

(報告様式4)

【16ek0109150h0002】

平成29年 5月29日

平成28年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

事業名： (日本語) 難治性疾患実用化研究事業
(英語) Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases

研究開発課題名： (日本語) 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
(英語) The study on establishing evidence for guidelines for the management of abnormalities in hormonal signaling mechanisms

研究開発担当者 (日本語) 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史
所属 役職 氏名： (英語) Wakayama Medical University, Professor, Takashi Akamizu

実施期間： 平成28年 4月 1日 ~ 平成29年 3月31日

分担研究 (日本語) 甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成に関する研究
甲状腺粘液水腫性昏睡の診療ガイドライン作成に関する研究

開発課題名： (英語) The study on establishment of clinical guidelines for the management of thyroid storm
The study on establishment of clinical guidelines for the management of myxedema coma

研究開発分担者 (日本語) 和歌山県立医科大学 教授 赤水尚史
所属 役職 氏名： (英語) Wakayama Medical University, Professor, Takashi Akamizu

分担研究 (日本語) 甲状腺ホルモン不応症診療ガイドライン作成に関する研究
開発課題名: (英語) Development of guidelines for the syndrome of resistance
to thyroid hormone

研究開発分担者 (日本語) 群馬大学 教授 山田正信
所属 役職 氏名: (英語) Gunma University, Professor, Masanobu Yamada

分担研究 (日本語) バセドウ病眼症の病因・病態の解明と診断・治療法の開発
に関する研究
開発課題名: (英語) Study on the pathogenesis, diagnosis and treatment for
Graves' ophthalmopathy

研究開発分担者 (日本語) 久留米大学 病院長 廣松雄治
所属 役職 氏名: (英語) Kurume University Medical Center, President, Yuji
Hiromatsu

分担研究 (日本語) ビタミン D、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
開発課題名: (英語) Guidelines for vitamin D or parathyroid hormone-related
disorders

研究開発分担者 (日本語) 大阪大学 教授 大藪恵一
所属 役職 氏名: (英語) Osaka University, Professor, Keiichi Ozono

分担研究 (日本語) カルシウム・リン・ビタミンD代謝異常症の検討
開発課題名: (英語) Investigation aimed at the elucidation of abnormalities
of calcium, phosphorus, and vitamin D metabolism

研究開発分担者 (日本語) 島根大学 教授 杉本利嗣
所属 役職 氏名: (英語) Shimane University, Professor, Toshitsugu Sugimoto

分担研究 (日本語) ビタミンD不足・欠乏症の検討
開発課題名: (英語) Studies on the vitamin D insufficiency/deficiency

研究開発分担者 (日本語) 帝京大学ちば総合医療センター 教授 岡崎 亮
所属 役職 氏名: (英語) Teikyo University Chiba Medical Center, Professor, Ryo Okazaki

分担研究 (日本語) インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究
開発課題名: (英語) Study for diabetes caused by impairment at the insulin receptor level

研究開発分担者 (日本語) 東北大学 教授 片桐秀樹
所属 役職 氏名: (英語) Tohoku University, Professor, Hideki Katagiri

分担研究 (日本語) インスリン抵抗症診療ガイドライン作成のためのエビデンス構築に関する研究
開発課題名: (英語) Accumulation of Clinical and Basic Evidence for Clinical Guideline of Syndrome of Severe Insulin Resistance

研究開発分担者 (日本語) 神戸大学 教授 小川 渉
所属 役職 氏名: (英語) Kobe University, Professor, Wataru Ogawa

分担研究 (日本語) 低リン血症性骨軟化症、低カルシウム血症性疾患に関する研究
開発課題名: (英語) Study on hypophosphatemic osteomalacia and hypocalcemic diseases

研究開発分担者 (日本語) 徳島大学 特任教授 福本誠二
所属 役職 氏名: (英語) Tokushima University, Project Professor, Seiji Fukumoto

分担研究 (日本語) バセドウ病の初診時予後判定基準の作成
開発課題名: (英語) Establishment of criteria for prognosis prediction of Graves' disease in prior to treatment.

