

II. 総括研究報告書

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 赤水尚史 和歌山県立医科大学内科学第一講座 教授

研究要旨：本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する難病とその関連疾患の実態把握と診断基準や治療指針を策定することを目標としている。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなる。これまで、甲状腺部会では(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発、副甲状腺部会では(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（インスリン受容体異常症 A型, B型, 亜型）を、調査研究課題として取り上げ、初年度は、『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』を公表した。本年度は、『甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類』『ビタミンD不足・欠乏の判定指針』を策定し、関連学会の承認の後、公表した。また、糖尿病部会で取り扱う調査研究課題に、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症を新たに加えた。診断基準・治療指針が未策定の課題においては、全国患者数や臨床的特徴の疫学調査を行い、基盤的情報の収集を進めた。今後も、これらの疾患の早期かつ的確な診断・治療、さらには予後改善に寄与するべく研究を推進していく予定である。

研究分担者

1. 海老原健

自治医科大学医学部 准教授

2. 大藪恵一

大阪大学大学院医学研究科 教授

3. 岡崎亮

帝京大ちば総合医療センター 教授

4. 小川渉

神戸大学大学院医学研究科 教授

5. 片桐秀樹

東北大学大学院医学系研究科 教授

6. 杉本利嗣

島根大学医学部 教授

7. 谷澤幸生

山口大学大学院医学研究科 教授

8. 橋本貢士

東京医科歯科大学 寄附講座准教授

9. 廣松雄治

久留米大学医療センター 教授

10. 福本誠二

徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

11. 山田正信

群馬大学大学院医学系研究科 教授

A. 研究目的

本調査研究では、ホルモン受容機構異常に起因する難病の病態を解明し、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。当研究班は、甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会からなるが、これらの領域では、発症頻度が稀で患者実態や治療指針に関して不明や未確立な疾患が多く存在する。

甲状腺部会では、(1)甲状腺中毒性クリーゼ、(2)悪性眼球突出症、(3)粘液水腫性昏睡、

(4)甲状腺ホルモン不応症、(5)バセドウ病再燃再発 について、副甲状腺部会では、(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 について、糖尿病部会では、(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）、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成する。

成果は関連学会のホームページへの掲載や報告会、学術誌を通じて専門医だけでなく広く国民や非専門医にも周知し、これら疾患の早期かつ的確な診断・治療さらに予後改善に寄与することが期待される。

B. 研究方法

本研究は、①疾患の実態調査、②診断基準・治療指針の策定、③診断基準・治療指針を基にした前向き調査 からなる。

①ホルモン受容機構異常に起因する下記の11疾患について、日本糖尿病学会、日本内分泌学会やその分科会と連携し、全国疫学調査や海外を含む最新の知見をもとにして、疾患の実態を把握する。

(調査・研究対象疾患)

- 1) 甲状腺中毒性クリーゼ
- 2) 悪性眼球突出症
- 3) 粘液水腫性昏睡
- 4) 甲状腺ホルモン不応症
- 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
- 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)

- 11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患
- 12) 脂肪萎縮症

②疫学調査結果をもとにして各疾患の診断基準および治療指針の作成を行う。作成した診断基準、診断基準は、専門医や一般医家に周知と理解を深めるために、学会ホームページや刊行物を通じて公表する。

③各疾患の診断基準や治療指針にのっとり前向き調査を行い、適宜改定を行う。

(倫理面への配慮)

本調査研究は、人を対象とする医学研究に関する倫理指針にのっとり、各施設の倫理委員会の承認を経た後に行う。また、ヒトゲノム・遺伝子解析を伴う研究は関係する法令の規定に従い研究を遂行する。研究全般において、ヘルシンキ宣言を遵守し、被験者保護の観点を踏まえ実施する。

C. 研究結果

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

昨年度、診断と治療を包括しアルゴリズム化した診療ガイドラインを作成し、日本内分泌学会、日本甲状腺学会、欧州甲状腺学会の承認を得た。今年度は、ガイドラインを論文として公表した。診療ガイドラインには、第1章に「診断基準と全国疫学調査」について、第2章に甲状腺中毒症、全身症状、各臓器症状、合併症に対する具体的な治療法を詳細に記載した。診療ガイドラインを基にした、多施設前向きレジストリ研究については疫学班の協力を得て準備中である。

