

# 周産期・新生児 ステロイドを 使いこなそう！

河井 昌彦 著

京都大学医学部附属病院 病院教授



# 序 文

内分泌機能は周産期医療において極めて重要な役割を担っている。内分泌機能、すなわちホルモンの中で最も重要なものは何かと問われれば、やはり、副腎皮質ホルモンであろう。

私は新生児科医として日々診療に当たっているが、最も重要視している事の一つが、副腎皮質ホルモン薬（＝ステロイド薬）の使い方である。

ステロイド薬をうまく使いこなすことが、児の救命・予後に直結する。一方、ステロイド薬の使用は短期的な合併症のみならず、長期にわたる発達障害の原因となるかもしれない。ステロイドの事をもっと深く理解したい…

私は、そんな思いで、新生児内分泌に取り組んできた。本書は、これまでに私が得た情報を整理した集大成である。

新生児の副腎機能を理解するには、出生後のみならず、胎児期の副腎機能の理解が欠かせない。このため、本書のカバーする領域は出生後のみならず、胎児期にもさかのぼる。すなわち、新生児科医のみならず、産科医をはじめ、周産期に関わる全ての方々に役立つ情報を書き込んだつもりである。

ご一読いただき、ご意見を賜れば幸いです。

平成 30 年 3 月

京都大学医学部附属病院小児科 (NICU)

河井昌彦

# 目次

|           |   |           |
|-----------|---|-----------|
| <b>序章</b> | <b>副腎皮質ホルモン</b>                           | <b>1</b>  |
|           | 1. 副腎皮質ホルモンとは？                            | 1         |
|           | 2. 副腎皮質ホルモン産生の調節機構                        | 4         |
| <b>1章</b> | <b>ストレスホルモンとしてのコルチゾール</b>                 | <b>9</b>  |
|           | 1. ストレス時になぜコルチゾールが必要なのか？                  | 9         |
|           | 2. MR:GR バランス仮説                           | 16        |
| <b>2章</b> | <b>胎児～早産児のステロイド産生</b>                     | <b>18</b> |
|           | 1. 胎児期の副腎皮質ホルモン産生の発達過程                    | 18        |
|           | 2. 先天性副腎過形成症 (21 ヒドロキシラーゼ欠損症)             | 22        |
|           | 3. 胎児期の HPA axis の発達過程                    | 25        |
|           | 4. 早産児のコルチゾール産生能                          | 28        |
|           | 5. 早産児の生後早期の血中コルチゾール濃度が高いことの意義は？          | 31        |
|           | 6. 早産児の発達障害とニューロステロイド (neurosteroid) の関わり | 35        |
| <b>3章</b> | <b>胎児副腎の発達</b>                            | <b>38</b> |
|           | 1. 胎児副腎の解剖学的発達                            | 38        |
|           | 2. 副腎皮質発生の遺伝子制御                           | 40        |
|           | 3. 胎児副腎の発達における ACTH の働き                   | 41        |
|           | 4. 生殖内分泌系の胎児期の発達                          | 42        |
|           | 5. 副腎と性腺の発生の関わり                           | 45        |
| <b>4章</b> | <b>出生前ステロイド</b>                           | <b>46</b> |
|           | 1. 出生前後のステロイドの役割                          | 46        |
|           | 2. 出生前ステロイドと児の HPA axis                   | 49        |
|           | 3. 出生前ステロイドがストレス応答に及ぼす影響                  | 53        |

|           |                                   |            |
|-----------|-----------------------------------|------------|
| <b>5章</b> | <b>ステロイド療法～その功罪～</b>              | <b>55</b>  |
| 1.        | コルチゾールの働きとステロイド療法の功罪              | 55         |
| 2.        | 早産児に対するステロイド投与は脳性麻痺のリスクを高める       | 62         |
| 3.        | 本当にステロイド療法は発達予後を悪化させるのか？          | 63         |
| <b>6章</b> | <b>ステロイド療法におけるピットホール</b>          | <b>67</b>  |
| 1.        | ステロイド薬の種類と特徴                      | 67         |
| 2.        | ハイドロコチゾンかデキサメタゾンか？その選択の決め手は？      | 70         |
| 3.        | HDC 生理的補充量とは？                     | 72         |
| 4.        | HDC 投与後の血中濃度                      | 74         |
| 5.        | 疾患別ステロイド投与量の比較                    | 75         |
| 6.        | ショックに対するステロイド療法                   | 77         |
| 7.        | ハイドロコチゾン（HDC）静脈内投与を経口投与に切り替える際の注意 | 79         |
| 8.        | ステロイドの代謝における他剤との相互作用              | 80         |
| 9.        | コルチゾールの代謝に及ぼすホルモンの影響              | 83         |
| 10.       | コルチゾールの代謝に影響を与える因子                | 85         |
| 11.       | ステロイド療法による HPA axis の抑制           | 87         |
| 12.       | ステロイドの昇圧作用・カテコラミン増強作用             | 89         |
| 13.       | 吸入ステロイド                           | 92         |
| 14.       | HPA axis の評価方法とその解釈               | 95         |
| <b>7章</b> | <b>コルチゾールの日内変動</b>                | <b>98</b>  |
| 1.        | コルチゾールの日内リズム                      | 98         |
| <b>8章</b> | <b>妊娠中の母体ストレス</b>                 | <b>101</b> |
| 1.        | 母体のストレスが児に及ぼす影響                   | 101        |
| 2.        | ワーズワースとステロイド・プライミング仮説             | 105        |
| <b>9章</b> | <b>相対的副腎不全</b>                    | <b>107</b> |
| 1.        | 副腎不全の臨床症状・検査所見                    | 107        |

