

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) 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。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) 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

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 α 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 β 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 α および ROR α 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 β 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 β 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 β 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 β 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