

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 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 30 年 5 月

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、最終年度の成果のまとめをするに至りました。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）、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げてきました。これまでに、『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』、『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。本年度は、さらに、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』の改定を行ない、『甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き』、『インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案』を策定、公表いたしました。

ここに、平成 29 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 30 年 5 月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

目次

I. 序文

II. 平成 29 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 29 年度分担研究報告書

1. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成と多施設前向きレジストリー研究
和歌山県立医科大学 古川安志、有安宏之、赤水尚史…19
2. 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発
愛媛大学 三宅吉博…23
3. 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…26
4. 甲状腺ホルモン不応症の診断指針の作成
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 山田正信…28
5. 低カルシウム血症性疾患、低リン血症性くる病の検討
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大藪恵一、窪田拓生…31
6. ビタミン D 抵抗性くる病の病態に関する検討
徳島大学先端酵素学研究所 福本誠二…34
7. 潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討
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…36
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…40
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…45
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…48
11. Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究
山口大学大学院医学研究科 谷澤幸雄…53
12. 脂肪萎縮症に関する調査研究
自治医科大学 海老原健…57

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。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、副甲状腺部会では(5)偽性副甲状腺機能低下症、(6)くる病・骨軟化症、(7)低Ca血症性疾患、(8)ビタミンD欠乏・不足症、糖尿病部会では、(9)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）、(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(11)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げてきた。これまでに、『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』、『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、公表した。本年度は、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』の改定を行ない、『甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き』、『インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案』を策定、公表した。また、甲状腺部会で取り扱う調査研究課題に、『甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発』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。上記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る。

研究分担者

1. 海老原健

自治医科大学 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

島根大学医学部内科学講座 内科学第一
教授

7. 谷澤幸雄

山口大学大学院医学研究科 教授

8. 廣松雄治

久留米大学医学部医療センター 教授

9. 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

10. 三宅吉博

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医
学 教授

11. 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、について、副甲状腺部会では、(5)偽性副甲状腺機能低下症、(6)くる病・骨軟化症、(7)低Ca血症性疾患、(8)ビタミンD欠乏・不足症 について、糖尿病部会では、(9)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）、(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(11)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) 偽性副甲状腺機能低下症
- 6) くる病・骨軟化症
- 7) 低Ca血症性疾患
- 8) ビタミンD欠乏・不足症
- 9) 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）
- 10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患
- 11) 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

甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを迅速に活用できるよう刊行版に加えて、簡易版を作成し学会ホームページに掲載した。このガイドラインを利用した多施設前向きレジストリー研究を開始し、現在データを蓄積中である。データ管理システムには、愛媛大学大学院医学系研究科内に設置した

データ集積管理システム REDCap を利用し、内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡期間は診断時から 6 カ月時まで、研究期間は 2 年で 500 例を目標症例数としている。

(2) 悪性眼球突出症

日本甲状腺学会のホームページ上に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」を公開した

(<http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf>)。現在、「甲状腺眼症診療の手引き」の刊行を準備している。また、新しい TSAb 測定法の有用性について、日本甲状腺学会や国際甲状腺学会にて報告した。喫煙が眼症の重症度と関連するリスク因子であることを論文にまとめた。

(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った。在院死亡率 29.5% と致死性疾患であることや、死亡関連因子が明らかとなった。

(4) 甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引きを作成し、日本甲状腺学会のホームページ上に公表した。レジストリー作成に向けて生物統計学者と共同でシステム構築を開始した。治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献収集を終了した。

(5) 偽性副甲状腺機能低下症

診断基準改定に向けて、「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究」を疫学的方法により抽出された 2000 施設を対象にアンケートを送付し、回収を行っている。

(6) くる病・骨軟化症

小児期に低カルシウム血症、低リン血症、くる病所見を示した成人患者にビタミン D 受容体不活性型変異を見いだした。それらの症例では、経口カルシウム製剤のみで二次性副甲状腺機能亢進症や骨代謝回転の亢進が改善することがわかった。

(7) 低 Ca 血症性疾患

副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏などを含めた低 Ca 血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態について検討を行った。閉経後女性において、Ca 値と PTH 値で 4 群に分けた検討で、高 Ca 高 PTH 群では骨代謝マーカーの高値、運動機能の低下を認めたが、低 Ca 低 PTH 群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。

(8) ビタミン D 欠乏・不足症

わが国では、2016 年 8 月にビタミン D 充足度の指標である血清 25(OH)D 濃度測定が保険収載された。現在、ビタミン D 欠乏・不足症を規定する血清 25(OH)D 濃度のデータの集積を進めている。本年度は、ビタミン D 欠乏と骨粗鬆症治療薬反応性について新たな検討をおこなったところ、リセドネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発生で定義した治療低反応と血清 25(OH)D 濃度 16 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏が、骨代謝マーカー反応性とは独立に関連することが明らかになった。

(9) 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）

前年度までに行ったインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A 型及び亜型の治療実態の把握のための全国診療実態調査（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 1036 人を対象）の結果や、

小児科分野での包括的な診療実態調査の結果を基に、

以下のようなインスリン受容体異常症の診断基準案及び重症度分類案を作成した。

- A. **主要症候**：肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症（空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{U/ml}$ 以上）
- B. **参考所見**：以下のような身体所見を伴う場合がある。1. 黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など、Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など。
- C. **鑑別診断**：脂肪萎縮性糖尿病
- D. **遺伝学的検査**：インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

Probable：A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

軽症：インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。

中等症：糖尿病の薬物治療の必要があるもの。

重症：糖尿病の治療に 50 単位/日以上インスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のた

めの研究」により調査した症例の再検討及び、その後、遺伝子検査の依頼等により蓄積された症例の解析により、診断基準改定に関する要否の確認を行った。同時に、引き続き Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献を含めた文献調査を行い、日本人の疫学調査の結果と合わせて考察を加え、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。

典型的な Wolfram 症候群例では、今回新たに遺伝子解析を行った患者を含めて疾患発症年齢は 1 才未満から最高齢で 29 才と幅広い。そのため、現行診断基準である 30 歳未満での糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する診断基準からの改定は現時点では必要ないと判断した。現在、診断基準案を学会のシンポジウムでも公表し、意見を求めている。

(11) 脂肪萎縮症

日本内分泌学会における重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案 (ver. 1.0) を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」や「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。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。本年度は T 細胞リンパ腫に伴う後天性全身性脂肪萎縮症を新しい疾患概念として提唱した。

D. 考察

(1) 甲状腺中毒性クリーゼ

診療ガイドラインの有効性を検証するとともに、レジストリー研究の解析結果や最

新研究論文を基にして、より精度の高い診療ガイドラインへ改訂を行う必要があると考えられた。

(2) 悪性眼球突出症

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」の改訂を行った。眼症の病態を適切に評価し、その病態に応じた診断・治療指針であり、眼症の診療に寄与するものと期待される。

(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。

(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、重症度分類、遺伝子診断の手引き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。今後、治療ガイドラインおよびレジストリーの策定が必要である。

(5) 偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究を実施しており、その結果を待って診断基準の策定が期待される。

(6) くる病・骨軟化症

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成や血清 25(OH)D 測定の保険適用により、くる病・骨軟化症診療の質が上昇している可能性がある。今後は、FGF23 測定の保険適用が望まれる。低リン血症におけるビタミンD抵抗性の機序を明らかにする必要がある。

(7) 低 Ca 血症性疾患

副甲状腺機能低下症で明らかな低 Ca 血症

例については治療が必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下のレベルにおいて治療を要するか否かについては明らかとなっていない。大規模なコホート研究を用いた検討で、潜在性副甲状腺機能低下の割合は 1.1～1.9%とされる(Cusano NE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013)。これらを治療対象とする必要があるかを明らかにすることは治療指針作成にあたり重要である。

閉経後女性において、低 Ca 低 PTH 群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかったことから、潜在性副甲状腺機能低下については、治療介入を要しないと考えられる。

(8) ビタミンD欠乏・不足症

ビタミンD不足・欠乏がビスホスホネートをはじめとする骨粗鬆症治療薬に対する低反応と関連することは諸外国でも多数報告されている。その原因としては、ビタミンD不足・欠乏による続発性副甲状腺機能亢進症が、ビスホスホネートによる骨代謝回転抑制を損ねる可能性が考えられてきた。今回の検討においては副甲状腺ホルモンのデータがなく、詳細な検討は不可能であったが、治療開始6ヶ月後の骨代謝マーカー反応性とは独立にビタミンD欠乏が治療低反応と関連したことは、ビタミンD欠乏による石灰化障害など別の機序の関与が想定された。

(9) 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）

20年以上に亘って、全国的な実態調査が行われていなかったインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関して、成人及び小児を対象に包括的な調査が実施され、新たな診断基準案や重症度分類案が作成さ

れたことの意義は大きい。本症はその疾患の性質から、指定難病とされるべき疾患であるが、指定難病認定のために重要な情報が収集されたと考えられる。

(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

現時点においては我が国での診断基準の改定の必要はないと考えられる。しかしながら、Wolfram 症候群自体の疾患多様性がみとめられることから、今後、遺伝子診断や、臨床徴候に基づいてさらに亜分類が必要になる可能性がある。その際には診断基準の改定が必要になるが、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。

(11) 脂肪萎縮症

2016 年米国において多学会共同診療ガイドラインである The Diagnosis and Management of Lipodystrophic Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline が J Clin Endocrinol Metab 誌に発表された。海外のガイドラインとの整合性を考慮しながらもわが国の現状に即した診療ガイドラインの作成が必要である。

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、「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」の改定を行った。また、「甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き」、「インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案」を策定、公表し

た。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. Thyroid. 28(1):32-40, 2018
- 2) Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. Intern Med. 56(10):1169-1173, 2017
- 3) Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K. Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease. CEN Case Rep. 6(1):29-35. 2017.
- 4) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. Clinical Pediatric Endocrinology. 26(3): 177-182. 2017.
- 5) Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Changes in bone metabolic parameters following oral calcium

- supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. *Endocr J* 64(6): 589-596, 2017
- 6) Watanabe R, Tai N, Hirano N, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int* 29(3):615-623, 2018.
 - 7) Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D. Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 29(3): 625-633, 2018.
 - 8) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. *J Diabetes Investig.* 2018 Feb 24. [Epub ahead of print]
 - 9) Kondo M, Katsuya Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome. Submitted.
 - 10) Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, Ebihara K, Noguchi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K. Neuronal cells derived from human induced pluripotent stem cells as a functional tool of melanocortin system. *Neuropeptides.* 65: 10-20, 2017.
 - 11) Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aizawa-Abe M, Ebihara K, Itoh N, Kawada T. The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem.* 292: 9175-9190, 2017.
 - 12) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田健太郎、児玉良太郎、手島靖夫、廣松雄治：喫煙とバセドウ病眼症の関連、日本内科学会雑誌、80 (1) : 13-21、2018.
 - 13) 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症の発症機構から診断アルゴリズム、TR α 異常まで. *最新医学* 2017; 72:1418-23
 - 14) 山内美香:原発性副甲状腺機能亢進症と骨代謝異常、整形・災害外科 60(13): 1571-1577. 2017
 - 15) 山内美香、杉本利嗣:ビタミンDと代謝性疾患、*Clinical Calcium* 27(11): 1561-1569. 2017
 - 16) 宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一:ビタミンD欠乏性骨軟化症の病態、症状、および血清 25(OH) ビタミン D

- 測定の意義と測定タイミング、
Clinical Calcium 27(10): 1464-1474.
2017
- 17) 野津雅和、山内美香、杉本利嗣: 尿路結石+高 Ca 血症、総合診療 27(8): 1065-1067. 2017
- 18) 山内美香、杉本利嗣: 副甲状腺機能低下症の診断と治療、新薬と臨床 66(7): 953-957. 2017
- 19) 山内美香、杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態、Clinical Calcium 27(4): 507-514. 2017
- 20) 山内美香: 副甲状腺ホルモン(PTH)、ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、26-7、メディカルビュー社、東京、2017
- 21) 山内美香: 原発性副甲状腺機能亢進症ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、91-3、メディカルビュー社、東京、2017
- 22) 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
- 23) 杉本利嗣: 二次性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
- 24) 山内美香、杉本利嗣: くる病・骨軟化症、内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
- 25) 渡部玲子、岡崎亮. 糖代謝異常におけるビタミン D 欠乏の関与. 内分泌・糖尿病・代謝内科 45(1):28-32, 2017
- 26) 岡崎亮. ビタミン D 不足・欠乏. Clinical Calcium 27(11):1601-1608, 2017
- 27) 岡崎亮. 代謝 ビタミン D 不足・欠乏の診断 血清 25(OH)D 測定の意義. 医学のあゆみ 263(13):1088-1092, 2017
- 28) 岡崎亮. 25 水酸化ビタミン D 測定の意義. Modern Media 63(3):47-50, 2017
- 29) 岡崎亮. ビタミン D 作用不全の運動器障害. 整形・災害外科 60(13): 1593-1597, 2017
- 30) 渡部玲子, 田井宣之, 平野順子, 井上大輔, 岡崎亮. 糖尿病コントロールと骨密度および骨質との関連についての横断的・縦断的観察研究. 日本骨粗鬆症学会雑誌 3(3):313-314, 2017
- 31) 椎木幾久子、田部勝也、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病、9(7) 36-44 2017
- 32) 田部勝也、松永仁恵、椎木幾久子、谷澤幸生 Wolfram 症候群の臨床像と遺伝的特徴 月刊糖尿病、9(8) 45-53 2017
2. 学会発表
- 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T.: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Denver, September 8-11, 2017
- 2) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Obesity contributes to low trabecular bone score (TBS) in type 2 diabetes. 5th Meeting of the Asian Federation of

- Osteoporosis Societies (AFOS).
(Kuala Lumpur, Malaysia, 10/6-8/2017)
- 3) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. ASBMR 2017 Annual Meeting (Denver, Colorado, USA 9/8-11/2017)
 - 4) K Ebihara, A Murakami, Y Kasuya, C Ebihara, M Isoda, S Ishibashi: Efficacy of leptin therapy in a patient with acquired generalized lipodystrophy whose etiology might be common for T-cell lymphoma、ENDO2018、米国シカゴ、2018年3月17～20日
 - 5) 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例。第27回臨床内分泌代謝 Update。神戸国際会議場。2017年11月24～25日。
 - 6) 赤水尚史：甲状腺臨床における最近の進歩と課題。第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会。大阪市立大学医学部（大阪市）。2017年11月4日。
 - 7) 脇野 修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈：Minds に基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成。第60回日本甲状腺学会学術集会。別府国際コンベンションセンター（別府市）。2017年10月5～7日。
 - 8) 西 理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、船橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：前縦隔腫瘍と sIL-2R 高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の1例。第60回日本甲状腺学会学術集会。別府国際コンベンションセンター（別府市）。2017年10月5～7日。
 - 9) 栗本千晶、太田敬之、船橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島 健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例。第60回日本甲状腺学会学術集会。別府国際コンベンションセンター（別府市）。2017年10月5～7日。
 - 10) 古川安志、赤水尚史：甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施。第90回日本内分泌学会学術総会。ロームシアター、みやこめっせ（京都市）。2017年4月20～22日。
 - 11) 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史：変異 TSH 受容体ペプチドによるバセドウ病の高原特異的治療。第90回日本内分泌学会学術総会。ロームシアター、みやこめっせ（京都市）。2017年4月20～22日。
 - 12) 稲垣優子、竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西 理宏、赤水尚史：女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過

- に及ぼす影響. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 13) 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: バセドウ病を合併した 22q11.2 欠失症候群の 2 例に関する考察. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 14) 竹島 健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: バセドウ病 (GD) 治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴った IgG4 甲状腺炎疑いの 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 15) 山西一輝、西 理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島 健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史: 甲状腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R 高値が改善したバセドウ病の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 16) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣島知直、井上 元、稲葉秀文、赤水尚史: 妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 17) 舩橋友美、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗 TSH 受容体抗体測定法の検討. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 18) 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷 健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史: コントロール不良の Basedow 病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 19) 廣松雄治: 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、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017 年 10 月 5-7 日
- 20) 廣松雄治: 甲状腺眼症の診療ガイドライン update、第 90 回日本内分泌学会学術総会、京都、2017 年 4 月 20-22 日
- 21) 山田正信: 甲状腺専門医の診る潜在性甲状腺機能低下症、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 22) 山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成の進捗状況、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 23) 堀口和彦、山田正信ら: Whole-exome sequencing study of thyrotropin-producing pituitary

- adenomas、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 24) 高見澤哲也、山田正信ら：甲状腺ホルモン受容体による TRH および TSH β 遺伝子プロモーターの T3 非依存性転写活性化は TBLIX により増強される、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 25) 岡村孝志、山田正信ら：視床下部、下垂体、甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構の解明、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 26) 石井角保、山田正信ら：出産後甲状腺炎に引き続きバセドウ病を発症した一例、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 27) 吉岡誠之、山田正信ら：バセドウ病眼症に対するステロイドパルス療法後に部分的縮小を認めた脛骨前粘液水腫の 1 例、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 28) 錦戸彩加、山田正信ら：当院で経験した免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した 6 例の臨床的特徴、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 29) 佐藤哲郎、山田正信ら：視床下部 TRH 遺伝子転写調節における概日リズム制御核内受容体 Rev-Erb α および ROR α の役割に関する研究、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日
- 30) 佐藤哲郎、山田正信ら：転写共役因子異常と甲状腺疾患、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 31) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 32) 松本俊一、山田正信ら：コアクチベーター SRC1 による下垂体 Tshb 遺伝子発現制御機構の解析、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 33) 蓬臺優一、山田正信ら：Basedow 病に甲状腺ホルモン不応症を合併し、さらに TSH 産生腫瘍の合併も疑われ治療に難渋する 1 例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 34) 登丸琢也、山田正信ら：多発転移を伴う精巣原発絨毛癌による高 hCG 血症が原因と考えられた甲状腺機能亢進症の 1 例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 35) 吉岡誠之、山田正信ら：免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した 5 例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日
- 36) 杉本利嗣：シンポジウム テリパラチド、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20~22 日
- 37) 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・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20~22 日
- 38) 山内美香：ビタミン D 不足・欠乏 Update、第 60 回日本甲状腺学会学術集会（別府）2017 年 10 月 6 日
- 39) 山内美香：シンポジウム：ビタミン D

- 欠乏に関するコンセンサスと残された課題；ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態、第 35 回日本骨代謝学会（福岡）2017 年 7 月 28 日
- 40) 山本昌弘、守田美和、山内美香、杉本利嗣：2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する。第 60 回日本糖尿病学会年次学会、名古屋、2017 年 5 月 18～20 日
- 41) 山内美香：教育講演 15 副甲状腺・骨代謝；FGF23 とリン代謝、第 90 回日本内分泌学会学会（京都）2017 年 4 月 22 日
- 42) 山内美香：シンポジウム 5：カルシウム・骨代謝調節因子（の今昔）；骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝、第 90 回日本内分泌学会学会（京都）2017 年 4 月 20 日
- 43) 間宮悠、田井宣之、渡部玲子、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮。チロシンキナーゼ阻害薬による薬剤性副甲状腺機能亢進症の 1 例。第 27 回臨床内分泌 UPDATE（11/24-25, 2017、神戸）
- 44) 岡崎亮。内分泌診療における血中 25 (OH) D 測定の意義。第 27 回臨床内分泌 UPDATE（11/24-25, 2017、神戸）
- 45) 岡崎亮。骨粗鬆症診療における血中 25 (OH) D 測定の意義。第 19 回日本骨粗鬆症学会（10/20-22, 2017、大阪）
- 46) 岡崎亮。シンポジウム 5 骨粗鬆症の薬物療法 Update 活性型ビタミン D。第 19 回日本骨粗鬆症学会（10/20-22, 2017、大阪）
- 47) 岡崎亮。学会合同シンポジウム 7 ビタミン D 欠乏に関するコンセンサスと残された課題。骨ミネラル代謝異常症以外の病態におけるビタミン D 欠乏の意義。第 35 回日本骨代謝学会学会（7/27-29, 2017、福岡）
- 48) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮。2 型糖尿病男性における骨代謝異常の横断的検討。第 35 回日本骨代謝学会学会（7/27-29, 2017、福岡）
- 49) 岡崎亮。シンポジウム 2 ジェネリストにも分かりやすい骨粗鬆症の基礎知識 骨粗鬆症の診断と治療薬の選択。第 30 回日本臨床整形外科学会学会（7/16-17, 2017、東京）
- 50) 岡崎亮。シンポジウム 7「生活習慣病に伴う骨粗鬆症の病態」COPD の骨粗鬆症。第 37 回日本骨形態計測学会（6/22-24, 2017、大阪）
- 51) 岡崎亮。シンポジウム 6「生活習慣病の合併症「続発性骨粗鬆症」を改めて考える、呼吸器疾患による酸化ストレスと骨粗鬆症。第 17 回日本抗加齢医学会総会（6/2-4, 2017、東京）
- 52) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮。長期喫煙男性において短期禁煙はスクレロステイン低下および PTH の上昇をもたらす、骨形成を回復させる。第 90 回日本内分泌学会学会（4/20-22/2017、京都）
- 53) 片桐秀樹、石垣泰、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、赤水尚史、小川渉。本邦におけるインスリン抵抗症の実態。第 27 回臨床内分泌代謝 Update, 神戸, 2017 年 11 月 25 日
- 54) 依藤亨、門脇弘子、廣田勇士、小川渉、片桐秀樹、石垣泰、赤水尚史。本邦における小児インスリン抵抗症の実態調査。第 59 回日本先天代謝異常学会学会、川越, 2017 年 10 月 12 日

- 55) 田部勝也、谷澤幸生 : Update7 糖尿病
Wolfram 症候群の臨床像と糖尿病、第
27 回臨床内分泌糖尿病 Update、神戸市
、平成 29 年 11 月 24, 25 日
- 56) 海老原健、脂肪萎縮症～知っておくべ
き診断のポイント～、第 27 回臨床内分
泌代謝 Update、神戸、平成 29 年 11 月
24、25 日
- 57) 海老原健、村上明子、粕谷夕香、高橋
学、海老原千尋、倉科智行、岡田修和
、安藤明彦、永島秀一、岡田健太、石
橋俊 : 血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ
腫に併発した後天性全身性脂肪萎縮症
の一例、第 38 日本肥満学会、大阪、平
成 29 年 10 月 7、8 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

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

甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成と多施設前向きレジストリー研究

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：甲状腺クリーゼの予後改善を目的として、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策定した。本年度はその日本語版を刊行し、簡易版を学会ホームページにて公表した。本ガイドラインは本邦の関連学会のみならず米国甲状腺学会、欧州甲状腺学会からも公式に承認を得た。また、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出のために、多施設前向きレジストリー研究を計画し開始した。

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。我々はこれまでに、甲状腺クリーゼの診断、治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを策定し英文誌にて公表した。

この診療ガイドラインのさらなる普及、ひいては予後改善を目的として、日本語版および簡易版を公表することとした。また甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出を目的として、多施設前向きレジストリー研究を行うこととした。

B. 研究方法

本研究は日本内分泌学会(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)との共同で行った。

以前に我々が行った全国疫学調査や英文誌に掲載したガイドラインの内容を基に、研究協力者間で議論を重ねて日本語版および簡易版を作成した。

多施設前向きレジストリー研究に関しては、疫学班とも議論し以下のように研究計画を立案した。データ管理システムとして愛媛大学大学院医学系研究科内に設置したデータ集積管理システムであるREDCapを利用することとした。内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡期間は診断時から6カ月時まで、研究期間は2年で500例を目標症例数とした。登録内容は以前に我々が行った全国疫学調査との整合性も加味して、性別、年齢、発症時期、既往歴、合併症、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況、転帰等の既存情報を収集することとした。

統計解析の手法として、多変量ロジステ

ック回帰分析を用い、補正オッズ比を算出する予定である。

(倫理面への配慮)

多施設前向きレジストリー研究については、疫学研究に関する倫理指針に従って研究を開始した。中核施設である本学および愛媛大学において倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

2つの章からなる日本語版診療ガイドラインを作成し刊行した。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。ICU入室基準や予後評価、また診療全体を包括化したアルゴリズムを示した。また、忙しい日常臨床の現場で本ガイドラインを迅速に活用できるよう簡易版も作成し学会ホームページに掲載した。なお本ガイドラインは日本内分泌学会、日本甲状腺学会だけでなく欧州甲状腺学会、米国甲状腺学会の公式な承認を得た。

多施設前向きレジストリー研究に関しては、前述の方法で研究を開始し、現在データを蓄積中である。

D. 考察

診療ガイドラインの50%は5年後には「時代遅れ」になるとされている。現時点で最適と考えられる診療ガイドラインを策定したが、今後はその有効性を検証するとともに、レジストリー研究の解析結果や最新研究論文を基にして、より精度の高い診療ガイドラインへ改訂を行う必要がある

と考えられた。

E. 結論

甲状腺クリーゼ診療ガイドライン日本語版、簡易版を策定した。今後はレジストリー研究から得られたエビデンスを基に、本ガイドラインをより優れたものに改訂する方針である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. *Thyroid*. 28(1):32-40, 2018
- 2) Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. *Intern Med*. 56(10):1169-1173, 2017

2. 学会発表

- 1) 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、西 理宏、古田浩人、赤水尚史：治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例。第27回臨床内分泌代謝Update。神戸国際会議場。2017年11月24～25日。
- 2) 赤水尚史：甲状腺臨床における最近の進歩と課題。第18回日本内分泌学会近畿支部学術集会。大阪市立大学医学部（大阪市）。2017年11月4日。
- 3) 脇野 修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎

- 収、鈴木敦詞、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈:Mindsに基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成. 第60回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター(別府市). 2017年10月5~7日.
- 4) 西理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史:前縦隔腫瘍とsIL-2R高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の1例. 第60回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター(別府市). 2017年10月5~7日.
- 5) 栗本千晶、太田敬之、舩橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、有安宏之、古田浩人、西理宏、赤水尚史:スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例. 第60回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター(別府市). 2017年10月5~7日.
- 6) 古川安志、赤水尚史:甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017年4月20~22日.
- 7) 稲葉秀文、山岡博之、竹島健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉浩、古田浩人、西理宏、赤水尚史:変異TSH受容体ペプチドによるバセドウ病の高原特異的治療. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017年4月20~22日.
- 8) 稲垣優子、竹島健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西理宏、赤水尚史:女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過に及ぼす影響. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017年4月20~22日.
- 9) 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉浩、古田浩人、西理宏、赤水尚史:バセドウ病を合併した22q11.2欠失症候群の2例に関する考察. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017年4月20~22日.
- 10) 竹島健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉浩、西理宏、古田浩人、赤水尚史:バセドウ病(GD)治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの1例. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017年4月20~22日.
- 11) 山西一輝、西理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史:甲状

腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R 高値が改善したバセドウ病の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017 年 4 月 20~22 日..

- 12) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣島知直、井上 元、稲葉秀文、赤水尚史:妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の 1 例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 13) 船橋友美、山岡博之、竹島 健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉 浩、古田浩人、西 理宏、赤水尚史:高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗 TSH 受容体抗体測定法の検討. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.
- 14) 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷 健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史:コントロール不良の Basedow 病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ(京都市). 2017 年 4 月 20~22 日.

共同研究者

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)

手良向聡(京都府立医科大学生物統計学)

飯降直男(高島平総合病院 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)

井口守丈(京都医療センター 循環器内科)

南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発

研究分担者 三宅吉博 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 教授

研究要旨:我が国においては、甲状腺クリーゼは年間約 150 例発症し、致死率は 10% 以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害が少なからず認められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を与える要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築した。

収集する既存情報（性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等）を確定した。REDCap 上に登録用フォーマットを作成し、動作確認を徹底した。登録マニュアルを作成した。

疾病登録では、その目的を明確にすべきである。本疾病登録では、予後に影響を及ぼす要因を解析することが第一の目的である。故に、数多くの臨床情報を収集する。登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。そのため、登録が開始された後、その実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

A. 研究目的

コントロール不良な甲状腺機能中毒症では、感染、手術、ストレスを誘因として高熱、循環不全、ショック、意識障害などを来し、生命の危険を伴う場合がある。このような生命を脅かすような甲状腺中毒状態は甲状腺クリーゼと呼ばれている。発症機序は不明であり、臨床的所見によって定義されている。多臓器における非代償性状態を特徴とし、高熱、循環不全、意識障害、下痢、黄疸などを呈する。的確に甲状腺クリーゼを診断し、早期に治療を開始することが肝要である。我が国においては、年間約 150 例発症し、致死率は 10%以上である。後遺症として、不可逆的な神経学的障害（低酸素性脳症、廃用性萎縮、脳血管障害、精神症）が少なからず認

められる。赤水研究班では、「甲状腺クリーゼ診療ガイドライン 2017」を作成した。この診療ガイドラインの有用性を検証するとともに、甲状腺クリーゼの予後に影響を及ぼす要因を解明することを目的に、甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を実施する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

B. 研究方法

調査運営:

米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システムである REDCap は Web 上でデータベースの構築と管理ができ、多施設のデータを簡便かつ安全に集積できるシステムで、アカデミック医学研究では世界標準にな

りつつある画期的な臨床研究支援ツールである。愛媛大学大学院医学系研究科は Vanderbilt 大学と End User License Agreement (EULA) 契約をし、自施設のサーバに自前システムとして構築した。

赤水研究班(和歌山医科大学医学部内科学第一講座)において登録医師と認められた医師の氏名、メールアドレス及びユーザーネーム(メールアドレスの@以前と定める)が愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座にパスワード付き電子メール添付エクセルファイルで送られる。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座では、その情報に基づき、登録医師を REDCap に登録する。

登録医師は REDCap から送付される電子メールに従い、各自でパスワードを設定する。尚、パスワードは各登録医師が管理する。

患者を登録する際、調査対象者番号が REDCap により自動で割り振られる。各登録医師は対応表に、調査対象者番号、氏名、カルテ番号を記入する。各登録医師は対応表を所属機関内で厳重に(鍵のかかるキャビネットなどで)保管する。診断後1ヶ月までに1回目の登録を完了する。診断後6ヶ月時に2回目の登録を完了する。2回目の登録で追跡調査は終了する。

登録内容：

既存情報(性別、年齢、発症時期、合併症、既往歴、身体所見、血液検査データ、画像検査データ、治療状況等)を収集する。

1回目の登録では入院から1ヶ月後に性別・年齢等の患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力する。2回目の登録では入院から6ヶ月後に予後に関する情報のみ回答・入力する。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントの手続きを簡略化する。

患者情報を提供する登録医療機関では次の4つの手続きを行う。

(1) 登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

(2) 登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する

(3) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

(4) 患者情報が匿名化されている(対応表が適切に管理されている)

愛媛大学が行うべき手続きは、次の4つである。

(5) 登録医療機関が講じた(1)～(4)の措置を確認して記録に残す

(6) 登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

(7) 研究が終了した日から5年間、記録を保管する

(8) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、(5) および(6)の手続きは、登録医療機関で(1) および(2)の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応する。

