

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

新診断基準に基づく甲状腺クリーゼの全国疫学調査の開始

分担研究者 赤水尚史 京都大学医学部附属病院 探索医療センター 教授

研究要旨：

甲状腺クリーゼは致死性の疾患であり、内分泌領域における救急で遭遇する代表的疾患である。しかしながら、わが国における疫学データも極めて乏しく、その診断基準は国内外において皆無に近い状況である。そこで、本研究班では、我が国における最初でかつ独自の甲状腺クリーゼの診断基準作成を行い、全国疫学調査を行って本邦における甲状腺クリーゼの実態を明らかにすることとした。本テーマは日本甲状腺学会および日本内分泌学会の臨床重要課題として取り上げられ、委員会（本分担研究者が委員長）が設置されている。昨年度は、同委員会によって診断基準（第1版）が作成された。本年度は、同診断基準に基づいて、厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班（研究代表者 永井正規教授、疫学調査担当 中村好一教授）と協同して全国疫学調査を行うこととした。まず一次および二次調査票の作成、調査対象の診療科・医療機関・特別階層病院の選定、調査期間の決定を行った。次いで、平成21年1月下旬に一次調査票を送付し、全国疫学調査開始を開始した。来年度は、二次調査票の回収を終え、データ解析に着手する予定である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは「生命が危険となるような激しい症状を呈する甲状腺中毒症」であり、その基礎疾患の殆どはバセドウ病である。甲状腺クリーゼがひとたび発症すると、その予後は不良（死亡率50%以上）であり、我が国における明確な診断基準がなく、予後予測因子も不明のままである。また、我が国における甲状腺クリーゼの疫学的データはこれまでのところ成されておらず、その実態も明らかでない。以上の事実を踏まえて診断基準作成を行い、全国疫学調査により本邦における実態を明らかにする。さらに、重症度や予

後因子を考慮した診療ガイドラインを作成する。本調査研究によって、甲状腺クリーゼの早期診断と治療や予後の改善を図ることが出来ると期待される。

B. 研究方法

日本内分泌学会（企画部会における臨床課題）および日本甲状腺学会（臨床重要課題）との共同で行う。日本甲状腺学会委員会を中心に診断基準を作成し、厚生労働省疫学調査研究班と協力して全国調査を行う。全国調査の結果の解析は、日本甲状腺学会委員会を中心に行う。

## C. 研究結果

### 1) 新診断基準作成と公表

診断基準案作成委員会では、診断基準第1版(末尾の資料参照)を作成し、平成20年1月の本班会議で承認された。この診断基準を日本甲状腺学会およびに日本内分泌学会のホームページに掲載した。(それぞれ、<http://thyroid.umin.ac.jp/rinsyo/crisel.pdf>と[http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho\\_juyo/pdf/koujosen01.pdf](http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/pdf/koujosen01.pdf))。

### 2) 全国疫学調査の準備

厚生労働省特定疾患の疫学に関する研究班(研究代表者 永井正規教授(埼玉医科大学医学部 公衆衛生学))に調査依頼し、自治医科大学 公衆衛生学の中村好一教授に疫学調査担当となっていた。対象診療科を内科(内分泌(代謝)内科)、循環器内科、救急科(救命、集中治療部)とした。調査機関は、疫学に関する研究班の調査マニュアルに従い、下記のようにした。

|                               | 抽出率  |
|-------------------------------|------|
| 大学医学部(医科大学)附属病院               | 100% |
| 500床以上の一般病院                   | 100% |
| 400~499床の一般病院                 | 80%  |
| 300~399床の一般病院                 | 40%  |
| 200~299床の一般病院                 | 20%  |
| 100~199床の一般病院                 | 10%  |
| 99床以下の一般病院                    | 5%   |
| とくに患者が集中すると考えられる特別な病院(特別階層病院) | 100% |

また、特別階層病院として、9つの甲状腺専門病院・クリニックを選定した。調査期間は、2004年から2008年の5年間(2004年1月1日~2008年12月31日)とした。

甲状腺クリーゼ一次調査はがきは資料2のものを作成した。二次調査票も作成した。そ

の内容は、以下のようである。

- 患者背景・誘因の有無
- クリーゼ診断時の臨床所見
- クリーゼ時の検査所見・心エコー所見
- クリーゼに対する治療内容
- 転帰
- 診断基準(第1版)との合致性

A4用紙5枚からなり、APACHE IIスコアとBurchスコアの算出が可能になるようにした。

### 3) 全国疫学調査の開始と今後の予定

平成21年1月下旬に、1,463施設に一次調査はがきが疫学に関する研究班から発送された。2月に一次調査票を締め切り、患者ありの施設へ二次調査票発送する予定である。4月に二次調査票の締め切り、その後、一次調査票・二次調査票の解析開始予定である。

### 4) 倫理面での配慮:

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認された。

## D. 考察

診断基準第1版に基づいて全国疫学調査実施の準備を行った。調査対象科として、内分泌内科のみならず、甲状腺クリーゼ患者が受診する可能性のある救急科や循環器内科を追加することが重要と考えた。また、甲状腺クリーゼは稀な疾患であるので、調査対象期間を5年とすることが妥当と考えられた。

