

201415074A

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 27 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 27 年 5 月

目 次

I.	序文	
II.	平成 26 年度総括研究報告書	1
III.	平成 26 年度分担研究報告書	
	1. 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成	
	和歌山県立医科大学 内科学第一講座・・・古川安志、有安宏之、赤水尚史	13
	2. 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	
	久留米大学医学部医療センター・・・廣松雄治	17
	3. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成	
	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科・・・山田正信	19
	4. 新たな分子マーカーを用いたバセドウ病の再発（再燃）予測	
	東京医科歯科大学・・・橋本 貢士	23
	5. くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成	
	大阪大学大学院医学系研究科小児科学・・・大藪恵一	27
	6. 低カルシウム (Ca) 血症性疾患の病因鑑別に関する検討	
	徳島大学藤井節郎記念医科学センター・・・福本誠二	33
	7. 閉経後健常女性における Ca・P 代謝と可溶性 α -Klotho の関係の検討	
	島根大学医学部 内科学講座内科学第一・・・山内美香、杉本利嗣	35
	8. ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン	
	帝京大学ちば総合医療センター・・・岡崎 亮	39
	9. インスリン受容体異常症 A 型の治療実態調査と亜型の臨床病態解析	
	神戸大学大学院医学研究科・・・小川 渉	43
	10. インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究	
	東北大学大学院医学系研究科・・・片桐秀樹	47
IV.	研究成果の観光に関する一覧表	51
V.	研究成果の刊行物・別刷	57

I.序文

序 文

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」では、ホルモン受容機構の異常に起因する難病の病態解明や、それらの疾患の診断および新たな治療開発のため、これまで長きに渡って多大な貢献を行ってきました。現在の研究班は、平成 26 年から前主任研究者の森昌朋先生から引き継ぐ形でスタートし、この度、初年度の成果のまとめをするに至りました。

当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の 3 部会からなります。これらの領域では、発症頻度が稀で患者実態や診療指針に関して不明や未確立な疾患が多く存在します。甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発 について、副甲状腺部会では、(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低 Ca 血症性疾患、(9)ビタミンD欠乏・不足症 について、糖尿部会では、(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型、B 型、亜型）について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針の策定を行うことを目標として、研究を遂行してまいりました。

ここに、平成 26 年度の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常症の病態理解の参考となり、それらの疾患に苦しむ患者の診断と治療の発展に貢献することを願っております。最後に、本事業をご支援して頂いている厚生労働省健康局疾病対策課の方々に深く御礼申し上げます。

平成 27 年 5 月

赤水尚史

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患の実態把握と診断基準や治療指針を策定することを目標としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発、副甲状腺部会では、(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患、(9)ビタミンD欠乏・不足症、糖尿病部会では、(10)インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型,B型,亜型）を、本年度の調査研究課題として取り上げた。甲状腺中毒性クリーゼに関しては、診療ガイドラインを策定した。またバセドウ病悪性眼球突出症では、診断基準と治療指針の改定を行った。これらは、関連学会で報告し、また学会ホームページにその内容を掲載した。また、この2疾患以外では、全国患者数調査や臨床的特徴の検討を行い、診断基準・治療指針を策定する上での基盤的情報を収集した。今後も、これらの疾患の早期かつ確かな診断・治療、さらには予後改善に寄与するべく研究を推進していく予定である。

研究分担者

1. 大菌恵一
大阪大学大学院医学研究科 教授
2. 岡崎亮
帝京大らば総合医療センター 教授
3. 小川渉
神戸大学大学院医学研究科 教授
4. 片桐秀樹
東北大学大学院医学系研究科 教授
5. 杉本利嗣
島根大学医学部内科学講座 内科学第一 教授
6. 橋本貢士
東京医科歯科大学 寄附講座准教授
7. 廣松雄治
久留米大学医学部医療センター 教授
8. 福本誠二
徳島大学藤井節郎記念医科学センター 特任教授
9. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科
教授

