

妊娠中毒症胎盤における形態学的変化についての研究

秋田大学医学部産婦人科学教室 (主任: 真木正博教授)

三 川 猛

Studies of Structural Changes of Toxemic Placentae

Takeru SANKAWA

Department of Obstetrics and Gynecology, Akita University School of Medicine, Akita

概要 妊娠中毒症の原因および病態をさぐる目的で, 中毒症胎盤の微細構築上の変化について検討した.

1. 絨毛毛細血管は, 妊娠中毒症満期産例では内腔が拡張し, 早期産となるような重症例では狭小化していた. また, 中毒症の重症化に伴い trophoblast の割合が増加していた.

2. 毛細血管や trophoblast の変化は, 胎盤の一部では代償反応がみられ, ほかでは機能低下がみられた.

3. 妊娠中毒症の胎盤絨毛は, 表層構造では絨毛の分岐が少なく分芽状で妊娠初期に似ているが, 内部構造は間質に乏しく, 發育不全の状態と考えられた.

4. 妊娠中毒症胎盤での微細構築上の変化として, 次のような所見が得られた.

TEM で, スリット状毛細血管の減少, 毛細血管の拡張または狭小, 内皮細胞の肥厚, 中間径フィラメントの増生, 毛細血管内腔への villi 状ないし小空胞状の突出, syncytial knot, cytotrophoblast の増生, microvilli の棍棒状肥大.

SEM で, 絨毛の皺の増加, syncytial knot の増加等.

Synopsis To determine the pathogenesis and the pathophysiology of toxemia of pregnancy, we investigated ultrastructural changes in placentae.

1. Lumina of villous capillaries dilate in mild toxemia and narrow in severe toxemia as in premature delivery. Trophoblasts increase with the progress of toxemia.

2. Changes in capillaries and trophoblasts appear as a compensatory reaction at some parts of placenta and at others as dysfunction.

3. Villi of the toxemic placenta have few ramifications, and are similar to those of early gestation, but there are very few stromata. This is thought to be a maldevelopment of villi.

4. Ultrastructural changes are as follows;

a) Luminal dilatation and/or narrowing of villous capillaries.

b) Endothelial thickening of villous capillaries.

c) Decrease in the number of slit-like capillaries.

d) Increase in intermediate filaments.

e) Endothelial projections like villi and vesicle in the lumen of the capillary.

f) Enlargement of microvilli.

g) Increase in the number of syncytial knots and cytotrophoblasts.

h) Increase in the number of wrinkles on the villous surface.

Key words: Toxemia • Placenta • Ultrastructure

緒 言

妊娠中毒症は, いくつかの病態の合併した症候群であり, 今までに数多くの研究が報告されているにもかかわらず, いまなおその本態は不明である. 近年, 妊婦, 胎児の管理や治療の進歩により重症例は減少しつつあるが, 未熟児出生, 子宮内胎児發育遅延 (IUGR), 胎児仮死あるいは死産などのリスクは依然として高率であり, 妊娠合併症

の中でも重要な課題の一つである.

妊娠中毒症の原因として古くは胎盤毒素説, 梗塞説から胎盤ホルモン説, 胎盤後血腫説, 絨毛細胞侵入説など, 胎盤がなんらかのかたちで中毒症に関与しているものと考えられてきた. また, 近年では免疫学的要因の関与³⁾も注目されている. さらに, 胎盤の血液循環の測定が可能になつてから, 中毒症患者 (とくに高血圧症妊婦) では, 子

宮胎盤血流量の減少が認められたという報告¹⁷⁾もあり、子宮胎盤循環の障害による胎盤阻血も原因の一つとして重要視されている。また、子宮の過度伸展による子宮内圧の上昇から、子宮血流量減少と高血圧が引き起こされたとの報告²⁾もある。しかし、胎盤の血流障害が中毒症の発症につながる機序は明らかとはなっていない。当教室では胎盤を微小循環の面から研究しており、その一貫として妊娠中毒症における胎盤の形態学的変化について、電顕的に微細構築の面から検討した。

