

動脈硬化症に関する研究

第2報 母体と新生児の血清脂質に関する研究

金沢大学医学部第二内科学教室(主任 村上元孝教授)

松 本 和 之

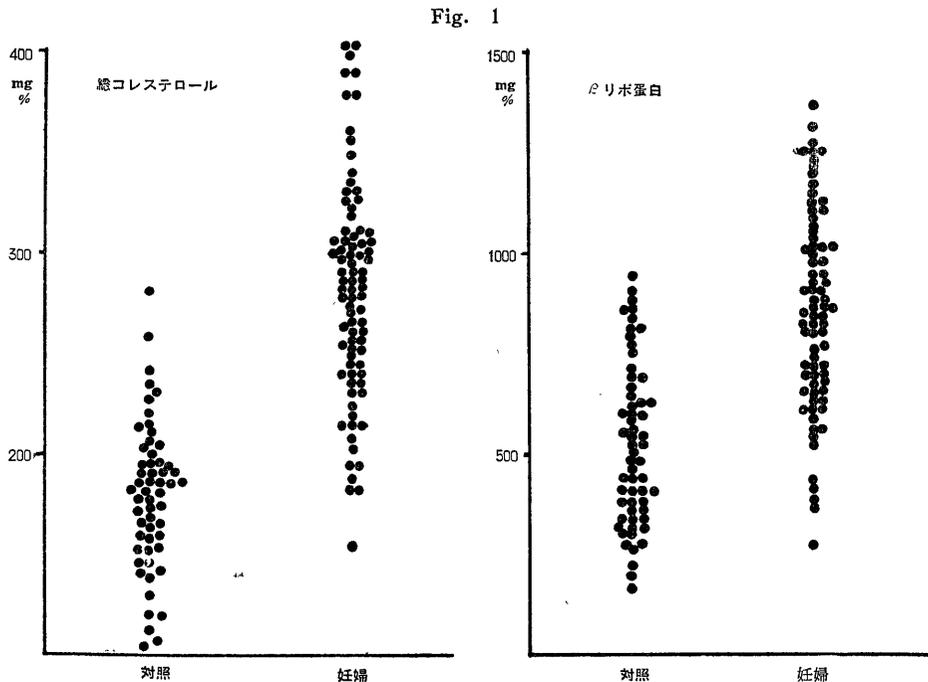
(昭和38年5月6日受付)

本論文の要旨は、昭和36年第20回日本循環器学会関東・甲信越地方総会
および第58回日本内科学会総会において発表した。

小児期におけるアテローム硬化症は、それ自体はまれであるが、後年この疾患の成立に関与しうべき諸要因をこの時期より研究することは、その生理学的な経過を理解し、本疾患を予防する鍵を見いだす上にも重要である。本症発現に関する疫学的な考察から血清脂質の高値を示す地域に本疾患が高率に発生することが指摘され、脂肪摂取量が大きな問題として取り上げられ、臨床的にしばしば対象となるアテローム硬化発現と、コレステロールおよびそのエステル、燐脂質、中

性脂肪などの血中脂質の成分が検索されて来ている。

著者は第1報において、実験的動脈硬化症に際し、家兎のかなりの例に、免疫学的にも α - β -lipoproteinemia ともいいうるほど、極端に β リポ蛋白の低値のものが存在し、実験的にこれらの家兎では脂質負荷によつても対照に比して血中脂質の上昇がわずかで、動脈硬化症の発現も軽度であり、また硬化を起こしやすい例では各種条件負荷前すでに血中 β リポ蛋白の高値のことが多いことを見だし、硬化の発現に β リポ



Studies on Atherosclerosis II. Serum Lipids Levels in New-Born Infants and their Mothers
Kazuyuki Matsumoto, Department of Internal Medicine (II), (Director: Prof. M. Murakami),
School of Medicine, University of Kanazawa.

蛋白代謝に関連した個体の素因がなんらかの形で関与するのではないかとの見解を述べたが、かかる関係がひとを対象とした場合にも可能であるか否かに関し、出産時の母体、新生児等についてその血清脂質を測定し、解明の手がかりを得んと試みた。

