

【会長講演】

妊娠中毒症の成因に関する考え方—昔と今—

The concepts for the pathogenesis of preeclampsia-the past and the present

日本医科大学産婦人科
荒木 勤

Department of Obstetrics and Gynecology, Nippon Medical School
Tsutomu ARAKI

はじめに

学説の病ともいわれる妊娠中毒症は、わが恩師、故真柄正直教授のライフワークの一つのテーマでもあり、教室の永遠のテーマでもあった。同時に、妊娠中毒症の成因、病態論の解明は現在に至っても日本妊娠中毒症学会の大きな命題ともなっている。

近年の分子生物学の飛躍的進歩により、妊娠中毒症研究もようやく従来の病態論から病因論の究明に脱却しつつある感がある。そこで21世紀の新ミレニアムに、新たな展開を求める意味でも、わが国の妊娠中毒症研究の変遷を省みることは意義深いものと考え、故真柄正直教授、故加来道隆教授の膨大な研究業績を踏まえて、妊娠中毒症研究の昔と今を考えてみることにした。

昭和20年～30年代の成因に関する諸説

いま仮りに、第2次世界大戦終了後の昭和20年～30年代を昔と呼ぶと、我が国独自の妊娠中毒症成因に関する研究ならびに諸説の代表的なものは、表1に挙げたものがある。

すなわち、日本医大の真柄の胎盤ポリペプチド説、熊本大加来の胎盤多糖体様物質によるアレルギー説、東北大九嶋の下垂体後葉ホルモンを重視した妊娠失調説、大阪大吉松のアミノ酸中間代謝障害説、すなわち子癇の成因を主にイミダゾール体の中間代謝障害をその原因に求めたのであった。

表1. 妊娠中毒症の成因 (昔)

- ・ 真柄の胎盤ポリペプチド説 (1948)
- ・ 加来の胎盤多糖体様物質によるアレルギー説 (1952)
- ・ 九嶋の妊娠失調 (下垂体後葉ホルモン) 説 (1953)
- ・ 吉松のアミノ酸中間代謝障害説 (1951)
- ・ 足高の α -ケトグルタル酸説 (1954)

それに、厚生省斑研究を中心に行なった大阪大足高の α -ケトグルタル酸説などがあった。

第4回日本産科婦人科学会総会の出来事

胎盤の存在が妊娠中毒症発生に大きく関わっていることは、昔も今も変わらない概念である。したがって、昔から妊娠中毒症の成因を胎盤に求めようとすることは、自然の勢いであった。古くは1920年、大正9年の小畑惟清博士の研究、そして戦後の真柄、加来、そして東北大生化学の正宗などの諸教授の研究があった。

そこで、胎盤由来物質の研究に関して、日本産科婦人科学会史に残るようなエピソードを紹介する。

それは、昭和27年3月、岡山市で開催された第4回日本産科婦人科学会総会の席における、真柄教授と加来教授の妊娠中毒症成因に関する論争であった。この総会の宿題報告者、熊本大の加来教授が「妊娠中毒症の本態に関する研究」を発表した折での口角泡飛ばす論争で、今で言うホットなdiscussionどころの騒ぎではなかったようであ



加来道隆教授

真柄正直教授

る。日本産科婦人科学会では、これまでの宿題報告には、追加討論は儀礼的に行われたい慣習となっていた。それなのに、加来教授とほぼ同じくして妊娠中毒症の成因を胎盤ポリペプチド説を主張する日本医大、真柄教授が、八木日出雄学会長に討論の希望を要請したのであった。八木会長の許可のもとに、公開の学会席上で慣例を破って、激烈な討論が交わされた。多くの参加者はその激論を目の当りにして喜んでその光景を見ていたという。

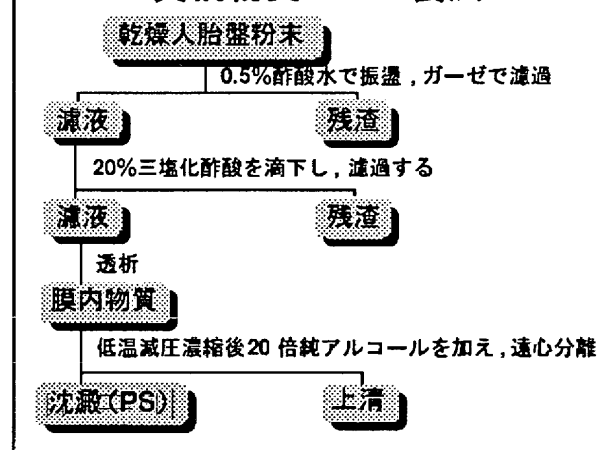
これが発端となって、以降10年間、毎年の総会で熱い論争が続く事になりた。両者戦えば共に傷つくことは避けられず、両教室員は、それぞれの師のために、死力を尽くす研究に没頭したと伝え聞いている。それでは、両教授の研究内容は、そして、その結論はどんなものだったのだろうか。詳しく解説してみよう。

