

## シンポジウム 妊産婦循環動態の生理と病理

## 妊娠個体における循環調節機序

## (とくに子宮および腎血行動態の相関について)

京都大学医学部婦人科学産科学教室 (主任: 西村敏雄教授)

松浦俊平

## 共同研究者

久保嘉士郎, 佐川 典正, 三田 喜雄, 玉井 恒夫, 成松 幹恭

## 緒言

妊娠時には、循環血流量ならびに心拍出量の平均40%という増加にかかわらず系統循環の昇圧をみることなく胎児育成に必要な子宮胎盤循環が維持され (Dilts et al., 1969), 非妊時とは異なる系統循環調節機序の支配下にあることが想像される。また、臓器血行では血行節約臓器としての機能と renin-angiotensin 系などの液性調節機構とにより非妊時生体の循環調節に中心的な役割を果している腎の血流量が子宮血流量に次ぐ増加を示し、妊娠子宮、腎両臓器協調下での母体循環調節が行われるであろうことも想像に難くない。よつて実験的に昇圧物質投与、血液容量負荷、運動負荷あるいは低容量性ショックなどの諸条件下における系統循環ならびに両臓器局所循環の変動を非妊時と比較観察するとともに、それらの調節機序についても検討を加え、妊娠時血行の特性につき考察してみた。

## I. 妊娠時における系統的循環調節

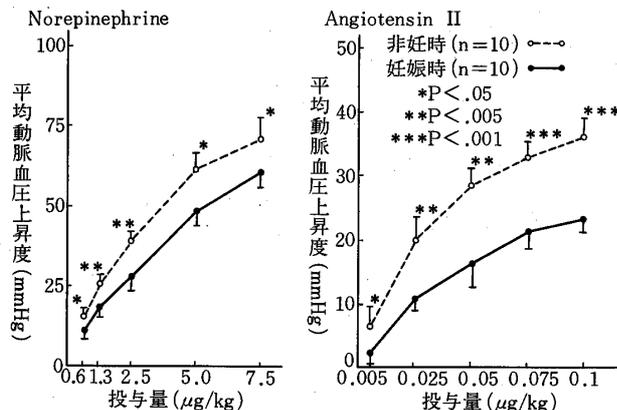
## (1) 妊娠時における系統的循環の特異性

妊娠時母体の循環血流量の増大および renin-angiotensin 系の高レベルにかかわらず、昇圧をみることなく必要な心拍出量を維持しうる理由として、昇圧反応性における非妊時との差異が考えられる。

Nembutal 麻酔下のイヌに norepinephrine (NE) または angiotensin II (A II) を投与した際の昇圧反応をみると、妊娠末期 (妊娠日数50~60日) では非妊時に比し NE 7.5 $\mu$ g/kg, A II 0.1 $\mu$ g/kg 静脈内投与時の昇圧度がそれぞれ87.3%, 62.2%にとどまる (図1)。

また、動脈および静脈内カテーテル、子宮動脈血流計プローブを慢性装着したヒツジ (n=37) に、Harvard pump により A II の各種投与量 (0.027~0.27 $\mu$ g/kg

図1 非妊ならびに妊娠イヌにおける norepinephrine または angiotensin II に対する昇圧反応 (平均値土標準誤差)



min) 静脈内注入を行つた際の dose response をみても、非妊時の昇圧度が  $77+28 \text{Log dose A II}$  であるのに対し妊娠末期 (妊娠日数130~140日) では  $58+21 \text{Log dose A II}$  と有意に低下し、Abdul-Karin et al. (1961) がヒトで認めたと類似の昇圧物質反応性を示した。一方、radioimmunoassay (Haber 法; New England Nuclear Kit) によるヒツジ血漿レニン活性 (PRA) は、妊娠末期平均 3.2ng/ml·hr と非妊時の平均 1.9ng/ml·hr に比し有意に高値を示し ( $p < 0.025$ )、その安静時平均動脈血圧との関係を見ると、非妊時においては 57~101mmHg の範囲に分布するのに対し妊娠時では 71~81mmHg の狭い範囲に分布することから、妊娠時には昇圧不応性に対応して血圧を一定限度に維持せんとする調整作用を窺うことができる。

## (2) 昇圧物質不応性に対する血液容量負荷の影響

非妊個体での renin-angiotensin 系高レベルは A II レセプターの渴望性低下を招き、A II 不応性に陥るが

(Brunner et al. 1972), 妊娠時の昇圧不応性が同様の機序によるものか, renin-angiotensin 系以外の要因によるものかを知るため, 非妊ならびに妊娠末期ヒツジ (n=20) に等張食塩水1,000ml, または10% dextran 液500ml の静脈内注入による血液容量負荷を行い, その前後での A II 昇圧反応ならびに PRA ほかに血行調節に關与する各種因子の変動につき計測した。

血液容量負荷によりヘマトクリット値は非妊時平均-15.8%, 妊娠時平均-14.2%と有意の低下を示すとともに, PRA もそれぞれ-45.8%, -42.2%とほぼ同率の低下を示したが, 心拍数, 平均動脈血圧の基礎レベルには有意差の変動をみることなく, A II 昇圧反応につき同血圧レベルからの変化として容量負荷の前後で比較できた。

非妊ヒツジに等張食塩水1,000ml を負荷した際の A II に対する昇圧反応は負荷後亢進し, A II 0.013 $\mu$ g/kg $\cdot$ min および0.27 $\mu$ g/kg $\cdot$ min 注入時の平均動脈血圧上昇度が, 負荷前のそれぞれ10.1, 48.4mmHg から負荷後はそれぞれ17.0, 58.1と有意に増加 ( $p<0.01$ ), dose responso curve は左方に移動した。また, 10% dextran 液の容量負荷によつても A II 0.013 $\mu$ g/kg $\cdot$ min および0.27 $\mu$ g/kg $\cdot$ min 注入時の平均動脈血圧上昇度は, 負荷前のそれぞれ11.7, 53.5mmHg から負荷後はそれぞれ20.2, 71.0mmHg と有意に増加し ( $p<0.01$ ), 昇圧感受性の亢進が血漿容量の増大にともなう効果であることを示している。これに対し, 妊娠時における等張食塩水容量負荷によつては, 上記量の A II 注入に対する平均動脈血圧の上昇度は負荷前のそれぞれ9.9, 42.0mmHg に比し, 負荷後も8.4, 41.8mmHg とほとんど変化することなく不応性を維持し, 非妊時とは明らかな相違を示した。

