

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会に付議し、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 μ 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「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病率は、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

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 海老原 健

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 γ 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にのみ実施する。

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 γ 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 γ 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、特に部分性の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 γ 遺伝子変異を報告した。PPAR γ 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 γ 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 γ 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

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
大藁恵一	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, 大藁恵一	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 β 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 β -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 γ 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