

- |  |   |
|--|---|
| 75. Postmenopausal Osteoporosis Patients: A Pooled Analysis of Clinical Trials in Japan<br>竹下彰 五十嵐潤子 西山和沙 高橋秀<br>依 鯉淵典之 竹内靖博. 薬剤添加物に<br>よるステロイドゼノバイオティック受容<br>体 SXR を介した腸管特異的な CYP3A4 の<br>酵素誘導 (第 84 回日本内分泌学会 2011<br>年 4 月 21 日) 日本内分泌学会雑誌 87 卷<br>第 1 号 307 頁 | 特許の取得<br>なし。<br>実用新案登録<br>なし<br>その他<br>なし |
|--|---|

H. 知的財産権の出願・登録状況

### III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 23 年度分担研究報告書

甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成

分担研究者 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：甲状腺クリーゼは致死性的疾患であり、内分泌領域における救急で遭遇する代表的疾患である。本研究班では、我が国における最初でかつ独自の甲状腺クリーゼの診断基準作成を行い、全国疫学調査を行って本邦における甲状腺クリーゼの実態を明らかにした。全国疫学調査二次調査票では、発症頻度のみならず、患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰なども調査した。そこで本年度は、全国疫学調査によって得られた結果を参考にし、甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成することとした。それによって、甲状腺クリーゼの予後改善に資したいと考えている。

### A. 研究目的

甲状腺クリーゼは「生命が危険となるような激しい症状を呈する甲状腺中毒症」であり、その基礎疾患の殆どはバセドウ病である。甲状腺クリーゼがひとたび発症すると、その予後は不良であり、我が国における明確な診断基準がなく、予後規定因子も不明のままである。また、我が国における甲状腺クリーゼの疫学的データはこれまでのところ成されておらず、その実態も明らかでなかった。以上の事実を踏まえて我々は診断基準作成を行い、全国疫学調査により本邦における実態を明らかにした。その結果、現在の医療技術を持ってしても死亡率は10%以上であった。本調査研究によって、甲状腺クリーゼの早期の診断と治療が行われ、その予後の改善を図ることが出来ると期待される。

### B. 研究方法

日本内分泌学会(企画部会における臨床課題)および日本甲状腺学会(臨床重要課題)との共同で行う。日本甲状腺学会委員会を中心に全国疫学調査によって得られた結果を参考にし、甲状腺クリーゼの診療ガイドライン作成することとした。

### C. 研究結果

#### 1) 全国疫学二次調査の解析

患者背景、クリーゼ誘因の有無、クリーゼ診断時の臨床所見、クリーゼに対する治療内容、転帰。診断基準(第1版)との合致性、を調査し解析した。282の確実例と74の疑い例の報告があった。致死率は、確実例と疑い例それぞれ11.0%と9.5%であった。死亡原因を表1に

示す。また、22名の重篤な後遺症あり、主に中枢神経系疾患が多かった(脳損傷6名、廃用性萎縮5名、脳血管障害4名、心血管系疾患4名、腎不全2名、その他3名)。死亡と関連のあった因子は、ショック、DIC、多臓器不全であり、重篤な後遺症とはGCSとBUNが関連した(表2)。

表1 甲状腺クリーゼの死因(全国疫学二次調査)

Causes	Cases	%
Multiple organ failure (MOF)	9	24
Congestive Heart failure (CHF)	8	21
Respiratory failure	3	8
Arrhythmia	3	8
Disseminated intravascular coagulation (DIC)	2	5
Perforation of the GI tract	2	5
Hypoxic brain	1	3
Sepsis	1	3

Unknown	9	23
Total	38	100

表2 甲状腺クリーゼの予後関連因子(A:死亡、B:重篤な後遺症)

A. Mortality

Factors	Odds ratio for death	P value
The presence of shock	3.901	0.0055
The presence of DIC	3.914	0.0123
The presence of MOF	9.853	<0.0001

B. Irreversible damages

Factors	Odds ratio for damages	P value
GCS	0.846	0.0062
BUN	1.01	0.0434

### 2) 診療ガイドラインの作成

手順として、まず、疫学調査症例や文献例における治療に関する解析と課題に対する専門的・学術的検討を行う。次いで、各症状に対する治療、多臓器不全やショックに対する集学的治療・特殊治療<sup>22C</sup>、甲状腺中毒症に対する抗甲状腺薬・無機ヨード・ステロイドの投与方法について検討し、診療アルゴリズムを作成することとした。現在、その素案を作成中である。

### 3) 倫理面での配慮:

疫学研究に関する倫理指針に従って研究を行い、全国疫学調査に関しては疫学班担当者の施設で申請・承認されている。

### D. 考察

全国疫学調査(二次)によって、甲状腺クリーゼ

の致死率は10%以上あり、生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、非常に重症な疾患であることが裏づけられた。同症の予後改善に診療ガイドラインの早急な作成が必要と考えられる。

### E. 結論

全国疫学調査によって、282の確実例と74の疑い例の報告があったが、致死率は10%以上、生存者にも中枢神経系疾患を中心に重篤な後遺症あり、非常に重症な疾患であると考えられた。同症の予後改善に診療ガイドラインの早急な作成が必要であり、日本内分泌学会および日本甲状腺学会との共同のもと、日本甲状腺学会委員会を中心に現在診療ガイドラインの作成が開始された。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ① Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Oxytocin and dopamine stimulate ghrelin secretion by the ghrelin-producing cell line, MGN3-1 in vitro. *Endocrinology*. 152(7):2619-2625, 2011
- ② Tomizawa R, Watanabe M, Inoue N, Takemura K, Hidaka Y, Akamizu T, Hayakawa K, Iwatani Y: Association of functional GPCR gene polymorphisms related to expression of glucocorticoid-induced tumour necrosis factor-receptor (GITR) molecules with prognosis of autoimmune thyroid disease. *Clin Exp Immunol*. Aug;165(2):141-147, 2011
- ③ Akamizu T, Kangawa K: Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*. 32(11):2295-2300, 2011
- ④ Nakabayashi K, Tajima A, Yamamoto K, Takahashi A, Hata K, Takashima Y, Koyanagi M, Nakaoka H, Akamizu T, Ishikawa N, Kubota S, Maeda S, Tsunoda T, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y, Sasazuki T, Shirasawa S: Identification of independent risk loci for Graves' disease

within the MHC in the Japanese population. *J Hum Genet.* 56(11):772-778, 2011

- ⑤Morita M, Watanabe M, Inoue N, Inaoka C, Akamizu T, Tatsumi KI, Hidaka Y, Iwatani Y: Functional polymorphisms in TBX21 and HLX are associated with development and prognosis of Graves' disease. *Autoimmunity.* 45(2):129-136, 2012
- ⑥Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol.* 166(2):235-240, 2012
- ⑦Inaba H, Suzuki S, Takeda T, Kobayashi S, Akamizu T, Komatsu M: Amiodarone-induced thyrotoxicosis with thyroid papillary cancer in multinodular goiter: case report. *Med Princ Pract.* 21(2):190-192, 2012
- ⑧Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 302(4):E403-408, 2012

