3) 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
4) 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
5) 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
6) 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
7) 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αklotho 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
8) 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 WeeklyPTH 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
9) 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
10) 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

## G. 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

# ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン

研究分担者　岡崎　亮　　帝京大学ちば総合医療センター　教授

研究要旨：ビタミン D 欠乏・不足症が骨折および骨粗鬆症のリスクであることは国際的に確立されている。本邦においては、ビタミン D 充足度の指標である血清 25(OH)D 濃度が保険収載されていないため、ビタミン D 欠乏・不足症を規定する血清 25(OH)D 濃度のデータが十分集積されていない。本研究では、日本人女性 4202 名の血液サンプルが存在する JPOS 研究での血清 25(OH)D 濃度測定を依頼し、骨折の有無が追跡できている 1070 名についてはその関連を解析した。また、高率に骨折を伴う慢性閉塞性肺疾患(COPD)男性 43 名について、血清 25(OH)D 濃度と骨の関連を解析した。その結果、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 非充足であることが明らかになった。また、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。一方、COPD 男性においても 25(OH)D 値 20 ng/ml 未満が 41.8%存在し、血清 25(OH)D 濃度と大腿骨頸部骨密度との間に有意な正の相関関係が認められた。以上より、日本人においてもビタミン 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。

## A. 研究目的

ビタミン D 充足状態は、血清 25(OH)D 濃度により評価が可能である。ビタミン D 非充足状態が、骨密度低下、骨石灰化障害、転倒リスクの増大を介して骨折リスクを亢進させることは国際的に認知されている。しかし、これらのリスク増大と関連する血清 25(OH)D 濃度に関しては､米国の Institute of Medicine を代表とする 20 ng/ml で充足とする派と､30 ng/ml は必要とする米国内分泌学会や国際骨粗鬆症財団を代表とする派の間で、国際的な論議が続いている。一方、本邦においては、血清 25(OH)D 濃度測定が保険収載されていないこともあり、ビタミン D 充足状態と骨関連事象との関連について、十分な臨床的検討がなされていない。前身の研究班の臨床検討において、日本人成人において骨密度低下と関連すると考えられる副甲状腺ホルモン上昇をきたさない血清 25(OH)D 濃度として、28 ng/ml を抽出した。一方、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネートに対する骨密度増加反応が低下する血清 25(OH)D 濃度としては、20 ng/ml が抽出された。しかし、日本人成人において、骨密度低下や骨折リスクの上昇と関連する血清 25(OH)D 濃度については、大規模な臨床検討がない。また、数百人規模の臨床検討において、血清 25(OH)D 濃度が低値であるにもかかわらず PTH が上昇しない群において、骨折リスクのさらなる上昇が認められるとの報告がある。

そこで、本研究では、数千人規模の骨折および骨密度、骨代謝マーカーなどのデータが存在する既存コホートにおいて、血清

25(OH)D 濃度を測定し、日本人における骨折リスク、骨密度低下と関連する血清25(OH)D 濃度を規定することを第一の目標とする。さらに、血清 25(OH)D 濃度低値群において骨折リスク上昇および骨密度低下と関連する交絡因子の解析を目指す。これらの臨床検討の成績を踏まえ、日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症のガイドライン策定を目標とする。

一方、骨代謝に直接関係しない多様な疾患とビタミン D 不足・欠乏症の関連が、国際的に数多く報告されているが、本邦における検討はほとんどない。われわれは、冠動脈疾患の評価のために冠動脈造影検査を受けた約 300 名のコホートを確立している。また、閉塞性呼吸器疾患（COPD）のコホートを築きつつある（現在約 150 名）。心血管イベント、COPD の増悪のいずれも、ビタミン D 不足・欠乏症との関連が示唆されている。また、心血管疾患および COPD は、いずれも、骨折リスクの増大と関連することが、海外の研究では報告されている。そこで、一般人口におけるビタミン D 不足・欠乏症を規定する血清 25(OH)D 濃度を検討した後に、これらの疾患コホートにおいて、ビタミン D 不足・欠乏症と当該疾患関連イベントおよび骨関連イベントとの関連を検証することを視野に入れる。

