

京都大学	博士 (医学)	氏名	丹羽 房子
論文題目	Hyperthyrotropinemia at two weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants (極低出生体重児における生後2週時の高TSH血症は、甲状腺機能障害を示唆すると共に遅発性高TSH血症の発症予測となり得る)		
(論文内容の要旨)			
<p>【背景】 甲状腺ホルモンは、中枢神経系の発達に重要な役割を持つことが知られている。このため、甲状腺機能低下症を早期に診断し治療することは極めて重要である。ところが、早産児、特に極低出生体重(VLBW)児では、早産児一過性低サイロキシン血症 (Transient hypothyroxinemia of prematurity; THOP) が問題となる。本病態では生後2週前後に低T4血症を示すが、通常はTSHの上昇を伴わず、明確な臨床症状も示さないため、甲状腺ホルモン補充療法の是非は確定していない。視床下部-下垂体-甲状腺系 (HPT系) の未熟性のため、たとえTSHの上昇がみられなくとも甲状腺ホルモン補充を行うべきだとする考えがある一方、THOPが問題となる生後約2週時にはHPT系は確立しており、TSHが上昇していないのは生体がそれ以上のT4を必要としていないとの考えもあり、統一的な見解が得られていない。</p> <p>また、生後1週間以内 (通常生後4~5日) のマス・スクリーニング検査ではTSHの上昇は見られないにもかかわらず、その後TSHが上昇し、低T4血症を示す遅発性高TSH血症も早産児に好発することも知られている。これより、VLBW児では生後早期にはHPT系が未熟であることが推察される。</p> <p>以上のことから、VLBW児のTHOPの好発する生後2週時にHPT系が確立しているか否かを検討することが重要だと考え、今回の研究を行った。</p> <p>【対象】 2008年1月からの3年間に在胎30週未満で出生し、京都大学病院NICUに入院した極低出生体重児を対象とした。母体甲状腺疾患や染色体異常児、その他下垂体機能低下が疑われる児は除外した。</p> <p>【方法】 生後約2週時に、TSHの基礎値の測定に加えてTRH負荷試験を行い、その後1~2週間隔で退院まで甲状腺機能をフォローした。</p> <p>【結果】 当該期間中に入院した47例の児のうち31例が対象となり、生後約2週時にTRH負荷試験を行った。TSH基礎値は68%の児が正常値 (TSH<10mU/L) を示し、32%の児は高値 (TSH 10~15mU/Lが4名、TSH>15mU/Lが6名) であった。TRH負荷試験では、全例が有意にTSHの上昇を呈した。VLBW児におけるTRH負荷試験の基準値は存在しないため、TSH基礎値10mU/Lをカットオフ値としてROCカーブを描き、TSH頂値45mU/Lをカットオフ値と設定し、後の検討を行った。TRH負荷試験の結果、TSH基礎値が正常な児の9.5%のみが過剰反応 (TSH頂値>45mU/L) を示したのに対して、TSH基礎値が高値であった児では80%が過剰反応を示し、有意差を認めた。TSH基礎値が軽度高値 (TSH 10~15mU/L) であり、TRH負荷試験で過剰反応を示した児は全例遅発性高TSH血症 (TSH>15mU/L) を呈した。</p> <p>【結論】 VLBW児においても生後約2週時にはHPT系は確立していることが示唆された。よって、この時期にTSH基礎値が高値 (TSH>10mU/L) でかつTRH負荷試験で過剰反応を示す児は、潜在的な甲状腺機能障害を有しており、このような児が遅発性高TSH血症を発症するリスクが高いと考えられた。現在日本で行われているマス・スクリーニング検査の再検</p>			

時期は、超早産児では生後1ヶ月時以降が推奨されているが、本研究により、生後約2週時に血清TSH値を再検することが重要であり、遅発性高TSH血症の予測が可能になると考えられる。

(論文審査の結果の要旨)

甲状腺機能低下症は発達障害の重要な原因の一つであるため、本邦では生後4-5日にTSH値によるスクリーニングが実施され、早期診断が可能となっている。しかし、極低出生体重(VLBW)児では、マス・スクリーニング時には高TSH血症を呈さず、その後TSHが上昇する遅発性高TSH血症が多い。

申請者はこの遅発性高TSH血症を確実に診断する方法について検討した。

在胎30週未満のVLBW児31例を対象とし、生後約2週時にTSH、FT4基礎値の測定、TRH負荷試験を施行した。またその後は1~2週間隔で退院まで甲状腺機能を追跡した。

対象児は全例マス・スクリーニング時にはTSHは10mU/L未満であったが、うち3割が生後2週時にはTSH基礎値高値 (TSH≥10mU/L) を示した。TRH負荷試験では全例が有意なTSHの上昇を呈した。その中でTSH基礎値が高値であった児では8割が過剰反応を示し、TSH基礎値が正常な児の反応に対して有意に高率であった。また、生後2週時点でTSH≥10mU/Lの児は9割に遅発性高TSH血症を認めた。

以上の結果より、VLBW児においても、生後2週時にはTSHは反応可能であり、高TSH血症 (TSH≥10mU/L) により遅発性高TSH血症の診断が可能となることが示された。

以上の研究は、早産児の遅発性高TSH血症の早期診断に貢献し、早産児の予後改善に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士 (医学) の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成24年4月3日実施の論文内容とそれに関連した研究分野並びに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。

要旨公開可能日： 年 月 日以降