

Study on Uterine Circulatory Dysfunction Induced by Whole-body Vibration in the Pregnant Rat and its Endocrine Pathogenesis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8455

全身振動による妊娠ラット子宮循環障害と その内分泌的機序に関する研究

金沢大学医学部公衆衛生学講座 (主任: 岡田 晃教授)

大 酢 和 喜 夫

全身振動による正常妊娠への障害を実験的に証明し、またその際生じる子宮血流量の減少がいかなる内分泌的機序によるかを明らかにするために、ラットに振動数 8Hz、振動加速度 10m/s^2 の全身振動を90分間負荷し、経時的子宮血流量を測定するとともに振動暴露後のコルチコステロン (corticosterone, COR)、エストラジオール (estradiol, E_2)、プロゲステロン (progesterone, PRO)、プロスタグランジン E_2 (prostaglandin, PGE_2)、プロスタグランジン $F_2\alpha$ (prostaglandin, $\text{PGF}_2\alpha$) を測定した。その結果、対照ラットではその経過中、子宮血流量に変化は認められなかったが、全身振動暴露を施したラットでは暴露開始後75分と90分で減少を認めた。アンギオテンシン II (angiotensin II, AII) 前投与のラット子宮血流量は振動暴露を受けない群では15分と30分で増加を認めたが、振動暴露群ではその増加が認められず、90分での減少が観察された。COR の値は振動負荷後に増加を認め、この増加は AII 投与によってまったく影響を受けなかった。 E_2 と $\text{PGF}_2\alpha$ は、AII 前投与の有無にかかわらず、対照群と全身振動暴露群の間に有意な変化は観察されなかった。PRO と PGE_2 は全身振動負荷によって減少を認めた。また AII 投与後の対照群と振動暴露群の間で PRO には有意な差は認められなかったが、 PGE_2 については AII 前投与によっても全身振動暴露の影響が認められた。

以上の結果から、全身振動による正常妊娠への障害が、子宮血流量減少ならびに妊娠黄体への機能障害という点で、実験的に証明された。この子宮血流量の減少は、主に PGE_2 への抑制作用を介して生じることが推測されたが、一部には子宮への直接作用、あるいは全身振動の有する情動ストレスとして作用も否定できないと考えられた。

Key words abortion, blood flow, prostaglandin, uterus, whole-body vibration

全身振動は家屋の住民や産業職場での車輛上の労働者が暴露されるような振動のことをいうが、昨今の交通文明の発達および高度機械化は、この振動による様々な影響を無視できぬ現況をつくりだした。その暴露による影響として自律神経-内分泌系機能への影響、作業能率の低下や睡眠障害あるいは胃粘膜病変等が知られている^{1)~4)}。さらに、従来の疫学的研究は全身振動によって流産をはじめとした正常妊娠の障害が引き起こされることを示してきた^{5)~7)}。例えば全身振動の母体に対する影響として、妊娠悪阻や静脈瘤等の発症が報告されている^{8)~11)}。このように全身振動と正常妊娠の障害の因果関係が指摘されているが、その関係について疫学的調査方法の問題点を指摘する研究者もいる⁸⁾。すなわち全身振動暴露が問題となる環境では、騒音、低周波音が同時に存在し、これらの影響も無視できない⁹⁾。車輛上の労働者は、これらに加え、粉塵、高温多湿あるいは密室での作業といった悪条件が重なる場合が多く認められる¹⁰⁾。そのために全身振動による影響を疫学的調査から結論することは非常に難しいといえる。そこで本研究では全身振動の妊娠への影響を、妊娠ラットを用いることにより実験的に明らかにすることを試みた。

ところで、流産などの正常妊娠の障害では、子宮循環動態の障害や、それを制御、調節する内分泌系機能の異常が知られて

いる¹¹⁾。正常妊娠では、プロスタグランジン (prostaglandin, PG)、特にプロスタグランジン E (prostaglandin E, PGE) およびプロスタグランジン $F_2\alpha$ (prostaglandin $F_2\alpha$, $\text{PGF}_2\alpha$) が子宮血管床に働き子宮血流量の調節を担っていると考えられている^{12)~13)}。さらにエストロゲン (estrogen, E) やプロゲステロン (progesterone, PRO) などの女性ホルモンもその子宮胎盤循環の保持に影響を及ぼしていると考えられている^{14)~16)}。したがって本研究では、全身振動の妊娠ラット子宮への影響を、全身振動暴露中の子宮循環動態と同時に子宮循環動態を維持する諸機能を評価することにより、全身振動が妊娠に及ぼす影響をその妊娠障害の発現の機序も含めて明らかにすることを試みた。

対象および方法

1. 実験対象

使用した動物は妊娠 9~11H、体重 $282 \pm 26.2\text{g}$ (平均土標準偏差) の Wistar 系雌性ラット (SLC, 静岡) 24匹である。同系の雌雄ラットを混合飼育し毎朝陰垢内に精子の確認された雌を妊娠ラットとみなし、この日を妊娠 1日目とした。これらラットは実験開始前 2週間、オリエンタル固形飼料 MF (オリエンタル酵母工業, 東京) および水の自由摂取が可能なホームゲージで、3~4匹を1群として、12時間周期の明暗サイクルの飼

平成 5 年 4 月 19 日受付, 平成 5 年 6 月 2 日受理

Abbreviations: AII, angiotensin II; BSA, bovine serum albumin; COR, corticosterone; E_2 , estradiol; E, estrogen; PG, prostaglandin; PRO, progesterone; RIA, radioimmunoassay

育室 (23±2°C, 湿度50%) で飼育した。24匹のラットは、各群6匹からなる4群に、群間に体重差が生じないように分けた。その4群とは、全身振動暴露を施す振動群、これに対する対照群、アンジオテンシンⅡ (angiotensin Ⅱ, AⅡ) 前投与の上、全身振動暴露を受ける AⅡ + 振動群、これに対する対照群である AⅡ 群である。

AⅡ を前投与する群である AⅡ + 振動群と AⅡ には、実験開始直前に AⅡ を 1ng/ml を溶かした生理食塩水を 0.25ml 腹腔内に注射し、前投与しない振動群と対照群には AⅡ を含まない生理食塩水を 0.25ml 注射した。いずれのラットも実験開始前24時間は水の摂取以外絶食とした。

Ⅱ. 実験方法

1. 子宮血流量測定

経時的な子宮血流量の測定のために、電解式水素ガスクリアラランス法を使用した¹⁷⁾。血流量測定装置には電解式水素ガスクリアラランス組織血流量計 RBF-1 (バイオメディカルサイエンス, 金沢) にベーター解析装置 BDA-1 (バイオメディカルサイエンス) を組み合わせて用いた。この経時的な血流量測定のために、すべてのラットには次の処置を施した。エーテル麻酔下に、ラットを背臥位に固定し、下腹部正中切開にて開腹、針型2本電極 BE-ND400-30 (バイオメディカルサイエンス) を漿膜側より子宮内膜に刺入縫着した。また不関電極 BE-R10 (バイオメディカルサイエンス) を皮下組織に固定後、閉腹し、その30分後に実験を開始した。子宮血流量測定は、負荷開始直前、負荷開始後15, 30, 45, 60, 75分、負荷終了直後 (負荷開始後90分) の7つの時点で行われた。なお、針電極が正しい位置に刺入されていたかどうかは、実験終了後の開腹により、肉眼的に確かめた。電解式水素ガスクリアラランス法による血流量測定はすべて、通電時間50秒、通電電流 3mA という条件のもとで、通電後の10秒から20秒間のクリアランス曲線を用いて、前述のベーター解析装置により解析した。

