

## 小児科領域における研究と治療の進歩

## (3) 新生児内分泌疾患—早産児の晩期循環不全について—

東京女子医科大学母子総合医療センター新生児部門

ク ス ダ      サ ト シ  
楠 田      聡

(受理 平成22年12月28日)

## Up-to-date Information on Medical Care and Research in Pediatrics

## (3) Late Onset Circulatory Collapse in Preterm Infants: Pathogenesis and Management

Satoshi KUSUDA

Department of Neonatology, Maternal and Perinatal Center, Tokyo Women's Medical University

Due to recent advances in neonatology, the survival rate of preterm infants has improved dramatically. At the same time, unknown morbidities among preterm infants have emerged. One of these conditions is late onset circulatory collapse. This pathophysiological condition can be treated with glucocorticoid supplementation. Thus, the underlying cause of the condition is suspected to be adrenal insufficiency among preterm infants. However, no differences were observed in cortisol concentrations between infants with and without the disorder. We finally found increased levels of precursors to cortisol which indicated that the disorder is a relative adrenal insufficiency rather than absolute decrease of cortisol concentration. The ability to produce cortisol in preterm infants is limited like fetuses. This same background explains why preterm infants develop relative adrenal insufficiency. Preterm infants are still fetuses in their organ functions and this is an important point to consider when pursuing research on preterm infants. Since a relatively high incidence of abnormal neurological outcomes is observed among infants with the disorder, early diagnosis and treatment is beneficial. After our complete elucidation of the disorder, early intervention is now available, which may contribute to neurological sequelae in preterm infants. Our study will help to improve the long term prognosis of preterm infants.

**Key Words:** preterm infant, adrenal function, cortisol

## はじめに

新生児は、当然のことであるが、出生前は胎児である。胎児期には母体、胎盤と密接に関係してその内分泌機能を調整していた。しかし、出生すると突然この状態が大きく変化する。そのため、新生児の内分泌機能は母体、胎盤、そして新生児自身を考慮しなければ十分に理解できない<sup>1)</sup>。従来はこの分野の研究は決して盛んではなかった。その最大の理由は血中ホルモン濃度を測定するには、新生児にとって多量の検体が必要であったからである。しかし、近年のホルモン測定技術の進歩により、少量の検体で検査が可能となり、新生児内分泌疾患の病態が少しずつ解明されるようになった。そこで、今回は胎

児から新生児に変化する過程で発症する新生児内分泌疾患である、早産児の晩期循環不全について解説する。

## 1. 早産児の予後

従来は救命が不可能であった早産児であっても、近年は救命可能となった。在胎28週以上であれば、救命率は90%を超える<sup>2)</sup>。また、たとえ在胎24週未満であっても、50%以上が救命されるようになった。そのため、従来は決して遭遇することのなかった病態を、近年の早産児の救命率の向上に伴い、経験するようになった。その病態の一つが早産児の晩期循環不全である。

## 2. 晩期循環不全とは何か？

早産児,特に在胎 28 週未満の超早産児の出生直後はまだ呼吸,循環動態が安定せず,集中治療管理が必要な状況である.そのため通常は気管挿管して人工呼吸管理を行い,中心静脈ルートからの血漿製剤やカテコラミン投与による循環の補助を行っている.したがって,循環動態は不安定ではあるが,様々な循環サポートにより維持されている.このような重症の早産児であっても,生後 2 週頃には呼吸および循環動態は安定し,人工換気や血漿製剤,カテコラミンによる循環補助は不要となる.そのためこの頃には,人工呼吸器からは離脱し輸液も終了し,経腸栄養だけで管理可能となることが多い.しかし,一部の早産児では,このように一旦全身状態が安定した後,すなわち生後 2~4 週頃に突然尿量の減少,低 Na 血症,高 K 血症,肺水腫,低血圧を認めることがある.症状はまさに副腎皮質機能低下症で,事実グルココルチコイドの投与がこれらの症状に対して著効する<sup>9)</sup>.全く突然発症するので,原因が良く分からず,その症状から晩期循環不全と呼ばれた.以前にはこのような症例が存在しなかったこと,このように突然のショック状態になる病態として敗血症が知られていたことから,当初は敗血症ショックで独立した疾患ではないと言われていた.しかし,全く抗菌薬を投与しなくても,グルココルチコイド投与だけで回復するので,やはり別の病態である.また,以前に存在しなかったのは,単にこれらの早産児の多くが死亡し,晩期循環不全を経験する前に死亡していた可能性が高い.そこで,この晩期循環不全を早産児に特有な内分泌疾患と考え病態解明の研究を行った.

