

各種胎盤絨毛物質並びに妊娠中毒症患者血清・ 羊水の末梢血管に対する拘縮作用について

Studies on the Contractur effect of various placental chorionic Substancis and amniotic Fluid of Toxemic of Pregnancy on the periphery Blood Vessels

熊本大学医学部産科婦人科学教室（主任 加来道隆教授）

研究員 森 永 高 弘 Takahiro MORINAGA

緒 言

妊娠中毒症の成因に関しては、古来多数の研究業績や学説がある。即ち内分泌説、胎盤梗塞説、血管痙攣説、アレルギー説等枚挙に遑ないが、今尚万人を首肯させる確固たる定説はない。妊娠中毒症の原因として胎盤が考えられたことは Schmorl¹⁾ 以来多数の報告にみるところである。しかるに近時アレルギーの研究進展に伴いアレルギーの立場から妊娠中毒症の本態を解明しようとするものが多く、加来教授は本症は胎盤多糖体様物質によるアレルギー性変化を主とする疾患と想定し、共同研究者と共に諸種の研究を試み、既に教室の松本²⁾、岩本³⁾、伴⁴⁾、杉山⁵⁾等は胎盤多糖体様物質注入により非妊家兎では著変はないが、妊娠家兎並びに胎盤多糖体様物質により感作された家兎では中毒症類似の病変を認めたことより、妊娠中毒症は確かに胎盤多糖体様物質を抗原とするアレルギー性疾患であろうとした。

眞柄⁶⁾も蕁麻疹、喘息、偏頭痛を持病とする体質の婦人は妊娠中毒症に罹り易いといふ、アレルギー素質と中毒症発生との間には密接な関係があることを指摘し、また妊娠中毒症の本態に関する研究において人胎盤から水溶性物質を抽出し、これを妊娠動物に作用させると、妊娠中毒症患者におけると同様の病変を認めたとし、妊娠中毒症の本態は胎盤絨毛物質中のポリペプチドの母体血行中の流入による血管拘縮作用であろうと結論し、菊池⁷⁾はポリペプチドは PS. PR. PP. の順に末梢血管を拘縮させ血圧を上昇させる作用があ

り、また子癇、妊娠後半期妊婦血清にも同様の作用があることを報告した。

よつて私は妊娠中毒症の成因に関する研究の一部として胎盤多糖体様物質をはじめ各種胎盤成分並びに妊娠中毒症患者血清や羊水の末梢血管拘縮作用の有無、或いはその程度などを検討するため以下述べる研究を行つた。

第1編 各種胎盤絨毛物質の家兎耳殻 末梢血管に対する拘縮作用

第1章 実験材料及び実験方法

第1節 実験動物

健康な非妊雌家兎及び交尾から20日以後の妊娠末期の体重 2.5～3.5kg前後の健康妊娠家兎を使用した。妊娠家兎は実験前、触診及び開腹で妊娠末期であることを確かめてから用いた。

又KPS感作家兎はこれを2群に分け第1群は抗原として人胎盤KPS10mgを生理的食塩水 1.0ccに溶解し隔日に7～10回注射しKPSに対する抗体の産生されているものを用いた。第2群は Adjuvant 法による KPS 感作家兎で、感作法は Freund の処方によつて変更を加えた自家製 Adjuvant を抗原に加える方法を用いた。即ち脱水ラノリン、結核加熱死菌（青山B）、流動パラフィンと混和して抗原、即ちKPSを加え抗原の量は1回量10mgとなるよう調製し5日間隔で4回、可及的無菌的に家兎両側大腿筋肉に注射し、最終注射終了後2週間目に抗体検索を行つた。

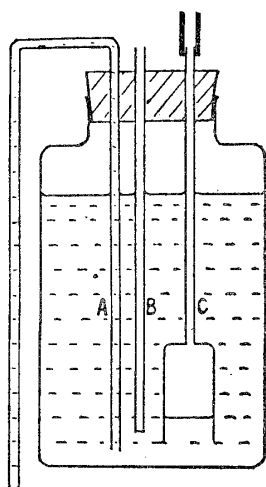
第2節 実験方法

Krawkow-Pissemiski⁸⁾ 法で家兎耳殻血管灌流試験を行つた。家兎耳殻は切断後リンゲル氏液に浸し、約24

時間氷室中に保存したものを使用した。耳殻動脈に私の考案したカニューレ（物質注入時、可及的に内圧の変動を少なくするためのもの）を挿入し、これをマリOTT罎に連絡しその間に恒温槽を置き、蛇管を通して一定温度38°Cに加温した酸素加リンゲル氏液を灌流し、静脈からの滴下数の増減をタンブール附滴数計により測定記録した。マリOTT罎の水柱圧は40～50cmで灌流開始後数分から10数分で滴下数が一定（毎分30～40滴前後に調節）になってから各物質を注入した。注入した各種胎盤物質は灌流液にて溶解し3000回転10分間遠心沈澱し、その上清を使用した。

季節は盛夏を除き10月下旬より6月下旬に亘って行った。尚使用したマリOTT罎⁹⁾は第1圖の如く新たに圧力調節管Cを挿入したもので、罎内液高を種々変動させた場合の流出圧の変動は、調節管を除去した場合平均1.9mm水柱、これに対して圧力調節を行った場合は平均0.7mm水柱で、又薬液注入時の灌流圧の変動をより小さくするためのものである。

第1図 装置。A：流出管。B：空気導入管。
C：圧力調節管



第2章 実験成績

第1節 各種胎盤絨毛物質の家兎耳殻血管に対する拘縮作用

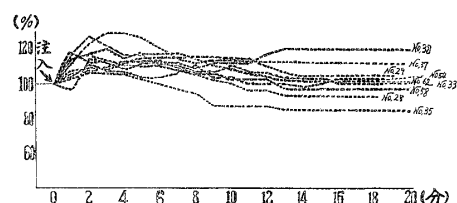
第1項 胎盤多糖体様物質（KPS）による末梢血管拘縮作用

実験に使用したKPSは松本²⁾等の方法で抽出したA法物質で、注入量は10mg（1.0%—1.0cc）に一定した。

非妊家兎の切断耳殻に胎盤KPS10mg（1.0%—1.0cc）注入した時、1例のみ1分後に2.9%の極めて軽度

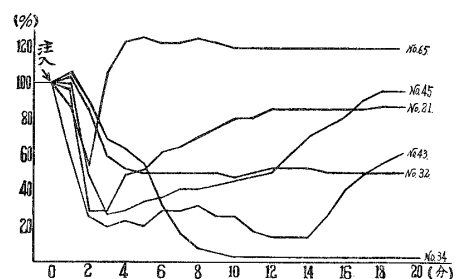
の滴数の減少がみられたのみで他の8例はいずれも102～117%の範囲に滴下数の増加がみられた。2分後は全例に105～127%の範囲に擴張作用があり、注入3分後からは漸次恢復の傾向をしめした。以上の如く非妊家兎ではいずれも特に著明な滴数の増減はみられなかつたが、むしろ全例に比較的軽度の擴張作用が認められた（第2圖）。