**B. 研究方法**

1)JPOS(Japanese population-based osteoporosis study)研究コホート（主任研究者 近畿大学 伊木雅之教授）において血清25(OH)D 値の測定を依頼し、骨関連事象との関連を検討した。1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4202 名の血清 25(OH)D 濃度を測定した。また、その後 5 年間の椎体骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1070 名について、血清 25(OH)D 基礎値と骨折との関連を解析した。

2)COPD 関連骨粗鬆症におけるビタミン D 欠乏・不足の検討

椎体骨折・骨密度などが評価済みの COPD 男性 43 名において、血清 25(OH)D 値を測定し、骨代謝との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

研究 1 は、コホート研究として包括的に承認済み。

研究 2 のプロトコールは帝京大学ちば総合医療センター倫理委員会で承認された

**C. 研究結果**

１）JPOS 研究　1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4202 名の 25(OH)D 値 10 ng/ml 未満 7.9%、10～20 ng/ml 55.5%、20～30 ng/ml 30.1%、30 ng/ml 以上 6.5%であった。年齢別には 20～40 歳の比較的若年層の 25(OH)D 値が低い傾向が見られた。全体として血清 PTH と 25(OH)D 値との間に負の相関関係が認められた。

骨折の有無が追跡された 1070 名の閉経後女性における 25(OH)D 値 の分布は 10 ng/ml 未満 48 名、10～20 ng/ml 561 名、20～30 ng/ml 374 名、30 ng/ml 以上 86 名であった。それぞれの群における 5 年間の椎体骨折の新規発生は 14.6% (7 名)、7.3% (41 名)、4.3% (16 名)、0% (0 名)であった。

2) COPD 男性 43 名の平均血清 25(OH)D 値は、22.5 ng/ml とビタミン D 不足域であったが、20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏は 18 名で、必ずしもビタミン D 欠乏の頻度は高くなかった。血清 25(OH)D 値と大腿骨頸部骨密度とは正の相関関係を示した。血清25(OH)D 値と PTH 値の間には関連を認めな

かった。

**D. 考察**

JPOS研究における血清25(OH)D値の検討から、日本人においても血清25(OH)D 20 ng/ml未満のビタミンD欠乏は確実な骨折のリスクであり、逆に30 ng/ml以上のビタミンD充足では骨折が認められないことが明らかとなった。また、COPDにおける血清25(OH)D値の検討から、日本人COPDにおいてもビタミンD欠乏が、骨粗鬆症の増悪に寄与していることが示唆された。

**E. 結論**

日本人においても血清25(OH)D値20 ng/mlは骨折の確実なリスクであること、逆に30 ng/ml以上は骨折の防御因子であることが明らかとなった。日本人のビタミンD欠乏・不足症のガイドラインとして、ビタミンD欠乏は血清25(OH)D値20 ng/ml未満とし、血清25(OH)D値20 ng/ml以上30 ng/ml未満をビタミンD不足とすることが妥当であると考えられた。

**F. 研究発表**

1. 論文発表


1) 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
2) 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.
3) 岡崎亮. ビタミンDと悪性腫瘍. Clinical Calcium 2014; 24:1193-1199.
4) 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) 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)
2) 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
3) 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
4) 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
5) 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
6) 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

**G. 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

# 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

研究分担者　小川　渉　神戸大学大学院医学研究科　教授

研究要旨：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も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とした。本年度は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い、わが国では過去5年間にインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型38例、疑い4例の治療実績があることが明らかとなった。インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）亜型については、メトホルミンが著効する例があることが明らかとなり、メトホルミンの作用点が本疾患の病態に関わる可能性が推察された。また、家系調査からこの障害は優性遺伝形式を持つ遺伝子異常によって生じている可能性が示唆された。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の疑い例について遺伝子解析や臨床的解析を行ったが、新たな確診例は得られなかった。

