

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
福岡秀規	神戸大学・医学部附属病院・講師
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	国際医療福祉大学・医学部・脳神経外科統括主任教授
井下尚子	森山記念病院・病理診断科・部長

研究要旨

ACTH 分泌異常症の診療ガイドラインを作成した。また、難病プラットフォームの雛型を用いて作成した各疾患のレジストリに患者登録を行った。

A. 研究目的

ACTH分泌異常症の診療に資する診療ガイドラインを作成するとともに疾患レジストリへの患者登録を進める。

B. 研究方法

ACTH分泌異常症の診療ガイドラインを作成するとともに、レジストリへの患者登録を行う。

（倫理面への配慮）

特記すべきことなし。

C. 研究結果

ACTH分泌異常症の診療ガイドラインを作成し、Minds事務局および外部委員の評価を受けた後に日本内分泌学会に提出した。また、各疾患のレジストリに患者登録を行った。

D. 考察

クッシング病及びACTH分泌低下症の診療ガイドラインの診療に資する診療ガイドラインを作成することができた。また、新たなエビデンス創出に繋がる疾患レジストリの拡充に向け、患者登録を行うことができた。

副腎不全カードをホームページで公開した。

E. 結論

ACTH分泌異常症の診療ガイドラインを作成するとともに、各疾患レジストリへの患者登録を行った。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Takayasu S, Kageyama K, Daimon M. Advances in molecular pathophysiology and target therapy for Cushing' s disease.

Cancers.2023;15:496.

Kageyama K, Nemoto T. Editorial: molecular mechanisms underlying stress response and resilience. Int J Mol Sci.2022;23:9007.

Kageyama K, Iwasaki Y, Watanuki Y, Murasawa S, Niioka K, Tasso M, Kosugi A, Daimon M. Growth differentiation factor-15 modulates adrenocorticotrophic hormone synthesis in murine AtT-20 corticotroph cells.

Peptides.2022;155:170841.

Hagiwara R, Kageyama K, Iwasaki Y, Niioka K, Daimon M. Effects of tubastatin A on adrenocorticotrophic hormone synthesis and proliferation of AtT-20 corticotroph tumor cells. Endocr J.2022;69:1053-1060.

Tahara S, Hattori Y, Suzuki K, Ishisaka E, Teramoto S, Morita A. An Overview of Pituitary Incidentalomas: Diagnosis, Clinical Features, and Management. Cancers (Basel).2022;14:4324.

Osamura RY, Inomoto C, Tahara S, Oyama KI, Matsuno A, Teramoto A. Pathology of Crooke Cells in the Human Pituitaries: A Timely Review. Appl Immunohistochem Mol Morphol.2022; Epub ahead of print. PMID: 36251979.

Fukuhara N, Nishiyama M, Iwasaki Y. Update in pathogenesis, diagnosis, and therapy of prolactinoma. Cancers.2022;14:3604.

Nishiyama M, Iwasaki Y, Makino S. Animal models of Cushing' s syndrome.

Endocrinology.2022;163: bqac173.

Nishiyama M, Iwasaki Y, Nakayama S, Okazaki M, Taguchi T, Tsuda M, Makino S, Fujimoto S, Terada Y. Tissue-Specific Regulation of 11 β Hydroxysteroid Dehydrogenase Type-1 mRNA Expressions in Cushing' s Syndrome Mouse Model. Steroids.2022;183:109021.

Kadowaki Y, Nishiyama M, Nakamura M, Morisaka H, Fujimoto S, Terada Y, Kojima K. Adult-onset Langerhans cell histiocytosis changing CNS lesion from pituitary to suprasellar extension. Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Report.2022;22-0232.

Araki T, Kameda H, Yamamoto M, Tateno T, Iwasaki Y, Yu R, Chik C, Hashmi H, Radulescu A, Burmeister LA, Fukuoka H. The Impact of Multicultural Interfacility Video Case Conference: A Novel Education Model After the COVID Pandemic. J Endocr Soc. 2023;7:bvad023.

Fujita Y, Kamitani F, Yamamoto M, Fukuoka H, Hirota Y, Nishiyama N, Goda N, Okada Y, Inaba Y, Nakajima H, Kurematsu Y, Kanie K, Shichi H, Urai S, Suzuki M, Yamamoto N, Bando H, Iguchi G, Suto H, Funakoshi Y, Kiyota N, Takahashi Y, Ogawa W. Combined Hypophysitis and Type 1 Diabetes Mellitus Related to Immune Checkpoint Inhibitors. J Endocr Soc. 2023;7:bvad002.

