

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検討し、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。

腺学会の承認を得た。

### 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。解析の結果、本邦では甲状腺クリーゼの治療においてメチマゾールが優先的に用いられており、チウラジールの優位性は認めなかった。また、β1選択性β遮断薬の投与が有効である可能性が明らかとなった(表1、2)。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

### 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

表1. 治療法による重症度、死亡率の比較

Treatment comparisons (# of patients)	APACHE II score median (range)†	SOFA score median (range)†	Mortality (%)‡
ATD: with (323) vs without (33)	10 (0-33) vs 10 (2-37)	2 (1-20) vs 2 (0-11)	10.2% vs 15.1%
ATD: MMI only (276) vs PTU only (45)	10 (0-33) vs 10 (2-32)	2 (0-20) vs 2 (0-10)	10.1% vs 11.1%
MMI: Oral (231) vs IV (47)	9 (0-33) vs 14 (2-33)*	2 (0-20) vs 3 (0-12)*	7.8% vs 21.2% *
KI: with (297) vs without (59)	10 (0-37) vs 7 (1-25) *	2 (0-6) vs 1 (0-7) *	11.8% vs 8.5%
CS: with (216) vs without (140)	10 (0-37) vs 8 (1-33)*	2 (0-12) vs 2 (0-20) *	13.9% vs 5.7%*
Beta-AA: with (286) vs without (51)	10 (0-37) vs 10 (1-33)	2 (0-20) vs 2 (0-9)	11.2% vs 7.8%
Beta-AA: Oral (228) vs IV (58)	9 (0-37) vs 15 (2-33)*	2 (0-20) vs 4 (0-12)*	10.1% vs 15.5%
Non-selective beta-AA: with (193) vs without (93)	10 (0-33) vs 10 (2-37)	2 (0-12) vs 2 (0-20)	14.5% vs 4.3% *

ATD, antithyroid drug; MMI, methimazole; PTU, propylthiouracil; IV, intravenous; KI, inorganic iodide; CS, corticosteroid; beta-AA, beta-adrenergic antagonist.

\* $P < 0.05$ .

†Compared by Wilcoxon/Kruskal-Wallis test.

‡Compared by Fisher's exact test.

表 2.  $\beta$  遮断薬の種類と死亡率

Selectivity of beta-AA	Oral administration	Intravenous administration	Total
Non-selective beta-AA	20/144 (13.89%)	7/46 (15.22%)	27/190 (14.21%)
Non-selective + Selective beta1-AA	0/0 (0.00%)	1/3 (33.33%)	1/3 (33.33%)
Selective beta1-AA	3/60 (5.00%)	1/6 (16.67%)	4/66 (6.06%)
Alpha & beta-AA	0/18 (0.00%)	0/0 (0.00%)	0/18 (0.00%)
Unknown	0/6 (0.00%)	0/3 (0.00%)	0/9 (0.00%)
Total	23/228 (10.09%)	9/58 (15.51%)	32/286 (12.50%)

beta-AA, beta-adrenergic antagonist.

#### 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. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K. Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology*. 2016; 157:692-704.
- 2) Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 (in press).
- 3) Ariyasu H, Akamizu T. Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 2015; 62: 953-963.
- 4) Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T. Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J*. 2015; 62: 725-731.
- 5) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H,

- Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T. Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 2015; 62:711-717.
- 6) Komori T, Tanaka M, Furuta H, Akamizu T, Miyajima A, Morikawa Y. Oncostatin M is a potential agent for the treatment of obesity and related metabolic disorders: a study in mice. *Diabetologia.* 2015; 58:1868-1876.
- 7) Akamizu T. Postpartum Thyroiditis. *Endotext.* 2015 [Internet].
- 8) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, Chari ST, Della-Torre E, Frulloni L, Goto H, Hart PA, Kamisawa T, Kawa S, Kawano M, Kim MH, Kodama Y, Kubota K, Lerch MM, Löhr M, Masaki Y, Matsui S, Mimori T, Nakamura S, Nakazawa T, Ohara H, Okazaki K, Ryu JH, Saeki T, Schleinitz N, Shimatsu A, Shimosegawa T, Takahashi H, Takahira M, Tanaka A, Topazian M, Umehara H, Webster GJ, Witzig TE, Yamamoto M, Zhang W, Chiba T, Stone JH. International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67:1688-1699.
2. 学会発表
- 1) Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
- 2) Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7<sup>th</sup> AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre. November 21-22, 2015
- 3) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T. Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista,

