

3. Ohata Y, Yamazaki M, Okada T, Arahori H, Fujiwara M, Miura K, Kitaoka T, Namba N, Hirai H, Nakayama M, Ozono K, Michigami T. Klotho is expressed in placenta and its soluble form modulates canonical Wnt signaling in bone. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.26-30: Kyoto, Japan
4. Yamazaki M, Ozono K, Okada T, Ohata Y, Tachikawa K, Kondou H, Michigami T. Signal transduction triggered by extracellular inorganic phosphate involves FGF receptor and influences the FGF23 signaling. 14th International Congress of Endocrinology. 2010.3.26~30 : Kyoto, Japan
5. 大幡泰久, 山崎美和, 岡田知子, 大菌恵一, 道上敏美. Klotho 可溶性分子が FGF23 シグナル及び Canonical Wnt シグナルに及ぼす影響. 第27回日本骨代謝学会学術集会. 2009.7.23-25: 大阪
6. 宮川和晃, 大菌恵一, 立川加奈子, 高垣裕子, 道上敏美. リン恒常性調節細胞としての骨細胞の重要性. 第27回日本骨代謝学会学術集会. 2009.7.23-25: 大阪

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

環境化学物質が骨代謝障害を惹起する可能性の検討

研究分担者 竹内靖博(虎の門病院 内分泌センター部長)

研究要旨

活性型ビタミンD₃の分解・代謝は、腎ではCYP24A1が、肝・腸管ではCYP3A4等の薬物代謝酵素が主に関与している。ステロイド・ゼノバイオティク受容体SXRは、オーファン核内受容体に属するリガンド依存性の転写因子で、肝臓や腸管に発現しCYP3A4の遺伝子発現を調節している。抗結核薬のリファンピシンや抗てんかん薬のフェノバルビタールの連用は、それら薬剤が肝臓や腸管でSXRの結合を介しCYP3A4の酵素誘導をきたす。その結果、活性型ビタミンD₃代謝が亢進し、骨軟化症を誘発する事が知られている。我々は薬剤添加物中にSXRのリガンド活性物質がないか種々の添加物をトランスフェクションによるレポーターアッセイを用いてスクリーニングしたところ、アセチルトリプチルクエン酸(ATBC)にSXRのリガンド活性があることが判明した。ヒト肝臓と腸管由来の培養細胞を用いた検討で、腸管由来の培養細胞でATBCはSXRを介しCYP3A4遺伝子発現を誘導し、酵素活性が増加した。一方、肝臓由来の培養細胞ではCYP3A4の発現に影響を与えなかった。ラットにATBCを腹腔内投与して、十二指腸と肝臓のCYP3A11の発現を検討したところ十二指腸でATBC投与によりCYP3A11 mRNAが増加したが肝臓では変化が認められなかった。以上から薬剤添加物に使用されるATBCは腸管特異的にCYP3Aの酵素誘導をきたすと考えられる。腸上皮における活性型ビタミンD₃代謝の亢進は、腸粘膜からのカルシウム吸収の低下など、骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

A. 研究目的

活性型ビタミンD₃の分解・代謝は、腎ではCYP24A1が、肝・腸管ではCYP3A4等の薬物代謝酵素が主に関与している。ステロイド・ゼノバイオティク受容体SXRは、オーファン核内受容体に属するリガンド依存性の転写因子で、肝臓や腸管に発現しCYP3A4やMDR1等の薬物代謝酵素や薬物輸送体の遺伝子発現を調節している。

肝臓や腸管でSXRへの結合を介してCYP3A4の酵素誘導をきたす薬剤、即ち抗結核薬のリファンピシン(RFP)や抗てんかん薬のフェノバルビタール、フェニトイン等を連用すると、活性型ビタミンD₃代謝が亢進し、骨軟化症を誘発する事が古くから知られている。

SXRのリガンド活性物質の長期暴露は活性型ビタミンD₃作用の低下をきたし骨代謝に影響する

可能性がある。環境化学物質の中にはSXRのリガンドとして作用するものがあるが、そのビタミンD代謝や骨代謝への影響は不明である。薬剤添加物は長期間・相当量が生体に暴露される環境化学物質ともいえる。我々は薬剤添加物におけるSXRのリガンド活性物質の有無と、それが肝や腸管におけるビタミンD代謝酵素のCYP3A4発現に影響を与えるかどうか検討した。

B. 研究方法

1. CV1細胞にヒトSXR発現プラスミドとCYP3A4またはMDR1遺伝子プロモーター領域のレポータープラスミドをトランスフェクトしルシフェーゼレポーターアッセイを行った。
2. ラット肝臓と腸管におけるp160コアクティベーターSRC1,2,3の免疫染色を行い、SXRと肝臓や腸管に発現するコアクティベーターとの結

合を薬剤添加物がリクルートするかどうか哺乳細胞2ハイブリッドアッセイで評価した。

3. リアルタイムPCR ヒト腸管由来細胞株：LS174T細胞、ヒト肝臓癌由来細胞株:HepaRG、FLC5、FLC7を培養し種々の濃度のRFPまたはATBC存在下に24 hr培養後、Cell-to-Ctキット(Applied Biosystems)を用いてcDNAを調製した。CYP3A4とGAPDH発現をSYBR GreenによるリアルタイムPCRにて測定し Δ Ct法でGAPDH mRNAを用いてCYP3A4 mRNA量を補正した。リガンドを加えない状態でのCYP3A4 mRNA量を1倍として表した。
4. LS174T細胞におけるCYP3A4の酵素活性の測定 LS174T細胞を96穴プレートで培養し、ATBCを添加、48 hr時間後にP450-Glo (Luciferin-IPA) (Promega)を用いて、CYP3A4の酵素活性を測定した。
5. ラットへのATBC投与 7週齢のオスWistarラットの腹腔内にDMSOビークル、ラットSXRリガンドのpregnenolone-16 α -carbonitrile (PCN) (50 mg/kg)、ATBC (5と50 mg/kg)を3日間投与後、十二指腸と肝臓を摘出、トータルRNAを調整しリアルタイムPCR法(SYBR Green)でCYP3A11発現(ヒトのCYP3A4に相当する)を検討した。

