
 原 著

極低出生体重児の尿中副腎ホルモン分析と関連因子

金子孝之

新潟大学大学院医歯学総合研究科

内部環境医学講座小児科学分野

(指導：齋藤昭彦教授)

The Urinary Adrenal Hormone Analysis and Associated Factors in Very Low Birth Weight Infants

Takayuki KANEKO

Department of Pediatrics, Niigata University Graduate School of

Medical and Dental Sciences

(Director: Prof. Akihiko SARROI)

要 旨

【緒言】低出生体重児は周産期環境などの影響により、成長後に高血圧を発症し易い。一方で、低出生体重児は腎尿細管機能や副腎機能の未熟性により、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、その調整には副腎ホルモンが中心的な役割を果たしている。我々は、低出生体重児の新生児期 Na 欠乏による副腎機能への負担が、将来の血圧上昇に繋がると考えており、本研究では新生児期の副腎機能を評価し、関連因子について検討した。

【対象と方法】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 < 1,500g) を対象とした。生後2週間、1ヵ月時に血漿 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ヵ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 1,094[888 - 1,306]g (中央値[四分位]) であった。1ヵ月時の UAHC は尿中 DHEA/Cre 3.13[1.19 - 7.47] μg/gCre、尿中アルドステロン/Cre 7.72[3.72 - 11.73] μg/gCre、尿中コルチゾ

Reprint requests to: Takayuki KANEKO
Department of Pediatrics, Niigata University
Graduate School of Medical and Dental Sciences,
1 - 757 Asahimachi - dori, Chuo - ku,
Niigata 951 - 8510, Japan.

別刷請求先：〒951 - 8510 新潟市中央区旭町通 1 - 757
新潟大学大学院医歯学総合研究科
内部環境医学講座小児科学分野

金子孝之

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ヵ月時の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。

【結論】LC-MS/MSを用いたVLBWの生後1ヵ月時のUAHCを報告した。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。

キーワード：尿中副腎ホルモン分析, 液体クロマトグラフィータンデムマス法, 新生児期ナトリウム欠乏, 尿中ナトリウム排泄, 低出生体重児

緒 言

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¹⁾²⁾。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によるプログラミングが, 将来のメタボリック症候群の発症に影響すると考えられている³⁾。近年本邦では低出生体重児の割合が増加しており⁴⁾, 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。

低出生体重児は新生児期にナトリウム (Na) 欠乏に陥り易い。細胞外液の主な陽イオンであるNaは循環血液量や浸透圧, 血圧などの恒常性維持に不可欠であり, Na欠乏は循環不全など重篤な病態の原因となる。さらに, 新生児期Na欠乏は成長や発達など児の長期予後に影響を与えることが報告されている⁵⁾⁶⁾。一方で, 副腎ホルモンはNaバランスの調整や循環血液量, 血圧の維持で中心的な役割を果たしており, 腎尿細管機能や副腎機能の未熟性, Na摂取不足が新生児期Na欠乏の要因とされている⁷⁾⁸⁾。

我々は, 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, その仮説を検証するために低出生体重児の副

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。

材料と方法

対 象

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<1,500g) 61名を対象とした。高度な先天奇形や染色体異常を有する児, 入院中に死亡した児, 本研究に対し両親の承諾が得られなかった児, 十分な検体採取が不可能であった児は対象から除外した。さらに生後1ヵ月時の尿検体採取時に副腎ホルモン分泌に影響するハイドロコルチゾン (HDC) やスピロノラクトンを投与されていた児は, 薬剤の影響を考慮して分析から除外した。

なお, 本研究は新潟大学医学部倫理委員会の承認を得ており (承認番号1565), 対象となった児の両親には研究について説明し, 書面により参加の承諾を得た。

方 法

対象の周産期背景として性別, 在胎期間, 出生体重, 合併症 (新生児呼吸窮迫症候群, 動脈管開存症, 慢性肺疾患) の有無, 新生児期の治療 (ス

テロイド療法, 利尿薬投与, インドメサシン投与)の有無について診療録を用いて後方視的に検索した。また母体背景として妊娠高血圧など母体合併症の有無, 胎児の肺成熟を促す目的で行った母体へのステロイド投与の有無などについて母親の診療録を用いて後方視的に検索した。