従来、母体および新生児の脂質の関係につきいくつ

かの検索¹⁾³⁾⁴⁾⁹⁾¹⁰⁾¹³⁾¹⁴⁾が加えられて来ているが、糖質や蛋白質と異なり、この詳細については現在なお必ずしも明らかにされていない。

よつて第1報で述べたとき β リポ蛋白を中心とした脂質代謝異常の素因を、出生時に母体から脂質の量的な差の形で受け継ぎうるものか否かについて検討を

Fig. 2

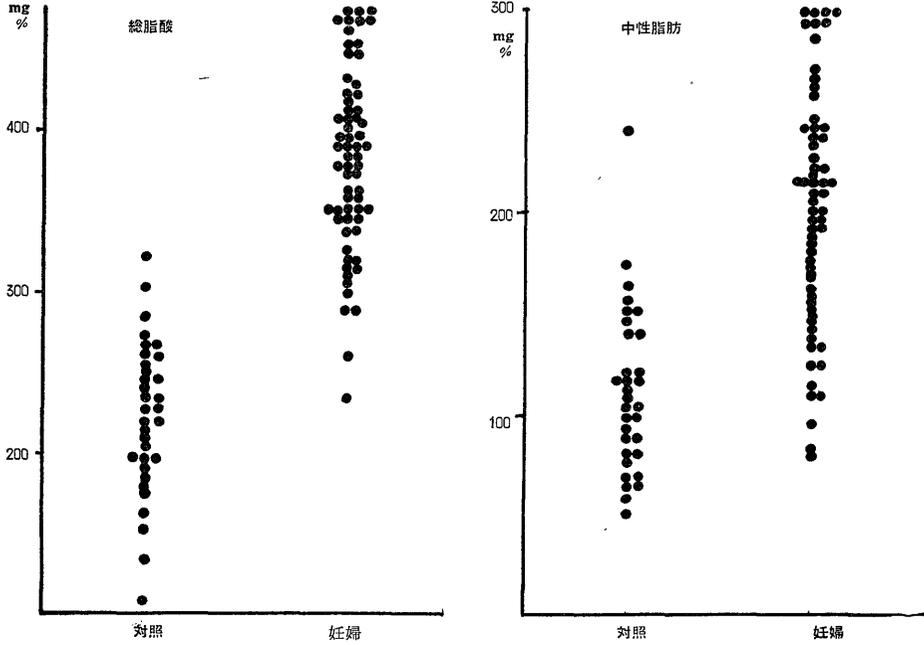
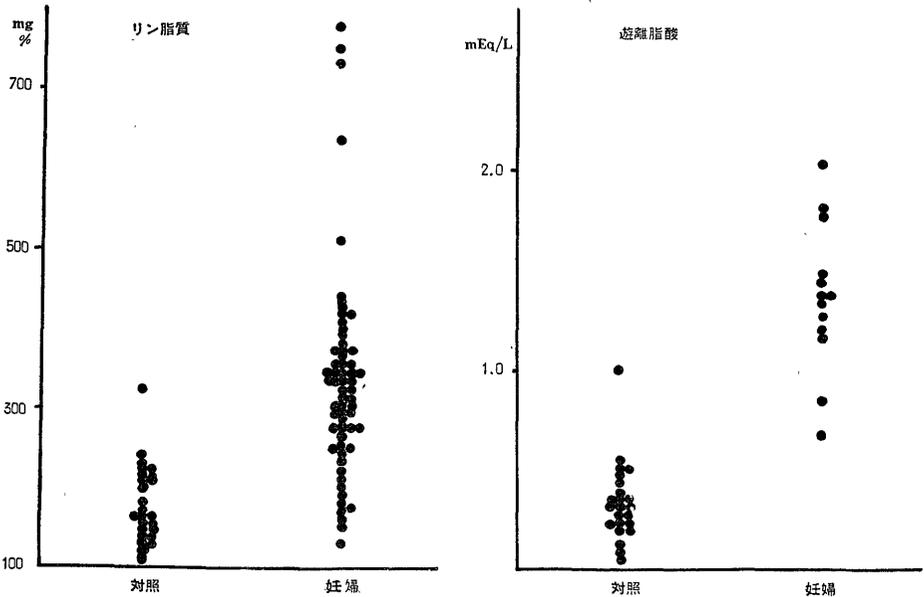


Fig. 3



加えた。

実験対象および実験方法

金沢大学附属病院および国立金沢病院産科入院出産例を対象として、計100組に達する母体と新生児について検索を行なった。

採血は妊婦では分娩直前に、新生児では出産後臍帯静脈より行なった。

測定せる血清脂質の種類およびその測定方法は第1報と同様でをる。

実験成績

1. 妊婦の血清脂質 (図1~3)

同年齢構成の健康正常女性を対照として比較した(平均±標準偏差)。

- 1) コレステロールは対照56例平均 177.5±32.8 mg%, 妊婦85例平均 288±65mg%
- 2) β リポ蛋白は対照59例平均 490±85mg%, 妊婦99例平均 402±91mg%
- 3) 総脂酸は対照33例平均 232±65mg%, 妊婦47例平均 402±91mg%
- 4) 中性脂肪は対照32例平均 109±50mg%, 妊婦66例平均 215±89mg%
- 5) 磷脂質は対照26例平均 155±36mg%, 妊婦63例平均 363±213mg%
- 6) 遊離脂酸は対照23例平均0.31±0.12mEq/L, 妊婦13例平均 1.37±0.38mEq/L