研究開発分担者 (日本語) 東京医科歯科大学 寄附講座准教授 橋本貢士
所属 役職 氏名: (英語) Tokyo Medical and Dental University, Associate Professor,
Koshi Hashimoto

II. 成果の概要 (総括研究報告)

和文

ホルモン受容機構異常に起因する疾患の中には、その頻度や臨床的特徴が明らかになっておらず、標準的な治療法が確立されていない疾患が多く存在する。本研究班では、そのような難病のうち、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)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、(5)バセドウ病再燃再発、(6)偽性副甲状腺機能低下症、(7)くる病・骨軟化症、(8)低Ca血症性疾患、(9)ビタミンD欠乏・不足症、糖尿病部会では、(10)インスリン抵抗症について、疾患の実態を把握し、それに基づいた診断基準・治療指針を策定することを目標としている。各疾患の成果は以下の通りである。

- ①甲状腺クリーゼ：全国疫学調査の解析結果および文献の検討から甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを策定し、内容を英文誌に掲載した。多施設前向き登録研究の準備を行なった。
- ②粘液水腫性昏睡：粘液水腫昏睡の診断基準と治療指針案を策定し、現在英文誌に投稿準備中である。また、本症の標準治療薬である甲状腺ホルモン静注製剤の承認に向け、厚生労働省や製薬会社へ要望を行なった。
- ③甲状腺ホルモン不応症：甲状腺ホルモン不応症の診断基準及び重症度分類を甲状腺学会ホームページに公表した。
- ④バセドウ眼症：『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』を基に、ステロイド・パルス療法に関する多施設共同の前向き研究を進行中である。
- ⑤バセドウ病再燃：バセドウ病初診患者の白血球中の **Siglec1 mRNA** を定量した。初診時の **Siglec1 mRNA** 量が多いほど、治療に抵抗性を示すことが示唆された。
- ⑥偽性副甲状腺機能低下症：疫学調査を実施している。
- ⑦くる病・骨軟化症：成人 **FGF23** 欠乏性骨軟化症の疫学調査を行った。成人後でも本疾患患者は疼痛や骨変形などの症候を有することが分かった。従って本疾患に対する現行治療には限界があることが判った。
- ⑧⑨カルシウム・リン異常症、ビタミンD不足・欠乏症：原因不明のカルシウム・リン異常症の診断をするため、ビタミンD不足・欠乏の判定指針を策定し、公表した。血清

25(OH)D 濃度 20 ng/ml 未満をビタミン D 欠乏、20～30 ng/ml をビタミン D 不足と判定することとした。

⑩インスリン抵抗症：B 型インスリン抵抗症の診療実態に関する一次アンケート調査の解析をもとに、糖尿病専門医に対し詳細な病態や治療効果についての二次調査を行った。インスリン受容体遺伝子に変異を認めないインスリン抵抗症（Ⅱ型）家系の原因遺伝子の同定を試みた。エクソーム解析により、約 200 の変異を同定され、これら変異のいずれかが本症の原因と考えられた。

公表した診療ガイドラインは、ホルモン受容機構異常症の病態理解の参考となり、それらの疾患の診断と治療の発展に貢献すると思われる。

英文

Our study group consists of three groups; thyroid group, parathyroid group and diabetes group. The goal of our study is to establish the clinical guidelines for the diseases caused by abnormalities in hormonal signaling mechanisms, including thyroid storm, Graves' ophthalmopathy, myxedema coma, the syndrome of resistance to thyroid hormone, relapsed Graves' disease, pseudo hypoparathyroidism, rickets · osteomalacia, hypocalcemic disease, vitamin D deficiency/insufficiency, and insulin resistance syndrome.

(A) Thyroid group: Based on the evidence obtained from nationwide surveys and literature review, we have established clinical guidelines for the management of “Thyroid storm”, “Graves' ophthalmopathy”, and “Syndrome of resistance to thyroid hormone”. In addition, “The observational prospective multicenter registry study of thyroid storm” and “the study on the usefulness of the intravenous injection of methylprednisolone for Graves' ophthalmopathy” have been ongoing. We evaluated Siglec1 mRNA levels in peripheral leukocytes of new patients with Graves' disease. Serum TRAb levels one-year after the treatment were positively and significantly associated with Siglec1 mRNA levels at the first visit, suggesting that high Siglec1 mRNA levels in prior to treatment would indicate the disease intractability.

(B) Parathyroid group: We have published “Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan”. The measurement of serum 25-hydroxyvitamin D was approved by health insurance last summer. Serum 25(OH)D level below 20 ng/ml was defined as vitamin D deficiency, between 20 and 30 ng/ml was defined as vitamin D insufficiency. Further investigations aimed at the development of guidelines for management of vitamin D insufficiency/deficiency have been ongoing.

(C) Diabetes group: We previously performed the first questionnaire survey. On the basis of its analysis, we performed detailed questionnaire survey of the diabetologists

who answered he/she had experienced in providing medical care for patients with type B insulin resistance syndrome. Genetic syndrome of severe insulin resistance is often caused by the mutation of the insulin receptor gene. With the use of exome analysis, we identified ~200 mutations in a family of severe insulin resistance with no mutation in the insulin receptor gene, one of which likely caused the syndrome.

