

第 39 回英文抄読会 小児科 辻春江 2019 年 3 月 1 日

Less known aspects of central hypothyroidism: Part-2 – Congenital etiologies

Salvatore Benvenga et al

J.Clinical & Translational Endocrinology 14(2018) 5-11

中枢性甲状腺機能低下症の知られざる側面:パート 2 先天性の病因

抄録 中枢性甲状腺機能低下症(CH)は 5 万人に 1 人なので、一次性甲状腺異能低下と比べ 1000 分の 1 のまれな疾患。一般集団では稀だが、ある状況すなわち他の下垂体ホルモン欠損を合併した障害ではよりありふれている。この論文の目的は、5 万分の 1 人以下の先天性 CH 頻度について最近のレビューを与えることと、その病因、他の遺伝子欠失によっておこる CH には見られない、下垂体組織発生を含む転写因子の変異や、TRH や TRH 受容体をコードする遺伝子の変異などの病因の最近の知見を与えることである。

はじめに 中枢性甲状腺機能低下症(CH)は血中 free thyroxine(FT4) の低下と血中 thyrotropin(TSH) の低下あるいは正常、で診断される。また、不適切な血清 TSH 濃度の低下を認める。日中は正常下限でも夜の TSH サージが減じている。CH は視床下部-下垂体軸の破壊により TSH による甲状腺の刺激が不十分になることによっておこる。

方法 PubMed と MEDLINE で系統的に「中枢性甲状腺機能低下」「先天性甲状腺機能低下」のキーワードを検索した。一次性先天性甲状腺機能低下、下垂体の組織発生的な欠陥に基因する CH、TRH/TRH 受容体の変異に基因する CH を除外した。

結果

<免疫グロブリンスーパーファミリー1 (IGSF1) 欠損>

X 染色体性の症候群で、男性では 100%女性では 33%が CH を起こす。10 家族 42 人(男 24 人)の多施設ヨーロッパ研究では、男性患者 100%が CH を表現し、低 PRL が 67%、一過性部分 GH 欠失が 13%、思春期以降の精巣腫大があるが、成長スパート、恥毛の発達、テストステロンの産生は思春期を通して遅れる。また患者の 3/4 は 55 歳以上でメタボリック症候群、腹囲や体脂肪インデックスの上昇。日本の報告で 14 歳低身長と慢性便秘例。IGSF1 欠損関連の甲状腺機能低下の頻度は約 1:100000 と予想。

<先天性プロ蛋白変換酵素 1/3(PC1/3)欠損>

稀な常染色体劣性遺伝の疾患。PC1/3 は内分泌端緒、内分泌と神経細胞で多くのプロ蛋白の表現を処理するエンドプロテアーゼ。Martin らが PC1/3 欠損の 13 人の子供を評価しすべて満期正常体重で生まれ、脱水、代謝性アシドーシス、消化不良性下痢症を生後 2 か月以内に発症。栄養的なサポートをうけないと成長出来なかった。しかし早期乳児期を過ぎると体重が著明に増加。内分泌面では、下垂体的な欠失が高頻度(尿崩症、食後低血糖、ACTH 欠損と TSH 欠損が 61%の例に、GH とゴナドトロピン欠損が 50%未満の例に)。プロ TRH を TRH に、プロオピオメラノコルチンを ACTH に、プロインスリンをインスリンに処理する過程の欠失によってこのような異常が起こる。GH の他 PC1/3 はソマトスタチンとグ

レリンを処理するがこれらは GH 分泌をコントロールするものである。PC1/3 の障害によるヒトバズプレシン処理の障害の報告はない。PC1/3 と PC2(別の、プロ蛋白変換酵素)の年齢依存性の表現型差が、乳児期早期の尿崩症発症を説明するかもしれない。

<プラダ-ウィリ症候群(PWS)>

症候性肥満のもっともありふれた型。合衆国での頻度は 16062 から 25000 に 1 人。スウェーデンの田舎で 8000 に 1 人、日本の西部では 16000 に 1 人。23 人の PWS 例にて FT4 正常下限で TSH のピークが 21.8。L-T4 治療は PWS の若者に必ずしも必要ないという報告。75 人の PWS の子供のベースラインと GH 治療後のデータは、TT4 と FT4 のレベルは低く TT3 は高く、GH 治療 1 年後は FT4 が低下し、TT3 は不変。前述の PWS の 5%に CH 合併というのが最近のフランスの論文で挑戦された。154 人中 26%が甲状腺機能低下、2 型糖尿病は 25%。合衆国では PWS の子の 20-30%に甲状腺機能低下。PWS の GH 低下は 40-100%、ACTH 低下は 0-60%。

