

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

自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究

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・教授

研究分担者

高橋裕 奈良県立医科大学・医学部・教授

蔭山和則 弘前大学・大学院医学研究科・准教授

大月道夫 大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

梶村益久 藤田医科大学・医学部・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

研究協力者

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

高木博史 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・助教

研究要旨

自己免疫性視床下部下垂体炎のクリニカルクエスション（CQ）を定めるとともに、難病プラットフォームの雛型を用いて疾患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

自己免疫性視床下部下垂体炎のクリニカルクエスション（CQ）を定めるとともに、疾患レジストリを作成する。また、IgG4関連下垂体炎についても同様にCQを定めるとともに、疾患レジストリを作成する。

CQを決定する。また、難病プラットフォームの雛型を用いて、疾患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る。また、IgG4関連下垂体炎についても同様にCQを定めるとともに、疾患レジストリを作成する。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

B. 研究方法

自己免疫性視床下部下垂体炎を担当するチームリーダーおよび分担者が疾患のCQを数個ずつ定め、研究者全員の投票により、原則として各疾患3つの

C. 研究結果

自己免疫性視床下部下垂体炎について2つ、IgG4関連下垂体炎について3つのCQをそれぞれ決定した。

また、自己免疫性視床下部下垂体炎およびIgG4関連下垂体炎の疾患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。

#### D. 考察

今回の作業では、臨床的に重要と考えられるCQについて研究者全員の投票により策定した。また、レジストリ研究について倫理委員会より承認が得られたことから、今後の運用開始が可能となった。

#### E. 結論

2019年に刊行した「間脳下垂体機能御障害の診断と治療の手引き(平成30年度改訂)」を改訂するとともに、レジストリを活用して新たなエビデンスを創出する。

#### F. 健康危険情報

略

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Takagi H, Iwama S, Sugimura Y, Takahashi Y, Oki Y, Akamizu T, Arima H. Diagnosis and treatment of autoimmune and IgG4-related hypophysitis: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J*. 2020 Apr 28;67(4):373-378.

Kobayashi T, Iwama S, Yasuda Y, Okada N, Okuji T, Ito M, Onoue T, Goto M, Sugiyama M, Tsunekawa T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Yokota K, Hase T, Morise M, Hashimoto N, Ando M, Fujimoto Y, Hibi H, Sone M, Ando Y, Akiyama M, Hasegawa Y, Arima H. Pituitary dysfunction induced by immune

checkpoint inhibitors is associated with better overall survival in both malignant melanoma and non-small cell lung carcinoma: a prospective study. *J Immunother Cancer*. 2020 Jul;8(2):e000779.

Iwama S, Arima H. Anti-pituitary antibodies as a marker of autoimmunity in pituitary glands. *Endocr J*. 2020 Nov 28;67(11):1077-1083.

Kobayashi T, Iwama S, Sugiyama D, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Ito S, Sugiyama M, Onoue T, Takagi H, Hagiwara D, Ito Y, Suga H, Banno R, Nishikawa H, Arima H. Anti-pituitary antibodies and susceptible human leukocyte antigen alleles as predictive biomarkers for pituitary dysfunction induced by immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. in press.

Kobayashi S, Tanigawa J, Kondo H, Nabatame S, Maruoka A, Sho H, Tanikawa K, Inui R, Otsuki M, Shimomura I, Ozono K, Hashimoto K: Endocrinological Features of Hartsfield Syndrome in an Adult Patient With a Novel Mutation of FGFR1. *J Endocr Soc*. 2020 Apr 2;4(5):bvaa041.

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.

Takeda R, Demura M, Sugimura Y, Miyamori I, Konoshita T, Yamamoto H. Pregnancy-associated diabetes insipidus in Japan—a review based on quoting from the literatures reported during the period from 1982 to 2019. *Endocr J.* 2021 Mar 23. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0745.

Kume Y, Sakuma H, Sekine H, Sumikoshi M, Sugimura Y, Hosoya M. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis with positive anti-rabphilin-3A antibodies nine years post-onset of central diabetes insipidus. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2021;30(1):65-69.