|                                      |            |
|--------------------------------------|------------|
| 2. 成人における相対的副腎不全                     | 109        |
| 3. 相対的副腎不全による病態（晩期循環不全）              | 111        |
| 4. 相対的副腎不全による病態（慢性肺疾患）               | 116        |
| 5. 相対的副腎不全の診断                        | 119        |
| 6. 早産児の相対的副腎不全の診断基準                  | 121        |
| <b>10章 痛みの評価</b>                     | <b>123</b> |
| 1. 唾液コルチゾールの意義                       | 123        |
| 2. 痛みの評価                             | 126        |
| 3. NICUにおける処置のストレス                   | 129        |
| <b>11章 出生後の HPA axis</b>             | <b>133</b> |
| 1. 出生後の血中コルチゾール濃度の変遷（正常産児の場合）        | 133        |
| 2. 出生後の血中コルチゾール濃度の変遷（早産児の場合）         | 135        |
| 3. HPA axis とメタボリックシンドローム            | 137        |
| <b>12章 FGR（胎児発育遅延）児の副腎機能</b>         | <b>140</b> |
| 1. 子宮内発育遅延と副腎皮質機能の関わり                | 140        |
| <b>13章 新生児期に副腎不全を呈する疾患</b>           | <b>146</b> |
| 1. 新生児期の下垂体機能低下症の診断                  | 146        |
| 2. Sept-Optic Dysplasia（中隔視神経形成異常症）  | 148        |
| 3. 先天性副腎過形成症（CAH）                    | 150        |
| 4. 先天性副腎低形成症                         | 158        |
| 5. MIRAGE 症候群                        | 160        |
| <b>14章 アルドステロン</b>                   | <b>161</b> |
| 1. 新生児におけるアルドステロン抵抗性について             | 161        |
| 2. 胎児期のレニン・アンギオテンシン・アルドステロン（RAA）系の意義 | 163        |
| 3. 進化の過程におけるアルドステロンの重要性              | 165        |

目次

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| <b>15章</b> | <b>グルココルチコイド受容体</b>                        | <b>166</b> |
|            | 1. グルココルチコイド受容体の遺伝子多型 .....                | 166        |
|            | 2. グルココルチコイド受容体 $\alpha \cdot \beta$ ..... | 168        |
| <b>16章</b> | <b>副腎髄質</b>                                | <b>169</b> |
| <b>17章</b> | <b>早産児に対するステロイド療法 (実践編)</b>                | <b>171</b> |
|            | <b>索引</b>                                  | <b>175</b> |

## 副腎皮質ホルモン

### 1 副腎皮質ホルモンとは？

副腎皮質で産生・分泌されるホルモンには、①グルココルチコイド（糖質コルチコイド）・②ミネラルコルチコイド（電解質コルチコイド）・③副腎アンドロゲンの3種類がある。

その中でも、グルココルチコイドが本書の主たるターゲットである。一方、本書ではあまり扱わないが、ミネラルコルチコイドの代表はアルドステロンで、腎尿細管におけるナトリウムの保持・カリウムの排泄などに重要な働きをしている。その上、ミネラルコルチコイドは、近年このような電解質に対する作用にとどまらず、多様な働きを持つことが注目されており、Hotなホルモンの1つである。最後の副腎アンドロゲンに関しては、胎児期～新生児期にどのような影響を与えるのか未だ明らかになっていない。神秘に満ちたホルモンと言えるかもしれない。

早速、グルココルチコイドに話を進めよう。一般に副腎皮質ホルモンと言えば「グルココルチコイド（糖質コルチコイド）」を連想するのが一般的である。もっと言えば、ステロイドといえばグルココルチコイドを連想することが少なくない。そんなグルココルチコイドだが、その作用は多岐に渡っており、主たる作用は以下のようなものである。

- \* 蛋白・炭水化物・脂質・核酸の代謝を調節する。
- \* 循環している血管収縮物質に対する血管の反応性を維持し、急性炎症の際の血管透過性の亢進に抵抗する。
- \* 細胞内への水分の移行を減少させること、および free water の排泄を促進することによって、細胞外液を調節する。

\* 炎症反応を抑制する。

\* 中枢神経系の処理および行動を調節する。

すなわち、糖質コルチコイドの名の由来である糖質代謝の調節作用は言うまでもなく、抗炎症作用・循環・電解質調節への作用、記憶・感情といった中枢神経作用に至るまで幅広く、重要な役割を担っている。

