

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

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

柳瀬 敏彦 福岡大学医学部糖尿病・内分泌内科 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たうえで改定案を作成し、日本内分泌学会に提出した。

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) 主症候のうち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) サブクリニカルクッシング病の説明をクッシング病に含める。

(3) 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。

(4) デスマ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。

(5) 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。

(6) 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。

(7) 治療法として、パシレオチド LAR が保険適用となったため記載する。

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) 近年、ACTH 低下症の原因として、免疫チェックポイント阻害薬が注目されており、記載が必要である。
- (4) 治療法を、具体的に記載する必要がある。

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、修正を行った。

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

該当なし

G. 研究発表

論文発表

1. 岩崎泰正. 無月経・乳汁漏出症候群 今日の治療指針2019年版 p786-787. 医学書院. 東京.
2. 岩崎泰正. 内分泌機能検査総論. 内分泌代謝専門医研修ガイドブック. p150-151. 診断と治療社. 東京.
3. Kageyama K, Sakihara S, Kameda W, Sugiyama A, Takayasu S, Terui K, Daimon M. Evaluation of growth hormone-releasing peptide-2 for diagnosis of thyrotropin-producing pituitary adenomas. 2018, 65, 1049-1054.
4. Yagi H, Kageyama K, Kinoshita N, Niioka K,

Yamagata S, Ito E, Daimon M. Relaxin-3 regulates corticotropin-releasing factor gene expression in cultured rat hypothalamic 4B cells. *Neurosci Lett* 2018, 692, 137-142.

5. Itoi K, Motoike I, Liu Y, Clokie S, Iwasaki Y, Uchida K, Sato T, Aguilera G. Genome-Wide Analysis of Glucocorticoid-Responsive Transcripts in the Hypothalamic Paraventricular Region of Male Rats. *Endocrinology*. 2019;160:38-54.
6. 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
7. 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* 65:383-393, 2018
8. Sasaki S, Matsushita A, Kuroda G, Nakamura HM, Oki Y, Suda T The Mechanism of Negative Transcriptional Regulation by Thyroid Hormone: Lessons From the Thyrotropin beta Subunit Gene. *Vitam Horm* 106:97-127, 2018
9. 次田誠、岩崎泰正.腎性尿崩症.内分泌症候群 I.p200-203.2018年.日本臨床社.
10. 綿貫裕、岩崎泰正.ゴナドトロピン産生腫瘍.内分泌症候群 I.p135-138.2018年.日本臨床社
11. 柿沢 圭亮, 沖 隆 【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】 視床下部・下垂体 下垂体機能低下症 Simmonds病. 日本臨床 別冊:42-46, 2018
12. 柿沢 圭亮, 沖 隆 【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】 副腎 その他先天性 CBG 欠損症. 日本臨床 別冊:254-256, 2018

学会発表

13. 蔭山 和則, 八木 弘子, 木下 敬子, 伊藤 悦朗, 大門 眞: Relaxin-3 による視床下部 4B 細胞における *Crf* 遺伝子発現調節機構の検討. 第 45 回日本神経内分泌学会, 東京, 2018
14. 蔭山 和則, 大門 眞: シンポジウム下垂体腫瘍発症、増殖と機能分化のメカニズム. 第 28 回臨床内分泌代謝 Update, 福岡, 2018
岩崎泰正. 低ナトリウム血症の病態と治療. 体液・内分泌緊急症 Update. 日本内分泌学会第 28 回臨床内分泌代謝 Update. 2018 年 11 月 2-3 日. 福岡市.
岩崎泰正. 水代謝の基礎と臨床. ランチョンセミナー. 第 29 回間脳下垂体腫瘍学会. 2019 年 2 月 22 日. 大阪市.
中谷優、西山充、近江訓子、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、小飼貴彦、菱沼昭、藤本新平、寺田典生. 新規遺伝子変異によると思われる Bartter 症候群 3 型の 1 例. 第 91 回日本内分泌学会学術総会. 2018 年 4 月 26-28 日、宮崎市.
綿貫裕、西山充、岩崎泰正、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生. クッシング症候群における GDF15 分泌動態の解析. 第 91 回日本内分泌学会学術総会. 2018 年 4 月 26-28 日、宮崎市.
北代晶帆、天野絵梨、西山充、中山修一、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生. 不妊を契機に診断された低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の一例. 第 29 回日本内分泌学会臨床内分泌代謝 Update. 2018 年 11 月 2-3 日. 福岡市.
15. レハナ パービン、野呂英理香、箱田明子、島田洋樹、鈴木 歩、清水恭子、宮地弘幸、横山敦、菅原 明. 新規 PPAR- γ アゴニスト MEKT1 は AtT20 細胞における *Pomc* 発現 /ACTH 分泌を抑制する. 2018 年 4 月 21 日、第 35 回日本内分泌学会東北地方会、仙台
16. 高安 忍, 牧田 興志, 大川 雄太, 蔭山 和則, 沖 隆, 大門 眞 Big ACTH が確認された McCune-Albright 症候群の二症例. 第 45 回日本神経内分泌学会, 2018, 東京
17. 青島 美咲, 長山 浩士, 井口 文菜, 織笠 桜子, 沖 隆 下垂体機能低下症、尿崩症を呈した MTX 関連リンパ増殖性疾患の 1 例. 第 28 回日本間脳下垂体腫瘍学会学術集会, 2018, 浜松
18. 沖 隆 機能性下垂体腫瘍 Update Cushing 病. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 2018, 宮崎
19. 沖 隆 内分泌症候. 日本内分泌学会雑誌 94:601, 2018
20. 山下 美保, 大川 雄太, 柿沢 圭亮, 池谷 章, 岡田 満夫, 山田 正三, 沖 隆 先端巨大症における GHRP-2 刺激試験の有用性(第 2 報). 第 45 回日本神経内分泌学会, 2018, 東京
21. 大川 雄太, 池谷 章, 柿沢 圭亮, 山下 美保, 佐々木 茂, 沖 隆 当院で経験したニボルマブ関連下垂体炎 4 例の臨床的特徴. 日本内分泌学会雑誌 94:622, 2018
22. Nishiyama M, Nakayama S, Iwasaki Y, Fujimoto S, Terada Y. Glucocorticoid positively regulate Agouti-related protein gene. 20th European Congress of Endocrinology. 5, 19-22, 2018. Barcelona.
23. 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.
(Poster) ENDO2018, 2018, Chicago (Poster)
ENDO2018, 2018, Chicago

24.

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし