

(様式 甲5)

| | |
|---------|--|
| 氏 名 | 熨 川 智 美 |
| (ふりがな) | (にえがわ ともみ) |
| 学位の種類 | 博士(医学) |
| 学位授与番号 | 甲 第 号 |
| 学位審査年月日 | 平成30年1月17日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第1項該当 |
| 学位論文題名 | Evaluation of uric acid levels, thyroid function, and anthropometric parameters in Japanese children with Down syndrome (日本ダウン症児の尿酸値、甲状腺機能および体格の評価) |
| 論文審査委員 | (主) 教授 今 川 彰 久 教授 玉 置 淳 子 教授 石 坂 信 和 |

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

21番染色体トリソミーを特徴とするダウン症候群は、最も頻度の高い染色体異常の1つであり、特徴的顔貌および多彩な合併症を有することが報告されている。ダウン症候群では、生涯にわたり、適切な医学的管理を提供することが重要であるが、アジア地域のダウン症児小児期に関して、合併症に関する詳細な報告は少ない。本研究では、日本のダウン症児の生化学検査、甲状腺機能および体格の相互関係について検討した。

《対象》

大阪医科大学附属病院小児科外来で経過観察中のダウン症児102名(男児62名、女児40名)である。年齢5-15歳、期間は2013年1月から2014年11月。なお血液検査結果

に影響を及ぼすような症例（甲状腺疾患、循環器疾患あるいは低身長で治療中）は含まれていない。

《方法》

早朝空腹時の血液検査（freeT3、freeT4、TSH、総コレステロール（TC）、HDL コレステロール（HDL-C）、ALT、尿酸、デヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S））および身体計測（身長・体重）を行い、相互関係を多変量解析（JMP 9）で解析・検討した。単回帰分析と重回帰分析を用いた。

（有意水準：0.05）

《結果》

① 対象者の性差

体格指標（身長・体重・身長 SD・BMI パーセンタイル）について性差を認めなかった。尿酸と freeT4 について、男児は有意に高値だった。また他の血液検査項目については、有意な性差はなかった。

② 各疾患の発症率と甲状腺自己抗体の陽性率

肥満と過体重の割合では、性差を認めなかった。高尿酸血症では、男児が有意に高値だった。潜在性甲状腺機能低下症では、性差はなかった。甲状腺の抗体陽性率では、女児が有意に高かった。

③ 各パラメータの単回帰分析

尿酸は年齢および DHEA-S と、TSH と freeT4 では年齢と相関を認めた。DHEA-S は年齢および尿酸と相関を認めた。

④ 各パラメータの重回帰分析

尿酸および DHEA-S は、ともに年齢と有意な正の相関を認めた。TSH と freeT4 では、年齢と有意な負の相関を認めた。

《考察》

① 尿酸

小児期の尿酸値は年齢とともに増加するが、12 歳頃まで性差を認めない。しかし、思春期になると、男子の尿酸値は女児と比較して高値を呈し、この傾向は成人期まで続く。本研究では、小児期のダウン症男児の尿酸値が女児より有意に高値だった。故にダウン症児では、健常児と比較して、尿酸値の性差を認める年齢が低いと考えられた。また既報によると、日本のダウン症児の高尿酸血症の割合は健常児と比較して著明に高率である。本研究では、ダウン症児の尿酸値は年齢のみと相関を認めており、体格指標・甲状腺機能・non-HDL-C および DHEA-S を含む他のパラメータと相関を認めなかった。以上からダウン症候群における高尿酸血症は、他のパラメータから独立した因子であると考えられる。さらに、生涯を通じて、ダウン症では強い酸化ストレスに暴露されていることが知られており、また酸化ストレスは成長発達や老化に影響を及ぼす。一方で尿酸は抗酸化作用を有していることから、ダウン症における尿酸は持続的な酸化ストレスの代償となっている可能性がある。成人期の生活習慣病の進展を考慮して、尿酸値は幼年期から測定されるべきと考える。

② 甲状腺

既報では、ダウン症児の潜在性甲状腺機能低下症の発症率は約 30% と高頻度であるが、潜在性甲状腺機能低下症の小児に対する投薬については賛否両論がある。また、ダウン症は高頻度に自己免疫性の甲状腺疾患を発症しやすいことが知られている。本研究でも既報と同じ甲状腺抗体陽性率の結果が得られた。これらよりダウン症児において甲状腺機能の評価をしていくことが重要だと考えた。

