

診断の概要（1次案）

甲状腺ホルモン不応症の診断基準作成委員会

<疾患概念と定義>

甲状腺ホルモン不応症（Resistance to Thyroid Hormone, 以下 RTH）は 1967 年、レフエトフらにより「甲状腺ホルモンに対する標的臓器の作用が減弱している家族性症候群」として報告された疾患である。その症状は様々であるが、唯一共通に認められる異常は「FT₄ が上昇しているにもかかわらず、血中 TSH が抑制されていない、いわゆる不適切 TSH 分泌（SITSH）」という甲状腺機能検査所見である。その後、甲状腺ホルモンに対する組織の応答性が減弱・低下している疾患が報告されてきたが、SITSH を呈するのは RTH のみであるため、当委員会では RTH を「T₃ 作用機構上の何らかの異常により組織の甲状腺ホルモンに対する応答性が減弱し、SITSH を示す症候群」と定義し、その診断基準の作成を目指した。このような定義に基づく RTH 家系のほぼ 85% は β 型 T₃ 受容体（TRβ）の変異を病因とするが、最近、α 型 T₃ 受容体（TRα）の変異による疾患（RTHα）も発見された。しかし、RTHα は、SITSH を示すことはないため、当委員会が診断基準作成を目指す対象疾患からは除外した。

<診断の契機および糸口>

RTH の臨床症状の中で比較的頻度の高いものにびまん性甲状腺腫、動悸・頻脈や注意欠陥多動障害(ADHD)があるが、どれも必発ではない。これに対し、SITSH は RTH すべてに共通の検査所見であるため（注 1）、診断の契機となるのは、SITSH を呈する症例に遭遇した場合がほとんどである。そこで、SITSH を呈する症例に遭遇したらどのような手順で診断を進めてゆくべきかを図 1 に示した「RTH 診断のためのアルゴリズム」に従って下記に述べる。

<診断の手順、アルゴリズム>

1. SITSH の診断基準

フリー-T₄ (FT₄)が高いにもかかわらず血中 TSH 濃度が抑制されていない甲状腺機能検査異常が継続している状態を指す。一般的には FT₃ も上昇するが、これは必須条件ではない。あくまで FT₄ が上昇していることが必要条件となる。なお、委員会では、甲状腺機能低下症を合併し合成 T₄ 製剤投与中の症例においては、FT₄ が上昇し、かつ TSH も持続的に上昇していることを SITSH の診断基準とした。

2. 真の SITSH か「見かけ上の SITSH」であるかの鑑別

一般に血中 TSH の動きは FT₄ の変動より遅いと言われている。このため、バセドウ病再燃や破壊性甲状腺炎の初期には SITSH 様の所見を得ることがある。このため、委員会では、SITSH 様の所見が得られた場合、1 ヶ月後に再検査し、SITSH が持続していればさらにその 3 ヶ月後にも再検査して SITSH の持続を確認する必要がある。なお、検査法上の問題により SITSH 様の検査結果が得られることがあるので、再検査の時は

できるだけ検査法を変えてみることを勧められる。特に、抗サイログロブリン抗体陽性の症例では抗 T₄ 自己抗体の影響で FT₄ が高目に測定されることもあるので、可能ならば1度は自己抗体の影響を受けにくいとされる 2 ステップアッセイ法で測定することを委員会では推奨している。

3. SITSH をもたらす疾患でその疾患概念が確立しているのは RTH と TSH 産生腫瘍 (TSHoma) の 2 つだけである。したがって、真の SITSH と診断した場合、次なるステップは RTH と TSHoma の鑑別となる。しかし、両者の鑑別は実際は容易ではない。ただ、RTH の主な病因となる β 型 T₃ 受容体 (TRβ) 変異が確認出来れば RTH と診断できるため、どの時点で TRβ 遺伝子解析を依頼するか、すなわち「TRβ 遺伝子解析の適応」が鑑別のキーポイントとなる。そこで、**図 1** のアルゴリズムにしたがって TRβ 遺伝子解析の適応となる症例かを見極め、鑑別診断を進めてゆく。以下にその際の注意点などを付記する。

- ① TRβ 遺伝子解析の適応となる症例：**図 1** に示すように、真の SITSH と診断した症例では、まず、第 1 度近親者（親、同胞、子）にも SITSH を示す症例が存在するかを確認する。確認出来た場合は、この時点で TRβ 解析の適応となる。一方、SITSH の家族歴が確認できない場合（家族の協力が得られない場合も含む）は、下垂体 MRI を実施し、1cm 以上の腺腫（マクロアデノーマ）を認める場合は、TSHoma としての検査を優先し、それ以外の症例は、1cm 未満のミクロアデノーマの存在の有無を問わず、TRβ 遺伝子解析の適応となる。
- ② アミノ酸置換をもたらし TRβ 変異が認められた場合：第 1 度近親者に SITSH が確認出来た症例ではこの時点で RTH の診断は確定する。一方、家族歴が確認出来ない症例では次の条件を満たせば RTH は確定する。① RTH における既報の変異である。② 変異が RTH をもたらし変異が集積する 3 つのクラスター上 (**図 2**) に位置する。これら①か②のいずれにも属さない変異が同定された場合、RTH の確定診断のためには変異 TRβ の機能解析が必要となる。
- ③ TRβ 変異が認められなかった場合：第 1 度近親者に SITSH が認められる症例では、TRβ の変異を伴わない RTH、すなわち non TR-RTH (TRα や TRβ の変異を病因としない RTH) と診断する。ただし、抗サイログロブリン抗体陽性の家系例では、可能ならば最低 1 度は 2 ステップ法により FT₄ を再検し、再度 SITSH が確認出来た時点で non TR-RTH と診断する (**注 2**)。一方、第 1 度近親者に SITSH が確認出来ない症例でも、抗サイログロブリン抗体陽性で 2 ステップアッセイ法による FT₄ 測定が 1 度もなされていない症例では、可能なら同法による FT₄ 測定で真の SITSH であることを再確認する (**注 3**)。以上が確認出来れば、TRH テストなどにより TSHoma の可能性があるかを再検討し、TSHoma の可能性が少ないと判断された場合、「判定不能により、TSHoma と non TR-RTH の両者の可能性を念頭において経過観察する」ことを委員会では推奨している。

注1：例外的に FT₄が正常上限、FT₃高値、TSH 正常範囲内であった RTH 症例（R438H 変異による）が報告されている。

図1. RTH 診断のためのアルゴリズム