さて、このグルココルチコイド…薬にも毒にもなる両刃の剣であり、周産期医療に欠かせないものである。グルココルチコイドをうまく使いこなすことが、NICUの成績を向上させる秘訣とも言える。グルココルチコイドを制する者が、周産期の臨床を制する…のである。

とは言っても、このグルココルチコイド、その働きが多岐に渡り、一筋縄ではいかない。筆者はこれまで、新生児内分泌を志し、グルココルチコイドの理解に努めてきたが、わかったと思ったら、また謎にぶち当たるといったことの繰り返しである。もちろん、まだ決してグルココルチコイドを制する境地には達していない。しかし、これまでの思考の歩みは、皆さんのお役に立てることも多いと思う。

本書は、周産期におけるグルココルチコイドの関わりを様々な角度から眺めた概観図でもある。ぜひ、ステロイドの世界にどっぷりと浸かっていただければと思う。

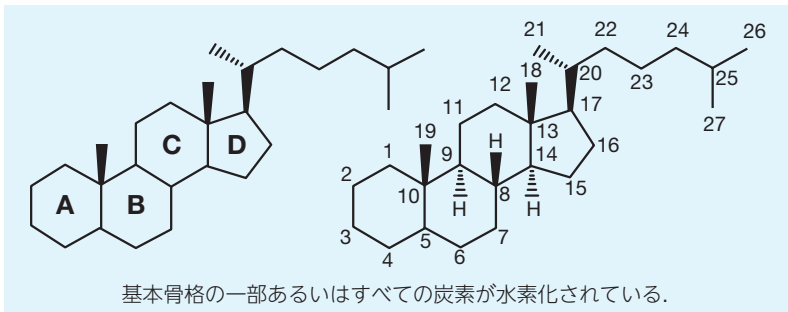


## Column

①

## ステロイドとは？

ステロイドを化学的に定義すると、ペルヒドロシクロペンタノフェナントレン環系化合物、またはこれと密接な関係を持つ化合物の総称ということになる。と言われてもピンとこないが、ステロイド核（シクロペンタノ-ペルヒドロフェナントレン核）と呼ばれる、3つのイソ型六員環と1つの五員環がつながった基本骨格を持つ物質を指す。

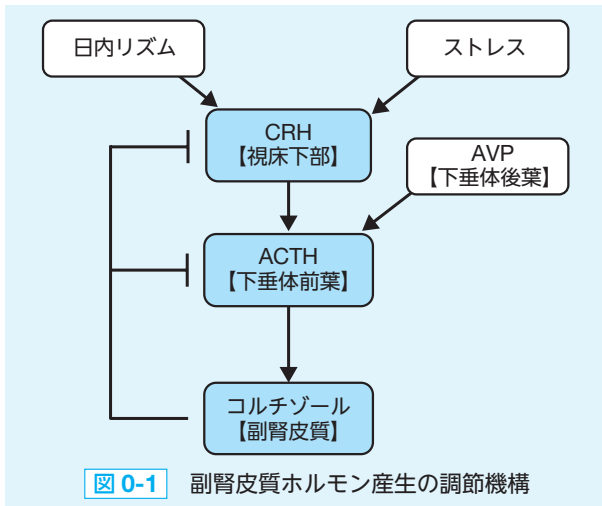


動植物界に広く分布しており、細胞膜の構成成分となるコレステロールのほか、プロビタミンDやホルモンなどの生理活性作用のあるものが多く知られる。すなわち、本来ステロイドホルモンと言えばグルコルチコイドに限るわけではない。性ホルモン（テストステロン、エストロゲン、プロゲステロンなど）・アルドステロンなどもステロイドホルモンである。

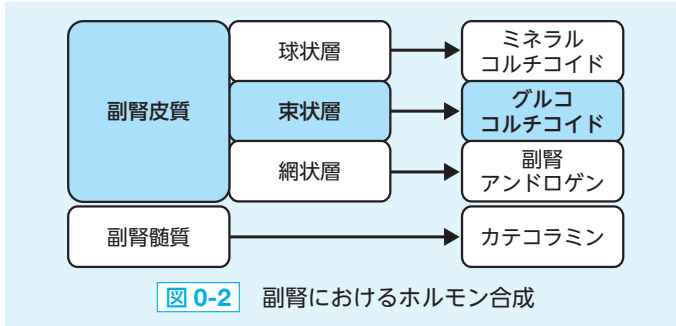
## 2 副腎皮質ホルモン産生の調節機構

副腎皮質束状層におけるグルココルチコイドの産生は主として、下垂体前葉から分泌される ACTH (adrenocorticotrophic hormone) によって調節されている。下垂体からの ACTH 分泌を促進する因子には、視床下部から分泌される CRH (corticotropin releasing hormone) ・下垂体後葉から分泌されるバズプレシン (AVP; arginine vasopressin) などがある。一方、ACTH 分泌を抑制する因子として最も重要なのがグルココルチコイドによる negative feedback である。

