

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患政策研究事業)

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

平成 27 年度～29 年度 総合研究報告書

研究代表者 赤水尚史

平成 30 年 5 月

# 目次

## I. 序文

## II. 平成 27～29 年度総合研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

和歌山県立医科大学

赤水尚史… 5

## III. 平成 27～29 年度分担総合研究報告書

1. 甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成と多施設前向きレジストリー研究  
和歌山県立医科大学 古川安志、有安宏之、赤水尚史…30
2. 甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発  
愛媛大学 三宅吉博…38
3. 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  
久留米大学医学部医療センター 廣松雄治…41
4. 甲状腺ホルモン不応症の診断指針の作成  
群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科 山田正信…44
5. Siglec1 によるバセドウ病の再燃・再発予測  
東京医科歯科大学 橋本貢士…49
6. 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  
低カルシウム血症性疾患、低リン血症性くる病の検討  
大阪大学大学院医学系研究科小児科学 大藪恵一、窪田拓生…52
7. くる病・骨軟化症に関する検討  
徳島大学先端酵素学研究所 福本誠二…56
8. ビタミン D 不足・欠乏における骨折リスク上昇に関与する因子の検討および、潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討  
島根大学医学部 内科学講座内科学第一 山内美香、杉本利嗣…58
9. ビタミンD欠乏・不足症の判定指針  
帝京大学ちば総合医療センター 岡崎 亮…64
10. A 型インスリン受容体異常症およびその近縁疾患の治療実態調査と臨床病態解析  
神戸大学大学院医学研究科 小川 渉…72
11. インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究  
東北大学大学院医学系研究科 片桐秀樹…76
12. 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

山口大学大学院医学研究科	谷澤幸雄…81
13. 脂肪萎縮症に関する調査研究	
自治医科大学	海老原健…86

# 序 文

「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班」は、発足以来 30 年近くの歴史を持ち、ホルモン受容機構の異常に起因する難病の病態解明や、それらの疾患の診断および新たな治療開発のため、これまで多大な貢献を行ってきました。現在の研究班は、甲状腺、副甲状腺、糖尿病の 3 領域において、発症頻度が稀なため患者実態が把握できていない疾患や、診療指針が未確立な稀少疾患に関して、診断基準・治療指針の策定に取り組んでおり、この度、最終年度の成果のまとめをするに至りました。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）、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げてきました。平成 27 年から 29 年の 3 年間で、『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』、『甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』、『ビタミン D 不足・欠乏の判定指針』、『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、公表することができました。

ここに、平成 27 年度から平成 29 年度の 3 年間の研究報告書がまとまりました。この報告書が今後のホルモン受容機構異常症の病態理解の参考となり、それらの疾患に苦しむ患者の診断と治療の発展に貢献することを願っております。最後に、本事業をご支援して頂いている厚生労働省健康局疾病対策課の方々に深く御礼申し上げます。

平成 30 年 5 月

和歌山県立医科大学 内科学第一講座 赤水尚史

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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、(5)再燃・再発するバセドウ病、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）、(11) Wolfram 症候群、Wolfram 症候群関連疾患、(12)脂肪萎縮症を、調査研究課題として取り上げてきた。平成27年から29年の3年間で、『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』、『甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き』、『くる病・骨軟化症診断マニュアル』、『ビタミンD不足・欠乏の判定指針』、『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、策定し公表した。診断基準・治療指針が未策定の課題においても、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きた。

研究分担者

1. 海老原健

自治医科大学 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. 橋本貢士

東京医科歯科大学 寄附講座准教授

9. 廣松雄治

久留米大学医学部医療センター 教授

10. 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

11. 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

12. 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、(5)再燃・再発するバセドウ病について、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) 再燃・再発するバセドウ病
- 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

甲状腺クリーゼの予後改善を目的に、診断と治療を包括しアルゴリズム化した『甲状腺中毒性クリーゼの診療ガイドライン』を策定した。英文誌にて公表の後に日本語版を刊行し、さらに簡易版を学会ホームページにて公表した。本ガイドラインは本邦の関連学会のみならず米国甲状腺学会、欧

州甲状腺学会からも公式に承認を得た。また、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出のために、多施設前向きレジストリ研究を行っている。

#### (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% と致命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は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。多くは甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、TSH 不適切分泌症候群 (SITSH) を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。『甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き』を作成して、日本甲状腺学会のホームページ上に公表した。

#### (5) 再発・再燃するバセドウ病

白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再発 (再燃) 予測に有用であること

を検証したところ、感度 78.2%、特異度 73.0% と、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

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。

#### (7) くる病・骨軟化症

「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を論文として発表し、日本内分泌学会、日本骨代謝学会ホームページ上で公開した。

#### (8) 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。潜在性副甲状腺機能低下では、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、治療介入を要さないことが判った。

#### (9) ビタミン D 欠乏・不足症

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。25(OH)D 30ng/mL 未満をビタミン D 不足、25(OH)D 20ng/mL 未満をビタミン D 欠乏とする「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定した。ビタミン D 補充療法の対象者を抽出する目的で、ビタミン D 不足かつ骨折リスクが高まっている症例の抽出方法について検討を行ったところ、25(OH)D に加えて、

骨形成マーカー、骨密度、および sclerostin の測定が治療対象の抽出に有用であることが判った。

(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）

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常による A型とインスリン受容体抗体による B型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型（非 A 非 B 型）も存在する。これらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成のために、成人及び小児を対象に全国規模の調査を行い、本症の診療実態が明らかとした。調査で得た知見を基に、新たな疾患分類、診断基準、重症度分類案を作成した。

(11) 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。

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。

(12) 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

本研究班で策定した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」は、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

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については、必ずしも治療介入を要さないと考えられた。

#### (8) ビタミン D 欠乏・不足症

『ビタミン D 不足・欠乏の判定指針』を策定したが、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。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る。

#### (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

Wolfram 症候群は、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させることができた。治療指針が完成したものは、それを利用した前向き研究を行っていく必要がある。未だ診断・治療指針が未策定の疾患については、臨床実態調査・情報収集を進めていく必要がある。

### F. 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. Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:566–575.
4. 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.
5. Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 26(3):177–182. 2017
6. 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):1–6, 2017
7. 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):1–5, 2017
8. 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
9. Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. *Endocr J* 64(6): 589–596, 2017
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- $\alpha$  agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem*. 292: 9175-9190, 2017.
  12. 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 TRB Mutation. *Intern Med*. 55(22):3295-3299, 2016
  13. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 7:120, 2016
  14. 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(7):992-1001, 2016
  15. 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*. 160004, 2016
  16. 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(6):729-38, 2016
  17. 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(7):1037-47, 2016
  18. 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(6):912-8, 2016
19. 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
  20. Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology*. 157:692-704, 2016
  21. Takahashi Y, Takahashi E, Hiromatsu Y, Kakizaki H. Immunoglobulin G4-positive staining of orbital lesions in thyroid eye disease: Report of two cases. *Mod Rheumatol*. 2016 May 4:1-4. 2016
  22. Hashimoto K, Tagami T, Yamakage H, Muranaka K, Tanaka M, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Ogawa Y, Satoh-Asahara N. Serum free thyroxine levels are associated with the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. *Endocr J*. 63:221-229, 2016
  23. 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 (2) :83-106, 2016.
  24. Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypo-phosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr*. 175(3):433-437. 2016
  25. Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review). *Int J COPD* 11:637-648, 2016
  26. Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Review). *J Bone Metab* 23(3): 111-120, 2016
  27. Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. 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(2): 114-122, 2016.
28. 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 $\gamma$  mutant rats. *Diabetes*. 65: 2954-2965, 2016.
  29. 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.
  30. Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext*. 2015 [Internet].
  31. Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J*. 62: 953-963, 2015
  32. Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J*. 62: 725-731, 2015
  33. Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J*. 62:711-717, 2015
  34. Eguch H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:835979. Epub 2015 Jun 28.
  35. Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:634234. Epub 2015 Jul 12.
  36. Endo I, Fukumoto S, Ozono K, (他6名), Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphataemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*, 62(8): 811-816, 2015
  37. Tamura M, (他7名), Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin

- D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One*, 10(7): e0131157, 2015
38. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab* 33(5): 467–473, 2015
39. Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 62(8): 665–671, 2015
40. Ko JM, (他 7 名), Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A*. 167A(5): 1033–1038, 2015
41. Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab*, 33(3): 342–354, 2015
42. Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J Bone Miner Metab* 33(3): 392–400. 2015
43. 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.
44. 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
45. 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(9) :723-728、2017.
46. 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、TR $\alpha$  異常まで. *最新医学* 2017;

- 72:1418-23.
47. 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
  48. 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
  49. 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
  50. 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
  51. 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
  52. 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
  53. 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
  54. 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
  55. 杉本利嗣:原発性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
  56. 杉本利嗣:二次性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
  57. 山内美香、杉本利嗣:くる病・骨軟化症、内科学第11版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
  58. 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
  59. 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
  60. 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, 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. ビタミンD不足・欠乏の判定指針. 日本内分泌学会雑誌 93(Suppl.):1-10, 2017
  61. 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
  62. 岡崎 亮. 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
  63. 岡崎 亮. ビタミンD不足・欠乏. Clinical Calcium 27(11):1601-1608, 2017
  64. 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
  65. 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(2):10-15、2016.
  66. 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症.

- 最新医学 2016; 71: 1920-4.
67. 岡崎 亮. ビタミンD不足・欠乏症の臨床的意義と治療. *Clinical Calcium* 26(2):251-258, 2016
  68. 田部勝也、谷澤幸生 少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析 *Diabetes Frontier* 27(3): 466-471. 2016.
  69. 石井角保. 指定難病となった甲状腺ホルモン不応症. *日本甲状腺学会雑誌* 2015; 6: 104-8.
  70. 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良: 活性型ビタミンD製剤過剰投与による高Ca血症を認めた1例、*救急医学*、39 (9) : 1131-1135、2015
  71. 岡崎 亮. その他の続発性骨粗鬆症の薬物療法 . *日本臨床* 73(10):1740-1745, 2015
  72. 福本 誠二, 大藪 恵一, 道上 敏美, 皆川 真規, 岡崎 亮, 杉本 利嗣, 竹内 靖博, 松本 俊夫, 一般社団法人日本内分泌学会, 日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. *くる病・骨軟化症の診断マニュアル*. *日本内分泌学会雑誌* 91(Suppl.):1-11, 2015
2. 学会発表
    - 1) 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、Chicago、17-20 March 2018
    - 2) Yuji Hiromatsu, et al : A New bioassay for thyroid-stimulating antibodies (aequorin TSAb) in Graves' ophthalmopathy storm. The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017
    - 3) 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
    - 4) 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
    - 5) 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
    - 6) 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
    - 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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)
- 11) 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)
- 12) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel (Alexandria Egypt). November 30-December 2, 2016
- 13) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel (Alexandria Egypt). November 30-December 2, 2016
- 14) 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 (Boston, USA). April 1-4, 2016
- 15) Fukumoto S: Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases. 8th International Conference on Osteoporosis and Bone Research Chongqing, 20161021
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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)
  - 19) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP) 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)
  - 20) Okazaki R. 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、7/20/16) .
  - 21) 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.
  - 22) Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
  - 23) Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metabolism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
  - 24) Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
  - 25) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of

- the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 26) Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 27) Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
- 28) Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
- 29) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Milan, Italy, March 27, 2015
- 30) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai N, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Trabecular Bone Score (TBS) is associated with pulmonary function and severe vertebral fractures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA10/9-12, 2015)
- 31) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Masaki H, Yamakawa H, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (1CTP) is a prognostic factor in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA10/9-12, 2015)
- 32) 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, 2015
- 33) 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.
- 34) 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.
- 35) 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.
- 36) 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：前縦隔腫瘍と 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.
- 37) 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.
- 38) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.
- 41) 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.
- 42) 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.
- 43) 山西一輝、西 理宏、中島咲子、山本怜佳、上田陽子、河井伸太郎、船橋友美、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.
- 44) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣島知直、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.
- 45) 船橋友美、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.
- 46) 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、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.
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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 TSH  $\beta$  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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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-Erb $\alpha$  および ROR $\alpha$  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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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）
- 72) 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）
- 73) 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）
- 74) 岡崎亮。シンポジウム 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）
- 75) 岡崎亮。学会合同シンポジウム 7 ビタミン 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ビタミン 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）
- 76) 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）
- 77) 岡崎亮。シンポジウム 2 シェネ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 7.16（日）-17（月祝）第 30 回日本臨床整形外科学会学術集会（7/16-17, 2017、東京）
- 78) 岡崎亮。シンポジウム 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）
- 79) 岡崎亮。シンポジウム 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）
- 80) 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タチン低下および 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）
- 81) 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
- 82) 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
- 83) 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、2017年11月24、25日
- 84) 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、2017年11月24、25日
- 85) 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、2017年10月7、8日
- 86) 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.
- 87) 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.
- 88) 廣松雄治: 日本甲状腺学会 三宅賞受賞講演 バセドウ病眼症～研究の歩みと展望～、第 59 回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3-5日
- 89) 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
- 90) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治: 甲状腺眼症と喫煙の関連、第 66 回日本体質医学会総会、和歌山、2016年9月3-4日
- 91) 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日-5日
- 92) 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日-5日
- 93) 岡村孝志、山田正信ら: TSH $\beta$  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日-5日
- 94) 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日-5日
- 95) 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日-5日
- 96) 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日-5日

- 97) 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 日-5 日
- 98) 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 日-5 日
- 99) 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 日-5 日
- 100) 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 日-5 日
- 101) 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 日-5 日
- 102) 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 日-23 日
- 103) 松本俊一、山田正信ら：核内受容体コリプレッサー 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 日-23 日
- 104) 岡村孝志、山田正信ら：TSH  $\beta$  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 日-23 日
- 105) 渋沢信行、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 日-23 日
- 106) 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 日-23 日
- 107) 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
- 108) 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
- 109) 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 測定的重要性 第 34 回 小児代謝性骨疾患研究会（特別講演）大阪：16. 12. 3.
- 110) 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)
- 111) 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)
- 112) 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)
- 113) 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)
- 114) 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)
- 115) 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膵  $\beta$  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、2016年5月19-21日
- 116) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wfs 1 欠損による  $\beta$  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、2016年7月23日、24日
- 117) 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、2016年5月19日～21日
- 118) 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史: 妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015年11月5-7日
- 119) 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史: ニボルマブ (抗 PD-1 抗体) により甲状腺機能異常を呈した一例. 第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015年11月5-7日
- 120) 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史: 糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例. 第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、2015年10月17日.
- 121) 岡村孝志、山田正信ら: NR4A1 を介する TSH  $\beta$  遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日
- 122) 松本俊一、山田正信ら: 下垂体細胞株を用いた下垂体 Tshb 遺伝子における概日リズム発現制御の解明、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015年4月23-25日

- 123) 渋沢信行、山田正信ら：腓島 FGF21 遺伝子発現における甲状腺ホルモンの作用に関する検討、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23-25 日
- 124) 山田正信、臨床重要課題：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班の進捗状況～新たな指定難病に認定～、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 125) 岡村孝志、山田正信ら：NR4A1 を介する新たな甲状腺ホルモンによる TSH $\beta$  遺伝子の制御機構の発見、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 126) 渋沢信行、山田正信ら：TRH と甲状腺ホルモンの腓島遺伝子発現への作用、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 127) 登丸琢也、山田正信ら：ランゲルハンス組織球症の浸潤によるびまん性甲状腺腫の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 128) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス胎児由来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 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 129) 石井角保、山田正信ら：甲状腺ホルモン不応症診断アルゴリズム検証のためのアンケート：TSH 産生腫瘍と鑑別が可能か？、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 130) 小澤厚志、山田正信ら：縦隔リンパ腫治療後に発症したびまん性硬化性乳頭癌の一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 131) 佐藤哲郎、山田正信ら：THRAP3 は核内受容体による転写に共役した precursor mRNA 選択的スプライシングを調節する、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 132) 錦戸彩加、山田正信ら：白血球減少によりチアマゾール休薬後、アイソトープ治療目的で紹介時に甲状腺クリーゼと診断された一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 133) 本庄純一郎、山田正信ら：アイソトープ治療後にチアマゾール(MMI)を再開し無顆粒球症を発症したバセドウ病の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 134) 堀口和彦、山田正信ら：TSH 産生下垂体腫瘍における GPR101 遺伝子変異・発現解析、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 135) 岡田秀一、山田正信、2 型糖尿病の経過中に甲状腺機能亢進症を合併するも異なる臨床経過を辿った二症例に基づく臨床的考察、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 136) 橋本貢士：脂質異常症における甲状腺ホルモンの役割—その基礎と臨床— 第 4 回 埼玉県東部地区 サイロイドカンファレンス(埼玉)、2015

