

シンポジウム 胎児の発育と成熟

胎児発育の臓器別特異性と胎外適応能

奈良県立医科大学産科婦人科学教室 (主任: 一條元彦教授)

森山 郁子

Development of Fetal Organs and Adaptation to Extranterine Life

Ikuko S. MORIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University, Nara

共同研究者

飯岡 秀晃, 斎藤 滋, 斎藤 真実, 奥 正孝, 日野 晃治, 久間 正幸
 安藤 良弥, 小坂井秀宣, 中野 司朗, 清塚 康彦, 三上 貞昭, 辻 祥雅
 二宮 有子, 平岡 克忠, 潮田 悦男, 野田 恒夫, 中西 彰, 高山 辰男
 塚本 京子, 伊藤 公彦, 斎藤 謙介, 岡村 義郎, 井谷 嘉男, 橋本 平嗣

緒言

母体疾患・子宮胎盤機能不全・PROMなど、いわゆる劣化子宮内環境にあつては胎外生活への早期転換が余儀なく強いられる。この場合、胎児発育諸相を理解した胎児(新生児)管理と出生周辺における胎外適応能の人為的急速促進が極めて重要なkeyとなる。

胎児・新生児未熟性などの病態は多様であり、診断・治療を創案するためには単純化した指標を作成して解析する必要がある。臓器生体膜機能の発達過程は成熟の本質的指標となる。我々が試みた人胎盤、胎児～新生児小腸、腎の刷子縁微絨毛膜 (brush border) による解析から多彩な発育過程を明らかにし得た。

以下、胎児の発育・成熟と胎外適応能について、腸管・腎臓・肝臓・栄養代謝・血液因子・免疫系・steroid profileの順で述べた。

方法

1. 研究対象

正常妊娠、および母体合併症・妊娠中毒症・多胎・早産・PROM・IUGRを伴う妊娠の母児を対象とした。動物実験には妊娠ラット・家兎・羊を用いた。

ヒト胎児組織は死体解剖保存法の適用により得られたものについて検討した。

2. 研究方法

1) 胎児・新生児小腸・腎のbrush borderを用い急速濾過法にて糖、AA・蛋白質の再吸収・排泄能を検討し、未熟臓器についてはその特異性を明確にした。

2) 妊娠各週の臍帯血および新生児血を採取し、VK依存性の凝固因子、胎児性Hbのスイッチングおよび2,3-DPGを測定した。

3) 胎児、新生児期の免疫能は、非特異的免疫(Mφ, 好中球, NK細胞, LAK細胞, 補体)、および特異的免疫(T細胞, B細胞, リンフォカイン)について検討した。

4) 胎児、胎盤系が産生するsteroidを、高速液体クロマトグラフにかけdynamic steroids profileより臨床的解析を行った。

成績および考察

1. 腸管と胎児発育成熟

小腸の発育は物質通過機能で計測できるがそのさい空腸と回腸は全く異なる機能を有し、空腸では主として能動輸送が、回腸では主としてpinocytosisが営まれる。糖・蛋白質はそれぞれ単糖類・アミノ酸に分解されて、空腸で能動輸送により吸収され、脂肪は脂肪酸とグリセリンに分解されて回腸でpinocytosisにより吸収される。

1) 刷子縁膜の輸送と吸収能

小腸絨毛の表面は一層の吸収上皮で覆われており、腸管腔に面する側には多数のbrush borderすなわち刷子縁が存在し、この刷子縁が能動輸送の場である。多くのアミノ酸と糖は刷子縁膜でNaイオンと共に細胞内へ共輸送され、他方NaイオンはNaポンプにより細胞外へ汲み出される。

実験的に検索するには、まず腸管上皮細胞より刷子縁膜を切断し、これを分離すると、刷子縁膜切断片は自然に融合して小胞を形成する。次いでアイソトープラベルしたアミノ酸などを作用させると、小胞膜を通じて能動輸送されるが、その際、小胞膜内外に種々の条件を与えて能動輸送機能を解析することができる。

2) glucoseの吸収能

まずヒト胎児空腸の刷子縁膜小胞に膜外が高く、膜内が低いNa濃度勾配あるいはK濃度勾配を与えてD-glucoseの輸送能を検討した。一般的に前者をNa依存性輸送またはNa共輸送、後者をNa非依存性輸送とされているが、Na依存性輸送はNaイオンのinfluxと共に物質を運ぶ代表的能動輸送であり、D-glucoseについては妊娠24週においてすでに存在し、

32週においては満期産レベルに発達する。

一方、Na 依存性能動輸送の駆動力として重要な陰性膜電位差機構の発達について、SCN, Cl, gluconate などの陰イオンを用いて検討すると、この機構も24週ですでに存在し32週においては満期産レベルに達する。

空腸と回腸の別による D-glucose の吸収能をみると、空腸においては先述のごとく Na 依存性能動輸送が16週ですでに認められ、24週で顕著に発達し、32週で満期産レベルに達する。一方、回腸では Na 依存性能動輸送は全く認められず、16週の時点で空腸と回腸の機能分化が完成している (図1)。

空腸刷子縁膜における Na 依存性 D-glucose 能動輸送の kinetics パラメーターを検討すると、Km 値は16, 24, 32週で変化なく、Vmax 値は16, 24, 32週と漸次上昇し、特に16週から24週の間での上昇が著明であった。

3) アミノ酸の吸収能

必須アミノ酸の一つ L-valine の吸収能を検討すると、空腸では Na 依存性能動輸送が16週から認められ、24週で顕著に発達し、32週では満期産レベルに近似した。一方、回腸での能動輸送は認められず、D-glucose に見られたと同様、16週の時点で空腸と回腸の機能分化が完成していることを認めた (図1)。

L-alanine, L-leucine, L-phenylalanin の空腸での Na 依存性能動輸送は、24週ですでに著明に認められ、32週では満期産レベルと同等に達していた。

4) 刷子縁膜酵素活性

小腸刷子縁には、その多彩な機能を反映する種々の膜酵素が存在するが、消化に参与する sucrase, maltase, SH 基保護作用に参与する γ -GTP, 無機リンの吸収に参与する ALP などの活性は、16, 24, 32週と漸次上昇し32週ではほぼ満期産レベルに達する (図2)。

早産が予測される場合、胎児の胎外適応能を急速に高めるために dexamethazone 投与は試みても良い一つの方法と思われる。妊娠19日目のラット胎児腹腔内に dexamethazone または saline を投与して、48時間後に両者を比較すると、空腸刷子縁膜の sucrase, maltase, γ -GTP は、dexamethazone 投与によつて著明な活性上昇を認める。

しかし、酵素活性の誘導は妊娠末期よりも、分娩直後新生児期の方がはるかに効率良く、このことは分娩時副腎機能の高揚が関与するものと思われる。すなわち sucrase 活性は胎児期 dexamethazone 投与で、control の2.1倍に上昇するのに比し、分娩直後新生児期投与では5.8倍に上昇した。maltase 活性は、胎児期投与で1.8倍に上昇するのに比し、分娩直後新生児期投与では5.1倍の上昇を示した。

5) 胆汁酸の吸収能

脂肪は胆汁酸によるリパーゼ活性化、ミセル化形成などを経て回腸で吸収され、この際胆汁酸もその99%が門脈に回収される。胎児・新生児の胆汁酸の大部分はタウリン抱合型胆汁酸であり成人が主にグリシン抱合型胆汁酸であるのに比し著しく相違する。

そしてタウリン抱合型胆汁酸は胎児空腸刷子縁膜では全く吸収されず、専ら回腸刷子縁膜で吸収されるのだが、成人と異なり Na 依存性能動輸送ではなく、陰イオン体として受動輸送される。

