

交感神経由来血管作動物質と妊娠中毒症の関連性

Preeclampsia and vasoactive agents derived from sympathetic nervous system

浜松医科大学産科婦人科

徳永直樹、杉村 基、小林隆夫、金山尚裕

Obstetrics and gynecology, Hamamatsu university school of medicine

Naoki Tokunaga, Motoi Sugimura, Takao Kobayashi, Naohiro Kanayama

〔目的〕 妊娠中毒症の病態として血管内皮障害¹⁾や過凝固状態²⁾、血管攣縮³⁾などが指摘されている。血管攣縮は各種血管収縮物質と血管拡張物質とのバランスによって引き起こされると考えられている。また、交感神経系も血管の緊張を調節する最も重要な系である。古来より妊娠中毒症における交感神経系の関与については様々な報告がなされている。妊娠中毒症における血中ノルエピネフリンの検討では、上昇しているという報告もあり、また一方正常妊娠と差がないという報告もある。交感神経系活性化の指標を考えると、交感神経由来物質にはカテコールアミンの他に、ニューロキニンA、ニューロキニンB、ニューロペプチドYなどのニューロペプチドがあり、これらと妊娠中毒症との関連も報告されている。自験例では子癇患者血漿が交感神経系活性化作用をもち、その作用はノルエピネフリンとともにニューロペプチドYも上昇させた。そこで、臨床的にニューロペプチドYの動向を検討することにした。

〔方法〕 ①子癇患者 (n=8)、重症妊娠中毒症患者 (n=8)、正常妊婦 (n=8)、正常非妊婦 (n=8) に対し、血圧、蛋白尿を測定、ニューロペプチドYをRIAにて測定した。②入院時の平均血圧とニューロペプチドYの関連性をみた。妊娠中毒症は純粋型で高血圧と蛋白尿を合併する症例であり、早期発症型、晩期発症型を含んだ。測定は入院直後と産褥

にも行った。症例の背景は表1に示す。子癇患者、妊娠中毒症患者で血圧が有意に高い。

	Eclampsia (n=8)	Preeclampsia (n=8)	Normotensive pregnant (n=8)	Normotensive nonpregnant (n=8)
Age	23.6 ± 3.5	23.0 ± 2.9	22.6 ± 3.7	24.0 ± 2.8
Body weight (kg)	71.5 ± 6.3	69.6 ± 4.3	65.2 ± 4.7	50.7 ± 3.3
Parity	0	0	0	-
Gestational age (weeks)	35.2 ± 2.9	36.8 ± 3.1	38.2 ± 3.3	-
Systolic blood pressure (mmHg)	169 ± 17 *	160 ± 16 *	119 ± 7	110 ± 7
Diastolic blood pressure (mmHg)	115 ± 9 *	105 ± 11 *	78 ± 5	74 ± 6
Proteinuria (paper stick method)	moderate to severe	moderate to severe	Nil	Nil

* p<0.05, compared with normotensive pregnant patients

表1 症例の背景

〔結果〕 ①図1に子癇、妊娠中毒症、正常妊婦、正常非妊婦の結果を示す。子癇患者で880 ± 220 pg/ml、妊娠中毒症で595 ± 190 pg/mlであり、ニューロペプチドYは正常妊婦に比べ有意に上昇していた。

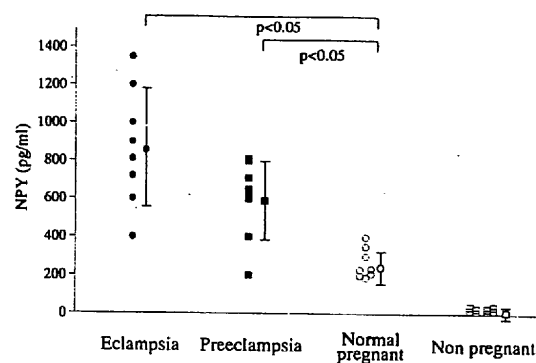


図1 血漿 neuropeptide Y の結果

②入院時の平均血圧とニューロペプチドYの関連性を図2に示す。正常妊婦ではニューロペプチドYと血圧との間には有意な相関が見られなかったが、子癇では $r=0.791$ 、妊娠中毒症では $r=0.803$ で有意な相関が認められた。子癇・妊娠中毒症患者では交感神経系が活性化されており、その血圧上昇にニューロペプチドYが関与していることが示唆される。

