

総括研究報告書

1. 研究開発課題名： ホルモン受容機構異常症診療ガイドライン作成ためのエビデンス構築に関する研究
2. 研究開発代表者： 赤水 尚史（和歌山県立医科大学内科学第一講座）
3. 研究開発の成果

当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなり、ホルモン受容機構異常に起因する疾患の病態解明、および、それらの疾患の診断基準や治療指針を策定することを目標としている。各部会で扱っている病態は、**甲状腺部会**：(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)甲状腺粘液水腫性昏睡、(3)甲状腺ホルモン不応症、(4)悪性眼球突出症（バセドウ眼症）、(5)バセドウ病の初診時予後判定予測、**副甲状腺部会**：(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患、(9)ビタミンD欠乏・不足症、**糖尿病部会**：(10)インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型、B型、亜型）である。平成27年度は、上記疾患の診断基準や治療指針の策定に向けた臨床情報の収集・解析、および、診断基準案や治療指針案の作成を行った。

甲状腺部会では、①甲状腺中毒性クリーゼについて、全国疫学調査の解析結果および文献を基に、診断と治療を包括した診療ガイドラインを策定し、日本内分泌学会、日本甲状腺学会の承認を得た。加えて、本診療ガイドラインの是非を検証すべく前向き調査に関する案を提示した。②粘液水腫性昏睡については、診断基準（第三次案）と治療指針（第一次案）を策定した。また、本症の治療薬である甲状腺ホルモン静注製剤は本邦では市販化されておらず、市販化に向けてあすか製薬より厚労省へ申請中である。③甲状腺ホルモン不応症については、診断基準と重症度分類を策定した。パブリックコメントを募集し、正式決定に向け準備している。さらに、遺伝子診断の指針策定や全国調査に向け準備を開始した。④悪性眼球突出症については、「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2015」をまとめ、日本甲状腺学会、日本内分泌学会の承認を得た。ステロイド・パルス療法に伴う肝障害のリスク因子の解析と多施設共同前向き研究が進行中である。また、⑤バセドウ病の初診時予後判定基準の作成に向けて、東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院の4施設で、初診時バセドウ病患者白血球における Siglec1mRNA の遺伝子発現量と甲状腺ホルモン値の相関の検討を開始した。

副甲状腺部会では、⑥偽性副甲状腺機能低下症を含む、副甲状腺疾患の臨床像把握に基づく診療ガイドラインの策定を進めている。2015年に、副甲状腺機能低下症、および偽性副甲状腺機能低下症が指定難病となり、申請書にもとづく指定難病の臨床データを収集・解析を実施している。⑦くる病・骨軟化症については、「くる病・骨軟化症の診断マニュアル」を日本内分泌学会・骨代謝学会を通じて学会ホームページ上に公開し、また日本内分泌学会雑誌の別冊として配布した。⑧低Ca血症性疾患、低リン血症性疾患の病因・病態解析に関しては、難病患者データベースの利用準備を行っている。さらに、⑨ビタミンD欠乏・不足症については、病態調査の結果、日本人においてビタミンD不足は骨折リスクであり、その評価には血清 25(OH)D濃度測定が必要であることがわかった。この結果を踏まえ、ビタミンD不足・欠乏の判定指針（案）を作成した。今後、日本骨代謝学会、日本内分泌学会などを通じてパブリックコメントを募り、ビタミンD不足・欠乏の判定基準を策定する予定である。

糖尿病部会では、⑩インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）の診断基準の改訂と重症度分類の策定に向け、糖尿病学会を通じて診療実態に関するアンケート調査および、インスリン受容体抗体測定の実験検査会社に対する調査を行った。本疾患は小児期に発症することが多く、小児内分泌学会を通じても調査をすべく調査書案、及び調査書送付リストを作成中である。

以上のように、臨床情報の収集・解析、および、診断・治療指針案の作成は、概ね予定通りに進行している。