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［全文の要約］
Author(s)	中山, 加奈子
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2776 他
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/2115/90035
Type	doctoral thesis
File Information	NAKAYAMA_Kanako_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文　（要　訳）

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)

2023 年 3 月

北　海　道　大　学

中　山　加　奈　子

学　位　論　文　（要　訳）

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)

2023 年 3 月

北　海　道　大　学

中　山　加　奈　子

【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・脂質代謝異常等のリスクであり、AR の評価により後の肥満や糖・脂質代謝異常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、治療前の甲状腺機能や病型別に成人期肥満のリスクを検討することである。

【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/m^2) 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® (Version 16.0.0. SAS Institute Inc., Cary, NC, 1989–2021.) 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/dL) 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に 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 歳平均 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) 。また、北海道大学病院のホームページ上で情報を公開し、研究対象者および保護者に拒否の機会を保障した。

【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/dL 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 歳までの平均 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/m^2) 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-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-FT4 低値および DFE 未出現は少数であり群間の統計学的な検討は困難であったが、DFE 未出現群は、DFE 出現群より、AR 年齢中央値が低く (出現群; 5.8 歳, 未出現群; 5.5 歳) 、15-18 歳時 BMI 中央値は高かった (出現群; 20.4 kg/m^2 、未出現群; 24.6 kg/m^2) 。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、単純な比較は困難だが、日本人 CH の AR 年齢は低くないと考えられた。

多くの軽症者が含まれた影響を考慮し、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、病型別に AR 年齢と 15-18 歳時 BMI に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 については未出現例が少数であり、群間の違いが統計学的に有意であるか検討することは困難であった。しかし、男児は年齢毎の BMI が DFE 出現群よりも高く推移し、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重症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出生後の糖・脂質代謝が変化することが示されている。また、胎児期の影響で出生後に性差が生じる現象として、過栄養母体マウスの仔は、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。人において、胎児期甲状腺機能低下が出生後の治療に関わらず脂質代謝に影響を及ぼすのか、さらに脂質代謝や脂肪組織の遺伝子発現への影響が性別により異なるのかについては今後の検討課題であるが、DFE 未出現症例は CH 全体の中でも頻度が低いため、詳細な検討には甲状腺欠損動物実験モデルを用いた研究も必要と考えられる。

【結論】 日本人 CH は AR の明らかな早期化を認めず、青年期 BMI は一般集団と有意差はなかった。治療前の重症度別や病型別に AR 年齢および青年期 BMI に差は認めなかった。胎児期の持続的な重症甲状腺ホルモン欠乏が示唆される DFE 未出現の男児は、治療に関わらず、DFE 出現群の男児よりも肥満になりやすいかもしれない。