通常の診療において適宜血中 Na 濃度を測定し, 低 Na 血症 (血中 Na 濃度 < 130mEq/L) を予防するために適宜塩化ナトリウムを補充した。生後 1 ヶ月時の体重当たりの Na 補充量を計算した。生後 2 週間, 1 ヶ月に血漿 Na 濃度, 血漿クレアチニン濃度, 尿中 Na 濃度 (UNa), 尿中クレアチニン濃度 (UCre) をそれぞれ測定した。尿検体はプラスチックバッグを用いて随時尿を採取した。血漿検体は TBA™-2000FR[®] (TOSHIBA), 尿検体は TBA™-120FR[®] (TOSHIBA) をそれぞれ使用して, 血漿 Na 濃度や尿中 Na 濃度はイオン選択電極法により, 血漿 Cre 濃度や尿中 Cre 濃度は Cre キット (KAINOS LABORATORIES, Inc.) を用いて酵素法によりそれぞれ測定した。また 1 ヶ月時の尿検体の一部は採取後に -30 度で凍結保存し, 液体クロマトグラフィータンデムマス法 (Liquid chromatography-tandem mass spectrometry; LC-MS/MS)⁹⁾ を用いて dehydroepiandrosterone (DHEA), アルドステロン, コルチゾ

ール, コルチゾン濃度をそれぞれ測定した。尿中副腎ホルモン濃度 (urinary adrenal hormone concentration; UAHC) は UCre で除した値で評価した。

統計解析

全てのデータは統計解析ソフト Dr. SPSS II for windows[®] (SPSS11.0.1J, SPSS Inc.) を用いて解析した。正規性の検定には Shapiro-Wilk 検定を用いた。周産期合併症や治療の有無についての 2 群間での UAHC の比較には Mann-Whitney 検定を用いた。また在胎期間や出生体重, 1 ヶ月時の体重当たりの Na 補充量, 1 ヶ月時血漿 Na 濃度, UNa/Cre などの連続変数と UAHC との相関関係の検討には Spearman 順位相関係数を用いた。P value < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

結 果

対 象

対象 61 名のうち除外規定を満たした 20 名, および 1 ヶ月時投与薬剤の影響から 6 名を除外し, 最終的に 35 名の VLBW で検討した (図 1)。対象は女兒が 57.1% で, 在胎期間 29.97 ± 3.14 週 (平

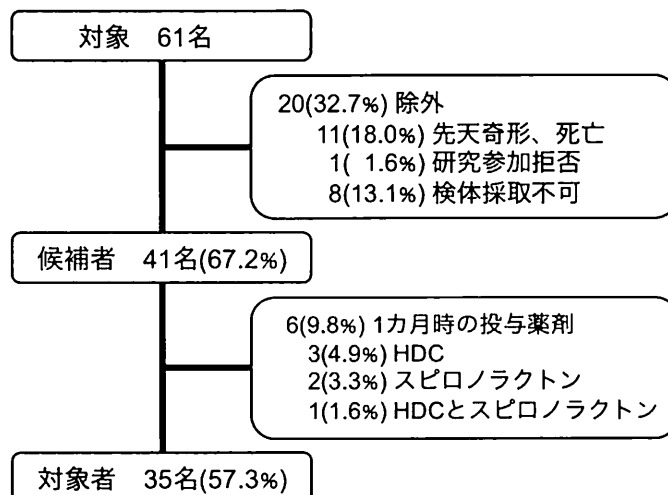


図 1 対象と除外理由

表1 周産期背景

在胎期間, 週	29.97 ± 3.14	数値は平均±標準偏差, 実数(%), 中央値[四分位] SGA; 不当軽量児 RDS; 呼吸窮迫症候群 PDA; 動脈管開存症 CLD; 慢性肺疾患 HDC; 新生児期ハイドロコルチゾン投与 UNa/Cre; 尿中ナトリウムクレアチニン比 FENa; ナトリウム分画排泄率
出生体重, g	1094[888 - 1306]	
性別(女児/男児)	20/15	
帝王切開	32(91.4%)	
妊娠高血圧	11(31.4%)	
母体ステロイド投与	21(60.0%)	
SGA	15(42.8%)	
RDS	17(48.5%)	
PDA	8(22.8%)	
CLD	12(34.2%)	
HDC	7(20.0%)	
フルチカゾン吸入療法	9(25.7%)	
フロセミド投与	5(14.2%)	
血漿Na濃度(1ヵ月), mEq/L	136.21 ± 2.27	
Na補充量(1ヵ月), mEq/kg/日	0.98[0.00 - 3.15]	
UNa/Cre(2週間), mEq/mg	0.12[0.07 - 0.29]	
UNa/Cre(1ヵ月), mEq/mg	0.15[0.07 - 0.32]	
FENa(2週間)	0.36[0.18 - 1.10]	
FENa(1ヵ月)	0.37[0.16 - 0.75]	

