

論文の内容の要旨

1 申請者

防衛医科大学校 藤田 直也

2 論文題目

バセドウ病と破壊性甲状腺炎を濾胞破壊の面から鑑別するマーカーとしてのジヨードチロシン (DIT) の有用性

3 論文の内容の要旨 (博士 ; 2,000 字程度)

(1) 背景と目的

甲状腺ホルモン過剰症は老若男女を問わずに起こり、主な特徴は代謝亢進症状で、早期の適切な治療が必要な疾患である。その原因として最も多いのは自己免疫機序によるホルモン過剰産生、すなわちバセドウ病だが、甲状腺濾胞の破壊によって貯蔵ホルモンが漏れ出る破壊性甲状腺炎もある。これら二つの疾患は治療法が大きく異なるため、早急かつ正確に鑑別診断を行うことが重要である。しかし、従来鑑別法では濾胞破壊を直接的に評価できない上に、分別能にも限界があり、それゆえに初期の治療中に診断がつかないケースが少なくなかった。そこで我々は、ホルモンの代謝過程で生じる中間産物であるヨード化チロシン (ジヨードチロシン (DIT) とモノヨードチロシン (MIT)) という物質に着目し、最新の測定法を用いて詳しく調べることにした。本研究では、破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別におけるヨード化チロシンの有用性を検証するため、破壊性甲状腺炎とバセドウ病の症例を対象に、液体クロマトグラフタンデム質量分析法 (LC-MS/MS) を用いた臨床研究を実施した。

(2) 対象と方法

2019年11月から2021年8月の間に防衛医科大学校病院総合臨床部を受診し、DIT、MITを除く検査所見および詳細な経過観察に基づいて後方視的に確定診断された破壊性甲状腺炎 (n=13) とバセドウ病 (n=22) の患者を本研究に登録した。さらに、甲状腺機能異常を疑う症状・検査所見を呈するも甲状腺ホルモン値が正常範囲にあったケースを対照群 (n=54) として登録した。初療時に患者の血清を採取し、LC-MS/MSを用いて、血中DIT、MIT濃度を測定した。そしてROC曲線分析により、破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別におけるDIT、MITの感度と特異度を決定した。また、一部の破壊性甲状腺炎とバセドウ病の患者についてDIT、MITの時間的変化を追跡した。研究の計画にあたり、防衛医科大学校医学研究倫理委員会の承認を得た (承認番号 : 4321) 。

(3) 結果

破壊性甲状腺炎群、バセドウ病群、対照群のそれぞれについて、DIT と

MIT の中央値（四分位範囲）を求めた結果、DIT はそれぞれ 1058.8（683.3–1301.0）、117.1（61.5–170.0）、30.0（30.0–96.0）pg/mL、MIT はそれぞれ 144.0（125.8–233.3）、75.8（30.0–130.6）、30.0（30.0–90.3）pg/mL で、DIT と MIT は破壊性甲状腺炎において有意に高かった（ $p<0.001$ ）。

ROC 曲線分析による検討では、DIT と MIT の曲線下面積（95%信頼区間）はそれぞれ 0.993（0.975–1.000）、0.830（0.695–0.966）であった。破壊性甲状腺炎とバセドウ病の鑑別に最適な DIT と MIT のカットオフ値は、それぞれ 359.9pg/mL（感度 100.0%、特異度 95.5%、 $p<0.001$ ）、119.4pg/mL（感度 84.6%、特異度 77.3%、 $p=0.001$ ）であり、DIT は MIT に比べて高い分別能を示した。

破壊性甲状腺炎で DIT、MIT の時間的変化を追跡した症例では、FT4 の低下とともに DIT、MIT も低下する傾向が見られた。さらに、破壊性甲状腺炎発症前に DIT、MIT を測定していた症例では、DIT、MIT の上昇が FT4 の上昇に先行していた。一方、バセドウ病では、初療時を含めて観察経過期間中に DIT のカットオフ値（359.9pg/mL）を超えた症例はなかった。

（4）考察

本研究により、甲状腺ホルモン合成過程の中間代謝産物であるヨード化チロシン（特に DIT）が甲状腺の濾胞破壊（破壊性甲状腺炎の主要な特徴）と強く相関していることが示唆された。またヨード化チロシンは、バセドウ病と破壊性甲状腺炎とを初療時に鑑別する能力が高いこと、さらにヨード化チロシンは、破壊性甲状腺炎を発症早期から検知できることも示された。

DIT を指標にした鑑別法は従来鑑別法と比べて疾患鑑別能が高く、放射線被曝がないため、臨床での有用性が高い。

本研究の限界については以下の通りである：①単一施設での予備研究、②人種、地域、基礎疾患などの交絡因子を除外していない。③LC-MS/MS 法は大量の検体を処理するには向かない。

（5）結論

血中 DIT は、濾胞破壊の指標として、高い分別能（感度 100%、特異度 95.5%）を以て、破壊性甲状腺炎とバセドウ病とを識別できた。血中 DIT はまた、濾胞破壊の存在を初期から収束期に至るまで、経時的に示すバイオマーカーとしても期待できることが分かった。

4 キーワード（5 個程度）

バイオマーカー、ジヨードチロシン、ヨード化チロシン、液体クロマトグラフタリウム質量分析法、破壊性甲状腺炎