

妊娠中毒症妊婦の Serotonin 代謝に関する研究

高知医科大学産科婦人科学教室

田村成一郎 岡谷 裕二 相良 祐輔

Study on Serotonin Metabolism in Toxemia of Pregnancy

Seiichiro TAMURA, Yuji OKATANI and Yusuke SAGARA

Department of Obstetrics and Gynecology, Kochi Medical School, Kochi

概要 妊娠中毒症妊婦の plasma free Serotonin (5-HT), 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), Tryptophan, β -Thromboglobulin (β -TG) および血小板中5-HT濃度を測定し、以下の成績を得た。

1. 妊娠中毒症重症群 (S群), 軽症群 (M群) の plasma free 5-HT濃度は、それぞれ 17.29 ± 17.49 ng/ml ($M \pm S.D.$), 3.36 ± 2.63 ng/ml で、正常妊娠群 (N群) (1.11 ± 0.45 ng/ml) に比し有意に高値を示した ($p < 0.001$)。さらに、S群はM群に比し有意に高値を示した ($p < 0.01$)。

2. plasma free 5-HT値と Gestosis Index の間には有意の相関 ($r = 0.5083$, $p < 0.01$) が認められた。Gestosis Index の高血圧因子と蛋白尿因子のスコアと plasma free 5-HT値間にも有意の相関が認められたが ($r = 0.5892$, $p < 0.001$, $r = 0.4579$, $p < 0.01$)、浮腫の因子との間には相関は認められなかった。

3. plasma free 5-HIAA濃度はS群, M群ともN群と差は認められなかった。

4. plasma β -TG濃度はS群, M群で、それぞれ 186.2 ± 74.1 ng/ml, 84.3 ± 51.9 ng/ml で、N群 (48.8 ± 15.8 ng/ml) に比し有意に高値を示し ($p < 0.05$, $p < 0.001$)、さらにS群はM群に比し有意に高値であった ($p < 0.001$)。

5. 血小板中5-HT濃度は、S群, M群, 正常妊娠群間に差は認められなかった。

6. 血中総5-HT (plasma free 5-HT + 血小板中5-HT)/Tryptophan ratio は三群間に差はなかった。

7. plasma 5-HIAA/5-HT ratio はS, M群で 1.29 ± 1.12 , 1.79 ± 1.23 で正常妊娠群 (5.07 ± 2.23) に比し有意に低値であった ($p < 0.001$, $p < 0.001$)。

以上、妊娠中毒症妊婦の plasma free 5-HT は、妊娠中毒症の重症度に対応して高値を示すことが示された。さらに、この plasma free 5-HT の高値は、中毒症での血小板からの5-HT放出が亢進していると同時に、その不活性化酵素である Monoamine oxidase 活性の障害がその要因であることが強く示唆された。

Synopsis To evaluate the serotonin (5-HT) metabolism in toxemia of pregnancy, plasma free 5-HT, 5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA), tryptophan and platelet 5-HT content were determined by high performance liquid chromatography (HPLC) with electrochemical detection.

The mean plasma free 5-HT concentrations in the severe preeclamptic group (S) and the mild preeclamptic group (M) were significantly higher than those in the normal group (N). A significant correlation was found between plasma free 5-HT values and Gestosis Index scores. However, there was no significant difference between plasma 5-HIAA level and platelet 5-HT content in the preeclamptic groups and the N. The mean plasma β -thromboglobulin (β -TG) concentrations in the preeclamptic groups were significantly higher than those in the N. The mean platelet counts in the S were significantly lower than those in the N. The mean plasma 5-HIAA/5-HT ratio in the preeclamptic groups were significantly lower than those in the N.

In conclusion, it is suggested that the higher plasma free 5-HT level in the toxemia of pregnancy seems to be attributed to the excess release of 5-HT from platelets in addition to the lower monoamine oxidase activity.

