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。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、副甲状腺部会では(5)偽性副甲状腺機能低下症、(6)くる病・骨軟化症、(7)低 Ca 血症性疾患、(8)ビタミンＤ欠乏・不足症、糖尿病部会では、(9)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)、(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(11)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げてきた。これまでに、『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』、『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、公表した。本年度は、『バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針』の改定を行ない、『甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き』、『インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案』を策定、公表した。また、甲状腺部会で取り扱う調査研究課題に、『甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発』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。上記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る。

研究分担者
1.　海老原健
自治医科大学　准教授
2.　大薗恵一
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
島根大学医学部内科学講座　内科学第一教授
7.　谷澤幸雄
山口大学大学院医学研究科　教授
8.　廣松雄治
久留米大学医学部医療センター　教授
9.　福本誠二
徳島大学藤井節郎記念医科学センター　特任教授
10.　三宅吉博
愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学　教授
11.　山田正信
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科教授

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診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、について、副甲状腺部会では、(5)偽性副甲状腺機能低下症、(6)くる病・骨軟化症、(7)低Ca 血症性疾患、(8)ビタミンD欠乏・不足症　について、糖尿病部会では、(9)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)、(10) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患、(11)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)　偽性副甲状腺機能低下症
6)　くる病・骨軟化症
7)　低Ca 血症性疾患
8)　ビタミンD欠乏・不足症
9)　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)
10) Wolfram症候群、Wolfram症候群関連疾患
11) 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って前向き調査を行い、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、ヘルシンキ宣言を尊守し、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
　甲状腺クリーゼの診療ガイドラインを迅速に活用できるよう刊行版に加えて、簡易版を作成し学会ホームページに掲載した。このガイドラインを利用した多施設前向きレジストリー研究を開始し、現在データを蓄積中である。データ管理システムには、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 REDCap を利用し、内分泌学会および甲状腺学会専門医施設に症例登録を依頼し、追跡期間は診断時から 6 カ月時まで、研究期間は 2 年で 500 例を目標症例数としている。

(2)悪性眼球突出症

日本甲状腺学会のホームページ上に「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」を公開した（http://www.japanthyroid.jp/doctor/img/basedou02.pdf)。現在、「甲状腺眼症診療の手引き」の刊行を準備している。また、新しい TSAb 測定法の有用性について、日本甲状腺学会や国際甲状腺学会にて報告した。喫煙が眼症の重症度と関連するリスク因子であることを論文にまとめた。

(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った。在院死亡率 29.5%と致死的疾患であることや、死亡関連因子が明らかとなった。

(4)甲状腺ホルモン不応症

甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引きを作成し、日本甲状腺学会のホームページ上に公表した。レジストリー作成に向けて生物統計学者と共同でシステム構築を開始した。治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献収集を終了した。

(5)偽性副甲状腺機能低下症

診断基準改定に向けて、「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」を疫学的方法により抽出された 2000 施設を対象にアンケートを送付し、回収を行っている。

(6)くる病・骨軟化症

小児期に低カルシウム血症、低リン血症、くる病所見を示した成人患者にビタミン D 受容体不活性型変異を見いだした。それらの症例では、経口カルシウム製剤のみで二次性副甲状腺機能亢進症や骨代謝回転の亢進が改善することがわかった。

(7)低 Ca 血症性疾患

副甲状腺機能低下症やビタミン D 欠乏などを含めた低 Ca 血症の診断基準の改訂、および診療ガイドラインの策定に向け、潜在性副甲状腺機能異常の病態について検討を行った。閉経後女性において、Ca 値と PTH 値で 4 群に分けた検討で、高 Ca 高 PTH 群では骨代謝マーカーの高値、運動機能の低下を認めたが、低 Ca 低 PTH 群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかった。

(8)ビタミンD欠乏・不足症

わが国では、2016 年 8 月にビタミン D 充足度の指標である血清 25(OH)D 濃度測定が保険収載された。現在、ビタミン D 欠乏・不足症を規定する血清 25(OH)D 濃度のデータの集積を進めている。本年度は、ビタミン D 欠乏と骨粗鬆症治療薬反応性について新たな検討をおこなったところ、リセドロネート治療にもかかわらず骨密度低下もしくは新規骨折発生で定義した治療低反応と血清 25(OH)D 濃度 16 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏が、骨代謝マーカー反応性とは独立に関連することが明らかになった。