- USA). October 18-23, 2015
- 4) Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T. An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15<sup>th</sup> International Thyroid Congress and 85<sup>th</sup> Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
  - 5) Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51<sup>st</sup> EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
  - 6) Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T. Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75<sup>th</sup> Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
  - 7) Akamizu T. IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
  - 8) 南野寛人、稲葉秀文、河井伸太郎、竹島 健、有安宏之、古田浩人、西理宏、井上 元、赤水尚史. IgG4 関連疾患と血管炎を伴う橋本病のサイトカイン・ケモカイン値. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、平成 27 年 11 月 27-28 日
  - 9) 河井伸太郎、有安宏之、玉川えり、英 肇、浦木進丞、竹島 健、土井麻子、古田浩人、西 理宏、赤水尚史. 非 β 細胞腫瘍性低血糖が疑われた 2 例の検討. 第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、平成 27 年 11 月 27-28 日
  - 10) 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、西 理宏、赤水尚史. 甲状腺疾患と IgG4 関連疾患の関連性についての臨床病理組織学的検討. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平成 27 年 11 月 5-7 日
  - 11) 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史. 妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平成 27 年 11 月 5-7 日
  - 12) 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史. ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、平

成 27 年 11 月 5-7 日

- 13) 河井伸太郎、山本怜佳、古川安志、有安宏之、川嶋弘道、松野正平、古田浩人、西 理宏、赤水尚史. Ga-DOTATOC-PET/CT および全身静脈サンプリングによって原因病変の局在同定に至った腫瘍性骨軟化症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、平成 27 年 10 月 17 日.
- 14) 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史. 糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、平成 27 年 10 月 17 日.

#### 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

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 (東京女子医科大学高血圧・内分泌内科)
- 鈴木 敦詞 (藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科)
- 脇野 修 (慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)
- 坪井久美子 (東邦大学医学部糖尿病代謝内分泌センター)
- 大谷 肇 (香里ヶ丘大谷ハートクリニック)
- 手良向 聡 (京都府立医科大学生物統計学)
- 飯降 直男 (天理よろず相談所病院内分泌内科)
- 金本 巨哲 (大阪市立総合医療センター内分泌内科)
- 古川 安志 (和歌山県立医科大学内科学第一講座)
- 有安 宏之 (和歌山県立医科大学内科学第一講座)

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

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

研究分担者 廣松雄治 久留米大学医療センター 病院長（教授）

研究要旨： 1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会の臨床重要課題「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」に関して評議員を対象にアンケート調査を行った。2) パルス療法に伴う肝障害に関する後ろ向き研究の結果（175 例中、62 例（35%）に ALT40～100、16 例（9%）に ALT>100 の肝障害がみられ、ウイルス肝炎の既往、性、年齢、BMI、ステロイドの投与量などが肝障害のリスク要因として示唆）を英文誌で発表した。3) 眼症に対する多施設共同前向き研究を行っている。4) 国内で開発中の新しい TSAb 法が眼症のバイオマーカーとして有用であることを国際学会で発表した。

A. 研究目的

1. バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の策定
2. ステロイド・パルス療法に伴う肝障害のリスク因子の解析と多施設共同前向き研究
3. 眼症のバイオマーカーの開発