2. 全身振動暴露

全身振動を暴露するラットは、振動群と AⅡ + 振動群であるが、これらのラットには次の振動負荷装置によって全身振動を90分間暴露した。その装置とは、動電型振動試験機 EMIC 513-A (新日本測器, 東京), 増幅器 TA-100 (立川電子, 東京), オンレーター NF-MODEL E-1011 (エヌエフ回路設計ブロック, 横浜), 振動計 EMIC 505-D (新日本測器) を組み合わせて構成されている。振動板を振動試験機に固定し、振動板に取り付けた加速度型ピックアップ EMI C541-A (新日本測器) にて振動レベルを監視した。この装置から発振される振動数 8Hz, 振動加速度 10m/s² の正弦波垂直振動をラットの脊柱のほぼ垂直方向に負荷した。また振動暴露時にはラットを振動台上に固定した特殊ケージ内にいれ、全身が等しく振動に暴露されるように配慮した。これらのラットは、振動試験機の駆動の際の約60dB の騒音にも暴露されるため、全身振動の暴露を受けない対照のラットにも、特殊ケージに入れ、負荷装置の近くに置くことによって、振動暴露以外の条件を等しくした。実験中すべてのラットに水、飼料のいずれも摂取させなかった。

実験開始後90分時の子宮血流量測定後、直ちに断頭を行い、頸幹血を採取し、遠心分離 (3000rpm, 20分) して血漿を分離後、血中ホルモン濃度測定まで -80°C に保存した。

3. 血中コルチコステロン (corticosterone, COR), エストラジオール (estradiol, E₂), PRO, PGE₂ および PGF₂α の測定

1) 血中 COR の測定

COR の測定は Silber ら¹⁸⁾ の蛍光法を用いた。

2) 血中 E₂¹⁹⁾ および PRO²⁰⁾ の測定

E₂ および PRO の測定にはチューブ固相法を用いる放射免疫測定法 (radioimmunoassay, RIA) を使った。すなわち、E₂ 測定には、E₂-3-牛血清アルブミン (bovine serum albumin, BSA) を抗原として得たウサギ抗血清を固定化したポリプロピレンチューブ (日本ダイアグノスティック・プロダクト, 東京) に、無抽出の血清検体または E₂ 標準液 100μl および¹²⁵I で標識した E₂ 1ml を加え、室温で3時間反応後、反応液をデカンテーションで除き、チューブに結合した放射能を測定し、標準曲線上より検体 E₂ の濃度を求めた。

同様の RIA 法により PRO を測定したが、抗原には PRO-11-BSA を用いた。

3) 血中 PGE₂²¹⁾ および PGF₂α²²⁾ の測定

血中 PGE₂ および PGF₂α の測定は、2抗体法を用いる RIA 法を使った。PGE₂ および PGF₂α の血漿分離にはエチレンジアミン4酢酸 (ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA) 加インドメサシンを用いた。血漿をミニカラム Amprep C18 (Amersham, Greenwich, U. S. A.) にかけて酢酸エチルで PGE₂ を溶出させた。次に得られた PGE₂ をメトキシアミン塩酸塩にてメトキシイミノ化 PGE₂ へと誘導体化した。その後塩化ナトリウム含有のゼラチンリン酸緩衝液で最終容量 500μl に希釈し、検体とした。この検体もしくは標準液 100μl にメトキシイミノ化¹²⁵I-PGE₂ 100μl およびメトキシイミノ化誘導体に特異的な抗血清 100μl をそれぞれ加えた。攪拌後ウォーターバス中 25°C で2時間インキュベーションを行った。さらに第2抗体試薬として抗ウサギ血清抗ロバ血清の Ameriex-M (Amersham) 250μl を加え室温で15分間インキュベーションを行った。遠心分離後、上澄みを除き5分間水をきり、そのチューブをガンマシンチレーションカウンター ARC-950 (アロカ, 東京) で少なくとも1分間以上測定した。結果より標準曲線を使って検体 PGE₂ 濃度を算出した。

血中 PGF₂α 測定には血漿 1ml から中性脂肪を 3ml の石油エーテルで除き、酢酸エチル: イソプロピルアルコール: 0.2N HCl (3: 3: 1, v/v/v) の混液 3ml を加えて15秒2回攪拌した。その後、酢酸エチル 2ml と水 3ml を加えて遠心分離、有機層をポリプロピレンの試験管に移し、N₂ 気流下蒸発乾固した。さらにそれを珪酸のカラムにかけ PGF 画分を分離した。Tris 緩衝液に、こうして得られた画分もしくは標準物質 100μl を加え、次にそれぞれに³H-PGF₂α 50μl および抗 PGF₂α ウサギ血清 50μl を加えた後、よく攪拌し 37±2°C のウォーターバスで60分間インキュベーションを行った。正常なウサギの血清 100μl および抗ウサギ抗ヤギ血清 100μl を加え、よく攪拌後、5°C で20時間インキュベーションを行った。遠心分離を行いその上澄みを完全に除いた。残った沈澱物に 0.1 N NaOH 1.0ml を加え攪拌して溶かした。それをシンチレーションバイアルに移し、シンチレーション液 11ml を加えよく攪拌した。各5分間β線をガンマシンチレーションカウンター LSC-900 (アロカ) で測定し、その結果より標準曲線を使って検体の PGF₂α 濃度を算出した。

Ⅲ. 統計処理

全身振動の影響を調べるために、振動群と対照群、AⅡ + 振動群と AⅡ 群の間の諸パラメータを分散が等しいときには、

Student-t検定を用い、等しくないときには Welch-t検定を使って行った。この比較以外の検定はその都度、記述した。すべての統計処理では、有意水準は危険率5% (両側検定) で有意差ありとした。

成 績

Ⅰ. AⅡ 前投与を施さないラットにおける全身振動の影響

1) 子宮血流量の変化

図1に振動群と対照群の子宮血流量の経時の変化を比較した。暴露前値には両群間に有意な差は見られず、また対照群ではその経過中、子宮血流量の有意な変化は観察されなかった (前値に対する対応のある t検定)。一方、振動暴露開始75分時の振動群の子宮血流量を対照群と比較したとき、有意な減少が認められた ($p < 0.05$)。また90分値は暴露終了直後値を示すが、その時点においても全身振動群の子宮血流量は、対照群と比較して減少を認めた ($p < 0.05$)。この全身振動と子宮血流量の関係は、暴露前値を100%として表す (図2) とさらに顕著になり、暴露後60分値より振動群の子宮血流量に有意な低下を認めた