この受動輸送は16, 24, 32週と発達していくが、能動輸送でないため成人に比して脂肪吸収は著しく不利な条件にあると言える (図3)。

6) 分泌型 IgA と母乳 ATL ウイルス感染

胎児・新生児の小腸刷子縁膜には、成人に見られない独特の機構として分泌型 IgA のレセプターが存在し、これが母乳中の IgA と結合して重要な感染防御機

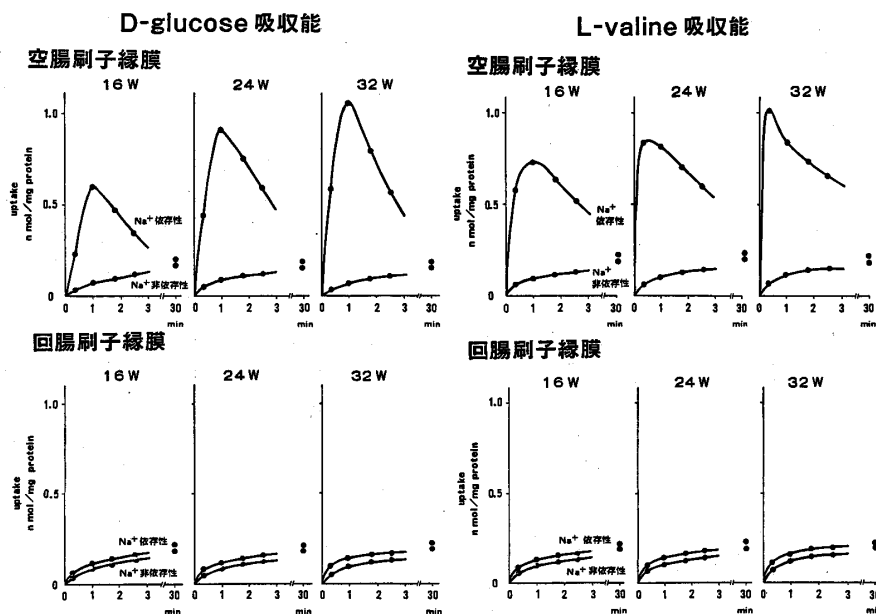


図1 小腸刷子縁膜の D-glucose, L-valine 吸収能の発達過程 (16~32GW 児)

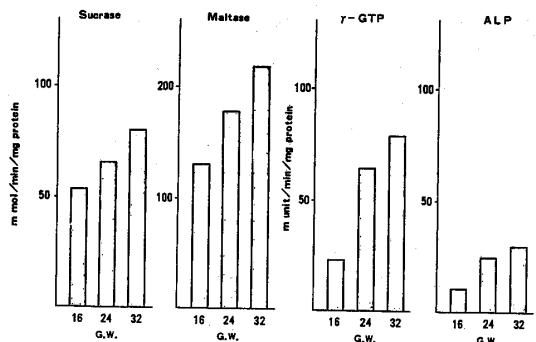


図2 空腸刷子縁膜 sucrose, maltase, γ -GTP, ALP 酵素活性 (16~32GW 児)

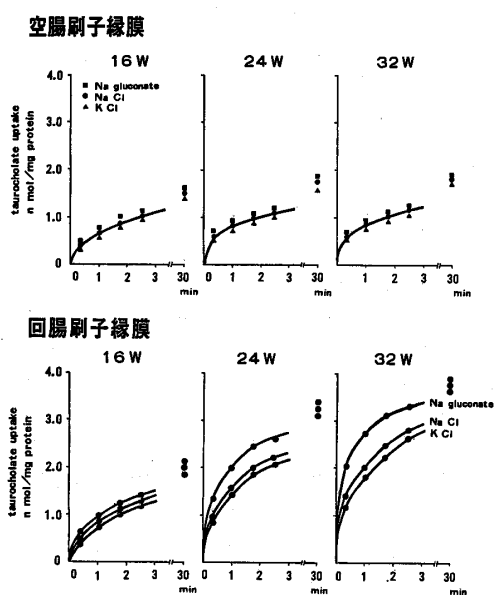


図3 小腸刷子縁膜のタウリン抱合型胆汁酸の吸収能の発達過程 (16~32GW 児)

構を形成するが、妊娠22週の胎児では未だみられず、32週に至り著明に発達する (図4)。

実験的に空腸刷子縁膜のIgA レセプター量の経日的推移をラットで観察すると、妊娠17日胎児には存在せず、19日に急激に産生され、21日でピークレベルに達する。

一般的に乳汁中のリンパ球は、新生児腸管上皮の間隙を通過し、M細胞、パイエル板、腸管膜リンパ節、胸管を経て全身におよぶが、このような新生児の特殊機構は、成人T細胞白血病のガンウイルスを含むリンパ球をも通過させ、白血病の母児感染を引き起こす点で、重大な関心が寄せられている。

母児感染の実態調査の結果は、成人T細胞白血病ウイルスキャリアー母体より出生した新生児は総てATLウイルス抗体を持つが、これは生後3~6カ月で消失する。この時期以降母乳哺育を続けている例では100%にATLウイルス抗原の陽性、すなわち感染の成立が認められ、他方母乳哺育を早期に中止した例で

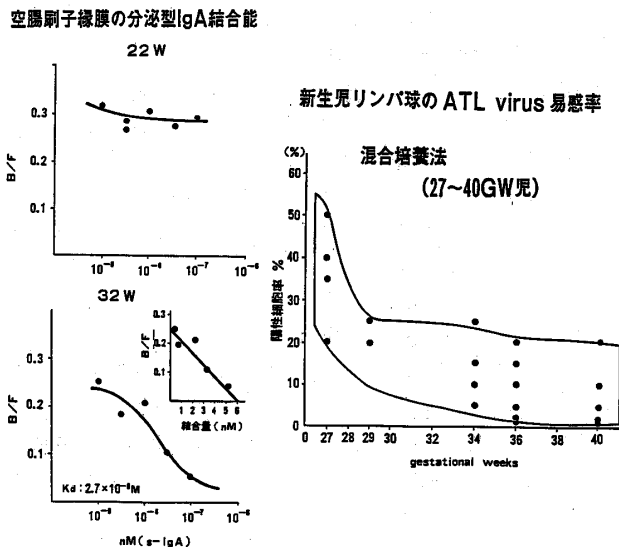


図4 胎児・新生児小腸分泌型IgAと成人T細胞白血病の母乳感染

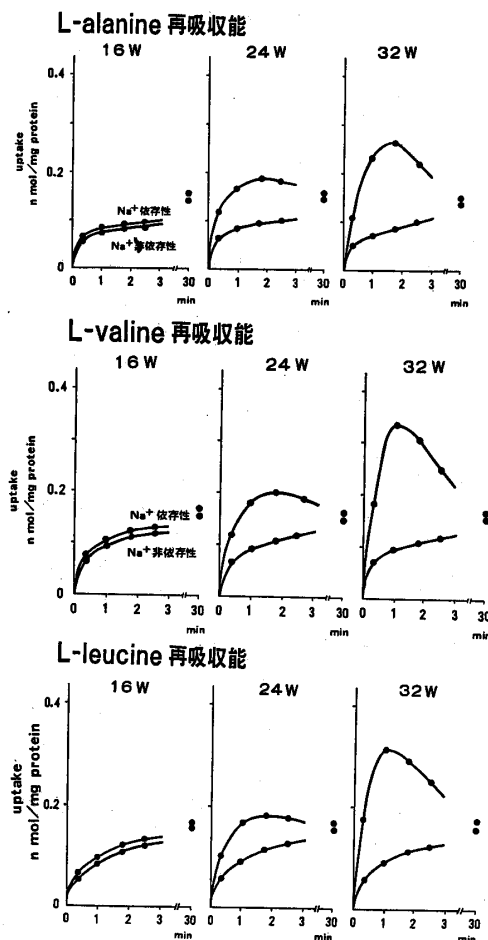


図5 近位尿管刷子縁膜のアミノ酸再吸収能の発達過程 (16~32GW 児)

は感染の成立が認められなかつた。また、新生児リンパ球がATLウイルスを取り込む率はリンパ球が幼若な胎児期ほど著明で、27週末期では満期産児の約2倍

と高率であることを認めた(図4)。

2. 腎臓と胎児発育・成熟

腎臓の主な機能は、濾過、再吸収、分泌であり、このうち発達の過程で特に重要なのは再吸収能である。一般に糖、アミノ酸、無機リンの再吸収は能動輸送により、 β_2 -microglobulinの再吸収はpinocytosisによって行われる。近位尿細管上皮も小腸絨毛と同様に無数の刷子縁が存在する。

1) アミノ酸の再吸収能

まず、L-alanineの再吸収はNa依存性能動輸送によるが、16週では認められず、24週でやや発達し、32週に至り著明に発達する。同様に、分枝鎖アミノ酸で必須アミノ酸でもあるL-valine, L-leucineの再吸収もNa依存性能動輸送で、24週から32週に発達が認められた(図5)。

しかし、必須アミノ酸でありながら、L-phenylalanine, L-lysineでは、胎児期を通じて能動的再吸収は遂に出現せず、受動的再吸収のみが32週に至つてようやく発達する(図6)。

2) アミノ酸の尿中漏出量

以上の刷子縁膜の再吸収能の成績は、生後1日目新生児の各種必須アミノ酸の尿中漏出量で顕著に反映されている。図7は上から妊娠24, 26, 28, 32, 36週の尿中アミノ酸漏出量で、バリン, メチオニン, ロイシン, イソロイシンは能動輸送能の発達に従つて漏出量が低下している。また、フェニルアラニン, リジンは受動輸送であるために血中濃度に支配されて大量に排泄されている。

