

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 金子 孝之
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 678 号
学位授与の日付 平成 28 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 極低出生体重児の尿中副腎ホルモン分析と関連因子。
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 後藤 眞

博士論文の要旨

背景と目的

低出生体重児は成長後に虚血性心疾患や糖尿病, 高血圧, 慢性腎疾患などのメタボリック症候群を発症しやすい。Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) という考え方が注目されており, 胎児期や新生児期の栄養状態など周産期環境の影響によるプログラミングが, 将来のメタボリック症候群発症に影響すると考えられている。近年本邦では低出生体重児の割合が増加しており, 低出生体重児の成長後のメタボリック症候群の発症機序を明らかにし, その発症を予防することは重要な課題である。

低出生体重児は腎尿細管機能や副腎機能の未熟性, Na 摂取不足などにより, 新生児期にナトリウム (Na) 欠乏に陥り易い。Na は循環血液量や浸透圧, 血圧の恒常性維持に不可欠であり, Na バランスの調整や循環血液量, 血圧の維持には副腎ホルモンが中心的な役割を果たしている。申請者は, 低出生体重児の腎尿細管機能や副腎機能の未熟性に加えて, 新生児期 Na 欠乏による副腎機能への負担が, 成長後の高血圧などメタボリック症候群の発症に影響すると考えている。

本研究は, 低出生体重児の新生児期の副腎機能を評価し, 周産期背景や新生児期 Na 欠乏などと副腎機能との関連を検討することを目的とした。

方法

2010 年 11 月から 2013 年 3 月まで新潟大学医歯学総合病院総合周産期母子医療センターNICU に入院した極低出生体重児 (very low birth weight ; VLBW, 出生体重<1500g) を対象とした。生後 2 週間, 1 カ月時に血漿 Na 濃度, 血漿クレアチニン濃度, 尿中 Na 濃度 (UNa), 尿中 Cre 濃度 (UCre) を測定した。液体クロマトグラフィータンデムマス法 (LC-MS/MS) を用いて 1 カ月時の尿中副腎ホルモン (dehydroepiandrosterone ; DHEA, アルドステロン, コルチゾール, コルチゾン) 濃度 (urinary adrenal hormone concentration ; UAHC) を測定し, 周産期背景や Na バランスとの関連を検討した。

結果

対象は VLBW35 名 (女児 57.1%) で在胎期間 29.97 ± 3.14 週 (平均±標準偏差), 出生体重 1094[888-1306]g

(中央値[四分位])であった。1カ月時のUAHCは尿中DHEA/Cre 3.13[1.19 - 7.47] $\mu\text{g/gCre}$, 尿中アルドステロン/Cre 7.72[3.72 - 11.73] $\mu\text{g/gCre}$, 尿中コルチゾール/Cre 8.80[5.03 - 17.32] $\mu\text{g/gCre}$, 尿中コルチゾン/Cre 366.88[207.32 - 471.52] $\mu\text{g/gCre}$ であった。1カ月時のUNa/Creと全てのUAHCに正の相関を認め、出生体重と尿中DHEA/Cre ($r=-0.344$, $p=0.043$), 尿中アルドステロン/Cre ($r=-0.443$, $p=0.008$)に負の相関を認めた。

考察と結論

LC-MS/MSを用いたVLBWの生後1カ月時の尿中副腎ホルモン(DHEA, アルドステロン, コルチゾール, コルチゾン)濃度について報告した。LC-MS/MSは少量の尿検体で測定が可能で、さらに微量のホルモン濃度も検出可能であり、新生児の副腎機能評価の指標として有用と考えられた。

また、VLBWの生後1カ月時のUAHCと尿中Na排泄とに正の相関を認めた。特に生後1カ月時のUNa/Creと尿中コルチゾール/Cre, 尿中アルドステロン/Creに正の相関を認めており、アルドステロン抵抗性のために尿中Na排泄が多くNa欠乏に陥り易い児では、鉱質コルチコイド作用を持つこれらのホルモン産生が亢進していると考えられた。つまり新生児期にNaを排泄しやすくNa欠乏に陥り易いVLBWでは、副腎機能に負担がかかっていることが示唆された。

さらに、VLBWの生後1カ月時の尿中DHEAやアルドステロン濃度と出生体重とに負の相関を認めた。この結果から出生体重が小さいVLBWでは、副腎機能への負担が強いことが示唆された。これまでに出生体重が小児期や成人後の血中コルチゾールやアルドステロン濃度, 血圧と負の相関を認めると報告されており、周産期環境によるプログラミングが成長後の副腎機能, 血圧上昇に影響すると考えられている。本研究でも出生体重が新生児期の副腎機能に影響を与えており、将来の高血圧などメタボリック症候群の発症に影響している可能性が示唆された。

以上の結果より、本研究では新生児期にNa欠乏に陥り易いVLBWでは副腎機能に負担がかかっており、特に出生体重が小さい児でその負担が強いことが示唆された。

審査結果の要旨

低出生体重児は成長後に高血圧を発症し易い。一方で、低出生体重児は新生児期にナトリウム(Na)欠乏に陥り易い。Naは循環血液量の恒常性維持に働き、その調整には副腎ホルモンが重要な役割を果たす。申請者は、低出生体重児の新生児期Na欠乏が副腎機能へ負担を掛け、将来の血圧上昇に影響すると考え、低出生体重児の新生児期の副腎機能を評価し、Na欠乏との関連を検討することを目的とした。2010年11月から2013年3月まで新潟大学医歯学総合病院NICUに入院した極低出生体重児35名を対象とし、生後2週間、1カ月時に血漿および尿中Na、クレアチニン(Cre)濃度を測定した。液体クロマトグラフィータンデムマス法を用いて1カ月時の尿中副腎ホルモン(dehydroepiandrosterone、アルドステロン、コルチゾール、コルチゾン)濃度を測定し、周産期背景やNaバランスとの関連を検討した。結果として、1カ月時尿中Na/Creと尿中コルチゾール/Cre($r=0.652$, $p=0.000$)、尿中アルドステロン/Cre($r=0.340$, $p=0.046$)に正の相関を認め、出生体重と尿中アルドステロン/Cre($r=-0.443$, $p=0.008$)に負の相関を認めた。

以上、本研究により、新生児期にNa欠乏に陥り易い極低出生体重児では、Na再吸収に関わる副腎ホルモンの上昇を認め、副腎機能に負担がかかっていることを明らかとした。また、出生体重が小さいほどその負担が強く、周産期環境による副腎機能への負担が、将来の血圧上昇に影響する可能性を指摘した。これらの点に本研究の学位論文としての価値を認めた。