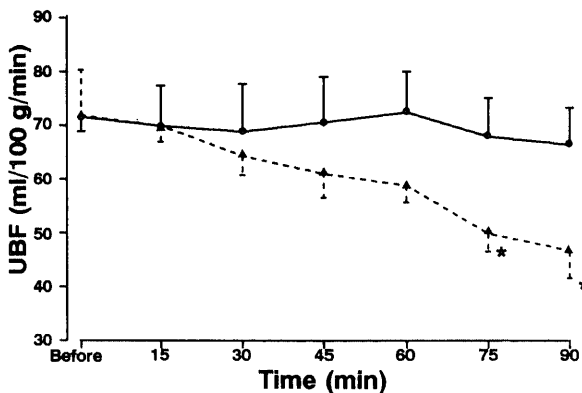


Fig. 1. Changes of uterine blood flow (UBF) induced by the whole-body vibration (WBV) and no exposure (control) in the rat. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. ●—●, control; ▲---▲, WBV. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

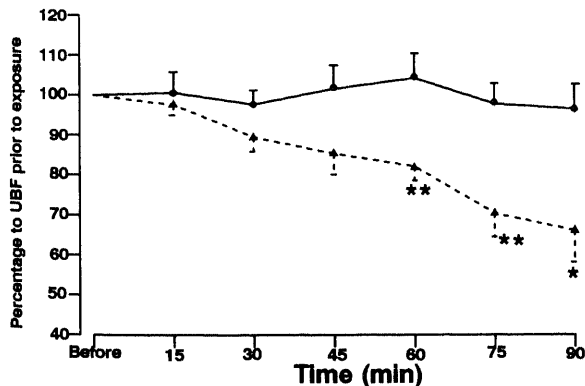


Fig. 2. Changes of percentage of uterine blood flow (UBF) to the value prior to exposure induced by the whole-body vibration (WBV) and no exposure (control). Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. ●—●, control; ▲---▲, WBV. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

(60分と75分において $p < 0.01$, 90分において $p < 0.05$).

2) COR

図3に振動負荷直後の COR を比較したが、全身振動群では対照群に比べ、有意な増加を認めた ($p < 0.05$).

3) E_2 および PRO

各群の振動負荷直後の E_2 および PRO を比較すると、振動群と対照群の間で E_2 には有意な差は認められなかったが、PRO については振動群における有意な減少が認められた ($p < 0.05$) (図4).

4) PGE_2 , $PGF_2\alpha$

振動群の PGE_2 は対照群に比較し、低下を示し ($p < 0.05$), 一方, $PGF_2\alpha$ では振動群と対照群の間に有意な差は認められなかった (図5).

Ⅱ. AⅡ 前投与ラットにおける全身振動の影響

1) 子宮血流量の変化

図6は AⅡ を前投与した場合の振動暴露の影響についての結果である。振動暴露を施さない AⅡ 群と施す AⅡ 群の子宮血流量を比較すると30分時と90分時で有意な差が確認された (ともに $p < 0.05$)。振動暴露を施さない AⅡ 群では、前値に対して15分と30分時の子宮血流量の増加が認められた (対応のある t検定, 15分時では $p < 0.01$, 30分時では $p < 0.05$)。一方, AⅡ + 振動群ではその増加が認められなかった。この関係を前値を100%として換算して図7に表すと, AⅡ + 振動群では AⅡ 群に比べ, 15分より全ての時点において有意な減少が確認された (すべて $p < 0.05$).

2) COR

COR については対照群に比べ振動群では5%以下の危険率で有意に増加した。 ($p < 0.05$) (図8).

3) E_2 および PRO

AⅡ を前投与した実験では, E_2 および PRO の値については AⅡ + 振動群と AⅡ 群の間に有意差は認められなかった (図9).

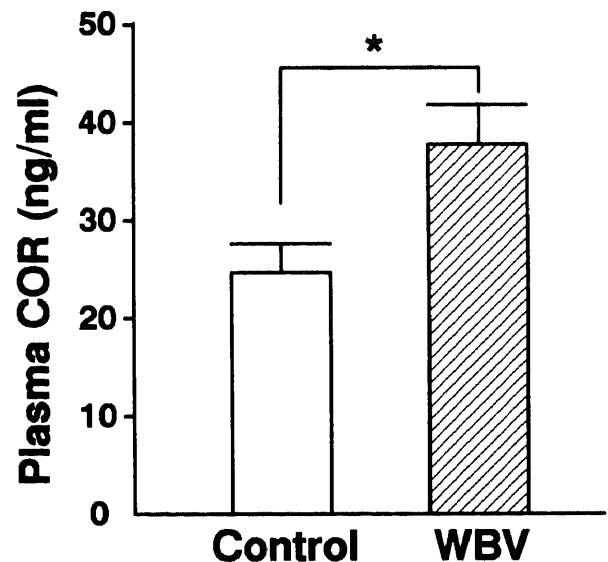


Fig. 3. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma corticosterone (COR) in the rats after exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$.

4) PGE_2 , $PGF_2\alpha$

AII + 振動群の PGE_2 の値はその対照群である AII に比べ、有意な減少を認めたが ($p < 0.05$), $PGF_2\alpha$ には変化がなかった (図10).

考 察

正常妊娠の障害が生じる機序は、その障害を引き起こす要因によって様々ではある²³⁾が、その障害によって認められるホルモン異常を表す指標としては、ヒト絨毛膜性生殖腺刺激ホルモ

ン (human chorionic gonadotropin, HCG) の減少²⁴⁾ 以外にも、E および PRO の減少²⁵⁾ を評価することは実験的な見地からも非常に重要とされる。子宮循環動態の異常も、これらのホルモン異常によって生じる²⁶⁾²⁷⁾、また子宮循環動態の異常が流産の直接的原因ともなりうることを考えれば、子宮循環障害の存在を調べることにより、正常妊娠の障害を評価できると考えられる。全身振動による正常妊娠の障害を調べた本研究では、全身振動によって子宮血流量の減少が確認され、同時に暴露直後の PRO の減少も観察された。PRO はすべての哺乳類において