一方、血中総アミノ酸および必須アミノ酸濃度の週数による著明な差が無い。しかし、生後尿中へは、週数に応じて多量の総アミノ酸および必須アミノ酸の漏出は血中アミノ酸バランスの喪失を来してくる。

3) D-glucose 再吸収能と漏出量

近位尿細管刷子縁膜におけるD-glucoseのNa依存性能動輸送による再吸収能は、16週では未発達で、24週にやや発達し、32週に至りようやく満期産レベルに達するが、これに呼応して、グルコースの尿中漏出量は26週で極めて多く、28, 30週と著明に減少し、32週以降は一定レベルに達する(図8)。

4) 無機リン, Naの再吸収能と漏出量

近位尿細管刷子縁膜の無機リンのNa依存性能動輸送による再吸収能も、32週に至り満期産レベルに発達し、これに呼応して、無機リンの尿中漏出量も32週以降は一定レベルに安定する(図9)。

出生直後の尿中のNa漏出量は、26から28週児で著

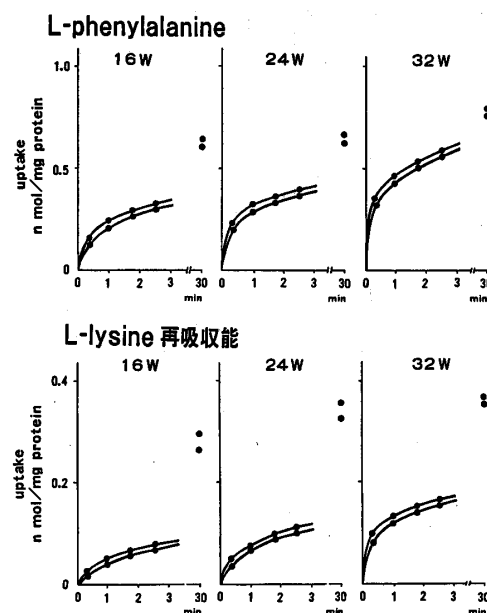


図6 近位尿細管刷子縁膜のアミノ酸再吸収能の発達過程(16~32GW児)

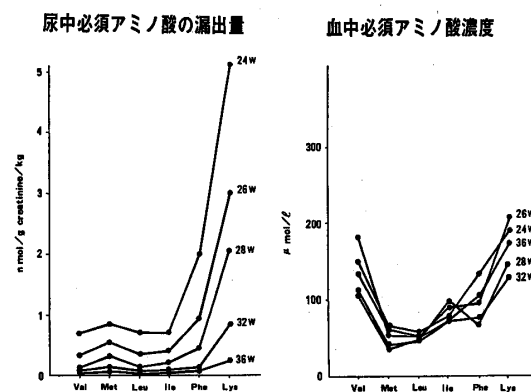


図7 新生児尿中・血中の必須アミノ酸量の推移(24~36GW児)

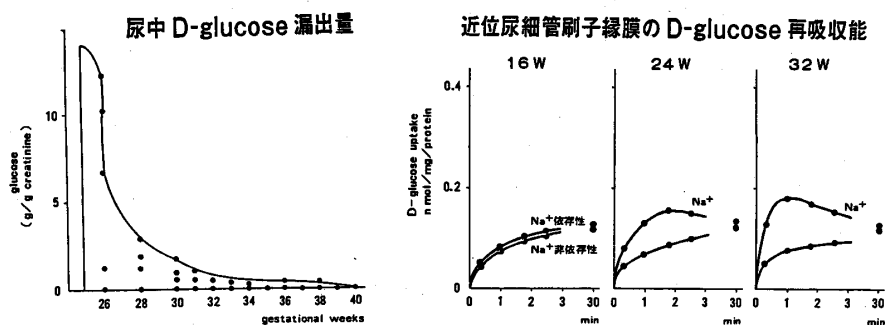


図8 新生児尿中D-glucose漏出量と近位尿細管刷子縁膜の再吸収能(16~40GW児)

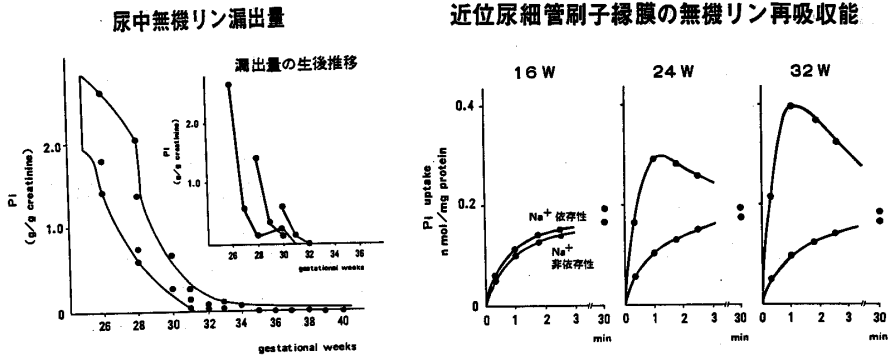


図9 新生児尿中無機リン漏出量と近位尿細管刷子縁膜の再吸収能 (16~36GW 児)

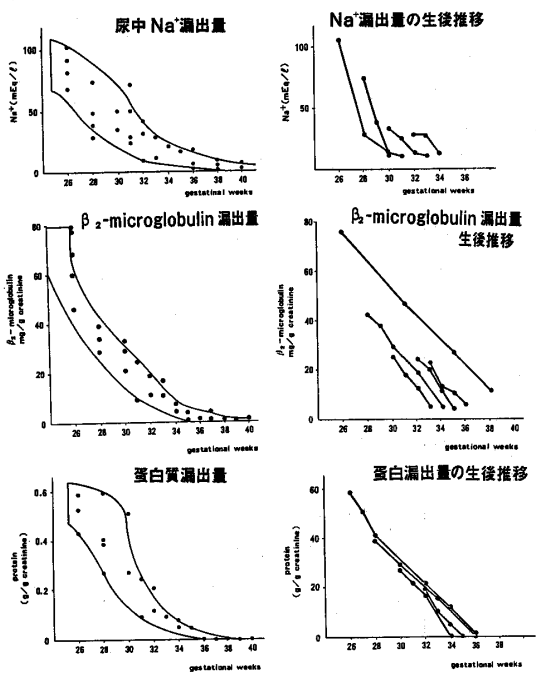


図10 新生児尿中 Na⁺, β₂-microglobulin, 蛋白の漏出量と生後推移 (26~38GW 児)

明に高く、36週児に至り低下する。しかし、尿中 Na 漏出量の生後推移を見ると、26, 28週児でも速やかに低下し良好な適応能を示した。つまり生体維持に極めて重要な電解質バランスは良く制御されていた(図10)。

5) β₂-microglobulin の再吸収能と漏出量

β₂-microglobulin は、近位尿細管で pinocytosis により再吸収される。尿中 β₂-microglobulin 漏出量は、26, 28週児では異常に高く、pinocytosis の未発達さを推測させかつその生後推移も著しく不良であった(図10)。

6) 蛋白漏出量

糸球体基底膜の未熟性により、尿中蛋白漏出は、26 から28週児で著明に高く、36週児に至つてようやく低下を示した(図10)。

7) 刷子縁膜酵素活性

近位尿細管刷子縁膜の ALP, γ-GTP 等の酵素活性は16, 24週と上昇し、32週では満期産レベル近く発達

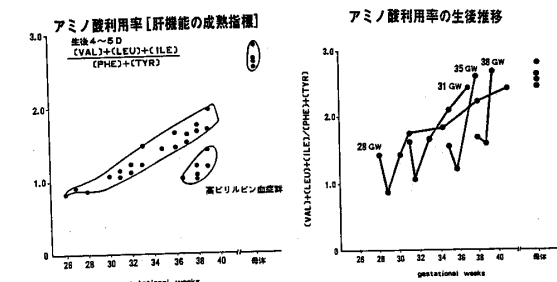
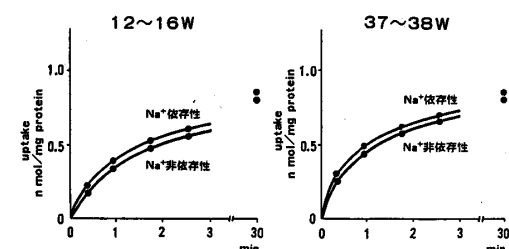