以上の結果から, 非妊時では容量負荷による血管予備容量の消解から血管平滑筋の緊張を生ずるとともに, 腎血流の増加ないしは灌流圧の上昇から renin 分泌の低下を招いて A II レセプターの渴望状態をもたらし, この両者によつて昇圧反応の亢進を招いたものと説明されるが, 妊娠時にはこれら両変動とは関係なく昇圧不応性が存続し, この不応性は血管予備容量または renin-angiotensin 系以外の因子にもとづくものと考えられる。

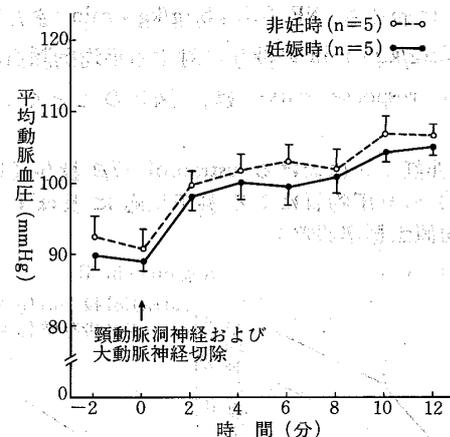
### (3) 神経性調節因子

系統循環調節機構に対する自律神経系の果す役割は大きく, 妊娠時不応性の原因として神経性調節の關与の有無につき検討してみた。

血管運動神経中枢を介する圧受容器反射の反応性は昇圧に対して発生する徐脈の程度から評価しえ, 非妊ならびに妊娠ヒツジ (n=15) に等張食塩水1,000ml の静脈内注入による血液容量負荷を行い, その前後での A II 各種量投与にともなう血圧上昇度と心拍数減少度との関係を比較した。その結果は20mmHg および40mmHg の平均動脈血圧上昇に対し, 非妊時ではそれぞれ平均-11.6 $\pm$ 4.0, -27.0 $\pm$ 3.5bpm の心拍数変化を示し, 妊娠時では-10.7 $\pm$ 3.4, -23.2 $\pm$ 4.9bpm と妊・非妊間に有意の差がみられず, また血液容量負荷の前後で比較してみても有意差は認められなかつた。

さらに, 非妊ならびに妊娠家兎各5羽を行い, nembu-tal 麻酔下に両側頸動脈洞神経および大動脈神経を切除した際の平均動脈血圧上昇の状態を比較してみた。平均動脈血圧は妊・非妊を問わず神経切除と同時に上昇を開始, 12分でプラトー値に達し以後その値を持続するが, その上昇経過は妊・非妊間で差がみられず (図2), ま

図2 非妊ならびに妊娠ウサギにおける頸動脈洞神経および大動脈神経切除時の平均動脈血圧変動 (平均値 $\pm$ 標準誤差)



た上昇度も非妊時平均16.1 $\pm$ 2.5, 妊娠時平均15.7 $\pm$ 3.2と有意差がみられなかつた。以上から, 妊娠時の大動脈圧受容器反射を介する自律神経調節機能は非妊時と同レベルにあると思われ, 妊娠時昇圧不応性は減圧反射とは別個の要因によると考えられる。

次に, 心臓抑制あるいは促進中枢を介する心拍出量調節も昇圧反応に影響を示しうるため, indocyanine green を用いた色素稀釈法 (Lyon densitometer 使用) で容量負荷の前後における A II 投与に対する心拍出量変化を比較してみた。安静時心拍出量は妊娠ヒツジ (n=6) で平均5.75 $\pm$ 3.3L/min と非妊時の4.19 $\pm$ 4.0L/min より高値を

示すが、血液容量負荷によりそれぞれ平均22.7%、25.4%とほぼ同率の上昇をみ、またA II注入にともなう心拍出量減少も妊・非妊間には差がみられなかつた。

さらに化学受容器反射を介する調節についてみると、動脈血ガス分析結果において容量負荷前の妊娠時酸素分圧が $107.6 \pm 3.7 \text{ mmHg}$ と非妊時の $99.0 \pm 3.1 \text{ mmHg}$ より高値を示しているものの負荷後有意の変動はみられず、pH、炭酸ガス分圧の変動についても妊・非妊間で差を認めなかつた。

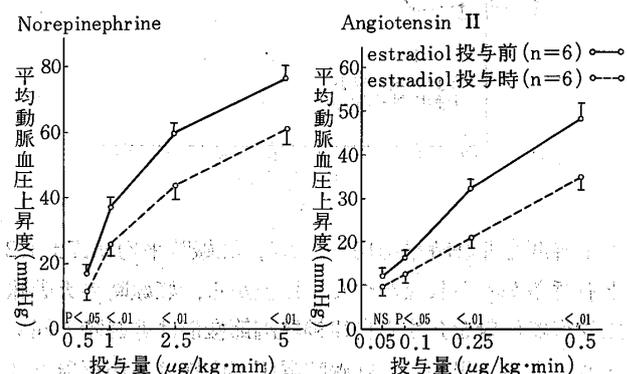
以上から、血圧調節因子として挙げられるもののうち、血管予備容量因子、renin-angiotensin系、血管運動神経因子、心拍出量調節性などの諸因子には非妊時における場合と差がみられないことから、妊娠時における昇圧物質不応性は血管壁自体の感受性の低下がその主要因と考えられる。

#### (4) 昇圧物質不応性発現因子

妊娠時における血管壁の昇圧物質に対する不応性発現因子として、妊娠時に著明な血中濃度増加をみる胎盤由来のステロイドホルモンの関与について検討した。

非妊イヌ (n=6) に estradiol  $17\beta$  持続注入時 (17  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) における NE 0.5~5  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  または A II 0.05~0.5  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  の投与に対する平均動脈血圧上昇度の dose response curve は、図3のごとくいずれ