これらの調節機構は、視床下部・下垂体・副腎皮質系 (hypothalamic-pituitary-adrenal axis; HPA axis) と称される。このような調節機構に、日内変動・ストレス反応・年齢などの要素が加わっている。



コルチゾールの分泌を促進する機序のうち、最も重要なものがストレスに応じて分泌促進される ACTH であり、ACTH が副腎皮質におけるコルチゾールの産生・分泌を促進する。ACTH の分泌は律動的だが、コルチゾール同様、早朝にピークを持つ日内変動も示している。

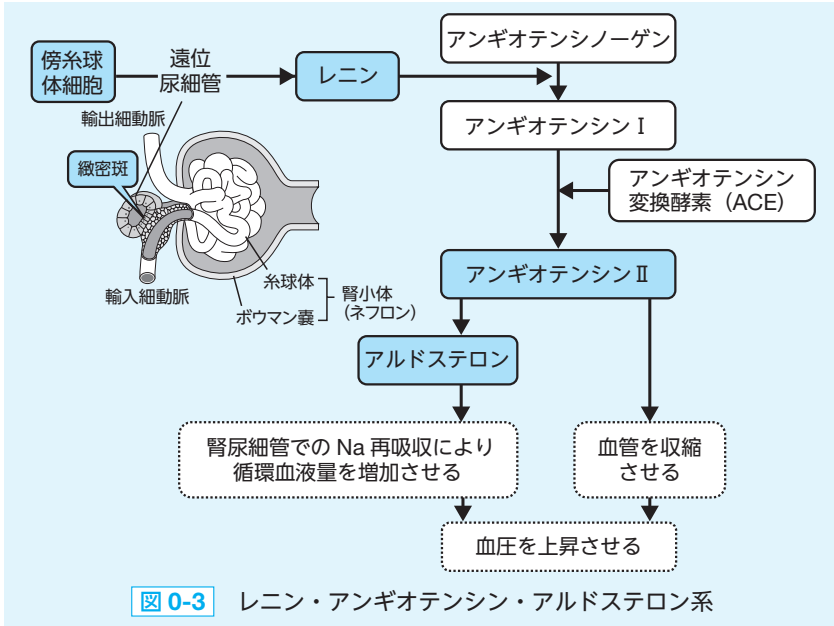


なお、ACTHの血中半減期は5～10分程度と短く、ワンポイントでのACTHの評価は難しい。ワンポイントのACTHは、どのようなストレスレベルの時に採取されたかが重要な上、少しのタイミングのずれで思いもよらない値をとりうるのである。先ほど、ACTHはAVPによっても促進されると書いたが、生理的にはその影響はさほど大きくないと考えられる。その理由は、AVP分泌不全（＝尿崩症）の患者が皆、副腎不全に陥るわけではないからである。

一方、ACTHは副腎性アンドロゲンの合成も促進する。この事実は、先天性副腎過形成の女兒において外性器の男性化がみられることや、コントロール不良な先天性副腎過形成で、副腎アンドロゲンが過剰産生されることから明らかである。おそらく、副腎性アンドロゲン分泌を促進するACTH以外の特異的な因子もあると想定されているが、その因子は未だ同定されていない。

なお、電解質コルチコイドであるアルドステロンの合成はレニン・アンギオテンシン系で調節されており、ACTHの関与は少ない。レニンは腎の傍糸球体装置から分泌され、アンギオテンシンⅠの合成を促進し、合成されたアンギオテンシンⅠはアンギオテンシン変換酵素（ACE）により、アンギオテンシンⅡに変換される。アンギオテンシンⅡは強い血管収縮作用を有するとともに、副腎でのアルドステロン合成を促進する（p.164参照）。

以上が一般的なグルココルチコイドの主たる調節系だが、胎児期にはこのような視床下部・下垂体・副腎皮質系（HPA axis）以外の調節因子の存在



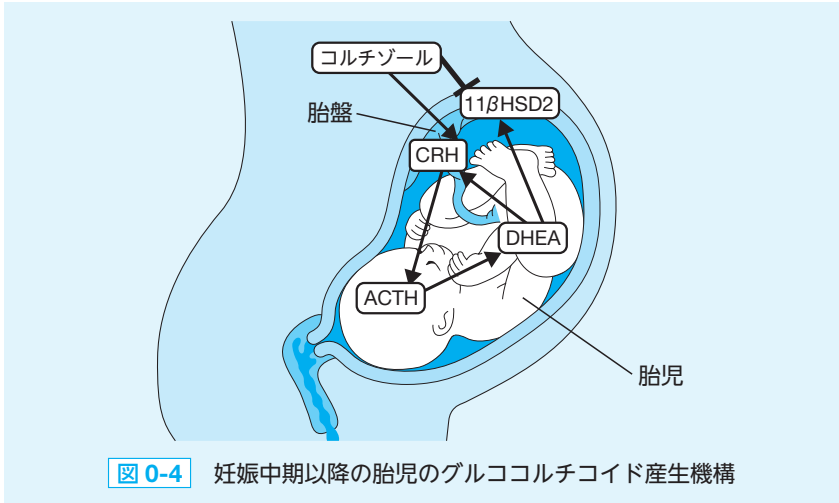
も重要である。とりわけ、Basic fibroblast growth factor (bFGF), Epidermal growth factor (EGF), IGF-1, IGF-2, Activin/Inhibin などの成長因子, Steroidogenic factor-1 (SF-1), DAX-1 などの各受容体・転写因子が重要であり、また胎盤因子の重要性は忘れてはならない。以下、グルココルチコイド産生における胎盤の関わりに関して概説する。