図11 新生児肝成熟とアミノ酸利用率の生後推移 (26~40GW 児)

ヒト胎盤刷子縁膜における D-glucose 輸送能



ヒト胎盤刷子縁膜における L-alanine 輸送能

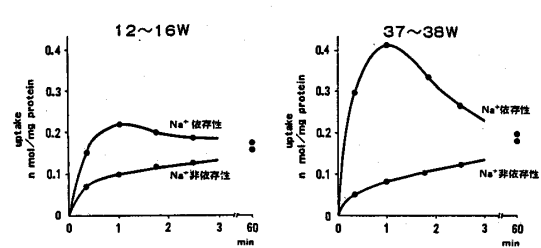


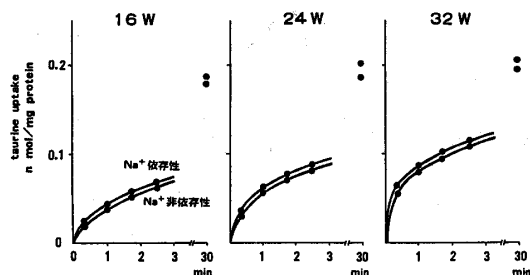
図12 ヒト胎盤刷子縁膜における糖、アミノ酸輸送能 (12~38W)

する。これら酵素活性の誘導には、副腎皮質ステロイドが重要な関与を示すものと思われるが、ヒト妊娠22週胎児より得た腎組織を、dexamethazone 添加群、非添加群に分けて incubation したところ、ALP 活性は dexamethazone によつて約2倍に上昇した。

3. 肝臓と胎児発育・成熟

肝の発育と成熟の概念を胎児期ラット肝をモデルにして述べると、DNA 合成は16日、polysome の蛋白合

小腸刷子縁膜の taurine 吸収能 (16~32GW児)



腎近位尿細管刷子縁膜の taurine 再吸収能 (16~32GW児)

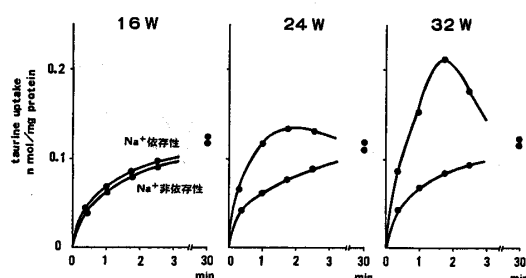


図13 新生児小腸・腎の taurine 吸収能 (16~32GW児)

第IX因子の活性ならびに抗原量の生後推移 第II因子の活性ならびに抗原量の生後推移

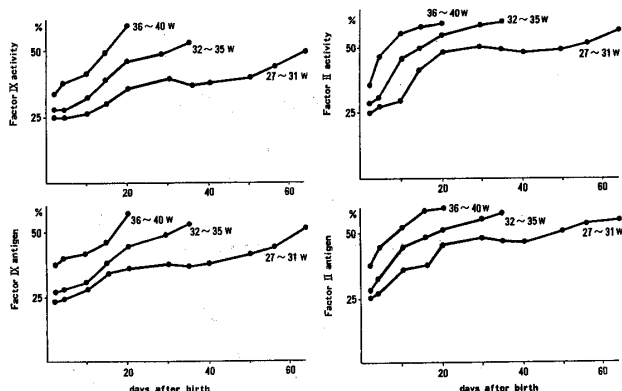


図14 第IX因子, 第II因子の生後推移

成は18日, ATP濃度は16日にそれぞれ peak があり, 肝の基本的形成は妊娠末期までに達成されると考えられる。

しかし, 肝の酵素系の発達は胎児期よりは, むしろ出生以後に活性化が誘導される場合が多く, 例えば, Cyt.c, Cyt.a などの活性も, 生下時は低値で新生児期に急増する。

従つて酸化的リン酸化能は, 生下時は成人レベルに比し著しく低調である。

1) 肝機能とアミノ酸利用率

valine, leucine, isoleucine などの分枝鎖アミノ酸と phenylalanine, tyrosine などの芳香族アミノ酸の比は

肝機能の指標となりうるもので, 34週以降に急速に上昇を認めた。

妊娠26週以後の新生児の生後4~5日目の値は, 図11の如くであり高ビリルビン血症では低値を示し, 肝機能の未熟性が推測された。

同様に生後10ないし14日の値は, 満期産児では成人レベルに達するが, 28, 31週児では低値で, その生後推移も満期産児に比べ著明に遅延を認めた。

2) 肝の尿素合成系酵素

肝における尿素合成系酵素の胎児期の発達過程を見ると argininosuccinic acid synthetase, ornithine transcarbamoylase, argininosuccinase, carbamoyl phosphate synthetase, 活性は週数とともに漸増するものの全般的には小児期より低値で, 尿素合成系の発達時期は生後であると考えられる。

肝における薬物代謝系酵素のビリルビン glucuronyl transferase 活性ならびにアミノピリン demethylase 活性は, 36週以後やや急速に増加するようになる。

胎児肝の薬物代謝系酵素を人為的に誘導できるか否かは胎児・新生児治療医学の限界を拓ける意味で意義が大きいが, ラット胎児に試みたフェノバルビタールによる p450誘導は著明ではなかつた。しかしアミノピリン demethylase 活性の誘導は, 有意に亢進することを認めた。

4. 栄養代謝と胎児発育・成熟

1) 糖・アミノ酸の胎盤輸送能と胎児発育

胎盤絨毛細胞刷子縁においてアミノ酸は Na 依存性または膜電位差依存性の能動輸送により取り込まれるのが原則であるが, L-glutamate は Na 依存性能動輸送で, K 依存性でもある。taurine は膜電位差非依存性, L-lysine は Na 非依存性である点で他と異なる。

glucose は carrier を介した促進拡散により取り込まれるのが原則である。

L-alanine の Na 依存性能動輸送は, 12~16週胎盤と37~38週胎盤では著明な発達差があるのに対し, D-glucose の輸送は極めて早期に発達をとげるため12~16週胎盤と37~38週胎盤では大きな差が認められなかつた (図12)。

出生後, 胎盤からの定常的栄養供給が断られると28週以下の児では総アミノ酸濃度および, 総必須アミノ酸濃度が著明に低下するが, これには先述の腎機能の未熟性によるアミノ酸の喪失の他, アミノ酸プールとしての筋肉の発育不良が関与している。このとき血中のグルタミン酸とアラニンが著明に減少し, 同時にラットにおいて筋肉中のグルタミン酸とアラニンが減少した。この減少の理解について胎児期では糖新生能の未熟性により, glucose, alanine サイクルの作動は認められなかつた。従つて筋より肝への窒素のキャリアーとして成人が専ら alanine を利用するのに対し, 胎児では, グルタミン酸が carrier としての主役をたすど我々は考えている。

新生児は母体からグルコースの供給を断たれるために alanine が減少し、また筋肉が蓄積グルタミン酸を放出した後、血中グルタミン酸濃度は減少する。

prealbumin は半減期が1.9日と短く、その血中濃度は、新生児の栄養状態の把握に適し、prealbumin は早産児ほど低値を示した。

2) 特にタウリンの意義

タウリンは本来非必須アミノ酸でメチオニンから生成されるが、胎児・新生児期においては生成酵素である cystathionase および cysteine dioxygenase 活性が乏しい為に必須アミノ酸として観察しなければならない。

出生直後の新生児血中のアミノ酸濃度を見ると、タウリンが際立つて高濃度であることに気付く。他方、母体血中のタウリン濃度はそれほど高値ではなく、胎児は胎盤を介してタウリンを積極的に取り込んでいることがわかる。24週から40週にかけ胎児血中総アミノ酸濃度は比較的一定するにもかかわらず、タウリン濃度のみは週数とともに次第に減少し、従って総アミノ酸に占めるタウリンの比率も漸減するが、これは一つの成熟過程を表している。

ラットを用い、母体に投与した C^{14} -taurine の胎児への移行をみると taurine は極めて速やかに胎児血中に移行し、胎盤内、胎児肝、筋肉に著明に取り込まれて行く。

ヒト胎盤におけるタウリンの取り込みは Na 依存性の能動輸送で、Km 値は0.22mM、Vmax 値は0.67 pmol/mg protein/20sec と緩徐な取り込みにかかわらず、胎盤組織内タウリン濃度が高いのは、胎盤がタウリンの貯蔵部位となつていていることを示唆している。

出生後の taurine の供給は母乳に依存し、母乳中の taurine は産後2カ月間は高濃度に含まれている。そして、小腸特に空腸におけるタウリンの輸送型は何故か他のアミノ酸と全く異なり受動輸送であるため、腸管上皮よりの吸収には多量のタウリン供給が必要である。この受動輸送は32週児でようやく発達する。