(2)悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針 2016」をまとめた。バセドウ眼症の増悪因子を検討するため、喫煙との関連性を検討したところ、喫煙群は非喫煙群に比較して、眼症の重症度が有意に高かった。加えて、バセドウ眼症の予後の予測因子について解析したところ、治療前因子では CAS と後眼窩面積が、治療開始後因子では CAS、腫大筋の信号強度比、後眼窩面積が有意なリスク因子として抽出された。これらの結果も踏まえて、治療指針に基づいた前向き検討を行っていく予定である。

(3) 粘液水腫性昏睡

診断基準を策定し現在、英文化中である。また DPC を用いて治療実態について全国調査を行い、在院死亡率 29.5% と致命的疾患であることや、死亡関連因子が明らかとなった。調査結果について学会報告を行った。

(4) 甲状腺ホルモン不応症

昨年度、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類案を作成し、パブリックコメントを募集し検討した。今年度は、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を正式に策定し、日本甲状腺学会ホームページ上に掲載した。遺伝子診断、治療の指針については原案を策定した。

(5) バセドウ病再燃再発

白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）を、感度 78.2%、特異度 73.0% で判別できることを前年度までに明らかにした。本年度は、抗甲状腺薬による薬物療法中止後に、Siglec1 mRNA レベルによって再発（再燃）が予測できるか否かを解析したところ、抗甲状腺薬を中止した患者 55 名において、11 名が再発し、再発した患者の Siglec1 mRNA レベルは全て 258.9 コピー以上であった。

(6) 偽性副甲状腺機能低下症

偽性副甲状腺機能低下症の診断基準改定を進めている。

(7) くる病・骨軟化症

X 染色体優性低リン血症性くる病 (XLH) は、最も頻度の高い遺伝性低リン血症性疾患である。本年度は、成人 XLH 患者の臨床像の調査を行った。同患者 15 名中 8 名は、下肢骨変形、低身長に対し、骨切り術や骨延長術の既往を有していた。13 名はリンや活性型ビタミン D による治療を受けていたが、全例で低リン血症が認められた。また、大部分の例で腎尿細管リン再吸収閾値の低下、FGF23 の上昇が認められた。また 12 名は、腰痛や膝痛、股関節痛などの疼痛を訴えていた。

(8) 低 Ca 血症性疾患

血清 FGF23 値の測定は、FGF23 関連くる病・骨軟化症の診断において必要であるのみならず、ビタミン D 欠乏性くる病・骨軟化症、ビタミン D 依存性くる病・骨軟化症の診断において有用であることを、これまでに報告してきたが、今年度は、FGF23 の値が、リンおよびビタミン D の充足状況のみならず、カルシウムの値によってもコントロールされている可能性を示唆するデータを得た。

(9) ビタミン D 欠乏・不足症

ビタミン D 欠乏・不足症の判定指針を完成し、和文冊子を作成するとともに日本内分泌学会の英文機関誌 Endocrine Journal および日本骨代謝学会の英文機関誌 Journal of Bone and Mineral Metabolism に publish した。この指針に従って各コホートにおけるビタミン D 欠乏・不足患者の割合と臨床的特徴に関するデータを収集し、解析を行った。コホートにおける検証を引き続き継続して行っていく。

(10) インスリン抵抗症（インスリン受容体異常症 A型, B型, Ⅱ型）

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、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医に対して、診療実態に関するアンケート調査を行った。B型インスリン抵抗症の約80%弱の症例に低血糖発作が合併すること、80%以上の症例に自己免疫疾患やなんらかの他の自己抗体陽性が認められ、免疫抑制剤や血漿交換での治療が行われる場合が多いことなどが判った。

また、小児期の糖尿病に関しての症例が豊富な901施設に調査表を送付し、549施設から回答を得た（回答率：61%）。結果は、A型13例、Rabson-Mendenhall症候群8例、B型1例の報告があった。臨床的にA型が疑われ遺伝子検査を行ったがインスリン受容体遺伝子に変異を認めなかったという例が3例報告された。また、これらの症例の重症度や治療法についての情報も収集された。

(11) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患

Wolfram症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の策定を目指して、文献調査を行い、疫学調査を行い病態把握に努めた。文献的には、当疾患は劣性遺伝子、糖尿病と視神経萎縮という主要徴候を合併する非定型例以外に、劣性遺伝形式で視神経萎縮のみが認められる症例、糖尿病を欠くが、一部の神経症状を合併する症例が報告されていた。また、Wolfram症候群2症例の剖検臓を解析し、HE染色では脾臓は萎縮しており、インスリン抗体陽性細胞は著減していた。一方、グルカゴン染色では、1例ではグルカゴン陽性細胞が増加していたが、他の1例ではグルカゴン細胞も含め

