（様式 乙 8）

# 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

| 論 文 提 出 者 氏 名 | 論 文 審 査 担 当 者 |
|---|---|
| 有 島 武 志 | 主 査 教 授 石 坂 信 和<br>副 査 教 授 河 田 了<br>副 査 教 授 田 窪 孝 行<br>副 査 教 授 浮 村 聡 |

主論文題名

Effect of levo-thyroxine replacement on postprandial hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism

（潜在性甲状腺機能低下症患者の食後高脂血症に対する levo-thyroxine 補充療法の効果）

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《研究目的》

潜在性甲状腺機能低下症（subclinical hypothyroidism、 SH）は、血中 thyroid-stimulating hormone（TSH）高値、free thyroxine（$FT_4$）、free triiodothyroxine（$FT_3$）正常値で定義される。一般人口の 4.3%～9.0%に認められると報告されており、頻度は決して少なくない。

SH における脂質代謝異常として、空腹時 low-density lipoprotein cholesterol（LDL-C）の高値や remnant-like particle cholesterol（RLP-C）の高値が存在し、levo-thyroxine（L-$T_4$）治療によりそれらが低下することが報告されている。しかし、SH に対して L-$T_4$ 治療を行うべきか否かについては、未だ結論が出ていない。一方、食後高脂血症が動脈硬化危険因子として近年注目されている。申請者らは顕性甲状腺機能低下症患者において、食後 RLP-C 値の上昇が生じることを報告した。しかし、SH 患者における検討は未だなされておらず不明である。

そこで本研究では、SH 患者において食後 RLP-C 値の上昇が存在するのか否か、また L-$T_4$ 治療により食後 RLP-C 値が変化するのか否か、について検討した。

《対象と方法》

大阪医科大学附属病院糖尿病代謝内分泌内科および隈病院内科を受診した未治療の SH 患者（TSH ＞5μU/ml、$FT_4$、$FT_3$ 値正常） 9 名（男性 2 名、女性 7 名、平均年齢 57±9 歳）を対象とした。ただし、一過性甲状腺機能低下症、閉経期女性、抗高脂血症薬治療中、膵疾患、腎疾患、糖尿病を有する患者を除外した。SH の原因としては、橋本病が 7 名、甲状腺機能亢進症に対する放射線治療が 2 名であった。また年齢、性別、BMI の一致した 10 名の健常者についても検討した。

方法は、まず SH 患者と健常者において、血中 RLP-C 値および total cholesterol（TC）、LDL-C、high-density lipoprotein cholesterol（HDL-C）、triglyceride（TG）、lipoprotein (a)〔Lp(a)〕について比較検討した。次に、SH 患者に対し、血中 TSH 値が正常値となるように L-$T_4$ を 3 ヶ月間投与した。L-$T_4$ 治療前後に、経口脂肪負荷試験（OFTT クリーム 160g ; 乳脂肪分 35%、342kcal/100g）を実施し、負荷前および負荷後 2、4、6、8 時間の TG および RLP-C を含む血中脂質関連物質を測定した。また健常者 10 名についても検討した。

《結　果》

(1) SH 患者では、RLP-C の基礎値は健常者と比較し有意に高値であった（SH 患者 0.17±0.08mmol/l、健常者 0.10±0.04mmol/l、P=0.03）。一方、TC、LDL-C、HDL-C、TG、Lp(a)の基礎値には有意差を認めなかった。

(2) SH 患者では、L-$T_4$ 治療により RLP-C の基礎値は有意に低下した（治療前 0.17±0.08mmol/l、治療後 0.13±0.05mmol/l、P=0.01）。一方、 TC、 LDL-C、HDL-C、TG、Lp(a)の基礎値には有意差を認めなかった。

(3) SH 患者では、脂肪負荷による RLP-C の曲線下面積（areas under the curve、AUC）は、健常者と比較し有意に高値であった（SH 患者 1.97±1.06mmol・h/l、健常者 1.14±0.55mmol・h/l、P=0.04）。一方、TG の AUC には有意差は認めなかった。

治療後 1.33±0.54mmol・h/l、P=0.02）および TG の AUC（治療前 17.70±8.54mmol・h/l、治療後 12.94±4.07mmol・h/l、P=0.03）はいずれも有意に低下した。

《考　察》

現代人は朝食前の数時間以外は食後状態であると見なせる。食後高脂血症を有する患者では、TG-rich リポ蛋白であるカイロミクロンレムナントや very-low-density lipoprotein（VLDL）レムナントが長時間血中に存在し、冠動脈疾患と関連することが報告されている。

本研究により、SH 患者では TG-rich リポ蛋白を反映する RLP-C 値が食前のみでなく、食後にも高値であり食後高脂血症が存在することが明らかとなった。さらに、L-$T_4$ 治療を行うことによってそれらが改善することも明らかとなった。しかし、本研究では症例数が少なく、治療期間が 3 ヶ月間と短いため SH 患者と冠動脈疾患との関連は不明のままである。

今後、SH 患者における食後高脂血症と冠動脈疾患との関連を明らかにするためには、SH 患者に L-$T_4$ 治療を介入し食後高脂血症を改善することにより、どの程度動脈硬化や冠動脈疾患の発症を抑制しうるのかについて、二重盲検法による多数例での更なる検討が必要であると考えられた。

《結　論》

SH 患者では、食後高脂血症、特に TG-rich リポ蛋白を反映する RLP-C 値の高値が存在することが本研究により明らかとなった。また、L-$T_4$ 治療により RLP-C 値が改善したことから、SH 患者における脂質異常症に対しては甲状腺ホルモン補充療法が有効である可能性が示唆された。

（様式 乙 9）

審 査 結 果 の 要 旨 お よ び 担 当 者

| 報 告 番 号 | 乙 第 号 | 氏 名 | 有 島 武 志 |
|---|---|---|---|
| 論 文 審 査 担 当 者 | | 主 査 教 授 石 坂 信 和<br>副 査 教 授 河 田 了<br>副 査 教 授 田 窪 孝 行<br>副 査 教 授 浮 村 聡 | |

主論文題名

Effect of levo-thyroxine replacement on postprandial hyperlipidemia in patients with subclinical hypothyroidism

（潜在性甲状腺機能低下症患者の食後高脂血症に対する levo-thyroxine 補充療法の効果）

論 文 審 査 結 果 の 要 旨

潜在性甲状腺機能低下症（subclinical hypothyroidism、 SH）は一般人口の4.3%～9.0%に認められると報告されており、頻度は決して少なくない。SH における脂質代謝異常として、空腹時 low-density lipoprotein cholesterol（LDL-C）および TG-rich リポ蛋白を反映する remnant-like particle cholesterol（RLP-C）の高値が報告されており、levo-thyroxine（L-$T_4$）治療はそれらの脂質異常を改善することが報告されている。しかし、SH において食後にどのような脂質異常が存在するのか、また SH に対して L-$T_4$ 治療を行うべきか否かについては、未だ結論が出ていない。

そこで申請者は、SH 患者において食後高脂血症、とくに動脈硬化の危険因子とされている RLP-C 値の上昇が存在するのか否か、また L-$T_4$ 治療により食後 RLP-C 値が変化するのか否か、について検討した。

その結果、SH 患者では、RLP-C 値の高値が存在することが明らかとなった。また、L-$T_4$ 治療により RLP-C 値が改善したことから、SH 患者に対する甲状腺ホル

モン補充療法は妥当な治療であることが示唆された。

以上より、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 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）

Bulletin of the Osaka Medical College　56(2)：　41-48, 2010