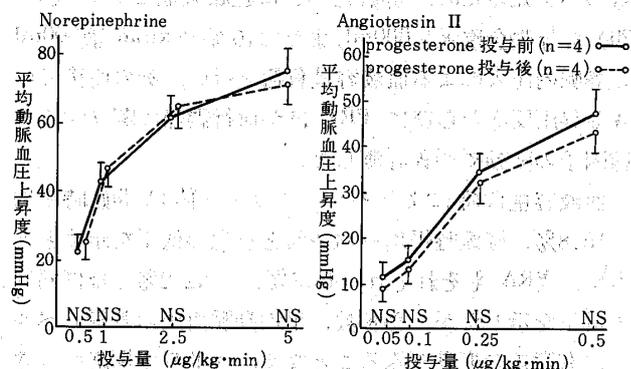
図3 非妊イヌにおける estradiol  $17\beta$  投与 (17  $\mu\text{g}/\text{min}$ ) の昇圧物質による昇圧反応に及ぼす影響 (平均値±標準誤差)



も右方に移動し、NE の 5  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  および A II の 0.5  $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{min}$  投与に対する血圧上昇度の平均値は、それぞれ80.5%、71.9%にまで低下した。

また、卵巣摘出後の非妊ヒツジ (n=16) に対する estradiol  $17\beta$  の静脈内持続注入時においては、注入量を 5  $\mu\text{g}/\text{min}$ 、14  $\mu\text{g}/\text{min}$  と増加させるにともない、A II

図4 非妊イヌにおける progesterone 投与 (25mg, i.m.+42  $\mu\text{g}/\text{min}$  i.v.) の昇圧物質による昇圧反応に及ぼす影響 (平均値±標準誤差)



投与 (2.7~270  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}$ ) に対する dose response curve は dose dependent に右方へと移動し、たとえば 27  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}$  の A II 投与によつて対照で  $24.2 \pm 1.9 \text{ mmHg}$  の平均動脈血圧上昇を示すのに対し estradiol  $17\beta$ 、5  $\mu\text{g}/\text{min}$  注入時では  $18.3 \pm 1.9 \text{ mmHg}$ 、14  $\mu\text{g}/\text{min}$  注入時では  $11.5 \pm 2.0 \text{ mmHg}$  と有意に低下し、これの妊娠時血管不応性への関与を示唆している。

Progesterone については、非妊イヌ (n=4) に対する 25mg 筋肉内投与後 42  $\mu\text{g}/\text{min}$  の持続静脈内注入という大量投与によつても、NE あるいは A II に対する血圧上昇度の dose response curve は有意の変化をみなかつた (図4)。しかし、妊娠時の progesterone 増量にともない progestin として急速な血中濃度の増加をみる 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone (Milewich et al. 1975) の 30  $\mu\text{g}/\text{min}$  の持続注入 (n=8) によつては、A II に対する dose response curve は右方に移動し、A II 27  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}$  および 270  $\text{ng}/\text{kg} \cdot \text{min}$  の注入時における対照の平均血圧上昇度がそれぞれ  $24.6 \pm 4.1 \text{ mmHg}$ 、 $69.3 \pm 5.2 \text{ mmHg}$  であるのに対し、 $19.5 \pm 3.2$ 、 $62.0 \pm 2.6 \text{ mmHg}$  と有意に低減を示した ( $p < 0.05$ )。

Prostaglandins (PGs) は多くの臓器組織の生理的機能を修飾し、動脈壁においても産生され、それ自体血管運動作用を持つものも多い (Bunting 1976)。よつて各種 PG の昇圧物質反応への影響を検討した。

Nembutal 麻酔下の非妊犬 (n=14) に各種 PGs 50  $\mu\text{g}$  の静脈内投与3分後、PG の血管に対する直接作用の消褪期において NE 0.6~7.5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  または A II 5~100  $\text{ng}/\text{kg}$  の静脈内投与を行い、平均動脈血圧上昇度についての dose response を検討した。NE に対しては PGE<sub>2</sub> が有意の抑制を示し (図5)、また A II の昇圧反応に対

図5 非妊イヌにおける各種 prostaglandin 50 $\mu$ g 前投与の norepinephrine 昇圧反応に対する影響 (平均値 $\pm$ 標準誤差; n=7)

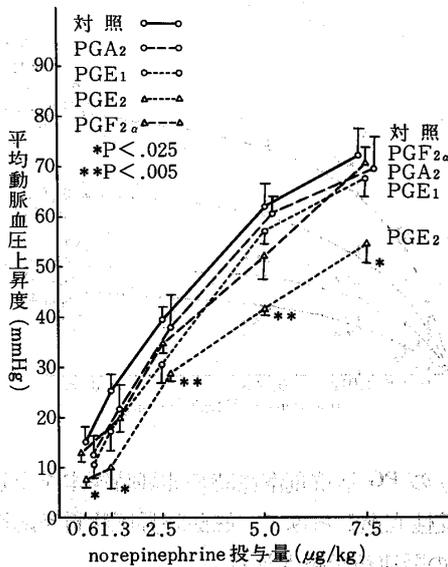
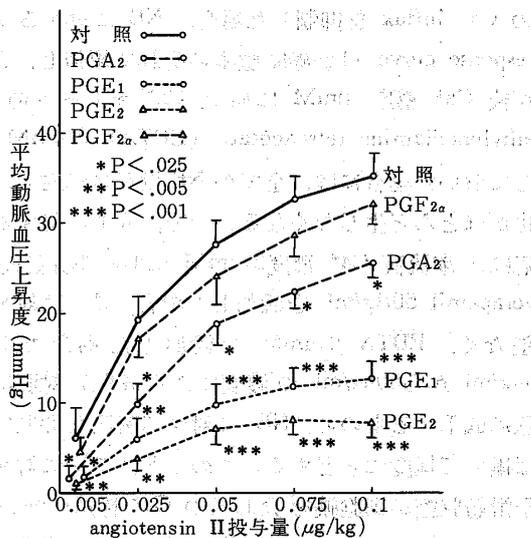


図6 非妊イヌにおける各種 prostaglandin 50 $\mu$ g 前投与の angiotensin II 昇圧反応に対する影響 (平均値 $\pm$ 標準誤差; n=7)



しては PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  を除き, PGA<sub>2</sub>, PGE<sub>1</sub> および PGE<sub>2</sub> いずれも有意にその昇圧反応を抑制し, PGE<sub>2</sub> で最もその効果が大きであった (図6). Lonigro et al. (1973) もラットへの PGE<sub>2</sub> 投与が NE ならびに A II による血管収縮反応を著しく抑制することを認めており, 我々の後記の in vitro における実験成績と合せて, 妊娠時血管不応性の一発現因子と考えられる。

