



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	日本人先天性甲状腺機能低下症の重症度とAdiposity rebound年齢および青年期BMIの検討 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	中山, 加奈子
Description	配架番号 : 2776
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第15457号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/90000
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAYAMA_Kanako_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 中山 加奈子

学 位 論 文 題 名

日本人先天性甲状腺機能低下症の重症度と Adiposity rebound 年齢および青年期 BMI の検討
(Evaluation of the factors associated with adiposity rebound and adolescent body mass index in Japanese children with congenital hypothyroidism)

【背景と目的】 先天性甲状腺機能低下症(Congenital hypothyroidism; CH)は甲状腺の形態・機能異常による甲状腺ホルモンの分泌不全が主病態であり、無治療では発達遅滞や成長障害を起こし得る。本邦では 1979 年に New Born Screening (NBS)が導入され、早期診断治療により精神発達や身長予後は改善した。一方、CH の成人体重への影響については結論が出ていない。Adiposity rebound (AR)は Body mass index (BMI)が 1 歳以降に減少、以後増加する現象で、5-6 歳頃に起こるとされる。早期の AR は将来的な肥満や糖・脂質異常等のリスクであり、AR の評価により後の肥満や糖脂質代謝の予測が可能である。CH の AR 年齢に関して、海外からは一般集団より低いと報告されているが、本邦の報告はなく、病型や重症度別の AR 年齢や青年期肥満の検討も行われていない。本研究の目的は日本人 CH の AR 年齢と青年期 BMI を算出し、治療開始前の甲状腺機能や病型別に成人期肥満のリスクを評価することである。

【対象と方法】 本院および参加施設(札幌医科大学附属病院、東京都立小児総合医療センター、新潟大学医歯学総合病院)に通院歴があり、NBS を契機に診断され、Levothyroxine sodium hydrate (LT4)を補充された 10 歳以上の日本人原発性甲状腺機能低下症を対象とし、診療録から情報を収集した。1 歳 0 ヶ月から 10 歳 11 ヶ月の体格データより体重/身長² (kg/m²)の計算で BMI を算出し、年齢毎の BMI standard deviation score (SDS)を求めた。15-18 歳時データが利用可能な者は 15-18 歳時 BMI も算出した。JMP pro (ver.16.0.0, John Sall)のカーネル平滑化にて描画した BMI 曲線を視覚的に評価し、最低点を AR とした。NBS 時および初診時の Thyroid stimulating hormone(TSH)・Free thyroxine(FT4)、初診時大腿骨遠位端骨核(Distal femoral epiphysis; DFE)の有無、病型により対象者を分類し、AR 年齢と 15-18 歳時 BMI を各々比較検討した。TSH(μIU/mL)は 15 未満、15 以上 30 未満、30 以上の 3 群、FT4(ng/mL)は 0.8 未満、0.8 以上 1.2 未満、1.2 以上の 3 群に分類した。病型診断にて甲状腺エコー、甲状腺シンチグラフィ、TRH 負荷試験、パークロレイト放出試験で診断された者は“形成異常”、“ホルモン合成障害”とした。病型診断にて異常を認めない、または病型診断未施行の者は“未診断”、本研究の最終評価時まで LT4 を中止した者は“一過性”に分類した。15-18 歳時 BMI は厚生労働省令和元年度国民健康・栄養調査の 15-19 歳 BMI と比較した。AR 年齢と 15-18 歳時 BMI の相関を回帰分析で、各分類別の AR 年齢および 15-18 歳時 BMI を Wilcoxon の順位和検定または Steel-Dwass 法で検討した。本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会の承認を受けて行われた(承認日 2021 年 1 月 18 日、自 020-0289)。

