



TITLE:

Antenatal corticosteroids for threatened labour facilitate thyroid maturation among preterm neonates( Abstract\_要旨 )

AUTHOR(S):

Hanaoka, Shintaro

---

CITATION:

Hanaoka, Shintaro. Antenatal corticosteroids for threatened labour facilitate thyroid maturation among preterm neonates. 京都大学, 2021, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2021-09-24

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13439>

RIGHT:

京都大学	博士 ( 医学 )	氏 名	花 岡 信 太 朗
論文題目	Antenatal corticosteroids for threatened labour facilitate thyroid maturation among preterm neonates (切迫早産母体への出生前ステロイド投与は早産児の甲状腺機能を成熟させる)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p><b>【背景】</b>胎児・新生児において甲状腺ホルモンは神経発達に重要である。早産児は甲状腺機能が成熟する前に出生するため、出生後も高TSH血症を呈するなど甲状腺機能異常を呈することが多く、その発達への影響が懸念されている。胎児期における甲状腺ホルモン分泌の上昇は妊娠後期に急速に進行するが、これはコルチゾール分泌が急速に増大する時期に合致しており、甲状腺機能の発達にはコルチゾールが関与している可能性がある。すなわち、妊娠後期のコルチゾール分泌上昇の前に出生してしまうことが、早産児の甲状腺機能成熟の遅れと関連していると推測される。一方、早産児の治療成績は年々進歩しているが、出生前ステロイド(以下、ANS)がその一因と考えられる。ANSは、新生児呼吸窮迫症候群の軽減、動脈管開存症・脳室内出血・脳室周囲白質軟化症の発症率低下といった効果が知られているものの、甲状腺機能成熟に関与しているか否かに関しては十分に検討されていない。そこで本研究では、ANSが早産児の甲状腺機能成熟に関与しているかについて検討を行った。</p> <p><b>【対象】</b>2008年4月から2019年3月に在胎32週未満で出生し、京都大学医学部附属病院NICUに入院した極低出生体重児224例のうち、ANS投与と児の甲状腺機能の関連を明確にするために、母体側として母体に甲状腺疾患がある児・出生前にANS以外のステロイド投与が行われた児・ANS投与から1週間以降で分娩となった児、児側として染色体異常児・敗血症を有する児・出生後にステロイド投与が行われた児を除外し、99例を検討対象児とした。</p> <p><b>【方法】</b>生後約2週時に、甲状腺機能の測定に加え、thyrotropin releasing hormone (TRH) 負荷試験を行い、その後1-2週間隔で修正40週まで甲状腺機能を測定した。TRH負荷試験は、2008年から2010年、2015年から2017年の対象児に実施し、既報に則りTRH投与30分後のTSH値(TSH30)が35mU/Lを超える症例を過剰反応(甲状腺機能障害あり)と判定した。対象児を、ANSが2回投与され、投与から24時間以上7日以内に出生したComplete群49例、ANS非投与・1回投与、ANS2回投与から24時間以内に出生したIncomplete群50例の2群に分類し、比較検討を行った。</p> <p><b>【結果】</b>2群間の背景では、在胎週数・出生体重、重症度を示すApgar scoreやカテコラミン使用などに有意な差はなく、手術歴のみComplete群が有意に少なかった。手術のほとんどは動脈管結紮術であり、これは既報と一致した。甲状腺機能については、生後2週時におけるFT4値、TSH値は2群で有意差はないものの、高TSH血症(TSH&gt;15mU/L)の発症頻度はComplete群で有意に低かった。TRH負荷試験では、Complete群で過剰反応症例が少ない傾向にあり、TSH30はComplete群で有意に低かった。高TSH血症の発症リスク解析のため、多変量解析を行ったところ、CompleteANS投与が高TSH血症発症頻度を有意に低下させる因子であった。</p> <p><b>【結論】</b>本研究により、ANSが早産児の甲状腺機能障害を減らすことが明らかとなった。これは、胎児期の臓器成熟に関わるコルチゾールの効果と同様に、母体を通した児へのステロイド投与が児の甲状腺機能を成熟させることを示唆している。ANSと甲状腺機能の関連を、TRH負荷試験などを用いてより客観的に甲状腺機能を評価した点で重要な知見である。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

早産児は甲状腺機能低下症のハイリスクで、神経発達への影響が懸念される。胎児期においてコルチゾールは臓器成熟に重要とされる。そのため、早産が予想される母体には出生前ステロイド(Antenatal steroid: 以下ANS)投与が行われる。ANSの呼吸・循環に与える効果は確立しているが、甲状腺など内分泌臓器の成熟効果には一定の見解がない。

ANSの効果は、ANS投与完了から24時間以上、7日以内に出生した児に有意に認められると報告されているため、本研究では、「同期間内に出生したANS投与Complete群49例」と「ANS未完了あるいは完了後24時間以内に出生したIncomplete群50例」の2群について、TRH負荷試験を含め甲状腺機能を比較検討した。Complete群はIncomplete群と比して、高TSH血症の発症率が低く、TRH負荷試験でも過剰反応が少なく、甲状腺機能低下症が少なかった。ANSから出生までのintervalよりANSの臓器成熟効果を明確にし、TRH負荷試験を用いて甲状腺機能を評価した報告はこれまでになく、ヒトにおいてANSが児の甲状腺機能成熟を促すことを示した重要な知見である。

以上の研究は、ANSの早産児甲状腺機能成熟効果を明らかにし、周産期管理の向上に寄与するところが多い。

したがって、本論文は博士(医学)の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、令和3年8月27日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。