

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究
研究分担者 氏名 山田正信 役職 群馬大学大学院教授

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。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。本年度は、治療指針策定が終了し、公表のため製本作業を行なっている。

A. 研究目的

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。本疾患の患者では甲状腺ホルモン高値にもかかわらずTSHが抑制されない不適切TSH分泌症候群を呈するため、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。本研究では、専門家以外の医師でも正しく診療できるようにするため、適切な診断及び治療指針の策定を行う。

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診療指針作成委員会（委員長山田正信）を作り、Mind s・GRADEが定める手法に基づいて診療ガイドラインの作成を行った。
（倫理面への配慮）

現段階では既に公表されている文献に基づく研究のため、倫理審査が必要となる研究内容は含まれないが、研究倫理教育を受講し、利益相反の管理を適切に行なっている。

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ウェブサイト上で公表済みである。本年度は、診療ガイドラインが完成し、これらの成果をまとめて書籍として出版するため、製本作業中である。

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、診療ガイドラインが完成した。また、診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き、診療ガイドラインをまとめて、書籍という形で公表するため製本作業中であり、研究成果を社会に還元できると考えられる。

E. 結論

診断基準、重症度分類、遺伝子診断の手引き、診療ガイドラインの策定を行い、書籍として公表し社会還元を行う準備段階に至った。

~~F. 健康危険情報~~

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
~~（分担研究報告書には記入せず、総括研究報告書にまとめて記入）~~

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. The Impact of Age- and Sex-specific Reference Ranges for Serum TSH and FT4 on the Diagnosis of Subclinical Thyroid Dysfunction: A Multi-center Study from Japan. Yamada S, Yamada M, et al. Thyroid. 2023 In Press.
 2. Role of Thyrotropin-Releasing Hormone in Regulating Fibroblast Growth Factor 21 in Mouse Pancreatic β Cells. Garay Guerrero J, Yamada M, et al. Thyroid. 2023 Feb;33(2):251-260.
 3. Maternal hypothyroidism is associated with M-opsin developmental delay. Saito K, Yamada M, et al. J Mol Endocrinol. 2022 Aug 11;69(3):391-399.
 4. Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review. Yamada S, Yamada M, et al. J Endocr Soc. 2022 Apr 6;6(6):bvac054.
2. 学会発表
 1. 石井角保、山田正信：甲状腺ホルモン不応症の手引きの作成、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・57 頁・2022 年。
 2. 堀口和彦、山田正信ら：潜在性甲状腺機能異常症の診断と治療の手引き作成、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本甲状腺学会学術集会抄録集・60 頁・2022 年。
 3. 山田早耶香、山田正信ら：甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回日本

- 甲状腺学会学術集会抄録集・70頁・2022年.
4. 倉林理紗、山田正信ら：妊娠初期に Basedow 病を発症し、新生児仮死・新生児 Basedow 病を引き起こした一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・76 頁・2022 年 .
 5. 山田英二郎、山田正信ら：30 年弱の 1 型糖尿病の経過中にバセドウ病を発症した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
 6. 松本俊一、山田正信ら：インスリノーマに合併した未治療バセドウ病の一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・78 頁・2022 年.
 7. 須江麻衣、山田正信ら：尋常性乾癬の既往歴のある患者がバセドウ病およびチアマゾールによる無顆粒球症を発症し HLA の検討を行った一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・83 頁・2022 年.
 8. Buyandalai Battsetseg、山田正信ら：下垂体・傍鞍部主要による中枢性甲状腺機能低下症における TRH 試験の検討、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・87 頁・2022 年.
 9. 植原良太、山田正信ら：甲状腺機能低下症に不適切 TSH 分泌症候群を合併し、診断と治療判断に難渋した一例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・90 頁・2022 年 .
 10. 吉野聡、山田正信ら：バセドウ病治療中に stiff-person 症候群を発症し横紋筋融解症と鑑別に難渋した 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・91 頁・2022 年.
 11. 大崎綾、山田正信ら：妊娠中期に顕在化したバセドウ病に合併した双胎間輸血症候群の 1 例、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会、大阪、2022 年 11 月 1 日-3 日、第 65 回 日本甲状腺学会学術集会抄録集・93 頁・2022 年.
 12. 山田早耶香、山田正信ら：甲状腺機能評価における年齢別・性別血清 TSH・遊離 T4 基準値設定の重要性、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.
 13. 松本俊一、山田正信ら：甲状腺ホルモン過剰状態における消化管での糖吸収メカニズムの解析、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・358 頁・2022 年.
 14. 植原正也、山田正信ら：バセドウ病と 2 型糖尿病の通院自己中断後に甲状腺クリーゼと高浸透圧性高血糖状態(HHS)を併発した 1 例、第 95 回 日本内分泌学会学術集会、大分、2022 年 6 月 2 日-4 日、日本内分泌学会雑誌 98 巻 1 号・305 頁・2022 年.
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ホルモン受容機構異常に関する調査研究

