

妊娠中毒症病態への新しいアプローチ：胎盤の形態から Morphological Change of Placenta in Toxemia of Pregnancy

埼玉医科大学 産婦人科

高橋 通、大澤洋之、梶原 健、飯田幸雄、平野正子、畑 俊夫

Department of Obstetrics and Gynecology, Saitama Medical School

Toru Takahashi, Hiroyuki Ohsawa, Takeshi Kajihara, Sachio Iida, Masako Hirano, Toshio Hata

妊娠中毒症の病態は、絨毛間腔の血流と大きく関連している。今回の発表では、特に血流の点から、絨毛間腔の狭小化、絨毛の水腫化と硬化、絨毛表面へのフィブリンの沈着について、また、胎児血管の変化について、形態学的に検索・考察した。

1. 絨毛間腔

人の胎盤の光学的顕微鏡所見から、正常妊娠では、絨毛間腔は十分に広く、血流が保たれているが、妊娠中毒症の絨毛では、絨毛間腔は狭く、母体血流が障害されている様子が窺える。中毒症絨毛では、ジンチチアル・ノット（以下SKと表記）の増生も認められる。

絨毛間腔が狭小化する理由については、我々は妊娠中毒症モデル・ラットを作成し、正常妊娠ラットと比較検討した。

正常妊娠ラットの胎盤迷路層では、絨毛間腔は十分に拡張して血流が保たれているのたいして、NOSの阻害剤であるL-NAME投与によって作成された妊娠中毒症ラット・モデルでは、絨毛間腔は明らかに狭小化しており、胎仔がようやくと生存できるていどの絨毛間腔が保たれているに過ぎなかった。

L-NAMEの投与により、NOの産生が低下し、絨毛間腔が狭小化した結果、絨毛間腔の血流が

阻害されたと考えられた。

2. 絨毛細胞

人の胎盤の未固定凍結法で絨毛の水腫変化を超微形態学的に観察した。正常妊娠では、微絨毛(Mv)は拡大し、2重固定法によるものと較べて、ずんぐりとして、十分に水分が生体内に保持されている様子が窺われた。粗面小胞体(r-ER)も2重固定法に比較して同様の所見が見られた。一方、妊娠中毒症では、Mvは先端がさらに拡大して、太鼓撥状に変化したものが見え、正常妊娠のものより腫大していた。r-ERも一つ一つが十分に腫大し、有意差をもって拡大しており、妊娠中毒症の絨毛には水腫変性が起きていることがわかった。

3. サイトケラチン

次に絨毛の硬さについて考えると、妊娠中毒症胎盤絨毛のサイトケラチンによる免疫染色では、ジンチチウム細胞の細胞質にサイト・ケラチンは強く発現していた。免疫電顕で見ると、絨毛細胞全層にわたってサイト・ケラチンが増生し、多くの絨毛細胞が硬くなってきていることを窺わせた。

4. 結合織

PAM染色による絨毛を、正常妊娠絨毛と妊娠中毒症で比較した。正常に較べて、妊娠中毒症絨毛では、明らかに間質にコラーゲン・ファイ

バーがような感じで、I型と共に増生した。

IV型コラーゲンは、基底膜に見られるが、正常妊娠と較べて妊娠中毒症絨毛では、基底膜が分厚く、血管周囲がドーナツ状に染色されていた。免疫電顕で見ると、基底膜と周囲の結合織にIV型コラーゲンが沈着しており、基底膜全体に増生していた。

5. ビメンチン

正常増生していた。III型コラーゲンの免疫染色では、正常妊娠より妊娠中毒症絨毛の結合織内にIII型コラーゲンが増生していた。

免疫電顕でみると、ジンチチウム細胞直下のコラーゲン・ファイバーが増生したところにIII型コラーゲンが局在しており、III型コラーゲンはI型にまわりつく妊娠絨毛でビメンチンを見ると、正常妊娠の場合にもビメンチンは、内皮細胞にわずかに認められるが、妊娠中毒症絨毛では、内皮細胞では極めて強く染色され、この絨毛組織の胎児血管内皮には、大量のビメンチンが産生されていると思われた。電顕では、内皮細胞に増生し、内皮全体を占めている部分もあり、10nm.の中間大フラメント上に反応産物が沈着して認められた。

血管を詳細に電顕的に検索すると、未固定凍結法の絨毛では、内皮細胞は、中間大フィラメント、即ちビメンチンで占められており、あたかも内皮細胞は鋳型のように、収縮・弛緩が行なえないような管状のものと化したと推察された。

