

# AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

小児科 (2000.12) 41巻13号:2248～2256.

【新生児の適応生理】  
内分泌系の適応生理

藤枝憲二

## 内分泌系の適応生理

藤 枝 憲 二\*

## 要 旨

胎児は母体-胎盤系により手厚く庇護されている。しかし、分娩を契機として新生児は低体温、低血糖、低カルシウム血症などに直面し、新たな外界におけるストレス環境に打ち勝ち順応しなければならない。このためには ACTH-コルチゾール系、TSH-甲状腺ホルモン系、カテコラミン分泌を調節する神経内分泌系、また糖代謝やカルシウム代謝に関係したホルモン系が機能的に作動し自律的適応能を確立する必要がある。さらに胎内生活から胎外生活へ移行する際に成長ホルモン-IGF 系、プロラクチン、ゴナドトロピン系のホルモンも大きな変化を示す。

## はじめに

胎児は母体-胎盤系により手厚く庇護されている。しかし、分娩を契機として新生児は低体温、低血糖、低カルシウム血症などに直面し、新たな外界におけるストレス環境に打ち勝ち順応しなければならない。このために ACTH-コルチゾール系、TSH-甲状腺ホルモン系、カテコラミン分泌を調節する神経内分泌系、また糖代謝やカルシウム代謝に関係したホルモン系が機能的に作動し自律的適応能を確立する必要がある。さらに胎内生活から胎外生活へ移行する際に成長ホルモン-IGF 系、プロラクチン、ゴナドトロピン系のホルモンも大きな変化を示す。

ここでは子宮内環境から新たな外界におけるストレス環境に対応するために重要な役割を演じている各ホルモン系の胎児期から新生児期にかけての変動について解説する。

## I. 成長ホルモン-IGF 系

胎児下垂体での成長ホルモン (GH) の合成・分泌はすでに胎生初期に認められる。しかし、成長ホルモン分泌刺激ホルモン (GRH) による支配力はまだ十分ではなく下垂体自体の自律性によって GH が分泌されている。胎生中期になり正中隆起部、視床下部-下垂体門脈系が十分に発達してくるとともに、GRH 分泌が盛んになり GH 分泌を増大させる。さらに胎生後期とくに最後の 10 週において、神経生理機能の発達に伴い抑制機構も発達してくる。この時期に GH 分泌の減少が認められるが、これは GRH 分泌の抑制またはソマトスタチン分泌の増加、あるいは両者の相互作用によると考えられている。GH 分泌の中樞神経による調節機構は、生後数カ月に至って完成する。新生児期には血中 GH

\* Kenji FUJIEDA 旭川医科大学小児科

【連絡先】 ☎ 078-8510 旭川市緑が丘東 2 条 1 丁目 1-1 旭川医科大学小児科

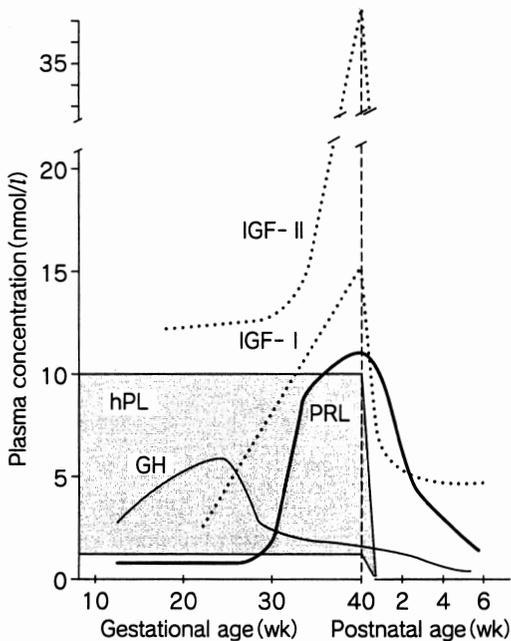


図1 新生児期におけるGH, IGF-I, IGF-IIの変化

(Fisher DA: Endocrinology of fetal development. In: Wilson JD et al (eds), Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed, WB Saunders, p 1279, 1998 より引用)

は高値を示し、糖負荷によりあまり抑制されない、また入眠時のGH分泌増加もみられない。しかし、生後3カ月に至り正常反応を示すようになる<sup>1)-4)</sup>。