研究分担者 氏名 井上大輔 役職 教授

研究要旨：近年の疾患病態や遺伝学的背景に関する知見の集積により、副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症、骨軟化症を含む低 Ca 血症性疾患の概念や診断が大きく変化してきた。これに伴う臨床のニーズに対応するため、新たな疾患レジストリの構築と共に、国内疫学調査や文献収集などに基づき、各疾患の診断基準の改訂および低 Ca 血症疾患の鑑別診断フローチャートの改訂を行う。

A. 研究目的

本研究の目的は、副甲状腺機能低下症・偽性副甲状腺機能低下症・骨軟化症の診断基準の改訂、および低 Ca 血症性疾患鑑別の手引き・フローチャートの改訂である。PTH の分泌低下に基づく副甲状腺機能低下症および標的臓器の PTH 不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症の診断基準は 1982 年以來 30 年間改訂されておらず、近年の疾患概念や遺伝学的病因などの変遷を反映していない。また、くる病・骨軟化症の診断マニュアルは 2015 年に、低 Ca 血症性疾患鑑別の手引きは 2016 年に策定されたが、これらにも新たな知見を反映させる必要がある。

B. 研究方法

令和 4 年度は、既に論文発表した副甲状腺機能低下症の疫学調査の 1 次調査結果とともに、2 次調査の詳細な解析を進め診断基準改定の基盤となるデータ解析を進める。これに基づき低 Ca 血症性疾患鑑別フローチャート案の作成を進める

（倫理面への配慮）

疫学調査およびレジストリー研究は匿名化されたデータを用いた。

C. 研究結果

（偽性）副甲状腺機能低下症の診断基準および低 Ca 血症性疾患鑑別フローチャートの改訂案については以下のような点についてほぼ同意が得られたが、一部はさらなる検討を要すると考えられた。

- 1) 偽性副甲状腺機能低下症の病型分類から、存在自体が不明確な 2 型を除く。
- 2) Ellsworth-Howard 試験を偽性の診断上必須とはしない。
- 3) 偽性の確定 Definite 診断には遺伝子診断を必須とする。
- 4) PTH 不足性副甲状腺機能低下症の分類について、新たな遺伝子疾患を加える必要が生じた。これらの遺伝子診断の扱いについては検討する必要

がある。

- 5) PTH 不足性と偽性副甲状腺機能低下症を鑑別する intact PTH の cut-off として従来の 30pg/ml より高値の 50pg/ml もしくはそれ以上を採用する。
- 6) PTH の値でまず PTH 不足性とそれ以外に分けるフローチャート案が出され、検討を進めた。
- 7) ビタミン D 欠乏は 25 水酸化ビタミン D (25D) の血中濃度が 20ng/ml 未満と定義されているが、低 Ca 血症の原因としてのビタミン D 「欠乏症」の cut-off 値としてはさらに低い 10-15ng/ml を採用する。
- 8) ビタミン D 欠乏症の確定には治療的診断としてのビタミン D 補充を行う必要があるとの提案がなされたが、保険診療でない天然型ビタミン D 補充の扱いについて検討が求められた。
- 9) 偽性副甲状腺機能低下症の診断にはビタミン D 欠乏の除外が必要であるが、補充後に診断することの是非については 7) と同様の問題が指摘された。

D. 考察

さらなる文献情報の整理や疫学データなどに基づき、副甲状腺機能低下症の診断基準および低 Ca 血症鑑別診断の手引きの策定を進める必要がある。

E. 結論

- エビデンスは充分とは言えないが、疫学調査の二次調査の解析に基づき、偽性副甲状腺機能低下症の新たな PTH cut-off 値が提案された。
- 当班の expert opinion の集積に基づき、新たな診断基準と診断の手引きに関する合意が形成された。
 - ・今後最終調整を図り、広くパブコメを通じて完成に向けたプロセスを進める必要がある。

F. 健康危険情報

○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○
~~（分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入）~~

G. 研究発表

1. 論文発表

Prevalence of pseudohypoparathyroidism and nonsurgical hypoparathyroidism in Japan in 2017: A nationwide survey

Rieko Takatani, Takuo Kubota, Masanori Minagawa, Daisuke Inoue, Seiji Fukumoto, Keiichi Ozono, Yosikazu Nakamura

J Epidemiol epub 2022.

DOI: 10.2188/jea.JE20220152

2. 学会発表

第95回日本内分泌学会学術総会（6/2-4/2022、別府）教育講演 22 ビタミンD欠乏の臨床的意義

井上大輔

第24回日本骨粗鬆症学会（9/2-4/2022、大阪）

教育講演 7-2: ビタミンDの骨・ミネラル代謝に対する効果を見直す～成人の立場から

井上玲子、井上大輔

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし