

氏 名（本籍） 辻 永 眞 志

学位の種類 博 士 （ 医 学 ）

学位記番号 医 第 2408 号

学位授与年月日 平 成 4 年 2 月 26 日

学位授与の条件 学位規則第4条第2項該当

最 終 学 歴 昭 和 58 年 3 月 25 日  
東北大学医学部医学科卒業

学位論文題目 妊娠中毒症における血管循環系の病態の解析および、妊娠中毒症の新しい治療薬の検討  
—ラットを実験モデルとして—

（主 査）

論文審査委員 教授 矢 嶋 聰 教授 信 永 利 馬

教授 阿 部 圭 志

# 論文内容要旨

## 【研究目的】

妊娠中毒症の病態に即した降圧剤の検討が望まれている。高血圧自然発症ラット（以下 SHR）を妊娠中毒症実験モデルとし、降圧剤を負荷し、電解式水素クリアランス法により計測した胎盤血流量を指標として、妊娠中毒症における血管循環系の病態を解析するとともに、新しい治療薬の可能性について検討した。

## 【実験方法】

週令17から23週のラットを交配させ、妊娠15日から19日に、カルシウム拮抗剤のニフェジピン、血小板凝集抑制作用と降圧作用をもつプロスタサイクリン誘導体の OP41483、イミダゾール誘導体でトロンボキサン合成酵素阻害剤である OKYO46、セロトニン受容体のサブタイプである 5HT<sub>2</sub> レセプターを選択的に拮抗するセロトニン拮抗剤のケタンセリンの 4 剤をそれぞれ投与した。妊娠20日に麻酔下に開腹し、胎盤血流量、胎盤重量、胎仔重量、胎仔死亡数などを測定した。さらに摘出した腎臓の組織学的検討をした。

## 【結果】

1. ニフェジピン投与結果：ニフェジピンを一回投与量 2 ml を、5, 10, 25mg/kg/day に調整し、無麻酔下に強制的に経口投与した。a. WKY への投与成績：胎盤血流量、胎盤重量、胎仔重量は、10mg 群、25mg 投与群で、コントロール群に比べ減少することが認められた。収縮期血圧は、各群で投与前後の変化は認められなかった。b. SHR への投与成績：SHR のニフェジピン投与群では、SHR コントロール群に比べ投与後の収縮期血圧は約40mmHg の有意の低下を示した。胎盤血流量、胎盤重量、胎仔重量は、各群間で有意差がなかった。組織学的検索では、SHR コントロール群では中膜にアテローム様変性、細動脈内腔の狭小化、動脈周囲の線維化、糸球体の腫大などの高血圧性変化をみ SHR 5 mg/kg/day 投与群ではほぼ正常の所見を示し、25mg 投与群では腎糸球体の水腫様肥厚、内皮細胞の肥厚をみた。

2. 血管作動性物質の誘導体、拮抗剤投与のラット胎盤、胎仔に及ぼす影響

OP41483の一回投与量0.2ml を、0.25, 0.50, 1.00mg/kg/day に調整し、経尾静脈的に投与した。

OKYO46の一回投与量 2 ml を、1, 4, 8 mg/kg/day に調整し、腹腔内投与した。

ケタンセリンの一回投与量 2, 5 ml を12, 24, 48mg/kg/day に調整し、経口投与した。

ラット収縮期血圧の変化は、3 剤とも WKY では、降圧効果を認めなかった。SHR に対する降

圧効果は OKYO46投与群で各群とも約20mmHg, ケタンセリン投与各群で約40mmHg の降圧効果が得られた。OP41483投与群では一定の降圧効果は認められなかった。胎盤血流量は OKYO 46投与群で有意の低下を示さず, ケタンセリン投与群では, dose dependant に減少した。OP 41483投与群も同様に血流量は減少した。またケタンセリン投与群では, 子宮内胎仔死亡の増加がみられ, 降圧により胎仔に致死的な胎盤血流量の減少をもたらすことが示唆された。

腎臓組織所見では, OKYO46投与群では前述の高血圧性変化の改善がみられた。OP41483投与群では, 動脈内腔の狭少と糸球体腫大は改善されたが, 動脈周囲の線維化は認められた。ケタンセリン投与群はコントロール群と変わらなかった。腎臓の組織学的検討から各薬剤に対する胎盤血流量の変化は血管系の変化によることが示唆された。