タウリンの腎近位尿細管での再吸収は Na 依存性能輸送で24週～32週にかけて発達する。特に再吸収能が未熟な24～28週児では、大量のタウリンが尿中に漏出し、補充が無いときは血中タウリンの急激な低下を招く(図13)。

ここでタウリンの存在意義についてさらに次の様に考えられる。成人の胆汁酸は、グリシン抱合型がタウリン抱合型より多いが、胎児では逆にタウリン抱合型が多く、その利点の一つは胎盤における胆汁酸輸送機構を有利にすることであろうと考えられる。またタウリンは胎児を高胆汁酸血症から防御し、一方で中枢神経系、網膜、心臓等の発育に欠かせない他、神経伝達物質としての役割も知られている。

5. 血液因子と胎児発育・成熟

1) Vitamine K 依存因子

Vitamine K 依存因子である第II因子のプロトロビ

ン、第VII因子、第IX因子、第X因子について検討した。

第IX因子について、横軸は抗原量、縦軸に活性量を示すと、成人のそれに比して40週児では抗原量、活性量とも低値であつた。また40週児を活性量の低い群と高い群に分けると前者では二次元交叉電気泳動(CIEP)で2峰性 arc すなわち PIVKA を有する者が多く、これはビタミン K 不足および肝機能未熟に由来すると思われる。

第IX因子活性量と抗原量の生後推移は27～31週児において極めて低く、また第II因子活性量と抗原量についても同様の傾向を認めた。36～40週児のレベルに追いつくには生後30日を必要とする結果を得た(図14)。

第X因子活性は40週児でも adult level の約1/2と低く、抗原量と活性量の生後推移は1～5年を要して成人レベルに達する。

即時型の線溶阻止物質である α_2 -プラスミン・インヒビター活性は成人より高値で、生後推移は6から9カ月で成人値の1.3倍に増加した後、数年を要して成人域に達する。

また、胎児の他凝固因子の在胎週数別推移を成人レベルを100%として比較すると、アンチトロビンIII、plasminogenが低値であり第VIII因子は高値を示した。

2) 血小板凝集能

コラーゲンによる血小板凝集能は、40週児ではほぼ成人レベルを示すが、34週児では著明に抑制され、ADPによる血小板凝集能も同様であつた。しかし血小板凝集能は、週数以外に胎児の状況により影響を受ける。例えば、fetal distress などの際には抑制されることがあり、留意せねばならないことを示している。

以上の成績から血小板凝集機序については、早産児においては、コラーゲンに対する感受部分およびADPレセプターを介する機序が抑制されていると推測される。

3) HbF と 2,3DPG

2,3DPG は Hb と結合して、Hb-2,3DPG となることにより組織中での酵素供給能力を高めるが、この2,3DPG 効果は、adult HbA より胎児 HbF が劣っている。40週児の HbF から HbA への転換率を見ると、生後4週で65%、8週で50%になるが、27～32週児では同様の値に達するのに約20日間遅延し、この辺に早産児の問題がある。また幸いなことに赤血球中の2,3DPG 濃度の生後推移は、27ないし32週児において出生直後は低いものの、生後すみやかに正常域にはいり、胎外適応能の良さを示している。しかし RDS などの呼吸障害症例では著明に低い濃度で推移し、適応障害が示唆された(図15)。

6. 免疫系と胎児発育・成熟

はじめに妊娠週数別新生児の免疫能について得られた成績を一括すると、19週まではほとんどすべての免疫能が低下しており、33週以降に一部の免疫機構は adult level に達するが、満期産児でもなお特異免疫は抑制されている。

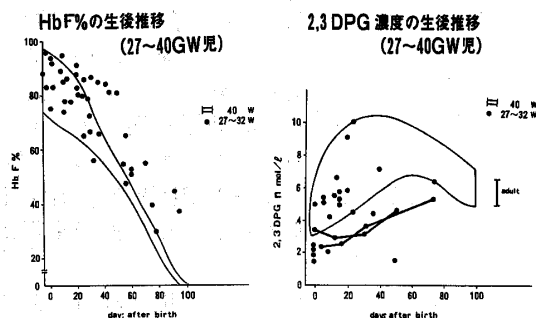


図15 赤血球中のHbF%と2,3DPG濃度の生後推移 (27~40GW児)

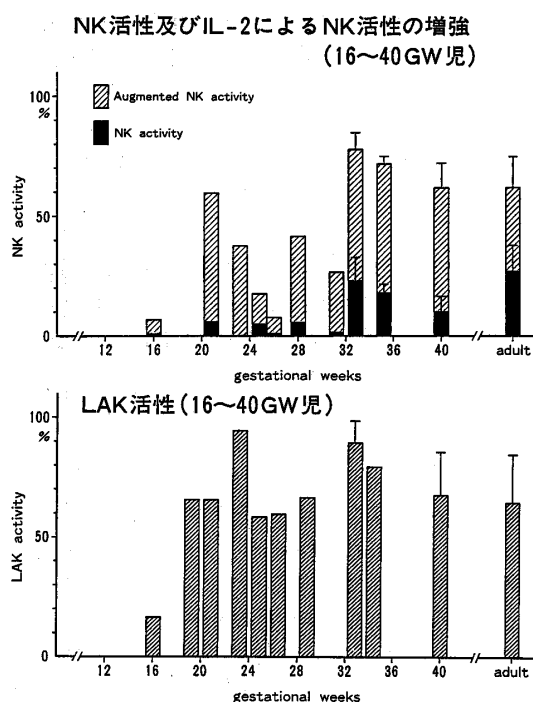


図16 胎児・新生児のNK活性及びLAK活性

1) Mφ, 好中球

単球のブーズ取り込み数から貪食能を、NTB還元能から殺菌能を調べると、33~40週児は成人と特に差を認めなかった。

好中球で同様の検討を行うと、19週児では貪食能、殺菌能ともほとんどなく、33~40週児では貪食能はadult levelに達するが、殺菌能はやや劣ることを認めた。

2) NK細胞

adultのNK活性値に比べて、37~41週児のそれは低値であつたが、IL-2によるNK活性の増強作用はadultに比し特に劣らず、ウイルス等の刺激が加われば速やかに対応して、NK活性が増強される可能性を認めた。

さらに週数別にみると、32週未満のNK活性は著しく低値で、かつIL-2によるNK活性の増強も充分ではなかつたが、33週以降はこれらが発達することを認めた(図16)。

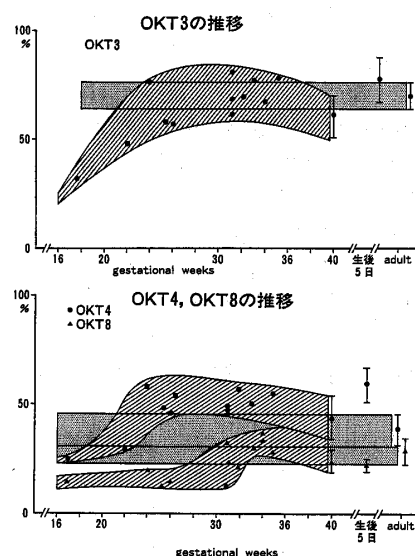


図17 T細胞 surface marker OKT3, OKT4, OKT8, (16~40GW及び生後5日目新生児)

胎児のNK細胞サブセットは、Leu 7陽性細胞が極めて少ない特徴がある。しかし最も強いNK活性をもつといわれるLeu 7-, Leu 11+細胞は17週以降ほぼ成人レベルに達した。

3) LAK細胞

一方、LAK活性については、16週では低下を示しているが、20週以降はほぼ成人レベルに達する。LAK細胞を誘導するIL-2の産生能は、未熟児ではむしろ上昇している傾向にあつて、免疫的監視機構は十分に整っていると考えられる(図16)。

4) 補体系

補体については、古典経路のC1q, C4, 第2系路のFactor B, 両系路のessential componentであるC3, C3のinhibitorであるFactor Hにつき検討した。

C1qは40週でadult levelの60%程度に達する。PROM症例をプロットしたが、特に増強はみられなかつた。

C4, Factor Bについては、両因子とも40週でadult levelの50~40%程度に達するが、PROM症例では明らかに上昇を示した。

C3産生能の発達是比较的良く、PROM症例では26週であつてもすでにadult levelに達するものがある。

Factor Hはadult levelの50%程度に達するに過ぎず、PROM症例でも僅かな上昇しか得られなかつた。以上の成績から見ると初期感染防御には古典系路よりむしろ第2系路が働いていると思われた。