本年度中に全国疫学調査を開始できた。全国疫学調査に結果に基づいて、診断基準(第1版)を見直すことが必要と考える。

## E. 結論

日本甲状腺学会や日本内分泌学会とともに本研究を行う委員会において、甲状腺クリエゼ診断基準案の作成を試み、学会発表やアンケート調査を通じて改訂を重ねた。その結果、診断基準第一版の完成に至り、全国疫学調査の準備が整った。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Sugimoto M, Arai H, Tamura Y, Murayama T, Khaengkhan P, Nishio T, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Ueda Y, Kita T, Harada S, Kamei K, and Yokode M: Mulberry leaf ameliorates the expression profile of adipocytokines by inhibiting oxidative stress in white adipose tissue in db/db mice. *Atherosclerosis*, in press.
- ② Tamura Y, Sugimoto M, Murayama T, Ueda Y, Kanamori H, Ono K, Ariyasu H, Akamizu T, Kita T, Yokode M, and Arai H. Inhibition of CCR2 ameliorates insulin resistance and hepatic steatosis in db/db mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 28(12):2195-201, 2008.
- ③ Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Murayama T, Sumi E, Teramukai S, Goto K, Ohnishi E, Akiyama H, Kawanabe K, Nankaku M, Ichihashi N, Tsuboyama T, Tamai K, Kataoka M, Nakamura T, Kanagawa K, OA-THR Clinical Study Team: Effects of ghrelin treatment in patients undergoing total hip replacement for osteoarthritis: different outcomes from studies in patients with cardiac and pulmonary cachexia. *Journal of American Geriatrics Society*. 56(12):2363-6,

2008.

- ④ Iwakura H, Ariyasu H, Kanamoto N, Li Y, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Establishment Novel Mouse Model of Neuroblastoma. *International Journal of Oncology*, 33 (6): 1195-9, 2008.
- ⑤ Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Murayama T, Yokode M, Teramukai S, Seno H, Chiba T, Noma S, Nakai Y, Fukunaga M, Nakai Y, Kangawa K, and FD Clinical Study Team: Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on appetite and food intake. *Eur J Endocrinol*. 158(4): 491-498, 2008.
- ⑥ Yamada H, Watanabe M, Nambe T, Akamizu T, Iwatani Y: The +869T/C polymorphism in the transforming growth factor- $\alpha$ 1 gene is associated with the severity and intractability of autoimmune thyroid disease. *Clinical & Experimental Immunology* 151(3):379-82, 2008.
- ⑦ Nanba T, Watanabe M, Akamizu T, Iwatani Y: The -590CC Genotype in Interleukin-4 Gene as a Strong Predictive Factor for the Development of Hypothyroidism in Hashimoto's Disease. *Clinical Chemistry* 54(3):621-3, 2008.
- ⑧ Takahashi K, Chin K, Akamizu T, Morita S, Sumi K, Oga T, Matsumoto H, Niimi A, Tsuboi T, Fukuhara S, Kangawa K, Mishima M: Acylated ghrelin level in patients with obstructive sleep apnoea before and after nasal CPAP treatment. *Respirology* 13(6):810-6, 2008.
- ⑨ Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Efficacy of Ghrelin as a therapeutic approach for age-related physiologic changes. *Endocrinology*. 149(7):3722-8, 2008.

### 2. 学会発表

- ① Iwakura H, Ariyasu H, Irako T, Hosoda

- K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Effects of Ghrelin Administration on Glucose Metabolism and beta Cell Mass in Rats with Partial Pancreatectomy. The Endocrine Society's Annual Meeting. San Francisco. June 15-18, 2008.
- ② Ohwada R, Hotta M, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K, Takano K: The Effect of Ghrelin on Appetite, Food Intake and Nutritional Parameters in Patients with Anorexia Nervosa. The Endocrine Society's Annual Meeting. San Francisco. June 15-18, 2008.
- ③ Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Administration of Ghrelin to Patients with Functional Anorexia: Its Effects on Appetite and Food Intake. 13<sup>th</sup> International Congress of Endocrinology. Rio de Janeiro, Brazil, Nov. 08-12, 2008.
- ④ Watanabe M, Nanba T, Akamizu T, Iwatani Y: Patients of Hashimoto's Disease With -590CC Genotype in the *IL4* Gene Would Develop Hypothyroidism. 79<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Thyroid Association. Chicago, Oct. 1-5, 2008.
- ⑤ 赤水尚史: 内分泌学会臨床重要課題「甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国疫学調査」第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑥ 赤水尚史: 機能性摂食不振患者に対するグレリン反復投与(臨床第 II 相試験). 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑦ 堀田眞理、赤水尚史、大和田里奈、高野加寿恵、芝崎保、寒川賢治: グレリンの神経性食欲不振患者の食欲と栄養状態の改善に及ぼす効果. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑧ 有安宏之、岩倉浩、山田豪、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史: 加齢に伴うソマトポーズ及び食欲低下に対するグレリン有用性の研究. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑨ 山田豪、有安宏之、岩倉浩、荒井宏司、寒川賢治、赤水尚史、中尾一和: des-acyl Ghrelin 過剰発現トランスジェニックマウスを用いた des-acyl Ghrelin の生理的意義に関する検討. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑩ 岩倉浩、有安宏之、五十子大雅、細田公則、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史: NOD マウスへのグレリン長期投与の検討. 第 81 回日本内分泌学会学術総会. H20 年 5 月 16 日～18 日. ホテル青森、青森市文化会館.
- ⑪ 岩倉浩、有安宏之、五十子大雅、細田公則、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史: ラット膝部分切除モデルに対するグレリン投与による効果の検討. 第 51 回日本糖尿病学会年次学術集会. H20 年 5 月 22 日～24 日. 東京国際フォーラム.
- ⑫ Akamizu T: Clinical Applications of Ghrelin. The 5<sup>th</sup> International Forum on Progressive Endocrinology. I' FOPE 2008. Metabolic Syndrome. H20 年 5 月 24 日. 読売ホール.
- ⑬ 渡邊幹夫、南波崇、赤水尚史、岩谷良則: IL-4-590C/T 多型は橋本病における甲状腺破壊の重症度の予測因子である. 第 15 回日本遺伝子診療学会大会. H20 年 7 月 31 日～8 月 2 日. 仙台市戦災復興記念館.
- ⑭ 堀田眞理、赤水尚史、大和田里奈、芝崎保、寒川賢治: グレリンの神経性食欲不振患者の食欲と摂食量の改善に及ぼす効果. 第 35 回日本神経内分泌学会、第 23 回日本下垂体研究会合同学術集会. 平成 20 年 8 月 28 日～30 日. 政策研究大学院大学.
- ⑮ 大和田里奈、赤水尚史、堀田眞理、高野加寿恵、芝崎保、寒川賢治: グレリンの神経性食欲不振患者の栄養マーカーの改善に及ぼす効果. 第 35 回日本神経内分泌学会、第 23 回日本下垂体研究会合同学術集会. 平成 20 年 8 月 28 日～30 日. 政策

