

厚生労働科学研究費補助金
(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 27 年 5 月

目次

I. 序文

II. 平成 26 年度総括研究報告書

III. 平成 26 年度分担研究報告書

1. 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

和歌山県立医科大学 内科学第一講座
古川安志、有安宏之、赤水尚史

2. バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発に関する研究

久留米大学医学部医療センター
廣松雄治

3. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科
山田正信

4. 新たな分子マーカーを用いたバセドウ病の再発（再燃）予測

東京医科歯科大学
橋本 貢士

5. くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成

大阪大学大学院医学系研究科小児科学
大藪恵一

6. 低カルシウム(Ca)血症性疾患の病因鑑別に関する検討

徳島大学藤井節郎記念医科学センター
福本誠二

7. 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

島根大学医学部 内科学講座内科学第一
山内美香、杉本利嗣

8. ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン

帝京大学ちば総合医療センター
岡崎 亮

9. インスリン受容体異常症 A 型の治療実態調査と亜型の臨床病態解析

神戸大学大学院医学研究科
小川 涉

10. インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究

東北大学大学院医学系研究科
片桐秀樹

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

V. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究代表者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

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

研究分担者

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

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科
教授

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

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

(2)悪性眼球突出症

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

(3)粘液水腫性昏睡

診断基準の作成を、日本甲状腺学会と共同で進め、第3案まで公表した。

(4)甲状腺ホルモン不応症

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

(5)バセドウ病再燃再発

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

(6)偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準改定に着手した。

(7)くる病・骨軟化症

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

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

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

(8)低Ca血症性疾患

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

(9)ビタミンD欠乏・不足症

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

(10)インスリン抵抗症(インスリン受容体異常症A型,B型,亜型)

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

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

D. 考察

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

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

(2)悪性眼球突出症

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

(3)粘液水腫性昏睡

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

(4)甲状腺ホルモン不応症

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

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

(5)バセドウ病再燃再発

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

(6)偽性副甲状腺機能低下症

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

(7)くる病・骨軟化症

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

(8)低 Ca 血症性疾患

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

(9)ビタミン D 欠乏・不足症

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

(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A 型、B 型、亜型）

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

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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

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

treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Metab*, 2014; 32:337-350.

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

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

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

特願 2010-266865、

公開番号 2012-115195.

出願日 2010/11/30

公開日 2012/6/21

発明者 橋本貢士

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

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

A．研究目的

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

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

B．研究方法

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

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

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。第3章は本ガイドラインの核であり、甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載した。Intensive care unit (ICU)入室基準や予後評価も記載し、最後には診療全体アルゴリズムとしてまとめた。第4章には諸外国の甲状腺クリーゼ診療内容を記載し、本ガイドラインとの比較が可能である。最後の第5章では、本診療ガイドラインの是非を検証すべく前向き調査に関する案を提示した。本ガイドラインについて日本内分泌学会、日本甲状腺学会の承認を得た。

第1章 甲状腺クリーゼの診断基準と全国疫学調査

第2章 全国疫学調査における甲状腺クリーゼ治療内容の解析

第3章 甲状腺クリーゼ治療ガイドライン

1. 甲状腺クリーゼにおける甲状腺中毒症に対する治療

2. 甲状腺中毒症に対する血漿交換療法の適応

3. 中枢神経症状に対する治療

4. 頻脈と心房細動に対する治療

5. 心不全に対する治療

6. 消化器症状と肝機能異常に対する治療

7. ICU入室基準と合併症に対する治療

8. 甲状腺クリーゼの予後評価

9. 甲状腺クリーゼ診療全体アルゴリズム

第4章 諸外国における甲状腺クリーゼの診断と治療

第5章 甲状腺クリーゼに関する臨床試験調査に向けて。

D. 考察

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

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

61:751-758.

- 2) Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T. Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey. *Endocr J*. 2014; 61:697-704.
- 3) 赤水尚史：IX 代謝疾患の診断・治療・ケア 105.甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針．救急・集中治療 最新ガイドライン 2014-'15、編著：岡元和文、総合医学社、東京 2014; 341-342.
- 4) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診断と治療．*Medical Practice* 2014; 31:1756-1759.
- 3) 稲葉秀文、竹島 健、赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患について．第 87 回日本内分泌学会学術総会．福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）．2014 年 4 月 24-26 日．
- 4) 竹島 健、稲葉秀文、小池 諒、浦木進丞、船橋友美、栗栖清悟、宮田佳穂里、宮本和佳、山岡博之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、太田敬之、土井麻子、有安宏之、川嶋弘道、若崎久生、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 高値を示すパセドウ病と橋本病のサイトカイン・ケモカイン値．第 87 回日本内分泌学会学術総会．福岡国際会議場、福岡サンパレス（福岡市）．2014 年 4 月 24-26 日．

2. 学会発表

- 1) Akamizu T： Diagnosis and Management of Thyroid Storm．ICE/ENDO 2014. McCormick Place West (Chicago, USA). June 21-24, 2014.
- 2) 赤水尚史：甲状腺クリーゼの診療と予後改善．第 24 回臨床内分泌代謝 Update．大宮ソニックシティ．2014 年 11 月 28-29 日．

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

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 久留米大学医学部医療センター 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」の作成委員会を3回開催し、改訂を行った。2) パルス療法に伴う肝障害について、私どもの施設で後ろ向きに検討した。175例中、62例(35%)にALT40~100、16例(9%)にALT>100の肝障害がみられた。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された。3) 眼症に対する多施設共同前向き研究を行っている。4) 眼症のバイオマーカーとして開発中の新しいTSAb法の有用性について検討し、euthyroid Graves病における有用性が示唆された。

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

B. 研究方法

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の作成委員会を3回開催し、改訂に向けて検討する。
2. 当科でステロイド・パルス療法を施行した眼症患者175例を対象に肝障害のリスク要因を後ろ向きに検討する。
3. 甲状腺眼症患者52例を対象に、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後ろ向き研究、前向き研究を行っており、個人情報漏れる心配はない。前向き研究に関する研究も本

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。

C. 研究結果

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2015」としてまとめた。
2. 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。
3. 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。
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。

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、専門家による改訂を行うとともに、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が明らかとなった。

また眼症のバイオマーカーとして新しい TSSAb の有用性が示唆された。

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 TSSAb 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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiromatsu Y, Eguchi H, et al.: Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history. Intern Med. 2014; 53:353-360.

2. 学会発表

- 1) Yuji Hiromatsu: Graves' ophthalmopathy: Natural History and Treatment Update. 15th Asia and Oceania Congress of Endocrinology. October 8-11, 2014 Cebu, Philippines
- 2) 廣松雄治：甲状腺眼症 update, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update, さいたま市, 2014 年 11 月 28-29 日
- 3) 江口 洋幸、他：甲状腺眼症における TSH 受容体抗体測定 of 臨床的意義. 第 57 回日本甲状腺学会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 4) 廣松雄治：甲状腺眼症に対するステロイド療法の現状と展望、第 22 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、東京

、2014 年 11 月 3 日

- 5) 廣松雄治：甲状腺眼症の病態と治療、第 87 回日本内分泌学会 学術総会 福岡、2014 年 4 月 26 日

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

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。今回診断基準作成委員会を立ち上げ、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる甲状腺ホルモン不応症の診断基準一次案と重症度分類の一次案を策定し、現在も改良に向けて討議を行っている。

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) 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 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の一次案を策定した。一次案は、主要症候、検査所見、参考事項、除外項目と診断の基準からなる。現在も改良に向けて討議を行っている。

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TR 異常症と異なる表現型を示すTR 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作成委員会を立ち上げ、議論の素案となる一次案を策定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Saito T, Yamada E, Okada S, Shimoda Y, Tagaya Y, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Pessin JE, Yamada M. Nucleobindin-2 is a positive regulator for insulin-stimulated glucose transporter 4 translocation in fenofibrate treated E11 podocytes. *Endocr J.* 2014; 61:933-939.
- 2) Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M. Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol. *Endocr J.* 2014; 61:825-832.
- 3) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M.

Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 451:24-29.

- 4) Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M. Protection against high-fat diet-induced obesity in *Helz2*-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor. *Endocrinology.* 2014; 155:3459-3472.
- 5) Shimoda Y, Satoh T, Takahashi H, Katano-Toki A, Ozawa A, Tomaru T, Horiguchi N, Kaira K, Nishioka M, Shibusawa N, Hashimoto K, Wakino S, Mori M, Yamada M. A case of thyroid storm with a markedly elevated level of circulating soluble interleukin-2 receptor complicated by multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation syndrome. *Endocr J.* 2014; 61:691-696.
- 6) Yamada E, Saito T, Okada S, Takahashi H, Ohshima K, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Yamada M. Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated Glut4 translocation and glucose uptake in podocyte. *Endocr J.* 2014; 61:523-527.

2. 学会発表

- 1) 中島康代、岡村孝志、渋沢信行、小澤厚志、堀口和彦、橋本貢士、佐藤哲郎、佐々木努、北村忠弘、山田正信、視床

- 下部TRHの下垂体TSH分泌並びに発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 2) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、Rev-erb による下垂体TSH 遺伝子の新たな発現制御機構、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 3) 渋沢信行、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、佐藤哲郎、森昌朋、山田正信、TRHによるFGF21遺伝子発現調節にはUSF-1のリン酸化が関与している、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 4) 石井角保、堀口和彦、渡邊琢也、岡村孝志、土岐明子、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 5) 小澤厚志、渡邊琢也、土岐明子、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、渋沢信行、錦戸彩加、岡田秀一、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、寒冷環境下での TRH を介したエネルギー代謝機構：TRH ノックアウトマウスの解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 6) 土岐明子、佐藤哲郎、加藤寿光、船田竜一、小坂橋紀通、松本俊一、堀口和彦、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、倉林正彦、山田正信、不妊治療中に発症した無痛性甲状腺炎の際に冠攣縮性狭心症発作の合併を繰り返した一例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 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、救急外来でのベラパミル投与を契機に心停止となり、急性循環障害から肝腎不全を来したと考えられる甲状腺クリーゼ疑いの一例、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
- 8) 渡邊琢也、小澤厚志、錦戸彩加、渋沢信行、登丸琢也、石井角保、橋本貢士、岡田秀一、伊古田勇人、中澤拓郎、小山徹也、森昌朋、佐藤哲郎、山田正信、菌状息肉症に併発した粘液水腫昏睡の一部検例、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 9) 堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、登坂雅彦、山田正三、山田正信、GH産生腫瘍における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
- 10) 石井角保、堀口和彦、松本俊一、中島康代、登丸琢也、小澤厚志、渋沢信行、佐藤哲郎、山田正信、甲状腺ホルモン受容体遺伝子に変異を認めない家族性甲状腺ホルモン不応症家系の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日
- 11) 松本俊一、橋本貢士、佐藤哲郎、Fredric Wondisford、山田正信、転写協約因子による下垂体 Tshb 遺伝子発現制御機構の解析、第 57 回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014 年 11 月 13-15 日
- 12) 佐藤哲郎、土岐明子、登丸琢也、吉野

聡、石塚高広、松本俊一、堀口和彦、中島康代、石井角保、小澤厚志、渋沢信行、橋本貢士、森昌朋、山田正信、甲状腺ホルモン受容体とその共役因子は転写に連結した選択的スプライシングを協調的に制御する、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

- 13) 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TSH遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

- 14) 中島康代、阿久沢まさ子、根岸真由美、佐藤哲郎、橋本貢士、下村洋之助、小林功、安藤義孝、山田正信、年代別TSH値を用いた潜在性甲状腺機能低下症と心脳血管障害、第57回日本甲状腺学会学術総会、大阪、2014年11月13-15日

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

新たな分子マーカーを用いたバセドウ病の再発（再燃）予測

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発（再燃）予測に有用であることが明らかとなった。また Siglec1 の発現量が高いほど、バセドウ病が難治であることが明らかになってきており、Siglec1 はバセドウ病の治療抵抗性を規定していることが示唆される。Siglec1 はバセドウ病の病因とも考えられるため、自己免疫疾患の発症および進展機序の解明に貢献することが期待される。

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、再発(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発、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、再発（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（非再発・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、バセドウ病の再発（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発(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 がバセドウ病の再発（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

1) 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）と再発(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。

2) 健常者白血球中における Siglec1 遺伝子発現の検討と、基準値（正常範囲）の設定

3) バセドウ病患者初診時白血球中の Siglec1 遺伝子発現量による再燃再発の予測（前向き調査）

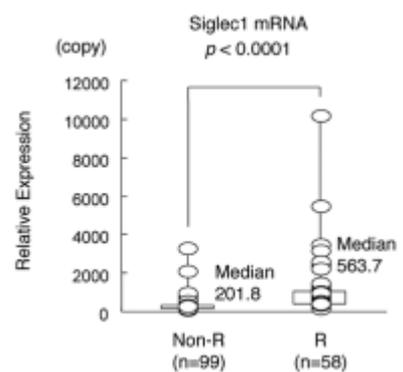
（倫理面への配慮）

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

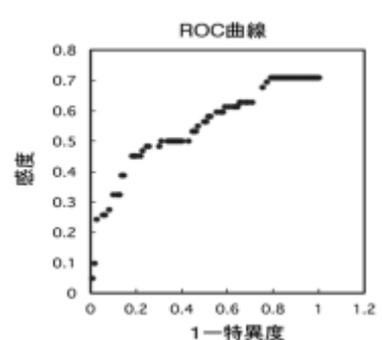
寛解群 (non-R) 112 名 (男性 19 名、年齢平均 48.3 ± 11.1 歳。女性 93 名、年齢平均 54.1 ± 13.4 歳)および再発(再燃)群(R) 85 名(男性 15 名、年齢平均 48.9 ± 13.1 歳。女性 70 名、年齢平均 47.9 ± 12.9 歳)のエントリーを得て解析を行った。白血球中の Siglec1 遺伝子 mRNA レベルは non-R 群で中央値 201.8 コピー、R 群で 563.7 コピーで R 群で有意に高値を示した(図 1)。

(図 1)



また Siglec1 mRNA レベルは血清フリーT4 およびT3 値と相関しないことが明らかになった。さらに ROC 解析により、再発(再燃)の Siglec1 mRNA レベルのカットオフ値は 322 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 二乗検定 (Fisher's exact test)で行ったところ、感度 81%、特異

度 71.7%であった(表 1)。

(表 1)

	non-R	R
Siglec1 \geq 322copy	28	49
Siglec1<322copy	71	11

D. 考察

群馬大学における研究分担者の先行研究 (n=76)では、白血球中の Siglec1 mRNA レベルを 262 コピーでカットオフ値とすると、感度 80%、特異度 85.7%で Siglec1 mRNA レベルによってバセドウ病の再発(再燃)を予測し得ると考えられた。今回の多施設の検討でも感度 81%、特異度 71.7%と、Siglec1 mRNA レベルが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。これにより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。健常者の Siglec1 mRNA レベルは中央値 187.8 コピーでやはりバセドウ病患者 (R および non-R 群ともに)より有意に低値を示した。現時点(治療開始後約 1 年)での前向き調査では Siglec1 mRNA レベルが高い患者ほど治療経過が芳しくなく、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の難治性を規定している可能性がある。

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. 研究発表

1. 論文発表

1) 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. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/416145>, 2015.