## 3. 内分泌学的検討

グルココルチコイド投与が著効することから,当初は単純な副腎皮質機能低下症と考え,発症児の血中ステロイドホルモン,特にコルチゾール濃度を測定すれば低下しており,容易に病態の解明が可能と考えていた.ただし,早産児の血中には様々なステロイドホルモン中間代謝物が存在しており,免疫アッセイでは交叉反応のために正確に血中濃度を評価できないことが知られていた.そこで,複数のステロイドホルモンを交叉反応の影響なく,同時に測定できるガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリ (GCMS) を用いた.

東京女子医科大学母子総合医療センター NICU に入院した早産児を対象に,発症群 (Patient) 11

Table 1 Background characteristics of subjects

	Patient (n = 11)		Control (n = 11)		p value
Gestation (wk)	26.8 ± 2.4		27.2 ± 2.7		0.815*
Birth Weight (g)	894.9 ± 180.3		985.3 ± 355.1		0.768*
Gender (male/female)	7/4		2/9		0.080**
AFD/LFD	9/2		9/2		1.000**
CS	11		8		0.214**
Apgar score at 1 min	4.9 ± 2.9		3.8 ± 2.1		0.303*
Apgar score at 5 min	6.0 ± 2.1		6.6 ± 2.4		0.365*
Postnatal age at study (d)	13.1 ± 4.1		17.5 ± 3.3		0.817*
Antenatal steroid	4		4		1.000**

Values presented as means ± SD or number of cases.

\*Mann-Whitney U test, \*\*Fisher's exact test.

AFD: appropriate-for-date, LFD: light-for-date, CS: Cesarean section.

例と非発症群 (Control) 11 例でステロイドホルモン濃度の違いを検討した<sup>9)</sup>.なお,研究方法はマッチドコントロール研究で,発症群が出現した場合に,在胎期間をマッチさせた非発症群を選択することとした.検討対象の背景因子を Table 1 に示す.両群に大きな背景因子の差は認めない.次に両群の合併症および治療内容について比較検討を行った (Table 2).同様に両群の合併症の頻度,治療内容について差を認めなかった.

GCMS で測定した両群のステロイドホルモン濃度の比較を Table 3 に示す.10 種類のステロイドホルモン濃度を両群で示すが,明らかな両群間の差は認めなかった.さらに,発症群の副腎皮質機能低下症を予測したが,両群のコルチゾール濃度には全く差を認めなかった.そのため,当初の仮説である,早産児に認める副腎皮質機能低下症が晩期循環不全の原因であるとは証明できなかった.しかし,両群のデータは詳細に検討すると大きな差があることが明らかとなった.すなわち,ステロイドホルモン合成経路の上流と下流に存在する代謝物の濃度に差が存在する.そこで,両群間でステロイドホルモン合成の初期のステップの反応を起こす酵素である 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3β-HSD) の上流のステロイドホルモン濃度を比較した.なお,この酵素は胎児期には機能が低下している.両群の 3β-HSD より上流のホルモン濃度の総和とコルチゾール濃度を比較したのが Figure 1 である.その結果,コルチゾール濃度には両群で差を認めないが,3β-HSD より上流のホルモン濃度の総和は有意に発症群で高かった.この結果の意味するところは,晩期循環不全は絶対的なコルチゾールの不足ではなく

