

TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者

山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 教授

大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科学 講師

研究協力者

堀口和彦 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 助教

研究要旨

TSH分泌異常症(TSH分泌亢進症・TSH分泌低下症)は、より早期の発見と適切な治療のため診療ガイドラインを改訂することが必要である。現在公表されている診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改訂案を作成した。

A. 研究目的

TSH 分泌異常症(TSH 分泌亢進症・TSH 分泌低下症)は、原因により手術療法や薬物療法が選択されるが、より早期の発見と確実な診断を行うため現在までに発表した診断基準の改定が必要で、さらに国際的な基準との整合性も考慮する必要があり、本研究では現在の診断基準と治療指針の問題点を明らかにし、改訂案を作成することを目的とした。

B. 研究方法

現行の下垂体性 TSH 分泌亢進症と下垂体前葉機能低下症の診断基準について、最新の文献や諸外国の診断基準を参考にして、問題点を明らかにし、これまでの当研究班における議論を踏まえて改定案の作成を行った。

(倫理面への配慮)

特記すべき事項なし

C. 研究結果

下垂体性 TSH 分泌亢進症では、TSH 不適合分泌症候群(SITSH)を示す疾患群の鑑別診断をより容易とするように、参考事項の項目に、見かけ上のSITSHを示す病態について追加し、甲状腺ホルモン不応症との鑑別診断が可能となるように、改訂案を作成した。下垂体性 TSH 分泌低下症に関しては、検査所見の項目については、重要な検査所見を上位に配置し、さらに除外項目に非甲状腺疾患(低 T3 症候群)を除外する必要性を考慮し、改訂案を作成した。

D. 考察

現行の診断基準が作成されてから、数年が経過しており、この間に欧米では新たなガイドラインが策定された。今回のガイドラインは、それらの

ガイドラインを参考にし、これまでの本邦での取り組みも踏まえて改訂案を策定した。

E. 結論

下垂体性 TSH 分泌亢進症と TSH 分泌低下症の診療ガイドラインの問題点を明らかにし、改訂案を作成した。日本内分泌学会において承認が得られた後に、公表を行う予定である。

F. 健康危険情報

略

G. 研究発表

1. 論文発表

Uehara D, Tojima H, Kakizaki S, Yamazaki Y, Horiguchi N, Takizawa D, Sato K, Yamada M, Uraoka T. Constitutive androstane receptor and pregnane X receptor cooperatively ameliorate DSS-induced colitis. *Dig Liver Dis.* 2019, 51(2): 226-235. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.008.

Yoshioka M, Nakajima Y, Miyamoto T, Igarashi T, Sakamaki K, Akuzawa M, Ishida E, Horiguchi K, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Shirabe K, Yamada M. Age-Dependent Progression of Renal Dysfunction After Adrenalectomy for Aldosterone-Producing Adenomas in Japan. *J Endocr Soc.* 2018, 3(3): 577-589. doi: 10.1210/js.2018-00260.

Uehara D, Hayashi Y, Seki Y, Kakizaki S, Horiguchi N, Tojima H, Yamazaki Y, Sato K, Yasuda K, Yamada M, Uraoka T, Kasama K. Non-invasive prediction of non-alcoholic steatohepatitis in Japanese patients with morbid obesity by artificial intelligence using rule extraction technology. *World J Hepatol.* 2018, 10(12): 934-943. doi: 10.4254/wjh.v10.i12.934.

Suga T, Kikuchi O, Kobayashi M, Matsui S, Yokota-Hashimoto H, Wada E, Kohno D, Sasaki T, Takeuchi K, Kakizaki S, Yamada M, Kitamura T. SGLT1 in pancreatic α cells regulates glucagon secretion in mice, possibly explaining the distinct effects of SGLT2 inhibitors on plasma glucagon levels. *Mol Metab.* 2019, 19: 1-12. doi: 10.1016/j.molmet.2018.10.009.