均±標準偏差), 出生体重 1,094[888 - 1,306]g (中央値[四分位])であった。胎児の肺成熟を促す目的で分娩前の母体 21 例 (60%) にステロイド投与が行われていた。新生児期に血圧低下や呼吸状態の悪化を認めた 7 例 (20%) で HDC が投与されていた。慢性肺疾患 (CLD) の予防目的で 9 例 (25.7%) にフルチカゾン吸入療法が行われており、乏尿や呼吸状態の悪化に対し 5 例 (14.2%) にフロセミドが投与されていた (表 1)。

尿中副腎ホルモン濃度

1 ヶ月時の UAHC はそれぞれ, 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。正規性の検定では, 全ての UAHC が正規分布に従わなかった。

UAHC と周産期背景の関連

母体ステロイド投与の有無など周産期背景や CLD など合併症の有無, HDC やフロセミド投与など治療の有無による 2 群間で UAHC をそれぞれ比較した。CLD を合併した群では合併しなかった群に比べて尿中コルチゾール/Cre が高値であり ($p = 0.040$), フルチカゾン吸入療法を行った群で行わなかった群に比べて尿中 DHEA/Cre が高値であった ($p = 0.042$)。一方で, 他の UAHC では 2 群間の比較で一定の傾向を認めなかった (表 2)。

UAHC と関連する児の要因

1 ヶ月時の体重当たりの Na 補充量と尿中コルチゾール/Cre で正の相関 ($r = 0.451$, $p = 0.007$) を認めたが, 他の UAHC とは相関を認めなかった。1 ヶ月時の UNa/Cre と全ての UAHC との間で正の相関を認めた (表 3, 図 2)。また, 出生体

表2 尿中副腎ホルモン濃度と周産期背景の関連

	n	尿中DHEA/Cre		尿中アルドステロン/Cre		尿中コルチゾール/Cre		尿中コルチゾン/Cre	
		中央値	p	中央値	p	中央値	p	中央値	p
女兒	20	4.37	0.309	5.51	0.414	11.00	0.571	371.85	0.973
帝王切開	32	3.15	0.517	7.81	0.596	8.65	0.517	359.25	0.768
妊娠高血圧	11	4.39	0.763	7.72	0.570	6.50	0.631	322.40	0.414
母体ステロイド投与	21	3.13	0.281	7.91	0.490	8.90	0.920	420.30	0.840
SGA	15	3.13	0.790	7.91	0.414	8.90	0.423	442.30	0.134
RDS	17	2.41	0.961	5.14	0.741	6.90	0.322	308.30	0.080
PDA	8	6.24	0.157	3.77	0.596	9.45	0.753	343.65	0.366
CLD	12	6.57	0.085	10.46	0.237	16.05	0.040*	393.60	0.945
HDC	7	6.54	0.155	9.98	0.117	14.00	0.773	288.50	0.284
フルチカソン吸入療法	9	8.67	0.042*	9.38	0.521	14.50	0.093	366.90	0.521
フロセミド投与	5	8.67	0.258	3.99	0.604	14.50	0.346	351.60	0.777

