

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	甲	第	号
------	---	---	---	---

氏 名 夫馬 和也

論 文 題 目

Antenatal corticosteroids-to-delivery interval associates cord blood S100B levels

(出生前ステロイド投与から分娩までの期間と、臍帯血 S100B 濃度の関係)

論文審査担当者

名古屋大学教授

主 査 委員

高橋 義行

名古屋大学教授

委員

内田 広夫

名古屋大学教授

委員

有馬 寛

名古屋大学教授

指導教授

梶山 広明

論文審査の結果の要旨

今回、早産児の脳障害マーカー、S100Bの臍帯血中濃度を測定し、出生前ステロイド投与後の期間との関連を報告した。臍帯血中 S100B 濃度は出生前ステロイドを受けて1週間以内に出生した児でのみ低値であり、出生前ステロイドによる新生児脳障害予防の恩恵が一過性であることを示唆した。また、臍帯血中コルチゾール濃度も同様の推移を示し、出生前ステロイドの効果期間を裏付けた。出生前ステロイドが胎児 S100B 濃度に影響する機序を検討するために臍帯血中 IL-6 濃度および血糖値の検討を行ったところ、ステロイドとの関連は示唆されたものの、明確な結論は得られなかった。また、妊娠 35 週以降に出生した児では出生前ステロイド投与児で逆に臍帯血中 S100B 濃度が上昇している傾向がみられたことから、出生前ステロイドの長期的な影響が S100B 濃度を変化させる可能性を示唆した。

本研究に対し、以下の点を議論した。

1. 出生前ステロイドが早産の前の1週間以内に投与されるべきという推奨は、胎児コルチゾール濃度の推移から出生前ステロイドの薬効が1週間以内であると推測されていることや、また1週間以内に投与された場合の新生児予後が最も良好であったとする観察研究に基づいているが、脳障害予防効果の期間については研究間で一致しなかった。臍帯血中の脳障害マーカーを用いて、出生前ステロイド後の脳障害の予防効果が期間限定的であることを示唆したのは、本研究が初である。

2. 過去には7日おきに出生前ステロイドを投与するレジメンも研究されているが、児の出生体重や頭囲が小さくなるという有害事象があったことから、現在は推奨されていない。ステロイドによる胎児のプログラミング効果について、機序は明らかにはなっていない。本研究で出生前ステロイドが満期産児の S100B 上昇傾向と関連している傾向を示唆したものの、満期産児は症例数が少なく、詳細な検討には今後の症例集積が必要である。

3. これまで出生前ステロイドの投与量について検討した試験は限られており、今後とも検討を重ねる必要がある。BETADOSE 試験では投与量を半量にしたプロトコルが検討され、非劣性を示すことはできなかったが主要なアウトカムの発生率は同等であった。本研究ではアウトカムとして用いた S100B について、治療標的とした場合に児にどのようなメリットを与えるかについては、動物実験での検討が必要である。

本研究は、出生前ステロイドが児に与える効果について、重要な知見を提供した。

以上の理由により、本研究は博士（医学）の学位を授与するに相応しい価値を有するものと評価した。

試験の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第	号	氏 名	夫馬 和也
試験担当者	主査 高橋 義行		副査 ₁ 内田 広夫	
	副査 ₂ 有馬 寛		指導教授 梶山 広明	
(試験の結果の要旨)				
<p>主論文についてその内容を詳細に検討し、次の問題について試験を実施した。</p> <ol style="list-style-type: none">1. 出生前ステロイドの現在の推奨の根拠となるこれまでの論文に加え、今回の研究で何が新たにわかったのか。2. 出生前ステロイドの反復投与について。また、S100Bが満期産児ではステロイド投与者で上昇傾向を示したことに対する解釈について。3. 現在の出生前ステロイドの投与量について。S100Bを低下させるとどうなるか。 <p>以上の試験の結果、本人は深い学識と判断力ならびに考察力を有するとともに、産婦人科学一般における知識も十分具備していることを認め、学位審査委員合議の上、合格と判断した。</p>				