Key words: Serotonin • Pregnancy • Preeclampsia • High Performance Liquid Chromatography

緒言

Serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) は enterochromaffin cell で産生される活性アミン

であり⁶⁾、血小板、末梢血管、臍帯血管等に特異的レセプター (5-HT₂) を有する。生理学的には、5-HT は血小板凝集作用や直接的な血管収縮作用

に加え³⁾, epinephrine, norepinephrine や angiotensin II による血管収縮を増強させる作用を有することから¹²⁾¹⁹⁾, 妊娠中毒症発症病態における5-HTの役割が注目されてきた。しかしながら、妊娠中毒症妊婦の5-HT動態についてはいまだ明確ではなく、しかも、血中5-HTの検討は測定系の感度の制約から、血中総5-HT濃度あるいは5-HTのcarrierとされる血小板中の5-HT濃度に集約され、生理活性を有するplasma free 5-HTについての検討はいまだされていない。

今回、筆者らは新たに高速液体クロマトグラフを用い、plasma free 5-HT, その代謝物である5-hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA) および5-HT生合成の前駆物質であるTryptophanの同時微量定量法を確立した¹³⁾。この測定系によりplasma free 5-HTならびに血小板中5-HT濃度の個別的解析が可能となり、今回妊娠中毒症妊婦の5-HT代謝動態を検討した。

実験対象ならびに方法

当科で管理した妊娠33週から40週までの妊娠中毒症軽症妊婦13例(M群), 妊娠24週から39週までの妊娠中毒症重症妊婦15例(S群)を対象とした。対照群は、7週から40週までの正常妊婦64例で、S群、M群との比較は妊娠24週以降の正常妊娠例とした(N群)。正常妊婦から産まれた児はすべてappropriate for dateであり、新生児期にも合併症は認められなかった。

測定方法

5-HT, 5-HIAA, Tryptophanの同時微量測定法はすでに報告した方法を用いた¹³⁾。高速液体クロマトグラフ装置は、ポンプに医理化社製Chromatic P-500を、検出器に同社製Amperometric Detector E-502を、カラムは逆相系ODS RP-18を、展開溶媒には5% acetonitrile-0.1M sodium acetate-citrate buffer (pH 4.1) (v/v)を用いた。最小検出感度はS/N ratioを3とした場合5-HT: 7.1pg, 5-HIAA: 7.6pg, Tryptophan: 17.5 pgであった。Interassay Coefficient of Varianceは5-HT: 1.5%, 5-HIAA: 1.5%, Tryptophan: 5.7%であった。plasma β -Thromboglobulin (β -TG)はAmersham社製 β -TG kitを用いて測

定した。血小板数の測定はSysmex社製Thrombocytometerを用いて測定した。

推計学的有意性の検討はStudent's t testを用いて行なった。

成 績

1. plasma free 5-HT 濃度

N群では妊娠経過に伴った明らかな変動は認められず、N群の平均plasma free 5-HT濃度は $1.11 \pm 0.45 \text{ ng/ml}$ (Mean $\pm$ S.D. 以下略)であった。M群は15例中5例は正常範囲内を示した平均plasma free 5-HT濃度は $3.36 \pm 2.63 \text{ ng/ml}$ で、N群に比し有意に高値であった($p < 0.001$) (図1)。S群についてはバラツキが大きいものの、すべて正常範囲以上の高値を示し、その平均濃度は $17.29 \pm 17.49 \text{ ng/ml}$ でM群に比し有意に高値であった($p < 0.01$)。

2. plasma free 5-HIAA 濃度

N群ではplasma free 5-HIAA濃度は、妊娠中期まで同一レベルで推移し、30週頃より漸増し、37週でピーク($9.37 \pm 2.57 \text{ ng/ml}$)に達し、以後40週まで減少した(図2)。M群、S群については図2に示すごとくN群と明らかな差は認められな

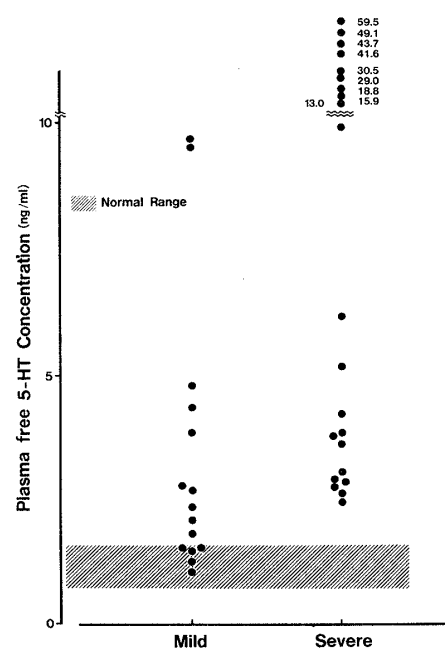


図1 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)のplasma free 5-HT濃度(斜線部は正常妊婦のMean $\pm$ S.D. 範囲を示す)。