年 5 月 29 日

- 137) 大藪恵一 ビタミン D の作用と臨床的課題—過去から未来へ— 第 118 回 日本小児科学会学術集会 大阪：15. 04. 17-18.
- 138) 大藪恵一 くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成 第 88 回 日本内分泌学会学術総会 東京：15. 04. 23-25.
- 139) 大藪恵一 骨系統疾患の新たな成因と治療 第 88 回 日本内分泌学会学術総会. 東京：15. 04. 23-25.
- 140) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミン D と骨ミネラル代謝 Update、第 25 回臨床内分泌代謝 Update、東京、2015 年 11 月 27 日
- 141) 山内 美香, 名和田 清子, 田中賢一郎, 小川典子, 山本昌弘, 杉本利嗣：閉経後女性における Fibroblast Growth Factor23 (FGF23) と骨粗鬆症性骨折の関係についての検討、第 17 回日本骨粗鬆症学会、広島、2015 年 9 月 18 日
- 142) 山内 美香, 山本 昌弘, 野津 雅和, 名和田 清子, 杉本 利嗣:閉経後健常女性における Ca・P 代謝と可溶性  $\alpha$ -Klotho の関係の検討、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23 日
- 143) 岡崎亮 日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインの試案 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 (7/23-25, 2015 東京)
- 144) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔 冠動脈カテーテル施行患者においてベースラインの骨代謝マーカーは生命予後の予測因子となる：CHIBA(Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 (7/23-25, 2015 東京)
- 145) 岡崎亮 糖尿病関連骨粗鬆症の管理と治療 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/21-24, 2015 下関)
- 146) 井上大輔、渡部玲子、清水祐一郎、福本誠二、天木幹博、中村文隆、田井宣之、平野順子、岡崎亮 血中 FGF23 濃度は腎機能正常男性において心肥大、心機能低下、骨代謝と関連する 第 88 回日本内分泌学会学術総会 (4/23-25, 2015 東京)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特許出願 発明の名称「バセドウ病の検査方法、バセドウ病の予防または治療薬のスクリーニング方法、およびバセドウ病検査用キット」特願 2010-266865、公開番号 2012-115195. 出願日 2010/11/30 公開日 2012/6/21 発明者 橋本貢士

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

甲状腺クリーゼ診療ガイドライン作成と多施設前向きレジストリ研究

研究分担者 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：甲状腺クリーゼの予後改善を目的として、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策定した。英文誌にて公表の後に日本語版を刊行し、さらに簡易版を学会ホームページにて公表した。本ガイドラインは本邦の関連学会のみならず米国甲状腺学会、欧州甲状腺学会からも公式に承認を得た。また、甲状腺クリーゼの各種要因と予後に関するさらなるエビデンス創出のために、多施設前向きレジストリ研究を計画し開始した。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは放置すれば生命の危機に瀕するような切迫した状況下であり、早期診断と緊急治療が必要とされる。本研究班が行った全国疫学調査の解析から国際的に最高の医療水準を有する日本においても死亡率は10%を越えており、また、治療の実態が教科書的な治療法と必ずしも一致していない場合があることが認められた。このような状況を鑑み、本症の予後改善のためには臨床現場ですぐに活用できるようなわかりやすい診療ガイドラインの確立が必須と考えられた。

診断に関しては、我々はすでに『甲状腺クリーゼの診断基準（第2版）』を作成し学会ホームページ等で公表した。本症の予後改善のための次のステップとして、我々は実地診療においてすぐに活用できる診断と治療を包括した診療ガイドラインを作成することとした。また、本症の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研究を行うこととした。

B. 研究方法

本研究は日本内分泌学会(企画部会における臨床重要課題)および日本甲状腺学会(臨床重要課題)との共同で行った

全国疫学調査の解析結果および海外を含む最新の知見をもとにして、研究協力者と議論を重ねることにより以下のような基本方針に沿って甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することとした。

①診断と治療を包括

②疾患の緊急性と多様性を考慮してアルゴリズム化

③重症度や病態の視点を導入

④実地診療に役立つような詳細で具体的な内容

⑤全国疫学調査や文献例などのエビデンスを包含

⑥諸外国の診療内容を参考に国際化

⑦最新の医療技術や医薬品の導入も考慮

また、本ガイドラインでは、米国内科医師会が作成したガイドライン・グレーディング・システムを用いて、推奨の強さとエビデンスの質を評価した。

多施設前向きレジストリ研究に関しては、疫学班とも議論し以下のように研究計画を立案した。データ管理システムとして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 を利用することとした。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た。登録内容は以前に我々が行った全国疫学調査との整合性も加味して、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、転帰等の既存情報を収集することとした。

統計解析の手法として、多変量ロジスティック回帰分析を用い、補正オッズ比を算出する予定である。

#### (倫理面への配慮)

多施設前向きレジストリ研究については、疫学研究に関する倫理指針に従って研究を開始した。中核施設である本学および愛媛大学において倫理委員会の承認を得た。

### C. 研究結果

甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成し、まずは英文誌にて公表した。その後、2つの章からなる日本語版診療ガイドラインを刊行した。第1章には本研究の端緒となった「診断基準と全国疫学調査」について記載した。次いで、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。ICU入室基準や予後評価、また診療全体を包括化したアルゴリズムを示した。また、

忙しい日常臨床の現場で本ガイドラインを迅速に活用できるよう簡易版も作成し学会ホームページに掲載した。

本ガイドラインについては日本内分泌学会、日本甲状腺学会だけでなく欧州甲状腺学会、米国甲状腺学会からも公式の承認を得た。

多施設前向きレジストリ研究に関しては、前述の方法で研究を開始し、現在データを蓄積中である。

### D. 考察

一般に診療ガイドラインの50%は5年後には「時代遅れ」になるとされている。現時点で最適と考えられる診療ガイドラインを策定したが、今後はその有効性を検証するとともに、レジストリ研究の解析結果や最新の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っていく必要があると考えられた。

### E. 結論

甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを策定した。今後はレジストリ研究から得られたエビデンスを基に、本ガイドラインをより優れたものに改訂する方針である。

### F. 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) 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 TRB Mutation. *Intern Med.* 55(22):3295–3299, 2016
  - 4) Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T: Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 7:120, 2016
  - 5) 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(7):992–1001, 2016
  - 6) 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.* 160004, 2016
  - 7) 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(6):729–38, 2016
  - 8) 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(7):1037–47, 2016
  - 9) 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(6):912–8, 2016
  - 10) 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
- 11) Koyama H, Iwakura H, Dote K, Bando M, Hosoda H, Ariyasu H, Kusakabe T, Son C, Hosoda K, Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Comprehensive Profiling of GPCR Expression in Ghrelin-producing Cells. *Endocrinology.* 157:692-704, 2016
  - 12) Ariyasu H, Akamizu T: Physiological significance of ghrelin revealed by studies using genetically engineered mouse models with modifications in the ghrelin system. *Endocr J.* 62: 953-963, 2015
  - 13) Takeshima K, Inaba H, Ariyasu H, Furukawa Y, Doi A, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: Clinicopathological features of Riedel's thyroiditis associated with IgG4-related disease in Japan. *Endocr J.* 62: 725-731, 2015
  - 14) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Distribution of serum immunoglobulin G4 levels in Hashimoto's thyroiditis and clinical features of Hashimoto's thyroiditis with elevated serum immunoglobulin G4 levels. *Endocr J.* 62:711-717, 2015
  - 15) Akamizu T: Postpartum Thyroiditis. *Endotext.* 2015 [Internet].
  - 16) 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
2. 学会発表
    - 1) Akamizu T: Guidelines for management of Thyroid storm. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel (Alexandria Egypt). November 30-December 2, 2016
    - 2) Akamizu T: Novel approach to adverse effect of anti-thyroid drugs. EAEDA-ENDO SUMMIT 2016. Hilton Green Plaza Hotel (Alexandria Egypt). November 30-December 2, 2016
    - 3) 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 (Boston, USA). April 1-4, 2016
    - 4) Furuta H, Matsuno S, Miyawaki M, Doi A, Uraki S, Ariyasu H, Kawashima H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Clinical Characteristics of Japanese Children with MODY 2 Detected by a Urine Glucose Screening at Schools. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
    - 5) Kurisu S, Ogawa K, Sasaki H, Tanaka

- H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjio K, Akamizu T: Polyneuropathy or neuropathic pain did not increase at Pre-diabetic stage in Japanese population. 7th AASD Scientific Meeting and Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Society of Endocrinology, Metaboism and Reproduction. Hong Kong Convention and Exhibition Centre (Hong Kong). November 21-22, 2015
- 6) Akamizu T: IgG4 related disease in the Endocrine field. Annual Autumn Meeting of Korean Endocrine Society. Lotte Hotel Busan, Korea. October 29-31, 2015
- 7) Takeshima K, Ariyasu H, Inaba H, Inagaki Y, Yamaoka H, Furukawa Y, Doi A, Furuta H, Nishi M, Akamizu T: Clinical Features of Hashimoto's Thyroiditis with Elevated Serum Immunoglobulin G4 Levels in Japan. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 8) Ariyasu H, Takeshima K, Furukawa Y, Furuta H, Nishi M, Hirokawa M, Yoshida A, Imai R, Akamizu T: An Analysis of 10 Japanese Patients with Riedel's Thyroiditis Associated with IgG4-Related Disease. 15th International Thyroid Congress and 85th Annual Meeting of the ATA. Walt Disney World Swan and Dolphin Resort (Lake Buena Vista, USA). October 18-23, 2015
- 9) Sasaki H, Kurisu S, Ogawa K, Tanaka H, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Atrophy of both extensor digitorum brevis muscle may be a useful sign for diagnosis of diabetic symmetric polyneuropathy in Japanese diabetic men. 51st EASD (European Association for the Study of Diabetes) Annual Meeting. Meetagain Konferens (Stockholm, Sweden). September 14-18, 2015
- 10) Kurisu S, Sasaki H, Ogawa K, Tanaka H, Yamaneki M, Nakanishi I, Furuta H, Nishi M, Nanjo K, Akamizu T: Prevalence and Risk Factors of Polyneuropathy and Neuropathic Pain in Japanese Pre-diabetic and Diabetic Population, 75th Scientific Sessions of ADA (American Diabetic Association). Boston Convention and Exhibition Center (Boston, USA). June 5-9, 2015
- 11) 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.
- 12) 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.

- 13) 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.
- 14) 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:前縦隔腫瘍と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.
- 15) 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シマー病の一例. 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) 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。
- 22) 南野寛人、益田美紀、伊藤沙耶、岩橋彩、廣島知直、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。
- 23) 船橋友美、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。
- 24) 南佐和子、太田菜美、井篁一彦、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。
- 25) 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。
- 26) 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。
- 27) 太田敬之、西 理宏、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：妊娠中期に甲状腺中毒症を呈した Mirror 症候群の一例。第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 28) 山岡博之、西 理宏、国本佳代、太田敬之、古川安志、石橋達也、松谷紀彦、松野正平、稲葉秀文、有安宏之、川嶋弘道、古田浩人、赤水尚史：ニボルマブ(抗 PD-1 抗体)により甲状腺機能異常を呈した一例。第 58 回日本甲状腺学会学術集会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 29) 若崎久生、玉置真也、松本 幸、宮田佳穂里、山本昇平、三長敬昌、山岡博之、西 理宏、赤水尚史：糖尿病と拡張型心筋症を合併した甲状腺ホルモン不応症の一例。第 16 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、奈良、2015 年 10 月 17 日。
- G. 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

#### 研究協力者

佐藤哲郎(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)

磯崎収(東京女子医科大学高血圧・内分泌内科)

鈴木敦詞(藤田保健衛生大学医学部内分泌代謝内科学)

脇野修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)

坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病代謝内分泌センター)

大谷 肇(香里ヶ丘大谷ハートクリニック)

手良向聡(京都府立医科大学生物統計学)

飯降直男(高島平総合病院 内科)

金本巨哲(大阪市立総合医療センター内分泌内科)

古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座)

有安宏之(和歌山県立医科大学内科学第一講座)

井口守丈(京都医療センター 循環器内科)

南谷幹史(帝京大学ちば総合医療センター小児科)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

甲状腺クリーゼ疾病登録システム開発

研究分担者 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

研究要旨:我が国においては、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す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する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

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）を確定した。REDCap 上に登録内容を打ち込んだ。動作確認を徹底した。登録マニュアルを作成した。

疾病登録の目的を明確にすべきである。本疾病登録では、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

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（致死率 10%以上）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す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する。今年度は、REDCap による疾病登録システムを開発した。

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単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た。

赤水研究班(和歌山医科大学医学部内科学第一講座)において登録可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・予防医学講座にパスワード付き電子メール添付エクセルファイルで送られる。

愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学講座では、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 から送ら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。

患者を登録の際、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回目の登録では患者基本情報及び予後に関する情報を回答・入力し、2回目の登録では予後に関する情報のみ回答・入力する。

(倫理面への配慮)

インフォームド・コンセントの手続きを簡

略化する。

患者情報を提供する登録医療機関では次の4つの手続きを行う。

(1) 登録医療機関の長が、患者情報の提供に必要な体制および規定を整備している

(2) 登録医師が患者情報の提供に関する記録を作成し、3年間保管する

(3) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

(4) 患者情報が匿名化されている(対応表が適切に管理されている)

愛媛大学が行うべき手続きは、次の4つである。

(5) 登録医療機関が講じた(1)～(4)の措置を確認して記録に残す

(6) 登録医療機関の名称、住所、長の氏名も記載する

(7) 研究が終了した日から5年間、記録を保管する

(8) 研究の内容を対象患者に通知あるいは公開する

尚、(5)および(6)の手続きは、登録医療機関で(1)および(2)の手続きに用いた書類のコピーを愛媛大学に送付してもらうことで対応する。

ここで平成29年6月の「試料・情報の提供に関する記録の作成・保管等について」

([http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914\\_01.pdf](http://www.lifescience.mext.go.jp/files/pdf/n1914_01.pdf))を考慮する。提供元から愛媛大学の REDCap に登録された情報及び本研究計画書を参照することで、提供元が情報の提供に関する記録を作成する際の内容をすべて把握できる。つまり、提供元の機関が提供先である愛媛大学に問い合わせをすればいつでも記録を確認できる体制が構築されることとなる。提供先の愛媛大学が当該記録を保管しており、提供元の機関の記録作成・保管の義務を代行可能となる。提供元

の機関はこれに基づいて、本来行うべき記録作成と保管を愛媛大学に代行させることができる。

愛媛大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会、および、和歌山県立医科大学の倫理審査委員会の承認を得ている。

#### C. 研究結果

赤水班甲状腺グループの医師主導で登録内容を確定した。

REDCap 上に登録内容を打ち込んだ。動作確認を徹底した。

登録マニュアルを作成した。

#### D. 考察

様々な難病において、疾病登録の実施が推奨されている。疾病登録を行う目的をしっかりと考える必要がある。

甲状腺クリーゼでは、予後に影響する要因を解析することが第一の目的である。故に、相当多くの臨床情報を収集する。

登録情報が多くなると、登録医師の負担が増える。登録が開始された後、実行可能性について、注意深く観察する必要がある。

今後、データの収集状況をみながら、適宜、予後要因に関するエビデンスを創出する。

#### E. 結論

REDCap を活用した甲状腺クリーゼの疾病登録システムを開発した。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### 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