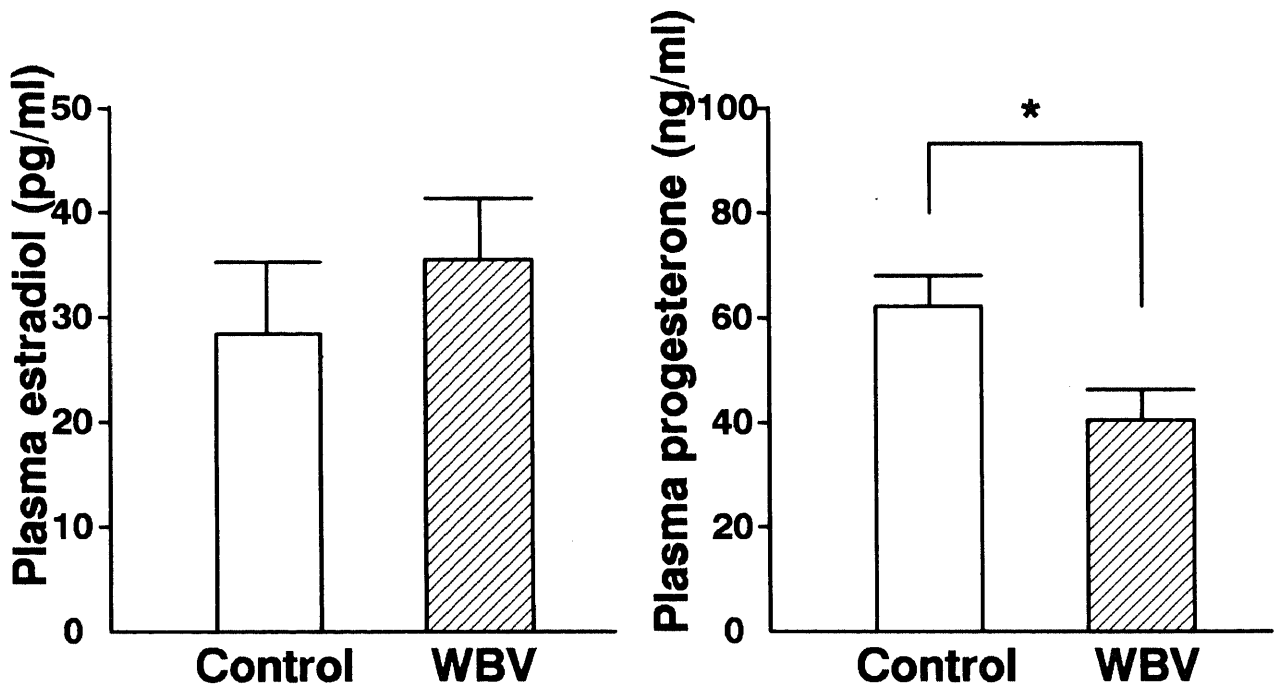


Fig. 4. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma estradiol and progesterone in the rats after exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$.

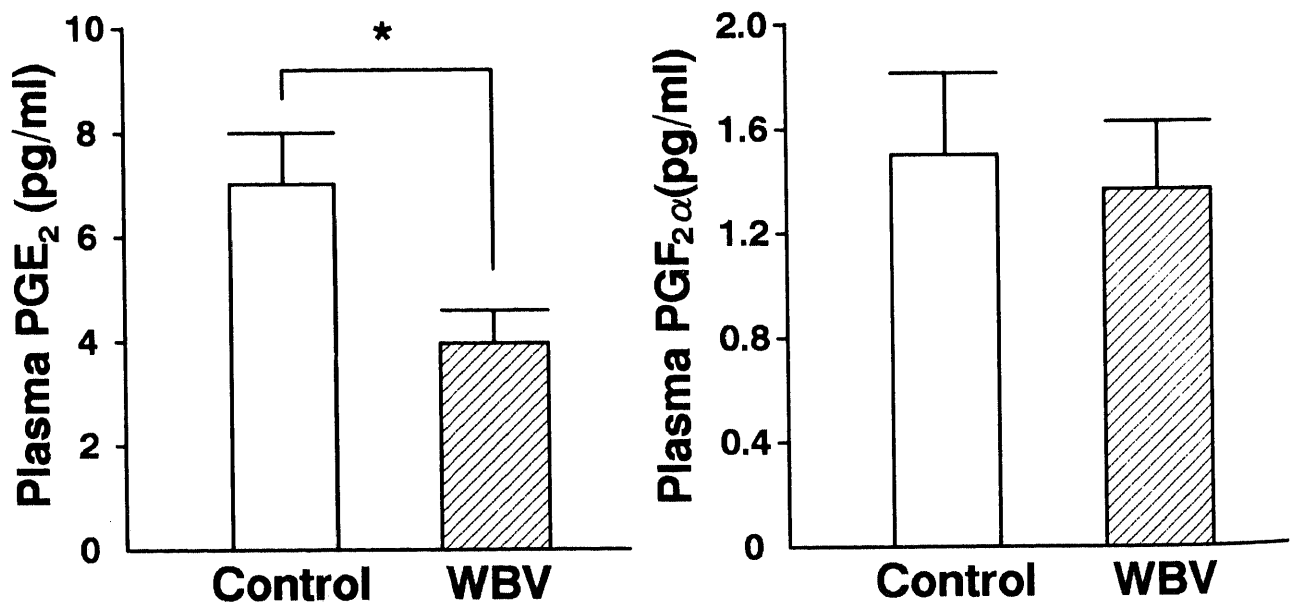


Fig. 5. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma prostaglandin E_2 (PGE_2) and prostaglandin $F_2\alpha$ ($PGF_2\alpha$) in the rats after exposure. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$.

妊娠の維持に必要な不可欠なものであり²⁸⁾、流産の一指標と考えられている²⁹⁾。ラットでは妊娠全期間を通じてほとんど妊娠黄体より産生分泌され、胎盤では妊娠末期に少量だけ産生されるとされる²⁸⁾³⁰⁾。したがって全身振動暴露によって生じた PRO の減少は正常妊娠の障害が生じていることを意味するといえるが、これが全身振動による妊娠黄体機能の低下に基づくものであることも推察された。

ところで、全身振動は物理的環境刺激の1つであり、このような物理的環境刺激の生体影響の発現様式には2通りあることがよく知られている³¹⁾。すなわち、1つは他の刺激にも共通して認められる情動ストレスの性質であり、これが非特異的作用としてストレス症候群に代表される様々な自律神経-内分泌系機能への障害をもたらすとされる³²⁾。この作用によって情動ストレスとしての全身振動の大きさを評価できるのであるが、下垂体-副腎皮質系機能の指標として用いた COR が全身振動により上昇したという本結果によって、本実験に用いた 10m/s²

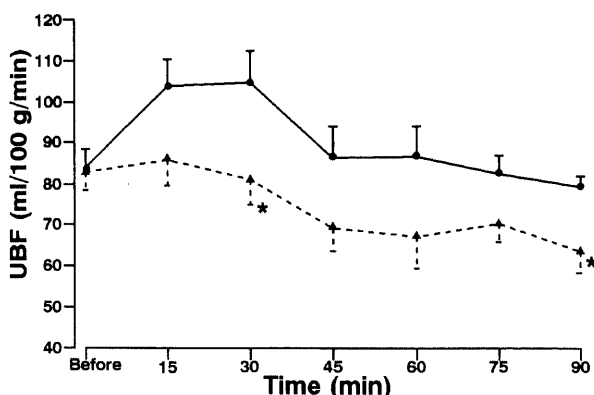


Fig. 6. Changes of uterine blood flow (UBF) induced by the whole-body vibration (WBV) and no exposure (control) pretreated with intraperitoneal administration of angiotensin II in the rat. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rat. ●—●, control; ▲---▲, WBV. Significant difference from the control value; **p*<0.05.

