

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

低カルシウム（Ca）血症性の病因鑑別に関する検討および、

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成

研究分担者 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

大菌恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科 教授

杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授

岡崎亮 帝京大学ちば総合医療センター第三内科 教授

研究要旨： くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。これらの疾患は、必ずしも頻度の高いものではないこと、他の疾患と混同されやすいことから、一般医家にとっては診断が容易ではないものと考えられる。そこで専門家の意見により、くる病と骨軟化症の診断マニュアルを作成し、日本骨代謝学会、日本内分泌学会を介してパブリックオピニオンを募集した後、公表した。

A. 研究目的

くる病・骨軟化症は、骨石灰化障害を特徴とする疾患である。これらの疾患は、必ずしも頻度の高いものではないこと、骨系統疾患や神経・筋疾患などと混同されやすいことから、一般医家にとっては診断が容易ではないものと考えられる。また、世界的にも、くる病や骨軟化症の診断基準は存在しない。一方近年、線維芽細胞増殖因子23(fibroblast growth factor 23: FGF23)がリン調節ホルモンとして同定された。また過剰な FGF23 作用が、X 染色体優性低リン血症性くる病や腫瘍性骨軟化症など、数種類の低リン血症性くる病・骨軟化症の病因であることが明らかにされた。このため、くる病・骨軟化症を、病因に基づき分類し直すことが可能となった。そこで本研究では、容易に使用できるくる病や骨軟化症の診断指針を作成すると共に、本症に対する正しい知識の普及のため、くる病・骨軟化症の病態、病因、病因の鑑別法等を概説した診断マニュアルを作成することを目的と

した。

B. 研究方法

本班のメンバーの経験症例、文献検索による情報を元に、くる病・骨軟化症の診断指針、本症の病因、病因鑑別法等を含むくる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。本マニュアル案を日本骨代謝学会、日本内分泌学会でのシンポジウムで発表、討議するとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集した。戴いた御意見をもとにマニュアルを改訂した。

C. 研究結果

くる病と骨軟化症は、同一の病因により惹起されるものの、異なる臨床所見を惹起する。このため本マニュアルでは、くる病と骨軟化症、それぞれに対する診断基準を作成した。この診断基準では、臨床症状や一般検査所見など、できるだけ特殊検査を用いずにこれらの疾患の診断ができるこ

とを目指した。さらにくる病・骨軟化症の病態や病因、鑑別すべき疾患、病因の典型的生化学所見、病因鑑別のためのフローチャートも作成し、マニュアルに含めた。最終案は英文論文化すると共に、日本内分泌学会雑誌の別冊として、日本骨代謝学会、内分泌学会の会員に日本語版を配布した。

D. 考察

くる病・骨軟化症はコモンディーズではないことから、多数例の検討により診断基準を確立するという手法がとれなかった。このため、主に専門家の意見により診断指針を含む診断マニュアルを作成せざるを得なかった。本マニュアルが臨床的に有用であるか、診断基準が妥当であるかどうかは、今後症例を蓄積することにより、検討する必要がある。

E. 結論

くる病・骨軟化症診断マニュアルを作成し、公表した。今後本マニュアルの妥当性につき、検討する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 一般社団法人 日本内分泌学会、日本骨代謝学会、厚生労働省難治性疾患克服研究事業 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. 日本内分泌学会雑誌 2015;91:1-11.
- 2) 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.

- 3) 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. Endocr J. 2015; 62: 665-671.
- 4) 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 hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. Endocr J. 2015; 62: 811-816.

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

ビタミンD不足・欠乏における骨折リスク上昇に関与する因子の検討

研究分担者 杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授
山内美香 島根大学医学部内科学講座内科学第一 准教授

研究要旨：現在、ビタミンD不足・欠乏の判定基準の策定中であり、25(OH)D 30ng/mL未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL未満をビタミンD欠乏と判定するとの案で検討を進めている。しかし、ビタミンD不足・欠乏に該当する例は極めて多く、全て治療対象とするわけにはいかない。そこで、ビタミンD不足で骨折リスクが高まっている例の抽出方法について検討を行った。25(OH)D低値は転倒とは独立した骨折リスク因子であった。また、低25(OH)D低P1NP群、低25(OH)D低OC群で骨折の割合が高いことを明らかにした。このことからビタミンD不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)DとともにOC、P1NPなどの骨形成マーカーの測定も候補指標のひとつとして有用であることを明らかにした。