## 2. 学会発表

- ①T Akamizu, K Kangawa: Ghrelin: Physiological Significance & Therapeutic Potential. ENDO 2011: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting and Expo. June 4-7, 2011 Boston, USA
- ②H Iwakura, H Ariyasu, H Hosoda, K Hosoda, K Nakao, K Kangawa, T Akamizu: Effects of Peptide Hormones and Neurotransmitters on In Vitro Ghrelin Secretion by Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1. ENDO 2011: The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting and Expo. June 4-7, 2011 Boston, USA
- ③Hidefumi Inaba, Leonard Moise, William Martin, Anne Searls De Groot, George Buchman, Takashi Akamizu, Leslie J. De Groot: Epitope recognition in HLA-DR3 transgenic mice immunized to TSH-R protein or peptides. 81<sup>st</sup> Annual Meeting of the ATA. October 26-30, 2011 Indian Wells, USA
- ④赤水尚史: クリニカルアワー3 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究班報告「甲状腺クリーゼに関する全国疫学調査」。第84回日本内分泌学会学術総会。2011年4月21日～23日 神戸市
- ⑤渡邊幹夫、井上直哉、森田麻美、巽 圭太、日高 洋、赤水尚史、岩谷良則: IL-5、IL-6、IL-13 遺伝子プロモータ領域の多型と自己免疫性甲状腺疾患の病態予後との関連。遺伝医学合同学術集会2011。2011年6月16～19日 京都市
- ⑥鈴木敦詞、佐藤哲郎、磯崎 収、脇野 修、飯降直男、坪井久美子、門傳 剛、幸喜 毅、金本巨哲、大谷 肇、手良向聡、赤水尚史: 臨床重要課題 I 「粘液水腫昏睡・甲状腺クリーゼ」3. 甲状腺クリーゼ診断基準(第一版)改訂と治療指針作成に向けての検証ー全国疫学調査の結果を踏まえてー。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21～23日 大阪市
- ⑦稲葉秀文、Leonard Moise、William Martin、Anne De Groot、駒津光久、赤水尚史: TSH レセプター (TSH-R) 蛋白/ペプチドにより免疫された HLA-DR3 トランスジェニックマウスにおけるエピトープ認識と T 細胞受容体結合モチーフ。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21～23日 大阪市
- ⑧渡邊幹夫、井上直哉、森田麻美、巽 圭太、日高 洋、赤水尚史、岩谷良則: IL5, IL6, IL13 遺伝子プロモータ領域の一塩基多型を用いた自己免疫性甲状腺疾患の病態予後予測。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21～23日 大阪市
- ⑨玉川えり、田中宏典、太田敬之、宮本和佳、山岡博之、村田有子、若崎久生、古田浩人、西理宏、佐々木秀行、赤水尚史: 精神症状を呈し抗 NAE 抗体陽性で橋本脳症が疑われた粘液水腫の1例。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21～23日 大阪市
- ⑩有安宏之、岩倉 浩、勝浦五郎、後藤伸子、越智ゆかり、山下 唯、赤水尚史、寒川賢治、中尾一和: グレリン分泌低下マウスの絶食・再摂食およびストレス状況下における摂食調節についての検討。第54回日本甲状腺学会学術集会。2011年11月21～23日 大阪市

3. その他

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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(東京女子医科大学内分泌内科)

鈴木 敦詞(藤田保健衛生大学医学部内科学内分泌代謝科)

脇野 修(慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科)

門傳 剛(獨協医科大学内分泌代謝内科)

幸喜 毅(琉球大学医学部内分泌代謝内科)

坪井久美子(東邦大学医学部糖尿病・代謝・内分泌)

大谷 肇(関西医科大学循環器内科)

手良向 聡(京都大学医学部附属病院探索医療センター)

飯降 直男(東京医科歯科大学内分泌・糖尿病・代謝内科)

金本巨哲(京都大学医学研究科内分泌代謝内科)

古川安志(和歌山県立医科大学内科学第一講座)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 23 年度分担研究報告書

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  
-バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針の作成-

研究協力者 廣松雄治（久留米大学医学部内科学講座内分泌代謝内科部門 教授）

## 研究要旨

- 1) 「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針の作成」に関する委員会にて検討を重ね、MRI を組みこんだ第1次案を日本甲状腺学会、日本内分泌学会のホームページ上に公開し、パブリックコメントを募集した。
- 2) 委員会内でパルス療法の合併症について後ろ向きに検討した。パルス療法を施行した 233 例中、重篤な肝障害は認めなかったが、ALT>100 の肝障害は20例（8.6%）にみられた。

## A. 研究目的

バセドウ病眼症は多彩な症状を呈し、重症例では眼球運動障害や視力障害をきたし、著しく QOL が損なわれる。本症は高率にバセドウ病に伴って発症するが、先行したり遅れて発症することもあり、見過ごされることもある。治療にあたっては、重症度の評価だけでなく、活動性の評価が治療法の選択や治療効果に大きく影響する。そこでわが国では放射線科医の協力を得て、MRI による眼症の評価を組み込んだ新しい診断基準と治療指針の作成を目的とした。

## B. 研究方法

内分泌医、眼科医、放射線科医 17 名からなる委員会にて下記の項目について検討を重ね、日本内分泌学会総会、日本甲状腺学会学術総会で第1次案を報告するとともに、両学会のホームページに公開し、パブリックコメントを募集した。これらをもとに3月に再度検討を重ねた。

## C. 研究結果

バセドウ病悪性眼球突出症（甲状腺癌症）の診断基準と治療指針（第1次案）

<http://www.japanthyroid.jp/doctor/problem.html>

[http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho\\_juyo/index.html](http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html)

1) 甲状腺眼症の定義 甲状腺眼症はバセドウ病や稀に橋本病に伴ってみられる眼窩組織\*の自己免疫性炎症性疾患である。その結果、多彩な症状を呈し、重症例では複視や視力障害をきたし、quality of life (QOL)が著しく損なわれ

- る。
- 2) 甲状腺眼症の名称と分類
  - 3) 一般内科医や一般眼科医から専門医療機関への紹介の基準
  - 4) 重症度の分類
  - 5) 活動性の評価
  - 6) QOL の評価
  - 7) MRI の適応と評価（撮像法、病態、活動性の評価）
  - 8) 治療法の選択（図1）
  - 9) 静脈内ステロイド投与（パルス療法）の適応と注意事項特に肝障害について 欧米ではパルス療法を施行した患者の 0.8%に肝不全がみられ、0.3%に死亡例が見られたことから、メチルプレドニゾロンで総量 8g 未満を推奨している。そこで、委員会内で後ろ向きに調査したところ、パルス療法を施行した 233 例中 20 例 8.6%に ALT>100 の上昇がみられた。重篤な肝障害は認められなかったが、更なる検討が必要である。
  - 10) 上眼瞼後退に対するステロイドやボツリヌス毒素の局所注射の適応
  - 11) 眼症の評価法と治療効果の判定基準
  - 12) 今後の課題

## D. 考察

活動性の評価に有用な MRI を組み込み、一般臨床医（内科、眼科医）向け、および内分泌専門医・眼科専門医向けに、診断指針と治療指針（第1次案）を作成した。今後さらに多くの臨床医の意見を伺い、アトラスを加味したより使いやすいものを作成する。またこれをもとに全国調査を行い、眼症診療の問題点を明らかにし