③ 肥満

ダウン症における肥満は、幼年期から成人期にかけて進展することが知られており、肥満症は閉塞性睡眠時無呼吸症候群の危険因子となる。また、幼年期の肥満は成人期まで継続し、メタボリックシンドロームに進展する危険性がある。既報によると、ダウン症成人期のメタボリックシンドロームの発病率は、およそ 21%である。本研究でも、ダウン症の肥満と過体重の発症率は高頻度であり、肥満の進行や心血管病変の発症を予防するためには、幼少期から定期的に医療機関に受診し、適切な医療ケアを受けることが推奨される。

④ DHEA-S

DHEA とその硫酸塩エステル (DHEA-S) は副腎皮質から分泌され、性ステロイドに変換され、各組織に作用する。DHEA および DHEA-S は成人期初期までは年齢と共に上昇し、その後成人期を通じて低下する。本研究でも DHEA-S 値は年齢と正の相関を認め、一般小児の結果と一致していた。しかし、今回の研究の対象年齢は 6 歳から 15 歳であったため、今後大規模な調査を行い、日本ダウン症児の思春期の発育を評価する必要がある。

《結語》

日本のダウン症児の生化学検査、甲状腺機能および体格の相互関連について検討した。ダウン症患者の成人期の QOL の向上のためには尿酸値、甲状腺ホルモン、肥満、性ホルモンそれぞれについて、幼少期から定期的に医療機関に受診し、適切な医療ケアを受けることが推奨される。

論文審査結果の要旨

ダウン症は発症頻度が高く多彩な合併症を有するため、生涯にわたる適切な医学的管理が重要である。本研究では、日本のダウン症児の生化学検査、甲状腺機能および体格の関連を検討した。

対象は大阪医科大学附属病院小児科外来通院中のダウン症児 102 名（男児 62 名、女児 40 名）。年齢 5-15 歳、期間 2013 年 1 月から 2014 年 11 月。早朝空腹時の血液検査および身体計測を行い、これらの関連を多変量解析 (JMP 9) で単回帰分析と重回帰分析を用いて検討した。

体格指標では性差を認めず、尿酸と freeT4 で男児は有意に高値だった。肥満と過体重の割合に性差はなく、高尿酸血症では男児が有意に高値だった。潜在性甲状腺機能低下症に性差はなかったが、甲状腺の抗体陽性率は女児で高値だった。単回帰分析の結果、尿酸は年齢および DHEA-S と、TSH と freeT4 では年齢と、DHEA-S は年齢および尿酸と相関を認めた。尿酸は、体格や non-HDL コレステロール値と有意な関連は認めなかった。性・年齢をモデルに投入した重回帰分析の結果では、尿酸および DHEA-S は、年齢と正の相関を、TSH と freeT4 では負の相関を認めた。

本研究では、ダウン症の小児期では女児に比べ男児の尿酸値が有意に高値であり、健常児と比較して尿酸値の性差を認める年齢が低い可能性が示された。また、本研究では尿酸値は、体格や脂質検査値と関連を認めなかった。従来より、ダウン症では強い酸化ストレスに暴露されていることが知られており、酸化ストレスは成長発達や老化に影響を及ぼす。一方で尿酸は抗酸化作用を有していることから、ダウン症における尿酸は持続的な酸化ストレスの代償となっている可能性も考えうる。成人期の生活習慣病の進展を考慮して、尿酸値は幼年期から測定されるべきと考えられた。一方、尿酸降下の介入が、動脈硬化疾患を抑制したという報告は乏しいことなどから、望ましい尿酸管理の在り方については、さらなる包括的な検討が必要と考えられる。

既報でダウン症児の潜在性甲状腺機能低下症の発症率、自己免疫性の甲状腺疾患の発症率共に高頻度で、本研究結果も同じであり、甲状腺機能評価が重要である。

肥満については、本研究でも既報と同じくダウン症の肥満と過体重の発症率は比較的高頻度であった。

また、本研究でも DHEA-S 値は年齢と正の相関を認め、一般小児の結果と一致していた。しかし、今回の研究の対象年齢は 6 歳から 15 歳であったため、今後さらなる調査を行い、我が国におけるダウン症児の思春期の発育を評価する必要がある。

以上より、ダウン症成人期の QOL の向上のためには幼少期からの定期受診と適切な医療ケアが推奨される。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition 61(2): 146-152, 2017