臍帯血IGF-I, IGF-II濃度は新生児の体重と正の相関を認め、糖尿病母体から生まれたものでは高値を示す。生後IGF-I値は低く、その後次第に増加し、思春期に達すると成人の範囲を越える。IGF-Iは胎児期の成長に重要であるばかりではなく、新生児期、乳児期の成長発育においてもGHよりもIGF系が重要と考えられている<sup>5)</sup> (図1)。

## II. TSH-甲状腺系

甲状腺ホルモンは体の成長を促進し、とくに

乳児期中枢神経系の発達に必須である。また体温維持に必要であり、とくに胎児の分娩後の外部環境への適応に重要な役割を果たす。胎児での甲状腺ホルモン合成は妊娠12週以前にはみられず、14週以降に起こる。胎児血中TSH濃度は妊娠10~20週では低値で妊娠20~30週で最高値を示す。この血中TSH値の動きに相応して、胎児血中T4とfree T4 (fT4)値は妊娠中期以降に上昇を示すが、血中T3値は妊娠中期までは非常に低く、妊娠末期においてごく軽度の上昇する。他方、胎児血中rT3は逆に妊娠中期から末期に向けて低下する。これはT4からT3への変換があまり十分に行われないうことによる。分娩期に近づいてもT3, rT3ともに健常小児レベルまでには至らず、T3低値、rT3高値の状態にある。このように胎児期にすでに視床下部-下垂体-甲状腺系は成熟し、機能的にも十分成熟するが、末梢での甲状腺ホルモンの代謝は十分出来上がっていない。末梢代謝の確立は大体生後1カ月くらいまでかかる。視床下部-下垂体-甲状腺系はこのころまでに成人と同様に機能する<sup>6)</sup>。

出生直後の甲状腺ホルモンの変動に特徴がみられる<sup>7)-13)</sup>。新生児血中TSH値は出生直後より上昇し、生後1時間で臍帯血中の約6倍に増加しその後減少する。fT4, fT3値は生後3時間と24時間に二峰性のピークを示し、rT3値は生後24~72時間に一峰性のピークを示す(表, 図2)。この出産後の変動は胎児が分娩によって外部環境、とくに寒冷刺激にさらされることによると考えられている。生後1カ月くらいまでに、T3/T4, rT3/T4比はほぼ成人と同じになる。分娩直後のTSHの過剰分泌に引き続き起こる甲状腺ホルモンの分泌亢進は、新生児早期の代謝亢進を誘導する役割をもつと思われる。

未熟児ではT4は成熟児と同様なパターンで生後推移するがその濃度は低く、生後45日後くらいにようやく成熟児と同じレベルになる。

表 未熟児，満期産児の生後1週間目の血清 TSH，fT4，TSH/fT4 比值  
(文献<sup>7)</sup>より引用，筆者改変)

年齢(週数)(範囲)	対象数	TSH 値 (mU/l)	fT4 値 (ng/ml)	TSH/fT4 比
26 (25~27)	12	2.5	1.40	1.8
29 (28~30)	33	2.5	2.00	1.3
32 (31~33)	65	4.2	2.41	1.7
35 (34~36)	64	5.2	2.79	1.9
40 (37~42)	40	6.9	3.72	1.8

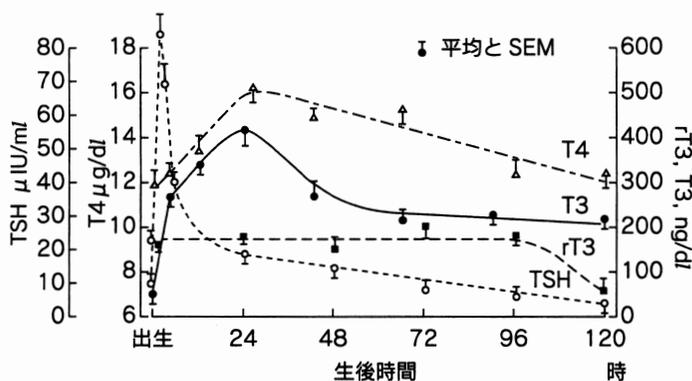


図2 新生児血中の TSH，T4，T3，rT3 の出生後の推移

(Van Wyk JJ, Fisher DA: Thyroid. In: Rudolph AM (ed), Pediatrics, 17th ed, Appleton-Century-Crofts, New York, p 1523, 1982 より引用，筆者改変)