n;対象数 * p<0.05

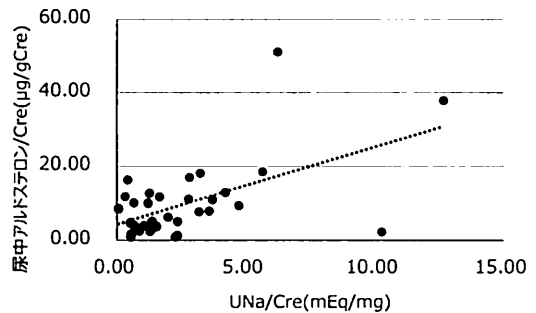
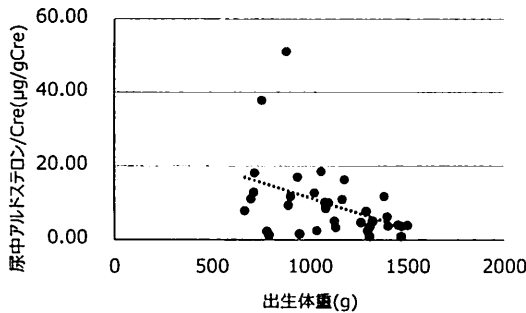
尿中アルドステロン/Creと出生体重とに負の相関を認めた ($r=-0.443$, $p=0.008$)尿中アルドステロン/CreとUNa/Creとに正の相関を認めた ($r=0.340$, $p=0.046$)

図2 尿中アルドステロン/Creと出生体重, UNa/Creとの相関

表3 尿中副腎ホルモン濃度と関連する児の要因

	n	尿中DHEA/Cre		尿中アルドステロン/Cre		尿中コルチゾール/Cre		尿中コルチゾン/Cre	
		r	p	r	p	r	p	r	p
在胎期間	35	-0.219	0.207	-0.169	0.333	-0.126	0.470	0.171	0.325
出生体重	35	-0.344	0.043*	-0.443	0.008**	-0.297	0.083	-0.103	0.557
血漿Na濃度 (1カ月)	33	-0.106	0.375	-0.271	0.127	-0.242	0.175	-0.009	0.962
Na補充量 (1カ月)	35	0.331	0.052	0.298	0.082	0.451	0.007**	0.113	0.517
UNa/Cre (2週間)	34	0.410	0.016*	0.340	0.049*	0.370	0.031*	0.076	0.671
UNa/Cre (1カ月)	35	0.506	0.002**	0.340	0.046*	0.652	0.000**	0.417	0.013*
FENa (2週間)	26	0.398	0.044*	0.304	0.131	0.330	0.100	-0.054	0.792
FENa (1カ月)	33	0.504	0.003**	0.311	0.078	0.578	0.000**	0.287	0.105

n;対象数 r;相関係数 * p<0.05 ** p<0.01

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 (図2). 一方で在胎期間や1ヵ月時の血漿 Na 濃度と各 UAHC では相関関係を認めなかった (表3).

考 察

本研究では3つの重要な発見があった. 第一に, 本研究は LC-MS/MS を用いた VLBW の生後1ヵ月時の UAHC (DHEA, アルドステロン, コルチゾール, コルチゾン) に関する初めての報告である. 第二に VLBW では生後1ヵ月時の UAHC と尿中 Na 排泄とに正の相関を認めており, 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. 最後に VLBW の生後1ヵ月時の尿中 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ており, 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.

副腎機能評価としては, 一般に血中副腎ホルモン濃度の測定や負荷試験などが行われる. 比較的多くの採血量を必要とするこれらの方法は, 採血による貧血や採血侵襲の問題などがあり, 低出生体重児の副腎機能評価としては技術的かつ倫理的に困難である. そのため低出生体重児の副腎機能評価として児への侵襲がより少ない UAHC 測定が用いられており¹⁰⁾, 長期間の副腎ホルモン分泌を反映するなどその有用性が報告されている¹¹⁾. 一般に UAHC の測定には酵素免疫測定法が用いられているが, 胎児副腎や他のホルモンとの交差反応などの影響が指摘されている¹²⁾. 近年ガスクロマトグラフィー質量分析法 (GC/MS) などの測定法の進歩により, 少量の検体で交差反応の影響を受けずに UAHC が正確に測定できるようになった. GC/MS を用いた尿ステロイドプロファイルでは, 日本人の正期産児についての基準値が報告されている¹³⁾. LC-MS/MS は最も信頼性が高いステロイド測定方法の一つとして臨床応用されているが¹²⁾¹⁴⁾, 本邦での小児の UAHC に

関する報告は少なく¹⁵⁾, 日本人新生児の基準値は確立していない. 本研究では LC-MS/MS を用いて UAHC を測定し, VLBW の副腎機能評価の指標とした. VLBW では出生直後は全身状態が不安定であり, 母体に投与されたステロイドが児の副腎機能へ及ぼす影響も考慮しなければならない. そのため本研究では比較的状态の安定した1ヵ月時の随時尿を用いた. 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.