A. 研究目的

本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する疾患の病態を解明し、それらの疾患の診断基準や治療指針を策定することを目標としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなるが、これらの領域では、発症頻度が稀で患者実態や治療指針に関して不明や未確立な疾患が多く存在する。甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発 について、副甲状腺部会では、(1)偽性副甲状腺機能低下症、(2)くる病・骨軟化症、(3)低Ca血症性疾患、(4)ビタミンD欠乏・不足症 について、糖尿病部会では、インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型,B型,亜型） について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成する。成果は関連学会

で報告し、専門学術誌へ論文報告する。また、学会のホームページへ掲載し、専門医だけでなく広く国民や非専門医にも周知し、これら疾患の早期かつ的確な診断・治療に役立つようにする。ホルモン受容機構異常に起因する疾患は、早期発見・早期治療を行えば、機能的および生命的予後の改善が期待できる症例が多く存在する。したがって、診断基準・治療指針を早期に策定するは、国民の健康に大いに貢献しうるものと考えられる。

B. 研究方法

日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、専門部会会議を行う。専門部会での会議内容を踏まえ、各学会の会員・専門医に対して全国疫学調査を実施し、その解析結果および海外を含む最新の知見をもとにして、ホルモン受容機構異常に起因する疾患の疾患頻度や臨床的特徴の実態を把握する。それと並行して各疾患の診断基準および治療指針の草案作成を開始する。作成した診断基準・治療指針は、各学会での承認を経て、専門医や一般医家に周知と理解を深めるために学会ホームページや刊行物を通じて公表する。

本年度は、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発、(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患、(9)ビタミンD欠乏・不足症、(10)インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型,B型, 亜型）を取り扱うこととした。

(倫理面への配慮)

本調査研究は、人を対象とする医学研究に関する倫理指針にのっとり、各施設の倫理委員会の承認を経た後に行う。また、ヒトゲノム・遺伝子解析を伴う研究は関係する法令の規定に従い研究を遂行する。研究全般において、ヘルシンキ宣言を遵守し、被験者保護の観点を踏まえ実施する。

C. 研究結果

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

本研究班がこれまでに作成した、『甲状腺クリーゼの診断基準（第2版）』を基に、診断と治療を包括した診療ガイドラインを作成した。ガイドライン中には、甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載し、Intensive care unit (ICU)入室基準や予後評価も記載した。さらに、診療全体アルゴリズムとしてまとめた。本ガイドラインについて日本内分泌学会、日本甲状腺学会の承認を得た。

(2)悪性眼球突出症

2011年に公表したコンセンサスに基づく「バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針」を改訂し、この指針について、日本甲状腺学会および日本内分泌学会の承認を得た。ステロイドパルス療法を受けた症例175例の9%に肝障害を認めた。そのリスク要因は、ウイルス肝炎の存在、ステロイドの投与量、BMIであった。

(3)粘液水腫性昏睡

診断基準の作成を、日本甲状腺学会と共同で進め、第3案まで公表した。

(4)甲状腺ホルモン不応症

日本内分泌学会と日本甲状腺学会と共同で、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断基準から成る「甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類の一次案」を策定した。

(5)バセドウ病再燃再発

東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院における多施設共同臨床研究で、バセドウ病の再発症例において、白血球中のSiglec1 mRNAレベルが、有意に高値を示した。

(6)偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準改定に着手した。

(7)くる病・骨軟化症

過去に、日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で策定していた「くる病・骨軟化症診断マニユ

アル(案)」を素案として、「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を完成し、内分泌学会のホームページ上に公表した。

日本小児内分泌学会評議員に対するアンケート調査の結果、212例の低リン血症性くる病患者が現在加療中であることが判明した。現在大阪大学小児科に通院中のビタミンD欠乏性くる病患者の年齢(中央値)は18ヵ月であり、低リン血症性くる病・骨軟化症では22ヵ月であった。血清25OHD値(中央値)は、ビタミンD欠乏性くる病で7.8 ng/ml、低リン血症性くる病・骨軟化症では16.9 ng/mlと低リン血症性くる病・骨軟化症においても血清25OHDの低下が認められた。また、低リン血症性くる病と診断された5家系8症例で、解析した全症例においてPHEX遺伝子ヘテロもしくはヘミ変異が同定された。

