

康代, 橋本 貢士, 佐藤 哲郎, 森 昌朋 : 下垂体 NR4A1 (Nur77) を介する視床下部-下垂体-甲状腺系のエネルギー代謝調節機構、第 33 回日本肥満学会、京都、2012 年 10 月 11 日-12 日

44) 橋本 貢士, 石田 恵美, 田口 亮, 片野 明子, 吉野 聡, 中島 康代, 登丸 琢也, 小澤 厚志, 渋沢 信行, 佐藤 哲郎, 岡田 秀一, 山田 正信, 森 昌朋 : Poly[ADP-ribose]polymerase 1 は甲状腺ホルモンによる Stearoyl-CoA desaturase-1 遺伝子発現の負の調節に参与する、第 55 回日本糖尿病学会年次学術総会、横浜、2012 年 5 月 17 日-19 日

45) 片野 明子, 佐藤 哲郎, 岡村 孝志, 高橋 洋樹, 登丸 琢也, 小澤 厚志, 渋沢 信行, 橋本 貢士, 岡田 秀一, 山田 正信, 森 昌朋 : 再発無痛性甲状腺炎とほぼ同時期に 1 型糖尿病を発症した多腺性自己免疫症候群 (APS) 3 型の 1 例、第 55 回日本糖尿病学会年次学術総会、横浜、2012 年 5 月 17 日-19 日

46) 渋沢 信行, 田口 亮, Garay Jennifer, 小澤 厚志, 橋本 貢士, 佐藤 哲郎, 山田 正信, 森 昌朋 : 膵臓ランゲルハンス島における TRH による Fibroblast Growth Factor 21 遺伝子発現調節と機能、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012 年 4 月 19 日-21 日

47) 田口 亮, 山田 正信, 小澤 厚志, 渋沢 信行, 橋本 貢士, 佐藤 哲郎, 三輪 秀樹, 柳川 右千夫, 森 昌朋 : TRH ノックアウトマウスは新規環境に対する不安感受性が亢進し協調性運動障害を示す、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012 年 4 月 19 日-21 日

48) 山田 正信, 田口 亮, 堀口 和彦, 中島 康代, 佐藤 哲郎, 橋本 貢士, 山崎 勇一, 柿崎 暁, 登坂 雅彦, 好本 裕平, 山田 正三, 森 昌朋 : 下垂体前葉疾患の研究の進歩 潜在性内分泌代謝病をリードする甲状腺機能異常の多様性、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012 年 4 月 19 日-21 日

49) 橋本 貢士, 石田 恵美, 片野 明子, 田口 亮, 吉野 聡, 中島 康代, 登丸 琢也, 小澤 厚志, 渋沢 信行, 佐藤 哲郎, 岡田 秀一, 山田 正信, 森 昌朋 : Siglec1 遺伝子発現はバセドウ病の再発(再燃)を予測する、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012 年 4 月 19 日-21 日

50) 山田 正信 : 核内受容体と生体機能 甲状腺ホルモン受容体異常と疾患、第 14 回環境ホルモン学会研究発表会、東京、2011 年 12 月 1 日-2 日

51) 第85回日本内分泌学会学術総

(4/19-21/2012、名古屋) 血中活性型ビタミンD濃度の臨床的意義: ビタミンD充足状態と独立したHDLコレステロールとの相関 井上大輔、天木幹博、田井宣之、田中輝行、渡部玲子、平野順子、中村文隆、岡崎 亮

52) 第14回日本骨粗鬆症学会 (9/27-29/2012、新潟) 市中総合病院における骨粗鬆症治療薬処方の実態: 多施設医事会計データを用いた解析 井上大輔、岡崎亮

53) ASBMR 34th Annual Meeting (Minneapolis, MN, 10/12-15/2012) Exploration of Prognostic Factors on BMD Percent Change in Patients Administrated Risedronate -A Pooled Analysis of Clinical Trials in Japan. Shinichi Muraoka, Ryo Okazaki

54) 武鐘真司, 北岡太一, 山本威久, 下辻常介, 窪田拓生, 大藪恵一: ビタミンD 欠乏あるいは不足について精査した小児における骨病変関連因子の検討、第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、12. 04. 19-21

55) 北岡太一, 大藪恵一, 長谷川行洋, 皆川真規, 安達昌功, 難波範行, 数川逸郎, 朝倉由美, 内藤優己, 志村麻美: 家族性低リン血症性くる病患者を対象とした Z-521 の治療的使用試験報告、第 46 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、12. 09. 27-29

56) 武鐘真司, 山本威久, 中山尋文, 木島衣理, 金野 浩, 溝口好美, 山本勝輔, 下辻常介, 窪田拓生, 大藪恵一: ビタミンD 欠乏性くる病における O 脚の程度と血中 Cr 値との関係: 骨変形と骨格筋量との関連性、第 46 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、12. 09. 27-29

57) 中山尋文, 山本威久, 武鐘真司, 木島衣理, 下辻常介, 山本勝輔, 北岡太一, 大藪恵一, 長谷川高誠, 田中弘之: 多発性嚢胞腎を合併した低リン血症性ビタミンD 抵抗性くる病の 1 症例、

