

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

総括研究報告書

間脳下垂体機能障害に関する研究

研究代表者

有馬 寛 国立大学法人東海国立大学機構・名古屋大学大学院医学系研究科・糖尿病・内分泌内科学・教授

研究分担者

山田 正信 群馬大学・大学院医学系研究科・教授
田原 重志 日本医科大学・医学部・教授
大月 道夫 東京女子医科大学・医学部・教授
蔭山 和則 弘前大学・大学院医学系研究科・准教授
水野 晴夫 藤田医科大学・医学部・小児内分泌学・教授
西山 充 高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
槇田 紀子 東京大学・医学部附属病院・准教授
高橋 裕 奈良県立医科大学・医学部・教授
菅原 明 東北大学・大学院医学系研究科・教授
梶村 益久 藤田医科大学・医学部・教授
井野元 智恵 東海大学・医学部・講師
堀川 玲子 国立研究開発法人 国立成育医療研究センター・病院 小児内科系専門診療部・診療部長
杉野 法広 山口大学・大学院医学系研究科・教授
横山 徹爾 国立保健医療科学院・生涯健康研究部・部長
西岡 宏 虎の門病院・間脳下垂体外科・部長
松野 彰 国際医療福祉大学・医学部・脳神経外科統括主任教授
有安 宏之 地方独立行政法人 静岡県立病院機構 静岡県立総合病院・臨床診療部・部長
伊達木 澄人 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
山下 美保 浜松医科大学・国際化推進センター・特任講師
井下 尚子 森山記念病院・病理診断科・部長
内田 信一 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授
福岡 秀規 神戸大学・医学部附属病院・講師
向井 康祐 国立大学法人大阪大学・大学院医学系研究科・助教
高木 博史 名古屋市立大学・大学院医学研究科・講師
中里 雅光 宮崎大学・医学部・教授
高野 幸路 北里大学・医学部・准教授

研究協力者

堀口 和彦 群馬大学大学院医学系研究科・内分泌代謝内科学・助教
竹下彰 虎の門病院内分泌代謝科・部長
高見澤哲也 佐久総合病院糖尿病・内分泌内科
山田早耶香 群馬大学大学院医学系研究科・内分泌代謝内科学
近藤友里 群馬大学大学院医学系研究科・内分泌代謝内科学
岩間 信太郎 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院・糖尿病・内分泌内科・講師
萩原 大輔 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学医学部附属病院・糖尿病・内分泌内科・病院講師
宮田 崇 国立大学法人東海国立大学機構名古屋大学・大学院医学系研究科・糖尿病・内分泌内科学・特任助教
服部 裕次郎 日本医科大学・大学院医学研究科・解剖学神経生物学分野・講師（脳神経外科兼務）
石坂 栄太郎 日本医科大学・医学部・助教
鈴木 幸二 独立行政法人国立病院機構 横浜医療センター・脳神経外科・医員

大山 健一 国際医療福祉大学・医学部・教授
岡田 満夫 虎ノ門病院・間脳下垂体外科・医長
福原 紀章 虎ノ門病院・間脳下垂体外科・医員

研究要旨

疾患を ACTH 分泌異常症・GH 分泌異常症(成人)・GH 分泌異常症(小児)・TSH 分泌異常症・PRL 分泌異常症・ゴナドトロピン分泌異常症・バソプレシン分泌異常症および腎性尿崩症・偶発的下垂体腫瘍・自己免疫性視床下部下垂体炎に分類し、それぞれの疾患の診療における問題点を抽出してクリニカルクエスチョン (CQ) として設定した。そしてエビデンスを検証後に、CQ に対する推奨の強さを決定した。診断と治療の手引きに関しては改定作業を行った。また、各種疾患のレジストリを構築して患者登録を行った。

A. 研究目的

間脳下垂体疾患の診療に資する診断ガイドラインを策定するとともに、新たなエビデンスを創出につながる各種疾患レジストリを構築して患者登録を行う。

B. 研究方法

＜クリニカルクエスチョン、推奨、および解説文の策定＞

疾患を ACTH 分泌異常症・GH 分泌異常症(成人)・GH 分泌異常症(小児)症・TSH 分泌異常症・PRL 分泌異常・ゴナドトロピン分泌異常症・バソプレシン分泌異常症および腎性尿崩症・偶発的下垂体腫瘍・自己免疫性視床下部下垂体炎に分類し、それぞれの疾患を担当するチームにおいて最新の文献や諸外国の診療ガイドラインを参考にして各種疾患の診療における問題点を抽出してクリニカルクエスチョン (CQ) として設定する。そしてエビデンスを検証後に、CQ に対する推奨の強さを研究者全員の投票により決定する。さらに、各疾患を担当するチームリーダーおよび分担者がそれぞれの疾患の CQ に対する推奨文を作成する。

＜診断と治療の手引きの改定＞

2019年に発表した各種疾患の診断と治療の手引きを更新する。

＜レジストリの策定および患者登録＞

各種疾患のレジストリを構築し、患者登録を行う。

(倫理面への配慮)