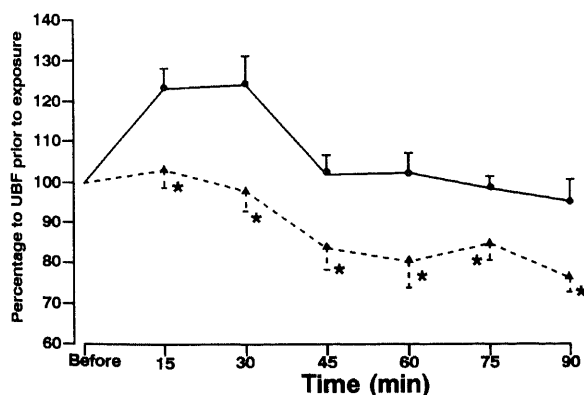


Fig. 7. Changes of percentage of uterine blood flow (UBF) to the value prior to exposure induced by the whole-body vibration (WBV) and no exposure pretreated with intraperitoneal administration of angiotensin II in the rat. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. ●—●, control; ▲---▲, WBV. Significant difference from the control value; **p*<0.05.

の大きさの全身振動が十分な大きさの刺激であることが示される。他の1つは、物理的環境刺激固有の特異的作用であり、物理的環境刺激の機械的、直接的作用に基づく³³⁾。全身振動による胃粘膜病変は、前者の情動ストレス的作用だけでなく、後者の機械的作用も大きいことが Nakamura らによる実験³⁴⁾によって明らかにされたが、全身振動の正常妊娠への影響、さらには子宮循環動態への影響における内分泌的機序を調べた研究は極めて少ない³⁴⁾³⁵⁾。情動ストレス的作用として、正常妊娠への影響はよく研究されており³⁶⁾、またこれが子宮循環動態への影響に基づくことも指摘されている³⁷⁾。一方、全身振動が骨盤内臓器をある一定の共振振動数をもって共振させるとする諸家の研究結果が示す³⁸⁾ように、全身振動の直接的な作用として子宮循環動態への影響が生じることは十分予想される。

このように、全身振動による子宮循環動態への影響に関する機序を、非特異的作用と特異的作用のどちらの作用に主に基づくかを明らかにすることが、全身振動による正常妊娠障害の発現機序を理解する上で極めて重要と思われる。その子宮循環動態に関与する因子として、ニトロプルソドなどの降圧剤³⁹⁾、テオフィリン⁴⁰⁾などの外因性物質以外に E¹⁴¹⁾ や種々の PG¹²⁾¹³⁾ などの内因性物質もよく知られている。本研究では、全身振動によって観察された子宮血流量の減少がこれらの内因性物質を介しての作用か、あるいは振動の直接的影響かを知るためにも、E₂、PG および PG に影響を及ぼし、その結果、子宮筋の緊張緩和作用を持つとされる PRO¹⁵⁾ の全身振動暴露直後の値を調べた。特に、PG による子宮循環動態の調節作用は昨今においては大いに脚光をあびているメカニズムである⁴²⁾⁴³⁾。PGE₂ は子宮血管床を拡張させ、昇圧系物質の血管収縮作用に拮抗し子宮血流量を増加させ、さらに AII はその PGE₂ を増加させ PGE₂ の持つ血管拡張作用により子宮血流量を増加させるといわれている¹²⁾⁴⁴⁾。PGF₂α は子宮血管収縮作用を持ち、その結果子宮血流量の減少が生じるとされている¹³⁾。本研究においても

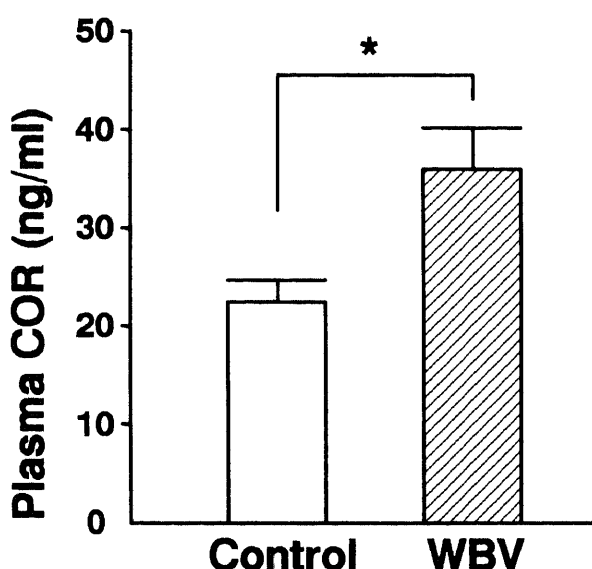


Fig. 8. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma corticosterone (COR) in the rats pretreated with intraperitoneal administration of angiotensin II. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value; **p*<0.05.

AⅡ 前投与は振動暴露を受けないラットにおいて子宮血流量の増加が確認されており、全身振動暴露による子宮血流量減少にPGが関与しているかは、AⅡ 前投与による実験により解明されると思われる。

本結果では、全身振動によって E_2 の変化は観察されなかった。Eによる子宮血流量の増加作用は、PGの合成阻害剤を投与した後、Eを投与するとPGEの放出も子宮血流量の増加もないことから、PGEの作用を介しての働きと考えられている⁴³⁾。AⅡ 前投与ラットにおいても、全身振動負荷による E_2 の

変化は認められなかった。AⅡ 投与は PGE_2 を介して、子宮血流量の増加をもたらす^{12,44)} ことを考え合わせ、以上の結果から全身振動による子宮血流量減少は E_2 を介しての作用ではないことが示唆された。

PROは全身振動によって減少が認められたが、AⅡ 前投与を受けたラットにおいては全身振動の影響は認められなかった。PROの作用として子宮内膜、筋層において $PGF_{2\alpha}$ の産生を抑制する働きがあり、この結果、血管収縮作用および子宮筋の収縮をブロックすることにより子宮血流量を増加させるとき