て内分泌細胞が著減していた。

(12) 脂肪萎縮症

日本内分泌学会において脂肪萎縮症が重要臨床課題に取り上げることが決定し、「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成に着手した。

D. 考察

(1) 甲状腺中毒性クリーゼ

研究により得られた成果の今後の活用・提供：本ガイドラインを書籍化のし、簡易版を学会ホームページで公表する予定である。本ガイドラインの活用されることにより迅速かつ的確な診断・治療が可能となり本症の予後改善に寄与することが期待される。

(2) 悪性眼球突出症

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針2015」を用いた症例報告や臨床研究報告がみられるようになっている。指針に対する意見を、今後の改訂の参考にしていく必要がある。既に開始している「甲状腺眼症に対するステロイドパルス療法の有用性に関する多施設共同の前向き研究」を継続し、治療指針を検証していく必要がある。

(3) 粘液水腫性昏睡

今後、治療ガイドライン策定にあたっては、「甲状腺ホルモン静注製剤」の国内常備が必須と考えられる。そのため、策定と並行して厚労省「未承認薬・適応外薬」検討会議に、甲状腺ホルモン静注製剤の国内常備を申請する必要がある。本研究会の働きかけによりあすか製薬より厚労省へ申請中である。

(4) 甲状腺ホルモン不応症

専門家以外の医師が甲状腺ホルモン不応症

を正しく診断できるようにするためには適切な診断基準の制定が不可欠であった。今年度、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類は日本甲状腺学会ホームページ上に公開し、一般医科向けに活用できるようになった。今後、遺伝子診断、治療の指針についても策定が終了し次第公開を予定している。

(5) バセドウ病再燃再発

白血球中のSiglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発（再燃）を高率に予測できることが明らかとなり、今後の臨床応用が期待される。Siglec1 mRNA レベルによって高精度でバセドウ病の再発（再燃）が予測できることが示唆された。特に陰性的中率が 83.3%と高いため、Siglec1 mRNA レベルはバセドウ病の寛解の判定に有用であると考えられた。

(6) 偽性副甲状腺機能低下症

(7) くる病・骨軟化症

現状の成人 XLH 患者に対する治療法は必ずしも十分ではなく、骨変形や疼痛などの発症を予防する新たな治療法が必要と考えられた。

(8) 低 Ca 血症性疾患

症例の蓄積によって、低 Ca 血症性疾患の実態を把握し、低 Ca 血症の鑑別診断の手引きを改訂し、学会での承認を得る必要がある。

(9) ビタミンD欠乏・不足症

既にビタミンD欠乏・不足の判定指針は学会ホームページ、論文として公表された。2016年8月には25水酸化ビタミンD濃度測定が認可されたため、今後ますます重要な意義を持つと思われる。講演なども通じて今後一般医への啓蒙も進めて行く。

(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）

全国の日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医に対するアンケート調査を、今後も継続しつつ、結果を解析し本邦におけるB型インスリン抵抗症の実態を更に明らかにしていく。得られた知見は、本糖尿病学会の機関誌などを通じ、英文・邦文での論文発表を行う。調査研究で収集した情報は、今後、糖尿病学会が中心となって作成する予定である診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に用いる。また、従来使用してきた「インスリン受容体異常症」という名称は、本疾患の全体像と合致しない部分もあるため、本症を「インスリン抵抗症」と改称することを研究班から提言し、日本糖尿病学会用語委員会で承認された。

(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

得られた研究成果は、原著論文として公表予定である。海外の Wolfram 症候群研究者と得られた情報を共有し、国際的な診断基準の最適化などに活用する予定である。WFS1 遺伝子変異による疾患は典型的な Wolfram 症候群以外に、多様なスペクトルを包含することが明らかになってきており、それらの特徴や予後を明らかにするために、国際的かつ学際的な共同研究が必須である。

(12) 脂肪萎縮症

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、程度も様々であり、疫学調査やレジストリの整備により実態を把握し、わが国に即した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの策定が必要である。