一方，T3 濃度は成熟児と差がない。TSH も成熟児と同様に出生直後に急上昇を認め，その濃度も同程度である。したがって，未熟児の甲状腺は下垂体からの TSH の刺激に対して十分に反応できない状態ではないかと推定されている。

### III. ACTH-副腎系

副腎皮質ホルモンは，肺成熟など生体機能の維持に重要な役割を演じている<sup>14)15)</sup>。胎児期の副腎重量は妊娠末期には成人のそれと比べ体重比にして約 1~20 倍となる。胎児副腎は胎児層と永久層よりなり，その 80% は胎児層で占められる。胎児期には成人と異なった特有なステロイド代謝がみられる。胎児期には，大きな胎児

層を反映して血中からのコレステロールを基質として大量の副腎性アンドロゲンが産生され，一方コルチゾール産生は胎盤から供給されるプレグネノロンを基質として永久層で合成される。このように胎盤と副腎との間に機能連関がみられるが，これらステロイド分泌は胎児下垂体からの ACTH により分泌調節を受けている。胎児副腎の大部分を占める胎児層は分娩を契機に直ちに退縮する。そして生後次第に永久層から成人副腎にみられる球状層，束状層，網状層の皮質 3 層が発生・分化してくる<sup>16)</sup> (図 3)。

正常新生児の臍帯血中 ACTH 濃度は 120 pg/ml 程度に上昇している。コルチゾール値は在胎週数，分娩様式により異なるが平均 100 ng/ml 値をとる。分娩により血漿 ACTH はさらに上昇し，それに伴いコルチゾール値も上昇する。そのピークは生後 12 時間にある。そして

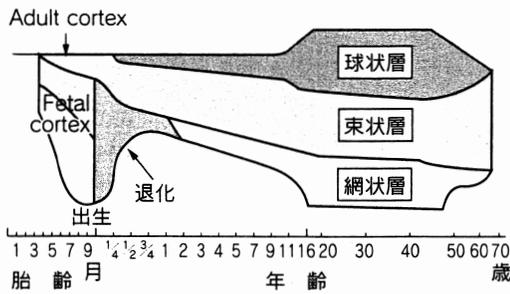


図3 ヒト副腎の胎生期からの发育過程

生後72時間にもとの値に戻る<sup>17)18)</sup>。副腎性アンドロゲンも分娩時増加するが生後1日目で下降する。ACTH刺激でのコルチゾール分泌増加は保たれているが、副腎性アンドロゲンの反応性は日を追って減少する。未熟児においては、正期産児に比べ副腎性アンドロゲンの濃度は高く、また $3\beta$ 水酸化酵素脱水素酵素、 $11\beta$ 水酸化酵素の低下が示唆されている<sup>19)20)</sup>(図4)。

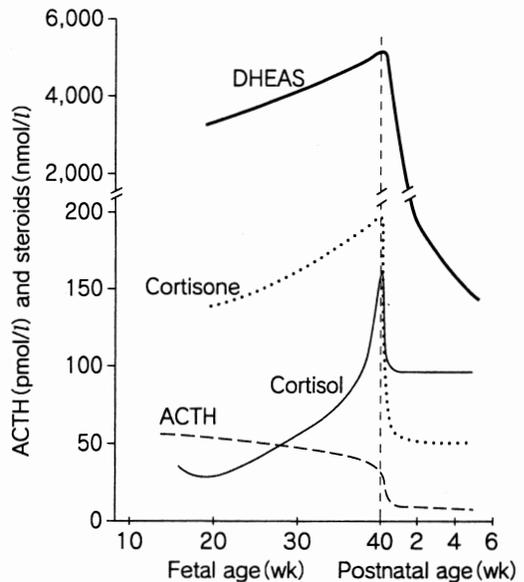


図4 ACTH, cortisol, DHEASの胎児期、新生児期での変動

Fisher DA: Endocrinology of fetal development. In: Wilson JD et al (eds), Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed, WB Saunders, p 1280, 1998より引用)

