

告示	番号	32	内分泌疾患
	疾病名	甲状腺ホルモン不応症	

甲状腺ホルモン不応症

こうじょうせんほるもんふおうしょう

概念・定義

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone, 以下 RTH)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家族性症候群として 1967 年、Refetoff らによって初めて報告された¹。このことから、本症は“レフェトフ症候群”とも呼ばれる。甲状腺ホルモンに対する応答性が減弱する原因としては、① 甲状腺ホルモンの細胞内への取り込み、② T4 から活性型ホルモンである T3 への転換、③ T3 の甲状腺ホルモン受容体(TR)への結合とこれに続く標的遺伝子の転写調節、のいずれかのステップが障害された場合が考えられる。この 3 つのステップそれぞれの異常症が既に報告されており、「甲状腺ホルモン感受性低下症候群」と総称されている。このうち RTH は、ステップ③ の障害、すなわち TR の異常によるものとされている。TR をコードする遺伝子には α 型 TR(TR α)と TR β の 2 つがあるが、RTH 家系の約 85%に TR β 遺伝子変異が認められていることから、RTH は TR β 機能異常症と同義と考えられるようになった。残り 15%の家系における

原因遺伝子はいまだ明らかではないが、TR β 遺¹伝子変異を伴う家系と変異が認められない家系との臨床症状は全く区別がつかないことから、何らかの原因（遺伝子異常も含め）で TR β 機能が障害された結果発症するものと考えられている。なお、2012 年頃から TR α 変異を伴う症例が相次いで報告されたが、その臨床症状は TR β 機能異常症である RTH とは大きく異なるものであった²。

治療

RTH の多くの症例では、甲状腺ホルモンに対する標的臓器の反応性の低下は FT4 および FT3 が上昇することで代償されており、治療を必要としない。逆に、FT4 や FT3 が高いという理由でパセドウ病に対する不適切な治療を行わないことが大切とも言える。しかしながら一部の患者は血中甲状腺ホルモン濃度上昇による、頻脈や落ち着きのなさなど甲状腺中毒症の症状を呈する。これらの症状に対し、 β 遮断薬（アテノロールを使用することが一般的）による対症療法が有効であることが多いとされているが、この効果が充分でない場合は治療に難渋する。まず、抗甲状腺剤や甲状腺部分摘出術といった甲状腺機能亢進症に対する治療法が考えられるが、これを施行した場合、TSH 分泌が促進され、甲状腺腫増大や下垂体の TSH 産生細胞の過形成を招く結果となり、推奨できない。これまで、ドーパミン受容体作用薬のプロモクリプチンやカベルゴリン、あるいはソマトスタチン誘導体の投与が試みられてきたが、副作用や効果の持続性などの問題があり、一般的治療法としては確立されていない。RTH 症例のほとんどは甲状腺腫(Goiter)を呈する。その多くは臨床的には

問題にならないものの、著明な Goiter が問題となる症例もある。この場合、前述の TSH 分泌を抑制する薬剤が有効となる可能性はあるが、実際には、先程述べたような理由で効果は限定的である。そこで Anselmo³ は過量の合成 T3 製剤 (LT3, チロナミン) を隔日 1 回投与することで TSH の分泌を抑え、Goiter の縮小を試みた。その結果、LT3 の 1 回投与量を 250 μ g まで増量すると TSH の分泌がほぼ完全に抑制され、著明な Goiter の縮小が認められたと報告している。ただ、チロナミン 10 錠という大量を 1 回投与ということになり、日本ではまだ報告例がない。この他、TSH 受容体拮抗薬による TSH 作用の抑制が可能になれば、下垂体型不応症に有効である可能性が高く、その開発が望まれるところである。一方、小児や思春期前の若年 RTH 患者に合成 T4 製剤 (チラーゼン S, レボチロキシン Na) を投与すべきか否かも重要で、難しい問題である。Weiss⁴ は、治療に踏み切る指標として 1) TSH が異常高値を示す 2) 精神発達遅延などが家系に存在する 3) なんらかの成長・発達障害が認められる場合を挙げている。最近、RTH に橋本病やバセドウ病と合併している症例報告が見られるようになった。事実、RTH の男性例ではこのような甲状腺自己免疫疾患の合併率が一般男性より高いとの報告もある。RTH に橋本病による甲状腺機能低下症やバセドウ病が合併した場合、血中甲状腺ホルモンレベルをどの程度に維持したら良いかは難しい問題である。一般的には FT4 や FT3 は正常上限を越えるレベルに、そして TSH を正常範囲内に保つことになるが、臨床症状を注意深く観察することが必要であることは言うまでもない。いずれにしても、RTH 症例では、甲状腺機能検査の解釈が一般の症例とは大きく異なる。したがっ

て、甲状腺機能低下症や亢進症を診療する際に、FT4 と TSH の解離がある症例では RTH 合併の可能性のあることをすることが重要なことになる。

抜粋元 : http://www.shouman.jp/details/5_12_24.html