These guidelines can contribute to the diagnosis and treatment of the diseases caused by abnormalities in hormonal signaling mechanisms. To establish diagnostic criteria and treatment guidelines for incurable diseases, further investigations and national epidemiological survey on clinical features of incurable diseases are needed.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 20件、国際誌 8件)

1. 赤水尚史. 内分泌・代謝疾患の救急～初期対応のポイント～】甲状腺クリーゼ. 日本内科学会雑誌. 2016, 105, 4, 653-657.
2. 大藪恵一. Milkman 症候群. 小児科診療. 2016, 79 (増刊号), 376.
3. Isozaki O, Satoh T, Wakino S, Suzuki A, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. Treatment and management of thyroid storm: analysis of the nationwide surveys: The taskforce committee of the Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society for the establishment of diagnostic criteria and nationwide surveys for thyroid storm. Clin Endocrinol (Oxf) . 2016, 84, 6, 912-8.
4. Ono Y, Fujita M, Ono S, Ogata S, Tachibana S, Tanaka Y. A rabbit model of fatal hypothyroidism mimicking "myxedema coma" established by microscopic total thyroidectomy. Endocr J. 2016, 63, 6, 523-32.
5. 岡崎 亮. ビタミンD不足・欠乏症の臨床的意義と治療. Clinical Calcium. 2016, 6, 251-258.
6. 廣松雄治. 甲状腺眼症 (Basedow 病眼症). 甲状腺専門医ガイドブック. 診断と治療社. 2016, 250-255.
7. 石井角保, 山田正信. 最新医学. 甲状腺ホルモン不応症. 2016, 71, 1920-1924.
8. 廣松雄治. バセドウ病眼症 (Graves' ophthalmopathy). 甲状腺疾患診療実践マニュアル 第4版. 文光堂. 2016, 57-64.
9. 大藪恵一. くる病・骨軟化症. 診断と治療. 2016, 104, 10, 1321-1325.
10. 川本博嗣, 田中祐司. 【実地医家が診る内分泌疾患 隠れた内分泌疾患を拾い出す】 内分泌疾患 診断と治療のアップデート 甲状腺疾患 最近の疫学研究から学ぶ. Medical Practice. 2016, 33, 11, 1668-1671.
11. 江口洋幸, 他. 甲状腺眼症に対するステロイド・パルス療法と肝障害. 日本甲状腺学会雑誌. 2016, 7, 2, 10-15.
12. Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Kanamoto N, Otani H, Furukawa Y, Teramukai S, Akamizu T. 2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Society (First edition) . Endocr J. 2016, 63, 12, 1025-1064.
13. 白石美絵乃, 大野洋介, 田中祐司. 【内分泌疾患を診きわめる】 甲状腺疾患 ホルモン欠乏症 原発性甲状腺機能低下症 慢性甲状腺炎(橋本病) . Medicina. 2016, 53, 13, 2163-2168.
14. 大藪恵一. くる病とビタミンDサプリメント. チャイルドヘルス. 2017, 20, 1, 25-29.
15. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minagawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan-Proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion] . J Bone Miner Metab. 2017, 35, 1-5.