低出生体重児は新生児期に Na 欠乏に陥り易く, その原因として, 腎尿細管機能や副腎機能の未熟性, Na 摂取不足などが指摘されている⁷⁾⁸⁾. 新生児期の Na バランスと UAHC の関連について検討を行った結果, 1ヵ月時の血漿 Na 濃度と UAHC とには関連を認めなかったが, 体重当たりの Na 補充量と尿コルチゾール/Cre とに正の相関を認めた. また鉍質コルチコイド作用を持つアルドステロンやコルチゾールと UNa/Cre とに正の相関を認めた. アルドステロンは遠位尿細管での Na 再吸収に中心的な役割を果たす鉍質コルチコイドである. 腎尿細管機能が未熟な新生児では成人と比較してアルドステロン産生が亢進していることが報告されており, その原因として尿細管でのアルドステロン受容体の発現低下や Na 再吸収に関わる $\text{Na}^+ - \text{K}^+ \text{ATPase}$ の活性低下が指摘されている^{16) - 18)}. つまり新生児期には十分なアルドステロンが産生されているにも関わらず, 尿細管での Na 再吸収が不十分となるアルドステロン抵抗性が存在しており, 結果的に Na 欠乏に陥り易いと考えられている. 本研究では 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, 鉍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可能性が示唆された. さらに尿 DHEA/Cre や尿コルチゾン/Cre も UNa/Cre と正の相関を認めており, Na 欠乏に陥り易い児では副腎ホルモン分泌全般が亢進している可能性が示唆された.

新生児の副腎機能には在胎期間や出生体重など児の未熟性、周産期合併症や薬剤投与の有無など様々な要因が影響を与えると報告されている¹⁰⁾¹¹⁾¹⁸⁾。しかし報告数が少なく、UAHCの測定時期や測定方法が一定ではないため、いずれの要因が副腎機能に影響するのかは議論の余地が残るところである。本研究では、周産期背景および合併症や治療の有無による2群間でのUAHCの比較で、UAHCに影響する要因については一定の傾向を認めなかった。一方で、VLBWの出生体重と1ヵ月時の尿中DHEA/Cre、尿中アルドステロン/Creとに負の相関を認めており、出生体重が小さい児で新生児期から副腎機能が亢進している可能性が示唆された。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¹⁹⁾²⁰⁾、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。

本研究にはいくつかの制限が存在する。単一施設での観察研究のため対象数が少なく、UAHCの基準値を規定するほどの結果は得られなかった。ただしこれまでにLC-MS/MSによるVLBWのUAHCのまとまった報告は少なく、今後の参考となり得る結果と考えられる。また検体採取の問題から成熟児の値との比較や同一対象での継時的変化の検討が出来なかった。さらに1ヵ月時に十分な検体を採取できなかった児や副腎ホルモン分泌に影響する薬剤(HDC, スピロノラクトン)を1ヵ月時に投与されていた児は対象から除外した。それらの対象はより重症度の高い児であった可能性が高く、重症度の高い児を検討から除外したことが結果に何らかの影響を与えた可能性がある。今後の課題としては、成熟児と低出生体重児のUAHCの比較や継時的変化の検討、薬物投与の影響の検討、成長後の副腎機能評価や高血圧への影響など更なる検討の積み重ねが必要である。

結 論

LC-MS/MSを用いたVLBWの生後1ヵ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。VLBWの1ヵ月時の尿中副腎ホルモン濃度は、尿中Na濃度と正の相関を認めた。さらにVLBWの出生体重と1ヵ月時の尿中DHEA, アルドステロン濃度に負の相関を認めた。以上のことから、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。

謝 辞

稿を終えるにあたり、対象の選別や検体の採取に協力頂いた、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の医師並びに看護スタッフに感謝の意を表す。

