

# 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 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 29 年 5 月

# 目次

## I. 序文

## II. 平成 28 年度総括研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
和歌山県立医科大学

赤水尚史… 5

## III. 平成 28 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医学部 古川安志、有安宏之、赤水尚史…19
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  
久留米大学医療センター 廣松雄治…24
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…27
4. Siglec 1 によるバセドウ病の再燃・再発予測  
東京医科歯科大学 橋本貢士…31
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…34
6. 成人 FGF23 関連低リン血症性くる病患者の問題点  
徳島大学先端酵素学研究所 福本誠二…37
7. ビタミン D 不足・欠乏における骨折リスク上昇の予測因子の検討  
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…39
8. ビタミンD欠乏・不足症の判定指針  
帝京大学ちば総合医療センター 岡崎 亮…43
9. A 型インスリン受容体異常症およびその近縁疾患の治療実態調査と臨床病態解析  
神戸大学大学院医学研究科 小川 渉…48
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…51
11. Wolfram 症候群  
山口大学大学院医学研究科 谷澤幸生…54
12. 脂肪萎縮症に関する調査研究  
自治医科大学医学部 海老原健…59

## IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

…62

# I.序文

# 序 文

「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班」は、発足以来 30 年近くの歴史を持ち、ホルモン受容機構の異常に起因する難病の病態解明や、それらの疾患の診断および新たな治療開発のため、これまで多大な貢献を行ってきました。現在の研究班は、甲状腺、副甲状腺、糖尿病の 3 領域において、発症頻度が稀なため患者実態が把握できていない疾患や、診療指針が未確立な稀少疾患に関して、診断基準・治療指針の策定に取り組んでおり、この度、3 年目の成果のまとめをするに至りました。これまで、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、糖尿病部会では、(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、調査研究課題として取り上げ、昨年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』を公表し、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』、『ビタミンD不足・欠乏の判定指針』を公表いたしました。また、糖尿病部会で取り扱う調査研究課題に、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症を新たに加え調査研究を開始いたしました。

ここに、平成 28 年度の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常症の病態理解の参考となり、それらの疾患に苦しむ患者の診断と治療の発展に貢献することを願っております。最後に、本事業をご支援して頂いている厚生労働省健康局疾病対策課の方々に深く御礼申し上げます。

平成 29 年 5 月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

## II. 総括研究報告書

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部会からなる。これまで、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、糖尿病部会では、(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、調査研究課題として取り上げ、初年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』を公表した。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』『ビタミンD不足・欠乏の判定指針』を策定し、関連学会の承認の後、公表した。また、糖尿病部会で取り扱う調査研究課題に、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12) 脂肪萎縮症を新たに加えた。診断基準・治療指針が未策定の課題においては、全国患者数や臨床的特徴の疫学調査を行い、基盤的情報の収集を進めた。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. 海老原健

自治医科大学医学部 准教授

2. 大藪恵一

大阪大学大学院医学研究科 教授

3. 岡崎亮

帝京大ちば総合医療センター 教授

4. 小川渉

神戸大学大学院医学研究科 教授

5. 片桐秀樹

東北大学大学院医学系研究科 教授

6. 杉本利嗣

島根大学医学部 教授

7. 谷澤幸生

山口大学大学院医学研究科 教授

8. 橋本貢士

東京医科歯科大学 寄附講座准教授

9. 廣松雄治

久留米大学医療センター 教授

10. 福本誠二

徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

11. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科 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難病の病態を解明し、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治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、(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 について、糖尿病部会では、(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）、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症について、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。

成果は関連学会のホームページへの掲載や報告会、学術誌を通じて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・治療さらに予後改善に寄与することが期待される。

## B. 研究方法

本研究は、①疾患の実態調査、②診断基準・治療指針の策定、③診断基準・治療指針を基にした前向き調査 からなる。

①ホルモン受容機構異常に起因する下記の11疾患について、日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、全国疫学調査や海外を含む最新の知見をもとにして、疾患の実態を把握する。

### (調査・研究対象疾患)

- 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)

- 11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患
- 12) 脂肪萎縮症

②疫学調査結果をもとにして各疾患の診断基準および治療指針の作成を行う。作成した診断基準、診断基準は、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。

③各疾患の診断基準や治療指針にのっとり前向き調査を行い、適宜改定を行う。

### (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

昨年度、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、日本内分泌学会、日本甲状腺学会、欧州甲状腺学会の承認を得た。今年度は、ガイドラインを論文として公表した。診療ガイドラインには、第1章に「診断基準と全国疫学調査」について、第2章に甲状腺中毒症、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。診療ガイドラインを基にした、多施設前向きレジストリ研究については疫学班の協力を得て準備中である。

### (2)悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2016」をまとめた。バセドウ眼症の増悪因子を検討するため、喫煙との関連性を検討したところ、喫煙群は非喫煙群に比較して、眼症の重症度が有意に高かった。加えて、バセドウ眼症の予後の予測因子について解析したところ、治療前因子では CAS と後眼窩面積が、治療開始後因子では CAS、腫大筋の信号強度比、後眼窩面積が有意なリスク因子として抽出された。これらの結果も踏まえて、治療指針に基づいた前向き検討を行っていく予定である。

### (3) 粘液水腫性昏睡

診断基準を策定し現在、英文化中である。また DPC を用いて治療実態について全国調査を行い、在院死亡率 29.5% と致命的疾患であることや、死亡関連因子が明らかとなった。調査結果について学会報告を行った。

### (4) 甲状腺ホルモン不応症

昨年度、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類案を作成し、パブリックコメントを募集し検討した。今年度は、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を正式に策定し、日本甲状腺学会ホームページ上に掲載した。遺伝子診断、治療の指針については原案を策定した。

### (5) バセドウ病再燃再発

白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）を、感度 78.2%、特異度 73.0% で判別できることを前年度までに明らかにした。本年度は、抗甲状腺薬による薬物療法中止後に、Siglec1 mRNA レベルによって再発（再燃）が予測できるか否かを解析したところ、抗甲状腺薬を中止した患者 55 名において、11 名が再発し、再発した患者の Siglec1 mRNA レベルは全て 258.9 コピー以上であった。

### (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を進めている。

### (7) くる病・骨軟化症

X 染色体優性低リン血症性くる病 (XLH) は、最も頻度の高い遺伝性低リン血症性疾患である。本年度は、成人 XLH 患者の臨床像の調査を行った。同患者 15 名中 8 名は、下肢骨変形、低身長に対し、骨切り術や骨延長術の既往を有していた。13 名はリンや活性型ビタミン D による治療を受けていたが、全例で低リン血症が認められた。また、大部分の例で腎尿細管リン再吸収閾値の低下、FGF23 の上昇が認められた。また 12 名は、腰痛や膝痛、股関節痛などの疼痛を訴えていた。

### (8) 低 Ca 血症性疾患

血清 FGF23 値の測定は、FGF23 関連くる病・骨軟化症の診断において必要であるのみならず、ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症、ビタミン D 依存性くる病・骨軟化症の診断において有用であることを、これまでに報告してきたが、今年度は、FGF23 の値が、リンおよびビタミン D の充足状況のみならず、カルシウムの値によってもコントロールされている可能性を示唆するデータを得た。

### (9) ビタミン D 欠乏・不足症

ビタミン D 欠乏・不足症の判定指針を完成し、和文冊子を作成するとともに日本内分泌学会の英文機関誌 Endocrine Journal および日本骨代謝学会の英文機関誌 Journal of Bone and Mineral Metabolism に publish した。この指針に従って各コホートにおけるビタミン D 欠乏・不足患者の割合と臨床的特徴に関するデータを収集し、解析を行った。コホートにおける検証を引き続き継続して行っていく。



(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型, B型, Ⅱ型）

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の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、診療実態に関するアンケート調査を行った。B型インスリン抵抗症の約80%弱の症例に低血糖発作が合併すること、80%以上の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められ、免疫抑制剤や血漿交換での治療が行われる場合が多いことなどが判った。

また、小児期の糖尿病に関しての症例が豊富な901施設に調査表を送付し、549施設から回答を得た（回答率：61%）。結果は、A型13例、Rabson-Mendenhall症候群8例、B型1例の報告があった。臨床的にA型が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかったという例が3例報告された。また、これらの症例の重症度や治療法についての情報も収集された。

(11) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患

Wolfram症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の策定を目指して、文献調査を行い、疫学調査を行い病態把握に努めた。文献的には、当疾患は劣性遺伝子、糖尿病と視神経萎縮という主要徴候を合併する非定型例以外に、劣性遺伝形式で視神経萎縮のみが認められる症例、糖尿病を欠くが、一部の神経症状を合併する症例が報告されていた。また、Wolfram症候群2症例の剖検臓を解析し、HE染色では脾臓は萎縮しており、インスリン抗体陽性細胞は著減していた。一方、グルカゴン染色では、1例ではグルカゴン陽性細胞が増加していたが、他の1例ではグルカゴン細胞も含め

て内分泌細胞が著減していた。

(12) 脂肪萎縮症

日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成に着手した。

D. 考察

(1) 甲状腺中毒性クリーゼ

研究により得られた成果の今後の活用・提供：本ガイドラインを書籍化のし、簡易版を学会ホームページで公表する予定である。本ガイドラインの活用されることにより迅速かつ的確な診断・治療が可能となり本症の予後改善に寄与することが期待される。

(2) 悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2015」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いる。指針に対する意見を、今後の改訂の参考にしていく必要がある。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。本研究会の働きかけによりあすか製薬より厚労省へ申請中である。

(4) 甲状腺ホルモン不応症

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った。今年度、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類は日本甲状腺学会ホームページ上に公開し、一般医科向けに活用できるようになった。今後、遺伝子診断、治療の指針についても策定が終了し次第公開を予定している。

#### (5) バセドウ病再燃再発

白血球中のSiglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）を高率に予測できることが明らかとなり、今後の臨床応用が期待される。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。

#### (6) 偽性副甲状腺機能低下症

#### (7) くる病・骨軟化症

現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではなく、骨変形や疼痛などの発症を予防する新たな治療法が必要と考えられた。

#### (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

既にビタミンD欠乏・不足の判定指針は学会ホームページ、論文として公表された。2016年8月には25水酸化ビタミンD濃度測定が認可されたため、今後ますます重要な意義を持つと思われる。講演なども通じて今後一般医への啓蒙も進めて行く。

#### (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）

全国の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するアンケート調査を、今後も継続しつつ、結果を解析し本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態を更に明らかにしていく。得られた知見は、本糖尿病学会の機関誌などを通じ、英文・邦文での論文発表を行う。調査研究で収集した情報は、今後、糖尿病学会が中心となって作成する予定である診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に用いる。また、従来使用してきた「インスリン受容体異常症」という名称は、本疾患の全体像と合致しない部分もあるため、本症を「インスリン抵抗症」と改称することを研究班から提言し、日本糖尿病学会用語委員会で承認された。