第2圖 非妊家兎耳殻灌流例（KPS, 10mg）



妊娠家兎（No. 21・No. 32・No. 34・No. 43・No. 45・No. 65）では第3圖の如く著明な滴下数の減少をしめし、No. 34では注入10分後より毎分1滴を算する程滴下数の減少があり、No. 65は注入2分後に46.2%の拘縮作用をしめし直ちに恢復した。即ち妊娠例では著明の滴数減少があり強度の末梢血管拘縮作用を認めた（第3圖）。

第3圖 妊娠家兎耳殻灌流例（KPS, 10mg）



KPS感作家兎では抗体検索の結果、第4表の通りで、最終注射より1～2週間後に実験を行った。感作家兎では胎盤KPSに対する補体結合価8単位のNo. 55にKPS注入後、直ちに著明な滴下数の減少を示し、注入6分後には90%の減少をみ、注入9分後より漸次恢復し13分後には殆んど旧に復した。補体結合価2単位の

第4表

家兎番号	No. 45	No. 46	No. 52	No. 54	No. 55	No. 59
補体結合 反応	8単位	2単位	2単位	8単位	8単位	2単位
沈降反応	1600倍	100倍	100倍	800倍	400倍	100倍

昭和35年3月1日

森 永

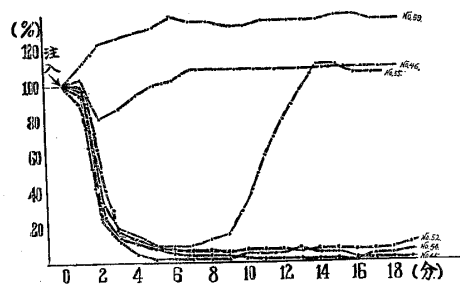
557—87

No. 52に同一操作をしたところ、No. 55と同様著明な滴下数の減少をみ、KPS注入以前に毎分33滴を算していたものが注入後1分毎に著減をみ、9分後にはその極に達し毎分僅かに1滴を数えるにすぎず、そのまゝ血管拘縮状態を維持した。No. 54・No. 45でも全く類似の著明な血管拘縮作用が認められた。補体結合価2単位のNo. 46では注入1分後に2.7%の軽度の増加があり、2分後には19%の滴数減少をしめした。No. 59では注入直後から全く拘縮傾向を示さず6分後には38.2%の増加を呈し以後同程度の擴張傾向を維持した。この例はむしろ軽度の擴張作用がみられ対照の非妊家兎と類似の傾向がみられたが他の感作家兎では極めて強度の血管拘縮作用が認められ妊娠家兎と全く同じ傾向がみられた(第5圖)。

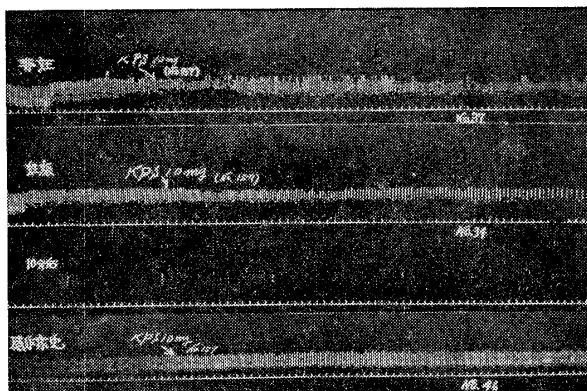
尚使用したKPSの製造番号は No. 113・No. 124・No. 157・No. 163・No. 169・No. 新9・No. 158でいずれも無選擇に使用し非妊家兎、妊娠家兎、感作家兎ともに上記KPSのみ用いた。

次に第2群の Adjuvant 加感作家兎の抗体産生状態は第8表の通りで、Adjuvant 加KPS感作家兎に10mg(1.0%—1.0cc)注入するに、No. 156では注入1分後に37.3%の、2分後には82%の滴数減少を示し4分

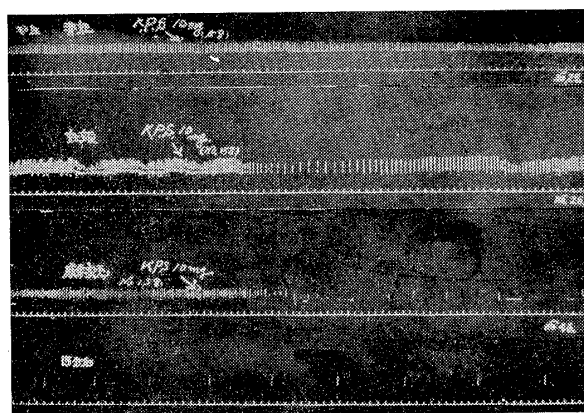
第5圖 KPS感作家兎耳殻灌流例
(KPS, 10mg)



第6圖 非妊、妊娠、感作家兎の比較図



第7圖 非妊、妊娠、感作家兎の比較図
(キモグラフィオン)

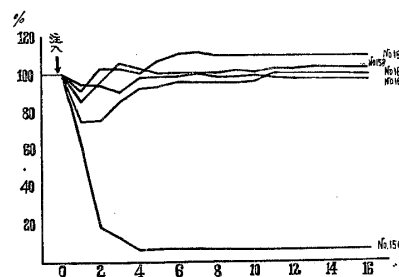


第8表

家兎番号	No. 156	No. 158	No. 160	No. 161	No. 163
補体結合反応	6単位	4単位	4単位	8単位	4単位
沈降反応	2000倍	800倍	400倍	400倍	400倍