てゆくとともに、前向きの臨床試験。  
を展開してゆきたい。

### E. 結論

日本甲状腺学会や日本内分泌学会の臨床重要課題にも取り上げていただいているので、両学会でも公開し、広く意見を求めている。さらに委員会で検討を深めて、有用でより使いやすい指針を作成する予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Kaida H, Hiromatsu Y, et al.: Relationship between clinicopathological factors and fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in patients with papillary thyroid cancer. Nucl Med Commun. 2011; 32(8):690-8.
- 2) Baba K, et al.: Relation between (99m) Tc- tetrofosmin thyroid scintigraphy and mitogen-activated protein kinase in papillary thyroid cancer patients. Jpn J Radiol. 2011; 29(8):533-9.
- 3) 廣松雄治: 甲状腺疾患へのアプローチ【甲状腺疾患の最近のトピックス バセドウ病眼症. Modern Physician 31 巻4号 449-452, 2011.
- 4) 廣松雄治: 【バセドウ病の診療に必要な知識】バセドウ病眼症への対処法. 内分泌・糖尿病・代謝内科 32 巻5号 468-473, 2011.
- 5) 廣松雄治: 【甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療】甲状腺疾患へのアプローチ(その2) 知っておくべき基本的な知識 バセドウ病眼症の診断と治療ガイドライン 実地医家がどのようにかかわるか. Medical Practice 28 巻11号 1908-1915, 2011.
- 6) 加藤全, 廣松雄治, 他: プロピルチオウラシル中止の6年後に再燃した重症抗好中球細胞質抗体関連血管炎の1例. 内分泌・糖尿病・代謝内科 33 巻5号 499-505, 2011.

#### 2. 学会発表

- 1) 廣松雄治: 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌 87 巻1号 133(2011.04).
- 2) 鶴田宗久, 他: ステロイドパルス療法中に重篤な肝機能障害を認めたバセドウ眼症の

一例. 日本内分泌学会雑誌 87 巻1号 278(2011.04).

- 3) 田中利依, 他: 日本人バセドウ病における IL-4 遺伝子多型の検討. 日本内分泌学会雑誌 87 巻1号 368(2011.04).
- 4) 廣松雄治, バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療指針作成委員会: 悪性眼球突出症の診断・治療ガイドライン. 日本内分泌学会雑誌 87 巻2号 501(2011.09).
- 5) 江口洋幸, 他: TBX21 遺伝子多型はバセドウ病眼症の発症と関連している. 日本内分泌学会雑誌 87 巻2号 514(2011.09).
- 6) 廣松雄治, 他: バセドウ病眼症における Mc4 を用いた TSH 受容体抗体の意義. 日本内分泌学会雑誌 87 巻3号 977(2011.12).

### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

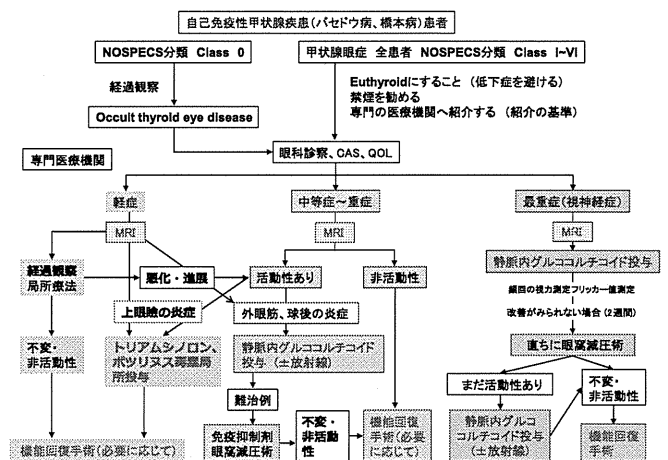


図1 眼症の管理チャート



# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 23年度 研究報告書

白色脂肪組織における TSH の役割  
=TSHR 異常症マウスを用いた検討=

分担研究者 遠藤 登代志 山梨大学 医学工学総合研究部 准教授

## 研究要旨

白色脂肪組織には TSH レセプター (TSHR) が甲状腺と同程度に発現しているがその役割は不明である。今回 TSHR の loss of function 型変異を有する C. RF-Tshr<sup>hyt/hyt</sup> マウス (hyt マウス) の精巣上体脂肪に TSHR cDNA を in vivo transfection する事により、TSH/TSHR の脂肪代謝に及ぼす影響を検討した。Wild type マウスおよび hyt マウスの右側精巣上体脂肪に pCMV-TSHR-GFP を、左側に pGFP を in vivo transfection し、3 週後その重量を比較 (右側/左側) したところ、Wild type マウスでは  $0.99 \pm 0.14$  に対し、hyt マウスでは  $0.6 \pm 0.08$  であり、導入した TSHR により脂肪分解が生じたことが判明した。同様にホルモン感受性リパーゼ (HSL) の mRNA を定量 PCR にて、右側、左側の精巣上体脂肪で検討したところ hyt マウスにおいて (右側/左側)  $= 2.2 \pm 0.16$  と増加が認められた。以上の結果より、TSH は白色脂肪組織にたいして脂肪分解に作用することが、in vivo レベルで示された。

## A. 研究目的

バセドウ病においては体重減少がみられ、甲状腺機能低下症では体重が増加するとされる。一方、脂肪前駆細胞である 3T3-L1 を使用した in vitro 実験では、T3 は脂肪合成を、TSH は脂肪分解を誘導することが明らかとなっており、両者には解離が存在する。

CRF-Tshr<sup>hyt/hyt</sup> マウスは TSHR に遺伝子変異を有し、そのホモ接合体は TSHR 機能喪失による甲状腺機能低下症発症モデルである。

今回、本マウスの脂肪組織に wild type TSH を発現させることにより、TSH の脂肪代謝に及ぼす影響を in vivo レベルで明らかにすることを目的とする。

## B 研究方法

C. RF-Tshr<sup>hyt/hyt</sup> マウスは Jakson Labo. Co. より入手し、その遺伝型は tail DNA の direct sequencing により行った。TSHR 及び P556L TSHR cDNA は C. RF-Tsh ヘテロ接合体マウス甲状腺より RT-PCR により作成し、pcDNA3-eGFP へ挿入した (pCMVP-mTSHR-GFP)。これらプラスミドは NEPA GENE 社 CUY21 Square Electroporator により行った。マウス hormone sensitive lipase (HSL),

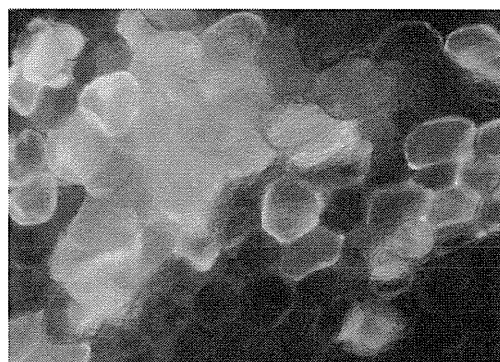
triglyceride lipase mRNA の定量は TaqMan Probe (Mm00495359, Mm503040) を用いて行った。

