

甲状腺ホルモン不応症でde novo 遺伝子変異が疑われ橋本病を合併していた小児の一例

1) 高松内科クリニック 2) 大阪医科大学 内科学 I 3) シカゴ大学 医学部 4) 隈病院
 稲葉 惟子¹⁾²⁾、高松 順太¹⁾、Samuel Refetoff³⁾、岩谷 良則¹⁾、酒井 聡至¹⁾²⁾
 忌部 歩²⁾、村上 康弘¹⁾、西原 永潤⁴⁾、宮内 昭⁴⁾、金網 規夫²⁾、寺前 純吾²⁾、今川 彰久²⁾

背景

甲状腺ホルモン不応症(Syndrome of Resistance to Thyroid Hormone: RTH)は常染色体優性遺伝を示す疾患であるがTR-β遺伝子のde novo遺伝子変異は22.5%に認める。

症例 10歳 女性

【主訴】甲状腺腫大

【現病歴】今まで、発育に明らかな異常を指摘されたことはなく、普通学級に通学中であった。201X年10月、近医の小児科を感冒で受診した際、甲状腺腫大を指摘された。その際の血液検査で、TSH 12.18 μIU/ml、FT4 3.30 ng/dl、FT3 9.1 pg/mlとSITSHの所見を認めた。10日後、精査目的に当院紹介受診となった。