後には93.8%の著明な拘縮傾向をしめした。No. 158・No. 160・No. 161では著明な滴数の減少はみられなかったが全例に軽度の滴数減少があり拘縮作用がみられた(第9圖)。

第9圖



第2項 卵白アルブミン感作家兎の末梢血管拘縮作用
KPS感作家兎の対照として、卵白アルブミン感作家兎について同様実験を行った。感作方法は3%卵白アルブミン生理食塩水溶液を隔日に2~5cc, 8回注射した(第10表)。

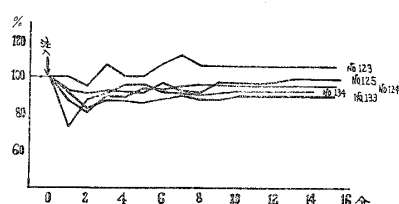
第10表

家兎番号	No. 123	No. 124	No. 125	No. 133	No. 134
補体結合反応	8単位	12単位	8単位	4単位	12単位
沈降反応	40000倍	8192倍	40000倍	40000倍	8192倍

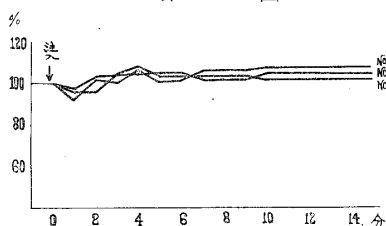
5例の感作家兎に10mg (1.0%—1.0cc) 卵白アルブミンをそれぞれ注入すると, No. 123 では注入後著明な滴数の変化をしめさず94.7~110.5%の範囲を動揺したにすぎなかったが, No. 124・No. 125・No. 133・No. 134 では5.8~28%の比較的軽度の滴数減少を認めた. 即ち5例中, 4例に軽度の拘縮傾向が認められた(第11圖).

KPS 10mg (1.0%—1.0cc) 注入例では, No. 138・No. 127・No. 139 ともになんらの滴数の変化もしめさなかった(第12圖).

第 11 図



第 12 図



第3項 胎盤乳剤による末梢血管拘縮作用

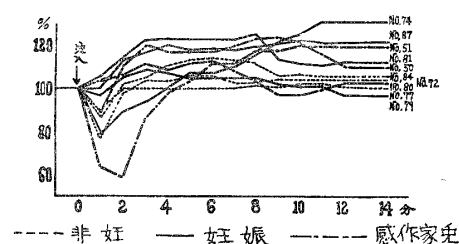
非妊家兎 (No. 72・No. 77・No. 84) にそれぞれ胎盤乳剤 1.0cc 注入したところ1分後に 9.7~22.3%の一過性の滴数減少があり, 2分後にはいずれも旧に復し3分以後は2~12.5%の擴張傾向を示し8分後より次第に旧に復した. 以上非妊家兎ではいずれも注入1分後に一過性の滴数の減少を認め, 注入2分以後はともに3.2~12.5%の滴数の増加があり, むしろ擴張作用のあることを認めた.

妊娠家兎に同一の操作により, No. 79・No. 87・No. 74・No. 81に試みたところ, No. 74・No. 79では注入1分後に一過性の滴数の減少がみられるも以後漸次擴張傾向を呈した. No. 81・No. 87では注入後直ちに擴張傾向をしめし注入4分以後は20~22.2%の血管擴張作用が認められた. 非妊家兎, 妊娠家兎を通じて共に一過性の滴数減少後は血管擴張作用が認められた.

胎盤KPS感作家兎 (胎盤KPSに対する沈降素價はすべて200倍) No. 50・No. 51・No. 80に胎盤乳剤を注

入した. No. 80では注入後直ちに擴張作用を呈し注入9分後には殆んど旧に復した. No. 50は注入1分後に10.7%の一過性の滴数減少後直ちに擴張傾向を示し注入8分後には24.1%の擴張作用を認め, No. 51は注入1分後に35.8%の比較的強度の滴数減少がみられ注入5分以後は20%の擴張作用を認めた. 非妊家兎, 妊娠家兎, 感作家兎ともによく似た滴数の増減を示し, 3者を通じて一般に一過性の滴数減少後は血管擴張作用が比較的強くみられた(第13圖).

第 13 図



第1項, 第2項及び第3項の小括

以上の実験成績からKPS注入により非妊家兎では血管擴張作用があり, 妊娠家兎では著明な血管拘縮作用を認めた. KPS単独で感作した第1群のKPS感作家兎では妊娠家兎と類似の著明な血管拘縮作用を認めたが一部には擴張作用を呈したものもあつた. 第2群のAdjuvant加KPS感作家兎では, KPS単独の感作家兎に比し著明ではないが同様な滴下数の減少, 即ち血管拘縮作用のあることをしめした. 又卵白アルブミン感作家兎に抗原である卵白アルブミン注入により血管拘縮の傾向がみられたが, KPS注入では滴下数の増減は殆んどみられなかった. また胎盤乳剤注入例で, 注入1分後の一過性の滴数の減少は直ちに血管拘縮作用とは考え難い. 即ち胎盤乳剤¹⁰⁾は幾度も濾過したものであるが, それでも尚灌流液であるリンゲル氏液より粒子が大きく粘稠度も大なることが考えられ, そのための一過性の滴数減少であり, 2分以後は全例に擴張傾向がみられたが, 本多¹¹⁾は人胎盤の抽出液は一般に末梢血管を擴張し, 血圧を下降させると述べ, 塩見¹²⁾も同じ事を報告しているが, 本実験例でも一過性の滴数減少をのぞいては末梢血管の擴張作用を認めた.

第4項 真柄物質PSによる末梢血管拘縮作用

実験に用いた真柄物質PSは, 真柄・本間・鷗浦・大村^{13)~15)}等の発表したBoivin¹⁶⁾法に従い, 新鮮胎盤を純アセトン, 次いで純エーテルで脱脂脱水後乾燥粉末

昭和35年3月1日

森 永

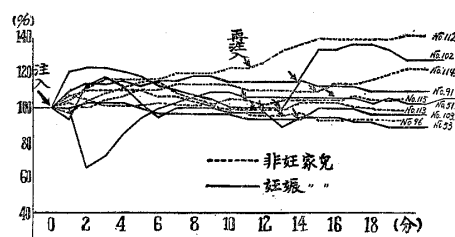
559—89

とし酸で処理してその濾液を24～30時間透析し膜内物質を濃縮後アルコールにより終末沈澱を得たもので、水に溶け易くアルコール、アセトンに不溶の物質であつた。その化学的性状は第14表の如くて本間・菊池⁶⁾¹⁵⁾等のそれと略く同じである。

第 14 表

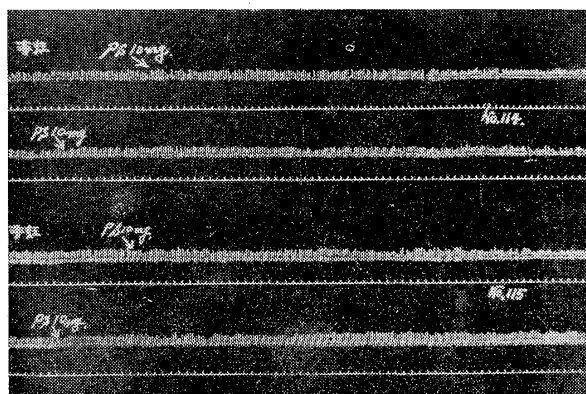
ズルフォサルチル酸試験	—
次醋酸鉛試験	+
ビュレット反応	++
三塩化醋酸試験	—
モーリッシュ反応	+
総N量	10.5～10.6%

非妊家兎 (No. 96・No. 113・No. 112・No. 114・No. 115・) にPS10mg (1.0%—1.0cc) 2回注入した。2回目の注入は初回注入10～15分後に滴下数が安定してから再び同量のPSを注入し以下の実験を行った。No. 96・No. 113 は注入後3～10.3%の滴数の増加をみたのち10～12分後に安定したので第2回の注入をするとNo. 96では9.4%の滴数減少があり以後持続しNo. 113 では10.4%の減少があつた。No. 112 は初回注入後増加の傾向をみ、12分後の2回目注入後は更に増加し40～43.3%の擴張作用を呈し、No. 115 は初回注入で2.8%の滴数減少をみるのみで2回目注入後は2.7～14.8%の滴数増加があつた。No. 114 も殆んど拘縮傾向をしめさず初回注入、再注入を通して3.3～20%の滴数増加をしめた(第15圖)。

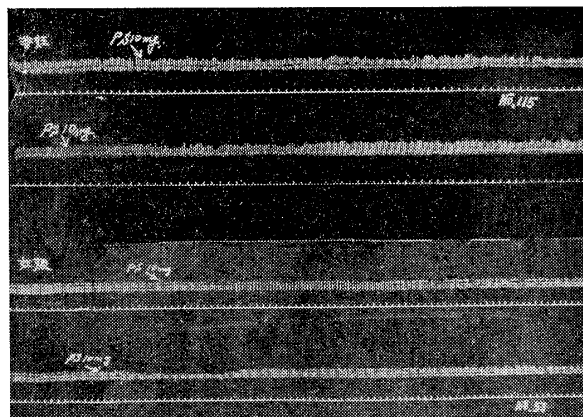
第15圖 非妊、妊娠家兎耳殻灌流例
(PS, 10mg 2回)

妊娠家兎 (No. 51・No. 53・No. 91・No. 102・No. 103) に同一操作を行つたところ、No. 51の初回注入2分後に35.4%の減少をみ、可成り強い拘縮傾向をみたが16分後の2回注入以後はむしろ3.0～10.9%の擴張傾向を示した。No. 53は初回注入1分後に5.2%の減少を示したが漸次擴張傾向を示し17%の増加をみせ、2回目注入後は12.9%の軽度の滴数減少があつた。No. 103 では特に滴数の変化はなく、No. 91・No. 102 にも著明な滴

第16圖 PS 10mg 2回注入 (非妊家兎)



第17圖 PS 10mg 2回注入 (非妊、妊娠家兎)



数の減少はなく、むしろ軽度の擴張作用が認められた。

即ち非妊、妊娠例共に軽度の擴張作用が認められ、唯No. 51のみが初回注入後に35.4%の拘縮作用をみたにすぎなかつた。

第5項 真柄物質PRによる末梢血管拘縮作用

実験に用いた真柄物質PRは、真柄教室本間等の発表したZinsser-Parker¹⁷⁾法に従い、PSと同様に処理して得た乾燥胎盤粉末をアルカリ抽出とし、低温減圧濃縮後、遠沈して上清をアルコールにより沈澱し得たもので、その化学的性状は第18表の如くて真柄教室のそれと殆んど同じものである。

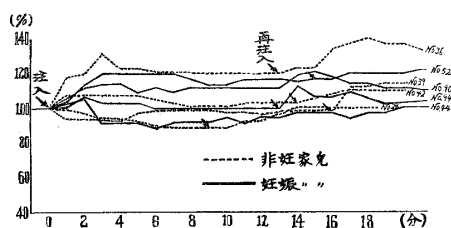
非妊家兎 (No. 24・No. 39・No. 36・No. 42) に10mg

第 18 表

ズルフォサルチル酸試験	++
次醋酸鉛試験	+
ビュレット反応	++
三塩化醋酸試験	+
モーリッシュ反応	+
総N量	7.8～8.7%

(1.0%—1.0cc) 2回注入した。No. 42に初回注入し1分後より持続して7.5%の滴数の増加があり、14分後に安定してから再注入したところ再び10%の擴張傾向を認めた。No. 24では注入後11.5%の滴数の減少があり僅かの拘縮傾向をみたが第2回目注入後再び増加し旧に復した。No. 39では初回注入後は著しい増減はみられなかったが2回注入後に13.5~16.2%の増加があつた。No. 36は初回注入3分後に31.4%の、2回注入5分後は40%の増加を認め比較的強度の擴張作用をみた(第19圖)。

第19圖 非妊、妊娠家兎耳殻灌流例
(P R, 10mg 2回)