A. 研究目的

ビタミンDは骨・ミネラル代謝に必須のホルモンである。ビタミンDは不足の程度であっても骨に影響をおよぼし、骨粗鬆症における骨脆弱性に関与する。ビタミンDの充足状態を最も反映する25hydroxyvitamin D [25(OH)D]の低値は明らかな骨折リスク因子であることが海外の報告で示されている。我々はこれまでに、25(OH)D低値が日本人においても年齢、PTH、骨代謝マーカーや骨密度とは独立した脆弱性骨折のリスク因子であることを報告した。

現在、ビタミンD不足・欠乏の判定基準の策定中であり、25(OH)D 30ng/mL未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL未満をビタミンD欠乏と判定するとの案で検討を進めている。判定基準案は、国際基準との整合性をとったものとなっているが、日本人では大部分がビタミンD不足・欠乏に該当することが報告されており、

我々も閉経後女性の約80%が該当することを報告している。このことから、ビタミンD不足・欠乏と判定された全ての例に治療介入を行うことは現実的ではない。そこで、ビタミンD不足で骨折リスクが高まっている例の抽出に有用な因子を明らかにすることを目的として検討を行った。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性201名を対象とした。血液検査において25(OH)D (ng/mL)、Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX) (ng/mL)と、骨形成マーカーであるI型プロコラーゲンN-プロペプチド(P1NP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/mL)を測定した。DXA法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の

椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。統計解析は SPSS-17.0 を用い、いずれの場合も危険率 5%未満をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

検討したすべての患者から informed consent を取得しており、当施設の倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

対象群の平均年齢は 63.4 ± 7.5 歳で、脆弱性骨折既往者数は 71 名であった

【25(OH)D 値と脆弱性骨折リスクに対する転倒因子の影響】

ロジスティック回帰分析にて独立因子として年齢、BMI、閉経後年数、血中 Ca、P、Cr、Ca 摂取量、ビタミン D 摂取量、CTX、PTH、骨密度、さらに転倒の有無で補正後もなお、25(OH)D の 1SD 上昇により骨折リスクの有意な低下を認めた [OR 0.62(0.38 - 0.99)、p=0.049]。

【25(OH)D 値と各因子の単相関】

25(OH)D は年齢と有意な負の相関を認めたが ($r=-0.242$, $p=0.001$)、BMI とは相関を認めなかった。また、25(OH)D は血清 Ca 値と有意な正相関 ($r=0.163$, $p=0.025$)、PTH と有意な負相関を認めた ($r=-0.231$, $p=0.001$)。さらに、腰椎骨密度 ($r=0.213$, $p=0.003$)、および大腿骨頸部骨密度 ($r=0.302$, $p<0.001$) と有意な正相関を認めた。

【25(OH)D 値と骨代謝マーカーの単相関】

25(OH)D は骨吸収マーカーである CTX と有意な負の相関を認めた ($r=-0.215$, $p=0.003$)。また、骨形成マーカーである P1NP ($r=-0.167$, $p=0.022$) および OC ($r=-0.251$, $p<0.001$) とともに有意な負の相関を

認めた。

【骨折の有無での各因子の比較】

脆弱性骨折の有無で、年齢 (骨折有り群 65.9 ± 7.0, 無し群 62.0 ± 7.4, $p<0.001$)、閉経後年数 (16.5 ± 8.3, 11.6 ± 7.7, $p<0.001$)、25(OH)D (15.0 ± 3.5, 17.0 ± 4.7, $p=0.001$)、腰椎骨密度 (0.798 ± 0.145, 0.864 ± 0.143, $p=0.002$)、大腿骨頸部骨密度 (0.599 ± 0.097, 0.634 ± 0.084, $p=0.009$) に有意差を認めた。骨代謝マーカーはいずれも骨折の有無で差を認めなかった。

【25(OH)D と骨代謝マーカーによる 4 群分けによる検討】

25(OH)D 値と CTX をそれぞれ高値群と低値群の 2 群に分け、これらを掛け合わせた 4 群分けで検討を行った。25(OH)D と CTX で分けた 4 群間では骨折の割合に差を認めなかった。一方、25(OH)D と P1NP で同様に 4 群分けを行い検討したところ、高 25(OH)D かつ高 P1NP 群に比し、低 25(OH)D 低 P1NP 群は有意に骨折の割合が高かった (26.1% vs 48.9%, $p=0.031$)。さらに 25(OH)D と OC による検討においても、高 25(OH)D 高 OC 群に比し、低 25(OH)D 低 OC 群は有意に骨折の割合が高かった (30.4% vs 50.9%, $p=0.044$)。さらに、高 25(OH)D 低 OC 群と比しても、低 25(OH)D 低 OC 群は有意に骨折の割合が高かった (25.5% vs 50.9%, $p=0.010$)。