## 1. グルココルチコイド産生と胎盤

グルココルチコイド産生に関わる胎盤因子で重要なものは、胎盤の産生する胎盤性 CRH および胎盤のステロイド代謝である。

### ● 胎盤性 CRH

妊娠中期以降、胎盤の成熟とともに胎盤は CRH を分泌するようになる。胎盤由来の CRH は胎児の ACTH 産生を促し、副腎皮質におけるステロイド産生を促進する。胎児が産生する主たる副腎ステロイドはコルチゾールでは



なく、DHEA である。DHEA は胎盤の CRH 産生ならびに（後述する）胎盤の  $11\beta$  ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ 2 ( $11\beta$ HSD2) 活性を促進する。また、母体は妊娠中期以降、高コルチゾール状態となるが、母体の高コルチゾール血症は胎盤の CRH 産生を高める。このように、胎児の産生する DHEA・母体の高コルチゾール血症が positive feedback 作用で、胎盤性 CRH 分泌を促進することによって、胎児副腎は成長していくのである。

早産児は副腎皮質が発達途上の段階で、コルチゾール産生の促進因子として重要な役割を担う胎盤から切り離されてしまうため、コルチゾール産生能が乏しいと考えられている。

#### ●胎盤のステロイド代謝

妊娠中期以降、胎盤の  $11\beta$ HSD2 活性が強くなり、母体のコルチゾールは胎盤で不活化されるため胎児は母体のコルチゾールの影響を受けにくくなる。このことが胎児の HPA axis を成長させるうえで重要と考えられている。

逆に言うと、妊娠初期は母体のコルチゾールが胎盤による不活化を受けずに胎児へと移行してしまうため、この時期、胎児副腎は未だ機能しないのだという考えがある（ただし、この考えは必ずしも正しくないと思われるが、そのことは後述する）。

いずれにせよ、胎児副腎を成長させる最も重要な因子の1つが胎盤であることは疑いがない。このため、胎盤が切り離されるとともに（＝出生するとともに）胎児副腎が退縮していくのは宿命と言える。つまり、胎児期・出生・新生児期という激動の時期の中心にあるのが副腎皮質なのである。

## Column

2

### 胎 盤

#### 胎盤が産生するホルモン

胎盤には種々の重要な働きがあるが、その1つにホルモン産生作用がある。胎盤が産生する主なホルモンは、ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）、ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）、プロゲステロン、エストロゲンなどである。

#### ヒト絨毛性ゴナドトロピン（hCG）

hCGは受胎直後から分泌される重要なホルモンである。妊娠初期は卵巣黄体の維持に極めて重要で、加えてプロゲステロンの分泌を可能にする。妊娠初期のhCGの分泌増加は妊娠診断薬のターゲットとしても有名である。一方、胎児にとっても重要なホルモンで、器官形成期のhCGは男児の精巣からのテストステロンの産生を促し、これが男児の内外性器の成長・Gender Identityの確立に影響している。

#### ヒト胎盤性ラクトゲン（hPL）

hPLはヒト成長ホルモン（hGH）に似た構造で、遺伝子もhGH同様17番染色体のq22-24に存在する。hPLは胎盤の合胞体栄養膜から分泌され、母体の代謝機能を調節することによって、胎児への栄養の供給を促進する。具体的に言うと、hPLは抗インスリン作用を有し、この作用によって、母体の血糖値を上げ、脂肪細胞からの脂肪酸の放出を促進する。こうして、母体血中に増加したグルコース・脂肪酸などの栄養素が胎児へと供給されることとなる。

# ストレスホルモンとしてのコルチゾール

## 1 ストレス時になぜコルチゾールが必要なのか？

ストレスを受けた際に、副腎皮質・下垂体・副腎皮質系（HPA axis）が活性化され、コルチゾールの分泌が亢進すること、これは生理学の基本であり、誰も疑うことはない。しかし、ストレス時にコルチゾールが分泌亢進する理由は明確にはなっていない。言い換えれば、ストレスがかかった時になぜコルチゾールが必要かということはよく分かっていない。少なくとも、内分泌学の教科書には明確な答えは載っておらず、以下に記すような通常の内分泌学的な考え方だけでは説明は不十分である。