## A. 研究目的

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も存在する。インスリン受容体異常症A型及びB型の診断基準は平成7年度の本研究班により作成されたが、この診断基準には現在の診療実態に合致しない点もある。また、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、その患者数や臨床病態、重症度などについても症例報告以上の情報は乏しく、治療法についても確立したものはない。さらに、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については、原因と考え得る遺伝子が同定された家系は世界で2家系に過ぎず、わが国での診療実態は全く不明である。また亜型については確定された診断基準はない。

そこで、本研究計画ではインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型に関して、疑い例を含め幅広く診療実態の調査を行い、わが国における推定患者数や診療実態といった、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。また、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に関しても、詳細な臨床情報や病因や病態の推定に資する情報を収集し、診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集する。

## B. 研究方法

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型については、全国的な調査を行い患者数の推定と臨床情報の収集を行う。また、他施設からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型疑い症例の紹介を受け、遺伝子診断によ

る診断確定を試みると共に各種臨床情報を収集・解析する。また、亜型の自験例については薬剤反応性を含めた詳細な臨床情報を収集する。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の疑い例については遺伝子診断や臨床情報による確診を行う。

### C. 研究結果

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の治療実態の把握のため、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て1036人に対して1次調査用紙を配布し、過去5年間での診療実態の調査報告を求めたところ、354人から回答を得た（回収率34.2%）。本調査の結果では、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型については23名から総計38例の診療経験について、近縁疾患である妖精症については3人から3例の診療経験についての情報が得られた。また、A型疑い症例については4人から4例の報告を得た。

また、診断基準改定のため、本症に関する海外文献の検索も行った。その結果、本症に関しては、今後海外での呼称に合わせるべく、インスリン抵抗症A型及び亜型とするのが適当であると考えられ、日本糖尿病学会に疾患名の改訂を申し入れた。

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の自験例において各種の糖尿病治療薬の治療反応性を解析した。その結果、経口糖尿病薬メトホルミンが血糖降下に著効を示し、インスリン抵抗性改善による内因性インスリンも顕著に減少させることが明らかとなった。本症例（女性）ではその後、妊娠が成立し、男児出産に至った。インスリン抵抗性や臨床所見に関して家系調査を行ったところ、発端者の両親や同胞、配偶者にはインスリン抵抗症を疑わせる臨床所見は全くなかったが、発端者が出産した児は、高インスリン血症に加え、多毛、小顎、耳介低位、高口蓋など重症のインスリン抵抗症に認める身体的特徴を示した。このような新生児期の身体的特徴は発端者に認められたものと類似していた。このことから、発端者は孤発例であるものの、児に優性に伝わる優性の遺伝子変異を持つものと考えられた。

また他施設から紹介を受けたインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の疑い症例について遺伝子検索を行うと共にグルコースクランプによるインスリン抵抗性の測定等を含む詳細な臨床情報を検討したが、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）を確診できる症例は無かった。

### D. 考察

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調査では、わが国の糖尿病専門施設における診療実態のほとんどをカバーできると考えられる。本調査によって疑い例を含め述べ42例のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型のわが国における診療実績が明らかとなった。調査機関は過去5年に限定したものの、症例の重複がある可能性は否定できず、今後より詳細な調査が必要である。また、治療薬反応性や重症度など、診断基準やガイドラインの作成に関して必要な情報を収集するために、2次調査を計画している。また、今回の調査ではンスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型の近

縁疾患である妖精症の診療経験の報告はわずか3名であった。これは妖精症患者が早世することも多いためと考えられる。今後、小児内分泌学会等の協力も得て、小児科領域での専門医を対象とした調査も行う予定である。