(研究協力者)

木村映善 (愛媛大学大学院医学系研究科医療情報学 准教授)

田中景子 (愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学 特任講師)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

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

研究分担者 廣松雄治 久留米大学医療センター 病院長（教授）

研究要旨：

- 1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会の臨床重要課題「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。さらに「甲状腺眼症診療の手引き」をまとめている。
- 2) ステロイド・パルス療法の有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を継続した。
- 3) 国内で開発中の新しい TSAb 法が眼症のバイオマーカーとして有用であることを論文に準備中である。
- 4) パルス療法に伴う肝障害のリスク因子について英文誌に報告した。
- 5) 喫煙と眼症の関連について特に MRI 所見との関連性を明らかにし、論文に公表した。

A. 研究目的

1. 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針」の改訂とその周知
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究
3. 眼症のバイオマーカーの開発
4. 眼症の発症、増悪、予後に関連する因子の解析

的意義について検討する。

4. パルス療法に伴う肝障害について検討する。
5. 喫煙と眼症との関係について検討する。
6. 眼症の予後因子について検討する。  
(倫理面への配慮)

連結可能匿名下のもとに前向き研究を行っており、個人情報漏れる心配はない。

本学の倫理委員会の承認後、文書による説明・同意を得て行っている。

B. 研究方法

1. 年に3回の委員会やアンケート調査、甲状腺学会や内分泌学会での教育講演や学術雑誌などでの周知およびパブリックコメントを経て、改訂版の公開を図る。
2. ステロイド・パルス療法有効性と安全性に関する多施設共同前向き研究を推進する。
3. 新しく開発された TSAb やその他のバイオマーカーについて、これらの臨床

C. 研究結果

1. 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>)。さらに「甲状腺眼症診療の手引き」を刊行予定である（現在、第3校正中）。

2. ステロイド・パルス療法の有用性に関する多施設共同研究:現在6施設で継続している。
3. イクオリン発光を用いた新しい 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、現在、論文にまとめている。
4. パルス療法に伴う肝障害について検討した。9%に ALT>100、35%に 40<ALT<100 の肝障害を認めた。ウイルス肝炎の既往、ステロイドの投与量、BMI がリスク要因であることを英文誌に報告した。
5. 喫煙と MRI で評価した眼症の重症との関連性について検討し、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。
6. パルス治療後に追加治療が必要であった症例を対象に、予後の予測因子について解析した。治療前では CAS と MRI で計測した後眼窩面積、パルス療法1か月後では 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。現在、論文にまとめている。

#### D. 考察

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。MRI を組み込んだ指針は世界で最初であり、今回の改訂ではさらに利便性の向上を図った。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。

眼症のバイオマーカーとして国内で新たに開発された TSAb 測定法はバセドウ病眼症のついて有用性が高い。英文誌を通じ

て世界に発信予定である。

喫煙は眼症の重症度と関連するリスク因子であることを再確認した。

パルス療法に伴う肝障害のリスク因子やパルス療法難治例のリスク因子について明らかにした。

#### E. 結論

「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針 2018」をまとめた。眼症の前向き研究を継続し、今後はエビデンスに基づく指針の改訂に取り組む予定である。

新しい TSAb 測定法は眼症の有用なバイオマーカーとして期待される。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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(9) :723-728、2017.
- 3) Takahashi Y, Takahashi E, Hiromatsu Y, Kakizaki H. Immunoglobulin G4-positive staining of orbital lesions in thyroid eye disease: Report of two cases. Mod Rheumatol. 2016 May 4:1-4. 2016
- 4) 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(2) :10-15、2016.

- 5) Eguch H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasaoka M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y. Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:835979. Epub 2015 Jun 28.
- 6) Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H. Graves' Orbitopathy. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:634234. Epub 2015 Jul 12.
- bioassay for thyroid-stimulating antibodies (aequorin TSAb) in Graves' ophthalmopathy. 15th International Thyroid Congress Lake Buena Vista, Florida. October 18-23, 2015
- G. 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

## 2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 廣松雄治:日本甲状腺学会 三宅賞受賞講演 バセドウ病眼症～研究の歩みと展望～、第59回日本甲状腺学会学術集会、東京、2016年11月3-5日
- 4) 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
- 5) 江口洋幸、中村由育、谷淳一、山田研太郎、廣松雄治:甲状腺眼症と喫煙の関連、第66回日本体質医学会総会、和歌山、2016年9月3-4日
- 6) Yuji Hiromatsu, et al : A New

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診療指針の作成

研究分担者 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

研究要旨：甲状腺ホルモン不応症は甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している症候群である。多くは甲状腺ホルモン受容体(TR)  $\beta$  遺伝子のミスセンス変異が原因であるが、TSH 不適切分泌症候群(SITSH)を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療のために診断基準の作成が必要である。これまでに、甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

#### A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone) は、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性が減弱している常染色体性優性遺伝形式の家族性症候群である。不応症家系の約 85% に甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  遺伝子変異が認められることから、甲状腺ホルモン不応症は TR  $\beta$  の異常症と同義と考えられるようになっている。甲状腺機能亢進症状から低下症状まで様々な症状を呈するが根本的な治療法は確立されていない。甲状腺ホルモン高値にもかかわらず TSH が抑制されない TSH 不適切分泌症候群 (SITSH) を呈するため、バセドウ病などと誤診され不適切な治療が行われることがあり、正確な診断、治療の指針の作成が必要である。

#### B. 研究方法

日本内分泌学会及び日本甲状腺学会の会員から 15 名の委員を選び、診療指針作成委員会（委員長山田正信）を立ち上げた。内分泌学会及び甲状腺学会の折に委員会を開催すると共に、委員間の意見調整、討議は電子メールで行っている。

TR  $\beta$  遺伝子検査は、書面を用いた十分なインフォームドコンセントのうえで末梢血からゲノム DNA を抽出して行う。

（倫理面への配慮）

本研究については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認(受付番号 65)を得て行っている。

#### C. 研究結果

甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、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。

#### D. 考察

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の策定が必要である。

## E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引きを作成して公表した。

## F. 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 Adenomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102:566-575.
- 2) 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、TR $\alpha$ 異常まで. *最新医学* 2017; 72:1418-23.
- 3) 石井角保. 甲状腺ホルモン不応症. *最新医学* 2016; 71: 1920-4.
- 4) 石井角保. 指定難病となった甲状腺ホルモン不応症. *日本甲状腺学会雑誌* 2015; 6: 104-8.

### 2. 学会発表

- 1) 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) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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 TSH $\beta$  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
  - 12) 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
  - 13) 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
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 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-Erb $\alpha$  および ROR $\alpha$  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
  - 17) 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
  - 18) 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
  - 19) 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
  - 20) 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
  - 21) 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
  - 22) 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
  - 23) 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 日-5 日
  - 24) 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 日-5 日
  - 25) 岡村孝志、山田正信ら：TSH $\beta$  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 日-5 日
  - 26) 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 日-5 日

- 27) 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 日-5 日
- 28) 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 日-5 日
- 29) 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 日-5 日
- 30) 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 日-5 日
- 31) 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 日-5 日
- 32) 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 日-5 日
- 33) 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 日-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 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016 年 4 月 21 日-23 日
- 35) 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 日-23 日
- 36) 岡村孝志、山田正信ら：TSH $\beta$  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 日-23 日
- 37) 渋沢信行、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 日-23 日
- 38) 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 日-23 日
- 39) 岡村孝志、山田正信ら：NR4A1 を介する TSH $\beta$  遺伝子の甲状腺ホルモンによる制御機構、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23-25 日
- 40) 松本俊一、山田正信ら：下垂体細胞株を用いた下垂体 Tshb 遺伝子における概日リズム発現制御の解明、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23-25 日
- 41) 渋沢信行、山田正信ら：豚島 FGF21 遺伝子発現における甲状腺ホルモンの作用に関する検討、第 88 回日本内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4 月 23-25 日
- 42) 山田正信、臨床重要課題：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班の進捗状況～新たな指定難病に認定～、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 43) 岡村孝志、山田正信ら：NR4A1 を介する

- 新たな甲状腺ホルモンによる TSH $\beta$  遺伝子の制御機構の発見、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 44) 渋沢信行、山田正信ら：TRH と甲状腺ホルモンの膵島遺伝子発現への作用、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 45) 登丸琢也、山田正信ら：ランゲルハンス組織球症の浸潤によるびまん性甲状腺腫の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 46) 高見澤哲也、山田正信ら：マウス胎児由来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 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 47) 石井角保、山田正信ら：甲状腺ホルモン不応症診断アルゴリズム検証のためのアンケート：TSH 産生腫瘍と鑑別が可能か？、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 48) 小澤厚志、山田正信ら：縦隔リンパ腫治療後に発症したびまん性硬化性乳頭癌の一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 49) 佐藤哲郎、山田正信ら：THRAP3 は核内受容体による転写に共役した precursor mRNA 選択的スプライシングを調節する、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 50) 錦戸彩加、山田正信ら：白血球減少によりチアマゾール休薬後、アイソトープ治療目的で紹介時に甲状腺クリーゼと診断された一例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 51) 本庄純一郎、山田正信ら：アイソトープ治療後にチアマゾール(MMI)を再開し無顆粒球症を発症したバセドウ病の 1 例、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 52) 堀口和彦、山田正信ら：TSH 産生下垂体腫瘍における GPR101 遺伝子変異・発現解析、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- 53) 岡田秀一、山田正信、2 型糖尿病の経過中に甲状腺機能亢進症を合併するも異なる臨床経過を辿った二症例に基づく臨床的考察、第 58 回日本甲状腺学会学術総会、福島、2015 年 11 月 5-7 日
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

Siglec1 による バセドウ病の再燃・再発予測

（多施設共同研究）

研究分担者 橋本 貢士 東京医科歯科大学 寄附講座准教授

研究要旨：国内の甲状腺専門病院を含む4施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、白血球中の Siglec1 mRNA レベルがバセドウ病の再燃（再燃）予測に有用であることを検証するために、今年度はさらに症例を集積して解析を行った。その結果、感度 78.2%、特異度 73.0%と、Siglec1 mRNA レベルによって高精度でバセドウ病の再燃（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。

#### A. 研究目的

バセドウ病は、TSH レセプター抗体 (TRAb) によって甲状腺が刺激され、過剰な甲状腺ホルモン分泌が生じる自己免疫疾患であるが発症機序は未だに不明である。我が国では抗甲状腺薬による薬物療法が最も多く選択されており寛解率は約 90%と良好であるが、同療法の大きな欠点は、再燃(再燃)率が高いことである。しかし現在までにバセドウ病の再燃、再燃を予測できる確かな検査法はない。研究分担者は群馬大学における先行研究として、再燃（再燃）群(R)患者の白血球における細胞接着分子である Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-1; Siglec1 遺伝子発現が著明に増加していることを見いだした。また寛解（非再燃・非再燃）群 (non-R) 群に比して R 群で有意に Siglec1 遺伝子発現の増加を認め、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量測定によって、バセドウ病の再燃（再燃）を予測できる可能性を見いだした。本研究では Siglec1 によるバセドウ病の再燃（再燃）予測を隈

病院、伊藤病院という我が国を代表する甲状腺専門病院を含む多施設で検討し、Siglec1 がバセドウ病の再燃（再燃）マーカーとして臨床応用可能か否かを評価することを目的とする。

#### B. 研究方法

多施設共同研究によるバセドウ病患者白血球中の Siglec1 遺伝子発現量の比較解析

本研究では多施設（東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院）において、さらに多くの症例を集積し、白血球中の Siglec1 遺伝子発現量 (mRNA レベル) と再燃(再燃)の危険性の相関の解析を進めた。本研究参加各施設でバセドウ病の加療を受けている患者に文書で承諾を得て、白血球中の Siglec1 mRNA を Taqman PCRTM を用いた逆転写 PCR 法で定量した。

基準標品 (Siglec1 10, 1, 0.5, 0.25pg/ $\mu$ L および、GAPDH 10, 1, 0.5, 0.1pg/ $\mu$ L) を同時に測定。各検体の Siglec1/GAPDH 比を計算。

同比1.0を500コピーとして相対遺伝子発現量を算出した。

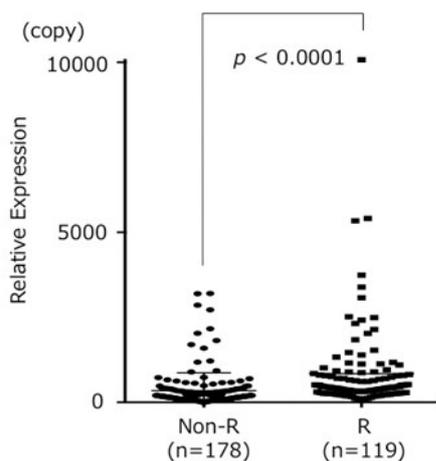
(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会に承認されて行われている(承認番号第1514号)(隈病院、伊藤病院は東京医科歯科大学に倫理審査委託している。また群馬大学倫理委員会には改めて分担研究として承認を受けた)。

### C. 研究結果

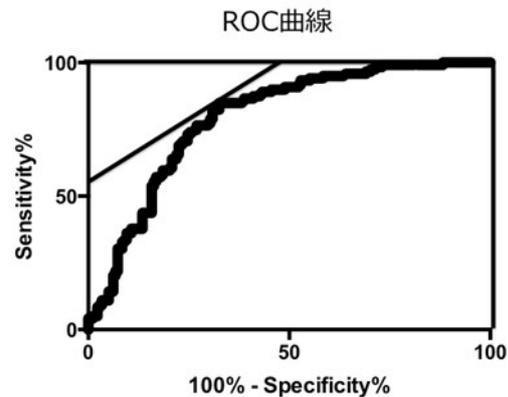
寛解群(non-R) 178名(男性38名、年齢平均48.4±13.1歳。女性140名、年齢平均52.3±13.9歳)および再発(再燃)群(R) 119名(男性24名、年齢平均47.9±14.2歳。女性95名、年齢平均45.9±13.1歳)のエントリーを得て解析を行った。白血球中のSiglec1遺伝子mRNAレベルはnon-R群と比較してR群で有意に高値を示した(図1)。

(図1)



さらにROC曲線による解析により、再発(再燃)のSiglec1 mRNAレベルのカットオフ値は301.2コピーと判明した(図2)。

(図2)



その値に基づいたSiglec1 mRNAレベルと再発(再燃)の相関を $\chi^2$ 乗検定(Fisher's exact test)で行ったところ、感度78.2%、特異度73.0%であった(表1)。

(表1)

	non-R	R	合計
Siglec1 $\geq$ 301.2copy	48	93	141
Siglec1<301.2copy	130	26	156
合計	178	119	297

### D. 考察

今年度の東京医科歯科大学、群馬大学、隈病院、伊藤病院の4施設の検討で感度78.2%、特異度73.0%と、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。以上から施設および治療者の差なく、白血球中のSiglec1 mRNAレベルがバセドウ病の再発(再燃)予測に有用であることが明らかとなった。

### E. 結論

白血球中の Siglec1 遺伝子発現を測定することで抗甲状腺薬中止後のバセドウ病の再燃、再発を高精度に予測できる可能性が示唆され、臨床応用が期待される。

ホルモンの役割ーその基礎と臨床ー  
第 4 回 埼玉県東部地区 サイロイドカンファレンス (埼玉)、2015 年 5 月 29 日

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Hashimoto K, Tagami T, Yamakage H, Muranaka K, Tanaka M, Odori S, Kono S, Shimatsu A, Ogawa Y, Satoh-Asahara N. Serum free thyroxine levels are associated with the efficacy of weight reduction therapy in obese female patients. *Endocr J.* 63:221-229, 2016