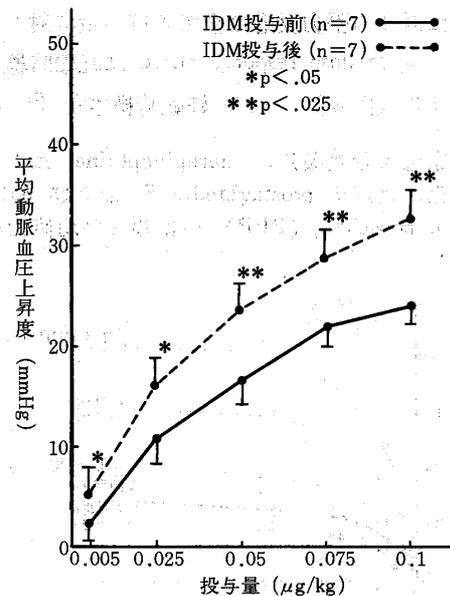
#### (5) 昇圧物質不応性消解因子

妊娠時に生理的に出現する血管の昇圧物質不応性消解

に働く因子について考察してみると, 過剰食塩摂取は血管壁平滑筋細胞の浮腫性肥厚ならびに膜電位構成を介する高血圧発症因子として注目され, 妊娠末期セツジ (n=5) に 5%高張食塩水 200ml の静脈内負荷の前後において A II に対する昇圧反応を比較したところ, A II の 27ng/kg $\cdot$ min, または 270ng/kg $\cdot$ min の投与量に対し負荷前の平均動脈血圧上昇度がそれぞれ 14.2 $\pm$ 1.7mmHg, 22.5 $\pm$ 2.0mmHg であるのに対し負荷後はそれぞれ 20.0 $\pm$ 2.2mmHg, 42.9 $\pm$ 3.5mmHg と有意に増大し (p<0.05), その反応性は非妊時個体の場合に類似する。

PGs は次項の in vitro 実験からも妊娠時昇圧不応性の一要因と考えられ, 外因性の PG 産生阻害剤の投与はその消解作用を示すことが推測される。よつて, 妊娠末期犬 (n=7) に対し PG 産生酵素阻害剤 indomethacin (IDM) 5mg/kg の静脈内投与を行つて, A II 5~100ng/kg の投与量に対する昇圧反応を対照と比較したところ, 図7のごとく全ての投与量において平均動脈血圧上

図7 妊娠イヌにおける indomethacin (IDM) 5mg/kg 投与前後での angiotensin II に対する昇圧反応 (平均値 $\pm$ 標準誤差)



昇度の有意の増大を認め, その dose response curve は左方に移動し, 妊娠時血管不応性の発現に対する PG の関与を裏付ける結果を得た。

以上のごとくナトリウムの過剰摂取, PG 産生阻害剤ないし拮抗剤を, 妊娠時における血管不応性の消解に働く要因として挙げる事ができる。

#### (6) 昇圧物質不応性発現に関する prostaglandin (s)

## の作用機序

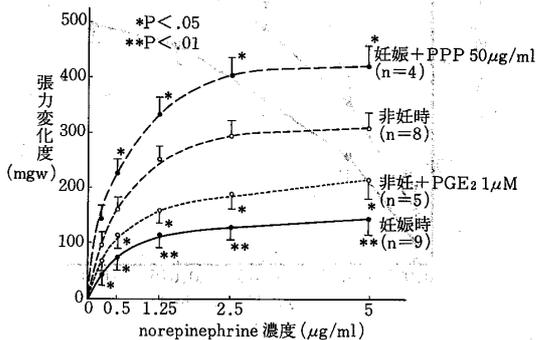
PGsの昇圧物質不応性への関連が示唆され、また胎盤由来のステロイドホルモンがPG産生を介して血管拡張作用を示すとの報告もみられる (Greis 1978). よつて、PGsとくにPGE<sub>2</sub>がいかなる機序で妊娠時の血管不応性に関与しているのかにつき、in vitroに検討してみた。

非妊ならびに妊娠末期家兔(妊娠24~30日)をnembutal麻酔下に開胸、胸部大動脈を摘出、らせん状に切開して約4×30mmの条片を作製し、95% O<sub>2</sub>~5% CO<sub>2</sub>通気下の37°C Klebs-Henseleit液中でFDピックアップに接続、溶液中へのNEまたはA II各種濃度添加時の血管張力変化(ΔT)に対するPGE<sub>2</sub>またはPG拮抗剤の影響をRectigraphにて記録計測した。

妊娠時標本では、0.025~5μg/mlの灌注による張力変化度は非妊時標本の場合の約2分の1にとどまり(図8)、A II 6~50ng/mlの灌注におけるdose responseも同様の傾向がみられ(図9)、昇圧物質に対する血管壁反応性の低下が系統的昇圧反応性の要因であることを裏付けている。

非妊時標本にPGE<sub>2</sub> 1μMの灌注を行った後においては、NEに対する張力反応は全ての投与量に対して有意に低下し、そのdose response curveは妊娠時標本の場合に近接する(図8)。一方、妊娠時標本をPG拮抗剤

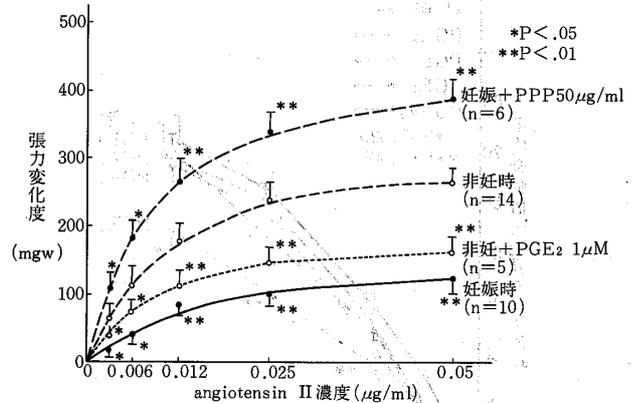
図8 家兔大動脈条片のnorepinephrineによる張力変化に及ぼすprostaglandin E<sub>2</sub>およびpolyphloretin phosphate (PPP)の影響(平均値±標準誤差)



polyphloretin phosphate (PPP) 50μg/mlの灌注によつてPG作用を遮断しておいた場合には、NE添加に対する反応は非妊時標本の反応性を上廻る亢進を示した(図8)。

