

〈原著〉

出産時の臍帯血コルチゾールおよびFT₃、FT₄、TSH 検査値観察の重要性について

森 修治^{1),2)}、佐々木 憲裕³⁾、河田 誠⁴⁾、大和田 達代⁵⁾

Significance of the observations of umbilical cord blood cortisol, FT₃, FT₄ and TSH levels during childbirth

Shuuji Mori^{1),2)}, Noruhiro Sasaki³⁾, Makoto Kawada⁴⁾ and Tatsuyo Oowada⁵⁾

Summary Examination of umbilical cord blood triiodothyronine (FT₃), free thyroxine (FT₄), thyroid-stimulating hormone (TSH), and cortisol levels confirmed that significant variations occurred during the time of delivery. In the umbilical cord blood, TSH levels rapidly increased on contact with the outside world immediately after birth, and the cortisol levels correlated with the labor stress immediately before birth. Umbilical cord blood TSH levels highly varied within the population. Umbilical cord blood cortisol levels had a positive correlation with the second stage of labor. Fetuses and newborns are subjected to cold stimuli and pressure caused by the passage through the birth canal and they might also experience the same psychological factors as adults. Thus, relative FT₃, FT₄, TSH, and cortisol levels are indicative of the different kinds of stress an individual is exposed to.

Key words: Cord blood, Maternal blood, Thyroid function, Fetal stress, Cortisol

I. 緒言

本研究は臍帯血の甲状腺機能と副腎機能ホルモン検査値を調べ、胎児・新生児期のホルモン検査値との関連を調べることを目的とした。胎

児・新生児期のホルモンは生命誕生の瞬間に劇的な変動をする。これらの検査に必要な血液量を胎盤内の胎児や体重の少ない新生児から採取することは危険性が高く困難である。そのため分娩時に母子から切り離された臍帯血のホルモ

¹⁾ 自動車事故対策機構千葉療護センター 診療部
臨床検査科 (〒261-0012 千葉県千葉市美浜区磯辺
3丁目30番1号)

TEL: 043-277-0061

FAX: 043-277-2259

E-mail: s-mori@chiba-ryougo.jp

²⁾ 川鉄千葉病院 (現千葉メディカルセンター検査科)

³⁾ 佐倉厚生園病院 内科

⁴⁾ 千葉メディカルセンター 産婦人科

⁵⁾ 千葉中央看護専門学校 専任教諭

¹⁾ Clinical Laboratory, Chiba Ryougo Center (3-30-1,
Isobe Mihama-ku, Chiba-shi, Chiba Prefecture)

²⁾ Kawatetsu Chiba Hospital (Current: Chiba Medical
Center)

³⁾ Internal medicine, Sakura Koseien Hospital

⁴⁾ Obstetrics and Gynecology, Chiba Medical Center

⁵⁾ Nursing teacher, Chiba Central College of Nursing

受付日: 2019年9月3日

採択日: 2019年12月10日

ン検査値が胎児・新生児の状態を反映するのであればその意義は極めて深い。臍帯血は胎児血や新生児血比ベホルモン検査に必要な量を採取することが容易であり母子に対する安全性が高いからである¹⁾。

臍帯血と母体血の遊離トリヨードサイロニン (FT₃)、遊離サイロキシニン (FT₄)、甲状腺刺激ホルモン (TSH)、コルチゾールを測定し分娩経過とともに母子の状態との関連を調べた。これらの研究報告は本邦でも幾つか²⁾⁻⁴⁾ あるが明確なものは少ない。本研究測定値は1998年に測定したデータを後方的に検証した。各項目の原理および測定法は2019年現在と同じである。現在、コルチゾールは測定当時のRIA固相法よりも化学発光免疫測定法 (CLIA) が普及しているが、本研究ではコルチゾールの検出において他のホルモンとの交差反応が少ないRIA固相法の測定値を使用した⁵⁾。

Ⅱ. 対象および方法

研究対象検体は、正常分娩において分娩時に採取した50組の臍帯静脈血 (以下臍帯血) と、母体からの影響を確認するため出産2日後に母親から静脈採血した母体血 (以下母体血) を使用した。正常分娩の抽出条件は、妊娠37週以上で出生時に母子ともに異常の無かった経陰分娩とし帝王切開や分娩時に母子どちらかに異常があった検体は除外した。母親については妊娠中および妊娠前に甲状腺疾患の既往があった場合も除外した。

