

ラット胎仔発育過程における胎仔肺組織および羊水中の 磷脂質の動態と Glucocorticoid の意義に関する研究

岡山大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 関場 香教授)

江 口 勝 人

Effects of Gestational Age, Dexamethasone and Metopirone on Lecithin Concentration in Fetal Lung Tissue and Amniotic Fluid

Katsuto EGUCHI

Department of Obstetrics & Gynecology, Okayama University School of Medicine, Okayama

(Director: Prof. Kaoru Sekiba)

概要 妊娠ラットを用いて妊娠17日目から21日目まで各胎令における胎仔肺組織と羊水中の磷脂質を同時に、且つ total lecithin (TL) と acetone precipitable lecithin (APL) を duplicate で測定し、正常発育過程における磷脂質の動態について検討した。次に母体に dexamethasone を投与し妊娠18日目に屠殺して胎仔肺組織と羊水中の磷脂質を測定した。また metopirone を母体に投与して妊娠21日目に胎仔肺組織中の磷脂質を測定した結果次の如き成績を得た。

1) 胎仔肺組織および羊水中の TL, APL は胎令とともに増加するが、そのパターンは異なっており、肺組織中では直線的に、羊水中では放物線状に増加した。また APL の増加は羊水中では妊娠20日目で肺組織中の妊娠19日目に比べて約1日遅れており、time lagが存在することを認めた。acetone soluble lecithin (ASL) は肺組織、羊水中とも胎令による変動はみられなかつた。このことから妊娠末期に急激に増加する羊水中の lecithin の大部分は胎仔肺で合成されたものであり、羊水中の APL は surfactant marker となり得るものと考えられる。

2) 妊娠母体に dexamethasone を投与した場合対照群に比べて胎仔肺組織及び羊水中では、TL, APL とも有意に増加した。しかし ASL は殆ど変動しなかつた。すなわち外因性 glucocorticoid の母体投与により胎仔肺成熟促進化の可能性が示唆された。

3) glucocorticoid の代謝阻害剤である metopirone を母体に投与すると、妊娠21日目の胎仔肺組織では TL, APL とも対照群に比べて有意に約53%の減少がみられたが、ASL は全く変動しなかつた。従つて外因性 glucocorticoid のみならず内因性の glucocorticoid も胎仔の正常発育過程における肺成熟に重要な役割を果たしていることが示唆された。

Synopsis Total lecithin (TL) and acetone precipitable lecithin (APL) have been determined in fetal lung tissue (FLT) and amniotic fluid (AF) in rats on gestational days 17 through 21. Dexamethasone, 0.4 mg and 0.8 mg/kg, was injected IM on days 14 through 17 and the rats sacrificed on day 18. Metopirone (MP), 6.0 mg/kg, was injected IM on days 16 through 20 and the rats sacrificed on day 21.

These data demonstrate the following: (1) A significant increase in APL in FLT and AF is seen with advancing gestation. The increase in AF lags behind FLT by 1 day. No change in acetone soluble lecithin (ASL=TL-APL) was seen with advancing gestation in FLT and a slight increase was noted in AF. (2) Dexamethasone caused a marked increase in APL in FLT and AF. (3) MP caused a decrease in APL in FLT.

The results support the following hypotheses: (1) Amniotic fluid lecithin concentration reflects changes which take place in FLT. (2) Dexamethasone stimulates synthesis of APL in FLT. (3) Normal adrenal activity is necessary for normal concentration of lecithin in FLT.

緒 言

respiratory distress syndrome (以下 RDS と略

す) は現在なお未熟児死亡の主因を占めており、わが国でも1960~1962年の3年間の統計では未熟

児死亡 1,332例中 RDS による死亡例は 491例の 39%であり, その出生前診断および治療法の確立が望まれている. この RDS の主なる原因は肺表面活性物質 (pulmonary surfactant) の欠乏であるといわれており (Avery et al., 1959), このことは今日広く認められている.

肺 surfactant は肺胞表面の気相—液相界面に配列して lung lining layer を形成し表面張力を低下させ, 終末呼吸時においても肺胞が collapse に陥るのを防ぐ働きをしているのである. またこの肺 surfactant は磷脂質, 蛋白の結合体であり磷脂質の占める割合が大きく, しかも lecithin を主成分としている (Klaus et al., 1961). lecithin の中でも dipalmitoyl lecithin (DPL) が肺 surfactant であり, この DPL は胎児の肺成熟とともに肺胞の type II cell において合成され, やがて肺胞液中に分泌されて一部は羊水中にも移行するといわれている (Ogawa, 1972, Fujiwara et al., 1968).