研究大学院大学。

- ⑯ 赤水尚史、磯崎収：1. 緒言 臨床重要課題「甲状腺クリーゼ」：その病態と臨床、および全国疫学調査。第51回日本甲状腺学会。H20年11月21日～23日、栃木県総合文化センター。
- ⑰ 井原善明、日向崇、盛田幸司、渡邊康裕、元吉和夫、赤水尚史、田中祐司：バセドウ病患者由来単クローン TSH 受容体抗体による甲状腺細胞増殖経路の検討。第51回日本甲状腺学会。H20年11月21日～23日、栃木県総合文化センター。

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

(資料1)

『甲状腺クリーゼの診断基準(第1版)』(2008年1月25日)

定義

甲状腺クリーゼ(Thyrotoxic storm or crisis)とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

必須項目

甲状腺中毒症の存在(遊離 T3 および遊離 T4 の少なくともいずれか一方が高値)

症状(注1)

1. 中枢神経症状(注2)
2. 発熱(38度以上)
3. 頻脈(130回/分以上) (注3)
4. 心不全症状(注4)
5. 消化器症状(注5)

確実例

必須項目および以下を満たす(注6)。

- a. 中枢神経症状+他の症状項目1つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目3つ以上

疑い例

a. 必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ、または

b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて、確実例条件のaまたはbを満たす場合(注6)。

(注1)明らかに他の原因疾患があつて発熱(肺炎、悪性高熱症など)、意識障害(精神疾患や脳血管障害など)、心不全(急性心筋梗塞など)や肝障害(ウイルス性肝炎や急性肝不全など)を呈する場合は除く。しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。

このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血

管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

(注2) 不穏、せん妄、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。Japan Coma Scale (JCS) 1以上またはGlasgow Coma Scale (GCS) 14以下。

(注3) 心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(注4) 肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA) 分類4度またはKillip分類 III度以上。

(注5) 嘔気・嘔吐、下痢、黄疸を伴う肝障害

(注6) 高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があり (apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。

## 資料2)

一次調査はがき

|  |                     |
|--|---------------------|
| 記載医師名  | 所属診療科名              |
| 記載年月日 2009年 月 日  |                     |
| 甲状腺クリーゼ患者数   |                     |
| 2004(平成16)年  | 1. なし 2. あり 男 例 女 例 |
| 2005(平成17)年  | 1. なし 2. あり 男 例 女 例 |
| 2006(平成18)年  | 1. なし 2. あり 男 例 女 例 |
| 2007(平成19)年  | 1. なし 2. あり 男 例 女 例 |
| 2008(平成20)年  | 1. なし 2. あり 男 例 女 例 |
| 記入上の注意事項   |                     |
| 1. 貴診療科における2004年～2008年の5年間(2004年1月1日～2008年12月31日)の甲状腺クリーゼ受診患者についてご記入下さい。         |                     |
| 2. 全国有病患者数の推計を行いますので、該当患者のない場合でも「1. なし」に○をつけ、ご返送下さい。                             |                     |
| 3. 後日、各症例について第2次調査を行いますのでご協力下さい。   |                     |
| 4. ご住所、貴施設名、貴診療科名に誤りがありましたら、お手数ですがご訂正をお願いします。<br>2009年2月15日までにご返送下さいますようお願い致します。 |                     |

クリーゼ疑い該当症例も報告をお願いします。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究

研究分担者 村田 善晴 名古屋大学環境医学研究所 教授

研究要旨：

甲状腺ホルモン不応症診断基準作成に向けて、まず、本症診断のきっかけとなることが多い不適切TSH分泌徴候群患者よりDNAを抽出し、本症の約90%でその変異が病因となる甲状腺ホルモン受容体(TR)βの遺伝子解析を行った。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(以下RTH)の約9割の症例ではその受容体の1つである甲状腺ホルモン受容体β(TRβ)の変異が病因となる。しかし、残りの約1割の症例の病因は不明のままであり、このため、本症の診断基準が確立されておらず、本症を甲状腺機能亢進症と誤って診断して不適切な治療を行う例がいまだに見られる。そこで、本研究では、日本の診療事情にあった本症の診断基準作成を目的とした。