- 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会、大阪、
12. 09. 27-29
- 58) Kubota T, Kitaoka T, Ohata Y, Fujiwara M, Miura K, Miyoshi Y, Namba N, Takeyari S, Yamamoto T, Ozono K: Usefulness of Serum Fibroblast Growth Factor 23 Levels in the Diagnosis and Management of Vitamin D-Deficient Rickets. ASBMR 2012 Annual Meeting, Minneapolis, USA, 12. 10. 12-15
- 59) 窪田拓生, 北岡太一, 三浦弘司, 大幡泰久, 三善陽子, 藤原 誠, 山本景子, 難波範行, 武鐘真司, 山本威久, 大藪恵一: ビタミンD欠乏性くる病の診断における血清 FGF23 濃度の有用性、第 22 回臨床内分泌代謝 Update、さいたま、13. 01. 18-19
- 60) 皆川真規 偽性副甲状腺機能低下症 第 85 回日本内分泌学会学術集会 平成 24 年 4 月 19 日
- 61) 北中幸子、高木美奈子、磯島豪、堀倫子、福本誠二、皆川真規 FGF23 遺伝子変異を同定した常染色体優性遺伝低リン血症性くる病の本邦初家系 第 30 回日本骨代謝学会学術集会 平成 24 年 7 月 20 日
- 62) 北岡太一、大藪恵一、長谷川行洋、皆川真規、安達昌功、難波範行、數川逸郎、朝倉由美、内藤優己、志村麻美 家族性低リン血症性くる病患者を対象とした Z-521 の治療的使用試験報告 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会 平成 24 年 9 月 27 日
- 63) 高木美奈子、磯島豪、堀倫子、福本誠二、皆川真規、北中幸子 FGF23 遺伝子変異による常染色体優性低リン血症性くる病の本邦初報告家系—血中 FGF23 値と無症状例について— 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会 平成 24 年 9 月 28 日
- 64) 道上敏美: 骨細胞と骨外臓器との連関. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012. 7. 19-21.
- 65) 小林郁江, 今西康雄, 永田友貴, 山形雅代, 蔵城雅文, 石村栄治, 道上敏美: 骨軟化症を合併する抗ミトコンドリア抗体 (M2) 陽性 Fanconi 症候群の近位尿細管では NaPi-2c と共にメガリンの発現も低下する. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012. 7. 19-21.
- 66) 山崎美和, 宮川和晃, 大幡泰久, 川井正信, 大藪恵一, 道上敏美: FGF23 の血中分泌過程における破骨細胞性骨吸収の関与の可能性. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012. 7. 19-21.
- 67) 川井正信, 木下さおり, 大幡泰久, 宮川和晃, 山崎美和, 大藪恵一, 道上敏美: FGF23 は可溶性 klotho 存在下で軟骨細胞の増殖・成熟を抑制する. 第 30 回日本骨代謝学会学術集会, 東京, 2012. 7. 19-21.
- 68) 川井正信, 木下さおり, 大幡泰久, 大藪恵一, 道上敏美: FGF23 は軟骨細胞増殖をリン代謝非依存性に抑制し, X 連鎖性低リン性くる病に伴う低身長の一因となりうる. 第 46 回日本小児内分泌学会学術集会, 大阪, 2012. 9. 27-29.
- 69) Yamazaki M, Miyagawa K, Ohata Y, Kawai M, Ozono K, Michigami T: Osteoclastic bone resorption might be involved in the secretion of FGF23 into circulation. 34th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis, U.S.A. , 2012. 10. 12-15.
- 70) Kawai M, Kinoshita S, Ohata Y, Miyagawa K, Yamazaki M, Ozono K, Michigami T: FGF23 suppresses chondrocyte proliferation and maturation in the presence of soluble a-Klotho both in vitro and in vivo. 34th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Minneapolis, U.S.A. , 2012. 10. 12-15.

71) 竹下彰 鯉淵典之 竹内靖博
SXRとVDRのクロストークが薬剤性骨軟化症の
成因に関与する(第85回日本内分泌学会 2012
年4月21日)日本内分泌学会雑誌 88巻 第1号
367頁 2012年

72) 鈴木尚宜 野村浩介 清水祐一郎 宮川め
ぐみ 竹下章 福本誠二 竹内靖博
含糖酸化鉄(フェジン®)の単回投与によるfibro
blast growth factor 23(FGF23)およびリン・ビ
タミンD代謝への影響の検討(第85回日本内分
泌学会 2012年4月21日)日本内分泌学会雑誌
88巻 第1号 273頁 2012年

73) Yamauchi M, Nawata K, Kaji H, Takaoka S,
Yamaguchi T, Sugimoto T. Functional
hypoparathyroidism is a risk factor for bone
fragility of postmenopausal women with
vitamin D insufficiency. 15th International
and The 14th European Congress of
Endocrinology, Florence, May 5-9, 2012

74) Yamamoto M, Yamaguchi T, Yamauchi M,
Nawata K, Sugimoto T. serum sclerostin
levels are associated with osteoporotic
fractures in type 2 diabetes patients. The
34th American Society for Bone Mineral
Research annual meeting, Minneapolis,
October 12-15, 2012

75) 山本 昌弘, 山口 徹, 山内 美香, 名和田
清子, 杉本 利嗣: 骨形成抑制因子 sclerostin
の増加は、骨密度とは独立した2型糖尿病患者
の椎体骨折の危険因子である、第86回日本内
分泌学会学術集会、仙台、2012.04.25-27

76) 山内 美香, 山本 昌弘, 名和田 清子, 高
岡 伸, 杉本 利嗣: 閉経後女性における血中
sclerostin 濃度と骨密度および骨脆弱性との
関係の検討、第14回日本骨粗鬆症学会、新潟、
2012.9.27-29

H. 知的財産権の出願・登録状況
特許の取得

なし。

実用新案登録

なし

その他

なし

III. 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:甲状腺クリーゼは甲状腺中毒症を背景として多臓器不全を呈する致死的疾患である。本研究班ではこれまで我が国独自の診断基準を作成し、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。いまだ予後不良であることが判明した本症の予後改善にむけて、全国疫学調査によって得られた臨床所見、誘因、治療内容、転帰などの解析結果および最新の知見を基にして現時点で最良と考えられる診療ガイドラインを作成することとした。本ガイドラインの確立によって早期かつ的確な診断・治療が可能となり、本邦における甲状腺クリーゼの予後が改善されることが望まれる。今後は本ガイドラインを基に多施設共同で前向きに予後調査を行い、さらにエビデンスを集積する予定である。

A. 研究目的

甲状腺クリーゼは甲状腺中毒症を背景として何らかの誘因により生体の代償機構が破綻し多臓器不全を呈する致死的疾患である。我が国にはこれまで本症について明確な診断基準や治療指針がなかったため、欧米の成書などを参考にして個々の医師の診療経験に基づき診療を行っていたのが実情であり、またその実態も明らかではなかった。そこで本研究班において診断基準を作成し全国疫学調査を行ったところ、死亡率は現在の我が国の医療技術を持ってしても10%以上と高率であり、また生存者にも中枢神経系を中心に重篤な後遺症を認めることが明らかとなった。本症の予後改善のためには早期診断と速やかな甲状腺機能の是正、集学的治療が不可欠である一方、初期対応・初期治療を担うのは必ずしも甲状腺・内分泌専門医ではないことから、一般内科医、救急医など非専門医にとっても解り易い診療指針の作成が必要と考えられ

る。このような背景を踏まえ、全国疫学調査で得られた解析結果および最新の文献をもとに現時点で最良と考えられる甲状腺クリーゼ診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

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)との共同で行う。全国疫学調査(二次)によって437例の回答を得ており、これらの症例について病態、治療内容、予後について解析を行う。これらの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。

(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。

C. 研究結果

1) 全国疫学調査結果の解析

甲状腺中毒症に対する治療に関して、まず抗甲状腺薬の種類についてはチアマゾール (MMI) とプロピルチオウラシル (PTU) を比較し予後との関連性は認めなかった。MMI 静注投与の患者では重症度と死亡率が有意に高く、また MMI 投与量と重症度との関連を認めた。無機ヨードについては、重症患者への投与が多いという結果の一方、死亡率には有意差を認めなかった。副腎皮質ステロイドについては、投与例では重症度および死亡率が高かった。

頻脈に対する β 遮断薬の使用に関しては、 β 1 選択性薬を使用した群と非 β 1 選択性薬を使用した群で死亡率を比較したところ、非 β 1 選択性薬を使用した群では有意に死亡率が高いという結果であった。これは Killip III 度以上の症例、脈拍 150 回/分以上の症例でも同様であった。