妊娠家兎 (No. 94・No. 52・No. 44・No. 90) にも同様の実験を行つた。No. 94は初回注入後3.1~6.2%の滴数の増加があり第2回注入後は9.3~12.5%の滴数の増加をみた。No. 52では初回注入後は3.3~20%の増加、第2回注入後は23~26%の増加があり擴張作用が認められた。No. 90も全く同程度の擴張傾向をしめたがNo. 44では初回注入直後のみ増加がみられ以後は軽度ではあるが5~12%の滴数減少があり第2回注入後も著変はなかつた。以上の結果から非妊家兎、妊娠家兎ともに軽度の擴張作用が認められた(第19圖)。

第4項及び第5項の小括

真柄物質PS・PRは非妊家兎、妊娠家兎いずれにも軽度の血管擴張作用を呈し、PS注入例で妊娠家兎に唯1例のみ軽度の拘縮傾向をみたが、菊池⁶⁾等の報告する如き著明な減少でなく、且つ2回目注入により極端に強い拘縮作用を認めたと報告しているが、以上の実験結果から、その様な拘縮作用は全くみられなかつた。

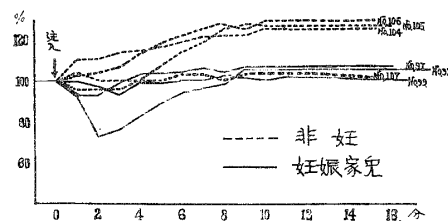
第6項 東北多糖体による末梢血管拘縮作用

抽出法は菅野・木村¹⁸⁾等の発表した方法に従い硫酸半飽和により分離した胎盤濾液を透析減圧濃縮し、アルコール沈澱により得たFr. IIを、Sevag法で除蛋白して得たもので、ビュレット反応(±), モーリッシュ反応(++)の性状を有する。

非妊家兎 (No. 105・No. 104・No. 106・No. 107) に東北多糖体10mg (1.0%—1.0cc) 注入した。No. 107

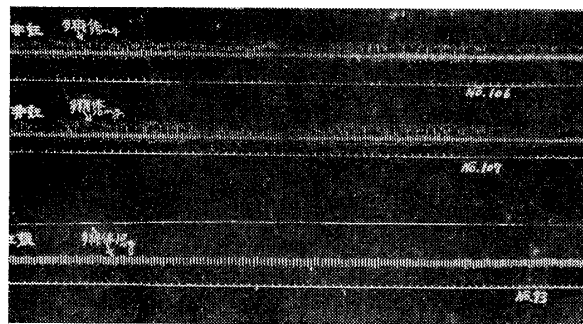
では注入後殆んど変化なく、No. 105は注入3分後まで3.7%の極めて軽度の滴数減少をみ、3分以後は次第に滴数の増加を来し、注入8分後には25.7%の滴数増加を維持した。No. 106・No. 104は注入後滴数の減少をみずに漸次増加の傾向をとり注入10分後には25~30%の増加をみた。即ち非妊家兎にはむしろ軽度の血管擴張傾向がみられた(第20圖)。

第20圖



妊娠家兎 (No. 93・No. 97・No. 99) で同様実験を行つた。No. 99・No. 97では殆んど著明な変化をみず、たゞ注入1~4分後までは6.1~6.7%の軽度の滴数減少がみられた。No. 93では注入2分後に27.6%の比較的強い滴数の減少があり以後漸次旧に復した。即ち非妊例では可成りの血管擴張作用をみたが、妊娠例では極めて軽度ではあるが血管拘縮の傾向が認められた(第20圖)。

第21圖

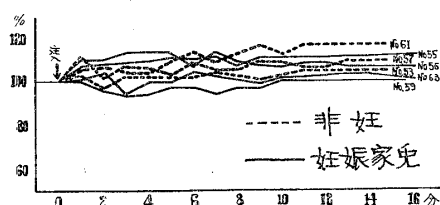


第7項 東北イチン硫酸による末梢血管拘縮作用

前者と同様菅野等の方法に従いFr. IVより核酸成分を除き、更にSevag法で除蛋白した白色沈澱で、アルフォサルチル酸試験(—), ビュレット反応(—), 三塩化醋酸試験(—), モオリッシュ反応(+)~(++)の物質である。

非妊家兎 (No. 53・No. 61・No. 57) に東北イチン硫酸1.0mg/kg 注入すると第22圖に示す如く殆んど滴数の変化はなく、97~120%の範囲を動揺するにすぎず、妊娠家兎 (No. 55・No. 63・No. 59・No. 56) でも非妊例と大差なく、No. 56が注入3分後に5%の滴数増加をし

第 22 図



めしたのみで特に著明な滴数の増減は認められなかった。即ち非妊家兎，妊娠家兎ともに著明な拘縮，或いは擴張の傾向を認めなかった。

第6項及び第7項の小括

以上の実験成績から，東北多糖体は非妊家兎には末梢血管を擴張させるが，妊娠家兎にはむしろ軽度の拘縮傾向のある事を認めた。東北イチン硫酸注入例では非妊例，妊娠例ともに変化を認めなかった。

第3章 考按並びに総括

既述の如く加来教授は，妊娠中毒症の本態は胎盤多糖体様物質によるアレルギー性変化を主とする疾患ではないかと想定して諸種の実験を試みて来た。吾が教室の松本・岩本・伴等も本誌上に詳述しているが，廣重¹⁹⁾も家兎についてKPSによる実験病理組織学的研究を行い，妊娠並びにKPS感作家兎の心臓及び肺に子癇患者のそれに略々類似し，しかも Rössle, Nieberle 等の主張したアレルギー性炎症組織像とも一致する所見を証明し，又別出肺灌流実験では 100～150mgの比較的大量のKPSを注入して，共に著明な滴下数の減少を認め，これはすべて抗原抗体反応による肺動脈の収縮作用による滴下数の減少であり，既に岩本等の証明した血中抗体の存在の他に更に組織抗体の存在を立証するものであると結論した。

私は第1項で述べた如くKPS 10mgを用いて非妊，妊娠，KPS感作家兎に末梢血管拘縮作用の有無を検討したが，非妊家兎には末梢血管擴張作用があり，妊娠家兎では著明な拘縮作用を認め，しかも妊娠家兎の拘縮傾向はKPS感作家兎のそれと全く同じ拘縮作用をしめした。廣重は抗原抗体反応による肺動脈の収縮作用による滴数減少であり，血中抗体の外に組織抗体の存在を立証するものと結論したが，末梢血管に於ても全く同様の結果を得て，この点からも大いに廣重の結論を意味づけるものである。KPS感作家兎群ではKPS単独注射例にも，Adjuvant 添加感作例にも血清学的に抗体産生が認められ，KPS注入により滴下数減少を認めたことは感作された末梢血管の著明な攣縮と考えられ，一部の感作