同様の傾向をA IIの各種濃度添加に対するΔTのdose response curveにおいてもみることができ(図9)、妊娠

図9 家兔大動脈条片のangiotensin IIによる張力変化に及ぼすprostaglandin E<sub>2</sub>およびpolyphloretin phosphate (PPP)の影響(平均値±標準誤差)



時標本へのPG拮抗剤灌注時の非妊時標本を上廻る昇圧物質感受性亢進からみて、妊娠時昇圧物質不応性に対するPGの関連が示唆される。

血管平滑筋の収縮機構を構成するCaイオン移動の面からみると、灌流液Ca<sup>\*</sup>濃度2.5mMにおける非妊時標本に, verapamil 50μg/mlを添加して血管平滑筋内へのCa<sup>\*</sup> influxを抑制した場合、NEに対するΔT dose response curveは妊娠時標本のそれに類似し、さらに灌流液Ca<sup>\*</sup>濃度0mMに加えCa<sup>\*</sup>キレート剤であるethylenediamine tetraacetate (EDTA) 0.4mMを添加しておいた場合には、全てのNE投与量に対し、張力変化がほとんど生じなくなる。一方、A IIに対する張力反応は、灌流液Ca<sup>\*</sup>濃度2.5mMにおける非妊時標本にverapamil 50μg/mlを添加した場合、ΔTは対照と有意差なく、EDTA 0.4mMを添加した場合には、A II 6ng/mlから50ng/mlの濃度によるΔTが対照に比し有意に低下するものの、NEに対する著明な抑制に比べれば極めて軽度にとどまる。このことはNEに対する血管平滑筋収縮が細胞膜を介してのCa<sup>\*</sup>輸送に強い依存性を示すのに対し、A IIに対する反応はこの機構への依存性が少ないことを示している。

これらの実験結果をLineweaver-Burk plotにより逆数表示し、Michaelis-Mentenによる反応速度論的考察を加えると、NEに対する張力反応は妊娠標本、PGE<sub>2</sub>添加標本、Ca<sup>\*</sup>濃度抑制標本ともに直線化がえられ、かつX軸上の一点に交叉してkm (Michaelis定数)の一致をみることから(図10)、PGE<sub>2</sub>がCa<sup>\*</sup> influxを抑制することによつてNEに対する張力反応に非拮抗型抑制を示し、かつ妊娠時のNEに対する血管不応性についても

図10 家兎大動脈条片の norepinephrine による張力変化に及ぼす prostaglandin E<sub>2</sub> および verapamil の影響 (Lineweaver-Burk plot)

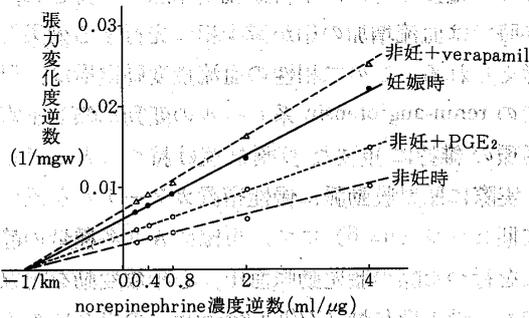
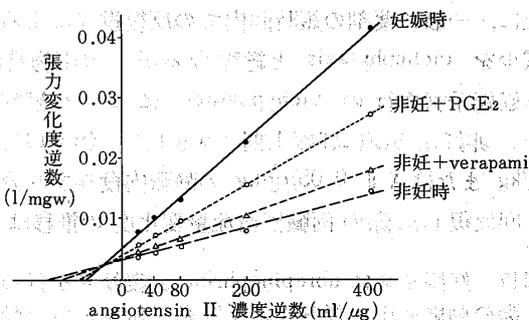


図11 家兎大動脈条片の angiotensin II による張力変化に及ぼす prostaglandin E<sub>2</sub> および verapamil の影響 (Lineweaver-Burk plot)



同様の機序が発動しているものと推察される。これに対し angiotensin II の場合は、各標本についての Lineweaver-Burk plot において直線化を得るものの、Km の一致をみることなく、交叉点が縦軸方向に偏位し、拮抗型抑制と非拮抗型抑制との混合型を示し、細胞膜を介しての Ca<sup>+</sup> influx とは別個に、細胞内 Ca<sup>+</sup> の移動に至る過程を含めた A II の血管収縮機構を抑制しているものと考えられ、妊娠時の PG による血管反応抑制機序の多様性を窺うことができる。

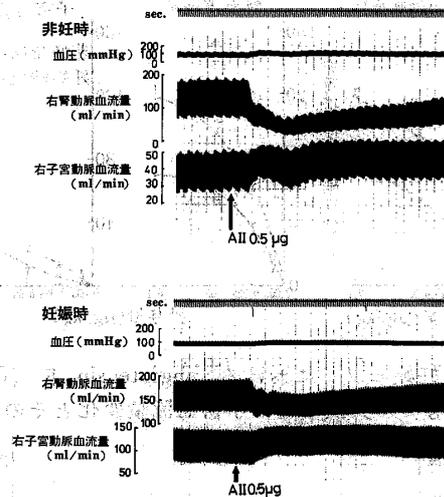
以上のごとく妊娠時における母体系統循環系の特性として、胎盤由来のステロイドホルモンならびにその代謝物、prostaglandin (s) などに起因する血管の昇圧物質不応性が循環血流量の増加にかかわらず成立し、これを補償して、腎を介する血圧調節機構である renin-angiotensin 系が非妊時に比し高レベルを保ちつつ活発な血圧調整機能を営む様相を窺知した。

II. 妊娠時における子宮および腎循環調節

(1) 昇圧物質に対する子宮および腎血行反応の特異性

妊娠時には子宮および腎血流量がヒツジ (n=5) で非

図12 非妊ならびに妊娠イヌに angiotensin II 投与を行なった際の動脈血圧、腎および子宮動脈血流量の変動



妊時のそれぞれ2,260%, 25%, イヌ (n=5) で非妊時のそれぞれ35%, 22%の増加を示し、これら両臓器の血流量増加が妊娠時心拍出量増加のうち、ヒツジで63.6%, イヌで40.2%を占めている。

