

氏名(本籍)	ひらのたけきの 平野岳毅 (東京都)
学位の種類	医学博士
学位記番号	博乙第211号
学位授与年月日	昭和59年7月31日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
審査研究科	医学研究科
学位論文題目	Thyroid function in low birth weight infants : Cross — sectional and longitudinal assessments of free thyroxine by radioimmunoassay and thyroid hormone binding globulin. 低出生体重児の甲状腺機能—とくに遊離サイロキシンと甲状腺ホルモン結合グロブリンの横断的かつ縦断的検討
主査	筑波大学教授 医学博士 岩崎寛和
副査	筑波大学教授 医学博士 小磯謙吉
副査	筑波大学教授 医学博士 澤口重徳
副査	筑波大学教授 医学博士 杉田良樹
副査	筑波大学助教授 医学博士 山下亀次郎

論 文 の 要 旨

最近、早期産児の甲状腺機能が注目されているのは、次の理由による。その第一は、早期産児の死亡率の大多数をしめる特発性呼吸窮迫症候群で、血中ナイロキシン (T4) とトリヨードサイロニン低値という知見である。第二は、新生児甲状腺機能低下症のマススクリーニングで得られた知見である。ろ紙血T4を用いている北米の経験によると、T4の低値、かつ正常甲状腺刺激ホルモン (TSH) (hypothyroxinemia) のために再検となる新生児が全体の1%を占め、このうち50-60%は甲状腺機能低下症状のない早期産児であることがわかってきた。

早期産児の甲状腺機能に関する現在までの研究では次の様な欠点があった。それらは、対象に十分な数の超未熟児が含まれておらず、また健康な新生児のみでもない、在胎週数別および、出生体重別に分けての検討が行われていないことなどである。さらに遊離T4 free thyroxine (FT4)、甲状腺ホルモン結合グロブリン thyroid hormone binding globulin (TBG) の測定は甲状腺機能の解明にきわめて有効であるが、これらの早期産児における変化についての研究はほとんどない。これらの問題点をふまえて早期産児の甲状腺機能に対する理解を深めるために次のような研究を行った。

(1) 研究方法

甲状腺機能の検討を行うために、血中のT4と、TSHの測定に加えて、血中のFT4と、TBG

を測定した。FT 4 と TBG の測定には、コーニング社のラジオイムノアッセイキットを用いた。FT 4 に関しては、現在数種のキットが市販されているが、コーニング社のキットは、Chopra らによる評価で、平衡透析法ときわめて良好な相関が認められた。 $\% FT 4$ は $FT 4 / T 4 \times 100$ より計算した。

対象は、新生児36例である。これを出生体重別に4つの群 (Group I; ≤ 1000 g, Group II; 1001–1350 g, Group III; 1351–2499 g, Group IV) ≥ 2500 g) ; に分け、そのおのおのについて上記項目の測定を行い、生後2週の横断データと、出生時 (臍帯血)、生後2日、生後1週、生後2週の縦断データについて分析を行った。さらに8例の治療前の原発性甲状腺機能低下症の患者を対象としてふくめた。

(2) 研究結果

A. 横断データの結果; T 4 と FT 4 は共に、出生体重または、在胎週数との間に正の相関を示した。TSH は、T 4 低下に伴って有意に上昇しなかった。超未熟児 (Group I) では、T 4 の著明な低値にもかかわらず、FT 4 の低下はきわめて軽度であった。したがって $\% FT 4$ はこの群でもっとも高かった。一方、原発性甲状腺機能低下の患者では、T 4 が $3.0 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下になったときでも、血中の FT 4 もそれに比例して低下したが、 $\% FT 4$ は上昇しなかった。したがって超未熟児では、T 4 値が低くても、血中の FT 4 を正常に保つ何らかの機序がはたらいっているものと考えられた。TBG についても、出生体重または在胎週数との間に正の相関が認められた。超未熟児では、T 4 と TBG との間に正の相関があったが、T 4 の極端な低下を説明するには TBG の減少の程度が軽度であると考えられた。

B. 縦断データ; 生後2週に見られた横断データの所見が、生後1週より始まることが証明された。すなわち、超未熟児では、出生直後は、他の低出生体重児とほぼ同様の値を示したが、生後1週より、T 4 の極端な低下、 $\% FT 4$ の上昇、これに伴う FT 4 の軽度の減少が認められた。なお、TBG にも軽度の減少傾向がみられたが、統計学的には有意差はなかった。さらに超未熟児では、成熟児に見られた生後数日の TSH、T 4 および FT 4 の上昇が認められなかった。

(3) まとめと考案

低出生体重児では、RIA による血中 FT 4 は、出生体重、または在胎週数と正の相関を示した。血中 TBG も、出生体重または在胎週数と正の相関があった。血中 T 4 は、超未熟児では、生後2週まで測定したところでは、生後1–2週に著明な低下を示した。生後1–2週の超未熟児では、T 4 の低下にもかかわらず、FT 4 の低下は軽度に止まり、 $\% FT 4$ は高値を示した。さらに超未熟児では TSH の出生直後の上昇がなく、したがって FT 4 と T 4 の上昇がみられなかった。

以上の結果より、低出生体重児における生後1–2週の hypothyroxinemia は、とくに超未熟児に多くみられ、その際血中の FT 4 は、比較的高値に保たれていることが判明した。このことは、超未熟児で、T 4 の極端な低下にもかかわらず、甲状腺機能低下の症状を示さない理由の一つと考えられた。さらに、 $\% FT 4$ の超未熟児における上昇は、hypothyroxinemia を示す低出生体重児で、FT 4 によるスクリーニングが有用であることを示唆していた。超未熟児での低 T 4 の原因として

は、TBG の低下がその一つと考えられるが、不安定な栄養代謝も関係していると思われた。

審 査 の 要 旨

未熟とくに高度の低出生体重児である極小ならびに超未熟児の代謝機能については不明の点が多い。

本研究では、未熟児を体重別に分類して、横断的ならびに縦断的に甲状腺機能を検索した結果、極小あるいは、超未熟児においても、甲状腺ホルモンとくにT 4の低産生を、TBG 低値、FT 4の比較的高値などの原因によって% FT 4を一定に保とうとする自律調節機能のはたらいしている事実を明らかにした。さらにFT 4による甲状腺機能低下症のマスキングの可能性を示唆するものとして意義がある。次にT 4が、出生時より生後1-2週に進行的に低下したという所見は、現在までに報告されていない。

この研究は、試料採取の困難な未熟児についての基礎的データの収集が主体をなしているが、治療法開発への貴重な示唆を与えるものであり、臨床的価値は高く評価される。

よって、著者は医学博士の学位を受けるに十分な資格を有するものとみとめる。