める。

4. 甲状腺眼症患者を対象に、新しく開発された TSAb の有用性を、従来の TRAb 第 1 世代、TRAb 第 2 世代、TSAb と比較検討する。

（倫理面への配慮）

連結可能匿名下のもとに前向き研究を行っており、個人情報漏れ心配はない。本学の倫理委員会の承認後、文書による説明・同意を得て行っている。

B. 研究方法

1. 甲状腺学会評議員を対象に、甲状腺学会のホームページ上に公開した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」に関するアンケート調査を e-mail にて行い、甲状腺眼症の診療の実態を把握する。この調査結果をもとに今年度第 3 回目の委員会を 2016/3/19 に開催し、改訂に向けて検討する。
2. ステロイド・パルス療法の適応の眼症患者 300 例を対象とする多施設共同研究について、研究期間の 1 年間の延長と新たな参加施設の募集を行う。
3. 昨年度に施行した眼症患者 175 例を対象とする後ろ向き研究を英文にてまと

C. 研究結果

1. 2016/3/4 の時点で 25 施設より回答を得た。「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の認知度は 24/25 と高率であった。眼症の診療は 19 施設で行われていた。CAS や重症度分類は 19 施設で利用されていたが、QOL の評価は 10 施設（42%）に留まった。MRI による評価も 19 施設で、複視や眼球突出、CAS で活動性があると判断された場合や視力低下を認めた場合に行われている。脂肪抑制 T2 強調画像や

STIR 画像による評価が採用されていたが、基準があいまいとの指摘があった。

2. ステロイド・パルス療法の有用性に関する多施設共同研究を行っているが、研究期間を1年間延長し、参加施設を募った。
3. 本学にてパルス療法を受けた症例175例の9%にALT>100、35%に40<ALT<100の肝障害を認めた。肝障害による死亡例はなかった。ウイルス肝炎、ステロイドの投与量、BMIがリスク要因として挙げられた。今年度になり *International Journal of Endocrinology* に採択された。
4. Euthyroid Graves'disease 患者における治療前のTSH受容体抗体の陽性率は、TRAb第1世代0%、TRAb第2世代29%、TSAb40%、新しいTSAb80%であった。国際甲状腺会議(ITC)にて報告した。

#### D. 考察

MRIを導入した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針(第1次案)」の公表後、これを用いた症例報告や臨床研究報告がみられるようになってきている。今回、甲状腺学会の評議員を対象に、甲状腺眼症診療の実態について調査したところ、診療にMRIが使用されていることが明らかになった。指針に対する意見や今後の専門家による改訂の参考となると思われる。エビデンスの蓄積のために、前向き研究を開始している。

パルス療法に伴う肝障害のリスク要因をまとめて海外に向けて発信した。

また眼症のバイオマーカーとして国内で新たに開発されたTSAb測定法の有用性を国際学会で発表できた。

#### E. 結論

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2015」をまとめた。眼症の前向き研究を開始し、今後はエビデンスに基づく指針の改訂を行う予定である。新しいTSAb測定法は眼症の有用なバイオマーカーとして期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Eguchi H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 835979.
- 2) Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 634234.

##### 2. 学会発表

- 1) Yuji Hiromatsu, et al. A New bioassay for thyroid-stimulating antibodies (aequorin TSAb) in Graves' ophthalmopathy. 15th International Thyroid Congress (Lake Buena Vista, Florida, USA) October 18-23, 2015

#### H. 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

該当なし

3.その他

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

甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成

研究分担者 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

研究要旨：甲状腺ホルモン不応症は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。多くは甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、TSH 不適切分泌症候群 (SITSH) を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。本年度は甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を策定した。また、遺伝子診断について説明同意書の策定に向けた議論を開始した。

#### A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone) は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約85%に甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症は TR $\beta$  の異常症と同義と考えられるようになっている。甲状腺機能亢進症状から低下症状まで様々な症状を呈するが根本的な治療法は確立されていない。甲状腺ホルモン高値にもかかわらず TSH が抑制されない TSH 不適切分泌症候群 (SITSH) を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。