家兎にみられた滴数増加，即ち血管擴張は感作不十分の場合の末梢血管擴張と想定され，いずれも組織アレルギー反応の結果とみられる。第2項で対照として卵白アルブミン感作家兎に同抗原を再注射したがKPS感作時と同様に末梢血管拘縮を認めた。併し卵白アルブミンの代りにKPSを注入すると滴数に殆んど変化なく，KPS感作家兎に於ける実験成績はKPSの抗原性に特異性のあることを推定させる。また人胎盤から菊池等の報告に略々一致した化学的性状を有する真柄物質PS・PRを抽出し，非妊，妊娠家兎に注入した。PS・PRの注入量は菊池⁶⁾・玉野²⁰⁾等の実験と比較検討する目的で同量を使用した。菊池は真柄物質PS・PRを注入するといずれも滴下数の減少がみられ，非妊例より妊娠例に強く，特に妊娠例のみならず非妊例においても，2回重ねて注入することにより極端に強い血管拘縮作用がみられ，このことはPRに於いても同様に認められたと述べ，また玉野²⁰⁾も雄蕨を用い Låwen-Trendelenburg 法による後肢血管灌流法を行い，菊池の報告と同様の拘縮作用を認めたと述べている。しかるに拘縮力はサンプルにより一様でなく，中には軽度の擴張を示したものもみられ，PSの製造にあたって種々の因子の影響及び胎盤の性状の差等から同一性状のPSがなかなか作り得なかったと述べ，菊池も滴数増加，即ち擴張作用をみた例もあつたが，このPSは抽出過程において除蛋白のため用いたトリクロール醋酸を除去するとき，セロファン透析の代りにイオン交換性合成樹脂アンバーライト I.R. 120・I.R.A. 410を使用した例であり，イオン交換性合成樹脂使用のPSには血管拘縮作用は認められず血管擴張作用がある様に思われるとも述べているが，勿論我々の使用したものはセロファン透析によるもので，その成績は既述の如く，菊池・玉野等の報告するが如き血管拘縮作用は追試し得なかった。即ち真柄物質PS・PRに血管拘縮作用は認められないと結論しても憚らないと思う。

第2編 妊娠中毒症患者血清及び人羊水の末梢血管に対する拘縮作用について

第1章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

妊娠中毒症患者血清は，熊本大学附属病院産婦人科及び熊本通信病院産婦人科に入院した患者及び妊婦の血清を，対照の未産非妊婦血清は上記病院看護婦の血清を使用した。使用血清はいずれも56℃30分間温浴中で加温し

非動性にしたものを用いた。人羊水は前記患者より採取した。また妊娠中期のものは穿刺により採取し、いずれも遠沈し濾過したもので、灌流液にて2倍稀釋したもの1.0ccを用いた。

第2節 実験動物

使用した家兎はすべて妊娠家兎で、その条件は既述の通りである。

第3節 実験方法

Krawkow-Pissemski 法による家兎耳殻血管灌流試験で、その詳細は第1編に既述した。

第2章 実験成績

第1節 妊娠中毒症患者血清の末梢血管に対する拘縮作用

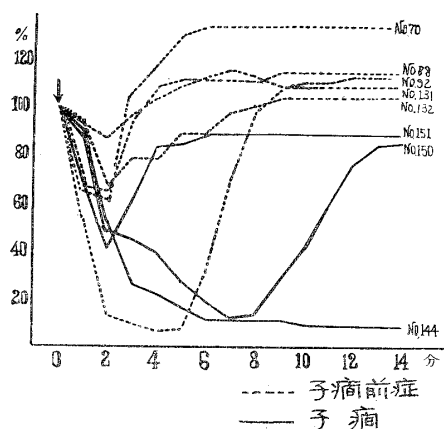
妊娠中毒症患者血清には、胎盤絨毛物質と同様の作用のある物質が含まれており血管拘縮作用があると真柄は屢々述べて来たが菊池も血清 2.0ccを注入して血管拘縮作用のあることを報告した。私も同量の血清を用いて拘縮作用の有無を検討した。使用した妊娠中毒症患者の臨床症状は第23表の通りであり採血は治療前、或いは子痙痙発作直後に行つた。

第 23 表

患 者	A	B	C	D	E	F
年 令	27.3	36.2	27.5	28.2	32.5	21.0
既往分娩	1×	0×	1×	0×	1×	0×
妊娠月数	7	10	8	10	10	10
尿蛋白	(+)	(+)	(+)	(+)	(++)	(++)
血 圧	180 /96	152 /110	155 /80	170 /110	205 /120	196 /72
浮 腫	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

妊娠家兎 (No. 70) に子痙前症患者Bの血清を注入、直ちに滴数の減少がみられ注入1分後に35.3%、2分後には38.3%の減少があり3分後は殆んど旧に復し、以後はむしろ2.9~38.2%の滴数の増加が認められた。No. 88に子痙前症患者Aの血清を注入、1分後には33.4%の滴数の減少、2分後も同値を示し注入2分以後は次第に旧に復し、4分以後は6.6~13%の軽度の滴数増加を認めた。No. 92に子痙前症患者Cの血清を注入すると注入直後より急激な滴数減少があり4分後には97.8%の滴数減少をしめし、6分後から漸次恢復の傾向を認めた。No. 131・No. 132にそれぞれ子痙前症患者D・Eの血清を注入、2分後に13~33.4%の滴数減少があり8分後には殆んど旧に復し以後は軽度の増加をみた。次に子痙患者血清FをNo. 144・No. 150・No. 151にそれぞれ

第 24 図



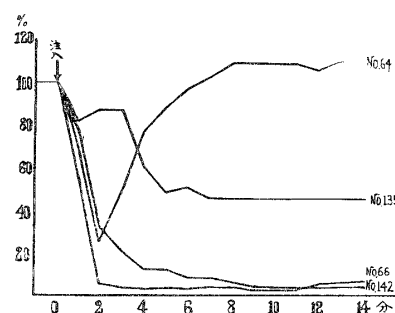
注入したところNo. 144 では漸次滴数の減少を認め、7分後には89.5%の滴数減少を示し、No. 150 では7分後に87%の、No. 151 では2分後に60%の滴数減少を示した。

