

様式A（8）

（厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費）補助金研究報告書

令和4年 5月 11日

国立保健医療科学院長 殿

（研究代表者）

研究者の住所	〒545-0037 大阪府大阪市阿倍野区帝塚山 1-10-18
所属機関名	大阪大学
部署・職名	大学院医学系研究科・教授
氏名	大藺恵一

交付決定日及び文書番号：令和3年 6月 9日 科学院発 第 219 号

補助事業名：令和3年度（厚生労働科学研究費
厚生労働行政推進調査事業費）補助金（難治性疾患政策研究事業）

研究課題名（課題番号）：ホルモン受容機構異常に関する調査研究（21FC1010）

研究実施期間：令和3年4月1日から令和4年3月31日まで

（3）年計画の（1）年目

国庫補助金精算所要額：金 10,531,000 円也（※当該研究課題に係る総額を記載すること）
（うち間接経費 2,554,000 円）

上記補助事業について、厚生労働科学研究費補助金等取扱規程（平成10年4月9日厚生省告示第130号）第16条第2項の規定に基づき下記のとおり研究成果を報告します。

記

以上

1. 研究概要の説明

(1) 研究者別の概要

所属機関・ 部署・職名	氏名	分担した研究項目 及び研究成果の概要	研究実施 期間	配分を受けた 研究費	間接経費
大阪大学・ 大学院医学 系研究科・ 教授	大藺恵一	(分担項目) 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 (成果の概要) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の二次調査で収集したデータをもとに intact PTH の 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カットオフ値を算出した。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査では様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候に関連性を有していることが明らかになった。上記疾患の情報を疾患レジストリに登録している。PHEX 遺伝子立体構造変化が PHEX 蛋白機能障害に関与している可能性が示唆された。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月31 日	2,864,000 円	2,554,000 円
群馬大学・ 大学院医学 系研究科・ 教授	山田正信	(分担項目) 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 (成果の概要) 診療ガイドラインは最終の微調整段階になった。完成後は(株)南江堂から書籍として出版することが決定した。	令和3年 4月1日 から令和 4年3月 31日まで	900,000 円	0 円
帝京大学・ 医学部・教 授	井上大輔	(分担項目) 低 Ca 血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成 (成果の概要) 低 Ca 血症性疾患の鑑別フローチャート改定案を作成し、expert opinion を集約した。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月31 日	550,000 円	0 円
徳島大学・ 先端酵素学 研究所・特 任教授	福本誠二	(分担項目) 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 (成果の概要) 病因に基づく偽性副甲状腺機能低下症の病型分類、診断法を提唱した。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月31 日	550,000 円	0 円
神戸大学・ 大学院医学 研究科・教 授	小川渉	(分担項目) インスリン抵抗症の調査 (成果の概要) インスリン抵抗症の疾患分類・診断基準の公表	令和3年 4月～令 和4年3 月	900,000 円	0 円

山口大学・ 大学院医学 系研究科 ・教授	谷澤幸生	(分担項目) ウォルフラム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 (成果の概要) 新たな患者情報の収集、診断・診療支援、実態把握を行い診断基準の妥当性を確認した。一方、臨床的および遺伝的多様性に加え非定型例が存在する。このことを考慮し、診断精度を向上させるためには診断基準の精緻化が必要である。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月 31日	550,000	0円
自治医科大学・医学 部・准教授	海老原 健	(分担項目) 脂肪萎縮症の調査、レジストリ構築、診断基準の作成 (成果の概要) 診療ガイドラインの英語版作成、先天性症例における原因遺伝子の同定、レジストリ作成の準備	令和3年 4月1日 から令和 4年3月 31日まで	550,000円	0円
愛媛大学・ 医学系研究 科・教授	三宅吉博	(分担項目) 疾病登録管理運営 (成果の概要) 甲状腺クリーゼの疾病登録を進めている。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月3 1日	550,000円	0円
和歌山県立 医科大学・ 医学部・講 師	古川安志	(分担項目) 甲状腺クリーゼ診療に関する研究 (成果の概要) 甲状腺クリーゼの多施設前向きレジストリー研究を継続した。	令和3年 4月1日 ～令和4 年3月31 日	550,000円	0円
鳥取大学・ 医学部・教 授	難波範行	(分担項目) 低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成 (成果の概要) PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートのupdateについて検討した	令和3年 4月1日 から令和 4年3月 31日まで	550,000円	0円

(2) 研究実施日程

研究代表者 大菌 恵一

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・全国調査症例のデータ解析（次年度も） ・副甲状腺機能低下症の診断基準作成（次年度も） ・副甲状腺機能低下症のガイドライン作成（次年度も）												→
												→
												→

研究分担者 山田 正信

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
甲状腺ホルモン不応症の診療ガイドライン作成	←											→

研究分担者 井上 大輔

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
低Ca血症疾患鑑別フローチャートの改訂 偽性副甲状腺機能低下症診断基準の改訂	→											
	→											

研究分担者 福本誠二

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
低Ca血症性疾患、くる病/骨軟化症に関する検討												→

研究分担者 小川 渉

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
インスリン抵抗症の疾患 分類・診断基準の作成・ 公表												
英文翻訳の作成・公表												
疾患レジストリ作成準備												

研究分担者 谷澤幸生

[illegible]

研究分担者 海老原 健

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
・ 診療ガイドラインの英語版作成	→→	→→	→→	→→	→→							
・ 先天性症例の遺伝子解析					→→	→→	→→	→→				
・ レジストリ作成の準備									→→	→→	→→	→→

研究分担者 三宅 吉博

[illegible]

研究分担者 古川 安志

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
多施設前向きレジストリー研究の実施												
												→

研究分担者 難波 範行

研究実施内容	実 施 日 程											
	4月	5月	6月	7月	8月	9月	10月	11月	12月	1月	2月	3月
PTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャートのupdate	←											→

(3). 研究成果の説明

研究の目的：内分泌代謝領域の甲状腺、副甲状腺・ビタミンD、糖尿病の3領域に関してホルモン受容機構異常症の研究を行う。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、および低Ca血症性疾患鑑別の手引きの改訂を行う。甲状腺ホルモン不応症の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検討し、多施設前向きレジストリ研究を実施する。インスリン抵抗症の疾患分類・診断基準の作成を行う。ウォルフラム症候群・脂肪萎縮症の疾患実態・遺伝学的多様性を把握し、診断基準を検証する。患者レジストリを構築する。

研究結果の概要：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の準備を行った。ウォルフラム症候群の疾患実態を再調査し、診断基準を検証した。脂肪萎縮症の遺伝学的解析を実施し、レジストリ構築の準備を進めた。

特筆すべきは、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を鑑別する intact PTH の cut-off 値を従来の値より高値であることが妥当であることが示せたこと、インスリン抵抗症の診断基準として主要症状、空腹時血清インスリン値を定めたことである。

研究の実施経過：研究代表者及び研究分担者が担当疾患について研究を遂行し、研究結果について適宜合同で検討した。

研究成果の刊行に関する一覧表：別添5のとおり

研究成果による知的財産権の出願・取得状況：該当なし

研究により得られた成果の今後の活用・提供：各疾患の診断基準、疾患分類、治療指針、診療ガイドラインなどの研究成果を関連学会や論文で発表し周知していく。

2. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書表紙 (別添1のとおり)
3. 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次 (別添2のとおり)
4. 厚生労働科学研究費補助金総括研究報告書 (別添3のとおり)
5. 厚生労働科学研究費補助金分担研究報告書 (別添4のとおり)
6. 研究成果の刊行に関する一覧表 (別添5のとおり)
7. 研究成果による特許権等の知的財産権の出願・登録状況
該当なし
8. 健康危険情報
該当なし
9. 厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告 (参考：別添6)

令和3年度厚生労働科学研究費補助金補助金

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3年度 総括研究報告書

研究代表者 大藺 恵一

令和4年（2022）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 大藺恵一	1
II. 分担研究報告	8
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	8
大藺恵一	
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	12
山田正信	
3. 低 Ca 血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成	14
井上大輔	
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	16
福本誠二	
5. インスリン抵抗症の調査	17
小川渉	
6. ウォルフラム症候群の検討	19
谷澤幸生	
7. 脂肪萎縮症の調査、レジストリ構築、診断基準の作成	22
海老原健	
8. 疾病登録管理運営	24
三宅吉博	
9. 甲状腺クリーゼ診療に関する研究	26
古川安志	
10. 低 Ca 血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成	28
難波範行	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	31

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 大藁恵一 大阪大学 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、糖尿病の 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の準備を行った。ウォルフラム症候群の疾患実態を再調査し、診断基準を検証した。脂肪萎縮症の遺伝学的解析を実施し、レジストリ構築の準備を進めた。

研究分担者

1. 山田正信
群馬大学 教授
2. 井上大輔
帝京大学 教授
3. 福本誠二
徳島大学 特任教授
4. 小川渉
神戸大学 教授
5. 谷澤幸生
山口大学 学長
6. 海老原健
自治医科大学 准教授
7. 三宅吉博
愛媛大学 教授
8. 古川安志
和歌山県立医科大学 講師
9. 難波範行
鳥取大学 教授

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、糖尿病の 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 血症性疾患鑑別の文献的考察を行い、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をまとめ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、診断法を提唱した。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 REDCap を利用し、主に内分泌学会認定専門施設を対象に甲状腺クリーゼに関する情報を収集し、無機ヨウ素投与と生存転帰との関連について解析した。

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。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版の作成、先天性脂肪萎縮症の遺伝学的解析、レジストリ構築の準備を行った。

（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・医学研究に関する倫理指針に従い行った。

C. 研究結果

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検討した。偽性副甲状腺機能低下症の2型は病型分類から除くこととした。1c型は*GNAS*遺伝子病的バリエーションを有する1a型に含まれることが明らかとなった。Ellsworth-Howard試験を偽性副甲状腺機能低下症の診断上必須とはしないとした。Definite診断には遺伝子診断を加えた。本邦でも、*GNAS*遺伝子変異やインプリンティング異常の検討が、一部の検査機関で可能であることが判明した。PTH不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝性疾患の追加を検討し、新たにDiGeorge症候群2型(*NEBL?*)、Kenny-Caffey症候群2型(*FAM111A*)、Tubular aggregate myopathy 2(*ORAI1*)、CHARGE症候群(*CHD7*, *SEMA3E*)、Dubowitz症候群、常染色体顕性低カルシウム血症2(*GNAI1*)、X連鎖性副甲状腺機能低下症(*SOX3?*, *FHL1?*)が検索された。副甲状腺機能低下症以外の症状の有無によってsyndromicかnon-syndromicかに大別し、フローチャートに加えた。全国調査の解析より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値として従来の30 pg/mlより高値の50 pg/mlもしくはそれ以上（特に乳幼児例）が妥当であると考えられた。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20 ng/mlよりさらに低い10-15 ng/mlが妥当と考えられた。PTH不足性と偽性副甲状腺機能低下症の症例を有する188診療科からデータを取得し、患者レジストリにデータを登録した。ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症の検討で、指定難病のdefiniteと除外診断を満たした症例は64%であった。ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症の解析では症状・徴候に関連性を認めた。データを患者レジストリに登録した。*PHEX*遺伝子3次元構造解析モデルより、蛋白機能には基質結