5) T細胞 (Pan T, Helper T, Suppressor T)

特異的免疫に関しては、Pan T細胞を示すOKT3陽性細胞、B細胞を示すBI陽性細胞とも25週には早くもadult levelに達する。

helper T cellを表すOKT4陽性細胞数も25週でほぼadult levelに達するが、suppressor T cellを表すOKT8陽性細胞数がややおくれで増加するため、

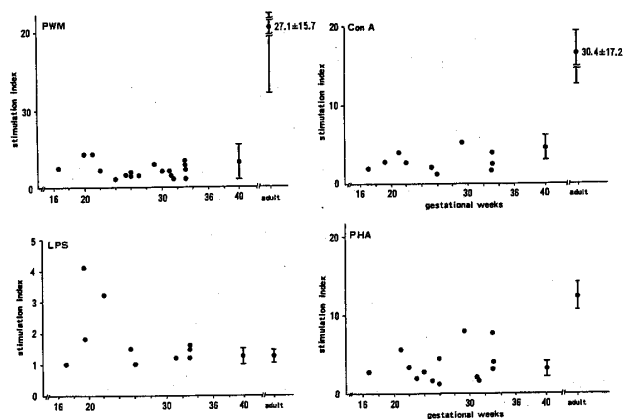


図18 胎児・新生児リンパ球の Mitogen (PWM, LPS, Con A, PHA) に対する反応 (16~40GW 児)

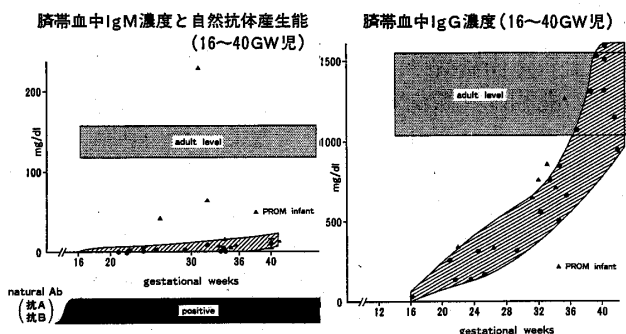


図19 胎児・新生児血中 IgM, IgG 濃度と PROM

OKT4/OKT8 比は極めて異質の推移を示す。このように、まず helper T cell が増加しその後 suppresser T cell が増加して免疫系を制御する過程が固体発生上胎児に必要なのであるのかも知れない (図17)。

6) 芽球化反応

PWM, LPS, PHA, Con A などのマイトジェンに対する stimulation index は、LPS に対する反応以外はすべて低下していた (図18)。

7) B 細胞の抗体産生能

① 自然抗体 (抗血液型抗体)

抗体産生能は最も進化した免疫機能の一つである。臍帯血中の IgM 値は一般には極めて低値であるが、25 週以降の PROM では高値となるものもある。また IgM に属する自然抗体である抗血液型抗体が、16 週においてすでに十分存在する結果をえたことから判断すると、IgM 産生能は早期に備わるものと考えられる (図19)。

② IgG・IgM 産生能と抑制因子

IgG は母体から transport により補われているが、週数が進むにつれて直線的に増加し、満期産児では母体レベルに達するものが多い (図19)。

in vitro における抗体産生能は IgG・IgM とも低値を示した (図21)。成人 T 細胞に臍帯血 T 細胞培養上清を加えると、抗体産生が著明に減少する結果を得た。すなわち胎児 T 細胞が抗体産生に抑制する何らかの

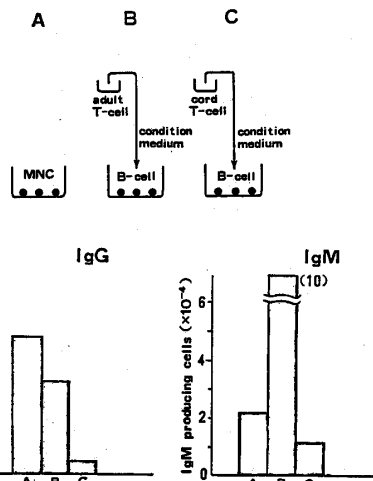


図20 臍帯血 T 細胞の抗体産生抑制因子 (in vitro)

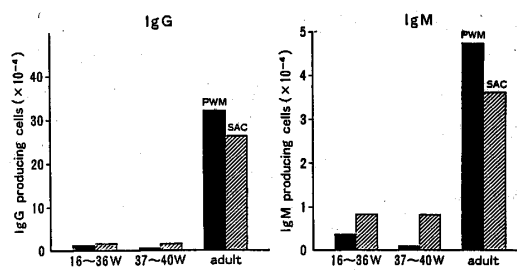


図21 リンパ球の in vitro 抗体産生能 (16~40GW 児)

factor を放出していることが示唆される (図20)。

二重蛍光抗体法によるリンパ球サブセットの検討では40週児は adult に比し、Leu 2+, Leu 15- で示される suppressor T cell はむしろ少なく、Leu 3+, Leu 8+ で示される suppressor inducer T cell は極めて多く、他方 Leu 3+, Leu 8- で示される helper T cell は驚くほど少ないことが判明した。surface marker が必ずしも機能を反映しているとは言えないが、以上の所見は胎児での抗体産生能の低下を良く説明することが出来る。

③ IL-1, IL-2, BCGF 産生能

抗体産生には activation, proliferation, differentiation の三つの過程が必要であるが、activation に関与する IL-1 産生能は、早産児では低値であった。しかし proliferation に働く IL-2 産生能、BCGF 産生能は逆に早産児ほど高値であり、胎児抗体産生能の低下は、activation, differentiation の機能低下で起こるとも言える。

8) PROM 症例

最後に PROM 症例で抗体産生に明らかな差が認められた 2 症例を呈示した。症例 1 は33週児でありながら IgG・IgM とも十分な産生能力を有し、血中 C3・IgG・IgM とも高値で生後感染徴候を認めなかった。一方、症例 2 は40週児でありながら抗体産生能は低く、血中 C3・IgG・IgM とも低値で、生後肺炎を併発した。症例 1 は免疫系の成熟が感染を防御し得た例と考えら

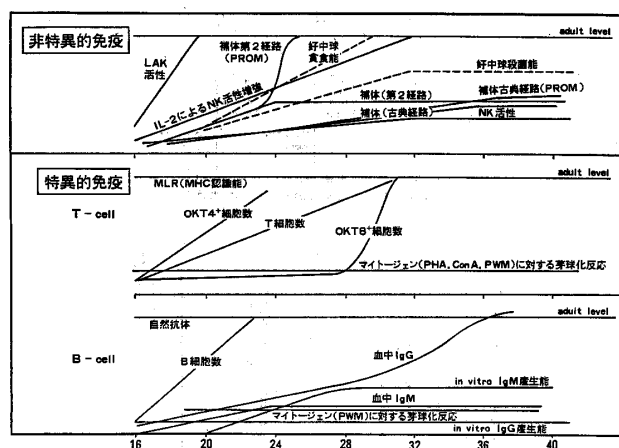


図22 胎児期における免疫系の発達

れる。

9) 胎児免疫系発達過程の特徴

非特異的免疫系の応答は比較的早期に完成する。特異的免疫系では、T細胞のMHC認識能など免疫系の根底をなす機能は非常に早期に認められるが、マイトージェンによる芽球化反応や、より高度なT細胞、B細胞の協調を必要とする抗体産生機能は明らかに低下していることを認めた。

これら免疫系のturning pointは32週と推察され、それ以前の早産児では好中球、Mφ、NK細胞機能、補体、免疫グロブリン量が満期産児より劣るため、感染予防処置が必要であると考えられる(図22)。

7. Steroid profile と胎児発育・成熟

胎児・胎盤系が産生するsteroidは極めて大量で、血中濃度が 10^{-5} ~ 10^{-6} molに達するものも少なくない。胎児が高濃度steroidを必要とする生理機序は今日なお明確にされていないが、興味ある2~3の知見から検討した。

1) 陣痛制御系

子宮筋の収縮制御系に参与する高濃度steroid, progesterone, 16α -OH-DHA, estrone, estradiol, estriolは抑制的に作用し、DHAは促進的に作用する。preg-nenolone, 20α -OH-progesterone, cortisol, cortisoneには促進作用も抑制作用も認められない。特異的存在はDHAおよびDHASで子宮体部筋収縮を促進し、子宮頸部筋収縮を抑制して分娩状態に持ち込まれる。

