

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）

分担研究報告書

ACTH 分泌異常症に関する研究

研究分担者

沖 隆 浜松医科大学地域家庭医療学 特任教授

柳瀬 敏彦 福岡大学医学部糖尿病・内分泌内科 教授

岩崎 泰正 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 教授

菅原 明 東北大学医学系研究科保健学専攻臨床検査医科学講座分子内分泌学分野 教授

蔭山 和則 弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座 准教授

研究要旨

クッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準の問題点を明らかにし、改定案を作成した。重症度分類の改訂も含めて、さらなる検討を行う予定である。

A．研究目的

現在用いられている平成 24 年度作成のクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を見直し、その後得られた知見や関連疾患との整合性について検討する。

B．研究方法

現行のクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を再検討する。各基準の 1．主要項目における主症候、検査所見（スクリーニング検査・確定検査を含む）の内容につき、追記や表現について要検討な項目について、抽出を行った。

C．研究結果

現行診断基準中の要検討箇所について列挙する。

クッシング病診断基準

- (1) 主症候(力)発育遅延については、発育全般を指すわけではないので適切ではない。
- (2) 欧米で施行されている診断基準についても一部照会が必要である。
- (3) デスモプレシン静注製剤は、検査薬として保険適用となっていないため、説明書きが必要である。
- (4) 画像検査について、微小下垂体腺腫を検出するための記載が必要である。
- (5) 現在では、下垂体静脈洞サンプリング以外に海綿静脈洞サンプリングが施行されている場合もあり、記載が必要である。

ACTH 分泌低下症診断基準

- (1) 機能検査において、ACTH 試験に 2 種

類あるため、間違いないように記載が必要である。

(2) 副腎皮質機能低下症の診断基準との整合性について検討が必要である。

(3) ACTH 分泌低下を来す薬剤について検討が必要である。

D . 考案

指摘列挙した項目は、近年の関連疾患の診断基準や近年の新しい知見に照らし合わせて、改訂が必要な項目と考えられる。今後、修正案を作成しブラッシュアップを行う必要があると考えられる。

E . 結論

これまでのクッシング病および ACTH 分泌低下症の診断基準を、前回改訂後得られた成果やエビデンスを加えて、多くの医療者に理解しやすく改訂する必要がある。

F . 健康危険情報

略

G . 研究発表

1. 論文発表

Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, Kawate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichijo T. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. *Endocr J.* 2018 Mar 23. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0456.

Akehi Y, Hashimoto Y, Meren J, Tanabe M, Nomiyama T, Yanase T. Postpartum hypothalamic adrenal insufficiency with remission: A rare case. *Endocrine J* 64(2): 157-162, 2017

Koga M, Fukuda T, Murase K, Motonaga R, Tanabe M, Nomiyama T, Katsuta T, Inoue T, Hayashi H, Nabeshima K, Yanase T. A Rare Case of Thyrotoxic Periodic Paralysis Caused by TSH-Secreting Pituitary Adenoma: Case Report and Review of the Literature. *J Endocrinol Thyroid Res* 1(1): 1-5, 2017

Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J.* 63(9):765-784, 2016

Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiyama T, Yanase T Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line. *PLOS ONE* 11(10): e0164131, 2016

Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Shimizu K, Noro E, Iwasaki Y, Fujiwara K, Yokoyama A, Sugawara A. Role of NeuroD1 on the negative regulation of Pomc expression by glucocorticoid. *PLoS One.* 2017; 12: e0175435. doi: 10.1371/journal.pone.0175435. eCollection 2017.

Parvin R, Noro E, Saito-Hakoda A, Shimada H, Suzuki S, Shimizu K, Miyachi H, Yokoyama A, Sugawara A. Inhibitory Effects of a novel PPAR- γ agonist MEKT1 on Pomc expression/ACTH secretion in AtT20 cells. *PPAR Res.* 2018; 2018: Article ID 5346272. doi.org/10.1155/2018/5346272.