妊娠中毒症における分娩前と産褥6日のニューロペプチドYの値を検討した(図3)。子癇患者、妊娠中毒症いずれにおいても産褥に下降している。妊娠中毒症において分娩後血圧の低下がみられることから、妊娠中毒症の高血圧にニューロペプチドYが作用していることが考えられる。また、分娩後胎盤の除去後に低下していることから、ニューロペプチドYの放出部位として神経終末だけではなく、胎盤も可能性があることを示唆している。

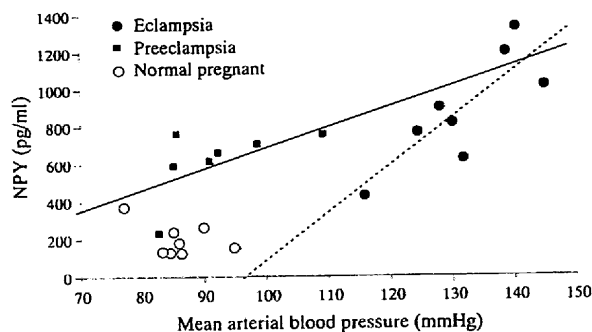


図2 平均血圧とNeuropeptide Y

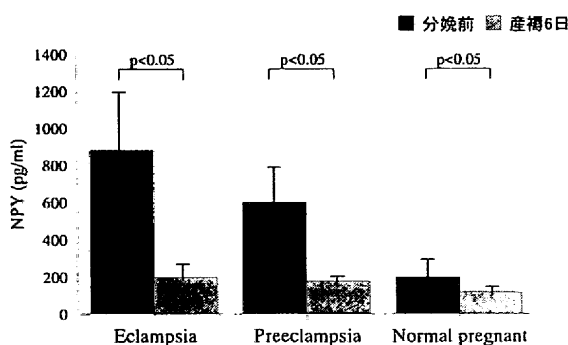


図3 分娩前・産褥の血漿 Neuropeptide Y

③妊娠中毒症では交感神経系活性化が起こっており、高血圧に交感神経由来物質であるニューロペプチドが重要な役割を果たしていることが示された。我々は交感神経系活性化を抑えることが妊娠中毒症の病態改善に役立つと考え、持続硬膜外ブロックを臨床応用している。症例の経過を呈示する(図4)。19歳の初妊婦であり、高血圧のため他院から搬送された症例である。ヒドララジンだけでは下降しなかった血圧が持続硬膜外ブロックにより下降しており、37週で経膈分娩する事ができた。ニューロペプチドYも入院時より下降しており、硬膜外ブロックにより交感神経系が抑制されていることを示すと共にニューロペプチドYの昇圧作用も抑制していることを示している。以上のように硬膜外ブロックによる交感神経抑制作用が高血圧や血管攣縮といった病態の悪化の一端を防ぐ可能性が考えられた。

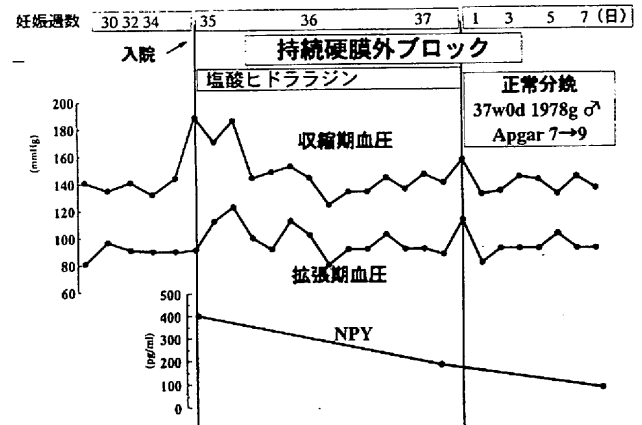


図4 症例の経過

[考察]