合性に関わると考えられる亜鉛結合部位やcavityの保存が重要である可能性が考えられた。

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。診療ガイドラインの作成を行い、最終の微調整段階になった。甲状腺クリーゼの110例の登録を得た。先行解析時点での無機ヨウ素投与例の総数は101例であった。無機ヨウ素の投与タイミングと生存転帰との間に有意な関連性を認めた。

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を策定した。この疾患分ではインスリン抵抗症を1. 遺伝的インスリン抵抗症と2. B型インスリン抵抗症に大別した。遺伝的インスリン抵抗症は、1)インスリン受容体遺伝子異常、2)*PI3Kp85α*遺伝子異常、3)その他の遺伝子異常(*AKT2*遺伝子異常や*TBC1D4*遺伝子異常などを含む)、4)原因遺伝子未同定の4つに分類した。遺伝的インスリン抵抗症の主要症状は、「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 μl/ml以上）」とし、主要症状があり、鑑別すべき疾患である脂肪萎縮性糖尿病が除外されれば、probable(疑い)とし、遺伝子検査によって原因遺伝子が特定されればdefinite(確診)と定義した。疾患レジストリの作成を計画し、レジストリ概要や形式、収集情報などを決定した。遺伝的インスリン抵抗症の疾患情報をさらに収集した。ウォルフラム症候群では、研究期間内に新たに3家系4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42家系54人の解析を行っている。臨床症状の検討と遺伝学的解析(*WFS1*遺伝子)を行った。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版の作成、先天性脂肪萎縮症症例の遺伝学的解析を実施した。レジストリ構築の準備を進めた。

D. 考察

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、低Ca血症性疾患鑑別に関する文献整理や疫学データのさらなる解析に基づき診断基準および鑑別診断の手引きの策定、新規原因遺伝子の追加、遺伝学的検査の保険適用を進める必要がある。臨床課題の解決のために、長期的なデータ蓄積が必要である。

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。診療ガイドライン等が書籍という形で公表することが決定し、研究成果を社会に還元できると考えられる。昨年度に実施した中間解析から、甲状腺クリーゼ診療ガイドライン普及により無機ヨウ素の投与率

が 80%から 98%に増加したと考えられた。今回の先行解析において、無機ヨウ素投与の遅延により転帰が悪化する可能性が示唆された。

27 年ぶりにインスリン抵抗症の疾患分類及び診断基準の改定に至った。高インスリン血症の定義としては、空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ 以上としたが、その後の検討で、本定義は高い特異度を持つものの、感度については十分でないことが明らかとなった。今後、空腹時の CPR/IRI 比率の検証を行ってゆく予定である。ウォルフラム症候群の遺伝学的解析、患者実態を検討した。現時点における我が国での診断基準の改定は必要ないと考えられる。しかし、疾患の多様性を考慮し、診断の感度および特異度を上げるための診断基準の精緻化が求められる。「脂肪萎縮症診療ガイドライン」について海外の研究者との情報交換を推進し、今後もレジストリの準備を進める予定である。

E. 結論

疫学調査の二次調査の解析に基づき、偽性副甲状腺機能低下症と PTH 不足性副甲状腺機能低下症の新たな intact PTH の cut-off 値が提案され、新たな診断基準と診断の手引きが検討された。偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法が提唱された。PTH 不足性副甲状腺機能低下症の鑑別フローチャート、低 Ca 血症性疾患の鑑別診断を改訂している。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の診断基準の妥当性検討の必要性が示唆され、症例情報の継続的蓄積が必要であると考えられた。

甲状腺不応症の診断基準、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。甲状腺クリーゼの登録症例数は目標に達した。現行の診療ガイドライン普及の実態が明らかとなり、また、無機ヨウ素投与タイミングが予後に影響する可能性が示唆された。

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を発表し、これに基く疾患レジストリの作成に着手した。ウォルフラム症候群の診断基準の改定は現時点では必要ないとする。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が依然として多い。脂肪萎縮症は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、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

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito N, Kubota T, Kitanaka S, Fujiwara I, Adachi M, Takeuchi Y, Yamagami H, Kimura T, Shinoda T, Minagawa M, Okazaki R, Ozono K, Seino Y, Fukumoto S. Clinical performance of a novel chemiluminescent enzyme immunoassay for FGF23. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(6) : 1066-1075, 2021.
- 2) Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Ing S, Insogna K, Ito N, Jan de Beur SM, Javaid MK, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Nixon A, Nixon M, Sun W, Williams A, Imel EA. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*, 7(3) : e001714, 2021.
- 3) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. *Bone*, 153, 116135, 2021.
- 4) Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. *Journal of the Endocrine Society*, 6(5), bvac021, 2022.
- 5) The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels. Kondo Y, Yamada M, et al. *Thyroid*. 2022 Jan;32(1):105-114.
- 6) Free triiodothyronine /free thyroxine ratio as an index of deiodinase type 1 and 2 activities negatively correlates with casual serum insulin levels in patients

- with type 2 diabetes mellitus. Okada J, Yamada M, et al. *Endocr J.* 2021 Oct 28;68(10):1237-1240.
- 7) Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022 ;69(2):107-113.
 - 8) Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Diabetol Int.* 2022 ;13(2):337-343.
 - 9) インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告 小川渉、荒木栄一、石垣泰、廣田勇士、前川聡、山内敏正、依藤亨、片桐秀樹、*糖尿病* 64 (11) : 561-568, 2021
 - 10) Tatsuya Fukuda, Ryotaro Bouchi, Takato Takeuchi, Kikuko Amo-Shiinoki, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, Minoru Tanabe, Takumi Akashi, Kazuhiro Hirayama, Toshitaka Odamaki, Miki Igarashi, Ikuo Kimura, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Tetsuya Yamada, Yoshihiro Ogawa. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy. *Diabetes Care.* 44(4):1002-1011, 2021.
 - 11) Junki Kurimoto, Hiroshi Takagi, Takashi Miyata, Yuichi Hodai, Yohei Kawaguchi, Daisuke Hagiwara, Hidetaka Suga, Tomoko Kobayashi, Mariko Sugiyama, Takeshi Onoue, Yoshihiro Ito, Shintaro Iwama, Ryoichi Banno, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Hiroshi Arima. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. *Pituitary.* 24(4):582-588. 2021 2.
 - 12) Kohjiro Ueki, Yukio Tanizawa, Jiro Nakamura, Yuichiro Yamada, Nobuya Inagaki, Hirotaka Watada, Iichiro Shimomura, Rimei Nishimura, Hideaki Miyoshi, Atsuko Abiko, Hideki Katagiri, Michio Hayashi, Akira Shimada, Keiko Naruse, Shimpei Fujimoto, Masazumi Fujiwara, Kenichi Shikata, Yosuke Okada, Eiichi Araki, Tsutomu Yamazaki, Takashi Kadowaki, J-BRAND Registry Group. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care.* 9(1): e001787. 2021
 - 13) Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Aotani D, Yorifuji T, Satoh M, Ogawa Y, Nakao K. Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). *Endocr J.* 68: 1027-1042, 2021.
 - 14) Kishimoto S, Morita S, Kurimoto C, Kitahara C, Tsuji T, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Iwakura H, Furuta H, Nishi M, Matsuoka TA: Hypopituitarism and cranial nerve involvement mimicking Tolosa-Hunt syndrome as the initially presenting feature of diffuse large B-cell lymphoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 14;22(1):65. 2022.
 - 15) Kitahara C, Morita S, Kishimoto S, Matsuno S, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Early detection of euglycemic ketoacidosis during thoracic surgery associated with empagliflozin in a patient with type 2 diabetes: A case report. *J Diabetes Investig.* 12(4):664-667. 2021.
 - 16) Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. *J Endocr Soc.* 2022 Feb 11;6(5):bvac021.
 - 17) Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. 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. *Calcif Tissue Int.* 2021 May;108(5):622-633.
2. 学会発表
 - 1) 窪田拓生. 小児骨疾患の疾患モデルと新規治療法の開発 (シンポジウム) . 第 94 回 日本内分泌学会学術総会 : 21.04.22-24, Web 開催

- 2) 窪田拓生. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療薬の進歩. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 3) 高谷由依子, 福本誠二, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 大藺恵一. 副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 4) 窪田拓生. ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症のレジストリ. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21. 10. 08-10, Web 開催
- 5) 窪田拓生. くる病診断と線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 測定の意義. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21. 11. 27-27, 大阪
- 6) 大幡泰久. 副甲状腺機能低下症の診断と治療. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21. 11. 27-27, 大阪
- 7) 窪田拓生, 中山尋文, 高谷里依子, 皆川真規, 井上大輔, 竹内靖博, 福本誠二, 大藺恵一. 低リン酸血症性ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症の他施設研究と疾患レジストリ. 第 94 回 日本内分泌学会学術総会 : 21. 04. 22-24, (Web 開催)
- 8) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. 2021 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research : 21. 10. 1-4, Web 開催
- 9) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鍵真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藺恵一. 全国アンケート調査による低リン血症性くる病・骨軟化症における臨床像の検討. 第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 21. 10. 28-3, Web 開催
- 10) 山田知絵子, 窪田拓生, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 香川尚己, 大藺恵一. 新規 PHEX 遺伝子病的バリエーションを同定した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 22 回 日本内分泌学会近畿支部学術集会 : 21. 11. 13, 兵庫
- 11) 石井角保, 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. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・53 頁・2021 年.
- 12) 齊藤千真、山田正信ら : 胎児期母体甲状腺機能低下症は新生児期の網膜オプシン発達遅延を生じる. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・80 頁・2021 年.
- 13) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら : 非機能性下垂体腺腫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 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2021 年.
- 14) 植原良太、山田正信ら : バセドウ病と 1 型糖尿病を併発し、抗甲状腺薬の副作用により甲状腺垂全摘に至った 1 例. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・96 頁・2021 年.
- 15) 平賀春菜、山田正信ら : 絨毛癌に伴う hCG 高値により甲状腺中毒症を併発した 1 症例. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・99 頁・2021 年.
- 16) 石田恵美、山田正信ら : 肺高血圧症治療薬プロスタグランジン I2 製剤の甲状腺濾胞細胞に及ぼす作用について. 第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日-20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・102 頁・2021 年.
- 17) 近藤友里、山田正信ら : 室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスにおける視床下部、下垂体前葉の解析. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・257 頁・2021 年.
- 18) 齊藤千真、山田正信ら : 母体甲状腺機能低下症の仔網膜オプシン発達への影響. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・265 頁・2021 年.
- 19) 山田早耶香、山田正信ら : 難治性心房細動症例 3000 例の甲状腺機能の検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年.
- 20) 平賀春菜、山田正信ら : 当院における 1 型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日-24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年.
- 21) 渡邊琢也、山田正信ら : 橋本病合併 2 型糖尿病における DPP4 阻害剤の効果に関する検討. 第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開