### 【ま と め】

1. 血圧, 胎盤血流量, 腎臓の組織像などから, 妊娠 SHR は, 高血圧素因が誘因となり発症した代償期にある妊娠中毒症のモデルとして想定できた。
2. ニフェジピンは SHR で胎盤血流量を低下させることなく降圧作用を示し, これは主に末梢抵抗の減少によるものと考えられた。また, ニフェジピンが妊娠中毒症の治療薬として有用である可能性が示唆された。
3. 正常血圧の WKY ではニフェジピン投与により, 収縮期血圧は変わらないのに関わらず, 胎盤血流量の減少, 胎仔重量, 胎盤重量の減少を認めた。
4. プロスタサイクリン誘導体の OP41483, トロンボキササン合成酵素阻害剤の OKYO46, セロトニン拮抗剤のケタンセリンの 3 剤のうち, 妊娠 SHR の胎盤血流量を低下させず, また子宮内胎仔死亡を増加させることなく降圧作用を示したのは, OKYO46のみであった。妊娠中毒症で, 末梢血管抵抗の増大に, トロンボキササン A<sub>2</sub> が強く関与し, プロスタサイクリン, セロトニンの影響は少ないことが示唆された。

同時に OKYO46が妊娠中毒症の治療に有用である可能性が示唆された。

## 審 査 結 果 の 要 旨

妊娠中毒症は妊娠合併症の中で最も重要な疾患であり、母児双方の予後に大きな影響を与えている。しかし、その病態や病因はいまだに不明な点が多く、従って治療法も対症療法の域を脱していない。重症例の多くは治療に抵抗し、周産期予後は不良である。

妊娠中毒症は、妊娠負荷に対する母体の適応が限界を越え、循環系などの調節機能が破綻した状態と考えられる。種々の疾患素因を持つ人は、適応能力の閾値が低下しており、妊娠中毒症を発症しやすいと考えられる。妊娠中毒症重症例では、大多数が高血圧素因を有していること、循環血液量が増加し始める妊娠中期ですでに平均血圧の上昇が認められることなどから、潜在性の高血圧発症危険因子が妊娠の負荷により顕在化したものである可能性が示唆された。

一方、今日作用機序の異なった種々の降圧剤が開発され、妊娠中毒症の治療への応用が期待されている。妊娠中毒症発症には、プロスタグランジン系、セロトニンなどが関与することが注目され、これらの拮抗剤、誘導体が治療に有用である可能性は大きい。降圧剤の多くは母体の降圧にともない胎盤血流量を減少させ、胎児仮死をもたらすことが知られているが、現在非観血的に胎盤血流量を測定する方法はなく、また、妊娠中毒症の動物モデルもないことから、胎盤血流量を指標として降圧剤を選択することは困難であった。

本研究では、ヒトの本態性高血圧にきわめて酷似している自然発症高血圧ラット（SHR）の妊娠中の諸所見が、ヒトの妊娠中毒症の所見にきわめてよく似ているとの報告に着目し、SHRに降圧剤を投与し、従来から一般に用いられている、収縮期血圧、胎仔重量、胎盤重量、胎仔死亡や組織学的検討に加えて、ラットでも手軽に使用できるように改良した電解式水素クリアランス法の原理に基づいた組織血流測定法を用いて、胎盤血流量の検討を行い、妊娠中毒症における胎盤血流量の測定の有用性を評価すると共に、これを指標とした妊娠中毒症の治療薬の評価をした。また妊娠中毒症の主たる病態である微少循環障害に関与すると考えられる血管収縮および弛緩を調節する血管作動性物質の役割についても解析した。

カルシウム拮抗剤のニフェジピン、プロスタサイクリン誘導体のOP41483、トロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤のOKYO46、セロトニン拮抗剤のケタンセリンの4剤につき妊娠SHRの胎盤血流量を低下させずに、また子宮内胎仔に悪影響を与える事なく降圧作用を示す薬剤の検討を行い、カルシウム拮抗剤とトロンボキササンA<sub>2</sub>合成酵素阻害剤が有効であることを証明し、さらにこれらの薬剤に対する反応の検討から、妊娠中毒症における血管作動性物質の役割についても示唆を与えている。以上の理由により、本論文は学位に値するものであると考えられる。