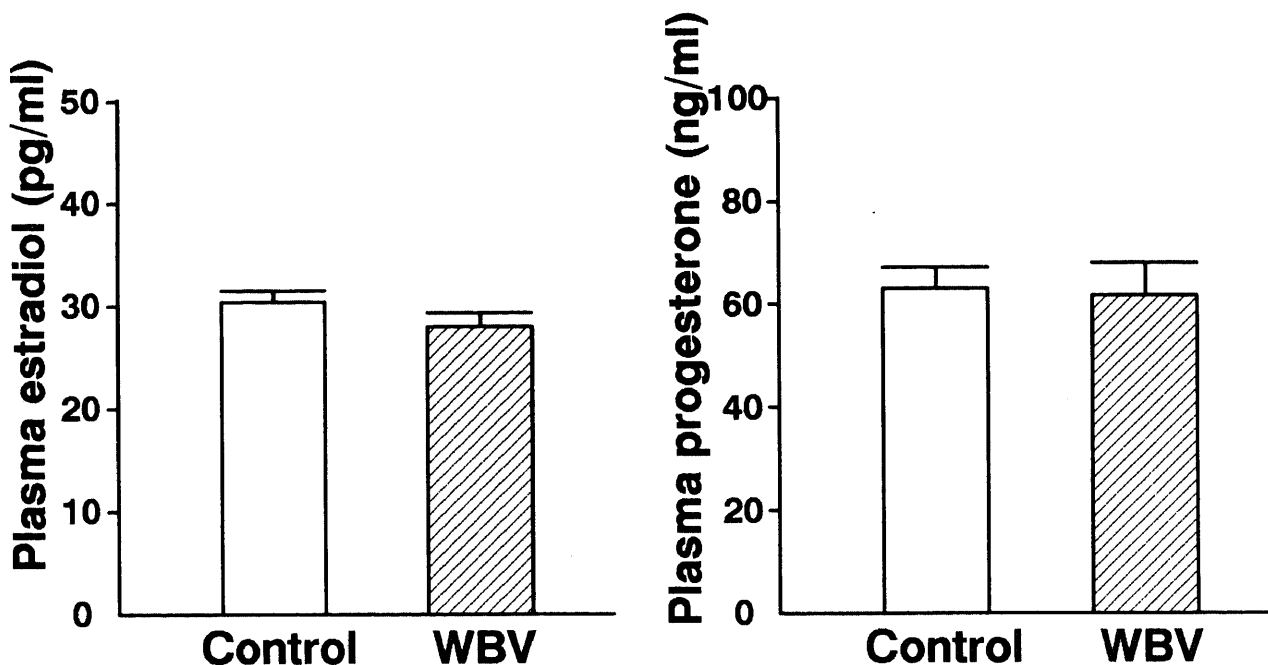


Fig. 9. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma estradiol and progesterone in the rats pretreated with intraperitoneal administration of angiotensin II. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value; * $p < 0.05$.

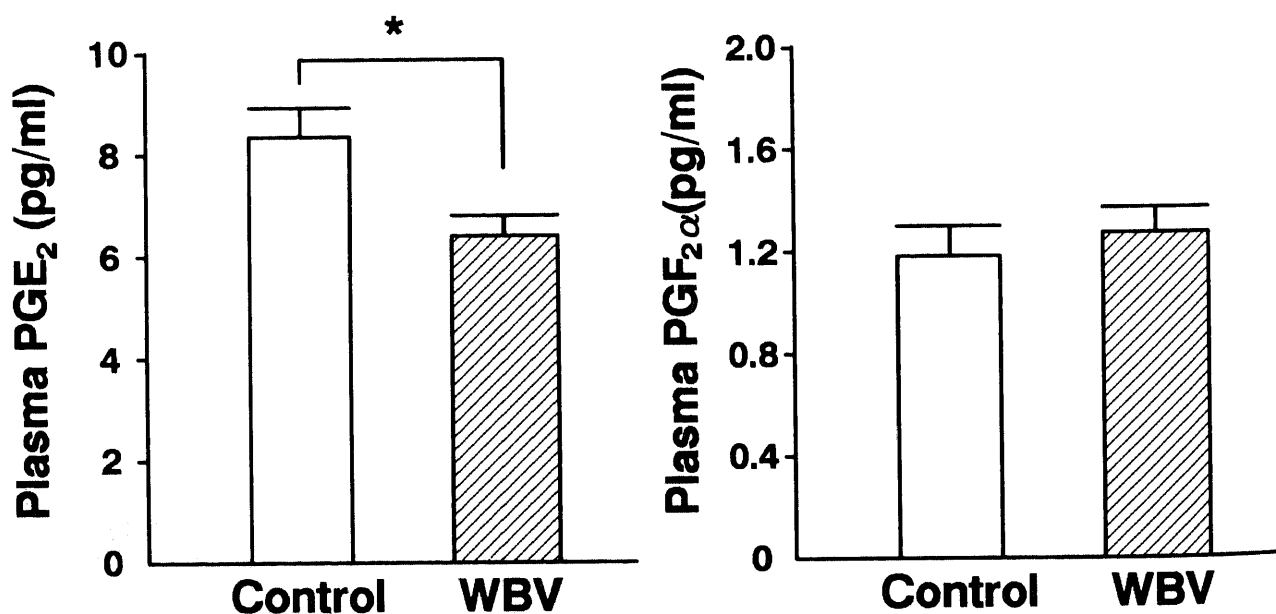


Fig. 10. Effects of the whole-body vibration (WBV) on plasma prostaglandin E_2 (PGE_2) and prostaglandin $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) in the rats pretreated with intraperitoneal administration of angiotensin II. Each value represents a mean + a standard error obtained from 6 rats. Significant difference from the control value before stress; * $p < 0.05$.

れている^{45,46}。また $\text{PGF}_2\alpha$ は、卵巣または黄体に対しても血流量を減少させる作用も報告されている⁴⁷。そのため妊娠維持を黄体機能に依存しているラットでは、 $\text{PGF}_2\alpha$ が流産を引き起こすことも知られている^{48,49}。しかしこの PRO あるいは $\text{PGF}_2\alpha$ を介する経路の関与は、特に $\text{PGF}_2\alpha$ に変化が観察されなかったという本結果により、否定的であった。すなわち、本研究でみられた PRO の減少は、子宮循環動態との関連でみるより、前述した全身振動の黄体機能障害への作用と考える方が妥当と思われる。

PGE_2 については、A II の前投与の有無にかかわらず、全身振動による減少を認めた。したがって子宮血流量の減少を観察した振動暴露群では PGE_2 の減少を同時に認めたことになる。このように A II 前投与の際に認められるべき子宮血流量の増加が、振動暴露により消失したという結果は、振動暴露が PGE_2 を抑制していることを示すと考えることができる。すなわち全身振動の作用は一部、直接的に子宮血流量を減少させるように働くかも知れないが、主にその作用は PGE_2 を介して、子宮循環障害を引き起こすものと推測できる。

以上、本研究は、全身振動による正常妊娠への障害を実験的に証明し、従来の疫学的調査の結果を支持したことになる。さらに子宮血流量の減少が PGE_2 への抑制作用を介して生じるという機序が想定された。このことは、全身振動による正常妊娠の障害が、全身振動の胃粘膜循環動態への直接的な機械作用によって、胃粘膜病変が生じるという機序とは異なり、全身振動が子宮循環障害を引き起こす際に働く機序は、少なくとも子宮循環動態に対する直接的な機械作用が少ないことが示唆された。さらに全身振動の有する情動ストレスの作用として子宮循環障害が生じたことも大いに考えられる。しかし動物の情動ストレスに対する反応は交感神経系の活性化によりその末端よりノルアドレナリンが放出され、それが末梢神経系および中枢神経系より PGE_2 の放出を促すと言われている⁵⁰⁻⁵²。仮に情動ストレスの作用が子宮循環動態に影響を及ぼしたとすれば PGE_2 は逆に増加するはずである。したがって本研究での子宮血流量と同時に認められた PGE_2 の減少という結果から、情動ストレスとしての全身振動が子宮循環動態に働くという機序があるとすれば、その過程には、 PGE_2 を介するとは考えることはできない。情動ストレスによってその放出が促されたカテコールアミンによる子宮血管収縮作用の存在も無視できないかもしれない。このことは、交感神経遮断剤などを用いた神経生理学的実験によって今後、十分に解明する必要があると思われる。

全身振動の直接的な作用部位としては、子宮血管床以外も考える必要があるが、この点、胎児側への直接的な機械作用が最も有り得ることかもしれない。 PGE_2 の胎盤ホルモンを含め胎児の諸機能との関連が指摘されている⁵³ からであるが、胎児、胎盤への全身振動の作用が、 PGE_2 への抑制作用を介して子宮血流量減少を引き起こすという機構は、今後、全身振動暴露時の胎児、胎盤側の諸機能を評価することによって明らかにされると思われる。