D. 考察

25(OH)D 低値は転倒のリスク因子であることが報告されており、ビタミン D 不足・欠乏は筋力低下やバランス機能の低下にも関与するとされる。実際ビタミン D 受容体が筋肉にも発現していることが知られている。我々も C2C12 マウス筋芽細胞を用いた検討において、活性型ビタミン D 投与により Myogenin や MyoD 発現の上

昇を認めることから、活性型ビタミン D が筋芽細胞分化に関与する可能性を報告した(Tanaka K et al. Biochem Biophys Res Commun. 2014)。そこで、25(OH)D と骨折の関係に転倒が関与するか否かを検討するため、1年以内の転倒歴の有無で補正を行ったが、補正後も有意であったことから、ビタミン D 不足は筋力やバランス機能など骨外作用とは独立して骨折リスクに関与する可能性が考えられた。

ビタミン D 欠乏である 25(OH)D 20ng/mL 未満に該当する例は極めて多く、全て治療対象とするわけにはいかない。ビタミン D 不足例の中でも骨折リスクが高まっている例は治療の対象となるため、その対象例を効率よく抽出できる方法の解明が臨床上極めて重要である。

ビタミン D 不足による骨脆弱性には続発性副甲状腺機能亢進症が関わる。しかしそれ以外の原因で骨脆弱性が高まっている場合もあり、これまでに我々は 25(OH)D 低値かつ PTH 低値の群でも骨折リスクが高まることを報告した(Yamauchi et al. Calcif Tissue Int. 2011)。今回の検討では、臨床上測定可能な骨代謝マーカーについて検討したところ、25(OH)D 低値かつ P1NP 低値群、あるいは 25(OH)D 低値かつ OC 低値群で骨折の割合が高いことを明らかにした。25(OH)D 低値による骨の脆弱化の一部に骨代謝の抑制、とりわけ骨形成の低下が関わる可能性がある。

E. 結論

ビタミン D 不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)D とともに OC、P1NP などの骨形成マーカーの測定も候補指標のひとつとしてあげられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka KI, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Ishikawa N, Maruyama R, Sugimoto T. Vitamin D-mediated hypercalcemia in multicentric Castleman's disease. J Bone Miner Metab. 2016 (in press)
- 2) 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良：活性型ビタミン D 製剤過剰投与による高 Ca 血症を認めた 1 例、救急医学. 2015; 39 : 1131-1135.

2. 学会発表

- 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Milan, Italy, March 27, 2015
- 2) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミン D と骨ミネラル代謝 Update、第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、2015 年 11 月 27 日
- 3) 山内 美香, 名和田 清子, 田中賢一郎, 小川典子, 山本昌弘, 杉本 利嗣：閉経後女性における Fibroblast Growth Factor23 (FGF23) と骨粗鬆症性骨折の関係についての検討、第 17 回日本骨粗鬆症学会、広島、2015 年 9 月 18 日

- 4) 山内 美香, 山本 昌弘, 野津 雅和,
名和田 清子, 杉本 利嗣: 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、第 88 回日本
内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4
月 23 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

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かった。昨年度の本研究で、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。25(OH)D 基礎値 10 ng/ml 未満、10～20 ng/ml、20～30 ng/ml、30 ng/ml 以上の 4 群間に 5 年間の骨折発生率の有意差があり、20～30 ng/ml、30 ng/ml 以上の間にも有意な差があった。今年度は更に欠落データなどを見直し、同コホートの 1262 人について、25(OH)D および PTH 値と 5 年間の骨折発生率を検討した。血清 25(OH)D 基礎値と骨折の関係は前年度と同様の結果であり、また PTH 4 分位と骨折発生率の間にも PTH 高値ほど骨折発生が多いことが明らかになった。PTH 値と骨折の関連は、25(OH)D 基礎値 20 ng/ml 未満群においてはより顕著になった。PTH 4 分位の最高値群の PTH 濃度は 48 pg/ml 以上であり、基準値上限 65 pg/ml 未満も含まれる。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。また、ビタミン D 非充足に伴う続発性副甲状腺機能亢進症も骨折リスクであると考えられた。現在、ビタミン D 不足・欠乏のガイドラインの策定を進めている。