著者ら (1976a, b) はヒト羊水中の acetone precipitable lecithin (APL) を surfactant marker として測定し RDS 発症との関係を臨床的に検討した結果, 非常によく相関することを報告してきた. しかしこの APL を surfactant marker として測定することについてはまだ問題があり, 異論もあるので今回妊娠ラットを用いて, 各胎令における胎仔の肺組織と羊水中の磷脂質を同時に, 且つ APL と total lecithin (TL) を duplicate で測定し, 正常発育過程における胎仔肺組織と羊水中の磷脂質の動態およびその関連性について検討した.

最近積極的に RDS の発症を出生前に診断し予防する試みがなされているので, 妊娠ラット母体に dexamethasone を投与して胎仔肺成熟促進化について検討するとともに glucocorticoid の代謝阻害剤である metopirone を投与することにより, glucocorticoid と肺成熟の関係について実験的に検討して興味ある新知見を得たので報告する.

実験材料および方法

1. 実験材料

実験動物として Charles River 系のラット (体重250~300 g) を使用した. 妊娠17日, 18日, 19日, 20日および21日目に pentobarbital (7 mg/kg) の麻酔下で開腹して羊水を採取した後胎仔を取り出した. 羊水および胎仔肺は同腹のものを pool して測定に供した. なお胎仔は娩出に際して第一呼吸前に断頭して呼吸による surfactant の消費を防止した. また羊水採取の際血液の混入したものは対象から除外した.

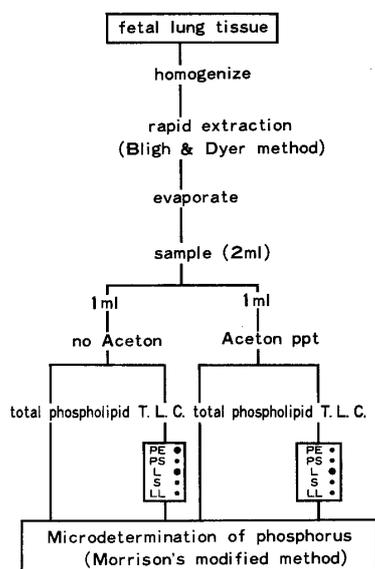
薬物効果の実験としては Dexamethasone Sodium Phosphate (Decadron 日本メルク万有社) を妊娠ラット母体に妊娠14日目から17日目まで毎日 0.4mg/kg および 0.8mg/kg の二通りの投与量で筋注し妊娠18日目に屠殺して実験に供した. 次に Metyrapone Ditartrate (Ciba 社) を同じく妊娠ラット母体に妊娠16日目から20日目まで毎日 6 mg/kg の投与量で筋注し, 妊娠21日目に開腹して胎仔肺を取り出した.

2. 測定方法 (図1)

まず胎仔肺組織は Bligh & Dyer (1968) の方法にて homogenize して脂質を急速抽出したのち濾過して乾固した. その後 2 ml の chloroform に溶解して 1 ml はそのまま, 残りの 1 ml は Gluck et al. (1967) の方法により cold acetone (0°C) を加えて 30分間冷凍遠沈してその沈殿を窒素ガスで完全に乾固してから 1 ml の chloroform に溶した. 次に acetone 処理をしない試料および acetone 処理を行つた試料とも一部はそのまま total phospholipid phosphorus (TPP) として, 残りはそれぞれ薄層クロマトグラフィー (TLC) により Chloroform: MeOH: Glacial Acetic acid: H₂O = 400: 200: 48: 16の展開液の中で展開分離した. これに molybdenum blue の spray を噴霧して青色を呈する各分画のうち lecithin, sphingomyelin (S) および phosphatidyl ethanolamine (PE) をかきとり, 以後 Morrison (1964) の方法に従つて濃硫酸で digest して遊離の磷として, spectronic 20 colorimeter を使用して 822nm の

図1 method of determination of phospholipids

PE: phosphatidyl ethanolamine
 PS: phosphatidyl serine
 L: lecithin
 S: sphingomyelin
 LL: lysolecithin



波長で吸光度を測定した。

また羊水も同じく Bligh & Dyer の方法により脂質を抽出し、以後は肺組織と同じ方法で測定した。

実験成績

I 正常発育過程における磷脂質の動態

1) 胎仔肺 (表1, 図2, 図3)

妊娠18日目まで TPP は 35.7 ± 3.0 mg phosphorus/100 g fetal lung tissue (以下 mg p./100 g と省略) と低値であつたが妊娠19日目には 43.8 ± 2.7 mgp./100 g と有意に ($p < 0.01$) 増加し以後は

直線的に増加しつづけて妊娠21日目には 55.3 ± 3.8 mgp./100 g と妊娠18日目の約2倍に増加した。TL は磷脂質分画の中でその占める割合は大きく、しかも胎令が進むにつれて次第に増加し妊娠17日目には46%であつたものが妊娠21日目には59%となつた。また TL は妊娠17日目は 14.5 ± 1.7 mgp./100 g, 18日目には 18.1 ± 1.8 mgp./100 g であつたが妊娠19日目には 22.8 ± 1.7 mgp./100 g と有意に ($p < 0.05$) 増加し、以後妊娠21日目には 32.4 ± 1.7 mgp./100 g と妊娠18日目の約1.8倍に増加した。肺組織では TPP と TL は非常によく似た変動のパターンを示した。PE は lecithin について多い割合を示し約25%を占めたが胎令によつて著明な変動はみられなかつた。sphingomyelin は測定した分画の中では最も少なく約6%であり、しかも胎令による変動を認めなかつた。