被検動物の腎および子宮動脈に血流計プローブを装着し、A II 投与時の両臓器血流量の変動を股動脈カニューレを経た動脈血圧と同時記録観察すると、図12のごとく A II 0.5μg 静脈内投与時には、非妊時で動脈血圧上昇と同時に腎血流量は減少し、子宮血流量は軽度の増加を示すが、妊娠時では非妊時に比し血圧の上昇と腎血流量の低下の度は軽減をみるが、子宮血流量増加は非妊時よりも大きい。かかる A II の血管収縮作用と離反する子宮血流量の変化は従来より奇異な現象とみなされてきたが (Ladner 1970)、血管抵抗の変動につき両臓器で比較すると、図13および図14のごとく、腎血管抵抗が総末梢抵

図13 非妊ならびに妊娠イヌにおける norepinephrine 投与時の平均動脈血圧変化率ならびに腎および子宮血管抵抗変化率 (平均値土標準誤差)

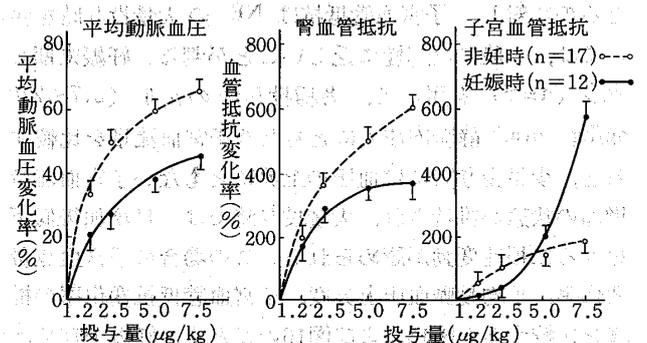


図14 非妊ならびに妊娠イヌにおける angiotensin II 投与時の平均動脈血圧変化率ならびに腎および子宮血管抵抗変化率 (平均値±標準誤差)

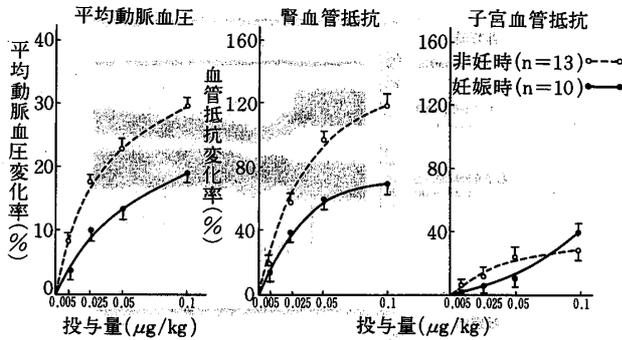


図15 妊娠ヒツジにおける angiotensin II (0.027 µg/kg·min) 投与時の子宮血流量変化とその要因

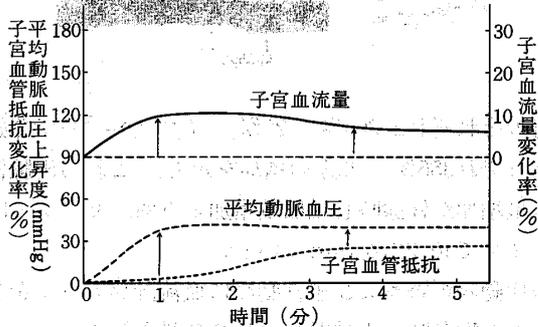
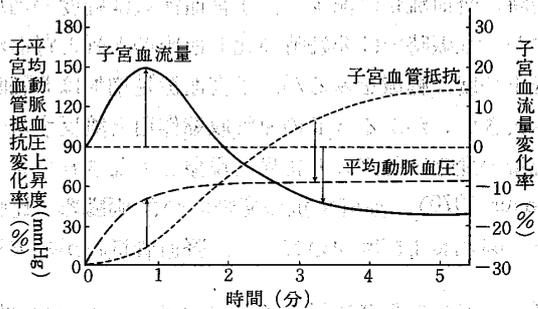


図16 妊娠ヒツジにおける angiotensin II (0.27 µg/kg·min) 投与時の子宮血流量変化とその要因



抗の上昇にともなう平均動脈血圧上昇と類似した変動をとるのに対し、子宮血管抵抗は NE の大量投与時を除いては、一般に反応性に乏しいことが判る。妊娠末期ヒツジ (n=6) を用いて、各種投与量の A II (2.7~270 ng/kg·min) 静脈内注入にともなう子宮血流量を比較すると、少量投与時には血圧の上昇にともない子宮血流量増加の状態が維持され、大量投与時では一旦増加後低下をみる二相性変動が認められる。この場合の子宮血流量変化率、平均動脈血圧上昇度、子宮血管抵抗変化率の推移を比較すると図15および図16のごとく、妊娠子宮では

血管抵抗の上昇が総末梢血管抵抗増加にともなう平均動脈血圧の上昇よりも遅延して生じるため、この両者の差として少量投与時には子宮血流量増加が維持され、大量投与時では血流増加の相が減少相に先行する効果を生むと考えられる。この二相性の血流量変動機構は、母体血中での renin-angiotensin 系レベルの変動に際し子宮・胎盤循環の維持に重要な役割を受け持つことが考えられる。実際に胎児股動脈に慢性留置カテーテルを置いた妊娠末期ヒツジ (n=6) にて、母獣に A II 各種量の静脈内注入を行った際の胎児動脈血圧、心拍数変動を記録観察しても、最大投与量 (270ng/kg·min) の場合のみ平均動脈血圧にて平均 4mmHg の上昇と心拍数で平均22%の減少の有意変化 (p<0.025) をみるにすぎず、胎児への影響は少なかった。

次に、一般に薬剤の短時間内での反復投与による効果の減少を tachyphylaxis と総称するが、昇圧物質に対する妊娠子宮血行の tachyphylaxis について観察してみた。非妊ならびに妊娠末期イヌを用い (n=14), NE 5µg/kg または A II 0.05µg/kg の静脈内投与を5分間隔で3回反復した際の両臓器血流量変化度の推移は図17