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、転倒リスクの増大など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、未だに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、臨床的検討の集積が十分でなく、コンセンサスの形成には至っていなかった。我々は、前身の研究班での検討において、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かったため、平成 26 年度の検討では 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、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。その結果、25(OH)D 基礎値 10 ng/ml 未満、10~20 ng/ml、20~30 ng/ml、30 ng/ml 以上の 4 群間で 5 年間の全骨折の新規発生率に群間差があり、日本人閉経後女性においても血清 25(OH)D が低値であるほど骨折リスクが高いこと、IOM の定義ではいずれもビタミン D 充足群となる血清 25(OH)D 基礎値 20~30 ng/ml と 30 ng/ml 以上の 2 群間に骨折リスクの差があることが明らかとなった。

そこで、本年度は、JPOS コホートにおいてさらに PTH 基礎値との関連を検討することを試みた。その過程において、データ欠落値などを再検討し、昨年度より多い 1262 人に関して、血清 25(OH)D および PTH 基礎値と 5 年間の骨折発生率の関連を検討することができた。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・欠乏のガイドライン策定を目標としている。

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 年の血液サンプルの血清 25(OH)D 値があり、その後 5 年間の骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1262 名について、血清 25(OH)D および PTH 基礎値と骨折との関連を解析した。

2)2006 年から 2007 年に帝京大学ちば総合医療センターで冠動脈造影検査を受けた CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) study のコホートにおける男性で 2014 年 12 月から 2015 年 4 月にかけて実施した書状による調査への返答があった 244 名において、血清 25(OH)D 濃度をはじめとする各種骨ミネラル代謝関連指標と心脳血管イベントおよび生命予後の関連を解析した。

(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され、骨折の有無が追跡された1262名の閉経後女性における25(OH)D値の分布は10 ng/ml未満60名、10~20 ng/ml 648名、20~30 ng/ml 440名、30 ng/ml以上114名であった。それぞれの群における5年間の全骨折の発生率は16.7% (10名)、9.3% (60名)、6.1% (27名)、2.6% (3名)であった。1262名をPTH値で4分位にすると、30 pg/ml未満、30~37 pg/ml、37~47 pg/ml、48 pg/ml以上に群別され(各群315名前後)、各群の骨折率は、それぞれ5.8%、8.1%、6.8%、11.0% (Cochran-Armitage trend test: $P = 0.018$ 片側)とPTHが高値であるほど有意に骨折発生が多いことが明らかになった。さらに、25(OH)D基礎値が20 ng/ml未満のビタミンD欠乏群708名に限って、PTH値と骨折発生の関連を解析すると、上記4群の骨折発生率は、それぞれ7.6%、7.8%、9.4%、13.2% (Cochran-Armitage trend test: $P = 0.027$ 片側)であり、PTHが高値であるほど有意に骨折発生が多かった。

2)対象者244名の平均血清25(OH)D値は、19.8 ng/mlとビタミンD欠乏域であった。血清25(OH)D値は総死亡と関連せず、血清25(OH)D高値が心脳血管事象と関連した。血清PTH値は、心脳血管イベント、総死亡と関連しなかった。

D. 考察

JPOS研究における血清25(OH)D値の検討から、昨年の解析と比較して対照人数が増加したが、昨年度の解析と同様に日本人

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充足では骨折が少ないことが明らかとなった。また、基準値範囲内であってもPTH高値はそれ自体が骨折のリスクであり、ビタミンD非充足にともなう続発性副甲状腺機能亢進症が骨折リスクであることも明らかとなった。

一方、CHIBASTUDYコホートでは、欧米で報告されているような血清25(OH)D低値やPTH高値と心血管イベント、死亡との関連は見いだせなかった。

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再確認された。ビタミンD非充足にともなう続発性副甲状腺機能亢進症が骨折リスクであることが明らかになった。日本人のビタミンD欠乏・不足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。現在、これらの結果を「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」として策定作業を進めている。一方、日本人においてビタミンD充足状態と心血管イベントの関連は明かでなく、判定指針は、非骨・ミネラル代謝関連事象は考慮せずに策定する方針である。