### 1. ストレス時に必要な生体反応とそれに及ぼすコルチゾールの意義

ストレスに対する応答に関しては、交感神経系・副交感神経系の切り替えが最も有名であり、コルチゾールの分泌動態およびその作用は交感神経系と類似している。そこで、まず、ストレス時の交感神経系・副交感神経系の切り替えについて解説し、その後でコルチゾールの作用について述べる。

#### ● 交感神経系と副交感神経系

ストレスあるいは外的刺激が加わった時、生体はそれに対して対峙し、対処しなければならない。その方法にはいろいろあり、「闘争」か「逃避」かと言われるように、ストレスに向かって真っ向から戦いを挑むか？今回は負けるが勝ちと判断して、逃げるに徹するか？咄嗟の判断を下した後ただちに、行動に移ることが重要となる。そこで、戦うにせよ逃げるにせよ、重要なことはその行動を可能にする生体機能を亢進させることである。「闘争・逃避」

を可能にするために必要な機能には以下のものがある。

▶骨格筋

筋力を増強させることは、戦う上でも逃げる上でも必須である。そしてこれを可能にするのは、筋肉が利用できるエネルギーの増大であり、循環器系の促進・代謝機能の亢進である。

▶循環器系

血圧上昇・心拍出量の増大によって、臓器血流を増やし、臓器の機能を発揮することが可能となる。

▶代謝機能

細胞の機能（＝活動性）を高め維持するには、エネルギーを産生し、末梢臓器にこれらを送ることが重要である。すなわち、蓄積しているエネルギー源を利用できる形として末梢臓器に送る必要がある。具体的には、脂肪細胞における脂肪酸の産生、肝臓におけるグリコーゲン分解・糖新生によるグルコース産生、脂肪酸からのケトン体産生といった代謝作用（異化亢進）を指す。

これらの機能は全て、交感神経系の興奮による作用であり、ストレスを受けると交感神経系が賦活化されることは極めて理にかなったことと言える。

●コルチゾールの作用

コルチゾールの作用は、その多くが交感神経系の作用と重なっている。ここでは、コルチゾールの作用について概説する。

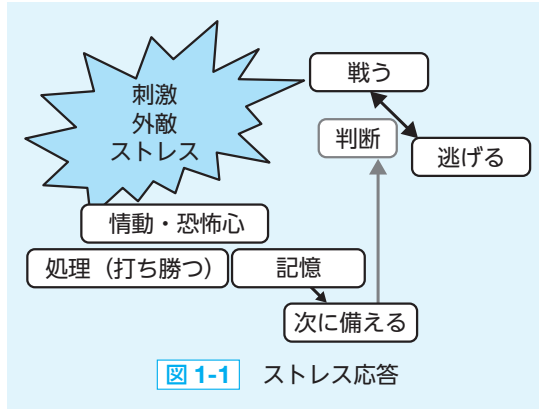
▶循環器系

コルチゾールは、①心筋収縮力を高める作用、②末梢血管の収縮力を高める作用の2つの働きで、血圧を上昇させる。これらの作用は、コルチゾールによる直接作用・カテコラミン感受性を高めることによる二次的な作用の2つの経路からなっている。

▶代謝作用

コルチゾールは糖質コルチコイドという名称で呼ばれることも多いが、その事実が示すように代謝に及ぼす影響が大きいホルモンである。しかし、その一方で、コルチゾールは糖質のみではなく、脂質・蛋白質などにも作用するため、その作用は糖質に限定されるものではなく、糖質コ





ルチコイドという名は不適切である。糖質代謝・脂質代謝・アミノ酸代謝すなわち、糖質コルチコイドの代謝作用は3大栄養素のすべての代謝系に大きくかかわっている。コルチゾールの代謝作用の詳細は別項で述べるが、一言でいえば「異化作用」を促進する。すなわち、体内にある蓄積型エネルギーを分解して、すぐに使える形に変換させるホルモンである。

ここに示したコルチゾール作用は交感神経系の作用と酷似している。おそらく、両者が相加的・相乗的に働くことによって、ストレスに抗する力を生み出すのであろう。

しかしながら、これらの作用だけでは、ストレス時にコルチゾールの分泌が亢進する理由としては不十分ではないだろうか？「不十分」というのは、副腎機能に障害を持つ個体は強いストレスによって副腎不全に陥り、意識を消失しショック状態に陥ってしまうといった状況を説明するには、これらの作用だけでは説明しきれないのではないか、という意味である。

そこで、ストレス時のコルチゾールを考える上で重要な、コルチゾールの中樞神経系に対する作用について考えてみる。

▶ステロイドのストレス処理作用 (Oitzl ら, 2010)