【既往歴】特記事項なし

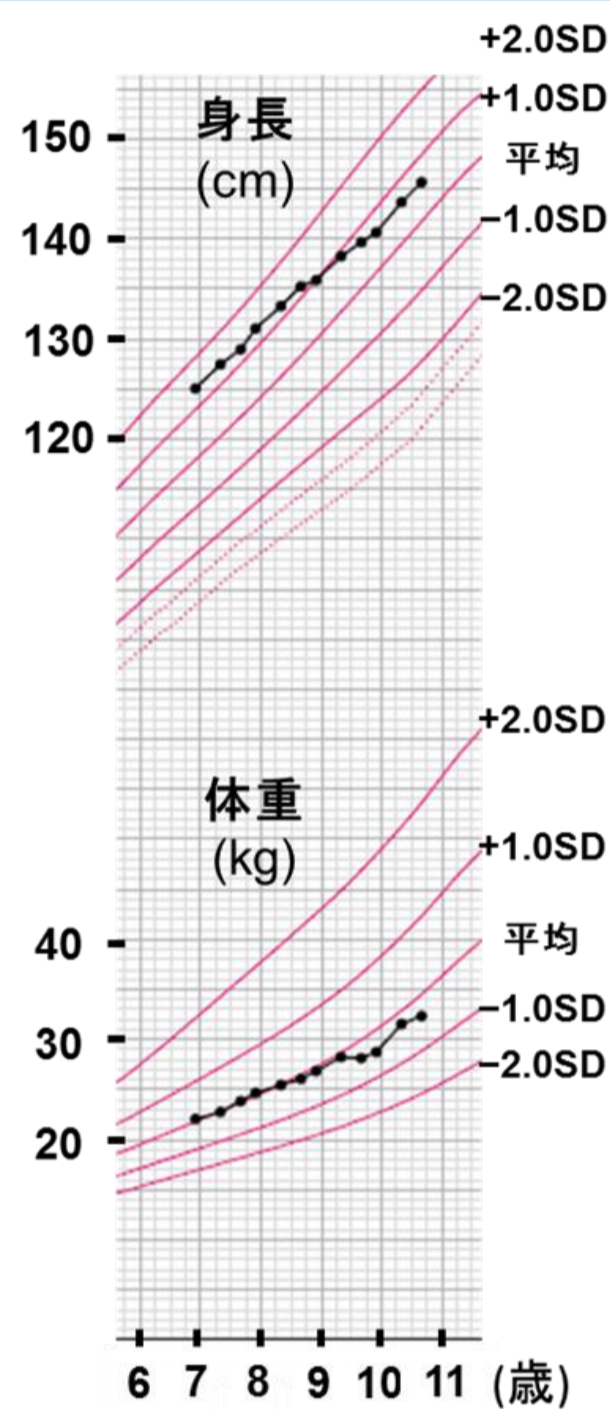
【家族歴】母：橋本病、バセドウ病

初診時現症

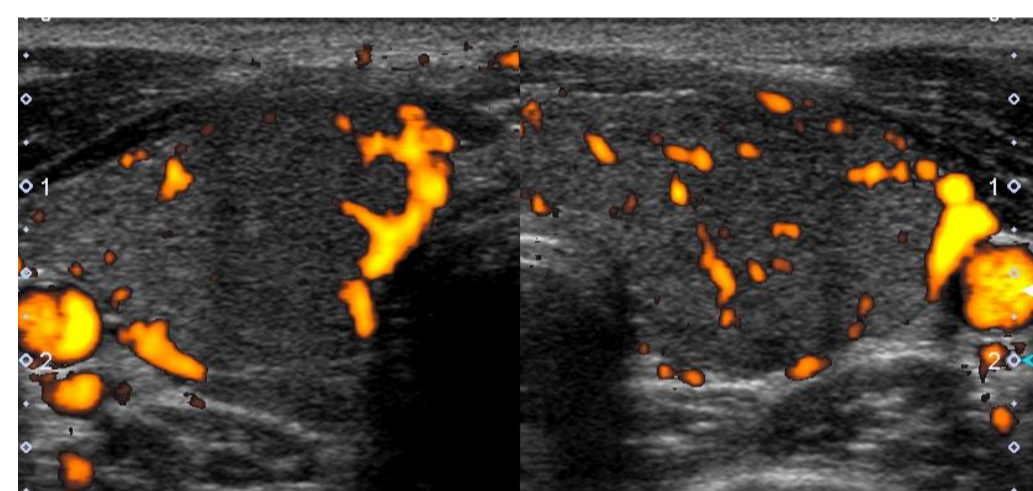
身長：145.0 cm、体重：31.5 kg
 脈拍：78回/分、整
 鳥様顔貌、眼球突出なし
 甲状腺：びまん性腫大あり、圧痛なし
 心音：I → II → 心雑音なし
 呼吸音：清、腹部：平坦・軟
 手指振戦なし、下腿浮腫なし
 骨年齢：10.5歳相当