- 2) Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M. Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators. Biochem Biophys Res Commun. 2014; 451:24-29.
- 3) 橋本貢士:「甲状腺ホルモンによる遺伝子制御機構 Update」ホルモンと臨床 2014; 61:81-86.

2. 学会発表

- 1) 橋本貢士:「新規バイオマーカーSiglec1のバセドウ病における病態生理学的意義」:伊藤病院クリニカルカンファレンス 東京. 2014年11月25日
- 2) 橋本貢士:「新規バイオマーカーSiglec1によるバセドウ病の再燃、再発予測の確立」第57回 日本甲状腺学会 大阪. 2014年11月13日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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 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

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

研究要旨：当研究班の前身の研究班と日本内分泌学会、日本骨代謝学会の合同で策定した「くる病・骨軟化症診断マニュアル（案）」に関して、学会会員に対してホームページを通じてオピニオンを募ったところ、数件のコメントがあった。これらの意見を取り入れた「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を完成しホームページ上に公表した。現在、論文化も進めている。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。FGF23 測定法が臨床診断薬として認定されるためのプロトコルについて検討を行っている。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た。これを論文としてまとめられたので、投稿予定である。くる病の臨床症状の検討を行い、血清クレアチン値と O 脚の程度は反比例することを見いだした。ビタミン D 欠乏時の筋肉量の減少が O 脚の程度を重症化する可能性があると考えられた。

A. 研究目的

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。

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。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。さらに、患者数の調査も重要であるが、数年前に日本小児内分泌学会が行った。しかし、その後、リン製剤の開発や乳児用ビタミン D サプリメントの開発等があり、環境が変化しているので、再び、調査研究を行う必要がある。

B. 研究方法

- 「くる病・骨軟化症診断マニュアル（案）」のパブリックコメントの募集
日本骨代謝学会、内分泌学会の会員専用ホームページ(HP)上で、診断マニュアル案に対する意見を公募する。
- 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値 (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、未治療であった 36 名である。ビタミン D 欠乏性くる病の診断はくる病の臨床症状や X 線所見に加えて、血清 25OHD 値の低下を認め、治療中止後も再燃を認めない症例とした。くる病をきたす他の疾患を合併している場合は除外した。低リン血症性くる病の診断はくる病の所見に加えて、血清リン値の低下を認め、腎疾患を認めない症例とした。成人の一例は同症例の親で血清リン値の低下を認めた症例である。

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 5 家系 8 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 (案)」に対し、Looser's zone を積極的に取り上げた方が良いという意見と二次性アミノ酸尿を診断基準に採用した方が良いという意見をいただき、検討の結果、前者を採用して、マニュアルを修正し、日本内分泌学会の会員専用 HP で発表した。
2. ビタミン D 欠乏性くる病は 24 症例、低リン血症性くる病・骨軟化症は 8 家系 12 症例であった。年齢はビタミン D 欠乏性くる病において 18 カ月 (中央値)、低リン血症性くる病・骨軟化症において 22 カ月であった。ビタミン D 欠乏性くる病において、血清 P (3.7 mg/dl)、インタクト PTH (187 pg/ml)、1,25(OH)2D (130 pg/ml)、血清 ALP 値 (2634 U/l)、TmP/GFR (4.2 mg/dl) は、低リン血症性くる病・骨軟化症 (それぞれ、2.9 mg/dl, 66 pg/ml, 46 pg/ml, 1646 U/l, 2.3 mg/dl) に比べて増加していた。血清 Ca はビタミン D 欠乏性くる病において低下していた (9.1 mg/dl vs 9.7 mg/dl)。血清 25OHD 値は、ビタミン D 欠乏性くる病において、7.8 ng/ml [中央値]、低リン血症性くる病・骨軟化症において、16.9 ng/ml (と明らかな差を認められたが、低リン血症性くる病・骨軟化症においても血清 25OHD の低値が認められた。血清 Ca、P、インタクト PTH、25OHD、1,25(OH)2D、ALP、TmP/GFR はビタミン D 欠乏性くる病と低リン血

症性くる病・骨軟化症の間において差を認めたと、個々の値は両者間で重複が認められた。一方、血清 FGF23 値は、ビタミン D 欠乏性くる病において、9 pg/ml [中央値] (最小値 <10、25%値 <10、75%値 10.3、最大値 18)、低リン血症性くる病・骨軟化症において、70.5 pg/ml (最小値 46、25%値 59.8、75%値 82.5、最大値 94) であり、両者の間に有意な差を認め、さらに、個々の値の重複を両者間で認めなかった。

全例血清クレアチニン(Cr)は全例基準値内であった。O 脚 (内反膝) の指標である metaphyseal-diaphyseal angle (MDA) 値の中央値は 11.3 であり、くる病患者の約半数に O 脚を認めた。MDA 値、O 脚の有無と有意な相関があったパラメーターは %Cr 値 (年齢別中央値との比) のみであった。治療により %Cr の中央値は 82.6 % から 95.7 % に有意に改善し、MDA の中央値も 11.3 から 5.8 に有意に改善した。また、%Cr と MDA 値の改善の程度に相関がみられた ($r = -0.64, p < 0.01$)。

- 臨床所見から低リン血症性くる病と診断された 5 家系 8 症例 (男 3 人、女 5 人) 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。全症例においてヘテロもしくはヘミ変異を同定した。具体的には、p.Arg747X が 2 家系 5 症例において同定され、p.Gly648Arg、p.Gly579Arg、c1769-1g>a が 3 家系 3 症例においてそれぞれ同定された。
- アンケート調査の結果、日本小児内分泌学会評議員の小児科医は 212 例の低

リン血症性くる病患者を診ていることが判明した。

- ビタミン D くる病の診断における 25OHD の値 (カットオフ値) は、様々な診断基準で完全な合意を得られておらず、世界の小児科医のエキスパートが集まった会議では、12 ng/ml と比較的低い値に設定された。小児の場合は、骨 X 線像で、くる病所見があるかどうかを優先して診断すべきという意見であった。また、治療よりも予防に重点が置かれていて、従来、日本では乳児用のサプリメントがなく、栄養や生活指導以外に現実的に予防困難であったが、8月に乳児用サプリメントが発売され、今後、活用していく必要があると考えられた。

