

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 公立大学法人名古屋市立大学大学院医学研究科・消化器・代謝内科学・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

研究要旨

自己免疫性視床下部下垂体炎の各クリニカルクエスション(CQ)に対する推奨文を作成するとともに

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)に対する推奨文を作成するとともに、疾患レジストリに患者を登録した。また、IgG4関連下垂体炎についても同様にCQに対する推奨文を作成するとともに、疾患レジストリに症例を登録した。

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

に、疾患のレジストリに患者を登録した。

リーダーおよび分担者が疾患のCQに対する推奨文を作成し、研究者全員の投票により、推奨分と推奨の強さを決定する。また、難病プラットフォームの疾患レジストリに症例を登録する。また、IgG4関連下垂体炎についても同様にCQに対する推奨文を作成し、疾患レジストリに患者を登録する。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし

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に対する推奨文をそれぞれ作成した。また、自己免疫性視床下部下垂体炎およびIgG4関連下垂体炎の症例を疾患レジストリに登録した。

D. 考察

今回の作業では、各CQに対する推奨文策定し、研究者全員の投票により推奨の強さを決定した。また、レジストリ研究については、症例を実際に疾患レジストリに登録し、運用が開始された。

E. 結論

2019年に刊行した「間脳下垂体機能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

Iwama S, Kobayashi T, Arima H. Clinical Characteristics, Management, and Potential Biomarkers of Endocrine Dysfunction Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2021;36(2):312-321.

Yasuda Y, Iwama S, Sugiyama D, Okuji T, Kobayashi T, Ito M, Okada N, Enomoto A, Ito S, Yan Y, Sugiyama M, Onoue T, Tsunekawa T, Ito Y, Takagi H, Hagiwara D, Goto M, Suga H, Banno R, Takahashi M, Nishikawa H, Arima H.

CD4+ T cells are essential for the development of destructive thyroiditis induced by anti-PD-1 antibody in thyroglobulin-immunized mice. *Sci Transl Med*. 2021;13(593):eabb7495.

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*. 2021;9(5):e002493.

Iwama S, Kobayashi T, Yasuda Y, Okuji T, Ito M, Ando M, Zhou X, Yamagami A, Onoue T, Kawaguchi Y, Miyata T, Sugiyama M, Takagi H, Hagiwara D, Suga H, Banno R, Hase T, Morise M, Wakahara K, Yokota K, Kato M, Nishio N, Tanaka C, Miyata K, Ogura A, Ito T, Sawada T, Shimokata T, Niimi K, Ohka F, Ishigami M, Gotoh M, Hashimoto N, Saito R, Kiyoi H, Kajiyama H, Ando Y, Hibi H, Sone M, Akiyama M, Kodera Y, Arima H. Increased risk of thyroid dysfunction by PD-1 and CTLA-4 blockade in patients without thyroid autoantibodies at baseline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(4):e1620-e1630.

岩間信太郎、有馬寛 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-'22 総合医学社 487-494, 2021年9月

岩間信太郎、有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬の副作用としての内分泌疾患 日本医師会雑誌 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス 150(2), S144-S148 日本医師会 2021年10月

岩間信太郎、有馬寛 私の治療/免疫チェックポイント阻害薬による内分泌代謝異常 日本医事新報 10月4週号 45-46 日本医事新報社 2021年10月

岩間信太郎、有馬寛 中枢性尿崩症 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版 診断と治療社 260-264, 2021年12月

Kageyama K, Iwasaki Y, Watanuki Y, Niioka K, Daimon M. Differential effects of Fkbp4 and Fkbp5 on regulation of the *proopiomelanocortin* gene in murine AtT-20 corticotroph cells. Int J Mol Sci. 2021;22:5724.

Kageyama K, Iwasaki Y, Daimon M. Hypothalamic regulation of corticotropin-releasing factor under stress and stress resilience. Int J Mol Sci 2021;22:12242.

Yamagata S, Kageyama K, Usui T, Saito K, Takayasu S, Usutani M, Terui K, Daimon M. Identification of a homozygous c.1039C>T (p.R347C) variant in CYP17A1 in a 67-year-old female patient with partial 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. Endocr J 2022;69:115-120.

Takayasu S, Mizushiri S, Watanuki Y, Yamagata S, Usutani M, Nakada Y, Asari Y, Murasawa S, Kageyama K, Daimon M. Eosinophil counts can be a predictive marker of immune checkpoint inhibitor-induced secondary adrenal insufficiency: a retrospective cohort study. Sci Rep. 2022;12:1294.

池本裕実子、木寺えり子、蔭山和則 起立性調節障害を発症した先天性コルチコステロイド結合蛋白欠損症 日本小児科学会雑誌 2021;125:1708-1712.

蔭山和則、大門眞 クッシング病 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診断のエッセンス 日本医師会雑誌 2021;150:S81-3.

蔭山和則 無月経・乳汁漏出症候群. 今日の治療指針 医学書院 2021:817-8.

蔭山和則、大門眞 下垂体前葉機能低下症. 内科南江堂 2021;127:957-960.

蔭山和則、大門眞 クッシング病. 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針 総合医学社 2021:257-262.

蔭山和則、今村博司 ここが聞きたい! irAEマネジメントのポイント 副腎機能障害 GI Cancer Cutting Edge 2021;3:16-17.

蔭山和則、大門眞 subclinical Cushing病とsilent corticotroph adenoma. 下垂体疾患診療マニュアル 診断と治療社 2021:174-175.

蔭山和則 成長ホルモン (GH) 分泌不全症. 今日の治療指針 医学書院 2022:804-805.