#### IV. ゴナドトロピン-性腺系

血中LHは胎児期前半には女児で男児に比べ高値でその後低下し、臍帯血、新生児では有意な性差が認められない。生後1~2カ月に男女とも再上昇しピーク値をとる。とくに男児ではほぼ思春期後半に成人のレベルに達し、女児に比べ有意な高値を示す。FSHは胎児期中期には女児で著しい高値を示すが、高いエストロゲン値による負のフィードバック機構により低下し、臍帯血を含む新生児期には性差はなくなり著しい低値を示す。その後生後1カ月前後で男女とも上昇する。生後2~4歳までに著明な性差を認めるようになる<sup>21)22)</sup>。

テストステロンは性器分化にcriticalな時期である胎生11~18週前後には男児では著しく上昇し、女児では上昇を認めない。血清テストステロンはその後低下し臍帯血での性差は小さくなる。女児では出生後低下するのに反し、男

児では出生直後および生後1~3カ月にほぼ胎児期前半および思春期中期と同じレベルの二相性の上昇を認める。一方血清エストラジオールは胎児期に男女とも著しい高値を示す。しかし出生後急激に低下し、そののち乳児期にとくに女児でわずかの上昇がみられるが、思春期年齢まで低値のままである。テストステロンと異なり出生後思春期まで有意な性差や年齢差を認めない<sup>23)24)</sup>(図5)。

#### V. バゾプレッシン系

胎児の体液組成の恒常性は母体にほとんど依存している。新生児期の血漿バゾプレッシンは生直後著しく上昇し、生後9時間には測定感度以下となる。また手術侵襲でも上昇を示し、新生児期には十分なバゾプレッシン分泌能を有し

—小児科—

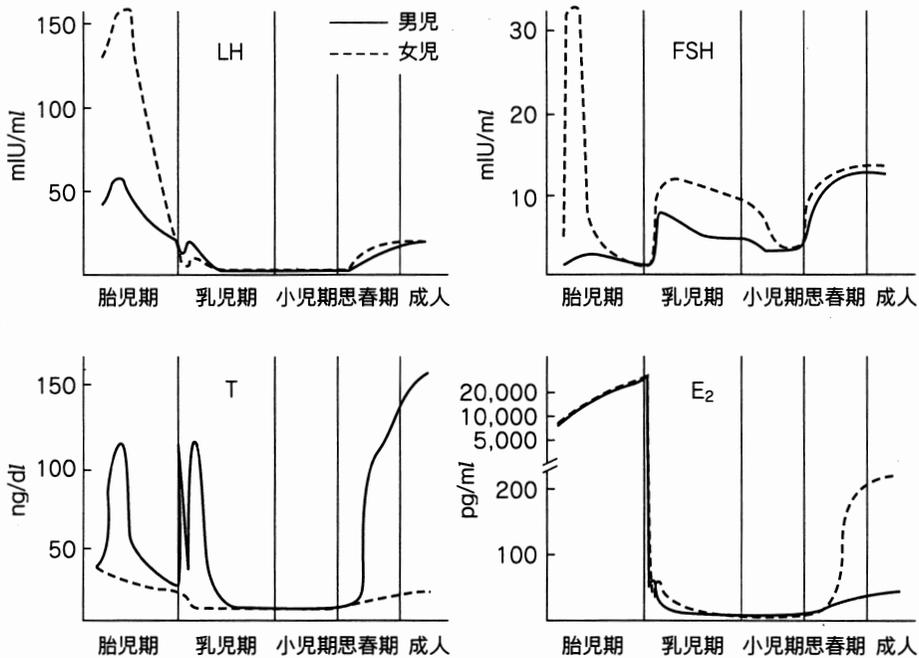


図5 胎児期から思春期までの血清 LH, FSH, テストステロン, エストラジオールの変動

ている<sup>25)~27)</sup>。しかし、生後数カ月は、Henle 上行脚の形成が未熟であることからバゾプレッシンへの尿濃縮力増加反応は小さく、腎の濃縮尿生成機能は成人と比べ著しく低下している。

VI. 副甲状腺ホルモン系

胎児期のカルシウムは経胎盤的に能動移送され、その量は周生期胎児では1日 100~150 mg/kg といわれている。PTH, カルシトニン,  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は胎盤を通過しない。 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  は胎児-胎盤系で生合成される。分娩時の臍帯血・静脈血のカルシウム値は、母体より有意な高値を示し、周性期の胎児カルシウム環境は高カルシウム血症状態にある。また高カルシトニン血症, 低 PTH 血症, 低  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  血症が認められる<sup>28)</sup> (図6)。