Shibusawa R, Yamada E, Okada S, Nakajima Y, Bastie CC, Yamada M. The Impact of Short-Term Professional Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control Via Lifestyle Improvement. *Diabetes Technol Ther.* 2018, 20(9): 628-631. doi: 10.1089/dia.2018.0164.

Shimamura M, Shibusawa N, Kurashige T, Mussazhanova Z, Matsuzaki H, Nakashima M, Yamada M, Nagayama Y. Mouse models of sporadic thyroid cancer derived from BRAFV600E alone or in combination with PTEN haploinsufficiency under physiologic TSH levels. *PLoS One.* 2018, 13(8): e0201365. doi: 10.1371/journal.pone.0201365.

Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto-Umakoshi M, Takeda Y, Takashi Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ashida K, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yanase T, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y, Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M. Correlation Between Lateralization Index of Adrenal Venous Sampling and Standardized Outcome in Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc.* 2018, 2(8): 893-902. doi: 10.1210/js.2018-00055.

Takamizawa T, Satoh T, Miyamoto T, Nakajima Y, Ishizuka T, Tomaru T, Yoshino S, Katano-Toki A, Nishikido A, Sapkota S, Watanabe T, Okamura T, Ishida E, Horiguchi K, Matsumoto S, Ishii S,

Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Yamada M. Transducin β -like 1, X-linked and nuclear receptor co-repressor cooperatively augment the ligand-independent stimulation of TRH and TSH β gene promoters by thyroid hormone receptors. *Endocr J*. 2018, 65(8):805-813. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0384.

Watanabe T, Ozawa A, Ishii S, Tomaru T, Shibusawa N, Saito T, Yamada E, Horiguchi K, Nakajima Y, Matsumoto S, Yoshino S, Katano-Toki A, Hashimoto K, Mori M, Okada S, Satoh T, Yamada M. Usage of continuous glucose monitoring (CGM) for detecting an unrecognized hypoglycemia and management of glucocorticoid replacement therapy in adult patients with central hypoadrenalism. *Endocr J*. 2018, 65(5): 547-556. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0387.

Shin J, Fukuhara A, Onodera T, Kita S, Yokoyama C, Otsuki M, Shimomura I: SDF-1 is an Autocrine Insulin-Desensitizing Factor in Adipocytes. *Diabetes*. 2018 Jun;67(6):1068-1078.

Okuno Y, Fukuhara A, Hashimoto E, Kobayashi H, Kobayashi S, Otsuki M, Shimomura I: Oxidative Stress Inhibits Healthy Adipose Expansion Through Suppression of SREBF1-Mediated Lipogenic Pathway. *Diabetes*. 2018 Jun;67(6):1113-1127.

Nishitani S, Fukuhara A, Shin J, Okuno Y, Otsuki M, Shimomura I: Metabolomic and microarray analyses of adipose tissue of dapagliflozin-treated mice, and effects of 3-hydroxybutyrate on induction of adiponectin in adipocytes. *Sci Rep*. 2018 Jun 11;8(1):8805.

Tamada D, Kitamura T, Takahara M, Tanaka T, Takeda M, Otsuki M, Shimomura I: TSH ratio as a novel diagnostic method for Cushing's syndrome. *Endocr J*. 2018 Aug 27;65(8):841-848.

Hayakawa T, Minemura T, Onodera T, Shin J, Okuno Y, Fukuhara A, Otsuki M, Shimomura I: Impact of MR on mature adipocytes in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity. *J Endocrinol*. 2018 Oct 1;239(1):63-71. doi: 10.1530/JOE-18-0026.

Hayakawa T, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Hayashi R, Takahara M, Otsuki M, Shimomura I: Evaluation of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis by the GHRP2 Test: Comparison With the Insulin Tolerance Test. *J Endocr Soc*. 2018 Jun 26;2(8):860-869.

