

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

令和4年度 総括研究報告書

研究代表者 大菌 恵一

令和5年（2023）年 5月

## 目 次

I. 総括研究報告		
ホルモン受容機構異常に関する調査研究 大菌恵一	-----	1
II. 分担研究報告		
1. ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のガイドライン作成、レジストリ構築 大菌恵一 (資料) 骨系統疾患マニュアル改訂第3版、小児科診療指針エッセンス、小児科診療ガイドライン —最新の診療方針— [第5版]、腎臓症候群(第3版) I —その他の腎臓疾患を含めて—、日本臨牀 最新の骨粗鬆症学(第2版) —骨粗鬆症の最新知見—、各論文	-----	7
2. 甲状腺ホルモン不応症の診療ガイドライン作成、レジストリ構築 山田正信 (資料) 各論文	-----	10
3. 低カルシウム血症鑑別の手引き改訂 井上大輔 (資料) 各論文	-----	12
4. 低Ca血症性疾患、くる病・骨軟化症のガイドライン作成、レジストリ構築 福本誠二	-----	14
5. インスリン抵抗症の研究 小川渉 (資料) 各論文	-----	15
6. ウォルフラム症候群の検討 田部勝也 (資料) 各論文	-----	17
7. 脂肪萎縮症に関する研 海老原健 (資料) 各論文	-----	19
8. 疾病登録管理運営 三宅吉博	-----	21
9. 甲状腺クリーゼ診療に関する研究 古川安志	-----	23
10. 鑑別診断の手引き、診断基準の改訂 難波範行 (資料) 今日の治療指針、各論文	-----	25
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	28

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究代表者 大藪恵一 教授

研究要旨：内分泌代謝領域の甲状腺、副甲状腺・ビタミンD、インスリンの3領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行った。PTH不足性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/骨軟化症の診断基準の改訂、および低Ca血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂を進めた。患者レジストリを構築した。甲状腺ホルモン不応症の適切な診断及び治療指針の策定を行った。現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を検討し、多施設前向きレジストリ研究を実施した。インスリン抵抗症やその近縁の疾患について疾患分類・診断基準の作成を行い、疾患レジストリ構築を行った。ウォルフラム症候群の疾患実態・病的バリエーションを再調査し、診断基準を検証した。脂肪萎縮症の遺伝学的解析を行い、全国調査の準備を進めた。

## A. 研究目的

内分泌代謝領域の甲状腺、副甲状腺・ビタミンD、インスリンの3領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行う。PTH不足性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/骨軟化症の診断基準の改訂、および低Ca血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂を行う。患者レジストリを構築する。甲状腺ホルモン不応症の適切な診断及び治療指針の策定を行う。現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼ診療に関す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研究を実施する。A型インスリン抵抗症やその近縁の疾患について難病指定に準拠した疾患分類・診断基準の作成と疾患レジストリ作成を行う。ウォルフラム症候群の疾患実態を再調査し、WFS1遺伝子異常症とそれ以外の原因によるウォルフラム症候群を適切に診断するために診断基準を検証する。脂肪萎縮症の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および診断基準の策定を目指す。

## B. 研究方法

PTH不足性副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症、低Ca血症性疾患鑑別文献的考察を行い、既に施行済みの副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の疫学調査結果、疾患レジストリデータを解析して診断基準改定の基盤となるエビデンスを創出するとともに、これに基づく低Ca血症性疾患鑑別フローチャート案の作成を進めた。検索された原因疾患・遺伝子をPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに加えた。偽性副甲状腺機能低下症の関連遺伝子の検討可能状況の調査により、偽性副甲状腺機能低下症の新たな分類、診断法を作成した。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査結果、疾患レジストリデータを解析した。遺伝学的解析を行った。

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から甲状腺ホルモン不応症診療指針作成委員会を作り、Minds・GRADEが定める手法に基づいて診療ガイドラインの作成を行った。データ集積管理システムRED Capを利用し、主に内分泌学会認定専門医施設を対象に登録した甲状腺クリーゼ症例を解析した。

インスリン抵抗症の診療実態調査、患者の病態・遺伝子解析、既報の疾患情報の収集などを行い、日本糖尿病学会内に設置された「インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準策定のためのWG」と連携して、インスリン抵抗症の新たな疾患分類・診断基準を作成した。ウォルフラム症候群の疫学調査結果の再分析、追跡が可能な症例のフォローアップ、新規症例解析を行い臨床情報のアップデートを行った。部分性脂肪萎縮症の遺伝学的解析、全国実態調査、レジストリ構築を行う。

## (倫理面への配慮)

大阪大学、千葉大学、和歌山県立医科大学、神戸大学、山口大学倫理審査委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従った。

## C. 研究結果

副甲状腺機能低下症の国際ワークショップからの提言とガイドラインを検討した結果、ミトコンドリア病と低Mg血症による低Ca血症についての詳細に記載されていることが判明したため、低Ca血症性疾患鑑別のフローチャートの改訂に反映させることを検討している。(偽性)副甲状腺機能低下症の診断基準および低Ca血症性疾患鑑別フローチャートの改訂案については次のような点についてほぼ同意が得られたが、一部はさらなる検討を要すると考えられた。偽性副甲状腺機能低下症の病型分類から、存在自体が不明確な2型を除く。1c型は1a型に含まれることが明らかとなった。類似疾患として、PRKAR1AやPDE4D遺伝子異常による先端骨形成不全症が存在することが明らかとなった。Ellsworth-Howar試験を偽性の診断上必須とはしない。偽性副甲状腺機能低下症の確定Definite診断には遺伝子診断を必須とする。PTH不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝子疾患を加える必要が生じた(国際ワークショップからの提言とガイドラインを活用。ミトコンドリア病と低Mg血症を含むことを検討)。PTH不足性と偽性副甲状腺機能低下症を鑑別するintact PTHのcut-offとして従来の30pg/mlより高値の50pg/mlもしくはそれ以上を採用する。ビタミンD欠乏は25水酸化ビタミンDの血中濃度が20ng/ml未満と定義されているが、低Ca血症の原因としてのビタ

ミンD「欠乏症」のcut-off値としてはさらに低い10-15ng/mlを採用する。本邦でも、GNAS遺伝子変異やインプリンティング異常、PRKAR1A、PDE4D遺伝子変異の検討が一部検査機関で可能となった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の解析では下肢変形は骨折・骨痛・関節痛と負の相関がみられる一方で、骨・関節・脊柱症状、腱付着部症は互いに強い正の相関関係があった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の主要疾患のX連鎖性低リン血症性くる病/骨軟化症(XLH)と鑑別に重要な腫瘍性骨軟化症の症状の比較では、小児XLHに頭蓋骨早期癒合症や下肢変形、成人XLHに脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症、歯周炎、腫瘍性軟化症に骨折の既往、骨痛、関節痛、筋力低下がそれぞれ特徴的に高頻度であった。小児XLHに対する抗FGF23抗体であるプロスマブ治療効果の検討では、治療開始時に比べて血清リン値、くる病重症度スコア、X線所見改善度、下肢変形の改善を認めた。

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はウェブサイト上で公表済みである。診療ガイドラインが完成し、製本中である。甲状腺クリーゼ患者114名の情報が登録され、データベースを構築した。急性期重症度スコアは全国疫学調査と比較して高値の傾向であった。一方、死亡率は全国疫学調査より低い傾向であった。無機ヨウ素を抗甲状腺薬より1時間以上先行して投与された群では、その他の群よりも死亡率が高い傾向であった。診療ガイドラインを参照して診療された例は参照した群は参照しなかった群よりも死亡率が低い傾向であった。

前年に発表したインスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、難病認定のための個票及びチェックリストを作成した。日本糖尿病学会の承認を受けた。電子レジストリ作成・運用法、収集情報や情報の取り扱いなどについて研究計画書を確定し、電子レジストリを構築した。電子レジストリのホームページを作成し、糖尿病学会の教育認定施設代表者宛に周知した。レジストリ全体では21施設から、遺伝的インスリン抵抗症については4施設から登録希望があった。ウォルフラム症候群、脂肪萎縮性糖尿病も対象とした。遺伝的インスリン抵抗症の診断基準について検討した結果、現在の診断基準に記されている空腹時血清インスリン値のカットオフ値 $30\mu\text{U/ml}$ 以上と比較して、Cペプチド/インスリン比が診断特異度、感受性共に優れていることを明らかとした。遺伝学的検査を行い、過去に報告のないインスリン受容体遺伝子異常を含め、3例のA型インスリン抵抗症を新たに診断した。ウォルフラム症候群の5家系を新たに診断した。WFS1遺伝子変異陽性例と陰性例で疾患発症年齢に差を認めなかった。臨床的には典型的と考えられる症例でも中枢性呼吸不全を来して初めて本症を気づかれる症例も存在した。臨床的には非定型例では遺伝子解析が診断に有用であった。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を日本内分泌学会と連携し実施準備を進めた。先天性が疑われる部分性脂肪萎縮症女性症例にPPAR $\gamma$ 遺伝子病的バリエーションを同定した。

#### D. 考察

更なる文献情報の整理や疫学データなどに基づき、副甲状腺機能低下症の診断基準および低Ca血症鑑別診断の手引き、偽性副甲状腺機能低下症の診断基準、病型分類の改訂を進める必要がある。遺伝学的

検査の重要性が増している。衛生検査所と連携し、保険適用となっていない遺伝子については将来的には保険適用が望ましい。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ解析の結果から、XLHと腫瘍性骨軟化症の症状の相違は大きく、低リン血症の程度や暴露時期・期間、治療が症状に影響すると考えられる。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の原因の同定は重要であり、FGF23測定や遺伝子検査の重要性は高い。今後これらのデータよりガイドライン作成のためのCQを検討する。

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診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、診療ガイドラインが完成した。また、診断基準、診療ガイドライン等をまとめて、書籍という形で公表するため製本作業中であり、研究成果を社会に還元できると考えられる。甲状腺クリーゼのレジストリ研究では、予後に影響する要因を解析することが第一の目的として多くの臨床情報を収集したが、登録医師の負担増加に考慮すべきと考えられた。全国疫学調査よりも重症度スコアが高い傾向であったにも関わらず、死亡率はむしろ低下傾向であった。多くの症例は診療ガイドラインに沿って診療されており、診療ガイドラインの普及が予後改善に寄与した可能性が推察された。する必要があった。一方で、登録情報が多くなると、登録医師の負担が増加することに考慮すべきである。

遺伝的インスリン抵抗症の疾患レジストリは世界的にも初めてのものと考えられ、有用性が明らかとなれば、国際的な展開も視野にいれることが重要と考えられる。本レジストリは、糖尿病学会内に組織された「Japan REGistry on rARe Diseases associated with Diabetes Mellitus (略称: J-REGARD-DM)」の一部として、構築・運営されている。関連学会と連携することにより、症例登録の促進が期待されるとともに、今後、継続的な運営にも寄与すると考えられる。J-REGARD-DMは、遺伝的インスリン抵抗症、B型インスリン抵抗症、Wolfram症候群、脂肪萎縮性糖尿病の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン部会が扱う疾患を網羅する電子レジストリである。ウォルフラム症候群には希少性に加え、臨床的・遺伝的多様性が見られる。疾患の多様性を考慮し、感度を優先した現行の診断基準からの変更は必要ないとするが、特異度を上げるための診断基準の精緻化が引き続き求められる。症例を蓄積し診断基準を見直していく必要がある。部分性脂肪萎縮症に関する周知が不十分であり、診断されていない症例が多数存在する可能性があり、今回わが国で部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を実施する意義は非常に大きいと考える。

#### E. 結論

副甲状腺機能低下症の疫学調査の二次調査の解析に基づき、PTH不足性副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症の新たなPTHcut-off値が提案され、新たな診断基準と診断の手引きに関する合意が形成された。偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法を作成した。今後関係諸学会での議論の後、広くパブコメを通じて完成に向けたプロセスを進める必要がある。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、レジストリの構築により、ガイドライン作成のエビデンスが蓄積されてきている。