<中隔視神経形成異常症(ドモルシア症候群) (SOD) >

SOD は新生児 10000 人に 1 人の脳発達障害である。視神経低形成、脳の正中線構造物の形成異常、下垂体低形成が 3 主徴と定義されているが症状は幅広い。2005 年 1 月~2013 年 3 月の視神経低形成または SOD の子供の cohorts で 101 人が評価され、72.3%が下垂体低形成。62%が GH 欠。54%が CH。思春期を評価された 8 人中、半分の 4 人がゴナドトロピン欠損。4 つの小児内分泌センターの後方視的電子医学記録では SOD の 80 患者が選ばれた。SOD の少なくとも 2 つの症状を有する視床下部-下垂体機能障害は視神経低形成の 51%に合併。透明中隔形成異常 and/or 脳梁体の形成異常を持つ者の 36%、持たないものの 15%に合併。視神経低形成がなく透明中隔形成異常 and/or 脳梁体形成異常単独の 4%に合併。合計で SOD の 55%が視床下部-下垂体機能障害を持っていた。2 歳以内に診断されていた。CH、GH 欠損、中枢性副腎不全、尿崩症はそれぞれ 70%、55%、50%、30%の頻度。SOD における CH の頻度は地理的または民族的で、サウジの 1999 年 10 月~2004 年 3 月の 10 人、1976 年から 1992 年のドイツの 18 人の報告。ドイツからエンプティ-セラ 4 例報告。

<動脈肝異形成症(アラジール症候群)(ALGS)>

SOD の 5 倍の頻度の ALGS は常染色体優性遺伝。JAG1 遺伝子の変異によるものが 94%(1 型 ALGS)。30000~50000 出生児に 1 人。表現型が多様で診断のついていないことも。文献的には汎下垂体機能低下の若い女性の CH や、GH と TSH 欠損の青年の CH。つい最近イタリアの研究者が 21 人の ALGS 者と 100 人の先天低甲状腺機能低下(対照者)において、先天的な甲状腺欠損と説明のつかない甲状腺機能低下の病因に JAG1 変異の障害が証明できるかと期待した。In vitro の JAG1 変異とゼブラフィッシュでの変異を調べた。イタリアの De Fillipsis らは非自己免疫性甲状腺機能低下を ALGS 患者 21 人中 6 人(29%)に認め、そのうち 2 人は甲状腺低形成だったと以前報告した。2 つ JAG1 変異をヘテロ接合子中に、コントロール 100 人のうち 4 人、4%に見出した。ゼブラフィッシュで JAG1 遺伝した先天性甲状腺機能低下において果たす役割を示した。Jag1a/b ノックダウンマウス(ヒトでは JAG1

に対応)の表現型として、一次性甲状腺欠損がある。

<孤立性正中上顎中切歯症候群(SMMCIS)>

SMMCIS は ALGS と同じくらい稀で 50000 出生に 1 人。SMMCIS では重症から軽症の知能障害。全前脳胞症、先天性心疾患、先天性鼻奇形などの正中線欠損、孤立性正中上顎中切歯、口唇裂 and/or 口蓋裂、下垂体形態の異常、低下垂体機能、甲状腺機能低下、低身長を呈する。

<ダンディ-ウォーカー症候群(DWS)>

小脳と周囲の髄液腔の異常、10000-30000 人に 1 人。主な 3 つの特徴は i) 小脳虫部の欠損 ii) 第 4 脳室拡大 iii) 頭蓋底付近の嚢胞。脳梁欠損や脳以外の奇形(心臓、顔、四肢)もありうる。臨床表現型は頭蓋骨の進行性の拡大と脳圧亢進症状から運動発達遅滞まで。10-20% の人は子供時代後期や成人で診断される。DWS は 13、18、21 トリソミーと合併する。