中枢神経症状を有する例では後遺症が多い傾向であったが、治療内容と予後は相関を認めなかった。

2) 診療ガイドラインの作成

甲状腺クリーゼに対する抗甲状腺薬として、これまで欧米では 1 型脱ヨード酵素抑制作用を有する PTU の使用が推奨されていたが、全国疫学調査では MMI 投与群と PTU 投与群で予後に差を認めなかった。より即効性のある無機ヨード、 β 遮断薬、副腎皮質ステロイドも T3 転換抑制作用を有すると考えられており、そもそも重症例ではいわゆる low T3 syndrome を呈し治療前から T3 への転換は抑制されていると考えられる。また、日本甲状腺学会バセドウ病薬物治療ガイ

ドラインでは副作用の頻度が少ない点や投与法の利点などから MMI を第一選択とすることが推奨されている。以上のような点を踏まえて本診療指針では本症に対する抗甲状腺薬として MMI を第一選択として推奨することとした。

MMI の投与方法については、甲状腺クリーゼでは消化管からの吸収障害を伴っている可能性を考慮し、特に APACHE II スコア 10 点以上の重症例では効果の確実性を考慮して静脈内投与が望ましいとした。また現状では静注薬がない施設も多数あるため経口・経胃管投与も可とした。

無機ヨードについては、通常のパセドウ病に対する投与量は 20mg で十分と考えられているが、前述のように本症では吸収障害を伴っている可能性があること、また経験的に容量依存性の効果を認め、重篤な副作用を認めないことから十分量として 200mg の投与を推奨した。無機ヨード初回投与のタイミングについては、ヨード欠乏地域を有する欧米ではヨードの有機化による甲状腺中毒症の悪化や抗甲状腺薬の取り込み障害を避けるために抗甲状腺薬を投与した後に時間をあけて投与することが推奨されている。一方、現在の日本では海藻類の摂取により無機ヨードは充足しており、これらの悪影響の可能性は低いと考えられることから、本診療指針では甲状腺中毒症に対する即効性を重視して無機ヨードの初回投与については診断後速やかに投与することとした。

以上の治療で改善を認めない場合や甲状腺中毒症の原疾患が破壊性甲状腺炎などの甲状腺機能亢進症以外の疾患の場合、抗甲状腺薬で副作用を認め使用できない場合には甲状腺中毒症の治療として血漿交換を考慮することと

した。

頻脈に対する β 遮断薬の使用については、 β 1非選択性 β 遮断薬の使用群で死亡率が高いという結果が得られたことから、 β 1選択性 β 遮断薬の使用を推奨することとした。特に本邦で普及している注射薬としてランジオロールは β 1選択性が高く、また、半減期が短いことから容量調節がしやすいという利点を有していることから、注射薬としてランジオロールを第一選択として推奨し、プロプラノロールの使用については推奨しないこととした。

中枢神経症状に対する治療については現時点では特有の治療法はなく、けいれんやせん妄など各症状については各ガイドラインに準拠することとした。ただし、甲状腺クリーゼでは腎・肝機能低下など薬剤の代謝に関連する臓器障害を合併することが多いことに加え、甲状腺中毒症に伴って薬剤の吸収、代謝、分布、排泄の各過程が修飾されており個々の病態を考慮した薬剤の使用が必要である。

以上の検討結果を踏まえて、現時点における本研究班の見解を診断・治療のアルゴリズム案として作成した(図1)。

D. 考察

全国疫学調査の結果からは欧米の成書に記載されている治療やこれまで経験的に行われていた治療が、現在の我が国においては必ずしも最良ではない可能性が示唆された。本研究班における現時点での見解をまとめた本ガイドラインにより、甲状腺クリーゼの迅速かつ的確な診断・治療が可能となり、さらには我が国の本症の予後改善に寄与することが期待される。今後は本診療ガイドラインをさらにbrush upし学会ホームページ等で公表する予定である。また、MMI や

β 1 選択性 β 遮断薬の推奨、血漿交換の基準等についてはヨード摂取量が異なる諸外国においても該当するものであり、本邦から甲状腺クリーゼ治療の新たな方向性を世界に示すことは大変有意義なことである。

一方、本ガイドラインには未だエビデンスが十分ではない治療が含まれることもまた事実である。今後、全国疫学調査の症例をhistorical controlとして多施設共同で前向きに予後調査を行う予定であり、本ガイドラインを基にしてさらにエビデンスを集積し改訂してゆく必要があると考えられる。現在、前向き予後調査にむけ、倫理審査や症例登録方法、検討項目について検討中である。

E. 結論

甲状腺クリーゼの診断・治療のアルゴリズムを作成した。今後ガイドラインをさらにbrush upし学会ホームページ等で公表する予定である。また今後、エビデンスが十分でない治療法について前向きに予後調査を行う予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawano K, Hattori Y, Iwakura H, Akamizu T, Maitani Y: Adrenal tumor volume in a genetically engineered mouse model of neuroblastoma determined by magnetic resonance imaging. *Exp Ther Med* 4(1): 61-64, 2012
- 2) Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K: Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol* 514: 381-98, 2012
- 3) Ariyasu H, Yamada G, Iwakura H,