「脂肪萎縮症診療ガイドライン」は学会等を通じて公開し、広く臨床の場で活用でき

るようにする。

E. 結論

当研究班の甲状腺部会、副甲状腺部会、糖尿病部会の3部会が、疾患の病態を解明および疾患の診断基準や治療指針の策定を目指している諸疾患について、関連学会と連携して実態把握、診断基準・重症度分類・治療指針を作成が着実に進行している。本年度は、「甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類」「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定、公表することができた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M : Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma, J Clin Endocrinol Metab. 102 : 566-575, 2017
- 2) 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 the 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. 35:1-5, 2017.
- 3) 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]. Endocr J. 64:1-6, 2017
- 4) Tanaka K, Kanazawa I, Miyake H, Yano S, Amano C, Isikawa N, Maruyama R, Sugimoto T: Vitamin D-Mediated Hypercalcemia in Multicentric Castleman's Disease. J Bone Miner Metab. 35:122-125, 2017
- 5) 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. 63: 1025-1064. 2016
- 6) Wakasaki H, Matsumoto M, Tamaki S, Miyata K, Yamamoto S, Minaga T, Hayashi Y, Komukai K, Imanishi T, Yamaoka H, Matsuno S, Nishi M, Akamizu T: Resistance to Thyroid Hormone Complicated with Type 2 Diabetes and Cardiomyopathy in a Patient with a TR β Mutation. Intern Med. 55:3295-3299, 2016
- 7) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and

- Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7:120, 2016
- 8) Bando M, Iwakura H, Koyama H, Hosoda H, Shigematsu Y, Ariyasu H, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: High incorporation of long-chain fatty acids contributes to the efficient production of acylated ghrelin in ghrelin-producing cells. *FEBS Lett.* 590:992-1001, 2016
- 9) Minamino H, Inaba H, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Yoshimasu T, Nishikawa A, Nakanishi M, Tsuchihashi S, Kojima F, Murata S, Inoue G, Akamizu T: A novel immunopathological association of IgG4-RD and vasculitis with Hashimoto's thyroiditis. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016:160004, 2016
- 10) Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K: Changes in Energy Metabolism After Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 194:729-38, 2016
- 11) Yamawaki H, Futagami S, Kawagoe T, Maruki Y, Hashimoto S, Nagoya H, Sato H, Kodaka Y, Gudis K, Akamizu T, Sakamoto C, Iwakiri K: Improvement of meal-related symptoms and epigastric pain in patients with functional dyspepsia treated with acotiamide was associated with acylated ghrelin levels in Japan. *Neurogastroenterol Motil.* 28:1037-47, 2016
- 12) 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)*. 84:912-8, 2016
- 13) Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, Ozono K, Michigami T, Tiosano D, Mughal M.Z, Mäkitie O, Ramos-Abad L, Ward L, DiMeglio Linda A, Atapattu N, Cassinelli H, Braegger C, Pettifor JM, Seth A, Idris HW, Bhatia V, Fu J, Goldberg G, Säwendahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Högl W. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J Clin Endocrinol Metab.* 85 : 83-106, 2016
- 14) Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review) . *Int J COPD* 11:637-648, 2016
- 15) Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic

- Obstructive Pulmonary Disease (Review). *J Bone Metab.* 23: 111-120, 2016
- 16) Daisuke Inoue, Ryoichi Muraoka, Ryo Okazaki, Yoshiki Nishizawa and Toshitsugu Sugimoto. Efficacy and Safety of Risedronate in Osteoporosis Subjects with Comorbid Diabetes, Hypertension and/or Dyslipidemia: A Post-hoc Analysis of Phase III Trials Conducted in Japan. *Calcif Tissue Int.* 98: 114-122, 2016
- 17) Gumbilai V, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Ebihara C, Zhao M, Yamamoto Y, Mashimo T, Hosoda K, Serikawa T, Nakao K. Fat mass reduction with adipocyte hypertrophy and insulin resistance in heterozygous PPAR γ mutant rats. *Diabetes.* 65: 2954-2965, 2016
- 18) Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, Ebihara K, Tanaka T, Hosoda K, Takahashi K, Asaka I, Inagaki N, Nakao K. Impaired adipogenic capacity in induced pluripotent stem cells from lipodystrophic patients with BSCL2 mutations. *Metabolism.* 65: 543-556, 2016
- 19) 廣松雄治：甲状腺機能亢進症（甲状腺クリーゼを含む）. 福井次矢、高木誠、小室一誠（編）、今日の治療指針 2017年版、医学書院、740-743、2017
- 20) 廣松雄治：甲状腺機能異常症. 泉孝英（編）、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、p 206-215、2017
- 21) 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*、260:723-728、2017
- 22) 橋本貢士：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*、260:735-740、2017
- 23) 赤水尚史：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*、260: 841-846、2017
- 24) 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欠乏・不足の判定指針. *日本内分泌学会雑誌* 93 suppl. 1-10、2017
- 25) 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*、20 : 25-29 , 2017.
- 26) 大藪恵一：ビタミンD欠乏症. *SRL 宝函* , 37 : 35-37、2017.
- 27) 廣松雄治：バセドウ病眼症（Graves' ophthalmopathy）. 百溪尚子、杉谷巖（編）甲状腺疾患診療実践マニュアル 第4版 文光堂 p57-64、2016
- 28) 廣松雄治：甲状腺眼症（Basedow 病眼症）. 日本甲状腺学会（編）甲状腺専門医ガイドブック. 診断と治療社、p250-255、2016
- 29) 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* 7:10-15、2016
- 30) 田部勝也、谷澤幸生：少遺伝子型（oligogenic）糖尿病の解析. *Diabetes Frontier.* 27: 466-471、2016
- 31) 大藪恵一：くる病・骨軟化症. *診断と治療.* 104 : 1321-1325、2016