自験例のインスリン抵抗症亜型については、インスリン受容体やインスリン受容体基質、PDK1、Akt1、Akt2 といったインスリン作用に関わる遺伝子やインスリン作用を修飾する PPARγ 遺伝子などにも異常がないことは既に明らかとなっている。今回メトホルミンが本症例に著効を示すことが明らかになった。メトホルミンの血糖降下の重要な作用点は肝糖産生抑制であることから、本症例ではインスリンによる肝糖産生抑制経路に特異的な障害がある可能性も推察できる。また、家系調査から、孤発例でありながら優性遺伝形式を持つ遺伝子異常の存在が疑われたため、今後、発端者、その両親と同胞、及び児のエクソーム解析を実施することなどにより、本症例の責任遺伝子の一つが明らかになる可能性があると考えられる。

**E. 結論**

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型に関するわが国での治療実態の一部が明らかとなった。また、亜型については優性遺伝形式を持つ遺伝子異常の存在が疑われる1例を明らかとした。

**F. 研究発表**

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

1) 鷲尾佳一、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
2) 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

**G. 知的財産権の出願・登録状況**

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

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

# インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究

研究分担者　片桐　秀樹　東北大学大学院医学系研究科　教授

研究要旨：インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるA型とインスリン受容体に対する自己抗体によるB型およびそれ以外のインスリン抵抗症に分類されるが、特にB型インスリン抵抗症については、その頻度や疫学的特徴も明らかではなく、確立した治療法もない。そこで、本研究においては、診断基準の改訂と重症度分類の策定に向け、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医　計1036名に対して、これらインスリン受容機構障害による糖尿病の診療実態に関するアンケート調査を行った。その結果、354名から回答を得、我々は分担者として、特にB型インスリン抵抗症について解析を進めている。最近5年間のA型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は45例、B型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は49例であった。今後、我々は研究分担者として、特にB型インスリン抵抗症につき、今後二次調査も含め、検討を進めることを準備している。

## A. 研究目的

インスリン受容機構障害による糖尿病は、主に、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるものとインスリン受容体に対する自己抗体によるものとに分類される。前者はA型、後者はB型インスリン抵抗症と呼ばれる。B型インスリン抵抗症は、インスリン受容体抗体によりインスリンの受容体に対する結合が阻害され、高インスリン血症をきたすにもかかわらず、インスリン作用が大きな障害を受ける。これにより、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性の乏しい難治糖尿病となる。一方で機序は不明ながら、経過中に低血糖発作を伴う症例も認められ、非常にQOLの悪い疾患として知られている。しかし、これまでに治療法が確立されていない。それ以前に、現在までに世界で100例以上の報告が認められ、全身性エリテマトーデスやSjogren症候群などの他の自己免疫疾患と高頻度で合併することがしられているが、いずれも症例報告レベルのものであり、その頻度や疫学的特徴さえも詳細には明らかとなっていない。

我々は、B型インスリン抵抗症患者にヘリコバクター・ピロリの除菌を行ったところ、抗インスリン受容体自己抗体が陰性化し、高血糖の是正はもちろん、低血糖発作も消失した症例を経験し、ヘリコバクター・ピロリの保菌がB型インスリン抵抗症の発症に関与すること、および、その除菌がB型インスリン抵抗症の根治療法につながる可能性を報告した（Lancet 2009）。そこで、本研究班においては、最終的には、B型インスリン抵抗症の病態（頻度、好発年齢、性差・経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など）を明らかとする調査・検討を行うことが目的であり、まず、本年度は、全国一次調査を行った。

**B. 研究方法**

日本糖尿病学会に協力を仰ぎ、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、勤務先への郵送の形式で、インスリン抵抗症の診療実態に関する一次アンケート調査を行った。アンケート内容としては、疑い例を含め、A 型および B 型インスリン抵抗症の診療経験、Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症の診療経験、さらに、臨床的に A 型インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型）や Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症が疑われるものの、遺伝子検査にてインスリン受容体に異常がなかった例の診療経験の有無を問うものとした。我々は分担者として特に B 型インスリン抵抗症についての解析を進めた。

（倫理面への配慮）

本一次調査は、倫理面に配慮し、個々の症例にかかわる内容は一切排除し、ただ、経験症例数を尋ねるのみのアンケート調査とした。

**C. 研究結果**

診断基準の改訂と重症度分類の策定に向けて、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、郵送によるインスリン抵抗症の診療実態に関するアンケート調査を行い、354 名から回答を得た（回答率 35%）。最近 5 年間の B 型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は 49 例であった。経験医師の多くから、さらなる調査に協力いただける回答を得ている。今後は、この調査結果をもとに、個々の症例についての病態的特徴、特に、性差・好発年齢・発症頻度・予後、さらに、ヘリコバクターピロリの保菌の有無や除菌効果などについて、詳細な二次調査を計画している。

また、我が国において、本疾患は「インスリン受容体異常症（A 型、B 型）」と称されてきたが、英語での標準的呼称である insulin resistance syndrome に合わせて「（A 型、B 型）インスリン抵抗症」と変更することが望ましい。名称変更を日本糖尿病学会に働きかけている。また厚生労働省指定難病に関して、（A 型、B 型）インスリン抵抗症の資料を提出し、厚生科学審議会疾病対策部会指定難病検討委員会にて検討されている段階である。

**D. 考察**

これまでの本邦からの症例報告が総計で 30 報程度であることを勘案すると、5 年間での 49 例の経験症例数は比較的多数と考えられ、さらなる二次調査により、B 型インスリン抵抗症の病態的・疫学的特徴が明らかになることが期待できる。

我々自身、3 例の B 型インスリン抵抗症の経験を有しており、そのうち 2 例については症例報告を行っている（Lancet 2009、Endocrine J 2011）。その経験から、B 型インスリン抵抗症は、ヘリコバクターピロリ感染などの基礎的免疫攪乱（first hit）に妊娠などの追加的免疫攪乱（second hit）が重なって発症するものと想定された。また、これらのいずれかが取り除かれる（ヘリコバクターピロリ除菌や出産など）ことにより、インスリン受容体抗体は消失し、治癒しうるものであること、また、再度の追加的免疫攪乱により、再発しうるものであると考えられた。そこで、この仮説を提唱し、総説として発表した（Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity　2014）。本仮説において

も、二次調査により明らかとなるものと期待される。

**E. 結論**

インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、A 型および B 型インスリン抵抗症について、全国調査を行い、我々は B 型についての解析を進めている。過去 5 年間に B 型インスリン抵抗症（疑いを含む）の診療経験の合計は 49 例にのぼり、二次調査によるさらなる解析により、その病態が明らかになることが期待される。

**F. 研究発表**

1.論文発表

8) 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.