**Table 2** Morbidity and intervention

	Patient (n = 11)	Control (n = 11)	p value
RDS	9	7	0.635**
CLD	8	6	0.659**
PDA	3	5	0.659**
IVH	1	1	1.000**
PVL	0	0	1.000**
ROP (>stage III)	7	2	0.080**
Length of mechanical ventilation (d)	36.0 ± 32.2	20.6 ± 17.3	0.177*
Length of O <sub>2</sub> supplementation (d)	75.4 ± 39.1	65.1 ± 50.2	0.694*

Values presented as means ± SD or number of cases.

\*Mann-Whitney U test, \*\*Fisher's exact test.

RDS: respiratory distress syndrome, CLD: chronic lung disease, PDA: patent ductus arteriosus, IVH: intraventricular hemorrhage, PVL: periventricular leukomalacia, ROP: retinopathy of prematurity.

**Table 3** Comparison of steroid hormone concentrations

	Patient (n = 11)	Control (n = 11)	p value
Cortisol (µg/dL)	6.6 ± 4.5 ( 7.8, 3.1- 11.3)	3.4 ± 2.7 ( 2.5, 1.4- 5.5)	0.082
Cortisone (µg/dL)	6.8 ± 8.1 ( 3.0, 0.7- 10.5)	4.9 ± 6.5 ( 1.9, 1.6- 3.8)	0.974
DHEA (ng/ml)	4.3 ± 7.6 ( 0.9, 0.4- 2.1)	12.6 ± 25.5 ( 2.9, 1.0- 9.6)	0.199
17-OH-pregnenolone (ng/ml)	57.7 ± 113.4 ( 2.8, 1.0- 32.0)	64.2 ± 148.7 ( 4.5, 1.0-44.2)	0.718
Pregnenolone (ng/ml)	12.8 ± 16.5 ( 8.7, 3.1- 14.1)	3.9 ± 5.1 ( 0.8, 0.7- 6.1)	0.045
DHEA-S (ng/ml)	311.5 ± 336.4 (269.7, 76.4-417.6)	60.1 ± 74.4 (40.2, 5.0-75.4)	0.006
17-OH-pregnenolone-S (ng/ml)	176.7 ± 226.0 ( 53.1, 10.9-319.8)	61.9 ± 98.5 (19.4, 0.7-64.8)	0.115
Pregnenolone-S (ng/ml)	158.8 ± 213.7 ( 47.7, 15.7-231.3)	47.8 ± 67.5 (19.3, 1.9-54.0)	0.158
17-OH-progesterone (ng/ml)	4.5 ± 2.7 ( 4.0, 2.9- 5.4)	7.2 ± 5.6 ( 3.7, 3.1-11.7)	0.509
Progesterone (ng/ml)	1.1 ± 1.0 ( 1.1, 1.0- 1.5)	1.3 ± 2.0 ( 0.5, 0.1- 1.7)	0.620

Values presented as means ± SD (median and quartiles).

p values were calculated by Mann-Whitney U test.

DHEA: dehydroepiandrosterone.

て、児に負荷されているストレスに対してどの程度児の副腎皮質が対応可能なのかに依存する相対的副腎皮質機能低下症と判断できることである。

#### 4. 晩期循環不全が相対的副腎皮質機能低下症である根拠

最初に理解すべきことはステロイドホルモンの合成経路である。Figure 2 がコレステロールから各種のステロイドホルモンが合成される経路を、中間代謝産物および酵素を合わせて示したものである。ただし、これは完成した経路である。胎児期には、②の酵素である 3β-HSD の活性が低い。そのため、胎児自身ではコルチゾールを十分に産生できない。胎児が十分にコルチゾールを産生できない理由は、グルココルチコイドは細胞の成熟を促し、発育を抑制するので、成長することが必要な胎児にとってはあまり好ましくないホルモンなのである。そのため、母体血中のコルチゾールは、胎盤にある 11β-hydroxy-