##### 2. 学会発表

- 1) 橋本貢士: 脂質異常症における甲状腺

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

特許出願 発明の名称「バセドウ病の検査方法、バセドウ病の予防または治療薬のスクリーニング方法、およびバセドウ病検査用キット」特願 2010-266865、公開番号 2012-115195. 出願日 2010/11/30 公開日 2012/6/21 発明者 橋本貢士

##### 2. 実用新案登録

該当なし

##### 3. その他

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

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

低カルシウム血症性疾患、低リン血症性くる病の検討

研究分担者 大藪恵一 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 教授

研究分担者 窪田拓生 大阪大学大学院医学系研究科小児科学 助教

研究要旨：指定難病の診断基準の検討を15歳以上の症例も含んで行い、難病のホームページ上で公表した。「くる病・骨軟化症診断マニュアル」を論文として発表し、日本内分泌学会、日本骨代謝学会ホームページ上で公開した。ビタミンD欠乏・不足の判定基準を本研究班で作成し、血清25水酸化ビタミンDの測定の重要性をあらためて確認した。ビタミンD欠乏性くる病と低リン血症性くる病(XLH)の鑑別診断は、両者の合併例があり容易ではない場合がある。両者の鑑別には、血清FGF23の測定が有用である。また、全国の主要施設におけるビタミンD欠乏症103例の登録を行った。「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」を疫学班の自治医科大学中村好一教授の協力を得て準備し、2000施設を対象にアンケートを送付し、回収を行っているところである。ビタミンD依存性くる病・骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病・骨軟化症の指定難病用の臨床調査個人票の検討を行い、記入すべき項目を設定した。

#### A. 研究目的

カルシウム代謝を主として担う、ビタミンD、副甲状腺ホルモン(PTH)の受容機構とその異常症について、臨床像を把握し、診療のガイドラインを作成する。中でも、低カルシウム血症、低リン血症性疾患に関し、くる病・骨軟化症診断マニュアル、今年度はビタミンD不足・欠乏の判定指針等を作成する。また、ビタミンD抵抗症の分子基盤が線維芽細胞増殖因子23(FGF23)の増加によることが判明したので、FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症の臨床像の把握につとめ、診断上の意義、治療とFGF23の関係を明らかにする。代表的受容機構の異常症である副甲状腺機能低下症に関し、分類、診断、治療法を検討する。

そのために、臨床調査個人票および全国

主要施設へのアンケート調査を実施する。ビタミンD依存性くる病/骨軟化症、ビタミンD抵抗性くる病/骨軟化症(FGF23関連低リン血症性くる病・骨軟化症に相当する、多くがPHEX遺伝子の異常を原因とする)が指定難病となり、診断治療のみならず、重症度の把握をする必要がある。実態調査の結果、診断や治療の妥当性、有効性が推定可能となる。主要施設の協力を得て、臨床像の把握を行う。

#### B. 研究方法

本班のメンバーの経験症例、文献検索による情報を元に、くる病・骨軟化症の診断指針、本症の病因、病因鑑別法等を含むくる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成する。さらに、日本での疫学研究などをもと

に、ビタミンD 欠乏・不足の判定の手引きを作成する。

当院及び共同研究施設の XLH 症例のうち、治療開始前に血清 25(OH)D 濃度の測定を行った 12 症例(男性 2 例、女性 10 例)。検討項目は血清カルシウム (Ca) 値、リン (P) 値、アルカリフォスファターゼ (ALP) 値、副甲状腺ホルモン (インタクト PTH) 値、1,25 水酸化ビタミン D (1,25(OH)2D) 値、25OH 値、FGF23 値、尿中カルシウム/クレアチニン比 (U-Ca/Cr)、尿細管リン再吸収閾値 (TmP/GFR) である。Sanger 法と MLPA 法により PHEX 遺伝子異常の検討を行う。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に従い、大阪大学(承認番号:15601)の倫理審査委員会の承認を得ている。また、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についても、千葉大学(承認番号:2940)の倫理審査委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

日本内分泌学会、日本骨代謝学会と共同して、くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成した。さらに、同様に、ビタミンD 欠乏・不足の判定の手引きを作成した。XLH 例の 25(OH)D 値は 8.2~31.1 ng/ml (中央値 19.6 ng/ml、四分値 11.4、27.3)、7 例で 20 ng/ml 未満であった。その他の中央値、範囲は血清 Ca 9.45 mg/dl (8.5~11.0)、P 2.85 mg/dl (2.2~3.7)、ALP 1901 U/L (378~3057)、iPTH 69.3 pg/ml (44.0~144.5)、1,25(OH)2D 63.4 pg/ml (31.0

~110.0)、FGF23 69.1 pg/ml (46.0~118.0)であった。1 例を除き、全例に PHEX 遺伝子異常を見出した。

ビタミンD 欠乏性くる病もしくは低 Ca 血症と診断された 103 症例が登録された。平均年齢は 1.7 歳、平均身長は -1.2SD であった。主訴として、0 脚が 78.6%、成長障害が 28.2%で認められた。検査データでは、補正 Ca は平均 9.1±1.1 mg/dl (正常からやや低値)、P は 4.2±1.2 mg/dl (正常からやや低値)、ALP は中央値 2098 U/L(四分位範囲 1324~3399) (高値)、PTH は 206.6 pg/ml (82.2~363.8) (高値)、25(OH)D は 8.3 ng/ml (6.0~13.7)であった。全例で血中 25(OH)D 濃度は低値であった。罹患児に 88%が完全母乳栄養で、離乳食の遅れや、食事不足が認められた。食事不足の原因はアレルギーが 61.2%、偏食が 24.5%であった。日光照射不足は 30.1%で認められた。治療としては、活性型ビタミンD が 95 例、乳酸 Ca が 20 例、天然型ビタミンD が 10 例で投与されていた。

「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、回収を行っているところである。

### D. 考察

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。XLH 症例に 25(OH)D 低値を示す例は少なくなく、FGF23 により 24 水酸化酵素が誘導され、25(OH)D の分解が促進された可能性が考えられた。また、血中

PTH、1, 25(OH)2D が高値の症例もあり、ビタミン D 欠乏性くる病との鑑別にも注意が必要である。遺伝子診断は正確な診断に貢献すると考えられた。

今後は、FGF23 測定の保険適用が望まれる。

#### E. 結論

くる病・骨軟化症診断マニュアルおよびビタミン D 欠乏・不足の判定の手引きは診療の質の向上に役立っている。FGF23 関連低リン血症性くる病とビタミン D 欠乏性くる病の鑑別に、FGF23 の測定は有用である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Ueyama K, Namba N, Kitaoka T, Yamamoto K, Fujiwara M, Ohata Y, Kubota T, Ozono K. Endocrinological and phenotype evaluation in a patient with acrodysostosis. *Clinical Pediatric Endocrinology.* 26(3):177-182. 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 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):1-6. 2017.
- 4) 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(2):83-106, 2016.
- 5) Okazaki Y, Kitajima H, Mochizuki N, Kitaoka T, Michigami T, Ozono K. Lethal hypophosphatasia successfully treated with enzyme replacement from day 1 after birth. *Eur J Pediatr.* 175(3):433-437. 2016
- 6) Ko JM, (他 7 名), Ozono K, Lee CK, Choi IH, Park WY, Cho TJ. Skeletal overgrowth syndrome caused by overexpression of C-type natriuretic peptide in a girl with

- balanced chromosomal translocation, t(1;2)(q41;q37.1). *Am J Med Genet A*. 167A(5): 1033-1038, 2015
- 8) Yamazaki M, Kawai M, Miyagawa K, Ohata Y, Tachikawa K, Kinoshita S, Nishino J, Ozono K, Michigami T. Interleukin-1-induced acute bone resorption facilitates the secretion of fibroblast growth factor 23 into the circulation. *J Bone Miner Metab*, 33(3): 342-354, 2015
- 9) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, (他6名), Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphataemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J*, 62(8): 811-816, 2015
- 10) Tamura M, (他7名), Ozono K, Tokunaga K, Kitanaka S. Detection of hereditary 1,25-hydroxyvitamin D-resistant rickets caused by uniparental disomy of chromosome 12 using genome-wide single nucleotide polymorphism array. *PLoS One*, 10(7): e0131157, 2015
- 11) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, (他5名). Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia- proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*, 33(5) : 467-473, 2015
2. 学会発表
- 1) 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 測定的重要性 第 34 回 小児代謝性骨疾患研究会 (特別講演) 大阪 : 16. 12. 3.
- 2) 大藪恵一 ビタミン D の作用と臨床的課題ー過去から未来へー 第 118 回 日本小児科学会学術集会 大阪 : 15. 04. 17-18.
- 3) 大藪恵一 くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成 第 88 回 日本内分泌学会学術総会 東京 : 15. 04. 23-25.
- 4) 大藪恵一 骨系統疾患の新たな成因と治療 第 88 回 日本内分泌学会学術総会. 東京 : 15. 04. 23-25.
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

くる病・骨軟化症に関する検討

研究分担者 福本誠二 徳島大学先端酵素学研究所 特任教授

研究要旨：くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成し公表したことに加え、成人 X 染色体優性低リン血症性患者は骨痛などの症状を有しておりよりよい治療法の開発が必要なこと、一方成人ビタミン D 依存症 2 型患者は経口カルシウム製剤のみで治療可能な場合があることが明らかとなった。

A. 研究目的

くる病・骨軟化症は、コモンディージーズではないため、専門家以外にとっては診断が困難と思われる。さらに、特にビタミン D 抵抗性くる病患者の成人後の病態や治療に関しては、多くの不明な点が残されている。そこで本研究では、くる病・骨軟化症の診断マニュアルの作成と、成人ビタミン D 抵抗性くる病患者の病態、治療の検討をおこなった。

B. 研究方法

主にエキスパートオピニオンに基づき、くる病・骨軟化症の診断マニュアルと作成、公表した。また成人 X 染色体優性低リン血症性患者の病態、成人ビタミン D 依存症 2 型患者の病因、治療の検討を行った。

（倫理面への配慮）

倫理委員会の承認のもと、本人の了承を得て行った。

C. 研究結果

くる病・骨軟化症の診断マニュアルを作成し公表した。一方、成人 X 染色体優性低リン血症性患者は骨痛などの症状を有しておりよりよい治療法の開発が必要なこと、成人ビタミン D 依存症 2 型患者は経口

カルシウム製剤のみで治療可能な場合があることが明らかとなった。

D. 考察

今後作成したくる病・骨軟化症診断マニュアルの検証が必要である。また、ビタミン D 抵抗性くる病患者の成人後の治療については、さらに検討が必要ことが明らかとなった。

E. 結論

くる病・骨軟化症の病因については、多くのものが報告されてきた。一方、本症患者のよりよい管理のためには、さらに検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese

- Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab* 33(5): 467-473, 2015
- 2) Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 62(8): 665-671, 2015
- 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 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 *J Bone Miner Metab* 35(1): 1-5, 2017
- 4) 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 *J Endocr J* 64(1): 1-6, 2017
- 5) Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nangaku M, Fukumoto S. Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A. *Endocr J* 64(6): 589-596, 2017
2. 学会発表
- 1) Fukumoto S: Treatment of FGF23-related hypophosphatemic diseases. 8th International Conference on Osteoporosis and Bone Research Chongqing, 20161021
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

ビタミンD不足・欠乏における骨折リスク上昇に関与する因子の検討

および、潜在性副甲状腺機能異常における骨代謝および運動機能についての検討

研究分担者 杉本利嗣 島根大学医学部内科学講座内科学第一 教授

山内美香 島根大学医学部内科学講座内科学第一 准教授

研究要旨：25(OH)D 30ng/mL未満をビタミンD不足、25(OH)D 20ng/mL未満をビタミンD欠乏とする「ビタミンD不足・欠乏の判定基準」を策定した。しかし、ビタミンD不足・欠乏に該当する例は極めて多く、全て治療対象とすることは現実的ではない。そこで、ビタミンD不足で骨折リスクが高まっている例の抽出方法について検討を行った。ビタミンD不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)Dとともに骨形成マーカー、骨密度、およびsclerostinの測定も候補指標のひとつとして有用であることを明らかにした。一方、潜在性副甲状腺機能低下では、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、治療介入を要さないことを明らかにした。これらの結果は、今後予定している低Ca血症、副甲状腺機能低下症、くる病・骨軟化症の治療指針、診療ガイドラインの策定の一助となる。

A. 研究目的

骨・ミネラル代謝異常による難治性疾患の診断において、ビタミンDの充足状態の評価は必須である。ビタミンDの充足状態を最も反映する25hydroxyvitamin D [25(OH)D]による「ビタミンD不足・欠乏の判定基準」の策定が必要であり、これを目指す。また、ビタミンD不足・欠乏に該当する例は極めて多く、全て治療対象とすることは現実的ではない。そこで、治療指針の策定に向け、治療すべき対象の抽出方法について明らかにする。また、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する。これにより潜在性副甲状腺機能低下を治療対象とする必要があるか否かを明らかに

する。

B. 研究方法

骨粗鬆症健診を受けた健常閉経後女性201名を対象とした。血液検査において25(OH)D (ng/mL)、Ca (mg/dL)、P (mg/dL)、Cr (mg/dL)、intact PTH (pg/mL)、骨吸収マーカーであるI型コラーゲン架橋C-テロペプチド(CTX) (ng/mL)と、骨形成マーカーであるI型プロコラーゲンN-プロペプチド(P1NP) (ng/mL)、オステオカルシン(OC) (ng/mL)、sclerostin (ng/mL)を測定した。DXA法で腰椎、大腿骨頸部骨密度を測定し、椎体骨折の有無を判定した。非椎体骨折の有無は医師による聴取により確認した。非外傷性の椎体骨折および非椎体骨折のいずれかを有する者を脆弱性骨折有りと判定した。運動機能検査として、握

力(kg)、最大一歩幅(身長補正:%)、30秒あたりの椅子立ち上がり回数(回/30秒)を測定した。統計解析はSPSS-17.0を用い、いずれの場合も危険率5%未満をもって有意とした。

(倫理面への配慮)

検討したすべての患者から informed consent を取得しており、当施設の倫理委員会の承認を得ている。

### C. 研究結果

対象群の平均年齢は63.5 ± 7.5歳で、脆弱性骨折既往者数は71名であった。25(OH)D 平均値は16.0 ± 4.2ng/mL、20ng/mL未満が80.7%であった。

【25(OH)Dと骨代謝マーカーによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とCTXをそれぞれ高値群と低値群の2群に分け、これらを掛け合わせた4群分けで検討を行った。25(OH)DとCTXで分けた4群間では骨折の割合に差を認めなかった。一方、25(OH)DとP1NPで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)Dかつ高P1NP群に比し、低25(OH)D低P1NP群は有意に骨折の割合が高かった(26.1% vs 48.9%, p=0.031)。さらに25(OH)DとOCによる検討においても、高25(OH)D高OC群に比し、低25(OH)D低OC群は有意に骨折の割合が高かった(30.4% vs 50.9%, p=0.044)。さらに、高25(OH)D低OC群と比しても、低25(OH)D低OC群は有意に骨折の割合が高かった(25.5% vs 50.9%, p=0.010)。

【25(OH)DとBMDによる4群分けによる検討】

25(OH)D値とBMDによる4群分けで検討を行った。25(OH)DとFN-BMDで分けた4

群間では低25(OH)Dかつ低FN-BMD群は、高25(OH)Dかつ高FN-BMD群に比し有意に骨折の割合が高かった(21.0% vs 46.7%, p=0.003)。しかし、年齢で補正後は有意差を認めなかった。一方、25(OH)DとL-BMDで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高L-BMD群(24.6%)、高25(OH)D低L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D高L-BMD群(31.8%)、低25(OH)D低L-BMD群(51.8%)といずれの群と比しても低25(OH)D低L-BMD群の骨折の割合が有意に高かった(p=0.003, p=0.045, p=0.045)。そして低25(OH)D低L-BMD群であることは、年齢、BMIで補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった[Odds比(95%CI): 2.56(1.30-5.02), p=0.006]。