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、診療ガイドラインの策定を行い、書籍として公表し社会還元を行う準備段階に至った。

甲状腺クリーゼのデータベースの解析から現行の診療ガイドラインの有効性が示唆された。今後新たなエビデンスに基づいた質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定である。

遺伝的インスリン抵抗症の電子レジストリを構築した。本レジストリは、診断基準の改訂や治療ガイドラインの作成に資する情報の収集に寄与するものと考えられる。ウォルフラム症候群の日本での患者実態調査を進めた。広義のWFS1遺伝子異常症の実態を含め、明らかにすべき点が依然として多い。脂肪萎縮症の診断基準策定のために、部分性脂肪萎縮症の実態を把握する必要がある。

#### F. 健康危険情報

該当なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpenter T, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing SW, Insogna K, Ito N, Javaid K, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Portale A, Ralston SH, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Sun W, Williams A, Nixon A, Takeuchi Y. Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif Tissue Int*, 111(4), 409-418, 2022.
- 2) Ohata Y, Kakimoto H, Seki Y, Ishihara Y, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Fujiwara M, Kitaoka T, Takakuwa S, Kubota T, Ozono K. Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the  $\beta 6$  strand/ $\alpha 5$  helix of  $Gs\alpha$ , causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families. *Bone Reports*, 17 : 101637-101637, 2022.
- 3) Takatani R, Kubota T, Minagawa M, Inoue D, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y. Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*, DOI: 10.2188/jea.JE20220152. 2022.
- 4) Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphatemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1530-1545.
- 5) The Impact of Age- and Sex-specific Reference Ranges for Serum TSH and FT4 on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multi-center Study from Japan. Yamada S, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2023 In Press.
- 6) Role of Thyrotropin-Releasing Hormone in Regulating Fibroblast Growth Factor 21 in Mouse Pancreatic  $\beta$  Cells. Garay Guerrero J, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2023 Feb;33(2):251-260.
- 7) Maternal hypothyroidism is associated with M-opsin developmental delay. Saito K, Yamada M, et al. *J Mol Endocrinol*. 2022 Aug 11;69(3):391-399.
- 8) Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review. Yamada S, Yamada M, et al. *J Endocr Soc*. 2022 Apr 6;6(6):bvac054.
- 9) Osamu Horikawa, Satoshi Ugi, Tomofumi Takayoshi, Yasushi Omura, Maya Yonishi, Daisuke Sato, Yukihiro Fujita, Tomoya Fuke, Yushi Hirota, Wataru Ogawa, Hiroshi Maegawa. A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2023(2):22-0362. doi: 10.1530/EDM-22-0362.
- 10) Gsk-3-Mediated Proteasomal Degradation of ATF4 Is a Proapoptotic Mechanism in Mouse Pancreatic  $\beta$ -Cells. Nagao Y, Amo-Shiinoki K, Nakabayashi H, Hatanaka M, Kondo M, Matsunaga K, Emoto M, Okuya S, Tanizawa Y, Tanabe K. *Int J Mol Sci*. 2022, 23(21):13586.
- 11) A case of multiple glucagonomas with no clinical manifestations of excess glucagon despite hyperglucagonemia. Shogo Amano, Shigeyuki Suenaga, Kaori Hamamoto, Shoko Yada, Takanori Tsuyama, Shuhei Shinoda, Yuya Tanaka, Yoshihiro Takemoto, Eijiro Harada, Katsuya Tanabe, Shunichiro Asahara, Kazunobu Hoshii, Taro Takami. *DEN Open* 3(1) e230 2023
- 12) Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene mutation. *Endocr J*. 70, 69-76 (2023)
- 13) Morita S, Takagi T, Inaba H, Furukawa Y, Kishimoto S, Uraki S, Shimo N, Takeshima K, Uraki S, Doi K, Imagawa M, Kokawa M, Konomi T, Hara H, Hara Y, Sone E, Furuta H, Nishi M, Doi A, Tamura S, Mastuoka TA: Effect of SARS-CoV-2 BNT162b2 mRNA vaccine on thyroid autoimmunity: A twelve-month follow

- up study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1058007. 2023
- 14) Hidaka N, Koga M, Kimura S, Hoshino Y, Kato H, Kinoshita Y, Makita N, Nangaku M, Horiguchi K, Furukawa Y, Ohnaka K, Inagaki K, Nakagawa A, Suzuki A, Takeuchi Y, Fukumoto S, Nakatani F, Ito N: Clinical Challenges in Diagnosis, Tumor Localization and Treatment of Tumor-Induced Osteomalacia: Outcome of a Retrospective Surveillance. *J Bone Miner Res*. 37(8):1479-1488. 2022
  - 15) Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253
2. 学会発表
    - 1) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鍬真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. Burosumab で加療中の McCune-Albright 症候群の 1 例. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
    - 2) 大幡 泰久, 柿本令奈, 関祐子, 石原康貴, 中野由佳子, 山本賢一, 武鍬真司, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 高桑聖, 大藪恵一. Gs  $\alpha$  の PTH1R 隣接部位に異常アミノ酸が付加される GNAS 遺伝子新規病的バリエーションは偽性副甲状腺機能低下症をもたらす -AlphaFold2 を用いた非血縁 2 家系の検討. 第95回 日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
    - 3) Ohata Y. Phenotype of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *ESMED General Assembly* : 22.08.04-06, オンライン開催.
    - 4) 岩佐真実, 石井玲, 小原敏生, 木原美奈子, 石原舞, 鎌崎穂高, 村橋靖崇, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藪恵一, 右上腕骨に嚢胞性骨変化を認めた FGF23 関連低リン血症性くる病の 8 歳女児例. 第 55 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催
    - 5) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鍬真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 藤原誠, 北岡太一, 香川尚己, 大藪恵一. PHEX 遺伝子の重複を有する頭蓋縫合早期癒合症を呈した X 連鎖性低リン血症性くる病の 1 例. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22.11.01-03, ハイブリッド開催
    - 6) 石井角保, 山田正信: 甲状腺ホルモン不応症の手引きの作成, 第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・57 頁・2022 年.
    - 7) 堀口和彦, 山田正信ら: 潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成, 第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・60 頁・2022 年.
    - 8) 山田早耶香, 山田正信ら: 甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・70 頁・2022 年.
    - 9) 倉林理紗, 山田正信ら: 妊娠初期に Basedow 病を発症し、新生児仮死・新生児 Basedow 病を引き起こした一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・76 頁・2022 年.
    - 10) 山田英二郎, 山田正信ら: 30 年弱の 1 型糖尿病の経過中にバセドウ病を発症した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
    - 11) 松本俊一, 山田正信ら: インスリンノーマに合併した未治療バセドウ病の一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
    - 12) 須江麻衣, 山田正信ら: 尋常性乾癬の既往歴のある患者がバセドウ病およびチアマゾールによる無顆粒球症を発症し HLA の検討を行った一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2022 年.
    - 13) Buyandalai Battsetseg, 山田正信ら: 下垂体・傍鞍部主要による中枢性甲状腺機能低下症における TRH 試験の検討、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・87 頁・2022 年.
    - 14) 植原良太, 山田正信ら: 甲状腺機能低下症に不適切 TSH 分泌症候群を合併し、診断と治療判断に難渋した一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・90 頁・2022 年.
    - 15) 吉野聡, 山田正信ら: バセドウ病治療中に stiff-person 症候群を発症し横紋筋融解症と鑑別に難渋した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・91 頁・2022 年.
    - 16) 大崎綾, 山田正信ら: 妊娠中期に顕在化したバセドウ病に合併した双胎間輸血症候群の 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・93 頁・2022 年.
    - 17) 山田早耶香, 山田正信ら: 甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.

- 18) 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰状態における消化管での糖吸収メカニズムの解析、第95回日本内分泌学会学術集会、大分、2022年6月2日-4日、日本内分泌学会雑誌98巻1号・358頁・2022年。
- 19) 植原正也、山田正信ら：パセドウ病と2型糖尿病の通院自己中断後に甲状腺クリーゼと高浸透圧性高血糖状態(HHS)を併発した1例、第95回日本内分泌学会学術集会、大分、2022年6月2日-4日、日本内分泌学会雑誌98巻1号・305頁・2022年。
- 20) 第95回日本内分泌学会学術総会(6/2-4/2022、別府)教育講演22 ビタミンD欠乏の臨床的意義、井上大輔
- 21) 1) 芳村魁、廣田勇士、西影星二、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、中川靖、浜口哲矢、菅原健二、小川渉。耐糖能の変遷を長期間観察し得た反応性低血糖を呈するA型インスリン抵抗症の1例。第65回糖尿病学会年次学術集会2022年5月、神戸
- 22) 2) 西影星二、廣田勇士、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、中川靖、竹内健人、浜口哲矢、坂口一彦、小川渉。75gOGTTを用いたA型インスリン抵抗症の判別指標の検討。第65回糖尿病学会年次学術集会2022年5月、神戸
- 23) 3) 西垣智子、西影星二、影山智子、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、芳野啓、廣田勇士、小川渉。妊娠期間中メトホルミン単剤で良好な血糖管理が得られたA型インスリン抵抗症の一例。第59回日本糖尿病学会近畿地方会2022年11月、神戸
- 24) 4) 人見直樹、堀川修、夜西麻椰、福家智也、佐藤大介、卯木智、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、前川聡、藤田征弘。高インスリン血症を契機に診断した新規遺伝子変異のインスリン受容体異常症A型の1家系。第59回日本糖尿病学会近畿地方会2022年11月、神戸
- 25) 5) 猪狩翔吾、田辺隼人、滝口善規、山口瑞希、齋藤悠、鴻野央征、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、島袋充生。A型インスリン抵抗症合併妊娠の一例。第60回日本糖尿病学会東北地方会2022年11月、仙台
- 26) 6) 竹内幸、田中達之、山守育雄、竹内健人、廣田勇士、小川渉。ヘテロ接合性INSR遺伝子新規変異が同定された新生児期発症インスリン抵抗症の一例。第96回日本糖尿病学会中部地方会2022年11月、富山
- 27) 榎原泰史、廣田湧、茨木京子、竹井喜美、西島里咲、田部勝也、谷澤幸生、関谷倫子、飯島浩一。ウォルフラム症候群の原因遺伝子WFS1の欠損が加齢性脳病理に及ぼす影響の解析。老年精神医学雑誌33(増刊II)256-257 2022年11月
- 28) 藤岡侑香、秋山優、田部勝也、竹田孔明、谷澤幸生。高度肥満を伴うコントロール不良の糖尿病患者に発症した偽性Cushing症候群の1例。糖尿病65(11)632-632 2022年11月
- 29) 松隈雅史、豊重充広、山本薫、田部勝也、谷澤幸生。p:Gly44Ser変異によるMODY2患者6例の検討。糖尿病65(6)327-327 2022年6月
- 30) シンポジウム—臨床・基礎におけるグルカゴン研究の進歩—グルカゴン需要増大に対する $\alpha$ 細胞の挙動と細胞量調節機構。田部勝也、椎木幾久子、谷澤幸生、奥屋茂。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日-5月14日。糖尿病65(Suppl.1)S-63 2022年4月
- 31) シンポジウム— $\beta$ 細胞の発生、分化と量の調節機構—糖尿病における膵島細胞の可塑性と脱分化。椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、奥屋茂、谷澤幸生。第64回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月19日-5月22日。糖尿病65(Suppl.1)S-12 2022年4月
- 32) Txnip preserves brown fat innate thermogenic activity. Zou Meng, 田部勝也, 椎木幾久子, 田口昭彦, 河野大輔, 北村忠弘, 奥屋茂, 増谷弘, 谷澤幸生。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12日-5月14日。糖尿病65(Suppl.1)S-157 2022年4月
- 33) 古田浩人, 浦木進丞, 土井麻子, 森田修平, 石橋達也, 古川安志, 岩倉浩, 西理宏, 松岡孝昭: 非典型的な臨床像を呈したMODY3の1家系。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 34) 石橋達也, 古川安志, 森田修平, 岩倉浩, 西理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 正常アルブミン尿2型糖尿病患者におけるSGLT2阻害薬とARB/ACEIの腎保護効果についての検討。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 35) 上野山仁美, 森田修平, 岸本祥平, 森美穂, 丸山杏奈, 西伸幸, 北原千愛, 辻智也, 浦木進丞, 竹島健, 古川安志, 古田浩人, 西理宏, 松岡孝昭: 糖尿病を伴う褐色細胞腫/パラガングリオーマ患者の臨床的特徴についての検討—2型糖尿病患者との比較—。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 36) 森美穂, 浦木進丞, 丸山杏奈, 西伸幸, 上野山仁美, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 栗本千晶, 竹島健, 古川安志, 石橋達也, 森田修平, 岩倉浩, 西理宏, 古田浩人, 松岡孝昭: 持続血糖モニタリングにより低血糖を回避し得たnon-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH)の2例。第65回日本糖尿病学会年次学術集会2022年5月12-14日。神戸市
- 37) 丸山杏奈, 竹島健, 上野山仁美, 北原千愛, 栗本千晶, 浦木進丞, 古川安志, 森田修平, 岩倉浩, 西理宏, 松岡孝昭: 副腎性クッシング症候群の局在診断に副腎静脈サンプリングを施行した2例。第95回日本内分泌学会学術総会2022年6月2日-4日 (Web配信)

- 38) 竹島 健, 古川安志, 森田修平, 岩倉 浩, 西 理宏, 松岡孝昭: ミトタンとメチラポンの併用によりコルチゾール管理が行えた進行副腎皮質癌の1例. 第95回日本内分泌学会学術総会 2022年6月2日 - 4日 (Web 配信)
- 39) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 古田浩人, 西理宏, 赤水尚史, 松岡孝昭: 若手研究奨励賞審査講演「甲状腺クリーゼモデルマウスの作成とグレリンによる生存率の改善」. 第72回日本体質医学学会総会 2022年10月1 - 2日 和歌山市
- 40) 栗本千晶, 古川安志, 土井麻子, 北原千愛, 辻智也, 上田陽子, 浦木進丞, 下 直樹, 竹島 健, 石橋達也, 森田修平, 岩倉 浩, 有安宏之, 古田浩人, 西 理宏, 赤水尚史, 松岡孝昭: 甲状腺クリーゼモデルの作製とグレリンの治療応用への研究. 第65回日本甲状腺学会学術集会 2022年11月1 - 3日 大阪市
- 41) Noriyuki Namba. Hypophosphatemic Rickets - Newer Treatment Strategies -. The 51st Annual Conference of Endocrine society of India, ESICON 2022. 22-24 December 2022, Jaipur, India.
- 42) 難波範行. RASopathyの新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.
- 43) 難波範行. 低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療~小児科の立場から~. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:216.
- 44) 難波範行. 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患. 第32回臨床内分泌代謝Update. 11/11~12/2022, 東京, 日本内分泌学会雑誌 98:526.
- 45) 難波範行. くる病と診断と治療 -Updates and Perspectives-. 第74回中国四国小児科学会 in KOCHI. 10/29~30/2022, 高知.
- 46) 難波範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会. 2/11/2022, 福岡.
- 47) 難波範行. 小児くる病診療の実際. 山梨県小児科医会学術講演会. 10/12/2022, web開催.
- 48) 難波範行. くる病 -診断と治療の実際-. 第40回東京小児科医会セミナー. 11/20/2022, web開催.
- 49) Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högler W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-reported outcomes from a randomized open-label phase 3 trial comparing burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: results from the 24-week treatment extension period. The 60th European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) Annual Meeting, 15-17 Sep 2022, Rome, Italy.
- 50) Hiroyuki Tanaka, Noriyuki Namba, Takuo Kubota, Koji Muroya, Masanori Kanematsu, Masahiro Kojima, Shunichiro Orihara, Hironori Kanda, Yoshiki Seino, Keiichi Ozono. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
- 51) Toshimi Michigami, Hee Gyung Kang, Noriyuki Namba, Nobuaki Ito, Takuo Kubota, Ayumi Shintani, Daijiro Kabata, Masanori Kanematsu, Yayoi Nishida, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono. The background of XLH patients with burosumab treatment and its short-term effectiveness and safety: Interim analysis of the SUNFLOWER study. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
- 52) Fujimoto M, Senoo S, Kurosawa K, Yamaguchi Y, Hanaki K, Namba N. Effects of burosumab on two siblings with mild X-linked hypophosphatemia. The 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology (IMPE). 4-7 March 2023, Buenos Aires, Argentina. (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名 大藪 恵一役職 教授

研究要旨： ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ構築により、小児期発症の先天的な FGF23 関連低リン血症性くる病と、成人期発症の TIO でそれぞれの特徴的な臨床像が異なることが明らかとなった。また XLH 患者に対するブロスラブ治療は長期的にも効果が持続していることも明らかとなった。

#### A. 研究目的

2) 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：ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、今後罹患患者の管理法が変わることが予想されるため、状況に応じ診療ガイドラインの作成を目指す。ガイドライン作成のエビデンスを収集するためレジストリ構築を行い、解析を進める。ビタミンD抵抗性くる病は、*PHEX*遺伝子の機能喪失型変異により線維芽細胞増殖因子23 (FGF23) の発現が増加し低リン血症を呈する疾患である。現在抗FGF23中和抗体であるブロスラブ治療が本邦でも2019年に承認された。海外では小児期における成長障害の改善効果の報告も出てきているが、本邦での報告は限られている。そこで日本人XLH患者におけるブロスラブ治療の成長障害への効果を検討する。

#### B. 研究方法

2) 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/骨軟化症に関して、日本骨代謝学会の支援を受けて、各学会評議員にアンケート調査を行った。そのデータをREDCapシステムに入力した。また、アンケート後に大阪大学を受診した患者情報も追加で含めた。研究実施期間は2022年4月から2023年3月である。患者の情報（性別、年齢、病型、家族歴、遺伝子検査、症状、検査所見等）について全体像をまとめると共に、小児XLH・成人XLH・TIOの三群間での比較を行った。統計学的解析法には、二群二群の連続変数の比較正規性がある場合はStudent's t-test、ない場合はMann-Whitney U testを行った。対応のある二群間の連続変数の比較では、正規性がある場合はpaired t test、ない場合はWilcoxon signed-ranks t testを行った。三群の連続変数の比較では正規性がある場合はANOVAの後にTukey HSD test、ない場合はKruskal-Wallis testの後にペアごとのWilcoxon testを行った。名義変数間の比較はカイ二乗検定を行った。

XLH患者に対するブロスラブ治療の効果の検討については、大阪大学小児科でブロスラブ治療を1年以上行っている13家系15名のXLH患者の臨床データを後方視的に解析した。全例で*PHEX*遺伝子の病的バリエーションは同定されている。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪大学において倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号191212）。本研究はインフォームド・コンセントを必ずしも要しない研究であるが、研究開始前に以下の情報を、原則、研究対象者のいる診療科のホームページ上で公開し、研究対象者が参加

することを拒否できるようにする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む）
- ② 利用し、または提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名または名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法。

#### C. 研究結果

2) 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/骨軟化症に関しては、30診療科14診療科（小児科6、内科6、整形外科2）より回答を得た。解析対象は136名（くる病85名、骨軟化症51名）であり、男性58名、女性78名であった。家族歴は52名（39%）で見られた。成人（18歳以上）が97名、小児が38名、不明1名であり、発症時および調査時の年齢（中央値）はそれぞれ2.4歳、36.0歳であった。遺伝子検査は72名（53%）で実施し68名（94%）で*PHEX*の異常を検出し、*FGF23*、*ENPP1*、*FAM20C*も各1名で異常を認めた。後天性ではTIOが37名（27%）、アルコール性、鉄製剤による骨軟化症、McCune-Albright症候群が各1名であった。身長SDS、体重SDSはそれぞれ中央値が-1.66、-0.62と低値であり、特に小児の身長SDSは全員が0未満であった。症状では下肢変形が71名（52%）、骨痛が68名（50%）、関節痛が59名（43%）、骨折の既往が38名（28%）、変形性関節症が35名（26%）、筋力低下が25名（18%）、脊柱靭帯骨化症が22名（16%）、腎石灰化が21名（15%）、腱付着部症が20名（15%）、歯周炎が14名（10%）、腎機能障害が10名（7%）、偽骨折と高血圧が各9名（7%）、脊柱管狭窄と難聴が各6名（4%）、頭蓋骨早期癒合症が5名（4%）、歯肉膿瘍が4名（3%）、三次性副甲状腺機能亢進症が2名（1%）に認められた。下肢変形は骨折・骨痛・関節痛と負の相関がみられる一方で、骨・関節・脊柱症状、腱付着部症は互いに強い正の相関関係があった。ビタミ

ンDは70%、リン製剤は51%、ブロスマブは20%で使用され、TIO切除術は25名(TIOの68%)で施行されていた。血清リンは発症時より調査時が有意に高値であった。調査時のXLHとTIOの比較では、成人XLHはTIOと比べて体重SDS・身長SDSとも有意に低く、血清リン値が低値であった。また体重当たりの活性化ビタミンD投与量はTIOと比べてXLHで、特に小児で有意に多かった。症状では小児XLHに頭蓋骨早期癒合症や下肢変形、成人XLHに脊柱靭帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化症、歯周炎、TIOに骨折の既往、骨痛、関節痛、筋力低下がそれぞれ特徴的に高頻度であった。

XLH患者に対するブロスマブ治療効果の検討では、治療開始時骨端線閉鎖前(A群:9名、女性8名)は治療開始年齢中央値4.2歳(四分位3.5, 6.8)、治療期間2.6年(2.6, 5.3)、全例Tanner1度であった。治療開始時骨端線閉鎖後(B群:6名、女性2名)は治療開始年齢29.6歳(17.0, 53.6)、治療期間2.5年(1.9, 3.6)であった。全症例における血清リン値の最小二乗平均差(LSMD)は治療後1ヶ月0.79、3ヶ月0.61、6ヶ月0.72、1年0.70、1年6ヶ月0.81、2年0.80\*、2年6ヶ月0.95\*、3年1.10、TmP/GFRは治療後1ヶ月0.86、3ヶ月0.68、6ヶ月0.80、1年0.75、1年6ヶ月0.97\*、2年0.84\*、2年6ヶ月1.29\*、3年1.12\*(\*:開始時比有意差あり)であった。A群でくる病重症度を検討したところ、くる病重症度スコア(RSS) LSMDは治療後6か月-1.76、1年-2.23、2年-2.48、X線所見改善度(RGI-C)全体は治療後6ヶ月1.39、1年1.81、2年2.06、RGI-C下肢変形は治療後6ヶ月1.00、1年1.25、2年1.61であり、すべての解析において有意な改善を認めた。身長SD LSMDは治療後6か月0.10、1年0.20、2年0.42、3年1.25、4年1.40、5年1.71であり、関連重症副反応は認めなかった。

#### D. 考察

2) ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のレジストリ解析の結果から、小児期に発症する先天的なFGF23関連低リン血症性くる病と、成人で発症するTIOに比較的に明確に大別できることが明らかとなった。XLHとTIOの症状の相違は大きく、低リン血症の程度や暴露時期・期間、治療が症状に影響すると考えられる。本症の原因の同定は重要であり、FGF23測定や遺伝子検査の重要性は高い。今後これらのデータよりガイドライン作成のためのCQを検討する。またXLHに対するブロスマブ治療効果は血中リン値、リン利尿抑制、くる病の改善、成長障害の改善が長期的に持続していることが示唆された。

#### E. 結論

ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症については、レジストリの構築により、ガイドライン作成のエビデンスが蓄積されてきている。XLH患者におけるブロスマブ治療では長期にわたり治療効果が持続しているこ

とが明らかとなった。

#### F. 健康危険情報

○●○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Brandi ML, Jan de Beur S, Briot K, Carpentier T, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Imel EA, Ing SW, Insogna K, Ito N, Javaid K, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Portale A, Ralston SH, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Sun W, Williams A, Nixon A, Takeuchi Y. Efficacy of Burosumab in Adults with X-linked Hypophosphatemia (XLH): A Post Hoc Subgroup Analysis of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Calcif Tissue Int*, 111(4), 409-418, 2022.
- 2) Ohata Y, Kakimoto H, Seki Y, Ishihara Y, Nakano Y, Yamamoto K, Takeyari S, Fujiwara M, Kitaoka T, Takakuwa S, Kubota T, Ozono K. Pathogenic variants of the GNAS gene introduce an abnormal amino acid sequence in the  $\beta 6$  strand/ $\alpha 5$  helix of  $Gs\alpha$ , causing pseudohypoparathyroidism type 1A and pseudopseudohypoparathyroidism in two unrelated Japanese families. *Bone Reports*, 17 : 101637-101637, 2022.
- 3) Takatani R, Kubota T, Minagawa M, Inoue D, Fukumoto S, Ozono K, Nakamura Y. Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey. *J Epidemiol*, : , 2022.
- 4) Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphatemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther*. 2023; 0(4):1530-1545.