- 催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・271頁・2021年。
- 22) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら：中枢性甲状腺機能低下症における異常TSH検出法開発のための抗TSH抗体の作製、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・292頁・2021年。
 - 23) 高見澤哲也、山田正信ら：非機能性下垂体腺腫による中枢性甲状腺機能低下症におけるTRH試験の意義、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・297頁・2021年。
 - 24) 石井角保、山田正信ら：ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来 long non-coding RNA の THP-1 細胞における機能解析、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・307頁・2021年。
 - 25) 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰に伴う一過性高血糖の新規機序の解明、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・308頁・2021年。
 - 26) 石田恵美、山田正信ら：飼い鳥にヨウ素酵母を与えていた患者に生じた無痛性甲状腺炎の一例、第94回日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021年4月22日-24日、日本内分泌学会雑誌97巻1号・315頁・2021年。
 - 27) 第94回日本内分泌学会学術総会（WEB開催（群馬）2021.4.23）教育講演21 副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症：全国疫学調査の結果を踏まえて。高谷 里依子、皆川 真規、窪田 拓生、井上 大輔、杉本 利嗣、福本 誠二、大藁 恵一、中村 好一。
 - 28) 第94回日本内分泌学会学術総会（WEB開催（群馬）2021.4.23）クリニカルアワー6。電解質異常と内分泌疾患。3. カルシウム・リン代謝異常。井上大輔
 - 29) 第22回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会（WEB開催、千葉、2021.9.24-25）Meet The Expert. 副甲状腺・骨代謝疾患診療の最新トピックス。井上 大輔
 - 30) 第23回骨粗鬆症学会/第39回日本骨代謝学会学術集会 合同学会（WEB開催、10/8-10/2021）。日本骨代謝学会・日本小児科学会合同シンポジウム：小児の骨ミネラル代謝異常症 Update. 副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断。高谷里依子、福本誠二、皆川 真規、窪田 拓生、井上 大輔、大藁 恵一
 - 31) 第31回臨床内分泌代謝 UPDATE（11/26-27/2021、大阪ATC Hall Hybrid開催）指定講演8（じっくり学ぶシリーズ）：骨カルシウム代謝の最近の知見。井上大輔
 - 32) 「インスリン抵抗性もしくは成長障害から新規変異を含むPIK3R1 遺伝子変異の同定に至った3家系の報告」高吉倫史、廣田勇士、竹内健人、山本あかね、中川靖、浜口哲矢、三村由卯、川北理恵、依藤亨、小川渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日
 - 33) 「反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症の1例」西影星二、廣田勇士、高吉倫史、竹内健人、浜口哲矢、稲葉惟子、芳野啓、山本雅昭、福岡秀規、小川 渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日
 - 34) シンポジウム13一瞬β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。第64回日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月19日-5月22日 金沢市・WEB開催
 - 35) 海老原健：脂肪萎縮性糖尿病の診断と治療、第54回日本小児内分泌学会学術総会、Web開催、2021年10月28日
 - 36) 小畑 摩由子、木曾 奈津美、前西 佐映、阿部 諒、茂木 友菜、大山 真穂、東 佑美、田中 明紀子、小出 知史、望月 龍馬、丸山 杏奈、石橋 達也、古川 安志、森田 修平、古田 浩人、松岡 孝昭、西 理宏：ビタミンD欠乏による骨軟化症を生じた完全菜食主義の1例、第24回・第25回日本病態栄養学会年次学術集会、京都市、2022年1月28日-1月30日
 - 37) 栗本 千晶、西 理宏、浦木 進丞、岸本 祥平、竹島 健、山岡 博之、森田 修平、古川 安志、岩倉 浩、有安 宏之、古田 浩人：インフルエンザワクチン接種後に亜急性甲状腺炎をきたした1例、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日-20日
 - 38) 古川 安志、赤水 尚史、佐藤 哲郎、磯崎 収、鈴木 敦詞、飯降 直男、坪井 久美子、脇野 修、手良向 聡、金本 巨哲、三宅 吉博、田中 景子、木村 映善、南谷 幹史、井口 守丈：甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 多施設前向きレジストリー研究の中間報告、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日-20日
 - 39) 辻 智也、浦木 進丞、竹島 健、古川 安志、森田 修平、岩倉 浩、古田 浩人、西 理宏、松岡 孝昭：MEN1型に対する手術加療後に多彩な合併症を呈した一例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日-24

日

- 40) 北原 千愛, 山岡 博之, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 竹島 健, 石橋 達也, 古川 安志, 森田 修平, 岩倉 浩, 古田 浩人, 西理宏, 松岡 孝昭: 褐色細胞腫摘出後著明な耐糖能改善を認めたインスリン依存糖尿病の一例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 41) 森 美穂, 古川 安志, 北原 千愛, 竹島 健, 西 伸幸, 辻 智也, 上田 陽子, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 山岡 博之, 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: 根治的治療を実施しえず甲状腺クリーゼを繰り返した高齢バセドウ病の一例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 42) 竹島 健(和歌山県立医科大学 内科学第一講座), 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: ホルモン補充療法後に下垂体機能が改善した視床下部性副腎皮質機能低下症疑いの若年女性 2 症例、第 94 回日本内分泌学会学術総会、Web 開催、2021 年 4 月 22 日～24 日
- 43) Noriyuki Namba. Hereditary hypophosphataemia through childhood and adult: a continuous spectrum. Asian Federation of Osteoporosis Society (AFOS) 2022. January 20-23, 2022, Singapore / Online
- 44) Noriyuki Namba. Update on disorders of bone and mineral metabolism. The 16th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR2021). December 11-12, 2021, Beijing, China / Online
- 45) Noriyuki Namba. Recent advances in the management of skeletal dysplasias. The 48th Korean Society of Pediatric Endocrinology (KSPE) Annual Congress. May 21, 2021, Seoul, Korea / Online
- 46) 難波範行. 成長ホルモン/インスリン様成長因子-1 と骨代謝 -これからの展望-. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p35.
- 47) 難波範行. 遺伝性骨疾患の病態解析と治療応用. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p33.
- 48) 難波範行. カルシウム・リン代謝 update. 第 56 回 日本小児腎臓病学会学術集会. 7/10/2021, 高知, 日本小児腎臓病学会雑誌 34(Suppl1):28.
- 49) Yasuhisa Ohata, Yasuki Ishihara, Shinji Takeyari, Taichi Kitaoka, Makoto Fujiwara, Yukako Nakano, Kenichi Yamamoto, Chieko Yamada, Katsusuke Yamamoto, Toshimi Michigami, Hiroyo Mabe, Takeshi Yamaguchi, Katsuyuki Matsui, Izumi Tamada, Noriyuki Namba, Akiko Yamamoto, Junya Etoh, Azusa Kawaguchi, Rieko Kosugi, Keiichi Ozono, Takuo Kubota. Genotype-phenotype analysis and the importance of the zinc binding site of PHEX using 3D structure modeling in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The American Society for Bone and Mineral Research 2021 Annual Meeting. October 1~4, 2021, San Diego, CA, USA and Virtually

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

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

研究代表者 大藪 恵一 大阪大学 教授

研究要旨：副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の全国二次調査で収集したデータをもとに intact PTH の 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カットオフ値を算出した。指定難病診断基準の妥当性検討の必要性が示唆された。ビタミン D 抵抗性くる病/骨軟化症のアンケート調査では様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候に関連性を有していることが明らかになった。上記疾患の情報を疾患レジストリに登録している。PHEX 遺伝子立体構造変化が PHEX 蛋白機能障害に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

1) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、および偽性副甲状腺機能低下症類縁疾患：偽性副甲状腺機能低下症は 30 年前に診断基準が作成されたが、他の病型（類縁疾患）でも PTH 不応性があることが報告され、診断基準の見直しが必要である。副甲状腺機能低下症の鑑別診断となるビタミン D 不足・欠乏の判定基準等を作成してきたが、最近、副甲状腺機能低下症に関しては新知見が報告されている。そこで患者の現況調査と最新の知見に基づき、病型分類、診断法を見直す。また、低カルシウム血症の鑑別診断の手引き等を作成してきたが、これらの疾患に関する新規知見が多く得られている。そこで、本手引きを改訂することを目的とする。さらに、患者レジストリを構築し、診療ガイドラインを作成する。

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。これらの成果に基づき、状況によっては該当疾患のレジストリ構築を検討する。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。しかし、PHEX 遺伝子の変異により FGF23 発現が上昇する機序は明らかではない。さらに、PHEX 遺伝子変異と表現型相関についても結論に至っていない。そこで、日本人 XLH 患者の遺伝子型と表現型の相関を明らかにする。

B. 研究方法

本研究は研究班研究分担者である福本誠二（徳島

大学先端酵素学研究所）、竹内靖博（虎の門病院内分泌センター）、井上大輔（帝京大学ちば総合医療センター）、皆川 真規（千葉県こども病院）と実施した。

1) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症：平成 30 年度は、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」班（主任 中村好一）と共同で、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症患者を対象に、現況につき全国アンケート調査を行った。約 3500 診療科（内科、小児科、神経内科、神経科）に送付。その後、症例のある診療科に 2 次アンケート調査を行う。結果の解析により、現状の問題点を明らかにする。二次調査に回答があった診療科に患者レジストリの同意に関する依頼を実施する。患者レジストリの症例数をより多くするため、二次調査に回答がなかった診療科に再度二次調査票を送付した。

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、日本骨代謝学会評議員にアンケート調査を行う。回答がなかった診療科に再度調査票を送付する。結果の解析により、合併症や治療の妥当性など現状の問題点を明らかにする。二項目の関連性は Fisher の正確確率検定を用いて検討した。PHEX 遺伝子解析対象患者は 28 家系日本人 39 名、男性 10 名、女性 29 名で年齢中央値 25 か月(6-720 か月)であった。臨床データ (n = 30~35) は、身長 SDS -2.17 ± 0.99 、Pi (mg/dL) 2.9 ± 0.8 (1 歳未満、n = 4)、 2.7 ± 0.5 (1-10 歳、n = 25)、 2.2 ± 0.3 (20 歳以上、n = 6)、ALP (U/L) 1603 ± 596 (1 歳未満、n = 4)、 2056 ± 657 (1-10 歳、n = 24)、 247 ± 143 (20 歳以上、n = 6)、FGF23 (pg/mL) 82.9 ± 26.3 (n = 30)、iPTH (pg/mL) 73.2 ± 35.7 (n = 32)、 $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (pg/mL) 64.1 ± 22.4

($n = 30$)、TmP/GFR (mg/dL) 2.5 ± 0.8 (1 歳未満、 $n = 4$)、 2.3 ± 0.5 (1-10 歳、 $n = 23$)、 1.6 ± 0.3 (20 歳以上、 $n = 5$) であった。

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/骨軟化症の患者レジストリを構築し、全国調査から得られた症例の病歴、身体所見、血液・尿検査、画像検査、遺伝学的検査、治療内容を患者レジストリに蓄積し、検討することによって、4 疾患の指定難病の診断基準の妥当性の検討、管理の指針などを策定する。患者レジストリとして、米国 Vanderbilt 大学が開発したデータ集積管理システム REDCap を利用する。クリニカルクエスチョン(CQ)を作成する。

対象疾患の遺伝学的解析を実施した。

(倫理面への配慮)

千葉大学倫理委員会、大阪大学倫理審査委員会へ研究計画書を提出し、承認を得た。課題名：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（承認番号 2940）、骨ミネラル代謝異常の診療指針の策定に関する研究（承認番号 19121）、カルシウム代謝異常・リン代謝異常・骨疾患の遺伝学的解析（承認番号 700）