Mukai K, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Hayashi R, Saiki A, Goto Y, Arita H, Oshino S, Morii E, Saitoh Y, Shimomura I: Clinical characteristics of acromegalic patients with paradoxical growth hormone response to oral glucose load. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Nov 23. doi: 10.1210/jc.2018-00975.

Nishitani S, Fukuhara A, Jinno Y, Kawano H, Yano T, Otsuki M, Shimomura I: Metabolomic Analysis of Diet-Induced Obese Mice Supplemented with Eicosapentaenoic Acid. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2018 Dec 10. doi: 10.1055/a-0802-9064.

渋沢信行、山田正信。【内分泌症候群(第3版)-その他の内分泌疾患を含めて-】甲状腺 甲状腺機能低下症 視床下部性甲状腺機能低下症。日本臨牀別冊内分泌症候群I。2018, 331-335.

2. 学会発表

堀口和彦, 齊藤千真, 高見澤哲也, 岡村孝志, 石田恵美, 松本俊一, 吉野聡, 中島康代, 小澤厚志, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. TSH産生下垂体腺腫における広範な遺伝子コピー数増加による影響. 第29回日本間脳下垂体腫瘍学会、大阪、2019

高見澤哲也, 堀口和彦, 吉岡誠之, 錦戸彩加, 岡村孝志, 石田恵美, 松本俊一, 吉野聡, 中島康代, 小澤厚志, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. 下垂

体腺腫における IGF-1 と甲状腺機能の関係. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会、大阪、2019

Horiguchi K, Yoshioka M, Takamizawa T, Okamura T, Ishida E, Matsumoto S, Yoshino S, Nakajima Y, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Tosaka M, Yamada S, and Yamada M. Involvement of somatic copy-number abnormalities with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D. C., U. S. A., 2018

Takamizawa T, Horiguchi K, Yoshioka M, Nishikido A, Okamura T, Katano-Toki A, Ishida E, Yoshino S, Matsumoto S, Nakajima Y, Yamada E, Ozawa A, Yamada S, Saito T, Tosaka M, Yamada M. Central hypothyroidism related to pituitary adenomas: Low frequency of central hypothyroidism in Acromegaly patients. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D. C., U. S. A., 2018

Nakajima Y, Yoshioka M, Nishikido A, Takamizawa T, Okamura T, Katano-Toki A, Ishida E, Horiguchi K, Yoshino S, Matsumoto S, Yamada E, Ozawa A, Yamada M. A stimulation of the TSH gene, pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D. C., U. S. A., 2018

吉岡誠之, 小澤厚志, 吉野聡, 堀口和彦, 松本俊一, 須藤麻梨子, 安田正人, 佐藤哲郎, 石川治, 山田正信. 抗 CTLA-4 抗体イピリムマブ投与にて下垂体炎、破壊性甲状腺炎、薬剤誘発性肺炎など多彩な自己免疫関連有害事象(irAE)を呈した悪性黒色腫の一症例. 第 45 回日本神経内分泌学会学術集会、東京、2018

堀口和彦, 岡村孝志, 石田恵美, 吉野聡, 松本俊一, 中島康代, 小澤厚志, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. TSH 産生下垂体腺腫に特異的に認められる広範なコピー数増加による影響. 第 45 回日本神経内分泌学会学術集会、東京、2018

高見澤哲也, 堀口和彦, 吉岡誠之, 錦戸彩加, 岡村孝志, 土岐明子, 石田恵美, 吉野聡, 松本俊一,

中島康代, 山田英二郎, 小澤厚志, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. 下垂体占拠性病変による中枢性甲状腺機能低下症の TRH 試験による正確な診断法の開発. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会、埼玉、2018

堀口和彦, 中島康代, 石田恵美, 山田英二郎, 齋藤従道, 小澤厚志, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. 散発性 TSH 産生下垂体腺腫におけるコピー数多型解析. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会、埼玉、2018