#### (11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

得られた研究成果は、原著論文として公表予定である。海外の Wolfram 症候群研究者と得られた情報を共有し、国際的な診断基準の最適化などに活用する予定である。WFS1 遺伝子変異による疾患は典型的な Wolfram 症候群以外に、多様なスペクトルを包含することが明らかになってきており、それらの特徴や予後を明らかにするために、国際的かつ学際的な共同研究が必須である。

#### (12) 脂肪萎縮症

脂肪萎縮症の原因は遺伝子異常や自己免疫異常など様々であり脂肪組織の障害部位、程度も様々であり、疫学調査やレジストリの整備により実態を把握し、わが国に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの策定が必要である。

「脂肪萎縮症診療ガイドライン」は学会等を通じて公開し、広く臨床の場で活用でき

るようにする。

#### E. 結論

当研究班の甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会が、疾患の病態を解明および疾患の診断基準や治療指針の策定を目指している諸疾患について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成が着実に進行している。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」「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定、公表することができた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M : Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma, J Clin Endocrinol Metab. 102 : 566-575, 2017
- 2) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. J Bone Miner Metab. 35:1-5, 2017.
- 3) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion]. Endocr J. 64:1-6, 2017
- 4) Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Isikawa N, Maruyama R, Sugimoto T: Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Multicentric Castleman's Disease. J Bone Miner Metab. 35:122-125, 2017
- 5) Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 63: 1025-1064. 2016
- 6) Wakasaki H, Matsumoto M, Tamaki S, Miyata K, Yamamoto S, Minaga T, Hayashi Y, Komukai K, Imanishi T, Yamaoka H, Matsuno S, Nishi M, Akamizu T: Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TR $\beta$  Mutation. Intern Med. 55:3295-3299, 2016
- 7) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and

- Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7:120, 2016
- 8) Bando M, Iwakura H, Koyama H, Hosoda H, Shigematsu Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: High incorporation of long-chain fatty acids contributes to the efficient production of acylated ghrelin in ghrelin-producing cells. *FEBS Lett.* 590:992-1001, 2016
- 9) Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T: A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016:160004, 2016
- 10) Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 194:729-38, 2016
- 11) Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 28:1037-47, 2016
- 12) 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)*. 84:912-8, 2016
- 13) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal M.Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, 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.* 85 : 83-106, 2016
- 14) Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review) . *Int J COPD* 11:637-648, 2016
- 15) Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease (Review). *J Bone Metab.* 23: 111-120, 2016
- 16) Daisuke Inoue, Ryoichi Muraoka, Ryo Okazaki, Yoshiki Nishizawa and Toshitsugu Sugimoto. 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.* 98: 114-122, 2016
- 17) Gumbilai V, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Ebihara C, Zhao M, Yamamoto Y, Mashimo T, Hosoda K, Serikawa T, Nakao K. Fat mass reduction with adipocyte hypertrophy and insulin resistance in heterozygous PPAR $\gamma$  mutant rats. *Diabetes.* 65: 2954-2965, 2016
- 18) Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, Ebihara K, Tanaka T, Hosoda K, Takahashi K, Asaka I, Inagaki N, Nakao K. Impaired adipogenic capacity in induced pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations. *Metabolism.* 65: 543-556, 2016
- 19) 廣松雄治：甲状腺機能亢進症（甲状腺クリーゼを含む）. 福井次矢、高木誠、小室一誠（編）、今日の治療指針 2017年版、医学書院、740-743、2017
- 20) 廣松雄治：甲状腺機能異常症. 泉孝英（編）、今日の診療のためにガイドライン 外来診察 2017、日経メディカル開発、p 206-215、2017
- 21) 廣松雄治：甲状腺眼症（Basedow 病眼症）の病因と診療指針—眼症診療の手引き. *医学のあゆみ*、260:723-728、2017
- 22) 橋本貢士：TSH 測定に関する問題点と潜在性甲状腺機能低下症 *医学のあゆみ*、260:735-740、2017
- 23) 赤水尚史：甲状腺研究・臨床の新しい展開 甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの樹立. *医学のあゆみ*、260: 841-846、2017
- 24) 岡崎 亮、大藪恵一、福本誠二、井上大輔、山内美香、皆川真規、竹内靖博、道上敏美、松本俊夫、杉本利嗣：ビタミンD欠乏・不足の判定指針. *日本内分泌学会雑誌* 93 suppl. 1-10、2017
- 25) 大藪恵一：くる病とビタミン D サプリメント. *チャイルドヘルス*、20 : 25-29 , 2017.
- 26) 大藪恵一：ビタミンD欠乏症. *SRL 宝函* , 37 : 35-37、2017.
- 27) 廣松雄治：バセドウ病眼症（Graves' ophthalmopathy）. 百溪尚子、杉谷巖（編）甲状腺疾患診療実践マニュアル 第4版 文光堂 p57-64、2016
- 28) 廣松雄治：甲状腺眼症（Basedow 病眼症）. 日本甲状腺学会（編）甲状腺専門医ガイドブック. 診断と治療社、p250-255、2016
- 29) 江口洋幸、他：甲状腺眼症に対するステロイド・パルス療法と肝障害. *日本甲状腺学会雑誌* 7:10-15、2016
- 30) 田部勝也、谷澤幸生：少遺伝子型（oligogenic）糖尿病の解析. *Diabetes Frontier.* 27: 466-471、2016
- 31) 大藪恵一：くる病・骨軟化症. *診断と治療.* 104 : 1321-1325、2016

- 32) 石井角保、山田正信：甲状腺ホルモン不応症. 71:1920-1924、2016
2. 学会発表
- 1) Tetsuro Sato, Management of thyroid storm、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 2) Atsushi Ozawa, Masanobu Yamada, et al : Roles of thyrotropin-releasing hormone (TRH) during cold exposure and fasting、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 3) Kazuhiko Horiguchi, Masanobu Yamada, et al. : Central hypothyroidism related to pituitary adenomas、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 4) Yasuyo Nakajima, Masanobu Yamada, et al. : Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 5) Shunichi Matsumoto, Masanobu Yamada, et al. : A case of Hashimoto's thyroiditis with fulminant type 1 diabetes and drug-induced hypersensitivity syndrome、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 6) Nobuyuki Shibusawa, Masanobu Yamada, et al. : Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation(Castle)、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 7) Sumiyasu Ishii, Masanobu Yamada, et al. : A novel transcript identified in a patient with resistance to thyroid hormone、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 8) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 9) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 10) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Tanizawa Y. Wfs1-Deficiency Causes Beta-Cell Dedifferentiation Associated with Enhanced ER Stress and Oxidative Stress, Independently of Hyperglycemia. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction, Hong Kong, China. November 21-22, 2016
- 11) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between bone fragility caused by vitamin D deficiency and bone turnover markers, as well as sclerostin, in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Singapore, November 4-6, 2016

- 12) Fukumoto S: Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases. 8th International Conference on Osteoporosis and Bone Research Chongqing, October 21, 2016
- 13) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is the strongest predictor of survival among bone turnover markers in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 2016 Annual Meeting (Atlanta, Georgia, USA 10/16-19/2016
- 14) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with chronic kidney disease stage G2. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Atlanta, September 16-19, 2016
- 15) Ryo Okazaki. Vitamin D in Asia-Pacific: A Japanese Overview. Symposium 5: Vitamin D in Asia Pacific 1. 第3回アジア太平洋骨代謝学会議 (APBMR, 大阪、7/20/2016
- 16) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Kondo M., Tanizawa Y. Beta-cell Dedifferentiation Plays a Central Role in Beta-Cell Failure in a Model of Wolfram Syndrome. 76th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Abstract P282), June 10-14, 2016, New Orleans, LA, USA.
- 17) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Okazaki R, Inoue D. Short-term smoking cessation improved bone formation in healthy male smokers. ECTS 2016. Rome, Italy, May 14-17, 2016
- 18) Inaba H, Takeshima K, Doi A, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Immunogenicity of TSH Receptor and Thyroglobulin in HLA-DR3 Transgenic Mice. Endo2016. Boston Convention and Exhibition Center. April 1-4, 2016
- 19) 大藪恵一. ビタミン D 欠乏性くる病における 25 水酸化ビタミン D 測定の重要性. 第 34 回 小児代謝性骨疾患研究会、大阪、2016. 12. 3
- 20) 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: 甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18-19 日.
- 21) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、井下尚子、中尾直之、山田正三、赤水尚史: 下垂体腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子と腫瘍増殖の関わり. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18-19 日.
- 22) 太田敬之、古田浩人、船橋友美、林 幸祐、竹島 健、山岡博之、古川安志、

- 稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、川嶋弘道、西 理宏、赤水尚史：ニボルマブとイピリムマブで甲状腺と下垂体機能異常を呈した一例、第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ（さいたま市）、2016 年 11 月 18-19 日。
- 23) 古村健多、渡部玲子、田井宣之、平野順子、井上大輔、岡崎亮 保存的治療により改善を認めた成人低リン血症性骨軟化症、第 26 回臨床内分泌 UPDATE (11/18-19/2016、さいたま市)
- 24) 橋本貢士：甲状腺機能は肥満症減量治療の効果予後を判断できるか（生活習慣病と甲状腺受賞講演）第 59 回日本甲状腺学会学術集会（東京）2016 年 11 月 4 日
- 25) 江口洋幸：TSH 受容体抗体測定は、甲状腺眼症の診療に有用か？ 第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 26) 山田正信：甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 27) 渡邊琢也、山田正信ら：視床下部-下垂体-甲状腺系のレプチンによる制御機構の解析、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 28) 岡村孝志、山田正信ら：TSH $\beta$  遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 29) 小澤厚志、山田正信ら：寒冷環境下での視床下部-下垂体-甲状腺系における TRH の役割、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 30) 渋沢信行、山田正信ら：慢性甲状腺炎に MALT リンパ腫を発症治療後に自己免疫性溶血性貧血を合併した多腺性自己免疫症候群 3 型亜型の一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 31) 堀口和彦、山田正信ら：先端巨大症における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 32) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症は肝機能障害の危険因子である、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 33) 石井角保、山田正信ら：母体のチアマゾール内服に伴い頭皮欠損が認められた新生児例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 34) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス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 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 35) 土岐明子、山田正信ら：全胎状奇胎による甲状腺機能亢進症と高血圧症を合併し、術中に冠攣縮性狭心症が原因と考えられたうっ血性心不全を発症した一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 36) 松本俊一、山田正信ら：薬剤性過敏症候群の経過中に慢性甲状腺炎を発症した 1 例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 37) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Lynch 症候群合併異型性下垂体腫瘍の解析を通じたミ