ここで平成29年6月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」

(http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf)を考慮する。提供元から愛媛大学の REDCap に登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当

該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会および、和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

赤水班甲状腺グループの医師主導で登録内容を確定した。

REDCap 上に登録用フォーマットを作成した。動作確認を徹底した。

登録マニュアルを作成した。

D. 考察

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。

登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

E. 結論

REDCap を活用した甲状腺クリーゼの疾病登録システムを開発した。

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

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

(研究協力者)

木村映善 (愛媛大学大学院医学系研究科医療情報学 准教授)

田中景子 (愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 特任講師)

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」の改訂を行った。さらに「甲状腺眼症診療の手引き」をまとめている。
- 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有用であることを論文に準備中である。
- 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、論文に公表した。

A. 研究目的

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂とその周知
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 回会議での改訂についての討議や、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の周知およびパブリックコメントを経て、改訂版の公開を図る。
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. 日本甲状腺学会のホームページ上に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」を公開した。
<http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf>
さらに「甲状腺眼症診療の手引き」の刊行予定である（現在、第 3 校正中）。
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：現在 6 施設で継続中である。
3. イクオリン発光を用いた新しい TSAb 測定法の有用性について、日本甲状腺学会や国際甲状腺学会にて報告し、現

在、論文にまとめている。

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、喫煙が眼症の重症度と関連するリスク因子であることを論文にまとめた。MRI で評価した眼症の重症度との関連をみた最初の報告である。
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。現在、論文にまとめている。

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」の改訂を行った。MRI を組み込んだ指針は世界で最初であり、今回の改訂ではさらに利便性の向上を図った。眼症の病態を適切に評価し、その病態に応じた診断・治療指針であり、眼症の診療に寄与するものと期待される。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。英文誌を通じて世界に発信予定である。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 2018」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) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田健太郎、児玉良太郎、手島靖夫、廣松雄治：喫煙とバセドウ病眼症の関連、日本体質医学会雑誌、80 (1) : 13-21、2018.

2. 学会発表

- 1) 廣松雄治：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、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017 年 10 月 5-7 日
- 2) 廣松雄治：甲状腺眼症の診療ガイドライン update、第 90 回日本内分泌学会学術総会、京都、2017 年 4 月 20-22 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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) β 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。これまでに、甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone) は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約 85% に甲状腺ホルモン受容体 (TR) β 遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症は TR β 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 β 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、重症度分類は発表済みである。本年度は、遺伝子診断の手引きを作成し、日本甲状腺学会のホームページ上に公表した。レジストリー作成に向けて生物統計学者と共同でシステム構築を開始した。治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献収集を終了した。

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、重症度分類、

遺伝子診断の手引き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。今後、治療ガイドラインおよびレジストリーの策定が必要である。

E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症の発症機構から診断アルゴリズム、TR α 異常まで. 最新医学 2017; 72:1418-23
2. 学会発表
 - 1) 山田正信: 甲状腺専門医の診る潜在性甲状腺機能低下症、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 2) 山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準ならびに治療指針の作成の進捗状況、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 3) 堀口和彦、山田正信ら: Whole-exome sequencing study of thyrotropin-producing pituitary adenomas、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
 - 4) 高見澤哲也、山田正信ら: 甲状腺ホルモン受容体によるTRHおよびTSH β 遺伝子プロモーターのT3非依存性転写

活性化はTBL1Xにより増強される、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日

- 5) 岡村孝志、山田正信ら: 視床下部、下垂体、甲状腺系における下垂体NR4A1制御機構の解明、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 6) 石井角保、山田正信ら: 出産後甲状腺炎に引き続きバセドウ病を発症した一例、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 7) 吉岡誠之、山田正信ら: バセドウ病眼症に対するステロイドパルス療法後に部分的縮小を認めた脛骨前粘液水腫の1例、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 8) 錦戸彩加、山田正信ら: 当院で経験した免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した6例の臨床的特徴、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 9) 佐藤哲郎、山田正信ら: 視床下部TRH遺伝子転写調節における概日リズム制御核内受容体Rev-Erb α およびROR α の役割に関する研究、第60回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日
- 10) 佐藤哲郎、山田正信ら: 転写共役因子異常と甲状腺疾患、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 11) 中島康代、山田正信ら: 潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、

2017年4月20日-22日

- 12) 松本俊一、山田正信ら：コアクチベーターSRC1による下垂体Tshb遺伝子発現制御機構の解析、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 13) 蓬臺優一、山田正信ら：Basedow病に甲状腺ホルモン不応症を合併し、さらにTSH産生腫瘍の合併も疑われ治療に難渋する1例、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日
- 14) 登丸琢也、山田正信ら：多発転移を伴う精巣原発絨毛癌による高hCG血症が原因と考えられた甲状腺機能亢進症の1例、第90回日本内分泌学会学

術集会、京都、2017年4月20日-22日

- 15) 吉岡誠之、山田正信ら：免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した5例、第90回日本内分泌学会学術集会、京都、2017年4月20日-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
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

低カルシウム血症性疾患、低リン血症性くる病の検討

研究分担者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究分担者 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨：くる病は、ビタミンD欠乏性と低リン血症性に2大別され、後者はビタミンDに抵抗性があるとされる。両者の鑑別はしばしば困難であり、その臨床像を明らかにし、診断・治療の最適化することが必要である。共同研究により、小児のビタミンD欠乏症103例を集めて検討した。従来どおり、高PTH血症、高ALP血症を認め、25(OH)Dの低値を認めた。補正Ca値は低値ではない症例が多いことに注意すべきである。当班で作成したくる病と骨軟化症の診断マニュアルは活用されていると思われた。PTHの受容機構異常症である偽性副甲状腺低下症の頻度と臨床像の把握のため、2000施設を対象にアンケート調査を行っているところである。

A. 研究目的

カルシウム代謝を主として担う、ビタミンD、副甲状腺ホルモン(PTH)の受容機構とその異常症について、臨床像を把握し、診療のガイドラインを作成したもの(くる病・骨軟化症診断マニュアル、今年度はビタミンD不足・欠乏の判定指針)については、その有用性・妥当性を検討する。また、ビタミンD抵抗症の分子基盤が線維芽細胞増殖因子23(FGF23)の増加であるため、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の臨床像の把握につとめ、治療とFGF23の関係を明らかにする。代表的受容機構の異常症である偽性副甲状腺機能低下症に関し、分類、診断、治療法を検討する。そのために、全国主要施設へのアンケート調査を実施する。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(FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に相当する、多くがPHEX遺伝子の異常を原因とする)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。実態調査の結果、診断や治療の妥当性、有効性が推定可能となる。それまでは、主要施設の協力を得て、臨床像の把握を行う。

B. 研究方法

本班のメンバーの経験症例、文献検索による情報を元に、くる病・骨軟化症の診断指針、本症の病因、病因鑑別法等を含むくる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。本マニュアル案を日本骨代謝学会、日本内分泌学会でのシンポジウムで発表、討議するとともに、これらの学会のホームページを通してパブリックオピニオンを募集した。戴いた御意見をもとにマニュアルを改訂した。「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症(二次性を除く)の全国疫学調査研究」を疫学班の自治医科大学中村好一教授の協力を得て準備した。対象疾患は、偽性副甲状腺機能低下症、偽性偽性副甲状腺機能低下症、Progressive osseous heteroplasia、

Achrodysostosis および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）である。

（倫理面への配慮）

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、大阪大学（承認番号：15601）の倫理審査委員会の承認を得ている。また、偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究についても、千葉大学（承認番号：2940）の倫理審査委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

ビタミンD欠乏性くる病もしくは低Ca血症と診断された103症例が登録された。平均年齢は1.7歳、平均身長は $-1.2SD$ であった。主訴として、O脚が78.6%、成長障害が28.2%で認められた。検査データでは、補正Caは平均 9.1 ± 1.1 mg/dl（正常からやや低値）、Pは 4.2 ± 1.2 mg/dl（正常からやや低値）、ALPは中央値2098 U/L（四分位範囲1324～3399）（高値）、PTHは206.6 pg/ml（82.2～363.8）（高値）、25(OH)Dは8.3 ng/ml（6.0～13.7）であった。全例で血中25(OH)D濃度は低値であった。

罹患児に88%が完全母乳栄養で、離乳食の遅れや、食事不足が認められた。食事不足の原因はアレルギーが61.2%、偏食が24.5%であった。日光照射不足は30.1%で認められた。治療としては、活性型ビタミンDが95例、乳酸Caが20例、天然型ビタミンDが10例で投与されていた。

「偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患および副甲状腺機能低下症（二次性を除く）の全国疫学調査研究」を疫学的方法により抽出された2000施設を対象にアン

ケートを送付し、回収を行っているところである。

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・骨軟化症の指定難病用の臨床調査個人票の検討を行い、記入すべき項目を設定した。具体的には、年齢、性別などの基本情報、患者基本情報（年齢、性別、病名、病型）、病歴（周産期歴、現病歴、既往歴、治療歴、家族歴）、症状・徴候（O脚・X脚などの骨変形、脊柱の彎曲、頭蓋瘍、大泉門の開離、肋骨念珠、関節腫脹、筋力低下、骨痛など）、血液・尿検査（血清カルシウム、リン、アルカリホスファターゼ、骨型アルカリホスファターゼ、アルブミン、クレアチニン、副甲状腺ホルモン、骨代謝マーカー等、尿中カルシウム、リン、クレアチニン、骨代謝マーカー等）、画像検査（単純X線像でのくる病変化、Looser's zone、骨密度測定検査での骨密度低値、骨シンチグラフィでの肋軟骨などへの多発取り込み等）、遺伝学的検査結果、治療内容（活性型ビタミンD製剤、リン製剤、抗FGF23抗体など使用薬剤、手術歴等）、鑑別診断、重症度、生活状況を設定した。

D. 考察

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成や血清25(OH)D測定の保険適用により、くる病・骨軟化症診療の質が上昇している可能性がある。今後は、FGF23測定の保険適用が望まれる。低リン血症におけるビタミンD抵抗性の機序を明らかにする必要がある。

E. 結論

ビタミンD欠乏性くる病の臨床像を多

数例で解析した。低リン血症性くる病の FGF23 遺伝子検査や臨床調査個人票の検討を行った。両者の診断や治療の精度向上に繋がると考えられる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K. Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease. CEN Case Rep. 6(1):29-35. 2017.
- 2) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. Clinical Pediatric Endocrinology. 26(3): 177-182. 2017.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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抵抗性くる病の病態に関する検討

