

Title	自己免疫性甲状腺疾患合併母体より出生した新生児における一過性甲状腺機能異常症発症予測の普遍的基準に関する研究
Author(s)	玉置, 治夫
Citation	大阪大学, 1988, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/36613
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名・(本籍)	たま 玉	き 置	はる 治	お 夫
学位の種類	医	学	博	士
学位記番号	第	8375	号	
学位授与の日付	昭和63年11月9日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文題目	自己免疫性甲状腺疾患合併母体より出生した新生児における一過性 甲状腺機能異常症発症予測の普遍的基準に関する研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	宮井	潔	
	(副査)			
	教授	谷澤	修	教授 藪内 百治

論文内容の要旨

〔目的〕

母体血TSH受容体抗体が経胎盤性に移行すると新生児の一過性甲状腺中毒症または一過性甲状腺機能低下症が発症することが知られている。臨床的にその早期診断・治療が重要であるばかりでなく、その病態解析は受容体抗体と発病との関連を究明する上で貴重な情報を提供する。従来分娩前の母体血のTSH受容体抗体活性測定により、ある程度の発症予測が試みられてきたが、これまでの成績はほとんどが少数の症例報告に過ぎず、また施設により測定法が異なるため、共通でかつ確実な予測基準は未だ確立されていない。そこで本研究は多数例の自己免疫性甲状腺疾患合併母体より出生した新生児を対象に、経胎盤性に移行した抗体による一過性甲状腺機能異常症の発症を確実かつ普遍的に予測しうる新しい基準の確立を目的とした。

〔方法ならびに成績〕

パセドウ病合併母体107例(分娩時抗甲状腺剤使用36例;寛解71例)より出生した新生児108例(双生児2例)と、慢性甲状腺炎合併母体104例(甲状腺腫を有する橋本病92例,うち甲状腺機能低下症8例;原発性萎縮性甲状腺機能低下症12例)より出生した新生児105例(双生児2例)を対象にした。いずれも分娩時母体血TSH受容体抗体と新生児甲状腺機能異常発症の関係を分析した。TSH受容体抗体の測定は、標識TSHの結合阻害を指標としたラジオレセプターアッセイ(TSH-binding inhibitor immunoglobulin, TBI I)で行った。また刺激型抗体(Thyroid-stimulating antibody, TSA b)はFRTL-5細胞におけるcAMPの上昇を指標として測定し、また阻害型抗体(Thyroid-stimulation blocking antibody, TSA b)の測定はTSHによるcAMP上昇の阻害を指標として行った。

これら抗体活性を標準単位で表現するため、TBI I は牛TSHと正常人プール血清で作成した標準物質を用い (Unit/ml), TSA b も牛TSHを標準とした (TSH μ Ueq)。またTSBA b は牛TSH 100 μ U/mlによるcAMP上昇に対する阻害率(%), またTSHによるcAMP上昇の50%阻害に必要な患者血清の希釈度 (TSBA b₅₀) で表示した。

〔結 果〕

1. バセドウ病母体より出生した新生児；

1) 甲状腺機能異常の病型：治療が必要な顕性甲状腺中毒症3例，一過性甲状腺機能低下症から顕性甲状腺中毒症に移行した2例，臨床症状の殆どない軽症甲状腺中毒症4例，一過性甲状腺機能低下症5例，一過性高TSH血症6例で，他の88例の児は正常甲状腺機能であった。

2) 顕性甲状腺中毒症の発症予測：分娩時母体血でTBI I陽性が22例，TSA b陽性が18例で，各々臍帯血の活性と良好な相関関係がみられることから (TBI I: $r=0.98$, TSA b: $r=0.98$; $P<0.001$)，母体の抗体は容易に胎盤を通過することが明らかにされた。甲状腺中毒症の発症はTBI IまたはTSA bが陰性の場合にはみられなかった。TBI I, TSA bそれぞれ単独の指標では発症の予測が不十分なため，両者を考慮した抗体活性の基準を一定レベルまであげると，顕性甲状腺中毒症の予測率は83%まで向上したがなお不完全であった。そこでさらにTBI IとTSA bの積の指標を“binding-stimulation index (B-S index)”として，新生児甲状腺機能との関係を分析した。指標が2以上の場合，例外1例を除き全例が顕性または軽症甲状腺中毒症を発症した。更に治療の必要な顕性甲状腺中毒症は指標が15以上の5例全例でのみ認められた。すなわちB-S indexが15以上であれば母体の抗甲状腺剤治療の有無に関係なく，顕性甲状腺中毒症の発症予測がほぼ完全に出来ることが明らかとなった。

2. 慢性甲状腺炎合併母体より出生した新生児；

1) 母体血抗甲状腺マイクロゾーム抗体 (MCHA) の影響：分娩時母体血MCHAは，臍帯血のMCHAと良好な相関関係を示したが ($r=0.96$, $P<0.001$)，臍帯血Free T₄ indexまたはTSHとは有意の関係を示さなかった。従って母体血MCHAは胎盤を通過するが，新生児甲状腺機能に影響を及ぼさないことが明らかとなった。

2) 一過性甲状腺機能低下症の発症予測：甲状腺腫を有する橋本病合併母体92例ではその甲状腺機能の状態に関係なくTBI I, TSA bは全例陰性で，出生時の甲状腺機能は正常であった。一方原発性萎縮性甲状腺機能低下症合併母体12例中8例はTBI I, TSA bともに陰性で児の甲状腺機能は正常であった。残り4例はTBI I, TSA b共に強陽性で，TBI I 550 Unit/ml以上の2例の児は一過性甲状腺機能低下症を発症した。一方TBI I 255 Unit/mlの例では新生児一過性高TSH血症のみがみられた。残りのTBI I 50 Unit/mlの1例では児の甲状腺機能は正常であった。また新生児一過性甲状腺機能低下症発症の2例の母体血TSBA b₅₀活性は300以上であった。以上より原発性萎縮性甲状腺機能低下症合併母体で分娩時母体血TBI I 300 Unit/ml以上，TSBA b₅₀ 300以上の場合，新生児一過性甲状腺機能低下症の発症がほぼ確実に予測された。

〔総 括〕

1. 治療が必要な顕性甲状腺中毒症の確実な発症予測のため、今回新たにB-S index (TB I I x T S A b) を設定した。
2. 分娩時母体血のB-S index が15以上の場合母体の抗甲状腺剤治療の有無にかかわらず顕性甲状腺中毒症のほぼ完全な発症予測が可能である。
3. B-S index は、TB I I とT S A b が標準化した単位を用いているため、どこの施設でも応用可能な普遍的指標と考えられる。
4. 慢性甲状腺炎のうち原発性萎縮性甲状腺機能低下症を合併した母体の血中阻害型抗体 (TB I I およびT S A b) の胎盤移行により、新生児一過性甲状腺機能低下症が発症する。
5. 阻害型抗体の中でもTB I I 300 Unit/ml以上の場合にほぼ確実に発症が予測される。
6. 母体血T S A b₉₀ 活性が300以上の場合にもその発症が確実に予測される。
7. 母体血M C H A は胎児甲状腺機能に影響を与えない。

論文の審査結果の要旨

本研究は、T S H受容体抗体の活性表現法を標準化し、また多数例を検索することにより、経胎盤性に移行した抗体による新生児甲状腺機能異常症の確実でしかも普遍的な発症予測基準を初めて確立した。甲状腺中毒症の発症予測には新しく設けられたTB I I とT S A b の積から成るB-S index が有用で、その値が15以上であればほぼ確実に治療の必要な顕性甲状腺中毒症が発症することを見出した。また甲状腺機能低下症の発症予測については、原発性萎縮性甲状腺機能低下症合併母体において、TB I I 300 Unit/ml, T S A b₉₀ 活性300以上であれば、ほぼ確実に発症することを見出した。

本研究は新生児甲状腺機能異常症の発症予測を可能にした、臨床的にも極めて重要な研究であり、学位に値すると評価できる。