steroid dehydrogenase の type 2 (11β-HSD2) により不活化されて胎児には作用しない。すなわち、胎児はステロイドホルモンへの曝露から守られている。しかし、胎児に対してもストレスは存在するので、ストレスに対するグルココルチコイド作用もある程度必要である。また、胎児の細胞の成熟も当然ある程度必要である。そこで、胎児副腎でもステロイドホルモンは合成されているが、3β-HSD が低いため胎盤から供給される progesterone (プロゲステロン) を基質にして必要なコルチゾールを産生する。Figure 3 が胎児副腎皮質でのコルチゾール産生経路である。胎児のコルチゾール産生は胎盤からのプロゲステロンの供給に依存している。

一方、早産児は本来は胎児であるので、出生後も 3β-HSD の活性は低い。しかも、胎盤からのプロゲステロンの供給は止まっている。そのため、早産児のコルチゾール産生能は極端に低いと言える。そのた

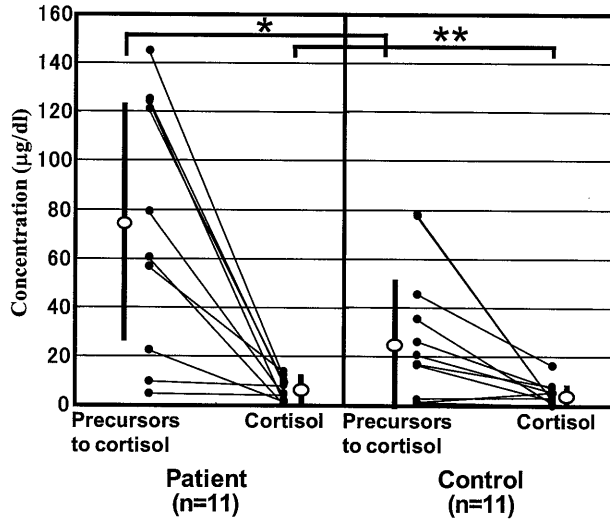


Fig. 1 Comparison of the concentrations of cortisol and total precursors to cortisol between the patient and control groups

Solid circles and lines represent the concentrations of cortisol and precursors to cortisol. Dehydroepiandrosterone, 17-OH-pregnenolone, pregnenolone and their sulfates are included as precursors to cortisol via the enzyme  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase. Open circles with vertical bars represent means  $\pm$  SD.

p values were calculated by Mann-Whitney U test. \*p=0.017, \*\*p=0.082.

め、大きなストレスが存在しない場合には、少量産生されるコルチゾールで十分に対応可能であるが、ストレスの程度が過剰となると、それに見合うコルチゾールの産生が不可能である。そのため、早産児は相対的な副腎皮質機能低下症に陥る。発症群と非発症群でコルチゾール濃度には差を認めなかったが、 $3\beta$ -HSD より上流の中間代謝産物が高値であったのは、早産児にストレスが存在し、そのために早産児が必要なコルチゾールを産生するために副腎皮質を刺激した結果と考えられる。しかし、コルチゾール産生能が限られているため、ストレスに応じて産生ができずに結果的に副腎皮質機能低下症に陥っていたと考えたと説明可能である。すなわち、発症群では非発症群に比べてストレスの度合いが強い。しかし、そのストレスの度合いに応じたコルチゾールの産生ができない相対的な副腎皮質機能低下症と言える。なお、発症時期が比較的全身状態が安定した時期であることに関しては推測の域を出ないが、出生前に胎児副腎に蓄積されたコルチゾールあるいは母体から供給された基質の枯渇が関与している可能性が示唆される。今後の検討が必要である。