2. 学会発表

なし

**G. 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

# IV.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書　籍　名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 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 | 岡元和文 | 救急・集中治療最新ガイドライン 2014-15 | 総合医学社 | 東京 | 2014 | 341-342 |
| 山内美香、杉本利嗣 | 骨粗鬆症・副甲状腺疾患[骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011 年版 | 門脇孝、小室一成、宮地良樹 | 診療ガイドライン UP-TO-DATE2014-2015 | メディカルレビュー社 | 東京 | 2014 | 388-394 |
| 山内美香、杉本利嗣 | ケーススタディ：原発性副甲状腺機能亢進症例 | 萩野浩 | 骨粗鬆症治療薬の選択と使用法:骨折の連鎖を防ぐために | 南江堂 | 東京 | 2014 | 170-173 |
| 矢野彰三、杉本利嗣 | 原発性副甲状腺機能亢進症の内科的治療は？ | 成瀬光栄 | 内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100 | 診断と治療社 | 東京 | 2014 | 75 |
| 矢野彰三、杉本利嗣 | 骨粗鬆症におけるテリパラチドの適応は？ | 成瀬光栄 | 内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100 | 診断と治療社 | 東京 | 2014 | 93 |
| 杉本利嗣 | 骨軟化症 | 山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成 | 今日の治療指針 2014 年度版 | 医学書院 | 東京 | 2015 | 755-756 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---|---|---|
| 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. | 61 | 751-758 | 2014 |
| 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. | 61 | 697-704 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Hiromatsu Y, Eguchi H, T ani J, Kasaoka M, Teshima Y. | Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. | Intern Med. | 53 | 353-360 | 2014 |
| 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 | 61 | 933-939 | 2014 |
| 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 c atalytic subunit of cyclic A MP-dependent protein kinas e (PRKACA) gene in Japa nese patients with several a drenal adenomas secreting c ortisol | Endocr J | 61 | 825-832 | 2014 |
| 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 Biop hys Res Com mun | 451 | 24-29 | 2014 |
| 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 | 155 | 3459-3472 | 2014 |
| 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 | 61 | 691-696 | 2014 |
| 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 | 61 | 523-527 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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 End ocrinol | | http://dx.doi.org/10.1155/2015/416145 | 2015 |
| 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 f actor 23 exerts its effects o n placenta and regulates vit amin D metabolism in preg nancy of Hyp mice. | J Bone Miner Res | 29 | 1627−1638 | 2014 |
| Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T | Sympathetic activation indu ces skeletal Fgf23 expressio n in a circadian rhythm-dep endent manner. | J Biol Chem | 289 | 1457-1466 | 2014 |
| 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 osteomal acia and bone sclerosis cau sed by a novel homozygou s mutation of the FAM20C gene in an elderly man w ith a mild variant of Raine syndrome. | Bone | 67C | 56-62 | 2014 |
| 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 managem ent and treatment of glucoc orticoid-induced osteoporosi s of the Japanese Society f or Bone and Mineral Resea rch: 2014 update. | J Bone Miner Metab | 32 | 337-350 | 2014 |
| 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 fac tor 23 is a useful marker t o distinguish vitaminD-defic ient rickets from hypophosp hatemic rickets. | Horm Res Pae diatr | 81 | 251-257 | 2014 |
| Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y | Therapeutic use of oral sod ium phosphate (phosribbon (®) combination granules) i n hereditary hypophosphate mic rickets. | Clin Pediatr Endocrinol. | 23 | 9-15 | 2014 |
| Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S | Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia | Bone | 67 | 145-151 | 2014 |
| Fukumoto S | Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia | Endocrinol Metab | 29 | 136-143 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 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. | 450 | 482-487 | 2014 |
| 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 | 30 | 931-936 | 2014 |
| 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 | 32 | 441-446 | 2014 |
| 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 | 25 | 1173-1180 | 2014 |
| 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 | 64 | 75-81 | 2014 |
| Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M | Serum 25-hydroxyvitamin Dlevels as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk of fracture | Clin Ther | 36 | 225-235 | 2014 |
| 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 | 25 | 1163-1172 | 2014 |
| 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 |
| 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 | 2 | 1026-1031 | 2014 |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 赤水尚史 | 甲状腺クリーゼの診断と治療 | Medical Practice | 31 | 1756-1759 | 2014 |
| 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 | 61 | 81-86 | 2014 |
| 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 | 31 | 1975-1980 | 2014 |
| 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 | 24 | 1379-1385 | 2014 |
| 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 | 103 | 870-877 | 2014 |
| 矢野彰三、杉本利嗣 | 連日テリパラチ皮下注治療の進歩と課題 | CLINICAL CALCIUM | 24 | 35-43 | 2014 |
| 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 | 24 | 1651-1659 | 2014 |
| 岡崎亮 | ビタミンDと悪性腫瘍 | CLINICAL CALCIUM | 24 | 1193-1199 | 2014 |
| 渡部玲子,岡崎亮 | 骨と呼吸器疾患 | 腎と骨代謝 | 27 | 165-168 | 2014 |

# V.研究成果の刊行物・別刷り

*Endocrine Journal* 2014, **61** (8), 751-758

ORIGINAL

# Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia

Fereidoun Azizi [1)], Atieh Amouzegar [1)], Ladan Mehran[1)], Shahram Alamdari [2)], Imam Subekti[3)], Bijay Vaidya[4)], Kris Poppe [5)], Farzaneh Sarvghadi [1)], Teofilo San Luis Jr [6)] and Takashi Akamizu[7)]