C. 研究結果

様々な薬剤添加物を用いてヒトSXRのリガンド転写活性を検討したところ、いくつかの添加物でCYP3A4遺伝子やMDR1遺伝子のプロモーター転写活性が増加した。最も転写活性が強かった添加物はアセチルトリブチルクエン酸(ATBC)であった。ATBCはヒト以外で齧歯類のSXRでもリガンド転写活性を認めた。

核内受容体のコアクティベーターであるSRC1ファミリーの免疫組織学的検討でラット腸管上皮ではSRC1が、肝臓でSRC2が主に発現していた。2ハイブリッドアッセイでSXRのリガンド結合領域は、ATBC濃度依存性に、これらのコアクティベーターと結合した。

ヒト腸管由来のLS174T細胞を培養しRFPやATBCを培養液に添加して24 hr後、リアルタイムPCRにてCYP3A4 mRNA発現を検討した。RFPおよびATBC添加により濃度依存性にCYP3A4

mRNA発現が上昇した。またLS174T細胞におけるCYP3A4酵素活性もATBC添加により増加した。

次に、ヒト凍結肝細胞と3種類のヒト肝臓由来の細胞株を用いてCYP3A4 mRNA発現を検討した。いずれの細胞でもRFP濃度依存性にCYP3A4 mRNAが増加したが、ATBCを高濃度添加しても変化は認められなかった。

ラット腹腔内にATBCまたはポジティブコントロールとしてラットSXRのリガンドであるPCNを3日間投与後に十二指腸と肝臓を摘出、CYP3A11発現をリアルタイムPCRで検討し*vivo*での解析をおこなった。ATBC投与により十二指腸でCYP3A11 mRNAが増加したが、肝臓では変化を認めなかった。ヒト培養細胞とラットの結果からATBCはSXRを介して腸管特異的にCYP3A4の酵素誘導を来すことが考えられた。

D. 考察

骨軟化症は、カルシウムやリンなどミネラルの骨沈着が減少し、石灰化の不十分な骨組織(類骨)の割合が多くなり、骨変形・骨折・疼痛をきたす病態である。RFPやフェノバルビタール、フェニトイン、カルバマゼピン等の抗痙攣薬の連用はビタミンD作用不全を引き起こし薬剤性骨軟化症の原因となることが知られている。これは、これらの薬剤がSXRのリガンドとして作用し、肝臓や腸管でのCYP3A4発現を促進しビタミンD代謝を亢進させる事が主な原因と考えられている。健康人が2週間RFPを内服すると血中1,25水酸化ビタミンD₃濃度が低下する事から、特に低栄養や紫外線照射の少ない病人や老人がCYP3A4を酵素誘導する薬物を長期摂取すると骨に影響を受けやすいと考えられる。

今回、薬剤添加物として使用されるATBCにSXRのリガンド活性を認め、腸管でCYP3A4発現が増加することを見出した。ATBCの作用は腸管特異的で、肝臓ではCYP3A4発現の誘導を認めなかった。これまでCYP3A4による代謝系は主に肝臓において議論されてきたが、最近、肝臓や腸管の部位特異的なCYP3A11(ヒトのCYP3A4に相当する)のノックアウトマウスによる検討で、肝臓のみならず腸管におけるCYP3A4も薬物の吸収・代謝に重要な役割を持つ事が明らかとなった。

ATBCが腸管特異的に作用する理由は不明であるが、例えば SXR のコアクティベーターやコリプレッサーの発現様式が肝臓と腸管粘膜において異なる可能性や、SXR には若干リガンド作用が異なるスプライシングバリエントが知られており、同様に組織における発現が異なる可能性など原因として考えられる。

実際にどの程度の ATBC が摂取されているか重要である。ある降圧剤の ATBC 量を測定したところ、1剤あたり 12.6 mg の ATBC を検出した。最大投与量を内服すると一日あたり約 20 mg もの ATBC が毎日摂取される計算になる。レポーターアッセイでは ATBC が 1 μ M 以上の濃度で明らかな転写活性の増加を認めたと、経口的に摂取された場合には、腸粘膜局所では高濃度の ATBC が作用する可能性もある。今回、ラット腹腔内投与による検討であったが、経口投与による比較・検討や腸粘膜において 1,25 水酸化ビタミン D₃ 代謝が実際に亢進し、さらには骨量の減少をきたすかどうか今後の課題である。

該当なし

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

薬剤添加物のひとつである ATBC は SXR を介して腸管特異的に CYP3A4 の酵素誘導を引き起こす。腸上皮細胞における活性型ビタミン D₃ 代謝の亢進は、腸粘膜からのカルシウム吸収の低下など、骨代謝に悪影響を及ぼす可能性が示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takeshita A, Inoshita N, Taguchi M, Okuda C, Fukuhara N, Oyama K et al.: High incidence of low O6-methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) expression in invasive macroadenomas of Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*, 2009
161:553-559.