- 32) 石井角保、山田正信：甲状腺ホルモン不応症. 71:1920-1924、2016
2. 学会発表
- 1) Tetsuro Sato, Management of thyroid storm、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 2) Atsushi Ozawa, Masanobu Yamada, et al : Roles of thyrotropin-releasing hormone (TRH) during cold exposure and fasting、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 3) Kazuhiko Horiguchi, Masanobu Yamada, et al. : Central hypothyroidism related to pituitary adenomas、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 4) Yasuyo Nakajima, Masanobu Yamada, et al. : Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 5) Shunichi Matsumoto, Masanobu Yamada, et al. : A case of Hashimoto's thyroiditis with fulminant type 1 diabetes and drug-induced hypersensitivity syndrome、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 6) Nobuyuki Shibusawa, Masanobu Yamada, et al. : Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation(Castle)、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 7) Sumiyasu Ishii, Masanobu Yamada, et al. : A novel transcript identified in a patient with resistance to thyroid hormone、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
- 8) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 9) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel. November 30-December 2, 2016
- 10) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Tanizawa Y. Wfs1-Deficiency Causes Beta-Cell Dedifferentiation Associated with Enhanced ER Stress and Oxidative Stress, Independently of Hyperglycemia. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction, Hong Kong, China. November 21-22, 2016
- 11) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationships between bone fragility caused by vitamin D deficiency and bone turnover markers, as well as sclerostin, in postmenopausal women. International Osteoporosis Foundation Regionals 6th Asia-Pacific Osteoporosis Meeting. Singapore, November 4-6, 2016

- 12) Fukumoto S: Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases. 8th International Conference on Osteoporosis and Bone Research Chongqing, October 21, 2016
- 13) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is the strongest predictor of survival among bone turnover markers in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 2016 Annual Meeting (Atlanta, Georgia, USA 10/16-19/2016
- 14) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T. Relationship between serum levels of fibroblast growth factor 23 (FGF23) and osteoporotic fracture risk in postmenopausal women with chronic kidney disease stage G2. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Atlanta, September 16-19, 2016
- 15) Ryo Okazaki. Vitamin D in Asia-Pacific: A Japanese Overview. Symposium 5: Vitamin D in Asia Pacific 1. 第3回アジア太平洋骨代謝学会議 (APBMR, 大阪、7/20/2016
- 16) Shinoki K., Tanabe K., Hatanaka M., Kondo M., Tanizawa Y. Beta-cell Dedifferentiation Plays a Central Role in Beta-Cell Failure in a Model of Wolfram Syndrome. 76th Annual Meeting and Scientific Sessions of the American Diabetes Association (Abstract P282), June 10-14, 2016, New Orleans, LA, USA.
- 17) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Okazaki R, Inoue D. Short-term smoking cessation improved bone formation in healthy male smokers. ECTS 2016. Rome, Italy, May 14-17, 2016
- 18) Inaba H, Takeshima K, Doi A, Ariyasu H, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Immunogenicity of TSH Receptor and Thyroglobulin in HLA-DR3 Transgenic Mice. Endo2016. Boston Convention and Exhibition Center. April 1-4, 2016
- 19) 大藪恵一. ビタミン D 欠乏性くる病における 25 水酸化ビタミン D 測定の重要性. 第 34 回 小児代謝性骨疾患研究会、大阪、2016. 12. 3
- 20) 竹島 健、有安宏之、稲葉秀文、山岡博之、古川安志、太田敬之、岩倉 浩、西 理宏、古田浩人、赤水尚史: 甲状腺疾患における血清 IgG4 の臨床的意義と IgG4 関連疾患との関連性. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18-19 日.
- 21) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、井下尚子、中尾直之、山田正三、赤水尚史: 下垂体腫瘍におけるミスマッチ修復遺伝子と腫瘍増殖の関わり. 第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ (さいたま市). 2016 年 11 月 18-19 日.
- 22) 太田敬之、古田浩人、船橋友美、林 幸祐、竹島 健、山岡博之、古川安志、