子宮筋収縮はCaがカルモジュリンに結合し、ミオシン軽鎖キナーゼを活性化し、ミオシンのリン酸化を促し、リン酸化ミオシンが、アクチンと相互作用をして惹起されるが、高濃度ステロイドのshort time actionは、この機構の何にも関与せず、細胞膜ならびに小胞体膜の各種のCaチャンネルを抑制して、子宮

筋を弛緩させることを認めた。

2) 胎児臓器発育制御系

胎児臓器の発育・分化に参与するsteroidでcortisolはそのactive型であり、cortisoneはinactive型と考えられる。そして胎児の成熟・分化機序と陣痛発来機序は極めて密接な連携をもつて営まれている。一例を挙げると、胎盤は余剰のcortisolをcortisoneに転換して処理するが、転換率は妊娠29, 36, 40週と進むに従い上昇するものの、分娩が発来すると急速にその転換を減弱させcortisolの血中濃度を高める。このときDHASは胎盤でのcortisolからcortisoneへの転換を抑制している。

3) 体液制御系

体液調節に参与するsteroid特にDOC, corticosterone, aldosteroneは重要なものであり、これらの過剰産生は、妊娠中毒症発症につながる。

以上の陣痛制御系、胎児発育・成熟制御系・体液制御系の調和は妊娠全体の制御に極めて重要な意義をもつもので、それぞれバラバラでなく、単一ユニットとして制御されている。本来、胎児成熟を伴わない陣痛発来は無く、陣痛発来を伴わない胎児成熟も無いと云うのが自然の摂理であるように私は考えている。

結 語

- 1) 小腸の機能は24週より発達し、32週以降は、満期産レベルに達する。
- 2) 腎臓の機能は30週より発達し、36週以降は、満期産レベルに達する。
- 3) 肝臓の発育は、胎児期にあり、機能成熟は生後にある。
- 4) タウリンは、胎児・新生児期に特異的輸送様式・生理意義を示す。
- 5) 血液凝固機能は満期産児でも未熟で、成熟に数月、年を要する。
- 6) HbFからHbAのswitchingは早産児で著明に遅延するが、2,3DPGにより適応を得る。
- 7) 免疫系は満期産まで未熟であるが、非特異的免疫は早期に完成し、かつ胎児特有の免疫様態を示す。
- 8) 妊娠維持機構と胎児発育・成熟の制御は胎児steroidにより密接に連係される。

謝 辞

本シンポジウム発表の機会を与えられた会長・中山徹也教授、学会員各位、座長・武田佳彦教授、神保利春教授に深甚の謝意を表します。

本研究の発表に際し御指導と、御高配を戴いた主任・一條元彦教授に深謝致します。深い御理解と御援助を頂いた、熊本大学生化学教室・井上正康助教授、奈良県立医科大学産婦人科学教室教室員各位、同門会各位に深謝致します。

Synopsis

Under unsatisfactory environmental conditions, such as the mother's illness, placental insufficiency, PROM, etc., the fetus must make the transition to extrauterine life from an unfortunate intrauterine existence. The adaptation process of the fetus to extrauterine environment in these cases is of extreme importance. In our present investigation, we studied the developmental pattern of the functions of each fetal organ and the specific aspects of fetal metabolism.

1) Using the brush border technique, we clarified that the fetal absorptive function of intestine developed from the 24th week of gestation and reached adult level in 32th gestational weeks.

2) The fetal renal reabsorption function developed from the 30th week of gestation and reached adult level in 36 gestational weeks.

3) The liver function (enzymatic activity, etc.) remained low during the entire fetal life and developed gradually after birth.

4) Taurine plays an important metabolic role and has a specific transport system during fetal life.

5) The coagulation of vitamin K-dependent factors and activity remained low level at 27~31th gestational week, reaching full term level after 30 days.

6) The switching of HbF to HbA was delayed more significantly in premature infants than in full term infants, but this delay of switching is effectively corrected by the increase of 2,3 DPG in premature infants.

7) Immune response remained immature even in the full term fetus, but the non-specific immune response (NK activity, LAK activity, etc.) developed in the early fetal period and showed characteristic activity.

8) The steroids which originated from the fetal-placental unit related intimately to the continuity of pregnancy and fetal development.

討 論

神保座長：シンポジウムの冒頭で、武田座長より、各演者の担当部分について解説いただきました。各演者の発表内容は、膨大で、詳細、かつ基礎的な部分を多く含みますので、討論は、ある程度、そのねらいをしぼってみたいと思います。

本シンポジウムでは、“24週から32週”という時期に焦点をしぼり、基礎的・臨床的研究を、胎児の胎外生活適応力という視点から、とりあげてみました。最初に、各演者の発表内容につき御討論いただき、ついで、以下の問題について討論をすすめたいと考えます。すなわち、①発育と成熟の正常パターンを、全体および、各臓器別でまとめ、発育と成熟の時期的関係を明らかにしたい。②24週～32週における発育および機能的成熟の臨床的評価には、どのような方法が適当であるか。③胎児の発育や成熟の促進または遅延に關与する母児の環境因子は何か。④胎内発育と出生後の発育、すなわち、胎内にそのままおればたどるであろう発育や成熟のコースが、出生によりどのように変るのであるか。⑤以上の点をふまえた上で、24週～32週の時期に分娩をさせなければならない状況になった時、その分娩方法は帝王切開か経膈分娩か。また、胎児管理・新生児管理のあるべき方向は、成熟の促進か新生児適応能の促進か。⑥24週から32週において発生する臨床的な問題、すなわち、前期破水、切迫早産、出血などに対する児の側からみた臨床指針。などであります。いずれもむずかしい課題ではありますが、何らかの示唆が得られればと期待しております。

最初に、各演題の発表内容についてご討論下さい。

中島唯夫（日本医大）：日産婦学会産科諸定義委員会、生産の定義小委員会の小委員長として、所謂生育の下限、すなわち生産の定義小委員会において、妊娠24週を生育の下限としました。さて、近代的な未熟児養護の発達は、極小未熟児にありといわれますが、この間失明児の多発、この対応に伴う死亡率の上昇、脳性麻痺児の多発があり、この間の対応の誤りがPediatrics 1976年に指摘され、結語として未熟児網膜症の発生防止、発症への対応策の解決には道遠しと発表されました。本邦では未熟児網膜症が医事紛争ともなりましたが、植村によると未熟児網膜症は今日尚発生し、特色として1975年を境にして、失明児の94%にも中枢神経系の障害合併が報告されていますが、この点現在如何ですか。

尚、岡井先生の御話には深く敬意を表し、御発展を

祈ります。

池ノ上克：今回のシリーズで、3例の失明が発生しましたが、このうち1名が神経系の発達障害を伴っておりました。

生育限界を決めるのは、現実には大変むずかしいことで、治療に当る個々の医師のフィロソフィーにより異なる部分も多いかと存じます。24・25週では、生育率は低く、個々の胎児の発育・成熟度による偶然に支配されるところも見受けられます。今回の成績では胎外生活に適応しうる児の最小限は26週と思われました。

小柳孝司（九州大）：心拍数解析の上で、妊娠26週頃ではResting phaseと判断されるとは考え難いのですが、どのような所見によつて決められたのか御教示下さい。

池ノ上克：ここでいう“resting”とは、外からの刺激を受けていないという意味で、active, non-active phaseを意味しているわけではありません。

小柳孝司：心拍数から交感神経系の発達を論じる場合どのような指標によつて判断されてますか。

池ノ上克：今回は、Hypoxia (late deceleration) や臍帯血行障害 (variable deceleration) といったstressに対する心拍数低下の大きさをもつて一つの目安とし、さらに animal model にて裏付けを試みました。

佐川典正（京都大）：糖尿病合併妊娠での phosphatidylglycerol は、我々が酵素法で測定した結果では、false result は数%しかなく、肺成熟の指標としては、PC, DS-PC, Shake test よりも有用であるとの結果を得ておりますが、先生の結果では、PGの測定は50～60%の正診率しかないという結果と著しく異なります。この点について、ご意見を聞かせて下さい。

樋口誠一：我々の使用した方法はGluck et al. によつて開発された薄層クロマトグラフィーの2次元展開によるものです。また肺成熟の基準はクロマト上にPGのスポットを認める場合としています。この方法では先生のグループが応用している酵素法に比較し、検出感度の点で劣っているため、false negative (PGが無いのに実際はRDSが発症する) が多くなつたものと考えております。