2. 学会発表

1) 竹下彰、五十嵐潤子、鯉渕典之、竹内靖博: ミトタンはステロイドゼノバイオテイクス受容体 SXR を介して CYP3A4 を誘導する
日本内分泌学会雑誌 85 (1):313, 2009.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 21 年度分担研究報告書

HDAC阻害剤による甲状腺ホルモン不応症の分子治療

分担研究者：森 昌朋 群馬大学大学院医学系研究科 病態制御内科学 教授

研究要旨（背景）我々は昨年度より甲状腺ホルモン（TH）不応症（RTH）のモデルマウス（TRノックイン（KI）マウス）を用いてヒストン脱アセチル化酵素（HDACs）阻害薬（HDACI）であるバルプロ酸ナトリウム（VPA）がRTHの新たな分子治療に応用できるか否かを検討している。昨年度はKIマウス（雄4-8週齢）にVPAを投与し、肝及び全脳での遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイで検討した。その結果脳内神経栄養因子の遺伝子発現が増加しており、KIマウスの呈する高次脳機能障害に対するVPAの効果が示唆された。本年度はVPAを胎生期から投与し、投与時期によるVPAの効果の差異を評価した。（方法）KIマウスのヘテロ体（4-8週齢）を交配させ、vaginal plug確認時より雌マウスにVPA 300mg/kgを腹腔内投与した。VPA投与は雌マウスの仔分娩後、離乳時まで継続し（分娩後14日間）した。また対照群としてdH₂O（Water群）と10 μ g/bodyのtriiodothyronine（T3群）を同様に投与した。（結果）KIマウスの各ゲノタイプにおいてVPA投与群と対照群間でT3、T4、TSH値および下垂体におけるTSH β 遺伝子発現に差異を認めなかった。KIマウスの呈する小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常は対照群に比してVPA群で著明に改善していた。さらにKIマウスで抑制されている小脳におけるPCP-2遺伝子発現は、対照群に比してVPA群で有意かつ著明に増加していた。またVPA群のKIマウスは対照群に比して有意に平衡運動能が改善していた。

（結論）KIマウスに対する周産期のVPA投与は、小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常を著明に改善させ、平衡運動障害を含む中枢神経系の異常改善に寄与する可能性を示唆した。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (RTH) は甲状腺ホルモンに対する組織での反応性が著しく低下した病態である。多くの場合甲状腺ホルモンレセプター (TR) β 遺伝子変異が存在する。我々は近年、遺伝子相同組み替え法を用いて甲状腺ホルモン受容体 (TR) β 遺伝子座に $\Delta 337T$ 変異を導入した TR β $\Delta 337T$ ノックイン (KI) マウスを作成し、RTHの病態並びに発症メカニズムの解析を進めている。TR β $\Delta 337T$ 変異はRTH患者家系に実際に認められたもので、リガンドであるT3との結合能が欠如している。このためNCoRなどのco-repressorがTR β から解離せず、恒常的にヒストン脱アセチル化酵素 (HDACs) がTR β に作用している状態が予想されている。(Hashimoto K et al PNAS 98; 2001)。現在までにRTHの有効な治療法はない。最近HDAC阻害薬 (HDACI) が新たな癌への分子治療薬として臨床応用されている。我々はHDACsがTR β に恒常的に作用している本症の治療にHDACIであるバルプロ酸ナトリウム (VPA) の応用を昨年度から検討している。昨年度はTR β $\Delta 337TKI$ マウス各種ゲノタイプ (雄4-8週齢) にVPAを投与し、肝及び全脳での遺伝子発現の変化をDNAマイクロアレイで検討した。その結果VPA投与群では全脳においてNeurotrophic factor-3 (NT-3) 及びNeurotrophic tyrosine kinase receptor type 1 (TrKA) などの脳内神経栄養因子の遺伝子発現が増加しており、TRノックイ

ン (KI) マウスの呈する高次脳機能障害に対するVPAの効果が示唆された。昨年度はKIマウスの雄4-8週齢に、VPA 300mg/kgを14日間腹腔内投与してその効果を検討したが、本年度はVPAを胎生期から投与し、投与時期によるVPAの効果の差異を評価した。

B. 研究方法

KI マウスのヘテロ体 (4-8 週齢) を交配させ、vaginal plug 確認時より雌マウスに VPA 300mg/kg を腹腔内投与した。VPA 投与は雌マウスの仔分娩後、離乳時まで継続し (分娩後 1 4 日間)、その後仔マウスを下記の方法で評価した。また対照群として dH₂O (Water 群) と 10 μ g/body の triiodothyronine (T3 群) を同様に投与した。

- 1) 対照群とVPA群の血清T3, T4, TSH値を測定した。
- 2) 下垂体トータル(t)RNAを抽出しTSH β mRNAをTaqman™Real-time PCRで定量した。
- 3) 小脳tRNAを抽出しPurkinje cell protein (PCP)-2 mRNAをTaqman™Real-time PCRで定量した。
- 4) KIマウス各種ゲノタイプ (対照群とVPA群) にBeam test (平衡感覚の評価) を行った。
- 5) Calbindin D免疫染色によって小脳プルキンエ細胞の樹状突起の形成を評価した。

(倫理面への配慮)

全ての研究は、組み換え DNA 実験に関する指針に則って、当学倫理委員会にて承認を得た上で遂行した。

C. 研究結果

1) TR ノックイン (KI) マウスの各ゲノタイプにおいて VPA 投与群と対照群間で血清 T4、T3、TSH 値および下垂体における TSH β 遺伝子発現に差異を認めなかった。2) KI マウスの呈する小脳プルキンエ細胞の樹上突起形成異常は対照群に比して VPA 群で著明に改善していた。またこれらの所見は昨年行った 4-8 週齢への VPA 投与では認められなかった。3) KI マウスで抑制されている小脳における PCP-2 遺伝子発現は、対照群に比して VPA 群で有意かつ著明に増加していた。4) Beam test の結果から、VPA 群の KI マウスは対照群に比して有意に平衡運動能が改善していた。