◇ストレスの初期におけるコルチゾールの役割

コルチゾールは、①ミネラルコルチコイド受容体 (MR) を介する

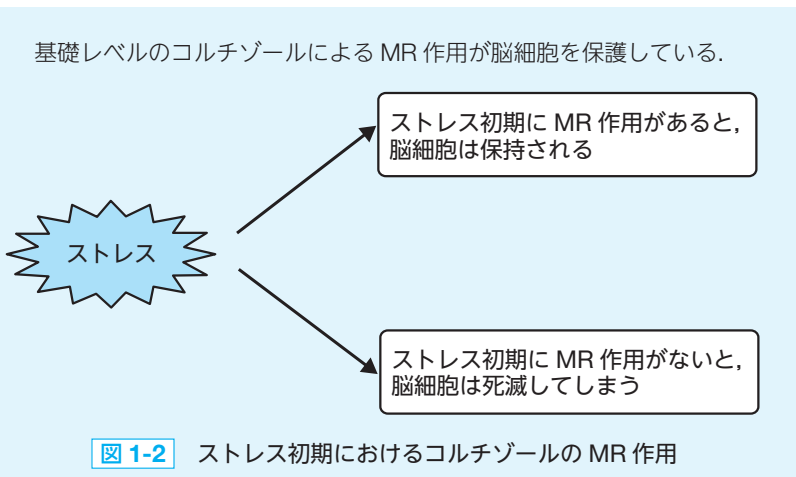
## 1章 ストレスホルモンとしてのコルチゾール

ミネラルコルチコイド作用、②グルココルチコイド受容体 (GR) を介するグルココルチコイド作用の2つの作用を持つ。ミネラルコルチコイド作用は、アルドステロン (ミネラルコルチコイド) が主役で、コルチゾールの作用はこれに比べると大したことはないと思われるかもしれないが、実際は、コルチゾールはアルドステロンよりはるかにMRに対する結合能が強いのである。

余談になるが、ではなぜ腎尿細管などにおいて、ミネラルコルチコイド (=アルドステロン) が重要な働きをするかということ、腎においては局所に存在する  $11\beta$ HSD2 がコルチゾールを不活化するため、コルチゾールが働かずミネラルコルチコイドの重要性が維持されているからである。

さて、話を中枢神経系に戻す。中枢神経系にも  $11\beta$ HSD2 が存在し、コルチゾールを不活化しているが、常に少量のコルチゾールは存在している。そして、この少量のコルチゾール (ストレスがかかる前の安定した状態、すなわち基礎レベルのコルチゾール) が、中枢神経系のMRと結合し作用することが、ストレスを受けた初期段階で特に重要だと考えられている。

ストレス初期に、脳神経はストレスによる大きなダメージを受ける



## 1 ストレス時になぜコルチゾールが必要なのか？

が、この時点では、まだ副腎皮質からストレスに抗するためのコルチゾールは分泌していない。ACTH 負荷試験・CRH 負荷試験などに対するコルチゾールの分泌応答の時間推移を見れば明らかなように、ストレスを受けてからコルチゾールの分泌亢進が起こるためには数分～30分程度の時間が必要である。そこで、衝撃的なストレスを受けた場合、神経細胞はコルチゾールのサージを待たずに、強いストレスに耐えなければならないが、この神経細胞の維持に必須なのが基礎レベルのコルチゾールによるMR作用だとされている。このことは、MRをノックアウトしたマウスでは、ストレス受傷時に脳神経細胞が死滅してしまうといった実験によって証明されている。

### ◇ストレス極期におけるコルチゾールの役割

強いストレスを受けた時、脳神経系の細胞は強い刺激を受ける。その結果、著しい細胞膜の脱分極が生じ、強い興奮状態が惹起される。これを収束させるために、コルチゾール・サージが重要な役割を担っている。コルチゾールは興奮状態にある神経細胞の代謝を定常状態に戻し、安定化させる働きを担っているため、これがないと（副腎不全状態であると）細胞は興奮を制御できなくなってしまうのである。

### ◇ストレス終息期におけるコルチゾールの役割

ストレスを処理する上で重要なことの1つに、ストレス情報を記憶し、次に同じようなストレスを受けた時にどう対処すべきか判断する働きがある。情動を喚起するような強いストレスを受けた時、これを記憶に刻むには、コルチゾール・カテコラミンといったストレスホルモンの働きが重要である。すなわち、これらのホルモンの作用を受けて初めて、ストレス情報は記憶として脳に刻まれ、これをもとに次の行動を判断するといった高次脳機能の働きが可能となるのである。