結 論

全身振動による正常妊娠への障害を実験的に証明し、またその際生じる子宮血流量の減少がいかなる内分泌的機序によるかを明らかにするために、ラットに振動数 8Hz、振動加速度 10m/s^2 の全身振動を90分間負荷し、経時的子宮血流量を測定す

るとともに振動暴露後の COR, E_2 , PRO, PGE_2 , $\text{PGF}_2\alpha$ を測定し、次の結論を得た。

1. 対照ラットではその経過中、子宮血流量に変化は認められなかったが、全身振動暴露を施したラットでは暴露開始後75分と90分で有意な減少を認めた。A II 前投与のラット子宮血流量は振動暴露を受けない群では15分と30分で増加を認めたが、振動暴露群ではその増加が認められず、90分での減少が観察された。

2. COR の値は振動負荷後に増加を認め、この増加は A II 投与によってまったく影響を受けなかった。

3. E_2 は、A II 前投与の有無にかかわらず、対照群と全身振動暴露群の間に有意な変化は観察されなかった。

4. PRO は全身振動負荷によって減少を認めた。また A II 投与後の対照群と振動暴露群の間には有意な差は認められなかった。

5. 振動群の PGE_2 は対照群に比べ、減少を示した。A II 投与によってそれぞれの群の PGE_2 は増加したが、その関係は変わらなかった。

6. $\text{PGF}_2\alpha$ については、A II 投与の有無にかかわらず、全身振動の影響が認められなかった。

以上の結果から、全身振動によって子宮血流量が減少し、また妊娠黄体の機能障害を惹起するという正常妊娠への障害が実験的に証明された。この子宮血流量の減少は、主に PGE_2 への抑制作用を介して生じることが推測されたが、一部には子宮への直接作用、あるいは全身振動の有する情動ストレスとしての作用も否定できないと考えられた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、終始懇篤な御指導と御校閲を賜りました恩師金沢大学医学部公衆衛生学講座岡田晃教授に深甚なる謝意を表します。また終始御指導を頂きました中村裕之助教授をはじめ金沢大学医学部公衆衛生学講座の諸先生方に深く感謝いたします。なお本論文の要旨は、第35回日本産業衛生学会北陸甲信越地方会総会(1992年、福井)において発表した。

文 献

- 1) 岡田 晃: 全身振動による影響—障害—. 労働科学, 41, 9-18 (1965).
- 2) 岡田 晃: 騒音, 振動. 内科, 27, 846-869 (1971).
- 3) Nakamura, H., Katoh, A., Nohara, S., Nakamura, H. & Okada A.: Experimental studies on the pathogenesis of the gastric mucosal lesions induced by whole-body vibration. Environ. Res., 58, 220-229 (1992).
- 4) Dupuis, H. & Zerlett, G.: Beanspruchung des Menschen durch Mechanische Schwingungen, 1st ed., p7-147, Westkreuz-Druckerei Berlin/Bonn, Berlin, 1984.
- 5) Samoilova, G. S. & Marinova, G.: Vliianie proizvodstvennoj vibracii na specificheskie funkcii zhenskogo organizma. Gig. Sanit., 43, 27-31 (1978).
- 6) Böhm, F.: Die Einwirkung von Fahrzeugschwingungen auf das Genitale des weiblichen Fahrersonals. Z. Gesamte. Hyg., 10, 720-736 (1964).
- 7) Izrailet, L. J., Alekseev, E. B. & Brunvele, M.: Effect of whole-body vibration on the organism of workers with a changed reaction ability. Gig. Tr. Prof. Zabol., 20,

- 12-15 (1976).
- 8) Helmut, S. & Renate, H.: Long-term effects of whole-body vibration: a critical survey of the literature. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **58**, 1-26 (1986).
- 9) Hartikainen-Sorri, A. -L., Sorri, M., Anttonen, H. P., Tuimala, R. & Läära, E.: Occupational noise exposure during pregnancy: a case control study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **60**, 279-283 (1988).
- 10) Vaha, E. K., Erkkola, R., Irjala, K. & Viinamaki, O.: Effect of thermal stress on serum prolactin, cortisol and plasma arginine vasopressin concentration in the pregnant and non-pregnant state. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, **42**, 1-8 (1991).
- 11) Jaffe, R. & Warsof, S. L.: Color doppler imaging in the assessment of uteroplacental blood flow in abnormal first trimester intrauterine pregnancies. *J. Ultrasound Med.*, **11**, 41-44 (1992).
- 12) Terragno, N. A., Terragno, D. A., Pacholczyk, D. & McGiff, J. C.: Prostaglandins and the regulation of uterine blood flow in pregnancy. *Nature*, **249**, 57-58 (1974).
- 13) Einer-Jensen, N.: Decreased endometrial blood flow and plasma progesterone level after instillation of 10 μ g prostaglandin F $_{2\alpha}$ into the lumen of the uteri of rhesus monkeys. *Prostaglandins*, **4**, 517 (1973).
- 14) Killam, A. P., Rosenfeld, C. R., Battaglia, F. C., Makowski, E. L. & Meschia, G.: Effect of estrogens on the uterine blood flow of oophorectomized ewes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **115**, 1045-1052 (1973).
- 15) Liggins, G. C.: Initiation of parturition. *Br. Med. Bull.*, **35**, 145-150 (1979).
- 16) Thorburn, G. D. & Challis, J. R. G.: Endocrine control of parturition. *Physiol. Rev.*, **59**, 863-918 (1979).
- 17) Kosu, K., Kamiyama, K., Oka, N., Endo, S., Takaku, A. & Saito, T.: Measurement of regional blood flow using hydrogen gas generated by electrolysis. *Stroke*, **13**, 483-487 (1982).
- 18) Silber, R. H., Busch, R. D. & Oslapas, R.: Practical procedure for estimation of corticosterone or hydrocortisone. *Clin. Chem.*, **4**, 278-285 (1958).
- 19) Ratcliffe, W. A., Carter, G. D., Dowsett, M., Hillier, S. G., Middle, J. G. & Reed, M. J.: Estradiol assays: applications and guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann. Clin. Biochem.*, **25**, 466-483 (1988).
- 20) 牧野恒久, 岡 親弘, 原 利夫, 元山鎮雄, 田淵士志夫, 原 宗文, 飯塚理八, 西江晴男: 新しいチューブ固相法 RIA キットによるヒト血中の Estradiol, Progesterone の動態の研究. *ホルモンと臨床*, **36**, 79-83 (1988).
- 21) Dray, F., Charbonnel, B. & Maclouf, J.: Radioimmunoassay of prostaglandins F $_{\alpha}$, E $_1$, and E $_2$ in human plasma. *Eur. J. Clin. Invest.*, **5**, 311-318 (1975).
- 22) Bernard, M. J., Harold, R. B. & Charles, W. P.: Radioimmunoassay measurement of prostaglandins E, A and F in human plasma. *J. Clin. Invest.*, **52**, 398-405 (1973).
- 23) Van Iddekinge, B. & Hofmeyr, G. J.: Recurrent spontaneous abortion-aetiological factors and subsequent reproductive performance in 76 couples. *S. Afr. Med. J.*, **80**, 223-226 (1991).
- 24) Canfield, R. E., OConnor, J. F. & Wilcox, A. J.: Measuring human chorionic gonadotropin for detection of early pregnancy loss. *Reprod. Toxicol.*, **2**, 199-203 (1988).
- 25) Lower, A. M. & Yovich, J. L.: The value of serum levels of oestradiol, progesterone and beta-human chorionic gonadotrophin in the prediction of early pregnancy loss. *Hum. Reprod.*, **7**, 711-717 (1992).
- 26) Huckabee, W. E.: The effect of exogenous estrogen on the blood flow and oxygen consumption of the uterus of the nonpregnant ewes. *Q. J. Exp. Physiol.*, **55**, 16 (1970).
- 27) 松本公一郎, 亀本 晃, 柴田邦治, 松尾三郎, 無量林堯, 酒井利孝, 津田 健, 坪島正巳: 16,16-Dimethyl-trans- Δ^2 -prostaglandin E $_1$ methyl ester (ONO-802) の子宮, 胎盤及び卵巣循環に及ぼす影響. *Folia Pharmacol. Japon.*, **78**, 239-248 (1981).
- 28) Amoroso, E. C. & Perry, J. S.: Ovarian activity during gestation. *In* L. Zuckerman & J. Weir (eds.), *Ovary II*, 1st ed., p316-371, Academic Press, New York, 1977.
- 29) Hahlin, M., Sjöblom, P. & Lindblom, B.: Combined use of progesterone and human chorionic gonadotropin determinations for differential diagnosis of very early pregnancy. *Fertil. Steril.*, **55**, 492-496 (1991).
- 30) Csapo, A.: The four direct regulatory factors of myometrial function. *In* G. E. W. Wostenholme & J. Knight (eds.), *Progesterone; Its Regulatory Effect on the Myometrium*, 1st ed., p13-55, Churchill, London, 1969.
- 31) 中村裕之: 物理的環境刺激と神経生物学. *日衛誌*, **47**, 785-797 (1992).
- 32) Selye, H.: A syndrome by diverse noxious agents. *Nature*, **138**, 32 (1936).
- 33) Von Gierke, H. E.: Response of the body to mechanical forces-an overview. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **152**, 172-186 (1968).
- 34) Sackler, A. M. & Weltman, A. S.: Effects of vibration on the endocrine system of male and female rats. *Aerospace Med.*, **37**, 158-166 (1966).
- 35) Malinskaya, N. N., Volkova, Z. A., Evdokieva, I. B. & Frolova, G. P.: Influence of whole-body low-frequency vibration on hemodynamic system of female organism. *Gig. Truda*, **9**, 4-7 (1977).
- 36) Knipschild, P., Meijer, H. & Sallé, H.: Aircraft noise and birth weight. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **48**, 131-136 (1981).
- 37) Cook, R. O., Nawrot, P. S. & Hamm, C. W.: Effects of high frequency noise on prenatal development and maternal plasma and uterine catecholamine concentrations in the CD-1 mouse. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **66**, 338-348 (1982).
- 38) Magid, E. B. & Coermann, R.: The reaction of the human body to extreme vibrations. *Proc. Inst. Environ. Sci.*, **135**, 45-56 (1960).