- スマッチ修復遺伝子と下垂体腫瘍増殖の関わり. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 38) 松川仁登美、栗栖清悟、岸本祥平、山根木美香、小河健一、田中寛人、上谷光作、佐々木秀行、古田浩人、西理宏、赤水尚史：骨粗鬆症治療薬により高カルシウム血症と腎障害を来した高齢者の 2 症例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 39) 玉川えり、英肇、巽邦浩、荒古道子、重里政信、河井伸太郎、有安宏之、赤水尚史：重症低血糖を伴った non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) の 1 例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 40) 橋本貢士：甲状腺ホルモンに着目したワンアップ肥満症治療 (イブニングセミナー) 第 37 回日本肥満学会 (東京)、2016 年 10 月 7 日
- 41) 山内美香、名和田清子、山本昌弘、杉本利嗣：閉経後女性におけるビタミン D 不足による骨脆弱性と骨代謝マーカーおよび sclerostin の関係. 第 18 回日本骨粗鬆症学会. 仙台、2016 年 10 月 6 日
- 42) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔冠動脈カテーテル患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる. 第 18 回日本骨粗鬆症学会 (10/6-8/2016、仙台)
- 43) 江口洋幸、他：甲状腺眼症と喫煙との関連. 第 66 回日本体質医学会総会、和歌山市、2016 年 9 月 3-4 日
- 44) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wfs1 欠損による  $\beta$  細胞機能障害とインクレチンの効果に関する研究に関する研究助成 第 5 回 Front Runner of Future Diabetes Research 研究発表会、東京、平成 28 年 7 月 23-34 日
- 45) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮長期喫煙男性において禁煙は骨形成を促進する. 第 34 回日本骨代謝学会学術総会 (7/20-23/2016、大阪)
- 46) 山内美香、名和田清子、山本昌弘、杉本利嗣：骨細胞産生因子である sclerostin および FGF23 と骨脆弱性の関係. 第 2 回日本骨免疫学会学術集会. 沖縄、2016 年 7 月 7 日
- 47) 渡部玲子、田井宣之、正木宏明、平野順子、岡崎亮、井上大輔 1 型糖尿病 (T1DM) では若年発症と骨密度低下が、長期罹病と Trabecular Bone Score (TBS) が関連する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/19-5/21/2016、京都)
- 48) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、近藤学、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損マウスにおける  $\beta$  細胞脱分化とその意義の解明 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、京都市、平成 28 年 5 月 19-21 日
- 49) 後天性全身性脂肪萎縮症における悪性リンパ腫とレプチン治療、日本糖尿病学会、京都、平成 28 年 5 月 19-21 日
- 50) 田井宣之、渡部玲子、正木宏明、天木幹博、中村文隆、平野順子、岡崎亮、井上大輔. 冠動脈カテーテル検査施行患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予

- 後予測因子となる。第 89 回日本内分泌学会学術総会 (4/21-23/2016、京都)
- 51) 橋本貢士: Siglec1 によるパセドウ病の再燃・再発予測 (多施設共同研究) 第 89 回日本内分泌学会学術総会 (京都)、2016 年 4 月 22 日
- 52) 竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 21-23 日.
- 53) 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、古川安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおける TSH 受容体とサイログロブリンの免疫原性. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 21-23 日.
- 54) 浦木進丞、有安宏之、松野正平、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、井下尚子、山田正三、赤水尚史: Metirapone 投与後に下垂体卒中を呈した Cushing 病の 1 例. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 21-23 日.
- 55) 河井伸太郎、有安宏之、宮田佳穂里、石橋達也、浦木進丞、竹島 健、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 当科に入院する GAD 抗体価 10U/mL 未満の糖尿病患者における抗体価の推移. 第 89 回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016 年 4 月 21-23 日.
- 56) 高見澤哲也、山田正信ら: マウス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 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 57) 松本俊一、山田正信ら: 核内受容体こりプレッサー-NCOR と SMRT は遺伝子により異なる制御機構を示す、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 58) 岡村孝志、山田正信ら: TSH $\beta$  遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 59) 渋谷信行、山田正信ら: 多腺性自己免疫症候群 3 型の臨床像について、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 60) 石井角保、山田正信ら: 腺腫様甲状腺腫があり細胞診では乳頭癌の診断が困難であった一例、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特記事項なし

### III.分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担研究報告書

甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

研究分担者 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

日本内分泌学会(企画部会における臨床重

要課題) および日本甲状腺学会(臨床重要課題)との共同で行う。全国疫学調査の解析結果および海外を含む最新の知見をもとにして、研究協力者と議論を重ねることにより以下のような基本方針に沿って甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することとした。

- ①診断と治療を包括
  - ②疾患の緊急性と多様性を考慮してアルゴリズム化
  - ③重症度や病態の視点を導入
  - ④実地診療に役立つような詳細で具体的な内容
  - ⑤全国疫学調査や文献例などのエビデンスを包含
  - ⑥諸外国の診療内容を参考に国際化
  - ⑦最新の医療技術や医薬品の導入も考慮
- また、本ガイドラインでは、米国内科医師会が作成したガイドライン・グレーディング・システムを用いて、推奨の強さとエビデンスの質を評価した。

(倫理面への配慮)

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認されている。

### C. 研究結果

2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章が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、診療全体のアルゴリズムとしてまとめた。最後に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。全国疫学調査にて得られた356例のhistorical controlを対照に加えた多施設前向きレジストリー研究を実施予定であり、疫学班の協力を得て準備中である。また、本ガイドラインについては日本内分泌学会、日本甲状腺学会、欧州甲状腺学会の承認を得た。

### 第1章甲状腺クリーゼの全国疫学調査と診断基準の策定

#### 第2章甲状腺クリーゼ診療ガイドライン

1) 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成の背景

2) 甲状腺クリーゼの診断と治療ガイドライン

a) 甲状腺クリーゼ診断の実際

b) 甲状腺クリーゼの抗甲状腺薬、無機ヨウ素、副腎皮質ステロイド薬、

#### 解熱剤による治療

c) 甲状腺クリーゼの血漿交換による治療

d) 甲状腺クリーゼにおける中枢神経症状の治療

e) 甲状腺クリーゼにおける頻脈と心房細動の治療

f) 甲状腺クリーゼにおける急性うっ血性心不全の治療

g) 甲状腺クリーゼにおける消化器症状と肝機能障害の治療

h) 甲状腺クリーゼの集中治療室入室基準と合併症の治療

i) 甲状腺クリーゼの予後予測

j) 甲状腺クリーゼ発症の予防と根治的治療の役割

k) 甲状腺クリーゼ診療アルゴリズム

l) 諸外国における甲状腺クリーゼの診断と治療

m) 甲状腺クリーゼ治療における臨床試験の今後の展望

### 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。海外を含む関連学会の承認を得ており、ステートメント一覧や図表を中心とした日常診療の現場で迅速に活用できるクイックリファレンスとして簡易版も作成する予定である。

今後、多施設前向きレジストリー研究により診療ガイドラインの有効性を評価し、その解析結果および作成時点以降に報告された研究論文を検討し、診療ガイドラインを最新かつ最適な状態に改訂する予定で

ある。

#### 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

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Wakasaki H, Matsumoto M, Tamaki S, Miyata K, Yamamoto S, Minaga T, Hayashi Y, Komukai K, Imanishi T, Yamaoka H, Matsuno S, Nishi M, Akamizu T: Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TRB Mutation. *Intern Med.* 55(22):3295-3299, 2016
- 2) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 7:120, 2016
- 3) Bando M, Iwakura H, Koyama H, Hosoda H, Shigematsu Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: High incorporation of long-chain fatty acids contributes to the efficient production of acylated ghrelin in ghrelin-producing cells. *FEBS Lett.* 590(7):992-1001, 2016
- 4) Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T: A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016:160004, 2016
- 5) Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 194(6):729-38, 2016
- 6) Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 28(7):1037-47, 2016
- 7) 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). 84(6):912-8, 2016
- 8) Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T: 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition). Endocr J. 63: 1025-1064. 2016
- 9) 赤水尚史: 甲状腺研究・臨床の新しい展開 甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの樹立. 医学のあゆみ、260: 841-846、2017
2. 学会発表
- 1) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 2) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 3) Inaba H, Takeshima K, Doi A, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Immunogenicity of TSH Receptor and Thyroglobulin in HLA-DR3 Transgenic Mice. Endo2016. Boston Convention and Exhibition Center. April 1-4, 2016
- 4) 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: 甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.
- 5) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、井下尚子、中尾直之、山田正三、赤水尚史: 下垂体腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子と腫瘍増殖の関わり. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.
- 6) 太田敬之、古田浩人、船橋友美、林 幸祐、竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、川嶋弘道、西 理宏、赤水尚史: ニボルマブとイピリムマブで甲状腺と下垂体機能異常を呈した一例. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18~19 日.
- 7) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史: Lynch 症候群合併異型性下垂体腫瘍の解析を通じたミスマッチ修復遺伝子と下垂体腫瘍増殖の関わり. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 8) 松川仁登美、栗栖清悟、岸本祥平、山根木美香、小河健一、田中寛人、上谷光作、佐々木秀行、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 骨粗鬆症治療薬により高カルシウム血症と腎障害を来した

- 高齢者の2症例. 第17回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル(和歌山市). 2016年10月15日.
- 9) 玉川えり、英 肇、巽 邦浩、荒古道子、重里政信、河井伸太郎、有安宏之、赤水尚史：重症低血糖を伴った non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) の1例. 第17回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016年10月15日.
- 10) 竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：IgG4 関連甲状腺疾患. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.
- 11) 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、古川安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおける TSH 受容体とサイログロブリンの免疫原性. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.
- 12) 浦木進丞、有安宏之、松野正平、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Metyrapone 投与後に下垂体卒中を呈した Cushing 病の1例. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.
- 13) 河井伸太郎、有安宏之、宮田佳穂里、石橋達也、浦木進丞、竹島 健、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：当科に入院する GAD 抗体価 10U/mL 未満の糖尿病患者における抗体価の推移. 第89回日本内分泌学会学術総会. 国立京都国際会館. 2016年4月21～23日.
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特記事項なし
- 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学)  
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」の改訂および冊子体での刊行について検討した。
- 2) ステロイド・パルス療法の有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を継続した。
- 3) 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も有用であることを報告した。
- 4) 喫煙と眼症の関連について特に MRI 所見との関連性を明らかにした。

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」の改訂とその周知
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究
3. 眼症のバイオマーカーの開発
4. 眼症のリスク因子、予後因子の検討

B. 研究方法

1. 年に3回会議を開催し、改訂について討議するとともに、甲状腺学会や内分泌学会での教育講演や学術雑誌などで、周知をはかる。
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を推進する。
3. 新しく開発された TSAb やその他のバイオマーカーについて、これらの臨床的意義について検討する。
4. 喫煙と眼症との関係について検討する。

（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。

C. 研究結果

1. 2016年に欧州や米国から推奨されたガイドラインやわが国から報告されたエビデンスを改訂予定の指針に盛り込むこととした。また、日本甲状腺学会学術総会にて、MRIを用いた「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」について教育セミナーを開催した。日本甲状腺学会雑誌に甲状腺眼症の特集を組み、「MRIの眼症診療における有用性」、「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」、「アイソトープ治療における眼症の発症やリスクにおける我が国でのエビデンス」について紹介した。
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：19施設から参加希望があったが、それぞれの施設の倫理委員会を経て、実際に開始された