B. 研究方法

RTHの診断のきっかけは多くの場合、不適切TSH分泌症候群(SITSH)である。このため、SITSHを呈する患者リンパ球よりDNAを抽出し、TRβ遺伝子のDNA結合ドメインよりC端側(エクソン4~10)の塩基配列を決定し、変異の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

TRβの遺伝子解析については名古屋大学環境医学研究所倫理委員会より承認を受けている(通算番号282、遺伝子課題番号G-4)。すべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

全国の病院から照会があった患者の内、SITSHの疑いが強い6例に対し、TRβの遺伝子解析を行った。その結果、1例にR243Qという日本人に比較的よく見られる点突然変異が発見された。

D. 考察

変異が認められた症例では、母親も同様の甲状腺機能検査所見を呈していたことから、RTH診断において家族歴が非常に重要であることが示唆された。また、今後診断基準作成に当たって、TRβに変異を認めない患者に対し、T3抑制試験などをどのようなプロトコールで行うかなどが重要なポイントなると考えられた。

E. 結論

TRβ遺伝子解析の結果、家族歴を認めた1例で変異を認めたことから、RTH診断には家族歴の聴取、親、子供、兄弟の甲状腺機能検査が重要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

甲状腺ホルモン不応症・甲状腺疾患診療マニュアル(印刷中)2009

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし

分担研究報告書

バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究

(1) バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索

(2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成

研究協力者 廣松雄治 久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 教授

研究要旨：

- 1) 白人で眼症との関連が報告された Th17 細胞の誘導、増殖に関与する IL-23R の遺伝子多型(rs10889677)および IL-2 系サイトカインの応答に関与する IL-25 の遺伝子多型について、バセドウ病やバセドウ病眼症との関連性を日本人を対象に検討した。ともにバセドウ病やバセドウ病眼症の発症との間には日本人では有意な関連はみられなかった。
- 2) バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の作成委員会を結成し、検討を開始した。MRI を組みこむことで合意し、作成に当たっている。

研究 (1)

バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索

A. 研究目的

1) バセドウ病眼症はバセドウ病に高率に合併する自己免疫疾患であり、遺伝因子を背景に環境因子が働き発症すると考えられている。私どもはこれまでに遺伝因子として TNF- $\alpha$  遺伝子多型、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 遺伝子多型、NF $\kappa$ B1 遺伝子多型と関連性がみられることを報告してきた。

今回は最近白人で眼症との関連が報告された Th17 細胞の誘導・増殖に関与する IL-23R の遺伝子多型(rs10889677)および IL-2 系サイトカインの応答に関与する IL-25 の遺伝子多型とバセドウ病やバセドウ病眼症との関連性に

ついて検討した。

B. 研究方法

対象は久留米大学病院受診中のバセドウ病患者 414 例(アメリカ甲状腺学会の分類で class III 以上の眼症を有するもの 122 例)と医療スタッフの健常対照者 231 例を対象とした。

遺伝子多型は、PCR-RFLP、direct sequence 法にて測定し、解析した。

(倫理面の配慮)

倫理委員会の承認および患者ならびに健常者から同意を得て行った。

C. 研究結果

1) バセドウ病患者における IL-23R 遺伝子多型(rs10889677)の AA genotype 頻度は 53%、A allele 頻度は 72%で、ともに正常対照群に



おける頻度 (51%、72%) と比較して差は認められなかった。眼症に関しても有意な差は認められなかった。

バセドウ病患者における IL-25 遺伝子 c424C/A 多型の CC genotype 頻度は 54%、C allele 頻度は 76%で、ともに正常対照群における頻度 (63%、81%) と比較して低率であったが、統計学的な有意差は認められなかった。眼症に関しても有意な差は認められなかった。

#### D. 考察

IL-25 は IL-4 や IL-5、IL-13 を産生し、Th2 系の免疫応答を促進するサイトカインとして注目されているが、眼症との関連性は認められなかった。

IL-23/IL-23R は Th17 細胞の誘導・増殖に関与することから、自己免疫疾患の発症や再燃との関連が注目されている。最近、欧米白人でクローン病、関節リウマチ、乾癬やバセドウ病眼症との関連性が報告された IL-23R 遺伝子多型について検討したが、日本人では差は認められなかった。日本人のバセドウ病眼症への関与は小さいのか、他の部位の多型が関与しているのか、現在他の部位の多型について追加検討中である。IL-25 遺伝子多型についても同様に他の部位の SNPs について検討を行っている。

眼症は外眼筋腫大をきたして眼球運動障害を呈するものや脂肪組織の増大をきたし眼球突出を呈するものなど大きく 2 つの病型が存在する。今後はこれらの病型別のサブ解析もすすめる必要がある。

#### E. 結論

今回検討した IL-25 遺伝子多型や IL-23R 遺伝子多型の日本人のバセドウ病やバセドウ病眼症の発症への関与は少ないと推測されるが、更なる検討が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 2. 論文発表

1) Michiko Ichimura, Hiroo Kaku, Tomoka Fukutani, Hirohisa Koga, Tokunori Mukai, Ikuyo Miyake, Kentaro Yamada, Yoshiro Koda, Yuji Hiromatsu: Associations of protein tyrosine phosphatase nonreceptor 22 (PTPN22) gene polymorphisms with susceptibility to Graves' disease in a Japanese population. *Thyroid*. 2008 Jun;18(6):625-30.

2) Yumiko Nagao, Yuji Hiromatsu, Tadashi Nakashima, Michio Sata: Graves' ophthalmopathy and tongue cancer complicated by peg-interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A case report and review of the literature. *MOLECULAR MEDICINE REPORTS* 1: 625-631, 2008.

