

厚生労働科学研究費補助金（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

蔭山和則	弘前大学大学院医学研究科・内分泌代謝内科学・准教授
西山充	高知大学・教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
菅原明	東北大学・大学院医学系研究科・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
田原重志	日本医科大学・医学部・准教授
松野彰	帝京大学・医学部・教授
井下尚子	地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター・東京都健康長寿医療センター研究所・病理診断科専門部長

研究要旨

ACTH 分泌異常症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、診断ガイドラインおよび疾患レジストリを作成した。また、難病プラットフォームの雛型を用いて、クッシング病及びACTH 分泌低下症のレジストリを作成し、京都大学医の倫理委員会の承認を得た。

A. 研究目的

ACTH分泌異常症の現行の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、診断ガイドラインおよび疾患レジストリを作成する。

B. 研究方法

最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、ACTH分泌異常症のCQを検討するとともに、レジストリの作成を行った。CQに関しては研究者全員で投票を行い、クッシング病およびACTH分泌低下症のCQを定めた。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

C. 研究結果

クッシング病及びACTH分泌低下症の3個のCQを定

めた。また、各疾患のレジストリを策定した。

D. 考察

今回の作業では、クッシング病及びACTH分泌低下症の診療ガイドラインの改訂に資するCQを定めることができた。また、新たなエビデンス創出に繋がる疾患レジストリを構築することができた。

E. 結論

ACTH分泌異常症のCQを定めるとともに、疾患レジストリを構築した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

## 1. 論文発表

Hagiwara R, Kageyama K, Niioka K, Takayasu S, Tasso M, Daimon M. Involvement of histone deacetylase 1/2 in adrenocorticotrophic hormone production and proliferation of corticotroph tumor AtT-20 cells. *Peptides*. 2021; 136:170441.

Kageyama K, Hagiwara R, Niioka K, Takayasu S, Daimon M. Differential effects of  $\beta$ -arrestin1 and  $\beta$ -arrestin2 on somatostatin receptors in murine AtT-20 corticotroph tumor cells. *Endocr J*. 2021; 68(2):163-170.

Takayasu S, Makita K, Kageyama K, Okawa Y, Oki Y, Yamagata S, Asari Y, Terui K, Daimon M. Presence of aberrant adrenocorticotrophic hormone precursors in two case of McCune-Albright syndrome. *Endocr J*. 2020; 67(3):353-359.

Marques P, Caimari F, Hernández-Ramírez LC, Collier D, Iacovazzo D, Ronaldson A, Magid K, Lim CT, Stals K, Ellard S, Grossman AB, Korbonits M (Matsuno A on behalf of the FIPA Consortium). Significant benefits of AIP testing and clinical screening in familial isolated and young-onset pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105(6):e2247-e2260.

Soga A, Fukuda I, Kobayashi S, Tahara S, Morita A, Sugihara H. Preoperative growth hormone (GH) peak values during a GH releasing peptide-2 test reflect the severity of

hypopituitarism and the postoperative recovery of GH secretion in patients with non-functioning pituitary adenomas. *Endocr J*. 2020; 67(2): 162-175.

Johannsson G, Gordon MB, Højby Rasmussen M, Håkonsson IH, Karges W, Sværke C, Tahara S, Takano K, Biller BMK. Once-weekly Somapacitan is Effective and Well Tolerated in Adults with GH Deficiency: A Randomized Phase 3 Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 150(4): e1358-e1376.

Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Pituitary surgery's epidemiology using a national inpatient database in Japan. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020; 162(6): 1317-1323.

Otsuka F, Takahashi Y, Tahara S, Ogawa Y, Højby Rasmussen M, Takano K. Similar safety and efficacy in previously treated adults with growth hormone deficiency randomized to once-weekly somapacitan or daily growth hormone. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020; 93(5): 620-628.

Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H. Accurate assessment of estrogen receptor profiles in non-functioning pituitary adenomas using RT-digital PCR and immunohistochemistry. *Life Sci*. 2020; 260: 118416.

Hattori Y, Ishii H, Tahara S, Morita A, Ozawa H. Quantitative expression data of human

estrogen receptor  $\alpha$  variants in non-functioning pituitary adenomas obtained by reverse transcription-digital polymerase chain reaction analysis. *Data Brief.* 2020; 33: 106452.

Ono M, Fukuda I, Soga A, Tahara S, Morita A, Sugihara H. A survey of pituitary incidentalomas underwent surgery, and a comparison of the clinical features and the surgical outcomes of non-functioning pituitary adenomas discovered incidentally or symptomatically. *Endocr J.* 2021; Jan 28.

Teramoto S, Tahara S, Kondo A, Morita A. Key Factors Related to Internal Carotid Artery Stenosis Associated with Pituitary Apoplexy. *World Neurosurg.* 2021; S1878-8750 (21) : 00186-8.

Shimatsu A, Nakamura A, Takahashi Y, Fujio S, Satoh F, Tahara S, Nishioka H, Takano K, Yamashita M, Arima H, Tominaga A, Tateishi S, Matsushita Y. Preoperative and long-term efficacy and safety of lanreotide autogel in patients with thyrotropin-secreting pituitary adenoma: a multicenter, single-arm, phase 3 study in Japan. *Endocr J.* 2021; Mar 11.

Hattori Y, Tahara S, Aso S, Matsui H, Fushimi K, Yasunaga H, Morita A. Effects of perioperative prophylactic steroid administration on complications after transsphenoidal pituitary surgery: a nationwide inpatient database study in Japan.

*Br J Anaesth.* (in press).

萩原 莉恵、蔭山 和則、佐藤 江里、高安 忍、田辺 壽太郎、照井 健、大門 眞 エストラジオール製剤内服中による高コルチゾール血症と CBG への影響 *日本内分泌学会雑誌* 2020; 96:Suppl 188-189.

菅原 明 クッシング症候群をどこまで調べるか (腎疾患コンサルテーション) *腎と透析* 2020; 89:661-663

菅原 明 情報伝達とホルモン。林 典夫、廣野治子編: *シンプル生化学* (改訂第7版) 南江堂 2020; 277-292

菅原 明 ホルモン受容体異常症。矢崎義雄編: *新臨床内科学* (第10版) 医学書院 2020; 959-962

菅原 明 視床下部一下垂体系機能検査。金井正光編: *臨床検査法提要* (改訂第35版) 金原出版 2020; 765-771

西山 充 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 検査値を読む *2020 内科* 125(4); 78

西山 充 プロラクチン (乳汁分泌ホルモン) 検査値を読む *2020 内科* 125(4); 979

西山 充 バソプレシン (抗利尿ホルモン) 検査値を読む *2020 内科* 125(4); 980

西山 充、岩崎泰正 プロラクチン (PRL) 臨床検査ガイド *2020* 347-350

西山 充、岩崎泰正 非機能性下垂体腺腫 内分泌腫瘍 第2版 *2020 日本臨床* 78(4); 140-145

西山 充 下垂体の発生 遺伝性甲状腺疾患のすべて 2021 18-25

西山 充 TSH の合成と分泌 遺伝性甲状腺疾患のすべて 2021 31-38

西山 充 下垂体機能検査 遺伝性甲状腺疾患のすべて 2021 53-60

松野 彰 下垂体腺腫 永井良三 総編 今日の診断指針第8版 医学書院 東京 2020; 577-579

松野 彰 下垂体腺腫 永井良三、大曲貴夫、神田善伸、倉林正彦、中村淳、藤尾圭志、水澤英洋 編 今日の疾患辞典～検査処方例つき カイ書林 東京 (in press)

田原 重志. 神経内視鏡でどこまで見える? D. 疾患-傍鞍部腫瘍 下垂体腺腫. CLINICAL NEUROSCIENCE 2020 38(4); 459-462, 中外医学社

田原 重志. 私の治療 下垂体腫瘍. 週間日本医事新報 2020 5012; 39-40, 日本医事新報社

田原 重志. III 間脳・下垂体腫瘍 7. 視床下部・下垂体腫瘍の臨床研究の現状と展望. 日本臨床 (増刊号) 内分泌腺腫瘍 (第2版) 2020; 237-243, 日本臨床社

服部 裕次郎、田原 重志. K 傍鞍部腫瘍 1 下垂体 MRI. 内分泌画像検査・診断マニュアル 2020; 69-71, 診断と治療社

## 2. 学会発表

蔭山 和則、沖 隆、大門 眞 教育講演: クッシング病の診断と治療の手引き: その解釈について 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 Web

西山 充 下垂体ラトケ嚢胞の病態と治療内分泌障害とステロイド治療の可能性 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 Web

樫尾 岳、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、福田 仁、上羽哲也、藤本新平、寺田典生 性腺機能低下症にて発症したラトケ嚢胞の1例 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 Web

門脇祐治、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、藤本新平、寺田典生 免疫チェックポイント阻害薬により下垂体機能低下症をきたした8症例の解析 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 Web

安田早佑里、西山 充、橋本大輔、岡崎瑞穂、田口崇文、岩崎泰正、杉本健樹、上羽哲也、藤本新平、寺田典生 視力障害にて発症した転移性下垂体腫瘍の1例 第93回日本内分泌学会学術総会 2020年7月 Web

Matsuno A. Consideration for difficult cases in neuroendoscopic surgery and open surgery for pituitary and parasellar lesion. The first Harbin Skull Base Neurosurgery Summit Forum and the Annual Meeting of the Skull Base Surgery Professional Committee of the Heilongjiang Medical Association 2020.9.29 (WEB)

松野 彰 怖くないよ 下垂体疾患の手術 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）間脳下垂体機能障害に関する調査研究班市民公開講座 2020.2.9（名古屋）

大山健一、川口愛、高屋義徳、朝見正宏、石川久、小野田恵介、松野彰 内視鏡下経鼻術後に嚢胞形成による視機能障害の悪化を認めた一例 日本脳神経 CI 学会 2020.1.24（岡山）

盛田幸司、江戸直樹、大山健一、松野彰、石川敏夫 先端巨大症にコルチゾール産生右副腎腺腫、膝粘液嚢胞腺腫、前縦隔腫瘍を併発、直腸癌・舌癌既往など多彩な腫瘍性病変を合併した1例 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会 2020.2.21（東京）

中里一郎、大山健一、川口愛、宇野健志、大井川秀聡、江戸直樹、盛田幸司、井野元智恵、長村義之、寺本明、松野彰 low GH acromegaly の一例 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会 2020.2.21（東京）

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第30回日本間脳下垂体腫瘍学会 2020.2.22（東京）

田島敏弘、石井智弘、横谷進、島津章、松野彰、濱崎祐子、村上信行、西美和、羽二生邦彦、堀川玲子、依藤亨、棚橋祐典、伊藤純子、高橋裕、高野幸路、望月貴博、長谷川奉延 Silver-Russell 症候群の GH 治療効果の検討 第93回日本内分泌学会学術総会 2020.7.20-8.31（浜松・WEB 開催）

棚橋祐典、伊藤純子、島津章、高野幸路、田島敏弘、羽二生邦彦、堀川玲子、松井克之、松野彰、村上信行、望月貴博、横谷進、依藤亨、石井智弘、長谷川奉延、伊藤善也 成長科学協会登録データを用いた Prader-Willi 症候群における成長ホルモン療法による疾患特異的身長および体重 SDS の変化 第93回日本内分泌学会学術総会 2020.7.20-8.31（浜松・WEB 開催）