材料および方法

1. 材料

秋田大学付属病院周産母子部および関連病院において、経陰分娩または帝王切開によつて分娩された中毒症22例（妊娠26週～41週、平均35.6週、うち双胎2例）の胎盤と、対照として妊娠7週より妊娠41週までの、正常分娩、中毒症を伴わない流産62例（平均25.9週）の胎盤を透過型電子顕微鏡（TEM）観察に用いた。

このうち、中毒症8例、対照9例については、走査型電子顕微鏡（SEM）観察も行った。

参考として、光学顕微鏡観察も行った。

2. 方法

1) TEM 用は、胎盤娩出後すみやかに、梗塞、石灰化などのない胎盤母体面より、約1cm 立方の胎盤組織を切除し、0.1M カコジル酸緩衝液で希釈した3%グルタルアルデヒドで軽くすすぎ、同液で固定、細切し、1%四酸化オスミウムで後固定後、アルコール系列で脱水を行い、TAAB812樹脂に包埋した。ついで、トルイジンブルー厚切り切片を作り、これを光顕で観察し、主として終末絨毛の多くみられる部位を選択して、電顕用に超薄切した。その超薄切片を有効内径5mmのメッシュに載せ、5%酢酸ウランと0.1%クエン酸鉛の二重染色を行った。最初に、LEM2000透過型電子顕微鏡でパノラマ写真装置（LM-PVP）を使用して190倍で撮影し、総合倍率2,000倍の継ぎ合わせ広視野写真を作成し観察した。また、特徴的所見は高倍率で観察した。

2) SEM 用は、同様に3%グルタルアルデヒドで固定したものを、試料台に載る大きさに切断

し、アルコール系列で脱水した後、t-ブチルアルコールに置換し、一晚冷凍した。これを、凍結専用乾燥器（ID2型、Eiko 社製）で乾燥させて試料台に載せ、ゴールド蒸着後、走査型電子顕微鏡（JSM-T200）にて観察した。

結 果

1. 終末絨毛面積、間質面積および毛細血管面積計測による比較

広視野写真から終末絨毛を選び、その形をトレーシングペーパーに写して、絨毛面積（V）、間質面積（S）、胎児毛細血管内腔面積（C）をコスモゾーン画像解析装置を用いて計測した。この結果を、妊娠中毒症を早産群（妊娠30週～35週）、満期群（妊娠37週～41週）に分け、間質面積/絨毛面積比（S/V）、毛細血管面積/絨毛面積比（C/V）を求めて正常分娩群と比較した（表1）。それぞれの値（平均値±SD%）は、中毒症早産群；46.8±6.89, 3.45±0.92, 満期群；55.6±7.40, 5.27±3.35, 正常分娩群；60.6±5.60, 4.93±0.79であつた。

表1 間質・毛細血管面積/絨毛面積比

		S/V(%)	C/V(%)
Control (n=4)		60.6±5.60	4.93±0.79
中毒症	早産 (n=4)	46.8±6.89	3.45±0.92
	満期 (n=8)	55.6±7.40	5.27±3.35

V：絨毛面積、S：間質面積、C：毛細血管面積

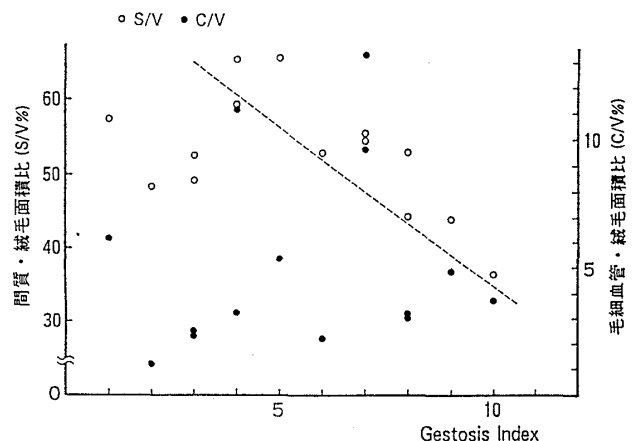


図1 間質・毛細血管面積/絨毛面積比と Gestosis index

それぞれの値の間には5%未満での有意差はみられなかったが、S/V値は中毒症群ではいずれも正常群より大きかった。C/V値は正常群に比べ中毒症満期群では大きく、早産群では小さかった。一絨毛あたりの毛細血管数は正常分娩群； 3.50 ± 1.1 ，中毒症早産群； 3.46 ± 0.97 ，満期群； 3.68 ± 0.74 と3群間に差はみられなかった。