一方、APL は妊娠17日目、18日目までは TL の約50%であつたが、妊娠19日目以後その割合は次第に増加し妊娠21日目には約75%を占めた。APL 量では妊娠18日目 9.7 ± 1.0 mgp./100 g であつたが妊娠19日目には 15.7 ± 1.8 mgp./100 g と有意に ($p < 0.01$) 増加し、以後直線的に増加しつづけて妊娠21日目には 24.2 ± 2.8 mgp./100 g であつた。acetone soluble lecithin (ASL = TL - APL) は胎令を通じて変動せずいずれの間にも有意差はみられなかつた。

2) 羊水 (表2, 図4, 図5)

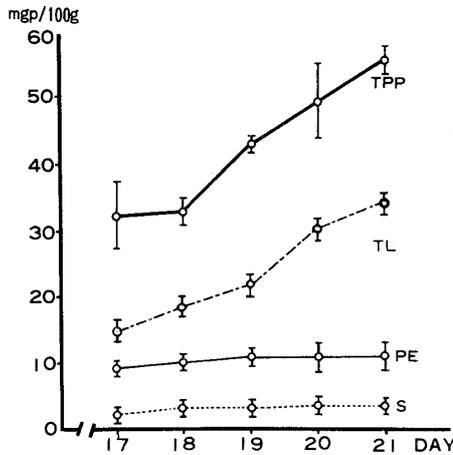
羊水中の TPP は妊娠17日目 175.9 ± 26.7 μ g phosphorus/100ml amniotic fluid (μ gp./dl と省

表1 phospholipids in fetal lung tissue during development

	n	no acetone				acetone precipitation				
		TPP	TL	S	PE	TPP	APL	S	PE	ASL
17	10	31.6 ± 5.4	14.5 ± 1.7	2.1 ± 0.5	8.7 ± 1.0	20.0 ± 1.9	7.6 ± 1.2	1.9 ± 0.5	7.4 ± 1.0	6.9 ± 0.9
18	10	35.7 ± 3.0	18.1 ± 1.8	2.9 ± 0.7	10.2 ± 1.7	22.4 ± 2.6	9.7 ± 1.0	2.5 ± 0.6	7.2 ± 1.7	8.5 ± 1.2
19	10	43.8 ± 2.7	22.8 ± 1.7	3.0 ± 0.8	11.9 ± 1.3	33.3 ± 2.9	15.7 ± 1.8	2.7 ± 0.6	9.7 ± 1.6	7.2 ± 0.9
20	10	49.2 ± 5.7	28.2 ± 2.8	3.4 ± 0.4	11.3 ± 2.5	37.1 ± 3.7	19.7 ± 2.0	3.0 ± 0.4	9.6 ± 2.3	8.5 ± 2.0
21	10	55.3 ± 3.8	32.4 ± 1.7	3.9 ± 0.8	11.6 ± 2.4	42.9 ± 4.4	24.2 ± 2.8	3.4 ± 0.7	9.9 ± 2.1	8.1 ± 1.7

Mean \pm S.D. mg P./100g fetal lung tissue

図2 phospholipids in fetal lung tissue during development

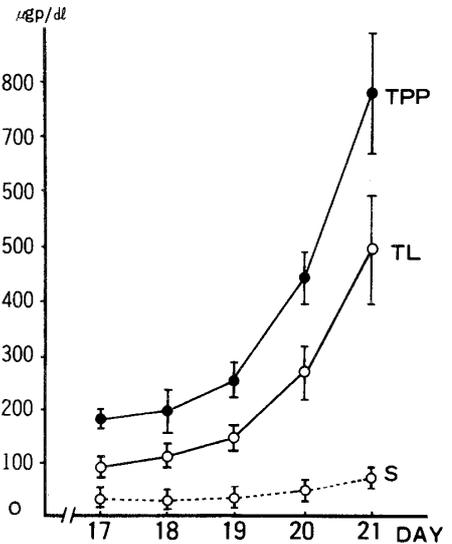


略), 妊娠18日目には $193.7 \pm 40.8 \mu\text{gp./dl}$ と低値であつたが妊娠19日目には $253.7 \pm 39.2 \mu\text{gp./dl}$ と有意に ($p < 0.01$) 増加した. 以後急激に且つ放物線状に増加しつづけ妊娠21日目には $786.8 \pm 180.6 \mu\text{gp./dl}$ と妊娠18日目の約4倍に増加した. 羊水中の sphingomyelin は全磷脂質の20%以下でありしかも胎令によつてほとんど変動がみられなかつた.