研究項目は、コルチゾールおよびFT₃、FT₄、TSHとホルモン合成の影響を確認するため総コレステロール (T-CHO) を測定した。

測定法は、FT₃、FT₄、TSHはAIA-21 (東ソー) を検査機器とし専用のEIA試薬を用いた。コルチゾールはRIA固相法を外注にて測定依頼した。T-CHOはTBA-80FR NEO (東芝) を検査機器としコレステロール酸化酵素法 (協和メディックス) 試薬を用いた。

検体は抗凝固剤無しの分離剤入り採血管で採取し、室温で凝固させた後に3,000rpm・10分間遠心し分離された上清を使用した。

分娩状態による変動を調べるため、在胎期間 (週)、分娩経過時間 (1期: 分娩開始から子宮

口全開大までの時間、2期: 子宮口全開大から胎児娩出までの時間、3期: 胎児娩出から胎盤娩出までの期間)⁶⁾、出生直後の新生児の状態 (生後1分と5分のアプガー指数)⁷⁾ との比較を行った。

臍帯血と母体血それぞれの母集団の平均値はT検定により $p < 0.05$ を有意差有りとした。個人差は標準偏差と変動係数により同一母子間における臍帯血と母体血の相関を回帰式と相関係数で示し $r \geq 0.5$ を相関有りとした。

本研究はヘルシンキ宣言に沿い、出産前の母親より、研究の目的および方法、研究は任意で拒否しても不利益は被らないこと、匿名性の保証等について説明し同意を得た (1998年、川鉄千葉病院にて承認)。

尚、研究は臨床検査を終了した残検体を使用して行った。

Ⅲ. 成績および結果

本研究の臍帯血検査値の妥当性を確認するためFT₃、FT₄、TSH、コレステロール値を1997年に日本公衆衛生協会より発行された「日本人小児の臨床検査基準値1997」⁸⁾ のデータと比較した。「日本人小児の臨床検査基準値1997」のデータは数値表示が無く分布図のみであったため図から読み取ったおおよその数値との比較である。(本研究の平均値/「日本人小児の臨床検査基準値1997」から読み取った概算値) は、FT₃が1.0 (EIA法n=50) / 2.0 (RIA固相法n=40) ng/mL \approx 0.5、FT₄が1.3 (EIA法n=50) / 1.3 (RIA固相法n=40) pg/mL \approx 1.0、TSHが8.7 (EIA法n=50) / 8.0 (IRMA法n=84) μ IU/mL \approx 1.1、T-CHOが65 (コレステロール酸化酵素法n=50) / 70 (コレステロール酸化酵素法n=22) mg/mL \approx 0.9であった。FT₃については本研究がEIA法 (成人基準値1.71 ~ 3.71) であったのに対し日本人小児の臨床検査基準値1997がRIA固相法 (成人基準値2.47 ~ 4.34) であったことによる方法と基準値の違いにより平均値に違いが生じたと思われる。コルチゾールは臍帯血の基準値を示す研究や調査が見受けられなかったため1976年に中井らが行った研究: 「出生直後の新生児のcortisolレベルの推移」⁴⁾ と比較した。(本研究の平均値 / 「出生直後の新生児のcortisolレベルの

推移])は、14.3 (RIA固相法n=50) / 15.8 (RIA変法n=24) $\mu\text{g/dL} \approx 0.91$ とほぼ一致し、最小値～最大値は、5.1～36.0 / 6.5～28.5 $\mu\text{g/dL}$ であり、中井らが行った研究と同様な結果であった。従い本研究は過去の研究と比較により数値に妥当性があると確認できた。

臍帯血と母体血の FT_3 、 FT_4 、TSHの平均値の比較(臍帯血/母体血)は、 FT_3 は(0.958 / 2.648)で臍帯血が母胎血より有意に低く($p < 0.001$)相関は見られなかった($r = -0.067$)。逆に FT_4 は平均値(1.280 / 1.049)臍帯血が母胎血より有意に高く($p < 0.001$)相関は見られなかった($r = -0.177$)。TSHは平均値(8.690 / 3.006)で臍帯血の方が高く($p < 0.001$)相関は見られなかった($r = 0.131$)。甲状腺機能検査における臍帯血TSHの変動係数は70.6%と高く最低値(2.0)と最高値(26.3)に大きな差を認めた(Figure 1)。