また、中毒症の重症度の指標の一つである gestosis index (G.I.) と S/V, C/V との関係を図1に示した。C/V値との間には相関はみられなかったが、S/V値とは G.I. 4点以上で相関係数 -0.922 の高い負の相関がみられた。

2. 微細構築上の変化

1) TEM での特徴

a) 絨毛上皮細胞 (trophoblast) の変化

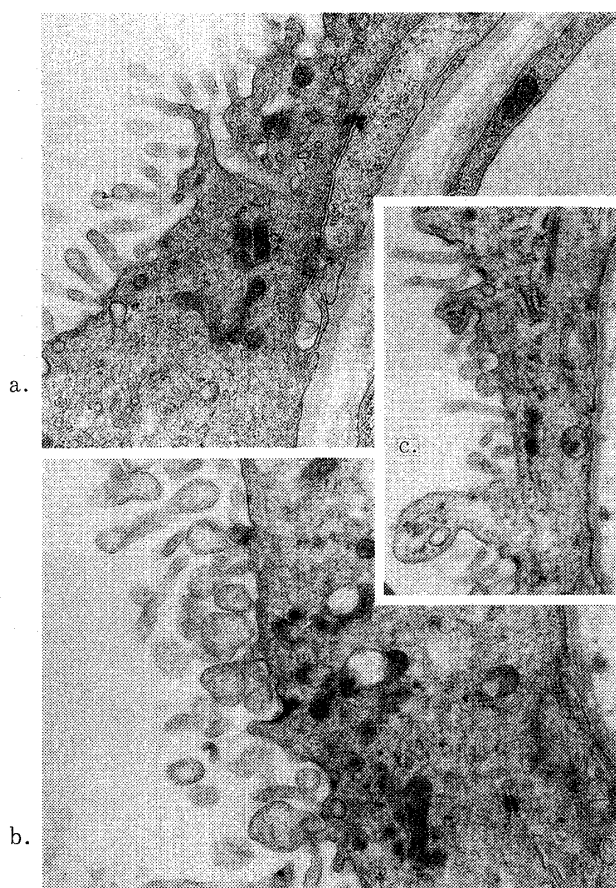


写真1 a. 妊娠40週，正常，b, c. 妊娠32週，中毒症， $\times 27,000$

正常例に比べ，中毒症例では microvilli が肥大し，短くなっている。cでは microvilli が脱落し，syncytiotrophoblast の細胞質が絨毛間腔に突出している。

Trophoblast は syncytiotrophoblast (S細胞) と cytotrophoblast (C細胞) とからなる。中毒症においては，S細胞およびC細胞の増生がみられ，絨毛間腔と胎児毛細血管との隔たりを大きくしていた。さらに，S細胞の集合がみられ，いわゆる syncytial knot を形成していた。

S細胞表面の microvilli の径は，正常例では $10 \sim 15 \text{ nm}$ であるが，中毒症では， $20 \sim 40 \text{ nm}$ に棍棒状の肥大がみられ，短くなっていた。さらに高度になると microvilli が剥離し，S細胞の細胞質が絨毛間腔に突出していた（写真1）。

また，fibrin の沈着は初期の像では絨毛表面にみられる場合と，trophoblast の基底膜にみられる場合と二つのタイプがみられた。今回，主としてみられたのは，基底膜からS細胞に広がるもの