2. 新生児の血清脂質 (図4)

- 1) コレロールは96例平均 76.9±13.3mg%

- 2) β リポ蛋白は100例平均 67.1±24.2mg%
- 3) 総脂酸は83例平均 81.9±23.2mg%
- 4) 中性脂肪は71例平均 30.1±17.0mg%
- 5) 磷脂質は59例平均 157.1±28.4mg%
- 6) 遊離脂酸は30例平均 0.306±0.127mEq/L

3. 新生児の性別各血清脂質

1) コレステロールは男児30例平均 68.8±17.0mg%, 女児28例平均 68.2±14.6mg% で、両者間には推計学的に有意の差は認められなかつた。

2) β リポ蛋白は男児24例平均 44.2±49.0 mg%, 女児24例平均 43.0±36.9mg% で、有意の差は認められなかつた。

3) 磷脂質は男児30例平均 153.2±34.2mg%, 女児26例平均 160.3±35.3mg% で、有意の差は認められなかつた。

4) 中性脂肪は男児25例平均 30.8±7.7mg%, 女児26例平均 33.8±14.2mg% で、有意の差は認められなかつた。

5) 総脂酸は男児22例平均 81.2±21.6mg%, 女児24例平均 88.9±26.1mg% で、有意の差は認められなかつた。

4. 母体と新生児の血清各脂質間の相互関係

- 1) コレステロール 両者の間に相関は認められなかつた。
- 2) β リポ蛋白 両者の間に相関は認められなかつた。
- 3) 総脂酸 両者の間に相関は認められなかつた。
- 4) 中性脂肪 両者の間に相関は認められなかつた。

Fig. 4 新生児の血清脂質

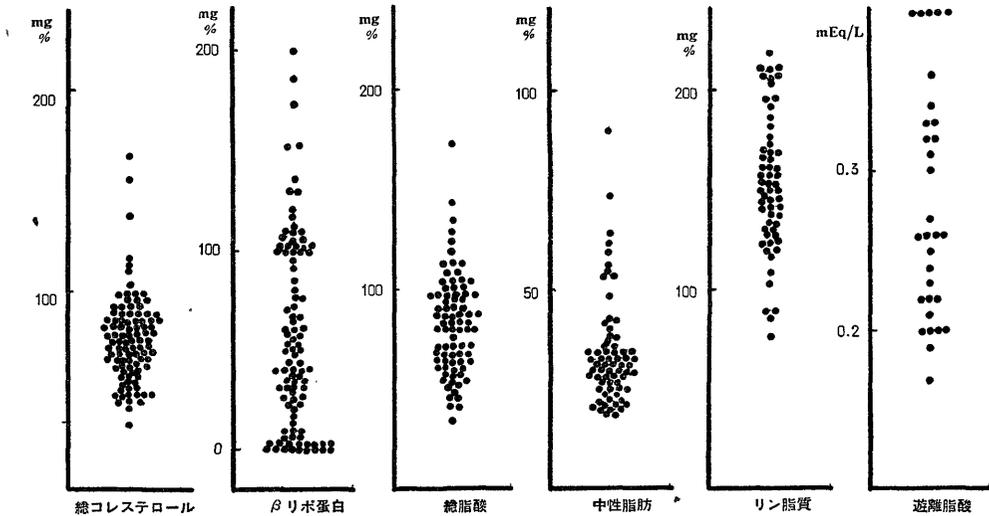
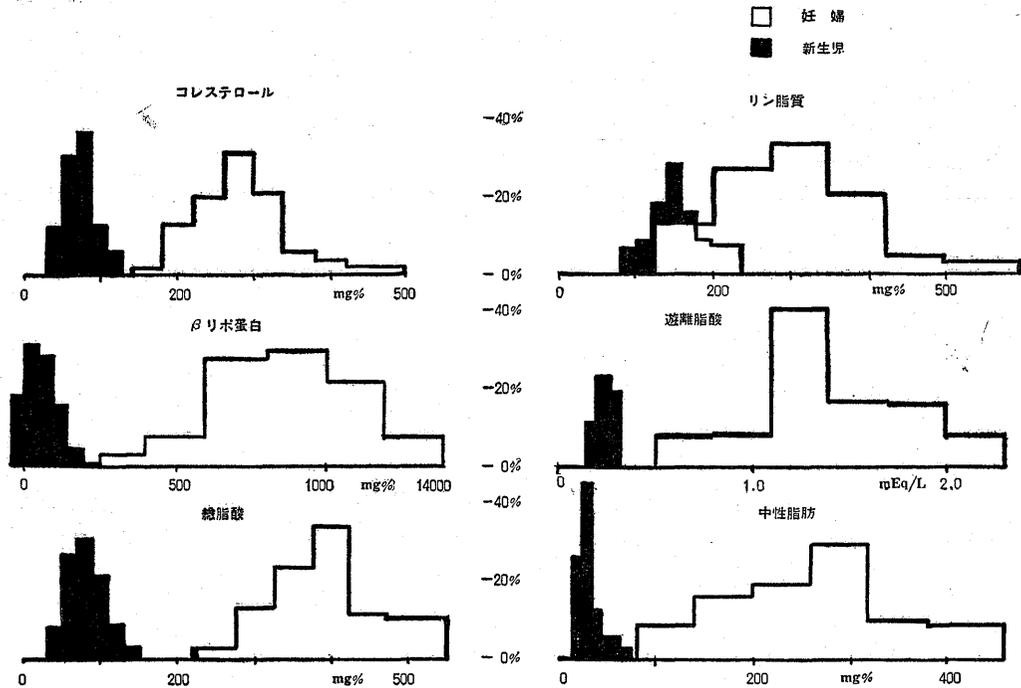