(9) 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）

前年度までに行ったインリン受容体異常症（インスリン抵抗症)A 型及び亜型の治療実態の把握のための全国診療実態調査（日本糖尿病学会学術評議員及び糖尿病専門研修施設研修指導医 1036 人を対象）の結果や、

小児科分野での包括的な診療実態調査の結果を基に、
以下のようなインスリン受容体異常症の診断基準案及び重症度分類案を作成した。

A. **主要症候**：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 30μU/ml 以上）
B. **参考所見**：以下のような身体所見を伴う場合がある。1.黒色表皮腫、多毛、多嚢胞性卵巣、Donohue 症候群の場合、子宮内発育不全、特徴的顔貌、皮下脂肪減少など、Rabson-Mendenhall 症候群の場合、特徴的顔貌、歯牙・爪の形成異常，松果体過形成など。
C. **鑑別診断**：脂肪萎縮性糖尿病
D. **遺伝学的検査**：インスリン受容体遺伝子または受容体の情報伝達に関わる遺伝子の変異

＜診断のカテゴリー＞

Definite：A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外し、D を満たすもの。

Probable：A を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外したもの。

＜重症度分類＞

軽症：インスリン抵抗性を認めるが糖尿病の薬物治療の必要がないもの。

中等症：糖尿病の薬物治療の必要があるもの。

重症：糖尿病の治療に 50 単位/日以上のインスリン、あるいは IGF-1 の注射を必要とするもの。

(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

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」により調査した症例の再検討及び、その後、遺伝子検査の依頼等により蓄積された症例の解析により、診断基準改定に関する要否の確認を行った。同時に、引き続き Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患について、海外文献を含めた文献調査を行い、日本人の疫学調査の結果と合わせて考察を加え、WFS1 遺伝子異常による疾患の多様性を明らかにすることを試みた。

典型的な Wolfram 症候群例では、今回新たに遺伝子解析を行った患者を含めて疾患発症年齢は 1 才未満から最高齢で 29 才と幅広い。そのため、現行診断基準である 30 歳未満での糖尿病と視神経萎縮合併及び遺伝子診断を併用する診断基準からの改定は現時点では必要ないと判断した。現在，診断基準案を学会のシンポジウムでも公表し、意見を求めている。

(11)脂肪萎縮症

日本内分泌学会における重要臨床課題の一つとして「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成を進めた。脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0)」を作成し、現在委員会内で校正作業を進めているところである。この中で「脂肪萎縮症の分類」や「脂肪萎縮症診断の手順」についてもまとめた。疫学研究については脂肪萎縮症を対象としたレプチン補充治療の市販後全例調査（塩野義製薬）と連携して解析を行っている。本年度は T 細胞リンパ腫に伴う後天性全身性脂肪萎縮症を新しい疾患概念として提唱した。

D．考察

(1)甲状腺中毒性クリーゼ

診療ガイドラインの有効性を検証するとともに、レジストリー研究の解析結果や最

新研究論文を基にして、より精度の高い診療ガイドラインへ改訂を行う必要があると考えられた。

(2)悪性眼球突出症

MRI を導入した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂を行った。眼症の病態を適切に評価し、その病態に応じた診断・治療指針であり、眼症の診療に寄与するものと期待される。

(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。

(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を正式に制定して公開したことで、広く全国の診療に役立つことが期待される。今後、治療ガイドラインおよびレジストリーの策定が必要である。

(5)偽性副甲状腺機能低下症

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を実施しており、その結果を待って診断基準の策定が期待される。

(6)くる病・骨軟化症

くる病・骨軟化症診断マニュアルの作成や血清 25(OH)D 測定の保険適用により、くる病・骨軟化症診療の質が上昇している可能性がある。今後は、FGF23 測定の保険適用が望まれる。低リン血症におけるビタミン D 抵抗性の機序を明らかにする必要がある。