<18 トリソミー(エドワード症候群)、全前脳胞症とゲノア症候群>

エドワード症候群はダウン症候群に次いで多いトリソミーで、およそ 5000 に 1 人の頻度。大半の例は中絶か死産で終わる。生児は 5%とされている。18 トリソミーの 5-10%の児は 1 年以上生存。少数例(特に女子)は 20-30 歳台まで生き延びるが常時ケアが必要。エドワード症候群は多系統の奇形、小頭症、小顎症、耳奇形、小眼球、小胸骨、合指、多指、心腎奇形などを有する。頭の奇形は全前脳胞症、脳梁欠失、二分脊椎。CH、中心性副腎不全、GH 欠損、中枢性尿崩症の報告がある。これらの内分泌奇形は全前脳胞症の患者で通常であり、全前脳胞症は前脳、中-顔の発達障害の最もありふれたもので 16000 に 1 人の率である。全前脳胞症は胎生 18-28 日の前脳の分割が不全なためにおこり、視床下部、下垂体の発達異常を合併する。30%の例で以下の遺伝子のうち少なくとも 1 つが変異している。SHH、ZIC2、SIX3、TGIF、PTCH、GLI2、TDGF1。重症度によって 3 つに分類される。(分葉、半葉、無葉)。117 人のコホートで尿崩症、CH、中枢性副腎不全、GH 欠損が、それぞれ 70%、11%、7%、5%。死後の分析では 18 トリソミー胎児でトルコ鞍/下垂体の奇形がみられた。その他のまれな全前脳胞症のなかにゲノア症候群がある。

<脳三叉神経血管腫(スタージ-ウェーバー症候群)SWS>

SWS は先天的な非家族性で頻度や原因の知られていない障害。体性 0.548G>A 変異を GNAQ(グアニン核酸+バインディング蛋白、q ポリペプチドをコードする)の中に認める患者と、無症候性のポートワイン斑の人が 88%と 92%ある。SWS は神経皮膚障害でポートワイン斑が三叉神経眼枝にあり、血管毛細血管奇形が眼の軟膜に現れる。SWS 頻度は 20000-50000 に 1 人と推定されている。Comis らは SWS の 83 人のうち 2 人(2.4%)が CH を合併し 2.4%は一般人口の頻度より高いので、SWS で甲状腺機能のチェックをすることが重要とした。SWS で low FT4 があり CH と診断された 2 例が報告された。つい最近 SWS の 11 歳少年が CH と報告された。最後に GH 欠損と低ゴナドトロピン性生性腺機能低下も SWS 患者で報告されている。

<早期肥満、低換気、視床下部障害と自律神経調節障害(ROHHAD)>

ROHHAD は自律神経系、高または低ナトリウム血症と内分泌の異常をきたす稀な疾患。Kocaay らがケースレポートを出したとき、文献的には 78 人しかそれまで報告されていなかった。名前の通り、6~12 か月から 10 歳までに劇的に体重増加する。その後、視床下部障害、自律神経系の調節障害、肺泡低換気がおこってくる。真の原因の正確な遺伝的ベースはわかっていない。内分泌系では TSH 欠損、GH 欠損、ACTH 欠損、高 PRL 血症、早発あるいは遅発思春期。ROHHAD の長期予後はさまざま。ある種のガンが増える子どもや、肺泡低換気からの心停止が起こることも。ROHHAD は早期に診断されないことも多い。

<鎌状赤血球症(SCD)>

常染色体劣性遺伝の溶血性貧血。1 つの論文でトルコの 50 人の SCD の子供、青年で内分泌問題が評価された。50%が少なくとも 1 つの内分泌問題を持っていた。CH と一次性甲状腺機能低下がそれぞれ 1 人(2%)と 2 人(4%)。

<βサラセミア>

サラセミアは常染色体劣性遺伝の疾患でβサラセミアはその最も重い型。多施設研究で鉄の負荷のサラセミア(I 群 142 人)、輸血された SCD(II 群 199 人)、輸血されていない SCD(III 群 64 人)。I 群では糖尿病、低ゴナドトロピン、甲状腺機能低下、成長不全が II 群より多かった。(13%対 2%、 $p<0.001$ 、40%対 4%、 $p<0.001$ 、10%対 2%、 $p<0.001$ 、33%対 7%、 $p<0.001$)。多内分泌疾患(≥ 2)は I 群で II 群、3 群の 4 倍、7 倍多かった(56%、13%、8%)。De Sanctis らは 339 人のβサラセミア患者で交差分析をした。全患者がキレート治療を受けていた。339 人中 26 人(7.6%)が CH と診断された。Qatar は 48 人のサラセミア患者の甲状腺機能を調べ 17/48 の 35%で低甲状腺機能が診断。イランの交差研究ではβサラセミアメジャーの 77 人で思春期不全、低身長、低甲状腺、糖尿病、耐糖能異常、低服甲状腺、ビタミン D 欠損、ビタミン D 不全は 46.8%、33.8%、18.2%、16.9%、13.0%、7.8%、45.5%、24.7%。Cyprus の 435 人のサラセミア患者で 35%の低身長、低ゴナドトロピン性腺機能低下 32.5%、甲状腺機能低下 5.9%、副甲状腺機能低下 1.2%、糖尿病 9.4%。ギリシャの研究で 200 人βサラセミア患者の 33 人 16.5%が甲状腺機能低下症(一次性またはサブクリニカルであり、CH のケースはなかった)。