### ▶ステロイドの記憶促進作用

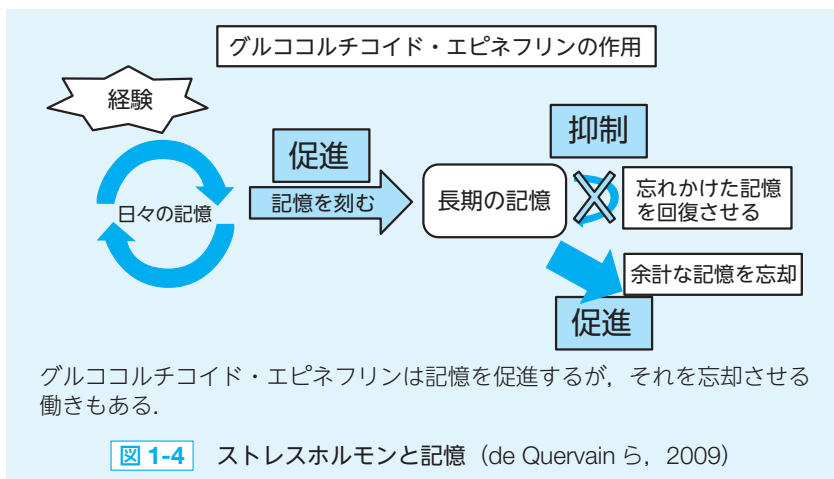
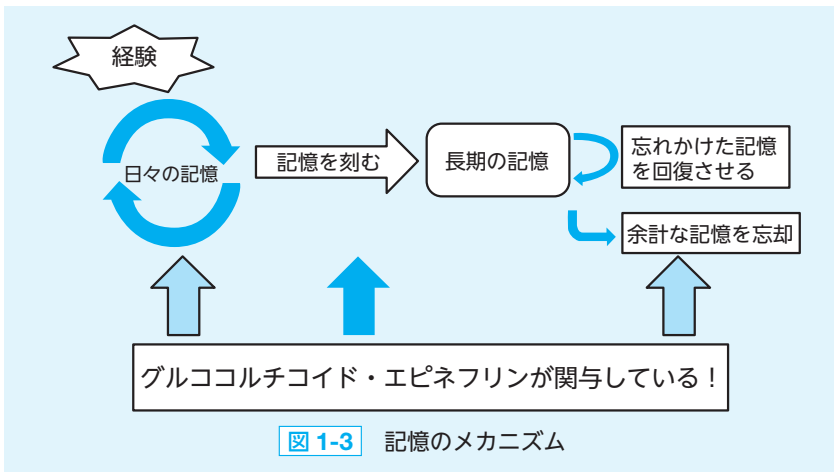
感情の喚起を引き起こすような経験を記憶に刻む際には、グルココルチコイド・カテコラミンが重要な役割を担っていると述べたが、具体的には以下の機序をとる。これらのストレスホルモンの働きによって、扁

# 1章 ストレスホルモンとしてのコルチゾール

桃体で記憶すべき情報が選択され、選別された情報は扁桃体から脳の各部位に伝達される。そして、海馬・前頭前野・尾状核などで情報が記憶されるのである。

## ▶ステロイドの記憶忘却作用

刻まれた記憶が長期の記憶として維持されていくためには、「忘れか



## 1 ストレス時になぜコルチゾールが必要なのか？

けた記憶を回復させる働き」と「余計な記憶を忘却する働き」という、相反する2つの働きが必要である。なぜなら、長期の記憶として維持するには、忘れず記憶にとどめておくことが必要だが、いつまでも記憶した事柄を覚えていては新しい情報を記憶することはできないからである。ここでも、コルチゾールが重要な役割を担っている。すなわち、コルチゾールは「余計な記憶を忘却させる」働きを促進する作用があり、この作用を介して、長期の記憶維持にも貢献していると考えられている。

このように、ストレスを受けた際、ストレスに対抗する運動能力のみでなく、情緒・高次神経活動にとってもコルチゾールは重要な役割を担ったホルモンなのである。このため、ストレスがかかった際に十分量のコルチゾールが分泌されないと、脳神経系が破綻してしまい、意識障害・昏睡といった状態に陥ってしまうのだろう。

### 文献

1. Oitzl MS, et al. Brain development under stress: Hypotheses of glucocorticoid actions revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2010; 34: 853-866.
2. de Quervain DJ, et al. Glucocorticoids and the regulation of memory in health and disease. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 358-370.

### Column

3

#### PTSD と副腎不全

PTSD (Post Traumatic Stress Disorder : 心的外傷後ストレス障害) とは、強い精神的ストレスが心のダメージとなって、いつまでたっても、その経験が忘れられず、強い恐怖を持ち続ける病態である。コルチゾールは、これらの記憶を忘れさせる働きを有するため、副腎不全が PTSD の病態形成に関与しているのでは？という考えがある。

## 周産期・新生児 ステロイドを使いこなそう！

---

2018年4月10日 第1版第1刷 ©

著者 河井昌彦 KAWAI, Masahiko  
発行者 宇山閑文  
発行所 株式会社金芳堂  
〒606-8425 京都市左京区鹿ヶ谷西寺ノ前町34番地  
振替 01030-1-15605  
電話 075-751-1111(代)  
<http://www.kinpodo-pub.co.jp/>  
組版 堀 美紀  
印刷 亜細亜印刷株式会社  
製本 有限会社清水製本所

---

落丁・乱丁本は直接小社へお送りください。お取替え致します。

Printed in Japan  
ISBN978-4-7653-1750-4

**JCOPY**

＜(社)出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

●本書のコピー、スキャン、デジタル化等の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。本書を代行業者等の第三者に依頼してスキャンやデジタル化することは、たとえ個人や家庭内の利用でも著作権法違反です。