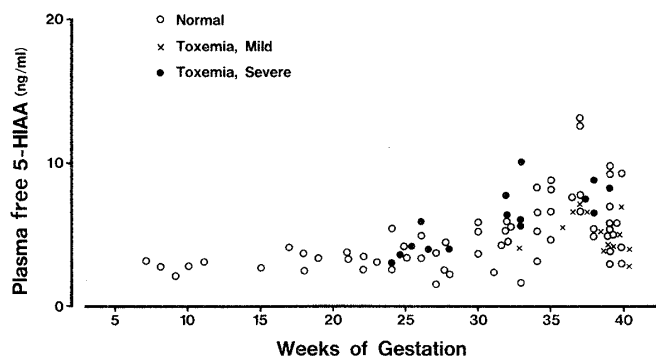


図2 正常妊婦(○, Normal), 妊娠中毒症軽症妊婦(×, Toxemia, Mild), 重症妊婦(●, Toxemia, Severe)の plasma free 5-HIAA 濃度。

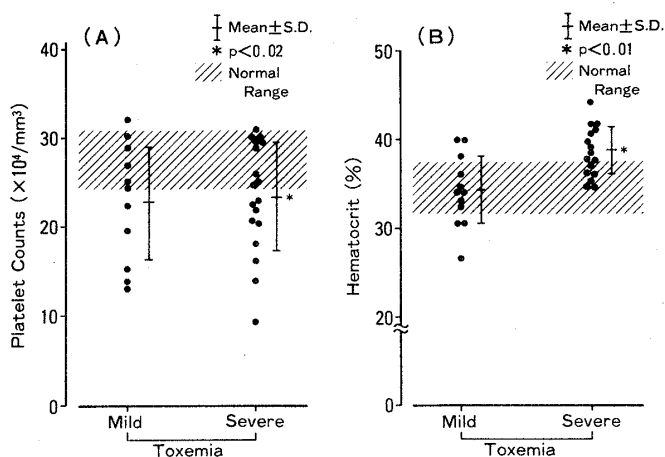


図3 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)の血小板数(A), ならびにヘマトクリット値(B) (斜線部は正常妊婦の Mean±S.D. 範囲を示す)。

かつた。

3. 血小板数とヘマトクリット値

血小板数はN群, M群, S群で, それぞれ $27.3 \pm 3.9 (\times 10^4/\text{mm}^3)$, $22.9 \pm 6.4 (\times 10^4/\text{mm}^3)$, $22.0 \pm 6.2 (\times 10^4/\text{mm}^3)$ で, S群はN群に比し有意に低値であつた ($p < 0.02$)。しかし, M群とN群との間には差は認められなかつた。

ヘマトクリット値については, N群, M群, S群で, それぞれ $34.3 \pm 2.9\%$, $34.1 \pm 3.7\%$, $38.7 \pm 2.7\%$ で, S群はN群, M群に比し有意に高値を示した ($p < 0.01$, $p < 0.01$)。しかし, M群とN群の間には差は認められなかつた (図3)。

4. 血小板中5-HT 濃度

血小板中5-HT 濃度は, N群では妊娠経過に伴う明らかな変動は認められなかつた。N群, M群,

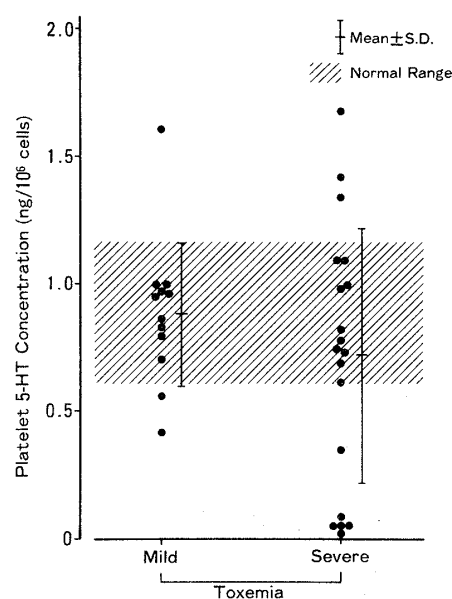


図4 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)の血小板中5-HT 濃度 (斜線部は正常妊婦の Mean±S.D. 範囲を示す)。

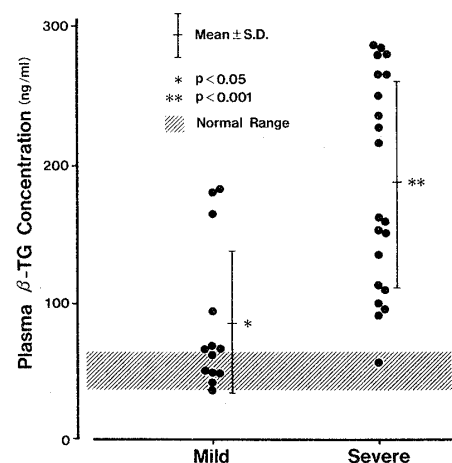


図5 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)の plasma β -TG 濃度 (斜線部は正常妊婦の Mean±S.D. 範囲を示す)。

S群の平均5-HT 濃度は, それぞれ $0.88 \pm 0.29 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$, $0.88 \pm 0.28 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$, $0.72 \pm 0.50 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$ で, 各群間に差は認められなかつた。しかし, S群においては19例中5例は $0.07 \text{ ng}/10^6 \text{ cells}$ 以下の極めて低値を示した (図4)。

5. plasma β -TG 濃度

plasma β -TG 濃度は, N群, M群, S群でそれぞれ $48.8 \pm 15.8 \text{ ng/ml}$, $84.3 \pm 51.9 \text{ ng/ml}$, $186.2 \pm 74.1 \text{ ng/ml}$ で, S群, M群はN群に比し

有意の高値を示した($p<0.05$). さらにS群はM群に比し有意に高値であった($p<0.001$) (図5).

6. plasma 5-HIAA/5-HT ratio

plasma 5-HIAA/5-HT ratio は, N群, M群, S群で, それぞれ 5.07 ± 2.23 , 1.79 ± 1.23 , 1.29 ± 1.12 で, M群, S群ともN群に比し有意に低値であった($p<0.001$, $p<0.001$) (図6).

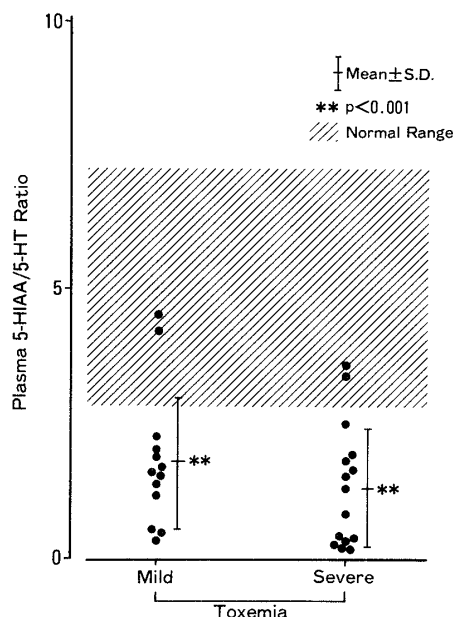


図6 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)の plasma 5-HIAA/5-HT ratio (斜線部は正常妊婦の Mean $\pm$ S.D. 範囲を示す).

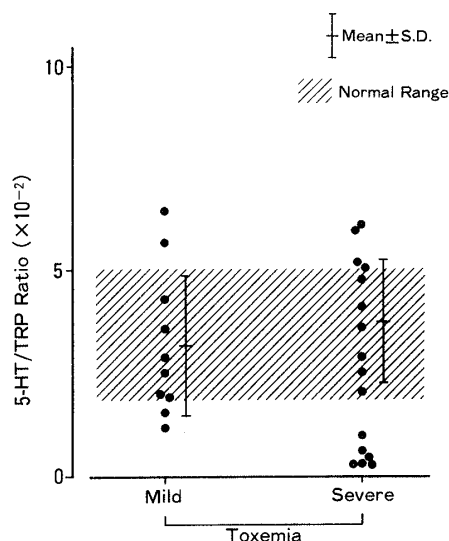


図7 妊娠中毒症軽症妊婦(Mild), 重症妊婦(Severe)の血中総5-HT/Tryptophan ratio (斜線部は正常妊婦の Mean $\pm$ S.D. 範囲を示す).