施設は4施設であった。症例数不足より、研究期間を1年間延長し、参加施設を募り、現在6施設となっている。

3. 新しく開発されたイクオリン発光を用いた測定法は従来法より感度がよく、しかも眼症の重症度とも関連を認めた。現在、論文の準備をすすめるとともに新たな多施設共同研究を行っている。
4. 本学にてパルス療法を受けた症例92例を対象に喫煙と眼症の関連性を検討した。喫煙の既往のある群は非喫煙群に比較して、眼症の重症度が有意に高かった。
5. 本学にてパルス治療を行いその後追加治療が必要であった症例を対象に、予後の予測因子について解析した。治療前の因子としてはCASとMRIで計測した後眼窩面積が、パルス療法1か月後の因子ではCAS、腫大筋の信号強度比、後眼窩面積が有意なリスク因子として抽出された。

#### D. 考察

1. 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の報告がみられるようになってきている。指針に対する意見やわが国からのエビデンスを下に改訂に向けて議論している。
2. 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。
3. 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測定法はバセドウ病眼症のついて有用性が高い。英文誌を準備中である。

4. 喫煙は眼症の重症度と関連するリスク因子であることを再確認した。

#### E. 結論

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2016」をまとめた。眼症の前向き研究を継続し、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。
2. 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

該当なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) 廣松雄治：甲状腺機能亢進症（甲状腺クリーゼを含む）. 福井次矢、高木誠、小室一誠（編）、今日の治療指針2017年版、医学書院、p740-743、2017.
  - 2) 廣松雄治：甲状腺機能異常症. 泉孝英（編）、今日の診療のためにガイドライン外来診察2017、日経メディカル開発、p206-215、2017.
  - 3) 廣松雄治：甲状腺眼症（Basedow病眼症）の病因と診療指針—眼症診療の手引き. 医学のあゆみ、260(9):723-728、2017.
  - 4) 廣松雄治：バセドウ病眼症（Graves' ophthalmopathy）. 百溪尚子、杉谷巖（編）甲状腺疾患診療実践マニュアル第4版 文光堂 p57-64、2016.
  - 5) 廣松雄治：甲状腺眼症（Basedow病眼症）. 日本甲状腺学会（編）甲状腺専門医ガイドブック. 診断と治療社、p250-255、2016.

6) 江口洋幸、他：甲状腺眼症に対するステロイド・パルス療法と肝障害. 日本甲状腺学会雑誌 7(2):10-15, 2016.

2. 学会発表

1) 江口洋幸：TSH受容体抗体測定は、甲状腺眼症の診療に有用か？ 第59回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3-5日

2) 江口洋幸、他：甲状腺眼症と喫煙との関連. 第66回日本体質医学会総会、和歌山市、2016年9月3-4日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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療指針の作成

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 教授

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

#### A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone) は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約 85% に甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症は TR  $\beta$  の異常症と同義と考えられるようになってきている。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、治療の指針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、診療指針作成委員会（委員長山田正信）を立ち上げた。内分泌学会及び甲状腺学会の折に委員会を開催すると共に、委員間の意見調整、討議は電子メールで行っている。TR  $\beta$  遺伝子

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

（倫理面への配慮）

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

#### C. 研究結果

パブリックコメントを募集し検討したうえで、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を正式に策定し、日本甲状腺学会ホームページ上に掲載した。また、遺伝子診断の指針となる説明同意書の案を策定中である。さらに、治療指針の策定に向け、Clinical Question の第一次案を策定した。

#### 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療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。今回、診断基準及び重症度分類

を正式に制定して公開したことで、広く全国の診療に役立つことが期待される。さらに、今後治療指針の策定を進めていく必要がある。

#### 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、治療指針の策定を開始した。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M : Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma、J Clin Endocrinol Metab、102(2) : 566-575、2017

2) 石井角保、山田正信：甲状腺ホルモン不応症、71(10)、1920-1924、2016

##### 2. 学会発表

1) Tetsurou Satoh、Management of thyroid storm、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

2) Atsushi Ozawa, Masanobu Yamada, et al : Roles of thyrotropin-releasing hormone (TRH) during cold exposure and fasting、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

3) Kazuhiko Horiguchi, Masanobu Yamada, et al. : Central hypothyroidism related to

pituitary adenomas、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

4) Yasuyo Nakajima, Masanobu Yamada, et al. : Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

5) Shunichi Matsumoto, Masanobu Yamada, et al. : A case of Hashimoto's thyroiditis with fulminant type 1 diabetes and drug-induced hypersensitivity syndrome、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

6) Nobuyuki Shibusawa, Masanobu Yamada, et al. : Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation(Castle)、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

7) Sumiyasu Ishii, Masanobu Yamada, et al. : A novel transcript identified in a patient with resistance to thyroid hormone、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

8) 山田正信：甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成、第59回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日

9) 渡邊琢也、山田正信ら：視床下部-下垂体-甲状腺系のレプチンによる制御機構の解析、第59回日本甲状腺学会

- 学術集会、東京、2016年11月3日-5日
- 10) 岡村孝志、山田正信ら：TSHβ 遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 11) 小澤厚志、山田正信ら：寒冷環境下での視床下部-下垂体-甲状腺系における TRH の役割、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 12) 渋谷信行、山田正信ら：慢性甲状腺炎に MALT リンパ腫を発症治療後に自己免疫性溶血性貧血を合併した多腺性自己免疫症候群 3 型亜型の一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 13) 堀口和彦、山田正信ら：先端巨大症における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 14) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症は肝機能障害の危険因子である、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 15) 石井角保、山田正信ら：母体のチアマゾール内服に伴い頭皮欠損が認められた新生児例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 16) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス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 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 17) 土岐明子、山田正信ら：全胎状奇胎による甲状腺機能亢進症と高血圧症を合併し、術中に冠攣縮性狭心症が原因と考えられたうっ血性心不全を発症した一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 18) 松本俊一、山田正信ら：薬剤性過敏症候群の経過中に慢性甲状腺炎を発症した 1 例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3日-5日
  - 19) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス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 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日
  - 20) 松本俊一、山田正信ら：核内受容体こりプレッサーNCOR と SMRT は遺伝子により異なる制御機構を示す、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日
  - 21) 岡村孝志、山田正信ら：TSHβ 遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日
  - 22) 渋谷信行、山田正信ら：多腺性自己免疫症候群 3 型の臨床像について、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日
  - 23) 石井角保、山田正信ら：腺腫様甲状腺腫があり細胞診では乳頭癌の診断が困難であった一例、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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、抗甲状腺薬中止後の患者を対象に前向き研究を行った。その結果、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。

#### A. 研究目的

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

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

#### B. 研究方法

上記国内4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）のバセドウ病患者のうち、寛解状態となって抗甲状腺薬を中止した患者 55 名（男性 13 名、女性 42 名）を白血球中の Siglec1 mRNA レベルに応じて、Siglec1 陽性群（258.9 コピー以上）と陰性群（258.9 コピー未満）に分け、また抗甲状腺薬中止時の TRAb に応じて、TRAb 陽性群（1.45 IU/L 以上）と陰性群（1.45 IU/L 未満）に分けて、前向き観察を行った（平均観察期間 13 ヶ月）。なお Siglec1 mRNA レベルのカットオフ値（258.9 コピー）および TRAb のカットオフ値（1.45 IU/L）は、前年度までの横断的研究による ROC 曲線から得られたものである。

Siglec1 mRNA レベルは 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/ $\mu$ L および、GAPDH 10, 1, 0.5, 0.1pg/ $\mu$ L）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)

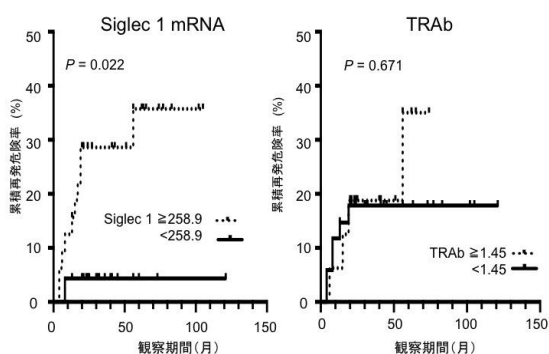
本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に承認されて行われている(承認番号第 1514 号)(隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた)。

### C. 研究結果

対象 55 名中、11 名(男性 3 名、女性 8 名、全体の 20%) がバセドウ病を再発し、再発した患者の Siglec1 mRNA レベルは全て 258.9 コピー以上であった。さらに Kaplan-Meier 生存解析による log-rank test を行ったところ、Siglec1 陽性群(258.9 コピー以上)の累積再発危険率は陰性群と比較して有意に高値を示した( $P = 0.022$ )。

一方で、TRAb 陽性群(1.45 IU/L 以上)は陰性群と累積再発危険率に有意差を認めなかった( $P = 0.671$ )

(図 1)



### 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 施設による抗甲状腺薬中止後のバセドウ病患者の Siglec1 mRNA レベルによる再発(再燃)の前向き研究では、Siglec1 mRNA レベルによって抗甲状腺薬中止後のバセドウ病の再発(再燃)が高精度に予測できることが示唆された。横断的研究のみならず、前向き研究でも白血球中の 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抗甲状腺薬中止後のバセドウ病の再燃、再発を高精度に予測できる可能性が示唆され、臨床応用が期待される。

### F. 健康危険情報

該当なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) 橋本貢士 TSH 測定に関する問題点と潜在性甲状腺機能低下症 医学のあゆみ 260:735-740 2017

#### 2. 学会発表

1) 橋本貢士:甲状腺機能は肥満症減量治療の効果予後を判断できるか(生活習慣病と甲状腺受賞講演)第 59 回日本甲状腺学会学術集会(東京)2016 年 11 月 4 日

2) 橋本貢士:甲状腺ホルモンに着目したワンアッパ肥満症治療(イブニングセミナー)第 37 回日本肥満学会(東京)、2016 年 10 月 7 日

3) 橋本貢士: Siglec1 によるバセドウ病の再燃・再発予測(多施設共同研究)

第 89 回日本内分泌学会学術総会（京  
都）、2016 年 4 月 22 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究要旨：低カルシウム血症性疾患に関して、現状の診断や治療指針が必ずしも最善とは言えない疾患が出現してきた。また、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症が指定難病となり、診断治療のみならず、重症度の把握をする必要がある。今年度は、ビタミンD不足・欠乏の判定指針を公表した。これは、ビタミンD依存症、FGF23関連くる病・骨軟化症との鑑別診断に応用できるため、学会発表や総説等によって判定指針の普及に努めた。FGF23関連くる病・骨軟化症の患者レジストリを作成したので、日本小児内分泌学会と協力して登録を進めていく。