Fig. 5 妊婦, 新生児の血清脂質



- 5) 燐脂質 両者の間に相関は認められなかつた。
- 6) 遊離脂酸 両者の間に相関は認められなかつた。

次に各血清脂質分画ごとに両者の分布を比較したものを一括して示す(図5)。

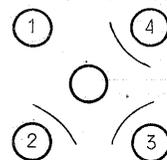
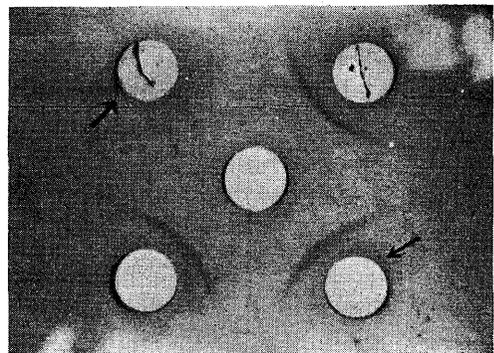
新生児100例のうち Dextran sulfate 法でβリポ蛋白の証明されないものは15例(15%)であつた。この血清と辰口⁸⁾の報告せる方法で作製した抗βリポ蛋白血清を用いて Agar gel double diffusion (Ouchterlony 法)を行なつたが、沈降帯を認めなかつた。また濾紙電気泳動法によつてもβリポ蛋白の存在を認めなかつた(図6, 7)。

考 按

著者はさきに第1報に述べたときβリポ蛋白を中心とした atherogenic な素因がひとにも存在するか否かについて新生児と母体を対象にその血中脂質について比較検討したが、以下順を追つて考按を加えてみる。

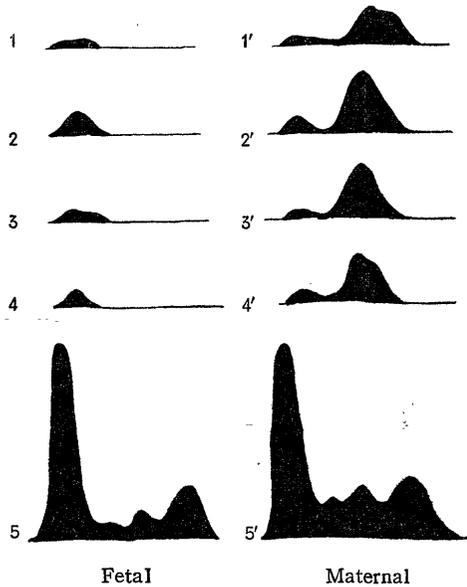
Herrmann & Neumann¹⁾(1912)は大量の pooled blood を用いて2, 3の脂質分画を測定し、妊産婦は正常婦人より高く、新生児は低値を示すことを報告した。今日の測定法とはかなりひらきがあり厳密な意味での比較は困難であるが、Rafstedt²⁾により換算され

Fig. 6 Agar Gel Double Diffusion of Beta-lipoprotein and the corresponding Antiserum (Ouchterlony's Method)