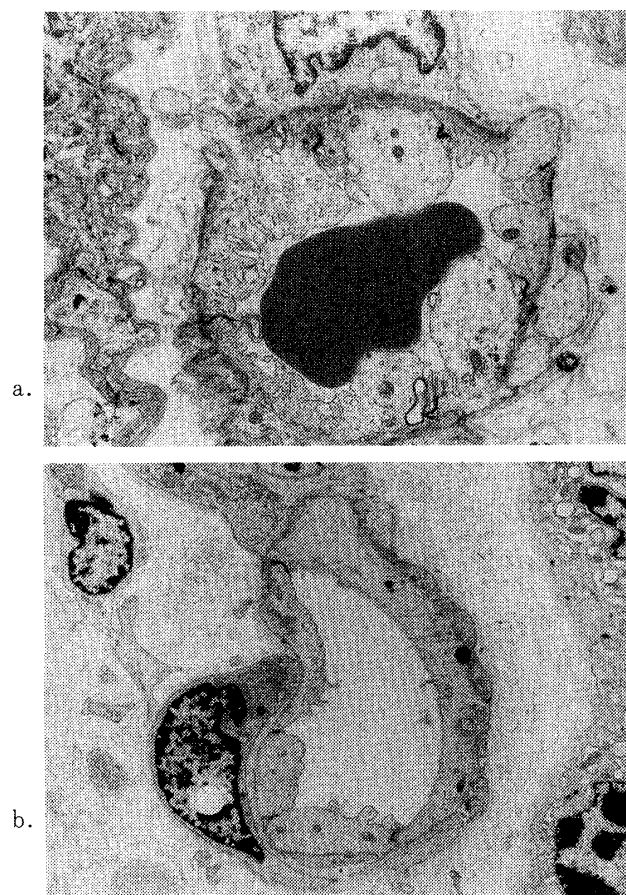


写真2 a. 妊娠32週，中毒症， $\times 8,500$ ，b. 妊娠28週，中毒症， $\times 6,500$

a. 内皮細胞が個々に肥厚し内腔に突出している。外方への突出もみられる。b. 内皮細胞が肥厚し，中間径フィラメントの増生とともに，細胞内小器官が減少している。

で、これが絨毛表面まで置き換えている像もみられた。

基底膜の肥厚は、一般にはみられず、主に fibrin の沈着がみられる部位、またはその近くでみられた。

b) 胎児毛細血管の変化

毛細血管の変化としては、軽症例では、内腔の拡張がみられ、重症例になると、内皮細胞の肥厚や変性がみられ、内腔の狭小化がみられた。いずれの場合もスリット状毛細血管が減少していた。

内皮細胞の特徴として、不規則な肥厚がみられ内腔に突出していた。また、内皮細胞の肥厚には細胞内小器官の減少を伴い、直径約10nm の中間径フィラメント (intermediate filament, IMF) の増生している場合もみられた。ときには、外方

にうねるような突出もみられた (写真2)。

内皮細胞から内腔に向かつて、小空胞状の突出や、villi 状の突起が多くみられた (写真3)。

2) SEM での特徴 (写真4, 5, 6)

早産となつた例では、絨毛の太さが不揃いで、分岐はくびれをもつた分芽状ないし涙滴状で、syncytial knot を形成していた。microvilli は TEM でみられたのと同様に、棍棒状に腫脹し癒合がみられた。