(7)低 Ca 血症性疾患

副甲状腺機能低下症で明らかな低 Ca 血症例については治療が必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下のレベルにおいて治療を要するか否かについては明らかとなっていない。大規模なコホート研究を用いた検討で、潜在性副甲状腺機能低下の割合は 1.1～1.9%とされる(Cusano NE et al. J Clin Endocrinol Metab. 2013)。これらを治療対象とする必要があるかを明らかにすることは治療指針作成にあたり重要である。

閉経後女性において、低 Ca 低 PTH 群は他群に比較し、骨代謝マーカー、骨密度、骨折リスク、運動機能検査のいずれにも差を認めなかったことから、潜在性副甲状腺機能低下については、治療介入を要さないと考えられる。

(8)ビタミンD欠乏・不足症

ビタミン D 不足・欠乏がビスホスホネートをはじめとする骨粗鬆症治療薬に対する低反応と関連することは諸外国でも多数報告されている。その原因としては、ビタミン D 不足・欠乏による続発性副甲状腺機能亢進症が、ビスホスホネートによる骨代謝回転抑制を損ねる可能性が考えられてきた。今回の検討においては副甲状腺ホルモンのデータがなく、詳細な検討は不可能であったが、治療開始 6 ヶ月後の骨代謝マーカー反応性とは独立にビタミン D 欠乏が治療低反応と関連したことは、ビタミン D 欠乏による石灰化障害など別の機序の関与が想定された。

(9) 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）

20 年以上に亘って、全国的な実態調査が行われていなかったインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関して、成人及び小児を対象に包括的な調査が実施され、新たな診断基準案や重症度分類案が作成さ

れたことの意義は大きい。本症はその疾患の性質から、指定難病とされるべき疾患であるが、指定難病認定のために重要な情報が収集されたと考えられる。

(10) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患

現時点においては我が国での診断基準の改定の必要なないと考えられる。しかしながら、Wolfram 症候群自体の疾患多様性がみとめられることから、今後、遺伝子診断や、臨床徴候に基づいてさらに亜分類が必要になる可能性がある。その際には診断基準の改定が必要になるが、さらなる症例の蓄積とその詳細な分子遺伝学的、臨床的研究が必要である。

(11)脂肪萎縮症

2016 年米国において多学会共同診療ガイドラインである The Diagnosis and Management of Lipodystrophic Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline が J Clin Endocrinol Metab 誌に発表された。海外のガイドラインとの整合性を考慮しながらもわが国の現状に即した診療ガイドラインの作成が必要である。

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、「バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針」の改定を行った。また、「甲状腺ホルモン不応症の遺伝子診断の手引き」、「インスリン受容体異常症の診断基準案および重症度分類案」を策定、公表した。

F．健康危険情報

該当なし

G．研究発表

1. 論文発表

1) Akamizu T: Thyroid Storm: A Japanese Perspective. Thyroid. 28(1):32-40, 2018

2) Ueda Y, Uraki S, Inaba H, Nakashima S, Ariyasu H, Iwakura H, Ota T, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Graves' Disease in Pediatric and Elderly Patients with 22q11.2 Deletion Syndrome. Intern Med. 56(10):1169-1173, 2017

3) Kajita S, Yamamoto T, Tsugawa N, Nakayama H, Kubota T, Michigami T, Ozono K. Serum calcitriol levels in a patient with X-linked hypophosphatemia complicated by autosomal dominant polycystic kidney disease. CEN Case Rep. 6(1):29-35.2017.

4) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara1 M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. Clinical Pediatric Endocrinology.26(3): 177-182.2017.

5) Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Changes in bone metabolic parameters following oral caocium

supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. Endocr J 64(6): 589-596, 2017

6) Watanabe R, Tai N, Hirano N, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Independent association of bone mineral density and trabecular bone score to vertebral fracture in male subjects with chronic obstructive pulmonary disease. Osteoporos Int 29(3):615-623,2018.

7) Watanabe R, Shiraki M, Saito M, Okazaki R, Inoue D. Restrictive pulmonary dysfunction is associated with vertebral fractures and bone loss in elderly postmenopausal women. Osteoporos Int 29(3): 625-633, 2018.

8) Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuoka A, Matsumoto M, Awano H, Iijima K, Cha PC, Satake W, Toda T, Ogawa W. Treatment of a case of severe insulin resistance as a result of a PIK3R1 mutation with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor. J Diabetes Investig. 2018 Feb 24. [Epub ahead of print]

9) Kondo M, Katsuya Tanabe K, Amo-Shiinoki K, Hatanaka M, Morii T, Takahashi H, Seino S, Yamada Y, Tanizawa Y Activation of GLP-1 receptor signaling alleviates cellular stresses and improves beta cell function in a mouse model of Wolfram syndrome. Submitted.

10) Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, Ebihara K, Noguchi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottschall PE, Nakao K. Neuronal cells derived from human induced pluripotent stem cells as a functional tool of melanocortin system. Neuropeptides. 65: 10-20, 2017.

11) Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Kim M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aizawa-Abe M, Ebihara K, Itoh N, Kawada T. The hepatokine FGF21 is crucial for peroxisome proliferator-activated receptor-α agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. J Biol Chem. 292: 9175-9190, 2017.

12) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田健太郎、児玉良太郎、手島靖夫、廣松雄治：喫煙とバセドウ病眼症の関連、日本体質医学会雑誌、80 (1)：13-21、2018.

13) 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症の発症機構から診断アルゴリズム、TRα異常まで. 最新医学 2017; 72:1418-23

14) 山内美香:原発性副甲状腺機能亢進症と骨代謝異常、整形・災害外科 60(13): 1571-1577. 2017

15) 山内美香、杉本利嗣：ビタミンDと代謝性疾患、Clinical Calcium 27(11): 1561-1569. 2017

16) 宗圓聰、酒井昭典、杉本利嗣、三浦雅一：ビタミンD欠乏性骨軟化症の病態、症状、および血清 25(OH)ビタミン D

測定の意義と測定タイミング、Clinical Calcium 27(10): 1464-1474. 2017
17) 野津雅和、山内美香、杉本利嗣:尿路結石＋高 Ca 血症、総合診療 27(8): 1065-1067. 2017
18) 山内美香、杉本利嗣:副甲状腺機能低下症の診断と治療、新薬と臨床 66(7): 953-957. 2017
19) 山内美香、杉本利嗣:原発性副甲状腺機能亢進症の病因と病態、Clinical Calcium 27(4): 507-514. 2017
20) 山内美香:副甲状腺ホルモン(PTH)、ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、26-7、メディカルビュー社、東京、2017
21) 山内美香:原発性副甲状腺機能亢進症ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-、赤水尚史編、91-3、メディカルビュー社、東京、2017
22) 杉本利嗣:原発性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢﨑義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
23) 杉本利嗣:二次性副甲状腺機能亢進症内科学第 11 版、矢﨑義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
24) 山内美香、杉本利嗣:くる病・骨軟化症、内科学第 11 版、矢﨑義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、201
25) 渡部玲子, 岡崎亮.糖代謝異常におけるビタミンD欠乏の関与. 内分泌・糖尿病・代謝内科 45(1):28-32,2017
26) 岡崎亮.ビタミン D 不足・欠乏. Clinical Calcium 27(11):1601-1608,2017
27) 岡崎亮.代謝 ビタミンD不足・欠乏の診断 血清 25(OH)D 測定の意義. 医学のあゆみ 263(13):1088-1092,2017
28) 岡崎亮. 25 水酸化ビタミン D 測定の意義. Modern Media 63(3):47-50,2017
29) 岡崎亮.ビタミンD作用不全の運動器障害. 整形・災害外科 60(13): 1593-1597, 2017
30) 渡部玲子, 田井宣之, 平野順子, 井上大輔, 岡崎亮. 糖尿病コントロールと骨密度および骨質との関連についての横断的・縦断的観察研究. 日本骨粗鬆症学会雑誌 3(3):313-314,2017
31) 椎木幾久子、田部勝也、谷澤幸生 Wolfram 症候群 月刊糖尿病、9(7) 36-44 2017
32) 田部勝也、松永仁恵、椎木幾久子、谷澤幸生 Wolfram 症候群の臨床像と遺伝的特徴 月刊糖尿病、9(8) 45-53 2017