一方, APL は妊娠19日目までは TL の約50%であつたが妊娠20日目には68%, 妊娠21日目には75%とその割合は増加した. APL 量は妊娠19日目は $73.4 \pm 9.3 \mu\text{gp./dl}$ であつたが妊娠20日目には $166.2 \pm 35.7 \mu\text{gp./dl}$ と有意に ($p < 0.01$) 増加し, 妊娠21日目には $359.7 \pm 67.3 \mu\text{gp./dl}$ と急激に増加した. また ASL は胎令とともにやや増加する傾向がみられた.

II 肺成熟促進化に及ぼす薬剤効果

図4 phospholipids in amniotic fluid during development



1) dexamethasone の効果 (表3, 表4, 図6, 図7)

先ず胎仔肺においては dexamethasone の母体投与によつて TPP は 0.4mg/kg および 0.8mg/kg の両方の投与量とも妊娠18日目の対照群に比べて有意に ($p < 0.05$) 増加したが投与量による差は認められなかつた.

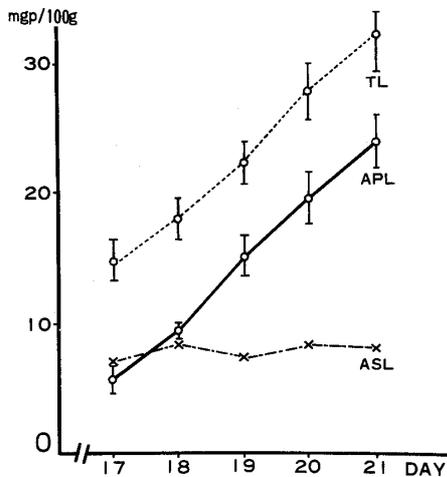
TL は妊娠18日目の対照群の $18.1 \pm 1.8 \text{mgp./100g}$ に比べて dexamethasone 投与群のうち 0.4mg/kg では $23.0 \pm 2.4 \text{mgp./100g}$, 0.8mg/kg では $22.8 \pm 2.1 \text{mgp./100g}$ といずれも有意に ($p < 0.05$) 増加した. APL は妊娠18日目の対照群の $9.7 \pm 1.0 \text{mgp./100g}$ に比べて dexamethasone 投与群の 0.4mg/kg では $15.3 \pm 2.2 \text{mgp./100g}$, 0.8mg/kg では $16.2 \pm 2.3 \text{mgp./100g}$ といずれ

表2 phospholipids in amniotic fluid during development

	n	no acetone			acetone precipitation			
		TPP	TL	S	TPP	APL	S	ASL
17	10	175.9 ± 26.7	92.1 ± 23.7	34.4 ± 9.9	104.0 ± 17.1	45.7 ± 11.9	31.6 ± 9.9	46.5 ± 16.8
18	10	193.7 ± 40.8	107.8 ± 25.3	34.8 ± 13.9	102.8 ± 23.4	51.0 ± 11.9	28.8 ± 13.1	56.8 ± 15.5
19	10	253.7 ± 39.2	145.3 ± 18.6	43.8 ± 13.9	157.7 ± 33.1	73.4 ± 9.3	38.9 ± 12.6	71.9 ± 16.2
20	10	440.7 ± 50.4	242.9 ± 47.9	65.5 ± 8.4	308.3 ± 38.1	166.2 ± 35.7	57.7 ± 10.8	76.7 ± 22.0
21	10	786.8 ± 180.6	482.8 ± 101.8	80.9 ± 13.5	521.0 ± 84.8	359.7 ± 67.3	72.5 ± 9.8	122.5 ± 39.5

Mean \pm S.D. $\mu\text{g P./100ml}$ amniotic fluid

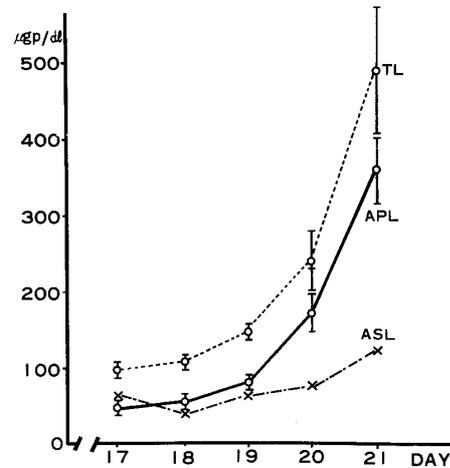
図3 lecithin concentration in fetal lung tissue during development



も有意に ($p < 0.01$) 58%~67%の増加がみられた。一方, ASL, sphingomyelin および PE については dexamethasone 投与によつて有意な増減は認められなかつた。