満期例では、正常例ではほとんどみられなくなる涙滴状ないし小突起状の絨毛もみられた。幹絨毛および終末絨毛でも表面に皺がよつたようにみ

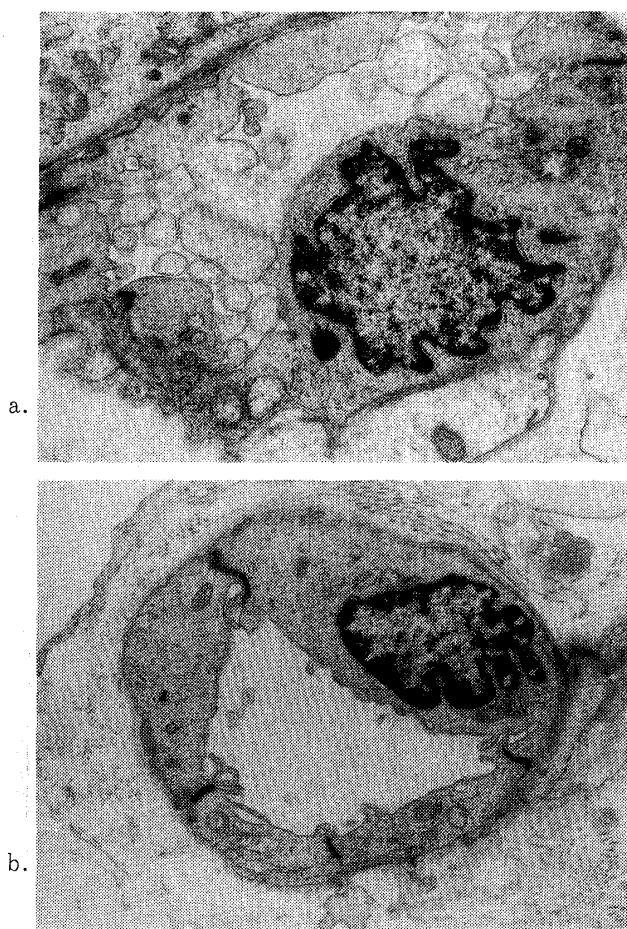


写真3 a. 妊娠38週, 中毒症. $\times 14,000$, b. 妊娠28週, 中毒症. $\times 14,000$

- a. 内皮細胞より小空胞状の突出が多数みられる。
- b. 内皮細胞から内腔に villi 状の突起がみられる。

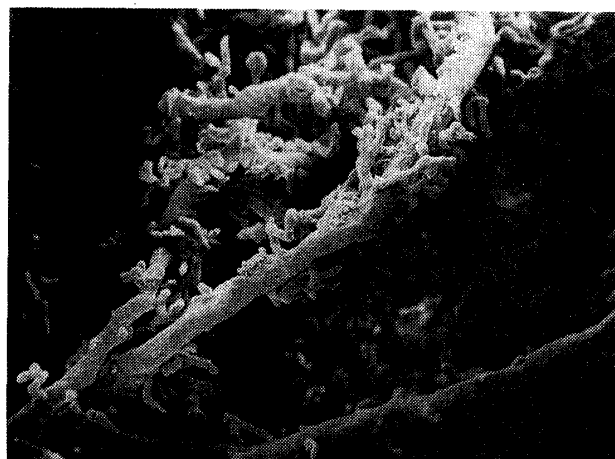


写真4 妊娠26週, 中毒症. $\times 75$

Stem villi ないし intermediated villi からの分岐が少ない。



写真5 妊娠31週, 中毒症. $\times 540$

分芽状や涙滴状の syncytial knot が多数みられる。先端は fibrin が沈着している。



写真6 妊娠37週, 中毒症, $\times 800$

Intermediated villi の表面にうねるように syncytial knot と思われる皺がみられる。Fibrin 沈着もみられる。

え, これが光顕や TEM でみられる syncytial knot に相当していた。

Fibrin の沈着や絨毛表面の変性も多くみられた。

考 察

中毒症胎盤の病理学的変化をみるうえで, 中毒症の病態に關与する因子として, 発症時期, 持続期間, 主徴となる症状, 重症度などに関連して観察していくことは重要なことであり, ここでは, 主に分娩時期, 重症度に注意して観察した。

1. 胎児毛細血管の変化について

胎児毛細血管の大きさないし内腔面積については拡張する⁹⁾¹³⁾, 狭小化する⁴⁾¹⁰⁾, 一定しないという報告⁶⁾等さまざまである。この多様性は, 症例の時期, 中毒症の程度, 検索方法, 採取部位による差と考え, 今回は, 局所のばらつきをなるべく排除することを目的として, 広視野による検索方法を用いて組織計測を行った。毛細血管内腔面積のばらつきは, 絨毛間でみられる場合と絨毛内でみられる場合とがあつた。今回の症例では, 絨毛内で差のある場合が多く, 面積計測の値において, それぞれの平均値にばらつきがみられ, 内腔面積が一定しないことを表わしていた。電顕では観察する部位によつてまったく違う像がみられる可能性もあり, 症例の選択, 統計的処理にさらに注意を払う必要があると考えられた。