- Akamizu T, Kangawa K, Nakao K: Transgenic mice overexpressing ghrelin or ghrelin analog. *Methods Enzymol* 514: 371-7, 2012
- 4) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Japan Thyroid Association: Diagnostic criteria, clinical features, and incidence of thyroid storm based on nationwide surveys. *Thyroid* 22(7): 661-79, 2012
- 5) Ihara Y, Kanda Y, Seo M, Watanabe Y, Akamizu T, Tanaka Y: Growth stimulating antibody, as another predisposing factor of Graves' disease (GD): analysis using monoclonal TSH receptor antibodies derived from patients with GD. *Endocr J* 59(7): 571-7, 2012
- 6) Akamizu T, Satoh T, Isozaki O, Suzuki A, Wakino S, Iburi T, Tsuboi K, Monden T, Kouki T, Otani H, Teramukai S, Uehara R, Nakamura Y, Nagai M, Mori M: Diagnostic criteria and clinico-epidemiological features of thyroid storm based on a nationwide survey. *Thyroid* 22(7):661-79. 2012
- 7) Akamizu T, Kangawa K: The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med* 23(3): 197-202, 2012
2. 学会発表
- 1) Kazuo Chin, Kimihiko Murase, Yoshiro Toyama, Yuka Harada, Tsuneto Akashiba, Koichiro Tastumi, Yuichi Inoue, Makoto Satoh, Shigeru Sakurai, Hiroki Sakakibara, Toshiaki Shiomi, Hiroshi Kimura, Soichiro Miyazaki, Toru Tsuda, Kazuhisa Bessho, Kazuya Yoshida, Kenji Ueshima, Takashi Akamizu, Hiroshi Kadotani, Yuma Hoshino, Toru Oga : The comparison of the effect of two Chinese herbal medicines (Bofu-tsusho-san and Dai-saiko-to) on metabolic disorders in obstructive sleep apnea patients with sustained obesity and hypertension. The 17th Congress of the APSR December 14-16, 2012 Hong Kong
- 2) Takashi Akamizu, Tetsuro Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. Takashi Akamizu, Tetsuro Satoh, Osamu Isozaki, Atsushi Suzuki, Shu Wakino, Tadao Iburi, Kumiko Tsuboi, Tsuyoshi Monden, Tsuyoshi Kouki, Naotetsu Kanamoto, Hajime Otani, Satoshi Teramukai, Masatomo Mori : Novel Diagnostic Criteria and Clinico-Epidemiological Features of Thyroid Storm Based on a Japanese Nationwide Survey. ENDO 2012: The 94th Annual Meeting & Expo June 23-26, 2012 Houston, USA
- 3) T. Akamizu, N. Sakura, Y. Shigematsu, G. Tajima, A. Ohtake, H. Hosoda, H. Iwakura, H. Ariyasu, K. Kangawa : Plasma ghrelin levels appeared to be elevated in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II: Evidence for that acyl-CoA is the substrate for ghrelin acylation. 15th International & 14th European Congress of Endocrinology (ICE/ECE 2012) May 5-9, 2012 Florence, Italy
- 4) 竹島 健、原田沙耶、浦木進丞、古川安志、太田敬之、稲葉秀文、石橋達也、高木伴幸、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史 : Pheochromocytoma Multisystem Crisis を来した褐色細胞腫の1例. 第 22 回臨床内分泌代謝 Update. 大宮ソニックシティ. 2013 年 1 月 18-19 日 さいたま市
- 5) 船橋友美、竹島 健、若崎久生、西 理宏、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、佐々木秀行、赤水尚史 : チアマゾール使用中にぶどう膜炎を来した HTLV-1 陽性 Basedow 病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日 福岡市
- 6) 竹島 健、原田沙耶、船橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、古川安志、稲葉秀文、若崎久生、西 理宏、赤水尚史 : パセドウ病治療経過中に褐色細胞腫クリーゼを来した1例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日 福岡市
- 7) 稲葉秀文、竹島 健、古川安志、船橋友美、玉川えり、山岡博之、宮本和佳、太田敬之、若崎久生、西 理宏、赤水尚史 : 妊娠に伴う甲状腺中毒症に関する検討. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日 福岡市
- 8) 宮本和佳、船橋友美、玉川えり、竹島 健、早川隆洋、山岡博之、古川安志、稲葉秀文、西理宏、佐々木秀行、赤水尚史 : 橋本病と木村病に外眼筋腫大と眼瞼腫脹を合併し高 IgG4 血症を呈した一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日 福岡市
- 9) 古川安志、松野正平、玉川えり、竹島 健、宮本和佳、稲葉秀文、若崎久生、古田浩人、西

理宏、佐々木秀行、赤水尚史:甲状腺眼症の合併が疑われた多中心性キャスルマン病の一例. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会 2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日 福岡市

- 10) 赤水尚史:シンポジウム2パセドウ病外科治療の変遷「特別発言」. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会 2012 年 10 月 4-5 日 横浜市
- 11) 石橋達也、稲葉秀文、田中宏典、古川安志、太田敬之、若崎久生、古田浩人、西 理宏、佐々木秀行、赤水尚史:多発性嚢胞腎の経過中に DIHS を来たし、続いて 1 型糖尿病と橋本病を発症した一例. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19-21 日 名古屋市
- 12) 有安宏之、岩倉 浩、寒川賢治、中尾一和、赤水尚史:全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19-21 日 名古屋市
- 13) 稲葉秀文、赤水尚史、Leslie J De Groot:シンポジウム 2 自己免疫機序と内分泌代謝疾患「パセドウ病の免疫学的成因解析と新規治療法開発」. 第 85 回日本内分泌学会学術総会 2012 年 4 月 19-21 日 名古屋市
- 14) 有安宏之、岩倉 浩、村山敏典、湯川尚一郎、吉村健一、横出正之、三森経世、中尾一和、寒川賢治、赤水尚史:全身性強皮症患者における消化管障害に対するグレリンの臨床効果に関するクロスオーバー試験. 第 109 回日本内科学会講演会 2012 年 4 月 13-15 日 京都市

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

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(東京女子医科大学内分内分泌科)

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)

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)

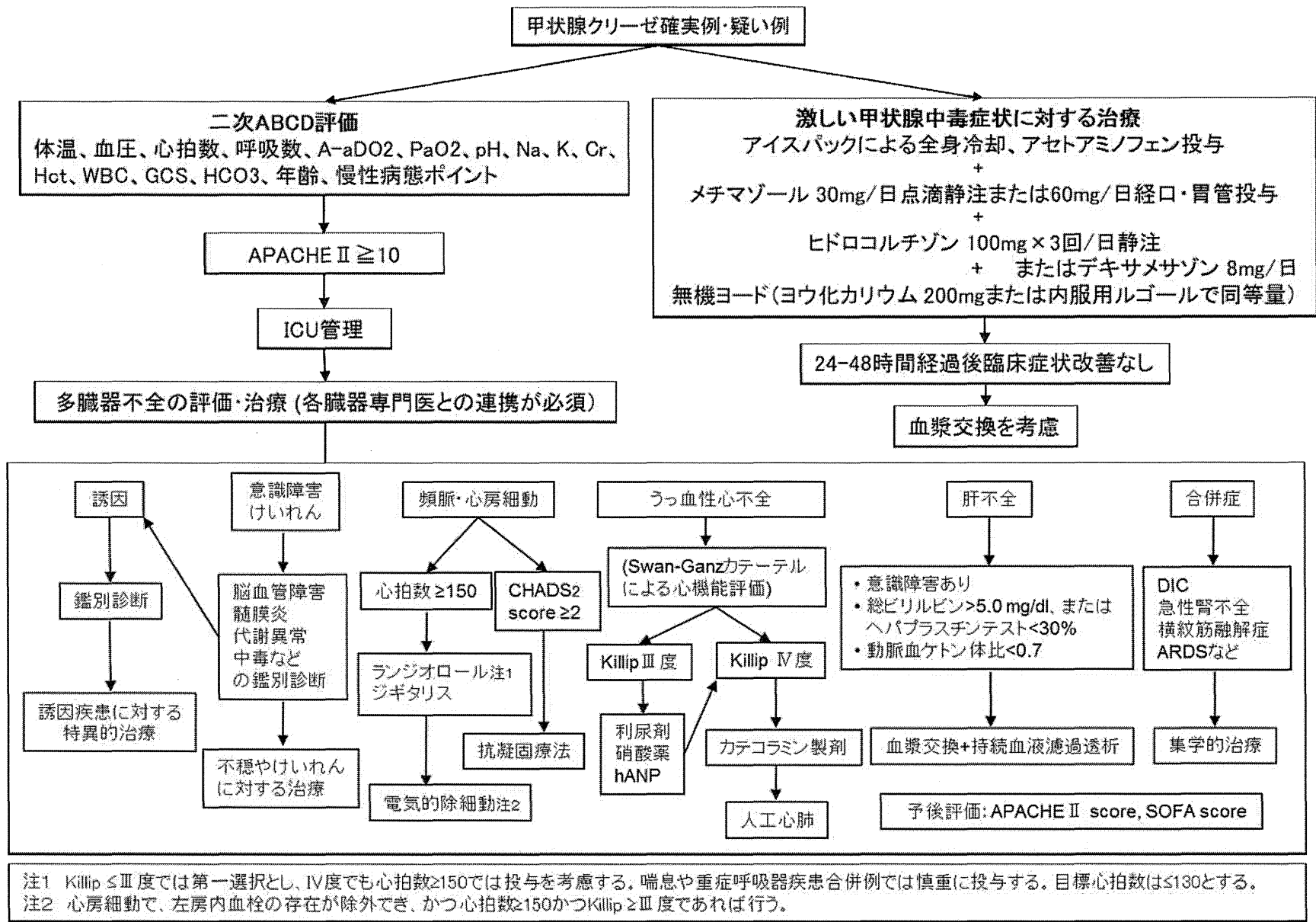
手良向 聡(京都大学医学部附属病院探索医療センター)