(8)低Ca血症性疾患

血清マグネシウム(Mg)濃度が基準値下限の1.6 mg/dl未満の例は、全例ADHであり、他の病因による副甲状腺機能低下症の症例には低Mg血症は認められなかった。しかしながら、これ以外の臨床症状で、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは、困難であった。

(9)ビタミンD欠乏・不足症

日本人女性4202名の血液サンプルが存在するJPOS研究で、血清25(OH)D濃度測定したところ、日本人女性の63.4%が25(OH)D値20 ng/ml未満であり、20 ng/ml以上30 ng/ml未満を含めると93.5%がビタミンD不足であった。骨折の有無が追跡できている1070名について5年間の椎体骨折発生は、25(OH)D値10 ng/ml未満14.6%、10~20 ng/ml 7.3%、20~30 ng/ml 4.3%、30 ng/ml以上0%であった。

(10)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症A型,B型,亜型)

インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)はインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている

亜型が存在するが、それぞれの臨床的特徴、頻度を明らかにするために、日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象とした治療実態調査を行った。わが国では過去5年間に、少なくともA型インスリン抵抗症45例(イ疑い4例、近縁疾患の妖精症3例を含む)、B型インスリン抵抗症49例(疑いを含む)の治療実績があることが判明した。

D. 考察

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

今回策定したガイドラインでは、従来の治療法の記載では欠けていた重症度や病態の視点を取り入れ、より具体的な治療内容について記載した。しかしながら、エビデンスの質が不十分であり、今後、全国疫学調査の症例をhistorical controlとして前向きに予後調査を行い、エビデンスを集積し改訂してゆく必要がある。

(2)悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症(甲状腺眼症)の診断基準と治療指針」をベースに甲状腺眼症の診療ガイドライン(刊行物)を作成し、一般医家に周知していく必要がある。また、既に開始している「甲状腺眼症に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同の前向き研究」を継続し、治療指針を検証していく必要がある。

(3)粘液水腫性昏睡

今後、治療ガイドライン策定にあたっては、「甲状腺ホルモン静注製剤」の国内常備が必須と考えられる。そのため、策定と並行して厚労省「未承認薬・適応外薬」検討会議に、甲状腺ホルモン静注製剤の国内常備を申請する必要がある。

(4)甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の、多くは甲状腺ホルモン受容体(TR) β 遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、類似の検査所見を呈するTSH産生腫瘍や家族性異アルブミン高サイロキシン血症などとの鑑別が重要になる。専門家以外の医師が甲状腺ホ

ルモン不応症を正しく診断できるようにするためには適切な診断基準の制定が不可欠であり、今回策定した一次案を、更に改良すべく討議が必要と思われる。

(5)バセドウ病再燃再発

Siglec1 mRNA レベルは、感度 81%、特異度 71.7%と、高精度でバセドウ病の再発（再燃）が予測できることが示唆された。今後、Siglec1 を用いたバセドウ病の再燃再発予測基準を策定する必要がある。

(6)偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準改定に着手しており、引き続きこれを進めていく。

(7)くる病・骨軟化症

ビタミン D くる病の診断における 25OHD のカットオフ値は国際会議で 12 ng/ml と比較的低い値に設定されが、未だ様々な診断基準で完全な合意を得られていない。さらに、小児では、骨 X 線像におけるくる病所見の有無を優先して診断すべきという意見もある。今回策定したくる病・骨軟化症診断マニュアル」を基に症例を蓄積し解析する必要がある。また、FGF23 のくる病鑑別診断の有用性も検討する必要があると考えている。

(8)低 Ca 血症性疾患

症例の蓄積によって、低 Ca 血症性疾患の実態を把握し、低 Ca 血症の鑑別診断の手引きを改訂し、学会での承認を得る必要がある。

(9)ビタミン D 欠乏・不足症

日本人において、ビタミン D 欠乏・不足症は骨折・骨粗鬆症のリスクであり、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満をビタミン D 欠乏、血清 25(OH)D 値 20 ng/ml 以上 30 ng/ml 未満をビタミン D 不足と設定するのが妥当と考えられた。今後、ビタミン D 欠乏・不足症の診断ガイドラインの策定を目指す。