#### B. 研究方法

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から 15 名の委員を選び、診断基準作成委員会 (委員長山田正信) を立ち上げた。内分泌学会及び甲状腺学会の折に委員会を開催すると共に、委員間の意見調整、討議は電子メールで行っている。TR $\beta$  遺伝子検査は、書

面を用いた十分なインフォームドコンセントのうえで末梢血からゲノム DNA を抽出して行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認 (受付番号 65) を得て行っている。

#### C. 研究結果

甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を策定した。パブリックコメントを募集し、正式決定に向け準備している状態である。さらに、遺伝子診断の指針を示すため、説明同意書の案を策定し、改良を加えるべく議論を開始した。

#### D. 考察

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る。まずは TSH 不適切分泌症候群の症例につき、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。一方で、近年、甲状腺

ホルモンに対する感受性が低下する先天性疾患として、甲状腺ホルモンの細胞内取り込みが障害されるMCT-8異常症や甲状腺ホルモンの代謝が影響を受けるSBP-2異常症、さらにTRB異常症と異なる表現型を示すTRa遺伝子の異常症が報告されており、これらの疾患をどのように扱うか検討が必要である。

#### E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準及び重症度分類を策定した。さらに、遺伝子診断の指針の策定を開始した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Nakajima Y, Okamura T, Horiguchi K, Gohko T, Miyamoto T, Satoh T, Ozawa A, Ishii S, Yamada E, Hashimoto K, Okada S, Takata D, Horiguchi J, Yamada M. GNAS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas. *Endocr J*. 2016 (in press)
- 2) Tagaya Y, Okada S, Hisada T, Niijima Y, Yamada M. Interstitial pneumonia during administration of DPP4 inhibitors. *J Diabetes*. 2016 (in press)
- 3) Shimoda Y, Okada S, Shimoyama Y, Kusano M, Yamada M. Maturity onset diabetes of the young (MODY) 5 accompanied by duodenal cysts. *J Diabetes*. 2016 (in press)
- 4) Saito T, Okada S, Yamada E, Shimoda Y, Osaki A, Tagaya Y, Shibusawa R, Okada J, Yamada M.

Effect of dapagliflozin on colon cancer cell [Rapid Communication]. *Endocr J*. 2015; 62: 1133-1137.

- 5) Shimoda Y, Okada S, Yamada E, Pessin JE, Yamada M. Tctex1d2 Is a Negative Regulator of GLUT4 Translocation and Glucose Uptake. *Endocrinology*. 2015; 156:3548-3558.
  - 6) Okamura T, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Sapkota S, Yamada E, Okada S, Fukuda J, Higuchi T, Tsushima Y, Yamada M. Changes in visceral and subcutaneous fat mass in patients with pheochromocytoma. *Metabolism*. 2015; 64: 706-712.
  - 7) 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; 2015: 416145.
  - 8) 石井角保. 指定難病となった甲状腺ホルモン不応症. *日本甲状腺学会雑誌*, 第6巻, p104-108
- ##### 2. 学会発表
- 1) 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、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1を介するTSHB遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
  - 2) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、下垂体細胞株