佐川典正：meconium中のPCが羊水中のPCやDS-PCに影響するのではないかと、検討されておられたらお教え下さい。

樋口誠一：meconiumの中には飽和レシチンが含ま

れておりますので測定上注意する必要があります。羊水の meconium による混濁の程度を弱, 中, 強とおおまかに分けた場合, 弱, 中の羊水では飽和レシチン濃度が critical point にあつても診断的な影響は受けませんが, 強の場合には false positive の結果となる可能性が出て来ます。

佐川典正: 慢性的な胎児ストレスに際しては, 胎児肺成熟の成熟は促進し, 糖尿病合併妊娠では, 肺成熟が遅延するといわれておりますが, この機序, すなわち, 肺成熟を regulate している因子について説明して下さい。

樋口誠一: 糖尿病妊娠における胎児肺の生化学的成熟の遅延については①レシチン代謝とくに飽和レシチンの生成が障害される。②インシュリンが corticosteroids に対し拮抗的に作用する。③高インシュリン血症, 高血糖が Glycogen の肺サーファクタント生成への利用を阻止する。④Gluck et al. によつて証明されているように, 血中 inositol の増加が PI の生成を促進し, その結果肺サーファクタントの major component である PG の合成が減少する。⑤生化学成熟のみならず, 組織学的成熟の遅れが根底にある。などの説があるが, いずれも未だ仮説の域を出ていないと思います。しかし, 多くの報告に共通している evidence は③の Glycogen 利用障害説でありますので, 私はこの説により糖尿病妊娠における肺成熟の遅れをよく説明出来るので有力と考えておりますが, あるいは①から⑤までの理由が互いに影響しているとも考えられ, 今後の研究すべき大きな課題と考えます。

金岡毅 (福岡大): 胎児眼球運動を観察する場合, REM と SEM を区別する基準はどう設定しておられますか。

岡井崇: REM と SEM は眼球運動の速さにより主観的に分類した。成人・新生児では REM が REM 睡眠時と覚醒時に見られるのに対し, SEM は入眠期に出現すると言われており, それぞれ異なつた脳活動の表れと考えられる。従つて眼球運動観察に際しては, これらを区別して判定する必要がある。実際, REM と SEM では動きの速度が明瞭に異なつており, 時に判別困難な動きも見られるが, 通常は主観的に識別可能と考える。

金岡毅: Resistance Index の $A-B/A$ とされた理由は?

$A-B/Mean$ とされなかつた理由は?

岡井崇: $(A-B)/Mean$ は Gosling (1975年) の提

唱した Pulsatility Index の事と思うが, この場合 Mean は血流波形の maximum frequency envelope における deceleration phase の notch の高さを意味し, 波形上同定し難いケースが少なくない。 $(A-B)/A$ は $1-B/A$ と書け, すなわち B と A の比を表しており, 末梢血管抵抗が高い時は, 拡張期の血流量が減少することによつて B が低下し, 代償的に収縮期の血流量が増加し, A が上昇することから, $(A-B)/A$ が末梢血管抵抗を反映することは理解し易いのに対し, Mean には血流を計測している血管及びそれより近位の血管の弾性が影響するので, $(A-B)/Mean$ の末梢血管抵抗の指標としての意味は複雑である。

仁志田博司 (東京女子医大): 超未熟児では, Na 再吸収に関する成熟は, 長期間かかる。臨床経験であるか?

森山郁子: 我々の成績からみると, 出生直後の尿中 Na 漏出量は, 28週までは非常に多い。しかし出生後推移をみると, 急速に漏出量が低下して, 26週児であつても2週間で, 成熟児レベルに達する。

いわゆる生体に基本的に必要な Na, リン, 糖などの胎外適応能は, 早期に獲得できるものと考えられます。

仁志田博司: 糸球体と尿細管の発育・成熟の discrepancy が臨床的な重要性を持つと考えられるがどうか。

森山郁子: 糸球体と尿細管の発育・成熟には, 御指摘のように差があると思われ。尿中蛋白漏出量と β_2 -microglobline 漏出量の成績から推察されます。

仁志田博司: 成人男女には, 細胞 Na pump 活性化差があることを我々はすでに明らかにしている。

先生の発表では, 絨毛での Na pump の働きにより母体から胎児への物質輸送が Control されているとありますが, 胎児の時代に Na pump の性差があるか否かを教えて欲しい。

もし性差があるならば, 妊娠24週から32週にかけての分娩例について男児と女児について成熟の差を考慮して, 対応して, 差をつける必要があると考えられるか。

森山郁子: 24週から32週児の腎, 小腸の物質輸送について, 男女差があるとは現在のところ考えていません。それは発育の基礎的段階にあると思われるからです。

また胎盤絨毛の Na pump に性差があるかどうかは, 現在まで検討していませんが, 刷子縁膜小胞のレベルでは, 差は認めにくいと思われ。

神保座長：各演者間の質疑およびフロアからの質疑の中で、すでに課題のいくつかについても触れられました。ここで一応、課題のいくつかについて討論をすすめたいと思います。最初に、発育と成熟の turning point は、どの時期にあると考えますか。

池ノ上克：24・25週と26週以後で NICU における児の救命率が著しく異なること、stress に対する反応性、交感神経系の発達が26週以後と推定される成績から、一般的には、生育限界を26週と考えたいと思います。呼吸器系については、28週が一つの境目であり、32週～34週が、次の turning point であると考えます。

岡井 崇：個体としては、25週と26週が境目になると考えます。32週ではほぼ完成といえます。循環系、特に心臓は、20週ですでに相応の働きをもっています。24週～28週では十分な機能を発揮します。中枢神経系は、行動の観察から、30週と36週に境目があると考えます。

樋口誠一：肺胞形成開始24週、肺胞上皮 II 型細胞の成熟29週、機能的完成34週という成績から、池ノ上先生の結果と同様と考えます。

森山郁子：代謝面からは、24週で機能分化、32週で成熟レベルと考えます。免疫系では、非特異的免疫能は24週で存在、特異的免疫系は32週以後となります。

神保座長：胎児の発育や成熟のレベルを臨床的に評価するとなると、やはり、超音波画像診断による胎児発育曲線と肺サーファクタントの測定しか、今のところ信頼すべきものがないという印象です。ところで、肺サーファクタントの急増が32週～34週であるとする、24週～32週の胎児の分娩を考える場合、特に24週～28週での肺サーファクタント測定の臨床的意義はないのではないのでしょうか。

樋口誠一：個々の例での成熟度の差、出生後の新生児に対する対応準備といった点を考慮すれば、今後、臨床的意義は一層たかまると考えます。

神保座長：次の話題に移ります。胎児の発育や成熟の促進または遅延に参与する母児の環境因子は何かという点については、前期破水・切迫早産については池ノ上講師の発表で言及されております。樋口講師はベータメサゾンによる肺成熟は、28週から31週で効果があるという成績を述べられました。肺成熟遅延と糖

尿病との関係は、討論の中ですでに述べられております。血小板凝集能と fetal distress の関係は、森山講師が述べられております。

次の問題として、胎内における胎児発育をふまえての新生児哺育ですが、24・25週での出生児に対し、成熟度の異なるそれ以後の出生児に対する同じ集中治療方式では、やはり限界があるのではないかという事ですが、池ノ上講師の臨床成績からもうかがえるかと思えます。この問題に対し、子宮外胎児哺育という新たな挑戦を試みた岡井講師の意見を求めます。

岡井 崇：動物実験ではありますが、人工子宮による胎仔哺育実験を試みました。ヒトでは24週未満の時期に相当しますが、最初の3時間生存から最後には83時間強の生存に成功しております。しかし、まだまだ基礎データの積重ねが必要と考えております。

神保座長：最も重要な臨床的諸問題に対する討論の時間がなくなりました。この問題については、各講師の御発表の中に、それぞれの担当分野の中で言及していただくことになっております。時間の関係から、武田座長に本シンポジウムのまとめをお願いしたいと存じます。

まとめ

武田座長：本シンポジウムの目的の一つは、cellular growth で代表される発育と機能発現で表現される成熟の potency が妊娠の経過に従ってどのように進展するかと言うことですが、各講師の成績を総合しますと独立した個体としての基本的な生命維持に必要な機能は妊娠26週までにほぼ完成し、生後の円滑な適応を維持する機能は32週～36週で獲得すると考えられます。この2回の turning point の間に発育と成熟を規定する要因が強く働き、障害因子によつてその分離が生じると考えられましよう。妊娠中期胎児がこの最も重要な時期にあることに注目すべきであります。胎児診療に際しても胎児発育の生理に基いた新しい治療法も開発される可能性が示されましたが、本シンポジウムが新しい胎児医学の一助となることを願つてやみません。長時間の御静聴、御討論に厚く御礼を申し上げます。