## C 研究結果

蛍光蛋白を融合させた TSHR-GFP の脂肪組織での発現

In vivo electroporation 法により pCMVP-mTSHR-GFP を hyt/hyt マウス右側精巣上体脂肪に導入後 2 日目に蛍光観察した結果を図 1 に示した。GFP 蛍光は脂肪細胞膜に観察され、TSHR が発現していることが確認された。pEGFP をコントロールとして定量 PCR を行ったところ、導入 2 日後、3 週間にはそれぞれ  $1 \text{ mg 組織あたり } (3.0 \pm 0.26) \times 10^6$ 、 $(6.82 \pm 0.79) \times 10^5$  コピーが導入されていた。

図 1



TSHR 発現の脂肪組織に及ぼす影響

Wild-type マウス、hyt/hyt マウスの3週後の脂肪重量、脂肪細胞径の(TSHR 導入側/pGFP 導入側)比を図2a, 2bに示す。TSHR 発現側の重量はコントロール側の約60%に、細胞径も著明に縮小していることが判明した。

図2a (TSHR 導入側/pGFP 導入側) 重量比

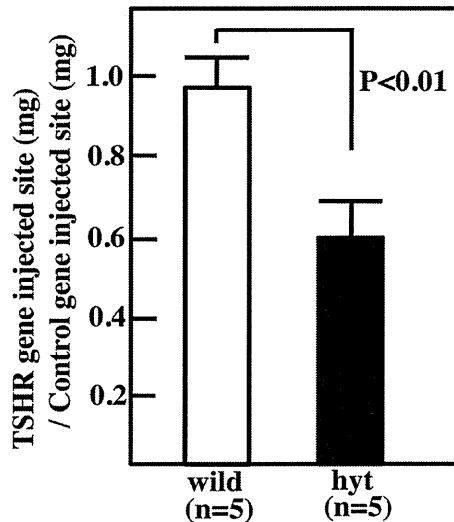
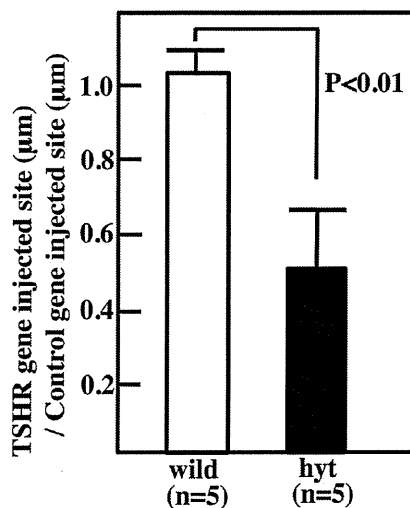


図2b (TSHR 導入側/pGFP 導入側) 細胞径比

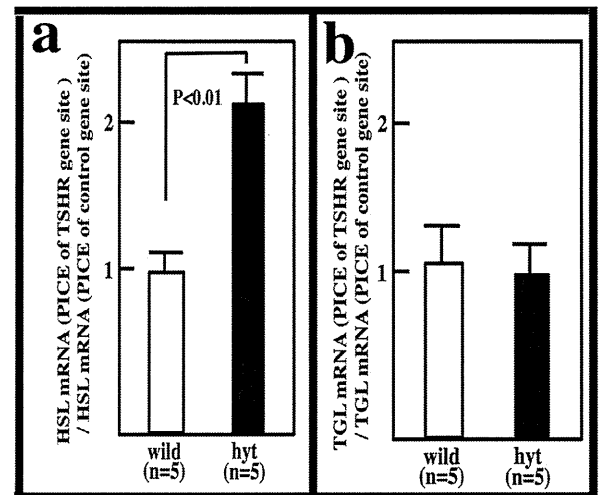


TSHR 発現の脂肪組織内リパーゼ遺伝子発現に及ぼす影響

脂肪組織内の中性脂肪分解に関与するリパーゼとして、ホルモン感受性リパーゼ(HSL)と中性脂肪リパーゼ(TGL)が考えられるが、これらの発現を定量PCRにて検討し、その(TSHR 導入側/pGFP 導入側)比を求めた(図3)。導入3週後、TSHR 導入側でHSLの発現が約2倍増加している(図3a)。しかし、TGLの発現には、導入側・コントロール側に変化は認められなかった。以上より

TSHR の発現は HSL の発現増加を介し中性脂肪の分解を促進したことが想定された。

図3



## D 考案

我々は脂肪組織には甲状腺に匹敵する量のTSHRが発現していることを以前報告したが、その生理的意義に関しては不明な点も存在した。

培養脂肪前駆細胞である3T3-L1や脂肪組織より分離した初代培養細胞では、T4は脂肪合成に、TSHは脂肪分解に作用するが、ヒト甲状腺機能低下症では体重増加を惹起し、バセドウ病では体重減少を来すことより、in vivoとin vitroの間で相反する結果となっていた。しかし、これらを検証する有用な実験系の確立は困難であった。

今回、TSHRに機能喪失性の遺伝子変異を有するCRF-Tshr<sup>hyt/hyt</sup>マウスを用いて、その白色脂肪組織にin vivo electroporationにより正常TSHR遺伝子を導入・発現させることにより、TSHは脂肪組織にて明らかに脂肪分解作用を示すことが確認された。さらに、この作用はTGLではなくHSLを介することも明らかとなった。

従って、バセドウ病での体重減少は甲状腺ホルモン過剰よりは、刺激型TSHR抗体が重要であることが推察される。また、甲状腺機能低下では高TSHの作用を考慮すべきと考えられた。

## E 結論

TSHは白色脂肪組織において脂肪分解作用を示す。甲状腺機能異常症ならびにTSHR異常症の治

療において考慮すべき知見と考えられた。

## F 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Endo, T. & Kobayashi, T. Thyroid-specific gene expression in chondrocytes. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **416**, 227-231 (2011).
- (2) Endo, T. & Kobayashi, T. Expression of functional TSH receptor in white adipose tissues of hyt/hyt mice induces lipolysis *in vivo*. *Am J Physiol. Endocrinol Metab*, in preparation

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業） 平成 23 年度分担研究報告書

## 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針の作成に関する研究(第 4 報)

分担研究者 笠井貴久男 獨協医科大学内分泌代謝内科 教授  
共同研究者 平岩 哲也 大阪医科大学第 1 内科 助教  
田中 祐司 防衛医科大学校総合診療部 教授  
山本 智英 山本内科医院 院長  
伊藤 光泰 藤田保健衛生大学内分泌代謝内科 教授

### 研究要旨

粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)を策定し、日本甲状腺学会のホームページ上に公開して以来、同症例の報告が増加してきた。その結果、計24例となった。全症例の平均年齢は 68.9 歳、男女比は 10:14 であり、原発性甲状腺機能低下症 21 例、中枢性甲状腺機能低下症 2 例、不明 1 例で、死亡率は 16.7%であった。この死亡率は、従来報告の死亡率(25~52%)に比べると低いものであったが、尚その死亡率は高い。生存 20 例と死亡 4 例の臨床所見について検討を行ったが、現時点では生死を予測できる有意な指標は見つからなかった。また、既に公表した治療指針(案)については大きな変更点はないが、最も重要な甲状腺ホルモンの投与方法、投与量、種類(T4 あるいは T3)については、更に症例を集積し検討する必要がある。

### A. 研究目的

粘液水腫性昏睡はまれな病気であるが、従来その死亡率は数十%と報告されてきた。本邦における粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)に基づき、その確実例を集積し、本邦における死亡率、また生存例と死亡例の臨床所見の違い、診断基準の妥当性、治療の実態について解析し、治療指針(案)をより確実なものにする。