3) 谷淳一、廣松雄治: 甲状腺眼症における最近の話題. *カレントセラピー* 27:152-156, 2009.

##### 2. 学会発表

1) 一村美智子, 福谷知香, 谷淳一, 迎徳範, 賀来寛雄, 古賀寛久, 城谷克郎, 三宅育代, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病における IL-25 遺伝子 c424C/A 多型の検討. 第 81 回日本内分泌学会総会, 平成 20 年 5 月 16 日~18 日、青森

2) 大野美紀, 廣松雄治, 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久, 加藤智子, 中山聡, 山田研太郎, 中村浩淑: 複視、眼瞼下垂を主訴にした甲状腺ホルモン不応症の 1 例. 第 8 回日本内分泌学会九州地方会、平成 20 年 8 月 30 日、長崎

3) 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久,

田中利依, 江頭知香, 迎徳範, 迎美智子, 山田研太郎, 廣松雄治: 日本人バセドウ病における IL-23R 遺伝子多型の検討. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日, 栃木

- 4) 廣松雄治, 谷淳一, 賀来寛雄, 原健人, 村石和久, 迎徳範, 古賀寛久, 城谷克郎, 三宅育代, 田中利依, 江頭知香, 迎美智子, 山田研太郎: PTPN22 遺伝子-1123G/C 多型は日本人のバセドウ病患者における抗 GAD 抗体の出現と関連する. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日, 栃木
- 5) 城谷克郎, 三宅育代, 古賀寛久, 谷淳一, 賀来寛雄, 甲斐田勇人, 倉田精二, 石橋正敏, 廣松雄治: 橋本病と FDG-PET. 第 51 回日本甲状腺学会総会 平成 20 年 11 月 21-23 日, 栃木

#### H. 知的財産の出願・登録状況

なし

### 研究 2 バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の作成

#### A. 研究目的

バセドウ病眼症重症例では眼球運動障害や視力障害をきたし、著しく QOL を損なう。本研究班より 1991 年に診療マニュアルが作成されたが、その後の病因に関する研究の進歩や clinical activity scores の提唱、MRI による活動性の評価などの進歩ならびに欧米においては新しい治療法の開発が行われている。そこで、本研究班でも新しい指針の作成を日本甲状腺学会や日本内分泌学会と共同で行う。

#### B. 研究方法

公募により、委員会を構成し、平成 20 年度は 4 月、5 月、10 月、11 月に委員会を開催した。

2010 年 3 月に European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) より、Eur J

Endocrinol および Thyroid に recommendation が発表された。これは眼科医と内分泌医が一緒に患者の診療にあたるもので、評価項目が細かく規定され、多施設共同研究ができるように配慮されたものとなっている。一方、米国からは International Thyroid Eye Disease Study Group (ITEDS) が VISA (Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance) による評価法を推奨している。視機能の評価を 1 番目に上げ、次いで炎症所見、複視、顔貌の評価を行うのが特徴である。いずれも活動性の評価に有用な MRI が組み込まれていない。

そこで本委員会では日本人にあった診断基準と治療方針の作成にあたることにし、下記の合意を得て、作業を進めている。

ガイドライン作成に関しては、ホームページ向け、小冊子としての公表の 2 本立てで作業をすすめる。日本人におけるエビデンスが少ない現状を踏まえ、まず EUGOGO の基準をベースに、各項目毎にその問題点の抽出、特に日本での診療にそぐわない点などを指摘し、メールにて各委員の意見を集約する。今後、数回の委員会を経て、より広く甲状腺学会、内分泌学会、眼科学会などの会員にもご意見を伺う。

わが国でも多施設共同研究が推進できるように、オリンピア眼科病院の評価法をベースに、EUGOGO より提唱された CAS、眼科診察法、治療効果の判定基準などを盛り込み、使い易いものを目指す。そのためには眼症の重症度の評価にはアトラスの導入を考える。また日本では広く MRI が普及しているため、MRI による活動性の客観的、定量的な評価を導入する。血中マーカーなどの導入も検討する。重症度の評価、活動性の評価、QOL の評価、治療効果の判定などに使い易く、多施設共同研究が出来るものなど作成する。

#### C. 考察

活動性の評価に有用な MRI を組み込み、一般

臨床医（内科、眼科医）向け、および内分泌専門医・眼科専門医向けに、アトラスを加味したものを作成する。今後、エビデンスの集積をはかるためにも、使いやすいもので、多施設共同研究ができるものを作成する必要がある。

#### D. 結論

日本甲状腺学会や日本内分泌学会の臨床重要課題にも取り上げていただき、委員会をつくり検討を加えている。欧州や米国の基準を超えたしかも使いやすい指針を作成する予定である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 谷淳一、廣松雄治：甲状腺眼症における最近の話題. カレントセラピー27:152-156、2009.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)  
分担研究報告書

粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成に関する研究

研究協力者 笠井 貴久男 獨協医科大学内分泌代謝内科 教授

研究要旨：

粘液水腫性昏睡はまれな病気であるが、死亡率は高く、緊急治療を要する病態である。その診断基準と治療指針が定まっておらず、統一的な見解が求められている。診断基準と治療指針を作成するための、症例報告の収集を行なった。先ず初めに、診断基準作成のための解析を行う予定である。