飯降 直男(天理よろず相談所病院内分泌内科)

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)

図1. 甲状腺クリーゼ診断と治療の全体アルゴリズム



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 24 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

- 1) バセドウ病眼症の診断基準と治療指針
- 2) パルス療法に伴う肝障害
- 3) 眼症の遺伝因子

分担研究者 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) 2011 年に日本甲状腺学会、日本内分泌学会のホームページ上に公表した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針（第 1 次案）」の問題点について検討を重ねた。
- 2) パルス療法に伴う肝障害について、私どもの施設で後ろ向きに検討した。125 例中、32 例（26%）に軽度の肝障害、17 例（14%）に ALT>100 の肝障害を認めた。ウイルス性肝炎の既往、性、年齢、肥満、ステロイドの投与量などが肝障害のリスクとして示唆された。
- 3) 眼症の遺伝因子として FOXP3 遺伝子多型や TBX21 遺伝子多型を同定した。

A. 研究目的

- 1) 日本甲状腺学会、日本内分泌学会のホームページ上に公表した「バセドウ病悪性眼球突出症の診断指針と治療指針（第 1 次案）」の問題点について検討する。
- 2) パルス療法に伴う肝障害のリスク因子について解析する。
- 3) バセドウ病眼症の遺伝素因として、FOX-P3、TBX-21 遺伝子多型と眼症との関連について検討する。

一般眼科医から専門医療機関への紹介の基準、重症度の分類、活動性、QOL の評価、MRI の適応と評価法（撮像法、病態、活動性の評価）、治療法の選択、静脈内ステロイド投与（パルス療法）の適応と副作用特に肝障害、上眼瞼後退に対するステロイド薬やボツリヌス毒素の局所注射の適応、治療効果の判定基準、今後の課題などについて検討した。

副作用については重要な問題なので、引き続き各委員の施設で検討することとなった。

第 2 次案を来年度に公開するために会議を継続することにした。

B. 研究方法

- 1) 第 1 次案によせられたパブリックコメントを中心に、内分泌医、眼科医、放射線科医 17 名からなる委員会にて検討を重ねた。
- 2) 過去 7 年間に当科に入院してパルス療法を施行し、その後も当科でフォローしたバセドウ病眼症患者 125 例を対象とした。肝障害の程度は ALT40～100 を軽度、ALT>100 を高度の肝障害とし、黄疸をきたした例を重篤な肝障害として解析した。
- 3) バセドウ病患者 469 例と健常対照者 249 例を対象に FOXP3 遺伝子多型(rs3761548, rs3761549)、TBX21 遺伝子多型(-1993T/C, -1514T/C)について PCR-RFLP 法、直接シーケンシング法にて解析した。

2) パルス療法を施行した 125 例中 32 例（26%）に ALT40～100U/L の軽度の肝障害、17 例（14%）に ALT>100U/L の高度の肝障害、1 例（1%）に重篤な肝障害を認めた。男性は女性よりも高率に、肥満者は非肥満者よりも、高齢者は 40 歳未満の患者よりも、ステロイドの投与量の多い患者は少ない患者よりも、B 型肝炎や C 型肝炎の感染既往者は非感染者よりも高率に肝障害の発生がみられた。また肝障害の発生はパルス期間中にとどまらず、パルス療法終了後に上昇する例もみられた。

3) FOXP3 遺伝子多型 rs3761548(-3279C/A)と眼症の重症度との間に関連が認められた ($P=0.03$)。TBX21 遺伝子多型-1514T/C と眼症の重症度との間にも関連が認められた ($P=0.02$)。特に T アレルを有する例で外眼筋の腫大の強い例が多かった ($P=$

C. 研究結果

- 1) 甲状腺眼症の定義、名称と分類、一般内科医や

0.008)。

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の改訂に取り組んでいる。引き続き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、前向き臨床試験を展開してゆきたい。

パルス療法の副作用とくに肝障害のリスク因子として、性、年齢、肥満、ステロイド投与量、ウイルス感染の既往など明らかになってきたが、さらに症例を増やして検討する必要がある。

調節性 T 細胞やヘルパー T 細胞の分化や Th1 サイトカインの産生に関連する FOXP3 遺伝子や TBX21 遺伝子の多型と眼症の関連を明らかにすることができた。このことは将来の新たな治療戦略につながるものと期待される。

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られているので、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に改訂してゆく予定である。

肝炎の既往のある患者は特に慎重に治療する必要がある。

眼症の遺伝因子として FOXP3 遺伝子多型や TBX21 遺伝子多型を同定した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaida H, et al.: High (18)F-FDG uptake in sporadic paraganglioma of the retroperitoneum may be related to intra-tumor haemorrhage and macrophages. *Hell J Nucl Med.* 15(3):261, 2012.
- 2) Yatsuga S, et al.: A two-day-old hyperthyroid neonate with thyroid hormone resistance born to a mother with well-controlled Graves' disease: a case report. *J Med Case Rep.* 6(1):246, 2012.

- 3) Hiromatsu Y, et al.: History and outlook of Hashimoto's thyroiditis. *Hormones* 12(1): 11-17, 2013 (in press)
- 4) Tani J, et al.: Genetic Susceptibility to Graves' Ophthalmopathy. In: *Genes and Autoimmunity - Intracellular Signaling and Microbiome Contribution.* InTech (in press)
- 5) 廣松 雄治: 診療の秘訣 不安定バセドウ病に対する block and replacement 療法. *Modern Physician* 32 巻 7 号 899-900, 2012.
- 6) 江口 洋幸, 他: 頸部超音波検査を契機に発見された Zenker 憩室の 1 例. *内科* 110 巻 2 号 325-327, 2012.
- 7) 廣松 雄治: バセドウ病眼症の診断と治療. 編集 森昌朋 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC 25 甲状腺疾患 改定第 2 版第 4 章 診断・管理・治療. 最新医学社、大阪、2012、142-151.
- 8) 廣松 雄治, 他: 【甲状腺疾患-診断・治療の最新動向-】 主要疾患の病態・診断・治療 バセドウ病 バセドウ病眼症・バセドウ病悪性眼球突出症. *日本臨床* 70 巻 11 号 1932-1937, 2012.
- 9) 廣松 雄治: バセドウ病眼症の診断と治療. *カレントセラピー* 31 巻 1 号 44-49, 2013.

2. 学会発表

- 1) 谷淳一: バセドウ病眼症の内科的治療. 第 85 回日本内分泌学会学術総会、名古屋、2012 年 4 月 19 日～21 日
- 2) Hiromatsu Y: History and Outlook of Hashimoto's Thyroiditis. Educational Course 2012 Current Advances in Thyroid Autoimmunity. Kos, Greece, May 24-26, 2012
- 3) Eguchi H, et al.: Association of FOXP3 polymorphisms with Graves' disease in Japanese population. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Bali, Indonesia, October 21-24, 2012
- 4) Hiromatsu Y, et al.: Thyroid-associated orbitopathy. 10th Asia and Oceania Thyroid Association Congress. Bali, Indonesia, October 21-24, 2012
- 5) 廣松雄治: バセドウ病悪性眼球突出症の診断基準と治療方針. 第 55 回日本甲状腺学会学術集会、福岡、2012 年 11 月 29 日-12 月 1 日

- 6) Eguchi H, et al.: Association of *TBX21* gene polymorphisms in a Japanese population with Graves' ophthalmopathy. Centennial of Hashimoto Disease International Symposium, Fukuoka, Japan, December 1-4, 2012

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

厚生労働省科学研究費補助金
(難治性疾患克服研究事業)

平成24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5報)

分担研究者	田中 祐司	防衛医大 総合臨床部/内分泌代謝内科
共同研究者	伊藤 光泰	藤田保健衛生大 内分泌代謝内科
	伊藤 充 神甲会 隈病院	
	大塚 文男	岡山大学 総合内科
	笠井 貴久男	獨協医大 内分泌代謝内科
	平岩 哲也	大阪医大 第一内科
	山本 智英	山本内科

研究要旨

昨年迄での検討で、診断基準の作成は一定のレベルに達したと考えている。今年度より、甲状腺機能低下症が昏睡に至る病態生理を scheme (図) にまとめた上、その理解に立脚した治療法の検討に入っている。全般的治療指針は表に示した通り、1.全身管理、2.甲状腺ホルモン(T4/T3)投与、3.副腎皮質ホルモン投与、4.誘因の除去、であるが、特に本質的なのは、発生後、間髪入れない甲状腺ホルモン投与、特に検討すべきなのは、投与ルートと投与量、である。経口製剤より静注製剤の方が理論的にも実際にも良いのは間違いないが、疾患頻度の低さと静注製剤未発売という本邦特有の状況があり、これまで臨床成績も不十分で、基礎的検討も殆ど為されていなかった。今回、いくつかの面から基礎的検討を進めた結果、近い将来の臨床現場での安全な甲状腺ホルモン静注療法の普及を目指せる目途が立ってきた。

A: 研究目的

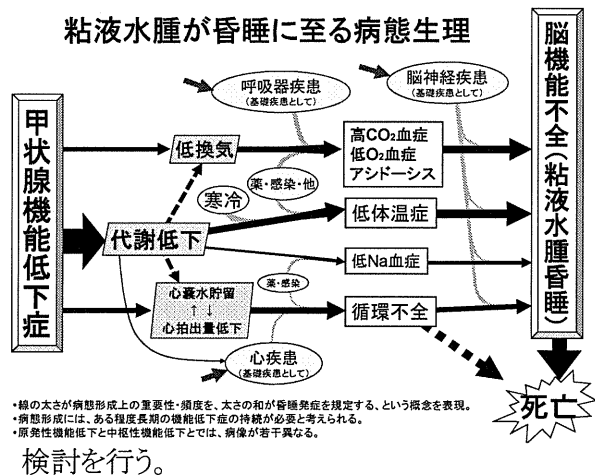
甲状腺ホルモン(点滴)静注療法の本邦での安定した普及による粘液水腫昏睡の治療成績の向上を目指す。この目的で、(1)静注製剤常備にまつわる問題点の克服、(2)安全～確実な静注製剤投与法の検討、を行う。

B: 研究方法

以下の2面から検討を進めている。

(1)これまでの予備検討から、T4 原末は強アルカリでないと溶解度が低く容易に保存容器壁面に吸着する事、一方で通常の保存容器は強アルカリには耐え得ない事、が判っていた。今回、耐アルカリ性の強い医療用樹脂製バイアルを選定 & 入手し、この容器内での T4 の安定した調製・保存法を確立する。

(2)ウサギに甲状腺全摘手術を施して甲状腺ホルモン長期枯渇による粘液水腫モデルを作成し、留置した静脈カテーテルポートや胃瘻を経由し、種々の条件により補充療法を行いその効果、安全性を検証する。また、ホルモン枯渇にかけた時間・程度毎に甲状腺ホルモンの感受性が異なる事を検証し、そのマーカーと最適な治療モードの



C: 研究結果

(1)強アルカリにも耐えうる医療用樹脂製バイアルを使用する事で、強アルカリ下でも薬剤の溶解度もバイアルも数ヶ月間安定して存在し得た。現在、更なる長期の安定性を検証中である。

(2)ウサギの粘液水腫モデルは現在、甲状腺全摘と胃瘻造設を行い長期枯渇状態に入ったところである。近日中に粘液水腫モデルとして確立できると期待しており、それを確認した上で、実際

の治療実験に入る。使用する薬剤・生理モニター類は全て揃っている。

D: 考察

粘液水腫性昏睡を甲状腺ホルモン静注投与で治療すべきである事は、理論的に考えても当然で、欧米では教科書にも記載された標準法である。また、昏睡には至っていない重症甲状腺機能低下症(昏睡の数倍以上の頻度で存在)でも静注製剤による安定的/確実な甲状腺ホルモン補充を望む声は多い。にも関わらず、これまで静注製剤の常備・普及は遅れ、本邦では市販すらされていない。この背景には、(1)必要頻度が低いと考えられがちであった。(2)未承認薬の為、倫理委員会承認が必要である上、薬事法上、他施設への譲渡ができず、施設毎に対応するのは負担が大きい。(3)製剤の出自を問わず、下記の諸問題有り。(3A)輸入製剤は異常に高価。(3B)自家調製には手間がかかり、安定性データも種々雑多。(3C)その割に有効期限が短く、頻回の購入や調製が必要;(4)静注の優位性(経口に比べて)を示すデータすら収集されていない、等があり、製薬業界が市販化を躊躇してきた理由もここにあると思われる。今回の検討で、強アルカリにも耐えうる医療用樹脂製バイアルを使用する事で、甲状腺ホルモンの溶解度・安定性を十分保ちつつ保存~常備する事が容易になった。現在進めている、ウサギ粘液水腫昏睡モデルを用いて、静注療法の優位性とベストな静注療法(T4かT3かT4+T3併用か/少量か中等量か大量か/何を治療マーカーとすべきか、等)を検討する事により、更に詳細かつ実地的な静注製剤の使用法が明らかになるとと思われる。

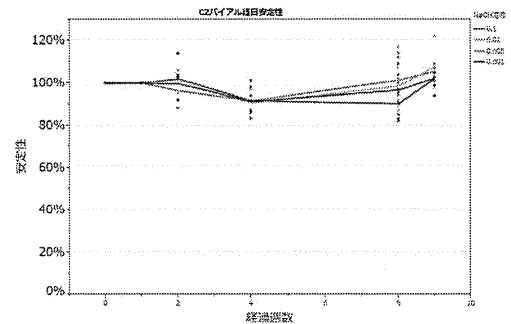
E: 結論

粘液水腫昏睡の治療成績にはまだ改善の余地がある。基礎疾患となる甲状腺機能低下症患者自体の増加も予想される中で、静注製剤の普及(常備体制と安定的な投与法確立)は急務と言える。これまで、何重にも存在した普及・理解向上へのバリアが少しずつ取り払われてきており、我々の検討を更に推し進める事で本邦での治療成績の向上に結びつけて行きたい。

粘液水腫昏睡の治療指針

1. 全身管理
 1. 呼吸状態の管理
 2. 循環状態の管理
 3. 電解質異常の管理
 4. 低体温対策
2. 甲状腺ホルモン投与
 1. 製剤と投与ルート
 2. T4大量・T4中等量・T4/T3併用?
3. 副腎皮質ホルモン投与
4. 誘因の除去
 1. 感染症
 2. 薬物

医療用樹脂製バイアルでの経時安定性



F: 研究発表

論文発表

【甲状腺機能異常症-橋本病発見より 100 周年】

粘液水腫性昏睡の診断と治療

白石 美絵乃, 大野 洋介, 山本 頼綱, 田中 祐司

カレントセラピー (0287-8445)31 巻 1 号
Page24-29(2013.01)

【クリーゼ/粘液水腫/甲状腺と循環器系】 粘液水腫と循環器系

荻田 光彦, 田中 祐司

日本甲状腺学会雑誌(2185-3126)3 巻 2 号
Page118-122(2012.10)

【厚生労働省難治性疾患研究から得られた日本の難病の現状-内分泌系 4 領域の研究成果-】 ホルモン受容機構異常 粘液水腫性昏睡の診断基準と治療方針

白石 美絵乃, 山本 頼綱, 盛田 幸司, 田中 祐司

最新医学 67 巻 9 号 Page2007-2014(2012.09)

学会発表

甲状腺ホルモン過剰が造血に与える影響 生理的低酸素環境下での *in vitro* 研究

山本 頼綱, 相良 優貴, 白石 美絵乃, 上野山 真紀, 藤田 真敬, 田中 祐司, 立花 正一

防衛衛生 (0006-5528)60 巻 別冊
Page30(2013.01)

甲状腺ホルモン注射薬の普及に向けた簡便で長期安定な院内調製/保存/投与方法開発への取り組み

白石 美絵乃, 山本 頼綱, 草薙 真澄, 栗原 鮎美, 濱野 邦久, 濱田 耕司, 内田 香介, 藤井 博子, 山崎 知子, 盛田 幸司, 田中 祐司

日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88 巻 2 号
Page524(2012.09)

甲状腺ホルモン過剰が赤血球分化に与える影響 生理的低酸素環境下での *in vitro* 研究

山本 頼綱, 白石 美絵乃, 上野山 真紀, 藤田 真敬, 立花 正一, 田中 祐司

日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88 巻 2 号
Page522(2012.09)

粘液水腫性昏睡の治療 静注製剤常備・普及への対策

田中 祐司

日本内分泌学会雑誌(0029-0661)88 巻 2 号

Page476(2012.09)

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 24 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）

研究要旨

甲状腺ホルモン不応症(RTH)は、1967年レフェトフらにより「組織の甲状腺ホルモンに対する反応性が減弱する家族性症候群」として初めて報告された疾患で、現在では β 型甲状腺ホルモン受容体(TR β)の機能異常を病因とする疾患とされている。TR β 機能異常をもたらす最も一般的な要因はTR β 遺伝子の変異で、RTH家系の約85%においてTR β 変異が認められる。米国と日本、それぞれ一部の地域における新生児スクリーニングの結果、TR β 遺伝子変異を伴うRTHは約4万人に1人の頻度で発症すると報告されている。この発症頻度をそのまま日本の人口に当てはめると、日本におけるTR β 変異を有するRTH患者数は約3,000名と推測される。しかしながら、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」（以下委員会）が2009年に実施した全国調査では、日本でTR β 遺伝子変異が確認された症例は100例に満たなかった。したがって、日本では大多数のRTH患者が診断されないままとなっていると考えられる。そこで、本研究では「TR β 遺伝子解析の適応」を提示し、全国の医療施設にその適応と思われる症例の照会を日本甲状腺学会や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呼びかけ、患者（未成年者の場合は保護者）からの同意が得られた症例についてTR β 遺伝子解析を実施した。その結果、遺伝子解析実施件数は昨年度より倍以上に増加、平成24年度では、25家系26症例に対しTR β 遺伝子解析を実施し、11家系11症例において変異を同定し得た。このことから、様々なメディアを通じてTR β 遺伝子解析の意義を訴えてゆくことの重要性が再認識された。

A. 研究目的

甲状腺ホルモン不応症(RTH)の第1発見者であるレフェトフが所属し、世界で最も多くのTR β 遺伝子解析を実施してきたシカゴ大学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) β の変異により発症し、このうちの3割弱は両親に変異が見つからない*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 β 遺伝子解析によりTR β 機能異常をもたらす変異が同定できれば本症の診断は確定するが、変異が無い場合でも否定はできない。このようなTR β 変異を伴わないRTH(non TR-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、同じくSITSHを呈するTSH産生腫瘍など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頻脈などバセドウ病にも共通する症状が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、本症診断におけるTR β 遺伝子解析の意義と限界を一般臨床医にも認識してもらい、RTHを的確に診断して、本症に対する不適切と思われる治療を防止することが重要と考えられる。このため、TR β 遺伝子解析の適応を提示し、全国から照会のあった症例に対しTR β 遺伝子解析を実施することで、RTH診断におけるTR β 遺伝子解析の意義と限界を検証し、RTH診断基準作成のための資料とすることを目的とした。

B. 研究方法

RTH 診断の契機となるのは、前述の SITSH と呼ばれる甲状腺機能検査所見を示す症例に遭遇した場合である。ここで注意しなければならないのは、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とである。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委員会で議論した結果、「確からしい SITSH」と診断する基準を提案した。その上で、「TRβ 遺伝子解析の適応」を提示し、これを日本甲状腺学会、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、ならびに一般医家向け医学雑誌を通して RTH 診断における TRβ 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 TRβ 遺伝子解析を呼びかけた。照会があった症例で TRβ 遺伝子解析の適応と考えられ、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、TRβ 遺伝子解析に供した。TRβ 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キソン 4～10 に限られる。そこで、得られた DNA より TRβ のエキソン 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)。対象となったすべての患者から書面によるインフォームドコンセントを得ている。

C. 研究結果

1. TRβ 遺伝子解析の適応に関して

SITSH の所見を呈する症例に遭遇した場合、以下の手順で診療を進めて行くことを推奨した。

①「確からしい SITSH」であることを確認するため、再検査を 1 ヶ月後以降に、さらにこれをもう一度 3 ヶ月後に行う。これら再検査の際、可能なら検査方法を変えて検査する。

②「確からしい SITSH」と診断できたら、第 1 度近親者(親、子供、同胞)に同様な SITSH を呈する症例があるか否かを確認する。

③第 1 度近親者に SITSH が確認できない場合は下垂体 MRI 検査を実施し 1 cm 以上の腺腫(マクロアデノーマ)の所見が無いことを確認する。

以上の結果、①が確認でき、さらに②または③のいずれかが確認できた症例を TRβ 遺伝子解析の適応とすることを提案した。

2. 平成 24 年度に実施した TRβ 遺伝子解析の結果

平成 24 年度では、25 家系 26 症例に対し TRβ 遺伝子解析を実施し、11 家系 11 症例において変異を同定し得た。したがって、今年度遺伝子解析で診断し得た RTH 症例はこれまでの年度実績の 3 倍近くに達した。また、RTH 4 症例に対し抗甲状腺薬が投与されていた。今回、特に注目すべきは、心房細動を合併していた症例が半数近くの 5 例あったことである。

D. 考察

Tajima ら (Pediatric Research 2009) は、北海道における新生児スクリーニングを実施した結果、TRβ 変異を伴う RTH の発症頻度は約 4 万人に 1 人であると報告している。この頻度を日本の人口に当てはめると、日本には TRβ 変異により発症する RTH 患者が約 3,000 人存在することになる。しかしながら、委員会が把握した症例と名古屋大学環境医学研究所で解析した結果を合わせても、100 家系をわずかに越えただけに過ぎない。したがって、日本にはまだ診断されていない TRβ 変異を病因とする RTH 症例が多数存在するものと考えられる。今年度、TRβ 遺伝子解析の照会・依頼件数がこれまでの年度実績の 3 倍近くと飛躍的に増加し、TRβ 変異の同定により RTH と診断し得た症例も同様に 3 倍近くに達したことは、一般医家向けの学術誌や難病情報センターホームページ、ならびに学会講演を通しての広報活動が功を奏したものと考えられる。なお、TRβ 変異を伴う 11 例の RTH 症例のうち、バセドウ病と誤診され、抗甲状腺薬が

投与されていた症例が4例もあったことは、TRβ遺伝子解析の重要性を再認識させられる事例であると考えられた。一方、今回特に注目すべきは心房細動合併頻度の高さである。これまで、頻脈に対するβブロッカー投与に関する記述はみられたものの、どちらかと言えば対症療法的な記述にとどまっていた感がある。しかしながら、今回遺伝子解析で診断し得た11例のRTHのうち心房細動を合併していた症例が5例も確認されたことから、頻脈に対しより積極的な治療を行うことの重要性が示唆された。

E. 結論

「TRβ遺伝子解析の適応」を提示し、これを様々なメディアを通じて広めた結果、今年度TRβ遺伝子解析を実施した件数は、以前の年度実績の3倍近くに増加し、変異同定により診断し得たRTH症例も11例と同様にほぼ3倍となった。このことから、様々なメディアを通じてTRβ遺伝子解析の意義を訴えてゆくことの重要性が再認識された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 村田善晴: 甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成. 日本甲状腺学会雑誌 3(1): 10-14, 2012.
- 2) 村田善晴: 甲状腺ホルモン不応症および不適切TSH分泌症候群(SITSH). 日本臨床 70(11): 1951-1957, 2012.
- 3) 村田善晴: 第4章 内分泌系疾患の医療ニーズ 第1節 甲状腺ホルモン不応症. ㈱技術情報協会「希少疾患/難病の診断・治療と製品開発」: 845-854, 2012.
- 4) 村田善晴: 甲状腺ホルモン不応症の病態と診断. カレントセラピー 31(1): 81-87, ㈱ライフメディコム, 2013.
- 5) 村田善晴: 甲状腺ホルモン不応症の臨床検査所見と鑑別診断. 最新医学・別冊「新しい診断と治療のABC 25」: 78-88, 最新医学社 2013.
- 6) Bassett J. H. D, Logan J G., Boyde A, Cheung M S., Evans H, Croucher P, Sun

X-Y, Xu S, Murata Y, Williams G R.: Mice lacking the calcineurin inhibitor Rcan2 have an isolated defect of osteoblast function. Endocrinology 153: 3537-3548, 2012.

- 7) Sugiyama C, Yamamoto M, Kotani T, Kikkawa F, Murata Y, Hayashi Y: Fertility and pregnancy-associated β-cell proliferation in mice deficient in proglucagon-derived peptides. PLOS ONE 7: e43745, 2012.
- 8) Fukami A, Seino Y, Ozaki N, Yamamoto M, Sugiyama C, Sakamoto-Miura E, Himeno T, Takagishi Y, Tsunekawa S, Ali S, Drucker D J., Murata Y, Seino Y, Oiso Y, Hayashi Y: Ectopic expression of GIP in pancreatic β-cells maintains enhanced insulin secretion in mice with complete absence of proglucagon-derived peptides. Diabetes 62: 510-518, 2013.

2. 学会発表

- 1) 村田善晴: 「教育講演 18」甲状腺ホルモン不応症の診断. 第85回日本内分泌学会学術総会, (名古屋) 2012.4.19-21
- 2) 村田善晴: 甲状腺ホルモン不応症診断におけるTRβ遺伝子解析の適応と意義. 第55回日本甲状腺学会, (福岡) 2012. 11.29-12.1
- 3) 後藤 恵, 尾方秀忠, 岡島由樹, 森 雅也, 神田恵介, 林 良敬, 村田善晴: 不適切TSH分泌症候群を認め遺伝子学的検査により甲状腺ホルモン不応症と診断した家族例. 第85回日本内分泌学会学術総会, (名古屋) 2012.4.19-21
- 4) 水谷直広, 須藤裕一郎, 林 良敬, 村田善晴: T3抑制試験(75μg連日7日間経口投与)に反応を認めた甲状腺ホルモン不応症の1例. 第85回日本内分泌学会学術総会, (名古屋) 2012.4.19-21
- 5) 花北みずき, 片平正人, 瀬川聡子, 伊藤竜男, 鈴木まり, 老田実可子, 村田善晴: TRβ遺伝子変異を認めないが甲状腺ホルモン不応症の可能性が否定できないSITSHの1例. 第55回日本甲状腺学会, (福岡) 2012.

11.29-12.1

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

なし