##### 2. 学会発表

- 1) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鐘真司, 中山尋文, 大幡泰久, 北岡太一, 大藪恵一. Burosumabで加療中のMcCune-Albright症候群の1例. 第95回日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
- 2) 大幡泰久, 柿本令奈, 関祐子, 石原康貴, 中野由佳子, 山本賢一, 武鐘真司, 藤原誠, 北岡太一, 窪田拓生, 高桑聖, 大藪恵一.  $Gs\alpha$ のPTH1R隣接部位に異常アミノ酸が付加されるGNAS遺伝子新規病的バリエーションは偽性副甲状腺機能低下症をもたらす -AlphaFold2を用いた非血縁2家系の検討. 第95回日本内分泌学会学術総会 : 22.06.02-04, 別府.
- 3) Ohata Y. Phenotype of a family with XLH with a novel PHEX mutation. *ESMED General Assembly* : 22.08.04-06, オンライン開催.
- 4) 岩佐真実, 石井玲, 小原敏生, 木原美奈子, 石

原舞, 鎌崎穂高, 村橋靖崇, 大幡泰久, 窪田拓生, 大藺恵一, 右上腕骨に嚢胞性骨変化を認めた FGF23 関連低リン血症性くる病の 8 歳女児例. 第 55 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22. 11. 01-03, ハイブリッド開催

- 5) 山田知絵子, 窪田拓生, 石見壮史, 武鏑真司, 山本賢一, 中山尋文, 大幡泰久, 藤原誠, 北岡太一, 香川尚己, 大藺恵一. PHEX 遺伝子の重複を有する頭蓋縫合早期癒合症を呈した X 連鎖性低リン血症性くる病の 1 例. 第55回 日本小児内分泌学会学術集会 : 22. 11. 01-03, ハイブリッド開催

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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



- 甲状腺学会学術集会抄録集・70頁・2022年.
4. 倉林理紗、山田正信ら：妊娠初期に Basedow 病を発症し、新生児仮死・新生児 Basedow 病を引き起こした一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・76 頁・2022 年.
  5. 山田英二郎、山田正信ら：30 年弱の 1 型糖尿病の経過中にバセドウ病を発症した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
  6. 松本俊一、山田正信ら：インスリノーマに合併した未治療バセドウ病の一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
  7. 須江麻衣、山田正信ら：尋常性乾癬の既往歴のある患者がバセドウ病およびチアマゾールによる無顆粒球症を発症し HLA の検討を行った一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2022 年.
  8. Buyandalai Battsetseg、山田正信ら：下垂体・傍鞍部主要による中枢性甲状腺機能低下症における TRH 試験の検討、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・87 頁・2022 年.
  9. 植原良太、山田正信ら：甲状腺機能低下症に不適切 TSH 分泌症候群を合併し、診断と治療判断に難渋した一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・90 頁・2022 年.
  10. 吉野聡、山田正信ら：バセドウ病治療中に stiff-person 症候群を発症し横紋筋融解症と鑑別に難渋した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・91 頁・2022 年.
  11. 大崎綾、山田正信ら：妊娠中期に顕在化したバセドウ病に合併した双胎間輸血症候群の 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・93 頁・2022 年.
  12. 山田早耶香、山田正信ら：甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.
  13. 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰状態における消化管での糖吸収メカニズムの解析、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・358 頁・2022 年.
  14. 植原正也、山田正信ら：バセドウ病と 2 型糖尿病の通院自己中断後に甲状腺クリーゼと高浸透圧性高血糖状態(HHS)を併発した 1 例、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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  
該当なし



## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey

Rieko Takatani, Takuo Kubota, Masanori Minagawa, Daisuke Inoue, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yosikazu Nakamura

**J Epidemiol** epub 2022.

DOI: 10.2188/jea.JE20220152

### 2. 学会発表

第95回日本内分泌学会学術総会（6/2-4/2022、別府）教育講演 22 ビタミンD欠乏の臨床的意義

井上大輔

第24回日本骨粗鬆症学会（9/2-4/2022、大阪）

教育講演 7-2: ビタミンDの骨・ミネラル代謝に対する効果を見直す～成人の立場から

井上玲子、井上大輔

## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

特になし





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名 小川 渉 役職 教授

研究要旨： インスリン抵抗症は、インスリンシグナル伝達障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患であり、遺伝的原因、あるいはインスリン受容体自己抗体によって生じる。本研究班で作成したインスリン抵抗症の新たな疾患分類・診断基準に基づいて電子疾患レジストリを構築した。

#### A. 研究目的

インスリン抵抗症は、インスリン受容体の高度な機能障害によって生じる疾患であり、強いインスリン抵抗性を基盤に治療抵抗性の糖尿病を始めとした様々な代謝障害を発症する。本症は過去にインスリン受容体異常症と呼ばれた疾患であり、インスリン受容体の遺伝子変異によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されていた。一方で、受容体以後の情報伝達機構の遺伝的な異常により発症すると考えられる例も存在するものの、そのような例を包含する疾患分類は無かった。また、A型や受容体以後の情報伝達機構の異常によるインスリン抵抗症は、1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とするという難病の条件を満たすものの、難病指定は受けていない。

本研究班では前年度までにインスリン抵抗症の新たな疾患分類と診断基準を策定した。これに基づき、遺伝的インスリン抵抗症の難病認定を目指すとともに、電子レジストリの作成を通じて診療情報を継続的に収集し、標準的な治療法の確立・治療ガイドラインの作成に資する情報を得ることのできる体制の構築を目指す。

#### B. 研究方法

電子レジストリ構築に当たっては医学情報電子管理システム REDCap を用いた。電子レジストリの内容については、インスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、糖尿病学会内に組織された「レジストリ作成を通じた糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会」と連携して決定した。

##### （倫理面への配慮）

神戸大学の倫理委員会で承認を得た「インスリン抵抗症遺伝子の解析に関する研究（神戸大学医学倫理委員会 承認番号 170105）」及び、「糖尿病をきたす希少疾患のレジストリ研究（神戸大学大学院医学研究科等倫理委員会 承認番号 B220210）」に基づき、患者から同意を得た上で、定められた規約を遵守し研究を実施する。

#### C. 研究結果

前年に発表したインスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、難病認定のための個票及びチェックリストを作成した。これらを日本糖尿病学会理事會に付議し、内容について学会承認を受けた。

電子レジストリ作成・運用法について検討し、原因となる遺伝子の変異、身体所見、各種検査所見、治療内容などの収集情報や情報の取り扱いなどについて研究計画書を確定し、倫理委員会の承認を受けた後、研究計画書に従って電子レジストリを構築した。

また、電子レジストリのホームページを作成するとともに、糖尿病学会の教育認定施設代表者宛にレジストリについて周知し当該症例の登録を依頼するための文書を郵送した。その結果、レジストリ全体では21施設から、遺伝的インスリン抵抗症については4施設から登録希望があり、当該施設を共同研究施設とすべく改訂した研究計画書を倫理委員会に提出した。

遺伝的インスリン抵抗症の診断基準改定に資する情報について検討した結果、現在の診断基準に記されている空腹時血清インスリン値のカットオフ値30  $\mu$ U/ml以上と比較して、Cペプチド/インスリン比が診断特異度、感受性共に優れていることを明らかとした。

遺伝的インスリン抵抗症症例に対して遺伝子検査を含めた検討を行い、過去に報告のないインスリン受容体遺伝子異常を含め、3例のA型インスリン抵抗症を新たに診断した。

#### D. 考察

遺伝的インスリン抵抗症の疾患レジストリは、過去に報告がなく、世界的にも初めてのものと考えられる。本レジストリの登録症例が増加し、その有用性が明らかとなれば、国際的な展開も視野に入れることが重要と考えられる。

本レジストリは、糖尿病学会内に組織された「レジストリ作成を通じた糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会（委員長小川渉）」が設置を進めてきた電子レジストリである、「Japan REGistry on rARE Diseases associated with Diabetes Mellitus（略称：J-REGARD-DM）」の一部として、構築・運営されている。ことも重要な特徴といえる。関連学会と連携することにより、症例登録の促進が期待されるとともに、今後、継続的な運営にも寄与すると考えられる。

J-REGARD-DMは、遺伝的インスリン抵抗症、B型インスリン抵抗症、Wolfram症候群、脂肪萎縮性糖尿病の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン

部会が扱う疾患を網羅する電子レジストリである。

#### E. 結論

遺伝的インスリン抵抗症の電子レジストリを構築した。本レジストリは、診断基準の改訂や治療ガイドラインの作成に資する情報の収集に寄与するものと考えられる。

#### F. ~~健康危険情報~~

~~○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)~~

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Osamu Horikawa, Satoshi Ugi, Tomofumi Takayoshi, Yasushi Omura, Maya Yonishi, Daisuke Sato, Yukihiro Fujita, Tomoya Fuke, Yushi Hirota, Wataru Ogawa, Hiroshi Maegawa. A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023(2):22-0362. doi: 10.1530/EDM-22-0362.

##### 2. 学会発表

- 1) 芳村魁、廣田勇士、西影星二、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、中川靖、浜口哲矢、菅原健二、小川渉. 耐糖能の変遷を長期間観察し得た反応性低血糖を呈する A 型インスリン抵抗症の 1 例. 第 65 回糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月、神戸
- 2) 西影星二、廣田勇士、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、中川靖、竹内健人、浜口哲矢、坂口一彦、小川渉. 75gOGTT を用いた A 型インスリン抵抗症の判別指標の検討. 第 65 回糖尿病学会年次学術集会 2022 年 5 月、神戸
- 3) 西垣智子、西影星二、影山智子、芳村魁、上田真莉子、山本あかね、高吉倫史、竹内健人、芳野啓、廣田勇士、小川渉. 妊娠期間中メトホルミン単剤で良好な血糖管理が得られた A 型インスリン抵抗症の一例. 第 59 回日本糖尿病学会近畿地方会 2022 年 11 月、神戸
- 4) 人見直樹、堀川修、夜西麻椰、福家智也、佐藤大介、卯木智、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、前川聡、藤田征弘. 高インスリン血症を契機に診断した新規遺伝子変異のインスリン受容体異常症 A 型の 1 家系. 第 59 回日本糖尿病学会近畿地方会 2022 年 11 月、神戸
- 5) 猪狩翔吾、田辺隼人、滝口善規、山口瑞希、齋藤悠、鴻野央征、高吉倫史、廣田勇士、小川渉、島袋充生. A 型インスリン抵抗症合併妊娠の一例. 第 60 回日本糖尿病学会東北地方会 2022 年 11 月、仙台
- 6) 竹内幸、田中達之、山守育雄、竹内健人、廣田勇士、小川渉. ヘテロ接合性 INSR 遺伝子新規変異が同定された新生児期発症インスリン抵抗症の一例. 第 96 回日本糖尿病学会中部地方会 2022 年 11 月、富山