1...Beta-lipoprotein-free serum
2, 3, 4...Serum containing beta-lipoprotein

Fig. 7 Electrophoretic Patterns of Fetal and Maternal Sera



1~4: Case 1~4, SBB Staining
 5: Case 1, BPB Staining showing absence of β -lipoprotein
 1'~4': Case 1'~4', SBB Staining
 5': Case 1', BPB Staining

た値を以後の研究者のそれと比較集計すると磷脂質では 207mg%, コレステロール 98mg% と大差ない成績を示した (表 1)。

これらの血漿の脂質のいくつかについては採血後用いた抗凝血剤により差のあることが知られており研究者により得られた値にかなりの差が認められる。

磷脂質については、牛を対象として Meigs³⁾ ら (1919) が妊娠、授乳中の雌牛と新生牛で磷酸化合物の変動を検討し、新生牛血漿では脂質磷が非常に低く、以後 1 年に至るまで、しだいに増加することを認めた。妊娠牛では脂質磷は妊娠末期に至ると低下し、出産後授乳の開始とともに急に増加するが、子牛に比して著しく高値を示していることを明らかにしている。ひとの母体と新生児の磷脂質については Slemons & Stander⁴⁾ (1923) は全血および血漿中の脂質磷を測定し、妊娠末期には正常より増加し、母体の全血あるいは血漿は常に胎児のそれよりも多量の脂質を含むことを明らかにしている。McKellips⁵⁾ ら、Plass⁶⁾ ら、György⁷⁾、Hellmuth⁸⁾ らも同様の傾向を認めている。著者の成績は本邦人についての脂質に関するこの方面の研究が少ないので他と比較できないが、脂質摂取の多い欧米の成績と比べると磷脂質は欧米の値の方がいずれも低く、他の分画に比して対照的な結果を示している。また著者の成績では対照成人と新生児群の磷脂

Tab. 1

	No. of cases	Phosphol.	Cholest.	T.F.A.	N.F.
1912 Herrmann & Neumann	?	207	98		
1917 Slemons & Curtis	10		115-225		
1921 Rosenthal & Meier	7		57		
1923 Plass & Tompkins	11	107			
1923 Slemons & Stander	7	225	148		
1924 Hornung	?		62		
1924 György	6	95	69		
1926 György	14	103	80		
1926 Hellmuth	30	110	70	150	
1928 Gordon & Cohn	16	103	89		
1934 Rosenbloom	65		120		
1936 Boyd	29	61	34	140	90
1936 Sperry	6		61		
1937 Senn & McNamara	24	27	80		80
1954 Rafstedt & Swahn	50	75	75		45
1955 Rafstedt	15	124	74		
1956 Bersohn	< 51 37		< 71 75		
1957 Josephson	79		191		
1959 Méndez	< ♂ 28 ♀ 37		< 55 68		
1962 Brody	52	105	66		33

質値の間に有意の差が認められない。

母体および胎児のコレステロール値については、Hornung⁹⁾ は妊婦、268mg%，臍帯血 62mg% と著者の成績と大差ないがわずかに低目の値をあげている。今回の著者の新生児コレステロール値 77mg% は György⁷⁾, Hellmuth⁸⁾, Gordon¹⁰⁾, Senn¹¹⁾, Rafstedt¹²⁾, Bersohn¹³⁾, Méndez¹⁴⁾, Brody¹⁵⁾ らとおよそ同程度であり、Slemons & Stander⁴⁾, Slemons & Curtis¹⁶⁾, Josephson¹⁷⁾ らよりはかなり低い。

一部では Kohn¹⁸⁾ らのごとく母体と新生児のコレステロール値の相関の存在を指摘しているものもあるが、新生児の血中コレステロール値が母体のそれと無関係に独立した値をもつことについては、すでに多くの報告があり、著者の成績もこれを支持する。

総脂酸では、本邦人新生児の値は欧米 (Hellmuth⁸⁾, Boyd¹⁹⁾) のそれに比してきわめて低く約50%程度である。

遊離脂酸に関しては従来比較検討に耐える程のみるべき報告がないが、著者の成績に関する限り本邦人では新生児が対照成人とほとんど差がないのに比し、母体ではそれらの約4.5倍の高値を示している。これは変動の割合からみて、各脂質分画中最高である。

