

# 甲状腺ホルモン不応症 (RTH $\beta$ ) 診断基準

## I 主要症候

- (1) 明らかな臨床症状はないことが多い。  
しかし、甲状腺機能亢進症あるいは低下症の症状のいずれもとり得る。  
さらに同一症例にこれらの症状が混在することがある。\*1
- (2) 軽度のびまん性甲状腺腫大や頻脈を認めることが多い。
- (3) 血中の甲状腺ホルモン濃度と全身の代謝状態が合致しない。\*2

## II 検査所見

- (1) 血中遊離サイロキシン (T4) 値が高値にもかかわらず血中甲状腺刺激ホルモン (TSH) は基準値内～高値を示す不適切 TSH 分泌症候群 (SITSH) が持続する。\*3\*4\*5
- (2) 甲状腺ホルモン受容体 $\beta$  (TR $\beta$ ) 遺伝子 (*THRB*) に変異を認める。

## III 参考事項

- (1) TRH 試験により血中 TSH は正常反応を示す。  
トリヨードサイロニン (T3) を投与した際の TSH の抑制が不十分。
- (2) 血中 $\alpha$ サブユニットあるいは $\alpha$ サブユニット/TSH モル比の上昇を認めない。
- (3) 血縁者に発生する。

## IV 除外項目

診断のアルゴリズムに従い、TSH 産生性下垂体腺腫 (TSHoma) やアルブミン遺伝子異常による家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症 (FDH) との鑑別を必要とする。

### [診断の基準]

確実例：I と II の(1), (2) を満たす症例 (RTH $\beta$ )。

疑診例：I の一部と II の(1) を満たす症例 (RTH $\beta$  または nonTR-RTH \*6)。

遺伝子診断について：

遺伝子診断は、文書による説明・同意に基づいて行う。また、関連学会からのガイドラインを遵守する。\*7

TR $\beta$  遺伝子解析の結果、変異があり以下の 1-3 のいずれかの条件を満たせば RTH の診断は確定する。

1. 第 1 度近親者に SITSH 症例が存在する。
2. TR $\beta$  遺伝子変異が RTH 症例において既報の変異である。
3. これまでに報告のない新規変異であるが、その変異が RTH において変異が収束する 3 つのクラスター上に位置する。
4. (参考) 以上のいずれにも該当しないが、*in vitro* で TR $\beta$  の機能異常が確認された変異である。

脚注

\*1 かつては甲状腺機能亢進症状が強い症例を下垂体型、その他の症例を全身型と定義していた。同じ TR $\beta$  遺伝子変異でも両方の型を取りうる。

\*2 甲状腺ホルモン値上昇による全身の代謝亢進を示す参考所見として、コレステロールやクレアチンキナーゼ (CK) の低下、フェリチンや性ホルモン結合グロブリン (SHBG) の上昇などがある。

\*3 測定系(1 ステップアッセイ法と 2 ステップアッセイ法)や測定時期(1 か月後とさらにそれから 3 か月後)を変更し、真の SITSH であるかを確認する。

\*4 T3 はほとんどの場合高値である。

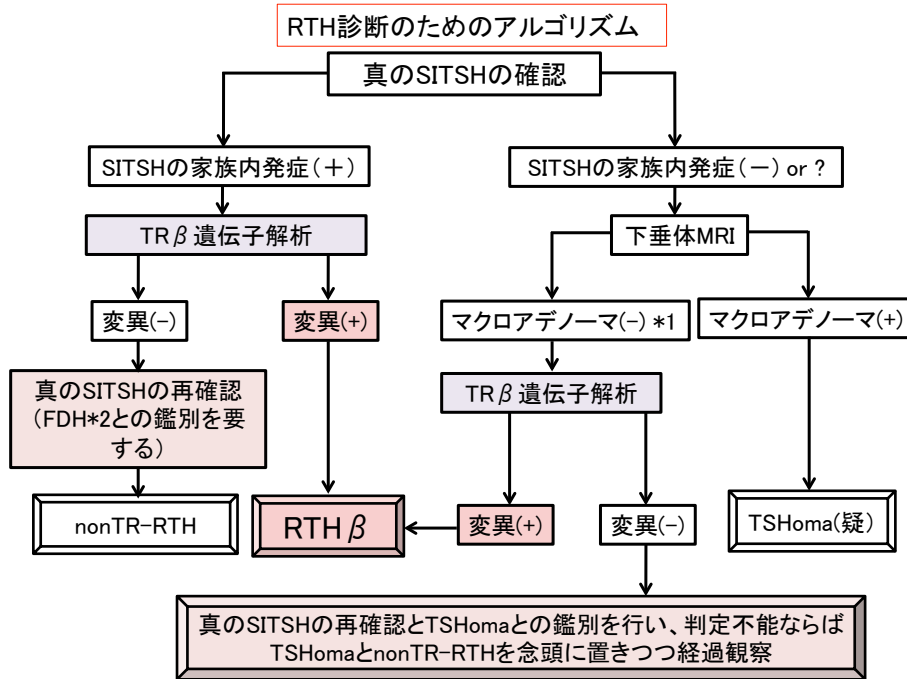
\*5 SITSH ではないが甲状腺ホルモンに対する感受性が低下する遺伝子異常症がある。