D. 考察

KI マウスに対する周産期の VPA 投与は生後 4-8 週での投与と同様に、下垂体-甲状腺系の異常を是正することはなかったが、平衡能異常は改善傾向が認められた。これは小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常の改善によるものと考えられる。これは VPA 投与群でプルキンエ細胞に特異的に発現する PCP-2 遺伝子発現が著明に回復していることから裏付けられる。胎生期からの VPA の RTH 患者への投与は小脳を主とする中枢神経系障害を改善す

ることが示唆された。

E. 結論

KI マウスに対する周産期の VPA 投与は、小脳プルキンエ細胞の樹状突起形成異常を著明に改善させ、平衡運動障害を含む中枢神経系の異常改善に寄与する可能性を示唆した。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Satoh T, Yamada M, **Mori M**. A liver X receptor (LXR)-beta alternative splicing variant (LXRBSV) acts as an RNA co-activator of LXR-beta. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 **390**:1260-1265.

2) Hashimoto K, Ishida E, Matsumoto S, Okada S, Yamada M, Satoh T, Monden T, **Mori M**. Carbohydrate response element binding protein gene expression is positively regulated by thyroid hormone. *Endocrinology.* 2009 **150**:3417-3424.

3) Umezawa R, Yamada M, Horiguchi K,

Ishii S, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M. Aberrant histone modifications at the thyrotropin-releasing hormone gene in resistance to thyroid hormone: analysis of F455S mutant thyroid hormone receptor. *Endocrinology*. 2009 **150**:3425-3432.

2. 学会発表

1) 橋本貢士、松本俊一、石田恵美、堀口和彦、吉野聡、小澤厚志、渋谷信行、門傳剛、佐藤哲郎、山田正信、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症 (RTH) における耐糖能と糖代謝関連遺伝子発現の解析、第 52 回日本甲状腺学会、名古屋、2009

2) 橋本貢士、土屋天文、佐藤哲郎、上原豊、岡田秀一、山田正信、清水弘行、森昌朋 甲状腺ホルモン不応症 (RTH) における糖代謝異常の解析、第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009

3) 橋本貢士、石田恵美、松本俊一、田口亮、片野明子、堀口和彦、吉野聡、梅

澤良平、中島康代、橋田哲、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、門傳剛、森昌朋 バルプロ酸ナトリウムは甲状腺ホルモン不応症の遺伝子発現異常を改善する、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

4) 中島康代、山田正信、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋 視床下部 TRH の新たな TSH 発現制御機構の発見、第 82 回日本内分泌学会学術集会、前橋、2009

5) Koshi Hashimoto, Emi Ishida, Nobuyuki Shibusawa, Tetsuro Satoh, Masanobu Yamada, Fredric E. Wondisford. Masatomo Mori.

An HDAC inhibitor, valproate improves the abnormalities in resistance to thyroid hormone.

14th International Congress of Endocrinology, Kyoto, 2010

知的所有権の出願、取得状況
現在のところなし。

甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン作成について

分担研究者 中村浩淑 浜松医科大学第二内科 教授

研究要旨 甲状腺結節は非常に患者数が多く日常診療でつねに遭遇する疾患である。大部分の良性腺腫と一部の悪性腫瘍との鑑別が問題となるが、とくに甲状腺濾胞癌は、腫瘍細胞の被膜浸潤、血管浸潤を認めることが診断の基本的条件であるため、術前診断が容易ではない。このため、悪性と診断できない濾胞性甲状腺腫瘍をどのように取り扱うべきかに関しては確立した方法がない。甲状腺結節に対し、患者の精神的および経済的負担を最小限にし、医学的にも現時点でベストと考えられる方針はなにか、どのような検査をどのように行い、どのように対処していくのがよいのか、出来るだけエビデンスに基づいた取り扱い指針を提示すべく、「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」を作成する。

A. 研究目的

甲状腺結節は日常診療で常に遭遇する非常に頻度の高い疾患である。甲状腺結節を認めた場合、それが良性腫瘍なのか甲状腺悪性腫瘍なのかの鑑別が問題となる。臨床でその鑑別の拠り所となるのは、甲状腺超音波検査 (US) 所見と穿刺吸引細胞診 (FNA) である。甲状腺悪性腫瘍としては、約 90% 近くを占める乳頭癌と、10% 以下の濾胞癌、それにごく僅かの未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫などが含まれるが、日常臨床で問題となるのは乳頭癌と濾胞癌である。乳頭癌は US でも FNA でもある程度特徴所見があり、鑑別は比較的容易である。一方、濾胞癌はいずれの検査でも特徴的所見が乏しく、最終診断は腫瘍細胞の被膜浸潤、血管浸潤ないしは遠隔転移を認めること、であることから理解できるように術前診断は極めて難しい。したがって、乳頭癌と診断されず、悪性と診断できない濾胞性甲状腺腺腫をどのように取り扱うべきかは、世界的にも大きな問題となっている。

近年の甲状腺超音波検査、頸動脈超音波検査の普及に伴い、甲状腺結節が見つかる頻度は急増しており、これらの患者に対する適切な診療取り扱い基準を作成することは、医療経済学的にも非常に重要である。現時点で最

良と考えられる指針を提示することを目的とする。

B. 研究方法

日本甲状腺学会、内分泌外科学会、日本超音波学会甲状腺班の学会員の中から、自薦、他薦をもとに 25 名の委員を選び、これに日本臨床細胞学会の中でとくに甲状腺病理を専門としている 4 名に委員を要請し、計 29 名からなる作成委員会 (委員長: 中村浩淑) を立ち上げた。1 回目の委員会で診療ガイドライン作成のねらいと目的、作成方法などを論じ、それを基に委員長がガイドラインの骨子を提示、それぞれの役割分担を決めていった。これまでに 4 回の委員会を行い、具体的な問題について委員間でのディスカッションを深めた。平成 22 年度中に first draft を作成する予定である。