(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型, B 型, 亜型）

インスリン抵抗症の診断基準には平成 7 年度に本研究班によって作成されたものが存在するが、

現在の診療実態に必ずしも合致しない点も多く残されている。今後、より詳細な調査を行い、治療薬反応性や重症度などの情報を収集し、診断基準やガイドラインの改定を行う必要がある。そのため、2 次調査の実施や、小児内分泌学会等の協力も得て、小児科領域にも対象を広げて調査を行う予定とした。

E. 結論

公表したガイドラインが甲状腺クリーゼ、悪性眼球突出症の診療に利用され、迅速かつ的確な診断・治療により本症の予後改善に寄与することが期待される。また、現在着手してる他の疾患の診断・治療指針も早期の策定が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocr J.* 2014; 61:751-758.
- 2) Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocr J.* 2014; 61:697-704.
- 3) Hiromatsu Y, Eguchi H, et al. Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. *Intern Med.* 2014;53:353-360
- 4) Saito T, Yamada E, Okada S, Shimoda Y, Tagaya Y, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Pessin JE, Yamada M. Nucleobindin-2 is a positive regulator for insulin-stimulated glucose

- transporter 4 translocation in fenofibrate treated E11 podocytes. *Endocr J.* 2014; 61:933-939.
- 5) Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol. *Endocr J.* 2014; 61:825-832.
 - 6) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M. Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451:24-29
 - 7) Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in *Helz2*-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology.* 2014; 155:3459-3472.
 - 8) Shimoda Y, Satoh T, Takahashi H, Katano-Toki A, Ozawa A, Tomaru T, Horiguchi N, Kaira K, Nishioka M, Shibusawa N, Hashimoto K, Wakino S, Mori M, Yamada M. A case of thyroid storm with a markedly elevated level of circulating soluble interleukin-2 receptor complicated by multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Endocr J.* 2014; 61:691-696.
 - 9) Yamada E, Saito T, Okada S, Takahashi H, Ohshima K, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Yamada M. Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated Glut4 translocation and glucose uptake in podocyte. *Endocr J.* 2014; 61:523-527.
 - 10) Hashimoto K, Ota M, Irie T, Takata D, Nakajima T, Kaneko Y, Tanaka Y, Matsumoto S, Nakajima Y, Kurabayashi M, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M, Yamada M. A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration. *Case Rep Endocrinol.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1155/2015/416145>
 - 11) Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K, Michigami T. Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice. *J Bone Miner Res* 2014; 29:1627-1638.
 - 12) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T. Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner. *J Biol Chem,* 2014; 289:1457-1466.
 - 13) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K. Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the *FAM20C* gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone,* 2014; 67C:56-62.
 - 14) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A, Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y. Guidelines on the management and

- treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab*, 2014; 32:337-350.
- 15) Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K. Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitaminD-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm Res Paediatr*, 2014; 81:251-257.
 - 16) Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y. Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2014; 23:9-15.
 - 17) Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S. Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia. *Bone*, 2014; 67:145-151.
 - 18) Fukumoto S. Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia. *Endocrinol Metab*, 2014; 29:136-143.
 - 19) Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, Sugimoto T. Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014; 450: 482-487.
 - 20) Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M. Relationship between change in lumbar bone mineral density to vertebral fracture risk reduction in osteoporosis patients treated with once-weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin*. 2014; 30: 931-936.
 - 21) Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T. Once-weekly teriparatide reduce the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks-subgroup analysis of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial. *J Bone Miner Metab*. 2014; 32: 441-446.
 - 22) Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, Isogai Y, Shiraki M. Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2014; 25: 1173-1180.
 - 23) Sone T, Ito M, Fukunaga M, Tomomitsu T, Sugimoto T, Shiraki M, Yoshimura T, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk. *Bone* 2014; 64: 75-81
 - 24) Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H and Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk of fracture. *Clin Ther*, 2014; 36:225-235.
 - 25) Ito M, Oishi R, Fukunaga M, Sone T, Sugimoto T, Shiraki M, Nishizawa Y, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties by CT. *Osteoporosis Int*. 2014; 25: 1163-1172.
 - 26) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function *J Bone Miner Metab* : epub, 2014.