2. 学会発表

1) Yamauchi M, Nawata K, Yamamoto M, Sugimoto T.: Role of bone mineral density and trabecular bone score in the identification of bone fragility in postmenopausal women with vitamin D deficiency/insufficiency. American Society for Bone and Mineral Research 2016 Annual Meeting. Denver, September 8-11, 2017
2) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Obesity contributes to low trabecular bone score (TBS) in type 2 diabetes.5th Meeting of the Asian Federation of

Osteoporosis Societies (AFOS). (Kuala Lumpur, Malaysia, 10/6-8/2017

3) Watanabe R, Tai N, Hirano J, Ban Y, Inoue D, Okazaki R. Cross-sectional evaluation of bone metabolism in male patients with type 2 diabetes. ASBMR 2017 Annual Meeting (Denver, Colorado, USA 9/8-11/2017)

4) K Ebihara, A Murakami, Y Kasuya, C Ebihara, M Isoda, S Ishibashi: Efficacy of leptin therapy in a patient with acquired generalized lipodystrophy whose etiology might be common for T-cell lymphoma 、ENDO2018、米国シカゴ、2018 年 3 月 17〜20 日

5) 上田陽子、古川安志、平田桂資、竹島健、山岡博之、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、西　理宏、古田浩人、赤水尚史：治療に苦慮した甲状腺クリーゼの一例. 第 27 回臨床内分泌代謝 Update. 神戸国際会議場. 2017 年 11 月 24〜25 日.

6) 赤水尚史：甲状腺臨床における最近の進歩と課題. 第 18 回日本内分泌学会近畿支部学術集会. 大阪市立大学医学部（大阪市). 2017 年 11 月 4 日.

7) 脇野　修、赤水尚史、佐藤哲郎、磯崎収、鈴木敦詞 、飯降直男、坪井久美子、手良向聡、金本巨哲、古川安志 、三宅吉博、南谷幹史、井口守丈：Minds に基づいた甲状腺クリーゼの診療ガイドラインの作成. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター (別府市). 2017 年 10 月 5〜7 日.

8) 西　理宏、山西一輝、上田陽子、河合伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島　健、山岡博之、太田敬之、石橋達也、松谷紀彦、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：前縦隔腫瘤と sIL-2R 高値を認め悪性リンパ腫が疑われたバセドウ病の 1 例. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター (別府市). 2017 年 10 月 5〜7 日.

9) 栗本千晶、太田敬之、舩橋友美、玉川えり、山岡博之、竹島　健、古川安志、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：スクリーニング心電図検査を契機に診断されたプランマー病の一例. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府国際コンベンションセンター (別府市). 2017 年 10 月 5〜7 日.

10) 古川安志、赤水尚史：甲状腺クリーゼ診療ガイドラインの樹立と多施設前向きレジストリー研究の実施. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20〜22 日.

11) 稲葉秀文、山岡博之、竹島　健、太田敬之、古川安志、土井麻子、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：変異 TSH 受容体ペプチドによるバセドウ病の高原特異的治療. 第 90 回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ (京都市). 2017 年 4 月 20〜22 日.

12) 稲垣優子、竹島　健、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、松野正平、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、宇都宮智子、西　理宏、赤水尚史：女性不妊症における甲状腺機能と自己免疫の妊娠経過

に及ぼす影響. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

13) 中島咲子、上田陽子、稲葉秀文、浦木進丞、河井伸太郎、太田敬之、松野正平、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：バセドウ病を合併した22q11.2欠失症候群の２例に関する考察. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

14) 竹島　健、有安宏之、山岡博之、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、岩倉　浩、西　理宏、古田浩人、赤水尚史：バセドウ病（GD）治療後に甲状腺機能低下症に陥り、両側涙腺・顎下腺腫脹を伴ったIgG4甲状腺炎疑いの１例. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

15) 山西一輝、西　理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、舩橋友美、浦木進丞、竹島　健、山岡博之、松谷紀彦、古川安志、太田敬之、石橋達也、松野正平、稲葉秀文、岩倉　浩、有安宏之、古田浩人、赤水尚史：甲状腺ホルモン値低下とともに胸線種・sIL-2R高値が改善したバセドウ病の一例. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

16) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣畠知直、井上　元、稲葉秀文、赤水尚史：妊娠後期まで治療を要した妊娠甲状腺機能亢進症の１例. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

17) 舩橋友美、山岡博之、竹島　健、太田敬之、古川安志、松野正平、有安宏之、岩倉　浩、古田浩人、西　理宏、赤水尚史：高トリグリセリド血症を伴うバセドウ病眼症における抗TSH受容体抗体測定法の検討. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

18) 南佐和子、太田菜美、井篦一彦、前田眞範、垣本信幸、上田美奈、熊谷　健、宮脇正和、稲葉秀文、赤水尚史：コントロール不良のBasedow病合併妊娠母体から出生した胎児甲状腺腫の一例. 第90回日本内分泌学会学術総会. ロームシアター、みやこめっせ（京都市）. 2017年4月20～22日.

19) 廣松雄治：バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺眼症）の診断基準と治療指針、第60回日本甲状腺学会学術集会、大分、2017年10月5-7日

20) 廣松雄治：甲状腺眼症の診療ガイドライン update、第90回日本内分泌学会学術総会、京都、2017年4月20-22日

21) 山田正信：甲状腺専門医の診る潜在性甲状腺機能低下症、第60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日

22) 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の進捗状況、第60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017年10月5日-7日

23) 堀口和彦、山田正信ら：Whole-exome sequencing study of thyrotropin-producing pituitary

adenomas、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

24) 高見澤哲也、山田正信ら：甲状腺ホルモン受容体によるTRHおよびTSHβ遺伝子プロモーターのT3非依存性転写活性化はTBL1Xにより増強される、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

25) 岡村孝志、山田正信ら：視床下部、下垂体、甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構の解明、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

26) 石井角保、山田正信ら：出産後甲状腺炎に引き続きバセドウ病を発症した一例、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

27) 吉岡誠之、山田正信ら：バセドウ病眼症に対するステロイドパルス療法後に部分的縮小を認めた脛骨前粘液水腫の１例、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

28) 錦戸彩加、山田正信ら：当院で経験した免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した６例の臨床的特徴、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

29) 佐藤哲郎、山田正信ら：視床下部 TRH 遺伝子転写調節における概日リズム制御核内受容体Rev-Erbαおよび RORαの役割に関する研究、第 60 回日本甲状腺学会学術集会、別府、2017 年 10 月 5 日-7 日

30) 佐藤哲郎、山田正信ら：転写共役因子異常と甲状腺疾患、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

31) 中島康代、山田正信ら：潜在性甲状腺機能低下症とメタボリック症候群、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

32) 松本俊一、山田正信ら：コアクチベーターSRC1による下垂体Tshb遺伝子発現制御機構の解析、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

33) 蓬臺優一、山田正信ら：Basedow 病に甲状腺ホルモン不応症を合併し、さらに TSH 産生腫瘍の合併も疑われ治療に難渋する１例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

34) 登丸琢也、山田正信ら：多発転移を伴う精巣原発絨毛癌による高 hCG 血症が原因と考えられた甲状腺機能亢進症の１例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

35) 吉岡誠之、山田正信ら：免疫チェックポイント阻害剤投与後に甲状腺機能異常を呈した５例、第 90 回日本内分泌学会学術集会、京都、2017 年 4 月 20 日-22 日

36) 杉本利嗣：シンポジウム テリパラチド、第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日

37) 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・欠乏による骨脆弱性と骨密度および trabecular bone score の関係. 第 19 回日本骨粗鬆症学会、大阪、2017 年 10 月 20～22 日

38) 山内美香：ビタミン D 不足・欠乏 Update、第 60 回日本甲状腺学会学術集会（別府）2017 年 10 月 6 日

39) 山内美香：シンポジウム：ビタミン D

欠乏に関するコンセンサスと残された課題；ビタミン D 欠乏からみた骨代謝異常の病態、第 35 回日本骨代謝学術集会（福岡）2017 年 7 月 28 日

40) 山本昌弘、守田美和、山内美香、杉本利嗣：2 型糖尿病患者では 25 水酸化ビタミン D 非充足状態に対する副甲状腺・カルシウム代謝障害が存在する．第 60 回日本糖尿病学会年次学術集会、名古屋、2017 年 5 月 18～20 日