D. 結論

- 「くる病・骨軟化症診断マニュアル」が完成したので、論文化し、公表する。
- 血清 FGF23 値は、くる病の鑑別診断に有用であることが確認された。
- ビタミン D 欠乏により筋肉量が減少し、このことが O 脚の程度と関連性があることが示唆された。
- 低リン血症性くる病における遺伝子診断の意義についてさらに検討する必要がある。

E. 研究発表

- 論文発表
 - Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K,

- Michigami T : Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice. *J Bone Miner Res.* 2014; 29: 1627-1638.
- 2) Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T : Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner *J Biol Chem*,2014; 289: 1457-1466.
- 3) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T , Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K : Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone*,2014; 67C:56-62.
- 4) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A , Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y : Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. *J Bone Miner Res*; 2014; 32: 337-350.
- 5) Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K , Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K : Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitaminD-deficient rickets from hypophosphatemic rickets. *Horm Res Paediatr*, 2014; 81: 251-257.
- 6) Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T , Asakura Y, Shimura A, Naito Y : Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules) in hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2014; 23: 9-15.
2. 学会発表
- 1) 大藺恵一 : ビタミン D とくる病 / 骨軟化症 第32回日本骨代謝学会学術集会, 大阪. 2014年7月24-26日 .
- 2) Nishino J , Miyagawa K , Kawai M , Yamazaki M , Tachikawa K , Mikuni-Takagaki Y , Kogo M , Ozono K , Michigami T : Extracellular Inorganic Phosphate Function as a Potent Inducer of the Dmpl Expression and Facilitates the Transition of Osteoblasts to Osteocytes ,第50回 日本周産期・新生児医学会学術集会, 舞浜, 2014年7月14日
- 3) 武鍵真司, 山本威久, 木下祐加, 福本誠二, 道上敏美, 長谷川高誠, 北岡太一, 窪田拓生, 今西康雄, 下辻常介, 大藺恵一 : FAM20C 遺伝子変異による低リン血症性骨軟化症の1例, 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014年4月24-26日
- 4) 大高幸之助, 藤澤泰子, 山口理恵, 佐竹栄一郎, 松下理恵, 中西俊樹, 大藺恵一, 緒方勤 : 家族性低カルシウム尿性高カルシウム血症タイプ3の原因遺伝子 AP2S1 に変更が同定された高カルシウム血症の一乳児例, 第87回 日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014年4月24-26日

F. 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)血症性疾患の病因鑑別に関する検討

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

研究要旨：カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)は、活性型ビタミンD₃製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことから、他の病因と区別する必要がある。今回本症と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床像の検討により、低マグネシウム血症を呈する場合以外では、臨床的な鑑別は困難であることが判明した。

A. 研究目的

当班では、日本内分泌学会と共同で低Ca血症の鑑別診断の手引を作成し、その中で各種の副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)分泌不全による副甲状腺機能低下症の病因についてまとめた。このうち、カルシウム(Ca)感知受容体(calcium-sensing receptor: CaSR)遺伝子活性型変異による常染色体優性低Ca血症(autosomal dominant hypocalcemia: ADH)患者では、活性型ビタミンD₃製剤治療により腎機能障害が惹起されやすいことが知られている。従ってADHを他の病因による副甲状腺機能低下症と鑑別することが必要である。しかし、臨床的にこれらの疾患を鑑別する方法は確立されていない。そこで本検討では、既にADHと確定診断されている患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の臨床病型を比較することにより、ADHの臨床診断が可能かどうかを検討した。

B. 研究方法

7家系のADH患者、および9名の他の病因による副甲状腺機能低下症患者を対象とした。これらの患者の臨床データをレトロスペクティブに検討した。

C. 研究結果

ADH患者の症状は、無症状の例からテタニー

や痙攣を示す例まで多様であった。診断時期も、新生児期から成人期まで様々であった。ただし、これらの症状や診断時期では、ADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者の鑑別は困難と考えられた。ADH患者では、3家系で腎石灰化が確認された。しかし、他の病因による副甲状腺機能低下症患者でも、特に活性型ビタミンD₃製剤による治療中には腎石灰化を呈しうる。従って腎石灰化によっても、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難であった。一方、血清マグネシウム(Mg)濃度が基準値下限の1.6 mg/dl未満の例は、全例ADHであり、他の病因による副甲状腺機能低下症の症例には低Mg血症は認められなかった。ただし、ADHの約半数では血中Mg濃度は基準値内であった。これらの低Mg血症を示さないADH患者と他の病因による副甲状腺機能低下症患者は、CaやMg排泄率(fractional excretion)やPTH濃度では鑑別できなかった。

D. 考察

CaSRの活性化は副甲状腺細胞からのPTH分泌を抑制することに加え、腎尿細管ヘンレ上行脚でのCaやMg、さらにはナトリウムやカリウムの再吸収を抑制するように機能する。従って変異CaSRの活性化の強い場合には、低Mg血症などが惹起されるものと考えられる。実際低Mg

血症を示さないADH患者は、症状が比較的軽く、全く無症状の例も存在した。従ってこれらの低Mg血症を示さない例に対しては、必ずしも濃厚な治療が必要ではない可能性がある。一方低Mg血症を示すADH患者は、よりCaSRの活性化が強いものと推定された。実際これらの患者のPTHは、感度以下の場合が多かった。従ってこれらの患者に対しては、活性型ビタミンD₃製剤による治療が必要であり、治療薬による高Ca血症や腎機能障害などの有害事象に留意する必要があるものと考えられる。

E. 結論

低Mg血症を伴う副甲状腺機能低下症では、ADHを考慮する必要がある。ただしこれ以外の臨床指標で、ADHと他の病因による副甲状腺機能低下症を鑑別することは困難である。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S: Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia. *Bone* 2014; 67:145-151.
 - 2) Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieu FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K: Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome. *Bone* 2014; 67:56-62.
 - 3) Fukumoto S: Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia. *Endocrinol Metab* 2014; 29:136-143.
2. 学会発表
 - 1) Fukumoto S: Recent progress in FGF23 research. 2014 Metabolic Bone Disease Study Group Meeting (Busan, Korea). 2014.9.27.

- 2) Fukumoto S: Current concepts of chronic kidney disease-mineral and bone disorder. 7th International Conference on Osteoporosis and Bone Research (ICOBR 2014) (Xiamen, China). 2014.10.16-19.