- 27) Imai J, Yamada T, Satoh J, Katagiri H. Type B insulin resistance syndrome as an H. Pylori-associated autoimmune disease. *Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity*. 2014; 2:1026-1031.
- 28) 赤水尚史：IX 代謝疾患の診断・治療・ケア 105.甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針. 救急・集中治療 最新ガイドライン 2014-15、編著：岡元和文、総合医学社、東京 2014;341-342.
- 29) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診断と治療. *Medical Practice* 2014; 31:1756-1759.
- 30) 橋本貢士：「甲状腺ホルモンによる遺伝子制御機構 Update」*ホルモンと臨床* 2014; 61:81-86.
- 31) 矢野彰三, 杉本利嗣：最新の予防と治療の基本と実際, 副甲状腺ホルモン(PTH). *Medical Practice*, 2014; 31: 1975-1980.
- 32) 山本 昌弘, 杉本 利嗣 ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 1379-1385.
- 33) 山内美香, 杉本利嗣: Ca 検査値異常のアプローチ, *日本内科学会雑誌*, 2014; 103:870-877.
- 34) 矢野彰三、杉本利嗣 連日テリパラチ皮下注射治療の進歩と課題 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 35-43.
- 35) 渡部玲子,岡崎亮. 慢性閉塞性肺疾患(COPD)における骨代謝異常. *Clinical Calcium*, 2014; 24:1651-1659.
- 36) 岡崎亮. ビタミン D と悪性腫瘍. *Clinical Calcium*, 2014; 24:1193-1199.
- 37) 渡部玲子,岡崎亮. 骨と呼吸器疾患. 腎と骨代謝, 2014; 27:165-168.
- 2.学会発表
- 1) Akamizu T : Diagnosis and Management of Thyroid Storm. ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
- 2) Yuji Hiromatsu: Graves' ophthalmopathy: Natural History and Treatment Update. 15th Asia and Oceania Congress of Endocrinology. October 8-11, 2014 Cebu, Philippines
- 3) Fukumoto S: Recent progress in FGF23 research. 2014 Metabolic Bone Disease Study Group Meeting (Busan, Korea). 2014.9.27.
- 4) Fukumoto S: Current concepts of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research (ICOBR 2014) (Xiamen, China). 2014.10.16-19.
- 5) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Tanaka K-I, Ogawa N and Sugimoto T: Relationship between soluble α -klotho and nutritional intake in postmenopausal women, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September
- 6) Yamaguchi T, Tada Y, Kanazawa I, Morita M, Furuya N, Yamamoto M, Yamauchi M and Sugimoto T: Intensive glycemic control improved the excretion of urine mineral ions in type 2 diabetes mellitus, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September
- 7) Nakamura Y, Kuroda T, Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T and Nakamura T: Once-weekly teriparatide reduces vertebral fracture risk: subgroup analysis from the teriparatide once weekly efficacy research (TOWER) trial, World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Seville, 2014 in April
- 8) McCloskey EV, Oden A, Nakamura T, kuroda T, Eto M, Shiraki M, Sugimoto T, Tanaka S, Kanis JA and Johansson H: Efficacy of teriparatide on the risk of vertebral fracture and the interaction with FRAX, World Congress on osteoporosis,

- osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Seville, 2014 in April
- 9) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai M, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Serum Levels of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 Are Elevated, And Decreased after Introduction of Oxygen Therapy in Japanese Male Subjects with COPD-Associated Osteoporosis. ASBMR 36th Annual Meeting (Houston, Texas, USA 9/12-15, 2014)
 - 10) Nishino J, Miyagawa K, Kawai M, Yamazaki M, Tachikawa K, Mikuni-Takagaki Y, Kogo M, Ozono K, Michigami T: Extracellular Inorganic Phosphate Function as a Potent Inducer of the Dmpl Expression and Facilitates the Transition of Osteoblasts to Osteocytes, 第 50 回 日本周産期・新生児医学会学術集会, 舞浜, 2014 年 7 月 14 日
 - 11) 赤水尚史: 甲状腺クリーゼの診療と予後改善. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックスシティ さいたま市. 2014 年 11 月 28-29 日.
 - 12) 稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患について. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス 福岡. 2014 年 4 月 24-26 日.
 - 13) 竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: IgG4 高値を示すバセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 87 回日本内分泌学会学術総会. 福岡国際会議場、福岡サンパレス 福岡. 2014 年 4 月 24-26 日.
 - 14) 廣松雄治: 甲状腺眼症 update, 第 24 回 臨床内分泌代謝 Update, さいたま市, 2014 年 11 月 28-29 日
 - 15) 江口 洋幸、他: 甲状腺眼症における TSH 受容体抗体測定 of 臨床的意義. 第 57 回日本甲状腺学会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
 - 16) 廣松雄治: 甲状腺眼症に対するステロイド療法の現状と展望、第 22 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、東京、2014 年 11 月 3 日
 - 17) 廣松雄治: 甲状腺眼症の病態と治療、第 87 回日本内分泌学会 学術総会 福岡、2014 年 4 月 26 日
 - 18) 中島康代、岡村孝志、渋谷信行、小澤厚志、堀口和彦、橋本貢士、佐藤哲郎、佐々木努、北村忠弘、山田正信、視床下部 TRH の下垂体 TSH 分泌並びに発現制御機構、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
 - 19) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、Rev-erb α による下垂体 TSH β 遺伝子の新たな発現制御機構、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
 - 20) 渋谷信行、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、佐藤哲郎、森昌朋、山田正信、TRH による FGF21 遺伝子発現調節には USF-1 のリン酸化が関与している、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
 - 21) 石井角保、堀口和彦、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
 - 22) 小澤厚志、渡邊琢也、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、渋谷信行、錦戸彩加、岡田秀一、森昌朋、佐

- 藤哲郎、山田正信、寒冷環境下での TRH を介したエネルギー代謝機構：TRH ノックアウトマウスの解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 23) 土岐明子、佐藤哲郎、加藤寿光、船田竜一、小坂橋紀通、松本俊一、堀口和彦、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、倉林正彦、山田正信、不妊治療中に発症した無痛性甲状腺炎の際に冠攣縮性狭心症発作の合併を繰り返した一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 24) 登丸琢也、佐藤哲郎、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、山田正信、救急外来でのベラパミル投与を契機に心停止となり、急性循環障害から肝腎不全を来したと考えられる甲状腺クリーゼ疑いの一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 25) 渡邊琢也、小澤厚志、錦戸彩加、渋谷信行、登丸琢也、石井角保、橋本貢士、岡田秀一、伊古田勇人、中澤拓郎、小山徹也、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、菌状息肉症に併発した粘液水腫昏睡の一部検例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 26) 堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、GH 産生腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 27) 石井角保、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋谷信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 28) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、転写協約因子による下垂体 Tshb 遺伝子発現制御機構の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 29) 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野聡、石塚高広、松本俊一、堀口和彦、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、森昌朋、山田正信、甲状腺ホルモン受容体とその共役因子は転写に連結した選択的スプライシングを協調的に制御する、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 30) 岡村孝志、中島康代、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1 を介する TSH β 遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 31) 中島康代、阿久沢まさ子、根岸真由美、佐藤哲郎、橋本貢士、下村洋之助、小林功、安藤義孝、山田正信、年代別 TSH 値を用いた潜在性甲状腺機能低下症と心脳血管障害、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 32) 橋本貢士：「新規バイオマーカー Siglec1 のバセドウ病における病態生理学的意義」：伊藤病院クリニカルカンファランス 東京、2014 年 11 月 25 日
- 33) 橋本貢士：「新規バイオマーカー Siglec1 によるバセドウ病の再燃、再発予測の確立」：第 57 回日本甲状腺学会 大阪、2014 年 11 月 13 日
- 34) 大藪恵一：ビタミン D とくる病／骨軟化症、第 32 回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014 年 7 月 24-26 日。
- 35) 武鍵真司、山本威久、木下祐加、福本誠二、道上敏美、長谷川高誠、北岡太一、窪田拓生、今西康雄、下辻常介、大藪恵一：FAM20C 遺伝子変異による低リン血症性骨軟化症の 1