41) 山内美香：教育講演 15 副甲状腺・骨代謝；FGF23 とリン代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 22 日

42) 山内美香：シンポジウム 5：カルシウム・骨代謝調節因子（の今昔）；骨細胞産生因子である sclerostin と骨代謝、第 90 回日本内分泌学会学術集会（京都）2017 年 4 月 20 日

43) 間宮悠、田井宣之、渡部玲子、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮．チロシンキナーゼ阻害薬による薬剤性副甲状腺機能亢進症の 1 例．第 27 回臨床内分泌 UPDATE （11/24-25, 2017、神戸）

44) 岡崎亮.内分泌診療における血中 25(OH) D 測定の意義．第 27 回臨床内分泌 UPDATE （11/24-25, 2017、神戸）

45) 岡崎亮.骨粗鬆症診療における血中 25 (OH) D 測定の意義．第 19 回日本骨粗鬆症学会（10/20-22, 2017、大阪）

46) 岡崎亮.ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ５骨粗鬆症の薬物療法 Update 活性型ビタミンD．第 19 回日本骨粗鬆症学会（10/20-22, 2017、大阪）

47) 岡崎亮．学会合同ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ7 ﾋﾞﾀﾐﾝD欠乏に関するｺﾝｾﾝｻｽと残された課題．骨ﾐﾈﾗﾙ代謝異常症以外の病態におけるﾋﾞﾀﾐﾝ D 欠乏の意義．第 35 回日本骨代謝学会学術総会（7/27-29,2017、福岡）

48) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮．２型糖尿病男性における骨代謝異常の横断的検討．第 35 回日本骨代謝学会学術総会（7/27-29,2017、福岡）

49) 岡崎亮．ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ 2 ｼﾞｪﾈﾗﾘｽﾄにも分かりやすい骨粗鬆症の基礎知識 骨粗鬆症の診断と治療薬の選択．第 30 回日本臨床整形外科学会学術集会（7/16-17, 2017、東京）

50) 岡崎亮．ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ 7「生活習慣病に伴う骨粗鬆症の病態」COPD の骨粗鬆症．第 37 回日本骨形態計測学会（6/22-24,2017、大阪）

51) 岡崎亮．ｼﾝﾎﾟｼﾞｳﾑ 6 〝生活習慣病の合併症「続発性骨粗鬆症」を改めて考える〟呼吸器疾患による酸化ストレスと骨粗鬆症．第 17 回日本抗加齢医学会総会(6/2-4, 2017、東京)

52) 渡部玲子、田井宣之、平野順子、伴良行、井上大輔、岡崎亮．長期喫煙男性において短期禁煙はスクレロスチン低下および PTH の上昇をもたらし、骨形成を回復させる．第 90 回日本内分泌学会学術総会（4/20-22/2017、京都）

53) 片桐秀樹,石垣泰，廣田勇士，門脇弘子，依藤亨,赤水尚史,小川渉．本邦におけるインスリン抵抗症の実態．第 27 回臨床内分泌代謝 Update，神戸,2017 年 11 月 25 日

54) 依藤亨，門脇弘子，廣田勇士,小川渉,片桐秀樹,石垣泰,赤水尚史.本邦における小児インスリン抵抗症の実態調査．第 59 回日本先天代謝異常学会学術集会，川越,2017 年 10 月 12 日

55) 田部勝也、谷澤幸生：Update7 糖尿病 Wolfram 症候群の臨床像と糖尿病、第 27 回臨床内分泌糖尿病 Update、神戸市、平成 29 年 11 月 24, 25 日

56) 海老原健、脂肪萎縮症～知っておくべき診断のポイント～、第 27 回臨床内分泌代謝 Update、神戸、平成 29 年 11 月 24、25 日

57) 海老原健、村上明子、粕谷夕香、高橋学、海老原千尋、倉科智行、岡田修和、安藤明彦、永島秀一、岡田健太、石橋俊：血管免疫芽球性 T 細胞性リンパ腫に併発した後天性全身性脂肪萎縮症の一例、第 38 日本肥満学会、大阪、平成 29 年 10 月 7、8 日

H．知的財産権の出願・登録状況

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