### B. 研究方法

粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)に基づき、確実例と判定された計24例の臨床所見、治療法、死亡率について検討し、生存例と死亡例の臨床所見の違い、治療の実態について検討する。尚、本研究は日本甲状腺学会の臨床重要課題との共同研究である。

症例は学会で報告されたものであり、個人が特定できないように十分に配慮し、ご協力いただいた。

### C. 研究結果

粘液水腫性昏睡確実例 24 例の平均年齢は 68.9 ±13.8 歳、男女比は 10:14 で、その原因として原発性甲状腺機能低下症 21 例、中枢性甲状腺機能低下症 2 例、不明 1 例であった。死亡率は 16.7%で、従来の多数例報告の死亡率(25~52%)に比べると低いものであったが、尚その死亡率は高い。生存例 20 例の平均年齢は 69.4 ±14.1 歳、男女比は 8:12 で、原発性甲状腺機能低下症 19 例、中枢性甲状腺機能低下症 1 例であり、死亡例 4 例では 66.5 ±13.7 歳、男女比は 2:2 で、原発性甲状腺機能低下症 2 例、中枢性甲状腺機能低下症 1 例、不明 1 例であった。

#### 【生存例と死亡例の臨床所見の違い】

生存 20 例(生存群)と死亡 4 例(死亡群)の臨床所見に差異があるか否か、種々検討した。年齢、男女

比、原因(原発性か中枢性か)、coma scale (JCS,GCS)、体温、呼吸不全の重症度(動脈血 pH、PaCO<sub>2</sub>)、循環不全の重症度(平均血圧、心拍数)、白血球数、血清 Na、血清クレアチニン、APACHE II score のいずれにおいても、両群に現時点では有意な差異は認められなかった。

#### 【治療の実態】

##### 1. 酸素、昇圧剤、抗菌薬の投与

粘液水腫性昏睡全 24 例における酸素投与は 13 例(54.2%)、生存群(20 例)では 11 例(55%)、死亡群(4 例)では 2 例(50%)で行われていた。昇圧剤投与は全例中 16 例(66.7%)、生存群では 13 例(65%)、死亡群では 3 例(75%)で実施されていた。また、抗菌薬は全例中 17 例(70.8%)、生存群では 14 例(70%)、死亡群では 3 例(75%)におい投与されていた。生存群と死亡群に有意な差異は認めなかった。

##### 2. 副腎皮質ステロイドの投与

副腎皮質ステロイドは全 24 例中 15 例(62.5%)、生存群 13 例(65%)、死亡群 2 例(50%)に投与されていた。薬剤名、投与量が確認出来たものは 10 例で、ヒドロコルチゾン換算で 10~3000mg/日で、median(Q1,Q3)は 180(75,300)mg/日であった。

##### 3. 甲状腺ホルモンの投与

全 24 例における甲状腺ホルモンの初回投与は、レボチロキシン(T4)のみ 19 例、T4+リオチロン(T3) 4 例、T3 のみ 1 例で、経口または経鼻胃管(経口鼻)投与 18 例、坐薬または注腸投与 4 例、経静脈投与 1 例、不明 1 例であった。甲状腺未投与の 1 例を除いた 23 例における T4 投与量( $\mu$ g/日)は 12.5~500 で、その median(Q1,Q3)は 50(25, 138)であり、生存 20 例のそれは 100(25, 175)であった。T3 投与量( $\mu$ g/日)は生存群において T4 と併用された 2 例では 25、50 であり、死亡群では T4 と併用 1 例

で50、単独投与1例で50であった。

#### D. 考察

粘液水腫性昏睡の診断基準(3次案)を策定・公表してから、粘液水腫性昏睡確実例の報告が増加し、1年間で7例が報告された。この7例を加えた計24例における死亡率は16.7%であり、従来のまとまった3報告の死亡率25、30、52%に比較すると低いものであったが、尚死亡率の高い重篤な病態であることが明らかとなった。生存20例(生存群)と死亡4例(死亡群)の臨床所見に差異があるか否かを検討したが、現時点では有意な差異を示す指標は認められなかった。また、24例における治療の実態について解析・検討したが、酸素、昇圧剤、ステロイド投与のそれぞれの割合において、生存群と死亡群に有意な差異は認められなかった。

甲状腺ホルモンの初回投与は、T4のみ19例、T4+T3 4例、T3のみ1例で、経口または経鼻胃管(経口鼻)投与18例、坐薬または注腸投与4例、経静脈投与1例、不明1例であり、静脈注射用製剤のない本邦においては、ほとんどが経口鼻または坐薬で投与されており、T4単独投与が多く、一部にT3との併用が認められた。生存群の初回T4投与量は100(25, 175)  $\mu$ g/日であった。T3投与量は生存群においてT4と併用された2例では25、50  $\mu$ g/日であり、死亡群ではT4と併用1例で50  $\mu$ g/日、単独投与1例で50  $\mu$ g/日であった。T4の投与量は、従来の欧米の報告や教科書に記載されている量よりは少ないものであった。今後、治療指針を確実にするためには、更に症例を収集して解析・検討する必要がある。

#### E. 結論

本邦の粘液水腫性昏睡の死亡率は16.7%であり、現時点では生死を予見できる有意な臨床指標は認めなかった。治療指針を確実にするためには、更なる症例の集積が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 笠井貴久男 「甲状腺疾患 最新のガイドラインと知見を用いたこれからの実地診療」 粘液水腫性昏睡の診断と治療 -新しいガイドラインを踏まえて - Medical Practice 28:1977-1980, 2011
- 2) 柳一徳、笠井貴久男 「甲状腺疾患へのアプローチ」 甲状腺疾患の最新トピックス 粘液水腫性昏睡 Modern Physician 31:460-462, 2011
- 3) 加瀬浩之、笠井貴久男 「甲状腺疾患へのアプローチ」 甲状腺疾患の最新トピックス 薬剤と甲状腺機能異常 Modern Physician 31:453-456, 2011

#### 学会発表

- 1) 平岩哲也、田中祐司、幸喜毅、山本智英、伊藤光泰、笠井貴久男 粘液水腫性昏睡の診断基準 日本内分泌学会誌 87(2):p498, 2011
- 2) 田中祐司、平岩哲也、山本智英、伊藤光泰、笠井貴久男 厚生労働省 ホルモン受容機構異常に関する調査研究報告 「粘液水腫性昏睡の診断基準と治療指針(案)」 日本内分泌学会誌 87(1):p220, 2011

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 23 年度分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成に関する研究