#### 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  
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名 田部勝也 役職 講師

研究要旨：ウォルフラム症候群（指定難病 233）は多系統神経内分泌変性をきたす希少疾患である。30 歳未満発症の糖尿病と両側視神経萎縮の合併を最小の基準とし、これに主要な原因遺伝子 *WFS1* の遺伝子解析を組み合わせることで診断が行われる。新たに診断した 5 家系を加え、これまでに 47 家系 62 人を収集解析した。臨床的に本症と診断された患者の大部分で糖尿病が初発徴候となり平均診断年齢は 11 歳であった。臨床的に典型例であっても症状が進行し中枢性呼吸不全を来して初めて本症を疑われた症例が確認された。一方、16 歳で視神経萎縮を発症しているものの糖尿病の診断が 38 歳と通常よりも遅く、経口血糖効果薬で治療が可能であった症例では *WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。日本人症例では *WFS1* 遺伝子変異の検出は 73%にとどまる。また、本性は一般に潜性遺伝により発症するが、一方の対立遺伝子にのみ変異を認め、変異による顕性な効果の可能性が否定できない症例が少数ながら存在する。このように本疾患には臨床的にも遺伝的にも多様性が見られ、診断や適切なケアの遅れにつながる。今後、さらに症例蓄積しながら疾患実態の解明と診断基準の見直しを継続していく必要がある。

#### A. 研究目的

ウォルフラム症候群(指定難病233)の患者実態や診療指針に関して未確立な点に対し、全国調査や新たな症例の解析を通じて診断基準の見直しと治療指針の策定を行う。また、これらの成果を国民や非専門医に広く周知・啓発する。

#### 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、追跡が可能な症例のフォローアップを行い臨床情報のアップデートを行った。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。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）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なった。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

研究期間内に新たに 5 家系 8 人を加え、これまでに臨床的にウォルフラム症候群と診断された 47 家系 62 人を調査した。58 例で初発徴候として糖尿病を発症しており、平均診断年齢は 11 歳であった。次いで視神経萎縮を発症し平均診断年齢は 17 歳であった。*WFS1* 遺伝子変異陽性例と陰性例で疾患発症年齢に差を認めない。*WFS1* 遺伝子変異の検出率は 73%にとどまり、5 例（5 家系の発端者）で一方

の対立遺伝子にのみ変異を認め、このうち 2 家系が親子例であった。これまでに診断した *WFS1* 変異陽性例（43 例）における糖尿病と視神経萎縮以外の徴候の有率は、難聴が 59%、尿崩症が 48%であった。中枢神経変性徴候では、神経学的に症状がなくても MRI で萎縮が認められる場合があり、ともに 16 歳で脳幹萎縮を指摘された兄弟例を確認している。臨床的には典型的と考えられる経過を辿っていても症状が進行し中枢性呼吸不全を来して初めて本症を気づかれる症例も存在する。一方、16 歳で視神経萎縮を診断されているものの糖尿病の診断が 38 歳と遅く経口血糖効果薬で治療が可能な症例では、*WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。臨床的に非定型例も確認しており、先天性白内障があり 8 歳でインスリン依存性糖尿病を発症した小児例では、*WFS1* に frameshift 変異 (Ile828fs/861ter) と missense 変異 (Ser630Gly, Ile828Asn) を同定した。この症例では、視神経萎縮や難聴が未発症であり、一般には先天性白内障を合併しないため臨床的には非定型例と考えられたが、遺伝子解析を行うことで診断が可能であった。

#### D. 考察

ウォルフラム症候群には希少性に加え、臨床的・遺伝的多様性が見られ診断が遅れる症例が存在する。一方で、臨床的に非定型例であっても遺伝子診断により早期診断が可能な症例も存在する。本症は一般に潜性遺伝形式をとるが、海外では *WFS1* 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、顕性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称されている。日本人症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が 5 例存在し、このうち 2 家系の親



研究要旨： 家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めて PPAR $\gamma$ 遺伝子変異を報告した。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査に向けて準備を進めた。糖尿病部会の「インスリン抵抗症」および「ウルフラム症候群」の研究分担者と協力してレジストリ構築の準備を進めた。

#### A. 研究目的

脂肪萎縮症の診断基準については海外を含めこれまでに明確なものが存在していない。この理由として、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、程度も多様であることが挙げられる。また、わが国においては特に部分性脂肪萎縮症についての症例数などに関する直接的な統計データ乏しい。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および診断基準の策定を目指す。

#### B. 研究方法

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

日本内分泌学会の臨床重要課題として承認されたので、日本内分泌学会で委員会を立ち上げ、全国実態調査を実施する。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

全国から問い合わせを受けた原因不明の先天性症例についてシーケンスパネルを用いてこれまでに報告のある原因遺伝子について変異検索を実施する。

##### 3. レジストリの構築

糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリを構築する。

（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のみ実施する。

#### C. 研究結果

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

これまで脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成を日本内分泌学会の臨床重要課題として委員会を立ち上げ策定してきた。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査についても日本内分泌学会の臨床重要課題として認められたので、ガイドライン策定の際の委員会委員を母体にミーティングを開催し実施準備を進めている。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

先天性が疑われる部分性脂肪萎縮症女性症例について遺伝子解析を実施した結果、PPAR $\gamma$ 遺伝子にP495L変異を同定した。この変異は既に海外から報告のある変異であるが、これまでにわが国においてはPPAR $\gamma$ 遺伝子変異による脂肪萎縮症の報告は無く、日本人においても同変異により脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

##### 3. レジストリの構築

本研究班糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリ構築を進めている。神戸大学のREDCapを利用することが決まり、入力フォームについても作成した。今後、各所属施設で倫理委員会に申請予定である。

#### D. 考察

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

脂肪萎縮症は全身性と部分性に大別されるが、診断基準を策定するにあたり、特に部分性的実態や疫学に関するわが国のデータが乏しい。海外の報告では全身性に比べて部分性の報告数が圧倒的に多いが、わが国では全身性の報告はそれなりにあるものの部分性の報告は少ない。これは部分性に関する周知が不十分であり、診断されていない症例が多数存在することを意味している。今回わが国で部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を実施する意義は非常に大きいと考える。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

今回、家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めてPPAR $\gamma$ 遺伝子変異を報告した。PPAR $\gamma$ は脂肪細胞の発生・分化における主要制御因子として知られているが、日本人症例での遺伝子変異は報告されていなかった。今回の報告により日本人においてもPPAR $\gamma$ 遺伝子変異により部分性脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

##### 3. レジストリの構築

脂肪萎縮症のような希少疾患において診療ガイドラインや診断基準を策定するには継続的な臨床データの収集が必要であり、それにはレジストリの運用が有効である。今後も糖尿病部会の研究分担者と協力してレジストリの構築および運営を進めていく。

#### E. 結論

脂肪萎縮症の診断基準は海外においても未だ明確なものは策定されていない。これまでに診断基準が作られてこなかった理由として脂肪萎縮症の多様性が挙げられる。特にわが国においては部分性症例の報告が少なく、部分性脂肪萎縮症の実態を把握する必要がある。また、近年においても新しい原因遺伝子や新しい病型の報告が続いており、脂肪萎縮症の全貌を解明するためには海外の研究者との連携やレジストリによる継続的なデータ収集が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

—○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
—(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)—

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene mutation. **Endocr J.** 70, 69-76 (2023)

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者 氏名 三宅 吉博 教授  
研究協力者 氏名 木村 映善 教授  
研究協力者 氏名 田中 景子 准教授

研究要旨：我が国において、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している。

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、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。

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）を収集した。

最終的に、甲状腺クリーゼ患者 114 名の情報が登録され、データベースを構築した。

#### 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ている。

赤水研究班（和歌山医科大学医学部内科学第一講座）研究事務局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・公衆衛生学講座に電子メール添付エクセルファイルで送付される。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・公衆衛生学講座では、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







厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名：古川 安志 役職：和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究要旨：甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究は、114例のデータが集積され、診断・転帰の妥当性評価や欠損データ補完を行った。解析の結果、診療ガイドラインの普及と有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定である。

#### A. 研究目的

現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼ診療に関する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実施した。

#### B. 研究方法

研究デザインは前向きコホート試験で、追跡期間は診断時から6カ月時までとした。データ管理システム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であるREDCapを利用した。参加協力を依頼する施設は、主に内分泌学会認定専門医施設とした。登録項目として性別、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、転帰等のカルテ情報を選定した。研究協力施設へは関連学術集会、学会ホームページ、学会広報誌、電子メールを介して継続的に登録を促した。平成30年5月に登録を開始し令和4年4月に終了した。登録症例のうちβ遮断薬や転帰など重要なデータが欠損している症例、診断や入力データに疑義のある症例に関して、登録者に電子メールや電話にて問い合わせを実施した。

データ解析は統計ソフトJMPpro16を用いた。転帰との関連や平成20年に実施した全国疫学調査との比較のために名義変数にはFisher's exact test, 連続変数には年齢はt-test, その他はWilcoxon rank-sum testを実施した。p値<0.05を有意とした。

#### （倫理面への配慮）

本研究については、「甲状腺クリーゼ：多施設前向きレジストリー研究」として中核施設である愛媛大学（受付番号1801017）および和歌山県立医科大学の各倫理審査委員会の承認（受付番号2280）を得た。研究遂行にあたっては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って行った。インフォームドコンセントはオプトアウト法を用いた。

#### C. 研究結果

全国の54施設から合計114例の登録を得た。欠損や疑義のあるデータを補完し、令和5年3月にデータを固定した。

日本甲状腺学会の診断基準では101例が診断確実例、13例が疑い例と診断された。年齢中央値は45歳、男女比は37：77であった。基礎疾患はバセドウ病が93.9%と大多数を占め、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎など破壊性甲状腺中毒症も含まれていた。基礎疾患のバセドウ病は、罹病期間1年未満が約半数を

占め、約3割は未治療であった。服薬アドヒアランス不良(33.3%)やCOVID-19をはじめとする感染症(28.9%)などの誘因が64%に認められた。診断基準を構成する38℃以上の発熱、130回/分以上の頻脈、中枢神経症状、消化器症状、心不全症状の頻度はそれぞれ、44.6%、97.4%、70.2%、73.5%、52.6%であった。

急性期重症度スコアであるAPACHE2スコアの中央値は12[7,16.5]、SOFAは3[1,5]で、全国疫学調査と比較して有意ではないものやや高値の傾向であった（各p=0.19, p=0.09）。一方、死亡率は1か月後5.2%、6か月後6.3%と全国疫学調査（10.6%）よりも低い傾向であった（各p=0.09, p=0.2）。

治療内容については、大多数の症例にメチマゾール（93%）、無機ヨウ素（99.1%）、副腎皮質ステロイド薬（90.4%）、β遮断薬（93.9%）が投与されていた。転帰とは関連を認めなかった。無機ヨウ素の投与タイミングは、抗甲状腺薬より先行して投与された群が4.5%、同時投与が64.9%、抗甲状腺薬投与から1時間未満が7.2%、1時間以上が20.7%であった。1時間以上空けた群ではその他の群よりも死亡率が高い傾向であった（3/23 vs 3/88, p=0.1）。

診療ガイドラインを参照して診療された例は79.6%を占め、参照した群は参照しなかった群よりも死亡率が低い傾向であった（3/87 vs 3/20, p=0.1）。

#### D. 考察

本研究では全国疫学調査よりも対象症例の重症度スコアが高い傾向であったにも関わらず、死亡率はむしろ低下傾向であった。全国疫学調査が平成16年から平成20年の症例が対象であったのに対して、本研究は平成30年以降の症例を対象としており、約15年の開きがある。様々なバイアスの影響は否定できないものの、この間に本邦の甲状腺クリーゼ症例の予後が改善した可能性が示唆された。

本研究の多くの症例が平成29年に刊行された診療ガイドラインに沿って診療されており、診療ガイドラインを参照されなかった症例よりも転帰が良好であった。また、基本薬剤投与の有無では転帰に関連しなかったが、無機ヨウ素の投与タイミングについては診療ガイドラインに準じて速やかに投与された群で転帰が良好であった。以上より、診療ガイドラインの普及が予後改善に寄与した可能性が推察された。