F. 健康危険情報

なし

G. 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.* 2015; 33: 392-400.
- 2) 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 hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J.* 2015; 62:811-816.
 - 3) Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension, and/or Dyslipidemia: A Post Hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int.* 2015 epub.
 - 4) 岡崎亮. その他の続発性骨粗鬆症の薬物療法. *日本臨床* 2015; 73: 1740-1745.
2. 学会発表
 - 1) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai N, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Trabecular Bone Score (TBS) is associated with pulmonary function and severe vertebral fractures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA10/9-12, 2015)
 - 2) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Masaki H, Yamakawa H, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is a prognostic factor in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA10/9-12, 2015)
 - 3) 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
 - 4) 岡崎亮 日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインの試案 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 東京. 2015 年 7 月 23-25 日
 - 5) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔 冠動脈カテーテル施行患者においてベースラインの骨代謝マーカーは生命予後の予測因子となる: CHIBA(Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 東京. 2015 年 7 月 23-25 日
 - 6) 岡崎亮 糖尿病関連骨粗鬆症の管理と治療 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 下関 2015 年 5 月 21-24 日
 - 7) 井上大輔、渡部玲子、清水祐一郎、福本誠二、天木幹博、中村文隆、田井宣之、平野順子、岡崎亮 血中 FGF23 濃

度は腎機能正常男性において心肥大、
心機能低下、骨代謝と関連する 第 88
回日本内分泌学会学術総会 東京。
2015 年 4 月 23-25 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

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、昨年実施した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の分析から、小児科分野での調査が必要と考えられたため小児期の糖尿病に関しての症例が豊富な施設に対して個別調査を行った。その結果を基に、小児科を対象として、全国調査を行うべく、小児内分泌学会の協力も得て小児科分野向けの調査書案、及び調査書送付リストを作成した。亜型家系の自験例については、継続した観察を継続しており、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、他施設から紹介を受けたインスリン抵抗性が強い糖尿病症例について、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。

I. 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。

J. 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。

K. 研究結果

昨年度は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次調査を行い、過去5年間での診療実態として、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。A型疑い症例については4人から4例の報告を得た。その後の調査の解析により、A型疑い症例の中には、インスリン遺伝子異常が確認されない、亜型と考えられる例も存在することが明らかとなった。

これまでの調査結果の分析から、小児科分野からの回答がほとんどないことが明らかとなったため、小児科分野で小児期の糖尿病に関する症例が豊富な施設に対して、個別の聞き取り調査を行った。その結果、本分野の疾患を比較的専門的に診療している施設では5年間に数例以上のA型あるいはA型疑い症例の診療経験があることが判明した。また、小児科分野ではより重症例を経験する傾向があることも明らかとなった。この結果から、小児科分野での包括的な診療実態の把握のための調査を行うことが必要と考えられたため、小児内分泌学会の協力も得て、小児科分野向けの調査書案、及び調査書送付リストの作成を行った。

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について、引き続き検討を進めた。昨年度はメトホルミン大量療法の有用性が確認されたが、その後、妊娠が成立し、男児出産に至ったことから、本症の妊娠中の血糖管理にもメトホルミン大量療法が有効であることが明らかとなった。本症例（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ていたため、その後、継続した観察を続けているが、現時点では治療抵抗性の糖尿病は発症していない。

また、他施設から紹介を受けたインスリン抵抗性が強い糖尿病症例について、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解析するとともに、一部の症例で遺伝子検索も行ったが、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く、本症に関する新たな臨床情報を得るには至らなかった。

L. 考察

昨年度は、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を行ったが、その後、小児内分泌疾患を専門的に扱う施設への聞き取り調査により、小児科分野でも経験される例が多いこと、また、重症の妖精症では早世例も多いことなどが明らかとなり、本症の治療実態を包括的に把握するためには小児科分野での調査の必要と考えられた。特に小児では早世に至る重症例も多いため、重症度分類の作成には、小児早世例の情報収集が重要と考えられた。既に小児内分泌学会及び小児科を専門とする研究協力者と合議の上、調査書案、及び調査書送付リスト案の作成を終了しており、今後、早急に小児向けの調査を開始する予定である。また、糖尿病専門施設に向けに行う二次調査についても調査書案を作成しており、今後、両調査の結果を分析し、新診断基準及び治療ガイドラインの策定に繋げてゆく必要があると考えられる。

自験例のインスリン抵抗症亜型については、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ているが、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 PPAR γ 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。

現在、発端者、その両親と同胞、及び児のエクソーム解析の実施を計画しており、このような解析を通じて、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。このような解析で、本症例の責任遺伝子が新たに明らかとなれば、全国調査で収集された亜型疑い症例についても、当該遺伝子変異の有無を検討してゆく予定である。

M. 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。今後は小児科分野も含めた検討を行うことにより、全国レベルでの包括的な治療実態が明らかになるものと思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