分担研究者 村田善晴 名古屋大学環境医学研究所 教授

要旨

甲状腺ホルモン不応症 (RTH) は、組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱する遺伝性の疾患で、RTH 家系の約 85% においては、甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  の変異が認められる。しかし、残り 15% の病因はいまだに明らかでない。このため、本症の明確な診断基準はなく、本症を正しく診断することに対する一般臨床医への啓蒙の支障となっている。そこで、本研究では甲状腺ホルモン不応症の診断基準を作成することを目的とした。本症診断の糸口となるのは、不適切 TSH 分泌症候群 (以下 SITSH) を呈する患者に遭遇した時である。このため、SITSH を疑う症例がどの程度存在し、その中で“真の”あるいは“確からしい” SITSH 症例はどの位を占めるかに関する市中病院の調査結果を参考に“真の”あるいは“確からしい” SITSH を“偽性 SITSH”と区別するための方法などを提案した。一方、日本甲状腺学会、日本内分泌学会の場で、あるいは「難病情報センター」のホームページを通して RTH 診断における TR  $\beta$  解析の重要性を強調するとともに、全国の医療施設に本症が疑われた症例に対する TR  $\beta$  遺伝子解析を呼びかけた。平成 23 年度では、10 家系 13 症例に対し TR  $\beta$  遺伝子解析を実施した結果、4 家系 5 症例において変異を同定した。このうち 2 家系 2 症例に対しては、過去に不適切と思われる治療がなされていたことから、RTH 診断への啓蒙の重要性が再度認識された。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症 (RTH) は、組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱する遺伝性の疾患で、Refetoff らの施設での解析結果によると、RTH 家系の約 85% は、甲状腺ホルモン受容体 (TR)  $\beta$  の変異により発症し、このうちの 3 割弱は de novo の変異とされる。しかし、残り 15% の家系での病因はいまだに明らかでない。このため、TR  $\beta$  遺伝子解析は本症診断の決め手とはならず、RTH の診断基準はいまだ明確に示されていない。本症診断の契機となるのは、血中の甲状腺ホルモンの指標となるフリー T4 (FT4)、フリー T3 (FT3) が高値であるにもかかわらず、血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) 濃度は抑制されておらず、正常範囲内に留まるか、あるいは正常上限を越える、いわゆる不適切 TSH 分泌症候群 (SITSH) と呼ばれる甲状腺機能状態を呈している患者に遭遇した場合である。このため、同じ SITSH を呈する TSH 産生腫瘍などとの鑑別に難渋することが多い。一方、RTH に特徴的な臨床症状はないものの、びまん性の甲状腺腫や頰脈などバセドウ病にも共通する症状が多く、多くの症例で認められ、バセドウ病同様 FT4 と FT3 が高値となることから、バセドウ病として不適切と思われる治療が行われていることも多い。このため、RTH の診断基準を作成し、本症の存在を一般臨床医にも認識してもらう

必要がある。そこで、本研究では、日本の診療事情に適した RTH の診断基準を作成することを目的とした。

B. 研究方法

前述のように RTH 診断の糸口となるのは、SITSH と呼ばれる甲状腺機能検査所見である。ところが、RTH や TSH 産生腫瘍といった真の SITSH を呈する疾患以外にも一過性に SITSH の検査所見を得ることもあり、また、FT4、FT3 および TSH の測定法の問題により SITSH 様の検査所見が得られることがある。このような偽性 SITSH を真の SITSH と鑑別するにはどのような点に注意すべきであるかを提案するため、SITSH を呈する症例を数多く経験している医療機関に「SITSH を呈する症例がどのような転帰を辿ったか」に関する調査を依頼した。一方、日本甲状腺学会、日本内分泌学会の場で、あるいは「難病情報センター」のホームページを通して RTH 診断における TR  $\beta$  解析の重要性を広め、全国の医療施設に本症が疑われた症例に対する TR  $\beta$  遺伝子解析を呼びかけた。TR  $\beta$  遺伝子解析はインフォームドコンセントが書面で得られた患者の末梢血から DNA を抽出し、TR  $\beta$  遺伝子解析に供した。TR  $\beta$  遺伝子には 10 のエキソンが存在するが、このうち RTH の病因となる変異は

これまでのところエクソン4～10に限られる。そこで、得られたDNAよりTRβのエクソン4から10の塩基配列を決定し、変異の有無を解析した。

(倫理面への配慮)

TRβの遺伝子解析については名古屋大学環境医学研究所倫理委員会より承認を受けている(通算番号282、遺伝子課題番号G-4、平成20年4月21日承認)。また、すべての被験者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

### C. 研究結果

(1) SITSHを呈した患者の転帰とこの結果から考えられる「真のSITSHと偽SITSHを見分ける方法の提案」

甲状腺診療を専門とし、SITSHを呈する症例を数多く経験している伊藤病院(東京都)と神甲会隈病院に「SITSHを呈する症例が如何なる転帰を辿ったか」に関する後ろ向き調査を依頼した。伊藤病院では2004年1月から2011年1月の間にSITSHの検査所見を呈した479例を対象に調査した。その結果、「確からしいSITSH」と思われた症例は72例で、407例(85%)は一過性、または測定法の問題によりSITSHの所見が得られた「偽性SITSH」とであると考えられた。一方、隈病院では2000年1月から2010年1月の間に初診時SITSHの所見を呈した115例を調査した結果、一過性または検査方法による「見かけ上のSITSH」と診断された症例は92例(80%)であった。したがって、SITSHの検査所見を呈する症例に遭遇してもその約8割は「偽性または見かけ上のSITSH」であり、「真のあるいは確からしいSITSH」と診断された症例は約2割に過ぎないことが示唆された。なお、「真のあるいは確からしいSITSH」と診断された症例のうち、TRβ遺伝子変異によるRTHと診断された症例は、伊藤病院では72例中20例であり、隈病院では23例中7名であった。これらの検査結果を基に日本甲状腺学会臨床重要課題「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」委員会で議論した結果SITSHの所見を呈する症例に遭遇した場合、真のSITSHを偽性SITSHと鑑別するため、「再検査を1ヵ月後以降に、さらに3ヵ月後に行う。これら再検査の際、可能なら検査方法を変えて検査する」ことを推奨することとした。

(2)名古屋大学環境医学研究所で実施したTRβ遺伝子解析の結果

平成23年度では、10家系13症例に対しTRβ遺伝子解析を実施した。その結果、4家系5症例において変異を同定した。同定された変異は第8エクソンに位置するR243W(243番目のアルギニンがトリプトファンに置換)、第9エクソン上のR320C(320番目アルギニン→システイン)、R338W(338番目アルギニン→トリプトファン)およびE457K(457番目グルタミン酸→リジン)であった。E457K以外の変異はいずれもRTH患者で同定された既知の変異であったが、E457Kは機能解析はなされているものの、RTH症例では確認されていない変異であった。これらTRβ変異が認められた症例の内、31歳の男性例ではバセドウ病の診断で15歳時に甲状腺部分切除術が施行されていた。また、TSH産生腫瘍の診断により15歳時に経鼻的下垂体手術が施行されたが、切除標本に腫瘍組織は認められず、遺伝子診断によりRTHであったことが判明した症例もあった。

### D. 考案

日本甲状腺学会臨床重要課題「甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成」委員会委員を対象に2009年に実施したアンケートの結果、これまでに論文などで報告された症例も含め、TRβの変異が確認された症例は98(71家系)であった。さらに、これ以降2011年度まで間に名古屋大学環境医学研究所では4家系6例においてTRβ遺伝子変異を同定し、今年度は3家系4症例において変異を新たに同定した。Tajimaらの報告(Pediatric Research 2009)によると、北海道におけるRTHの発症頻度は約4万人に1人である。この頻度を日本全土に当てはめると日本にはおよそ3,000人のRTH患者が存在することになる。しかし、アンケート調査と当研究所の遺伝子解析によりRTHと診断された症例を併せても、わずか100例余りで、日本にはまだ見逃されているRTH症例が多数存在するものと考えられる。RTHに対しては根本的な治療法はいまだ開発されていないが、RTH症例が見逃されている問題の1つに、RTH症例の多くが、バセドウ病と誤診されて不適切な治療を施されていることが挙げられる。今年度新たに診断し得た症例も含め、抗甲状腺薬、アイソト