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

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

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

研究要旨：膜型 α -Klotho は Ca-P 代謝調節因子であることが明らかとなっているが、可溶性 α -Klotho の機能の詳細は不明である。生理的範囲において可溶性 α -Klotho が Ca、P、ビタミン D 代謝に関与するかを、健常閉経後女性において検討した。可溶性 α -Klotho は年齢、BMI、Ca、intact PTH、25(OH)D で補正後もリン再吸収率(%TRP)と有意な負相関を認め、可溶性 α -Klotho 自身が P 代謝をはじめとするミネラル代謝異常症に関与する可能性を明らかにした。

A . 研究目的

α -Klotho は早期老化様症状を呈する突然変異マウスの原因遺伝子として同定された。 α -Klotho ノックアウトマウスは血中 Ca、P、1,25(OH)₂D₃ の著明な上昇を認め、その後の分子機能解析により、Ca-P 代謝調節因子であることが明らかとなった。すなわち、膜型 α -Klotho は FGF 受容体(FGFR1)、FGF23 と複合体を形成することで、ビタミン D の活性化や P 利尿に関与する。一方、細胞外ドメインで切断された可溶性 α -Klotho は血中、尿中、脳脊髄液中に存在するが、その機能の詳細は明らかとなっていない。

α -Klotho 遺伝子異常により可溶性 α -Klotho 濃度が著明に上昇し、低 P 血症性くる病を示した例が報告されていることから、可溶性 α -Klotho がくる病・骨軟化症の原因や、ミネラル代謝異常の原因に関与する可能性がある。本検討では生理的範囲において可溶性 α -Klotho が Ca、P、ビタミン D 代謝に関与するかを、健常閉経後女性において検討する。

B . 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性

174 名を対象とした。血液検査において Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、25(OH)D (ng/mL)、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 (PINP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/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)を測定した。また、既報(Yamazaki Y et al. BBRC. 2010)の ELIZA 法を用いた方法にて患者血清における可溶性 α -Klotho (pg/mL)濃度を測定した。尿検査にて uCa (mg/dL)、uCr (mg/dL)、uP (mg/dL) を測定し、eGFR (estimated glomerular filtration rate) (ml/min/1.73m²)、尿中 Ca/Cr 比、FE_{Ca} (%)、リン再吸収率 (tubular reabsorption of phosphate: %TRP)を算出した。また、DXA 法にて腰椎および大腿骨頸部の骨密度を測定した。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)

研究計画は島根大学医学部の倫理委員会に申請し、承認されている。

C . 研究結果

対象群の平均年齢(mean ± SD)は 63.2 ± 7.4

歳であった。各々のベースラインデータは、Ca 9.1 ± 0.3 mg/dL、P 3.5 ± 0.4 mg/dL、Cr 0.58 ± 0.10 mg/dL、intact PTH 45.0 ± 14.0 pg/mL、25(OH)D 16.0 ± 4.3 ng/mL、可溶性 α -Klotho 596.7 ± 171.9 pg/mL、eGFR 82.0 ± 15.0 ml/min/1.73m²、uCa/uCr 0.10 ± 0.06 、FECa 0.61 ± 0.32 %、%TRP 89.1 ± 3.6 %であった。可溶性 α -Klothoの正常値は明らかとなっていないが、既報の値と同程度であった。

【可溶性 α -Klothoと各因子における単回帰分析】

可溶性 α -Klothoは年齢、BMIと相関を認めなかった。また、可溶性 α -KlothoはCa、Cr、intact PTH、25(OH)D、P1NP、CTX、OC、eGFR、uCa/uCr、FECa、および骨密度と相関を認めなかったが、P($r=-0.156$, $p=0.040$)、および%TRP($r=-0.178$, $p=0.019$)と有意な負相関を認めた。

【可溶性 α -KlothoとPおよび%TRPにおける重回帰分析】

可溶性 α -KlothoとPは年齢を考慮すると相関を認めなかった。一方、可溶性 α -Klothoは年齢、BMI、Ca、intact PTH、25(OH)Dで補正後も%TRPと有意な負相関を認めた($r=-0.175$, $p=0.031$)。

D. 考察

α -Klothoは副甲状腺、腎臓尿細管、脳の脈絡膜で発現しており、 α -Klotho遺伝子ノックアウトマウスでは著明な高Ca、P血症、1,25(OH)₂D₃高値を示す。 α -Klothoは細胞膜上に存在するタイプと、細胞膜貫通ドメインの直上で切断された分泌されるタイプが知られており、後者である可溶性 α -Klothoは血清、脳脊髄液、尿中で同定される。膜型 α -KlothoはFGFR1およびFGF23と複合体を形成することで、FGF23独自の

作用であるP・ビタミンD代謝調節作用を発現させる役割を担う。つまり、 α -Klothoは α -glucuronidase活性を示し、この作用により α -Klothoが結合蛋白の特殊な糖鎖構造を認識することで、FGFR1がFGF23と選択的に結合することを可能にしていると考えられている。一方、可溶性 α -Klothoも α -glucuronidase活性を保持していることから可溶性 α -Klothoが酵素、あるいはグルクロン酸結合蛋白としての機能を有する可能性が示唆されている。実際、可溶性 α -KlothoがNaPi-2a蛋白のN型糖鎖に作用し、NaPi-2a蛋白が分解されやすくしているとの報告がある。また、ヒトにおいて α -Klotho遺伝子異常により可溶性 α -Klotho濃度が著明に上昇し、低P血症性くる病を示した例が報告されている。今回の可溶性 α -Klothoが%TRPと負相関を示すとの結果は、可溶性 α -Klotho過剰症における病態と合致する結果であり、可溶性 α -Klotho自身がヒトにおける生理的状态においても、P代謝に関与する可能性を初めて明らかにした。

E. 結論

可溶性 α -Klotho自身がP代謝をはじめとするミネラル代謝異常症に関与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, Sugimoto T: Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014; 450: 482-487.
- 2) Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T,

- Nakamura T, Shiraki M Relationship between change in lumbar bone mineral density to vertebral fracture risk reduction in osteoporosis patients treated with once-weekly teriparatide. *Curr Med Res Opin.* 2014; 30: 931-936.
- 3) Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T Once-weekly teriparatide reduce the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks-subgroup analysis of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial. *J Bone Miner Metab.* 2014; 32: 441-446.
 - 4) Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, Isogai Y, Shiraki M. Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 1173-1180.
 - 5) Sone T, Ito M, Fukunaga M, Tomomitsu T, Sugimoto T, Shiraki M, Yoshimura T, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk. *Bone* 2014; 64: 75-81
 - 6) Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, Hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H and Shiraki M. Serum 25-hydroxyvitamin D levels as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk of fracture. *Clin Ther*, 2014; 36:225-235.
 - 7) Ito M, Oishi R, Fukunaga M, Sone T, Sugimoto T, Shiraki M, Nishizawa Y, Nakamura T. The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties by CT. *Osteoporosis Int.* 2014; 25: 1163-1172.
 - 8) 矢野彰三, 杉本利嗣: 最新の予防と治療の基本と実際, 副甲状腺ホルモン (PTH). *Medical Practice*, 2014; 31: 1975-1980.
 - 9) 山本 昌弘, 杉本 利嗣 ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 1379-1385.
 - 10) 山内美香, 杉本利嗣: Ca 検査値異常のアプローチ, *日本内科学会雑誌*, 2014; 103:870-877.
 - 11) 矢野彰三、杉本利嗣 連日テリパラチ皮下注治療の進歩と課題 *CLINICAL CALCIUM* 2014; 24: 35-43.
2. 学会発表
 - 1) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Tanaka K-I, Ogawa N and Sugimoto T: Relationship between soluble α -klotho and nutritional intake in postmenopausal women, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September
 - 2) Yamaguchi T, Tada Y, Kanazawa I, Morita M, Furuya N, Yamamoto M, Yamauchi M and Sugimoto T: Intensive glycemic control improved the excretion of urine mineral ions in type 2 diabetes mellitus, 24th annual scientific meeting of Australian and New Zealand Bone and Mineral Society, Queenstown, 2014 in September

