学位論文題名

Gestational Transient Hyperthyroxinaemia(GTH):
Screening for Thyroid Function in 23163
Pregnant Women Using Dried Blood Spots

(妊娠一過性高遊離サイロキシン血症 (GTH) : 妊婦23163人に
対する乾燥濾紙血法を用いた甲状腺機能スクリーニング)

学位論文内容の要旨

I. 緒言

絨毛癌や胎状奇胎などの絨毛性疾患患者において、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 濃度は高値であり、時に甲状腺機能亢進症や高遊離サイロキシン (fT4) 血症を合併することが古くから知られていた。一方、妊娠悪阻患者では、高 fT4 血症がしばしば観察されるが、通常、血中 hCG 濃度は正常域内であり、hCG 濃度と悪阻重症度との相関は認められない。しかし、遺伝子組み替えヒト甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体による *in vitro* 実験では、hCG 分子は甲状腺組織を刺激し、細胞増殖を促すことが知られている。教室では、正常妊娠の初期にしばしば観察される、fT4 が一過性に上昇する生理的現象を妊娠一過性高 fT4 血症 (GTH) と定義して、検討を重ねてきた。しかし、GTH の発症頻度、臨床的特徴、ならびに hCG 分子との関連については、いまだ明白ではない。本研究では、GTH の発生頻度を明らかにすること、ならびに GTH における hCG, fT4 および TSH の内分泌相関を解析することを目的とした。

II. 対象と方法

以下の4基準を満たす時に GTH と定義した。すなわち、(1) 甲状腺疾患の既往がない。(2) 抗マイクロゾーム抗体 (MCHA) と抗サイログロブリン抗体 (TGHA) が陰性である。(3) 多胎妊娠や絨毛性疾患をとまなわない。(4) 妊娠16週以前に一過性に血中 fT4 濃度の上昇が認められる。

1986年6月から1991年3月の間に、札幌市内の医療機関を妊娠16週以前に受診した、妊婦23,163人を検討対象とした。乾燥濾紙血法で検体を採取した。正常妊婦5,859人から得られた数値をもとに、fT4 (pmol/l) の正常値を $M \pm 2.5SD$ 以内 [9.0~25.8 (6週未満), 9.0~29.7 (6~9週), 7.7~27.1 (10~13週), 6.5~24.5 (14~15週), 6.5~23.2 (16~17週), 6.5~20.6 (17週以降)]、TSH の正常値を 0.2~6.0 mU/l と設定した。fT4 濃度が正常上限以上、または TSH が正常下限以下の時、甲状腺疾患の臨床および検査学的な検索を施行し、かつ2-4週後に2回目以降の再検査を施行した。甲状腺疾患の現病がなく、2および3回目の検査で fT4 および TSH が自然に正常化した場合にのみ、GTH と診断した。また、GTH 妊婦から出生した新生児の臨床症状ならびに甲状腺機能を生後5日目に調べた。

測定方法に関しては、それぞれ、fT4 ; Amerlex freeT4 RIA kit (radioimmunoassay), TSH ; Delfia TSH (蛍光抗体法), hCG ; Delfia hCG (蛍光抗体法), MCHA ; Serodia

AMC (間接凝集法), TGHA; Serodia ATG (間接凝集法) を用いて測定した。

コントロールとして, 甲状腺自己抗体が陰性で甲状腺機能が正常な, 年齢・検査時期をマッチさせた正常妊婦218人を選択し, fT4, TSH および hCG 濃度を GTH 妊婦のそれらと比較検討した。統計学的解析には, Mann-Whitney U-testを用いた。また, GTH 妊婦において, fT4, TSH および hCG 濃度の相関を回帰分析法で検討した。

III. 結 果

妊婦23,163人中81人が, バセドウ氏病 (75人) を含む甲状腺機能亢進症と診断された。また, 37人が橋本病 (28人) を含む甲状腺機能低下症と診断された。血中 fT4 濃度の一過性の上昇は88人で観察され, うち22人で甲状腺自己抗体が陽性であった。最終的に66人が GTH と診断され, 発症頻度は妊婦全体の0.285% であった。

4例の早産児を含め, GTH 妊婦の新生児 (n=66) の出生体重 (M±SD) と出生週数は, 3153±455 g, 39.0±1.6週であった。出生5日目 (n=61) の濾紙血法による fT4 値 (26.7±6.7 pmol/l) や TSH 値 (2.85±2.26 mU/l) に異常を認めず, 全例で甲状腺自己抗体が陰性であった。

GTH 妊婦における回帰分析の結果, fT4 濃度と hCG 濃度との間に正の相関 ($p<0.05$, $r=0.268$) が認められたが, TSH 濃度と hCG 濃度との間には関連を認めなかった。fT4 濃度と TSH 濃度との間に逆相関は認められなかった。しかし, コントロールでは, fT4 と TSH との間に弱い逆相関 ($p<0.05$, $r=0.134$) を認めた。

