

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) $\beta$  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 $\beta$  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、推奨文策定を行い、その検討が終了した。

#### 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募集と検討、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. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Watanabe T, Yamada M, et al. In patients with type 2 diabetes the presence of Hashimoto's thyroiditis reduces the beneficial effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor on plasma glucose control. *Endocr J.* 2021 Online ahead of print.
  - 2) Kurashige T, Yamada M, et al. Hormonal Regulation of Autophagy in Thyroid PCCL3 Cells and the Thyroids of Male Mice. *J Endocr Soc.* 2020 15;4(7):bvaa054.
- ### 2. 学会発表
- 1) Ishii S, Yamada M, et al. Identification of a Long Non-Coding RNA Derived From the Antisense Strand of the Thyroid Hormone Receptor Beta Gene. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
  - 2) Kondo Y, Yamada M, et al. Leptin Regulates Hypothalamus-Pituitary-Thyroid Axis via TRH in Energy Expenditure During Fasting: The Study on TRH Deficient Mouse. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
  - 3) Saito K, Yamada M, et al. Maternal Hypothyroidism Delayed Retinal Opsin-Development in the Neonatal Period: Analysis of TRH-Deficient Mice.

*ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*

- 4) Yamada S, Yamada M, et al. Thyroid Function in 3000 Cases of Patients With Atrial Fibrillation Treated With Catheter Ablation. *ENDO 2021, Online, 2021 Mar 20-23.*
- 5) 中島康代、山田正信:高齢者の潜在性甲状腺機能異常症の診断と管理、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 6) 齊藤千真、山田正信:母体 TRHKO マウスから生まれた仔 TRHKO マウスにおける発達期の S/M オプシン発現量の検討、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 7) 石井角保:新規 long non-coding RNA である THRB-antisense 2 の解析、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 8) 近藤友里、山田正信ら:室傍核特異的 TRH ノックアウトマウスにおける下垂体前葉ホルモンの解析、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 9) 渡邊奈津子、山田正信ら:チアマゾール錠使用実態調査 2020、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 10) 石田恵美、山田正信ら:肺高血圧症に対しプロスタグランジン製剤を使用中に甲状腺機能亢進症に至った3症例の臨床像、第63回 日本甲状腺学会学術集会、ウェブ開催、2020年11月19日-12月15日
- 11) 堀口和彦、山田正信ら:TSH 産生腫瘍:遺伝子解析を主に、第93回 日本内

- 分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 12) 近藤友里、山田正信ら:TRH-TSH- 甲状腺系制御機構の視床下部 TRH ニューロンの責任領域は視床下部室傍核である、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 13) 中島康代、山田正信ら:肝細胞癌患者40例のレンバチニブによる甲状腺機能への影響、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 14) 山田早耶香、山田正信ら:甲状腺機能正常者における血中 TSH 値と FT4 値の季節変動、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 15) 齊藤千真、山田正信ら:TRHKO マウスの網膜形態と S/M オプシン発現量の検討、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 16) Battsetseg Buyandalai、山田正信ら:中枢性甲状腺機能低下症における異常 TSH 検出法開発のための抗 TSH 抗体の作製、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 17) 平賀春菜、山田正信ら:当院における発症形式別の1型糖尿病と自己免疫性甲状腺疾患合併の検討、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 18) 吉川将史、山田正信ら:エポプロステノール加療中の肺高血圧患者に発症した甲状腺機能亢進症で、内服加療に難渋し手術によって救命した一例、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 19) 岡田秀一、山田正信ら:DPP4 阻害薬と甲状腺機能、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6日
- 20) 堀口和彦、山田正信ら:非機能性下垂体腺腫における下垂体前葉機能低下症と甲状腺機能、第93回 日本内分泌学会学術集会、ウェブ開催、2020年6月4-6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