本研究は高谷里依子（千葉大学予防医学センター）、中山尋文、大幡泰久、窪田拓生（大阪大学大学院医学系研究科）との共同作業である。

C. 研究結果

1) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関連疾患の一次調査（患者数調査）を行った。3501 診療科に送付し、1807 診療科（52%）から回答を得た。報告患者数は、副甲状腺機能低下症が 704 名、偽性副甲状腺機能低下症が 478 名であった。副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 2300 名、偽性副甲状腺機能低下症の推定患者数は約 1500 名であった。次に、二次調査では、209 診療科から、副甲状腺機能低下症及び疑いは 360 名、偽性副甲状腺機能低下症及び疑いは 251 名の個人調査票を回収することができた。欠損値のない副甲状腺機能低下症 194 名と偽性副甲状腺機能低下症 107 名を対象とした。ROC 曲線を作成し、intact PTH の 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カットオフ値を算出し、それぞれ検討した。

副甲状腺機能低下症（HP）の内訳は特発性が 141 名、22q11.2 欠失症候群が 38 名、カルシウム感知受容体(CaSR)異常症が 9 名 HDR

(Hypoparathyroidism, Deafness, Renal dysplasia) 症候群が 5 名、ミトコンドリア病が 1 名であった。PHP の内訳は PHP1A が 38 名、PHP1B が 69 名であった。HP と PHP において、

男性がそれぞれ 106 名（55%）50 名（46%）であった。同様に、診断時年齢はそれぞれ、 32.3 ± 23.1 歳（平均 $\pm$ SD）、 16.8 ± 14.5 歳であった。血清補正カルシウム値はそれぞれ、 6.3 ± 1.2 mg/dL、 6.1 ± 1.1 mg/dL であった。血清リン値はそれぞれ、 6.2 ± 1.8 mg/dL、 7.1 ± 1.8 mg/dL であった。血清 intact PTH 値はそれぞれ、 15.8 ± 18.0 pg/mL、 403.5 ± 223.6 pg/mL であった。発症時年齢は HP では、10 歳未満が最も多く、次いで 10 歳代と 50 歳代が多かった。PHP では 10 歳未満が最も多く、年齢が上がるにつれて患者数は減少した。ROC 曲線を作成し、intact PTH の副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症のカットオフ値を算出した。乳幼児（0~6 歳）では、HP の 38 名、PHP の 17 名において、PTH のカットオフ値を 90~93 とすると、感度と特異度がともに 100%であった。小児（7~15 歳）では、HP の 26 名、PHP の 57 名において、PTH のカットオフ値を 43~137 とすると、感度と特異度がともに 100%であった。16 歳以上では、HP の 131 名、PHP の 33 名において、PTH のカットオフ値を 53~57 とすると、感度と特異度がともに 100%であった。HP の 14 症例において現在のカットオフ値である PTH >30 pg/mL を認めた。6 歳以下の 7 症例の中で、最も PTH 値は 22q11.2 欠失症候群の 90 pg/mL であった。7 歳以上の 7 症例の中で、最も PTH 値は特発性 HP の 53 pg/mL であった。HP の 14 症例において現在のカットオフ値である PTH >30 pg/mL を認めた。

2021 年度は副甲状腺機能低下症の 3 症例で遺伝学的検査を行い、1 例（HDR 症候群）で GATA3 の病的バリエントを同定した。偽性副甲状腺機能低下症 Ia 型 1 例で GNAS 病的バリエントを同定した。偽性副甲状腺機能低下症のメチル化異常解析実施のための整備を行った。

二次調査に回答があった 211 診療科に患者レジストリの同意に関する依頼を実施して 156 診療科から回答があり、その内 149 診療科から同意を得た（9 診療科は症例なし）。回答のなかった 52 診療科に再度依頼を行い、21 診療科から回答を取得し、その内 17 診療科から同意を得た。二次調査に回答のなかった 170 診療科に再度二次調査票（患者レジストリを含む）を送付し、31 診療科から調査票を回収した。最終的に症例を有する 188 診療科からデータを取得し、患者レジストリにデータを登録した。

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、日本骨代謝学会評議員が所属する病院診療科（小児科、内科、内分泌代謝科、整形外科、リウマチ科、リハビリテーション科、関節外科）、医院の 73 診療科（65 施設）に調査票を送付した。回答数が少なかったた

め、再送付を行った。30 診療科から回答を得た。14 診療科（小児科 6、内科 6、整形外科 2）が症例を有していた。16 診療科は症例を有さなかった。患者数は、ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症が 128 名であった。128 名の内、選択基準を満たした 125 名を解析対象とした。125 例中、指定難病の definite と除外診断を満たした症例は 80 名

（64.0%）であった。家族歴は 125 名中 46 名に認められた。ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症の遺伝学的検査が 62 名において実施され、PHEX 変異が 58 名（93.5%）において同定された。発症時年齢（中央値）は 2 歳であったが、ピークは 1 歳と 40 歳代と二峰性であった。調査時年齢（中央値）は 39 歳で、幅広い年齢に分布していた。症状・徴候として、下肢変形が 65 名（56.5%）、骨痛が 67 名（58.3%）、関節痛が 56 名（48.7%）、骨折が 37 名（32.2%）、変形性関節症が 35 名（30.4%）、脊柱靱帯骨化症が 21 名（18.3%）、腱付着部症が 20 名（17.4%）、腎石灰化が 20 名（17.4%）、筋力低下が 23 名（20.0%）、歯周炎が 14 名（12.2%）に認められた。以下の症状や徴候において関連性を認めた：下肢変形と腎石灰化、骨折既往と関節痛、骨痛と筋力低下、偽骨折と変形性関節症、関節痛と筋力低下、変形性関節症と脊柱靱帯骨化症、腱付着部症、腎石灰化、腎機能障害、歯周炎、高血圧、脊柱靱帯骨化症と腱付着部症、腎石灰化、歯周炎、難聴、高血圧、脊柱管狭窄症と腱付着部症、高血圧、腱付着部症と腎石灰化、歯周炎、高血圧、腎石灰化と腎機能障害、歯周炎、高血圧、腎機能障害と高血圧。データを患者レジストリに登録した。CQ を検討している。

PHEX 遺伝子解析では、28 家系 39 名で 23 種類の変異が同定され、そのうち 8 種類（8 名）は新規変異であった。サンガー法で変異が同定されなかった 2 症例において MLPA 法を行い large duplication と large deletion がそれぞれ同定された。既報変異は 15 種類（31 名）同定された。4 種類の変異は非血縁家族間で共通であった。C 端側に変異が多く分布する傾向が見られた。PHEX 遺伝子解析対象者の臨床データ解析では、治療開始前の血清 FGF23 値はくる病重症度スコア、活性型ビタミン D 製剤投与量と有意な正相関を認めた一方で、これまで報告されていた女性の方が男性より症状が軽症となる gene dosage effect は見いだされなかった。また truncating 変異の方が non-truncating 変異より重症化するという報告があるが、本解析では有意な差は認めなかった。変異 PHEX 蛋白構造予測解析では、iTASSER を用いて解析したところ、亜鉛結合部位や cavity が残存する変異では喪失する変異より有意に治療開始前血清 FGF23 値が高値であった。このような結果から PHEX 蛋白機能には基質結合性に関わると考えられる亜鉛結合部位や cavity

の保存が重要である可能性が考えられた（Ishihara Y, et al. Bone, 2021）。

2021 年度は 7 家系 8 症例の PHEX 遺伝子解析を行い、いずれの家系においても病的バリエーションを同定した。

D. 考察

1) 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症の関連疾患の一次調査、二次調査により、副甲状腺機能低下症の報告患者数は 704 名、偽性副甲状腺機能低下症は 478 名であった。intact PTH の副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症のカットオフ値は現在 30 pg/mL と定められているが、HP の 14 症例において 30 pg/mL 以上であった。乳幼児、小児期、青年期・成人期のカットオフ値を 90~93、43~137、53~57 とすると、感度と特異度がともに 100%であった。intact PTH のカットオフ値の修正を検討する必要があると考えられた。

2) ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症のアンケート調査から 125 名のデータを収集した。指定難病の definite と除外診断を満たした症例は約 64% と、割合としては十分ではなく、診断基準の妥当性を検討していく必要である。様々な筋骨格軟部組織等の症状・症候を有し、症状・徴候の関連性を認めた。臨床課題の解決のために、長期的なデータ蓄積が必要である。また、PHEX 遺伝子解析では、3 次元構造解析モデルより、亜鉛結合部位や cavity の立体構造変化が作用発現に寄与している可能性が示唆された。

E. 結論

intact PTH の副甲状腺機能低下症と偽性副甲状腺機能低下症のカットオフ値の修正を検討する必要があると考えられた。ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症の診断基準の妥当性検討の必要性が示唆され、症例情報の継続的蓄積が必要であると考えられた。PHEX 遺伝子立体構造変化が PHEX 蛋白機能障害に関与している可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito N, Kubota T, Kitanaka S, Fujiwara I, Adachi M, Takeuchi Y, Yamagami H, Kimura T, Shinoda T, Minagawa M, Okazaki R, Ozono K, Seino Y, Fukumoto S. Clinical performance of a novel chemiluminescent enzyme immunoassay for FGF23. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 39(6) : 1066-1075, 2021.

- 2) Briot K, Portale AA, Brandi ML, Carpenter TO, Cheong HI, Cohen-Solal M, Crowley RK, Eastell R, Imanishi Y, Ing S, Insogna K, Ito N, Jan de Beur SM, Javaid MK, Kamenicky P, Keen R, Kubota T, Lachmann RH, Perwad F, Pitukcheewanont P, Ralston SH, Takeuchi Y, Tanaka H, Weber TJ, Yoo HW, Nixon A, Nixon M, Sun W, Williams A, Imel EA. Burosumab treatment in adults with X-linked hypophosphataemia: 96-week patient-reported outcomes and ambulatory function from a randomised phase 3 trial and open-label extension. *RMD Open*, 7(3): e001714, 2021.
- 3) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. *Bone*, 153, 116135, 2021.
- 4) Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. *Journal of the Endocrine Society*, 6(5), bvac021, 2022.
2. 学会発表
 - 1) 窪田拓生. 小児骨疾患の疾患モデルと新規治療法の開発 (シンポジウム). 第 94 回 日本内分泌学会学術総会 : 21.04.22-24, Web 開催
 - 2) 窪田拓生. FGF23 関連低リン血症性くる病・骨軟化症の治療薬の進歩. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21.10.08-10, Web 開催
 - 3) 高谷由依子, 福本誠二, 皆川真規, 窪田拓生, 井上大輔, 大藁恵一. 副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21.10.08-10, Web 開催
 - 4) 窪田拓生. ビタミン D 抵抗性くる病・骨軟化症のレジストリ. 第 39 回 日本骨代謝学会学術集会 : 21.10.08-10, Web 開催
 - 5) 窪田拓生. くる病診断と線維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) 測定の意義. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21.11.27-27, 大阪
 - 6) 大幡泰久. 副甲状腺機能低下症の診断と治療. 第 31 回 臨床内分泌代謝 Update : 21.11.27-27, 大阪
 - 7) 窪田拓生, 中山尋文, 高谷里依子, 皆川真規, 井上大輔, 竹内靖博, 福本誠二, 大藁恵一. 低リン酸血症性ビタミン D 抵抗性くる病／骨軟化症の他施設研究と疾患レジストリ. 第 94 回 日本内分泌学会学術総会 : 21.04.22-24, (Web 開催)
 - 8) Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. 2021 Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research : 21.10.1-4, Web 開催
 - 9) 中山尋文, 窪田拓生, 石見壮史, 山田知絵子, 武鍵真司, 山本賢一, 中野由佳子, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 大藁恵一. 全国アンケート調査による低リン血症性くる病・骨軟化症における臨床像の検討. 第 54 回 日本小児内分泌学会学術集会 : 21.10.28-3, Web 開催
 - 10) 山田知絵子, 窪田拓生, 藤原誠, 大幡泰久, 北岡太一, 香川尚己, 大藁恵一. 新規 PHEX 遺伝子病的バリエーションを同定した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 22 回 日本内分泌学会近畿支部学術集会 : 21.11.13, 兵庫
- 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