GTH 妊婦 (n=66, 妊娠9.7±1.7週) における fT4, TSH, および hCG 濃度は, それぞれ 42.5 ± 12.3 pmol/l, 0.20 ± 0.31 mU/l, $190.2\pm 98.8\times 10^3$ IU/l であり, コントロール (n=218人) では, それぞれ 14.6 ± 3.8 pmol/l, 1.43 ± 1.25 mU/l, $60.1\pm 45.1\times 10^3$ IU/l であった。GTH 妊婦での fT4 および hCG の濃度は, コントロールよりも有意 ($p<0.0001$) に高値であり, TSH 濃度はコントロールよりも有意 ($p<0.0001$) に低値であった。

IV. 考 察

GTH 妊婦では, 頻脈, 発汗, 振戦などの甲状腺機能亢進症状をほとんどともなわない。その理由の一つとして, 一過性の fT4 濃度の上昇が, GTH 妊婦66人中60人で正常上限の2倍以下であったためと推察される。GTH 妊婦に対する抗甲状腺剤による治療は不必要であり, 臨床症状の出現に注意をしながら, 甲状腺機能の評価を継続して行うことが妊娠管理上, 重要である。

ラット甲状腺培養細胞 (FRTL-5) を用いた in vitro 実験系で, 甲状腺細胞は添加した hCG に濃度依存性に反応して, cAMP 産生が増加することが知られている。本研究でも, GTH 妊婦の hCG 濃度はコントロールよりも高値を示し, かつ fT4 濃度と hCG 濃度との間に正の相関が認められたことから, 増加した血中 hCG によって GTH が引き起こされている可能性がある。

一方, β サブユニットの C-末端 (β -CTP) が欠如した hCG 分子, β サブユニットの脱シアル化をともなう hCG 分子, ならびに等電点に変化した hCG 分子などが, 妊娠婦人, 絨毛性疾患や妊娠悪阻患者の尿中および血中にしばしば検出され, これらの hCG 分子が甲状腺刺激活性をもつことが知られている。したがって, GTH が, 分子変異をともなった hCG によって惹起されている可能性も否定はできない。

GTH の発症機構のさらなる解明のために, fT4 濃度の自然正常化にともなう hCG の分子性状の変化を解析することが今後重要と思われる。

GTH の発症頻度は0.285% で, 甲状腺機能亢進症状に乏しく, 母児に対する影響もほとんど観察されない。また, 成因には血中に増加した hCG 分子が関与している可能性が示された。本研究によって, GTH の実存と臨床的特徴を初めて明らかにし得た。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 林 邦 彦
副 査 教 授 小 池 隆 夫
副 査 教 授 藤 本 征 一 郎

学 位 論 文 題 名

Gestational Transient Hyperthyroxinaemia(GTH): Screening for Thyroid Function in 23163 Pregnant Women Using Dried Blood Spots

(妊娠一過性高遊離サイロキシン血症 (GTH) : 妊婦23163人に
対する乾燥濾紙血法を用いた甲状腺機能スクリーニング)

胞状奇胎などの絨毛性疾患患者において、血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) 濃度は高値であり、甲状腺機能亢進症状や高遊離サイロキシン (fT4) 血症を時に合併することが知られている。また、遺伝子組み替えヒト甲状腺刺激ホルモン (TSH) 受容体による *in vitro* 実験では、hCG 分子は甲状腺組織を刺激し、細胞増殖を促すことが知られている。一方、妊娠悪阻患者では、高 fT4 血症がしばしば観察されるが、通常、血中 hCG 濃度は正常域内であり、hCG 濃度と悪阻重症度との相関は認められない。

申請者らは、正常妊娠の初期にしばしば観察される、fT4 が一過性に上昇する生理的現象を妊娠一過性高 fT4 血症 (GTH) と定義して、検討を重ねてきた。しかし、GTH の発症頻度、臨床的特徴、ならびに hCG 分子構造との関連については、いまだ明白ではない。本研究では、GTH の発症頻度を明らかにすること、ならびに GTH における hCG、fT4 および TSH の内分泌相関を解析することを目的とした。

以下の4基準を満たす時に GTH と定義した。すなわち、(1) 甲状腺疾患の既往がない。(2) 抗マイクロゾーム抗体 (MCHA) と抗サイログロブリン抗体 (TGHA) が陰性である。(3) 多胎妊娠や絨毛性疾患をとまなわない。(4) 妊娠16週以前に一過性に血中 fT4 濃度の上昇が認められる。

1986年6月から1991年3月の間に、北海道大学医学部附属病院を含む札幌市内の医療機関を妊娠16週以前に受診した、妊婦23,163人を検討対象とした。乾燥濾紙血法で検体を採取した。正常妊婦5,859人から得られた数値をもとに、fT4、TSHの正常値を $M \pm 2.5SD$ 以内と設定した。fT4 濃度が正常上限以上、または TSH が正常下限以下の時、甲状腺疾患の臨床的および検査学的な検索を施行し、かつ2-4週後に2回目以降の再検査を施行した。甲状腺疾患の現病がなく、2および3回目の検査で fT4 および TSH が自然に正常化した場合にのみ、GTH と診断した。また、GTH 妊婦から出生した新生児の臨床症状ならびに甲状腺機能を生後5日目に調べた。