#### E. 結論

現行の診療ガイドラインの有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 難波 範行 鳥取大学 教授

研究要旨：低Ca血症性疾患、副甲状腺機能低下症には、ビタミンD作用不足に起因するミネラル不足、あるいは副甲状腺ホルモンの作用不足に起因する骨からのミネラル動員および腎からの再吸収の低下など、様々な要因が含まれる。低Ca血症の頻度は比較的稀であるため、正しい診断に基づく適切な治療が行われなことがあり、正確な診断、治療のための指針が必要である。  
昨年度までに新知見や研究成果に基づいて、低Ca血症性疾患の鑑別診断、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂を行った。一方、2022年末に副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する国際ワークショップから提言とガイドラインが発表されたため、その知見に基づいて鑑別フローチャートのさらなる改訂を検討した。

#### A. 研究目的

低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症には、ビタミンD作用不足などに起因するミネラル不足、あるいは副甲状腺ホルモンの作用不足に起因する骨からのミネラル動員および腎からの再吸収の低下など、様々な要因が含まれる。低Ca血症の頻度は比較的稀であることもあり、実際に低Ca血症を呈する患者に遭遇した時に正しい診断に基づく適切な治療が行われなことがある。そこで本研究では、専門家以外の医師でも低Ca血症の診断が正しくできるようにするため、適切な診断指針の策定を行う。

本研究班ではこれまでに、低Ca血症の鑑別診断の手引きを平成20年に作成し、引き続いてビタミンD不足・欠乏の判定基準等も作成してきた。また、偽性副甲状腺機能低下症の診断基準は本研究班により昭和59年に作成されたものが使われ続けている。一方で、分子遺伝学の進歩、それに基づいた患者の現況調査などにより、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症に関する新知見が集積している。昨年度までに新知見や研究成果に基づいて、低Ca血症性疾患の鑑別診断、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂を行った。一方、2022年末に副甲状腺機能低下症の評価と管理に関する国際ワークショップから提言とガイドラインが発表されたため、その知見に基づいて鑑別フローチャートのさらなる改訂を検討した。

#### B. 研究方法

本研究は研究班研究代表者である大藪恵一（大阪大学大学院医学系研究科）、研究分担者である福本誠二（徳島大学先端酵素学研究所）、井上大輔（帝京大学ちば総合医療センター）と実施した。難波は昨年度に引き続き、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの改訂を担当し、他の検討事項に関しても、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別診断と関連しているため、discussionに参加した。

（倫理面への配慮）

既に公表されている文献に基づく研究のため、倫理審査が必要となる研究内容は含まれないが、研究

倫理教育を受講するとともに利益相反の管理を適切に行なっている。

#### C. 研究結果

昨年度までの検討に加えて今年度新たに検討した国際ワークショップからの提言とガイドラインは、前文1編、提言のサマリー論文1編以外に、提言とガイドラインの作成方法に関する論文1編、提言とガイドラインの解説論文7篇から構成される。これらを検討した結果、今回発表された国際ワークショップからの提言とガイドラインでは、ミトコンドリア病と低Mg血症による低Ca血症についての詳細に記載されていることが分かった。ミトコンドリア病と低Mg血症による低Ca血症は、厳密には内分泌疾患ではないため、われわれが昨年度作成した改訂版の低Ca血症性疾患の鑑別診断、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートを含む、これまでの同種の手引き・ガイドラインでは必ずしも十分に触れられていない点である。しかしながら、鑑別疾患としては重要であるため、鑑別のフローチャートの改訂を検討している。

#### D. 考察

PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートに掲載される疾患数、遺伝子数が増えたことにより、臨床症状のオーバーラップする疾患（例えば、DiGeorge症候群とCHARGE症候群）などが増えた。また、網羅的遺伝子検査が可能になったことで、以前からPTH不足性副甲状腺機能低下症の原因となり得ることは知られているものの、必ずしも内分泌疾患として捉えられていなかった疾患も同じ俎上で検討することが必要となった。臨床所見による鑑別診断が依然最も重要であることには変わりはないが、遺伝子検査もますます重要な選択肢となっていくと考えられる。このため、最新版のPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートの公開時には十分に周知を図るとともに、逐次updateして、衛生検査所で施行される遺伝子検査でannotationされる遺伝子と、本研究班が重要と考える遺伝子が連動するように図っていく必要がある。

#### E. 結論

昨年度までの検討に加えて、最近発表された副甲

状腺機能低下症の評価と管理に関する国際ワークショップから提言とガイドラインの知見も加えて、PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートを改訂している。今後低Ca血症性疾患の鑑別診断および偽性副甲状腺機能低下症の診断基準とのすり合わせを行い、早期の公表を目指す。

F. 健康危険情報

~~○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)~~

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högl W, Simmons JH, Gottesman GS, Padidela R, Namba N, Cheong HI, Nilsson O, Mao M, Chen A, Skrinar A, Roberts MS, Imel EA. Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):e3241-e3253.
  2. Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanematsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K. Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphatemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies. *Adv Ther.* 2023 Apr;40(4):1530-1545.
2. 学会発表
1. Noriyuki Namba. Hypophosphatemic Rickets -Newer Treatment Strategies -. The 51st Annual Conference of Endocrine society of India, ESICON 2022. 22-24 December 2022, Jaipur, India.
  2. 難波 範行 . RASopathy の新規治療 - RAS/MAPK阻害薬の可能性-. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:177.
  3. 難波 範行. 低リン血症性くる病・骨軟化症の診断と治療～小児科の立場から～. 第95回日本内分泌学会学術総会. 6/2~4/2022, 別府, 日本内分泌学会雑誌 98:216.
  4. 難波 範行. 偽性副甲状腺機能低下症とその類縁疾患. 第32回臨床内分泌代謝Update. 11/11~12/2022, 東京, 日本内分泌学会雑誌 98:526.
  5. 難波 範行. くる病と診断と治療 -Updates and Perspectives-. 第74回中国四国小児科学会 in KOCHI. 10/29~30/2022, 高知.
  6. 難波 範行. 小児のカルシウム・骨代謝疾患. 第6回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会.

2/11/2022, 福岡.

7. 難波 範行. 小児くる病診療の実際. 山梨県小児科医会学術講演会. 10/12/2022, web開催.
  8. 難波 範行. くる病 -診断と治療の実際-. 第40回東京小児科医会セミナー. 11/20/2022, web開催.
  9. Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Simmons JH, Namba N, Cheong HI, Pitukcheewanont P, Sochett E, Högl W, Muroya K, Tanaka H, Gottesman GS, Biggin A, Perwad F, Williams A, Nixon A, Sun W, Chen A, Skrinar A, Imel EA. Patient-reported outcomes from a randomized open-label phase 3 trial comparing burosumab versus conventional therapy in children with X-linked hypophosphatemia: results from the 24-week treatment extension period. The 60th European Society of Paediatric Endocrinology (ESPE) Annual Meeting, 15-17 Sep 2022, Rome, Italy.
  10. Hiroyuki Tanaka, Noriyuki Namba, Takuo Kubota, Koji Muroya, Masanori Kanematsu, Masahiro Kojima, Shunichiro Orihara, Hironori Kanda, Yoshiki Seino, Keiichi Ozono. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients with X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
  11. Toshimi Michigami, Hee Gyung Kang, Noriyuki Namba, Nobuaki Ito, Takuo Kubota, Ayumi Shintani, Daijiro Kabata, Masanori Kanematsu, Yayoi Nishida, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono. The background of XLH patients with burosumab treatment and its short-term effectiveness and safety: Interim analysis of the SUNFLOWER study. The 12th Asia Pacific Paediatric Endocrine Society (APPES) Biennial Scientific Meeting. 5-8 Oct 2022, Seoul, Korea.
  12. Fujimoto M, Senoo S, Kurosawa K, Yamaguchi Y, Hanaki K, Namba N. Effects of burosumab on two siblings with mild X-linked hypophosphatemia. The 11th International Meeting of Pediatric Endocrinology (IMPE). 4-7 March 2023, Buenos Aires, Argentina.
- 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  
該当なし

## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
大幡泰久	偽性副甲状腺機能低下症	日本整形外科学会小児整形外科委員会 骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ	骨系統疾患マニュアル改訂第3版	南江堂	東京	2022	p. 204-205
大幡泰久	副甲状腺機能低下症	別所 一彦, 北島康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目 信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	p. 181-188
窪田拓生	くる病	別所 一彦, 北島康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目 信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	p. 236-240
大藺恵一	副甲状腺機能低下症	加藤元博	小児科診療ガイドラインー最新の診療方針ー [第5版]	総合医学者	東京	2022	p. 548-552

## 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
Kubota T	X-Linked Hypophosphatemia Transition and Team Management	Endocrines	3	p. 411-418	2022
窪田拓生, 大藺恵一	原発性低リン血症性くる病	腎臓症候群(第3版) Iーその他の腎臓疾患を含めてー	22	p. 296-300	2022

窪田拓生, 大藪恵一	くる病・骨軟化症	日本臨牀 最新の骨粗鬆症学(第2版)―骨粗鬆症の最新知見―	81(増)	p. 593-598	2023
Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, Kobayashi I, Shimomura Y, Okamoto Y, Andou T, Andou Y, Yamada M.	The Impact of Age- and Sex-specific Reference Ranges for Serum TSH and FT4 on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multi-center Study from Japan.	Thyroid.	In Press		2023
Garay Guerrero J, Ishida E, Shibusawa N, Lei X, Yamada S, Horiguchi K, Yamada M.	Role of Thyrotropin-Releasing Hormone in Regulating Fibroblast Growth Factor 21 in Mouse Pancreatic $\beta$ Cells.	Thyroid.	33(2)	251-260	2023
Saito K, Horiguchi K, Yamada S, Buyandalai B, Ishida E, Matsumoto S, Yoshino S, Nakajima Y, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Tajika Y, Akiyama H, Yamada M.	Maternal hypothyroidism is associated with M-opsin developmental delay.	J Mol Endocrinol.	69(3)	391-399.	2022
Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Yamada M.	Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review.	J Endocr Soc.	6(6)	bvac054.	2022
Rieko Takatani, Takuo Kubota, Masanori Minagawa, Daisuke Inoue, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yosikazu Nakamura	Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey	J Epidemiol	epub	DOI: 10.2188/jea.JE20220152	2022
Osamu Horikawa, Satoshi Ugi, Tomofumi Takayoshi, Yasushi Omura, Maya Yonishi, Daisuke Sato, Yukihiro Fujita, Tomoyasu Fuke, Yushi Hirota, Wataru Ogawa, Hiroshi Mae gawa.	A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation.	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	2	22-0362	2023

Nagao Y, Amo-Shiinoki K, Nakabayashi H, Hatanaka M, Kondo M, Matsunaga K, Emoto M, Okuya S, Tanizawa Y, Tanabe K.	Gsk-3-Mediated Proteasomal Degradation of ATF4 Is a Proapoptotic Mechanism in Mouse Pancreatic $\beta$ -Cells.	International Journal of Molecular Science.	23(21)	13586	2022
Amano S, Suenaga S, Hamamoto K, Yada S, Tsuyama T, Shinoda S, Tanaka Y, Takemoto Y, Harada E, Tanabe K, Asahara S, I, Hoshii K, Takami T	A case of multiple glucagonomas with no clinical manifestations of excess glucagon despite hyperglucagonemia.	DEN open	3(1)	e230	2023
Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S.	Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ gene mutation	Endocr J	70	69-76	2023
Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanemitsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K	Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies	Adv Ther	40(4)	1530-1545	2023
Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högler W, Simmons JH, Gottesman GS, Pauniger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia	Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia	J Clin Endocrinol Metab	107(8)	e3241-e3253	2022
難波範行	くる病	今日の治療指針	65	1487	2023