中性脂肪については新生児のみであるが、著者の80mg% という値は、諸家 (Boyd¹⁹⁾, Senn¹¹⁾) のいずれよりも低い。もつとも最近 Brody¹⁵⁾ の報告した33mg% という平均値にはおおむね一致している。Brody はその報告の中で以前の測定法を批判し、一般に高く出過ぎる傾向があり不正確であると述べている。さらにかれば中性脂肪に関し得たる値の分布を検し、とくに著明な非対称性を認め、正規分布からのひずみ (skewness) が大きく、平均値以上の例数より以下の例数の方が多いことに注目している、著者の成績もこの点では一致している。これについて Brody は中性脂肪値の分布のひずみが正常成人にもみられること (Page²⁰⁾ らより、この生誕時の中性脂肪値分布のひずみは、外部環境因子たとえば食餌習慣や Stress のごときものみでなく、他の因子おそらく遺伝的なものが各々人の中性脂肪値に影響を及ぼしているのであるまいかと述べ、血清中性脂肪値の上昇と冠疾患の関係を考えあわせ、興味ある所見としている。これに関連して他の血漿成分にも非対称性分布が明らかにされているのは一考に値することであろう²¹⁾。

Kempe²²⁾ は51例の臍帯血中の Sf 10-20 リポ蛋白値を超速心法により測定し、うち12例は同時に母体のそれと対比し、新生児では母体より常に低値を示し、両者の間に相関の存しないことを明らかにしている

が、著者の成績もほぼこれと軌を一にしている。

β リポ蛋白についてはその存在と意義に関して解明の手がのばされたのは他の脂質分画に比し、比較的最近のことであり、その定量法も原理的に異なつた種々の方法があつて臨床的に使いやすい形で統一的に一般にひろく普及している方法はまだ存在しないので正確な比較は今後の検討にまたねばならない。

Rafstedt & Swahn¹²⁾ は paper electrophoresis により新生児血清を展開分離し、脂質が4峰 (α_1 , α_2 , β , chylomicron) に分画されることを述べ、正常成人と比較して一般に低いが、とくに β 分画および原点より移動しない chylomicron 分画は低いことを指摘している。そして β 分画中の脂質を抽出定量し新生児50例平均 105.4 mg/dl なる値をあげているが、その後各分画を連日測定し、 α_1 や α_2 分画のおおむね一定なのに比べ、 β 分画が例外なく著しく上昇することに注目している。これは著者の得たる値よりも幾分高く、また極端に低値を示す個体の存在は確認していない。

Longsworth ら²³⁾ は母体および胎児の血漿と血清について Tiselius' macro-electrophoresis による分析を行ない、 α および β グロブリン分画が正常人より妊婦では増加し胎児では減少しているとしているが母体とその胎児についての量的な比較検討はない。Freislederer ら²⁴⁾ は paper electrophoresis により新生児4例中2例に β および γ リポ蛋白を欠くものがあつたと報告しているが、著者の得た β リポ蛋白に関する成績も類似している。

コレステロールと磷脂質の関係について Brody¹⁵⁾ はその報告中の新生児全例の c/p 比が 0.63 で、成人が大体において 0.90 であるのに比しかなり低いことに注目している。原者の例でも新生児では 0.50 であつて、成人における 1.0 前後の値よりかなり低く、同様の傾向を示している。c/p 比の低いことは次の事実に関連があるものと思われる。すなわち新生児ではリポ蛋白比 (β/α) が成人に比し小さく、成人では α リポ蛋白の c/p 比はだいたい 0.5 附近であり、 β リポ蛋白の c/p 比はおおむね 1 を越える。このため β リポ蛋白の相対的減少は、全血漿中の c/p 比の減少をもたらすものと思われ、さらに、Russ²⁵⁾ らは臍帯血清の β リポ蛋白分画での c/p 比が成人と対照的に 1 よりも小さいことを指摘している。このように新生児の低 c/p 比はリポ蛋白の分布ならびに組成の変化に関係しているものと思われる。

また著者は都市と農村居住者の血清脂質値に差がないかを、抽出して検討したが、母体・新生児とも生活環境によりあまり影響を受けない成績を得た (表 2)。

Tab. 2

		Cholest. mg%	Phosphol. mg%	β -Lipopr. mg%	T.F.A. mg%	N.F. mg%
都	母体	294.5	308.5	761.3	366.0	183.8
市	新生児	75.8	156.8	38.6	80.3	26.8
農	母体	295.3	312.0	788.0	373.0	173.5
村	新生児	54.8	141.0	79.3	65.8	28.0

Méndez¹⁴⁾ はグアテマラにおいて収入の高低により妊婦と新生児のコレステロール値に差がないかを検し、新生児では有意の差なく、母体では低収入群 (231±48mg%) よりやや高収入群 (255±59mg%) に高い傾向があるが、推計学的に有意といえないといっている。注目すべきことは出産1月後に母体のコレステロール値を再検し、低収入群により著明な下降を認めていることである。換言すれば妊娠前には高収入群より低収入群においてはつきり低値を示していたのであるけれども、妊娠による高脂血症が、低値の群により著明であるため、分娩時両群の間に有意の差を認められなくなつたものとしている。Bersohn¹⁵⁾ は同様の検討をアフリカ人と欧州人について行ない、新生児コレステロール値には有意の差が認められない (アフリカ群 71.30mg%, 欧州群 75.27mg%—これは著者の成績とほとんど一致している) けれども母体のコレステロール値では欧州の方が高度に有意の差で高いとしている。