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：成人ビタミンD依存症2型患者の治療法は確立していない。小児期に低カルシウム血症、低リン血症、くる病所見を示した成人患者にビタミンD受容体不活性型変異を見だし、経口カルシウム製剤のみで二次性副甲状腺機能亢進症や骨代謝回転の亢進が改善することを見いだした。

A. 研究目的

ビタミンD依存症2型は、ビタミンD受容体不活性型変異による疾患である。成人本症患者の治療法は確立していない。そこで本症患者の病態を追跡することにより、成人患者の治療法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

小児期に低カルシウム血症、低リン血症、くる病所見を示した成人患者のビタミンD受容体遺伝子を検討した。また本症患者を、経口カルシウム製剤のみで経過観察した。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、本人の了承を得て行った。

C. 研究結果

本患者が、ビタミンD受容体不活性型変異のホモ接合体であることが判明した。経口カルシウム製剤のみの治療で、二次性副甲状腺機能亢進症、骨代謝回転の亢進が改善した。

D. 考察

ビタミンD依存症2型はビタミンD受容

体遺伝子変異による疾患であるため、活性型ビタミンD製剤が無効である場合がある。本患者がカルシウム製剤のみで治療可能であったことから、ビタミンD受容体の主要な作用は腸管カルシウム吸収の促進である可能性がある。

E. 結論

成人ビタミンD依存症2型患者は、経口カルシウム製剤のみで治療可能な場合がある。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. *Endocr J* 64(6): 589-596, 2017

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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

潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討
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：副甲状腺機能低下症やビタミンD欠乏などを含めた低Ca血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態について検討する。これにより低Ca血症および副甲状腺機能低下症で治療すべき対象を明らかにする。閉経後女性において、Ca値とPTH値で4群に分けた検討で、高Ca高PTH群では骨代謝マーカーの高値、運動機能の低下を認めたが、低Ca低PTH群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。潜在性副甲状腺機能低下については、これらに影響をおよぼさないことから治療介入を要さない。

A. 研究目的

指定難病である、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症、ビタミンD依存性くる病/骨軟化症などを含めた低Ca血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態を明らかにする。

PTH不足性副甲状腺機能低下症では、白内障や心血管疾患、腎機能障害、感染症などのリスクが高まる(Underbjerg L et al. J Bone Miner Res 2015)。また、PTH不足性副甲状腺機能低下症では対照群に比し、骨密度が有意に高いにもかかわらず、骨折リスクが高まっているとされる(Chawla H et al. J Clin Endocrinol Metab. 2017)。さらに、術後性副甲状腺機能低下症を対象とした検討では、筋力や運動機能が低下していることが報告されている(Sikjaer T et al. J Bone Miner Res. 2016)。明らかな低Ca血症を示す副甲状腺機能低下症に対し、治療を行うことは必須であるが、潜

在性副甲状腺機能低下に対する治療の必要性については明らかとなっていない。そこで本検討では、潜在性の副甲状腺機能異常が骨代謝指標や骨折リスク、運動機能に影響をおよぼすか否かを検討する。これにより、低Ca血症および副甲状腺機能低下症の治療指針の策定に向け、治療すべき対象を明らかにする。

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Ca(mg/dL)、P(mg/dL)、Cr(mg/dL)、intact PTH(pg/mL)、25(OH)D(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)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)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。運動機能検査として、握力(kg)、最大歩幅(身長補正:%)、30秒あたりの椅子立ち上がり回数(回/30秒)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)

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。

【Ca 値と PTH 値の単相関】

Ca 値は PTH 値と有意な負の相関を認めた ($r=-0.186$, $p=0.008$)。

【Ca 値と PTH 値による 4 群分けによる検討】

Ca 値と PTH 値を高値群と低値群に分け、これらを掛け合わせた 4 群分けで検討を行った。Ca 低値群は Ca $8.4 \sim 9.1$ mg/dL、高値群は Ca $9.2 \sim 10.0$ mg/dL、PTH 低値群は intact PTH $14.9 \sim 43.5$ pg/mL、高値群は $43.6 \sim 79.0$ pg/mL であった。各群の平均年齢(歳)は、低 Ca 低 PTH 群 64.0 ± 8.0 、低 Ca 高 PTH 群 64.0 ± 7.5 、高 Ca 低 PTH 群 61.1 ± 6.6 、高 Ca 高 PTH 群 65.0 ± 7.6 と、高 Ca 低 PTH 群で有意に低かった。25(OH)D (ng/mL) はそれぞれ、 16.0 ± 4.0 、 15.4 ± 4.4 、 18.2 ± 4.5 、 14.7 ± 3.5 と高 Ca 低 PTH 群で高値を示し、他 3 群と比較し有意であった。

P1NP および CTX は、高 Ca 高 PTH 群で高値を示し、他の 3 群のいずれと比較しても有意であった。L-BMD には差を認めなかつ

たが、FN-BMD (g/cm²) は、高 Ca 低 PTH 群 0.640 ± 0.096 、高 Ca 高 PTH 群 0.598 ± 0.081 と高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。椎体、非椎体、全脆弱性骨折の割合はいずれの群にも差を認めなかった。

運動機能検査については、最大歩幅、椅子立ち上がり検査が高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。ロジスティック回帰分析にて、最大歩幅最低値群であることを従属変数とした場合、高 Ca 高 PTH 群であることは、年齢、BMI、25(OH)D で補正後も有意に関与する因子として選択された。同様の結果は従属変数を椅子立ち上がり最低値群とした場合も認められた。

低 Ca 低 PTH 群は骨密度、骨代謝マーカー、骨折リスク、および運動機能に影響をおよぼさなかった。

D. 考察

PTH 不足性副甲状腺機能低下症の治療は活性型ビタミン D が用いられる。ホルモン不足症の中で、不足したホルモン自体の投与が行われていない唯一の内分泌疾患である。海外では PTH 治療が可能となっているが本邦では未だ承認されていない。

副甲状腺機能低下症で明らかな低 Ca 血症例については治療が必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下のレベルにおいて治療を要するか否かについては明らかとなっていない。大規模なコホート研究を用いた検討で、潜在性副甲状腺機能低下の割合は 1.1~1.9%とされる (Cusano NE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013)。これらを治療対象とする必要があるかを明らかにすることは治療指針作成にあたり重要である。

本検討は閉経後女性において、正常範囲

内であるが、Ca 値と PTH 値で 4 群に分け、相対的副甲状腺機能低下にあたる、低 Ca 低 PTH 群が他群に比較し、各指標に差があるかを検討したが、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。一方で、潜在性副甲状腺機能亢進状態では、骨代謝マーカーの高値や運動機能の低下を認め、年齢や 25(OH)D で補正後も有意であったことから、今回の正常範囲内での検討方法による潜在性副甲状腺機能亢進でも影響をおよぼすことが示された。これらの結果から、現時点では潜在性副甲状腺機能低下は治療対象とする必要はないと考えられた。

E. 結論

正常範囲内であっても、潜在性副甲状腺機能亢進により骨代謝回転の亢進、運動機能の低下を認める可能性がある。一方、潜在性副甲状腺機能低下については、これらに影響をおよぼさず治療介入を要さない。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症と骨代謝異常、整形・災害外科 60(13): 1571-1577. 2017
- 2) 山内美香、杉本利嗣：ビタミン D と代謝性疾患、Clinical Calcium 27(11): 1561-1569. 2017
- 3) 宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一：ビタミン D 欠乏性骨軟化症の病態、症状、および血清 25(OH)ビタミン D 測定の意義と測定タイミング、Clinical

Calcium 27(10): 1464-1474. 2017

- 4) 野津雅和、山内美香、杉本利嗣：尿路結石 + 高 Ca 血症、総合診療 27(8): 1065-1067. 2017
 - 5) 山内美香、杉本利嗣：副甲状腺機能低下症の診断と治療、新薬と臨床 66(7): 953-957. 2017
 - 6) 山内美香、杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態、Clinical Calcium 27(4): 507-514. 2017
 - 7) 山内美香：副甲状腺ホルモン(PTH)、ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、26-7、メディカルビュー社、東京、2017
 - 8) 山内美香：原発性副甲状腺機能亢進症ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、91-3、メディカルビュー社、東京、2017
 - 9) 杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
 - 10) 杉本利嗣：二次性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
 - 11) 山内美香、杉本利嗣：くる病・骨軟化症、内科学第 11 版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
2. 学会発表
 - 1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T.: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual

- | | |
|---|-------------------|
| Meeting. Denver, September 8-11, 2017 | 該当なし |
| 2) 杉本利嗣：シンポジウム テリパラチド、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日 | 2. 実用新案登録
該当なし |
| 3) 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・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係。第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日 | 3. その他
特記事項なし |
| 4) 山内美香：ビタミン D 不足・欠乏 Update、第 60 回日本甲状腺学会学術集会（別府）2017 年 10 月 6 日 | |
| 5) 山内美香：シンポジウム：ビタミン D 欠乏に関するコンセンサスと残された課題；ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態、第 35 回日本骨代謝学術集会（福岡）2017 年 7 月 28 日 | |
| 6) 山本昌弘、守田美和、山内美香、杉本利嗣：2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する。第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017 年 5 月 18～20 日 | |
| 7) 山内美香：教育講演 15 副甲状腺・骨代謝；FGF23 とリン代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 22 日 | |
| 8) 山内美香：シンポジウム 5：カルシウム・骨代謝調節因子（の今昔）；骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 20 日 | |

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

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。わが国では、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、本邦における血清25(OH)D濃度と骨折を含む骨ミネラル関連事象の検討諸成績およびJPOS研究における日本人女性1,262名のデータ解析から、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、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）。また、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、ビタミンD欠乏が日本人男性COPD患者において骨密度低下および貧血と関連すること、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。本年度は、ビタミンD欠乏と骨粗鬆症治療薬反応性について新たな検討をおこなった。本邦でのリセドロネート第III相試験に参加した骨粗鬆症患者のうち基礎値の血清25(OH)D濃度結果のある1,281名について、治療低反応との関係を解析した。その結果、リセドロネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発症で定義した治療低反応と血清25(OH)D濃度16 ng/ml未満のビタミンD欠乏が、骨代謝マーカー反応性とは独立に関連することが明らかになった。

A. 研究目的

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。わが国では、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、本邦における血清25(OH)D濃度と骨折を含む骨ミネラル関連事象の検討諸成績とJPOS研究における日本人女性1,262名