成長曲線

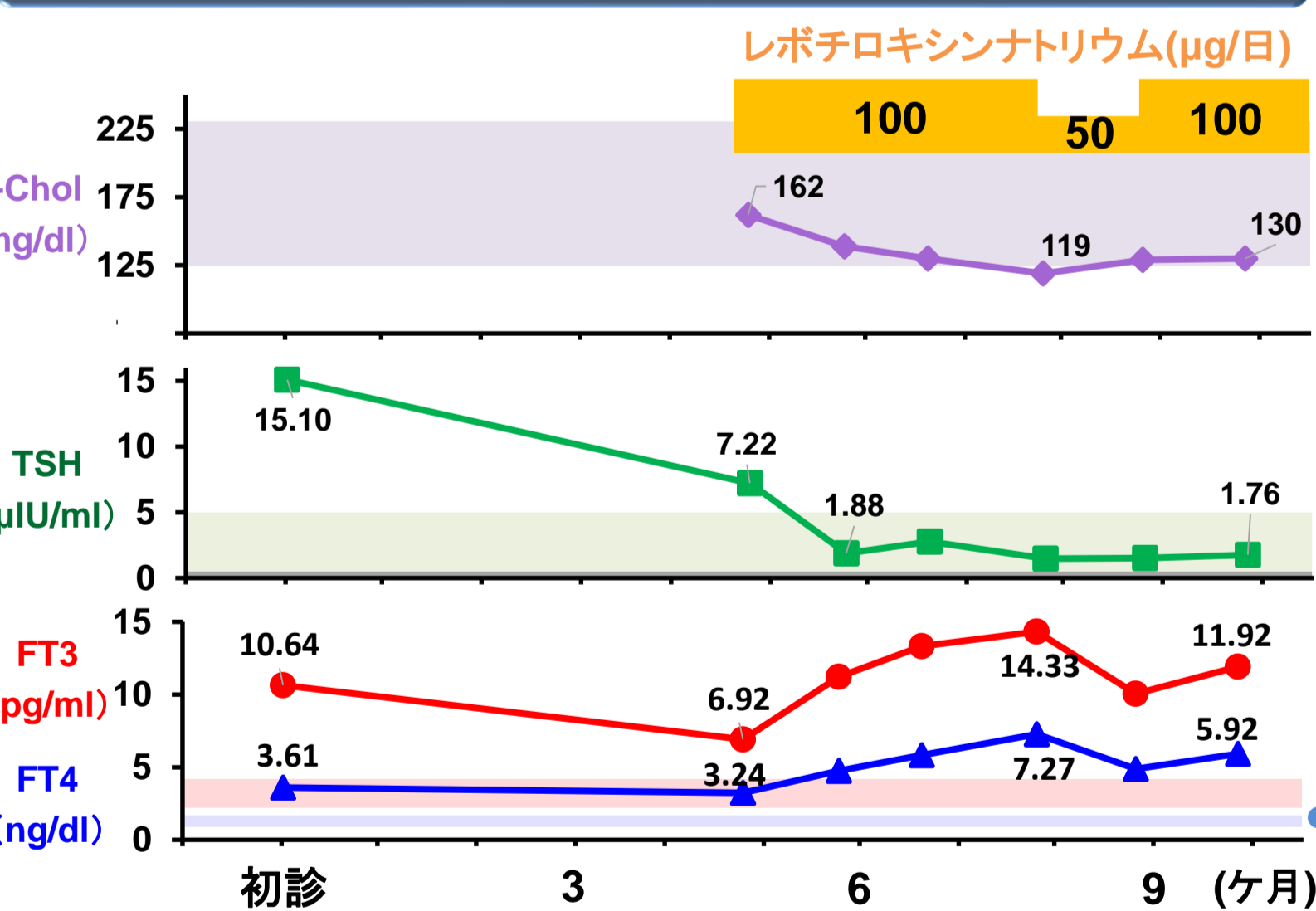


甲状腺エコー



甲状腺容積 27.8 cm³
 実質不均一、低エコー
 内部血流豊富
 明らかな腫瘍性病変なし

治療経過



TSH値は既報の甲状腺ホルモン不応症より高値であった。原因として橋本病合併の影響を考慮し、レボチロキシンナトリウム100 μg/日の補充を開始した。

RTHと橋本病

- RTHと自己免疫性甲状腺疾患は合併率が高い。
J Clin Endocrinol Metab 2010;95(7):3189-93
- RTHでの既報のTSHは8 μIU/ml未満(1-3 μIU/mlが一般的)であることが多く、それ以上の場合には甲状腺機能低下症を合併している可能性が高い。
Am J Med Sci 2015;350(3):167-74
- RTHの小児に適切なレボチロキシンナトリウムの投与量を決定する際に、同一家系内の正常な代謝状態の症例のTSH値が目安となることがある。
Nippon Rinsho 2006;64(12):2237-42

COI 開示

発表者名：©稲葉 惟子、高松 順太、Samuel Refetoff、岩谷 良則、酒井 聡至、忌部 歩、村上 康弘、西原 永潤、宮内 昭、金網 規夫、寺前 純吾、今川 彰久

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべきCOI関係にある企業などはありません。

血液検査

<血算>		<生化学>			
WBC	7400 /μl	TP	7.0 g/dl	Ca	9.7 mg/dl
Neut	43.2 %	Alb	4.4 g/dl	IP	4.4 mg/dl
Mono	7.1 %	AST	23 U/l	T-Chol	162 mg/dl
Eos	0.5 %	ALT	19 U/l	TG	107 mg/dl
Lymph	49.2 %	ALP	691 U/l	HDL-Chol	50 mg/dl
RBC	5.50 x 10 ⁶ /μl	LDH	177 U/l	LDL-Chol	91 mg/dl
Hb	14.3 g/dl	CK	114 U/l	CRP	<0.05 mg/dl
Ht	46.3 %	BUN	9.5 mg/dl	TSH	15.10 μIU/ml
PLT	326 x 10 ³ /μl	Cr	0.45 mg/dl	FT4	3.61 ng/dl
		UA	4.5 mg/dl	FT3	10.64 pg/ml
		Na	142 mEq/l	サイログロブリン	10.8 ng/ml
		K	4.0 mEq/l	TRAb	<0.3 IU/l
		Cl	105 mEq/l	TSAb	103 %
		血糖	77 mg/dl	TgAb	160.1 U/ml
				TPOAb	>600 U/ml