真柄物質

真柄教授は、東大の故三田定則教授の提案により、昭和10年頃(1935年)から妊娠中毒症の原因を胎盤に求める研究に着手している。そして胎盤から一種の水溶性物質を抽出し、これらの物質を動物に作用させ、妊娠中毒症様症状を起こさせ、また、その臓器に妊娠中毒症様病変をおこさせる能力を検討し、これによって妊娠中毒症の原因物質を求めようと試みたのである。

胎盤水溶性物質には、酸で処理して得たPS、アルカリで処理したPR、さらに改良された真柄独自の方法で抽出したPPの3つがある。特に真柄らは、酸で処理したPSを使用していた。ここでは、PSの製法のみご紹介する。この方法は、細菌体から多糖体様物質を抽出する方法に準じたものであった。新鮮なヒト胎盤の臍帯静脈内に水道口と連結した血沈棒を入れ水洗し、絨毛の部分だけ取り出した後、乾燥ヒト胎盤粉末を作製、これをスライドの製法にしたがって沈殿PSを作った。現在では考えられないような手作り製法だったと思われる。このような方法で得られた真柄物質(PS、PR、PP)には、強弱の差はあるもののおおよそ表2にあるような性質と作用が認められている。すなわち、血管拘縮(攣縮)させる作用があること、血圧を上昇させることも認められたとのことである。また、動物にPSを投与すると妊娠中毒症のTriasの一つである乏尿、蛋白尿、浮腫などを現す作用を認めたとしている。その他、肝、心、脳などに明らかな病変を生じさせ得ると報告した。

図1. 真柄物質 PS の製法



また、九嶋らのいう妊娠中毒症の原因として重視する下垂体後葉ホルモン、バソプレッシンとPSが非常に性質的に類似していた。

真柄物質にアレルギー作用はあるのか

一方、妊娠中毒症の原因として考えられるのは、アレルギー説が有力との報告が当時は散見された。真柄はこのPSにアレルギー作用があるのかを詳細に検討している。真柄らはウサギやモルモットを用いて、種々実験を行った。その結果、正常妊娠および妊娠中毒症血清中に胎盤抗原が存在することが確認されて、妊娠中毒症をアレルギーであるとする考え方の一つの条件は満たされたのであるが、別の実験で、抗胎盤抗体の産生が否定された。したがって、妊娠中毒症を抗原抗体反応が関与する厳密な意味におけるアレルギーとは言えないと主張した。

それでは、真柄の胎盤水溶性物質PSなどとはどんな機転によって産生されるのだろうか。真柄は胎盤の梗塞、または血腫や凝固壊死は妊娠中毒症の原因ではなく、この疾患の結果であるという意見もあるが、真柄自身は胎盤絨毛部にまず、凝固壊死などの病変が生じ、これが融解してPSが生じ、これが原因となって妊娠中毒症が起こり、その結果、胎盤の病変は一層高度となり血腫も生じ、脱落膜にも及んで多様な像を呈し増悪させるという悪循環をたどるものと考えた。

表2. 胎盤水溶性物質(真柄物質)の性質と作用

1. 血管を拘縮(攣縮)させる
2. 血圧を上昇させる
3. 動物に投与すると減尿、蛋白尿を現す
4. 浮腫を動物に起こさせる
5. 肝機能を障害し、明らかな肝病変を起こさせる
6. オキシトシン様作用およびバゾプレッシン様作用を有している
7. 抗原抗体が関与する真の意味でのアレルギー反応はない

加来教授のアレルギー説

この真柄の説に真っ向から対立したのが、熊本大、加来教授のアレルギー説であった。加来教授は、真柄教授より東大では3年後輩であったが、真柄教授は伝染病研究所をへて東大産婦人科教室

に入局してきたため、加来教授は教室では先輩であるという自負があった。このお二人が以降十年間に亘って公開の席上で、しばしば激烈なやりとりをおこなうことになったのは、今でも語り草となっている。

加来教授は、妊娠中毒症成因を胎盤多糖体に求めたことが大きな特徴であった。この多糖体にも抗原性があり、しかも臓器特異性があることを証明した。加来教授らの胎盤多糖体はKPSと名づけられ、以後このKPSを用いてこれまた精力的に実験を行った。

表3. 加来らの研究成績

1. ヒト胎盤多糖体物質(KPS)には抗原性がある。
2. ウサギ胎盤、ヒト胎盤多糖体様物質には共に自己抗原性がある。
3. 妊娠中毒症患者ではかなり高率に抗体を検出した。
4. KPSには血管拘縮作用がみられた。
5. 妊娠中毒症患者では血清補体価の低下をみた。
6. 諸臓器、とくに腎糸球体にフィブリノーゲン、IgG、補体C1の局在を認めた。
7. 妊娠中毒症には発生し易い素質がある。
- etc

それらの主な結果は表3に示されるようなものであった。すなわち、ヒト胎盤から抽出した多糖体様物質(KPS)は抗原性があること、また、ウサギ胎盤から抽出したKPSにも自己抗体性があり、ヒト、ウサギとも近似の性状をもっていること、さらに、妊娠中毒症患者では、正常妊婦と比べて、かなり高率に抗体を検出し得たと述べている。さらに、KPSを注入すると、血管拘縮がみられたこと、特に高血圧、または食塩負荷のウサギでは著明な変化がみられたと報告した。

また、妊娠中毒症患者では血清補体価の低下、腎組織の糸球体にフィブリノーゲン、ガンマグロブリン(IgG)、補体C1の局在を認めたこと、妊娠中毒症には発生し易い素質があること、などを明らかにした。

このアレルギー説に対し、当然真柄は強い口調で反論を行ったのは言うまでもない。お互いの主張は、当然一步も譲りあうものではなかった。

両教授の偉大なところは真柄は加来物質を用いて、加来は真柄物質を用いて自分で実験し、追試を行い、結果がお互いに相反するという根拠からの指摘であった。この論争は永遠と10年近く続いたそうである。もちろん、両教室員は一丸となって、わが教室の名誉のためと、情熱を燃やして研究に没頭したと語り伝えられている。

それに、東北大九嶋教授も加わっての妊娠中毒症成因に関する論争は、日本産科婦人科学会50年の歴史にあって、輝かしい学問的な戦いの一頁を残したものと言えよう。

最近の考え方

最近になっても、妊娠中毒症の病因、病態に対する考え方に、なお混乱状態が続いている。その成因に関して、一口に言うならば、全身の血管痙攣（vasospasm）による血管抵抗性の増大と血管内皮障害、血液の過凝固状態などが、高血圧をはじめとした諸症状を生じせしめるとの考え方が中心となっている。

血管作働性物質とはどんなものであるかを考えてみると、妊娠中毒症ではエンドセリン、トロンボキサンA₂、セロトニン、トロピン、カテコラミンなどの血管収縮物質の増加が認められる一方、一酸化窒素（NO）、プロスタサイクリン、アデノシンなどの血管拡張物質の減少、またはその物質に対する血管の反応性の低下により、妊娠高血圧症を発症させるものと考えられる。

また、最近注目されてきたのが、交感神経系の不活化との関係である。いずれにせよ、妊娠中毒症による過凝固状態、血管攣縮、血管内皮障害、交感神経活性化は単独の病態として存在するものではない。これらが互いに密接に関連しあい、悪

循環を形成しながら病態を形成しているものと考えられる。

今思うと、昔真柄教授が妊娠中毒症の成因とした真柄物質と称する胎盤水溶性物質PSはエンドセリンの構造と非常に良く類似している。事実、エンドセリンに関する我々のデータでも、妊娠中毒症では有意に増加しており、分娩後は徐々にではあるがその量は減少していることを認めている。さらに興味深いことに、英国のグループが胎盤由来のポリペプチドneurokinin Bがpreeclampsiaの発症に深く関与していることを明らかにし、ごく最近のNature誌上で発表した。この物質こそが真柄物質に他ならないのではあるまいか。真柄物質ポリペプチドを、当時の分子化学的解析法では、その一次構造すら解析できなかったこと、より純粋に精製する技術がなかったことが今思えば残念である。加来物質KPSに関しても同様のことが言えると思われる。

おわりに

我が国の先人達が独自の物質を抽出して、それを動物実験に供し、一つ一つ詳細に解明して行った研究態度には只々頭の下がる思いがする。古典的な解析方法しかなかった当時はいざ知らず、われわれが現在に至っても未だ妊娠中毒症のこれぞという成因の解明をなしえていないことに、真柄、加来、九嶋等の教授からお叱りを受けるのではなかろうか。

今の時代、高レベルの手法を使っただけの研究を目指していることは十分理解できるが、病態論の域を出ていない感がないでもない。これからクリアカットな妊娠中毒症の成因、原因の解明にチャレンジすることも必要であろう。昔、偉大な真柄、加来教授が研究したように。