- 3) Nakamura Y, Kuroda T, Sugimoto T, Shiraki M, Nakano T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T and Nakamura T: Once-weekly teriparatide reduces vertebral fracture risk: subgroup analysis from the teriparatide once weekly efficacy research (TOWER) trial, World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Seville, 2014 in April
- 4) McCloskey EV, Oden A, Nakamura T, kuroda T, Eto M, Shiraki M, Sugimoto T, Tanaka S, Kanis JA and Johansson H: Efficacy of teriparatide on the risk of vertebral fracture and the interaction with FRAX, World Congress on osteoporosis, osteoarthritis and musculoskeletal diseases, Seville, 2014 in April
- 5) 杉本利嗣: シンポジウム、骨粗鬆症治療における薬剤選択とその長期展望、テリパラチドの適応症例、第16回日本骨粗鬆症学会、東京、2014年10月23日
- 6) 田中賢一郎, 金沢一平, 山口徹, 梶博史, 杉本利嗣: AGE2、3及び活性型ビタミンDの筋芽細胞分化及び骨芽細胞分化促進因子 Osteoglycin 発現に及ぼす影響、第32回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014年7月24-26日
- 7) 名和田清子, 山内美香, 田中賢一郎, 小川典子, 杉本利嗣: 閉経後女性における可溶性 klotho と栄養摂取量の関係についての検討、第32回日本骨代謝学会学術集会、大阪、2014年7月24-26日
- 8) 杉本利嗣: パネルディスカッション、骨粗鬆症治療の今後の展望、骨形成促進剤: Daily と Weekly PTH の相違点第87回日本整形外科学会学術総会、神戸、2014年5月23日
- 9) 田中賢一郎, 金沢一平, 山口徹, 梶博史, 杉本利嗣: 活性型ビタミンDはAGE2、3による筋芽細胞分化抑制及び骨芽細胞分化促進因子 Osteoglycin 発現抑制を回復させる、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日
- 10) 山内美香, 杉本利嗣: クリニカルアワー; 骨・ミネラル代謝異常症診療の進歩、骨粗鬆症診療の state-of-the-art、第87回日本内分泌学会学術総会、福岡、2014年4月24-26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

ビタミンD欠乏・不足症の診断ガイドライン

研究分担者 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究要旨：ビタミンD欠乏・不足症が骨折および骨粗鬆症のリスクであることは国際的に確立されている。本邦においては、ビタミンD充足度の指標である血清25(OH)D濃度が保険収載されていないため、ビタミンD欠乏・不足症を規定する血清25(OH)D濃度のデータが十分集積されていない。本研究では、日本人女性4202名の血液サンプルが存在するJPOS研究での血清25(OH)D濃度測定を依頼し、骨折の有無が追跡できている1070名についてはその関連を解析した。また、高率に骨折を伴う慢性閉塞性肺疾患(COPD)男性43名について、血清25(OH)D濃度と骨の関連を解析した。その結果、日本人女性の63.4%が25(OH)D値20 ng/ml未満であり、20 ng/ml以上30 ng/ml未満を含めると93.5%がビタミンD非充足であることが明らかになった。また、5年間の椎体骨折発生は、25(OH)D値10 ng/ml未満14.6%、10~20 ng/ml 7.3%、20~30 ng/ml 4.3%、30 ng/ml以上0%であった。一方、COPD男性においても25(OH)D値20 ng/ml未満が41.8%存在し、血清25(OH)D濃度と大腿骨頸部骨密度との間に有意な正の相関関係が認められた。以上より、日本人においてもビタミンD欠乏・不足症は骨折・骨粗鬆症のリスクであり、血清25(OH)D値20 ng/ml未満をビタミンD欠乏、血清25(OH)D値20 ng/ml以上30 ng/ml未満をビタミンD不足と設定するのが妥当と考えられた。

A. 研究目的

ビタミンD充足状態は、血清25(OH)D濃度により評価が可能である。ビタミンD非充足状態が、骨密度低下、骨石灰化障害、転倒リスクの増大を介して骨折リスクを亢進させることは国際的に認知されている。しかし、これらのリスク増大と関連する血清25(OH)D濃度に関しては、米国のInstitute of Medicineを代表とする20 ng/mlで充足とする派と、30 ng/mlは必要とする米国内分泌学会や国際骨粗鬆症財団を代表とする派の間で、国際的な論議が続いている。一方、本邦においては、血清25(OH)D濃度測定が保険収載されていないこともあり、ビタミンD充足状態と骨関連事象との関連について、十分な臨床的検討がなされていない。前身の研究班の臨床検討において、日本人

成人において骨密度低下と関連すると考えられる副甲状腺ホルモン上昇をきたさない血清25(OH)D濃度として、28 ng/mlを抽出した。一方、骨粗鬆症治療薬であるビスフォスフォネートに対する骨密度増加反応が低下する血清25(OH)D濃度としては、20 ng/mlが抽出された。しかし、日本人成人において、骨密度低下や骨折リスクの上昇と関連する血清25(OH)D濃度については、大規模な臨床検討がない。また、数百人規模の臨床検討において、血清25(OH)D濃度が低値であるにもかかわらずPTHが上昇しない群において、骨折リスクのさらなる上昇が認められるとの報告がある。

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

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

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

B . 研究方法

1)JPOS(Japanese population-based osteoporosis study)研究コホート(主任研究者近畿大学 伊木雅之教授)において血清 25(OH)D 値の測定を依頼し、骨関連事象との関連を検討した。1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4202 名の血清 25(OH)D 濃度を測定した。また、その

後 5 年間の椎体骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1070 名について、血清 25(OH)D 基礎値と骨折との関連を解析した。

2)COPD 関連骨粗鬆症におけるビタミン D 欠乏・不足の検討

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

(倫理面への配慮)

研究 1 は、コホート研究として包括的に承認済み。

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

C . 研究結果

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

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

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

かった。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function J Bone Miner Metab : epub, 2014
- 2) 渡部玲子,岡崎亮. 慢性閉塞性肺疾患 (COPD)における骨代謝異常. Clinical Calcium 2014; 24:1651-1659.

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

- 4) 渡部玲子,岡崎亮. 骨と呼吸器疾患. 腎と骨代謝 2014; 27:165-168.

2. 学会発表

- 1) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai M, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Serum Levels of Growth Differentiation Factor (GDF)-15 Are Elevated, And Decreased after Introduction of Oxygen Therapy in Japanese Male Subjects with COPD-Associated Osteoporosis. ASBMR 36th Annual Meeting (Houston, Texas, USA 9/12-15, 2014)
- 2) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮 COPD 男性では Growth differentiation factor 15 (GDF15)が高値を示し、酸素療法導入により低下する。第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 3) 岡崎亮 ビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインに向けて 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 4) 岡崎亮 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に伴う骨粗鬆症 第 32 回日本骨代謝学会学術集会 大阪. 2014 年 7 月 24-26 日
- 5) 田井宣之、渡部玲子、平野順子、井上大輔、岡崎亮 2 型糖尿病患者においてシタグリプチンまたはアログリプチンが骨代謝に及ぼす影響についての検討 第 57 回日本糖尿病学会年次学術集会 大阪 2014 年 5 月 22-24 日
- 6) 渡部玲子、井上大輔、田井宣之、平野順子、田中健、会田啓介、萩谷政明、

本間敏明、横須賀恭子、山川久美、鎗田努、岡崎亮 COPD(慢性閉塞性肺疾患)男性には椎体骨折および骨密度低下が高頻度に合併し、呼吸機能の低下と関連する 第87回日本内分泌学会学術総会 福岡.2014年4月24-26日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