須江麻衣, 堀口和彦, 吉岡誠之, 岡村孝志, 土岐明子, 石田恵美, 松本俊一, 吉野聡, 中島康代, 山田英二郎, 齋藤従道, 小澤厚志, 岡田秀一, 山田正信. 甲状腺ホルモン受容体 β 遺伝子変異を認めず、T3 抑制試験から甲状腺ホルモン不応症と考えられた散発例. 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、東京、2018

吉川将司, 吉野聡, 平賀春菜, 武藤壮平, 吉岡誠之, 岡村孝志, 下田容子, 笠井裕子, 土岐明子, 石田恵美, 堀口和彦, 松本俊一, 中島康代, 小澤厚志, 山田正信. 若年で発症した糖尿病の治療中に発見された先端巨大症と Cushing 病を合併した 1 例. 日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、東京、2018

岡村孝志, 中島康代, 堀口和彦, 石田恵美, 吉野聡, 松本俊一, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 山田正信. 視床下部-下垂体-甲状腺系における下垂体 NR4A1 制御機構. 第 91 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018

松本俊一, 岡村孝志, 堀口和彦, 吉野聡, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, Wondisford Fredric, 山田正信. 下垂体 Tshb 遺伝子発現制御における転写共役因子群の役割の解析. 第 91 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018

近藤友里, 小澤厚志, 渋沢信行, 渡邊琢也, 中島康代, 岡村孝志, 石田恵美, 堀口和彦, 吉野聡, 石井角保, 佐藤哲郎, 山田正信. 絶食下における視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構. 第 91 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018

堀口和彦, Sapkota Santosh, 岡村孝志, 石田恵美, 吉野聡, 中島康代, 石井角保, 小澤厚志, 洪沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信. TSH 産生下垂体腫瘍に特異的な広範囲に認められる染色体コピー数増加の発見. 第 91 回日本内分泌学会学術総会、宮崎、2018

大月道夫, 林令子, 奥野陽亮, 早川友朗, 向井康祐, 福原淳範, 下村伊一郎: Cushing 症候群における脂肪細胞 GR の病態学的意義の解明. 第 55 回日本臨床分子医学会学集会, 京都, 2018

向井康祐, 大月道夫, 林令子, 佐伯絢, 後藤雄子, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷試験及び TRH 負荷試験の GH 奇異反応による先端巨大症分類の臨床的意義. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018

林令子, 奥野陽亮, 早川友朗, 向井康祐, 福原淳範, 大月道夫, 下村伊一郎: Cushing 症候群において脂肪細胞 GR は脂質分解を促進し、インスリン抵抗性・脂肪肝を惹起する. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018

山本研人, 奥野陽亮, 向井康祐, 米田祥, 小澤純二, 西澤均, 高野徹, 前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭, 岩橋博見, 下村伊一郎: 巨大甲状腺腫を合併した先端巨大症の一例. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018

焦裕之, 向井康祐, 小澤純二, 後藤雄子, 押野悟, 住谷哲, 西澤均, 前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭, 岩橋博見, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ経過中に ACTH 産生腫瘍を合併した 1 例. 第 91 回日本内分泌学会学術総会, 宮崎, 2018

大月道夫, 奥野陽亮, 山本研人, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 異所性 ACTH 産生腫瘍との鑑別に苦慮したクッシング病の一例. 第 22 回日本臨床内分泌病理学会学術総会, 徳島, 2018

奥野陽亮, 山本研人, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 前田法一, 松岡孝昭, 岩橋博見, 押野悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 異所性 ACTH 産生腫瘍との鑑別に苦慮したクッシング病の一例. 第 19 回日本内分泌学会近畿支部学術集会, 大津, 2018

玉田大介, 林令子, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 続発性副腎不全における低用量ヒドロコルチゾン補充は QOL 低下をきたす-ランダム化比較試験-. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

北村哲宏, 早川友朗, 玉田大介, 向井康祐, 林令子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP2 試験による視床下部下垂体副腎系の評価-インスリン負荷試験との比較-. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

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

該当なし