Yohei Kume, Hiroko Sakuma, Hitomi Sekine, Makoto Sumikoshi, Yoshihisa Sugimura, and Mitsuaki Hosoya. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis with positive anti-rabphilin-3A antibodies nine years post-onset of central diabetes insipidus Clin Pediatr Endocrinol. 30(1):65-69, 2021

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. 68(1):119-127, 2021

梶村益久、片上秀喜 リンパ球性下垂体炎～前葉炎を中心に～ 下垂体疾患診療マニュアル改訂第3版 Page202-206, 2021年12月20日発行 診断と治療社

梶村益久 リンパ球性漏斗下垂体後葉炎 下垂体疾患診療マニュアル改訂第3版 Page 273-275 2021年12月20日 診断と治療社

梶村益久 内分泌疾患／間脳下垂体疾患 下垂体後葉疾患 リンパ球性下垂体炎 最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-22 page305-309 2021年9月25日 総合医学社

Nishiyama M, Karashima T, Iwasaki Y, Terada Y, Fujimoto S: Unilateral adrenalectomy partially improved hyperglycemia in a patient with primary bilateral macronodular

adrenal hyperplasia. **Diabetol Int** 12 (4), p480-484, 2021

西山 充：下垂体機能低下症. P286-292. 代謝・内分泌疾患 診療指針 2021-2022. 総合医学社 2021.

西山 充：CRH. P21-22. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2021.

西山 充：汎下垂体機能低下症. P193-197. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2021.

西山 充、岩崎泰正：本態性高ナトリウム血症. P270-272. 下垂体疾患診療マニュアル 改訂第3版. 診断と治療社 2021.

西山 充：中枢性尿崩症. 私の治療. 日本医事新報 5092, p42-43, 2021.

西山 充：抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH). 私の治療. 日本医事新報 5093, p43-44, 2021.

2. 学会発表

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下垂体障害 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月

奥地剛之、岩間信太郎、周キン、伊藤雅晃、小林朋子、安田康紀、有馬寛 イピリムマブ誘発下垂体炎発症者で高抗体価を示す自己抗体の同定 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月

岩間信太郎、有馬寛 抗 PD-1 抗体、抗 CTLA-4 抗体による下垂体機能低下症の病型とバイオマーカー 第 47 回日本神経内分泌学会学術集会 2021 年 10 月

岩間信太郎、有馬寛 免疫チェックポイント阻害薬関連内分泌 irAEs のバイオマーカーと発症機序 第 31 回臨床内分泌代謝 Update 2021 年 11 月

村澤真吾、川村悠祐、蔭山和則、臼谷真理、木下敬子、中田有紀、浅利ゆう子、綿貫裕、高安忍、大門 眞 原発性アルドステロン症術後の内分泌負荷試験検査についての検討 第 94 回日本内分泌学会学術総会 2021 年 4 月 Web

高安忍、臼谷真理、牧田興志、蔭山和則、大門眞 AtT-20 細胞において GPR30 シグナルは cAMP/PKA/NR4A 系を介して *Pomc* 転写を促進させる 第 94 回日本内分泌学会学術総会 2021 年 4 月 web 開催

村澤真吾、中村遼馬、臼谷真理、濱浦季穂、浅利ゆう子、綿貫裕、高安忍、蔭山和則、大門眞 Octreotide による PTHrP 産生抑制が示唆された NET の 1 例 第 31 回臨床内分泌代謝 Update 2021 年 11 月 web 開催

綿貫裕、浅利ゆう子、西村顕正、蔭山和則、黒瀬頭、大門眞 転移性脊椎腫瘍を契機に診断された甲状腺濾胞癌の一例 第 31 回臨床内分泌代謝 Update 2021 年 11 月 web 開催

安田早佑里、岡崎瑞穂、西山 充、船越生吾、田口崇文、藤本新平、寺田典生：肝腫瘍として発見された副腎遺残腫瘍の 1 例。第 94 回日本内分泌学会学術総会。4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

天野絵梨、西山 充、船越生吾、安田早佑里、岡崎瑞穂、田口崇文、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 14 例の解析。第 94 回日本内分泌学会学

術総会。4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

岡崎瑞穂、西山 充、田口崇文、藤本新平、寺田典生：原発性アルドステロン症におけるエサキセレンの有用性について。第 94 回日本内分泌学会学術総会。4, 22-24, 2021. 高崎 (WEB)

門脇祐治、西山 充、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生：中枢性尿崩症にて発症した Langerhans 細胞組織球症の 1 例。第 21 回日本内分泌学会四国支部学術集会。9, 4, 2021. 高松 (WEB)

青山夏希、船越生吾、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、山田正三、藤本新平、寺田典生：下垂体生検にて診断された IgG4 関連下垂体炎の 1 例。第 21 回日本内分泌学会四国支部学術集会。9, 4, 2021. 高松 (WEB)

門脇祐治、西山 充、青山夏希、船越生吾、岡崎瑞穂、田口崇文、藤本新平、寺田典生：中枢性尿崩症にて発症した Langerhans 細胞組織球症の 1 例。第 31 回臨床内分泌代謝 Update. 11, 26-27, 2021. 大阪 (WEB)

青山夏希、船越生吾、西山 充、岡崎瑞穂、田口崇文、山田正三、藤本新平、寺田典生：下垂体生検にて診断された IgG4 関連下垂体炎の 1 例。第 31 回臨床内分泌代謝 Update. 11, 26-27, 2021. 大阪 (WEB)

西山 充：下垂体疾患の薬物治療について。間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 市民公開講座。2, 26, 2022. WEB 開催

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

該当なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他