ープ治療、手術などにより不適切に治療されたと思われる症例が、疑い例も含めて25症例に及んだ。このような症例では血中甲状腺ホルモン高値という所見のみにもとづいて、このような不適切な治療が施されていたと考えられ、SITSH という病態の存在を甲状腺を専門としない医師にも広く啓蒙して行くことの重要性が再認識された。さらに、今年度では TSH 産生腫瘍の診断のもとに経鼻的下垂体手術が施行され TRβ 解析により RTH であったことが判明した症例を経験した。この症例では、手術前に TRβ 解析を実施していれば、下垂体手術を回避できたと考えられたことから、本症例は RTH 診断のためのアルゴリズムに於ける TRβ 解析の重要性を示す貴重な症例と考えられた。一方、RTH 診断の指標として「T3 抑制試験」が実施されている例も多い。しかし、日本人を対象とした T3 抑制試験のプロトコールはなく、一般的にはバセドウ病寛解の指標として用いられてきた合成 LT3 75 μg を7日間連続投与し TSH が抑制されるか否かを判定するプロトコールが用いられている。しかし、本年度経験した RTH の1例は、このプロトコールで実施された T3 抑制試験には明らかな反応が認められており、RTH 診断における T3 抑制試験の重要性に疑問を投げかける症例であった。

## E. 結語

RTH 診断の糸口となる SITSH に関して「真の SITSH」と「偽性 SITSH」を見分ける手段として「再検査を1ヵ月後以降に、さらに3ヵ月後に行う。これら再検査の際、可能なら検査方法を変えて検査する」ことを提案した。今年度実施した TRβ 遺伝子解析は9家系13症例であり、このうち変異を認め RTH と診断し得た症例は3家系4症例であった。このうち、2症例に対しては不適切と思われる治療が施されており、RTH という疾患を一般医家に啓蒙する必要性が再認識された。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- (1) Miyata M, Kishimoto Y, Tanaka M, Hashimoto K, Hirashima N, Murata Y,

Kano M, Takagishi Y: A role for myosin Va in cerebellar plasticity and motor learning: a possible mechanism underlying neurological disorder in myosin Va disease. *J Neurosci* 31(16): 6067-6078, 2011.

- (2) Sassa M, Hayashi Y, Watanabe R, Kikumori T, Imai T, Kurebayashi J, Kiuchi T, Murata Y: Aberrant promoter methylation in overexpression of *CITED1* in papillary thyroid cancer. *Thyroid* 21(5): 511-517, 2011. (5月)
- (3) Iwata T, Yoshida T, Teranishi M, Murata Y, Hayashi Y, Kanou Y, Griffith A J., Nakashima T: Influence of dietary iodine deficiency on the thyroid gland in SLc26a4-null mutant mice. *Thyroid Res* 4(1): 10, 2011.
- (4) Ogawa K, Yoshida M, Hayashi Y, Murata Y, Miyata M, Oiso Y: A rare case of resistance to thyroid hormone coexisting with Graves' disease. *Endocrine* 40(2): 318-319, 2011.
- (5) Watanabe C, Seino Y, Miyahira H, Yamamoto M, Fukami A, Ozaki N, Takagishi Y, Sato J, Fukuwatari T, Shibata K, Oiso Y, Murata Y, Hayashi Y: Remodeling of hepatic metabolism and hyperaminoacidemia in mice deficient in proglucagon-derived peptides. *Diabetes* 61: 74-84, 2012. (1月) (IF: 8.889)
- (6) Tsubahara M, Hayashi Y, Nijima S, Yamamoto M, Kamijo T, Murata Y, Haruna H, Okumura A, Shimizu T: Isolated growth hormone deficiency in two siblings due to paternal mosaicism for a mutation in the *GHI* gene. *Clin Endocrinol* 76: 420-424, 2012.

## 2. 学会発表

- (1) 村田善晴: クリニカルアワー13: 日常甲状腺疾患における遺伝子異常. 甲状腺ホルモン感受性低下症候群について. 第84回日本内分泌学会学術総会, 2011. 4. (神戸)

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許の取得  
なし。
2. 実用新案登録  
なし



3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
平成 23 年度分担研究報告書

甲状腺ホルモン不応症における末梢標的組織における甲状腺ホルモン作用評価による  
ホルモン不応の検出に関する研究

研究協力者 谷山松雄 昭和大学藤が丘病院内分泌代謝内科 教授

研究要旨

甲状腺ホルモン不応症（RTH）は通常甲状腺ホルモン受容体 $\beta$ の変異のため甲状腺ホルモンの作用が十分に発現されない病態で、下垂体の不応により SITSH を呈するので比較的発見しやすい。しかし SITSH を呈するのは RTH だけではないので診断にあつたては本来ホルモン不応の検出が重要である。しかし簡便な方法がないため甲状腺ホルモン作用の指標は参考程度に扱われている。本研究では鋭敏に甲状腺ホルモン不応を検出できるマーカーを探索した。その結果尿中コルチゾール代謝物の比 THE/THF と尿中架橋アミノ酸ピリジノリン、デオキシピリジノリンが鋭敏に甲状腺ホルモン末梢作用を反映し、ホルモン不応の検出に臨床応用可能なレベルであった。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン受容体の非活性化変異による甲状腺ホルモン不応症（RTH）では甲状腺ホルモンに対する感受性低下のため血中ホルモン濃度に見合ったホルモン作用が発現されない。ホルモン不応の程度は組織により異なり肝ではほとんどの症例で不応なのに対し心臓では多くの症例で良好な反応が見られる。このため甲状腺中毒症が存在すると診断されてしまうことも多く、バセドウ病と誤診されて治療を受けることもしばしば起こる。下垂体は常に不応で高甲状腺ホルモン血症にもかかわらず TSH が抑制されない SITSH を呈する。同じく SITSH を呈する TSH 産生下垂体腫瘍との鑑別が臨床で極めて重要である。TSH 産生下垂体腫瘍では末梢標的組織で高甲状腺ホルモン血症に反応して過剰な作用が発現するので末梢組織におけるホルモン作用評価することにより両者を鑑別する一助となることが期待できる。本研究ではできるだけ簡便に両者を鑑別できるような臨床検査を探索する。

B. 研究方法

甲状腺ホルモン作用の過剰状態（甲状腺中毒症）では多くの臨床検査、生物学的マーカーが変動することが知られている。しかしその多くは著明な甲状腺中毒症を除くと甲状腺機能正常者と overlap し単

