



Eclamptic plasma stimulates norepinephrine release in cultured sympathetic nerve

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-29 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Selina, Khatun メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/1136

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 283号	学位授与年月日	平成11年 3月26日
氏 名	Selina Khatun		
論文題目	Eclamptic plasma stimulates norepinephrine release in cultured sympathetic nerve (子癇患者血漿による培養交感神経節の刺激作用)		

博士(医学) Selina Khatun

論文題目

Eclamptic plasma stimulates norepinephrine release in cultured sympathetic nerve

(子癇患者血漿による培養交感神経節の刺激作用)

論文内容の要旨

〔はじめに〕

妊娠中毒症の主要な病態に血管攣縮があることが明らかになっている。血管攣縮は各種血管作動物質の不均衡によって引き起こされる。血管収縮物質のなかで交感神経由来のカテコールアミンは初期血管攣縮作動物質として重要である。事実妊娠中毒症でカテコールアミンの分泌が亢進しているとの報告は多い。最近では針電極による交感神経活動の直接測定法により妊娠中毒症でその活動が亢進していることが証明された。申請者らも子癇患者のカテコールアミンを測定したところ殊にノルエピネフリンとエピネフリンが非常に高値をとることを確認した。またそれらの濃度は子癇患者の重症度に比例していた。しかし妊娠中毒症における交感神経活性化の機序は不明である。申請者らは交感神経の刺激作用が妊娠中毒症患者の血漿中にあるのではないかと想定し培養交感神経節を用いてその有無を検討した。

〔方法〕

- 1) 妊娠後期の子癇、妊娠中毒症、正常妊娠、正常非妊婦各7例の血液をEDTA採血し、2000xgで20分遠心し上清を採取し血漿サンプルとした。またこの1部を用い血漿中のエンドセリン-1の濃度をELA法(武田薬品)で測定した。
- 2) 受精後12日目の鶏胎芽の交感神経節を無菌下に摘出し、MEM 加50 μ l 鶏血漿中および5 μ l 鶏胎芽抽出液で24時間培養した。交感神経線維が増殖したことを確認後、それぞれの血漿を各種濃度に調節し、培養交感神経節に添加した。コントロールは無添加群とした。さらにすべての群で0.25%プロピバカイン(最終濃度)を同時に加えた群も作成した。以上の処理を行なった交感神経節をさらに24時間培養し、上清中のノルエピネフリン濃度をHPLC法で測定した。実験は1つの血漿につきすべてduplicateで行った。さらに交感神経節を2%グルタルアルデヒドで固定後、透過電子顕微鏡で組織の検索を行なった。

〔結果〕

- 1) 各群のエンドセリン-1値

エンドセリン-1値は子癇症例群 2.7 ± 0.5 pmol/L、妊娠中毒症群 2.3 ± 0.5 pmol/L、正常妊婦群 0.7 ± 0.1 pmol/Lであり、子癇症例群および妊娠中毒症群で正常妊婦群と比し有意に高値であった。

- 2) 各種血漿添加時の上清中ノルエピネフリン濃度の変化

正常妊婦血漿、正常非妊婦血漿では濃度を1%、10%、50%まで変化させても変化を認めなかった。妊娠中毒症血漿、子癇血漿では10%以上の濃度で正常妊婦血漿、正常非妊婦血漿と比較しノルエピネフリンの有意な上昇を認めた。とくに子癇患者血漿添加群では 22 ± 1 nmol/Lであり正常妊婦血漿の約1.5倍の値であった。

プロピバカインを添加した群の上清中のノルエピネフリン濃度は添加しないものに比較しすべての群で有意に低値であった。

3) 組織学的変化

妊娠中毒症血漿、子癇患者血漿では神経細胞の腫大や細胞膜の膨隆が見られ神経細胞の形態異常がみられた。一方正常妊婦血漿、正常非妊婦血漿群では神経細胞の腫大や細胞膜の膨隆は見られなかった。プピバカイン添加群ではそのような変化はみられず細胞膜に脱ミエリン化が観察された。

[考察]