健康成人では欧米の方が本邦人よりも血中各脂質分画が高い値を示すことはよく知られている事実であるが、著者の成績では妊娠時には一部の分画ではむしろ本邦人妊婦の方が欧米の妊婦より高値を示している。それにもかかわらず本邦人胎児の血中脂質ではやはり一般には低値を示す傾向にあるのを認めた。これは長い食生活の習慣によつて生じた代謝上のひずみか、妊娠時のホルモンの影響等による一時的な高脂血症とは一応無関係に遺伝的に受けつがれているのでなからうかとも思われる。

かように母体と胎児との大きな濃度の差や胎児の脂質が母体と無関係に独立した値を示すことから、脂質分画が母体から胎盤を通じてきわめて単純な機作で大きく移行するとは考えられないが、単にそれのみでは部分的な移行の可能性を否定できない。臍帯静脈を通じて胎盤より胎児へ流れる血液の中のある種の脂質は臍帯動脈におけるより、いくぶん濃度が高い場合もあるとされ、また兎においてはその胎盤は人とだいたい類似しているが、妊娠終期での血中脂質濃度は胎児の方

が母体よりも高いことが知られている。Goldwater¹⁶⁾ は重水素を含む脂肪酸およびコレステロールを妊娠後期のラットに経口的に与えると胎児にも出現するが、非常に少量であつて、transplacental passage のかなりむずかしいことを指摘している。Popják²⁷⁾ らの報告によれば、自由な拡散可能な重水を用いての実験では胎児の脂肪酸やコレステロールの合成は速い率で行なわれ、成熟動物より明らかに亢進しており、また磷脂質については P³² 無機磷酸塩を母体に静注し2時間後に胎児より放射性磷脂質を証明し得たことや、P³² 磷脂質乳剤を母体に注射し胎児への出現はおくれてしかも非常にわずかである点から、磷脂質は胎盤を通過せず胎児内で合成されることが明らかにされている²⁸⁾。Popják²⁹⁾ からもこれを支持する成績を得ている。かように出生時の新生児の血中脂質は母体の脂質の高低により影響されることがほとんどなく、母体の脂質値とは無関係に独立の値をもつものとしてよいものと思われる。しかしながら友野³⁰⁾ は本邦人の双生児について血漿各脂質分画を測定した成績から、たぶんに先天的に兄弟と低い兄弟があり、1卵性では各兄弟間の差はきわめてわずかであり、また血漿コレステロール値が比較的高い兄弟と低い兄弟の両親、祖父母の死因および疾患を調査したところ、高い兄弟の父母祖父母に、脳出血、脳軟化症、高血圧、糖尿病、慢性腎炎、心筋硬塞等の動脈硬化性疾患を多くみたとし、先天性素因を重視しているのは興味深い。

著者の成績からは母体の血中脂質値と胎児の血中脂質の間には相関は認められなかつたが、胎児の β リポ蛋白の値には第1報の実験的動脈硬化症の場合と同様かなり幅の広い分布のあることから、これら高い値を示す新生児群が動脈硬化性疾患といかなるつながりを見せるかに関しては、さらに今後長年月にわたる忍耐強い観察が必要であらう。

結 語

新生児および母体の血清各脂質を測定し、次の結果を得た。

1. 妊婦の血清各脂質値は、同年齢の対照健康正常女性に比して著明な高値を示す。

2. 新生児の血清各脂質はこれに反し著しく低値を示し、Dextran sulfate 法で β リポ蛋白を認めないものが15%におよび、かかる血清では抗リポ蛋白血清を用いた Agar gel double diffusion (Ouchterlony 法)で沈降帯を認めず、また濾紙電気泳動法によつても β リポ蛋白の存在を認めなかつた。

3. 新生児の血清各脂質とも、性別により有意の差は認められなかつた。

4. 母体と新生児の脂質値には相関は認められなかつた。

終わりに御懇切なる御指導・御校閲を賜つた恩師村上教授に深く謝意を表わし、あわせて日夜直接御激励・御指導をいただいた関本博士に深謝するとともに、御助力御援助下さつた竹中、小村、藤田、安田、品川博士ならびに辰口、益田、元田、池島、山田諸学士に厚く感謝します。また金大附属病院および国立金沢病院産科の御好意に心から御礼を申し上げます。

