

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。

診断と治療を包括

疾患の緊急性と多様性を考慮してアルゴリズム化

重症度や病態の視点を導入

実地診療に役立つような詳細で具体的な内容

全国疫学調査や文献例などのエビデンスを包含

諸外国の診療内容を参考に国際化

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。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

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

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 . 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  $\beta$  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、個人情報漏れる心配はない。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 (aqueorin 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

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  
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) 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)β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TRβ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。TRβ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TRβ異常症と異なる表現型を示すTRα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TSHβ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、隣島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TSHB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隣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）の危険性の関連の解析を進めた。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）

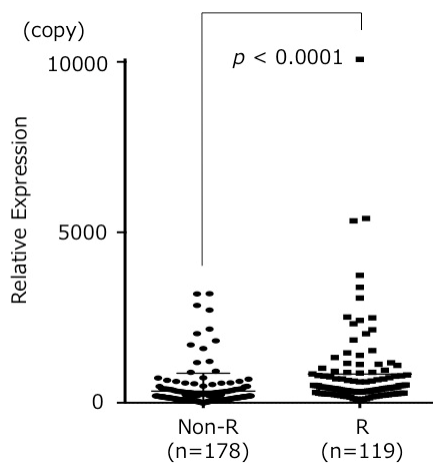
本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に

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

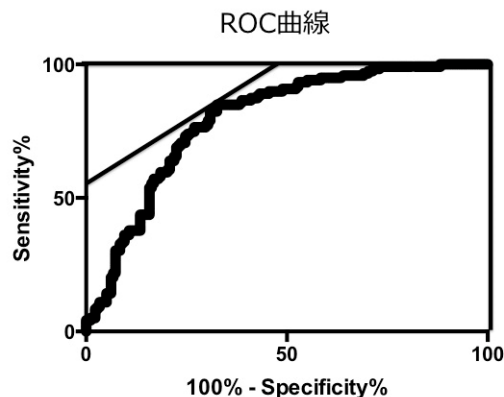
寛解群（non-R）178 名（男性 38 名、年齢平均 48.4±13.1 歳。女性 140 名、年齢平均 52.3±13.9 歳）および再発（再燃）群（R）119 名（男性 24 名、年齢平均 47.9±14.2 歳。女性 95 名、年齢平均 45.9±13.1 歳）のエントリーを得て解析を行った。白血球中の Siglec1 遺伝子 mRNA レベルは non-R 群と比較して R 群で有意に高値を示した（図 1）。

（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  $\chi^2$  二乗検定（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 - その基礎と臨床 - 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 大園恵一 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)<sub>2</sub>D) 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, Högl 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

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

大藪恵一 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・骨軟化症はコモディテ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關与する因子の検討

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 未滿をビタミン D 不足、25(OH)D 20ng/mL 未滿をビタミン 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關与する。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 未滿をビタミン D 不足、25(OH)D 20ng/mL 未滿をビタミン 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 が筋芽細胞分化に關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 と骨折の關係に転倒が關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關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關わる。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關わる可能性がある。

## 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關係についての検討、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  
-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. *日本臨牀* 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の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、本症に関しての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 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・発症年齢・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

