



TITLE:

Corticotrophin-releasing hormone stimulation tests for the infants with relative adrenal insufficiency(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Iwanaga, Kougoro

CITATION:

Iwanaga, Kougoro. Corticotrophin-releasing hormone stimulation tests for the infants with relative adrenal insufficiency. 京都大学, 2023, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2023-05-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.r13553>

RIGHT:

京都大学	博士（医学）	氏名	岩永甲午郎
論文題目	Corticotrophin-releasing hormone stimulation tests for the infants with relative adrenal insufficiency (相対的副腎機能不全の児に対するコルチコトロピン放出ホルモン分泌刺激試験)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>新生児医療の発展とともに超低出生体重児の長期生存が可能となり、予後が改善しつつある。超低出生体重児は相対的副腎皮質機能不全 (Relative Adrenal Insufficient : 以下, RAI) に陥りやすいと考えられているが、本病態は臨床現場において生命予後不良因子であることに加え、神経発達予後を左右する重篤な疾患である。また早産児における急性期離脱後循環障害や慢性肺障害は、RAI に起因する病態として理解されつつあるがその背景にある「早産児の視床下部-下垂体-副腎」軸の機能について十分な知見が得られていない。</p> <p>一方で、早産児へのステロイド療法による短期的・長期的有害事象の観点からは、投与ステロイド製剤量を最小限にし、治療効果と潜在的有害事象の適切なバランスをとる必要がある。このような背景からも早産児 RAI を適切に診断することが重要であり、より確実な診断のための評価基準を確立することが必要である。</p> <p>本研究の目的は、RAI 有無による早産児の CRH 刺激試験への反応の違いを明らかにし、「早産児の視床下部-下垂体-副腎」軸機能評価のための指針を明らかにすることである。方法は京都大学医学部附属病院入院の児を対象とする単一施設での観察研究である。2009年6月から2015年12月の期間に、妊娠週齢30週未満で出生した早産児を対象に、生後2週時に CRH 刺激試験を実施した。</p> <p>RAI 診断は早産児晩期循環不全診断ガイドラインをもとに、低血圧 / 乏尿 / 浮腫 / 呼吸困難 / 血清電解質異常などの症状により構成される臨床診断基準を用いた。不同意や除外診断などにより、対象者は《RAI(+群 (n=9))》、《RAI(-群 (n=21))》であった。RAI(-群)の21名のうち4名は CRH 検査後の2週間以内に全身状態の悪化によりステロイド療法導入となったため、最終解析から除外し、最終的に RAI(+群)9名と RAI(-群)17名を分析対象とした。</p> <p>結果は RAI(+群)と(-群)で出生体重 / 呼吸器及び循環器合併症などの背景因子に差は認めなかった。CRH 刺激試験は RAI(+群)と(-群)で①検査日齢 : 13.4 ± 2.9 vs 12.8 ± 2.7, ②血清コルチゾールの基礎値(nmol/L) : 249.8 ± 86.7 vs 218.8 ± 71.5, および③血清コルチゾール頂値(nmol/L) : 341.8 ± 102.6 vs 416.9 ± 97.4 までの3項目に両群間で有意差は認められなかったが、④デルタコルチゾール値(ピーク値とベース値の差) : (nmol/L) 92.0 ± 54.6 vs $198.2 \pm 72.$, および⑤反応比(基礎値と頂値の比) : 1.41 ± 0.30 vs 2.02 ± 0.52 は、ともに RAI(+群)で有意な低下を認めた。</p> <p>本結果をもって、早産児では RAI 診断における CRH 負荷試験ではデルタコルチゾールでは 140nmol/L (診断感度=88.9%, 特異度=70.6%)、ピーク・ベース比では 1.5 倍 (診断感度 77.8%, 特異度 82.4%) がカットオフ値として有用であると示された。本結果における診断感度及び特異度は、成人相対的副腎不全症診断におけるカットオフ値に劣るものではなかった。本研究は早産児 RAI 診断は成人領域における相対的副腎不全診断と同様の枠組みである。すなわち、臨床上重篤な(成人)患者での相対的副腎不全診断ガイドラインでも位置づけられている、診断のためのゴールドスタンダードである負荷試験を、早産児 RAI 診断に応用し、はじめてその有用性を明らかにしたものである。</p> <p>本研究は本学医の倫理委員会承認のもと、実施した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

超早産児に併発しやすい相対的副腎皮質機能不全 (Relative Adrenal Insufficient : RAI) は神経発達予後不良因子となる重篤な疾患であるが、現在までに早産児の「視床下部-下垂体-副腎」軸の機能や病態について、十分な知見は得られていない。本研究の目的は、RAI を発症した児の CRH 刺激試験への反応性を明らかにし、「早産児の視床下部-下垂体-副腎」軸機能評価および治療介入のための指針を明らかにすることである。方法は京都大学医学部附属病院入院の児を対象とする単一施設での観察研究である。2009年6月から2015年12月の期間に、妊娠週齢30週未満で出生した早産児を対象に、生後2週時に CRH 刺激試験を実施した。最終的に RAI(+群)9名と RAI(-群)17名を分析対象とした。CRH 刺激試験結果は RAI(+群)と(-群)でコルチゾール反応量および反応比(基礎値と頂値の比)は、ともに RAI(+群)で有意な低下を認めた。本結果より早産児では RAI 診断における CRH 負荷試験ではデルタコルチゾールでは 140nmol/L (診断感度=88.9%, 特異度=70.6%)、ピーク・ベース比では 1.5 倍 (診断感度 78%, 特異度 82%) がカットオフ値として有用であると示された。以上の成果は、早産児急性期離脱後循環障害における CRH 負荷試験反応の差異を明らかにし、本病態の理解および治療に寄与するものと思われる。

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、令和5年3月8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。

要旨公開可能日： 年 月 日以降