[1)] *Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[2)] *Medical Research Development Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran*
[3)] *Division of Endocrinology and Metabolism, Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia*
[4)] *Department of Endocrinology, Royal Devon and Exeter Hospital, Exeter, UK*
[5)] *Department of Endocrinology and General Internal Medicine, University hospital Brussels, Free UZ Brussels(VUB), Brussels, Belgium*
[6)] *Faculty of Medicine and surgery, University of Santo Tomas, Manila, Philippines*
[7)] *The First Department of Medicine, Wakayama Medical University, Wakayama, Japan*

**Abstract.** Maternal hyperthyroidism in pregnancy is associated with adverse impacts on both mother and fetus. Recently, the American Thyroid Association and the Endocrine Society have published guidelines for the management of thyroid diseases in pregnancy. We aimed to disclose the impact of these guidelines in current practices of Asian members of the Asia-Oceania Thyroid Association (AOTA) regarding the management of hyperthyroidism in pregnancy. Completed questionnaire survey, based on clinical case scenarios, was collected from 321 Asian physician members of AOTA from 21 Asian countries in 2013. For a woman with Graves' disease planning pregnancy, 92% of clinicians favored antithyroid treatment, 52% with propylthiouracil (PTU) while 40% preferred methimazole (MMI). For a pregnant woman with newly diagnosed overt hyperthyroidism, nearly all responders initiated PTU treatment. To monitor dosage of antithyroid drugs, approximately 73% of responders used TSH and free T4 (FT4) levels without free T3 (FT3) (53%) or with FT3 (20%). Majority of responders targeted achieving low serum TSH with FT4 (or total T4) in the upper end of the normal range. For management of gestational thyrotoxicosis, 40% chose to follow up and 52% treated patients with PTU. Although timing of TSH receptor antibodies measurement in pregnant hyperthyroid patients was variable, 53% of responders would check it at least once during pregnancy. Nearly 80% of responders do not treat subclinical hyperthyroidism in pregnancy. Therefore, despite wide variations in the management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia, majority of Asian physicians practice within the recommendations of major professional societies.

*Key words*: Hyperthyroidism, Management, Pregnancy

**HYPERTHYROIDISM** which occurs in 0.05–3.0% of pregnancies may pose various difficulties in diagnosis and treatment [1]. In addition, gestational transient thyrotoxicosis (GTT) or hypermesis gravidarum may complicate its diagnosis and management during first half of pregnancy [2]. Graves' disease (GD), the most common cause of hyperthyroidism in pregnancy, has adverse impacts in both mother and fetus including miscarriage, pregnancy induced hyperthyroidism, prematurity, low birth weight, intrauterine growth retardation, still birth, thyroid storm and maternal congestive heart failure [3-7]; considering these impacts, optimal management of maternal hyperthyroidism is of utmost importance [3]. Transient gestational thyrotoxicosis resulting from stimulation effect of HCG is less common and is not associated with poor pregnancy outcomes. As GTT and GD have totally different approaches and risks, correct diagnosis should be confirmed. Antithyroid drugs remain the mainstay of treatment of hyperthyroidism in pregnant women, as radioiodine therapy is contraindicated and thyroidectomy may be complicated by adverse effects of surgery [1, 8, 9].

Two guidelines from the American Thyroid Association (ATA) and the Endocrine Society (ES) have been published in 2011 and 2012 for the management of thyroid diseases including hyperthyroidism

Submitted Mar. 31, 2014; Accepted Apr. 28, 2014 as EJ14-0145
Released online in J-STAGE as advance publication May 22, 2014
Correspondence to: Ladan Mehran, M.D., Senior Research Associate, Endocrine Research Centre, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, P.O. Box: 19395-4763 Tehran, I.R. Iran.
E-mail: lmehran@endocrine.ac.ir

©The Japan Endocrine Society

[10, 11]. To what extent clinicians adopt these guidelines in routine practice is unknown. We, therefore, surveyed the Asian members of the Asian- Oceania Thyroid Association (AOTA) to detect the current prevalent practices used for the management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia.