7. 血中総5-HT/Tryptophan ratio

血中総5-HT (plasma free 5-HT+血小板中5-HT)/Tryptophan ratio については, N群, M群, S群で, それぞれ $3.49\pm 1.60(\times 10^{-2})$, $3.24\pm 1.70(\times 10^{-2})$, $3.83\pm 1.54(\times 10^{-2})$ で, 三群間に差は認められなかった (図7).

8. Gestosis Index と plasma free 5-HT 濃度

S群, M群について, Gestosis Index と plasma free 5-HT 濃度の関係を検討した. plasma free 5-HT 濃度は Gestosis Index のスコアの増加に伴って高値を示し, 両者間には相関係数 $r=0.5083$ と有意の正の相関が認められた ($p<0.01$). さらに, 高血圧因子, 蛋白尿因子のスコアと plasma free 5-HT 濃度との間には, 相関係数 $r=0.5892$, $r=0.4579$ といずれも有意の相関が認められた ($p<0.001$, $p<0.01$) (図8). しかし, 浮腫の因子のスコアとの間には相関は認められなかった.

9. Gestosis Index と plasma β -TG 濃度

高血圧因子のスコアと plasma β -TG 値との間には相関係数 $r=0.7060$ と有意の正の相関が認められた($p<0.001$). しかし, 蛋白尿, 浮腫の因子のスコアと β -TG 値の間には相関が認められなかった.

10. Gestosis Index と plasma 5-HIAA/5-HT ratio

plasma 5-HIAA/5-HT ratio は Gestosis Index の増加に伴って低値を示し, 両者間には相関係数

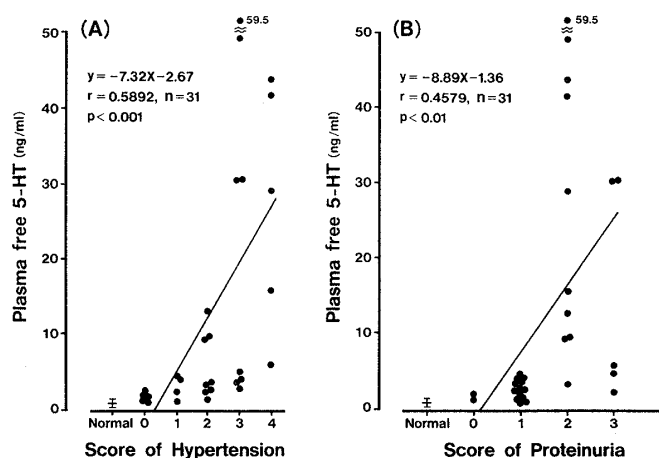


図8 Gestosis Index の高血圧因子スコア(A), および蛋白尿因子スコア(B)と plasma free 5-HT 値との相関

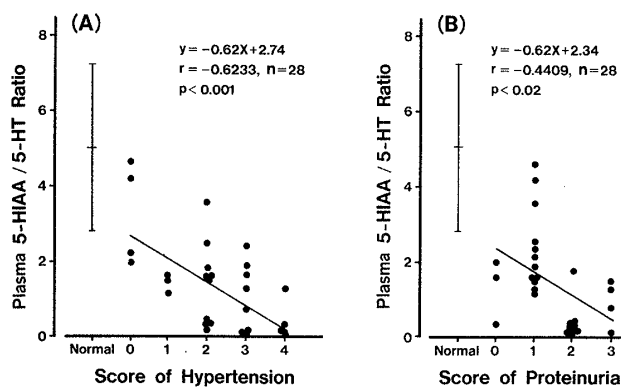


図9 Gestosis Index の高血圧因子のスコア (A), および蛋白尿因子スコア (B) と plasma 5-HIAA/5-HT ratio との相関

$r = -0.570$ と有意の負の相関が認められた ($p < 0.01$). さらに, 高血圧因子ならびに蛋白尿因子のスコアと plasma 5-HIAA/5-HT ratio との間にはそれぞれ相関係数 $r = -0.6233$, $r = -0.4409$ といずれも有意の負の相関が認められた ($p < 0.001$, $p < 0.02$) (図9). しかし, 浮腫の因子のスコアとの間には相関は認められなかった.