【25(OH)Dとsclerostinによる4群分けによる検討】

さらに、25(OH)Dとsclerostinで同様に4群分けを行い検討したところ、高25(OH)D高sclerostin群(29.2%)、高25(OH)D低sclerostin群(24.4%)に比し、低25(OH)D高sclerostin群(50.0%)は有意に骨折の割合が高かった(p=0.037, p=0.011)。そして低25(OH)D高sclerostin群であることは、年齢、BMI、BMDで補正後も有意に骨折の割合が高い結果であった[Odds比(95%CI): 2.49(1.22-5.08), p=0.013]。

【Ca値とPTH値による4群分けによる検討】

Ca値とPTH値を高値群と低値群に分け、これらを掛け合わせた4群分けで検討を行った。P1NPおよびCTXは、高Ca高PTH群で高値を示し、他の3群のいずれと比較しても有意であった。L-BMDには差を認めなかったが、FN-BMD(g/cm<sup>2</sup>)は、高Ca低

PTH 群  $0.640 \pm 0.096$ 、高 Ca 高 PTH 群  $0.598 \pm 0.081$  と高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。椎体、非椎体、全脆弱性骨折の割合はいずれの群にも差を認めなかった。

運動機能検査については、最大一歩幅、椅子立ち上がり検査が高 Ca 高 PTH 群で有意に低値を示した。一方、低 Ca 低 PTH 群は骨密度、骨代謝マーカー、骨折リスク、および運動機能に影響をおよぼさなかった。

#### 【ビタミン D 不足・欠乏の判定基準の策定】

25(OH)D 30ng/mL 未満をビタミン D 不足、25(OH)D 20ng/mL 未満をビタミン D 欠乏と判定するとの「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定し、関連学会の承認を得、公表した。

#### D. 考察

「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定したが、わが国ではビタミン D 欠乏である 25(OH)D 20ng/mL 未満に該当する例は極めて多いとされ、我々の結果でも 80% が該当した。このことから、全てを治療対象とするわけにはいかず、治療対象の抽出方法が問題となる。そこで、ビタミン D 不足例の中でも骨折リスクが高まっている例は治療の対象となるため、その対象例を効率よく抽出できる方法について検討した。今回の検討結果から、ビタミン D 不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)D とともに骨形成マーカー、骨密度、および sclerostin の測定も候補指標のひとつとしてあげられることを明らかにした。

また、PTH 不足性副甲状腺機能低下症では、白内障や心血管疾患、腎機能障害、感

染症、骨折のリスクが高く、筋力や運動機能が低下していることが報告されている。明らかな低 Ca 血症を示す副甲状腺機能低下症に対し、治療を行うことは必須であるが、潜在性副甲状腺機能低下に対しての治療の必要性については明らかとなっていない。今回の検討結果から、現時点では潜在性副甲状腺機能低下は治療対象とする必要はないと考えられた。

今回の結果は今後予定している、くる病・骨軟化症、低 Ca 血症および副甲状腺機能低下症の治療指針の策定の一助となる。

#### E. 結論

「ビタミン D 不足・欠乏の判定基準」を策定した。ビタミン D 不足例の中で骨折リスクが高まっている例の抽出には、25(OH)D とともに骨形成マーカー、骨密度、および sclerostin の測定も有用であることをあきらかにした。また、低 Ca 血症、副甲状腺機能低下症の治療指針策定にあたり、潜在性副甲状腺機能低下は治療介入を要さないことを明らかにした。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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):1-6, 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):1-5, 2017
  - 3) 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
  - 4) 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
  - 5) 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
  - 6) 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
  - 7) 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
  - 8) 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
  - 9) 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
  - 10) 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
  - 11) 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
  - 12) 杉本利嗣：原発性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1599-1601、朝倉書店、東京、2017
  - 13) 杉本利嗣：二次性副甲状腺機能亢進症内科学第11版、矢崎義雄総編集 1601-1604、朝倉書店、東京、2017
  - 14) 山内美香、杉本利嗣：くる病・骨軟化症、内科学第11版、矢崎義雄総編集 1836-1839、朝倉書店、東京、2017
  - 15) 竹野歩、金沢一平、杉本利嗣、仁科雅良：活性型ビタミンD製剤過剰投与による高Ca血症を認めた1例、*救急医学*、39(9)：1131-1135、2015
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) 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
- 3) 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
- 4) Nawata K, Yamauchi M, Yamamoto M, Sugimoto T. Investigation of the Association Between Fibroblast Growth Factor 23 (FGF23) and Osteoporotic Fracture in Postmenopausal Women. World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, Milan, Italy, March 27, 2015
- 5) 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
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 山内美香：Update 3 副甲状腺・骨代謝 ビタミン D と骨ミネラル代謝

Update、第 25 回臨床内分泌代謝  
Update、東京、2015 年 11 月 27 日

- 15) 山内 美香, 名和田 清子, 田中賢一  
郎, 小川典子, 山本昌弘, 杉本 利  
嗣: 閉経後女性における Fibroblast  
Growth Factor23 (FGF23) と骨粗鬆症  
性骨折の関係についての検討、第 17  
回日本骨粗鬆症学会、広島、2015 年 9  
月 18 日
- 16) 山内 美香, 山本 昌弘, 野津 雅和,  
名和田 清子, 杉本 利嗣: 閉経後健常  
女性における Ca・P 代謝と可溶性 $\alpha$ -  
Klotho の関係の検討、第 88 回日本  
内分泌学会学術総会、東京、2015 年 4  
月 23 日

#### G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

ビタミンD欠乏・不足症の判定指針

研究分担者 岡崎 亮 帝京大学ちば総合医療センター 教授

研究要旨：ビタミンD欠乏・不足が骨折および骨粗鬆症のリスクであることは国際的に確立されている。わが国では、ビタミンD充足度の指標である血清25(OH)D濃度測定が2016年8月まで保険収載されていなかったため、ビタミンD欠乏・不足症を規定する血清25(OH)D濃度のデータが十分集積されていなかった。本研究では、本邦における血清25(OH)D濃度と骨折を含む骨ミネラル関連事象の検討諸成績およびJPOS研究における日本人女性1,262名のデータ解析から、「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」を策定し、血清25(OH)D値20 ng/ml未満をビタミンD欠乏、血清25(OH)D値20 ng/ml以上30 ng/ml未満をビタミンD不足として公表した（日本内分泌学会誌、および日本内分泌学会、日本骨代謝学会の英文機関誌であるEndocrine JournalおよびJournal of Bone and Mineral Metabolism）。本判定指針の妥当性を検証する目的で、異なる集団において血清25(OH)D値と骨・ミネラル関連事象の関係を検討した。1) 日本人男性COPD患者においては、ビタミンD欠乏が骨密度低下および貧血と関連すること、2) 冠動脈カテーテル施行患者においては基礎値のビタミンD欠乏は死亡率増加と関連することが示唆された。3) さらに、日本人骨粗鬆症患者において、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。以上の検討より、本研究班で策定した「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」には、一定の妥当性があると考えられた。さらに、多くの集団において、血清25(OH)D濃度との関連の検討が望まれる。

#### A. 研究目的

ビタミンD充足状態は、血清25(OH)D濃度により評価可能である。ビタミンD非充足状態が、骨密度低下、骨石灰化障害、転倒リスクの増大などを介して骨折リスクを亢進させることは国際的に認知されている。しかし、これらのリスク増大と関連する血清25(OH)D濃度に関しては、米国のInstitute of Medicineを代表とする20 ng/mlで充足とする派と、30 ng/mlは必要とする米国内分泌学会や国際骨粗鬆症財団を代表とする派の間で、未だに国際

的な論議が続いている。一方、本邦においては、血清25(OH)D濃度測定が2016年8月まで保険収載されていなかったこともあり、ビタミンD充足状態と骨関連事象との関連について、臨床的検討の集積が十分でなく、コンセンサスの形成には至っていなかった。我々は、前身の研究班での検討において、日本人成人において、骨密度低下と関連すると考えられる副甲状腺ホルモン上昇をきたさない血清25(OH)D濃度として、28 ng/mlを抽出した。日本人成人において、骨密度低下や骨折リスクの上

昇と関連する血清 25(OH)D 濃度については、大規模な臨床検討がなかったため、平成 26 年度の検討では JPOS (Japanese population-based osteoporosis study) 研究コホート (主任研究者 近畿大学 伊木雅之教授) において血清 25(OH)D 値の測定を依頼し、骨関連事象との関連を検討した。1996 年に血液サンプルを採取した 15-79 歳の日本人女性 4,202 名の血清 25(OH)D 濃度を測定、その後 5 年間の椎体骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1,070 名について、血清 25(OH)D 基礎値と骨折との関連を解析した。その結果、25(OH)D 基礎値 10 ng/ml 未満、10~20 ng/ml、20~30 ng/ml、30 ng/ml 以上の 4 群間で 5 年間の全骨折の新規発生率に群間差があり、日本人閉経後女性においても血清 25(OH)D が低値であるほど骨折リスクが高いこと、IOM の定義ではいずれもビタミン D 充足群となる血清 25(OH)D 基礎値 20~30 ng/ml と 30 ng/ml 以上の 2 群間に骨折リスクの差があることが明らかとなった。

そこで、本研究ではまず、JPOS コホートを含めて、日本人における血清 25(OH)D 濃度との関連成績を網羅的に検討し、「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」を策定することを第一の目的とした。

「ビタミン D 不足・欠乏の判定指針」の策定後は、この指針の妥当性を、種々の集団において検討することを目的とした。

## B. 研究方法

1) 「ビタミン D 欠乏・不足の判定指針」の案を日本内分泌学会および日本骨代謝学会で公表し、public comment を得た後に完成した。判定指針は両学会の英文機関誌

である Endocrine Journal および Journal of Bone and Mineral Metabolism に投稿し受理公開された(論文業績 3, 4, 10)。

2) JPOS (Japanese population-based osteoporosis study) 研究コホート (主任研究者 近畿大学 伊木雅之教授) において血清 25(OH)D 値の測定を依頼し、骨関連事象との関連を検討した。1996 年の血液サンプルの血清 25(OH)D 値があり、その後 5 年間の骨折発生の有無が明らかな閉経後女性 1,262 名について、血清 25(OH)D および PTH 基礎値と骨折との関連を解析した。

### 3) CHIBA study

2006 年から 2007 年に帝京大学ちば総合医療センターで冠動脈造影検査を受けた CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia And Bone Association) study のコホートにおいて 2014 年 12 月から 2015 年 4 月にかけて実施した書状による調査への返答があった 314 名において、血清 25(OH)D 濃度をはじめとする各種骨ミネラル代謝関連指標と心脳血管イベントおよび生命予後の関連を解析した。

### 4) COPD との関連

帝京大学ちば総合医療センターおよび市原市鎗田病院に通院中の COPD 男性患者 136 名について椎体骨折、骨密度、各種血液・生化学パラメーターの関連を横断的に解析した。

### 5) リセドロネート反応性との関連

既報の 2 つのリセドロネート第 3 相試験

(Kishimoto H, et al. J Bone Miner Metab 24: 405-413, 2006; Hagino H, et al. Bone 59:44-52, 2013) に参加した日本人骨粗鬆症患者のうち、血清 25(OH)D 濃度の基礎値、骨代謝マーカーの基礎値およびリセドロ

ネット開始 6 ヶ月後の値があり、かつ 12 ヶ月後の骨密度とその間の新規骨折の有無が明かな 1,281 名を対象とした。リセドロネート開始後 12 ヶ月の間の新規骨折発生もしくは 12 ヶ月の骨密度低下を治療低反応と定義し、種々の基礎値および骨代謝マーカー反応性との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

研究 2 は、コホート研究として包括的に承認済み。

研究 3、4 のプロトコールは帝京大学ちば総合医療センター倫理委員会で承認済である。

研究 5 は、臨床第 3 相試験として承認済み。

## C. 研究結果

### 1) 「ビタミン D 欠乏・不足の判定指針」の策定

血清 25(OH)D 濃度 30 ng/ml 以上をビタミン D 充足、30 ng/ml 未満を非充足と判定し、さらに非充足を、20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏と 20~30 ng/ml のビタミン D 不足の 2 段階に定義するとの案を日本内分泌学会および日本骨代謝学会で公表し、public comment を得たのちに承認された。判定指針は日本内分泌学会誌(論文業績 10) および両学会の英文機関誌である Endocrine Journal および Journal of Bone and Mineral Metabolism に投稿、受理公開された(論文業績 3, 4)。

2) JPOS 研究 1996 年に血液サンプルを採取され、骨折の有無が追跡された 1,262 名の閉経後女性における 25(OH)D 値の分布は 10 ng/ml 未満 60 名、10~20 ng/ml 648 名、20~30 ng/ml 440 名、30 ng/ml

以上 114 名であった。それぞれの群における 5 年間の全骨折の発生率は 16.7% (10 名)、9.3% (60 名)、6.1% (27 名)、2.6% (3 名)であった。1,262 名を PTH 値で 4 分位にすると、30 pg/ml 未満、30~37 pg/ml、37~47 pg/ml、48 pg/ml 以上に群別され(各群 315 名前後)、各群の骨折率は、それぞれ 5.8%、8.1%、6.8%、11.0% (Cochran-Armitage trend test:  $P = 0.018$  片側)と PTH が高値であるほど有意に骨折発生が多いことが明らかになった。さらに、25(OH)D 基礎値が 20 ng/ml 未満のビタミン D 欠乏群 708 名に限って、PTH 値と骨折発生の関連を解析すると、上記 4 群の骨折発生率は、それぞれ 7.6%、7.8%、9.4%、13.2% (Cochran-Armitage trend test:  $P = 0.027$  片側)であり、PTH が高値であるほど有意に骨折発生が多かった。

### 3) CHIBA study

対象者 314 名のうち血清 25(OH)D 値が 20 未満の欠乏者は 191 名、非欠乏(不足または充足) 123 名であった。ビタミン D 欠乏群では非欠乏群に比して、腎機能・心機能が悪く、PTH および骨代謝マーカーが有意に高値であった。血清 25(OH)D 値の低値は総死亡率の増加と関連しており、性別、腎機能、年齢で補正後も有意な規定因子であった。血清 PTH 値は、心脳血管イベント、総死亡と関連しなかった。

### 4) COPD での検討

対象者 136 名は平均 71.6 歳で、79.4% に椎体の形態骨折が認められた。25(OH)D を測定し得た 50 名において、20 未満の欠乏者は 36 名、非欠乏は 14 名であった。25(OH)D を連続変数として単相関解析を行うと、BMI、骨密度、呼吸機能などと有意な正相関を示したが、ビタミン D 欠乏群

と非欠乏群との間に有意差がみられたのは Hb（ヘモグロビン）および大腿骨頸部骨密度のみであった。ビタミンD欠乏で貧血が多いとの成績はこれまでも報告があり、組織虚血とビタミンD代謝との関わりも示唆されるが、その機序は未だ不明である。

#### 5) リセドロネート低反応との関連

対象者 1,281 名中、12 ヶ月の腰椎骨密度が基礎値より低かったのは 104 名、また新規椎体骨折が 15 名に確認された（うち 1 名は椎体骨折+骨密度低下）。治療低反応全体 118 人中、骨折群と骨密度低下群の間には、骨折群で既存骨折が多かったことと、治療後の骨密度低下がなかったことを除けば両者間に有意差はなかった。したがって、後の解析は、治療低反応群全体として 118 名を解析した。