(倫理面への配慮) 現時点で倫理面の問題は生じないと考えている。

C. 研究結果

ガイドラインの骨子として以下の項目を検討している。

- 甲状腺結節の種類と疫学 (病理組織

学的分類とその問題点、疫学)

- 甲状腺結節の診察手順(フローチャートによる診断アプローチ)
- 結節性病変に対する具体的な診断のすすめ方
臨床的評価因子、甲状腺超音波検査、穿刺吸引細胞診、その他の検査法(CT、MR、PET、シンチグラフィ、Tg、分子マーカー)
- 治療方針の立て方
乳頭癌が疑われた場合、濾胞性腫瘍が考えられた場合、手術を選択する条件、手術をしない場合の診療方法
- 特論(腺腫様甲状腺腫、嚢胞性病変、機能性結節、バセドウ病合併結節)
- 代表的医療機関における我が国の臨床データ
- 海外のガイドラインについて

疫学については、山梨大 志村らが頸部エコーを組み入れた人間ドックを 21000 余名に行いその成績を報告している。甲状腺結節が認められた頻度は 50 歳以上では 3~4 名に 1 人に達し、その内 30%は 1 cm 以上の大きさであったという。このことから治療対象となる甲状腺結節数の多さが推測される。

病理の問題はガイドライン作成の上で非常に大きなウエイトを占めるが、和歌山医大 覚道らが中心となり、FNA で良悪鑑別困難(Indeterminate)として分類されていた濾胞性腫瘍(follicular lesion)群をさらに細分類出来ないか検討している。

D. 考察

ガイドライン作成に当たり非常に大切なことは、質の高いデータを集積し、それを基にエビデンスレベルの高いリコメンデーションを決めていくことである。この点で甲状腺腫瘍は大きな不利があることを認めざるを得ない。甲状腺分化癌は一般に進行が緩徐であり、生命予後は低く無く、長期生存も可能である。US、FNA で悪性の所見であれば外科的切除が行われるが、悪性であることがはっきりしない段階では手術しない例が圧倒的に多い。経過観察となった場合、悪性所見

がはっきりするまでの期間が極めて長い。したがって検査法の正診率をもとめることが困難であり、前向き検討を行うことが容易ではない。さらに病理学的問題もある。濾胞癌の最終診断は切除組織でないと難しいが、同一サンプルでも病理医間でのバラツキが大きい。ましてや FNA の診断は、細胞診をおこなう cytologist がどれほど甲状腺細胞診に精通しているかに大きく左右される。甲状腺病理の専門家と一般病理医の格差は、非常に大きい事を認めざるを得ない。そのような制約の中ではあるが、現時点でもっともベストを考えられる指針を作成したいと考えている。

E. 結論

「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」作成のため、内科、外科、検査・放射線科、病理計 29 名からなる作成委員会が立ち上げられた。現時点でベストと考えられる取り扱い指針を作成すべく、多くの項目につき検討を始めている。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

High incidence of thyroid cancer in focal thyroid incidentaloma detected by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relatively young healthy subjects: results of 3-year follow-up
Ohba K, Nishizawa S, Matsushita A, Inubushi M, Nagayama K, Nakamura H et al.
Endocrine J in press

濾胞性腫瘍をどう取り扱うか：「甲状腺結節の取り扱い診療ガイドライン」作成にあたって。中村浩淑
内分泌・糖尿病科 29(3):279-283, 2009

2. 学会発表

中村浩淑

濾胞性腫瘍：「甲状腺結節の取り扱い診療ガイドライン」作成について. (日本内分泌学会雑誌 85 (2): 474, 2009)

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

新診断基準に基づく甲状腺クリーゼの全国疫学調査の実施

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。昨年度は、診断基準(第1版)を作成した。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と協同して全国疫学調査を行った。一次調査として、2009年1月～6月に、1,463施設の内科(内分泌代謝内科、循環器内科)、救急科、甲状腺専門病院、救急特定病院を対象に2004-2008年(5年間)の患者数調査を実施した。1,463施設中768施設から回答があり(回答率52.5%)、「患者あり」の施設が230施設、患者数計 673人/5年間であった。その結果、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出された。引き続き二次調査を実施した。2009年6月～9月に、一次調査で患者ありと報告のあった230施設に、二次調査票を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、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、を調査した。その結果、114施設から333例の報告(回答率50%)があった。二次調査票に記載されたデータを疫学班で転記・集計し、11月下旬に我々研究班に送付された。低回収率やデータ不備が認められるので、我々自ら二次調査の網羅的な追加調査を12月～平成22年3月に実施した。信頼性と内容に富んだ質の高いデータベースの構築後、データ解析を実施する予定である。

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10%以上)であり、我が国における明確な診断基準がなく、予後規定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) 全国疫学一次調査の実施と解析

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。2009年1月～6月に、1,463施設の内科(内分泌代謝内科、循環器内科)、救急科、甲状腺専門病院、救急特定病院を対象に2004-2008年(5年間)の患者数調査を実施した。1,463施設中768施設から回答があり(回答率 52.5%)、「患者あり」の施設が230施設、患者数計 673人/5年間であった。その結果、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出された。

2) 全国疫学一次調査の実施

2009年6月～9月に、一次調査で患者ありと報告のあった230施設に、二次調査票を疫学班から送付して、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、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、を調査した。その結果、114施設から333例の報告(回答率50%)があった。二次調査票に記載されたデータを疫学班で転記・集計し、11月下旬に我々研究班に送付された。そのデータに基づいて、研究班において、診断基準(第1版)の検証、発症実態(発症率、予後)、中枢神経・循環器・消化器症状の解析、重症度・予後規定因子の解析、治療実態の

把握と解析、をまず実施しようとした。しかしながら、低回収率やデータ不備が認められるので、我々自ら二次調査の網羅的な追加調査を12月下旬に開始した。この追加調査を3月上旬に終了し、91例の症例追加があり、最終回収率75%に達した。今後、信頼性と内容に富んだ質の高いデータベースの構築後、データ解析を実施する予定である。

尚、甲状腺クリーゼ二次調査票の内容は、以下のようなものである。

- 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ている。

3) 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

全国疫学調査(一次)によって、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出され、予想以上に多くの症例があることが判明した。ただし、この中には疑い例や非該当例なども含まれると考えられるので、二次調査に解析後修正が必要と思われる。

全国疫学調査(二次)では、当初50%程度の回収率であったが、追加調査によって75%まで改善することができた。

E. 結論

全国疫学調査(一次)によって、推計患者数は1585人(95%信頼区間:1213-1958人)と算出された。全国疫学調査(二次)によって、424例(回収率75%)に達し、診断基準(第1版)の検証、発症実態(発症率、予後)、中枢神経・循環器・消化器症状の解析、重症度・予後規定因子の解析、治療実態の把握と解析の素地が整った。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① Hayashi F, Watanabe M, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T functional polymorphism in the interleukin-1beta gene with the intractability of Graves' disease and the proportion of T helper type 17 cells. **Clin Exp Immunol.** 158(3):281-6, 2009.
- ② Inoue N, Watanabe M, Nanba T, Wada M, Akamizu T, Iwatani Y: Involvement of functional polymorphisms in the TNFA gene in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases and production of anti-thyrotropin receptor antibody. **Clin Exp Immunol.** 156(2):199-204, 2009.

2. 学会発表

- ① Watanabe M, Hayashi F, Nanba T, Inoue N, Akamizu T, Iwatani Y: Association of the -31C/T Functional Polymorphism in the Interleukin-1 β Gene with the Intractability of Graves' Disease and the Promotion of TH17

Cells. 80th Annual Meeting of the American Thyroid Association. Palm Beach, Florida. Sept.23-27, 2009.

- ② Moriyama K, Matsuda K, Yamamoto H, Hataya Y, Kanamoto N, Akamizu T, Arai H, Tagami T, Nakao K: Curative effects of steroid pulse therapy followed by oral steroids on Graves' ophthalmopathy. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Nagoya Congress Center. Nov.1-4, 2009.
- ③ Akamizu T: Novel diagnostic criteria for thyroid storm. Thyroid Satellite Symposium of ICE 2010, March.25. Shiran Kaikan (Inamori Hall).
- ④ Hinata T, Watanabe Y, Morita K, Kimura F, Akamizu T: Influence of sera and TSH monoclonal antibodies from patients with Graves' disease/ophthalmopathy on growth and differentiation of 3T3-L1 preadipocytes. 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto International Conference Center, March.26-30, 2010.
- ⑤ 赤水尚史:甲状腺機能異常と循環器疾患。第73回日本循環器学会・学術集会 ランチオンセミナー58。平成21年3月22日。ホテルN CB。
- ⑥ 赤水尚史:甲状腺クリーゼの新診断基準と治療。第82回日本内分泌学会学術総会。平成21年4月23日~25日。群馬県民会館。
- ⑦ 井上直哉、中口あづさ、上田大史、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則:自己免疫性甲状腺疾患の難治性および重症度とIL-12/IL-12R遺伝子多型との関連。第82回日本内分泌学会

学術総会. 平成 21 年 4 月 23 日～25 日. 群馬県民会館.

⑧ 延原崇之、林文明、渡邊幹夫、赤水尚史、岩谷良則:自己免疫性甲状腺疾患の難治性及び重症度と CTLA-4 遺伝子における+49A/G 及び CT60A/G 多型との関連. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 平成 21 年 4 月 23 日～25 日. 群馬県民会館.

⑨ 渡邊幹夫、林文明、南波崇、井上直哉、赤水尚史、岩谷良則:IL 1B 遺伝子-31C/T 多型とバセドウ病の難治性および Th17 細胞比率との関連. 第 16 回日本遺伝子診療学会大会. ホテル札幌ガーデンパレス. H21 年 7 月 30 日～8 月 1 日.

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

研究協力者

佐藤 哲郎(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)

磯崎 収(東京女子医科大学内分泌内科)

鈴木 敦詞(藤田保健衛生大学医学部内科学内分泌代謝科)

脇野 修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)

門傳 剛(獨協医科大学内分泌代謝内科)

幸喜 毅(琉球大学医学部内分泌代謝内科)

坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病・代謝・内分泌)

大谷 肇(関西医科大学循環器内科)

手良向 聡(京都大学医学部附属病院探索医療センター)

飯降 直男(東京医科歯科大学内分泌・糖尿病・代謝内科)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

平成 21 年度分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究

分担研究者 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は「T3 の作用機構上の何らかの異常により組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱し、不適切 TSH 分泌症候群（SITSH）を示す症候群」で、その多くは甲状腺ホルモン受容体（TR） β の変異が原因である。本研究の目的は、その診断基準を作成することにある。本年度も前年度に引き続き、SITSH を呈する患者より DNA を抽出し、TR β の遺伝子解析を行った。また、TR β 遺伝子に異常を持つ患者がどのような臨床的特徴を示すか、またどのような治療を受けてきたかなどに関する臨床情報をアンケート調査した。

