

氏名	南由佳子
(ふりがな)	(みなみ ゆかこ)
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27年7月8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	Association of thyroid hormones with obesity and metabolic syndrome in Japanese children  (日本人小児における肥満とメタボリックシンドロームに関する甲状腺ホルモン値の検討)
論文審査委員	(主) 教授 花房 俊昭 教授 玉置 淳子 教授 石坂 信和

### 学位論文内容の要旨

小児肥満は、高血圧・脂質異常・インスリン抵抗性・心血管障害の発症および進展に深く関与している。それゆえ、小児期からの肥満予防は重要である。甲状腺ホルモンによる基礎代謝活性は脂質異常や熱産生に関与している。小児・成人において、甲状腺機能と肥満あるいはメタボリックシンドローム (Mets) との関連についての報告は多数ある。しかし、アジアの小児において、肥満と甲状腺ホルモンの関連および、その性差に関する報告はほとんどない。本研究では、日本人小児における甲状腺ホルモンと身体計測値および生化学データとの関係およびその性差を明らかにした。また、甲状腺ホルモンと Mets についての関連も加えて検討した。

6歳から15歳の大阪医科大学附属病院小児科外来にて肥満検診を受けた日本人小児283人(うち男児161人、女児122人)を対象とした。本研究にあたり、児の保護者には参加の同意を得た。また、対象者を Mets の有無に分け検討した。

早朝空腹時の血液検査、身体計測および血圧測定を行った。体組成は、インピーダンス測定器 SS-103(積水化学)を用いて測定した。甲状腺ホルモン値(fT3、fT4、TSH、fT3/fT4(freeT3/freeT4 比))と各生化学データおよび身体計測値との相関を多変量解析にて検討した。

男児では女児と比較して、身長標準偏差、腹囲、体脂肪率の値が高かった。女児ではトリグリセリド値が男児に比べ高値を呈し、一方男児ではALT、fT4が高値を呈した。TSH 4 $\mu$ U/ml以上の小児(以下TSH上昇群)については、男児は31人(19.2%)、女児は24人(19.6%)であった。男児のTSH上昇群では、QUICKI(quantitative insulin sensitivity check index)が有意に低値であった。女児のTSH上昇群では、non HDL-CおよびLDL-Cが有意に高値で、年齢は有意に若かった。甲状腺ホルモン値とその他の因子での多変量解析では、男児において、fT3/fT4はQUICKIと負の相関があった。一方、女児では、fT3/fT4は年齢と負の偏相関を示し、尿酸と正の偏相関を示した。女児のTSHは、年齢と負の偏相関を示し、血糖、拡張期血圧、non HDL-Cと各々正の偏相関を示した。また、女児でのみfT3、fT4は各々年齢と負の相関を認めた。Mets該当の有無別2群間の検討では、男児ではfT3/fT4がMets該当群において高値の傾向にあったが、女児では、2群間で甲状腺ホルモン値に有意な差を認めなかった。

われわれは、日本人肥満児において、甲状腺ホルモンと身体測定値あるいは生化学データとの相関およびその性差を検討した。本研究では、男女肥満児ともにTSH上昇の有無別の2群間で、腹囲、BMI-SDS、体脂肪率の値に有意な差を認めなかった。理由は不明であるが、人種差やTSH値の上限値の設定などによるものと考えられる。肥満女児でのTSH、甲状腺ホルモン(fT3、fT4、fT3/fT4)は年齢とともに有意に低下していたが、男児ではその傾向は認めず、肥満児における甲状腺ホルモンの加齢による変化には性差を認めた。

過去の研究では、甲状腺ホルモンと血圧、脂質あるいはインスリン抵抗性との相関に関して様々な異なる結果が報告されている。われわれの研究では、過去の報告と同様の結果のみならず、有意差を認めない結果もみられた。これは、小児および成人との違いだけでなく、人種差・国籍・地域性なども関与している可能性が考えられる。なお、女児におい

て、 $fT3/fT4$  と尿酸に正の相関を認めたのは、小児において初めての報告である。甲状腺ホルモンとの相関に関する理由については、今後のさらなる解明が必要である。

甲状腺機能異常は **Mets** の進展に影響を与える可能性が示唆されているが、われわれの知る限りでは、アジアの小児での甲状腺ホルモンと **Mets** の関連についての報告はほとんどない。本研究において、**Mets** 男児の  $fT3/fT4$  は **Mets** でない男児よりも高値を呈する傾向を認めた。成人での同様の研究では反対の結果であった。**Mets** への進展に対する甲状腺機能の関与は、成人と小児で異なる可能性が考えられる。

本研究において、甲状腺ホルモンと身体計測値および生化学検査値との関係に性差があることを示した。これらの性差の原因は解明されていないが、性ホルモン・人種差などが何らかの影響を与えている可能性が考えられる。今後さらに対象数を増やし、長期間の観察を行うことにより、日本人小児の肥満およびメタボリックシンドロームに対する甲状腺機能の影響、ならびにその背景因子を明らかにすることが必要と考えられる。

## 論文審査結果の要旨

小児肥満は、小児および成人における高血圧・脂質異常・インスリン抵抗性・心血管障害の発症および進展に関連しており、近年、我が国においても肥満児の増加に伴い小児のメタボリックシンドローム (Mets) 該当児童の増加が指摘されている。一方、甲状腺機能と肥満あるいは Mets との関連についての報告はあるものの、アジアの小児を対象とした検討やその性差に関する報告はほとんどない。そこで申請者は、日本人小児において、甲状腺ホルモンと身体測定値および生化学的データの関連、ならびに肥満と甲状腺ホルモンの関連に性差がある可能性を報告した。

日本人小児 283 人(男児 161 人、女児 122 人)を対象に、身体計測値、血圧、体組成、および甲状腺ホルモン値、脂質値を含むその他の血液生化学データを解析した。甲状腺ホルモンと各種検討項目との関連には性差を認めた。男児では、free T3/free T4 比(fT3/fT4) は quantitative insulin sensitivity check index と負の相関を示した。一方、女児では、fT3/fT4 は年齢と負の偏相関を示し、尿酸と正の偏相関を示した。女児の TSH は、年齢と負の偏相関を示し、血糖・拡張期血圧・non HDL-C と各々正の偏相関を示した。また、女児でのみ、fT3・fT4 が年齢と負の相関を認めた。Mets 該当の有無別 2 群間の検討では、男児では fT3/fT4 が Mets 該当群において高値の傾向にあったが、女児では、2 群間で甲状腺ホルモン値に有意な差を認めなかった。

本研究において、甲状腺ホルモンと身体計測値および生化学検査値との関係に性差があることを示した。これらの性差の原因は解明されていないが、性ホルモン・人種差などが何らかの影響を与えている可能性が考えられる。今後、さらに対象数を増やし、長期間の観察を行うことにより、日本人小児の肥満およびメタボリックシンドロームに対する甲状腺機能の影響、ならびにその背景因子を明らかにすることが必要と考えられる。

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。