また、本研究の遂行および論文作成に際し、一方ならぬご指導を賜った東京女子医科大学母子総合医療センター楠田 聡教授に深く感謝の意を表す。

最後に本研究の遂行および論文作成に際し、ご指導ご鞭撻をいただいた本学齋藤昭彦教授に心より感謝の意を表す。

参 考 文 献

- 1) Gluckman PD and Hanson MA: Living with the past: evolution, development and patterns of disease. *Science* 305: 1733 - 1736, 2004.
- 2) Barker DJ, Gluckman PD, Godfrey KM, Harding JE, Owens JA and Robinson JS: Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 341: 938 - 941, 1993.
- 3) de Boo HA and Harding JE: The developmental origins of adult disease (Baker) hypothesis. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 46: 4 - 14, 2006.
- 4) 厚生労働省：平成22年度「出生に関する統計」の概況。人口動態統計特殊報告2 出生動向の多面的分析 (5) 出生時の体重 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/tokusyuu/syussyo06/index.html>)

- 5) Haycock GB: The influence of sodium on growth in infancy. *Pediatr Nephrol* 7: 871 - 875, 1993.
- 6) Dahhan AJ, Jannoun L and Haycock GB: Effect of salt supplementation of newborn premature infants on neurodevelopmental outcome at 10 - 13 years of age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 86: F120 - 123, 2002.
- 7) Modi N: Hyponatraemia in the newborn. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 78: F81 - F84, 1998.
- 8) Herin P and Zetterstrom R: Sodium, potassium and chloride needs in low - birth - weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 405: 43 - 48, 1994
- 9) Yamashita K, Okuyaa M, Nakagawa R, Honma S, Satoh F, Morioto R, Ito S, Takahashi M and Numazawa M: Development of sensitive derivatization method for aldosterone in liquid chromatography - electrospray ionization tandem mass spectrometry of corticosteroids. *J Chromatogr A* 1200: 114 - 121, 2008.
- 10) Costa S, Cota F, Romagnoli C, Latella C, Maggio L, Tesfagabir MG and Gallini F: Early urinary aldosterone excretion in very low birth weight infants. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 13: 254 - 258, 2012.
- 11) Martinerie L, Pussard E, Foix - L' Hélias L, Petit F, Cosson C, Boileau P and Lombés M: Physiological partial aldosterone resistance in human newborns. *Pediatr Res* 66: 323 - 328, 2009.
- 12) Rauh M: Steroid measurement with LC - MS/MS in pediatric endocrinology. *Molecular and cellular endocrinology* 301: 272 - 281, 2009.
- 13) Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, Takahashi T and Matsuo N: Reference values for urinary steroids in Japanese newborn infants: gas chromatography/mass spectrometry in selected ion monitoring. *Endocrine Journal* 50: 783 - 792, 2003.
- 14) Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, Longo N and Pasquali M: Use of steroid profiling by UPLC - MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: the Utah experience. *Pediatr Res* 66: 230 - 235, 2009.
- 15) Wada K, Nakamura K, Masue T, Sahashi Y, Ando K and Nagata C: Soy intake and urinary sex hormone levels in preschool Japanese children. *Am J Epidemiol* 173: 998 - 1003, 2011.
- 16) Martinerie L, Viengcharoun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, Prevot S, Boileau P, Meduri G and Lombés M: Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. *Endocrinology* 150: 4414 - 4424, 2009.
- 17) Sulyok E, Németh M, Tényi I, Csaba I, Györy E, Ertl T and Varga F: Postnatal development of renin - angiotensin - aldosterone system, RAAS, in relation to electrolyte balance in premature infants. *Pediatr Res* 13: 817 - 820, 1979.
- 18) Aperia A, Broberger O and Zetterström R: Sodium excretion in relation to sodium intake and aldosterone excretion in newborn pre - term and full - term infants. *Acta Paediatr Scand* 6: 813 - 817, 1979.
- 19) Martinez - Aguayo A, Aglony M, Bancalari R, Avalos C, Bolte L, Garcia H, Loureiro C, Carvajal C, Campino C, Inostroza A and Fardella C: Birth weight is inversely associated with blood pressure and serum aldosterone and cortisol levels in children. *Clin Endocrinol* 76: 713 - 718, 2012.
- 20) Reynolds RM, Walker BR, Phillips DI, Dennison EM, Fraser R, Mackenzie SM, Davies E and Connell JM: Programming of hypertension: associations of plasma aldosterone in adult men and women with birthweight, cortisol, and blood pressure. *Hypertension* 53: 932 - 936, 2009.

(平成27年11月18日受付)