- を用いた下垂体Tshb遺伝子における概日リズム発現制御の解明、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 3) 渋沢信行、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、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、膝島FGF21遺伝子発現における甲状腺ホルモンの作用に関する検討、第88回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
  - 4) 山田正信、臨床重要課題：甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成班の進捗状況～新たな指定難病に認定～、第58回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015年11月5-7日
  - 5) 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、渋沢信行、橋本貢士、佐藤哲郎、山田正信、NR4A1 を介する新たな甲状腺ホルモンによる TSHβ 遺伝子の制御機構の発見、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 6) 渋沢信行、岡村孝志、渡邊琢也、堀口和彦、松本俊一、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 と甲状腺ホルモンの膝島遺伝子発現への作用、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 7) 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、渋沢信行、山田正信、ランゲルハンス組織球症の浸潤によるびまん性甲状腺腫の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 8) 高見澤哲也、佐藤哲郎、登丸琢也、土岐明子、吉野聡、錦戸彩加、渡邊琢也、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、石塚高広、森昌朋、山田正信、マウス胎児由来視床下部神経細胞株を用いた TRH 遺伝子の甲状腺ホルモンによる negative feedback 機構の解析、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 9) 石井角保、鬼形和道、佐々木茂和、佐々木純、田上哲也、谷山松雄、武田京子、高松順太、中村浩淑、西原永潤、林良敬、菱沼昭、深田修司、吉村弘、村田善晴、山田正信、甲状腺ホルモン不応症診断アルゴリズム検証のためのアンケート：TSH 産生腫瘍と鑑別が可能か？ 第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 10) 小澤厚志、渡邊琢也、高見澤哲也、錦戸彩加、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、登丸琢也、中島康代、石井角保、渋沢信行、佐野孝昭、小山徹也、高他大輔、堀口淳、佐藤哲郎、山田正信、縦隔リンパ腫治療後に発症したびまん性硬化性乳頭癌の一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 11) 佐藤哲郎、登丸琢也、土岐明子、吉野聡、高見澤哲也、錦戸彩加、渡邊琢也、岡村孝志、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、森昌朋、山田正信、THRAP3 は核内受容体による転写に共役した precursor mRNA 選択的スプライシングを調節する、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
  - 12) 錦戸彩加、佐藤哲郎、鯉淵郁也、高見澤哲也、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、吉野聡、堀口和彦、松本俊一、中島康代、石井角保、登丸琢也、小澤厚

志、渋沢信行、山田正信、白血球減少によりチアマゾール休薬後、アイソトープ治療目的で紹介時に甲状腺クリーゼと診断された一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日

- 13) 本庄純一郎、松本俊一、堀口和彦、大崎綾、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、岡田秀一、佐藤哲郎、山田正信、アイソトープ治療後にチアマゾール(MMI)を再開し無顆粒球症を発症したバセドウ病の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 14) 堀口和彦、Sapkota Santosh、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、TSH 産生

下垂体腫瘍における GPR101 遺伝子変異・発現解析、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日

- 15) 岡田秀一、山田正信、2 型糖尿病の経過中に甲状腺機能亢進症を合併するも異なる臨床経過を辿った二症例に基づく臨床的考察、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日

#### H. 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

Siglec1 による バセドウ病の再燃・再発予測

（多施設共同研究）

研究分担者 橋本 貢士 東京医科歯科大学 寄附講座准教授

研究要旨：国内の甲状腺専門病院を含む4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再燃（再燃）予測に有用であることを検証するために、今年度はさらに症例を集積して解析を行った。その結果、感度 78.2%、特異度 73.0%と、Siglec1 mRNA レベルによって高精度でバセドウ病の再燃（再燃）が予測できることが示唆された。特に陰性的中率が 83.3%と高いため、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。

#### A. 研究目的

バセドウ病は、TSH レセプター抗体 (TRAb) によって甲状腺が刺激され、過剰な甲状腺ホルモン分泌が生じる自己免疫疾患であるが発症機序は未だに不明である。我が国では抗甲状腺薬による薬物療法が最も多く選択されており寛解率は約 90%と良好であるが、同療法の大きな欠点は、再燃(再燃)率が高いことである。しかし現在までにバセドウ病の再燃、再燃を予測できる確かな検査法はない。研究分担者は群馬大学における先行研究として、再燃（再燃）群(R)患者の白血球における細胞接着分子である Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-1; Siglec1 遺伝子発現が著明に増加していることを見いだした。また寛解（非再燃・非再燃）群(non-R)群に比して R 群で有意に Siglec1 遺伝子発現の増加を認め、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量測定によって、バセドウ病の再燃（再燃）を予測できる可能性を見いだした。本研究では Siglec1 によるバセドウ病の再燃（再燃）予測を隈病院、伊藤病院という我が国を代表する甲状腺専門病院を含む多施設で検討し、