中毒症の程度の軽い場合には, 絨毛毛細血管が拡張し, 重症の場合(早産となる場合が多く)は, 逆に内腔面積は減少する傾向がみられた。これは, 秋葉ら¹⁾の, 29週以降の早期産と正常産の2群間に, 絨毛直径, 絨毛血管断面積比の有意な増加はなかつたとの報告や, 斎藤ら⁵⁾のいう標準毛細血管・洞様毛細血管が妊娠後期に増加してくることより考えても, 早産における面積の減少は, 正常の毛細血管発育に逆行する変化であると考えられた。

Fox¹⁰⁾のいう hypovascular な状態は, 光顕でみればそのようにみえるが, TEM での所見では, 毛細血管が狭小化しているもので, 毛細血管数は正常例と差がなかつた。

この毛細血管内腔の狭小化には, 内皮細胞の肥厚による場合と, 内皮細胞の変性による場合とがみられた。内皮細胞の肥厚は写真2で示したように, 中間径フィラメントが増生する場合と, 内腔に突出するように個々の内皮細胞が厚くなる場合とがみられた。

中間径フィラメントは, Werner et al.¹⁸⁾や渡邊⁸⁾の免疫組織学的検索よりビメンチンである可能性が強いという。一般に, 中間径フィラメントは収縮性はなく弾力性や機械的支持に關与している。したがつて, これが増生しているということは, 毛細血管の収縮性が低下し, 物質の輸送能が低下していることが推察される。また, 内腔への突出は, 田中ら⁷⁾の実験でアドレナリン, ノルアドレナリンにより内皮の波状突出と microfilament の集合がみられたということより, 毛細血管の収縮による変化と考えられる。田中らのいう microfilament の集合は今回観察されなかつたが, この収縮性の変化が物質の輸送に關与しているものと考えられる。

毛細血管内皮から内腔への突出には, 小胞状のものと, villi 状のものとがみられた。一般に, villi 状のものは内皮細胞の辺縁の接合部にみられ, marginal fold と呼ばれている。これが内皮細胞側に屈曲し, 癒合して細胞質小空胞を形成し, 栄養分を内皮細胞側へ輸送することが示唆されている。この小空胞は, 形質膜小胞 (plasmalemmal vesicle) と呼ばれている。胎盤における絨毛毛細

血管内皮では、これらの構造は、さきに述べた中間径フィラメントの増生のみられないところ、どちらかといえば内皮細胞が内腔に突出性に肥厚しているところに多く存在した。一般にみられるものと構造に若干の違いがみられるものの、物質輸送に関して同様の働きを持つたものと理解すれば、中毒症において中間径フィラメントの増生や内皮細胞の変性などにより機能の低下した絨毛毛細血管の代償反応として、代謝が亢進した状態にあるものと考えられた。

2. Trophoblast について

1) Syncytial knot

絨毛の面積計測で明らかなように、妊娠中毒症では、trophoblast の占める割合が多くなる。これは syncytial knot の発現が高度になることを意味している。今回の SEM での所見で絨毛の表面ではうねりのようにみられ、また妊娠初期にみられる syncytial sprout と同様の絨毛の分岐ないし分芽状の構造としてみられた。この syncytial knot は、絨毛の表面では毛細血管と絨毛間腔との距離を隔て、分芽状の構造では間質の血管の形成は乏しく、いずれの場合も母児間の物質交換には不利な状態である。Syncytial knot の形成機序については、ジンチチウム核の集簇、syncytial degeneration, syncytial proliferation によるものなどの説があるが、正確にはわかっていない。今回の所見で妊娠中毒症では、絨毛の成長が正常に比べ悪く、十分に分岐できない状態であることが多かった。正常の発育ができない絨毛では、間質の形成も悪く、表面の trophoblast のみが成長し、syncytial knot を形成しているものと考えられた。

しかし、SEM でみられる絨毛表面のうねり様の syncytial knot は TEM でみれば機能していると思われる絨毛での変化であり、その毛細血管の内腔は拡張したもの、狭小したものが混在しており、絨毛の退行性変化であるのか、代償的变化であるのか十分な結論は得られなかった。

