

京都大学	博士（医学）	氏 名	松 倉 崇
論文題目	Diagnostic Value of Salivary Cortisol in the CRH Stimulation Test in Premature Infants (早産児の CRH 負荷試験において唾液コルチゾールは有用である)		
(論文内容の要旨)			
【背景】			
近年の新生児医療の進歩により超早産児の救命率は向上しているが、慢性肺疾患や糖質コルチコイド依存性低血圧など糖質コルチコイド投与を必要とする重症合併症も増加している。例えば、近年行われた本邦の全国調査では、極低出生体重児の約 4%が主に生後 2～4 週に相対的副腎不全に起因すると考えられる循環不全を来したと報告されている。これらの報告から考えると、超早産児の視床下部-下垂体-副腎-系が成熟には、生後数週間以上を要すると考えられ、それまでは超早産児の副腎皮質機能は発展途上であると予想される。 ところが、これまでの報告では、超早産児でも①生後 2 週には CRH 負荷試験に対して十分な反応を示し、視床下部-下垂体-副腎-系は生後早期に成熟する、②たとえ出生前母体ステロイド投与により視床下部-下垂体-副腎-系が一過性に抑制されても、生後 2 週までには回復している、とされてきた。これらの報告に基づけば、超早産児の糖質コルチコイド依存性低血圧など副腎皮質ホルモンに依存する病態は生後早期にしか起こらないはずであり、超早産児の相対的副腎不全が生後 2～4 週に高率で生じることが説明できない。この病態を解明するためには、超早産児の視床下部-下垂体-副腎-系の再評価することが重要だが、CRH 負荷試験など内分泌系血液検査項目を頻回に採取することは、児への負担が大きく倫理的にも困難である。 一方、成人や小児では、唾液コルチゾールが血清コルチゾールと良好に相関し、視床下部-下垂体-副腎-系の評価に有用であることが報告されている。しかし、超早産児では十分な確認はされておらず、その有用性を検討する必要がある。			
【方法】			
2009 年 7 月から 2011 年 2 月に京都大学医学部附属病院 NICU に入院した在胎 29 週未満の早産児を対象として、生後 2 週と出産予定日頃(修正 37～41 週)に CRH 負荷試験を行った。負荷試験はヒト CRH(1 μ g/kg)を経静脈投与し、投与前と投与 30 分後(ピーク時)に予め留置した動脈ラインから採血を行い、血清コルチゾールを測定した。また、採血と同時に唾液を採取し、唾液中コルチゾールも測定した。その測定値を用いて、①血清コルチゾールと唾液コルチゾールの相関、②生後 2 週と出産予定日頃の CRH 負荷試験に対する反応性の差異、を比較検討した。研究にあたっては、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を受け、文書による同意を得た。			
【結果】			
23 人の早産児で計 39 回の CRH 負荷試験を行い、23 回(19 人)において血清コルチゾールと唾液コルチゾールを比較検討することができた。血清コルチゾールと唾液コルチゾールは非常に良好な正の相関($r=0.78, p<0.001$)を認め、投与 30 分後(ピーク)値($r=0.68, p=0.001$)や上昇幅($r=0.81, p<0.001$)も同様に良好な相関			

を認めた。また、生後 2 週の血清コルチゾールの投与 30 分後(ピーク)値は出産予定日と比べて有意に低かった。唾液コルチゾールでも同様の傾向を認めた。 【結論】 在胎 29 週未満の早産児においても、成人同様に唾液コルチゾールは視床下部-下垂体-副腎-系の評価に有用な指標であることが示された。また、これまでの報告に反して、早産児では生後 2 週の CRH 負荷試験に対する反応が不十分であり、超早産児では、生後 2 週間以降においても副腎不全に陥るリスクが高いことが明らかとなった。今後、頻回の採血が困難な超早産児においても、唾液コルチゾールを用いた CRH 負荷試験を行うことによって、視床下部-下垂体-副腎-系の成熟過程の解明への道が開けるものと考えられる。	
（論文審査の結果の要旨） 超早産児では生後 2 週には CRH 負荷試験に対して十分な反応を示し、視床下部-下垂体-副腎-系は生後早期に成熟すると報告されてきたが、糖質コルチコイド投与を必要とする相対的副腎不全が生後 2～4 週に高率で生じる現状と矛盾する。 申請者はこの病態解明には超早産児の視床下部-下垂体-副腎-系の再評価が必要と考えたが、内分泌負荷試験時の採血量は児に非常に大きな負担となるため、CRH 負荷試験の再評価と共に唾液コルチゾールの有用性を検討した。 在胎 29 週未満の早産児 23 人を対象に生後 2 週と出産予定日頃に CRH 負荷試験を行い、血清コルチゾールと唾液コルチゾールの変化と両者の相関を検討した。 血清コルチゾールと唾液コルチゾールは非常に良好な正の相関を認めた。また、生後 2 週の血清コルチゾールの投与 30 分後(ピーク)値は出産予定日と比べて有意に低く、唾液コルチゾールでも同様の傾向を認めた。 これまでの報告に反して、早産児では生後 2 週の CRH 負荷試験に対する反応が不十分であり、生後 2 週間以降においても相対的副腎不全に陥るリスクが高いことが明らかとなった。また、採血量が大きな負担となり検査が困難であった早産児においても、唾液コルチゾールを代用することにより視床下部-下垂体-副腎-系の評価が可能であることが示された。	
以上の研究は超早産児の視床下部－下垂体－副腎－系の解明に貢献し、新生児医療の発展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、平成 2 4 年 3 月 3 0 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。	