次に羊水では, TL は dexamethasone 0.4mg/kg および 0.8mg/kg のいずれの投与量の場合も,

図5 lecithin concentration in amniotic fluid during development



妊娠18日目の対照群に比べて有意に ($p < 0.05$) 増加したが dexamethasone の投与量による差はみられなかつた。APL は妊娠18日目の対照群の $51.0 \pm 11.9 \mu\text{gp./dl}$ に比較して dexamethasone 0.4mg/kg では $103.0 \pm 13.2 \mu\text{gp./dl}$, 0.8mg/kg では $99.5 \pm 14.0 \mu\text{gp./dl}$ といずれも有意に ($p <$

表3 effect of dexamethasone on phospholipids in fetal lung tissue (gestational day 18)

	n	no acetone				acetone precipitation				
		TPP	TL	S	PE	TPP	APL	S	PE	ASL
control	10	35.7±3.0	18.1±1.8	2.9±0.7	10.2±1.7	22.4±2.6	9.7±1.0	2.5±0.6	7.2±1.7	8.5±1.2
experiment Dexamethasone 0.4 mg/kg	10	43.8±3.3	23.0±2.4	3.2±0.5	10.4±1.3	31.6±2.0	15.3±2.2	2.7±0.6	8.2±0.9	7.8±2.1
experiment Dexamethasone 0.8 mg/kg	10	40.5±2.8	22.8±2.1	2.9±0.4	1.0±1.4	32.0±2.9	16.2±2.3	2.7±0.4	9.1±1.3	6.6±1.6

Mean±S.D. mg P./100g fetal lung tissue

表4 effect of dexamethasone on phospholipids in amniotic fluid (gestational day 18)

	n	no acetone			acetone precipitation			
		TPP	TL	S	TPP	APL	S	ASL
control	10	193.7±40.8	107.8±25.3	34.8±13.9	102.8±23.4	51.0±11.9	28.8±13.1	56.8±15.5
experiment Dexamethasone 0.4 mg/kg	10	285.2±41.7	156.4±16.3	53.8±36.9	179.8±19.2	103.0±13.2	31.4±14.0	52.7±14.0
experiment Dexamethasone 0.8 mg/kg	10	283.9±48.5	153.7±19.1	50.6±36.8	171.6±23.2	99.5±14.0	31.3±12.5	54.2±12.8

Mean±S.D. μg P./100ml amniotic fluid

図6 effect of dexamethasone on phospholipids in fetal lung tissue (gestational day 18)

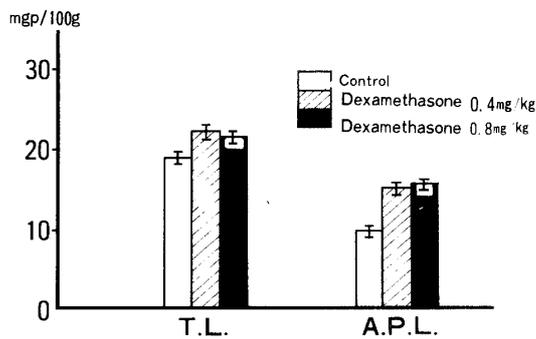
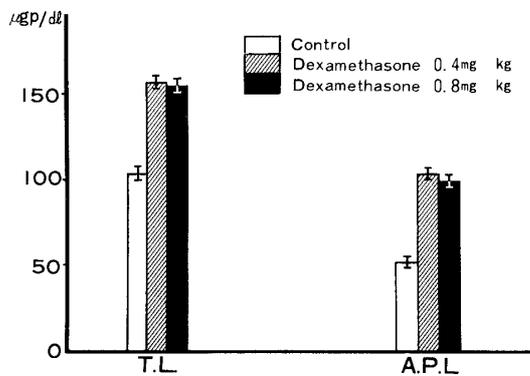


図7 effect of dexamethasone on phospholipids in amniotic fluid (gestational day 18)

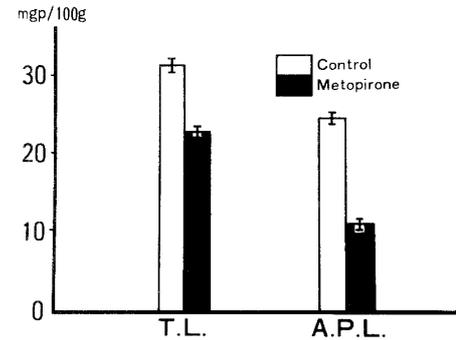


0.01) 約100%の増加が認められた. 一方, ASL, sphingomyelin および PE は dexamethasone 投与による有意な増減はみられなかつた.

