

（様式4）

学位論文の内容の要旨

山田 早耶香 印

（学位論文のタイトル）

Seasonal Variation in Thyroid Function in Over 7,000 Healthy Subjects in an Iodine-sufficient Area and Literature Review

（ヨウ素充足地域における7,000人以上の健常者を対象とした甲状腺機能の季節変動と文献的考察）

（学位論文の要旨）

1) 研究の背景と目的

甲状腺機能は主に視床下部-下垂体-甲状腺系によって制御され、血清TSH値はわずかな甲状腺ホルモン値の変動にも鋭敏な反応を示す。また個々のセットポイントの相違により甲状腺機能の個体間の変動幅は大きい、個人内での変動幅は小さいとされている。このセットポイントへ影響を及ぼす因子の1つとして、季節変動が予想される。各国で甲状腺機能の季節変動について検討がなされてきたが、未だ一定した見解が得られていない。また日本においては甲状腺疾患を有する患者を対象とした研究が報告されているが、健常人を対象とした報告はない。そこで本研究では、人間ドックを受診した甲状腺機能正常群を対象とし、甲状腺機能の季節変動について検討した。

2) 研究方法

対象は2020年4月から2021年3月までに日高病院人間ドックを受診し、甲状腺機能を測定した7,256例とした。除外基準は、1) 顕性甲状腺中毒症・機能低下症、2) 甲状腺疾患の既往、3) 肝硬変・腎不全患者、4) 甲状腺ホルモンや抗甲状腺薬、ステロイド、インスリンといった甲状腺機能に影響を及ぼす薬剤内服中の場合とし、最終的には6,343例（男性3,667例、女性2,676例）を対象とした。採血は10時間以上絶食後の午前8～9時の間に行い、測定キットはTSH:Architect TSH（基準値:0.35～4.94mIU/L）、FT4:FT4・Abbott（基準値:0.70-1.48ng/dL）、FT3:FT3・Abbott（基準値:1.71-3.71pg/mL）を使用して甲状腺機能を測定した。統計解析にはJMPを使用し、各月毎の中央値の比較にはDunn's multiple comparison test, 年間平均と各月の比較には順位変換平均分析(ANOMTR)を実施した。

3) 結果

血清TSH値の年間中央値は1.34mIU/mLで、最高値は1月の1.61mIU/mL ($p < 0.01$)、最低値は5月の1.16mIU/mL ($p < 0.01$)であった。順位変換平均分析では、1・2・3月に有意に高値を示し、5・6・8月に有意に低値を示した。

血清FT3値の年間中央値は3.13pg/mLで、最高値は7月の3.39pg/mL ($p < 0.01$)、最低値は1月の2.97pg/mL ($p < 0.01$)であった。順位変換平均分析では、4～8月に有意に高値、9～12・1月に有意に低値を示した。

血清FT4値の年間中央値は1.02ng/dLで、最高値は2・3・10・11月の1.04ng/dL ($p < 0.01$)、最低値は1

2月の0.99pg/mL ($p < 0.01$)と年間を通して変動幅は小さかった。一方、順位変換平均分析では2・3・10・11月に有意に高値、1・4・5・12月に有意に低値と2相性の変化を示した。

本研究対象者のうち、潜在性甲状腺中毒症・潜在性甲状腺機能低下症と診断された人数を算出したところ、月毎の分布に有意差を認め、潜在性甲状腺機能異常症の診断の際には季節変動が影響していることが明らかとなった。

4) 考察

本研究では、ヨウ素充足地域である日本において7,000人以上の健常者を対象に、甲状腺機能の季節変動について検討した。

これまでも世界中から甲状腺機能の季節変動について報告がされている。過去20年間の文献検索では、TSH値は冬期に上昇し夏期に低下したとする報告がほとんどであり、本研究も同様の結果を示した。一方で、甲状腺ホルモンに関しては、夏期あるいは冬期に高値といった季節変動を示したもののから、年間を通して変動を認めなかったものまで各国・各地域で様々な結果であった。本研究ではFT3値は夏期に高値・冬期に低値と季節変動を示し、FT4値においては中央値の変動は乏しいもののANOMTRでは2相性の変化を示した。これらの結果の相違は、各国・地域のヨウ素摂取量や生活様式、人種、採血時間や使用キット、気温差・日照時間といった気候の違いが関与していると推測された。

甲状腺機能の季節変動のメカニズムに関して様々な考察がされており、睡眠リズムや体組成、血中レプチン、気圧や湿度・酸素濃度との関連を認めたとの報告がある。また幼児期・青年期といったライフステージ・年齢別に甲状腺機能を検討した報告では、ステージ毎に季節変動パターンが異なっていたことから、発育段階に応じた性分化や体重変化等の因子が季節変動へ影響していることが示唆された。動物実験も多数行われており、実験動物として飼育されているラットでのT4季節性変化や寒冷暴露への反応性、渡り鳥で隆起葉から分泌されるTSHと性周期との関連性、シカにおけるT4の2相性変化が報告されている。これら様々な検討がなされているが、未だ明らかな分子メカニズムについては不明であり、今後さらなる研究が必要と考えられる。

5) 結論

ヨウ素充足地域である日本において、血清TSH値は冬期に高値、夏期に低値と季節変動を示し、一方で血清FT3値は夏期に高値を示した。したがって、甲状腺機能の正確な評価のためには、季節変動も考慮する必要がある。