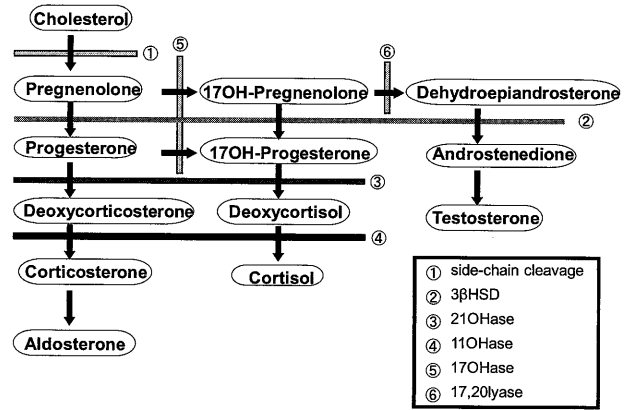


Fig. 2 Synthetic pathways of steroid hormones

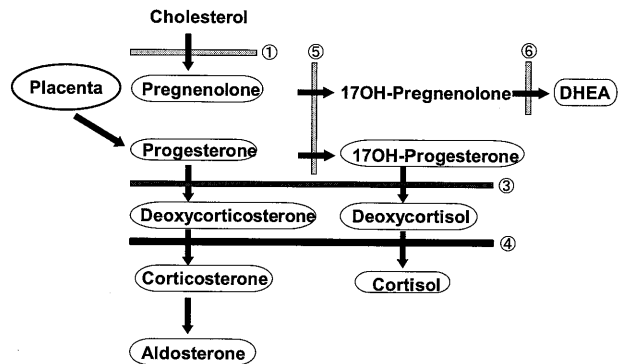


Fig. 3 Synthetic pathways of steroid hormones before birth

DHEA: dehydroepiandrosterone.

### 5. 晩期循環不全の予後

晩期循環不全を発症する児は早産児であるが、早産児のなかで晩期循環不全を認めた児では高率に脳室周囲白質軟化症 (periventricular leukomalacia: PVL)を認めた<sup>9)</sup>。PVLの最大の原因は、早産児の白質の血流支配が境界域、すなわち watershed area であるため、血圧の低下により容易に血流障害を起こすことである。早産児の血圧は出生直後が一番不安定なため、出生時の血流障害が発生してから約2週間後の生後2週頃に梗塞病変後の嚢胞形成を認めることが多い。すなわち超音波画像所見では、出生直後の脳実質の輝度の上昇 (periventricular echogenicity: PVE)と、その後約2週間経過した時期に見られる嚢胞形成 (PVL)である。一方、晩期循環不全を認めた児では、生後1ヵ月以上経過して嚢胞を形成する<sup>9)</sup>。これは、出生後2週間程度経過して発症する晩期循環不全による血圧の低下が白質の血流低下を来し、その後2週間程度経過して初めて梗塞病変が画像上診断可能になっていると推測する。す

**Table 4** Prognosis of infants with late-onset circulatory collapse

Prognosis	LCC (n = 26)	Controls (n = 52)	p value	OR	95%CI
Short-term prognosis					
CLD					
Oxygen at 28 d	26 (100%)	50 (96%)	N.S	0.96	0.91- 1.02
Oxygen at 36 wks	20 ( 77%)	25 (48%)	<0.05	3.60	1.25-10.41
Body weight at 28 d	734 ± 180	807 ± 162	N.S	-	-
Body weight at 36 wks	1,233 ± 379	1,424 ± 285	<0.05	-	-
Days of ventilation, median (range)	31 ( 2-150)	18 ( 2- 89)	<0.05	-	-
Days of oxygen, median (range)	100 ( 40-357)	78 ( 5-290)	<0.05	-	-
Hospital stay, median (range)	153 ( 87-359)	129 (77-291)	<0.01	-	-
PVL					
Perinatal PVL	1 ( 4%)	1 ( 2%)	N.S	1.00	0.12- 8.09
Postnatal PVL	7 ( 27%)	2 ( 4%)	<0.01	9.21	1.76-48.34
ROP					
Stage 1-2	10 ( 38%)	16 (31%)	N.S	1.41	0.53- 3.77
≥Stage 3	16 ( 62%)	36 (69%)	N.S	0.71	0.27- 1.91
Long-term prognosis					
CP	19 ( 73%)	10 (19%)	<0.001	11.40	3.77-34.51