のデータ解析から、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、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）。また、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、ビタミンD欠乏が日本人男性COPD患者において骨密度低下および

貧血と関連すること、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。

本年度は研究の目標をビタミンD欠乏・不足との関連性が報告されている骨粗鬆症治療薬反応性と血清 25(OH)D 濃度と関係を検討した。既に、日本人骨粗鬆症患者のビスホスホネートに対する骨密度増加反応が、アレンドロネートにおいて 25(OH)D 25 ng/ml 未満で有意に低値であること(Ishijima M, et al. Calcif Tissue Int 85:398-404, 2009)、リセドロネートにおいては、21 ng/ml 未満で有意に少ないこと(Mawatari T, et al. Osteoporosis Int 28:1279-1286, 2017) が報告されている。今回は、治療低反応性を、治療後の骨密度低下と新規骨折発生で定義し、血清 25(OH)D 濃度を含む種々のパラメーターとの関連を検討した。

B. 研究方法

既に結果の詳細が公表されている2つのリセドロネート第3相試験(Kishimoto H, et al. J Bone Miner Metab 24: 405-413, 2006; Hagino H, et al. Bone 59:44-52, 2013)に参加した日本人骨粗鬆症患者のうち、血清 25(OH)D 濃度の基礎値、骨代謝マーカーの基礎値およびリセドロネート開始6ヶ月後の値があり、かつ12ヶ月後の骨密度とその間の新規骨折の有無が明かな1,281名を対象とした。リセドロネート開始後12ヶ月間の新規骨折発生もしくは12ヶ月の骨密度低下を治療反応不十分と定義し、種々の基礎値および骨代謝マーカー反応性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

原プロトコールは臨床第3相試験として包括的かつ個々の施設で承認済みであり、全ての参加者から文書による同意が取得されている。

C. 研究結果

1) 1,281名中、12ヶ月の腰椎骨密度が基礎値より低かったのは104名、また新規椎体骨折が15名に確認された(うち1名は椎体骨折+骨密度低下)。治療低反応全体118人中、骨折群と骨密度低下群の間には、骨折群で既存骨折が多かったことと、治療後の骨密度低下がなかったことを除けば両者間に有意差はなかった。したがって、後の解析は、治療低反応群全体として118名を解析した。

基礎値 25(OH)D は低反応群で 20.2 ± 7.3 ng/ml、正常反応群で 21.1 ± 6.5 ng/ml であり、低反応群で低かったが、有意差はなかった。しかし、全体の 25(OH)D 値の4分位最低群である 16ng/ml 未満は、低反応群で 32.2%、正常反応群では 20.5%と、低反応群で有意に多かった。また、低反応群では代謝マーカー基礎値が有意に低値で、骨密度の基礎値は高かった。これらと、リセドロネート低反応性との関連を多変量解析した結果、すべての因子が独立に関連していた。

さらに、治療開始6ヶ月後の代謝マーカーの低下との関連を検討した。その結果、治療低反応群では代謝マーカー低反応が有意に多かった。代謝マーカー低反応を含めて多変量解析を行った結果、基礎値の代謝マーカー低値との関連は消失したが 25(OH)D 16ng/ml 未満は独立因子として残った。

D. 考察

血清 25(OH)D 16 ng/ml 未満では、リセドロネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折がおこる危険が高まることが明らかになった。骨密度増加反応の相対的低下は、Mawatari らによる今回の対象を含むリセドロネートの先行研究で、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」によるビタミンD不足の範囲に入る血清 25(OH)D 濃度 21 ng/ml を閾として有意差があることが報告されている。今回の検討では、更に、薬物治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発生が比較的軽度のビタミンD欠乏である 25(OH)D 濃度 16 ng/ml 未満と関連することが明らかになった。

ビタミンD不足・欠乏がビスホスホネートをはじめとする骨粗鬆症治療薬に対する低反応と関連することは諸外国でも多数報告されている。その原因としては、ビタミンD不足・欠乏による続発性副甲状腺機能亢進症が、ビスホスホネートによる骨代謝回転抑制を損ねる可能性が考えられてきた。今回の検討においては副甲状腺ホルモンのデータがなく、詳細な検討は不可能であったが、治療開始6ヶ月後の骨代謝マーカー反応性とは独立にビタミンD欠乏が治療低反応と関連したことは、ビタミンD欠乏による石灰化障害など別の機序の関与が想定された。

E. 結論

血清 25(OH)D 16 ng/ml 未満のビタミンD欠乏は、日本人骨粗鬆症患者のリセドロネート低反応と関連した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) Watanabe R, Tai N, Hirano N, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Osteoporos Int* 29(3):615-623, 2018.
 - 2) Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D. Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. *Osteoporos Int* 29(3): 625-633, 2018.
 - 3) 渡部玲子, 岡崎亮. 糖代謝異常におけるビタミンD欠乏の関与. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 45(1):28-32, 2017
 - 4) 岡崎亮. ビタミンD不足・欠乏. *Clinical Calcium* 27(11):1601-1608, 2017
 - 5) 岡崎亮. 代謝 ビタミンD不足・欠乏の診断 血清 25(OH)D 測定の意義. *医学のあゆみ* 263(13):1088-1092, 2017
 - 6) 岡崎亮. 25 水酸化ビタミンD 測定の意義. *Modern Media* 63(3):47-50, 2017
 - 7) 岡崎亮. ビタミンD作用不全の運動器障害. *整形・災害外科* 60(13):1593-1597, 2017
 - 8) 渡部玲子, 田井宣之, 平野順子, 井

上大輔, 岡崎亮. 糖尿病コントロールと骨密度および骨質との関連についての横断的・縦断的観察研究. 日本骨粗鬆症学会雑誌 3(3):313-314, 2017

2. 学会発表

- 1) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Obesity contributes to low trabecular bone score (TBS) in type 2 diabetes. 5th Meeting of the Asian Federation of Osteoporosis Societies (AFOS). (Kuala Lumpur, Malaysia, 10/6-8/2017)
 - 2) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. ASBMR 2017 Annual Meeting (Denver, Colorado, USA 9/8-11/2017)
 - 3) 間宮悠、田井宣之、渡部玲子、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. チロシンキナーゼ阻害薬による薬剤性副甲状腺機能亢進症の1例. 第27回臨床内分泌 UPDATE (11/24-25, 2017、神戸)
 - 4) 岡崎亮. 内分泌診療における血中 25 (OH) D 測定の意義. 第27回臨床内分泌 UPDATE (11/24-25, 2017、神戸)
 - 5) 岡崎亮. 骨粗鬆症診療における血中 25 (OH) D 測定の意義. 第19回日本骨粗鬆症学会 (10/20-22, 2017、大阪)
 - 6) 岡崎亮. シンポジウム5 骨粗鬆症の薬物療法 Update 活性型ビタミンD. 第19回日本骨粗鬆症学会 (10/20-22, 2017、大阪)
 - 7) 岡崎亮. 学会合同シンポジウム7 ビタミンD 欠乏に関するコンセンサスと残された課題. 骨ミネラル代謝異常症以外の病態におけるビタミンD欠乏の意義. 第35回日本骨代謝学会学術総会 (7/27-29, 2017、福岡)
 - 8) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. 2型糖尿病男性における骨代謝異常の横断的検討. 第35回日本骨代謝学会学術総会 (7/27-29, 2017、福岡)
 - 9) 岡崎亮. シンポジウム2 ジェネリストにも分かりやすい骨粗鬆症の基礎知識 骨粗鬆症の診断と治療薬の選択. 第30回日本臨床整形外科学会学術集会 (7/16-17, 2017、東京)
 - 10) 岡崎亮. シンポジウム7「生活習慣病に伴う骨粗鬆症の病態」COPD の骨粗鬆症. 第37回日本骨形態計測学会 (6/22-24, 2017、大阪)
 - 11) 岡崎亮. シンポジウム6 “生活習慣病の合併症「続発性骨粗鬆症」を改めて考える、呼吸器疾患による酸化ストレスと骨粗鬆症. 第17回日本抗加齢医学会総会 (6/2-4, 2017、東京)
 - 12) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮. 長期喫煙男性において短期禁煙はスクレロスチン低下およびPTHの上昇をもたらし、骨形成を回復させる. 第90回日本内分泌学会学術総会 (4/20-22/2017、京都)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他

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。前年度までに得られた全国診療実態の調査の結果を基に、新たな診断基準及び病型分類案を作成した。また、インスリン抵抗症におけるSGLT2阻害剤の全国での使用実態について分析し、自験インスリン抵抗症例において、SGLT2阻害剤の長期有効性及び安全性の検討を行った。SGLT2阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案し、プロトコールを作成した。

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、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。また非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ことを目的とする。

B. 研究方法

1) インスリン抵抗症診断基準案の作成

全年度までに実施した全国診療実態調査を分析し、臨床的特徴や検査所見を基に診断基準案を作成した。

2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の全国での使用実態についての分析
昨年までに実施した全国診療実態調査を分析し、SGLT2 阻害剤の全国での使用実態について解析した。

3) インスリン抵抗症自験例における SGLT2 阻害剤の有効性と安全性の検討
インスリン抵抗症自験例において SGLT2 阻害剤の安全性と有効性の長期成績（1年間）について検討した。

（倫理面への配慮）

全国診療実態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ものである。

C. 研究結果

1) インスリン抵抗症診断基準案の作成
全国診療実態調査を踏まえ、以下のような診断基準案を作成した。

- A. **主要症候:** 肥満やその他のインスリン抵抗性の原因を伴わない高インスリン血症（空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上）
- B. **参考所見:** 以下のような身体所見を伴う場合がある。1. 黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など、Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常、松果体過形成など。
- C. **鑑別診断:** 脂肪萎縮性糖尿病

D. **遺伝学的検査:** インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの

Probable: A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの

<重症度分類>

軽症: インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。

中等症: 糖尿病の薬物治療の必要があるもの。

重症: 糖尿病の治療に 50 単位/日以上 のインスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

2) インスリン抵抗症における SGLT2 阻害剤の全国での使用実態についての分析
成人を対象とした診療実態調査において、詳細情報を収集できたインスリン抵抗症 A 型（亜型を含む）において、SGLT2 阻害薬は 2 例の使用があった。いずれの例でも、有害事象の報告はなされていなかった。

