



THE TREND ANALYSIS OF SERUM LEVELS OF PROGESTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE, CORTICOSTERONE, SULFATE, CORTISOL, CORTICOSTERONE, 18-HYDROXYDEOXYCORTICOSTERONE AND ESTRADIOL IN EARLY NEONETES.

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-24 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 遠藤, 彰 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/947

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 94号	学位授与年月日	平成 2年 3月26日
氏名	遠藤 彰		
論文題目	<p>THE TREND ANALYSIS OF SERUM LEVELS OF PROGESTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE SULFATE, CORTISOL, CORTICOSTERONE, 18 - HYDROXYDEOXYCORTICOSTERONE AND ESTRADIOL IN EARLY NEONATES (新生児早期における血清プロゲステロン、デオキシコルチコステロン、デオキシコルチコステロンサルフェート、コルチゾール、コルチコステロン、18-ヒドロキシコルチコステロン、エストラディオールの経時変化に関する研究)</p>		

医学博士 遠藤 彰
論文題目

THE TREND ANALYSIS OF SERUM LEVELS OF PROGESTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE, DEOXYCORTICOSTERONE SULFATE, CORTISOL, CORTICOSTERONE, 18-HYDROXYDEOXYCORTICOSTERONE AND ESTRADIOL IN EARLY NEONATES.

(新生児早期における血清プロゲステロン、デオキシコルチコステロン、デオキシコルチコステロンサルフェート、コルチゾール、コルチコステロン、18-ヒドロキシコルチコステロン、エストラディオールの経時変化に関する研究)

論文の内容の要旨

新生児早期血中には、大量のdeoxycorticosterone (DOC)、deoxycorticosterone sulfate が存在する。これまで、一般的に胎児副腎がそれらの主生産部位と考えられて来た。しかし、近年、副腎外臓器にもC-21ステロイド水酸化能、C-21ステロイド硫酸抱合能が存在し、progesterone(P)よりDOC、DOC sulfateがその場で産生される事が示されて以来、この由来に対する検討が行われて来たが、いまだ確定されていない。本研究は、新生児期早期における血清DOC、DOC sulfate、P、cortisol(F)、corticosterone(B)、18-hydroxydeoxycorticosterone(18OH-DOC)、estradiol(E₂)濃度を測定し、胎児期及び、新生児期早期におけるDOC、DOC sulfateの由来について検討した。

対象は、合併症のない正常妊婦8名より出生した正常新生児8名(男4名、女4名)とした。経時的に生後0、2、4、8、16、24、48、72、144時間に採血し、血清分離後-20℃で保存した。測定方法は、Sep-PaK C₁₈カートリッジにて抽出し、これに酢酸緩衝液を加え更にエーテル抽出することにより、非抱合ステロイド分画、DOC sulfate分画を得た。非抱合ステロイド分画は、逆相高速液体クロマトグラフを用いて、各々のステロイド溶出部分を採取し、radioimmunoassayにより測定した。DOC sulfateの測定は、サルファターゼで酵素的にDOC sulfateをDOCに水解し、このDOCを測定することによりDOC、DOC sulfateのモル比より算出した。

生後直後よりの新生児期早期の上記血清ステロイド濃度は、以下のように変化した。

Pは、0時間値251.1±175.5ng/mlから8時間値21.2±4.8ng/mlと急峻に直線的に減少し、以後は144時間(0.5±0.3ng/ml)まで漸減した。DOCは、0時間値7.2±1.3ng/mlから8時間値1.4±0.2ng/mlと急減した。生後16時間以降は、0.7~1.0ng/mlであった。DOC sulfateは、0時間134.9±37.4ng/mlから16時間74.6±12.7ng/mlまで急減し、以後は、144時間(48.3±12.3ng/ml)まで漸減した。E₂は、0時間(30.0±15.1ng/ml)から8時間にかけて急減し、以降は、正常思春期前値(0.019~0.022ng/ml)であった。これらP、DOC、DOC sulfate、E₂の変化に反し、F、B、18OH-DOCは、生後0時間より8時間にかけてピークを形成する増減がみられた。ステロイド間における相関関係において、DOC、DOC sulfateはともにPと有意な相関関係(r=0.340、r=0.737)があり、またFとも有意な相関関係(r=0.467、r=0.549)があった。18OH-DOCはFとは有意な相関関係(r=0.410)があったが、Pとはなかった。

DOC、DOC sulfateはPと有意な相関関係をもって、減少し、生後直後に増加する副腎性ステロイドのFとは異なった変化をみせた。このことは、臍帯血中の大量のDOC、DOC sulfateは、副腎外産生性が主であることを示している。さらに、B、18OH-DOCはFの変化と一致して変動したことは、DOC、DOC sulfateのみが副腎外でPを基質として産生されていることを示している。DOC、DOC sulfateがFとも有意な相関関係があったことは、生後次第に副腎産生性のものが主体となってきていることを反映していると考えられた。

論文審査の結果の要旨

新生児早期血中には大量のDeoxycorticosterone (DOC) およびDOC sulfate が存在することが知られている。しかし、これらのsteroidが胎児副腎で産生分泌されたものか、あるいは副腎以外の組織でProgesteroneから生成されたものか明らかでない。また、このDOCが新生児早期においてmineralocorticoidとしての生理的役割を果たしているのか、あるいは単に胎盤性のProgesteroneの代謝産物に過ぎないのか結論が得られていない。

申請者は新生児8例について分娩後の血中DOC、DOC sulfate、Cortisol、Corticosterone、18-hydroxy-DOC、Progesterone およびEstradiolを経時的に測定し、これらステロイドの変動を比較することにより、そのoriginについて検索した。その結果次の点が明らかとなった。

- 1) 新生児早期血中DOCおよびDOC sulfateは分娩後2相性に減衰し、その変動は血中Progesteroneと有意に相関する。
- 2) 分娩16時間以後のDOCは成人正常値まで減衰するが、DOC sulfateは尚高値を保ち血中Cortisol値と相関する。
- 3) Corticosterone、18-hydroxy-DOCはCortisolと相関して変動し、生後8時間にpeakを示した。
- 4) Estradiolは生後急激に減少し、8時間後に思春期前値に低下した。

以上より申請者は新生児早期血中DOCおよびDOC sulfateは主として副腎外にてProgesteroneより産生されるが、生後次第に副腎産生性のものとなると結論した。

本論文の発表に対して審査委員から次のような質問がなされた。

- 1) 新生児の経時採血方法
- 2) HPLCによるsteroid hormone分離の有用性
- 3) 測定操作の回収率
- 4) Corticoidsのmetabolic clearance rate
- 5) DOCのmineralocorticoid作用
- 6) DOC-sulfokinaseの局在と特異性
- 7) 出生時におけるDOC過剰の生理的意義
- 8) 出生時におけるAldosteroneの変動

これらの質問に対する申請者の回答は適切であった。

新生児早期の血中steroidを多種類同時に経時的に分析した報告はなく、新生児のDOCおよびそのsulfateのoriginを明らかにした点で独創性があり、今後、新生児早期のステロイド代謝を検索するうえで、示唆に富む研究であると認められた。

以上の結果から、審査委員会は本論文が医学博士の学位を授与するに十分な内容を有するものと全員一致で判定した。

論文審査担当者	主査	教授	吉	見	輝	也			
	副査	教授	市	山		新	副査	教授	川 島 吉 良
	副査	教授	菅	野	剛	史	副査	助教授	田 島 博