2) metopirone の効果 (表5, 図8)

妊娠ラット母体に metopirone を投与することによつて胎仔肺組織においては, 妊娠21日目の対照群の TPP 55.3±3.8mgp./100g に比べて42.8±4.7mgp./100g と有意に ($p<0.05$) 減少した. TL でも妊娠21日目の対照群の 32.4±1.7 mgp./100g に比べて metopirone 投与群では23.5

図8 effect of metopirone on phospholipids in fetal lung tissue (gestational day 21)



± 2.6mgp./100g と有意に ($p<0.01$) 27.5%の減少が認められた. また APL については, 妊娠21日目の対照群の24.2±2.8mgp./100g に比較して metopirone 投与群では 11.2±2.8mgp./100g と有意に ($p<0.01$) 53%の減少がみられた. しかし, ASL, sphingomyelin および PE においては有意な増減は認められなかつた.

考案

ヒト羊水中の磷脂質は胎令にともなつて増加するが, 特に妊娠35~36週頃から急激に増加し妊娠末期には妊娠早期の数倍に達する(江口ら, 1976a). 近年この羊水中の磷脂質を測定することによつて胎児の肺成熟度を出生前に診断する試みが次第に普及してきた. もちろん胎児肺の成熟度を正確に評価するためには藤原ら(1973)や福田ら(1972)の如く surfactant 濃度そのものを定量することが一番望ましいのであるが, 方法論的にみた場合彼等の測定法はやや複雑であり日常 routine に施行することは容易ではなく臨床応用がきぎにくいと思われる. そこで実際臨床的には surfactant の主成分である磷脂質, あるいは TLC を使つて磷

表5 effect of metopirone on phospholipids in fetal lung tissue (gestational day 21)

	n	no acetone				acetone precipitation				
		TPP	TL	S	PE	TPP	APL	S	PE	ASL
control	10	55.3±3.8	32.4±1.7	3.9±0.8	11.6±2.4	42.9±4.4	24.2±2.8	3.4±0.7	9.9±2.1	8.1±1.7
experiment Metopirone	10	42.8±4.7	23.5±2.6	3.1±0.4	11.0±1.6	24.8±6.9	11.2±2.8	2.4±0.6	7.3±2.0	11.9±1.9

Mean±S.D. mg P./100g fetal lung tissue

脂質の各分画に分離した後 lecithin と sphingomyelin の比を densitometer によつて求めるか、直接 lecithin を定量することによつて胎児肺成熟度を評価しているのが現状である。

また lecithin の定量についても TL の測定を行う場合と、Gluck et al. (1967) によつて報告された cold acetone を加えることによつて得られた沈殿物である APL を測定する方法がある。Gluck et al. (1967) によれば APL は surface active lecithin が濃縮されたものであり、彼等は測定操作の簡単なことを強調している。

さて、これらの測定法のうちで何が一番有用であるかについては異論があり一致した見解はないが、著者ら (1976a, b) は APL を surfactant marker として測定し実際臨床上から検討した結果、同一症例における連続測定では APL は胎令とともに増加する傾向がみられたが L/S ratio は増減の変動が大きく必ずしも胎令と一致しない症例があつた。また RDS 発症との関係でも APL はよく相関し、RDS 発症の critical level は羊水中 APL 濃度が 0.1mgp./dl であることが推計学的に算出された。しかし L/S ratio についてはバラツキが大きく一定の傾向は見出し得なかつた。この著者らの成績からみれば APL の定量は肺成熟と密接に関連し surfactant marker としての有用性が確認され、[臨床的なベッドサイドの routine work としてはすぐれた検査法であると考えられる。この臨床的事実を確かめるために今回著者はラットを用いて正常発育過程における胎児肺組織と羊水中の磷脂質を同時に測定しその動態について生化学的に検討を加えた。このように胎児肺と羊水中の磷脂質を同時に測定することにより肺成熟と羊水の関係を平行して観察した報告はみあたらない。また外因性 glucocorticoid による胎児肺成熟促進化について、ならびに glucocorticoid の代謝阻害剤である metopirone を投与することによつて肺成熟における glucocorticoid の意義の解明を試みた。

先ず胎児の肺組織における TPP は胎令とともに増加する傾向がみられ、また羊水中でもほぼ同

様の傾向がみられた。すなわち、肺組織中および羊水とも TPP の約50~60%を TL が占めており、TPP と TL はほぼ平行して増加がみられた。また胎児肺組織では TL と APL はほぼ平行して胎令とともに増加したが ASL は全期間を通じて変動せず一定の値を示したことから、胎児肺組織において妊娠19日目より急激に増加するのは APL であるといえる。Kikkawa et al. (1968) は家兔 (妊娠期間31日) を用いて胎児の肺組織の磷脂質について検討した結果、APL は妊娠29日目から急激に増加し modified Wilhelmy balance で表面張力を測定したところ 2.5 μ g の少量の APL で最小表面張力を示したが、ASL は surface active でなかつたと報告している。このことから APL は surface active であり、胎児の発育過程における肺組織中の TL 量の増加の主役を占めるものは APL であり、すなわち APL の急激な増加が胎児肺成熟を反映しているものと考えられる。