- 例, 第 87 回 日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月 24-26 日
- 36) 大高幸之助, 藤澤泰子, 山口理恵, 佐竹栄一郎, 松下理恵, 中西俊樹, 大藪恵一, 緒方勤: 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症タイプ 3 の原因遺伝子 AP2S1 に変更が同定された高カルシウム血症の一乳児例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月 24-26 日
- 37) 杉本利嗣: シンポジウム、骨粗鬆症治療における薬剤選択とその長期展望、テリパラチドの適応症例、第 16 回日本骨粗鬆症学会、東京、2014 年 10 月 23 日
- 38) 田中賢一郎, 金沢一平, 山口徹, 梶博史, 杉本利嗣: AGE2、3 及び活性型ビタミン D の筋芽細胞分化及び骨芽細胞分化促進因子 Osteoglycin 発現に及ぼす影響、第 32 回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 39) 名和田清子, 山内美香, 田中賢一郎, 小川典子, 杉本利嗣: 閉経後女性における可溶性 α klotho と栄養摂取量の関係についての検討、第 32 回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 40) 杉本利嗣: パネルディスカッション、骨粗鬆症治療の今後の展望、骨形成促進剤: Daily と Weekly PTH の相違点第 87 回日本整形外科学学会学術総会、神戸、2014 年 5 月 23 日
- 41) 田中賢一郎, 金沢一平, 山口徹, 梶博史, 杉本利嗣: 活性型ビタミン D は AGE2、3 による筋芽細胞分化抑制及び骨芽細胞分化促進因子 Osteoglycin 発現抑制を回復させる、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
- 42) 山内美香, 杉本利嗣: クリニカルアワー; 骨・ミネラル代謝異常症診療の進歩、骨粗鬆症診療の state-of-the-art、第 87 回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014 年 4 月 24-26 日
- 43) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮 COPD 男性では Growth differentiation factor 15 (GDF15) が高値を示し、酸素療法導入により低下する。第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 44) 岡崎亮 ビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインに向けて 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 45) 岡崎亮 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に伴う骨粗鬆症 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪、2014 年 7 月 24-26 日
- 46) 田井宣之、渡部玲子、平野順子、井上大輔、岡崎亮 2 型糖尿病患者においてシタグリプチンまたはアログリプチンが骨代謝に及ぼす影響についての検討 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 大阪 2014 年 5 月 22-24 日
- 47) 渡部玲子、井上大輔、田井宣之、平野順子、田中健、会田啓介、萩谷政明、本間敏明、横須賀恭子、山川久美、鎗田努、岡崎亮 COPD(慢性閉塞性肺疾患) 男性には椎体骨折および骨密度低下が高頻度に合併し、呼吸機能の低下と関連する 第 87 回日本内分泌学会学術総会 福岡、2014 年 4 月 24-26 日
- 48) 鷺尾佳一、上中美月、篠崎奈々絵、森實真由美、谷村憲司、出口雅士、山田秀人、平田悠、西本祐、廣田勇士、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症を合併し、妊娠中もメトホルミン投与を要した一例。第 30 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、長崎、2014 年 11 月 29 日
- 49) 小原靖子、平田悠、西本祐希、廣田勇士、橋 尚子、伊賀真紀、中島進介、向井美希、坂口一彦、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症が疑われメトホルミンが著効した 1 例、第 204 回日本内科学会近畿地方会、大阪、2014 年 6 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

発明の名称「バセドウ病の検査方法、バセドウ病の予防または治療薬のスクリーニング方法、およびバセドウ病検査用キット」

特願 2010-266865、

公開番号 2012-115195.