A. 研究目的

粘液水腫性昏睡はまれな病気であるが、死亡率は数十%と報告されている。本邦における粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針を作成することにより、疾患に対する認知と救命率を上昇させることを目的とする。

B. 研究方法

粘液水腫性昏睡を統一的基準(Acute physiology and chronic health evaluation II:APACHE II)で評価するために、日本甲状腺学会会員を中心として、APACHE II基準を用いて症例収集した。症例の収集に当たっては、個人が特定出来ないよう配慮した。ほとんどの例は、既に症例報告として論文または学会で発表されていた。今後、収集症例の解析を行う予定である。

尚、本研究は日本甲状腺学会の臨床重要課題である「粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成」委員会(委員長:笠井、ほか5名の委員)を中心に行っている。

C. 研究結果

平成20年6月より、粘液水腫性昏睡例とその比較対照として重症甲状腺機能低下症例について収集した症例数は現在までのところ42例であり、そのうち主治医判定で粘液水腫性昏睡13例、診断不明(判定保留)3例、非昏睡例26例であった。意識障害はJCS(Japan Coma Scale)で1~3が6例、10~30が14例、100~300が6例であった。GCS(Glasgow Coma Scale)では14~3に分布していた。意識障害があっても比較的軽い例では、必ずしも粘液水腫性昏睡と診断されず、不明あるいは

非昏睡例として判定されている例が多かったが、昏睡例としての報告例もあった。

昏睡と診断された症例の中に 35.5℃未満の低体温を示す例、低酸素血症・高炭酸ガス血症を示す例が多かった。低 Na 血症、低血糖を示す例は少なかった。

#### D. 考察

本邦における粘液水腫性昏睡の診断は統一的基準がなく、主治医の判断で診断がなされていた。粘液水腫性昏睡の意識障害の考え方に主治医間でばらつきがあり、一定の診断基準が必要と考えられた。収集症例のデータを詳細に解析し、一定の見解を出したい。治療に関する指針については、診断基準の作成後のステップとして、検討する予定である。

#### E. 結論

粘液水腫性昏睡の診断には、主治医間でばらつきがあり、統一的な基準が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

本プロジェクトに関する論文発表はなし。

他の甲状腺関係の論文は別紙記載。

##### 2. 学会発表

塚越乃亜, 佐藤則之, 宮下寧, 松村美穂子, 川越宣明, 鈴木学, 黒田久元,

伴場信之, 笠井貴久男, 初期治療に Dried thyroid 坐薬が有効であった粘液水腫昏睡の一例. 第 45 回日本甲状腺学会, 11. 20-21, 2002. 浜松.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

TSH レセプター (TSHR) 異常症の病態に関する研究  
=P556L 変異をヘテロで有するマウスの甲状腺機能について=

研究協力者 遠藤 登代志 山梨大学医学工学総合研究部 准教授

研究要旨：

C.RF-Tshr<sup>hyt</sup> (hyt) マウスは TSHR の第 5 5 6 コドンであるプロリンがロイシンに変異しており、ホモでこの変異を有すると重症甲状腺機能低下症を発症し、ヒト TSHR 異常症とも類似する。今回、この変異をヘテロで有する C.RF-Tshr<sup>hyt/wild</sup> (ヘテロマウス) の甲状腺機能の検討をおこなった。ヘテロマウスの血中 fT3, fT4 は C.RF-Tshr<sup>wild/wild</sup> (ワイルドマウス) に比べ有意に低く、TSH は高値であった。また甲状腺は萎縮性で <sup>125</sup>I-uptake も著明に低下していた。この機序を解明すべくヘテロマウス甲状腺よりワイルド・ヘテロタイプの TSHR cDNA をクローニングしそれぞれ発現ベクターに挿入し CHO-K1 細胞に発現させた。その結果ワイルド・ヘテロレセプターをともに発現させた細胞の TSH による cAMP 産生はワイルドレセプターのみを発現させた細胞に比し著明に低下するものの、<sup>125</sup>I-TSH 結合能の低下は軽度であることが判明した。P556L 変異 TSHR はワイルドタイプレセプターに対しドミナントネガティブ効果を示すことにより甲状腺機能低下を惹起する。

A 研究目的

ヒト TSHR 異常症では潜在性ないし顕性に甲状腺機能低下症が発症するが、これらの変異をヘテロで有する病態に関しては不明な点が多い。通常甲状腺機能は正常であるとの報告が多いが、変異の種類によっては軽度機能低下症を発症するとの報告もある。C.RF-Tshr<sup>hyt/hyt</sup> マウスは TSHR に遺伝子変異を有し、そのホモ接合体は甲状腺機能低下症発症モデルである。今回本マウスのヘテロ接合体の甲状腺機能を検討し、ヒト TSHR 異常症、特にヘテロで変異を有する症例の病態の解明を目的とする。

B 研究方法

C.RF-Tshr<sup>hyt</sup> マウスは Jackson laboratory より入手し、これらヘテロマウスの交配により Tshr<sup>hyt/wild</sup> (ヘテロマウス)、Tshr<sup>wild/wild</sup> (ワイルドマウス) を作成した。TSHR の genotype は tail DNA の PCR 産物の direct sequencing により決定した。fT3, fT4 の測定はロッシュダイアグノスティック社 ECLusis system により測定した。Tshr<sup>hyt/wild</sup> 甲状腺よりの TSHR cDNA のクローニングは PCR により行い、pcDNA3, pcDNAzeo に挿入した。