Niri T, Horie I, Kawahara H, Ando T, Fukuhara N, Nishioka H, Inoshita N, Fujisawa H, Suzuki A, Sugimura Y, Abiru N, Kawakami A. A case of isolated hypothalamitis with a literature review and a comparison with autoimmune hypophysitis. *Endocr J.* 2021 Jan 28;68(1):119-127.

岩間信太郎、有馬寛 低ナトリウム血症と内分泌疾患 *日本内科学会雑誌* 109(4) 705-711 2020年4月

小林朋子、岩間信太郎、有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 *臨床消化器内科* 35(5) 506-510 2020年5月

岩間信太郎、有馬寛 下垂体の免疫関連有害事象 *医学のあゆみ* 276(8) 782-785 2021年2月

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) 978 2020年4月

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 2020年4月

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 2020年4月

西山充、岩崎泰正 プロラクチン (PRL) 臨床検査ガイド 347-350 2020年6月

西山充、岩崎泰正 非機能性下垂体腺腫 内分泌腫瘍 第2版 *日本臨床* 78(4) 140-145 2020年9月

西山充 下垂体の発生 遺伝性甲状腺疾患のすべて 18-25 2021年3月

西山充 TSH の合成と分泌 遺伝性甲状腺疾患のすべて 31-38 2021年3月

西山充 下垂体機能検査 遺伝性甲状腺疾患のすべて 53-60 2021年3月

大月道夫 プロラクチノーマ. 8 内分泌疾患. 今日の診断指針 第 8 版, 医学書院, 1154-1155, 2020

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.

## 2. 学会発表

Arima H. Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors. AOCE-SICEM 2020 (The 17th Asia-Oceania Congress of Endocrinology and the 8th Seoul International Congress of Endocrinology and Metabolism). 2020 年 10 月

有馬寛 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班の取り組み 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 7 月 Web

有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 7 月 Web

奥地剛之、岩間信太郎、伊藤雅晃、岡田則男、小林朋子、安田康紀、有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬による下垂体障害に関連する自己抗体の網羅的解析 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 7 月 Web

伊藤雅晃、小林朋子、奥地剛之、岩間信太郎、有馬寛 抗 PD-1 抗体による 1 型糖尿病と抗 CTLA-4 抗体による ACTH 分泌低下症を合併した一例 第 242 回日本内科学会東海地方会 2020 年 10 月 Web

岩間信太郎、有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の早期診断と予後 第 30 回臨床内分泌代謝 Update 2020 年 11 月 東京

有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬による内分泌障害の診断と治療 第 21 回日本内分泌学会近畿支部学術集 2020 年 11 月 大阪

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

榎尾岳、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 6 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 6 月 WEB

大月道夫 先端巨大症診療 Update. クリニカルアワー1 下垂体疾患の診断と治療. 第 93 回日本内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020 年 7 月

大月道夫 クッシング症候群の病態に関する研究.  
亀谷賞受賞講演. 第 24 回日本臨床内分泌病理学会  
学術総会, Web 開催, 2020 年 9 月

大月道夫 Keynote Lecture 内分泌内科医から見た  
頭蓋咽頭腫の内分泌障害. シンポジウム 11 内分泌  
機能からみた間脳下垂体腫瘍の内視鏡手術 (日本  
間脳下垂体腫瘍学会との合同シンポジウム). 第  
27 回日本神経内視鏡学会, 和歌山 (現地, Web 開催),  
2020 年 11 月

大月道夫 下垂体前葉機能低下症の治療の実際.  
臨床内分泌代謝入門 (ABC) 11. 第 30 回臨床内分泌  
代謝 Update, Web 開催, 2020 年 11 月

林令子, 玉田大介, 奥野陽亮, 村田雅彦, 向井康祐,  
北村哲宏, 福原淳範, 大月道夫, 下村伊一郎 続発  
性副腎不全患者におけるグルココルチコイド補充  
は血中アディポネクチン濃度を上昇させる. 第 93  
回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020 年 7 月

押野悟, 齋藤洋一, 向井康祐, 大月道夫, 梅原徹,  
木下学, 貴島晴彦 神経学的には無症候だが内分泌  
障害を来たす下垂体腺腫. 第 93 回内分泌学会学  
術総会, Web 開催, 2020 年 7 月