第2節 未産非妊婦及び正常妊婦血清の末梢血管に対する拘縮作用

妊娠家兎 (No. 64・No. 66・No. 135・No. 142) に正常妊婦血清 (妊娠10カ月、初産婦、尿蛋白、血圧及び浮腫などに異常なきもの) を注入した。第25圖の如くNo. 64は注入2分後に74.3%の滴数の減少をしめし、2分以後は次第に旧に復した。No. 66も同様著明な滴数減少があり、No. 142は8分後には94.2%の、No. 135では7分後に55%の滴数の減少を認めた。対照として健康未産非妊婦血清をNo. 67・No. 68・No. 69・No. 71・No. 141に注入したが第26圖の示す如く著明な滴数の減少があり、妊娠中毒症患者血清、正常妊婦血清、健康未産非妊婦血清注入例の3者の間には、いずれも著明な滴数の減少が認められ有意の差はみられなかった。

第3節 妊娠中期・末期・及び妊娠中毒症患者羊水の末梢血管に対する拘縮作用

第 25 図

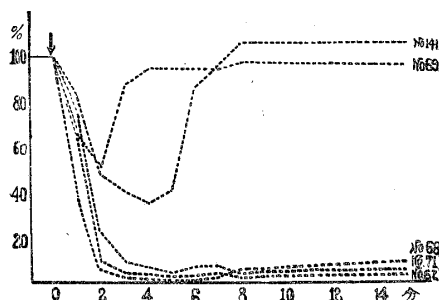


昭和35年3月1日

森 永

563-93

第 26 図

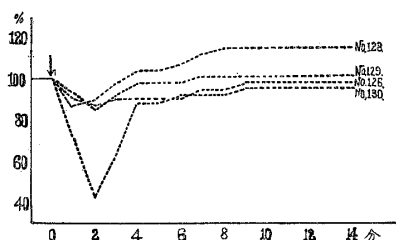


羊水は無色透明，弱アルカリ性 (pH 7.0~8.4) で比重は1007~1025，水分含有量は98~99%，有形成分1~2%で少量の蛋白質及びその分解産物クレアチン，クレアチニン，尿素，尿酸，糖，カルシウム及び諸種の酵素等を含有し，その起源に関しては胎児尿説，母体血液よりの滲透説，羊膜上皮分泌説，折衷説等があるが，これを要するに羊膜上皮には分泌機能があり羊水は主として母血清からその上皮を通じて変形されながら作られ，胎児尿はさしたる役割を演じないものと思われる。

いま私は以上既述の如き各物質の外に，人羊水の血管拘縮作用の有無，特に健康妊娠中期の妊婦，末期の妊婦及び妊娠中毒症患者羊水の血管拘縮作用を比較検討した。

妊娠家兎 (No. 126・No. 128・No. 129・No. 130) に健康妊娠中期の妊婦羊水を注入した。第27圖に示す如く注入2分後に全例滴数の減少を認めた。即ち10.6~16.2%の滴数の減少を示し，No. 130 では58.1%の可成り強い滴数の減少をしめし，注入4分後には全例旧に復した (第27圖)。

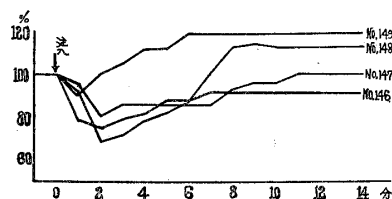
第 27 図



妊娠家兎 (No. 146・No. 147・No. 148・No. 149) に健康妊娠末期の妊婦羊水を注入した。注入後直ちに滴数減少がおこり2分後に最も強く，No. 148・No. 147・No. 146 は18.2~37.3%の減少をみた。No. 149 では注入1分後に9.4%の極めて軽度の滴数減少後は増加の傾向をしめし，注入6分後に18.7%の滴数増加を認めた。

次に妊娠家兎 (No. 143・No. 155・No. 166・No. 168・No. 171・No. 181) に妊娠中毒症患者羊水を注入

第 28 図

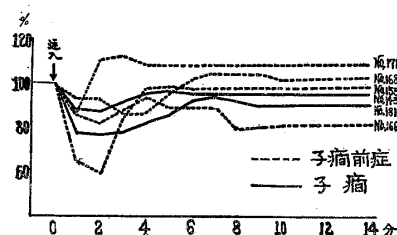


した。No. 171 に子癇前症患者Aの羊水を注入したところ，注入1分後に14%の滴数減少をしめし2分以後は7.5%の滴数増加をみた。No. 166・No. 168 にそれぞれ子癇前症患者C・Bの羊水を試みたが15~19%の滴数減少をしめした。No. 155 に子癇前症患者Dの羊水を注入するに，注入2分後に41%のかなり著明な滴数減少をみたが，4分後には殆んど旧に復した。次に子癇患者Eの羊水をNo. 143・No. 181 に注入，No. 143 では2分後に13.5%の，No. 181 では24%の滴数減少をしめし以後漸次旧に復した。

第 29 表

患 者	A	B	C	D	E
年 令	36	27	30	31	21
既往分娩	0	1	0	1	0
妊娠月数	10	8	10	7	7
尿 蛋 白	(+)	(+)	(++)	(++)	(++)
血 圧	152 /110	155 /80	226 /130	195 /110	210 /150
浮 腫	(+)	(+)	(++)	(+)	(+)

第 30 図



以上の妊娠中期・末期及び妊娠中毒症患者羊水を用いての実験結果から，全例に軽度の滴数減少の傾向があり妊娠中毒症患者羊水でも殆んど同様の傾向を認め，特に中毒症患者羊水に特異的な変化は見られなかったが，以上の如く人羊水には軽度の血管拘縮傾向があるように思われた。

第3章 考按並びに総括

1938年に E.W. Page²¹⁾ は子癇血液中に血圧上昇物質，抗利尿物質を臨床的に検索せんとして子癇患者の血液を正常妊婦に輸血し臨床観察を試み，受血者に認むべき変化を見出さなかったと報告し，子癇患者血液中には