Jackson et al.¹¹⁾¹²⁾は、高地では hypoxia のために毛細血管に接する trophoblast が薄くなるか、毛細血管が絨毛表面に近付くことにより、

vasculo-syncytial membrane (VSM) の範囲が広くなると述べ、これはガス交換を維持するための適応現象であろうと推定している。Teasdale¹⁶⁾は、血液の渦巻流や鬱滞のために相対的に hypoxia になった subchorion でやはり VSM が増加し、胎児毛細血管が拡張していると報告している。妊娠中毒症の一つの病態として、血液粘度の上昇や子宮胎盤血流の減少により hypoxia の状態が存在すると考えれば、Jackson et al. のいう状態と同様の状態にあることになる。先に述べたように中毒症では、軽症例ないし満期分娩例での毛細血管拡張がこれに相当するものと考えられ、重症例ではほぼ反対の変化であると考えられた。したがって、中毒症の重症化に伴い、絨毛の適応能力が低下しているものと考えられた。しかし、単純にこれらの変化が存在するわけではなく、単に hypoxia によるものとはいえず、この VSM の変化については、今後の課題であると思われた。

2) Microvilli

中毒症胎盤絨毛 S 細胞において、程度の差はあるが、microvilli の肥大がみられた。その部位は SEM でみれば fibrin 沈着部の近くに強く、TEM では VSM 形成部にもみられ、母体血の凝固亢進状態による変化か、または S 細胞の代謝の亢進状態による変化かはわからなかった。しかし、さらに変化の強いところでは、S 細胞の細胞質そのものが、表面に露出していることから、これらの変化が絨毛周囲への fibrin 沈着、ないし物質輸送に影響を与えていることが推察された。

3) Basement membrane

これまでは、妊娠中毒症における胎盤絨毛の基底膜は肥厚するという報告がほとんどであった。Risteli et al.¹⁵⁾も中毒症では、trophoblast および毛細血管の基底膜に IV 型 collagen, laminin の集積がみられたと報告している。しかし、今回の症例では、基底膜の肥厚は一般にはみられず、fibrin の沈着した部位およびその周辺に肥厚がみられ、fibrin の形成と基底膜の肥厚との関連が示唆された。

3. 絨毛表層の構造 (SEM の所見) について

Kaufmann et al.¹⁴⁾は、妊娠中毒症胎盤絨毛の構

造は、過期妊娠に類似するとし“placental hypermaturity”と表現している。それによれば、軽症例では、絨毛の分岐状態が過期妊娠にみられる場合とほぼ同じであり、重症例になると、終末絨毛が長く、捻れ、分枝が多くなると述べている。さらに、絨毛の成長異常には二つのタイプがあると述べ、その成因に関して次のような仮説をあげている。一つは、絨毛の成長は正常であるが毛細血管が過剰である場合で、終末絨毛が多量に分岐している。一つは、中間大の絨毛(intermediated villi)が早期に成熟し、終末絨毛の形成が遅れる場合で、中間大の絨毛は長く、捻れた状態となるという。

今回得られた所見では、過期妊娠の例がなく比較できないが、満期に分娩となつた症例では、G.I. 7~8点と重症であるにもかかわらず、絨毛の構造は正常例のものに近く絨毛の太さはよく揃っていた。表面がよじれた状態の絨毛がやや目立つ程度であつた。

早産となつた重症例では、太い絨毛の表面がよじれたり皺が多くなり、末梢部でも絨毛が広がり皺ができていた。同じ症例でも違う部位では、Kaufmann et al. のいう中間大の絨毛からの終末絨毛の分岐があまりみられないところもあつた。

また、幹絨毛から突出した syncytial knot もたくさんみられた。この syncytial knot は、妊娠初期にみられるものと表面構造上は似ているが、光顕や TEM での所見からは別のものであり、間質の乏しい、syncytial cell の集合であつた。これらの所見からすれば、中毒症胎盤の絨毛構造は、Kaufmann et al. のような hypermaturation ではなく、どちらかといえば、發育不全で、絨毛の成長が十分にみられず、trophoblast の成長が間質の成長を上回つた状態にあると考えられた。