胎盤から供給されているカルシウム供給がたたれることにより、新生児のカルシウム値は生

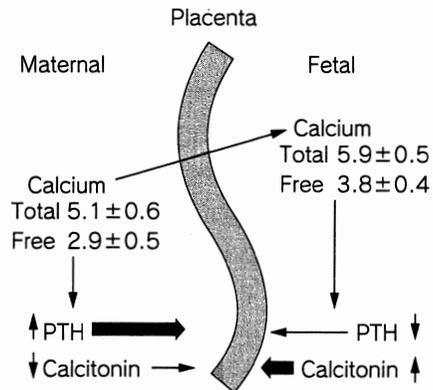


図6 母体-胎児における Ca 値と PTH-calcitonin

(Fisher DA: Fetal endocrinology; Endocrine disease and pregnancy. In; DeGroot LJ (ed), Endocrinology, WB Saunders, p 2108, 1989 より引用)

後 24~48 時間で最低値になる。新生児の副甲状腺機能は胎児期において抑制されていた結果十分に機能を発揮しえず、骨からのカルシウム誘導を行えない状況にある。未熟児では、この傾

向がもっと顕著にでる。カルシウム吸収の中心をなす  $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{D}_3$  の活性化は生後 2, 3 日までは, CT, PTHrP より調節され, それ以降は PTH により調節されている。臍帯血のカルシトニン濃度は高いが, 生後カルシウムの低下とともに低下する。尿中(出生第一尿)の cAMP は高値であるが, これは PTH と類似の生理活性を示す PTHrP により調節を受けていることによる。さらに, 新生児期のカルシウム代謝は腎での糸球体濾過率の低値に影響され高リン血症, 低カルシウム血症を示す。生後数日は腎の PTH への反応性も悪い。未熟児, 低出生体重児では正常新生児に比べその傾向が強い。PTH 分泌, カルシウム代謝は正常新生児では生後 1~2 週間で回復するが, 未熟児では 2~4 週間かかる<sup>29)~31)</sup>。

## VII. カテコラミン系

胎児発育, 分娩時さらには早期新生児期のいずれの時期においても, カテコラミンは児の正常な発育と生存に密接に関連しており, 欠くべからざる役割を演じている。とくに, 胎児から新生児への移行に際しては, 胎児を低酸素状態から護り, エネルギー産生系を促進させ, さらに新生児呼吸機能の確立のためにも, 適度な児のカテコラミン系の発動は重要な意義をもっている。

胎児血中カテコラミン濃度と母体静脈血中カテコラミン濃度には相関は認められず, 胎児は母体と独立したカテコラミン環境を形成している。しかし, 胎児交感神経系のネットワークは未熟で十分発達していないため, 副腎髄質由来のカテコラミンが成人に比べより重要な役割を演じる。また胎生期においては腹部大動脈に沿ったクロム親和性の交感神経細胞 (Zuckerkandle 器官) がノルエピネフリンを分泌し, 成熟過程にある副腎髄質の代役を演じているが,

副腎髄質の発育とともに胎生末期から退縮を開始する<sup>32)</sup>。臍帯動脈血中カテコラミン濃度はノルエピネフリン, エピネフリンとも陣痛発来前の帝王切開分娩児に比較し, 正常経腔分娩例では有意に高値であり, 胎児仮死例ではさらに高濃度である。胎児は分娩時のストレス, とくに低酸素状態に反応して大量のカテコラミンを分泌している。

出生に伴う環境の変化により新生児のカテコラミンは大きく変動する。分娩時にカテコラミンの発動のない選択的帝王切開で出生した正常新生児は, カテコラミン濃度は出生後増加し 5 時間目で最高値をとり, 以後減少し 24 時間目には胎児レベルに低下する。エピネフリンの増加が特徴的である出生 2 日目以降はドーパミンおよびその代謝産物である DOPAC の濃度が急増する。ノルエピネフリン, エピネフリンは生後 7 日目まで緩徐な増加を示し, 特徴的な変化は認められない。生後 2 日目以後の新生児エピネフリン濃度と血糖値間には有意な相関が認められる。したがって, 血糖調節ホルモンとして新生児早期より機能していることがわかる。また低血糖による副腎髄質カテコラミン分泌は交感神経を介した反応であることより, この時期の新生児ではすでに間接反応による副腎髄質カテコラミンの分泌機構が作動していると理解される。妊娠 37 週以降の asymmetrical IUGR では陣痛発来前の血中および羊水中のカテコラミン濃度は, 正常発育児の正常経腔分娩終了時よりも有意な高値であり, とくにエピネフリンの高い増加率が特徴的である。IUGR 胎児はカテコラミン, とくにエピネフリンを分泌することにより環境に適応しながら生命維持を図っていると考えられる<sup>33)~35)</sup>。