- 稲葉秀文、岩倉 浩、有安宏之、川嶋弘道、西 理宏、赤水尚史：ニボルマブとイピリムマブで甲状腺と下垂体機能異常を呈した一例、第 26 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ（さいたま市）、2016 年 11 月 18-19 日。
- 23) 古村健多、渡部玲子、田井宣之、平野順子、井上大輔、岡崎亮 保存的治療により改善を認めた成人低リン血症性骨軟化症、第 26 回臨床内分泌 UPDATE (11/18-19/2016、さいたま市)
- 24) 橋本貢士：甲状腺機能は肥満症減量治療の効果予後を判断できるか（生活習慣病と甲状腺受賞講演）第 59 回日本甲状腺学会学術集会（東京）2016 年 11 月 4 日
- 25) 江口洋幸：TSH 受容体抗体測定は、甲状腺眼症の診療に有用か？ 第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 26) 山田正信：甲状腺ホルモン不応症の診断基準の作成、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 27) 渡邊琢也、山田正信ら：視床下部-下垂体-甲状腺系のレプチンによる制御機構の解析、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 28) 岡村孝志、山田正信ら：TSH β 遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 29) 小澤厚志、山田正信ら：寒冷環境下での視床下部-下垂体-甲状腺系における TRH の役割、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 30) 渋沢信行、山田正信ら：慢性甲状腺炎に MALT リンパ腫を発症治療後に自己免疫性溶血性貧血を合併した多腺性自己免疫症候群 3 型亜型の一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 31) 堀口和彦、山田正信ら：先端巨大症における中枢性甲状腺機能低下症の特徴、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 32) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症は肝機能障害の危険因子である、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 33) 石井角保、山田正信ら：母体のチアマゾール内服に伴い頭皮欠損が認められた新生児例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 34) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス視床下部神経細胞株を用いた TRH 遺伝子の甲状腺ホルモンによる negative feedback 機構の解析、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 35) 土岐明子、山田正信ら：全胎状奇胎による甲状腺機能亢進症と高血圧症を合併し、術中に冠攣縮性狭心症が原因と考えられたうっ血性心不全を発症した一例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 36) 松本俊一、山田正信ら：薬剤性過敏症候群の経過中に慢性甲状腺炎を発症した 1 例、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016 年 11 月 3-5 日
- 37) 浦木進丞、有安宏之、土井麻子、古田浩人、西 理宏、中尾直之、井下尚子、山田正三、赤水尚史：Lynch 症候群合併異型性下垂体腫瘍の解析を通じたミ

