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）

【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。

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。

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。

【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。

【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。

【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。

【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