文 献

- 1) Herrmann, E. & Neumann, J. : Biochem. Zschr., 13, 47 (1912).
- 2) Rafstedt, S. : Acta Paediat., 44, Suppl. No. 102 (1955).
- 3) Meigs, E. B., Blatherwick, N. R., & Cary, C. A. : J. Biol. Chem., 40, 469 (1919).
- 4) Slemons, J. M. & Stander, H. J. : Bull. Johns Hopkins Hosp., 34, 7 (1923).
- 5) McKellips, G. M., DeYoung, I. M., & Bloor, W. R. : J. Biol. Chem., 47, 53 (1921).
- 6) Plass, E. D. & Tompkins, E. H. : J. Biol. Chem., 56, 309 (1923).
- 7) György, P. : Jahrb. f. Kinderh., 112, 283 (1926).
- 8) Hellmuth, K. : Arch. f. Gynäk., 127, 293 (1926).
- 9) Hornung, R. : Deutsche med. Wschr., 52, 1849 (1926).
- 10) Gordon, M. B. & Cohn, D. J. : Am. J. Dis. Child., 35, 193 (1928).
- 11) Senn, M. & McNamara, H. : Am. J. Dis. Child., 53, 445 (1937).
- 12) Rafstedt, S. & Swahn, B. : Acta Paediat., 43, 221 (1954).
- 13) Bersohn, I. & Wayburne, S. : Am. J. Clin. Nutrition, 4, 117 (1956).
- 14) Méndez, J., Savits, B. S., Flores, M. & Scrimshaw, N. S. : Am. J. Clin. Nutrition, 7, 595 (1959).
- 15) Brody, S. & Carlson, L. A. : Clin. Chim. Acta, 7, 694 (1962).
- 16) Slemons, J. M. & Curtis, C. S. : Am. J. Obst. & Dis. of Woman & Child., 75, 569 (1917).
- 17) Josephson, B. & Gyllenswärd, C. : Scandinav. J. Clin. & Lab. Investigation, 9, 29 (1957).
- 18) Kohn, R., Novák, M. & Vinsová, N. : Csl. Gastroent. Vyz., 13, 149 (1959).
- 19) Boyd, E. M. : Am. J. Dis. Child., 52, 1319 (1936).
- 20) Page, I. H., Kirk, E. Lewis, W. H., Thompson, W. R., & Van Slyke, D. P. : J. Biol. Chem., 111, 613 (1935).
- 21) Brody, S., : Acta. Obst. Gynecol. Scand., 39, 1 (1960).
- 22) Kempe, C. H., Silver, H. K., Smyth, F. S., Gofman, J. W. & Jones, H. B. : J. Paediat., 40, 11 (1952).
- 23) Longworth, L. G., Curtis, R. M. & Pemroke, R. H. : J. Clin. Invest., 24, 46 (1945).
- 24) Freislederer, W. & Kopez, K. : Klin. Wschr., 34, 1198 (1956).
- 25) Russ, E. M., Eder, H. A. & Barr, D. P. : J. Clin. Invest., 23, 1662 (1954).
- 26) Goldwater, W. A. & Stteten, DeW. : J. Biol. Chem., 169, 723 (1947).
- 27) Popják, G. & Beeckmans, M. L. : Biochem. J., 46, 547 (1956).
- 28) Nielson, P. E. : Am. J. Physiol., 135, 670 (1941).
- 29) Popják, G. : Nature, 160, 841 (1947).
- 30) 友野隆 : 最新医学, 11, 859 (1956).
- 31) 辰口益三 : 日循誌, 27, 305 (1963).

Abstract

It was reported in the preceding paper that the disposition concerning β -lipoprotein metabolism might play an important role with regard to inequality in the production of atherosclerosis. And in view of the present interest in the role of serum β -lipoprotein concentration in athérogenesis, the author thought it worth while to determine serum lipids in human newborn infants and their mothers. The results were as follows.

1. Mean lipids concentrations of mothers were significantly higher than those of healthy women of the same age as normal controls.

2. Mean lipids concentrations of newborn infants were distinctly lower than in adults, and 15% of infants showed no β -lipoprotein by dextran sulfate method, and their sera

formed no precipitation zone with anti- β -lipoprotein-serum in agar gel double diffusion method (after Ouchterlony), besides no β -lipoprotein was demonstrated by means of paper electrophoresis.

3. The differences in serum lipid levels of newborn infants between sexes were not statistically significant.

4. There was no correlation between the lipid levels present in the sera of the mothers and newborn infants.