図17 妊娠イヌに norepinephrine 反復投与を行った際の動脈血圧、腎および子宮動脈血流量の変動

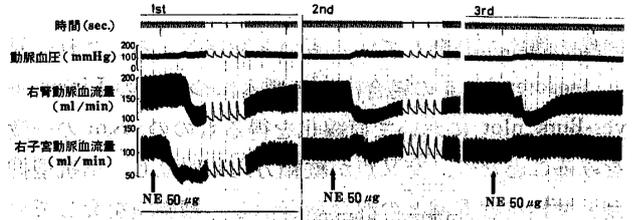
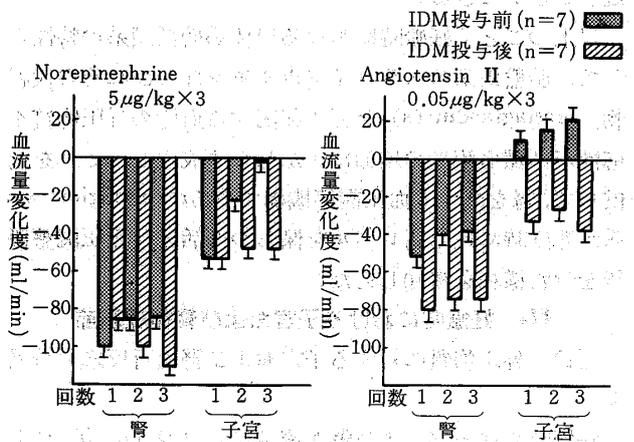


図18 妊娠イヌにおける indomethacin 5 mg/kg 投与前後の昇圧物質反復投与による腎および子宮血流量の変化度 (平均値±標準誤差)



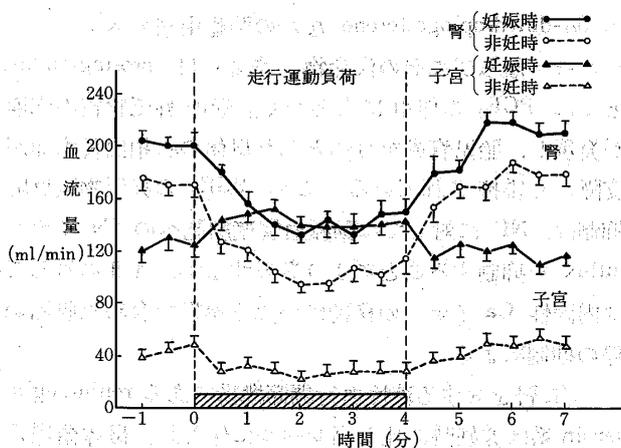
のごとく、腎における tachyphylaxis が軽度であるのに対し妊娠子宮では顕著に発現し、A II に対しては子宮血流量の増大という型で現れている(図18)。MacGiff et al. (1970) は昇圧物質投与時に妊娠子宮での PGE<sub>2</sub> 産生亢進を報告したが、PGE<sub>2</sub> の血行 tachyphylaxis への関与をみるため、妊娠イヌ (n=7) に予め IDM 5mg/kg の静脈内投与後、同様の NE または A II 反復投与を行うと、図18のごとく子宮血行における本現象は消失し、A II に対する子宮血流量上昇も逆に減少に転じた。

以上のごとく、妊娠時には昇圧物質による子宮血流低下が二相性血流量変動と PG 産生にもとづく tachyphylaxis 亢進によつて軽減され、腎血流量の減少による血行再配分と相まって子宮胎盤血流保存効果を示すものと思える。

### (2) 母体運動時の子宮および腎血流量変動

腎は非妊時の運動などにもなる血行再配分に際し、血行節約臓器としての機能を現すが、妊娠子宮血行の介在時におけるその態度については興味を持たれる。慢性股動脈カニューレならびに腎および子宮動脈血流計プロ

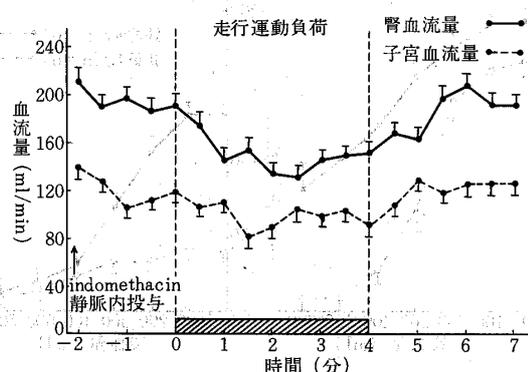
図19 非妊ならびに妊娠イヌに 6 watt, 4 分間の走行運動負荷を行った際の腎および子宮血流量の推移 (平均値±標準誤差; n=7)



ープ装着イヌ (n=7) に、tread mill を用いて 6watt 4 分間の走行運動を負荷した際、非妊時では腎血流量で平均45%、子宮血流量で平均48%の減少を生ずるのに対し、妊娠時には腎血流量の減少が平均42%と非妊時と有意差をみないのに対して、子宮血流量は逆に平均17%増加した(図19)。

この妊娠時の運動による子宮血流量増加は IDM 5 mg/kg の前投与によつて消失し(図20)、同時に IDM

図20 妊娠イヌに indomethacin 5 mg/kg 投与後 6 watt, 4 分間の走行運動負荷を行った際の腎および子宮血流量の推移 (平均値±標準誤差; n=7)



非投与例ではみられなかつた子宮血管抵抗の著しい増加(67%)が起こることから、母体運動時においては腎が節約臓器としての非妊時の機能を保持するのに対し、妊娠子宮では PG 産生にもとづく血行維持作用が発現することを知れた。

### (3) 母体低容量性ショック時の子宮および腎血流量変動

妊娠時の出血にもなる子宮ならびに腎臓器血流量の再配分につきイヌによる脱血実験を行つて検討した。

Nembutal 麻酔下の子宮および腎動脈血流計プローブおよび股動脈カテーテル装着非妊ならびに妊娠末期イヌ (n=12) において、1時間30ml/kg の割合で総量600ml の脱血を行つた場合、平均動脈圧は200ml 脱血時で非妊時、妊娠時それぞれ15.2%、6.8%の減少にとどまり、初期の圧受容器反射による補償機能 (Oberger 1970) の発動がみられるが、以後幾分低下の度を速め、400ml 脱血時には非妊時、妊娠時それぞれ56.1%、39.1%、600ml 脱血時にはそれぞれ79.0%、61.8%の減少を示す。