【結果】 288 名(男児 152 名、女児 136 名)が解析対象となった。初診時、TSH 15 μIU/mL 未満が 34.3%(92/268)、FT4 1.2 ng/mL 以上が 57.0%(150/263)と軽症者が多かった。DFE を評価された 215 名中 12 名(5.6%)が DFE 未出現だった(男児 8 名、女児 4 名)。形成異常が 56 名(19.4%)、ホルモン合成障害が 38 名(13.2%)、一過性が 115 名(39.9%)、未診断が 79 名(27.4%)だった。平均 AR 年齢(歳)は男児 5.5±1.4、女児 5.9±1.5 だった。1 歳から 10 歳までの BMI-SDS は男女共に±1SD 内で推移した。15-18 歳時データが得られた 151 名(男児 80 名、女児 71 名)の 15-18 歳時平均 BMI (kg/m²)は男性 21.1±3.2、女性 20.5±2.5 であり、一般集団と有意差はなかった(男性: $p=0.5458$ 、女性: $p=0.7855$)。AR 年齢と 15-18 歳時 BMI は負の相関を示した($r=-0.46$, $p<0.0001$)。NBS 時 TSH、初診時 TSH・FT4、病型別の分類では、AR 年齢と 15-18 歳時 BMI のいずれも群間に有意差を認めなかった。NBS 時 FT4 低値および DFE 未出現は少数であり統計学的検討はできなかった。DFE 未出現群は、DFE 出現群より、AR 年齢

の中央値が低く(出現群; 5.8 歳, 未出現群; 5.5 歳)、15-18 歳時 BMI 中央値が高かった(出現群; 20.4 kg/m²、未出現群; 24.6 kg/m²)。男児において DFE 未出現群は DFE 出現群と比較し、10 歳時平均 BMI-SDS は高かった(出現群; 0.076±0.91, 未出現群; 0.76±0.65)。また、最終評価時平均 BMI-SDS(13-15 歳)は、DFE 出現群の 15 歳時平均 BMI-SDS より高かった(出現群; -0.18±0.91, 未出現群; 0.54±0.74)。一方、女児に同様の変化は認めなかった。

【考察】 本研究は日本人 CH の AR 年齢について示した。日本人健常児の AR 年齢の報告は、異なる方法で算出された男児 4.8±1.4 歳、女児 4.7±1.5 歳のみで、比較は困難だが、日本人 CH の AR 年齢は低いと考えられた。軽症者の多さの影響を考慮し、NBS 時および初診時の TSH・FT4、初診時 DFE の有無、病型別に分類し、AR 年齢と 15-18 歳時 BMI を比較したが、TSH、FT4、病型の違いによる有意差は認めなかった。TSH や FT4 は一時点の甲状腺機能の評価のみであり、長期間持続する甲状腺機能低下を必ずしも示さない。そのため長期的な体重変化に反映されなかったと考えられた。また、同じ病型でも重症度には幅があるため病型同士の比較では差が生じなかったと考えられた。DFE については群間の統計学的検討は困難であったが、DFE 未出現群は DFE 出現群と比較して AR は早く、15-18 歳時 BMI は高かった。男児は年齢毎の BMI が DFE 出現群よりも高く推移したが、女児は同様の傾向を認めなかった。DFE 骨化遅延は胎児期の遷延する甲状腺機能低下を反映する。胎児期に甲状腺を摘除した羊では生後の糖・脂質代謝が変化することが示されているが、人において同様の変化を認めるかは今後の検討課題である。胎児期の影響で、出生後に性差が生じる現象として、糖尿病母体児の肥満リスクに性差が存在するという既報がある。また、過栄養母体マウスの仔は、褐色脂肪組織の熱産生や、脂肪組織の遺伝子発現制御が性別特異的に異なると報告されている。胎児期甲状腺機能低下に対しても、脂質代謝や脂肪組織の遺伝子に性別毎に異なる反応が認められる可能性はあるが、検討には症例の蓄積が必要である。

【結論】 日本人 CH は AR の早期化を認めず、青年期 BMI は一般集団と同等だが、胎児期の長期的な甲状腺ホルモン欠乏が示唆される DFE 未出現児は、出生後の治療に関わらず AR が早まる傾向があり、将来の肥満や糖・脂質代謝異常に影響する可能性が示された。