## C 研究結果

### ① ワイルド、ヘテロマウスの甲状腺機能

それぞれの fT3, fT4, TSH,  $^{125}\text{I}$ -uptake, 甲状腺径を表 1 に示す。ヘテロマウスの血中 fT3, fT4 は有意に低下、TSH は明らかに高値を示した。また  $^{125}\text{I}$ -uptake も低く甲状腺径 (左葉・右葉平均最大径の平均) も小さく萎縮性甲状腺を呈した。

表 1 Thyroid functions of C.RF-Tshr<sup>hyt/wild</sup> mice

| Mouse       | fT3<br>(pg/ml)    | fT4<br>(ng/ml)     | TSH<br>(ng/ml)    | $^{125}\text{I}$ -uptake<br>( $\times 10^4$ cpm) | Diameter<br>(mm)   |
|-------------|-------------------|--------------------|-------------------|--|--------------------|
| wild(n=7)   | 2.24 $\pm$ 0.07   | 1.88 $\pm$ 1.2     | 2.4 $\pm$ 0.4     | 3.80 $\pm$ 0.4                                   | 3.65 $\pm$ 0.07    |
| hetero(n=6) | 1.91 $\pm$ 0.04** | 1.24 $\pm$ 0.09*** | 13.8 $\pm$ 1.3*** | 2.60 $\pm$ 0.2***                                | 2.57 $\pm$ 0.08*** |

\*\* p<0.05, \*\*\* p<0.001

② ワイルド、変異 TSHR を発現した CHO-K1 細胞の cAMP 産生、 $^{125}\text{I}$ -TSH 結合能 ワイルドタイプ TSHR を発現させた CHO-K1 細胞 (CHO-wTSHR)、変異 TSHR を発現させた CHO-K1 細胞 (CHO-mTSHR)、両者を共発現させた CHO-K1 細胞

(CHO-w/mTSHR) の TSH による cAMP 応答性、 $^{125}\text{I}$ -TSH 結合能を検討した (図 1)。その結果 CHO-w/mTSHR の TSH による cAMP 産生は著明に抑制されるが (図 1-a)、 $^{125}\text{I}$ -TSH 結合能は軽度抑制されるのみで (図 1-b) であることが判明した。これらの事実は変異 TSHR はワイルドタイプ TSHR に dominant negative effect を示すと考えられた。

図 1-a

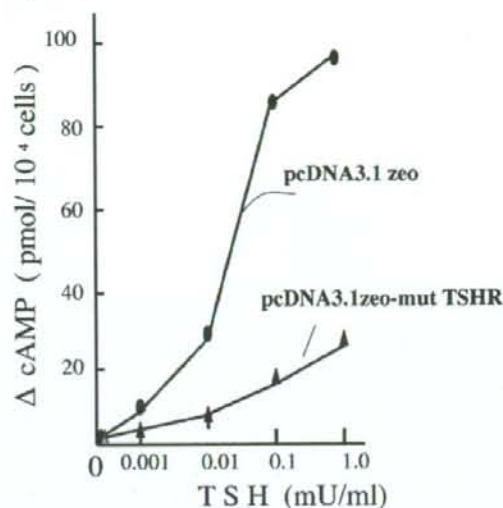
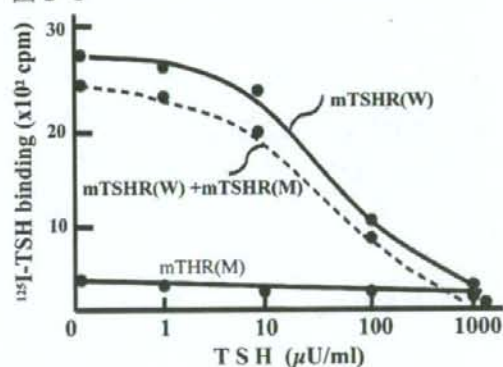


図 1-b



## D 考案

C.RF-Tshr<sup>hyt/wild</sup> (ヘテロマウス) の甲状腺機能は正常であるとの報告がなされ、多くの研究で長らく正常甲状腺機能群として扱われ手来た。しかし、本研究でヘテロマウスは明らかに甲状腺機能低下症を呈する事が明らかとなった。

従来ヒト TSHR 異常症においてヘテロ接合体において軽度甲状腺機能低下症を呈するとの報告が散見されるが、本研究の結果はこれらの結果と一致する。

最近、TSHR は TSH 非存在下では homodimer を形成し、TSH 存在下にて monomer に解離後 Gs $\alpha$  と結合し adenylylase を活性化することが明らかにされている。今回 P556L mutant TSHR と wild TSHR を共発現させると TSH 結合能はほぼ保持されるものの cAMP 産生が著明に抑制されることを明らかにしたが、この事実は mutant TSHR 存在下ではこの monomerization が障害されることを強く示唆し、この事がヘテロマウスで甲状腺機能低下症を惹起させると推定される。

#### E 結論

P556L mutant TSHR は wild TSHR に対し dominant negative effect 効果を示し C.RF-Tshr<sup>hyt/wild</sup> ヘテロマウスにおいて甲状腺機能低下症を惹起させる。

#### G 研究発表

- 1 Expression and function of Cbfa-1/Runx2 in thyroid papillary carcinoma cells. Endo T, Ohta K, Kobayashi T. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93:2409-12.
- 2 Thyroid-stimulating hormone receptor in brown adipose tissue is involved in the regulation of thermogenesis. Endo T, Kobayashi T. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2008;295:E514-8.