小括<1>

妊娠中毒症では、絨毛間腔に浮遊している絨毛の表面の絨毛細胞の硬化と水腫化、結合織の硬化ならびに血管基底膜の肥厚・硬化、血管内皮の硬化、などによって絨毛は柔軟性を失い、

正常妊娠で見られるイトミミズ様の軟らかい絨毛組織と違って、絨毛間腔の血流を阻害する方向に作用している様子が形態学的に観察された。

6. 絨毛へのフィブリン沈着

妊娠中毒症胎盤では、絨毛間腔に面した絨毛表面には、あちこちにフィブリンの析出が認められる。薄いフィブリン膜が絨毛の表面を覆うようにしてあり、血流を阻害する因子となっている。詳細に観察すると、血小板表面にフィブリンが多量に沈着しており、この絨毛間腔の血小板凝集機能が高まってきているように思われる。絨毛表面からは規則的なペリデシティーを有するコラーゲンが分泌され、血小板を捕捉している。

しかし、一部には絨毛細胞が、フィブリン・クロットを貪食している像も見られ、血流を保持に作用する働きもみられた。

L-NAMEを投与した妊娠中毒症モデル・ラットの胎盤迷路層で観察すると、L-NAMEにてNOS活性を抑制したラット絨毛でも、母体血に接している絨毛表面にはフィブリン・クロットの薄い層が認められ、血流障害から絨毛間腔にフィブリン析出が起こっていると思われるが、NOの産生を抑えたことによって、血小板凝集能が高まり、さらに凝固しやすくなった状態であると考えられる。

小括<2>

妊娠中毒症胎盤には多くの絨毛細胞表面にフィブリン・クロットが沈着し、血流障害を起こしていると思われるが、血流が障害されたからフィブリン・クロットが出来たのかについては明らかではない。しかし、わずかながらフィブリン・クロットを絨毛細胞が貪食しようとする

働きがあることもわかった。単に NOS を抑制したラットで見ると、血流障害ならびに血小板凝集機能が高まっており、人の妊娠中毒症胎盤と極めて類似していた。

7. 胎児の血流

胎児血管について機能的にみると、正常絨毛の血管内皮は凹凸不正で、内皮細胞にはミトコンドリア、r-ER が豊富に認められ、中間大フィラメントはほんのわずかに認められるのみであった。この絨毛組織をアドレナリン液に漬けると、血管内皮の凹凸はさらに著明になり、部分的にコブ状を呈する。

これを拡大すると、6nm のアクチン・フィラメントが増生しており、さらに一定方向に走行しており、アドレナリンの作用によって、局所的にも内皮細胞が収縮していることが示された。正常妊娠の絨毛血管では、内皮の運動性が保持され、血流に重大な作用をしていることがわかった。

妊娠中毒症胎盤では、内皮の一部に硬化像が見られ、そこに直径 10nm のビメンチンが増生し、細胞膜を不動化していることが読み取れた。また先に述べたごとく、内皮細胞にはビメンチンが大量に産生され、鋳型のように変化した血管も多く、胎児血流が内皮細胞の硬化、基底膜の肥厚、結合組織の線維化によって障害されていると想像された。

8. 絨毛の変化に対する修復機転としてのジンチチアル・ノット (SK)

今まで述べたような絨毛の変化にたいして、胎児成育を保つための修復機転が働いている。その修復機転について検索した。

SK の周囲にはキャピラリーが群がっており、

このキャピラリーはラングハンス細胞を伴い、絨毛細胞の中に入り込み、絨毛細胞を貫くように増生している。この血管壁は、コラーゲン・ファイバーが縦方向になっていることから、血流はないと考えられる。

9. SK の NOS 活性

正常妊娠絨毛では、ジンチチウム細胞と胎児血管内皮に血管内皮型の NOS の局在が認められたが、妊娠中毒症では、ジンチチウム細胞にはそれほど強い局在は認められなかった。

10. VEGF

正常の絨毛には一様に VEGF 活性が認められるが、妊娠中毒症では、SK 部に局在して多量の VEGF が存在していた。

11. 細胞増殖

正常妊娠絨毛では、そこにラングハンス細胞が PCNA 陽性として認められ、妊娠中毒症胎盤では、SK の下方には多くの PCNA 陽性の細胞が見られ、正常妊娠におけるよりも PCNA 陽性細胞が増加していた。