Inoue E, Uno R, Kanzawa M, Okamura Y, Okada K, Kanda T, Fukuoka H, Shigemura K, Nakamura Y, Fujisawa M, Ogawa W, Itoh T. Adrenocortical adenoma arising from adreno-hepatic fusion: A pitfall for an

- overdiagnosis. *Pathol Int.* 2023;73:61-63.
- Bando H, Kanie K, Yamamoto M, Fukuoka H. High Cortisol Concentration Without Cushingoid Appearance. *Am J Med.* 2023;136:e43-e44.
- Bando H, Yamamoto M, Takahashi M, Kanie K, Sasaki Y, Oi Y, Tomofuji S, Hozumi K, Nishikage S, Urai S, Yamamoto N, Suzuki M, Shichi H, Iguchi G, Fukuoka H, Ogawa W. Survey of glucocorticoid dose escalation in patients with adrenal insufficiency during the peri-COVID-19 vaccination period. *Endocr J.* 2023;70:89-95.
- Harada T, Uozumi Y, Fukuoka H, Miyake S, Yamamoto D, Okamura Y, Ishii T, Tatsumi S, Mizobe T, Aihara H, Tanaka K, Kohmura E, Sasayama T; Kobe University SAH study collaborators. The impact of hormonal dynamics and serum sodium fluctuations on symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurosci.* 2022;103:131-140.
- Yoshimura K, Yamamoto M, Inoue T, Fukuoka H, Iida K, Ogawa W. Coexistence of growth hormone, adrenocorticotrophic hormone, and testosterone deficiency associated with coronavirus disease 2019: a case followed up for 15 months. *Endocr J.* 2022;69(11):1335-1342.
- Shichi H, Fukuoka H, Kanzawa M, Yamamoto M, Yamamoto N, Suzuki M, Urai S, Matsumoto R, Kanie K, Fujita Y, Bando H, Iguchi G, Inoshita N, Yamada S, Takahashi Y, Ogawa W. Responsiveness to DDAVP in Cushing's disease is associated with USP8 mutations through enhancing AVPR1B promoter activity. *Pituitary.* 2022;25:496-507.
- Bando H, Urai S, Kanie K, Sasaki Y, Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Camper SA. Novel genes and variants associated with congenital pituitary hormone deficiency in the era of next-generation sequencing. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1008306.
- Mizukoshi T, Fukuoka H, Takahashi Y. Immune checkpoint inhibitor-related hypophysitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2022;36:101668.
- Ito S, Hashimoto A, Yamaguchi K, Kawamura S, Myoen S, Ogawa M, Sato I, Minato T, Miyabe S, Nakazato A, Fujii K, Mochizuki M, Fujimori H, Tamai K, Niihori T, Aoki Y, Sugawara A, Sasano H, Shima H, Yasuda J. A novel 8.57-kb deletion of the upstream region of PRKARIA in a family with Carney complex. *Mol Genet Genomic Med.* 2022;10:e1884.
- Inoshita N, Yoshimoto T, Takazawa Y, Fukuhara N, Okada M, Nishioka H, Yamada S. Immunohistochemical and ultrastructural review of six cases previously diagnosed as null cell PitNETs. *Brain Tumor Pathol.* 2023; doi: 10.1007/s10014-023-00462-9.
- 蔭山 和則 先端巨大症. 今日の治療指針 医学書院 2023:775-776.
- 蔭山 和則 下垂体性成長ホルモン分泌亢進症: 先端巨大症. 新薬と臨床 医学情報研究所 2022;71:91-95.
- 鈴木 幸二、田原 重志、服部 裕次郎、寺本 紳一郎、森田 明夫【高齢者の糖尿病・内分泌代謝疾

患マナージメント】年齢を考慮した非機能性下垂体腺腫のマナージメント. 糖尿病・内分泌代謝科 2022;55:292-300.

神澤 真紀, 福岡 秀規, 蟹江 慶太郎, 志智 大成, 坂東 弘教, 山本 雅昭, 山田 正三, 小川 渉, 伊藤 智雄 Corticotroph adenomaにおける腫瘍浸潤Tリンパ球とコルチゾールの関連. 日本内分泌学会雑誌2022;98 Suppl:34-37.

山本 直希, 福岡 秀規 Cushing病治療におけるパシレオチドの役割. 糖尿病・内分泌代謝科 2022;55:257-262.

2. 学会発表

蔭山 和則, 岩崎 泰正, 大門 眞 シンポジウム: ストレス反応とその緩和・解放を探求する神経内分泌学: ホットする脳神経ペプチドのはたらき「ストレス応答とその緩和における視床下部 CRF の統御機構について」 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 別府

蔭山 和則, 大門 眞 指定講演: クッシング病の治療の手引き: 薬物療法 第 32 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 11 月 東京

蔭山 和則, 高安 忍, 沖 隆, 大門 眞 指定講演: 副腎不全 update 「コルチゾール分泌量と分泌能についての評価 update」 第 34 回間脳・下垂体・副腎系研究会 2023 年 3 月 東京

蔭山 和則 市民公開講座: 下垂体機能低下症: ストレスに適応するためのホルモンが出ないと? 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 2023 年 2 月 Web

田原 重志, 亦野 文宏, 石坂 栄太郎, 築山 敦, 服部 裕次郎, 鈴木 幸二, 寺本 紳一郎, 寺本 明, 森田 明夫 シンポジウム: 内視鏡下経鼻的腫瘍摘出術における教育と指導の工夫 第 29 回日本神経内視鏡学会 2022 年 11 月 長野

田原 重志, 亦野 文宏, 服部 裕次郎, 石坂 栄太郎, 築山 敦, 鈴木 幸二, 寺本 紳一郎, 寺本 明, 森田 明夫 シンポジウム: 経鼻内視鏡手術合併症と対策. 第 27 回日本脳腫瘍の外科学会 2022 年 10 月 東京

田原 重志, 服部 裕次郎, 鈴木 幸二, 石坂 栄太郎, 村井 保夫, 亦野 文宏, 寺本 紳一郎, 寺本 明, 森田 明夫 Pituicytoma の臨床病理学的検討 第 81 回日本脳神経外科学会学術総会 2022 年 09 月 神奈川

西山 充 下垂体機能低下症の治療 (教育講演) 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 別府

西山 充 クッシング病の診断 (クリニカルアワー) 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 別府

西山 充 下垂体疾患の薬物治療 (ランチョンセミナー) 第 22 回日本内分泌学会四国支部学術集会 2022 年 9 月 徳島 (WEB 開催)

西山 充 成人成長ホルモン分泌不全症 Update 第 32 回臨床内分泌代謝 Update 2022 年 11 月 東京

青山夏希, 西山 充, 船越生吾, 岡崎瑞穂, 田口崇文, 荒木まり子, 藤本新平, 寺田典生 プロラクチノーマを合併したアロマターゼ過剰症の 1 例 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 別府

船越生吾, 西山 充, 青山夏希, 岡崎瑞穂, 田口崇文, 藤本新平, 寺田典生, 椎名 隆, 宇高恵子 PD1 抗体により ACTH 分泌低下症をきたした症例の HLA 解析 第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年 6 月 別府

大高泰幸, 西山 充, 刑部有紀, 青山夏希, 船越生吾, 岡崎瑞穂, 田口崇文, 藤本新平, 寺田典生 低 K 血症の精査により診断に至った 17 α 水酸化酵素欠損症の 1 例 第 32 回臨床内分泌代謝 Update 2022 年 11 月 東京

Araki T, Kameda H, Yamamoto M, Tateno T, Iwasaki Y, Yu R, Radulescu A, Burmeister L, Fukuoka H, The effect of multi-cultural inter-facility endocrine video case conferencing- A novel model of education during the COVID pandemic - 2022/Jun, ENDO2022, Atlanta, USA.

Fukuoka H Novel Therapeutic Target for

Aggressive Cushing's Disease 2022/Oct,
SICEM2022, Gwangju, Korea.

福岡 秀規 下垂体腫瘍の最前線：いま私たちは
どこにいるのか？下垂体腫瘍患者の薬物管理：病
態とエビデンスから選ぶ「今」と「これから」
2022年10月、日本神経内分泌学会、栃木

神澤 真紀，岡田 佳輔，中西 大地，蜂巢 智也，
大浦 季恵，須廣 佑介，猪原 千愛，猪原 哲嗣，
今川 奈央子，吉田 美帆，塚本 龍子，福岡 秀
規，重村 克巳，藤澤 正人，伊藤 智雄 未固定手
術検体より採取した，副腎腫瘍細胞像連続 19 症例
の比較・検討 2022年11月 第61回日本臨床細胞
学会秋季大会 仙台