妊娠中毒症や子癇の血漿には強力な交感神経刺激作用があることが判明した。また濃度依存性に交感神経刺激活性が上昇した。これらは血漿中の液性因子が交感神経刺激に関与することを意味する。また妊娠中毒症としてはより重篤な子癇患者血漿で交感神経刺激作用が強いことから血漿中の液性因子は妊娠中毒症の重症度に影響している可能性が考えられた。電子顕微鏡による観察では、妊娠中毒症血漿刺激では神経細胞の腫大及び細胞膜障害が見られたことより神経細胞に脱分極性の変化が生じ交感神経が活性化している可能性がある。妊娠中毒症血漿の如何なる因子がこれらの変化を引き起こすかは今回の検討では明らかではない。しかし我々の使用した血漿では妊娠中毒症および子癇群でエンドセリン-1が高値であった。エンドセリンやトロンビンなどは神経細胞に脱分極性の変化を惹起することが知られており、これらの血管作動物質が交感神経刺激に関与することも考えられる。局所麻酔剤であるプピバカインが神経細胞のノルエピネフリン放出を抑制できることより、妊娠中毒症の新しい治療法として硬膜外麻酔が示唆された。

[結論]

妊娠中毒症や子癇の血漿中の液性因子が妊娠中毒症の交感神経活性化に関与していることが明らかになった。

論文審査の結果の要旨

妊娠中毒症の主要な病態として血管攣縮が明らかになっている。そのなかで初期の血管攣縮を発生させるのは内因性のカテコールアミンだろうと推測されている。臨床的に妊娠中毒症ではカテコールアミンが高値を示すと報告されているが、交感神経系が活性化される機序は不明である。申請者は妊娠中毒症患者の血液内に交感神経を活性化させる液性因子があるのではないかと仮説を立て、妊娠中毒症患者から採取した血漿を使用し、培養交感神経節を用いてその有無を検討した。

- 1) 妊娠後期の子癇症例 (n=7)、妊娠中毒症例 (n=7)、正常妊娠症例 (n=7) の患者から得られた血漿のエンドセリン-1濃度を測定した。
- 2) 受精後12日目の鶏胎芽の交感神経節を培養し、上記血漿を各種の濃度に調節し、培養交感神経節に添加し、24時間後のノルエピネフリン濃度を測定した。また局所麻酔薬のプピバカインを添加したときの影響も検討した。
- 3) 最後に電子顕微鏡で各群の交感神経節の変化を組織学的に検討した。
- 4) エンドセリン-1値は子癇症例、妊娠中毒症例で正常妊娠例より有意に高値を示した。患者から得られた血漿の1%、10%、50%液の濃度を3種類作成し、培養交感神経節に添加したところ、子癇症例、妊娠中毒症例の血漿では10%以上で、正常妊娠血漿より有意に高いノルエピネフリン値を示した。プピバカイン添加群では全ての群でノルエピネフリン値は有意に低値であった。交感神経節の組織学

的検索では、子癇症例、妊娠中毒症例の血漿添加群では神経細胞の腫大や細胞膜の膨隆がみられた。ブピバカイン添加群では観察されなかった。

得られた結果から申請者は、子癇症例、妊娠中毒症例の血漿には交感神経刺激作用があることを観察した。また電子顕微鏡の所見から細胞膜の障害がみられたことから神経細胞に脱分極性の変化が生じ交感神経が活性化している可能性があると考えた。この変化を引き起こす物質としてエンドセリン-1やトロンビンが考えられる。また局所麻酔薬がノルエピネフリン放出を抑制したことから妊娠中毒症の治療の1つとして硬膜外麻酔が考えられると考察している。

以上から申請者は、子癇症例、妊娠中毒症例の血漿中の液性因子が交感神経活性化に関与していることが明らかであると結論した。

この発表の際、申請者に対して以下のような質問がなされた。

- 1) 妊娠中毒症例の血漿中に含まれる液性因子で最初の引き金となる因子は何か
- 2) 0.25%ブピバカインで完全にノルアドレナリン分泌を抑制できないのか
- 3) リドカインよりブピバカインを選択した理由
- 4) エンドセリン-1が交感神経節を刺激するのか
- 5) 組織学的検索の結果にはどのくらいの分散があったのか
- 6) 図にみられるような膨化はなぜおこったのか
- 7) テトロドトキシンではこの論文のような組織学的変化は見られないので、ブピバカインが特別な作用をしたのではないのか
- 8) 正常の妊婦は血液希釈されてヘマトクリットが下がるが、そうならなかった理由は

これらの質問に対し申請者の解答は概ね適切であり、本研究での問題点を十分理解しており、博士(医学)の学位論文にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 佐藤 重 仁

副査 教授 寺 川 進 副査 助教授 上 里 忠 良