A. 研究目的

低カルシウム血症性疾患の新たな病因が明らかにされたことで、現状の診断や治療指針が必ずしも最善とは言えない疾患が出現してきた。また、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症が指定難病となり、診断治療のみならず、重症度の把握をする必要がある。当該患者のよりよい管理に必要なため、診断基準や治療指針を見直し、現状に基づいた新たな診断基準や治療指針を策定することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

- 1) ビタミンD不足・欠乏の判定指針(案)を策定の上、関連学会の承認を得た後、公表する。
- 2) 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) とする。

- 3) 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の活性型ビタミンD治療後の血清FGF23値の変化を検討する。
- 4) FGF23測定キットの妥当性を検討する。
- 5) FGF23関連くる病・骨軟化症の患者実態把握のため、患者レジストリのシステムを構築する。

(倫理面への配慮)

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。

C. 研究結果

今年度は、ビタミンD不足・欠乏の判定指針を公表した。血清 FGF23 値の測定は、FGF23 関連くる病・骨軟化症の診断において必要であるのみならず、ビタミンD欠乏

性くる病・骨軟化症、ビタミンD依存性くる病・骨軟化症の診断において有用であることを以前報告したが、今年度は、FGF23の値が、リンおよびビタミンDの充足状況のみならず、カルシウムの値によってもコントロールされている可能性を示唆するデータを得た。また、基本となる FGF23 測定キットの妥当性の検討を行っている。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者実態把握のため、患者レジストリのシステムをセットアップしている。

#### D. 考察

ビタミンD不足・欠乏の判定指針をホームページで公表。講演や総説で、ビタミンD依存症、抵抗症を含む、ビタミンD関連疾患の理解の普及を図る。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者レジストリへの登録を、日本小児内分泌学会と協力して進めていく。

#### E. 結論

ビタミンD不足・欠乏の判定指針を策定した。これは、ビタミンD依存症、FGF23 関連くる病・骨軟化症との鑑別診断に応用できるため、学会発表や総説等によって判定指針の普及に努めた。FGF23 関連くる病・骨軟化症の患者レジストリを作成したので、日本小児内分泌学会と協力して登録を進めていく。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S,

Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. *J Bone Miner Metab.* 35:1-5, 2017.

- 2) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal M. Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, 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*, 85:83-106, 2016.
- 3) 大藪恵一. くる病とビタミンDサプリメント, *チャイルドヘルス*, 20: 25-29, 2017.
- 4) 大藪恵一. ビタミンD欠乏症, *SRL宝函*, 37: 35-37, 2017.
- 5) 大藪恵一. くる病・骨軟化症. 診断と治療, 104: 1321-1325, 2016.
2. 学会発表
- 1) 大藪恵一. ビタミンD欠乏性くる病

における 25 水酸化ビタミン D 測定の  
重要性. 第 34 回 小児代謝性骨疾患  
研究会、大阪、2016. 12. 3

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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

成人 FGF23 関連低リン血症性くる病（XLH）患者の問題点

研究分担者 福本誠二 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究要旨：成人 X 染色体優性低リン血症性くる病（XLH）患者の臨床像の検討により、多くの患者が疼痛や骨手術の既往を有していることが明らかとなった。従って、現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではないものと考えられた。

A. 研究目的

過剰な FGF23 活性は、いくつかの低リン血症性くる病の原因となる。このうち X 染色体優性低リン血症性くる病（XLH）は、最も頻度の高い遺伝性低リン血症性疾患である。小児期の XLH 患者に対しては、中性リン製剤と活性型ビタミン D 製剤が投与される。一方成人 XLH 患者の臨床像については不明な点が残されており、標準的な治療法も確立されていない。そこで成人 XLH 患者の臨床像を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

通常の外來通院時に得られた臨床データを収集、解析した。XLH の診断は、各種検査所見、家族歴、臨床経過などから総合的に行った。

（倫理面への配慮）

解析にあたっては、匿名化して行った。

C. 研究結果

成人 XLH 患者 15 名を対象とした。15 名中 8 名は、下肢骨変形、低身長に対し、骨切り術や骨延長術の既往を有していた。13 名はリンや活性型ビタミン D による治療を受けていたが、全例で低リン血症が認められた。また、大部分の例で腎尿細管リン

再吸収閾値の低下、FGF23 の上昇が認められた。また 12 名は、腰痛や膝痛、股関節痛などの疼痛を訴えていた。

D. 考察

成人 XLH 患者は、薬物治療にもかかわらず低リン血症等を示したことから、これらの薬剤は本症の根本的な病態を改善するものではないと考えられる。また多くの患者が疼痛を訴えていたが、外來受診を継続している患者を対象としているためのバイアスが加わっている可能性はある。

E. 結論

現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではなく、骨変形や疼痛などの発症を予防する新たな治療法が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, et al.: Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert

panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society J Bone Miner Metab 35(1): 1-5, 2017

## 2. 学会発表

- 1) Fukumoto S: Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases. 8th International Conference on Osteoporosis and Bone Research Chongqing, 20161021

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

特記事項なし

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の予測因子の検討

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： 25(OH)D 30ng/mL 未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL 未満をビタミンD欠乏とする「ビタミンD不足・欠乏の判定基準」を策定した。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方法について検討を行った。低 25(OH)D かつ低腰椎骨密度群、低 25(OH)D かつ低 sclerostin 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 とともに骨密度、および sclerostin 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・ミネラル代謝調節に重要であり、ビタミンD欠乏はくる病・骨軟化症をきたす。よって骨・ミネラル代謝異常による難治性疾患の診断において、ビタミンDの欠乏の有無の評価は必須である。ビタミンDの充足状態を最も反映するのは25hydroxyvitamin D [25(OH)D]である。ビタミンD欠乏性くる病・骨軟化症の診断およびその管理時において、25(OH)Dの測定が保険承認された。そして、25(OH)D 30ng/mL 未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL 未満をビタミンD欠乏と判定するとの「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、関連学会の承認を得、公表した。判定基準は、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。

25(OH)Dの低値は明らかな骨折リスク因子であることが示されている。ビタミンD不足の程度であっても骨に影響をおよぼし、骨脆弱性に関与する。このことから、ビタミンD不足でかつ骨折リスクが高まっている例に治療介入することが重要であると考ええる。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。また、ビタミンD不足・欠乏による骨脆弱化の機序の詳細は明らかとなっておらず、今回の検討はその解明の一端ともなりえると考ええる。

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)、sclerostin(ng/mL)を測定した。DXA法で腰椎骨密度(L-BMD)、および大腿骨頸部骨密度(FN-BMD)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63.5 ± 7.5歳で、脆弱性骨折既往者数は71名であった。25(OH)D 平均値は16.0 ± 4.2ng/mL、20ng/mL未満が80.7%であった。

#### 【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( $r=-0.242$ ,  $p=0.001$ )。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、L-BMD( $r=0.213$ ,  $p=0.003$ )、およびFN-BMD( $r=0.302$ ,  $p<0.001$ )と有意な正相関を認めた。また、25(OH)DはCTX( $r=-0.215$ ,  $p=0.003$ )、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。

一方、sclerostinとは相関を認めなかった( $r=0.007$ ,  $p=0.929$ )。

#### 【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,  $p<0.001$ )、25(OH)D(15.0 ± 3.5, 17.0 ± 4.7,  $p=0.001$ )、L-BMD(0.798 ± 0.145, 0.864 ± 0.143,  $p=0.002$ )、FN-BMD(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。一方、sclerostinは骨折の有無で有意差を認めた(1.38 ± 0.40, 1.23 ± 0.37,  $p=0.012$ )。

#### 【25(OH)DとBMDによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とBMD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FN-BMDで分けた4群間では低25(OH)Dかつ低FN-BMD群は、高25(OH)Dかつ高FN-BMD群に比し有意に骨折の割合が高かった(21.0% vs 46.7%,  $p=0.003$ )。しかし、年齢で補正後は有意差を認めなかった。一方、25(OH)DとL-BMDで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高L-BMD群(24.6%)、高25(OH)D低L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D高L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D低L-BMD群(51.8%)といずれの群と比しても低25(OH)D低L-BMD群の骨折の割合が有意に高かった( $p=0.003$ ,  $p=0.045$ ,  $p=0.045$ )。そして低25(OH)D低L-BMD群であることは、年齢、BMIで補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった[Odds比(95%CI): 2.56 (1.30-5.02),  $p=0.006$ ]。

さらに、25(OH)Dとsclerostinで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高sclerostin群(29.2%)、高25(OH)D低sclerostin群(24.4%)に比し、低25(OH)D高sclerostin群(50.0%)は有意に骨折の割合が高かった( $p=0.037$ ,

p=0.011)。そして低 25(OH)D 高 sclerostin 群であることは、年齢、BMI、BMD で補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった [Odds 比 (95%CI): 2.49 (1.22-5.08), p=0.013]。

#### D. 考察

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。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临床上極めて重要である。

25(OH)D と BMD の相関については正相関を有するとの報告が多いが、相関を認めない報告もあり、一定した見解は得られていない。ビタミン D 不足・欠乏における骨の脆弱化の一部は BMD の低下で説明されるが、それ以外にも転倒リスクの上昇等の関与が考えられている。実際我々はこれまで、25(OH)D 低値は BMD とは独立した骨折リスクであることを報告した (Yamauchi et al. *Calcif Tissue Int.* 2011)。しかし、今回の検討では 25(OH)D が低値でかつ L-BMD が低値な群は骨折リスクが高いことを明らかにした。低 L-BMD は若年成人平均 (YAM) の 80%程度で骨粗鬆症に至らない骨量減少の程度であり、低 25(OH)D がある場合は骨量減少の程度であっても、骨折リスクが高いため治療介入の候補となりうることを明らかにした。

一方、骨細胞から産生される sclerostin は、Wnt- $\beta$ -カテニンシグナルを阻害することで骨形成を抑制する。sclerostin 高値は骨折リスク因子であるとの報告がある。我々もこれまでに糖尿病患者において sclerostin 高値が BMD とは

独立した骨折リスク因子であることを報告した (Yamamoto M et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013)。本検討では、25(OH)D 低値でかつ sclerostin 高値群において骨折リスクが高いことを明らかにした。これは BMD とは独立しており、ビタミン D 不足・欠乏による骨脆弱化において、BMD 以外の因子として sclerostin 高値が関与することを明らかにした。これまで、BMD が骨粗鬆症域でなくても骨折をきたす原因の詳細は明らかとなっていないが、そこには 25(OH)D 低値や sclerostin 高値などが関わる可能性がある。

#### E. 結論

現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではなく、骨変形や疼痛などの発症を予防する新たな治療法が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan

- Endocrine Society [Opinion].  
Endocr J. 64(1):1-6, 2017
- 2) Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion]. J Bone Miner Metab. 35(1):1-5, 2017
- 3) Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Isikawa N, Maruyama R, Sugimoto T: Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Multicentric Castleman's Disease. J Bone Miner Metab 35:122-125, 2017
2. 学会発表
- 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with chronic kidney disease stage G2. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Atlanta, September 16-19, 2016
- 2) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between bone fragility caused by vitamin D deficiency and bone turnover markers, as well as sclerostin, in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Singapore, November 4 - 6, 2016
- 3) 山内 美香、名和田 清子、山本 昌弘、杉本 利嗣: 骨細胞産生因子である sclerostin および FGF23 と骨脆弱性の関係. 第 2 回日本骨免疫学会学術集会. 沖縄、2016 年 7 月 7 日
- 4) 山内 美香、名和田 清子、山本 昌弘、杉本 利嗣: 閉経後女性におけるビタミン D 不足による骨脆弱性と骨代謝マーカーおよび sclerostin の関係. 第 18 回日本骨粗鬆症学会. 仙台、2016 年 10 月 6 日
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)
1. 特許取得  
該当なし
2. 実用新案登録  
該当なし
3. その他  
特記事項なし

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・不足症の判定指針

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。しかしながらわが国においては、ビタミンD充足度の指標である血清 25(OH)D 濃度測定が 2016 年 8 月まで保険収載されていなかったため、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。昨年度の本研究では、JPOS 研究における日本人女性 1,262 名のデータ解析から、25(OH)D濃度の基礎値が低いほど5年間の骨折率が高かったことは報告した。またPTH 4分位でみてもPTH高値ほど骨折発生が多く、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であった。本年度はこれらのデータをもとに策定中であったビタミンD不足・欠乏の判定指針を完成し、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不足として公表した(日本内分泌学会、日本骨代謝学会の英文機関誌である Endocrine Journal および Journal of Bone and Mineral Metabolism)。さらに続発性骨粗鬆症/骨代謝異常症の研究コホートにおいて 25(OH)D 濃度が 20 未満の臨床的意義を検討した。その結果、ビタミンD欠乏は日本人男性 COPD 患者において骨密度低下および貧血と関連していた。また、冠動脈カテーテル施行患者においてはベースラインのビタミンD欠乏は死亡率増加と関連することが示唆された。今回のビタミンD欠乏・不足判定指針の基準値の妥当性については、今後わが国においても実診療データを集積していく必要がある。

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。

平成 27 年度には、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、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。その結果、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。

本年度の研究の主要な目的の一つはこれらのデータをもとにビタミン D 欠乏・不足の判定指針を完成、公表することである。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、本年度の研究では、これらの疾患コホートにおいて当研究班で策定したビタミン D 不足・欠乏症の判定指針の意義を検討した。将来的には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目標にする。

## B. 研究方法

1) ビタミンD欠乏・不足の判定指針の案を日本内分泌学会および日本骨代謝学会で公表し、public commentを得た後に完成した。判定指針は両学会の英文機関誌であるEndocrine JournalおよびJournal of Bone and Mineral Metabolismに投稿した。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のコホートにおいて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314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。3) 帝京大学ちば総合医療センターおよび市原市鎗田病院に通院中のCOPD男性患者136名について椎体骨折、骨密度、各種血液・生化学パラメーターの関連を横断的に解析した。

(倫理面への配慮)

研究2、3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済である。

## C. 研究結果

1) 25(OH)D濃度が20未満を欠乏、20以上30未満を不足、30以上を充足というビタミンD不足・欠乏の判定指針を策定した。この指針はEndocrine Journal、Journal of Bone and Mineral Metabolismにacceptされ、すでにWeb上で公開されている。また日本語版は日本内分泌学会雑誌2017年suppl (3月)に掲載された。

2) 対象者314名のうち血清25(OH)D値が20未満の欠乏者は191名、非欠乏(不足または充足)123名であった。ビタミンD欠乏群では非欠乏群に比して、腎機能・心機能が悪く、PTHおよび骨代謝マーカーが有意に高値であった。血清25(OH)D値の低値は総死亡率の増加と関連しており、性別、腎機能、年齢で補正後も有意な規定因子であった。血清PTH値は、心脳血管イベント、総死亡と関連しなかった。

3) 対象者136名は平均71.6歳で、79.4%に椎体の形態骨折が認められた。25(OH)Dを測定し得た50名において、20未満の欠乏者は36名、非欠乏は14名であった。25(OH)Dを連続変数として単相関解析を行うと、BMI、骨密度、呼吸機能などと有意な正相関を示したが、ビタミンD欠乏群と非欠乏群との間に有意差がみられたのはHb(ヘモグロビン)および大腿骨頸部骨密度のみであった。ビタミンD欠乏で貧血が多いとの成績はこれまでも報告があり、組織虚血とビタミンD代謝との関わりも示唆されるが、その機序は未だ不明である。

## D. 考察

JPOS研究を含めた国内データを総合的に考慮し、国際的な基準との整合性も踏まえて25(OH)D濃度が20未満を欠乏、20以上30未満を不足、30以上を充足とするビタミンD欠乏・不足の判定指針を策定した。この妥当性については国内のデータを蓄積して検証していく必要がある。

一方、CHIBA studyコホートでは、ビタミンD欠乏と死亡率増加との関連が示唆されたが、心機能などとも独立性は明確でなく、一般の日本人で検証していく必要がある。

る。日本人男性COPD患者においてもビタミンD欠乏が骨密度低下、貧血を関連することが示されたが、その意義についてもさらに検討を進めていく必要がある。将来的にはこのようなコホート研究成果をもとに、疾患特異的なビタミンDの意義と有効な cut-off 値を決定していくことが望ましい。

#### E. 結論

「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、学会誌および英文機関誌に公表した。ビタミンD欠乏の一般的あるいは疾患特異的意義と cut-off 値の妥当性については、今後さらに検討を進めていく必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Okazaki, R. Ozono, K. Fukumoto, S. Inoue, D. Yamauchi, M. Minagawa, M. Michigami, T. Takeuchi, Y. Matsumoto, T. Sugimoto, T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society (Opinion). *J Bone Miner Metab* 35(1):1-5, 2017.
- 2) Okazaki, R. Ozono, K. Fukumoto, S.

Inoue, D. Yamauchi, M. Minagawa, M. Michigami, T. Takeuchi, Y. Matsumoto, T. Sugimoto, T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society. *Endocrin J* 64 (1) : 1-6, 2017

- 3) Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review). *Int J COPD* 11:637-648, 2016
  - 4) Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Review). *J Bone Metab* 23(3): 111-120, 2016
  - 5) Daisuke Inoue, Ryoichi Muraoka, Ryo Okazaki, Yoshiki Nishizawa and Toshitsugu Sugimoto. 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* 98(2): 114-122, 2016.
  - 6) ビタミンD欠乏・不足の判定指針 日本内分泌学会雑誌 93 suppl. March: p1-10, 2017
- ##### 2. 学会発表
- 1) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Okazaki

- R, Inoue D. Short-term smoking cessation improved bone formation in healthy male smokers. ECTS 2016 (Rome, Italy, May 14-17, 2016)
- 2) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is the strongest predictor of survival among bone turnover markers in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 2016 Annual Meeting (Atlanta, Georgia, USA 10/16-19/2016)
- 3) Ryo Okazaki. Vitamin D in Asia-Pacific: A Japanese Overview. Symposium 5: Vitamin D in Asia Pacific 1. 第3回アジア太平洋骨代謝学会議 (APBMR, 大阪、7/20/16) .
- 4) 田井 宣之、渡部 玲子、正木 宏明、天木 幹博、中村 文隆、平野 順子、岡崎 亮、井上 大輔. 冠動脈カテーテル検査施行患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる。第 89 回日本内分泌学会学術総会 (4/21-23/2016、京都)
- 5) 渡部玲子、田井宣之、正木 宏明、平野順子、岡崎亮、井上大輔 1型糖尿病 (T1DM) では若年発症と骨密度低下が、長期罹病と Trabecular Bone Score (TBS) が関連する。第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/19-5/21/2016、京都)
- 6) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮長期喫煙男性において禁煙は骨形成を促進する。第 34 回日本骨代謝学会学術総会 (7/20-23/2016、大阪)
- 7) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔冠動脈カテーテル患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる。第 18 回日本骨粗鬆症学会 (10/6-8/2016、仙台)
- 8) 古村健多、渡部玲子、田井宣之、平野順子、井上大輔、岡崎亮 保存的治療により改善を認めた成人低リン血症性骨軟化症. 第 26 回臨床内分泌 UPDATE (11/18-19/2016、さいたま市)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
該当なし
  2. 実用新案登録  
該当なし
  3. その他  
特記事項なし



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

A型インスリン受容体異常症及びその近縁疾患の治療実態調査と臨床病態解析

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（非A非B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。前年度までの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では小児の情報が不足していたため、小児を専門的に診療する施設に対して、実態調査を行った。調査の結果A型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）13例、Rabson-Mendenhall症候群8例、A型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例3例が報告された。また、B型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は1例報告された。診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に当たって、これらの症例について更なる詳細な情報の収集と分析が重要と考えられる。

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、一般に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型に分類されるが、受容体以後の情報伝達機構の異常などにより発症すると考えられている亜型（非A非B型）も存在する。また、A型の近縁の疾患として、インスリン受容体の遺伝子異常により高度なインスリン作用障害をきたし、特徴的な身体所見を呈するRabson-Mendenhall症候群が存在する。

「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などによると考えられている非A非B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。ま非A非B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A型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候群に関して、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、非A非B型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）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。本年度は小児を専門に診療する施設からの情報収集を行った。

## B. 研究方法

全国の 300 床以上の病床数を有する病院で小児科の診療が行われている施設に対して、2016 年 10 月下旬からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の診療実態に関する調査表を郵送し、2016 年 12 月 12 日までに回答を求めた。本調査は、小児内分泌学会の協力のもと実施した。

### （倫理面への配慮）

本調査はヘルシンキ宣言ならびに我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して神戸大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

## C. 研究結果

901 施設に調査表を送付し、549 施設から回答を得た。回答率は 61%であった。A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）13 例、Rabson-Mendenhall 症候群 8 例の報告があった。

A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）のうち、遺伝子検査で確認されているものは 7 例、遺伝子検査未施行例が 6 例であった。Rabson-Mendenhall 症候群のうち、遺伝子検査で確認されているものは 6 例であった。

臨床的に A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例が 3 例報告された。

各症例のインスリン抵抗性糖尿病の重症度は、食事・運動療法で経過を観察されている例から、治療不応性のために乳児期に

死亡した例まで、多様であった。

治療方法については、インスリン大量療法とメトホルミンの併用が多くみられたが、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に保険適応のある唯一の薬剤である IGF-I 製剤を使用している例も 3 例あり、その他、 $\alpha$  グルコシダーゼ阻害剤の使用例が 3 例、また、SGLT2 阻害剤の使用例が 1 例報告された。

