

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。さらに、治療ガイドラインの作成を行い、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る。そこで、本研究では、正確な診断、治療の指針の作成を行なった。

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。さらに、治療ガイドラインの作成を行い、推奨文策定が終了した。

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推奨文策定が終了した。今後は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。また、今後レジストリの策定が望ましいと考えられる。

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.
- 3) 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.* 2019;3(12):2385–2396.
- 4) 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.* 2019;104(10):4879–4888.
- 5) 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) 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) 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.
- 6) 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.
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) 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
- 15) 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
- 16) 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
- 17) 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
- 18) 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
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 齊藤千真、山田正信ら:視床下部一下垂体一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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 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
- 45) 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
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) 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
- 55) 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
- 56) 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
- 57) 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
- 58) 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
- 59) 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
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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
- 69) 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
- 70) 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
- 71) 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
- 72) 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
- 73) 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
- 74) 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
- 75)
- 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