考察 一般人口で甲状腺機能低下症は合衆国 0.3-3.7%、欧州で 0.2-5.3%、平均で 2-3%。CH は甲状腺ホルモン欠失のなかでは稀。一次性甲状腺機能低下と比べると 1000 倍少ない。だがある障害の中ではとてもありふれている。ほかの視床下部-下垂体系の異常をきたす疾患や、鉄負荷(SCD やβサラセミア)から下垂体機能不全をきたす障害では。結論としてはこれまで述べたような疾患では CH のスクリーニングが必要ということ。

Genetic screening of regulatory regions of pituitary transcription factors in patients with idiopathic pituitary hormone deficiencies

Melitza Elizabeth et al

Pituitary 2018 21:76-83

特発性下垂体ホルモン欠損症の患者において、下垂体転写因子の調整領域の遺伝子的スクリーニング

抄録

目的 複合的下垂体ホルモン欠損症(CPHD)の患者の *PROP1*、*POU1F1*、*HESX1* の変異頻度は集団によって違う。西欧では散発性 CPHD 患者はとても少ない。しかし多くの臨床家は下垂体転写因子の遺伝的スクリーニングのために CPHD の患者の DNA をルーチンに検査機関に送っている。西欧の散発性 CPHD 患者の *PROP1*、*POU1F1* と *HESX1* スクリーニングをしないように言う前にこれらの遺伝子の調整領域においてありうる欠損を除外することが重要だ。調整領域の欠損も下垂体組織発生の複雑な過程を邪魔しうる。

方法 *PROP1*、*POU1F1*、*HESX1* の調整領域は全ゲノム配列化でカバーされていない。それらがコード領域の外側に大きく位置しているから。そこで我々は手作業で調整領域を配列化した。オランダの CPHD の 88 人の患者で。プロモータのスニップを表現型データとの関連において研究した。

結果 *PROP1* プロモータの中で知られている 6 つのスニップを見出した。*POU1F1* プロモータでは新しい 1 つの変異と 2 つの知られているスニップを見つけた。*HESX1* プロモータでは変異を見つけなかった。

結論 新 *POU1F1* 変異が一人の患者の表現型を説明するかもしれないが、一般的な結論は、オランダの散発性 CPHD の患者の中に *PROP1*、*POU1F1*、*HESX1* の調整領域における変異はまれであるということだ。西欧特にオランダの散発性 CPHD の患者においてこれらの下垂体転写因子の遺伝的スクリーニングを行うことは、ルーチンにするべきではない。

別の論文の commentary

Congenital hypopituitarism: how to select the patients for genetic analyses

Gluseppe Crosafulli et al

Italian journal of pediatrics 2018;44:47

先天性下垂体機能低下症 どのように遺伝的分析をおこなう患者を選択するか

先天性多下垂体ホルモン欠損（MPHD）症候群の遺伝子型と表現型の関係を分析し、障害の原因をはっきりさせるための遺伝的分析をどの患者におこなえばいいかについて信頼できる基準を与えることが目的。

- 1) 先天的 MPHD の患者の中で遺伝子の変異の原因を見つけられる患者はごく少ない
- 2) どの患者が遺伝子分析を受けるべきか選択の基準をもうける
- 3) そのような基準は内分泌の臨床的、神経放射線学的表現型のすべての評価に基づくべきもの
- 4) 散発性か家族性か、原因遺伝子変異の所見が家族例に際立って高頻度かから判断する
- 5) PROP1 遺伝子はある民族群により高頻度にみられる変異だから、その患者の地理的起源を考慮することも重要