B 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の報告は 1 例のみであった。

## D. 考察

昨年度までに、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（計 1036 名）対象として行った調査では、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）、Rabson-Mendenhall 症候群及びそれらの疑い例を含め、45 例の症例が報告されていたが、今回の小児領域での調査によって、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）、Rabson-Mendenhall 症候群及びそれらの疑い例が新たに 24 例報告された。これにより、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）とその近縁疾患については、過去 5 年間で約 70 例という全国での診療実態が明らかとなった。

成人向けの調査時より報告症例数が少なかったことを踏まえると、成人となって加療されているような A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、小児期には特に治療の必要性無く経過し、成人後、糖尿病が発症してくる可能性も示唆される。

また、今回の調査では A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）が疑われ遺

伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかった例 3 例が報告され、これらは非 A 非 B 型である可能性がある。ただ、非 A 非 B 型は脂肪萎縮性糖尿病と臨床病態が類似しているため、今後更に情報の収集を行い、非 A 非 B 型と診断可能かどうか明らかにする必要がある。

今回の検討で、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）及びその近縁疾患のインスリン抵抗性糖尿病の重症度や治療法は多様であることが、改めて確認された。

今診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に当たって、これらの症例について更なる詳細な情報の収集と分析が重要と考えられる。

#### E. 結論

成人対象、小児対象の全国診療実態調査を終え、A 型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関するわが国での診療実態が明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### 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

（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

#### 3. その他

特記事項なし

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、昨年度までに、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一次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。本年度はその詳細な解析を行うとともに、症例経験ありとの回答をいただいた専門医に対する二次アンケート調査を実施した。現在、二次アンケート調査については集計中であるが、中間解析として、80%弱の症例に低血糖発作が合併すること、80%以上の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められ、免疫抑制剤や血漿交換での治療が行われることが多いことなどが明らかとなった。さらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態が明らかにできるものとする。

#### A. 研究目的

肥満の際に起こるインスリン抵抗性とは異なり、インスリン受容体でのシグナル伝達不全でおこる糖尿病は、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型の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る。その結果、高血糖をきたし、膵β細胞からのインスリン分泌が亢進し、高インスリン血症となる。つまり、高インスリン血症にもかかわらず、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性が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合併する症例も報告されているが、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、および、随伴する免疫攪乱状態の改善により治療しようという仮説を提唱した (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、経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、治療法やその効果、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・検討を行うことを目的とする。

## B. 研究方法

これまでに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詳細な解析をさらに進めた。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ている。そこで本年度は、診療経験があるとの回答をいただいた症例 49 例について、その担

当医師に対し、経験症例についての詳細を尋ねる二次アンケート調査を実施した。質問内容は、患者の性別、発見年齢、発見時 HbA1c、発見時 IRI、現在の IRI、経過中の低血糖発作の有無、インスリン抗体の有無、他の自己免疫疾患の有無とある場合はその疾患、治療法とその効果、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、である。

(倫理面への配慮)

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。二次アンケート調査は送付・解析機関である岩手医科大学において、倫理審査を受け承認された。

## C. 研究結果

二次アンケート調査について、岩手医科大学において現在集計中である。これまでに 14 例の回答が寄せられ、その中間解析の結果、11 例 (78%) の症例に、経過中低血糖発作が合併すること、12 例 (86%) の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められることが明らかとなった。それぞれの自己免疫疾患の治療として、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤の治療が行われており、それぞれが B 型インスリン抵抗症に対してもある程度の効果を示していると考えられる。また、血漿交換での治療が行われ、奏功する場合もあることなどが明らかとなった。ヘリコバクター・ピロリの保菌を認めた症例も他に 2 例認めたが、この 2 例については除菌の効果は明らかではなかった。

## D. 考察

これらから、B型インスリン抵抗症は種々の自己免疫疾患に伴う免疫攪乱に伴う機序がその発症メカニズムとして想定され、これらへの随伴疾患としての要素が強いこと、さらに、その原疾患の治療（妊娠の場合は出産）が治療されることで、B型インスリン抵抗症自体が治療されうることが示唆される。

我々自身、2例のB型インスリン抵抗症について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考えられ、さらに、再度の追加的免疫攪乱により、再発しうるものであるとの仮説を提唱した。これまで得られた本調査の結果は、まさにこの仮説に合致するものと考えられる。

さらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、治療困難と考えられているB型インスリン抵抗症において、本邦での実態の解明や治療法の推奨などにつなげたいと考える。が明らかにできるものとする。ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やさらに症例を集積し、次年度には、その詳細な解析をまとめ、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態が明らかにできるものとする。

#### 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例についての二次アンケート調査を進め、14例において、詳細な臨床データの回答を得ている。中間解析では、これまで我々が提唱してきた発症機序やそれに基づく治療法に対して、支持する結果が得られている。次年度は、個別に連絡を行うなどにより、さらに症例を集積して、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態の解明につなげる。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### 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

（予定を含む。）

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

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

Wolfram 症候群

研究分担者 谷澤幸生 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献および日本人の疫学調査をもとに考察を加え、WFS1 遺伝子異常による疾患の多様性を明らかにすることを試みた。また、剖検例について、臍所見を詳細に検討した。

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異によって発症する病型は多様で、主要徴候の内、視神経萎縮のみ、あるいは、視神経萎縮と神経症状を合併する例が報告されている。また、優性遺伝するものも報告され、WFS-like syndrome とも呼ばれている。この病型では、糖尿病と視神経萎縮、聴力障害を合併することが多いが、典型的な Wolfram 症候群に比べて糖尿病は一般に軽症である。これらの「非定型例」が日本人にどのくらい存在するかは明らかでない。Wolfram 症候群（WFS1 遺伝子異常症）を適切に診断するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

#### A. 研究目的

Wolfram 症候群(WFS)は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外からは優性遺伝する例や、WFS1 遺伝子異常を持つが、典型的症候のうち糖尿病を欠くなど、「不全型」が報告され、WFS-like syndrome や WFS1-related disease などと呼ばれている。しかしながら、その実態や disease entity は定まっていないため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される不全型を含む患者で同意が得られたものに対する遺伝診断、国内外での文献検索により、WFS-like syndrome の概念と日本での頻度を明らかにする。このことにより、Wolfram 症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の精緻化をめざす。

また、Wolfram 症候群の主要徴候である糖尿病の病態をより明確にし、将来の治療法開発の基礎とするため、患者剖検臍の組織学的解析を行う。

#### B. 研究方法

臨床疫学的検討は、主に、文献調査と、既に行っている全国疫学調査のデータからの再分析により行った。患者剖検臍の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、臍ホルモン、各種転写因子に対する抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。

（倫理面への配慮）

研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に則り、山口大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得て実施した。

#### C. 研究結果

文献調査を行い、WFS1 遺伝子に変異が認められる非定型的 Wolfram 症候群および関連疾患を抽出した。劣性遺伝子、糖尿病と視神経萎縮という主要徴候を合併する非定型例以外に、劣性遺伝形式で視神経萎縮のみが認められる症例、糖尿病を欠くが、一部の神経症状を合併する症例が報告さ

れている。WFS1 遺伝子は、優性遺伝を示す非症候性の低音障害型難聴を来すことが知られているが、優性遺伝を示す Wolfram 症候群 (WFS-related syndrome) や糖尿病を合併しないが、視神経萎縮と感音性難聴が優性遺伝を示す例が報告されている。それらの変異、および特徴を表にまとめた。

遺伝子変異	遺伝様式	掲載誌	備考
<b>非症候性視神経萎縮 (劣性遺伝)</b>			
L402P		Ophthalmology 2016	non-syndromic
Pro724Leu	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
P504R	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
R558C		Ophthalmology 2016	non-syndromic
Val219Cys		Ophthalmology 2016	non-syndromic
sfs*28	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
R558H		Ophthalmology 2016	non-syndromic
<b>視神経萎縮 (劣性遺伝)</b>			
G702S		Clin Genet 2015	with neurogenic bladder
G702S	AR	Clin Genet 2015	with neurogenic bladder
<b>糖尿病</b>			
Trp314Arg	AD	Diabetes 2013	インスリン非依存、他の症候無し
<b>WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併)</b>			
His313	AD	Eur J Hum Genet	
<b>2005</b>			
E864K	AD	J Med Genet. 2006	OA, hearing impairment (SNHL), IGT
E864K	AD	Diabet Med. 2008	DM (インスリン非依存), SNHL, OA
Glu864Lys	AD	Clin Genet 2015	DM (インスリン非依存), late-onset), SNHL, OA
<b>WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併なし)</b>			
A684V	AD	Am J Med Genet 2011	Common, OA+SNHL, no diabetes
G780S	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
D797Y	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Clin Genet 2015	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmology	no diabetes



		2016	, 2家系
Y650H	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
Asn682Asp	AD	Ophthalmology	OA+SNHL, no diabetes
Thr321Met	AD	Clin Genet	OA+SNHL, neurological symptoms

臨床症状から Wolfram 症候群の典型例と考えられる 2 症例 (内、1 症例は遺伝子診断済み) の剖検臍を解析する機会を得ることができた。海外を含めて、剖検臍の解析の報告はほとんどなく、貴重な知見が得られることが期待できる。ともに HE 染色では、臍島は萎縮するが、構造は外分泌腺部分と判別可能で、また、インスリン抗体により陽性に染まる細胞は著減していた。この所見は既報の通りである。一方、グルカゴン染色では、1 例ではグルカゴン陽性細胞が増加していたが、他の 1 例ではグルカゴン細胞も含めて内分泌細胞が著減していた。グルカゴン陽性細胞が多く見られた症例のラ氏島では、ホルモン非産生の内分泌細胞 (クロモグラニン陽性) は多数残存していた。

#### D. 考察

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異により、非症候性の視神経萎縮や、視神経萎縮と神経症状のみを発症する患者が報告されている。劣性遺伝し、原因となる変異のほとんどはミスセンス変異である。なぜ、他の主要徴候を伴わないのか、不明であるが、WFS1 蛋白質の機能や局在、変異の種類との関連は興味深いテーマである。

興味深いことに、優性遺伝を示すいわゆる WFS-like syndrome では、糖尿病が比較的軽症 (インスリン非依存、成人発症) か、または糖尿病が見られない例もあることは典型的な WFS では糖尿病は多くの場合インスリン依存または、重度のインスリン分泌不全を示すことと対照的で興味深い。診断時に、若年発症、インスリン依存を必須の項目とするとこれらの症例は診断し得ない。

我々の疫学調査では、臨床的に Wolfram 症候群と診断されるものの、片方の対立遺伝子にのみ変異が同定された例が 2 症例あった。ほとんどの家系で十分な家系調査が行えていないが、少なくともこれらの患者家族に Wolfram 症候群を発症したものはなく、優性遺伝の証拠はない。1 例はフレームシフトを伴う欠失変異であり、もう 1 例は C 端近くのミスセンス変異 (E809K) であるが、この症例は糖尿病、視神経萎縮を比較的若年で発症しており、症候は典型例に近い。海外でも WFS1 遺伝子変異を持つ WFS-related disease の頻度はさほど高くなく、また、視神経萎縮を持つ患者の WFS1 遺伝子変異の解析から同定されたものが多いため、糖尿病と視神経萎縮をミニマムな診断基準としてスクリーニングすると、見つかりにくいことが想像される。

日本人における WFS1-related disease の頻度や徴候、予後については、さらなる検討必要である。

組織学的解析について、最近、糖尿病における膵β細胞不全の機序として、β細胞の脱分化や再分化（形質転換）が注目されている。我々は、Wolfram 症候群のモデルマウスでもそれを示唆する知見を得ており、患者での膵所見と一部一致するところがあり、興味深い。アポトーシスで細胞が減少すること以外に、脱分化や形質転換も関与するならば、それを標的にした新たな治療の可能性があり、ヒトでの病理学的検討も進めてゆきたい。

#### E. 結論

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異により、多彩な症状が単独、または多様な組み合わせで発症する。優性遺伝する形質をもたらす変異もあり、WFS-like syndrome とも呼ばれるが、日本での頻度は未だ明らかでない。このような疾患スペクトルを明らかにするには、古典的な診断基準で臨床診断される患者のみでなく、主要徴候の一部分を持つ患者で広く WFS1 の変異解析を行う必要がある。Wolfram 症候群を WFS1 遺伝子変異によって引き起こされる関連疾患を含めて適切に診断するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 田部勝也、谷澤幸生 少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析

Diabetes Frontier 27(3): 466-471. 2016.