基礎値 25(OH)D は低反応群で  $20.2 \pm 7.3$  ng/ml、正常反応群で  $21.1 \pm 6.5$  ng/ml であり、低反応群で低かったが、有意差はなかった。しかし、全体の 25(OH)D 値の 4 分位最低群である 16ng/ml 未満は、低反応群で 32.2%、正常反応群では 20.5%と、低反応群で有意に多かった。また、低反応群では代謝マーカー基礎値が有意に低値で、骨密度の基礎値は高かった。これらと、リセドロネート低反応性との関連を多変量解析した結果、すべての因子が独立に関連していた。

さらに、治療開始 6 ヶ月後の代謝マーカーの低下との関連を検討した。その結果、治療低反応群では代謝マーカー低反応が有意に多かった。代謝マーカー低反応を含めて多変量解析を行った結果、基礎値の代謝マーカー低値との関連は消失したが 25(OH)D 16ng/ml 未満は独立因子として残

った。

#### D. 考察

JPOS 研究の結果を踏まえて本研究班が中心となり策定した「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」の妥当性は、様々なコホートにおいて確認されている。JPOS 研究における検討は、本指針策定後さらに 15 年にわたる骨折との関連が Tamaki らにより検討され、血清 25(OH)D 20 ng/ml 未満のビタミンD欠乏が 15 年にわたる骨折リスクの上昇と関連することが報告された (Tamaki J, et al. *Osteoporos Int.* 28: 1903-1913, 2017)。

一方、CHIBA study コホート、COPD コホートで、ビタミンD欠乏が健康有害事象と関連することが明らかになった。さらに、リセドロネート第3相試験のサブ解析により、より高度のビタミンD欠乏である 25(OH)D 16 ng/ml 未満が、骨粗鬆症薬物療法にもかかわらず骨密度低下もしくは骨折発生という治療抵抗性と関連していることが明らかになった。

#### E. 結論

「ビタミンD不足・欠乏の判定指針」で策定した血清 25(OH)D 濃度 20 ng/ml 未満のビタミンD欠乏は、日本人において骨折、骨密度低下、骨粗鬆症治療薬反応性低下と関連していることが明らかになった。2016 年 8 月に、ビタミンD欠乏性骨軟化症・くる病を対象として血清 25(OH)D 濃度測定が保険収載された。今後、さらに多くの集団において血清 25(OH)D 値と健康関連事象の関係データの集積が必用である。また、ビタミンD補充による血清 25(OH)D 値増加が、骨折抑制などのビタミンD非充足と

関連する健康有害事象に及ぼす影響の検討も重要な課題である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 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 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):1-5, 2017.
- 4) 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. *Endocrin J* 64 (1): 1-6, 2017
- 5) Inoue D, Watanabe R, Okazaki R. COPD and osteoporosis: links, risks and treatment challenges (Review). *Int J COPD* 11:637-648, 2016
- 6) Okazaki, R. Watanabe, R. Inoue, D. Osteoporosis Associated with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Review). *J Bone Metab* 23(3): 111-120, 2016
- 7) Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Nishizawa Y, Sugimoto T. 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(2): 114-122, 2016.
- 8) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R. Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function. *J*

- Bone Miner Metab  
33(3):392-400. 2015
- 9) Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamauchi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T. Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment. *Endocr J* 62(9):811-816. 2015.
- 10) 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, 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. ビタミンD不足・欠乏の判定指針. *日本内分泌学会雑誌* 93(Suppl.):1-10, 2017
- 11) 福本 誠二, 大藪 恵一, 道上 敏美, 皆川 真規, 岡崎 亮, 杉本 利嗣, 竹内 靖博, 松本 俊夫, 一般社団法人日本内分泌学会, 日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班. くる病・骨軟化症の診断マニュアル. *日本内分泌学会雑誌* 91(Suppl.):1-11, 2015
- 12) 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
- 13) 岡崎 亮. 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
- 14) 岡崎 亮. ビタミン D 不足・欠乏. *Clinical Calcium* 27(11):1601-1608, 2017
- 15) 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
- 16) 岡崎 亮. ビタミン D 不足・欠乏症の臨床的意義と治療. *Clinical Calcium* 26(2):251-258, 2016
- 17) 岡崎 亮. その他の続発性骨粗鬆症の薬物療法. *日本臨床* 73(10):1740-1745, 2015
2. 学会発表
- 1) 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)
- 2) 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)
- 3) 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)
- 4) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP) 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)
- 5) Okazaki R. 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、7/20/16) .
  - 6) Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Tai N, Hirano J, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Homma T, Inoue D, Okazaki R. Trabecular Bone Score (TBS) is associated with pulmonary function and severe vertebral fractures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA 10/9-12, 2015)
  - 7) Tai M, Watanabe R, Hirano J, Masaki H, Yamakawa H, Amaki T, Nakamura F, Okazaki R, Inoue D. Serum carboxy-terminal telopeptide of type 1 collagen (ICTP) is a prognostic factor in a cohort of Japanese male patients undergoing coronary angiography: CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study. ASBMR 37th Annual Meeting (Seattle, WA, USA 10/9-12, 2015)
  - 8) 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)
  - 9) 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)
  - 10) 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)
  - 11) 岡崎亮. シンポジウム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)
  - 12) 岡崎亮. 学会合同シンポジウム7 ビタミン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ビタミン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)
  - 13) 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)
  - 14) 岡崎亮. シンポジウム2 ジェネ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 7.16 (日)-17 (月祝) 第30回日本臨床整形外科学会学術集会 (7/16-17, 2017、東京)
  - 15) 岡崎亮. シンポジウム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)
  - 16) 岡崎亮. シンポジウム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)
- 17) 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)
- 18) 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)
- 19) 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 1 CTP 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)
- 20) 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)
- 21) 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)
- 22) 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)
- 23) 岡崎亮 日本人におけるビタミン D 不足・欠乏症ガイドラインの試案 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 (7/23-25, 2015 東京)
- 24) 田井宣之、渡部玲子、岡崎亮、井上大輔 冠動脈カテーテル施行患者においてベータラインの骨代謝マーカーは生命予後の予測因子となる : CHIBA (Coronary Heart Disease of Ischemia and Bone Association) Study 第 33 回日本骨代謝学会学術集会 (7/23-25, 2015 東京)
- 25) 岡崎亮 糖尿病関連骨粗鬆症の管理と治療 第 58 回日本糖尿病学会年次学術集会 (5/21-24, 2015 下関)
- 26) 井上大輔、渡部玲子、清水祐一郎、福本誠二、天木幹博、中村文隆、田井宣之、平野順子、岡崎亮 血中 FGF23 濃度は腎機能正常男性において心肥大、心機能低下、骨代謝と関連する 第 88 回日本内分泌学会学術総会 (4/23-25, 2015 東京)
- G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

A型インスリン受容体異常症及びその近縁疾患の治療実態調査と臨床病態解析

研究分担者 小川 渉 神戸大学大学院医学研究科 教授

研究要旨：インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）はインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型があり、受容体以後の情報伝達機構の異常によると考えられている亜型（非A非B型）も存在する。本研究ではこれらの疾患の診断基準の作成や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とした。まず、成人及び小児を対象に全国規模の調査を行い、本症の診療実態が明らかとした。これらの知見を基に、新たな疾患分類、診断基準、重症度分類案を作成した。また、全国調査や自験例の詳細な解析を通じて、本症に対するSGLT2阻害剤の一定の有用性と安全性に関する知見も得られた。

#### A. 研究目的

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、一般にインスリン受容体の遺伝子異常によるA型とインスリン受容体抗体によるB型に分類されるが、受容体以後の情報伝達機構の異常などにより発症すると考えられている亜型（非A非B型）も存在する。また、A型の近縁の疾患として、インスリン受容体の遺伝子異常により高度なインスリン作用障害をきたし、特徴的な身体所見を呈するRabson-Mendenhall症候群が存在する。

「インスリン受容体異常症 A型及びB型の診断基準」は平成7年度の本研究班により作成されたが、この診断基準には現在の診療実態に合致しない点もある。また、インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）は、その患者数や臨床病態、重症度などについても症例報告以上の情報は乏しく、治療法についても確立したものはない。さらに、受容体以後の情報伝達機構の異常などによると考えられている非A非B型については、わが国での診療実態は全く不明

であり、確定された診断基準はない。

そこで、本研究計画ではA型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）やその近縁の疾患であるRabson-Mendenhall症候群に関して、疑い例を含め幅広く診療実態の調査を行い、わが国における推定患者数や診療実態といった、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集することを目的とする。また、非A非B型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関しても、詳細な臨床情報や病因や病態の推定に資する情報を収集し、診断基準の改定や治療ガイドラインの作成に資する情報を収集する。

#### B. 研究方法

インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型については、全国的な調査を行い患者数の推定と臨床情報の収集を行った。また、他施設からインスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）A型及び亜型疑い症例の紹介を受け、遺伝子診断による診断確定を試みると共に各種臨床

情報を収集・解析した。また、亜型の自験例については薬剤反応性を含めた詳細な臨床情報を収集した。他施設から紹介を受けた新規のインスリン受容体異常症(インスリン抵抗症) A型及び亜型の疑い例については遺伝子診断や臨床情報による確診を行った。

全国調査で得られた結果を基に、疾患分類、診断基準、重症度分類案を作成した。また、全国調査から SGLT2 阻害剤を含む本症の薬物治療の実態についての情報を分析するとともに、インスリン抵抗症自験例で SGLT2 阻害剤の長期(1年間)の有効性と安全性に関する詳細な情報を収集した。

(倫理面への配慮)

本調査はヘルシンキ宣言ならびに我が国の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則して神戸大学研究倫理審査委員会の承認を得て実施した。

### C. 研究結果

平成 27 年度には、前年度までに行ったインスリン受容体異常症(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)の結果を基に、詳細調査を行った。詳細調査では、A型 18 症例(亜型 2 症例を含む)からの情報が収集された。また、詳細調査の分析結果から小児科分野からの回答がほとんどないことが明らかとなったため、小児期の糖尿病に関する症例が豊富な施設に対して、個別の聞き取り調査を行った。その結果、本分野の疾患を比較的専門的に診療している施設では 5 年間に数例以上の A型あるいは A型疑い症例の診療経験があることが判明

した。また、小児科分野ではより重症例を経験する傾向があることも明らかとなった。

この結果から、小児科分野での包括的な診療実態の把握のための調査を行うことが必要と考えられたため、小児内分泌学会の協力も得て、全国の 300 床以上の病床数を有する病院で小児科の診療が行われている施設に対して、平成 28 年 10 月下旬から診療実態に関する調査表を郵送し、平成 28 年 12 月 12 日までに回答を求めた。その結果、A型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症) 13 例、Rabson-Mendenhall 症候群 8 例の報告があった。A型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)のうち、遺伝子検査で確認されているものは 7 例、遺伝子検査未施行例が 6 例であった。Rabson -Mendenhall 症候群のうち、遺伝子検査で確認されているものは 6 例であった。臨床的に A型インスリン受容体異常症(インスリン抵抗症)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例(亜型)が 3 例報告された。

これらの症例の臨床症状や検査所見を基に、平成 29 年度には以下のような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  $30 \mu\text{U}/\text{ml}$  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/日以上インスリン、あるいはIGF-1の注射を必要とするもの。

また、インスリン抵抗症におけるSGLT2阻害剤の全国での使用実態についての分析を行うとともに、平成28年度から平成29年度にかけてインスリン抵抗症自験例においてSGLT2阻害剤の安全性と有効性の長期成績（1年間）について検討した。その結果、SGLT2阻害剤は本症に対して一定の有効性と安全性を持つと考えられた。そこで、SGLT2阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型の治験の立案を進め、本研究班が主体となって治験プロトコルを作成し、平成29年度末までにPMDAの対面助言を行った。

#### D. 考察

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。実態調査の結果は、既に複数の国内学会で発表したが、次年度には論文として発表する予定である。

本症に対する、SGLT2阻害剤の一定の有効性が確認できたことも、臨床的に重要と考えられる。この結果を基に、SGLT2阻害剤をインスリン抵抗症としての適応を取得するための医師主導型治験を立案した。今後、企業からの資金を得て治験実施する計画である。インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に適応のある薬剤は、現在IGF-I製剤のみであり、今後新たな適応薬が承認されれば、患者の福祉にとっても意義は大きいと考えられる。

#### E. 結論

成人対象、小児対象の全国診療実態調査によりA型インスリン受容体異常症（インスリン抵抗症）に関するわが国での治療実態が明らかとなり、診断基準の改定案も作成された。今後は診療ガイドラインの作成に向け、更なる検討を行ってゆく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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]

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 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

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

インスリン受容機構障害による糖尿病に関する研究

研究分担者 片桐 秀樹 東北大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるA型とインスリン受容体に対する自己抗体によるB型およびそれ以外のインスリン抵抗症に分類されるが、特にB型インスリン抵抗症については、その頻度や疫学的特徴も明らかではなく、確立した治療法もない。そこで、本研究において、昨年度までに、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、これらインスリン受容機構障害による糖尿病の診療実態に関する一次アンケート調査を行い、疑いを含め49例のB型インスリン抵抗症についての診療経験の回答を得、詳細な臨床像について二次アンケート調査を実施し回答を得た29例について、集計・分析を行った。男性がやや多く、発症年齢は60歳代にピークを認めた。76%の症例に低血糖発作が合併し、66%の症例に自己免疫疾患や他の自己抗体陽性が認められた。さらに、合併する自己免疫疾患の治療が奏功すると改善する例も多く併存する自己免疫疾患の積極的な検索と治療が推奨されるものと考えられた。

#### A. 研究目的

肥満の際に起こるインスリン抵抗性とは異なり、インスリン受容体でのシグナル伝達不全でおこる糖尿病は、主に、インスリン受容体自体の遺伝子変異によるものとインスリン受容体に対する自己抗体によるものとに分類される。前者はA型、後者はB型のインスリン抵抗症と呼ばれる。B型インスリン抵抗症は、インスリン受容体抗体によりインスリンの受容体に対する結合が阻害される。その結果、高血糖をきたし、膵β細胞からのインスリン分泌が亢進し、高インスリン血症となる。つまり、高インスリン血症にもかかわらず、インスリン治療を含むすべての糖尿病治療の有効性が乏しい難治糖尿病となる。一方で、機序は不明ながら、経過中に低血糖発作を伴う症例も認められ、非常にQOLの悪い疾患として知られている。しかし、これまで

に治療法が確立されていない。それ以前に、現在までに世界で100例以上の報告が認められ、全身性エリテマトーデスやSjogren症候群などの他の自己免疫疾患と合併する症例も報告されているが、いずれも症例報告レベルのものであり、その頻度や疫学的特徴さえも詳細には明らかとなっていない。

我々は、B型インスリン抵抗症患者にヘリコバクター・ピロリの除菌を行ったところ、抗インスリン受容体自己抗体が陰性化し、高血糖の是正はもちろん、低血糖発作も消失した症例を経験し、ヘリコバクター・ピロリの保菌がB型インスリン抵抗症の発症に関与すること、および、その除菌がB型インスリン抵抗症の根治療法につながる可能性を報告した（Lancet 2009）。また、妊娠のたびに抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作を生ずる症例も報

告し (Endocrine J 2011)、これらに基づき B 型インスリン抵抗症の発症メカニズム、および、随伴する免疫攪乱状態の改善により治療しようという仮説を提唱した (J Endocrinol Diabetes Obe 2014)。そこで、本研究班においては、最終的には、B 型インスリン抵抗症の病態 (頻度、経過、他の自己免疫疾患の合併の有無やその疾患、治療法やその効果、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など) を明らかとする調査・検討を行うことを目的として研究を進めた。

## B. 研究方法

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として、日本糖尿病学会に協力を仰ぎ、日本糖尿病学会学術評議員および教育施設代表指導医 1036 名に対して、勤務先へアンケートを郵送した。アンケート内容としては、疑い例を含め、A 型および B 型インスリン抵抗症の診療経験、Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症の診療経験、さらに、臨床的に A 型インスリン抵抗症 (インスリン受容体異常症 A 型) や Rabson-Mendenhall 症候群または妖精症が疑われるものの、遺伝子検査にてインスリン受容体に異常がなかった例の診療経験の有無を問うものとした。我々は分担者として特に B 型インスリン抵抗症についての解析を進めた。