3) インスリン抵抗症自験例における SGLT2 阻害剤の有効性と安全性の検討

インスリン抵抗症自験例において SGLT2 阻害剤使用前は、経口剤（メトホルミン 2250mg/日）に加え、80 単位/日のインスリンを使用し、hbA1c は 7.5%~8.0% 程度であった。SGLT2 阻害剤の使用開始後、必要インスリン量は急速に低下し、約 50 単位/日程度となった。また、HbA1c も 7% 未満という治療目標を達成した。1 年間に亘って有害事象の発生についても検討したが、過度の体重減少、脱水、ケトン体の上昇、皮膚症状、性器尿路感染症を含め、有害事象は認めなかった。

D. 考察

前年度までに実施し、詳細な分析を行った全国診療実態調査の結果は当該年度に2つの国内学会でその調査内容を報告した(第27回臨床内分泌代謝 Update 及び第59回日本先天代謝異常学会学術集会)。本調査内容は現在、英文論文として投稿を準備中である。また、今年度に作成したインスリン抵抗症診断基準案及び重症度分類案も、平成30年度には英文及び和文での公表を準備中である。

SGLT2 阻害剤はインスリン作用と無関係に血糖を低下させるため、SGLT2 阻害剤は本症に対して用いれば、良好な血糖降下作用を示す可能性が考えられたが、実際に有効性及び安全性を詳細に検討した報告はなかった。今回自験例で有効性及び安全性についての一定の知見が得られ、その結果を英文論文として公表した(J Diabetes Investig. 2018)。また、全国診療実態調査でも複数の使用例が有り、SGLT2 阻害剤は本症に対して有効と考えられた。

そこで、SGLT2 阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案した。本研究班が主体となってプロトコールを作成し、PMDA の対面助言を終了した。

E. 結論

全国診療実態調査を基に、インスリン抵抗症の病型分類・診断基準・重症度分類案を作成した。また、SGLT2 阻害剤の本症に対する有効性及び安全性に関する一定の情報を得た。SGLT2 阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験を立案し、プロトコールを作成

した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. J Diabetes Investig. 2018 Feb 24. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

- 1) 片桐秀樹, 石垣泰, 廣田勇士, 門脇弘子, 依藤亨, 赤水尚史, 小川渉. 本邦におけるインスリン抵抗症の実態. 第27回臨床内分泌代謝 Update, 神戸, 2017年11月25日
- 2) 依藤亨, 門脇弘子, 廣田勇士, 小川渉, 片桐秀樹, 石垣泰, 赤水尚史. 本邦における小児インスリン抵抗症の実態調査. 第59回日本先天代謝異常学会学術集会, 川越, 2017年10月12日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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、詳細な臨床像について二次アンケート調査を実施した。本年度は、二次アンケート調査については集計・分析を行った。男性がやや多く、発症年齢は60歳代にピークを認めた。76%の症例に低血糖発作が合併し、66%の症例に自己免疫疾患や他の自己抗体陽性が認められた。さらに、合併する自己免疫疾患の治療が奏功すると改善する例も多く併存する自己免疫疾患の積極的な検索と治療が推奨されるものと考えられた。

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して研究を進めた。

本年度においては、前年度までに行われたアンケート結果を詳細に分析し、その診断や疑わしい患者を診療した際の注意点、さらには、効果的な治療法の選択に向けて、有用な情報を提示することを目的とする。

B. 研究方法

これまでに行った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結果をもとに、診療経験があるとの回答をいただいた症例について、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、得られた回答について詳細な解析を行った。

一次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

例について、過去 5 年間の診療経験の有無を問うものとしたが、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、診療経験があるとの回答をいただいた 49 例についての二次アンケート調査の解析を進めた。

本年度は、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、であった。(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。なお、上記分析は研究協力者石垣泰が中心となって岩手医科大学にて行われた。

C. 研究結果

二次アンケート調査では、疑い例も含め 49 例について詳細な調査を行い、最終的には 29 例について回答を得た (回答率約 59%)。

回答のあった医師の所属する医療施設は、東北地方から九州地方までほぼ偏りなく、はっきりした地域差は認められなかった。29 例のうち男性 19 例 (66%) であった。診断時の年齢は、 60.6 ± 14.5 歳であり、60 歳代が 13 例 (45%) と突出したピークを示した。糖尿病を 25 例 (86%) に認め、HbA1c $8.1 \pm 2.1\%$ であったが、正常耐糖能と診断された例も 3 例 (10%) あっ

た。診断時の空腹時インスリン値は 366 (138-620) μ U/mL、空腹時Cペプチド値は 4.8 (3.1-7.3) ng/mLであった。糖尿病の治療としてインスリン療法は 14例(48%)に施行され、使用インスリン量も 100 単位以上 3 例、50-99 単位 6 例と比較的多量におよぶ症例も多かった。そのほか、経口血糖降下薬のみで治療された症例は 5 例であり、メトホルミンの使用が 4 例であった。11 例は糖尿病治療から離脱できており、調査時通院継続をしていた糖尿病 10 例の直近のHbA1cは 6.5 \pm 1.3%と比較的良好なコントロールが得られていた。

これまで B 型インスリン抵抗症には低血糖発作を合併する例があることが知られているが、本調査では、22 例 (76%) に認められたとの回答を得た。

興味深いことに、他の自己免疫疾患の合併や他の自己抗体陽性が 19 例 (66%) と高率に認められ、内訳として、SLE 7 例、シェーグレン症候群 3 例、橋本病 3 例、MCTD 2 例、ITP 2 例、甲状腺機能亢進症、PSS、RA をそれぞれ 1 例を認めた。その他、妊娠時に繰り返し発症した例も 1 例存在した。B 型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患が発見された例も複数あったことは特筆すべきと考えられる。

治療法は副腎皮質ステロイドの使用が 14 例と最も多く、シクロスポリン 3 例、血漿交換 2 例などであった。ヘリコバクター・ピロリは、症例報告例以外に 5 例の陽性者を認め、そのうち 3 例に除菌療法が試みられ 2 例が成功したが、B 型インスリン抵抗症の病状にははっきりした影響は認められなかった。概して、妊娠も含め、併存する自己免疫疾患の治療に伴って、改

善・寛解した例も多く認められた。

D. 考察

インスリン受容体抗体の測定を受託している検査会社は国内では SRL 社のみであるが、本研究班からの問い合わせで 2009 年 4 月から 2013 年 3 月までの陽性者は 88 例 (総受託症例 1796 例) であったという回答を得ており、本調査は発症した B 型インスリン抵抗症の 25%以上を捕捉できたものと想定される。このことから、ある程度本邦での B 型インスリン抵抗症の臨床像の実態を反映したものと考えられえ、本調査により、これまで明らかでなかった B 型インスリン抵抗症の臨床像を解明できたものといえる。

まず、性差に関し、やや男性に多い結果が得られ、これまでの症例報告や他の自己免疫疾患のように、必ずしも女性に多いわけではないことが明らかとなった。さらに、発症年齢は 60 歳代に突出したピークがあり、比較的高齢発症が多いことが明らかとなった。低血糖発作が 76%の症例に認められ本疾患を疑うことにつながった例も多かった。一方で、糖尿病の病態を示さない例もあり、注意を要すると考えられた。空腹時インスリン値は 366 (138-620) μ U/mL と極めて高く、本疾患を疑った場合は、IRI の測定を行うことが必要であることが裏付けられ、高値であれば、抗インスリン受容体抗体の測定へとつなげることが推奨できる。

他の自己免疫疾患の併存が 66%と高率に認められた。これまで自己免疫疾患の併存については症例報告レベルで高率であることが推定されていたが、実数として明らかとなったことは意義が大きい。また、

担当した医師によっては、B型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患の発見につなげた例もあり、今回併存なしとの回答となった症例の中にも、さらに自己免疫疾患が見いだされる可能性も考えられる。また、これらの併存する自己免疫疾患の治療が奏功し、B型インスリン抵抗症の病態も改善した例も多く、併存する自己免疫疾患の積極的な検索が本疾患の治療のためにも重要であると考えられる。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ることが示唆された。

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）。特に、ヘリコバクター・ピロリの除菌により抗インスリン受容体抗体が陰性化し低血糖も糖尿病も完治した例を報告（Lancet 2009）したことから、除菌療法がB型インスリン抵抗症の治療においてどの程度一般的にあてはまるものであるか、本調査での結果に注目したが、2例ではあるか他の除菌症例ではB型インスリン抵抗症の病態にはっきりした影響は与えず、ITPのようにB型インスリン抵抗症の治療としてヘリコバクター・ピロリ除菌療法が多くの症例に有効であるとは考えにくい。一方で、妊娠時発症例では、2度の妊娠に伴い、それぞれ妊娠中のみ抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作をきたしたことから、これらの免疫攪乱要因が発症の機序として重要

であり、抗インスリン受容体抗体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と考えられ、さらに、再度の免疫攪乱により、再発するものであるとの仮説を提唱した（J Endocrinol Diabetes Obe 2014）。今回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、併存する自己免疫疾患の治療などの免疫攪乱の原因の除去がB型インスリン抵抗症の有効な治療法と考えられる。この点からも、B型インスリン抵抗症の症例の診療時には、積極的に他の自己免疫疾患の併存を疑い検索を進めることが重要と考え推奨するものである。

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、本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態を明らかにできたものと考えられる。特筆すべきこととして、種々の自己免疫疾患の併存率が高く、その治療を行うことで改善を示した例も多く認められたことから、B型インスリン抵抗症を認めた場合、併存自己免疫疾患の検索を進め、積極的にその疾患に対する治療を行うことが重要であると考えられ、B型インスリン抵抗症の診療において推奨する。

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

- 1) 片桐秀樹、石垣泰、廣田勇士、門脇弘子、依藤亨、赤水尚史、小川渉：本邦におけるインスリン抵抗症の実態、第27回臨床内分泌代謝 Update、神戸、2017年11月24-25日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究

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：平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査した症例の再検討及び、その後、遺伝子検査の依頼等により蓄積された症例の解析により、診断基準改定に関する要否の確認を行った。同時に、引き続き Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献を含めた文献調査を行い、日本人の疫学調査の結果と合わせて考察を加え、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。典型的な Wolfram 症候群例では、今回新たに遺伝子解析を行った患者を含めて疾患発症年齢は 1 才未満から最高齢で 29 才と幅広い。そのため、現行診断基準である 30 歳未満での糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する診断基準からの改定は現時点では必要ないと判断した。診断基準の学会承認は現在、公式には得られていないが、学会のシンポジウムでも公表し、意見を求めている。希少疾患ゆえ症例数が少なく、さらに根本的治療法もないため診療指針は概略にとどまり、今後さらに詳細にする必要がある。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