考 案

5-HT は強力な血管収縮作用を有し, 動物では外因性に5-HT を投与することにより, 血管攣縮, 高血圧, 乏尿を惹起させる¹⁶⁾. さらに, 妊娠ラットでは5-HT の投与は胎仔に致死的に作用すると同時に, 妊娠中毒症と極めて類似した腎病変 (glomeruloendotheliosis) を発症させることから¹⁷⁾, 妊娠中毒症発症病態における5-HT の役割が注目されてきた. しかしながら, 従来検討されてきた妊婦総5-HT 濃度については報告者間で大きなバラツキがあり⁴⁾⁵⁾¹⁵⁾, しかも, 妊娠中毒症妊婦血中総5-HT 濃度についても, 高値を示すという報告や⁴⁾⁵⁾, 不変とする報告がなされており⁸⁾, 必ずしも一定の見解に達していないのが現状である.

末梢血中に存在する5-HT は, 主として胃腸管の enterochromaffin cell で産生され, 血小板中へ大量に取り込まれる⁷⁾. したがって, 血中総5-HT 濃度の測定に際しては, 血小板数ならびに血小板中の5-HT 濃度が大きく影響し, 測定値のバラツキを大きくしているものと考えられる. また, 血

小板中の5-HT は生理学的には inactive とされることから, 妊娠中毒症の詳細な病態解析には, 5-HT の reservoir としての血小板中の5-HT 濃度のみならず, 生理活性を有する plasma free 5-HT 濃度の測定が極めて重要であり, これらの個別的解析が必要と考えられる.

今回の検討から, 妊娠中毒症妊婦の plasma free 5-HT 濃度は, 正常妊婦に比し高値を示すことが明らかとなった. さらに, Gestosis Index の Score と plasma free 5-HT 濃度間には正の相関が認められ, 妊娠中毒症の重症度に対応して plasma free 5-HT 濃度は高値を示すことが示された. また, 病型との関連については, plasma free 5-HT 値と高血圧ならびに蛋白尿因子の Score との間に有意の相関が認められ, plasma free 5-HT は, とくに高血圧ならびに蛋白尿の重症度と密接な関連のあることが明らかとなった.

このように, 妊娠中毒症妊婦において plasma free 5-HT が高値を示す原因を5-HT の代謝経路から推測すると, 妊娠中毒症妊婦では, ①5-HT の産生が増量している, ②血小板への5-HT up take が低下している, ③血小板からの5-HT 放出が亢進している, ④5-HT から5-HIAA への転換代謝が障害されている, 等の因子が考えられる.

まず, 5-HT は Tryptophan を基質として生合成されることから, その産生能を血中総5-HT/Tryptophan ratio をとることにより検討してみた. S 群, M 群と N 群の間にはこの ratio に差がみられず, Tryptophan からの5-HT 産生の増量が, plasma free 5-HT 濃度が高値を示す原因ではないものと推測された.

次に, 血小板の5-HT up take 能については, 高血圧患者では低値を示すという報告がなされているが⁹⁾, 妊娠中毒症患者についての検討は少なく, 逆に Gujrati et al. は増加していると報告している⁵⁾. 一方, 血小板中の5-HT 濃度を測定した Whigham et al.²⁰⁾は, 重症妊娠中毒患者では低値を示すことから, 血小板への5-HT up take の減少を示唆している. 今回の検討では, S 群に極めて低値を示す症例が19例中5例あつたが, 全体としては S 群, M 群と N 群との間に差が認められず, 中

毒症群での血小板への5-HT uptakeの減少が、plasma free 5-HTが著明に高値を示す主要因でないものと推測される。

β -thromboglobulinは血小板の α 顆粒中に存在する分子量36,000の血小板特異蛋白であり、血小板の凝集、崩壊により5-HTとともに血中へ放出される¹¹⁾。そこで、血小板からの5-HT放出能をplasma β -TGを測定することにより検討した。S群、M群のplasma β -TG値は、plasma free 5-HTと同様にN群に比較し高値を示した。さらにGestosis Indexとの関連においても、正の相関を示し、中毒症の重症度に対応して高値を示すと同時に、病型との関連においても、とくに高血圧因子との間に強い相関が認められ、plasma free 5-HTと極めて類似した動態を示すことが明らかとなった。