妊娠中毒症の病態には血管内皮障害、血管内凝固、血管攣縮などが指摘されている。妊娠中毒症の病態を血管攣縮を中心にして考えると妊娠中毒症の様々な症状を理解しやすく、我々はこれをAngiospastic syndromeと呼ぶことを提唱してきた(図5)。子癇脳動脈の攣縮によって引き起こされ、HELLP症候群は肝動脈領域の攣縮が原因と

考えられている。

Localized

cerebral artery	eclampsia
pulmonary artery	amniotic fluid embolism
hepatic artery	HELLP syndrome
renal artery	PIH (pregnancy induced hypertension)
uterine artery	IUGR (intrauterine growth retardation)

Generalized hypertension

図5 Angiospastic Syndrome of Pregnancy

血管攣縮の原因には各種血管収縮物質と血管拡張物質のバランス、交感神経系の活性化が考えられる。血管の緊張を調節する因子としては交感神経系は重要な系であるが、妊娠中毒症と交感神経系との関連については古来より様々な報告がある。Schobel HP らは妊娠中毒症の交感神経活動を針電極法により検討し、交感神経系が活性化していると報告した。妊娠中毒症における血中ノルエピネフリンの検討では上昇していると報告と、正常妊娠との間には差がないという報告がある。ノルエピネフリンは神経終末から放出された後、速やかに再吸収されるため血中カテコラミンは神経活動を直接反映しないとも考えられる。

交感神経活性化の指標を考えると、交感神経由来物質にはカテコラミンの他にニューロキニンB、ニューロペプチドYなどのニューロペプチドがあり、これらと妊娠中毒症との関連も報告されている。Page NM らはニューロキニンBと妊娠中毒症の関連を報告した。正常妊婦ではニューロキニンBの上昇はみられないが、妊娠中毒症患者では高値であった。ニューロキニンBはNK3 receptor と結合し、昇圧効果をもたらすため、ニューロキニンBは妊娠中毒症の病態に関与している可能性が示唆された。また、ニューロキニンBは胎盤上に局在があり、胎盤が除去される産褥

に血圧が低下することから、ニューロキニンBは交感神経由来だけではなく、胎盤からも放出されている可能性が示唆された。

交感神経由来物質のうちノルエピネフリンとニューロペプチドYの関係を検討してみた。子癇患者血漿には交感神経活性化作用があり、妊娠中毒症の病態形成に関与していることを報告してるが、ラット褐色細胞種の細胞株であるPC12 に添加し、培養上清中のノルエピネフリンとニューロペプチドYを測定した。ノルエピネフリンは刺激後すぐに上昇し、低下するが、ニューロペプチドYは立ち上がりは緩やかだが高い状態が持続する。妊娠中毒症で交感神経系が活性化されるとまずノルエピネフリンが上昇し、遅れてニューロペプチドYが持続的に血管収縮をきたしていることが示唆された。

妊娠中毒症の病態のうち、交感神経系活性化を考えると、ノルエピネフリンは神経終末から放出され平滑筋を収縮させるが、すぐに神経終末や血小板、血管内皮などに再吸収され、作用時間は短いものと考えられる。一方ニューロペプチドYは神経終末から放出されるが、長時間作用し、持続的に血管収縮をきたすと思われる。妊娠中毒症の病態にはカテコラミンだけではなく、ニューロペプチドが重要な役割を果たしていると考えられた。

