

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
有安 宏之 和歌山県立医科大学医学部 内科学第一講座 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、改訂版を作成した。

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、改訂版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訂版の作成を行った。

（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た。また、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、間脳下垂体に器質的疾患を認める場合と、認めない場合で確実例の診断を分けた。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、TRH 試験の注意点を追加し、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版を策定した。

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、改訂版を作成した。日本内分泌学会において承認が得て公表した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima Y, Yamada S, Nishikido A, Katano-Toki A, Ishida E, Akuzawa M, Sakamaki K, Yamada E, Saito T, Ozawa A, Okada S, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Yamada M. Influence of Smoking on Thyroid Function in Japanese Subjects: Longitudinal Study for One Year of On-Off Smoking. *J Endocr Soc*. 2019 Oct; 3(12): 2385-2396.

Sugisawa C, Takamizawa T, Abe K, Hasegawa T, Shiga K, Sugawara H, Ohsugi K, Muroya K, Asakura Y, Adachi M, Daitso T, Numakura C, Koike A, Tsubaki J, Kitsuda K, Matsuura N, Taniyama M, Ishii S, Satoh T, Yamada M, Narumi S. Genetics of Congenital Isolated TSH Deficiency: Mutation Screening of the Known Causative Genes and a Literature Review. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec; 104(12): 6229-6237.

Takamizawa T, Horiguchi K, Nakajima Y, Okamura T, Ishida E, Matsumoto S, Yoshino S, Yamada E, Saitoh T, Ozawa A, Tosaka M, Yamada S, Yamada M. Central Hypothyroidism

Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients With Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Oct; 104(10): 4879-4888.

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*. 2019 May 1;104(5):1637-1644.

Hayashi R, Okuno Y, Mukai K, Kitamura T, Hayakawa T, Onodera T, Murata M, Fukuhara A, Imamura R, Miyagawa Y, Nonomura N, Otsuki M, Shimomura I: Adipocyte GR Inhibits Healthy Adipose Expansion Through Multiple Mechanisms in Cushing Syndrome. *Endocrinology*. 2019 Mar 1;160(3):504-521.

Arima H, Iwama S, Inaba H, Ariyasu H, Makita N, Otsuki M, Kageyama K, Imagawa A, Akamizu T: Management of immune-related adverse events in endocrine organs induced by immune checkpoint inhibitors: clinical guidelines of the Japan Endocrine Society. *Endocr J*. 2019 Jul 28;66(7):581-586.

Hayashi R, Tamada D, Murata M, Kitamura T, Mukai K, Maeda N, Otsuki M, Shimomura I: Glucocorticoid replacement affects serum adiponectin levels and HDL-C in patients with secondary adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec 1;104(12):5814-5822.

2. 学会発表

Horiguchi K, Saito 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, Yamada M. Involvement of somatic copy-number gains with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary adenomas. The 13th Congress of Asia and Oceania Thyroid Association, Sydney, Australia, 2019 August

中島 康代, 高見澤 哲也, 堀口 和彦, 石田 恵美, 吉野 聡, 小澤 厚志, 山田 正信. 重症甲状腺機能低下症の臨床像の検討. 第 29 回臨床内分泌代謝 Update 2019 年 11 月 高知

小澤 厚志, 渡邊 琢也, 近藤 友里, 岡村 孝志, 石田 恵美, 堀口 和彦, 松本 俊一, 吉野 聡, 中島 康代, 渋沢 信行, 佐藤 哲郎, 山田 正信. 下垂体前葉機能低下症患者へのホルモン補充療法と耐糖能における問題点. 第 62 回日本糖尿病学会年次学術集会 2019 年 5 月 仙台

堀口 和彦, 齋藤 千真, 吉岡 誠之, 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 産生下垂体腺腫における広範なコピー数増加と遺伝子発現量への影響. 第 92 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 5 月 仙台

高見澤 哲也, 鳴海 覚志, 杉澤 千穂, 谷山 松雄, 錦戸 彩加, 岡村 孝志, 土岐 明子, 石田 恵美, 松本 俊一, 堀口 和彦, 中島 康代, 登丸 琢也, 石井 角保, 小澤 厚志, 渋沢 信行, 石塚 高広, 佐藤 哲郎, 長谷川 奉延, 山田 正信. 新たに発見された変異 TBL1X 遺伝子の機能解析. 第 92 回日本内分泌学会学術総会 2019 年 5 月 仙台