羊水の生成の機序についてはいまだ解明されていないが、胎児の尿とともに肺が関与していることは Reynolds (1953), Setnikar et al. (1959) および Ross (1963) らの実験により証明されており、妊娠末期に増加する羊水中の磷脂質の大部分は胎児肺由来のものであると考えられている。著者もヒト胎児出生後の第一回尿中磷脂質濃度を測定し非常に低値であることを認めておりこのことは明らかである。

著者の今回の実験では、ラット胎児肺組織中の磷脂質 (特に lecithin) はすでに妊娠17日目から妊娠21日目まで直線的に増加するが、羊水中では妊娠18日目より妊娠21日目まで放物線状に増加するのであり、胎児肺組織と羊水中では磷脂質の変動のパターンは異なることが判明した。そして羊水中の APL は妊娠20日目から急激に増加し、胎児肺組織の妊娠19日目に比べて約1日の time lag が存在するのである。Buckingham et al. (1964) によれば電顕的にみた場合、肺 surfactant は肺胞の type II cell において osmium 酸固定により層状構造をもつた封入体として認めることがで

き, これはラット胎仔肺では分娩の2日前から認められるのである. 著者の成績でもラット胎仔肺では妊娠19日目から APL が著明に増加しており, Buckingham et al. の形態学的な報告と一致した. このことからラット胎仔肺胞の type II cell で合成された surfactant は一旦細胞内に貯蔵され, やがて肺成熟とともに細胞外, すなわち肺胞液中に分泌されてその後羊水中に移行するものと考えられる.

さて, 最近では肺成熟と副腎皮質ホルモン (glucocorticoid) の関係が注目されている. もし glucocorticoid が胎児の肺成熟を促進するならば産科臨床における意義は大きく, 例えば high risk pregnancy における人工早産, 切迫早産等の未熟児出生が予想される場合適応となり, RDS 発症の予防に重大な役割を果たすことになる. Liggins et al. (1972) はヒト妊婦に betamethasone を投与して RDS 発症の予防効果があつたと報告しており, その他にも deLemos et al. (1970), Kotas et al. (1971) および Wang et al. (1971) 等によつて動物実験でその効果が認められている. 事実, Naeye et al. (1971) は 287例の生後72時間以内に死亡したヒト新生児について剖検したところでは, 肺硝子膜症で死亡した児の副腎重量は他の原因で死亡した児のそれよりも19%も軽かつたと報告しており, 肺成熟と副腎の間には密接な関連があることを示唆している.

今回の著者の実験でも glucocorticoid の母体投与により胎仔肺組織中の lecithin は有意に増加し, 特に APL は妊娠18日目の対照群に比べて60~70%の増加が認められた. dexamethasone の投与量との関係では, 0.2mg/kg の投与量では有意な増加がみられなかつたが 0.4mg/kg およびその倍量 0.8mg/kg の投与量により APL は有意に増加した. しかしこの 0.4mg/kg と 0.8mg/kg の投与量による APL 増加率の差は認めらなかつた.

このように外因性に母体に投与された glucocorticoid によつてラット胎仔肺の成熟が促進されるが, 投与された glucocorticoid のうち何パーセン

トが胎盤を通過して胎仔に移行するかは明らかでない. しかし Warren et al. (1967) の妊婦に dexamethasone を投与して妊婦尿中の estrogen の減少する実験および Migeon et al. (1961) の母体に投与された C^{14} -cortisol が胎盤を通過して胎児血へ移行するという報告等から, 投与された外因性 glucocorticoid は胎盤を通過して胎児の肺に直接作用するものと考えられる.

外因性の glucocorticoid のみならず内因性の glucocorticoid の役割も重要であると考えられ, 著者ら (1976b) は妊娠中毒症, 特に高血圧型を主体としたものでは胎児は慢性的な stress のため胎児自身の glucocorticoid が早期より発動され, このような児では肺成熟促進化が起ることを報告した. そこで今回 glucocorticoid の代謝阻害剤であり, 副腎において 11β -hydroxylase を阻害する metopirone を妊娠ラット母体に投与した. 妊娠母体に投与された場合その胎盤通過性は良好であり (Vidyasagar et al., 1972), その結果妊娠21日目のラット胎仔肺組織中の TL, APL とともに妊娠21日目の対照群に比べて有意に減少した. このことから正常発育過程においても胎仔自身のいわゆる内因性の glucocorticoid が胎仔の肺成熟に重要な意義を果たしているものと考えられる.

glucocorticoid が肺 surfactant 合成に関与していることは今日広く認められているがその詳細なメカニズムについては必ずしも明らかではない. Gluck et al. (1972) によればヒトの場合妊娠32~33週までは trimethylation pathway (Greenberg pathway) が主として肺 lecithin 合成経路であるが, それ以後は CDP-choline incorporation pathway が主となつて肺 surfactant が合成されるという. またウサギにおいては胎仔の各臓器の中では肺に最も多くの glucocorticoid に対する receptor が存在し (Ballard et al., 1972), しかも H^3 -cortisol の摂取率は妊娠28~30日目に最高となる (Gianopoulos et al., 1972) という報告もみられる. このことから glucocorticoid は肺の receptor と結合して特殊な酵素蛋白である choline phosphotransferase の活性増加を促進し, 肺での surfactant