3. 論文発表

該当なし

4. 学会発表

該当なし

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

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い、疑いを含め 49 例の B 型インスリン抵抗症についての診療経験の回答を得た。うち、関東地方に 23 例が集中しており、若干の地域性を認めた。また、インスリン受容体抗体測定を受託検査会社に対する調査では、過去 4 年間の陽性例数は 88 例であり、本アンケート調査は比較的多くの症例を網羅しているものと考えられる。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

併することが知られているが、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)。また、妊娠のたびに抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作を生ずる症例も報告し (Endocrine J 2011)、これらに基づき B 型インスリン抵抗症の発症メカニズムを提唱した (J Endocrinol Diabetes Obe 2014)。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、本年度は、全国一次調査の解析を進め二次調査の準備を進めた。

B. 研究方法

昨年度行った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の解析を進めた。本調査は、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、勤務先へアンケートを郵送した。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。さらに、抗インスリン受容体抗体測定を受託する我が国唯一の臨床検査企業である(株)BML を対象に調査を行い、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間について、個人情報を含まない形で、受託年月日と定性結果のみ報告していただいた。

（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

354 名から回答を得た（回答率 35%）もののうち、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。内訳は、関東地方 23 例、中部地方 9 例、近畿地方 6 例と関東地方に集中する傾向を認めた。また、(株)BML を対象とした調査では、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間に抗インスリン受容体抗体の検査は、重複例を削除した上で、1796 例行われており、そのうち陽性例は、88 例であった。このことから、本邦における B 型インスリン抵抗症の新規確定診断例は年間 20 例程度であることが想定された。また、本アンケートにおける 49 例は、これらの症例の多くを網羅しているものと考えられた。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おり、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、詳細な二次調査の準備中である。

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る。さらに、検査機関への調査により、本邦における B 型インスリン抵抗症の新規確定診断例が正確に推定できたことは、大きな知見であると考えられる。そこで、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）。これらに基づき、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であることを提唱した (J Endocrinol Diabetes Obe 2014)。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。これらから、治療困難と考えられている本疾患においても、その誘因となる因子を同定しそれを除去することで治療することができる可能性が考えられ、二次アンケートにより、first hit や second hit の因子に迫りたいと考えている。

本アンケート調査では、関東地方から、かなり多くの患者経験の回答が得られた。これがそのまま発症頻度の偏在と確定できるかは、さらなる精査が必要であると考えられるが、A 型インスリン抵抗症のアンケート調査に比べても、関東地方における比率の高さが際立っていた。我々の経験症例からも、ヘリコバクターピロリを含む感染に対する自己免疫機序が本疾患の発症メカニズムとして重要であることが考えられ、なんらかの因果関係があるのかもしれない。さらなる調査の結果が期待される。

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 49 例についての調査を進めている。さらに、検査機関への調査により、本邦における確定診断数の実数が明らかとなった。その結果、上記 49 例への詳細な二次調査により、本疾患の好発年齢、性差・経過、他の自己免疫疾患の合併の有無などの病態はもちろん、ヘリコバクター・ピロリの保菌を初めとする発症因子の解明にもつなげ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

なし

2. 学会発表

なし

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

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
石井角保、 山田正信	甲状腺刺激ホルモン 不適切分泌症候群	肥塚直美	New 専門医を 目指すケース・メソ ッド・アプローチ 内分泌疾患 第3版	日本医事 新報社	東京	2016	出版準 備中
石井角保、 山田正信	SITSH(TSH 不適切 分泌症候群)	成瀬光栄	内分泌代謝専門医 ガイドブック 第4 版	診断と治 療社	東京	2016	出版準 備中
大菌恵一	くる病・骨軟化症	日本骨代謝学 会	骨ペディア	羊土社	東京	2015	239-241
杉本利嗣	骨粗鬆症 (内科)	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	医学書院	東京	2016	810-812
杉本利嗣	骨粗鬆症	井村裕夫、稲垣 暢也	実験医学増刊号:発 症前に診断し、介入 する先制医療 実現 のための医学研究	羊土社	東京	2015	100-106
山内美香	副甲状腺機能低下症	成瀬光栄、平田 結喜緒、田辺晶 代	難治性内分泌代謝 疾患 Update	診断と治 療社出版	東京	2015	62-65

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
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	Clinical Endocrinology	In press		2016
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	835979	2015
Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H.	Graves' Orbitopathy.	Int J Endocrinol.	2015	634234	2015
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.	63	221-229	2016
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	10	e0131157	2015