分泌されたカテコラミンの生理作用は多岐にわたる。グリコーゲン分解, 脂肪分解によるエネルギー動員作用, 胎児低酸素状態において認められる diving reflex とよばれる特有の生理学的変化に関与している。なかでもとくに重要

なものは血管に対する作用で、生命維持に必須である脳、心臓などの重要臓器の血管を拡張させ優先的に血液を供給する血液再分配機構である。

### VIII. 膵ホルモン系

新生児において出生後血糖は低下し、生後1時間ではほぼ最低値となる。この低血糖および高カテコラミン分泌により血漿グルカゴン分泌が刺激され値は上昇し、生後2時間に最高値に達する。血漿インシュリン値は出生時に低値となり、さらに低血糖とともに低下する。生後12~24時間では血漿グルカゴン値は100 ng/lとなり、また、グルカゴン/インシュリン比は高く、これにより血糖値は50~70 mg/dlに保たれる。肝のグリコーゲン貯蔵は早期のグルカゴン、カテコラミン分泌により減少する。グルカゴン/インシュリン比の著しい上昇による肝での糖新生により血糖値は維持されている。このように、新生児において出生直後からのグルカゴンの上昇、これに伴うインシュリンの低下、グルカゴン/インシュリン比の著しい上昇によって新生児が母体よりのエネルギーの供給がとだえ、自分で栄養を摂取する間に低血糖を防いで個体を維持するものと思われる。

未熟児ではグリコーゲン貯蔵量の低下、糖新生の未熟性により低血糖が重症で遷延する。糖尿病母体から出生した児では、相対的な高インシュリン血症により重症な新生児期の低血糖を示す。満期産児では生後5~7日で糖代謝は正常化するが、未熟児では1~2週間かかる。新生児ではアミノ酸に対するA細胞機能は完成している。出生直後の新生児にグルコースを投与した場合のインシュリン分泌能は低下している。その後生後3週では成人と同じになる。アミノ酸、グルカゴンに対しては正常であることからインシュリンに対する分泌機構が未熟と考えら

れる<sup>36)37)</sup>。

### 文 献

- 1) Kaplan SL, Grumbach MM, Aubert ML : The ontogenesis of pituitary hormones and hypothalamic factors in the human fetus : Maturation of central nervous system regulation of anterior pituitary function. *Recent Prog Horm Res* **32** : 161-243, 1976
- 2) Gluckman PD, Grumbach MM, Kaplan SL : The neuroendocrine regulation and function of growth hormone and prolactin in the mammalian fetus. *Endocrine Rev* **4** : 363-395, 1981
- 3) Cornblath M et al : Secretion and metabolism of growth hormone in premature and full term infants. *J Clin Endocrinol Metab* **25** : 209-218, 1965
- 4) Sack J, Fisher DA, Wang CC : Serum thyrotropin, prolactin and growth hormone levels during the early neonatal period in the human infant. *J Pediatr* **89** : 298-300, 1976
- 5) Jones JI, Clemmons DR : Insulin like growth factors and their binding proteins : Biological actions. *Endocr Rev* **16** : 3-34, 1995
- 6) Fisher DA et al : Ontogenesis of hypothalamic-pituitary thyroid function and metabolism in man, sheep, and rat. *Recent Prog Horm Res* **33** : 59, 1977
- 7) Fisher DA et al : Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid* **10** : 229-234, 2000
- 8) Nelson JC et al : Age related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. *J Pediatr* **123** : 899-905, 1993
- 9) Adams LM et al : Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr* **126** : 122-127, 1995
- 10) Thorpe-Beeston JG et al : Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med* **324** : 532-536, 1991