A. 研究目的

これまでの知見から、甲状腺ホルモン不応症（以下 RTH）の原因の約 9 割は TR β 遺伝子変異（約 9 割）によるものとされているが、残り 1 割の原因はいまだに明らかではない。このため、TR β 遺伝子検索のみでは、本症を診断することはできない。SITSH を示す患者には TSH 産生腫瘍などとの鑑別に難渋することが多く、また不適切な治療を既往歴に持つものもある。そこで、本研究では、日本の診療事情に適した RTH の診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

医師が RTH を疑うのは、ほとんどの場合、SITSH を呈する患者に遭遇した時である。そこで、甲状腺疾患を専門に扱うことのできる全国の医療機関に呼びかけ、SITSH を呈する症例で、TR β 遺伝子検索の同意が得られた患者の末梢血から DNA を抽出し、TR β 遺伝子の変異の有無を検索した。また、日本甲状腺学会の臨床重要課題研究班「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」の班員を対象に、これまでに経験した TR β 遺伝子変異を認めた RTH 症例に関するアンケート調査を行って、日本に於ける RTH 臨床の実情を調査した。

（倫理面への配慮）

TR β 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）。対象となった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ている。

C. 研究結果

平成 21 年度は、SITSH を示す 7 家系において TR β 遺伝子変異の検索を行ったところ、2 家系に変異が認められた。また、全国アンケートの結果、これまでに報告された症例も含め、日本で TR β の変異が確認された症例は 98（71 家系）であった。このうち、抗甲状腺薬、アイソトープ治療、手術など甲状腺機能亢進症と間違えられて不適切に治療されたと思われる症例が、疑い例も含めて 22 症例に及んだ。また、6 例は橋本病を合併していた。

D. 考察

Tajima らの報告（Pediatric Research 2009）によると、北海道における RTH の発症頻度は約 4 万人に 1 人である。この頻度を日本全土に当てはめると日本にはおよそ 3,000 人の RTH 患者が存在することになる。これまでの報告例と今回のアンケート調査を併せても、TR β 変異により確認された RTH の症例は 100 例に満たず、日本にはまだ診断されていない RTH 症例が多数存在するものと考えられる。また、今回確認された RTH 患者の約 4 人に 1 人は不適切と思われる治療を受けており、本

症診断の重要性がさらに示唆された。

E. 結論

SITSHを呈する患者を対象にTRβ遺伝子解析を実施したところ、7家系中2家系に変異が認められたことから、SITSH症例に対し積極的にTRβ遺伝子解析を行うことで、さらに多くのRTH患者を発見できると考えられた。したがって、RTHの診断基準作成において、「SITSHの診断基準」が重要になると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 村田善晴 甲状腺ホルモン不応症・甲状腺疾患診療マニュアル（診断と治療社）2009, 120.
 - 2) 村田善晴 甲状腺ホルモン不応症の最前線・甲状腺診療 Update 2009, ホルモンと臨床, 2009, 69.
2. 学会発表
 - 1) 村田善晴、林 良敬, 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成, 第83回日本内分泌学会クリニカルアワー, 2009, 於京都 Folia Endocrinologica Japonica, 2010, 86, p90.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
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）

平成 21 年度分担研究報告書

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) 脂肪の分化との関連している PPAR γ 遺伝子多型 (Pro12Ala) と眼症との関連性について日本人のバセドウ病眼症患者を対象に検討した。Pro12Pro (CC) genotype の患者では ATA class III 以上の中等症～重症の眼症を有する頻度が有意に高かった。特に眼球突出との関連がみられた。

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にて検討を重ね、MRI を組みこんだ試案を作成し、日本甲状腺学会にて発表した。

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

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、バセドウ病と同様に TSH 受容体が自己抗原と考えられている。しかしながら臨床的に眼症を発症するのはバセドウ病の 25% 程度であり、その病型も脂肪の増生が主のタイプと外眼筋が腫大し眼球運動障害や視力障害をきたすものまで多様である。

この多様性は個々の患者の持つ感受性遺伝子の差によるとの仮説をたて、これまで感受性遺伝子の検索を行い、TNF- α 遺伝子多型、ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) 遺伝子多型、NF κ B1 遺伝子多型と関連性がみられることを報告してきた。

今年度は脂肪の分化との関連する PPAR γ 遺伝子多型と眼症との関連について検討した。

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。

PPAR γ 遺伝子多型は PPAR γ の 12 番目のアミノ酸であるプロリン (Pro) がアラニン (Ala) に変異した多型で、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 PPAR γ 遺伝子多型 (Pro12Ala) の CC (Pro12Pro) genotype 頻度は 94%、C allele 頻度は 97% で、ともに正常対照群における頻度 (95%、97%) と比較して差は認められなかった。

2) ATA クラス III 以上の眼症を有する患者では C allele 頻度がクラス 0～II の患者に比較して有意に高かった ($p=0.031$)。CC genotype の患者では中等症～重症の眼症の患者が有意に多かった (30.0% vs. 12.5%、 $P=0.066$)。特にクラス III (眼球突出) の頻度は、CC genotype の患者 (24%) で、CG genotype の患者 (4%) に比較して有意に高かった ($p=0.0197\%$)。

D. 考察

PPAR γ のリガンドである thiazolidinediones (TZDs)は後眼窩組織由来の線維芽細胞の脂肪細胞への分化を誘導し、TSH 受容体の発現を増強することや、pioglytazone で加療中の糖尿病患者において眼症の増悪が相次いで報告され(JCEM 88:55-59, 2003; Clin Endocrinol 65: 35-39, 2006; BMC Ophthalmology 7:8, 2007)注目されている。さらに最近、欧米人において PPAR γ 遺伝子多型(Pro12Ala)が眼症の活動性や重症度と関連していることも報告された(Clin Endocrinol 70:464-468, 2009)。