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CLD, chronic lung disease; PVL, periventricular leukomalacia; ROP, retinopathy of prematurity; CP, cerebral palsy

**Table 5** Diagnostic criteria for infants with late-onset circulatory collapse at NICU/TWMU

Deteriorated oxygenation (increased FIO <sub>2</sub> by more than 0.1 or frequent apnea)	
Lung edema with chest X-ray (hazy lung)	
Hyponatremia (less than 130 mEq/L or decreased by more than 5 mEq)	
Oliguria (more than 4 hours with urine volume of less than 1 mL/kg/hr)	
Hypotension (systolic pressure less than 40 mmHg or decreased blood pressure by more than 80 %)	
If more than 2 of the above signs or symptoms are present, 1-2 mg/kg of cortisol is administered intravenously.	

なわち、晩期循環不全を発症する時期は、未だ白質の血流が障害を受け易い時期と一致するため、突然の血圧低下はPVLに繋がると考える。副腎皮質機能低下が直接PVLを発症させるのではなく、晩期循環不全による突然の血圧の低下がPVLの原因である。さらに、PVLを認めた場合には、最終的に脳性麻痺が後遺症として存在した<sup>6)</sup>。晩期循環不全を認めた児の長期予後をTable 4に示す。発症群では非発症群に比べて脳性麻痺の発生リスクが10倍以上となった。すなわち、早産児が晩期循環不全を発症すると、PVLおよび脳性麻痺の危険性が高くなる。なぜなら、PVLは脳血流の低下した結果起こる脳白質の梗塞性病変なので、晩期循環不全による低血圧ショック状態が脳の虚血とその後の神経細胞障害を惹起すると推測される。このことは、晩期循環不全を事前に予防する、あるいは軽症な状態で治療することが、早産児の予後を考えると重要である。早産児を神経学的障害が合併することなく救命すること

が一番重要である。

## 6. 予後改善のための対応

晩期循環不全の原因が相対的な副腎皮質機能低下症なので、発症する児と発症しない児を明確に区別することは決して容易ではない。そのため、晩期循環不全を確実に予防するためには、早産児全員にコルチゾールの予防投与を行う必要が生じる。しかし、グルココルチコイドを全員に投与することは、その副作用等を考慮すると当然不可能である。そこで、晩期循環不全が軽症な状態に対応し、重症化させないことが重要となる。そのためには、晩期循環不全の症状を早期に捉える基準を作成し、その基準に則って治療を始めることが必要である。母子総合医療センターではコルチゾールの投与基準を作成して、この基準に合致した場合には、直ちにコルチゾールの補充療法を実施している<sup>7)</sup>。その結果、ヒストリカルコントロールではあるが、在胎期間32週以下の早産児で晩期循環不全を発症した児で3歳時の脳性

麻痺の頻度を比較したところ、1994～2002年出生児26例中18例に比べ2003～2006年出生児16例中では2例と有意に減少した ( $p < 0.05$ )<sup>9)</sup>。したがって、晩期循環不全による血圧低下の期間を最短にする、あるいは血圧低下の徴候が認められたら直ちに介入するような早期対応が予後改善のためには必須であると言える。Table 5がコルチゾールの投与基準である。酸素化の悪化と胸部X線の水腫様変化は、副腎皮質機能低下によって肺毛細血管の透過性が亢進して起こる肺水腫を早期に捉えるための項目である。一方、低Na血症は副腎皮質機能低下による塩類喪失症状であるが、全身浮腫による単なる希釈の結果の場合もある。尿量減少と血圧低下はショックの手前の症状であり、特に電解質異常や血圧の低下が顕著にならない前に補充を開始することが重要である<sup>9)</sup>。