- 11) Klein RZ et al : Thyroid function in very low birthweight infants. *Clin Endocrinol* **47** : 411-417, 1997
- 12) Fisher DA, Odell WD : Acute release of thyrotropin in the newborn. *J Clin Invest* **48** : 1670-1677, 1969
- 13) Fisher DA : Thyroid physiology in the perinatal period and during childhood. In ; Braverman LE, Utiger RD (eds), *The Thyroid*, 7th ed, Lippincott-Raven, Philadelphia, pp 974-983, 1995
- 14) Muglia L et al : Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* **373** : 427-432, 1995
- 15) Cole TJ et al : Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev* **9** : 1608-1621, 1995
- 16) Pepe GJ, Albrecht ED : Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine Rev* **16** : 608-648, 1995
- 17) Cacciari E et al : Plasma ACTH values during the first seven days of life in infants of diabetic mothers. *J Pediatr* **87** : 943-945, 1975
- 18) Sperling MA : Newborn adaptation ; Adrenocortical hormones and ACTH. In ; Tulchinski D, Ryan KJ (eds), *Maternal-Fetal Endocrinology*, WB Saunders, Philadelphia, pp 387-408, 1980
- 19) Hingre RV et al : Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab* **78** : 266-270, 1994
- 20) Murphy BEP : Human fetal serum cortisol levels related to gestational age. Evidence of a midgestational fall and a steep late gestational rise independent of sex or mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol* **144** : 276-282, 1982
- 21) Winter JSD et al : Pituitary gonadal relations in infancy. I. Patterns of serum gonadotropin concentrations from birth to four years of age in man and chimpanzee. *J Clin Endocrinol Metab* **40** : 545-557, 1975
- 22) Winter JSD et al : Pituitary-gonadal relations in infancy. 2. Pattern of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J Clin Endocrinol Metab* **42** : 679-683, 1976
- 23) Reyes FI et al : Studies on human sexual development. II Fetal and maternal serum gonadotropin and sex steroid concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* **38** : 612-616, 1974
- 24) Penny R, Parlow AF, Frasier O : Testosterone and estradiol concentrations in paired maternal and cord sera and their correlation with the concentration of chorionic gonadotropin. *Pediatrics* **64** : 604-608, 1979
- 25) Fisher DA : Maternal fetal neurohypophyseal system. *Clin Perinatol* **10** : 695-708, 1983
- 26) Adeed AJ et al : Possible mechanism of high blood levels of vasopressin during the neonatal period. *J Pediatr* **94** : 805-808, 1979
- 27) DeVane GW, Proter JC : An apparent stress-induced release of arginine vasopressin by human neonates. *J Clin Endocrinol Metab* **51** : 1412-1416, 1980
- 28) Mimoumi F, Tsang RC : Perinatal mineral metabolism. In ; Tulchinsky D, Little AB (eds), *Maternal-Fetal Endocrinology*, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, pp 402-417, 1994
- 29) Daavid L, Anast CS : Calcium metabolism in newborn infants. *J Clin Invest* **54** : 287-296, 1974
- 30) Moore ES et al : Role of fetal 1, 25 (OH)<sub>2</sub> D<sub>3</sub> production in intrauterine phosphorus and calcium homeostasis. *Pediatr Res* **19** : 566-569, 1985
- 31) Longhead JL, Minouni F, Tsang RC : Serum ionized calcium concentrations in normal neonates. *Am J Dis Child* **142** : 516-518, 1988
- 32) Padbury JF : Functional maturation of the

- adrenal medulla and peripheral sympathetic nervous system. *Bailliers Clin Endocrinol Metab* **3** : 689-705, 1989
- 33) Newnham JP et al : Fetal catecholamine release with preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* **149** : 888-893, 1984
- 34) Lagercrantz H, Bistoletti P : Catecholamine release in the newborn infant at birth. *Pediatr Res* **11** : 889-893, 1977
- 35) Eliot RJ et al : Plasma catecholamine concentrations in infants at birth and during the first 48 hours of life. *Pediatrics* **96** : 311-315, 1980
- 36) Sperling MA : Carbohydrate metabolism ; Insulin and glucagon. In : Tulchinsky D, Little AB (eds), *Maternal-Fetal Endocrinology*, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia, pp 380-400, 1994
- 37) Girard J : Control of fetal and neonatal glucose metabolism by pancreatic hormones. *Bailliers Clin Endocrinol Metab* **3** : 817-836, 1989
-