<測定キット間の比較> 同傾向にあり

	ECLusys®	ARCHITECT®	μ-TAS wako®
TSH μIU/ml	5.340 (0.5-5.0)	4.053 (0.3-5.0)	4.212 (0.5-4.8)
FT4 ng/dl	1.82 (0.9-1.7)	1.20 (0.7-1.6)	1.79 (0.83-1.77)
FT3 pg/ml	25.90 (2.3-4.3)	17.74 (1.88-3.18)	26.00 (2.51-4.16)

<TSH希釈試験> 直線性あり

<PEG処理> FT4、FT3の回収率低下なし

➡ ホルモン測定干渉系の影響は否定的

<TRH負荷試験> TRH 500 μg 静脈注射

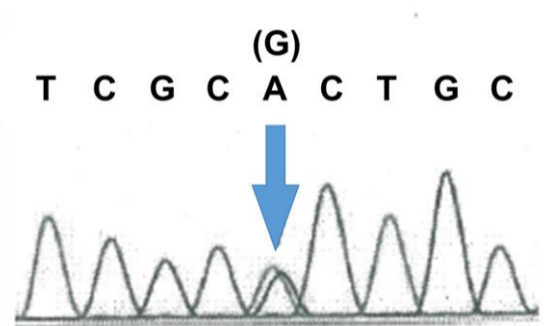
	前	負荷15分後	判定
TSH (μIU/ml)	15.10	>100.00	反応良好

<T3抑制試験> リオチロンナトリウム錠 75 mcg/日*7日内服

	前	負荷7日後	判定
TSH (μIU/ml)	15.10	4.11	抑制不十分

TR-β遺伝子解析

TR-β遺伝子 Exon9 Codon 317において GCT(Ala)からACT(Thr)の点突然変異あり



報告例あり

一家系の甲状腺機能と遺伝子異常のまとめ

	父(42歳)	母(40歳)	姉(13歳)	本症例
TSH	μIU/ml 0.50	0.25	2.42	15.10
FT4	ng/dl 1.61	1.25	1.13	3.61
FT3	pg/ml 3.66	2.56	2.42	10.64
サイログロブリン	ng/ml 9.8	37.9	19.3	10.8
TRAb	IU/l <0.3	4.8	<0.3	<0.3
TgAb	U/ml <10.0	747.5	12.9	160.1
TPOAb	U/ml 11.5	429.0	19.3	>600
TR-β遺伝子変異(白血球)	なし	なし	なし	あり

RTHにおけるde novo遺伝子変異(突然変異)

- de novo遺伝子変異の44.4%はDNAのCpG領域で発生する。
Werner & Ingbar's The Thyroid 2005;1109-29
- TR-β遺伝子に変異の見つからない症例ではモザイク(一個体で遺伝的に異なる細胞が混在)の可能性があり、生殖細胞など白血球以外の組織の遺伝子異常も検討する必要がある。
JCEM 2006;91(9):3471-7

<本症例のTR-β遺伝子変異の仮説>

- 両親に異常はなく、本患者において胚芽期(卵割の非常に初期の段階)に突然変異をきたした。
- 両親の1人はモザイクであり、末梢白血球にはTR-β遺伝子変異を認めていないが、生殖細胞系(父の精子または母の卵子)にヘテロの変異があり、本患者に遺伝した。

考察

本症例は家系に遺伝子変異を認めずde novo遺伝子変異による甲状腺ホルモン不応症と考えられた。