次に、一次アンケート調査にて診療経験があるとの回答をいただいた症例 49 例について、その担当医師に対し、経験症例についての詳細を尋ねる二次アンケート調査を実施した。質問内容は、患者の性別、発見年齢、発見時 HbA1c、発見時 IRI、現在の IRI、経過中の低血糖発作の有無、イ

ンスリン抗体の有無、他の自己免疫疾患の有無とある場合はその疾患、治療法とその効果、ヘリコバクター・ピロリの保菌の有無やその除菌による治療効果など、である。B 型インスリン抵抗症の臨床像の解明と治療に役立つ情報を見出すため、これらの回答を詳細に分析した。

また、抗インスリン受容体抗体測定を受託する我が国唯一の臨床検査企業である (株)BML を対象に調査を行い、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間について、個人情報を含まない形で、受託年月日と定性結果のみ報告していただいた。

(倫理面への配慮) 一次調査は、倫理面に配慮し、個々の症例にかかわる内容は一切排除し、ただ、経験症例数を尋ねるのみのアンケート調査とした。二次アンケート調査は送付・解析機関である岩手医科大学において、倫理審査を受け承認された。なお、上記分析は研究協力者石垣泰が中心となって岩手医科大学にて行われた。

## C. 研究結果

一次調査については、354 名から回答を得た (回答率 35%)。そのうち、最近 5 年間の B 型インスリン抵抗症 (疑いを含む) の診療経験の合計は 49 例であった。

また、(株)BML を対象とした調査では、2009 年 4 月～2013 年 3 月の 4 年間に抗インスリン受容体抗体の検査は、重複例を削除した上で、1796 例行われており、そのうち陽性例は、88 例であった。このことから、本邦における B 型インスリン抵抗症の新規確定診断例は年間 20 例程度であることが想定された。

二次アンケート調査では、上記 49 例について詳細な調査を行い、最終的には 29

例について回答を得た（回答率約 59%）。

回答のあった医師の所属する医療施設は、東北地方から九州地方までほぼ偏りなく、はっきりした地域差は認められなかった。29 例のうち男性 19 例（66%）であった。診断時の年齢は、 $60.6 \pm 14.5$  歳であり、60 歳代が 13 例（45%）と突出したピークを示した。糖尿病を 25 例（86%）に認め、HbA1c  $8.1 \pm 2.1\%$ であったが、正常耐糖能と診断された例も 3 例（10%）であった。診断時の空腹時インスリン値は  $366$  ( $138-620$ )  $\mu\text{U/mL}$ 、空腹時 C ペプチド値は  $4.8$  ( $3.1-7.3$ )  $\text{ng/mL}$ であった。糖尿病の治療としてインスリン療法は 14 例（48%）に施行され、使用インスリン量も 100 単位以上 3 例、50-99 単位 6 例と比較的多量におよぶ症例も多かった。そのほか、経口血糖降下薬のみで治療された症例は 5 例であり、メトホルミンの使用が 4 例であった。11 例は糖尿病治療から離脱できており、調査時通院継続をしていた糖尿病 10 例の直近の HbA1c は  $6.5 \pm 1.3\%$ と比較的良好なコントロールが得られていた。

これまでも B 型インスリン抵抗症には低血糖発作を合併する例があることが知られているが、本調査では、22 例（76%）に認められたとの回答を得た。

興味深いことに、他の自己免疫疾患の合併や他の自己抗体陽性が 19 例（66%）と高率に認められ、内訳として、SLE 7 例、シェーグレン症候群 3 例、橋本病 3 例、MCTD 2 例、ITP 2 例、甲状腺機能亢進症、PSS、RA をそれぞれ 1 例を認めた。その他、妊娠時に繰り返し発症した例も 1 例存在した。B 型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患が発見された例も複数

あったことは特筆すべきと考えられる。

治療法は副腎皮質ステロイドの使用が 14 例と最も多く、シクロスポリン 3 例、血漿交換 2 例などであった。ヘリコバクター・ピロリは、症例報告例以外に 5 例の陽性者を認め、そのうち 3 例に除菌療法が試みられ 2 例が成功したが、B 型インスリン抵抗症の病状にははっきりした影響は認められなかった。概して、妊娠も含め、併存する自己免疫疾患の治療に伴って、改善・寛解した例も多く認められた。

#### D. 考察

インスリン受容体抗体の測定を受託している検査会社は国内では SRL 社のみであるが、本研究班からの問い合わせで 2009 年 4 月から 2013 年 3 月までの陽性者は 88 例（総受託症例 1796 例）であったという回答を得ており、本調査は発症した B 型インスリン抵抗症の 25%以上を捕捉できたものと想定される。このことから、ある程度本邦での B 型インスリン抵抗症の臨床像の実態を反映したものと考えられえ、本調査により、これまで明らかでなかった B 型インスリン抵抗症の臨床像を解明できたものといえる。

まず、性差に関し、やや男性に多い結果が得られ、これまでの症例報告や他の自己免疫疾患のように、必ずしも女性に多いわけではないことが明らかとなった。さらに、発症年齢は 60 歳代に突出したピークがあり、比較的高齢発症が多いことが明らかとなった。低血糖発作が 76%の症例に認められ本疾患を疑うことにつながった例も多かった。一方で、糖尿病の病態を示さない例もあり、注意を要すると考えられた。空腹時インスリン値は  $366$  ( $138-620$ )  $\mu$

U/mL と極めて高く、本疾患を疑った場合は、IRI の測定を行うことが必要であることが裏付けられ、高値であれば、抗インスリン受容体抗体の測定へとつなげることが推奨できる。

他の自己免疫疾患の併存が 66% と高率に認められた。これまで自己免疫疾患の併存については症例報告レベルで高率であることが推定されていたが、実数として明らかとなったことは意義が大きいと考える。また、担当した医師によっては、B 型インスリン抵抗症の発症を契機として、自己抗体の検索が行われ、併存する自己免疫疾患の発見につなげた例もあり、今回併存なしとの回答となった症例の中にも、さらに自己免疫疾患が見いだされる可能性も考えられる。また、これらの併存する自己免疫疾患の治療が奏功し、B 型インスリン抵抗症の病態も改善した例も多く、併存する自己免疫疾患の積極的な検索が本疾患の治療のためにも重要であると考えられる。これらから、B 型インスリン抵抗症は種々の自己免疫疾患に伴う免疫攪乱に伴う機序がその発症メカニズムとして想定され、これらへの随伴疾患としての要素が強いこと、さらに、その原疾患の治療（妊娠の場合は出産）が治療されることで、B 型インスリン抵抗症自体が治療されることが示唆された。

我々自身、2 例の B 型インスリン抵抗症について症例報告を行っている（Lancet 2009、Endocrine J 2011）。特に、ヘリコバクター・ピロリの除菌により抗インスリン受容体抗体が陰性化し低血糖も糖尿病も完治した例を報告（Lancet 2009）したことから、除菌療法が B 型インスリン抵抗症の治療においてどの程度一般的にあて

はまるものであるか、本調査での結果に注目したが、2 例ではあるか他の除菌症例では B 型インスリン抵抗症の病態にはっきりした影響は与えず、ITP のように B 型インスリン抵抗症の治療としてヘリコバクター・ピロリ除菌療法が多く症例に有効であるとは考えにくい。一方で、妊娠時発症例では、2 度の妊娠に伴い、それぞれ妊娠中のみ抗インスリン受容体抗体が出現し低血糖発作をきたしたことから、これらの免疫攪乱要因が発症の機序として重要であり、抗インスリン受容体抗体これらのいずれかが取り除かれる（ヘリコバクター・ピロリ除菌や出産など）ことにより、インスリン受容体抗体は消失し、治癒するものであると考えられ、さらに、再度の免疫攪乱により、再発するものであるとの仮説を提唱した（J Endocrinol Diabetes Obe 2014）。今回得られた本調査の結果は、まさにこの仮説に合致するものと考えられ、併存する自己免疫疾患の治療などの免疫攪乱の原因の除去が B 型インスリン抵抗症の有効な治療法と考えられる。この点からも、B 型インスリン抵抗症の症例の診療時には、積極的に他の自己免疫疾患の併存を疑い検索を進めることが重要と考え推奨するものである。

## E. 結論

インスリンに関わるホルモン受容機構異常として、A 型および B 型インスリン抵抗症について、全国調査を行い、我々は B 型についての解析を進め、本邦における B 型インスリン抵抗症の実態を明らかにできたものと考えられる。特筆すべきこととして、種々の自己免疫疾患の併存率が高く、その治療を行うことで改善を示した例も

多く認められたことから、B型インスリン抵抗症を認めた場合、併存自己免疫疾患の検索を進め、積極的にその疾患に対する治療を行うことが重要であると考えられ、B型インスリン抵抗症の診療において推奨する。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- 1) 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24-25日

## G. 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

これまでインスリン受容体異常症 A型・B型（英語名 Insulin receptor disease）といった名称が使われていることも多く、混乱が認められたが、本研究班からの提案により、日本糖尿病学会の糖尿病学用語集にて、A型・B型インスリン抵抗症（英語名 type A/B insulin resistance syndrome）へと統一されることとなった。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

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

研究分担者 谷澤 幸生 山口大学大学院医学系研究科 教授

研究要旨：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、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。また、剖検例について、臍所見を詳細に検討した。

Wolfram 症候群の原因遺伝子 WFS1 の変異によって発症する病型は多様で、主要徴候の内、視神経萎縮のみ、あるいは、視神経萎縮と神経症状を合併する例が報告されている。また、優性遺伝するものも報告され、WFS-like syndrome とも呼ばれている。この病型では、糖尿病と視神経萎縮、聴力障害を合併することが多いが、典型的な Wolfram 症候群に比べて糖尿病は一般に軽症である。これらの「非定型例」が日本人にどのくらい存在するかは明らかでない。典型的な Wolfram 症候群例では、日本人症例では、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。診断基準の学会承認は現在、公式には得られていないが、学会のシンポジウムでも公表し、意見を求めている。希少疾患ゆえ症例数が少なく、さらに根本的治療法もないため診療指針は概略にとどまり、今後さらに詳細にする必要がある。Wolfram 症候群（WFS1 遺伝子異常症）を適切に診断するためには、さらなる症例の蓄積が必要である。

#### A. 研究目的

我が国における Wolfram 症候群の実態を解明し、こ区内での疫学調査と海外を含めた文献調査により、診断基準の妥当性を検証する。Wolfram 症候群(WFS)は一般には常染色体劣性遺伝であるが、海外からは優性遺伝する例や、WFS1 遺伝子異常を持つが、典型的症候のうち糖尿病を欠くなど、「不全型」が報告され、WFS-like syndrome や WFS1-related disease などと呼ばれて

いる。しかしながら、その実態や disease entity は定まっていないため、日本で行った全国疫学調査結果を見直し、新たに登録される不全型を含む患者で同意が得られたものに対する遺伝診断、国内外での文献検索により、WFS-like syndrome の概念と日本での頻度を明らかにすることも合わせて目的とする。このことにより、Wolfram 症候群および関連疾患の疾患概念を明確にし、診断基準の精緻化をめざす。

また、Wolfram 症候群の主要徴候である糖尿病の病態をより明確にし、将来の治療法開発の基礎とするため、患者剖検臓の組織学的解析を行う。さらに診療指針の策定を行う。

## 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、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。合わせて、海外を含む文献調査を症例報告を中心に行った。患者剖検臓の病理組織学的検討は、通常の HE 染色に加えて、膵ホルモン、各種転写因子に対する抗体を用いた免疫組織学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成 25 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号)、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号)、倫理指針に従い、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

これまでに、臨床的に Wolfram 症候群と診断された 70 例の患者を同定し、このうち血族婚 10 家系 18 例を含 43 例について

WFS1 遺伝子解析を行なった。22 家系 31 例に WFS1 遺伝子異常が同定され、このうち 3 例は一方の対立遺伝子にのみ変異が同定された。一方、11 例では変異が同定されなかった。糖尿病の発症年齢は 1 才未満から最高齢は 29 才と幅広く、平均は 8.7 才であった。視神経萎縮の平均発症年齢は 15.8 才であった。治療実態では、Wolfram 症候群は、根本的な治療は開発されていないため、強化インスリン療法を中心とする糖尿病治療、デスマプレッシンやミニリンメルトによる中枢性尿崩症の治療の他は、対症療法、支持療法に限られた。早期死亡を来した症例では、中枢性呼吸不全や自殺、原因不明の事故などが死因であった。今回新たに遺伝子診断を行った患者は、11 歳女児で、両親は血族結婚。糖尿病、視神経萎縮を合併し、不全型尿崩症が疑われた。Leu567-Phe568 の 2 アミノ酸欠失を引き起こす 6 塩基の in-frame 変異が同定された。

症例報告を中心に文献調査を行い、WFS1 遺伝子に変異が認められる非定型的症例や Wolfram-related syndrome を含めて関連疾患を抽出している。それらの変異、および特徴を表にまとめた。

遺伝子変異	遺伝様式	掲載誌	備考
非症候性視神経萎縮 (劣性遺伝)			
L402P Pro724Leu	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
P504R R558C	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
Val219Cysfs*28 R558H	AR	Ophthalmology 2016	non-syndromic
視神経萎縮 (劣性遺伝)			
G702S G702S	AR	Clin Genet 2015	with neurogenic bladder

糖尿病			
Trp314Arg	AD	Diabetes 2013	インスリン非 依存、他の症 候無し
WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併)			
His313	AD	Eur J Hum Genet 2005	
E864K	AD	J Med Genet. 2006	OA, hearing impairment (SNHL), IGT
E864K	AD	Diabet Med. 2008	DM (インス リン非依存), SNHL, OA
Glu864Lys	AD	Clin Genet 2015	DM (インス リン非依存, late-onset), SNHL, OA
WFS-like syndrome (優性遺伝、糖尿病合併なし)			
A684V	AD	Am J Med Genet 2011	Common, OA+SNHL, no diabetes
G780S	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
D797Y	AD	Am J Med Genet 2011	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Clin Genet 2015	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmol ogy 2016	no diabetes, 2家系
Y650H	AD	Ophthalmol ogy 2016	OA+SNHL, no diabetes
A684V	AD	Ophthalmol ogy 2016	OA+SNHL, no diabetes
Asn682Asp	AD	Ophthalmol ogy 2016	OA+SNHL, no diabetes
Thr321Met	AD	Clin Genet 2015	OA+SNHL, neurological symptoms

劣性遺伝し、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る。WFS1 遺伝子は、優性遺伝を示す非症候性の低音障害型難聴を来すことが知られているが、優性遺伝を示す Wolfram 症候群 (WFS-related syndrome) や糖尿病を合併しないが、視神経萎縮と感音性難聴が優性遺伝を示す例が報告されている。興味深いことに、優性遺伝を示すいわゆる WFS-like syndrome では、糖尿病が比較的軽症 (インスリン非依存、成人発症) か、または糖尿病が見られない例もある。

日本では優生遺伝を示す難聴患者以外に、Wolfram 症候群に見られる症状を部分的に持つ患者について WFS1 遺伝子の解析を系統的に行った研究はなく、我々の解析した症例でも一方の対立遺伝子の変異が同定された症例は存在するが、エクソン以外の解析範囲外に変異が存在する可能性は否定できず、家族歴でも優生遺伝は証明されないため、Wolfram-like syndrome や、他の非定型例を含め、WFS1 遺伝子異常症としての実態はほとんど解明できていない。

典型的な臨床症状を有する Wolfram 症候群の 2 症例 (内、1 症例は遺伝子診断済み) の剖検標の解析を続けている。インスリン抗体により陽性に染まる細胞は著減していた。この所見は既報の通りである。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。グルカゴン陽性細胞が多く見られた症例のラ氏島では、ホルモン非産生の内分泌細胞 (クロモグラニン陽性) は多数残存していた。内分泌細胞が著減している例では、ラ氏島と思われる構造を取りながらアミラーゼ陽性細胞で構成

されていることが見出されており、興味深い知見であると考えている。

#### D. 考察

日本人症例において典型的 Wolfram 症候群患者の中にも遺伝的多様性が認められる。一方、外国で、優生遺伝例の症例報告が報告されていること、WFS1 遺伝子に変異が存在しながら、視神経萎縮のみを発症し、他の徴候が出現しない例がある事など、Wolfram 症候群自体の疾患多様性がみとめられることから、Wolfram 症候群について、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高い。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。特に日本においては、Wolfram 症候群の部分症状を有する例で WFS1 遺伝子変異を系統的に調査した研究はないため、非定型的 Wolfram 症候群や、いわゆる Wolfram-related syndrome の実態は全く解明されていない。

Wolfram 症候群に対する根本的な治療法はないため、ホルモン補充療法を行う他は、難聴に対する補聴器の使用など支持療法を行う。しかしながら、疾患晩期では失明及び神経精神徴候により患者 QOL は著しく低下し、さらに神経精神徴候は予後決定因子としても重要である。そのため、神経変性徴候に対し複数診療科での協力体制および福祉連携に基づいた診療指針の策定が必要である。

#### E. 結論

現時点においては古典的な典型例を診断するためには視神経萎縮と糖尿病の合

併に遺伝子診断を組み合わせた現在の診断基準の改定の必要はない。しかしながら関連する疾患の実態調査を進め、Wolfram 症候群の亜分類や診断基準改訂の要否についてさらに検討する必要がある。

希少疾患だけに正しく診断されるためには疾患についての認知を高める必要がある、今後も学会などを通じて啓発を図ることが重要である。

診療指針は未だ概略にとどまり、今後具体化する必要がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 田部勝也、谷澤幸生 少遺伝子型 (oligogenic) 糖尿病の解析 Diabetes Frontier 27(3): 466-471. 2016.
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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

##### 2. 学会発表

- 1) 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.