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名 小川 渉 役職 教授

研究要旨： インスリン抵抗症は、インスリンシグナル伝達障害により高度のインスリン作用低下を呈する疾患であり、遺伝的原因、あるいはインスリン受容体自己抗体によって生じる。本研究班で作成したインスリン抵抗症の新たな疾患分類・診断基準に基づいて電子疾患レジストリを構築した。

#### A. 研究目的

インスリン抵抗症は、インスリン受容体の高度な機能障害によって生じる疾患であり、強いインスリン抵抗性を基盤に治療抵抗性の糖尿病を始めとした様々な代謝障害を発症する。本症は過去にインスリン受容体異常症と呼ばれた疾患であり、インスリン受容体の遺伝子変異によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されていた。一方で、受容体以後の情報伝達機構の遺伝的な異常により発症すると考えられる例も存在するものの、そのような例を包含する疾患分類は無かった。また、A型や受容体以後の情報伝達機構の異常によるインスリン抵抗症は、1)発病の機構が明らかでなく、2)治療方法が確立していない、3)希少な疾患であって、4)長期の療養を必要とするという難病の条件を満たすものの、難病指定は受けていない。

本研究班では前年度までにインスリン抵抗症の新たな疾患分類と診断基準を策定した。これに基づき、遺伝的インスリン抵抗症の難病認定を目指すとともに、電子レジストリの作成を通じて診療情報を継続的に収集し、標準的な治療法の確立・治療ガイドラインの作成に資する情報を得ることのできる体制の構築を目指す。

#### B. 研究方法

電子レジストリ構築に当たっては医学情報電子管理システム REDCap を用いた。電子レジストリの内容については、インスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、糖尿病学会内に組織された「レジストリ作成を通じた糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会」と連携して決定した。

##### （倫理面への配慮）

神戸大学の倫理委員会で承認を得た「インスリン抵抗症遺伝子の解析に関する研究（神戸大学医学倫理委員会 承認番号 170105）」及び、「糖尿病をきたす希少疾患のレジストリ研究（神戸大学大学院医学研究科等倫理委員会 承認番号 B220210）」に基づき、患者から同意を得た上で、定められた規約を遵守し研究を実施する。

#### C. 研究結果

前年に発表したインスリン抵抗症の疾患分類・診断基準をもとに、難病認定のための個票及びチェックリストを作成した。これらを日本糖尿病学会理事會に付議し、内容について学会承認を受けた。

電子レジストリ作成・運用法について検討し、原因となる遺伝子の変異、身体所見、各種検査所見、治療内容などの収集情報や情報の取り扱いなどについて研究計画書を確定し、倫理委員会の承認を受けた後、研究計画書に従って電子レジストリを構築した。

また、電子レジストリのホームページを作成するとともに、糖尿病学会の教育認定施設代表者宛にレジストリについて周知し当該症例の登録を依頼するための文書を郵送した。その結果、レジストリ全体では21施設から、遺伝的インスリン抵抗症については4施設から登録希望があり、当該施設を共同研究施設とすべく改訂した研究計画書を倫理委員会に提出した。

遺伝的インスリン抵抗症の診断基準改定に資する情報について検討した結果、現在の診断基準に記されている空腹時血清インスリン値のカットオフ値30  $\mu$ U/ml以上と比較して、Cペプチド/インスリン比が診断特異度、感受性共に優れていることを明らかとした。

遺伝的インスリン抵抗症症例に対して遺伝子検査を含めた検討を行い、過去に報告のないインスリン受容体遺伝子異常を含め、3例のA型インスリン抵抗症を新たに診断した。

#### D. 考察

遺伝的インスリン抵抗症の疾患レジストリは、過去に報告がなく、世界的にも初めてのものと考えられる。本レジストリの登録症例が増加し、その有用性が明らかとなれば、国際的な展開も視野に入れることが重要と考えられる。

本レジストリは、糖尿病学会内に組織された「レジストリ作成を通じた糖尿病をきたす希少疾患の治療標準化委員会（委員長小川渉）」が設置を進めてきた電子レジストリである、「Japan REGistry on rARE Diseases associated with Diabetes Mellitus（略称：J-REGARD-DM）」の一部として、構築・運営されている。ことも重要な特徴といえる。関連学会と連携することにより、症例登録の促進が期待されるとともに、今後、継続的な運営にも寄与すると考えられる。

J-REGARD-DMは、遺伝的インスリン抵抗症、B型インスリン抵抗症、Wolfram症候群、脂肪萎縮性糖尿病の4疾患を対象としており、本研究班のインスリン



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名 田部勝也 役職 講師

研究要旨：ウォルフラム症候群（指定難病 233）は多系統神経内分泌変性をきたす希少疾患である。30 歳未満発症の糖尿病と両側視神経萎縮の合併を最小の基準とし、これに主要な原因遺伝子 *WFS1* の遺伝子解析を組み合わせることで診断が行われる。新たに診断した 5 家系を加え、これまでに 47 家系 62 人を収集解析した。臨床的に本症と診断された患者の大部分で糖尿病が初発徴候となり平均診断年齢は 11 歳であった。臨床的に典型例であっても症状が進行し中枢性呼吸不全を来して初めて本症を疑われた症例が確認された。一方、16 歳で視神経萎縮を発症しているものの糖尿病の診断が 38 歳と通常よりも遅く、経口血糖効果薬で治療が可能であった症例では *WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。日本人症例では *WFS1* 遺伝子変異の検出は 73%にとどまる。また、本性は一般に潜性遺伝により発症するが、一方の対立遺伝子にのみ変異を認め、変異による顕性な効果の可能性が否定できない症例が少数ながら存在する。このように本疾患には臨床的にも遺伝的にも多様性が見られ、診断や適切なケアの遅れにつながる。今後、さらに症例蓄積しながら疾患実態の解明と診断基準の見直しを継続していく必要がある。

#### A. 研究目的

ウォルフラム症候群(指定難病233)の患者実態や診療指針に関して未確立な点に対し、全国調査や新たな症例の解析を通じて診断基準の見直しと治療指針の策定を行う。また、これらの成果を国民や非専門医に広く周知・啓発する。

#### 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、追跡が可能な症例のフォローアップを行い臨床情報のアップデートを行った。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。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）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なった。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

研究期間内に新たに 5 家系 8 人を加え、これまでに臨床的にウォルフラム症候群と診断された 47 家系 62 人を調査した。58 例で初発徴候として糖尿病を発症しており、平均診断年齢は 11 歳であった。次いで視神経萎縮を発症し平均診断年齢は 17 歳であった。*WFS1* 遺伝子変異陽性例と陰性例で疾患発症年齢に差を認めない。*WFS1* 遺伝子変異の検出率は 73%にとどまり、5 例（5 家系の発端者）で一方

の対立遺伝子にのみ変異を認め、このうち 2 家系が親子例であった。これまでに診断した *WFS1* 変異陽性例（43 例）における糖尿病と視神経萎縮以外の徴候の有率は、難聴が 59%、尿崩症が 48%であった。中枢神経変性徴候では、神経学的に症状がなくても MRI で萎縮が認められる場合があり、ともに 16 歳で脳幹萎縮を指摘された兄弟例を確認している。臨床的には典型的と考えられる経過を辿っていても症状が進行し中枢性呼吸不全を来して初めて本症を気づかれる症例も存在する。一方、16 歳で視神経萎縮を診断されているものの糖尿病の診断が 38 歳と遅く経口血糖効果薬で治療が可能な症例では、*WFS1* 遺伝子変異が同定され診断に至った。臨床的に非定型例も確認しており、先天性白内障があり 8 歳でインスリン依存性糖尿病を発症した小児例では、*WFS1* に frameshift 変異 (Ile828fs/861ter) と missense 変異 (Ser630Gly, Ile828Asn) を同定した。この症例では、視神経萎縮や難聴が未発症であり、一般には先天性白内障を合併しないため臨床的には非定型例と考えられたが、遺伝子解析を行うことで診断が可能であった。

#### D. 考察

ウォルフラム症候群には希少性に加え、臨床的・遺伝的多様性が見られ診断が遅れる症例が存在する。一方で、臨床的に非定型例であっても遺伝子診断により早期診断が可能な症例も存在する。本症は一般に潜性遺伝形式をとるが、海外では *WFS1* 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、顕性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称されている。日本人症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例が 5 例存在し、このうち 2 家系の親



研究要旨： 家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めて PPAR $\gamma$ 遺伝子変異を報告した。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査に向けて準備を進めた。糖尿病部会の「インスリン抵抗症」および「ウルフラム症候群」の研究分担者と協力してレジストリ構築の準備を進めた。

#### A. 研究目的

脂肪萎縮症の診断基準については海外を含めこれまでに明確なものが存在していない。この理由として、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、程度も多様であることが挙げられる。また、わが国においては特に部分性脂肪萎縮症についての症例数などに関する直接的な統計データ乏しい。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および診断基準の策定を目指す。

#### B. 研究方法

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

日本内分泌学会の臨床重要課題として承認されたので、日本内分泌学会で委員会を立ち上げ、全国実態調査を実施する。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

全国から問い合わせを受けた原因不明の先天性症例についてシーケンスパネルを用いてこれまでに報告のある原因遺伝子について変異検索を実施する。

##### 3. レジストリの構築

糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリを構築する。

（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のみ実施する。

#### C. 研究結果

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

これまで脂肪萎縮症診療ガイドラインの作成を日本内分泌学会の臨床重要課題として委員会を立ち上げ策定してきた。部分性脂肪萎縮症の全国実態調査についても日本内分泌学会の臨床重要課題として認められたので、ガイドライン策定の際の委員会委員を母体にミーティングを開催し実施準備を進めている。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

先天性が疑われる部分性脂肪萎縮症女性症例について遺伝子解析を実施した結果、PPAR $\gamma$ 遺伝子にP495L変異を同定した。この変異は既に海外から報告のある変異であるが、これまでにわが国においてはPPAR $\gamma$ 遺伝子変異による脂肪萎縮症の報告は無く、日本人においても同変異により脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

##### 3. レジストリの構築

本研究班糖尿病部会のインスリン抵抗症およびウルフラム症候群の研究分担者と協力してレジストリ構築を進めている。神戸大学のREDCapを利用することが決まり、入力フォームについても作成した。今後、各所属施設で倫理委員会に申請予定である。

#### D. 考察

##### 1. 部分性脂肪萎縮症の全国実態調査

脂肪萎縮症は全身性と部分性に大別されるが、診断基準を策定するにあたり、特に部分性的実態や疫学に関するわが国のデータが乏しい。海外の報告では全身性に比べて部分性の報告数が圧倒的に多いが、わが国では全身性の報告はそれなりにあるものの部分性の報告は少ない。これは部分性に関する周知が不十分であり、診断されていない症例が多数存在することを意味している。今回わが国で部分性脂肪萎縮症の全国実態調査を実施する意義は非常に大きいと考える。

##### 2. 先天性症例における原因遺伝子変異の検索

今回、家族性部分性脂肪萎縮症の原因遺伝子としてわが国で初めてPPAR $\gamma$ 遺伝子変異を報告した。PPAR $\gamma$ は脂肪細胞の発生・分化における主要制御因子として知られているが、日本人症例での遺伝子変異は報告されていなかった。今回の報告により日本人においてもPPAR $\gamma$ 遺伝子変異により部分性脂肪萎縮症を発症することが明らかとなった。

##### 3. レジストリの構築

脂肪萎縮症のような希少疾患において診療ガイドラインや診断基準を策定するには継続的な臨床データの収集が必要であり、それにはレジストリの運用が有効である。今後も糖尿病部会の研究分担者と協力してレジストリの構築および運営を進めていく。

#### E. 結論

脂肪萎縮症の診断基準は海外においても未だ明確なものは策定されていない。これまでに診断基準が作られてこなかった理由として脂肪萎縮症の多様性が挙げられる。特にわが国においては部分性症例の報告が少なく、部分性脂肪萎縮症の実態を把握する必要がある。また、近年においても新しい原因遺伝子や新しい病型の報告が続いており、脂肪萎縮症の全貌を解明するためには海外の研究者との連携やレジストリによる継続的なデータ収集が必要であると考えられた。