測定方法に関しては、それぞれ、fT4 ; radioimmunoassay、TSHおよびhCG ; 蛍光抗体法)、MCHAおよびTGHA ; 間接凝集法を用いて測定した。

コントロールとして、甲状腺自己抗体が陰性で甲状腺機能が正常な、年齢・検査時期を

マッチさせた正常妊婦218人をスクリーニング集団とは別に選択し、fT4、TSH および hCG 濃度を GTH 妊婦のそれらと比較検討した。統計学的解析には、Mann-Whitney U-test を用いた。また、GTH 妊婦において、fT4、TSH および hCG 濃度の相関を回帰分析法で検討した。

妊婦23,163人中81人が、バセドウ氏病（75人）を含む甲状腺機能亢進症と診断された。また、37人が橋本病（28人）を含む甲状腺機能低下症と診断された。血中 fT4 濃度の一過性の上昇は88人で観察され、うち22人で甲状腺自己抗体が陽性であった。最終的に66人が GTH と診断され、発症頻度は妊婦全体の0.285%であった。

4例の早産児を含め、GTH 妊婦の新生児（n=66）の出生体重（M±SD）と出生週数は、3153±455 g、39.0±1.6週であった。出生5日目（n=61）の濾紙血法による fT4 値（26.7±6.7 pmol/l）や TSH 値（2.85±2.26 mU/l）に異常を認めず、全例で甲状腺自己抗体が陰性であった。

GTH 妊婦における回帰分析の結果、fT4 濃度と hCG 濃度との間に正の相関（ $p<0.05$, $r=0.268$ ）が認められたが、TSH 濃度と hCG 濃度との間には関連を認めなかった。fT4 濃度と TSH 濃度との間に逆相関は認められなかった。しかし、コントロールでは、fT4 と TSH との間に弱い逆相関（ $p<0.05$, $r=0.134$ ）を認めた。

GTH 妊婦での fT4 および hCG の濃度は、コントロールよりも有意（ $p<0.0001$ ）に高値であり、TSH 濃度はコントロールよりも有意（ $p<0.0001$ ）に低値であった。

GTH の発症頻度は0.285%で、甲状腺機能亢進症状に乏しく、母児に対する影響もほとんど観察されない。その理由の一つとして、一過性の fT4 濃度の上昇が、GTH 妊婦66人中60人で正常上限の2倍以下であったためと推察される。GTH 妊婦に対する抗甲状腺剤による治療は不必要であり、臨床症状の出現に注意をしながら、甲状腺機能の評価を継続して行うことが妊娠管理上、重要である。

一方申請者らは、ラット甲状腺培養細胞（FRTL-5）を用いた in vitro 実験系で、甲状腺細胞は添加した hCG に濃度依存性に反応して、cAMP 産生が増加することを確認している。本研究でも、GTH 妊婦の hCG 濃度はコントロールよりも高値を示し、かつ fT4 濃度と hCG 濃度との間に正の相関が認められた。これらのことから GTH の発症機構には hCG 分子が関与している可能性が示された。本研究によって、GTH の実存と臨床的特徴を初めて明らかにし得た。

公開発表に際し、副査の小池教授より、正常妊婦と GTH 妊婦の hCG 及び fT4 レベルの妊娠中の推移について、また、絨毛性疾患の hCG の分子異常やレセプターの変異の可能性について質問があった。次いで副査の藤本教授より、ラット FRTL-5 細胞による実験系で hCG の甲状腺刺激活性を確認した研究発端について言及があり、hCG の fragmentation が関与する可能性の有無について考察を求められた。GTH 以外に今回の対象とならなかった自己抗体陽性者の臨床経過について、また GTH 妊婦の次回妊娠の管理に対する臨床的な考え方についても考察を求められた。さらに、主査の小林教授より、GTH における hCG 分子の変異の可能性、GTH の反復の有無について、遺伝的関与の可能性などについて質問があった。hCG と fT4 の相関があまりよくない理由について、測定系への言及があった。さらに、hCG と fT4 の関連のメカニズム、hCG が甲状腺のどのレセプターに働いたか等についても考察を求められた。

いずれの質問に対しても、申請者は対象症例の統計学的な解析結果、hCG と甲状腺機能に関する現在までの研究成果や文献的な考察をふまえておおむね妥当な回答をなした。

審査員一同は、妊娠一過性高遊離サイロキシン血症（GTH）の発生頻度、臨床的特徴並びに GTH における内分泌相関を初めて解明し得た本研究の成果を高く評価し、申請者が博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。