

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。甲状腺ホルモン高値とな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、治療のための指針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てきた。現在、治療指針の策定を行っている。

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。

治療指針の策定にあたっては、Minds・GRADE が定める手法に基づいて行なった。

(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は発表済みである。本年度は、治療ガイドラインの作成に向け、CQ を制定し文献検索を行った。続けて、一次スクリーニングを行って必要な文献を収集し、さらに二次スクリーニングが終了した。

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に加えて、治療ガイドラインの策定に向けて作業が進んでいる。今後は、

構造化抄録作成、推奨文策定、学会承認という手順で策定を行う。

E. 結論

Minds・GRADE が定める手法に基づいて治療ガイドラインの策定を行い、CQ策定から二次スクリーニングまで終了した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamura T, Yamada M, et al.: Pituitary NR4A1 is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. *Mol Cell Endocrinol.* 461:32-42, 2018.

2. 学会発表

- 1) Horiguchi K, Yamada M, et al. 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 oct
- 2) Nishikido A, Yamada M, et al. Higher age-adjusted serum TSH levels were associated with cerebro-cardiovascular events in middle-age/elderly men. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 3) Takamizawa T, Yamada M, et al. 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 oct

- 4) Yoshioka M, Yamada M, et al. Subclinical hypothyroidism and indices for metabolic syndrome. 88th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Washington D.C., U.S.A., 2018 oct
- 5) Nakajima Y, Yamada M, et al. 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 oct
- 6) 石井角保、山田正信ら: ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規 long non-coding RNA の機能解析、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 7) 中島康代、山田正信: 潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 8) 石井角保、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、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 9) 石田恵美、山田正信ら: 亜急性甲状腺炎の発症から、徐々に Basedow 病が顕在化してくる病態を継時的に観察し得た一例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 10) 堀口和彦、山田正信ら: 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、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 11) 高見澤哲也、山田正信ら: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、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 12) 錦戸彩加、山田正信ら:本邦における喫煙の甲状腺機能への横断的ならびに縦断的検討、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 13) 中島康代、山田正信ら:潜在性甲状腺機能低下症は NAFLD のリスクファクターか?、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 14) 松本俊一、山田正信ら:上腸間膜動脈症候群の併発をきたした自己免疫性多内分泌腺症候群 3 型の 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 15) 渡邊琢也、山田正信ら:Trousseau 症候群を併発した肺腺癌に対するペムブロリズマブ投与中に甲状腺機能低下症を呈した 1 例、第 61 回 日本甲状腺学会学術集会、川越、2018 年 11 月 22-24 日
- 16) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生下垂体腺腫に特異的な広範囲に認められる染色体コピー増多の発見、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 17) 高見澤哲也、山田正信ら:甲状腺ホルモン受容体による TRH 及び TSH β 遺伝子の T3 非依存性転写活性化における TBL1X の役割の解明、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 18) 錦戸彩加、山田正信ら:自己免疫性甲状腺疾患甲状腺組織における programmed cell death-1 の発現解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 19) 近藤友里、山田正信ら: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集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 20) 松本俊一、山田正信ら: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集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 21) 石井角保、山田正信ら:ベータ型甲状腺ホルモン受容体遺伝子逆鎖由来新規転写物の機能解析、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- 22) 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、第 91 回 日本内分泌学会学術集会、宮崎、2018 年 4 月 26-28 日
- H. 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
- 研究協力者
石井 角保(群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学)