- 甲状腺ホルモントランスポーターである monocarboxylate transporter 8 (MCT8) の異常症では、T3 高値、T4 低値、TSH 正常～軽度高値を示す。
- 脱ヨウ素酵素などの合成に関わる selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2) の異常症では、T3 低値、T4 高値、TSH 正常～軽度高値を示す。
- TR $\alpha$  異常症では、T3 および TSH 正常または軽度高値、T4 正常または軽度低値を示す。

\*6 疑診例には SITSH を呈するが TR $\beta$  遺伝子変異を認めない症例(nonTR-RTH)を含む。

\*7 文部科学省および厚生労働省からの「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」、日本医学会からの「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」、9 学会および家族性腫瘍研究会からの「遺伝学的検査に関するガイドライン」、文部科学省、厚生労働省および経済産業省からの「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵

守する。



\* 1マイクロアデノーマ症例を含む \* 2家族性異常アルブミン性高サイロキシン血症

## 重症度基準

診断基準の主要症候によって重症度を分類し、中等度以上を対象とする。

軽症：SITSH・甲状腺の軽度腫大以外の症状を示さず、日常生活に支障がない。

中等度：頻脈による動悸や易被刺激性などを示し、日常生活に支障がある。

重症：著しい頻脈や心房細動、注意欠陥多動性障害、精神発達遅滞・成長障害など日常生活に著しい支障がある。

重症度に関わらず、患者が妊娠した場合、児に遺伝する可能性が50%であること、また、児が変異TRβ遺伝子をもたない場合、流産や低出生体重となる可能性があるなど支障があることに臨床上留意する。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しないものであるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

Diagnosis of the Resistance to Thyroid Hormone beta (RTH $\beta$ )  
Japan Thyroid Association 2016

I. Clinical findings

1. A large number of cases show no clear clinical findings. However, some may exhibit signs of thyrotoxicosis or hypothyroidism, and sometimes both. \*1
2. Mild diffuse enlargement of the thyroid gland and tachycardia is common.
3. No consistency is found between serum thyroid hormone levels and clinical findings. \*2

II. Laboratory findings

1. Persistence of SITSH with elevated FT4 and normal-to-elevated TSH levels. \*3, \*4
2. Mutations of the *thyroid hormone receptor  $\beta$*  (*TR $\beta$* ) gene (*THRB*). \*5

III. Supplementary findings

1. Normal response of serum TSH to the TRH test.  
Insufficient suppression of serum TSH levels after the administration of T3.
2. No elevation in the serum  $\alpha$  subunit level or the ratio of the  $\alpha$  subunit/TSH.
3. Family history.

IV. Exclusionary conditions

Thyrotropin-secreting pituitary adenoma (TSHoma) and Familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia (FDH).

Diagnostic criteria

- 1) A patient is considered to have definite RTH if he/she satisfies the criteria for three Clinical findings and two Laboratory findings.
- 2) A patient is considered to have possible RTH if he/she satisfies the criteria for at least one of the three clinical findings and the first Laboratory finding (SITSH).

**Genetic test for the TR $\beta$  gene**

The genetic test should be performed after appropriate genetic counseling according to the guidelines. \*6

The results of the *TR $\beta$*  gene with the below criteria indicate RTH.

1. SITSH is found in 1st degree relatives.
2. The mutation has already been reported and established as a cause of RTH.
3. A new mutation, if located in the three clusters of mutations of *TR $\beta$*  for RTH, is highly suggestive of disease-causing.
4. Mutations not consistent with the above three conditions should be proved to have abnormal function by an *in vitro* experiment.

## Notes

- \*1. A case exhibiting severe thyrotoxicosis used to be known as the ‘pituitary type’, while others, the ‘generalized type’. However, both types may have the same mutations of the *TRβ* gene.
- \*2. Laboratory tests reflecting hypermetabolism induced by thyroid hormone, including low cholesterol and CK or high ferritin and SHBG, should be considered.
- \*3. Since laboratory tests similar to SITSH are caused by different clinical conditions, true SITSH should be confirmed by measurements at different time points and with different assay systems.
- \*4. Some diseases other than SITSH show abnormal thyroid hormone levels.
  - Mutation of the thyroid hormone transporter (*monocarboxylate transporter 8: MCT8*) is associated with high T3, low T4, and normal-to-slightly elevated TSH levels.
  - Mutation of the *selenocysteine insertion sequence-binding protein 2 (SBP2)*, which plays a role in deiodinase activity, is associated with low T3, high T4, and normal-to-slightly elevated TSH levels.
  - Mutation of *TRα* is associated with normal to slightly elevated T3 and TSH, but normal-to-slightly low T4 levels.
- \*5. NonTR-RTH is defined as a probable case without a mutation of the *TRβ* gene.
- \*6. The following guidelines apply to genetic tests, which include: “Ethical Guidelines for Human Research” from three ministries of the Japanese government “Guidelines for Genetic Tests and Diagnoses in Medical Practice” from the Japanese Association of Medical Sciences, “Guidelines for Genetic Tests” from 10 Japanese academic societies, and “Ethical Guidelines for Human Genome and Genetic Sequencing Research” from three ministries of the Japanese government.

#### Degree of severity

Mild cases show no clear interference of daily activities.

Moderate cases show low-grade interference of daily activities due to tachycardia, palpitations, and irritability.

Severe cases show high-grade interference of daily activities due to severe tachycardia, atrial fibrillation, ADHD, mental retardation, and growth retardation.

It is noted that 50% of children inherit the disease, and that women with RTH frequently miscarry fetuses or deliver low-birth-weight infants whose genotypes are wild type.