ストレスを表すとされるコルチゾールは臍帯血と分娩経過時間で有意な相関を得た。

コルチゾールと在胎週数の相関は母体血では($r = 0.008$)であり、臍帯血では($r = 0.374$)。どちらも有意な相関ではなかったが臍帯血において正の相関傾向であった。

コルチゾールと分娩経過時間の相関は母体血において1期($r = 0.020$)、2期($r = 0.073$)、3期($r = 0.156$)、総分娩経過時間($r = 0.039$)でいずれの時期も相関は無かった(Figure 2)が、臍帯血では1期($r = 0.446$)、2期($r = 0.614$)、3期($r = 0.293$)、総分娩経過時間($r = 0.499$)であり分娩第2期で有意な正相関を示した(Figure 3)。臍帯血コルチゾールは分娩第2期の時間が長いほど血中濃度が上昇していた。アプガー指数については研究対象が正常分娩であったためすべての児において10点中7点以上のスコアであり出生直後の新生児の状態に異常が少なく有意な

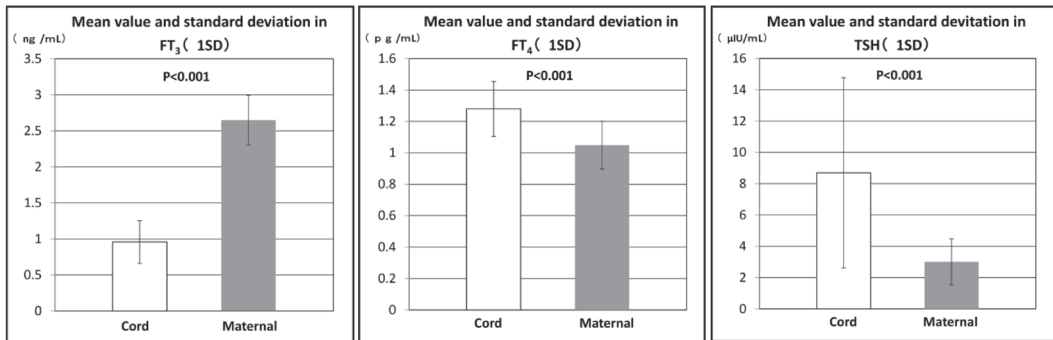


Figure 1 Comparison of the umbilical Cord and the Maternal blood of thyroid function test(n=50)

The coefficient of variation of umbilical cord blood TSH in thyroid function tests was high, and there was a large difference between the lowest and highest values.

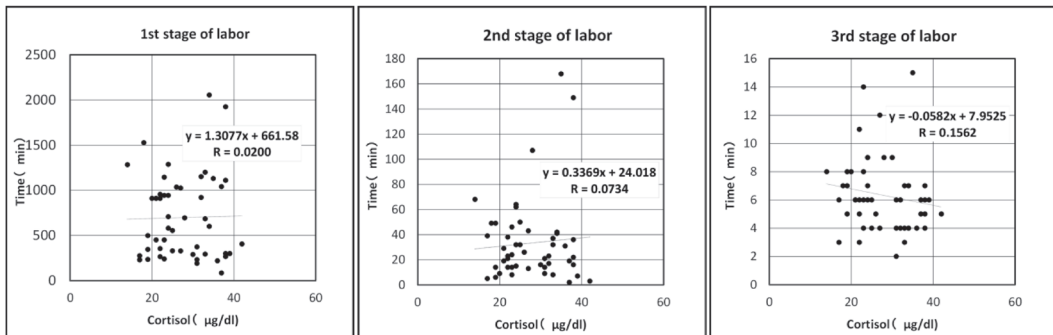


Figure 2 Correlation between cortisol and delivery time in maternal blood at 2 days after delivery(n=50)

No correlation between cortisol and parturition time in maternal blood at any time.