インスリン受容体異常症 A 型の治療実態調査と亜型の臨床病態解析

研究分担者 小川 渉 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常による A 型とインスリン受容体抗体による B 型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とした。本年度は日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象とした治療実態調査を行い、わが国では過去 5 年間にインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型 38 例、疑い 4 例の治療実績があることが明らかとなった。インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）亜型については、メトホルミンが著効する例があることが明らかとなり、メトホルミンの作用点が本疾患の病態に関わる可能性が推察された。また、家系調査からこの障害は優性遺伝形式を持つ遺伝子異常によって生じている可能性が示唆された。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型及び亜型の疑い例について遺伝子解析や臨床的解析を行ったが、新たな確診例は得られなかった。

A．研究目的

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

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

B．研究方法

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

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

C. 研究結果

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型の治療実態の把握のため、日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医を対象として1036人に対して1次調査用紙を配布し、過去5年間の診療実態の調査報告を求めたところ、354人から回答を得た（回収率34.2%）。本調査の結果では、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型については23名から総計38例の診療経験について、近縁疾患である妖精症については3人から3例の診療経験についての情報が得られた。また、A型疑い症例については4人から4例の報告を得た。

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

受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型の自験例において各種の糖尿病治療薬の治療反応性を解析した。その結果、経口糖尿病薬メトホルミンが血糖降下に著効を示し、インスリン抵抗性改善による内因性インスリンも顕著に減少させることが明らかとなった。本症例（女性）ではその後、妊娠が成立し、男児出産に至

った。インスリン抵抗性や臨床所見に関して家系調査を行ったところ、発端者の両親や同胞、配偶者にはインスリン抵抗症を疑わせる臨床所見は全くなかったが、発端者が出産した児は、高インスリン血症に加え、多毛、小顎、耳介低位、高口蓋など重症のインスリン抵抗症に認める身体的特徴を示した。このような新生児期の身体的特徴は発端者に認められたものと類似していた。このことから、発端者は孤発例であるものの、児に優性に伝わる優性の遺伝子変異を持つものと考えられた。

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

D. 考察

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし

2. 学会発表

- 1) 鷲尾佳一、上中美月、篠崎奈々絵、森實真由美、谷村憲司、出口雅士、山田秀人、平田悠、西本祐、廣田勇士、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症を合併し、妊娠中もメトホルミン投与を要した一例. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、長崎、2014年11月29日
- 2) 小原靖子、平田悠、西本祐希、廣田勇士、橋 尚子、伊賀真紀、中島進介、向井美希、坂口一彦、小川渉: 受容体以後のシグナル伝達障害によるインスリン抵抗症が疑われメトホルミンが著効した1例、第204回日本内科学会近畿地方会、大阪、2014年6月14日

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究

研究分担者 片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授

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

A．研究目的

インスリン受容機構障害による糖尿病は、主に、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるものとインスリン受容体に対する自己抗体によるものとに分類される。前者は A 型、後者は B 型インスリン抵抗症と呼ばれる。B 型インスリン抵抗症は、インスリン受容体抗体によりインスリンの受容体に対する結合が阻害され、高インスリン血症をきたすにもかかわらず、インスリン作用が大きな障害を受ける。これにより、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性の乏しい難治糖尿病となる。一方で機序は不明ながら、経過中に低血糖発作を伴う症例も認められ、非常に QOL の悪い疾患として知られている。しかし、これまでに治療法が確立されていない。それ以前に、現在までに世界で 100 例以上の報告が認められ、全身性エリテマトーデスや Sjogren 症候群などの他の自己免疫疾患と高頻度で合併することが知られているが、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）。そこで、本研究班においては、最終的には、B 型インスリン抵抗症の病態（頻度、好発年齢、性差・経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など）を明らかとする調査・検討を行うことが目的であり、まず、本年度は、全国一次調査を行った。

B. 研究方法

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

などについて、詳細な二次調査を計画している。

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

D. 考察

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

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

も、二次調査により明らかとなるものと期待される。

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Imai J, Yamada T, Satoh J, Katagiri H.
Type B insulin resistance syndrome as an H. Pylori-associated autoimmune disease Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity 2014; 2:1026-1031.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
赤水尚史	IX代謝疾患の診断・治療・ケア 105.甲状腺クリーゼ・粘液水腫の診断・治療の指針	岡元和文	救急・集中治療最新ガイドライン 2014-15	総合医学社	東京	2014	341-342
山内美香、杉本利嗣	骨粗鬆症・副甲状腺疾患[骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2011年版]	門脇孝、小室一成、宮地良樹	診療ガイドライン UP-T0-DATE2014-2015	メディカルレビュー社	東京	2014	388-394
山内美香、杉本利嗣	ケーススタディ：原発性副甲状腺機能亢進症例	萩野浩	骨粗鬆症治療薬の選択と使用方法：骨折の連鎖を防ぐために	南江堂	東京	2014	170-173
矢野彰三、杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症の内科的治療は？	成瀬光栄	内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100	診断と治療社	東京	2014	75
矢野彰三、杉本利嗣	骨粗鬆症におけるテリパラチドの適応は？	成瀬光栄	内分泌代謝疾患クリニカルクエスチョン 100	診断と治療社	東京	2014	93
杉本利嗣	骨軟化症	山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針 2014年度版	医学書院	東京	2015	755-756

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, Sarvghadi F, San Luis T Jr, Akamizu T	Management of hyperthyroidism during pregnancy in Asia.	Endocr J.	61	751-758	2014
Azizi F, Amouzegar A, Mehran L, Alamdari S, Subekti I, Vaidya B, Poppe K, San Luis T Jr, Akamizu T	Screening and management of hypothyroidism in pregnancy: results of an Asian survey.	Endocr J.	61	697-704	2014

Hiromatsu Y, Eguchi H, Tani J, Kasaoka M, Teshima Y.	Graves' ophthalmopathy: epidemiology and natural history.	Intern Med.	53	353-360	2014
Saito T, Yamada E, Okada S, Shimoda Y, Tagaya Y, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Pessin JE, Yamada M.	Nucleobindin-2 is a positive regulator for insulin-stimulated glucose transporter 4 translocation in fenofibrate treated E11 podocytes.	Endocr J	61	933-939	2014
Nakajima Y, Okamura T, Gohko T, Satoh T, Hashimoto K, Shibusawa N, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Horiguchi K, Okada S, Takata D, Rokutanda N, Horiguchi J, Tsushima Y, Oyama T, Takeyoshi I, Yamada M.	Somatic mutations of the catalytic subunit of cyclic AMP-dependent protein kinase (PRKACA) gene in Japanese patients with several adrenal adenomas secreting cortisol	Endocr J	61	825-832	2014
Satoh T, Katano-Toki A, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Mori M, Yamada M.	Coordinated regulation of transcription and alternative splicing by the thyroid hormone receptor and its associating coregulators.	Biochem Biophys Res Commun	451	24-29	2014
Yoshino S, Satoh T, Yamada M, Hashimoto K, Tomaru T, Katano-Toki A, Kakizaki S, Okada S, Shimizu H, Ozawa A, Tuchiya T, Ikota H, Nakazato Y, Mori M, Matozaki T, Sasaki T, Kitamura T, Mori M.	Protection against high-fat diet-induced obesity in Helz2-deficient male mice due to enhanced expression of hepatic leptin receptor.	Endocrinology	155	3459-3472	2014
Shimoda Y, Satoh T, Takahashi H, Katano-Toki A, Ozawa A, Tomaru T, Horiguchi N, Kaira K, Nishioka M, Shibusawa N, Hashimoto K, Wakino S, Mori M, Yamada M.	A case of thyroid storm with a markedly elevated level of circulating soluble interleukin-2 receptor complicated by multiple organ failure and disseminated intravascular coagulation syndrome.	Endocr J	61	691-696	2014
Yamada E, Saito T, Okada S, Takahashi H, Ohshima K, Hashimoto K, Satoh T, Mori M, Okada J, Yamada M.	Synip phosphorylation is required for insulin-stimulated Glut4 translocation and glucose uptake in podocyte.	Endocr J	61	523-527	2014