近年、妊娠中毒症は血液凝固系の観点からchronic DICとして捕えられている²⁾²⁰⁾。今回の検討でも、とくにS群においては、ヘマトクリット値が高値を示すのにもかかわらず血小板数は低値を示し、さらにplasma β -TGが高値を示すことを考え合わせると、妊娠中毒症においては血小板の崩壊の亢進がその基本的病態の一つを構成しているものと考えられる。したがって、妊娠中毒症妊婦にみられたplasma free 5-HTの高値は、血小板の凝集、崩壊に伴って5-HTの放出が亢進していることがその主要因の一つであると強く示唆された。

5-HTは、血管内皮細胞、胎盤、肺等でMonoamine oxidase (MAO)により5-HIAAへと転換代謝される。そこで、このMAO活性をplasma 5-HIAA/5-HT ratioをとることにより検討した。S群、M群ではN群に比しこのratioは有意に低値であり、さらに、Gestosis Indexとの関連においても、両者間には逆相関が認められ、妊娠中毒症の重症度に対応して低値を示すことが示された。また、妊娠中毒症の病型との関連についても、plasma free 5-HTと同様に高血圧ならびに蛋白尿の重症度と密接な関連のあることが明らかとなった。妊娠中は、胎盤は5-HTの主要代謝臓器であり、SyncytiotrophoblastやDeciduaに

MAOの局在が証明されている¹⁾。さらに、その活性値についても妊娠中毒症例では低値であるとされ¹⁾⁵⁾¹⁴⁾、胎盤中の5-HT濃度も妊娠中毒症例で高いとされている⁴⁾⁵⁾。こうした報告と今回の成績からすれば、S群、M群にみられたplasma free 5-HTの高値は、血小板からの5-HTの放出の増量に加え、その不活性化酵素であるMAO活性の障害も大きな要因の一つであることが強く示唆された。

このように、妊娠中毒症妊婦のplasma free 5-HTの高値は、一つには血小板の活性化の亢進に伴う5-HTの放出の増量に起因するものと推測されたが、妊娠中毒症妊婦の血小板活性化機構については、いまだ明確ではない。近年、妊娠中毒症妊婦において、血管内皮細胞での血小板凝集抑制作用を有するprostacyclinの産生低下と、血小板での血小板凝集促進作用を有するthromboxan A_2 の産生増加が明らかにされ、妊娠中毒症におけるprostaglandinの代謝異常が強調されている²⁾。しかしながら、このようなprostaglandinの代謝異常を惹起させる要因についてはいまだ明確ではない。

いずれにしても、妊娠中毒症におけるplasma free 5-HTの高値は、病態生理学的には、直接的効果に加え、二次的効果としてのangiotensin IIやepinephrine, norepinephrineの血管反応性を増強させることで血管を攣縮させ¹²⁾¹⁹⁾、子宮胎盤を含む臓器内循環の乱れを惹起させると同時に血小板の活性化を増強するものと考えられる。この臓器内循環の乱れは、さらに血管内皮細胞を障害し、血小板の活性化ならびに凝固能をより亢進させ、フィブリン代謝物の産生を増加させてしまい、病態の悪循環を助長するものと推測される。

一方、治療の面でも、最近、5-HTの特異的receptor antagonistであるKetanserinを妊娠中毒症妊婦の分娩時ならびに産褥期に投与し¹⁰⁾¹⁸⁾、その有効性に関する報告も散見されるようになった。このことは、妊娠中毒症の発症病態における5-HTの意義が強調されると同時に、妊娠中毒症に対する新しい薬物療法の一つとして注目されている。

今回、新しい5-HTの測定手技を用い、妊娠中毒

症妊婦の5-HT代謝動態の一端を明らかにした。一方、胎児の5-HT代謝についての検討はいまだなされておらず、妊娠中毒症の病態解明には、今後、胎児、胎盤を含めたより詳細な5-HT代謝の病態生理学的解析が必要であると考えられる。