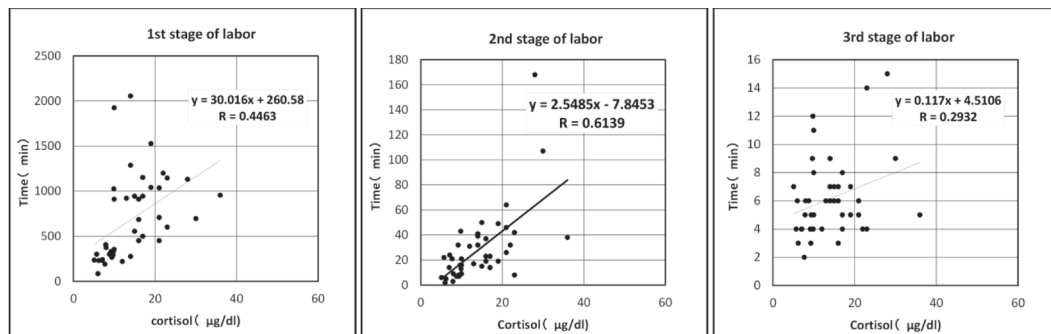


Figure 3 Correlation between cortisol and delivery time in cord blood at birth(n=50)
Umbilical cord blood cortisol levels had a positive correlation with the second stage of labor.

相関は認めていない。

臍帯血と母体血のホルモン検査値がT-CHO濃度に影響されるか調べたが、本研究では臍帯血と母体血ホルモンとT-CHO濃度の間に有意な相関は認めなかった。

Ⅳ. 考察

臍帯血TSHの個人差(標準偏差)が大きいのは、出生時に胎児TSHは急激な上昇が起こし臍帯血に移行するが、胎児TSH上昇から臍帯切断までの時間が一定でないためTSHの臍帯血へ移行する量も一定とならないためと考える。臍帯血切断時間の記録はされていないが、臍帯血TSHの変動は分娩時における胎児・新生児TSHの急激な上昇によるものと考え過去の研究結果より考察を行った。Fisher⁹⁾は出生直後の外界での寒冷刺激がTSHサージと呼ばれるTSHの急激な上昇を引き起こす要因と説明している。これは本邦の木村¹⁰⁾、大山¹¹⁾も出生直後から2時間まで新生児のTSHの経時変化を測定し、ほとんどの児が出生後30分から1時間の間にTSHの分泌が急激に上昇していたことを確認している。これらのことから、臍帯血TSHの値は胎児・新生児TSHサージによるTSHの上昇と臍帯切断時間によって決まることが示唆された。しかしTSHサージの影響を回避するために臍帯の切断時間と胎児が胎盤から出た時間を一定にするのは困難なため、新生児のTSHを測定して新生児先天性代謝異常であるクレチン症のマススクリーニングを行う場合はTSHサージの影響を避けるため「先天性甲状腺機能低下症マス・

スクリーニングガイドライン(2014年改訂版)¹²⁾にあるとおり日齢4日から6日の濾紙血液採取が推奨されている。2015年の廣田¹³⁾らが行った調査でも、新生児先天性代謝異常マススクリーニングは生後3日以内の採取はほとんど行われていないと報告している。

臍帯血と母体血の平均値についてFT₄がFT₃、TSHに比べて差が少なかったことより、臍帯血のFT₄は母体からの影響をFT₃、TSHより多く受けていると考えられる。Vulsma¹⁴⁾によれば母体由来のT₄は胎盤を通過し胎児に影響をすることでしている。FT₄が母体血に比べ臍帯血の方が高値であるのに対し、FT₃は臍帯血の方が低値であったのはTSHサージによるTSHの急激な上昇を受けFT₄の分泌がFT₃より早く変動したためと考えられる。Braverman¹⁵⁾の研究からT₃はT₄から合成される。胎児・新生児におけるFT₃、FT₄はT₃、T₄が遊離したものであるため、臍帯血FT₃はFT₄からの生理的変換が十分に行われる前に母子から切り離されるため低い数値になると考える。臍帯血TSHと同様に臍帯血FT₃、FT₄も分娩時の胎児・新生児の甲状腺ホルモンの変化を臍帯血切断時間とともに反映していると示唆された。

臍帯血コルチゾールは分娩時間と正相関を示し、特に分娩第2期と臍帯血コルチゾールが有意な正相関を示したことより、子宮口全開から胎盤出までの胎児が圧力を受ける時間が長引くほど胎児に与えるコルチゾールを指標としたストレスは増大するとことを示唆していた。宮本¹⁶⁾、James¹⁷⁾の報告も同様なことを示唆している。臍帯血コルチゾールは分娩中に胎児が

受ける狭い産道を通過する圧力によるストレスと関係することを示唆していた。

ホルモン合成の元となるコレステロール値と本研究ホルモン値に相関が見られなかったことより、分娩時にこれらのホルモンはコレステロール濃度より鋭敏に変動すると思われる。

以上より、胎児・新生児は、外界に出た寒冷刺激と産道を通過することによって引き起こされる圧力にさらされ、大人と同じ心理的要因も経験する可能性があると思われる。

V. 結語

臍帯血のFT₃、FT₄、TSH、コルチゾールを検査することにより分娩時に大きな変動が起きることを確認した。

臍帯血では、TSHは出生直後より外界との接触により急激に上昇し、コルチゾールは出生直前の分娩ストレスと相関していた。

臍帯血の臨床検査値は胎児・新生児の病態生理を理解する上で非常に大きな役割を果たしていた。このことはこれらの胎児・新生児の内分泌機構を理解する上で重要な知見であった。出産時の臍帯血コルチゾールおよびFT₃、FT₄、TSH検査値観察は胎児・新生児のホルモン変動の状態と関連するため周産期医療において大きな意義があると思われる。

本論文内容に関連する著者(ら)の利益相反：なし

文献

- 1) “移植に用いる臍帯血の品質の確保のための基準に関する省令の運用に関する指針(ガイドライン)”. 平成30年一部改正：さい帯血提供についての説明. 厚生労働省, 2018, 別添(https://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/kenkou/ishoku/dl/140328_04.pdf (2019年8月8日アクセス))
- 2) 宮本直紀, 他: 胎児における甲状腺機能の成熟ならびに分娩時の甲状腺ホルモン値. 医療, 44: 1253-1258, 1990.
- 3) 麦島秀雄, 他: 臍帯血データの正常値. 臨床婦

- 人科産科, 53: 942-947, 1999.
- 4) 中井利昭, 他: 出生直後の新生児のcortisolレベルの推移. 日本内分泌学会雑誌, 52: 595-602, 1976.
- 5) 阿部正樹, 他: non-RIAのコルチゾール測定法での各種ステロイドとの交差反応性. 検査と技術, 34: 688-690, 2006.
- 6) 杉野法広: 正常経陰分娩の管理. 日本産科婦人科学会雑誌, 60: 451-457, 2008.
- 7) Apgar Virginia: A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*, 32:260-267, 1953.
- 8) 日本公衆衛生協会小児基準値研究班編: 河合忠, 他: 生化学検査. 内分泌学的検査. 日本人小児の臨床検査基準値1997, 3-449, 日本公衆衛生協会, 東京 (1997)
- 9) Fisher DA and Odell WD: Acute release of thyrotropin in the newborn. *Journal of Clinical Investigation*, 48: 1670-1677, 1969.
- 10) 木村孔右, 他: 妊娠母体・胎児・新生児における甲状腺機能の研究. 日本産科婦人科学会雑誌, 30:1385-1394, 1978.
- 11) 大山建司, 他: 新生児期のGH, TSH, LH, FSH分泌動態に関する研究. 日本内分泌学会雑誌, 55: 639-656, 1979.
- 12) 日本小児内分泌学会ホームページ: 学会ガイドライン甲状腺疾患(1)先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版)(<http://jspe.umin.jp/medical/gui.htm> (2019年8月13日アクセス))
- 13) 廣田美和, 他: 先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングにおいて指標とする甲状腺刺激ホルモン値に影響を及ぼす採血日齢について. 医化学シンポジウム, 4: 22-26, 2015.
- 14) Vulsma T and Gons MH and Vijlder JJ: Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *N Engl J Med*, 321:13-16, 1989.
- 15) Braverman LE and SH Ingbar and K Sterling: Conversion of thyroxine (T₄) to triiodothyronine (T₃) in athyreotic human subjects. *Journal of Clinical Investigation*, 49: 855-864, 1970.
- 16) 宮本直紀, 他: 胎児における甲状腺機能の成熟ならびに分娩時の甲状腺ホルモン値. 医療, 44: 1253-1258, 1990.
- 17) James LS: Acidosis of the newborn and its relation to birth asphyxia. *Acta Paediatr*, 49:17-28, 1960.