かゝる作用を有する中毒物質はないと結論した。動物実験で子癇患者血清の血管拘縮作用を証明せんとする試みは1944年、真柄・玉野²²⁾等がある。即ち彼等は子癇血清を家兎頸動脈中に注射し、その脳血管像をCampbell-和気氏法によつて表現し、明らかに拘縮性、弛緩性変化を認めたことを発表した。菊池は家兎肝臓灌流実験を行つて、子癇患者血清は明らかに家兎肝臓血管を拘縮させ、妊娠家兎では非妊娠家兎に比べて高度であつたと述べている。更に耳殻灌流実験でも同様の結果を得たと述べている。私も菊池と全く同じ実験を行つて妊娠中毒症の血清の血管拘縮作用の有無を検討したが、私の実験結果からは既述の如く3者の間に類似の滴数減少があり有意の差を認めなかつた。これは耳殻末梢血管に粘稠度のより高い血清が注入されることによりおこる機械的な疎通性というものも多分に考慮されなければならない問題で滴下数の減少を直ちに血管拘縮作用であると決定づけることは早計かと思われる。また菊池は健康未産非妊婦血清の注入例を唯1例のみ対照として発表し全く変化がなかつたと報告しているが、私は5例全例に滴数の減少を認めている。N.J. Eastman²³⁾は子癇血清の粘稠度は非妊婦及び妊婦のそれより高く、妊婦血清が一番低いと述べ、更にこの粘稠度の増加は血清中のGlobulinの増加によるものであると説明している。併し子癇患者の血液粘稠度は従来から注意されているところであるが子癇の場合は血液粘稠度の顕著な増加をみたと稱するものが多いけれども、またこれと反対に血液粘稠度の低下していることを報告しているものもある。多数の中毒症患者についてその血液粘稠度をみるに一定したことのないのは事実であつて血漿蛋白の値の一定せぬ如くその粘稠度も一定したものがない。以上の如く血清粘稠度が滴数減少を惹起する事は事実であつて血管拘縮物質によるものかを確定するには猶他の実験方法に俟つべきであるが、私の実験結果からは健康未産非妊婦、健康妊婦、中毒症患者血清の3者の間に類似の滴数減少を認め有意の差を見出し得ず、菊池の報告するが如き結果を追試し得なかつた。次にGozoni及びWiesingerは子癇患者血清をモルモットの腹腔内に注射し、2日後このモルモットに同一患者の羊水を注射したのに痙攣を起して死んだが、健康妊婦の血清及び羊水を用いた場合にはこれを認めず、子癇は羊水が妊娠中徐々に母体に侵入してこれを感じ、分娩に際してこの感作された母体に再び多量の羊水が侵入することによりおこるアレルギーであるといつた。私は2倍稀釋の羊水1.0ccを用いてその血管拘縮作用の有無、特に健康妊娠中期・末期及び妊娠中毒症患者の羊水を比較検討したが、既述の如く中毒症患者羊水に特異的な変化は認めなかつたが3者を通して軽度の血管

拘縮傾向があるように思われた。

全編の総括並びに結論

胎盤多糖体様物質(KPS)は妊娠家兎耳殻血管に対して拘縮作用を有する。またKPS単独注射感作家兎並びにAdjuvant添加感作家兎の耳殻血管に対しても同様拘縮作用を認めた。非妊娠家兎耳殻血管にはむしろ擴張傾向をしめした。

真柄物質PS・PRは非妊、妊娠家兎ともに末梢血管に対し著明な変化をみなかつた。東北物質イチン硫酸も非妊、妊娠家兎をとわず殆んど末梢血管に対し変化をしめさなかつた。東北多糖体による変化は非妊例では軽度の擴張傾向をみたが妊娠例ではむしろ拘縮傾向が認められた。健康未産非妊婦、健康妊婦、妊娠中毒症患者血清は3者ともに滴下数の著明な減少を認め、特に妊娠中毒症患者血清に特異的な変化は見られなかつた。次に健康妊娠中期・末期及び妊娠中毒症羊水では3者を通して軽度の血管拘縮傾向があるように思われたが妊娠中毒症患者羊水に特異的な変化は認められなかつた。

稿を終るに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師加来教授に衷心より謝意を捧げると共に御協力を戴いた教室員各位に感謝致します。

(尚、本論文の要旨は第7回日本アレルギー学会総会、第11回日本産科婦人科学会総会、及び第195回熊本医学会例会に於いて発表した)。

参考文献

- 1) Schmorl: Arch. f. Gyn., 65: 504, 1902. —2) 松本: 日産婦誌, 6: 9, 1031, 昭29. —3) 岩本: 日産婦誌, 6: 9, 1051, 昭29. —4) 伴: 日産婦誌, 6: 9, 1071, 昭29. —5) 杉山: 日産婦誌, 7: 7, 797, 昭30. —6) 真柄: 産科と婦人科, 22: 5. —7) 菊池: 日産婦誌, 6: 13, 1633, 昭29. —8) 小林: 薬理学実習講義, 南江堂, 第5版, 250, 1943. —9) 田島: 熊本医学会誌, 32: 4, 563, 昭33. —10) 水谷: 日産婦誌, 9: 13, 1598, 昭32. —11) 本多: 日産婦誌, 10: 3, 129, 昭33. —12) 塩見: 日産婦誌, 6: 3, 309, 昭29. —13) 真柄: 日産婦誌, 43: 3, 5, 昭23. —14) 本間: 日産婦誌, 6: 4, 411, 昭29. —15) 本間: 日医大誌, 21: 74, 昭29. —16) Boivin: C.R.H. Soc. Biol. T., 113, 490, 1933. —17) Zinsser & Parker: J. exp. Med., 37, 275, 1923. —18) Kanno, Kimura, Tanaka, Mugikura: Tohoku J. Exper. Medicine, 60, No. 3~4, 1954. —19) 広重: 日産婦誌, 7: 8, 913, 昭30. —20) 玉野: 日産婦誌, 10: 10, 1300, 昭33. —21) Page E.W.: J. of Clin. Invest., 17, 207, 1938. —22) 真柄, 王: 台湾会誌, 43, 387, 昭19. —23) Eastman, N.J.: Am. J. Obst. & Gynec., 19: 343, 1930. (No. 1145 昭34・10・2 受付)