- スマッチ修復遺伝子と下垂体腫瘍増殖の関わり. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 38) 松川仁登美、栗栖清悟、岸本祥平、山根木美香、小河健一、田中寛人、上谷光作、佐々木秀行、古田浩人、西理宏、赤水尚史: 骨粗鬆症治療薬により高カルシウム血症と腎障害を来した高齢者の 2 症例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 39) 玉川えり、英肇、巽邦浩、荒古道子、重里政信、河井伸太郎、有安宏之、赤水尚史: 重症低血糖を伴った non-islet cell tumor hypoglycemia (NICTH) の 1 例. 第 17 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 和歌山県 JA ビル (和歌山市). 2016 年 10 月 15 日.
- 40) 橋本貢士: 甲状腺ホルモンに着目したワンアップ肥満症治療 (イブニングセミナー) 第 37 回日本肥満学会 (東京)、2016 年 10 月 7 日
- 41) 山内美香、名和田清子、山本昌弘、杉本利嗣: 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. 第 18 回日本骨粗鬆症学会. 仙台、2016 年 10 月 6 日
- 42) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔冠動脈カテーテル患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予後予測因子となる. 第 18 回日本骨粗鬆症学会 (10/6-8/2016、仙台)
- 43) 江口洋幸、他: 甲状腺眼症と喫煙との関連. 第 66 回日本体質医学会総会、和歌山市、2016 年 9 月 3-4 日
- 44) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wfs1 欠損による β 細胞機能障害とインクレチンの効果に関する研究に関する研究助成 第 5 回 Front Runner of Future Diabetes Research 研究発表会、東京、平成 28 年 7 月 23-34 日
- 45) 渡部玲子、田井宣之、井上大輔、岡崎亮長期喫煙男性において禁煙は骨形成を促進する. 第 34 回日本骨代謝学会学術総会 (7/20-23/2016、大阪)
- 46) 山内美香、名和田清子、山本昌弘、杉本利嗣: 骨細胞産生因子である sclerostin および FGF23 と骨脆弱性の関係. 第 2 回日本骨免疫学会学術集会. 沖縄、2016 年 7 月 7 日
- 47) 渡部玲子、田井宣之、正木宏明、平野順子、岡崎亮、井上大輔 1 型糖尿病 (T1DM) では若年発症と骨密度低下が、長期罹病と Trabecular Bone Score (TBS) が関連する. 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/19-5/21/2016、京都)
- 48) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、近藤学、谷澤幸生 *Wfs1* 欠損マウスにおける β 細胞脱分化とその意義の解明 第 59 回日本糖尿病学会年次学術集会、京都市、平成 28 年 5 月 19-21 日
- 49) 後天性全身性脂肪萎縮症における悪性リンパ腫とレプチン治療、日本糖尿病学会、京都、平成 28 年 5 月 19-21 日
- 50) 田井宣之、渡部玲子、正木宏明、天木幹博、中村文隆、平野順子、岡崎亮、井上大輔. 冠動脈カテーテル検査施行患者において MMP 依存性骨吸収マーカーである 1CTP は生命予

- 後予測因子となる。第 89 回日本内分泌学会学術総会 (4/21-23/2016、京都)
- 51) 橋本貢士: Siglec1 によるパセドウ病の再燃・再発予測 (多施設共同研究) 第 89 回日本内分泌学会学術総会 (京都)、2016 年 4 月 22 日
- 52) 竹島 健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: IgG4 関連甲状腺疾患。第 89 回日本内分泌学会学術総会。国立京都国際会館。2016 年 4 月 21-23 日。
- 53) 稲葉秀文、山岡博之、竹島 健、古川安志、太田敬之、土井麻子、有安宏之、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおける TSH 受容体とサイログロブリンの免疫原性。第 89 回日本内分泌学会学術総会。国立京都国際会館。2016 年 4 月 21-23 日。
- 54) 浦木進丞、有安宏之、松野正平、川嶋弘道、古田浩人、西 理宏、井下尚子、山田正三、赤水尚史: Metirapone 投与後に下垂体卒中を呈した Cushing 病の 1 例。第 89 回日本内分泌学会学術総会。国立京都国際会館。2016 年 4 月 21-23 日。
- 55) 河井伸太郎、有安宏之、宮田佳穂里、石橋達也、浦木進丞、竹島 健、古田浩人、西 理宏、赤水尚史: 当科に入院する GAD 抗体価 10U/mL 未満の糖尿病患者における抗体価の推移。第 89 回日本内分泌学会学術総会。国立京都国際会館。2016 年 4 月 21-23 日。
- 56) 高見澤哲也、山田正信ら: マウス視床下部神経細胞株を用いた TRH 遺伝子の甲状腺ホルモンによる negative feedback 機構の解析、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 57) 松本俊一、山田正信ら: 核内受容体こりプレッサー-NCOR と SMRT は遺伝子により異なる制御機構を示す、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 58) 岡村孝志、山田正信ら: TSH β 遺伝子発現を制御する NR4A1 の甲状腺ホルモンによる転写抑制機構、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 59) 渋谷信行、山田正信ら: 多腺性自己免疫症候群 3 型の臨床像について、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 日
- 60) 石井角保、山田正信ら: 腺腫様甲状腺腫があり細胞診では乳頭癌の診断が困難であった一例、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21-23 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
特記事項なし