16. Okazaki R, Ozono K, Fukumoto S, Inoue D, Yamauchi M, Minsgawa M, Michigami T, Takeuchi Y, Matsumoto T, Sugimoto T. Assessment criteria for vitamin D deficiency/insufficiency in Japan-Proposal by an expert panel supported by Research Program of Intractable Diseases, Ministry of Health, Labour and welfare, Japan, The Japanese Society for Bone and Mineral Research and The Japan Endocrine Society [Opinion] . *Endocr J*. 2017, 64, 1-6.
17. Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Sugimoto T. Vitamin D-mediated hypercalcemia in multicentric Castlemans disease. *J Bone Miner Metab*. 2017, 35, 122-125.
18. 廣松雄治. 甲状腺機能亢進症 (甲状腺クリーゼを含む). 今日の治療指針 2017 年版. 医学書院. 2017, 740-743.
19. 大藪恵一. 副甲状腺機能低下症. 横谷 進 編, 専門医による新小児内分泌疾患の治療, 診断と治療社. 2016, 268-273.
20. 大藪恵一. 偽性副甲状腺機能低下症. 横谷 進 編, 専門医による新小児内分泌疾患の治療, 診断と治療社. 2016, 274-278.
21. 大藪恵一. ビタミン D 欠乏症. SRL 宝函. 2017, 37, 4, 35-37.
22. Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017, 102, 566-575.
23. 廣松雄治. 甲状腺機能異常症. 今日の診療のためにガイドライン外来診察 2017. 日経メディカル開発. 2017, 206-215.
24. Ono Y, Ono S, Yasunaga H, Matsui H, Fushimi K, Tanaka Y. Clinical characteristics and outcomes of myxedema coma: Analysis of a national inpatient database in Japan. *J Epidemiol*. 2017, 27, 3, 117-122.
25. 廣松雄治. 甲状腺眼症 (Basedow 病眼症) の病因と診療指針—眼症診療の手引き. 医学のあゆみ. 2017, 260, 9, 723-728.
26. 橋本貢土. TSH 測定に関する問題点と潜在性甲状腺機能低下症. 医学のあゆみ. 2017, 260, 9, 735-40.
27. 赤水尚史. 【甲状腺疾患のすべて】 甲状腺研究・臨床の新しい展開 甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの樹立. 医学のあゆみ. 2017, 260, 9, 841-846.
28. 岡崎 亮, 大藪恵一, 福本誠二, 井上大輔, 山内美香, 皆川真規, 竹内靖博, 道上敏美, 松本俊夫, 杉本利嗣. ビタミン D 不足・欠乏の判定指針. 日本内分泌学会雑誌. 2017, 93 suppl, 1-10.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. ビタミン D 不足・欠乏症診断ガイドラインについて, 口頭, 岡崎 亮, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/21, 国内.
2. Siglec1 によるバセドウ病の再燃・再発予測(多施設共同研究), ポスター, 橋本貢土, 第 89 回日本内分泌学会学術総会, 2016/4/22, 国内.
3. 骨細胞産生因子である sclerostin および FGF23 と骨脆弱性の関係, ポスター, 山内美香, 名和田清子, 山本昌弘, 杉本利嗣, 第 2 回日本骨免疫学会学術集会, 2016/7/7, 国内.

4. Vitamin D status in Asia-Pacific: A Japanese Overview, 口頭, Okazaki R, The 3rd Asia-Pacific Bone & Mineral Research Meeting, 2016/7/20, 国内.
5. 甲状腺眼症と喫煙との関連, 口頭, 江口洋幸, 他, 第 66 回日本体質医学会総会, 2016/9/3, 国内.
6. Relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with chronic kidney disease stage G2, ポスター, Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T, American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting, 2016/9/16-19, 国外.
7. 閉経後女性におけるビタミンD不足による骨脆弱性と骨代謝マーカーおよびsclerostinの関係, 口頭, 山内美香, 名和田清子, 山本昌弘, 杉本利嗣, 第 18 回日本骨粗鬆症学会, 2016/10/6, 国内.
8. Update of autoimmune thyroid disease, 口頭, 赤水尚史, 14th Jinling Forum on endocrine and Metabolic Disease, 2016/10/7-8, 国外.
9. Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases, 口頭, Fukumoto S, Chongqing, 2016/10/21, 国外.
10. 甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成, 口頭, 山田正信, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 2016/11/3, 国内.
11. TSH受容体抗体測定は、甲状腺眼症の診療に有用か?, 口頭, 江口洋幸, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 2016/11/3, 国内.
12. 甲状腺クリーゼの診断基準作成と全国調査, 口頭, 佐藤哲郎, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 2016/11/5, 国内.
13. 甲状腺粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成, 口頭, 田中祐司, 第 59 回日本甲状腺学会学術集会, 2016/11/5, 国内.
14. Relationships between bone fragility caused by vitamin D deficiency and bone turnover markers, as well as sclerostin, in postmenopausal women, ポスター, Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T, International Osteoporosis Foundation Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting, 2016/11/4 - 6, 国外.
15. Guidelines for management of Thyroid storm, 口頭, 赤水尚史, EAEDA-ENDO SUMMIT, 2016/11/30-12/2, 国外.
16. 血中 25(OH)D 測定で何がわかるか?, 口頭, 岡崎 亮, 第 56 回日本臨床化学会年次学術集会, 2016/12/3, 国内.
17. Management of Thyroid Storm, 口頭, 佐藤哲郎, The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2017/3/17, 国外.
18. A novel transcript identified in a patient with resistance to thyroid hormone, ポスター, Ishii S, Horiguchi K, Matsumoto S, Nakajima Y, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, 2017/3/19, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. 増えている小児のくる病, 大藺恵一, ラジオNIKKEI「医学講座」, 2016/8/9, 国内.

(4) 特許出願

なし