特記すべきことなし。

C. 研究結果

＜クリニカルクエスチョン、推奨、および解説文の策定＞

間脳下垂体疾患および腎性尿崩症18疾患 (ACTH分泌低下症・クッシング病・GH分泌不全症・先端巨大症・TSH分泌低下症・下垂体性TSH産生腫瘍・ゴナドトロピン分泌低下症・下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍・中枢性尿崩症・SIADH・高プロラクチン血症・自己免疫性視床下部下垂体炎・IgG4関連下垂体炎・偶発的下垂体腫瘍・小児ゴナドトロピン分泌低下症・成長ホルモン分泌不全性低身長症・中枢性思春期早発症・先天性腎性尿崩症) において、担当チームがクリニカルクエスチョンを立案し、本研究班の班員を中心に構成される診療ガイドライン作成委員全体で十分に討議した後に、各疾患あたり1-3個のクリニカルクエスチョンを設定した。

クリニカルクエスチョンに対する推奨を決定するために、日本医学図書館協会に文献検索を依頼し、抽出された論文のシステマティックレビューを行うことで、各クリニカルクエスチョンにおける総体としてのエビデンスの質を決定した。

上記の作業によって得られた結果をもとに、エビデンス総体の評価、益と害のバランスおよび保険適応などを考慮した上で推奨の強さを決定し、各担当医員がクリニカルクエスチョンに対する推奨文の草案を作成した。診療ガイドライン作成委員全体で

の十分に討議した後に、推奨の強さを投票で決定し解説文を完成させた。

このクリニカルクエスチョン、推奨および解説文は、後述する診断と治療の手引き(令和4年度改訂)と合わせて「間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023年版」とし、外部評価委員会による外部評価および日本医療機能評価機構によるMinds準拠ガイドライン公開前評価を受けた。本診療ガイドラインは、日本内分泌学会の承認を得た後に公表される予定である。

<診断と治療の手引きの改定>

2019年に発表した19疾患(先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、高プロラクチン血症、中枢性尿崩症、SIADH、先天性腎性尿崩症、下垂体性ゴナドトロピン産生腫瘍、中枢性思春期早発症、下垂体性TSH産生腫瘍、成長ホルモン分泌低下性低身長、成長ホルモン分泌低下症の小児期から成人期への移行、成人成長ホルモン分泌低下症、ACTH分泌低下症、プロラクチン分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH分泌低下症、偶発的下垂体腫瘍、自己免疫性視床下部下垂体炎、IgG4関連下垂体炎)の診断と治療の手引きについて改訂作業を行った。特に「下垂体腺腫」の病理組織名称が「下垂体神経内分泌腫瘍」と変更になったことから、今回の改定作業において「下垂体腺腫」の記載をどのように扱うかが議論となったが、最終的には「下垂体腫瘍(腺腫)」の記載に統一した。そして、外部評価委員会や患者会の意見を踏まえて一部修正した後に、日本内分泌学会に提出し、同学会の承認を待つこととなった。

<レジストリの策定および患者登録>

間脳下垂体機能障害および先天性腎性尿崩症および関連疾患(先端巨大症・クッシング病・高プロラクチン血症・中枢性尿崩症・SIADH・先天性腎性尿崩症・下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍・下垂体TSH産生腫瘍・下垂体前葉機能低下症・偶発的下垂

体腫瘍・リンパ球性汎下垂体炎・リンパ球性下垂体前葉炎・リンパ球性漏斗下垂体後葉炎・IgG4関連下垂体炎・免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能障害・高Na血症・浸透圧性脱髄症候群・成長ホルモン分泌不全性低身長症・小児ゴナドトロピン分泌低下症・先天性複合型下垂体機能低下症)において、難病プラットフォームの雛型を用いて各疾患のレジストリを策定し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た上で、登録を開始した。

2023年3月末時点で160例の患者が登録され、疾患毎では先端巨大症 22例・クッシング病 16例・高プロラクチン血症 14例・中枢性尿崩症 26例・SIADH 2例・先天性腎性尿崩症 1例・下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍 1例・下垂体TSH産生腫瘍 2例・下垂体前葉機能低下症 73例・偶発的下垂体腫瘍 8例・リンパ球性汎下垂体炎 1例・リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 1例・IgG4関連下垂体炎 4例・免疫チェックポイント阻害薬関連下垂体機能障害 12例・高Na血症 1例・小児ゴナドトロピン分泌低下症 2例がレジストリに登録された。

D. 考察

間脳下垂体疾患の診療に資するガイドラインを策定した。日本内分泌学会による承認された後にはこのガイドラインを診療の場に広く普及させる予定である。また、患者レジストリを構築し、患者登録を進めた。将来的にはこのレジストリを用いて臨床研究を行い、新たなエビデンスの抽出に繋げる。

E. 結論

間脳下垂体疾患および腎性尿崩症の診療ガイドラインの策定・改訂を行うとともに、患者レジストリを構築して患者登録を進めた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙 4 参照

2. 学会発表

総括研究報告書（分担研究報告書）参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし