

非機能性下垂体腫瘍のサブタイプ診断における DDAVP 負荷試験の有用性

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。その一つとして、九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科では、下垂体腫瘍の患者さんを対象として、非機能性下垂体腫瘍の新しい術前診断方法の確立に関する「臨床研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2029 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

下垂体腫瘍は、1 年間あたりの新たな発生率は 10 万人あたり 7 人程と稀な内分泌疾患です。多くは良性の腫瘍ですが、様々な下垂体ホルモンが腫瘍から過剰に分泌されてしまう場合（機能性腫瘍）や、下垂体ホルモンを過剰分泌しない腫瘍（非機能性腫瘍）でも、頭痛の原因になる場合や、視力・視野に問題が出る場合には積極的な治療（手術や薬物療法）が必要になります。また、手術後に再発を繰り返すようなしつこい腫瘍や、細胞の増え方が活発で短期間で大きくなる悪性度の高い腫瘍など、多様な腫瘍が報告されています。そのため、腫瘍の正確な診断や治療の選択は、その後の治療結果や回復の見込みに大きく影響する重要な課題です。

これまで、とりわけ下垂体ホルモンを過剰に分泌しない非機能性下垂体腫瘍に対する最終的な診断は、手術で切除した腫瘍の組織を顕微鏡で詳しく調べる（病理検査）で行われてきました。非機能性下垂体腫瘍の中にも多様な組織のタイプ（サブタイプ）があり、中には上述のように再発を繰り返すものや、増殖能が高いものもあります。当院で手術された患者さんの 20%以上を占めるコルチコトロフタイプの腫瘍も増殖能が高い腫瘍サブタイプの一つに含まれます。

当院の内分泌代謝・糖尿病内科へ入院された下垂体腫瘍患者さんには、下垂体 MRI 検査や下垂体ホルモンに関連する血液検査および内分泌学的負荷試験を行っています。その中のデスマプレシン負荷試験（DDAVP 負荷試験）は、クッシング病という機能性腫瘍かどうかの判別に利用されてきました。私たちは、デスマプレシン負荷試験が、非機能性腫瘍であるコルチコトロフタイプの腫瘍の術前診断にも利用できるのではないかという仮説を立てました。非機能性腫瘍の細かい分類の種類を術前に判別しておくことは、手術を検討する際や、手術を行う際も有益な情報となり得ると考え、この臨床研究を計画しました。

また、下垂体腫瘍の原因やホルモン過剰分泌のしくみについては、未解明な部分も多いです。一部では、腫瘍組織の遺伝子異常が病気の原因として特定されていますが、その他多くの腫瘍では、特定の遺伝子異常は見つからず、腫瘍発生のしくみは分かっていません。そこで当院では、手術で摘出した下垂体の腫瘍組織の一部を使って遺伝子の情報を調べることで、多様な下垂体腫瘍の原因を部分的に解明したり、新たな腫瘍の分類方法を考案したりすることによって、診断や治療、病気の今後の見通しを予測することに役立てられる可能性があると考えています。

3. 研究の対象者について

九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科および脳神経外科において 2019 年 1 月 1 日から 2024 年 6 月 30 日までに非機能性下垂体腫瘍と診断され、手術を受けられた方のうち 100 名を対象にします。また、同じ期間に当院でクッシング病と診断され手術を受けられた方のうち 5 名も比較対照として研究対象とします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、当院で保管していた、負荷試験時に採取した血液検体の一部を、東ソー株式会社へ郵送にて送付し、詳細な下垂体ホルモン値の測定を依頼します。測定結果と取得した情報の関係性を分析し、コルチコトロフタイプの腫瘍の患者さんにおけるデスマプレシンの影響を明らかにします。

また、当院で保管していた手術時に切除された下垂体腫瘍組織の一部を使用し、DNA や RNA を取り出し、後天的な遺伝子変化（体細胞遺伝子変異）の有無や、ある特定の遺伝子がどれくらい活動しているかを調べる解析を行います。

〔取得する情報〕

年齢、性別、血液検査結果（副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート）、尿検査結果（尿中コルチゾール）、内分泌機能検査、下垂体 MRI、病理検査結果、臨床経過：治療前後の診療情報

〔利用又は提供を開始する予定日〕

研究許可日以降

解析のため、研究対象者の血液検体を東ソー株式会社へ郵送にて送付します。また、研究対象者の情報および遺伝子解析結果を福岡中央病院へ郵送にて送付し、一連の解析結果の確認および指導を受けます。他機関への試料・情報の送付を希望されない場合は、送付を停止いたしますので、ご連絡ください。

5. 研究への参加を希望されない場合

この研究への参加を希望されない方は、下記の相談窓口にご連絡ください。

なお、研究への参加を希望されなくても、あなたの診断や治療に不利益になることは全くありません。その場合は、収集された情報などは廃棄され、取得した情報もそれ以降はこの研究目的で用いられることはありません。ただし、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合には、完全に廃棄できないことがあります。

6. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の血液や病理組織、測定結果、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野・教授・小川 佳宏の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

研究対象者の血液検体を東ソー株式会社へ郵送する際、および情報・遺伝子解析結果を福岡中央病院へ郵送する際には、九州大学にて上記の処理をした後に行いますので、研究対象者を特定できる情報が外部に送られることはありません。

7. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

しかしながら、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

8. この研究の費用について

この研究に関する必要な費用は、九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野の講座寄附金でまかなわれます。

9. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのための資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかとという疑問が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野の講座寄附金であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

10. 研究に関する情報の公開について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、この研究では、学会等への発表や論文の投稿により、研究成果の公表を行う予定です。

11. 特許権等について

この研究の結果として、特許権等が生じる可能性があります。その権利は九州大学及び共同研究機関等に属し、あなたには属しません。また、その特許権等を元にして経済的利益が生じる可能性があります。これについてもあなたに権利はありません。

12. 研究を中止する場合について

研究責任者の判断により、研究を中止しなければならない何らかの事情が発生した場合には、この研究を中止する場合があります。なお、研究中止後もこの研究に関するお問い合わせ等には誠意をもって対応します。

13. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野	
研究責任者	九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学分野・教授 小川 佳宏	
研究分担者	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 講師 馬越 洋宜 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教 宮地 康高 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教 高柳 宏樹 九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教 武市 幸奈 九州大学大学院医学系学府 病態制御内科学分野 大学院生 岡部彩織 九州大学大学院医学研究院 脳神経外科学分野 教授 吉本 幸司 九州大学病院 脳神経外科 講師 空閑 太亮	
共同研究機関等	機関名 / 研究責任者の職・氏名・(機関の長名)	役割
	福岡中央病院 糖尿病・代謝・内分泌内科 部長 坂本 竜一	解析結果のチェックおよび指導
業務委託先	委託先	委託内容
	企業名称：東ソー株式会社 所在地：福岡市博多区博多駅前 3-8-10 九勸末広通りビル 6F 監督方法：契約を取り交わし、安全管理措置を定める。定期的な実地調査等を行い、安全管理措置が遵守されているかどうか確認する。	血中濃度測定
	提供する試料等：血液	

1 4. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 (相談窓口)	担当者：九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科 助教 高柳 宏樹 連絡先：〔TEL〕 092-642-5280（内線 7410） 〔FAX〕 092-642-5287 メールアドレス：takayanagi.hiroki.113@m.kyushu-u.ac.jp
---------------	--

【留意事項】

本研究は九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会において審査・承認後、以下の研究機関の長（試料・情報の管理について責任を有する者）の許可のもと、実施するものです。

九州大学病院長 中島 康晴