Siglec1 がバセドウ病の再燃（再燃）マーカーとして臨床応用可能か否かを評価することを目的とする。

#### B. 研究方法

多施設共同研究によるバセドウ病患者白血球中の Siglec1 遺伝子発現量の比較解析

本研究では多施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、さらに多くの症例を集積し、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量 (mRNA レベル) と再燃（再燃）の危険性の相関の解析を進めた。本研究参加各施設でバセドウ病の加療を受けている患者に文書で承諾を得て、白血球中の Siglec1 mRNA を Taqman PCRTM を用いた逆転写 PCR 法で定量した。

基準標品 (Siglec1 10, 1, 0.5, 0.25pg/μL および、GAPDH 10, 1, 0.5, 0.1pg/μL) を同時に測定。各検体の Siglec1/GAPDH 比を計算。

同比 1.0 を 500 コピーとして相対遺伝子発現量を算出した。

（倫理面への配慮）

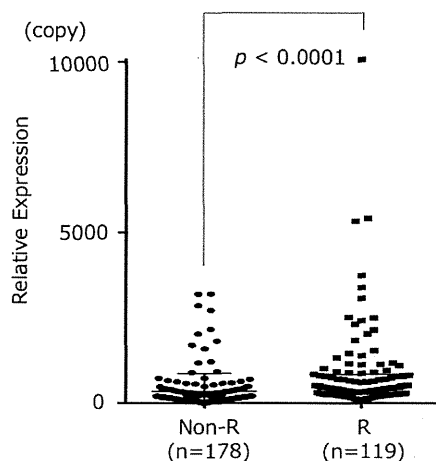
本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に

承認されて行われている（承認番号第 1514 号）（隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた）。

### C. 研究結果

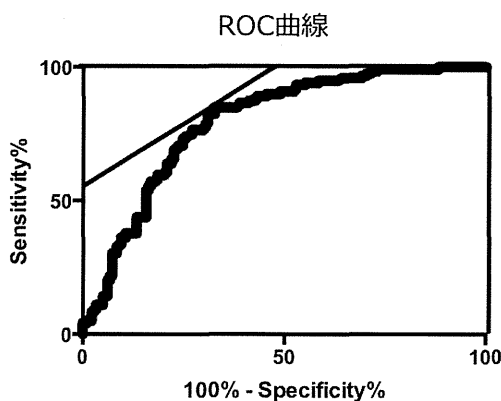
寛解群 (non-R) 178 名（男性 38 名、年齢平均 48.4±13.1 歳。女性 140 名、年齢平均 52.3±13.9 歳）および再発（再燃）群(R) 119 名（男性 24 名、年齢平均 47.9±14.2 歳。女性 95 名、年齢平均 45.9±13.1 歳）のエントリーを得て解析を行った。白血球中の Siglec1 遺伝子 mRNA レベルは non-R 群と比較して R 群で有意に高値を示した(図 1)。

(図 1)



さらに ROC 曲線による解析により、再発（再燃）の Siglec1 mRNA レベルのカットオフ値は 301.2 コピーと判明した (図 2)。

(図 2)



その値に基づいた Siglec1 mRNA レベルと再発（再燃）の相関を  $\chi^2$  乗検定 (Fisher's exact test) で行ったところ、感度 78.2%、特異度 73.0%であった(表 1)。

(表 1)

	non-R	R	合計
Siglec1 $\geq$ 301.2copy	48	93	141
Siglec1 $<$ 301.2copy	130	26	156
合計	178	119	297

### D. 考察

今年度の東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院の 4 施設の検討で感度 78.2%、特異度 73.0%と、Siglec1 mRNA レベルによって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。特に陰性的中率が 83.3%と高いため、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。以上から施設および治療者の差なく、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）予測に有用であることが明らかとなった。

### E. 結論

白血球中の Siglec1 遺伝子発現を測定することでバセドウ病の再燃、再発を予測できる可能性が示唆された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Hashimoto K, Tagami T, Yamakage H, Muranaka K, Tanaka M, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Ogawa Y, Satoh-Asahara N. Serum free thyroxine levels are associated with

the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. Endocr J. 2016; 63:221-229.