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

研究分担者 山田 正信 群馬大学 教授
研究協力者 石井 角保 群馬大学 講師

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。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、治療のための指針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てきた。本年度は、治療指針策定が最終段階となり、書籍として公表し社会還元を行う準備を行なっている。

A. 研究目的

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。本疾患の患者では甲状腺ホルモン高値にもかかわらず TSH が抑制されない不適切 TSH 分泌症候群を呈するため、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る。本研究では、専門家以外の医師でも正しく診療できるようにするため、適切な診断及び治療指針の策定を行う。

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診療指針作成委員会（委員長山田正信）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。

（倫理面への配慮）

現段階では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し、利益相反の管理を適切に行なっている。

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、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。本年度は、診療ガイドラインの作成を行い、最終の微調整段階になった。また、完成後はこれらの成果をまとめて(株)南江堂から書籍として出版することが決定した。

D. 考察

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症を正しく診療できるようにするためには、適切な診断及び治療指針の制定が不可欠である。今回、診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きに加えて、診療ガイドラインの策定が最終段階まで進行した。また、

診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き、診療ガイドラインをまとめて、書籍という形で公表することが決定し、研究成果を社会に還元できると考えられる。

E. 結論

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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels. Kondo Y, Yamada M, et al. Thyroid. 2022 Jan;32(1):105-114.
2. Free triiodothyronine /free thyroxine ratio as an index of deiodinase type 1 and 2 activities negatively correlates with casual serum insulin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. Okada J, Yamada M, et al. Endocr J. 2021 Oct 28;68(10):1237-1240.

2. 学会発表

1. 石井角保、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、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・53 頁・2021 年。
2. 斉藤千真、山田正信ら：胎児期母体甲状腺機能低下症は新生児期の網膜オプシン発達遅延を生じる、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・80 頁・2021 年。
3. Battsetseg Buyandalai、山田正信ら：非機能的

- 下垂体腺腫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 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2021 年。
4. 植原良太、山田正信ら：バセドウ病と 1 型糖尿病を発症し、抗甲状腺薬の副作用により甲状腺亜全摘に至った 1 例、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・96 頁・2021 年。
 5. 平賀春菜、山田正信ら：絨毛癌に伴う hCG 高値により甲状腺中毒症を発症した 1 症例、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・99 頁・2021 年。
 6. 石田恵美、山田正信ら：肺高血圧症治療薬プロスタグランジン I₂ 製剤の甲状腺濾胞細胞に及ぼす作用について、第 64 回 日本甲状腺学会学術集会、東京、2021 年 11 月 18 日・20 日、第 64 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・102 頁・2021 年。
 7. 近藤友里、山田正信ら：室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスにおける視床下部、下垂体前葉の解析、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・257 頁・2021 年。
 8. 斉藤千真、山田正信ら：母体甲状腺機能低下症の仔網膜オプシン発達への影響、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・265 頁・2021 年。
 9. 山田早耶香、山田正信ら：難治性心房細動症例 3000 例の甲状腺機能の検討、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年。
 10. 平賀春菜、山田正信ら：当院における 1 型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・266 頁・2021 年。
 11. 渡邊琢也、山田正信ら：橋本病合併 2 型糖尿病における DPP4 阻害剤の効果に関する検討、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・271 頁・2021 年。
 12. Battsetseg Buyandalai、山田正信ら：中枢性甲状腺機能低下症における異常 TSH 検出法開発のための抗 TSH 抗体の作製、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・292 頁・2021 年。
 13. 高見澤哲也、山田正信ら：非機能性下垂体腺腫による中枢性甲状腺機能低下症における TRH 試験の意義、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・297 頁・2021 年。
 14. 石井角保、山田正信ら：ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来 long non-coding RNA の THP-1 細胞における機能解析、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・307 頁・2021 年。
 15. 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰に伴う一過性高血糖の新規機序の解明、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・308 頁・2021 年。
 16. 石田恵美、山田正信ら：飼い鳥にヨウ素酵母を与えていた患者に生じた無痛性甲状腺炎の一例、第 94 回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2021 年 4 月 22 日・24 日、日本内分泌学会雑誌 97 巻 1 号・315 頁・2021 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

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

低 Ca 血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成

研究分担者 井上 大輔 帝京大学 教授

研究要旨：近年の疾患病態解析および遺伝学的研究などの知見の集積により、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、骨軟化症を含む低 Ca 血症性疾患の概念や診断が大きく変化してきた。これに伴う臨床のニーズに対応するため、新たな疾患レジストリの構築と共に、各疾患の診断基準の改訂および低 Ca 血症疾患の鑑別診断フローチャートの改訂を行う。

A. 研究目的

本研究の目的は、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症・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である。PTH の分泌低下に基づく副甲状腺機能低下症および標的臓器の PTH 不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症の診断基準は 1982 年以来 30 年間改訂されておらず、近年の疾患概念や遺伝学的病因などの変遷を反映していない。また、くる病・骨軟化症の診断マニュアルは 2015 年に、低 Ca 血症性疾患鑑別の手引きは 2016 年に策定されたが、これらにも新たな知見を反映させる必要がある。

B. 研究方法

特に令和 3 年度は、文献的考察に加え、既に施行済みの副甲状腺機能低下症の疫学調査結果をまとめ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。

（倫理面への配慮）

疫学調査およびレジストリー研究は匿名化されたデータを用いた。

C. 研究結果

（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以下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。

- 1) 偽性副甲状腺機能低下症の 2 型は病型分類から除く。
- 2) Ellsworth-Howard 試験を偽性の診断上必須とはしない。
- 3) 偽性の確定 Definite 診断には遺伝子診断を必須とする。
- 4) 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。これ

らの遺伝子診断の扱いについては検討する必要がある。

5) 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。

6) ビタミン D 欠乏は 25 水酸化ビタミン D

（25D）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。

7) ビタミン D 欠乏症の確定には治療的診断としてのビタミン D 補充を行う必要があるとの提案がなされたが、保険診療でない天然型ビタミン D 補充の扱いについて検討が求められた。

8) 偽性副甲状腺機能低下症の診断にはビタミン D 欠乏の除外が必要であるが、補充後に診断することの是非については 7) と同様の問題が指摘された。

D. 考察

文献整理や疫学データのさらなる解析に基づき診断基準および鑑別診断の手引きの策定を進める必要がある。

E. 結論

- エビデンスは充分とは言えないが、疫学調査の二次調査の解析に基づき、偽性副甲状腺機能低下症の新たな PTHcut-off 値が提案された。
- 当班の expert opinion の集積に基づき、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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
 2. 学会発表
- 1) 第 94 回日本内分泌学会学術総会（WEB 開催（群馬）2021.4.23）

教育講演 21 副甲状腺機能低下症および偽性副甲状腺機能低下症:全国疫学調査の結果を踏まえて。
高谷 里依子、皆川 真規、窪田 拓生、井上 大輔、杉本 利嗣、福本 誠二、大藁 恵一、中村 好一。

2) 第 94 回日本内分泌学会学術総会 (WEB 開催 (群馬) 2021.4.23)

クリニカルアワー6。電解質異常と内分泌疾患。3. カルシウム・リン代謝異常
井上大輔

3) 第 22 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (WEB 開催、千葉、2021.9.24-25)

Meet The Expert

副甲状腺・骨代謝疾患診療の最新トピックス

井上 大輔

4) 第 23 回骨粗鬆症学会/第 39 回日本骨代謝学会学術集会 合同学会 (WEB 開催、10/8-10/2021)

日本骨代謝学会・日本小児科学会 合同シンポジウム：小児の骨ミネラル代謝異常症 Update

副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の診断

高谷里依子、福本 誠二、皆川 真規、窪田 拓生、井上 大輔、大藁 恵一

5) 第 31 回臨床内分泌代謝 UPDATE (11/26-27/2021、大阪 ATC Hall Hybrid 開催)

指定講演 8 (じっくり学ぶシリーズ)：骨カルシウム代謝の最近の知見。

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

特になし

2. 実用新案登録

特になし

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

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

研究分担者 福本 誠二 徳島大学 特任教授

研究要旨：偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンへの抵抗性を特徴とする疾患である。本症の病型分類や診断が本邦で策定されてから、約 30 年が経過している。その間に本症の分子的病因の解明が進んだ。そこで、病因に基づく本症の病型分類や診断法を提唱した。

A. 研究目的

偽性副甲状腺機能低下症は、副甲状腺ホルモンの分泌には異常は存在しないものの、副甲状腺ホルモン受容体以降の情報伝達系の障害のため、低カルシウム血症などが惹起される疾患である。本症の病型分類や診断法が本邦で策定されてから、既に約 30 年が経過している。その間に、本症の分子的病因が明らかにされてきた。そこで本研究では、病因に基づく本症の病型分類や診断法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

副甲状腺ホルモンの分子的作用機序、偽性副甲状腺機能低下症の病態等に関する基礎的、臨床的論文の検討、および本邦で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、診断法を提唱した。

（倫理面への配慮）

該当なし。

C. 研究結果

従来本症は、臨床像や副甲状腺ホルモン負荷試験である Ellsworth-Howard 試験の結果などにより、1a 型、1b 型、1c 型、および 2 型に分類されてきた。一方本症の分子的病因の解明等により、GNAS 遺伝子変異を有する例を 1a 型、GNAS 遺伝子インプリンティング異常を認める例を 1b 型と定義できること、2 型は疾患単位としては存在しないこと、1c 型は 1a 型に含まれることが明らかとなった。また本邦でも、GNAS 遺伝子変異やインプリンティング異常の検討が、一部の検査機関で可能であることが判明した。

D. 考察

GNAS 遺伝子の検討により、本症の確定診断、病型分類が可能と考えられる。一方、GNAS 遺伝子変

異やインプリンティング異常の検査は、現在保険適用となっていない。将来的には、これらの検査の保険適用が望まれる。またこれらの遺伝子の検査は、必ずしも 100%の感度を有していないものと推定される。遺伝子異常を認めないものの、臨床的に偽性副甲状腺機能低下症が疑われる場合に、どのように診断を進めるのかは今後の課題である。

E. 結論

偽性副甲状腺機能低下症の病因に基づく病型分類、診断法を提唱した。今後関係諸学会での議論の後、公表予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

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

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

インスリン抵抗症の調査

研究分担者 小川 渉 神戸大学 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。これまでに本研究班で行った全国診療実態調査、患者の病態・遺伝子解析、既報の疾患情報などに基き、インスリン抵抗の新たな疾患分類・診断基準を作成し、公表した。また、この新しい疾患分類・診断基準に基く疾患レジストリの構築に向けての基盤整備を行った。

A. 研究目的

インスリン抵抗症は、以前は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る例も存在する。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 症候群や Donohue 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 年度の厚生省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。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常よると考えられる例については、診断基準はない。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、現時点では難病指定は受けていない。