脱血経過にもなる腎・子宮臓器血流量の推移は、非妊時では腎動脈血流量が脱血量200ml (動脈血圧平均値88.0mmHg) に及ぶと急速な減少を開始し、400ml 脱血時(動脈血圧平均値45.9mmHg)では脱血開始前値の25.2%にまで低下をみ、血行節約臓器としての機能を示す(図21)。一方、妊娠時においては脱血200ml 以上に及ぶも腎動脈血流量の減少に強い促進はみられないが、子宮動脈血流量の急速な減少が開始し、脱血400ml 時(動脈血圧平均値67.5mmHg)には脱血開始前値の23.1%にまで低下をみる。この際腎血流量はなお64.3%に維持された(図21)。

脱血経過にもなる腎ならびに子宮血管抵抗値の推移

図21 非妊ならびに妊娠イヌ脱血時における腎および子宮血流量の変動(平均値±標準誤差)

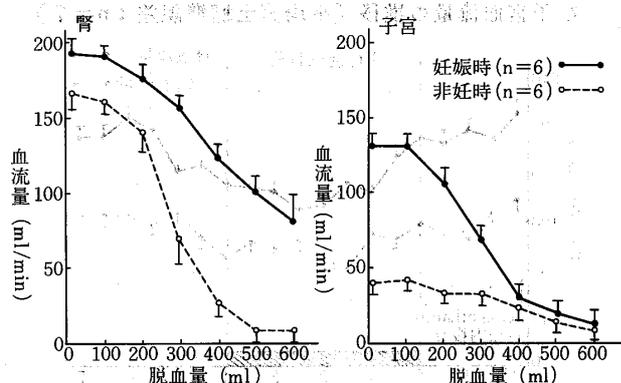
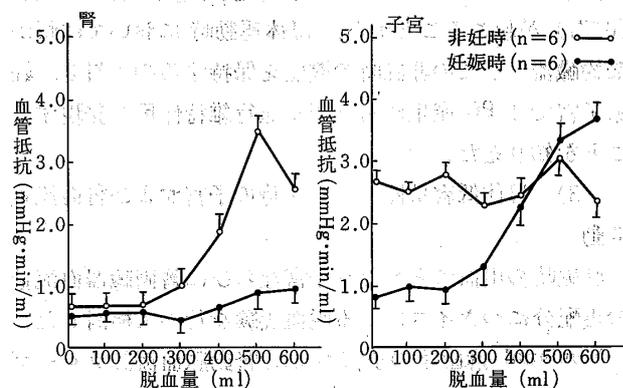


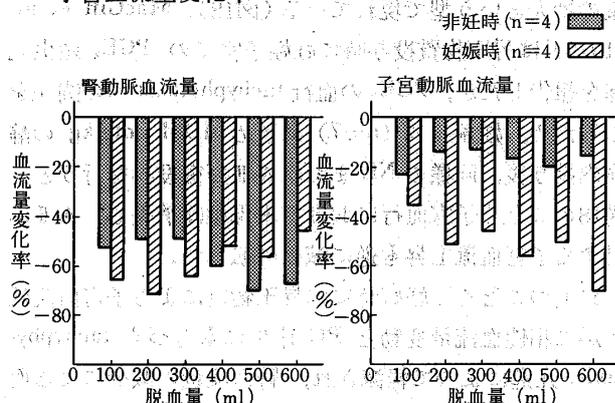
図22 非妊ならびに妊娠イヌ脱血時における腎および子宮血管抵抗値の変動(平均値±標準誤差)



は図22のごとく、非妊時において後者に有意の変動をみないのに対し、腎血管抵抗は脱血300ml(動脈血圧平均値63mmHg)以後急速に増加を示す。しかし妊娠時では、脱血300ml(動脈血圧平均値86mmHg)以後子宮血管抵抗値が著しく増加し、脱血600ml(動脈血圧平均値41mmHg)時では脱血開始前の4.6倍に達するが、腎血管抵抗値の上昇は軽度にとどまる(図22)。

この様に、妊娠時の低容量性ショック時には妊娠子宮を血行節約臓器の立場に置いて、腎血行を優位に保持せんとする様相を窺うことができる。出血による圧受容器反射の発動に続き Downing (1963) のいう sympathetic discharge の活動期に入ることから、上記の血行再配分の機序には NE の大量投与時にみられた妊娠子宮血管床における交感神経  $\alpha$ -レセプターの特異的な感受性亢進が関連すると考えられ、事実、脱血経過中に NE 50 $\mu$ g 静脈内投与を20分ごとにとり反復し子宮血管床の反応性の推移を検討したところ、図23のごとく、子宮動脈血流量の減少率の平均値は常に非妊時に比し大きく、 $\alpha$ -レセプター刺激に対する強い反応性を維持していることが判明

図23 非妊ならびに妊娠イヌの脱血にともなう nor-epinephrine 50 $\mu$ g 静脈内投与に対する腎および子宮血流量変化率



した。このことは Ladoner (1970) が妊娠子宮血管床の critical closing pressure としている平均動脈血圧の 40mmHg よりもさらに早い時期から、妊娠子宮を血行節約臓器の立場において腎循環を温存せんとする、一種の貸借現象が交感神経  $\alpha$ -レセプターを介して行われることを示唆している。

### 結 論

妊娠時における母体循環系の特性として、estradiol 17  $\beta$ , 5 $\alpha$ -dihydroprogesterone などの胎盤由来のステロイドホルモンならびにその代謝物、あるいは prostaglandins とくに PGE<sub>2</sub> の作用にもとづく血管の昇圧物質不応性が発現し、胎児育成を目的とした母体の心拍出量増加が支障なく維持されている。この PGE<sub>2</sub> の昇圧物質反応抑制は、NE に対しては動脈血管壁細胞への Ca イオン influx を抑制することにより発現するが、A II に対しては内因性 Ca イオンの移動にいたる過程を含めた収縮過程の抑制による。

一方、腎を介する液性血行調節機構である renin-angiotensin 系は非妊時に比し高レベルに保たれ、母体循環系の昇圧物質不応性を補償するとともに活発な血圧調整機能を営んでいる。

局所循環の面では、腎性昇圧を含めた昇圧系変動に際し、妊娠子宮血行における二相性血流量変動と prostaglandin 産生にもとづく tachyphylaxis 亢進との両者によつて、子宮胎盤血流の低下とそれともなう胎児侵襲が防御され、また、母体運動時のごとき生理的血行再配分に際しては、腎を血行節約臓器の立場において子宮血行を優位に保持する調節機序が prostaglandin 産生によつて発現する。しかし低容量性ショックなどの緊急時にお