Ohara N, Kaneko M, Kuriyama H, Sato K, Katakami H, Oki Y, Kaneko K, Kamoi K Isolated Adrenocorticotropin Deficiency Concomitant with Graves' Disease: A Case Report and Literature Review. *Intern Med* 55:2649-2658, 2016

Tajima-Shirasaki N, Ishii KA, Takayama H, Shirasaki T, Iwama H, Chikamoto K, Saito Y, Iwasaki Y, et al. Eicosapentaenoic acid down-regulates expression of the selenoprotein P gene by inhibiting SREBP-1c protein independently of the AMP-activated protein kinase pathway in H4IIEC3 hepatocytes. *J Biol Chem* 2017; 292: 10791-10800.

蔭山 和則 その ACTH は、本当に下垂体

から？ 総合診療 27： p1081, 2017

柳瀬敏彦、沖 隆、方波見卓行、大月道夫、
蔭山和則、田中知明、河手 久弥、田邊真紀
人、土井 賢 日本内分泌学会臨床重要課題
「潜在性クッシング症候群（下垂体性と副
腎）の診断基準の作成」副腎性サブクリニ
カルクッシング症候群 新診断基準の作成
と解説 日本内分泌学会雑誌 93(suppl):
1-18, 2017

岩崎泰正。下垂体におけるプロオピオメラ
ノコルチン遺伝子発現調節機構に関する研
究。日本下垂体研究会誌 4: 1-5, 2017

岩崎泰正。下垂体刺激試験の必要性とは？
特集：見逃しやすい内分泌疾患。総合診療
8. 331, 2017

沖 隆 クッシング病 内科治療 内分
泌・糖尿病・代謝内科 45:320, 2017

沖 隆 レクチャー 下垂体疾患 内分
泌 work-up 入門 Progress in Medicine
37:282, 2017

2. 学会発表

赤川美貴、西山充、岩崎泰正、他。浸潤性副
鼻腔真菌症により下垂体機能低下症をきた
した 1 例。第 90 回日本内分泌学会学術集
会。2017 年 4 月 20-22 日。京都市

西山充、岩崎泰正、他。クッシング症候群に
おける FGF21 分泌動態の解析。第 90 回日本
内分泌学会学術集会。2017 年 4 月 20-22 日。
京都市

中島勇魚、西山充、岩崎泰正、他。悪性褐色
細胞腫を発症した多発性内分泌腫瘍症 2 型
の 1 例。第 90 回日本内分泌学会学術集会。
2017 年 4 月 20-22 日。京都市

岩崎泰正、他。肝糖新生に關与する転写因
子 KLF15 の発現調節機構。第 90 回日本内分
泌学会学術集会。2017 年 4 月 20-22 日。京
都市

赤川美貴、西山充、岩崎泰正、他。AVS およ
び CYP11B2 染色が診断に有用であった PA の
2 例。第 27 回日本内分泌学会臨床内分
泌代謝 UPDATE。2017 年 11 月 24-25 日。神戸
市

山本博隆、西山充、岩崎泰正、他。術前薬物
療法により腫瘍縮小が得られた先端巨大症
の 1 例。第 27 回日本内分泌学会臨床内分
泌代謝 UPDATE。2017 年 11 月 24-25 日。神戸
市

北代亮太郎、天野絵梨、西山充、岩崎泰正、
他。献血後の低 Na 血症を契機に見つかった
ACTH 単独欠損症の 1 例。2017 年 11 月 24-
25 日。神戸市

沖 隆 局在診断困難な ACTH 依存性
Cushing 症候群の治療方針、第 27 回日本
間脳下垂体腫瘍学会、2017 年 2 月 24-25 日、
東京

沖 隆、機能性下垂体腺腫 Update、第 27 回
日本臨床内分泌代謝 Update, 2017 年 11 月
24-15 日、神戸市

Parvin R, Saito-Hakoda A, Shimada H, Noro E,
Suzuki S, Miyachi H, Yokoyama A, Sugawara A.
MEKT1, a novel PPAR-gamma agonist,
significantly suppressed Pomc
expression/ACTH secretion in AtT20 cells.
ENDO2018, 2018/3/17, Chicago

H . 知的財産権の出願・登録状況
特になし