やや太めの絨毛の突出している部分では、その基部には SK が認められ、SK 下部には多くの血管が増生している所見を認め、先に述べた SK 部の VEGF 強陽性の所見と一致した。さらに血管内皮細胞には PCNA 陽性であり、ラングハンス細胞にも陽性として認められ、新たにこの SK から絨毛形成がなされはじめているものと思われ、こういった新生絨毛血管が児の生存に大きく貢献している可能性が示唆された。

総括

妊娠中毒症における母体・胎児の血流について、胎盤の形態学的な点から述べた。

絨毛間腔血流は、1) 絨毛間腔の狭小化、2) 絨毛そのものの硬化、3) 凝固能の亢進などが

あり、その結果、絨毛間腔の血流が障害され、
4) 胎児血管は収縮性を失った鑄型のような管
となり、血流は障害される。このような母児の
血流障害が、妊娠中毒症の胎盤に認められたが、
わずかな希望として、S K部には新たな胎児
血管を新生・増殖させる機転が働き、胎児の発
育に役だっていると思われた。

謝辞

今回の発表の機会をお与え下さいました、本会会長の雨宮
章教授、座長の労をお執りいただいた萩田幸雄教授、森川
肇教授に、深甚の謝意を表します。

参考文献

- 1) 平野正子. 妊娠中毒症胎盤絨毛組織の超微
形態学的研究—とくに一般二重固定法と未固定
組織凍結法による差について—. 日産婦誌
1989; 41: 550-566
- 2) 渡辺芳明. 絨毛内胎児毛細血管内皮細胞の
マイクロフィラメントと中間径フィラメント—
超微形態学的ならびに免疫組織学的研究—. 日
産婦誌 1989; 41: 257-264
- 3) 渡辺芳明 他. 絨毛細胞のコラーゲン産生
分泌能について. 日産婦・新生児血液誌
1992; 2: 44-45
- 4) Yoshinari, T. Secretory Pattern of Fine Filament
for Cathing Up of Small Fibrin Clot on Surface of
Syncytial Cell in Toxemic Pregnancy. J.Clin.Electron
Microscopy 1990; 23: 5-6
- 5) 大澤洋之. 一酸化窒素合成酵素阻害薬投与
妊娠ラットの胎盤の超微形態学的変化について.
日産婦誌 1996; 9: 813-820

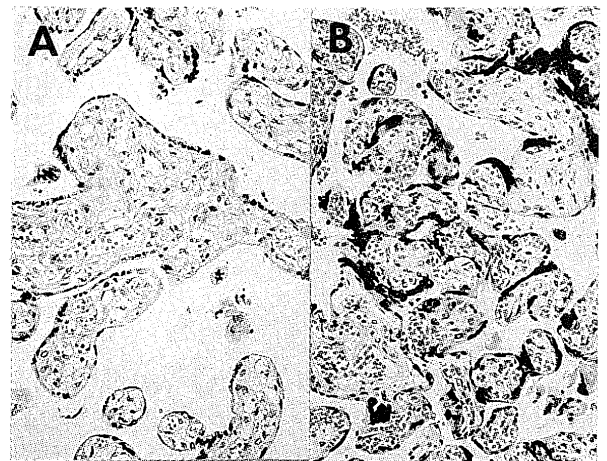


図1. 正常妊娠 (A) と比較し、妊娠中毒症
(B) では絨毛間腔が狭小化し、S Kの増生も認
められる。



図2. Syncytium細胞の一部に凹みを形成し、
微小血栓を食食しているように見える。

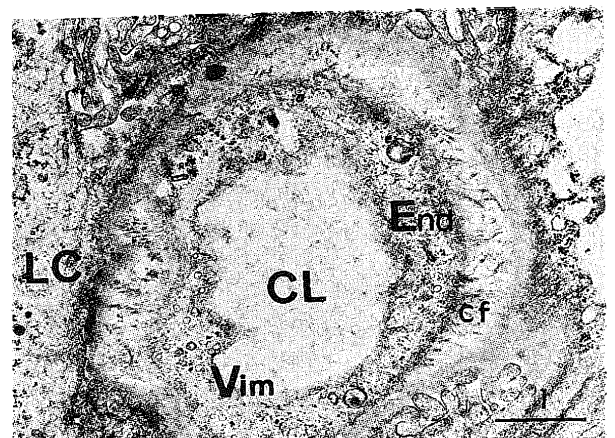


図3. 中毒症胎盤。Syncytium細胞内に進入し
た血管周囲に Collagen Fiber(cf)を放出し、血管
内皮に中間filament(Vim)の増生が認められる。