2. 学会発表

- 1) 橋本貢士：脂質異常症における甲状腺ホルモンの役割ーその基礎と臨床ー第4回 埼玉県東部地区 サイロイドカンファレンス（埼玉）、2015年5月29日

2012/6/21 発明者 橋本貢士

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特許出願 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



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

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成

分担研究者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学教授

研究協力者 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学助教

研究要旨： くる病の鑑別診断における FGF23 測定の有用性は、論文として発表し、診断マニュアルにも記載したが、治療中の有用性についてさらに検討した。その結果、活性型ビタミン D の治療中であっても、血清 FGF23 値はすぐには正常化せず、FGF23 関連低リン血症性くる病と鑑別可能であることを見出した。血清 FGF23 測定の有用性に関する企業治験に参加して、測定を開始した。FGF23 中和抗体療法の企業治験に参加し、患者のリクルートを開始した。ビタミン D 欠乏性くる病の世界のエキスパートが集まったコンセンサス会議に出席し、診断および治療に関する合意を得、論文として発表した。

A. 研究目的

1. くる病の主要な原因はビタミン D 欠乏性くる病と低リン血症性くる病であるが、両者の鑑別が容易でない症例が散見される。その要因として、ビタミン D の欠乏・不足状態が稀ではなく、低リン血症性くる病の病態をビタミン D 欠乏が修飾するためと考えられる。そこで、当班研究では、診断指針を作成し、その有用性について検討を行う。特に、ビタミン D 欠乏性くる病と低リン血症性くる病の鑑別におけるリン調節因子である FGF23(fibroblast growth factor 23)の有用性を論文として発表した。この成果は、日本のオリジナリティーが高いので、引き続き検討を行い、くる病の原因をより正確に診断する手段を提供する事を本研究の目的とする。くる病の臨床像を解析し、リスク因子を検討する。また、くる病の診断・治療に関し、世界的な基準との違いについても検討する。

2. 低リン血症性くる病のうち、FGF23 が上昇する疾患群を FGF23 関連低リン血症性くる病と呼ぶが、この診断には FGF23

の測定が必要であると考えられる。しかし、血清 FGF23 値が、治療の指標になるかどうかの検討は乏しい。また、FGF23 関連低リン血症性くる病を構成する疾患の診断については、遺伝子診断が有用であると考えられる。代表的な疾患である XLH(X-linked hypophosphatemic rickets)において PHEX 遺伝子の異常の有無を検討する。

B. 研究方法

1. この1年ほど、本研究班と関連学会共同で取り組んだ「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を発表する。世界的なコンセンサス会議に出席し、その成果を発表する。

2. 当院でのくる病症例における、FGF23 測定意義の検討、臨床像の検討

検討項目は血清カルシウム (Ca) 値、リン (P) 値、アルカリフォスファターゼ (ALP) 値、副甲状腺ホルモン (インタクト PTH) 値、1,25 水酸化ビタミン D (1,25(OH)2D) 値、25OHD 値、FGF23 値、尿中カルシウム/クレアチニン比

(U-Ca/Cr)、尿細管リン再吸収閾 (TmP/GFR) である。なお、倫理面への配慮として、血清 FGF23 の測定に関して大阪大学医学部附属病院 臨床研究倫理審査委員会の承認を得ている。

くる病の鑑別診断の研究対象は大阪大学医学部附属病院小児科及び箕面市立病院小児科においてビタミン D 欠乏性くる病及び低リン血症性くる病・骨軟化症と診断を受けた症例を対照とした。両疾患の活性型ビタミン D 治療後の血清 FGF23 値の変化を検討した。