本村 悠馬，浦井 伸，坂東 弘教，山本 雅昭，井
口 元三，福岡 秀規，小川 渉 Cushing 症候群患
者が認識する特異的症候と医師の診断との乖離
2022年11月 第63回臨床内分泌代謝Update 東
京

大町 侑香，山本 雅昭，坂東 弘教，蟹江 慶太
郎，藤井 研己，廣田 勇士，井下 尚子，石田 敦
士，山田 正三，福岡 秀規，小川 渉 局在診断
に難渋するACTH依存性Cushing症候群の1例 2022
年11月 第63回臨床内分泌代謝Update 東京

福岡 秀規 世界との交流、若手の育成
2022年11月 第63回臨床内分泌代謝Update 東京

福岡 秀規 間脳下垂体疾患の病態理解と診療の進
歩 2022年11月 第63回臨床内分泌代謝Update
東京

福岡 秀規 糖尿病に潜む内分泌疾患 発見の契機
と診断への道筋 2022年5月 第65回日本糖尿病学
会年次学術集会 神戸

鈴木 正暉，山本 雅昭，佐々木 百合子，大井 佑
夏，山本 直希，浦井 伸，志智 大城，蟹江 慶太
郎，高橋 路子，坂東 弘教，井口 元三，福岡 秀
規，小川 渉 末梢血FKBP5遺伝子発現はACTH非依存
性に血中コルチゾールと関連する 2022年6月 第95
回日本内分泌学会学術集会 大分

友藤 清爾，坂東 弘教，山本 雅昭，高橋 路子，
佐々木 百合子，大井 佑夏，穂積 かおり，西影
星二，浦井 伸，志智 大城，山本 直希，鈴木 正
暉，蟹江 慶太郎，井口 元三，福岡 秀規，小川
渉 グルココルチコイド補充中患者におけるCOVID-
19ワクチン接種後のステロイドカバーに関する実
態調査 2022年6月 第95回日本内分泌学会学術集会
大分

本村 悠馬，浦井 伸，坂東 弘教，山本 雅昭，井
口 元三，福岡 秀規，小川 渉 Cushing症候群診断
時における自覚症状と他覚所見の乖離について
2022年6月 第95回日本内分泌学会学術集会 大分

蟹江 慶太郎，伊藤 剛，井口 元三，浦井 伸，坂
東 弘教，山本 雅昭，福岡 秀規，小川 渉，金子
新，高橋 裕 疾患iPS細胞を用いた自己免疫性下垂
体疾患のin vitro疾患モデル樹立と進展防止のた
めの創薬への応用 2022年6月 第95回日本内分泌学
会学術集会 大分

蟹江 慶太郎，伊藤 剛，井口 元三，松本 隆作，
浦井 伸，坂東 弘教，山本 雅昭，福岡 秀規，小
川 渉，金子 新，高橋 裕 自己免疫性下垂体炎の

新たな展開 疾患iPS細胞を用いた自己免疫性下垂体疾患のin vitro疾患モデルの樹立 2022年6月 第95回日本内分泌学会学術集会 大分

渡邊美季、山本雅昭、神澤真紀、坂東弘教、芳野啓、廣田勇士、藤田祐一、福岡秀規、小川渉
GH/PRLの自律性分泌が疑われたsilent corticotroph tumorの一例 2023年3月 間脳下垂体腫瘍学会 沖縄

河内優人、池谷章、柿沢圭亮、山下美保、沖隆、佐々木茂和：USP48 遺伝子変異陽性 Cushing 病の2例．第95回日本内分泌学会学術総会 2022. 6. 2-4. (別府)

長尾夕夏、徳丸光彬、松下明生、大場健司、橋本卓也、釣谷大輔、山下美保、佐々木茂和：ニボルマブ投与後に1型糖尿病とACTH単独欠損症を続けて発症した一例．第22回日本内分泌学会東海支部学術集会2022. 10. 8. (浜松)

遠山柚希乃、山下美保、河内優人、柿沢圭亮、松下明生、佐々木茂和：長期薬物療法にて性腺機能回復に至ったプロラクチン(PRL)産生腫瘍の1例．第248回日本内科学会東海地方会 2022. 10. 9. (浜松)

河内優人、山下美保、池谷章、柿沢圭亮、橋本卓也、内田玲子、今井ゆき子、森田浩、神村純、若月里江、中村友彦、佐々木茂和：肥厚性硬膜炎を伴った下垂体炎の一例．第32回臨床内分泌代謝Update 2022. 11. 11-12. (東京)

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