大月道夫, 奥野陽亮, 向井康祐, 北村哲宏, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 両側副腎摘出を施行したクッシング病の一例. (シンポジウム 5) 治療に難渋したクッシング病. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

大月道夫: 間脳下垂体腫瘍の内分泌学的診断. (教育セミナー 1) 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

大月道夫: 加齢と下垂体ホルモン. 市民公開講座 下垂体患者のための健康長寿学. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 林令子, 佐伯絢, 後藤雄子, 有田英之, 押野悟, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷試験の GH 奇異反応は先端巨大症の臨床的特徴を反映する. 研究奨励賞受賞講演. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍

学会, 大阪, 2019

角野喜則, 押野悟, 木下学, 西田武生, 高垣匡, 後藤雄子, 中村元, 大月道夫, 田中壽, 貴島晴彦, 齋藤洋一: ACTH 産生微小下垂体腺腫に対する静脈サンプリングの役割. (シンポジウム 4) 微小下垂体腫瘍の可視化. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

木下学, 後藤雄子, 押野悟, 向井康祐, 大月道夫, 田中壽, 貴島晴彦, 齋藤洋一: ACTH 産生微小下垂体腺腫検出におけるマルチスライスダイナミック CT の造影動態解析の検証. (シンポジウム 4) 微小下垂体腫瘍の可視化. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

大畔健太, 向井康祐, 大月道夫, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症における男性性腺機能低下症の臨床的特徴. (シンポジウム 9) 先端巨大症の合併症. 第 29 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 大阪, 2019

大月道夫: 先端巨大症診療の現状と今後. 教育講演 24. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019

大月道夫: 薬剤による内分泌障害の現状と課題 - 免疫チェックポイント阻害薬を中心に-. トキシコロジスト・ブラッシュアップセミナー. 第 20 回日本毒性学会生涯教育講習会, 徳島, 2019

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

林令子, 奥野陽亮, 向井康祐, 福原淳範, 大月道夫, 下村伊一郎: クッシング症候群における脂肪細胞 GR の病態学的意義解明. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019

向井康祐, 大月道夫, 玉田大介, 北村哲宏, 林令子, 佐伯絢, 後藤雄子, 有田英之, 押野悟, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖負荷による GH 奇異反応性は先端巨大症の重症度・治療反応性を予測する. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019

大畔健太, 向井康祐, 小澤純二, 西澤均, 前田法一, 大月道夫, 松岡孝昭, 岩橋博見, 押野悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎: 先端巨大症における下垂体機能低下症の合併率及び腫瘍径との関係. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019

柏木理佐, 木村武量, 向井康祐, 小澤純二, 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: 心不全急性期に IGF-1 低値であり、心不全軽快後に IGF-1 値の経時的上昇を認めた下垂体性巨人症の一例. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 2019

林令子, 奥野陽亮, 向井康祐, 福原淳範, 大月道夫, 下村伊一郎: クッシング症候群における脂肪細胞 GR の病態的意義解明. 第 40 回日本肥満学会, 東京, 2019 年 11 月 2 日-3 日

北村哲宏, 玉田大介, 早川友朗, 向井康祐, 林令子, 佐伯絢, 奥野陽亮, 大月道夫, 下村伊一郎: 中枢性副腎不全における QOL 低下とコルチゾール分泌能の関係～女性患者では関連が少ない～. 第 27 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 浜松, 2019 年 11 月 2 日

向井康祐, 大月道夫, 林令子, 佐伯絢, 押野悟, 齋

藤洋一, 下村伊一郎: 経口ブドウ糖・TRH 負荷による先端巨大症の個別化医療の可能性. 第 29 回臨床内分泌代謝 Update, 高知, 2019 年 11 月 29 日-30 日

浦木 進丞, 有安 宏之, 土井 麻子, 他. 非機能性下垂体腺腫におけるミスマッチ修復遺伝子 MSH6/2 発現と PD-L1 発現との関わり. 第 92 回日本内分泌学会学術総会, 仙台, 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