本研究では A 型インスリン抵抗症やその近縁の疾患である Rabson-Mendenhall 症候や Donohue 症候群及び、受容体以後の情報伝達機構の障害を原因とするインスリン抵抗症について難病指定に準拠した疾患分類・診断基準の作成を行うとともに、新規疾患分類・診断基準に基づいて疾患レジストリを作成し、診療ガイドラインの作成に資する情報を収集する。

B. 研究方法

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通じて、インスリン抵抗症の

新たな疾患分類・診断基準を作成する。

（倫理面への配慮）

「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）」に同意を得た上で、規約を遵守し研究を実施する。

C. 研究結果

前年度までに得られた患者の病態・遺伝子解析情報及び既報の疾患情報の収集を通じて、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及び診断基準を策定した。この疾患分ではインスリン抵抗症を 1. 遺伝的インスリン抵抗症と 2. B 型インスリン抵抗症に大別した。遺伝的インスリン抵抗症は、「遺伝的な原因による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」と定義し、変異遺伝子によって、1) インスリン受容体遺伝子異常、2) PI3Kp85 α 遺伝子異常、3) その他の遺伝子異常（AKT2 遺伝子異常や TBC1D4 遺伝子異常などを含む）、4) 原因遺伝子未同定の 4 つに分類した。遺伝的インスリン抵抗症の主要症状は、「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 μ l/ml 以上）」とし、主要症状があり、鑑別すべき疾患である脂肪萎縮性糖尿病が除外されれば、probable（疑い）とし、遺伝子検査によって原因遺伝子が特定されれば definite（確診）と定義した。この疾患分類及び診断基準案は日本糖尿病学会の和文誌「糖尿病」の 2021 年 11 月号に発表し、英語の翻訳を日本糖尿病学会英文誌「Diabetology International」及び日本内分泌学会英文誌「Endocrine Journal」に 2022 年 2 月号で発表した。

この疾患分類と診断基準に基づいて疾患レジスト

リの作成を計画し、2022年2月27日に実施した研究班内糖尿病部会会議においてレジストリ概要や形式、収集情報などを決定した。

また、遺伝的インスリン抵抗症の疾患情報をさらに収集し、インスリン抵抗性もしくは成長障害からPIK3R1遺伝子変異を3家系に同定するとともに、反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症例の同定に至った。

D. 考察

今回、27年ぶりにインスリン抵抗症の疾患分類及び診断基準の改定に至った。この改訂に際しては、最近の本疾患についての最新の学術的知見を反映させるとともに、本研究班で実施した全国診療実態調査で得られた情報に基づいた。高インスリン血症の定義としては、空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ 以上としたが、これは、全国診療実態調査では空腹時血清インスリン値の情報が得られた遺伝的インスリン抵抗症27例のうち26例(96.3%)で $30 \mu\text{l/ml}$ 以上であったこと、及び、肥満を伴わない2型糖尿病患者86名で全てが空腹時血清インスリン値 $30 \mu\text{l/ml}$ であったことに基づいている。その後の検討で、本定義は高い特異度を持つものの、感度については十分でないことが明らかとなった。現在、空腹時のCPR/IRI比率が、2型糖尿病と遺伝的インスリン抵抗症を良好な特異度・感度で鑑別できる可能性を見出しており、今後検証を行ってゆく予定である。

E. 結論

インスリン抵抗症の新たな疾患分類及び診断基準を発表し、これに基づく疾患レジストリの作成に着手した。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Endocr J.* 2022 ;69(2):107-113.

Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H. New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome. *Diabetol Int.* 2022 ;13(2):337-343.

インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告 小川渉、荒木栄一、石垣泰、廣田勇士、前川聡、山内敏正、依藤亨、片桐秀樹、糖尿病 64 (11) : 561-568, 2021

2. 学会発表

「インスリン抵抗性もしくは成長障害から新規変異を含むPIK3R1遺伝子変異の同定に至った3家系の報告」高吉倫史、廣田勇士、竹内健人、山本あかね、中川靖、浜口哲矢、三村由卯、川北理恵、依藤亨、小川渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日

「反応性低血糖により診断に至ったA型インスリン抵抗症の1例」西影星二、廣田勇士、高吉倫史、竹内健人、浜口哲矢、稲葉惟子、芳野啓、山本雅昭、福岡秀規、小川 渉 第64回 日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月20日-22日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
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

ウォルフラム症候群の検討

研究分担者 谷澤 幸生 山口大学 教授

研究要旨：現在の診断基準を用いてウォルフラム症候群と診断される患者のうち、*WFSI* 遺伝子変異が検出される患者は約 7 割に止まり、臨床的には典型例であっても *WFSI* 遺伝子異常によらない場合がある。また、本疾患は一般には常染色体劣性遺伝であるが、優性遺伝する例も存在する。このように本疾患には遺伝的多様性が見られ、その実態や **disease entity** は定まっていない。そこで、難病登録データの解析、これまでに診断した症例のフォローアップより疾患実態を再調査する。非定型例や不全型を含め、*WFSI* 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し、必要であれば亜分類を作成する。さらに診療指針を Brush-up する。
新たに遺伝子診断を行なった 3 家系を含め臨床的にウォルフラム症候群と診断された 42 家系 54 人をこれまでに収集解析した。臨床的に典型例であっても *WFSI* 遺伝子異常によらない症例や、一方の対立遺伝子にのみ変異を認め、優性遺伝の可能性が否定できない親子例を確認した。一方、疾患認知が十分でないため症状が進行して初めて気づかれる症例が依然存在する。過去 5 年間に遺伝子診断を行なった全症例（難病登録症例 9 名（調査時点）を含む）の生存を確認した。疾患認知に加え患者ケア向上がその背景として考えられた。剖検臓の免疫組織学的解析を行い、ウォルフラム症候群患者では膵島構造とともに膵島内細胞量は維持されるものの細胞可塑性に基づく脱分化を来し、さらに内分泌以外の細胞に運命転換きたすことにより膵内分泌機能が廃絶することを明らかにした。

A. 研究目的

我が国におけるウォルフラム症候群の実態を解明し、日本における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。ウォルフラム症候群(WFS)には遺伝的多様性が存在し、臨床的には典型例であっても *WFSI* 遺伝子異常に寄らない症例も存在する。また、本疾患は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外から優性遺伝する例や、*WFSI* 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」が報告されている。しかしながら、その実態や **disease entity** は定まっていない。そのため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される非定型例や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、非定型例や不全型を含め、*WFSI* 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できる診断基準、亜分類を作成することも合わせて目的とする。

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

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 3 家系 4 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 42 家系 54 人の解析を行っている。

20 歳台で 1 型糖尿病を診断された 50 歳の男性症例は、40 歳前後で視力低下が出現したものの 10 年以上経過し視力低下が高度になり初めて眼科専門病院を紹介されていた。*WFSI* 遺伝子解析において片側アリの Exon5 に nonsense 変異である c.616 T>C、Q206X を、片側アリの Exon8 に 456 番目のアルギニン（R）がヒスチジン（H）に変化を生じる点変異が同定され、複合ヘテロ変異による疾患発

症と診断した。

海外では *WFS1* 遺伝子の変異が dominant な形質を与え、優性遺伝している例が報告され Wolfram-like syndrome と称されている。これまでに我々が解析した症例でも一方の対立遺伝子のみに変異が同定された症例が 3 例存在し、家族歴がないことから、優性形質を与える変異の孤発例である可能性があるが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は完全には否定できない。一方、12 歳で糖尿病と難聴を発症し、23 歳で視神経萎縮を診断された女性症例で同定された Gln737Lys ヘテロ変異が糖尿病を発症している母親でも同定された。ミトコンドリア遺伝子変異が同定されなかったためこの家系では *WFS1* 遺伝子変異の優性形質として糖尿病を発症した可能性が考えられた。

14 歳でインスリン依存性糖尿病を発症し、22 歳で視神経萎縮を診断され同時期に他系統神経萎縮が急速に進行した男性症例では *WFS1* 遺伝子変異を検出しなかったことから *WFS1* 遺伝子異常以外の病因が推定された。

難病指定後に診断した 15 名の患者さんについて追跡を行い全員の生存を確認した。

病態解明についても研究を進めた。典型的な臨床症状を有するウォルフラム症候群の 2 症例（内、1 症例は遺伝子診断済み）から得た剖検膵の解析より、本質的に β 細胞に限らず膵内分泌細胞が分化異常をきたしていることをこれまでに明らかにしてきたが、脱分化しホルモン陰性化した膵島細胞の大部分が本来膵外分泌細胞に発現するアミラーゼを発現し、さらに一部の細胞では間葉系細胞マーカーであるビメンチンを強く発現していることを突き止めた。膵島細胞のアミラーゼ陽性化は一般の糖尿病でも観察されることを昨年報告しており、程度の差はあるものの非免疫性の糖尿病の膵島に共通した病態であることが示唆される。このような観察よりウォルフラム症候群における糖尿病の病態の本質が膵内分泌細胞の可塑性に基づく脱分化と非内分泌細胞への分化転換による膵島機能の廃絶であることが明らかになった。

D. 考察

ウォルフラム症候群には遺伝的多様性が存在し、現行の診断基準では診断が遅れる症例や、研究期間内に解析した男性例のように臨床的に典型例であっても *WFS1* 遺伝子異常によらない症例が存在する。このような患者が解析症例の約 3 割を占めており、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性も否定できないため、このことを含め *WFS1* 遺伝子以外の原因の同定を目的に全ゲノム解析やエクソーム解析を行う必要がある。

新たに解析した親子例では *WFS1* 遺伝子変異の優性形質として糖尿病を発症している可能性が考えられた。この家系の発端者では Gln737Lys ヘテロ変

異と糖尿病、視神経萎縮および難聴に関連した。一方、以前解析した Gly736Asp をホモ接合性に有する症例でも同様の徴候の組み合わせを呈した。この症例は 1 歳で糖尿病を診断している点でやや特異であるが、近接する変異間で共通する臨床所見を認めたことは *WFS1* の分子遺伝学を考える上で興味深い。

本疾患罹患者はしばしば早期死亡に至り平均死亡年齢が 40 歳代前半とする報告もある。最近 4 年間で解析した全症例の生存が確認された。このことについて、本研究の目的である早期診断と疾患認知向上による患者ケア改善が背景にある可能性がある。一方、視神経萎縮の発症から 10 年以上経過し視力障害が高度になって初めて眼科受診に至った症例も存在する。このような患者では診断が遅れ、適切な治療や福祉を受けることができない。この患者は糖尿病を一般のクリニックで管理されており、一般医家における疾患認知は依然十分ではないことが推察される。今後さらに対象を広げ認知向上を目指した活動を行っていく必要がある。

糖尿病を中心に疾患病態の解明も進んだ。近年の研究より膵島細胞の可塑性が明らかになり、これに基づく脱分化や分化転換による膵内分泌機能の廃絶が強く考えられる。膵内分泌細胞の脱分化とアミラーゼ陽性化は一般の糖尿病でも観察されることを昨年報告しており、程度の差はあるものの非自己免疫性糖尿病に共通する病態であることが推察される。膵島細胞が内分泌細胞系譜から外れ外分泌細胞に分化転換するという事実は、本疾患の分子病態がこれまで想定されてきた小胞体ストレス亢進によるアポトーシス誘導に止まらないことを示す。また、間葉系細胞への分化転換は 2 型糖尿病では観察されないため、本疾患に特異的な現象と考えられる。現時点における我が国での診断基準の改定の必要ないと考えられる。しかし、疾患の多様性を考慮し、診断の感度および特異度を上げるための診断基準の精緻化が求められる。さらに、非定型例を含め、*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は遺伝子診断方法の改良とともにさらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究を行い、診断基準を見直していく必要がある。

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が依然として多い。

日本での患者実態調査を進めた。糖尿病学会において同疾患の認知向上、アップデートをはかり、さら

に単一遺伝子異常糖尿病の一病型としてウォルフラム症候群疑い例に対する遺伝子診断の体制も継続していく。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tatsuya Fukuda, Ryotaro Bouchi, Takato Takeuchi, Kikuko Amo-Shiinoki, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, Minoru Tanabe, Takumi Akashi, Kazuhiro Hirayama, Toshitaka Odamaki, Miki Igarashi, Ikuo Kimura, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Tetsuya Yamada, Yoshihiro Ogawa. Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy. *Diabetes Care*. 44(4):1002-1011, 2021

Junki Kurimoto, Hiroshi Takagi, Takashi Miyata, Yuichi Hodai, Yohei Kawaguchi, Daisuke Hagiwara, Hidetaka Suga, Tomoko Kobayashi, Mariko Sugiyama, Takeshi Onoue, Yoshihiro Ito, Shintaro Iwama, Ryoichi Banno, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Hiroshi Arima. Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice. *Pituitary*. 24(4):582-588. 2021 2.