独で甲状腺中毒症の診断マーカーとするのは困難である。特に RTH 患者や TSH 産生下垂体腫瘍では高甲状腺ホルモン血症は軽度なことが多く、ホルモン不応の検出に使えるのはわずかである。その中で性ホルモン結合グロブリン（SHBG）は世界的には比較的よく用いられている検査だが、現在日本では測定不能となっている。本研究では SHBG を含め、比較的甲状腺中毒症を鋭敏に反映する尿中ステロイドプロファイルと骨代謝マーカーであるピリジノリン・デオキシピリジノリンなどがバセドウ病を中心とした甲状腺中毒症患者において鋭敏にホルモン作用を反映するか、RTH での反応性はどうか、両者の鑑別・不応の検出が可能か、を2ないし3年にわたって検討する。1年目の本年度は過去の少数例の RTH 症例を見直し尿中ステロイドプロファイルとピリジノリン・デオキシピリジノリンが有用な可能性を探索する。同時に次年度以降数を増やして検討するため RTH 患者を新たに遺伝子診断によって診断した。また明らかに SITSH を呈するにもかかわらず下垂体腫瘍や甲状腺ホルモン受容体の変異が見つからない症例の存在を追求した。

C. 研究結果

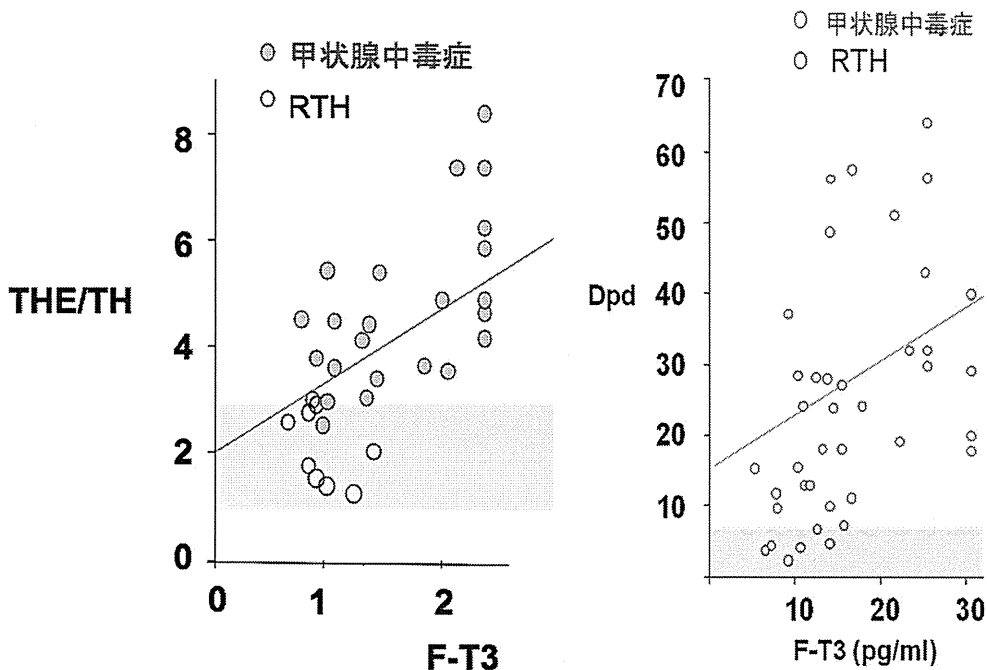
尿中ステロイドプロファイルについてはすでに一部報告した（Thyroid 1999）よ

うにガスクロマトグラフィー/マススペクトログラフィーで測定した1日蓄尿中の tetrahydrocortisone (THE)/tetrahydrocortisol (THF)比は血中甲状腺ホルモン濃度とよく相関し、比較的軽度の高甲状腺ホルモン血症でも甲状腺中毒症と RTH のオーバーラップが少なく鑑別可能な症例が多かった(図左)。HPLC法で測定したspot尿のデオキシピリジノリン(Dpd)も軽度の高甲状腺ホルモン血症に鋭敏に反映し基準値上限を越えたが RTH では基準値内にとどまるかわずかに高値となる程度で RTH と甲状腺中毒症との鑑別が可能だった(図右)。HPLC法より簡便に検査できるELISA法でも同じように甲状腺ホルモン作用を鋭敏に反映するか検討したところ HPLC法とほぼ同程度であった。これまでに遺伝子診断で RTH と確定診断し follow 中の患者に加え新たに2例の RTH を遺伝子診断した。現在までに

SITSHがありながら下垂体腫瘍が見つからず、TRβ遺伝子に変異が見つからない症例が4例存在した。これらについては来年度その原因について検討予定である。

#### D. 考察

高甲状腺ホルモン血症が比較的軽度で甲状腺中毒症が軽症でも甲状腺ホルモン作用を鋭敏に反映するマーカーは中々存在しない。その点今回取り上げた尿中 THE/THF 比と尿中架橋アミノ酸(ピリジノリン・デオキシピリジノリン)は比較的軽症の甲状腺中毒症で基準値上限を越えており、軽度の高甲状腺ホルモン血症を呈する RTH の甲状腺ホルモン不応を評価するのに適している。実際過去の症例を用いた今回の検討では一部甲状腺中毒症と overlap し、鑑別困難な例もあるが、おおむねホルモン不応を検出していると評価できる。



THE/THF は、主に肝臓に存在しコーチゾンからコルチゾールに変換する 11-HSD1 と腎臓や腸管などのアルドステロン標的組織に存在しコルチゾールをコーチゾンに不活化してコルチゾールがアルドステロン受容体へ結合するのを防衛している 11-HSD2 の 11-HSD 活性の総和を反映したものである。一方尿中 free コ

ルチゾール/free コーチゾン比は 11-HSD2 活性を反映すると考えられているが、残念ながら甲状腺ホルモン濃度との関連はよくないと報告されている。従って 11-HSD1 活性のみを評価できる指標があればより識別可能になると考えられるが、現在のところそのような指標は存在しない。11-HSD2 活性を包括してな

お THE/THF が甲状腺ホルモン濃度と良好な相関がみられたことは THE/THF に 11-HSD2 の関与が少ないことが考えられ、甲状腺ホルモン作用の指標として臨床応用可能であると考えられる。今後は蓄尿などの手間をかけることなく spot 尿でも同じような結果が得られるか、また前処置の煩雑な Gas-Mas 法でなく、より簡便な方法がないか検討していく。

骨代謝マーカーには骨吸収マーカーと骨形成マーカーがあり共に甲状腺中毒症では上昇する。骨吸収マーカーの代表として架橋アミノ酸を、骨形成マーカーの代表として骨型アルカリフォスファターゼ (BAP) を選択し、甲状腺中毒症のマーカーとなるか検討した。架橋アミノ酸ピリジノリンとデオキシピリジノリンは軽度の中毒症から上昇し甲状腺ホルモン濃度との相関も良く甲状腺中毒症の良いマーカーとなる。BAP は正常との overlap が大きいこと、相関が良好でないことからマーカーとしての有用性は劣っていた。そこで甲状腺ホルモン不応症患者のピリジノリンとデオキシピリジノリンを選択した。今回の方法は HPLC を用いるもので特別な依頼が必要である。一方簡便に測定できる ELISA 法は誰でも依頼可能であるので広く用いることが可能である。この方法で測定したものでも甲状腺ホルモン作用を鋭敏に反映することがわかったが、今後同じようにホルモン不応の検出が可能か検討してゆく。さらに大きな問題点として骨組織は主に TR  $\alpha$  を発現しているので、TR  $\beta$  の異常である RTH では正常の反応が見られてもおかしくない。この点もさらに追求してゆく必要がある。

#### E. 結論

末梢における甲状腺ホルモン作用の指標として尿中 THE/THF 比と尿中架橋アミノ酸が有用で、甲状腺ホルモン不応の検出に応用できる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし