

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) β 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。本年度は甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を正式に制定して公開した。また、治療指針の策定に向けた議論を開始した。

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) β 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 β の異常症と同義と考えられるようになってきている。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 β 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

パブリックコメントを募集し検討したうえで、甲状腺ホルモン不応症の診断基準と重症度分類を正式に策定し、日本甲状腺学会ホームページ上に掲載した。また、遺伝子診断の指針となる説明同意書の案を策定中である。さらに、治療指針の策定に向け、Clinical Question の第一次案を策定した。

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、診断基準及び重症度分類

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。さらに、今後治療指針の策定を進めていく必要がある。

E. 結論

甲状腺ホルモン不応症の診断基準及び重症度分類を策定した。さらに、治療指針の策定を開始した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Sapkota S, Horiguchi K, Tosaka M, Yamada S, Yamada M : Whole-Exome Sequencing Study of Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenoma、J Clin Endocrinol Metab、102(2) : 566-575、2017

2) 石井角保、山田正信：甲状腺ホルモン不応症、71(10)、1920-1924、2016

2. 学会発表

1) Tetsurou Satoh、Management of thyroid storm、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

2) Atsushi Ozawa, Masanobu Yamada, et al : Roles of thyrotropin-releasing hormone (TRH) during cold exposure and fasting、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

3) Kazuhiko Horiguchi, Masanobu Yamada, et al. : Central hypothyroidism related to

pituitary adenomas、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

4) Yasuyo Nakajima, Masanobu Yamada, et al. : Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome in Japanese women、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

5) Shunichi Matsumoto, Masanobu Yamada, et al. : A case of Hashimoto's thyroiditis with fulminant type 1 diabetes and drug-induced hypersensitivity syndrome、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

6) Nobuyuki Shibusawa, Masanobu Yamada, et al. : Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation(Castle)、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

7) Sumiyasu Ishii, Masanobu Yamada, et al. : A novel transcript identified in a patient with resistance to thyroid hormone、The 12th Asia and Oceania Thyroid Association Congress、Busan、16-19 March 2017

8) 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

9) 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
- 10) 岡村孝志、山田正信ら：TSHβ 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
 - 11) 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
 - 12) 渋谷信行、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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 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
 - 16) 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
 - 17) 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
 - 18) 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
 - 19) 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
 - 20) 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
 - 21) 岡村孝志、山田正信ら：TSHβ 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
 - 22) 渋谷信行、山田正信ら：多腺性自己免疫症候群 3 型の臨床像について、第 89 回日本内分泌学会学術集会、京都、2016年4月21日-23日
 - 23) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

特記事項なし