山王直子、田原重志、大山健一、松野彰、森田明夫、寺本明 間脳下垂体疾患後の機能低下症—長期フォローアップの問題点 第93回日本内分泌学会学術総会 2020.7.20-8.31（浜松・WEB 開催）

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第93回日本内分泌学会学術総会 2020.7.20-8.31（浜松・WEB 開催）

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 第25回日本脳腫瘍の外科学会 2020.9.11-12（名古屋・ハイブリッド開催）

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第29回脳神経外科手術と機器学会 2020.9.29（横浜・ハイブリッド開催）

大山健一、中里一郎、川口愛、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に

対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技 第 29 回脳神経外科手術と機器学会 2020. 9. 29 (横浜・ハイブリッド開催)

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、展広智、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 日本脳神経外科学会第 79 回学術集会 2020. 10. 15-17 (岡山・ハイブリッド開催)

大山健一、中里一郎、廣畑倫生、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性下垂体腺腫に対する集学的治療における内視鏡下経鼻頭蓋底手術 第 32 回日本頭蓋底外科学会 2020. 10. 25 (福島)

大山健一、井上雄貴、中里一郎、高屋善徳、藤原廉、宇野健志、小野田恵介、寺本明、松野彰 難治性機能性下垂体腺腫に対する内視鏡下経鼻頭蓋底手術手技の有用性 第 27 回日本神経内視鏡学会 2020. 11. 5 (和歌山)

中里一郎、大山健一、江戸直樹、盛田幸司、石川敏夫、井野元智恵、長村義之、寺本明、松野彰 low GH acromegaly の一例 第 30 回臨床内分泌代謝 Update 2020. 11. 13-14 (東京 WEB)

大山健一、川口愛、高屋義徳、朝見正宏、石川久、笹島ゆう子、近藤福雄、松野彰 経鼻内視鏡下に生検術と視神経減圧を試みた小児視神経鞘膜腫の一例 第 48 回日本小児神経外科学会 2020. 11. 22-23 (松本)

田原重志 新たな薬物療法を考慮した先端巨大症に対する集学的治療 ―新型コロナウイルス感染拡大下における治療も含めて― 第 31 回一般社団

法人日本間脳下垂体腫瘍学会 2021 年 2 月 東京

福田いずみ、田原重志、杉原仁 先端巨大症―集学的治療におけるソマトスタチン誘導体の位置付け 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 8 月 浜松

田原重志、服部裕次郎、寺本紳一郎、名尾敬子、福田いずみ、杉原仁、井野元智恵、長村義之、寺本明、森田明夫 先端巨大症で発症し術後 Pasireotide と Pegvisomant の併用療法にてコントロールされた plurihormonal Pit-1 positive adenoma の一例 第 38 回日本脳腫瘍病理学会 2020 年 8 月 東京

田原重志、服部裕次郎、寺本紳一郎、鈴木幸二、石坂栄太郎、山王直子、寺本明、森田明夫 先端巨大症に対する新たな診断と治療の手引きに沿った長期治療成績 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会 2020 年 10 月 岡山

寺本紳一郎、田原重志、服部裕次郎、森田明夫 下垂体卒中において誘発される内頸動脈狭窄の予測因子の解明 一般社団法人日本脳神経外科学会第 79 回学術総会 2020 年 10 月 岡山

田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、曾我彬美、福田いずみ、杉原仁、寺本明、森田明夫 非機能性下垂体腺腫に対する術前 GHRP-2 試験は下垂体機能低下症の重症度と術後の GH 分泌の回復を反映する

第 27 回一般社団法人日本神経内視鏡学会 2020 年 11 月 和歌山

田原重志、服部裕次郎、石坂栄太郎、鈴木幸二、寺本紳一郎、福田いずみ、杉原仁、寺本明、森田明夫

自己免疫性下垂体炎に対する経鼻的生検術の実際  
第 31 回一般社団法人日本間脳下垂体腫瘍学会  
2021 年 2 月 東京

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得