このような早期対応をすることによってPVLの発生が大きく減少した。その結果、早産児の神経学的予後が改善すると期待される。現在、早期対応を行った早産児の長期予後を検討中である。ただし、一方でステロイドホルモン投与による神経発達障害を懸念する意見もあるが、晩期循環不全に対するステロイドホルモン投与はあくまで生理的な補充量であり、過剰症は生じない。したがって、補充療法である限り神経学的な問題は生じないと言える。

## 7. 今後の課題

晩期循環不全の早期に補充療法を開始すれば、大きな問題なく対応できることが明らかとなった。しかし、本症を発症する児と非発症の児の区別は現時点では不可能である。さらに、現在は臨床症状をもってステロイドホルモン投与の基準としているが、これはすでに病態が起こっていることを意味している。そこで、さらに早期に何らかの指標を用いて発症を捉えることができれば、さらに対応が完全になると考える。そのために、現在は循環の変化を早期に捉えられる指標について超音波検査を用いて研究を行っている。また、一部の症例では、ステロイドホルモンの補充療法のみでは状態が改善せず、薬理量のステロイドホルモン投与を必要とする児が存在する<sup>10)</sup>。これらの児では、すでに末梢血管の拡張が著明に起こっており、なんらかの血管拡張物質の関与があると推測される。その候補としては一酸化窒素(NO)が考えられ、現在この研究も実施している。

## まとめ

胎児の副腎皮質機能を考えることにより早産児の晩期循環不全の病態が明らかとなった。その結果、早期に本症に対応することが可能となり、重度の低血圧の結果生じる脳循環障害を防止することが可能となった。これは本症に起因する早産児の神経学的後遺症の回避に繋げることができる。

このように新生児の内分泌機能は母体や胎盤と関連して機能していた胎児期と大きく関係をもっている。したがって、今後の新生児内分泌機能の研究も、胎児期をいつも考慮に入れて検討する必要がある。新生児医療技術の進歩で小さく生まれた児であっても救命が可能となったが、今後このような児の内分泌機能の解明により、さらなる長期予後の改善にも繋がる。この分野の研究が今後も進むことが期待される。

## 文 献

- 1) 楠田 聡：新生児内分泌機能の出生後の適応過程。周産期医 35：1581-1586, 2005
- 2) Kusuda S, Fujimura M, Sakuma I et al: Morbidity and mortality of infants with very low birth weight in Japan: center variation. Pediatrics 118: e1130-e1138, 2006
- 3) 中西秀彦, 楠田 聡, 松波聡子ほか：超早産児における晩期循環不全と慢性肺疾患との関係。日未熟児新生児会誌 16：43-51, 2004
- 4) Masumoto K, Kusuda S, Aoyagi H et al: Comparison of serum cortisol concentrations in preterm infants with or without late-onset circulatory collapse due to adrenal insufficiency of prematurity. Pediatr Res 63 (6): 686-690, 2008
- 5) 中西秀彦, 松波聡子, 郡山 健ほか：晩期循環不全と出生後発症の脳室周囲白質軟化症 (PVL) との関係。日未熟児新生児会誌 17：57-67, 2005
- 6) Nakanishi H, Yamanaka S, Koriyama T et al: Clinical characterization and long-term prognosis of neurological development in preterm infants with late-onset circulatory collapse. J Perinatol 30: 751-756, 2010
- 7) 増本健一, 楠田 聡, 佐久間泉ほか：母体・胎児・新生児の心肺機能低下時の反応と対応 早産児に生じる晩期循環不全の対応。周産期学シンポ 24：113-116, 2006
- 8) 中西秀彦：晩期循環不全に対するステロイド投与基準をめぐって：長期予後の視点から。日未熟児新生児会誌 22：465, 2010
- 9) 中西秀彦, 楠田 聡：水・電解質異常 最新の話題—早産児晩期循環不全。小児科 50：1561-1569, 2009
- 10) Miwa M, Kusuda S, Ikeda K: International Perspectives: Late-onset Circulatory Collapse in Very Low-birthweight Infants: A Japanese Perspective. NeoReviews 10: e381-e386, 2009