今田侑, 藤田真吾, 宮下和幸, 西澤均, 小澤純二,  
前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭, 下村伊一郎 ヒド  
ロコルチゾン補充により低ナトリウム血症の改善  
を認めた ADH 抑制不足高齢患者の一例. 第 93 回内  
分泌学会学術総会, Web 開催, 2020 年 7 月

竹本有里, 早川友朗, 三浦慎平, 中川智義, 向井康  
祐, 宮下和幸, 西澤均, 小澤純二, 前田法一, 大月  
道夫, 松岡孝昭, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎 下

垂体腺腫との鑑別に難渋した肥厚性硬膜炎の 1 例.  
第 93 回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020 年 7  
月

川田哲史, 向井康祐, 石橋千咲, 宮下和幸, 西澤均,  
小澤純二, 前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭, 下村伊  
一郎 初期治療に良好な反応性を認めるも IgE 著  
明高値が遷延した IgG4 関連下垂体炎の一例. 第 93  
回内分泌学会学術総会, Web 開催, 2020 年 7 月

齋藤匠, 畑雅久, 向井康祐, 佐伯絢, 宮下和幸, 西  
澤均, 小澤純二, 前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭,  
下村伊一郎 短期間にニボルマブで甲状腺機能異  
常、下垂体機能低下症、1 型糖尿病を発症した 1 例.  
第 57 回日本糖尿病学会近畿地方会, Web 開催, 2020  
年 10 月

大本真由, 戸川有里, 向井康祐, 早川友朗, 宮下和  
幸, 西澤均, 小澤純二, 前田法一, 大月道夫, 松岡  
孝昭, 下村伊一郎 フルニエ壊疽とケトーシスを  
契機に診断された Cushing 病による二次性糖尿病.  
第 57 回日本糖尿病学会近畿地方会, Web 開催, 2020  
年 10 月

三好陽子, 清水千佳子, 大月道夫, 高橋裕, 依藤享,  
位田忍, 赤水尚史, 大藺恵一 小児・AYA 世代がん  
患者の内分泌診療における移行期医療の現状調査.  
第 21 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, Web 開  
催, 2020 年 11 月

佐々木まゆ奈, 向井康祐, 河中聡之, 大瀬尚子, 仁  
木暁子, 宮下和幸, 西澤均, 小澤純二, 前田法一,  
松岡孝昭, 大月道夫, 下村伊一郎 発症 5 年後に局  
在診断に至った異所性 ACTH 症候群の 1 例. 第 30 回  
臨床内分泌代謝 Update, Web 開催, 2020 年 11 月

押野悟, 齋藤洋一, 木下学, 向井康祐, 大月道夫, 貴島晴彦 副腎機能低下を合併する非機能性下垂体腺腫の特徴. 第 31 回日本間脳下垂体腫瘍学会, Web 開催, 2021 年 2 月

藤井浩平, 向井康祐, 木下学, 大月道夫, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎 ランレオチド投与後の GH・IGF-1 低下と下垂体腫瘍サイズの縮小に乖離を認めた先端巨大症の 1 例. 第 31 回日本間脳下垂体腫瘍学会, Web 開催, 2021 年 2 月

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

竹中徳子, 松尾悠志, 加藤大也, 澤井喜邦, 伊藤瑞規, 梶村益久 下垂体炎により右動眼神経麻痺をきたした 1 例 第 30 回臨床内分泌代謝 東京 2020 年 11 月

在原善英, 桜井華奈子, 新妻さつき, 佐藤良太, 山田正三, 井下尚子, 藤沢治樹, 鈴木敦詞, 梶村益久 中枢性尿崩症の原因と抗 rabphilin-3A 抗体 第 93 回日本内分泌学会学術総会 Web 開催 2020 年 4 月

菱田藍, 江端千尋, 池田達也, 福田真紀, 鈴木敦詞, 藤沢治樹, 岩田純, 梶村益久, 菅野尚 再燃を認めた抗ラブフィリン 3A 抗体陽性のリンパ球性汎下垂体炎の 1 例 第 93 回日本内分泌学会学術総会 Web 開催 2020 年 4 月

#### 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