### 3. 当院でのくる病症例における、PHEX 遺伝子異常の検討

遺伝子診断については、informed consent を得て行なう。Sanger 法と MLPA 法の両方を行い、遺伝子欠失にも対応できるようにした。遺伝子診断は 1 例(家系例)において実施した。

4. 日本小児内分泌学会の評議員に対して低リン血症性くる病の診療に関するアンケート調査を行う(学会主導で本班研究の経費を使用しない)

5. ビタミン D くる病の診断、治療に関し、総説等で周知を図る。

## C. 研究結果

1. 「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を論文として発表し、日本内分泌学会、日本骨代謝学会ホームページ上で公開した。詳細は福本先生の報告書に記載している。また、世界会議の成果は「Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets」という論文名で発表した。

2. ビタミン D 欠乏性くる病患者 6 名の活性型ビタミン D 治療によって、血清 FGF23 濃度は治療開始 1~3 か月後には

20 pg/ml 以上になった。FGF23 濃度の改善が遅延した 2 症例は、血清 Ca、PTH、P 濃度の改善が遅延していた。以上から、活性型ビタミン D 治療開始後も 1~3 か月内であれば、血清 FGF23 値は、ビタミン D 欠乏性くる病と FGF23 関連低リン血症性くる病の鑑別に役立つと考えられた。X 染色体優性低リン血症性くる病 5 名の治療において、治療前後に血清 FGF23 濃度と血清 P 値は有意な正相関を認めた。治療開始 1 年後以上において、ALP が 1000 U/l 程度に改善していた。アルファカルシドール 0.06  $\mu$ g/kg/day (平均)、経口リン 32 mg/kg/day (平均) の治療時は、FGF23 濃度が 361 pg/ml (平均)、血清リン値は 3.2 mg/dl (平均) であった。長期的には身長 SDS との関連性を検討する必要がある。

3. 臨床所見から低リン血症性くる病と診断された 1 名において、確定診断のため、PHEX 遺伝子の全エクソン 1~22、5' UTR、3' UTR において Sanger 法によるダイレクトシーケンスを行った。1 症例においてヘミ変異 (c.1601C>T: p.Pro534Leu) を同定した。

## D. 結論

1. 「くる病・骨軟化症診断マニュアル」が完成し、論文として公表し、ホームページ上でも公開した。

2. くる病の予防および管理に関する世界的な推奨方法を論文として発表した。

3. 血清 FGF23 値は、治療中においてもくる病の鑑別診断に有用であることが確認された。

4. FGF23 関連低リン血症性くる病の治療の指標として FGF23 が有用であるかどうかはさらに検討する必要がある。

5. 低リン血症性くる病における遺伝子診断は有用であると考えられた。

## E. 健康危険情報

なし

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal MZ, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio LA, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högler W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; 101: 394-415.
- 2) Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypo-phosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr*. 2016; 175: 433-437.
- 3) Ko JM, Bae JS, Choi JS, Miura K, Lee HR, Kim OH, Kim NK, Oh SK, Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A*. 2015; 167A: 1033-1038.
- 4) Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab*. 2015; 33: 342-354.
- 5) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphataemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*. 2015; 62: 811-816.
- 6) Tamura M, Isojima T, Kawashima M, Yoshida H, Yamamoto K, Kitaoka T, Namba N, Oka A, Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One*. 2015; 10: e0131157.
- 7) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia: proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan

Endocrine Society. J Bone Miner Metab. 2015; 33: 467-473.

泌学会学術総会，東京，2015年4月23-25日

2. 学会発表

- 1) 大藪 恵一：ビタミン D の作用と臨床的課題—過去から未来へ—，第 118 回 日本小児科学会学術集会，大阪，2015 年 4 月 17-18 日
- 2) 大藪恵一：骨系統疾患の新たな成因と治療，第 88 回 日本内分泌学会学術総会，東京，2015 年 4 月 23-25 日
- 3) 大藪恵一：くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成，第 88 回 日本内分

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