#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧

| 発表者氏名  | 論文タイトル名  | 発表誌名               | 巻号      | ページ      | 出版年  |
|--|--|--------------------|---------|----------|------|
| Fukumoto,<br>Namba, N.<br>Ozono, K.<br>Yamauchi, M.<br>Sugimoto, T.<br>Michigami, T.<br>Tanaka, H.<br>Inoue, D.<br>Minagawa, M.<br>Endo, I.<br>Matsumoto, T.                   | Causes and differential diagnosis of hypocalcemia - Recommendation proposed by expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan -                   | Endocr J           | 55(5)   | 787-794  | 2008 |
| Miyauchi, A.<br>Matsumoto, T.<br>Shigeta, H.<br>Tsujiimoto, M.<br>Thiebaud, D.<br>Nakamura, T.   | Effect of Teriparatide on Bone Mineral Density and Biochemical Markers in Japanese Women with Postmenopausal Osteoporosis: a 6-month Dose-response Study                   | J Bone Miner Metab | 26(6)   | 624-34   | 2008 |
| Endo, I.<br>Fukumoto, S.<br>Ozono, K.<br>Namba, N.<br>Tanaka, H.<br>Inoue, D.<br>Minagawa, M.<br>Sugimoto, T.<br>Yamauchi, M.<br>Michigami, T.<br>Matsumoto, T.                | Clinical usefulness of measurement of fibroblast growth factor 23 (FGF23) in hypophosphatemic patients Proposal of diagnostic criteria using FGF23 measurement.            | Bone               | 42(6)   | 1235-9   | 2008 |
| Nakano, A.<br>Koinuma, D.<br>Miyazawa, K.<br>Uchida, T.<br>Saitoh, M.<br>Kawabata, M.<br>Hanai, J-I.<br>Akiyama, H.<br>Abe, M.<br>Miyazono, K.<br>Matsumoto, T.<br>Imamura, T. | Pin1 downregulates TGF- $\beta$ signaling by inducing degradation of Smad proteins   | J Biol Chem        | 284(10) | 6109-14  | 2009 |
| Matsumoto, T.<br>Hagino, H.<br>Shiraki, M.<br>Fukunaga, M.<br>Nakano, T.<br>Takaoka, K.<br>Morii, H.<br>Ohashi, Y.<br>Nakamura, T.   | Effect of daily oral minodronate on vertebral fractures in Japanese postmenopausal women with established osteoporosis: a randomized placebo-controlled double-blind study | Osteoporos Int     |         | in press | 2009 |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名             | 巻号    | ページ      | 出版年  |
|--|---|------------------|-------|----------|------|
| Bilezikian, J. P.<br>Matsumoto, T.<br>Bellido, T.<br>Khosla, S.<br>Martin, J.<br>Recker, R. R.<br>Heaney, R.<br>Seeman, E.<br>Papapoulos, S.<br>Goldring, S. R.                    | Targeting Bone Remodeling<br>for the Treatment of<br>Osteoporosis: Summary of<br>the Proceedings of an<br>ASBMR Workshop  | J Bone Miner Res | 24(3) | 373-85   | 2009 |
| Hagino, H.<br>Nishizawa, Y.<br>Sone, T.<br>Morii, H.<br>Taketani, Y.<br>Nakamura, T.<br>Itabashi, A.<br>Mizunuma, H.<br>Ohashi, Y.<br>Shiraki, M.<br>Minamide, T.<br>Matsumoto, T. | A Double-Blinded Head-to-<br>Head Trial of Minodronate<br>and Alendronate in Women<br>with<br>Postmenopausal Osteoporosis | Bone             |       | in press | 2009 |

| 発表者氏名  | 論文タイトル名   | 発表誌名               | 巻号       | ページ       | 出版年  |
|--|---|--------------------|----------|-----------|------|
| Fukumoto S, Namba N, Ozono K, Yamauchi M, Sugimoto T, Michigami T, Tanaka H, Inoue D, Minagawa M, Endo I, Matsumoto T                                    | Causes and differential diagnosis of hypocalcemia - Recommendation proposed by expert panel supported by Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan- | Endocr J           | 55(5)    | 787-794   | 2008 |
| Ogura E, Kageyama K, Fukumoto S, Yagihashi N, Fukuda Y, Kikuchi T, Masuda M, Suda T  | Development of tumor-induced osteomalacia in a subcutaneous tumor, defined by venous blood sampling of fibroblast growth factor-23                      | Intern Med         | 47(7)    | 634-641   | 2008 |
| Nasu T, Kurisu S, Matsuno S, Tatsumi K, Kakimoto T, Kobayashi M, Nakano Y, Wakasaki H, Furuta H, Nishi M, Sasaki H, Ito N, Suzuki H, Fukumoto S, Nanjo K | Tumor-induced hypophosphatemic osteomalacia diagnosed by the combinatory procedures of magnetic resonance imaging and venous sampling for FGF23         | Intern Med         | 47(10)   | 957-961   | 2008 |
| Yamazaki Y, Tamada T, Kasai N, Urakawa I, Aono Y, Hasegawa H, Fujita T, Kuroki R, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T                                     | Anti-FGF23 neutralizing antibodies demonstrate the physiological role and structural features of FGF23  | J Bone Miner Res   | 23(9)    | 1509-1518 | 2008 |
| Saito T, Fukumoto S, Ito N, Suzuki H, Igarashi T, Fujita T   | A novel mutation in GATA3 gene in a Japanese patient with PTH-deficient hypoparathyroidism  | J Bone Miner Metab | in press |           | 2009 |