#### F. 健康危険情報

—○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○  
—(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)—

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S. Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$  gene mutation. **Endocr J.** 70, 69-76 (2023)

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者 氏名 三宅 吉博 教授  
研究協力者 氏名 木村 映善 教授  
研究協力者 氏名 田中 景子 准教授

研究要旨：我が国において、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している。

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、REDCap による疾病登録システムを自施設のサーバに自前システムとして構築した。

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）を収集した。

最終的に、甲状腺クリーゼ患者 114 名の情報が登録され、データベースを構築した。

#### 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ている。

赤水研究班（和歌山医科大学医学部内科学第一講座）研究事務局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・公衆衛生学講座に電子メール添付エクセルファイルで送付される。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・公衆衛生学講座では、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





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究  
研究分担者 氏名：古川 安志 役職：和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究要旨：甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究は、114例のデータが集積され、診断・転帰の妥当性評価や欠損データ補完を行った。解析の結果、診療ガイドラインの普及と有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定である。

#### A. 研究目的

現行の甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの有効性を評価するとともに、甲状腺クリーゼ診療に関する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実施した。

#### B. 研究方法

研究デザインは前向きコホート試験で、追跡期間は診断時から6カ月時までとした。データ管理システム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であるREDCapを利用した。参加協力を依頼する施設は、主に内分泌学会認定専門医施設とした。登録項目として性別、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、転帰等のカルテ情報を選定した。研究協力施設へは関連学術集会、学会ホームページ、学会広報誌、電子メールを介して継続的に登録を促した。平成30年5月に登録を開始し令和4年4月に終了した。登録症例のうちβ遮断薬や転帰など重要なデータが欠損している症例、診断や入力データに疑義のある症例に関して、登録者に電子メールや電話にて問い合わせを実施した。

データ解析は統計ソフトJMPpro16を用いた。転帰との関連や平成20年に実施した全国疫学調査との比較のために名義変数にはFisher's exact test, 連続変数には年齢はt-test, その他はWilcoxon rank-sum testを実施した。p値<0.05を有意とした。

#### （倫理面への配慮）

本研究については、「甲状腺クリーゼ：多施設前向きレジストリー研究」として中核施設である愛媛大学（受付番号1801017）および和歌山県立医科大学の各倫理審査委員会の承認（受付番号2280）を得た。研究遂行にあたっては、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に従って行った。インフォームドコンセントはオプトアウト法を用いた。

#### C. 研究結果

全国の54施設から合計114例の登録を得た。欠損や疑義のあるデータを補完し、令和5年3月にデータを固定した。

日本甲状腺学会の診断基準では101例が診断確実例、13例が疑い例と診断された。年齢中央値は45歳、男女比は37：77であった。基礎疾患はバセドウ病が93.9%と大多数を占め、無痛性甲状腺炎、亜急性甲状腺炎など破壊性甲状腺中毒症も含まれていた。基礎疾患のバセドウ病は、罹病期間1年未満が約半数を

占め、約3割は未治療であった。服薬アドヒアランス不良(33.3%)やCOVID-19をはじめとする感染症(28.9%)などの誘因が64%に認められた。診断基準を構成する38℃以上の発熱、130回/分以上の頻脈、中枢神経症状、消化器症状、心不全症状の頻度はそれぞれ、44.6%、97.4%、70.2%、73.5%、52.6%であった。

急性期重症度スコアであるAPACHE2スコアの中央値は12[7,16.5]、SOFAは3[1,5]で、全国疫学調査と比較して有意ではないものやや高値の傾向であった（各p=0.19, p=0.09）。一方、死亡率は1か月後5.2%、6か月後6.3%と全国疫学調査（10.6%）よりも低い傾向であった（各p=0.09, p=0.2）。

治療内容については、大多数の症例にメチマゾール（93%）、無機ヨウ素（99.1%）、副腎皮質ステロイド薬（90.4%）、β遮断薬（93.9%）が投与されていた。転帰とは関連を認めなかった。無機ヨウ素の投与タイミングは、抗甲状腺薬より先行して投与された群が4.5%、同時投与が64.9%、抗甲状腺薬投与から1時間未満が7.2%、1時間以上が20.7%であった。1時間以上空けた群ではその他の群よりも死亡率が高い傾向であった（3/23 vs 3/88, p=0.1）。

診療ガイドラインを参照して診療された例は79.6%を占め、参照した群は参照しなかった群よりも死亡率が低い傾向であった（3/87 vs 3/20, p=0.1）。

#### D. 考察

本研究では全国疫学調査よりも対象症例の重症度スコアが高い傾向であったにも関わらず、死亡率はむしろ低下傾向であった。全国疫学調査が平成16年から平成20年の症例が対象であったのに対して、本研究は平成30年以降の症例を対象としており、約15年の開きがある。様々なバイアスの影響は否定できないものの、この間に本邦の甲状腺クリーゼ症例の予後が改善した可能性が示唆された。

本研究の多くの症例が平成29年に刊行された診療ガイドラインに沿って診療されており、診療ガイドラインを参照されなかった症例よりも転帰が良好であった。また、基本薬剤投与の有無では転帰に関連しなかったが、無機ヨウ素の投与タイミングについては診療ガイドラインに準じて速やかに投与された群で転帰が良好であった。以上より、診療ガイドラインの普及が予後改善に寄与した可能性が推察された。

#### E. 結論

現行の診療ガイドラインの有効性が示唆された。今後さらに詳細に解析し、新たなエビデンスに基づきより質の高い診療ガイドラインへと改訂する予定



## 研究成果の刊行に関する一覧表レイアウト（参考）

## 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
大幡泰久	偽性副甲状腺機能低下症	日本整形外科学会小児整形外科委員会 骨系統疾患マニュアル改訂ワーキンググループ	骨系統疾患マニュアル改訂第3版	南江堂	東京	2022	p. 204-205
大幡泰久	副甲状腺機能低下症	別所 一彦, 北島康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目 信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	p. 181-188
窪田拓生	くる病	別所 一彦, 北島康司, 窪田拓生, 酒井規夫, 下野九理子, 青天目 信, 宮村能子, 成田淳, 亀田誠, 吉田寿雄, 錦戸知喜	小児科診療指針エッセンス	中外医学社	東京	2022	p. 236-240
大藪恵一	副甲状腺機能低下症	加藤元博	小児科診療ガイドラインー最新の診療方針ー [第5版]	総合医学者	東京	2022	p. 548-552

## 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
Kubota T	X-Linked Hypophosphatemia Transition and Team Management	Endocrines	3	p. 411-418	2022
窪田拓生, 大藪恵一	原発性低リン血症性くる病	腎臓症候群(第3版) Iーその他の腎臓疾患を含めてー	22	p. 296-300	2022

窪田拓生, 大藪恵一	くる病・骨軟化症	日本臨牀 最新の骨粗鬆症学(第2版)―骨粗鬆症の最新知見―	81(増)	p. 593-598	2023
Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Ozawa A, Kobayashi I, Shimomura Y, Okamoto Y, Andou T, Andou Y, Yamada M.	The Impact of Age- and Sex-specific Reference Ranges for Serum TSH and FT4 on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multi-center Study from Japan.	Thyroid.	In Press		2023
Garay Guerrero J, Ishida E, Shibusawa N, Lei X, Yamada S, Horiguchi K, Yamada M.	Role of Thyrotropin-Releasing Hormone in Regulating Fibroblast Growth Factor 21 in Mouse Pancreatic $\beta$ Cells.	Thyroid.	33(2)	251-260	2023
Saito K, Horiguchi K, Yamada S, Buyandalai B, Ishida E, Matsumoto S, Yoshino S, Nakajima Y, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Tajika Y, Akiyama H, Yamada M.	Maternal hypothyroidism is associated with M-opsin developmental delay.	J Mol Endocrinol.	69(3)	391-399.	2022
Yamada S, Horiguchi K, Akuzawa M, Sakamaki K, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Yamada M.	Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review.	J Endocr Soc.	6(6)	bvac054.	2022
Rieko Takatani, Takuo Kubota, Masanori Minagawa, Daisuke Inoue, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yosikazu Nakamura	Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey	J Epidemiol	epub	DOI: 10.2188/jea.JE20220152	2022
Osamu Horikawa, Satoshi Ugi, Tomofumi Takayoshi, Yasushi Omura, Maya Yonishi, Daisuke Sato, Yukihiro Fujita, Tomoyasu Fuke, Yushi Hirota, Wataru Ogawa, Hiroshi Mae gawa.	A family with type A insulin resistance syndrome caused by a novel insulin receptor mutation.	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	2	22-0362	2023

Nagao Y, Amo-Shiinoki K, Nakabayashi H, Hatanaka M, Kondo M, Matsunaga K, Emoto M, Okuya S, Tanizawa Y, Tanabe K.	Gsk-3-Mediated Proteasomal Degradation of ATF4 Is a Proapoptotic Mechanism in Mouse Pancreatic $\beta$ -Cells.	International Journal of Molecular Science.	23(21)	13586	2022
Amano S, Suenaga S, Hamamoto K, Yada S, Tsuyama T, Shinoda S, Tanaka Y, Takemoto Y, Harada E, Tanabe K, Asahara S, I, Hoshii K, Takami T	A case of multiple glucagonomas with no clinical manifestations of excess glucagon despite hyperglucagonemia.	DEN open	3(1)	e230	2023
Iizaka T, Kodama E, Mikura K, Iida T, Imai H, Hashizume M, Kigawa Y, Sugisawa C, Tadokoro R, Endo K, Otsuka F, Isoda M, Ebihara K, Ishibashi S, Nagasaka S.	Clinical characteristics and efficacy of pioglitazone in a Japanese patient with familial partial lipodystrophy due to peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$ gene mutation	Endocr J	70	69-76	2023
Kubota T, Namba N, Tanaka H, Muroya K, Imanishi Y, Takeuchi Y, Kanemitsu M, Sun W, Seino Y, Ozono K	Self-Administration of Burosumab in Children and Adults with X-Linked Hypophosphataemia in Two Open-Label, Single-Arm Clinical Studies	Adv Ther	40(4)	1530-1545	2023
Ward LM, Glorieux FH, Whyte MP, Munns CF, Portale AA, Högler W, Simmons JH, Gottesman GS, Paunger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia	Effect of Burosumab Compared With Conventional Therapy on Younger vs Older Children With X-linked Hypophosphatemia	J Clin Endocrinol Metab	107(8)	e3241-e3253	2022
難波範行	くる病	今日の治療指針	65	1487	2023

令和5年2月2日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学系研究科長

氏名 熊ノ郷 淳

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 大藪 恵一 (オオゾノ ケイイチ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大阪大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 石崎 泰樹

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 山田 正信 ・ ヤマダ マサノブ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 冲永 佳史

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 井上 大輔・イノウエ ダイスケ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 河村 保彦

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 先端酵素学研究所・特任教授

(氏名・フリガナ) 福本 誠二・フクモト セイジ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人神戸大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 藤澤 正人

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科・教授

(氏名・フリガナ) 小川 渉・オガワ ワタル

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人神戸大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	国立大学法人神戸大学	<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人山口大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 谷澤 幸生

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 講師  
(氏名・フリガナ) 田部 勝也 ・ タナベ カツヤ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授(氏名・フリガナ) 海老原 健 (エビハラ ケン)

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人愛媛大学

所属研究機関長 職 名 大学院医学系研究科長

氏 名 羽藤 直人

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 三宅 吉博・ミヤケ ヨシヒロ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 和歌山県立医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 宮下 和久

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師

(氏名・フリガナ) 古川 安志・フルカワ ヤスシ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	愛媛大学 和歌山県立医科大学 和歌山県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鳥取大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 中島 廣光

次の職員の令和4年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 ホルモン受容機構異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 難波 範行・ナンバ ノリユキ

## 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

## その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

## 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---------------------------------------------------------------------

## 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。