稿を終るにあたり、御校閲を賜りました恩師真木正博教授、ならびに直接御指導御校閲頂きました第二病理学教室所澤 剛教授、川村公一講師に深甚なる謝意を表します。また、労を惜しまず御協力下さつた第二病理学教室員各位に感謝致します。なお、本論文の一部は第37回日本産科婦人科学会北日本地方部会学術講演会で発表した。

文 献

1. 秋葉和敬, 桑原慶紀, 水野正彦: 胎盤絨毛の血管構築. 産婦の世界, 40: 661, 1988.

2. 日高敦夫, 須川 佑: 妊娠中毒症の新しいとらえ方. 産婦治療, 38: 525, 1979.
3. 近藤泰正, 千島史尚, 秋山邦久, 早川篤正, 早川智, 今井一夫, 高木繁夫: 妊娠中毒症, IUGR と免疫. 臨産, 42: 1097, 1988.
4. 中村正雄: 妊娠中毒症胎盤の形態学的研究. 日産婦誌, 36: 1831, 1984.
5. 斎藤 寛, 所沢 剛, 増田弘毅, 川村公一, 提嶋真人, 真木正博: 胎盤循環の形態学—胎児循環—. 産婦人科・新生児血液, 12: 7, 1988.
6. 田中敏幸: 未固定組織凍結法による妊娠中毒症胎盤絨毛の毛細血管内皮細胞の超微形態学的研究. 日産婦誌, 40: 1543, 1988.
7. 田中敏幸, 佐藤正仁, 畑 俊夫: 妊娠中毒症胎盤の毛細血管の運動性について. 産婦の世界, 38: 599, 1986.
8. 渡邊芳明: 絨毛内胎児毛細血管内皮細胞のmicro-filament と中間径 filament—超微形態学的ならびに免疫組織化学的研究—. 日産婦誌, 41: 257, 1989.
9. 渡辺行正: 胎盤の病理学的変化. 現代産科婦人科学大系, 17B, 妊娠中毒症 II, 223, 中山書店, 東京, 1973.
10. Fox, H.: The placenta in maternal disorders. Pre-eclampsia. Pathology of Placenta, 214. W. B. Saunders Company Ltd., London-Philadelphia-Toronto, 1978.
11. Jackson, M.R., Mayhew, T.M. and Haas, J.D.: On the factors which contribute to thinning of the villous membrane in human placentae at high altitude. I. Placenta, 9: 1, 1988.
12. Jackson M.R., Mayhew, T.M. and Hass, J.D.: On the factors which contribute to thinning of the villous membrane in human placentae at high altitude. II. Placenta, 9: 9, 1988.
13. Jiang, L.L., Luo, Y.-Y., Xia, Y.-Y. and Yan, Y.-B.: Ultrastructure findings in pre-eclamptic placenta. Chinese Med. J., 97: 825, 1984.
14. Kaufmann, P., Luckhardt, M., Schweikhardt, G. and Cantle, S.J.: Cross-sectional features and three-dimensional structure of human placental villi. Placenta, 8: 235, 1987.
15. Risteli, J., Foidart, J.M., Risteli, L., Boniver, J. and Goffinet, G.: The basement membrane proteins laminin and type IV collagen in isolated villi in pre-eclampsia. Placenta, 5: 541, 1984.
16. Teasdale, F.: Histomorphometry of the human placenta in pre-eclampsia associated with severe intrauterine growth retardation. Placenta, 8: 119, 1987.
17. Titia, C.-O., Pearce, J.M. and Campbell, S.: The antenatal assessment of utero-placental and feto-placental blood flow using Doppler ultrasound. Ultrasound Med. Biol., 11: 329, 1985.
18. Werner, W.F., Schmid, E., Osborn, M. and Weber, K.: Intermediate-sized filament of human endothelial cells. J. Cell Biol., 81: 570, 1979.

(No. 6807 平2・5・12受付)