##### 2. 学会発表

- 1) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Kondo M., Tanizawa Y. Beta-cell Dedifferentiation Plays a Central Role in Beta-Cell Failure in a Model of Wolfram Syndrome. 76th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Abstract P282), June 10 - 14, 2016, New Orleans, LA, USA.
- 2) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Tanizawa Y. Wfs1-Deficiency Causes Beta-Cell Dedifferentiation Associated with Enhanced ER Stress and Oxidative Stress, Independently of Hyperglycemia. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction, Hong Kong, China. November 21-22, 2016
- 3) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、近藤学、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損マウスにおける膵β細胞脱分化とその意義の解明 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、京都市、平成 28 年 5 月 19 - 21 日
- 4) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損によるβ細胞機能障害とインクレチンの効果に関する研究に関する研究助成 第 5 回 Front Runner of Future Diabetes Research 研究発表会、東京、平成 28 年 7 月 23 日、24 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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

脂肪萎縮症に関する調査研究

研究分担者 海老原健 自治医科大学 准教授

研究要旨：日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が着手された。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症の診断」についても作成予定である。わが国と海外とでは原因遺伝子の分布やレプチン治療の適応範囲が異なり、わが国の実態に即した「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

脂肪萎縮症の原因は遺伝子異常や自己免疫異常など様々であり脂肪組織の障害部位、程度も様々である。また、症例数に関する直接的な統計データはなく、診断基準も存在しない。本研究では疫学調査やレジストリの整備によりわが国の実態を把握し、わが国に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの策定を目指す

#### B. 研究方法

##### 1. 脂肪萎縮症の実態調査、レジストリ

脂肪萎縮症の症例数についてはこれまでに直接的な統計データがない。2013年に脂肪萎縮症の治療薬としてメトレプチンが承認され、全例調査が実施されている。2015年には指定難病となり、医療費助成のための申請、登録がなされている。これらの制度と連携し、脂肪萎縮症レジストリを立ち上げ、治療経過のモニタリングや継続的なデータ収集を行う。

##### 2. 先天性症例に対する原因遺伝子の調査

先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子が相次いで報告されている。上記調査で見出された先天性症例を対象に原因遺伝子の検索を行う。

##### 3. 病型分類ならびに診断基準の策定

従来の病型分類を上記調査により得られたわが国での実情に基づき再構築し、それぞれの病型分類に応じた診断基準・診療ガイドラインを策定する。

（倫理面への配慮）

健常者あるいは患者を対象とした研究は該当施設の倫理委員会の承認のもと、個人情報機密保持と人権の尊重を最優先とし、十分な説明を行った上でインフォームドコンセントを取得し得た場合にのみ実施する。

#### C. 研究結果

日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が着手された。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症の診断」についても作成予定である。疫学研究については脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充治療の市販後全例調査（塩野義製薬）と連携して解析を行っている。また新たに先天性症例が見出された場合には遺伝子変異検索を実施している。

#### D. 考察

遺伝子変異解析の結果により海外とわが国の原因遺伝子の症例数分布に違いのあることが明らかになってきた。また、レプチン治療についてわが国では全身性、部分性問わず適応が認められているが、米国では現在のところ全身性にしか認められていない。これまでに米国を中心に「脂肪萎縮症の分類」が提唱されているが、わが国独自の「脂肪萎縮症の分類」を含めた「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が必要であると考えられた。

#### E. 結論

わが国の実態に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインを策定することが重要である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Gumbilal V, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Ebihara C, Zhao M, Yamamoto Y, Mashimo T, Hosoda K, Serikawa T, Nakao K. Fat mass reduction with adipocyte hypertrophy and insulin resistance in heterozygous PPAR $\gamma$  mutant rats. *Diabetes*. 65: 2954-2965, 2016.
- 2) Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, Ebihara K, Tanaka T, Hosoda K, Takahashi K, Asaka I, Inagaki N, Nakao K. Impaired adipogenic capacity in induced

pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations. *Metabolism*. 65: 543-556, 2016.

##### 2. 学会発表

- 1) 後天性全身性脂肪萎縮症における悪性リンパ腫とレプチン治療、日本糖尿病学会、京都、平成 28 年 5 月 19 日～21 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

該当なし

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

## IV.研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症 (Refetoff症候群)	成瀬光栄	下垂体疾患診療マニュアル改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	179
廣松雄治	バセドウ病眼症	杉谷 巖	甲状腺疾患診療実践マニュアル第4版	文光堂	東京	2016	57-64
廣松雄治	甲状腺眼症 (Basedow病眼症)	日本甲状腺学会	甲状腺専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2016	250-5
橋本貢士	非甲状腺疾患 (non-thyroidal illness:NTI), 低T3症候群	日本甲状腺学会	甲状腺専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2016	312-316
石井角保、山田正信	SITSH (TSH不適切分泌症候群)	成瀬光栄	内分泌代謝専門医ガイドブック 第4版	診断と治療社	東京	2016	200-202
杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社	東京	2016	218-220
山内美香、杉本利嗣	その他の副甲状腺機能亢進症 (家族性副甲状腺機能亢進症)	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社	東京	2016	221-224
杉本利嗣	二次性副甲状腺機能亢進症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社出版	東京	2016	233-236
海老原健	脂肪萎縮症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改定第4版	診断と治療社	東京	2016	439-441
廣松雄治	甲状腺機能亢進症 (甲状腺クリーゼを含む)	福井次矢、高木 誠、小室一誠	今日の治療指針2017年版	医学書院	東京	2017	740-743
廣松雄治	甲状腺機能異常症	泉 孝英	今日の診療のためにガイドライン外来診療2017	日経メディカル開発	東京	2017	206-215

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isozaki O, Sato h T, Wakino S, Suzuki A, Iburim T, Tsuboi K, K anamoto N, Otan i H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T	Treatment and manage ment of thyroid storm	Clin Endocri nol	84(6)	912-8	2016
Satoh T, Isozak i O, Suzuki A, Wakino S, Iburim T, Tsuboi K, K anamoto N, Otan i H, Furukawa Y, Teramukai S, A kamizu T	2016 Guidelines for the management of th yroid storm from The Japan Thyroid Assoc iation and Japan End ocrine Society (Firs t edition)	Endocr J.	63(12)	1025-1064	2016
Munns CF, Shaw N, Kiely M, Spe cker BL, Thache r TD, Ozono K, Michigami T, Tik osano D, Mughal M.Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMe glio Linda A, A tapattu N, Cass inelli H, Braeg ger C, Pettifor JM, Seth A, Id ris HW, Bhatia V, Fu J, Goldbe rg G, Sävendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyp pönen E, Oduwol e A, Frew E, Ag uiar M, Tulchin sky T, Butler G, Högler W.	Global Consensus Rec ommendations on Prev ention and Managem ent of Nutritional Ric kets.	J Clin Endoc rinol Metab	85	83-106	2016
Gumbilai V, Ebi hara K, Aizawa- Abe M et al.	Fat Mass Reduction W ith Adipocyte Hypert rophy and Insulin Re sistance in Heterozy gous PPAR $\gamma$ Mutant R ats	Diabetes	65(10)	2954-2965	2016
Sapkota S, Hori guchi K, Tosaka M, Yamada S, Ya mada M	Whole-Exome Sequenci ng Study of Thyrotro pin-Secreting Pituit ary Adenomas.	J Clin Endoc rinol Metab	102(2)	566-575	2017



Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamaguchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T	Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan - proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion].	Endocr J.	64(1)	1-6	2017
Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamaguchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T	Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan: proposal by an expert panel supported by the Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research and the Japan Endocrine Society [Opinion].	J Bone Miner Metab.	35(1)	1-5	2017
Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Isikawa N, Maruyama R, Sugimoto T	Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Multicentric Castleman's Disease.	J Bone Miner Metab	35(1)	122-125	2017
赤水尚史	【内分泌・代謝疾患の救急～初期対応のポイント～】甲状腺クリーゼ	日本内科学会雑誌	105(4)	653-657	2016
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症	最新医学	71	1920-1924	2016
江口洋幸、他	甲状腺眼症に対するステロイド・パルス療法と肝障害	日本甲状腺学会雑誌	7(2)	10-5	2016
大藪恵一	くる病・骨軟化症	診断と治療	104	1321-1325	2016
大藪恵一	くる病とビタミンDサプリメント	チャイルドヘルス	20	25-29	2016
大藪恵一	ビタミンD欠乏症	SRL宝函	37	35-37	2016
山内美香	実地医家が知っておくべき内分泌疾患：原発性副甲状腺機能亢進症	Medical Practice	33(11)	1729-1733	2016

	-尿路結石と骨粗鬆症に隠れている-				
田部勝也、谷澤幸生	少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析 (2) Wolfram症候群と糖尿病	Diabetes Frontier	27(3)	466-471	2016
海老原健	脂肪萎縮症の現状とその対応	新薬と臨床	65	736-739	2016
廣松雄治	甲状腺眼症 (Basedow病眼症) の病因と診療指針—眼症診療の手引き	医学のあゆみ	260(9)	723-8	2017
橋本貢士	TSH測定に関する問題点と潜在性甲状腺機能低下症	医学のあゆみ	260(9)	735-740	2017
赤水尚史	甲状腺研究・臨床の新しい展開 甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの樹立	医学のあゆみ	260(9)	841-846	2017