今回の検討で、日本人のバセドウ病眼症患者においても Pro12Pro (CC) genotype と眼症との関連、特に眼球突出との有意な関連が認められた。

E. 結論

PPAR γ 遺伝子多型 (Pro12Ala) は、日本人のバセドウ病眼症、特に眼球突出と関連する遺伝因子であることが示唆される。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 - 1) 田中利依、谷淳一、江頭知香、原健人、徳川市朗、村石和久、賀来寛雄、山田研太郎、廣松雄治：日本人バセドウ病眼症における PPAR γ 遺伝子多型の検討。第 52 回日本甲状腺学会総会、平成 21 年 11 月 3～5 日、名古屋(日本内分泌学会雑誌 85 巻 2 号 525 2009)

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許の取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

研究(2)

バセドウ病眼症の疾患感受性遺伝子の検索

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 が損なわれる。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、本研究班でもわが国における新しい診断基準と治療指針の作成を重要課題として取り上げた。

B. 研究方法

内分泌医、眼科医、放射線科医 18 名からなる委員会を、平成 21 年度は 4 月、7 月、11 月、3 月に開催し、診断基準、治療指針の作成について検討した。

本委員会では、2008 年 3 月に European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO)より、Eur J Endocrinol および Thyroid に発表された recommendation や北米の International Thyroid Eye Disease Study Group (ITEDS) が提唱した VISA (Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance) による評価法との整合性も考慮し、日本人にあった診断基準と治療方針の作成にあたり、下記の合意を得て、作業を進めている。

- 1) 甲状腺眼症の定義:バセドウ病や橋本病に伴う後眼窩やその周囲組織の自己免疫性炎症性疾患と定義する。
- 2) 甲状腺眼症、悪性眼球突出症、 euthyroid Graves' disease, hypothyroid Graves' disease, occult thyroid eye disease など眼症の分類を定義する。
- 3) 一般内科医や一般眼科医から専門医療機関への紹介の基準を決定する。
- 4) 専門医療機関における診療項目について検討し、重症度の分類(最重症、中等症～重症、軽症)とその判定基準を決定する。
- 5) 活動性の評価は、EUGOGO の CAS の 7 項目に加えて日内変動、高度な眼瞼浮腫、高度な結膜浮腫をくわえ、10 点満点とする。
- 6) QOL の評価は EUGOGO の推奨する基準を採用する。

- 7) わが国では広く MRI が普及しているので、MRI による活動性の客観的、定量的な評価を導入する。撮像方向は、冠状断、視神経が通る水平断、上直筋、視神経、下直筋を通る矢状断とする。T1 強調画像による腫大度の評価と T2 強調画像における T2 緩和時間または STIR 画像における信号強度比などによる活動性の評価を推奨する。
- 8) 専門医療機関では中等症以上は全例、軽症例も出来るだけ MRI を推奨する。
- 9) 中等症以上で活動性があれば静脈内ステロイド投与(パルス療法)を推奨した。軽症例でも上眼瞼に炎症所見があればステロイドやボツリヌス毒素の局所注射を推奨する。
- 10) パルス療法の副作用調査を委員内で行ったが、480 例中、重篤な肝障害の発生はなかった。さらに調査を継続する予定である。
- 11) 日本人における眼症診療の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、委員会やメールなどにて各委員の意見を集約する。
- 12) 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。
- 13) 血中マーカーなどの導入も検討する。
- 14) 試案ができれば、ホームページや学会などで公表し、広く意見を求めよりよいものへ改訂してゆく。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予定である。

D. 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。

E. 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。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 谷淳一、廣松雄治：【甲状腺診療 Update 2009】 甲状腺眼症 update. ホルモンと臨床 2009 ; 57 (8) : 691-699.
- 2) 高田和奈, 窪田純久, 中山ひとみ, 賀来寛雄, 三宅育代, 廣松雄治：【内分泌クリニカル・カンファランス 50】 甲状腺 亜急性甲状腺炎様臨床症状で発症した難治性橋本病急性増悪の治療中にバセドウ病を発症した 1 例. ホルモンと臨床 2009 ; 57 巻 冬季増刊 : 87-92.
- 3) 谷淳一、廣松雄治：甲状腺眼症の診断と治療. 田上哲也ほか(編) 甲状腺診療マニュアル 診断と治療社 2009 60-62.
- 4) 谷淳一、廣松雄治：薬剤誘発性控除す円疾患. 伴良雄(編) よくわかる甲状腺疾患のすべて 改定第 2 版 永井書店 2009 426-431.

2. 学会発表

- 1) 谷淳一、廣松雄治：バセドウ病悪性眼球突出症に診断基準と治療方針. 第 82 回日本内分泌学会総会平成 21 年 4 月 23~25 日、前橋(日本内分泌学会雑誌 85 巻 1 号 171 2009)
- 2) 谷淳一、田中利依, 江頭知香, 村石和久, 山田研太郎, 廣松雄治：日本人甲状腺眼症における抗 Calsequestrin1 抗体の有用性について. 第 52 回日本甲状腺学会総会、平成 21 年 11 月 3~5 日、名古屋(日本内分泌学会雑誌 85 巻 2 号 525 2009)
- 3) 廣松雄治：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. 第 52 回日本甲状腺学会総会、平成 21 年 11 月 3~5 日、名古屋(日本内分泌学会雑誌 85 巻 2 号 477 2009)
- 4) Yuji Hiromatsu; Progress in the pathogenesis