Kohjiro Ueki, Yukio Tanizawa, Jiro Nakamura, Yuichiro Yamada, Nobuya Inagaki, Hirotaka Watada, Iichiro Shimomura, Rimei Nishimura, Hideaki Miyoshi, Atsuko Abiko, Hideki Katagiri, Michio Hayashi, Akira Shimada, Keiko Naruse, Shimpei Fujimoto, Masazumi Fujiwara, Kenichi Shikata, Yosuke Okada, Eiichi Araki, Tsutomu

Yamazaki, Takashi Kadowaki, J-BRAND Registry Group. Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 9(1): e001787.2021

学会発表

シンポジウム 1 3— β 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
第64回日本糖尿病学会年次学術集会 2021年5月
19日-5月22日 金沢市・WEB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

出願・登録なし

2. 実用新案登録

出願・登録なし

3. その他

出願・登録なし

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

脂肪萎縮症の調査、レジストリ構築、診断基準の作成

研究分担者 海老原 健 自治医科大学 准教授

研究要旨：2018 年に日本内分泌学会における重要臨床課題として作成した「脂肪萎縮症診療ガイドライン」について海外への発信を目的に英語版を作成した。全国より依頼のあった原因不明の先天性症例について遺伝子解析を実施した。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および診断基準の策定を目指す。

B. 研究方法

1. 脂肪萎縮症診療ガイドライン英語版の作成

診断基準の策定に先行して 2018 年に「脂肪萎縮症診療ガイドライン」を日本内分泌学会雑誌別冊として刊行した（日本内分泌学会雑誌 vol.94 Suppl. September 2018）。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。そこで診断基準に関する議論を国際的に活性化させるために「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版を作成する。

2. 先天性症例における遺伝子変異の検索

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

継続的なデータ収集体制の構築を目的にレジストリを立ち上げる。
（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、個人情報の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

1. 脂肪萎縮症診療ガイドライン英語版の作成

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。診断基や診療ガイドラインに関する議論を国際的に活性化させるために 2018 年に作成した「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版を作成し（Endocrin J. 68: 1027-1042, 2001）海外に発信した。

2. 先天性症例における遺伝子変異の検索

本年度は全国から問い合わせを受けた原因不明の先天性症例 3 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した。1 例で先天性全身性脂肪萎縮症 4 型の原因となる PTRF 遺伝子の変異を同定した。また 1 例で早老症関連先天性全身性脂肪萎縮症の原因である LMNA 遺伝子の p.T10I 変異を同定した。一方、1 例では既知遺伝子に異常は認められなかった。

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構築の準備を進めた。

D. 考察

1. 脂肪萎縮症診療ガイドライン英語版の作成

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。そこで診断基準に関する議論を国際的に活性化させるために我が国で作成された「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の英語版を作成し英文誌に公開した。今後これを踏まえて海外の研究者との情報交換を推進する予定である。

2. 先天性症例における遺伝子変異の検索

3 例中 2 例で脂肪萎縮症の原因となる遺伝子変異が見出された一方、既知遺伝子に異常を認めない症例の存在も確認された。未だ同定されていない原因遺伝子の存在が示唆された。

3. レジストリの構築

継続的なデータ収集体制の構築のためにはレジストリの立ち上げが有効であり、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準備を進める予

定である。

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。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いる。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。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Aotani D, Yorifuji T, Satoh M, Ogawa Y, Nakao K. Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japan Endocrine Society (JES). Endocr J. 68: 1027-1042, 2021.

2. 学会発表

海老原健：脂肪萎縮性糖尿病の診断と治療、第54回日本小児内分泌学会学術総会、Web開催、2021年10月28日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

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

疾病登録管理運営

研究分担者 三宅 吉博 愛媛大学 教授
研究協力者 木村 映善 愛媛大学 教授
研究協力者 田中 景子 愛媛大学 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）を収集している。

令和 4 年 3 月 22 日現在、甲状腺クリーゼ患者 110 名の情報が登録されている。

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。

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）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。

平成 30 年 1 月 22 日付で愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認を得た。平成 30 年 4 月 4 日付で和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得た。

C. 研究結果

令和 4 年 3 月 22 日現在、甲状腺クリーゼ患者 110 名の情報が登録されている。

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運営している。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
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

甲状腺クリーゼ診療に関する研究

研究分担者 古川 安志 和歌山県立医科大学 講師

研究要旨：現行の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開始した。研究協力施設へ継続的に登録を促し、登録症例数は目標に達した。今後は、診断・転帰の妥当性評価や欠損データ補完の後、詳細な解析を実施する方針である。

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。

先行解析として、無機ヨウ素投与例の投与タイミングと生存転帰との関連について Fisher の正確検定を行った。

（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い行った。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

本年度末時点で 110 例の登録を得た。
先行解析時点での無機ヨウ素投与例の総数は 101

例であった。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 例（4.1%）、同時投与が 67 例（69.1%）、抗甲状腺薬投与から 1 時間未満が 7 例（7.2%）、1 時間以上が 19 例（19.6%）であった。各群の死亡率は 25%、3%、14.3%、15.8% で、生存転帰とは $p=0.05$ で統計学的に有意な関連を認めた。また、これら 4 群を先行または同時投与群（71 例、死亡率 4.2%）と、投与遅延群（26 例、死亡率 15.4%）の 2 群に分けて検討したところ、 $p=0.08$ と投与遅延群において死亡率増加傾向を認めた。

D. 考察

昨年度に実施した中間解析において、現行の診療ガイドライン普及の実態が明らかとなった。とりわけ無機ヨウ素の投与率は 2008 年の全国疫学調査では 80%であったが、本研究の中間解析時点では 98%に増加しており、診療ガイドライン普及による診療内容の変化と考えられた。

一方、我々は、欧米の成書において、無機ヨウ素を抗甲状腺薬よりも 1 時間以上遅らせて投与することが推奨されていることの是非を検証するために、無機ヨウ素投与タイミングを調査項目に設定した。今回の先行解析において、無機ヨウ素投与の遅延により転帰が悪化する可能性が示唆された。

E. 結論

登録症例数は目標に達した。現行の診療ガイドライン普及の実態が明らかとなり、また、無機ヨウ素投与タイミングが予後に影響する可能性が示唆された。

登録期間は次年度に終了する予定である。今後は診断・転帰の妥当性評価と欠損データ補完を行った後に最終解析を行い、得られたエビデンスを基に診療ガイドラインを改定する方針である

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kishimoto S, Morita S, Kurimoto C, Kitahara C, Tsuji T, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Iwakura H, Furuta H, Nishi M, Matsuoka TA: Hypopituitarism and cranial nerve involvement mimicking Tolosa-Hunt syndrome as the initially presenting feature of diffuse large B-cell lymphoma: a case report. BMC Endocr Disord. 14;22(1):65. 2022.

2) Kitahara C, Morita S, Kishimoto S, Matsuno S, Uraki S, Takeshima K, Furukawa Y, Inaba H, Iwakura H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Early detection of euglycemic ketoacidosis during thoracic surgery associated with empagliflozin in a patient with type 2 diabetes: A case report. J Diabetes Investig. 12(4):664-667. 2021.

2. 学会発表

- 1) 小畑 摩由子, 木曾 奈津美, 前西 佐映, 阿部 諒, 茂木 友菜, 大山 真穂, 東 佑美, 田中 明紀子, 小出 知史, 望月 龍馬, 丸山 杏奈, 石橋 達也, 古川 安志, 森田 修平, 古田 浩人, 松岡 孝昭, 西 理宏: ビタミンD欠乏による骨軟化症を生じた完全菜食主義の1例、第24回・第25回日本病態栄養学会年次学術集会、京都市、2022年1月28日-1月30日
- 2) 栗本 千晶, 西 理宏, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 竹島 健, 山岡 博之, 森田 修平, 古川 安志, 岩倉 浩, 有安 宏之, 古田 浩人: インフルエンザワクチン接種後に亜急性甲状腺炎をきたした1例、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日~20日
- 3) 古川 安志, 赤水 尚史, 佐藤 哲郎, 磯崎 収, 鈴木 敦詞, 飯降 直男, 坪井 久美子, 脇野 修, 手良向 聡, 金本 巨哲, 三宅 吉博, 田中 景子, 木村 映善, 南谷 幹史, 井口 守丈: 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査 多施設前向きレジストリー研究の中間報告、第64回日本甲状腺学会学術集会、東京都千代田区、2021年11月18日~20日

- 4) 辻 智也, 浦木 進丞, 竹島 健, 古川 安志, 森田 修平, 岩倉 浩, 古田 浩人, 西 理宏, 松岡 孝昭: MEN1型に対する手術加療後に多彩な合併症を呈した一例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日~24日
- 5) 北原 千愛, 山岡 博之, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 竹島 健, 石橋 達也, 古川 安志, 森田 修平, 岩倉 浩, 古田 浩人, 西 理宏, 松岡 孝昭: 褐色細胞腫摘出後著明な耐糖能改善を認めたインスリン依存糖尿病の一例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日~24日
- 6) 森 美穂, 古川 安志, 北原 千愛, 竹島 健, 西 伸幸, 辻 智也, 上田 陽子, 栗本 千晶, 浦木 進丞, 岸本 祥平, 山岡 博之, 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: 根治的治療を実施しえず甲状腺クリーゼを繰り返した高齢バセドウ病の一例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日~24日
- 7) 竹島 健(和歌山県立医科大学 内科学第一講座), 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: ホルモン補充療法後に下垂体機能が改善した視床下部性副腎皮質機能低下症疑いの若年女性2症例、第94回日本内分泌学会学術総会、Web開催、2021年4月22日~24日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
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

低Ca血症性疾患、骨軟化症、副甲状腺機能低下症の診療ガイドラインの作成

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、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ため、正しい診断に基づく適切な治療が行われないことがあり、正確な診断、治療のための指針が必要である。
新知見の集積および昨年度までの研究成果である、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の患者レジストリーから得られたデータの解析に基づいて、低Ca血症性疾患の鑑別診断、特に偽性副甲状腺機能低下症の診断基準および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いことがある。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して新知見が集積しつつある。そこで本年度は、昨年度までの研究成果である、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の患者レジストリーから得られたデータの解析に基づいて低Ca血症性疾患の鑑別診断、特に偽性副甲状腺機能低下症の診断基準およびPTH不足性副甲状腺機能低下症の鑑別診断の改訂を重点的に検討した。

B. 研究方法

本研究は研究班研究代表者である大藺恵一（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。難波は本年度の検討事項のうち、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。

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は、遺伝性疾患のupdateが中心となるため、PubMedおよびOMIMで副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症・PTH抵抗性などをキーワードとして網羅的に検索を行った。また、検索された疾患・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。

（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

副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症の患者レジストリーから得られたデータの解析結果については研究協力者の高谷里依子（千葉大学予防医学センター）が中心となり、論文投稿に向けて準備を進めている。

文献検索の結果、平成20年当時と比較して、新たに副甲状腺機能低下症の原因として、DiGeorge症候群2型（NEBL?）、Kenny-Caffey症候群2型（FAM111A）、Tubular aggregate myopathy 2（ORAI1）、CHARGE症候群（CHD7, SEMA3E）、Dubowitz症候群、常染色体顕性低カルシウム血症2（GNA11）、X連鎖性副甲状腺機能低下症（SOX3?

