

## 博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	小林 玲
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 832 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Thyroid Function of Asphyxiated Newborns who Received Hypothermia Therapy (低体温療法を施行した新生児仮死児の甲状腺機能)
論文審査委員	主査 教授 高桑 好一 副査 教授 齋藤 昭彦 副査 教授 曾根 博仁

### 博士論文の要旨

#### 【背景】

中等度以上の低酸素性虚血性脳症 (hypoxic-ischemic encephalopathy、以下 HIE) を合併した新生児仮死児は、死亡もしくは重度の神経学的後遺症をきたす可能性が高い。重度の低酸素血症は脳だけでなく、全身の重要臓器にも影響を与える。中等度以上の HIE を伴った新生児仮死児では、生後 18 時間から 24 時間の甲状腺機能は、正常新生児よりも低下していたとの報告がある。ただ生後 24 時間以降の甲状腺機能の推移に関してはまだよく分かっていない。また甲状腺機能と神経学的予後との関係も明らかになっていない。

今回申請者らは、低体温療法を施行した重症新生児仮死児の甲状腺機能の推移と児の短期予後との関係を明らかにするために検討を行った。

#### 【対象と方法】

2010 年 10 月から 2013 年 3 月に当院 NICU に入院した新生児のうち、中等度以上の HIE を伴い、低体温療法を施行した新生児仮死児 12 例を対象とした。甲状腺機能の評価のため入院時、生後 24、72、96 時間、退院時に血清 TSH 値、fT3 値、fT4 値を測定した。このうち生後 24、72 時間の血液検体は低体温療法中に採取した。血清 TSH 値、fT3 値、fT4 値は電気化学発光免疫測定法で測定した。

対象 12 例を退院時の頭部 MRI 検査での異常所見の有無により 2 群に分類した。頭部 MRI 検査で多嚢胞性脳軟化、大脳基底核壊死などの異常所見を認めた 6 例を MRI 異常群、認めなかった 6 例を MRI 正常群とした。両群間の周産期背景、甲状腺機能を比較して検討した。なお本研究は当院倫理委員会の承認を得て、患児の両親に書面による説明を行い同意を得た。

当院 NICU における低体温療法は、1) 在胎 36 週以上かつ出生体重 2,000g 以上、2) 生後 10 分の Apgar Score 5 点以下かつ出生後の蘇生に人工換気を要する、3) 中等度以上の HIE、4) 臍帯血 pH 7.0 未満もしくは児の血清 Lactate 値 70mg/dl 以上、5) 生後 6 時間以内に低体温療法が可能の 5 項目全てを満たしたときに施行した。低体温療法は開放型保育器で行い、冷却装置はマックエイト社 (横浜市、日本) の Medicoool MC-2100 を使用した。選択的頭部冷却法で行い、直腸温を 34.0 度まで冷却し、72 時間継続した。冷却中は人工呼吸器管理、禁乳、ドパミンとドブタミン持続投与、ミダゾラム持続投与を行った。復温は 0.4 度/時間の速度で 36.5 度まで行った。

両群間の名義変数の比較には Fisher の正確確率検定、連続変数の比較には Wilcoxon 順位和検定を行った。P 値 < 0.05 を有意差ありと判定した。解析には SAS institute (Cary, NC, USA) の JMP Pro version 10 for Windows を使用した。

## 【結果】

MRI 異常群で Sarnat 分類の 3 度に該当する重症 HIE が有意に多かったが ( $p=0.014$ )、その他の周産期因子に有意差はなかった。母体が甲状腺疾患を合併していた症例は認めなかった。

血清 TSH 値は生後 24 時間で正常下限まで低下し、生後 72、96 時間、退院時には概ね正常であった。しかし、退院時に遅発性の TSH 上昇を認めた児が 1 例存在し ( $51.17 \mu\text{IU/ml}$ )、甲状腺ホルモン剤の内服を行った。血清 fT3 値、fT4 値はともに生後 24、72、96 時間は低値で推移し、退院時には概ね改善していた。

甲状腺機能を両群間で比較した。血清 TSH 値は両群間で有意な差は認めなかった。しかし、MRI 異常群では生後 96 時間の血清 fT3 値、生後 72、96 時間の血清 fT4 値が MRI 正常群に比べ有意に低かった ( $p=0.023$ ,  $p=0.026$ ,  $p=0.010$ )。

## 【考察】

低体温療法を施行した新生児仮死児は、生後 24~96 時間に一過性の甲状腺機能低下をきたしていた。その病態としては Nonthyroidal illness syndrome が推測される。退院時には児の甲状腺機能は概ね回復していたが、遅発性の高度 TSH 上昇を認めた症例が 1 例存在した。低体温療法が必要な重症新生児仮死児では少なくとも退院前に 1 度、甲状腺機能を確認する必要がある。

両群間の甲状腺機能の比較では、MRI 異常群では生後 96 時間の血清 fT3 値、生後 72、96 時間の血清 fT4 値が MRI 正常群に比べ有意に低かった。特に生後 96 時間の血清 fT4 値の相関は強く、低体温療法を施行した新生児仮死児において生後 96 時間の血清 fT4 低値は、脳障害を予知できる可能性がある。

### 審査結果の要旨

【背景】 新生児仮死児における甲状腺機能の経時的推移及び神経学的予後との関係を調査した。

【方法】 中等度以上の低酸素性虚血性脳症を伴い、低体温療法を施行した新生児仮死児 12 例を対象とした。血清甲状腺刺激ホルモン (TSH)、遊離トリヨードサイロニン (fT3)、遊離サイロキシン (fT4) を入院時、生後 24、72、96 時間、退院時の計 5 回測定した。また対象 12 例を退院時の頭部 MRI 検査での異常所見の有無により、脳障害群 6 例、正常群 6 例の 2 群に分類した。そして、両群間の甲状腺機能を比較した。

【結果】 血清 TSH は生後 24 時間に正常下限まで低下したが、その後は正常範囲内で推移した。しかし、退院時に遅発性の TSH 上昇を認めた児が存在した。血清 fT3 と fT4 はともに生後 24、72、96 時間は低値で推移したが、退院時には改善した。また血清 TSH は両群間で有意差は認めなかったが、生後 96 時間の血清 fT3、生後 72、96 時間の血清 fT4 は脳障害群で有意に低かった。

【考察・結論】 低体温療法を施行した新生児仮死児では、生後 24~96 時間に一過性の中枢性甲状腺機能低下症をきたした。退院時に遅発性の TSH 上昇を認めた症例があり、退院前に甲状腺機能を確認する必要がある。また生後 72~96 時間の甲状腺機能測定は、児の脳障害を予測する上で有用であると考えられた。

新生児仮死児における甲状腺機能とその神経学的予後との関係を見たというところに新規性があり、学位論文としての価値を認める。