合成の増加をきたすものと考えられる。

動物実験では glucocorticoid の胎仔肺成熟促進化に対する効果は立証され、またヒトにおいても羊水分析により出生前に RDS の診断が可能となつてきた。特に実際臨床でも羊水分析により肺未成熟の症例においては、母体に glucocorticoid を投与することによつて胎児の肺成熟を促進し RDS を予防することも可能である。しかし glucocorticoid は周生期に投与された場合その性質上細胞の分裂を抑制することも考えられる。事実、著者ら (1976) はラットを使つた動物実験で glucocorticoid を投与した胎仔の脳では対照群に比べて有意に DNA 量が減少することを報告しており、ヒトに glucocorticoid を投与する場合には十分な注意と検討が望まれる。

稿を終るに臨み、終始御懇篤な御指導並びに御校閲を賜りました恩師関場 香教授に深甚なる謝意を表します。また御教示いただいた Nelson, G.H. 教授 (Medical College of Georgia, U.S.A.) 並びに御助言、御協力いただいた武田佳彦助教授、吉岡 保講師に深謝します。

なお本論文の要旨は第28回日本産科婦人科学会総会 (於京都)、第11回日本新生児学会総会 (於札幌) で発表した。

文 献

- 江口勝人, 吉岡 保, 小川達博, 関場 香 (1976a): 日産婦誌, 28, 154.
- 江口勝人, 吉岡 保, 武田佳彦, 関場 香 (1976b): 日産婦誌, 28, 759.
- 関場 香, 江口勝人, 永田秀明, 吉岡 保 (1976): 日産婦誌, 28, 839.
- 藤原哲郎, 樋口誠一 (1973): 医学と界面活性, 4, 200.
- 福田瑞穂, 平谷良樹, 岡本樹身, 小川雄之亮, 小川次郎 (1972): 医学と界面活性, 3, 120.
- Avery, M.E and Mead, J. (1959): Am. J. Dis. Child., 97, 517.
- Ballard, P.L. and Ballard, R.A. (1972): Proc. Nat. Acad. Sci., 69, 2668.
- Bligh, E.G. and Dyer, W.J. (1959): Canad. J. Biochem. Physiol., 37, 911.
- Buckingham, S., McNary, W.F. Jr. and Sommers, S.C. (1964): Science, 145, 1192.
- deLemos, R., Shermeta, D.W., Knelson, J., Kotas, R. and Avery, M.E. (1970): Am. Rev. Resp. Dis., 102, 459.
- Fujiwara, T., Adams, S.H., Sipos, S. and El-Salaury, A. (1968): Am. J. Physiol., 215, 375.
- Giannopoulos, G., Mulay, S. and Solomon, S. (1972): Biochem. Biophys. Res. Commun., 47, 411.
- Gluck, L., Motoyama, E.M., Smith, H.L. and Kulovich, M.V. (1967): Pediat. Res., 1, 237.
- Gluck, L., Kulovich, M.V., Eidelman, A.I., Cordero, L. and Khazin, A.F. (1972): Pediat. Res., 6, 81.
- Kikkawa, Y., Motoyama, E.K. and Gluck, L. (1968): Am. J. Path., 52, 177.
- Klaus, M.H., Clements, J.A. and Havel, R.J. (1961): Proc. Nat. Acad. Sci., 47, 1858.
- Kotas, R.V. and Avery, M.E. (1971): J. Appl. Physiol., 30, 358.
- Liggins, G.C. and Howie, R.N. (1972): Pediatrics, 50, 515.
- Migeon, C.J., Bertrand, J. and Gemzell, C.A. (1961): Recent Prog. Hormone Res., 17, 207.
- Morrison, W.R. (1964): Anal. Biochem., 7, 218.
- Naeye, R., Harcke, H. and Blanc, W. (1971): Pediatrics, 47, 650.
- Ogawa, Y. (1972): Tohoku J. Exp. Med., 108, 307.
- Reynolds, S.R. (1953): Nature, 372, 307.
- Ross, B.B. (1963): Nature, 199, 1100.
- Setnikar, I., Agostoni, E. and Taglietti, A. (1959): Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 101, 842.
- Vidyasagar, V. and Chernick, V. (1972): Biol. Neonate, 21, 471.
- Wang, N.S., Kotas, R.V., Avery, M.E. and Thurlbeck, W.M. (1971): J. Appl. Physiol., 30, 362.
- Warren, J.C. and Cheatum, S.G. (1967): J. Clin. Endocrinol., 27, 433.

(No. 4047 昭51・9・13)