- 2) 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
- 3) 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膵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
- 4) 椎木幾久子、田部勝也、幡中雅行、谷澤幸生 Wfs 1 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 日、24 日
- 5) 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

#### G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

分担総合研究報告書

脂肪萎縮症に関する調査研究

研究分担者 海老原 健 自治医科大学 准教授

研究要旨：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」の作成が承認され、脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）」を作成した。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。これまでの調査研究により、わが国と海外とでは脂肪萎縮症の原因やレプチン治療の適応が異なり、わが国の実態に即した「脂肪萎縮症診療ガイドライン」の作成が重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

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、程度も様々である。また、症例数に関する直接的な統計データはなく、診断基準も存在しない。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、診断基準および診療ガイドラインの策定を目指す。

#### B. 研究方法

1. 脂肪萎縮症の実態調査、レジストリ  
脂肪萎縮症の症例数についてはこれまでに直接的な統計データがない。2013年に脂肪萎縮症の治療薬としてメトレレプチンが承認され、全例調査が実施されている。2015年には指定難病となり、医療費助成のための申請、登録がなされている。これらの制度と連携し、脂肪萎縮症レジストリを立ち上げ、治療経過のモニタリングや継続的なデータ収集を行う。

2. 先天性症例に対する原因遺伝子の調査  
先天性脂肪萎縮症の原因遺伝子が相次いで報告されている。上記調査で見出された先天性症例を対象に原因遺伝子の検索を

行う。

#### 3. 病型分類ならびに診断基準の策定

従来の病型分類を上記調査により得られたわが国での実情に基づき再構築し、それぞれの病型分類に応じた診断基準・診療ガイドラインを策定する。

（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

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」が承認され、「脂肪萎縮症診療ガイドライン案（ver. 1.0）」を作成した。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。また新たに先天性症例が見出された場合には

遺伝子変異検索を実施している。これまでの調査研究から 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

遺伝子変異解析の結果により海外とわが国の原因遺伝子の症例数分布に違いのあることが明らかになってきた。また、レプチン治療についてわが国では全身性、部分性問わず適応が認められているが、米国では現在のところ全身性にしか認められていない。このような状況の中で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と考えられる。

#### E. 結論

従来の典型例に当てはまらない脂肪萎縮症の報告も増えてきており、わが国においても脂肪萎縮症を的確に診断するためのわが国に則した病型分類、診断基準および診療ガイドラインの作成が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 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.

- 2) 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- $\alpha$  agonist-induced amelioration of metabolic disorders in obese mice. *J Biol Chem*. 292: 9175-9190, 2017.
  - 3) Gumbilal 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 $\gamma$  mutant rats. *Diabetes*. 65: 2954-2965, 2016.
  - 4) 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.
- ##### 2. 学会発表
- 1) 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

- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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日～21日

#### G. 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

## 研究成果の刊行に関する一覧表

## 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
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症（その他のSITSHを示す疾患）	柳瀬敏彦	内分泌代謝専門医研修ガイドブック	診断と治療社	東京	2018	製本中
		日本甲状腺学会・日本内分泌学会	甲状腺クリーゼ診療ガイドライン2017	南江堂	東京	2017	112
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	今日の治療指針2017年版	医学書院	東京	2017	740-3
廣松雄治	甲状腺機能異常症	泉孝英	今日の診療のためにガイドライン外来診療2017	日経メディカル開発	東京	2017	206-15
大藪恵一	カルシウム、リン代謝とその異常	日本小児腎臓病学会	小児腎臓学改訂第2版	診断と治療社	東京	2017	44-49
杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1599-1601
杉本利嗣	二次性副甲状腺機能亢進症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1601-1604
山内美香、杉本利嗣	くる病・骨軟化症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	1836-1839
山内美香	副甲状腺ホルモン(PTH)	赤水尚史	ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-	メディカルビュー社	東京	2017	26-7
山内美香	原発性副甲状腺機能亢進症	赤水尚史	ホルモンのしくみ-疾患別ケアのポイント-	メディカルビュー社	東京	2017	91-3
廣松雄治	バセドウ病眼症	杉谷巖	甲状腺疾患診療実践マニュアル第4版	文光堂	東京	2016	57-64
廣松雄治	甲状腺眼症（Basedow病眼症）	日本甲状腺学会	甲状腺専門医ガイドブック	診断と治療社	東京	2016	250-5
石井角保、山田正信	SITSH(TSH不適切分泌症候群)	成瀬光栄	内分泌代謝専門医ガイドブック第4版	診断と治療社	東京	2016	200-202
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症（Refetoff症候群）	成瀬光栄	下垂体疾患診療マニュアル改訂第2版	診断と治療社	東京	2016	179
杉本利嗣	原発性副甲状腺機能亢進症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社出版	東京	2016	218-220
山内美香、杉本利嗣	その他の副甲状腺機能亢進症（家族性副甲状腺機能亢進症）	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社出版	東京	2016	221-224

杉本利嗣	二次性副甲状腺機能亢進症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章編	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社出版	東京	2016	233-236
杉本利嗣	骨粗鬆症（内科）	山口徹、北原光夫、福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2016	810-812
海老原 健	脂肪萎縮症	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章	内分泌代謝専門医ガイドブック改定第4版	診断と治療社	東京	2016	439-441
大藪恵一	くる病・骨軟化症	日本骨代謝学会	骨ペディア	羊土社	東京	2015	239-241
杉本利嗣	骨粗鬆症	井村裕夫、稲垣暢也	実験医学増刊号：発症前に診断し、介入する先制医療 実現のための医学研究	羊土社	東京	2015	100-106
山内美香	副甲状腺機能低下症	成瀬光栄、平田結喜緒、田辺晶代	難治性内分泌代謝疾患 Update	診断と治療社出版	東京	2015	62-65

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
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
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
Hamaguchi T, Hirota Y, Takeuchi T, Nakagawa Y, Matsuo 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.	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print]	2018
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	別冊	23-8	2018
江口洋幸、他	喫煙とバセドウ眼症の関連	日本体質医学会雑誌	80 (1)	13-20	2018

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)	1-5	2017
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.	Endocrin J	64(1)	1-6	2017
Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M	Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas.	J Clin Endocrinol Metab	102	566-575	2017
Kinoshita Y, Ito N, Makita N, Nanjaku M, Fukumoto S	Changes in bone metabolic parameters following oral calcium supplementation in an adult patient with vitamin D-dependent rickets type 2A	Endocr J	64(6)	589-596	2017
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 (9)	723-8	2017
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	72	1418-1423	2017
大藪恵一	カルシウム代謝調節機構	CLINICAL CALCIUM	Vol.27 No.4,	13-20	2017
大藪恵一	血中25-ヒドロキシビタミンD測定 of 臨床的意義と今後の課題	内分泌・糖尿病・代謝内科	Vol.45.No.5	402-406	2017
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
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
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
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

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
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
岡崎 亮, 大菌 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, 一般社団法人日本内分泌学会, 一般社団法人日本骨代謝学会, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業ホルモン受容機構異常に関する調査研究班.	ビタミンD不足・欠乏の判定指針.	日本内分泌学会雑誌	93(Suppl.)	1-10	2017
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
岡崎 亮	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
岡崎 亮	ビタミンD不足・欠乏	Clinical Calcium	27(11)	1601-1608	2017
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
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)	1-6	2017
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)	1-5	2017
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

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 と遺伝的特徴的	月刊糖尿病	9(8)	45-53	2017
Yamada-Goto N, Ochi Y, Katsuura G, Yamashita Y, <u>Ebihara K</u> , Noguc hi M, Fujikura J, Taura D, Sone M, Hosoda K, Gottsc hall PE, Nakao K.	Neuronal cells derived fr om human induced pluri potent stem cells as a f unctional tool of melano cortin system.	Neuropeptides.	65	10-20	2017
Goto T, Hirata M, Aoki Y, Iwase M, Takahashi H, Ki m M, Li Y, Jheng HF, Nomura W, Takahashi N, Kim CS, Yu R, Seno S, Matsuda H, Aiz awa-Abe M, <u>Ebiha ra K</u> , Itoh N, Kaw ada T.	The hepatokine FGF21 i s crucial for peroxisome proliferator-activated rec eptor- $\alpha$ agonist-induced amelioration of metaboli c disorders in obese mic e.	J Biol Chem.	292	9175-9190	2017
Inoue D, Watanab e R, Okazaki R.	COPD and osteoporosis: links, risks and treatme nt challenges (Review)	Int J COPD	11	637-648	2016
Okazaki, R. Wata nabe, R. Inoue, D	Osteoporosis Associated with Chronic Obstructiv e Pulmonary Disease (R eview).	J Bone Metab	23(3)	111-120,	2016
Inoue D, Muraoka R, Okazaki R, Ni shizawa Y, Sugim oto T.	Efficacy and Safety of R isedronate in Osteoporos is Subjects with Comorb id Diabetes, Hypertensio n and/or Dyslipidemia: A Post-hoc Analysis of P hase III Trials Conducte d in Japan.	Calcif Tissue I nt	98(2)	114-122	2016
Satoh T et.al.	2016 Guidelines for the management of thyroid storm from The Japan Thyroid Association and Japan Endocrine Societ y (First edition).	Endocr J.	63(12)	1025-1064.	2016
Isozaki O et.al.	Treatment and manage ment of thyroid storm	Clin Endocrino l	84(6)	912-8	2016
Takahashi Y, Tak ahashi E, Hiromat su Y, Kakizaki H.	Immunoglobulin G4-posit ive staining of orbital l esions in thyroid eye di sease: Report of two cas es.	Mod Rheumato l.	2016 May 4	1-4	2016

Munns CF, Shaw N, Kiely M, Specker BL, Thacher TD, <u>Ozono K</u> , 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, Golberg G, Sävéndahl L, Khadgawat R, Pludowski P, Maddock J, Hyppönen E, Oduwole A, Frew E, Aguiar M, Tulchinsky T, Butler G, Höglér W.	Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets.	J Clin Endocrinol Metab	85	83-106	2016
Takeuchi Y, Kuroda T, Sugimoto T, Shiraki M, Nakamura T.	Renal Phosphate Reabsorption is Correlated with the Increase in Lumbar Bone Mineral Density in Patients Receiving Once-Weekly Teriparatide.	Calcif Tissue Int.	98(2)	186-92	2016
Gumbilai V, <u>Ebihara K</u> , 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 $\gamma$ mutant rats.	Diabetes	65	2954-2965	2016
Mori E, Fujikura J, Noguchi M, Nakao K, Matsubara M, Sone M, Taura D, Kusakabe T, <u>Ebihara K</u> , 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.	Metabolism	65	543-556	2016
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	105巻4号	653-657	2016
石井角保、山田正信	甲状腺ホルモン不応症	最新医学	71	1920-1924	2016
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 (2)	10-5	2016
大藪恵一	くる病・骨軟化症	診断と治療	104	1321-1325	2016
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	2016

大菌恵一	ビタミンD欠乏症	SRL宝函	37	35-37	2016
岡崎 亮	ビタミンD不足・欠乏症の臨床的意義と治療	Clinical Calcium	26(2)	251-258	2016
山内美香	実地医家が知っておくべき内分泌疾患：原発性副甲状腺機能亢進症・尿路結石と骨粗鬆症に隠れている	Medical Practice	33(11)	1729-1733	2016
田部勝也、谷澤幸生	少遺伝子型糖尿病の解析 ②Wolfram症候群と糖尿病	Diabetes Frontier	27(3)	466-471	2016
Watanabe R, Tanaka T, Aita K, Hagiya M, Homma T, Yokosuka K, Yamakawa H, Yarita T, Tai N, Hirano J, Inoue D, Okazaki R.	Osteoporosis is highly prevalent in Japanese male subjects with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with deteriorated pulmonary function.	J Bone Miner Metab	33(4)	392-400	2015
Endo I, Fukumoto S, Ozono K, Namba N, Inoue D, Okazaki R, Yamachi M, Sugimoto T, Minagawa M, Michigami T, Nagai M, Matsumoto T.	Nationwide survey of fibroblast growth factor 23 (FGF23)-related hypophosphatemic diseases in Japan: prevalence, biochemical data and treatment.	Endocr J	62(9)	811-816	2015
Eguchi H, Tani J, Hirao S, Tsuruta M, Tokubuchi I, Yamada K, Kasahara M, Teshima Y, Kakuma T, Hiromatsu Y.	Liver Dysfunction Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Patients with Graves' Orbitopathy.	Int J Endocrinol	2015	835979	2015
Hiromatsu Y, Wall JR, Kahaly GJ, Kakizaki H.	Graves' Orbitopathy.	Int J Endocrinol	2015	634234	2015
Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T	Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society	J Bone Miner Metab	33(5)	467-473	2015
Fukumoto S, Ozono K, Michigami T, Minagawa M, Okazaki R, Sugimoto T, Takeuchi Y, Matsumoto T	Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia-proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society	Endocr J	62(8)	665-671	2015

石井角保	指定難病となった甲状腺ホルモン不応症	日本甲状腺学会 雑誌	第6巻	104-108	2015
福本誠二、大藪恵一、 道上敏美、皆川真規、 岡崎亮、杉本利嗣、 竹内靖博、松本俊夫、 一般社団法人日本内 分泌学会、日本骨代 謝学会、厚生労働省 難治性疾患克服研究 事業ホルモン受容機 構異常に関する調査 研究班	くる病・骨軟化症の診断マ ニュアル	日本内分泌学会 雑誌	91巻Suppl	1-11	2015
竹野歩、金沢一平、 杉本利嗣、仁科雅良	活性型ビタミンD製剤過剰 投与による高Ca血症を認 めた1例	救急医学	39(9)	1131-1135	2015
岡崎 亮	その他の続発性骨粗鬆症の 薬物療法	日本臨床	73(10)	1740-1745	2015