***Subjects and methods***

This survey was performed in two phases. The first phase was done in March 2013; an electronic questionnaire was emailed to the members of AOTA Council and the presidents of Asian member endocrine societies, requesting them to distribute and have endocrinologists of the respective countries complete the questionnaires. A reminder was also sent in September 2013. The second phase of study was implemented during the meeting of Asian Federation of Endocrine Societies (AFES), held in November 13-16, 2013, in Jakarta, Indonesia, where the survey questionnaires were distributed for completion to endocrinologists, internists and general practitioners attending AFES 2013.

The survey questionnaire composed of clinical case scenarios, posing questions related to clinical practice about the screening and management of hyper- and hypothyroidism in pregnancy. In this paper, the results concerning the diagnosis and treatment of hyperthyroidism during pregnancy are presented. The survey questionnaire was a modification of instruments used by Vaidya *et al.* in a European survey [12]. There were 9 multiple choice questions on diagnosis and treatment of hyperthyroidism during pregnancy. The responders were allowed to provide their own response if the option was not included in the questionnaire.

Analysis was performed by adjusting all frequencies to 100% basis, excluding the non-responders. All percentages were rounded up to a whole number in the text and tables.

## Results

***Responders***

Three hundred twenty one responses were received from 21 countries. Two responders that were not from Asian countries (Australia) and 9 others that were not involved in the management of thyroid diseases in pregnancy were excluded. Therefore, data of responses from 310 responders in 21 Asian countries, including 277 (89%) endocrinologists and 33 (11%) internists and general practitioners were included in the final analysis. Most of the responses received were from Iran (n=44) followed by Indonesia (n=43), Philippines (n=40), Taiwan (n=38), Malaysia (n=23), Japan (n=14), Singapore (n=12), India (n=11), Thailand (n=11) and Srilanka (n=10).

***Pre-pregnancy treatment of hyperthyroidism***

Physicians were asked about the treatment of thyrotoxicosis in a 26 year old woman newly diagnosed with Graves' disease who wishes to become pregnant. Responders suggested methimazole/ carbimazole (MMI/ CMZ), propylthiouracil (PTU), surgery or radioiodine treatment before surgery (Table 1). Only 8% of responders recommended ablative treatment before pregnancy, 4% surgery and 4% radioiodine therapy. The remainder 92% would treat this case with antithyroid medications, 52% propylthiouracil and 40% methimazole.

***Treatment of hyperthyroidism in pregnancy***

A 24 year old pregnant woman newly diagnosed Graves' disease at 8 weeks of pregnancy was presented and the responders were questioned regarding the treatment of her thyrotoxicosis. Of 96% who preferred treatment with propylthiouracil, 38% chose this option only in the first trimester followed by change to methimazole/ carbimazole in the second. Only 4% would treat this hyperthyroid pregnant woman with methimazole/ carbimazole from the start.

***Monitoring antithyroid treatment***

There were inconsistencies in responders' recommendations on how to monitor the dose of antithyroid drugs. More than half (53%) chose monitoring TSH and FT4 levels, 20% preferred TSH, FT4 and FT3, 9% FT4 alone, 9% TSH, total T4 and total T3 and 5% chose TSH and total T4 measurements (Table 2).

***Target thyroid test***

When asked "what results of target thyroid tests would you aim to achieve with antithyroid drugs in pregnancy?", sixty six percent of responders aimed to attain low serum TSH and FT4 (or total T4) in the upper end of the normal range (Table 3); however, 24% aimed to have serum TSH and FT4 (or total T4) in the normal range.

***Management of gestational thyrotoxicosis***

Responders were asked about the treatment of a 24 year old, 8 weeks pregnant woman with nausea, vomiting, weight loss and palpitation, whose thyroid func-