妊娠中毒症の病態には血管内皮障害、血小板活性化、血管内凝固、血管攣縮と共に交感神経系活性化が関与しており、これらは互いに悪循環をきたし、妊娠中毒症の病態をさらに悪化させているものと思われる。交感神経系の作用として従来知られているノルエピネフリンなどのカテコラミンだけではなく、ニューロペプチドYやニューロキニンBなどのニューロペプチドが関与していることが示された。しかもこれらのニューロペプチド

はカテコラミンと異なり、長時間・持続的に作用することから妊娠中毒症の病態形成に果たす役割は小さくないと考えられる。また、ニューロペプチドは神経終末から出ているだけではなく、分娩後胎盤娩出と共に急激に低下し、胎盤での産生が確認されていることから胎盤から放出されているニューロペプチドも妊娠中毒症の病態形成に関与していると考えられた。trophoblast の侵入不全などによりtrophoblast が活性化され、ニューロペプチドが放出され、妊娠中毒症の病態形成に寄与している可能性が示唆された。

妊娠中毒症の病態を血管攣縮を中心として示す(図6)。血管攣縮は血球の shear stress により血液凝固を引き起こし、serotoninやthrombin 放出をきたし、神経刺激を起こす。一方増大する妊娠子宮は物理的に神経節刺激を起こす。これらの結果カテコラミンやニューロペプチドの放出をきたす。ニューロペプチドはトロホプラスト刺激によっても放出され、これらの血管収縮物質はさらなる血管攣縮をきたすものと考えられた。このような病態形成に交感神経由来物質であるニューロペプチドは重要な役割を果たしているものと考えられた。

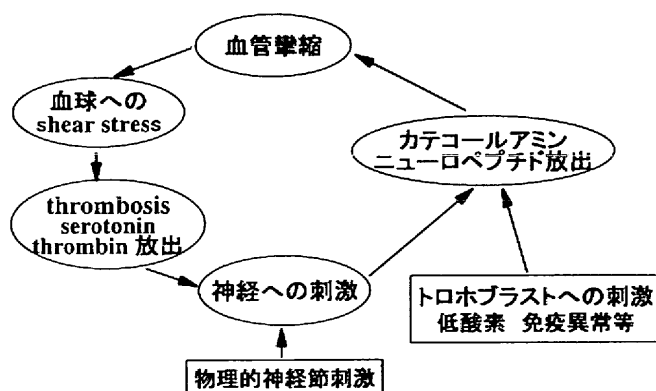


図6 血管攣縮を中心とした妊娠中毒症の病態

[文献]

- 1) Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, et al.
Preeclampsia: An endothelial cell disorder. Am J

Obstet Gynecol 1989;161:1200-4

- 2) Perry KG Jr, Martin JN Jr: Abnormal hemostasis and coagulopathy in preeclampsia and eclampsia. Clin Obstet Gynecol 1992 Jun;35(2):338-50
- 3) Kanayama N, Nakajima A, Maehara K, et al: Magnetic resonance imaging angiography in a case of eclampsia. Gynecologic & Obstetric Investigation. 36:56-8, 1993.
- 4) 徳永直樹, 金山尚裕, 寺尾俊彦: 妊娠中毒症に対する持続硬膜外ブロック療法. 周産期医学, 2000;30:489-496
- 5) Schobel HP, Fischer T, Heuszer K, et al: Preeclampsia - a state of sympathetic overactivity. New England Journal of Medicine. 335:1480-5, 1996
- 6) O'Shaughnessy R, Reiss R, Scott-Tibbs G, et al: Plasma and platelet norepinephrine in normal and preeclamptic pregnancy. J Reprod Med 32: 504-508, 1987
- 7) Tunbridge RD, Donnai P: Plasma noradrenaline in normal pregnancy and in hypertension of late pregnancy. Br J Obstet Gynaecol 88:105-108, 1981
- 8) Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al: Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. Nature. 405:797-800, 2000