FHL1?) が検索された。

副甲状腺機能低下症以外の症状の有無によって syndromic か non-syndromic かに大別し、フローチャートに加えた。

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。そのため、これらを鑑別するための方法も必要となってきた。遺伝子検査も一つの重要な選択肢と考えられ、実際に国外の副甲状腺機能低下症の診断管理コンセンサスでは、遺伝子検査による臨床診断の確認を推奨している。このため、今後改訂版の 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

文献検索を行い、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。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial. Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Orihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K. J Endocr Soc. 2022 Feb 11;6(5):bvac021.
2. Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling. Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T. Bone. 2021 Dec;153:116135.
3. Patient-Reported Outcomes from a Randomized, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus

Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia. 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. Calcif Tissue Int. 2021 May;108(5):622-633.

2. 学会発表

1. Noriyuki Namba. Hereditary hypophosphataemia through childhood and adult: a continuous spectrum. Asian Federation of Osteoporosis Society (AFOS) 2022. January 20-23, 2022, Singapore / Online
2. Noriyuki Namba. Update on disorders of bone and mineral metabolism. The 16th Congress of Asian Society for Pediatric Research (ASPR2021). December 11-12, 2021, Beijing, China / Online
3. Noriyuki Namba. Recent advances in the management of skeletal dysplasias. The 48th Korean Society of Pediatric Endocrinology (KSPE) Annual Congress. May 21, 2021, Seoul, Korea / Online
4. 難波範行. 成長ホルモン/インスリン様成長因子-1 と骨代謝 -これからの展望-. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p35.
5. 難波範行. 遺伝性骨疾患の病態解析と治療応用. 第 39 回日本骨代謝学会学術集会. 10/8~10/2021, Web 開催, 第 39 回日本骨代謝学会学術集会プログラム抄録集 p33.
6. 難波範行. カルシウム・リン代謝 update. 第 56 回 日本小児腎臓病学会学術集会. 7/10/2021, 高知, 日本小児腎臓病学会雑誌 34(Suppl1):28.
7. Yasuhisa Ohata, Yasuki Ishihara, Shinji Takeyari, Taichi Kitaoka, Makoto Fujiwara, Yukako Nakano, Kenichi Yamamoto, Chieko Yamada, Katsusuke Yamamoto, Toshimi Michigami, Hiroyo Mabe, Takeshi Yamaguchi, Katsuyuki Matsui, Izumi Tamada, Noriyuki Namba, Akiko Yamamoto, Junya Etoh, Azusa Kawaguchi, Rieko Kosugi, Keiichi Ozono, Takuo Kubota. Genotype-phenotype analysis and the importance of the

zinc binding site of PHEX using 3D structure modeling in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The American Society for Bone and Mineral Research 2021 Annual Meeting. October 1~4, 2021, San Diego, CA, USA and Virtually

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

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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
窪田拓生, 大藺恵一	くる病, 骨軟化症	門脇 孝, 下村伊一郎	最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患診療指	総合医学社	東京	2021	397-403
窪田拓生	副甲状腺機能亢進症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社		2022	492-496
窪田拓生	ビタミンD欠乏性くる病	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社		2022	504-508
石井角保	中枢型甲状腺ホルモン不応症 (Refetoff症候群)	平田結喜緒ら	下垂体疾患診療マニュアル改訂第3版	診断と治療社	東京	2021	191-192
石井角保	甲状腺ホルモン不応症の診断と治療	山田正信	Medical Practice39巻1号	文光堂	東京	2022	61-65
石井角保	甲状腺ホルモン不応症		CareNet https://www.carenet.com/report/library/general/are/cg002755_022.html				
難波範行	副甲状腺などカルシウム代謝に関与する臓器の発生・分化	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	481-485
難波範行	カルシウム・リン代謝調節と骨代謝	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	485-492
難波範行	副甲状腺機能低下症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	496-504

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
窪田拓生	ビタミンD依存性くる病	小児内科	52(増)	805-810	2020
窪田拓生	低Ca血症, 高Ca血症	小児内科	53(増)	555-560	2021
窪田拓生	ビタミンD欠乏症	東京小児科医会報 別冊	40(1)	3-8	2021

窪田拓生	PHEX (関連疾患: X染色体顕性(優性)低リン血症性くる病)	小児科診療	84(11)	1704-1706	2021
大藁恵一	骨カルシウム代謝疾患④くる病・骨軟化症	日本医師会雑誌	150(特別号2)	132-134	2021
Kondo Y, Ozawa A, Kohno D, Saito K, Buyandelai B, Yamada S, Horiguchi K, Nakajima Y, Shibusawa N, Harada A, Yokoo H, Akiyama H, Sasaki T, Kikuchi T, <u>Yamada M.</u>	The Hypothalamic Paraventricular Nucleus Is the Center of the Hypothalamic-Pituitary-Thyroid Axis for Regulating Thyroid Hormone Levels	Thyroid	32(1)	105-114	2022
Okada J, Isoda A, Hoshino H, Watanabe T, Yamada E, Saito T, Okada K, Nakajima Y, Ozawa A, Ohshima K, <u>Yamada M.</u> , Okada S.	Free triiodothyronine/free thyroxine ratio as an index of deiodinase type 1 and 2 activities negatively correlates with casual serum insulin levels in patients with type 2 diabetes mellitus	Endocr J	68(10)	1237-1240	2021
Ito N, Kubota T, Kitahara S, Fujiwara I, Adachi M, Takeuchi Y, Yamagami H, Kimura T, Shinoda T, Minagawa M, Okazaki R, Ozono K, Seino Y, <u>Fukumoto S.</u>	Clinical performance of a novel chemiluminescent enzyme immunoassay for FGF23	J Bone Miner Metab	39(6)	1066-1075	2021
小川渉、荒木栄一、石垣泰、廣田勇士、前川聡、山内敏正、依藤亨、片桐秀樹	インスリン抵抗症の疾患分類と診断基準に関するワーキンググループ報告	糖尿病	64(11)	561-568	2021
高吉倫史、廣田勇士、 <u>小川渉</u>	【糖尿病診療における臨床検査】単一の遺伝子で起こる糖尿病～インスリン作用にかかわる遺伝子異常を中心に～	月刊糖尿病,	13(10)	37-42,	2021
Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H.	New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome.	Diabetol Int.	13(2)	337-343	2022

Ogawa W, Araki E, Ishigaki Y, Hirota Y, Maegawa H, Yamauchi T, Yorifuji T, Katagiri H.	New classification and diagnostic criteria for insulin resistance syndrome.	Endocr J.	69(2)	107-113	2022
Tatsuya Fukuda, Ryota Iro Bouchi, Takato Takeuchi, Kikuko Amo-Shinoki, Atsushi Kudo, Shinji Tanaka, Minoru Tanabe, Takumi Akashy, Kazuhiro Hirayama, Toshitaka Odamaki, Miki Igarashi, Ikuo Kimura, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Tetsuya Yamada, Yoshihiro	Importance of Intestinal Environment and Cellular Plasticity of Islets in the Development of Postpancreatectomy.	Diabetes Care	44(4)	1002-1011	2021
Junki Kurimoto, Hiroshi Takagi, Takashi Miyata, Yuichi Hodai, Yohei Kawaguchi, Daisuke Hagiwara, Hidetaka Suga, Tomoko Kobayashi, Mariko Sugiyama, Takeshi Onoue, Yoshihiro Ito, Shintaro Iwama, Ryoichi Banno, Katsuya Tanabe, Yukio Tanizawa, Hiroshi Arimura	Deficiency of WFS1 leads to the impairment of AVP secretion under dehydration in male mice	Pituitary	24(4)	582-588	2021
Kohjiro Ueki, Yukio Tanizawa, Jiro Nakamura, Yuichiro Yamada, Nobuya Inagaki, Hirota Ka Watada, Ichiro Shimomura, Rimei Nishimura, Hideaki Miyoshi, Atsuko Abiko, Hideki Katagiri, Michio Hayashi, Akira Shimada, Keiko Naruse, Shimpei Fujimoto, Masazumi Fujiwara, Kenichi Shikata, Yosuke Okada, Eiichi Araki, Tsutomu Yamazaki, Takeshi Kado	Long-term safety and efficacy of alogliptin, a DPP-4 inhibitor, in patients with type 2 diabetes: a 3-year prospective, controlled, observational study (J-BRAND Registry).	BMJ Open Diabetes Research Care	9(1):	e001787	2021
Tanaka T, Kusakabe T, Ebihara K, Aizawa-Abey M, Aotani D, Yorifuji T, Satoh M, Ogawa Y, Nakao K.	Practice guideline for lipodystrophy syndromes-clinically important diseases of the Japanese Endocrine Society (JES).	Endocrin J	68	1027-1042	2021
Namba N, Kubota T, Muroya K, Tanaka H, Kanematsu M, Kojima M, Okihara S, Kanda H, Seino Y, Ozono K	Safety and Efficacy of Burosumab in Pediatric Patients With X-Linked Hypophosphatemia: A Phase 3/4 Open-Label Trial	J Endocr Soc	6(5)	bvac021	2022

Ishihara Y, Ohata Y, Takeyari S, Kitaoka T, Fujiwara M, Nakano Y, Yamamoto K, Yamada C, Yamamoto K, Michigami T, Mabe H, Yamaguchi T, Matsui K, Tamada I, Namba N, Yamamoto A, Etoh J, Kawaguchi A, Kosugi R, Ozono K, Kubota T	Genotype-phenotype analysis, and assessment of the importance of the zinc-binding site in PHEX in Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets using 3D structure modeling	Bone	153	116135	2021
Padidela R, Whyte MP, Glorieux FH, Munns CF, Ward LM, Nilsson O, Portale AA, Silman 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, Active-Controlled, Open-Label, Phase 3 Trial of Burosumab Versus Conventional Therapy in Children with X-Linked Hypophosphatemia	Calcif Tissue Int	108(5)	622-633	2021