我が国における Wolfram 症候群の実態を解明し、こ区内での疫学調査と海外を含めた文献調査により、診断基準の妥当性を検証する。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とも合わせて目的とする。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、患者剖検標の組織学的解析を行う。

B. 研究方法

平成 22-23 年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業「Wolfram 症候群の実態調査に基づく早期診断法の確立と治療指針作成のための研究」により調査および遺伝子解析の依頼などにより蓄積された疫学調査結果の再分析、新たに依頼された症例の臨床記録および遺伝子検査結果を解析した。合わせて、海外を含む文献調査を症例報告を中心に行った。患者剖検標の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、膵ホルモン、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)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)、倫理指針に従い、山口大学医学部・医学部附属病院の倫理審査委員会において審査・承認を受けて研究を行った。研究対象者に対して、必要な人権擁護上の配慮、研究方法による不利益、危険性の排除を行い、説明と同意(インフォームド・コンセント)を得て研究を実施した。

C. 研究結果

海外においては糖尿病、視神経萎縮の発症(診断)を 16 歳未満とするものがあるが、日本人の症例ではより高年齢での発症も多い(最高齢の糖尿病発症 29 歳)。また、臨床的に診断された症例でも WFS1 遺伝子に変異が見つからない症例、一方の対立遺

伝子にのみ変異が同定される症例が存在した。今回新たに遺伝子診断を行った患者は、11 歳女兒で、両親は血族結婚。糖尿病、視神経萎縮を合併し、不全型尿崩症が疑われた。Leu567-Phe568 の 2 アミノ酸欠失を引き起こす 6 塩基の in-frame 変異が同定された。

昨年に引き続き文献調査を行い、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ている。劣性遺伝し、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る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。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。

日本では優生遺伝を示す難聴患者以外に、Wolfram 症候群に見られる症状を部分的に持つ患者について WFS1 遺伝子の解析を系統的に行った研究はなく、我々の解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例は存在するが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は否定できず、家族歴でも優生遺伝は証明されないため、Wolfram-like syndrome や、他の非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症としての実態はほとんど解明できていない。

典型的な臨床症状を有する Wolfram 症候群の 2 症例 (内、1 症例は遺伝子診断済み) の剖検標の解析を続けている。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。内分泌細胞が著減している例では、ラ氏島と思われる構造を取りながらアミラーゼ陽性細胞で構成されていることが見出されており、興味深い知見であると考えている。

D. 考察

現時点においては我が国での診断基準の改定の必要ないと考えられる。診断基準について、学会での公式な承認は得られていないが、シンポジウム等で提示し、合意を得ていると考えている。外国では優生遺伝例の症例報告がある事、WFS1 遺伝子に変異が存在しながら、視神経萎縮のみを発症し、他の徴候が出現しない例がある事など、Wolfram 症候群自体の疾患多様性が見とめられることから、Wolfram 症候群について、遺伝子診断や、臨床徴候に基づいてさらに亜分類が必要になる可能性がある。その際には診断基準の改定が必要になるが、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。

患者の剖検標の免疫組織化学的解析からはとても興味深い知見が得られつつある。近年、糖尿病における β 細胞不全のメカニズムとして β 細胞の脱分化、さらには

別のリニューエーシへの再分化の可能性が示唆されており、小胞体ストレスを中心とする慢性のストレス状態にある Wolfram 症候群患者の β 細胞においては、このようなメカニズムが β 細胞喪失 (表現型の喪失) に繋がっている可能性は、それを阻止したり、回復させたりする可能性を示唆するもので、今後の治療法の開発に繋がることが期待される。

E. 結論

日本では糖尿病、視神経萎縮の発症 (診断) を 30 歳未満とする診断基準の改定は現時点では必要ないと考える。しかし、今後、疾患亜分類などに伴い改定が必要となる可能性がある。広義の WFS1 遺伝子異常症の実態を含め、今後明らかにすべき点は多い。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 椎木幾久子、田部勝也、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病、9(7) 36-44 2017
- 2) 田部勝也、松永仁恵、椎木幾久子、谷澤幸生 Wolfram 症候群の臨床像と遺伝的特徴 月刊糖尿病、9(8) 45-53 2017
- 3) Kondo M, Katsuya Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improves beta

cell function in a mouse model of
Wolfram syndrome. Submitted.

2. 学会発表

- 1) 田部勝也、谷澤幸生 : Update7 糖尿病
Wolfram症候群の臨床像と糖尿病、
第 27 回臨床内分泌糖尿病 Update、神
戸市、平成 29 年 11 月 24, 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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ける重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。また、これまでの調査で出てきた原因不明症例について新しい疾患群の提唱を行った。

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・治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ける重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」や「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。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。本年度はT細胞リンパ腫に伴う後天性全身性脂肪萎縮症を新しい疾患概念として提唱した。

D. 考察

2016年米国において多学会共同診療ガイドラインである The Diagnosis and Management of Lipodystrophic Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline が J Clin Endocrinol Metab 誌に発表された。海外のガイドラインとの整合性を考慮しながらもわが国の現状に即した診療ガイドラインの作成が必要である。

E. 結論

従来の典型例に当てはまらない脂肪萎縮症の報告も増えてきており、わが国においても脂肪萎縮症を的確に診断するための診療ガイドラインの作成が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, Ebihara K, Noguchi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K. Neuronal cells derived from human induced pluripotent stem cells as a functional tool of melanocortin system. *Neuropeptides*. 65: 10-20, 2017.
- 2) Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF,

Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aizawa-Abe M, Ebihara K, Itoh N, Kawada T. The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor- α agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem*. 292: 9175-9190, 2017.

2. 学会発表

- 1) K Ebihara, A Murakami, Y Kasuya, C Ebihara, M Isoda, S Ishibashi: Efficacy of leptin therapy in a patient with acquired generalized lipodystrophy whose etiology might be common for T-cell lymphoma、ENDO2018、米国シカゴ、2018年3月17～20日
- 2) 海老原健、脂肪萎縮症～知っておくべき診断のポイント～、第27回臨床内分泌代謝 Update、神戸、平成29年11月24、25日
- 3) 海老原健、村上明子、粕谷夕香、高橋学、海老原千尋、倉科智行、岡田修和、安藤明彦、永島秀一、岡田健太、石橋俊：血管免疫芽球性T細胞性リンパ腫に併発した後天性全身性脂肪萎縮症の一例、第38日本肥満学会、大阪、平成29年10月7、8日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし

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		日本甲状腺学会・日本内分泌学会	甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017	南江堂	東京	2017年	112
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症（その他のSITSHを示す疾患）	柳瀬敏彦	内分泌代謝専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	製本中
大藪恵一	カルシウム，リン代謝とその異常	日本小児腎臓病学会	小児腎臓学改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	44-49
杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1599-1601
杉本利嗣	二次性副甲状腺機能亢進症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1601-1604
山内美香、杉本利嗣	くる病・骨軟化症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1836-1839
山内美香	副甲状腺ホルモン（PTH）	赤水尚史	ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-	メディカルビュー社	東京	2017	26-7
山内美香	原発性副甲状腺機能亢進症	赤水尚史	ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-	メディカルビュー社	東京	2017	91-3

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
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	別冊	23-28	2018
江口洋幸・他	喫煙とバセドウ眼症の関連	日本体質医学会雑誌	80 (1)	13-20	2018
石井角保	甲状腺ホルモン不応症の発症機構から診断アルゴリズム、TR α 異常まで	最新医学	72	1418-1423	2017
大藪恵一	カルシウム代謝調節機構	CLINICAL CALCIUM	Vol. 27, No. 4	13-20	2017

大藪 恵一	血中25-ヒドロキシビタミンD測定の臨床的意義と今後の課題	内分泌・糖尿病・代謝内科	Vol. 45. No. 5	402-406	2017
Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S	Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A	Endocr J	64(6)	589-596	2017
山内美香、杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態	Clinical Calcium	27(4)	507-514	2017
山内美香、杉本利嗣	副甲状腺機能低下症の診断と治療	新薬と臨床	66(7)	953-957	2017
野津雅和、山内美香、杉本利嗣	尿路結石+高Ca血症	総合診療	27(8)	1065-1067	2017
宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一	ビタミンD欠乏性骨軟化症の病態、症状および血清25(OH)ビタミンD測定の意味と測定タイミング	Clinical Calcium	27(10)	1464-1474	2017
山内美香、杉本利嗣	ビタミンDと代謝性疾患	Clinical Calcium	27(11)	1561-1569	2017
Watanabe R, Tain N, Hirano N, Ban Y, Inoue D, Okazaki R.	Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease.	Osteoporos Int	29(3)	615-623	2018
Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D.	Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women.	Osteoporos Int	29(3)	625-633	2018
岡崎 亮	ビタミンD作用不全の運動器障害	整形・災害外科	60(13)	1593-1597	2017
岡崎 亮	ビタミンD不足・欠乏の診断 血清25(OH)D測定の意味.	医学のあゆみ	263(13)	1088-1092	2017
岡崎 亮	ビタミンD不足・欠乏	Clinical Calcium	27(11)	1601-1608	2017

渡部 玲子, 岡崎 亮.	糖代謝異常におけるビ タミンD欠乏の関与	・ 内分泌・糖 尿病・代謝内 科	45(1)	28-32	2017
Hamaguchi T, Hi rota Y, Takeuch i T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Aw ano H, Iijima K, Cha PC, Sata ke W, Toda T, O gawa W.	Treatment of a case of severe insulin re sistance as a result of a PIK3R1 mutatio n with a sodium-gluc ose cotransporter 2 inhibitor.	J Diabetes I nvestig.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2018
椎木幾久子、田部 勝也、谷澤幸生	Wolfram症候群	月刊糖尿病	9(7)	36-44	2017
田部勝也、松永仁 恵、椎木幾久子、 谷澤幸生	Wolfram症候群の臨床 像と遺伝的特徴的	月刊糖尿病	9(8)	45-53	2017
Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuur a G, Yamashita Y, Ebihara K, N oguchi M, Fujik ura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K.	Neuronal cells deriv ed from human induce d pluripotent stem c ells as a functional tool of melanocorti n system.	Neuropeptide s.	65	10-20	2017
Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwas e M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomu ra W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Mats uda H, Aizawa-A be M, Ebihara K, Itoh N, Kawa da T.	The hepatokine FGF21 is crucial for pero xisome proliferator- activated receptor- α agonist-induced a melioration of metab olic disorders in ob ese mice.	J Biol Chem.	292	9175-9190	2017