- 39) Lieb, M. S., Zugaib, M., Nuwayhid, B., Tabsh, K., Erkkola, R., Ushioda, E., Brinkman, C. R. III. & Assali, N. S.: Nitroprusside-induced hemodynamic alterations in normotensive and hypertensive pregnant sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 139, 925-931 (1981).
- 40) 辻 祥雅, 森山郁子, 久間正幸, 大西泰彦, 高山尊男, 小坂井秀宣, 一条元彦: Theophylline による IUGR 治療の試み (第2報). *産婦の世界*, 33, 78-80 (1981).
- 41) 潮田悦男, 植田充治, 一條元彦: Estrogen の子宮胎盤系における Progesterone 産生におよぼす影響について. *産婦進歩*, 36, 381-383 (1984).
- 42) Speroff, L., Haning, R. V. Jr. & Levin, R. M.: The effect of angiotensin II and indomethacin on uterine artery blood flow in pregnant monkeys. *Obstet. Gynecol.*, 50, 611-614 (1977).
- 43) Still, J. G. & Greiss, F. C. Jr.: The effect of prostaglandins and other vasoactive substances on uterine blood flow and myometrial activity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 130, 1-8 (1978).
- 44) Franklin, G. O., Dowd, A. J., Caldwell, B. V. & Speroff, L.: The effect of angiotensin II intravenous infusion on plasma renin activity and prostaglandins A, E and F levels in the uterine vein of the pregnant monkey. *Prostaglandins*, 6, 271 (1974).
- 45) Smith, S. K. & Kelly, R. W.: The mechanisms of action of progesterone and the anti-progestin ZK 98734 on PGF₂ α synthesis by early human decidua. *Prostaglandins*, 41, 433-450 (1991).
- 46) Kelly, R. W., Healy, D. L., Cameron, I. T. & Baird, D. T.: The stimulation of prostaglandin by two antiprogesterone steroid in human endometrial cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 62, 1116-1123 (1986).
- 47) Goding, J. R., Baird, D. T., Cumming, I. A. & McCracken, J. A.: Functional assessment of autotransplanted endocrine organs. *Acta Endocrinol. Supp.*, 158, 169 (1972).
- 48) Lau, I. F., Saksena, S. K. & Chang, M. C.: Midterm abortion with silastic-pvp implant containing prostaglandin F₂ α in rabbits, rats and hamsters. *Fertil. Steril.*, 25, 839 (1974).
- 49) Chang, M. C. & Hunt, D. M.: Effect of prostaglandin F₂ α on the early pregnancy of rabbits. *Nature*, 236, 120 (1972).
- 50) Hedqvist, P.: Basic mechanisms of prostaglandin action on autonomic neurotransmission. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 17, 259-279 (1977).
- 51) Busija, D. W. & Leffler, C. W.: Eicosanoid synthesis elicited by norepinephrine in piglet parietal cortex. *Brain Res.*, 403, 243-248 (1987).
- 52) Watanabe, T., Morimoto, A., Morimoto, K., Nakamori, T. & Murakami, N.: ACTH release induced in rats by noradrenaline is mediated prostaglandin E₂. *J. Physiol.*, 443, 431-439 (1991).
- 53) Watanabe, T., Morimoto, A., Sakata, Y., Long, N. C. & Murakami, N.: Prostaglandin E₂ is involved in adrenocorticotrophic hormone release during swimming exercise in rats. *J. Physiol.*, 433, 719-725 (1991).
- 54) Morimoto, A., Watanabe, T., Morimoto, K., Nakamori, T. & Murakami, N.: Possible involvement of prostaglandins in psychological stress-induced responses in rats. *J. Physiol.*, 443, 421-429 (1991).
- 55) Kato, K.: Effect of prostaglandins and human chorionic gonadotropin on steroidogenesis by proestrous rat ovary in vitro. *Prostaglandins Leukot. Med.*, 8, 579-592 (1982).