本論文の要旨の一部は、第39回日本産科婦人科学会学術講演会ならびに第12回世界産科婦人科学会議で発表した。

文 献

1. 桑原惣隆, 友田 明, 吉沢 久, 池田裕也: ヒト胎盤における Monoamine oxidase および Catecholamines に関する研究. 金医大誌, 10(Supp.): 306, 1985.
2. 坂本卓史: 妊娠中毒症における血小板に関する研究. 日産婦誌, 35: 905, 1983.
3. DeClerck, F. and Vanhoutte, P.M.: 5-hydroxytryptamine in peripheral reactions. Raven Press, New York, 1983.
4. Fahim, I. and Botros, M.: The role of placental 5-hydroxytryptamine in the pathogenesis of toxemia of pregnancy. Obstet. Gynecol., 23: 663, 1964.
5. Gujrati, V.R., Shanker, K., Parmar, S.S., Chandrawati, S.V. and Bhargarava, K.P.: Serotonin in toxemia of pregnancy. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 12: 9, 1985.
6. Hamlin, K.E. and Fischer, F.C.: The synthesis of 5-hydroxytryptamine. J. Am. Chem. Soc., 73: 5007, 1951.
7. Hardisty, R.M. and Stacey, R.S.: 5-hydroxytryptamine in normal human platelets. J. Physiol., 130: 711, 1955.
8. Jelen, I., Fananapazir, L. and Grawford, T.B. B.: The possible relationship between late pregnancy hypertension and 5-hydroxytryptamine levels in maternal blood. Br. J. Obstet. Gynaecol., 86: 468, 1979.
9. Kamal, L.A., Quan-Bui, K.H.L. and Philippe, M.: Decreased up take of H-serotonin and endogeneous content of serotonin in blood platelet in hypertensive patients. Hypertension, 6: 568, 1984.
10. Montenegro, P., Knuppe, R.A., Shah, D. and O'Brain, W.F.: The effect of serotonergic blockade in postpartum preeclamptic patients. Am. J. Obstet. Gynecol., 153: 130, 1985.
11. Moore, S., Pepper, D.S. and Cash, J.D.: The isolation and characterization of a platelet-specific β -globulin (β -thromboglobulin) and the detection of antiurokinase and antiplasmin released from thrombin-aggregated washed human platelets. Biochem. Biophys. Acta, 379: 360, 1975.
12. Pott, J.W., Moulard, R.S. and Bohr, D.F.: Interaction of serotonin and norepinephrine in femoral arteries from renal hypertensive rats. Fed. Proc., 43: 557, 1984.
13. Sagara, Y., Okatani, Y., Yamanaka, S. and Kiriya, T.: Determination of plasma 5-hydroxytryptophan, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, tryptophan and melatonin by HPLC with electrochemical detection. J. Chromatogr., 431: 170, 1988.
14. Sandler, M. and Coveney, J.: Placental monoamine oxidase activity in toxemia pregnancy. Lancet, I: 1096, 1962.
15. Senior, J.B., Fahim, I., Sullivan, F.M. and Robson, J.M.: Serotonin studies in abnormal pregnancies. Am. J. Obstet. Gynecol., 84: 913, 1962.
16. Van Nueten, J.M., Janssen, P.A. J. and Vanhoutte, P.M.: Pharmacological properties of serotonergic responses in vascular, bronchial, and gastrointestinal smooth muscle. In: Proceeding of the Fourth Symposium on Neuroeffector Mechanism, Raven Press, Kyoto, New York, 1981.
17. Waugh, D. and Pearl, M.J.: Serotonin induced acute nephrosis and renal cortical necrosis in rats—A morphological study with pregnancy correlations. Am. J. Pathol., 36: 43, 1960.
18. Weiner, C.P., Gelfan, R. and Socol, M.L.: Intrapartum treatment of preeclamptic hypertension by ketanserin—A serotonin receptor antagonist. Am. J. Obstet. Gynecol., 149: 576, 1984.
19. Weiner, C.P., de Mike, M., Chestnut, D., Wang, J.P. and Herrig, J.: The interaction between serotonin and angiotensin II in the chronically instrumented guinea pig and its alteration of indomethacin. Am. J. Obstet. Gynecol., 156: 869, 1987.
20. Whigham, K.A.E., Howie, P.W., Drummond, A.H. and Prentice, C.R.M.: Abnormal platelet function in preeclampsia. Br. J. Obstet. Gynaecol., 85: 28, 1978.

(No. 6797 平2・5・12受付)