

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検討

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おり、推奨文原案策定が終了した。

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。

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。これまでに CQ 策定、文献検索、一次スクリーニング、文献収集、二次スクリーニング、構造化抄録作成を踏まえたうえで、推奨文原案策定が終了した。

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。今後は最終検討のうえでパブリックコメント、学会承認を経て公開を行う。

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、推奨文原案策定が終了した。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakajima Y, Yamada M, et al. Influence of Smoking on Thyroid Function in Japanese Subjects: Longitudinal Study for One Year of On-Off Smoking. *J Endocr Soc.* 3:2385-2396. 2019
- 2) Takamizawa T, Yamada M, et al. Central Hypothyroidism Related to Pituitary Adenomas: Low Incidence of Central Hypothyroidism in Patients with Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 104:4879-4888. 2019

2. 学会発表

- 1) Okamura T, Yamada M, et al. Thyroid hormone negatively regulates the pituitary NR4A1 without direct binding of thyroid hormone receptors on the gene. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
- 2) Horiguchi K, Yamada M, et al. Involvement of somatic copy-number gains with the tumorigenesis of Thyrotropin-secreting pituitary

adenomas. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.

- 3) Yamada S, Yamada M, et al. Gender- and age- differences of seasonal changes in thyroid function in healthy subjects in Japan. The 13th Asia & Oceania Thyroid Association Congress, Sydney, Australia, 2019 Aug 18-21.
- 4) 斉藤千真、山田正信ら: 視床下部—下垂体—甲状腺系の網膜への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 5) 近藤友里、山田正信: 視床下部室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスの作成と解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 6) 石井角保: 甲変異ベータ型甲状腺ホルモン受容体の生体内における機能解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 7) 山田早耶香、山田正信ら: 健常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動の検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 8) 高見澤哲也、山田正信ら: 下垂体腺腫を対象とした IGF-1 と甲状腺機能の関係に関する検討、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 9) 錦戸彩加、山田正信ら: 本邦検診受診者 1 万 2 千例における喫煙の甲状腺機能への影響、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019 年 10 月 10-12 日
- 10) 松本俊一、山田正信ら: 甲状腺中毒症における糖代謝異常のメカニズムの解析、第 62 回 日本甲状腺学会学術集会、

- 前橋、2019年10月10-12日
- 11) 平賀春菜、山田正信ら:劇症1型糖尿病4例における自己免疫性甲状腺疾患合併、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 12) 山田英二郎、山田正信ら:妊娠の経過中に糖尿病とバセドウ病を発症した1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 13) 吉岡誠之、山田正信ら:抗CTLA4抗体イピリムマブ投与にて破壊性甲状腺炎、薬剤誘発性肺炎、下垂体炎など多彩な自己免疫関連有害事象を呈した悪性黒色腫の一症例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 14) 吉野聡、山田正信ら:ニボルマブ投与によりTSAB陽性の甲状腺中毒症をきたした1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 15) 山口直樹、山田正信ら:長期投与下で二相性に甲状腺機能異常をきたしたエベロリムス誘発性甲状腺機能異常症の1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 16) 岡村孝志、山田正信ら:肺高血圧症に対しエポプロステノール加療中に発症した破壊性甲状腺炎の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 17) 吉川将史、山田正信ら:肺高血圧に対するエポプロステノール治療中に甲状腺機能亢進症となり、肺高血圧・心不全の増悪をきたし、甲状腺全摘により改善した一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 18) 関口奨、山田正信ら:重症甲状腺機能低下症の発見契機と予後の検討、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 19) 橋田哲、山田正信ら:メチマゾールにより両側唾液腺炎を来したバセドウ病の1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 20) 渡邊琢也、山田正信ら:インスリン自己免疫症候群等の合併により内服加療を断念したバセドウ病の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12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long non-coding RNAの解析、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 22) 小澤厚志、山田正信ら:視床下部-下垂体-甲状腺系制御機構におけるレプチンの役割、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 23) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4阻害薬とTSH、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 24) 下田容子、山田正信ら:DPP4阻害薬の内服中に亜急性甲状腺炎を発症した2例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 25) 岡田純一、山田正信ら:DPP4阻害薬の中止後に無痛性甲状腺炎を発症した1例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
 - 26) 石田恵美、山田正信ら:ワーファリン内服中の著名な凝固時間延長を契機に診断された確からしいBasedow病の一例、第62回日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日

- 27) 加嶋耕二、山田正信ら:冠攣縮性狭心症を発症して、発作時にバセドウ病を診断した47歳女性、第62回 日本甲状腺学会学術集会、前橋、2019年10月10-12日
- 28) 中島康代、山田正信ら:高齢者の潜在性甲状腺機能異常症、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 29) 高見澤哲也、山田正信ら: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集会、仙台、2019年5月9-11日
- 30) 近藤友里、山田正信ら:絶食による視床下部-下垂体-甲状腺系とエネルギー代謝機構、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 31) 山田早耶香、山田正信ら:健常者における血中TSH値とFT4値の季節変動の検討:人間ドック8,489名の解析から、第92回 日本内分泌学会学術集会、仙台、2019年5月9-11日
- 32) 堀口和彦、山田正信ら: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集会、仙台、2019年5月9-11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