Hashimoto K, Ota M, Irie T, Takata D, Nakajima T, Kaneko Y, Tanaka Y, Matsumoto S, Nakajima Y, Kurabayashi M, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M, Yamada M.	A Case of Type 2 Amiodarone-Induced Thyrotoxicosis That Underwent Total Thyroidectomy under High-Dose Steroid Administration.	Case Rep Endocrinol		http://dx.doi.org/10.1155/2015/416145	2015
Ohata Y, Yamazaki M, Kawai M, Tsugawa N, Tachikawa K, Koinuma T, Miyagawa K, Kimoto A, Nakayama M, Namba N, Yamamoto H, Okano T, Ozono K, Michigami T.	Elevated fibroblast growth factor 23 exerts its effects on placenta and regulates vitamin D metabolism in pregnancy of Hyp mice.	J Bone Miner Res	29	1627-1638	2014
Kawai M, Kinoshita S, Shimba S, Ozono K, Michigami T	Sympathetic activation induces skeletal Fgf23 expression in a circadian rhythm-dependent manner.	J Biol Chem	289	1457-1466	2014
Takeyari S, Yamamoto T, Kinoshita Y, Fukumoto S, Glorieux FH, Michigami T, Hasegawa K, Kitaoka T, Kubota T, Imanishi Y, Shimotsuji T, Ozono K.	Hypophosphatemic osteomalacia and bone sclerosis caused by a novel homozygous mutation of the FAM20C gene in an elderly man with a mild variant of Raine syndrome.	Bone	67C	56-62	2014
Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A, Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y	Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update.	J Bone Miner Metab	32	337-350	2014
Kubota T, Kitaoka T, Miura K, Fujiwara M, Ohata Y, Miyoshi Y, Yamamoto K, Takeyari S, Yamamoto T, Namba N, Ozono K.	Serum fibroblast growth factor 23 is a useful marker to distinguish vitamin D-deficient rickets from hypophosphatemic rickets.	Horm Res Paediatr	81	251-257	2014
Ozono K, Hasegawa Y, Minagawa M, Adachi M, Namba N, Kazukawa I, Kitaoka T, Asakura Y, Shimura A, Naito Y	Therapeutic use of oral sodium phosphate (phosribbon®) combination granules in hereditary hypophosphatemic rickets.	Clin Pediatr Endocrinol.	23	9-15	2014
Kinoshita Y, Hori M, Taguchi M, Fukumoto S	Functional analysis of mutant FAM20C in Raine syndrome with FGF23-related hypophosphatemia	Bone	67	145-151	2014
Fukumoto S	Diagnostic modalities for FGF23-producing tumors in patients with tumor-induced osteomalacia	Endocrinol Metab	29	136-143	2014

Tanaka K, Kanazawa I, Yamaguchi T, Yano S, Kaji H, Sugimoto T	Active vitamin D possesses beneficial effects on the interaction between muscle and bone.	Biochem Biophys Res Commun.	450	482-487	2014
Tanaka S, Kuroda T, Sugimoto T, Nakamura T, Shiraki M	Relationship between change in lumbar bone mineral density to vertebral fracture risk reduction in osteoporosis patients treated with once-weekly teriparatide	Curr Med Res Opin	30	931-936	2014
Nakano T, Shiraki M, Sugimoto T, Kishimoto H, Ito M, Fukunaga M, Hagino H, Sone T, Kuroda T, Nakamura T	Once-weekly teriparatide reduce the risk of vertebral fracture in patients with various fracture risks-subgroup analysis of Teriparatide Once-Weekly Efficacy Research (TOWER) Trial	J Bone Miner Metab	32	441-446	2014
Sugimoto T, Nakamura T, Nakamura Y, Isogai Y, Shiraki M.	Profile of changes in bone turnover markers during once-weekly teriparatide administration for 24 weeks in postmenopausal women with osteoporosis.	Osteoporos Int	25	1173-1180	2014
Sone T, Ito M, Fukunaga M, Tomomitsu T, Sugimoto T, Shiraki M, Yoshimura T, Nakamura T	The effects of once-weekly teriparatide on hip geometry assessed by hip structural analysis in postmenopausal osteoporotic women with high fracture risk	Bone	64	75-81	2014
Ohta H, Uemura Y, Nakamura T, Fukunaga M, Ohashi Y, hosoi T, Mori S, Sugimoto T, Itoi E, Orimo H, Shiraki M	Serum 25-hydroxyvitamin D levels as an independent determinant of quality of life in osteoporosis with a high risk of fracture	Clin Ther	36	225-235	2014
Ito M, Oishi R, Fukunaga M, Sone T, Sugimoto T, Shiraki M, Nishizawa Y, Nakamura T	The effects of once-weekly teriparatide on hip structure and biomechanical properties by CT	Osteoporosis Int	25	1163-1172	2014
Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R	Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function	J Bone Miner Metab.		epub	2014
Imai J, Yamada T, Satoh J, Katagiri H.	Type B insulin resistance syndrome as an H. Pylori-associated autoimmune disease	Journal of Endocrinology, Diabetes & Obesity	2	1026-1031	2014

赤水尚史	甲状腺クリーゼの診断と治療	Medical Practice	31	1756-1759	2014
橋本 貢士	甲状腺ホルモンによる遺伝子制御機構 Update	ホルモンと臨床	61	81-86	2014
矢野彰三、杉本利嗣	最新の予防と治療の基本と実際 副甲状腺ホルモン(PTH)	Medical Practice	31	1975-1980	2014
山本 昌弘, 杉本 利嗣	ステロイド性骨粗鬆症に対するテリパラチドの効果	CLINICAL CALCIUM	24	1379-1385	2014
山内美香, 杉本利嗣	Ca 検査値異常のアプローチ	日本内科学会雑誌	103	870-877	2014
矢野彰三、杉本利嗣	連日テリパラチ皮下注射治療の進歩と課題	CLINICAL CALCIUM	24	35-43	2014
渡部玲子, 岡崎亮	慢性閉塞性肺疾患(COPD)における骨代謝異常	CLINICAL CALCIUM	24	1651-1659	2014
岡崎亮	ビタミンDと悪性腫瘍	CLINICAL CALCIUM	24	1193-1199	2014
渡部玲子, 岡崎亮	骨と呼吸器疾患	腎と骨代謝	27	165-168	2014