出願日 2010/11/30

公開日 2012/6/21

発明者 橋本貢士

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：甲状腺クリーゼは予後不良な疾患であり的確な早期診断と緊急治療を要する。従来の教科書的な治療法は理論的根拠に乏しく、また実際の治療内容と乖離が生じていることから本症の予後改善のためには新しい診療ガイドラインの作成が必要と考えられた。全国疫学調査の解析結果および文献を基に議論を行い、より具体的で実地診療においてすぐに活用できる診断と治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインによって早期かつ的確な診断・治療が可能となり、本邦における甲状腺クリーゼの予後が改善されることが望まれる。今後は本ガイドラインを基に多施設共同で前向きに予後調査を行い、さらにエビデンスを集積する予定である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは放置すれば生命の危機に瀕するような切迫した状況下であり、早期診断と緊急治療が必要とされる。本研究班が行った全国疫学調査の解析から国際的に最高の医療水準を有する日本においても本症の死亡率は10%を越えており、また、治療の実態が教科書的な治療法と必ずしも一致していない場合があることが認められた。このような状況を鑑み、本症の予後改善のためには臨床現場ですぐに活用できるようなわかりやすい診療ガイドラインの確立が必須と考えられた。

診断に関しては、すでに『甲状腺クリーゼの診断基準（第2版）』を作成し学会ホームページ等で公表した。次のステップとして診断と治療を包括した診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

日本内分泌学会（企画部会における臨床重要課題）および日本甲状腺学会（臨床重要課題）との共同で行う。全国疫学調査の解析結果および海外を含む最新の知見をも

とにして、研究協力者と議論を重ねることにより以下のような基本方針に沿って甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することとした。

- ①診断と治療を包括
 - ②疾患の緊急性と多様性を考慮してアルゴリズム化
 - ③重症度や病態の視点を導入
 - ④実地診療に役立つような詳細で具体的な内容
 - ⑤全国疫学調査や文献例などのエビデンスを包含
 - ⑥諸外国の診療内容を参考に国際化
 - ⑦最新の医療技術や医薬品の導入も考慮
- また、本ガイドラインでは、米国内科医師会が作成したガイドライン・グレーディング・システムを用いて、推奨の強さとエビデンスの質を評価した。

（倫理面への配慮）

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・承認されている。

C. 研究結果

5つの章からなる診療ガイドラインを作成した。第1章には本研究の端緒となった「診断基準と全国疫学調査」について記載した。次いで、第2章で全国疫学調査の第二次調査で集積された甲状腺クリーゼ治療内容の解析を記載した。第3章は本ガイドラインの核であり、甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載した。Intensive care unit (ICU)入室基準や予後評価も記載し、最後には診療全体アルゴリズムとしてまとめた。第4章には諸外国の甲状腺クリーゼ診療内容を記載し、本ガイドラインとの比較が可能である。最後の第5章では、本診療ガイドラインの是非を検証すべく前向き調査に関する案を提示した。本ガイドラインについて日本内分泌学会、日本甲状腺学会の承認を得た。

第1章 甲状腺クリーゼの診断基準と全国疫学調査

第2章 全国疫学調査における甲状腺クリーゼ治療内容の解析

第3章 甲状腺クリーゼ治療ガイドライン

1. 甲状腺クリーゼにおける甲状腺中毒症に対する治療
2. 甲状腺中毒症に対する血漿交換療法の適応
3. 中枢神経症状に対する治療
4. 頻脈と心房細動に対する治療
5. 心不全に対する治療
6. 消化器症状と肝機能異常に対する治療
7. ICU入室基準と合併症に対する治療
8. 甲状腺クリーゼの予後評価

9. 甲状腺クリーゼ診療全体アルゴリズム

第4章 諸外国における甲状腺クリーゼの診断と治療

第5章 甲状腺クリーゼに関する臨床試験調査に向けて。

D. 考察

本ガイドラインでは、迅速に診療にあたるように診断と治療を包括してアルゴリズム化を行い、従来の治療法の記載では欠けていた重症度や病態の視点を取り入れ、より具体的な治療内容についても記載した。すでに関連学会の承認は得ており、今後は学術誌にて発表の後、学会ホームページ等で公表する予定である。

問題点としてはエビデンスの質が十分ではないことが挙げられる。今後は全国疫学調査の症例を historical control として前向きに予後調査を行う予定であり、本ガイドラインを基にしてさらにエビデンスを集積し改訂してゆく必要があると考えられる。

E. 結論

甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを作成した。本ガイドラインが甲状腺クリーゼ診療に利用され、迅速かつ的確な診断・治療により本症の予後改善に寄与することが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T. Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia. *Endocr J.* 2014;