

晩期妊娠中毒症の Renin-Angiotensin 系の 動態に関する研究

金沢大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 西田悦郎教授)

福井県立病院産婦人科 (院長: 大月 五博士)

飯田 和質 本江 卓 石多 茂

Study of the Movement of Renin-Angiotensin System of Late Pregnancy Toxemias

Kazutada IIDA, Takashi MOTOE and Shigeru ISHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Kanazawa School of Medicine, Kanazawa

(Director: Prof. Etsuro Nishida)

Department of Obstetrics and Gynecology, Fukui Prefectural Hospital, Fukui

(Director: Atsumu Ootsuki)

概要 晩期妊娠中毒症における renin-angiotensin 系の動態を知る目的で各種の刺激負荷試験を行い plasma renin activity (PRA と略) および angiotensin I (Ag. I と略) を測定した。また尿量の変化, 尿中 Na/K の測定, 尿中 aldosterone, catecholamine の測定も行って以下の結果をえた。

1) 妊娠時は非妊時に比べて PRA および Ag. I は有意の高値を示した。また妊娠前半期より後半期にかけて漸増がみられ, 晩期妊娠中毒症では正常妊娠の範囲内にあるが低値傾向を示した。産褥期には PRA および Ag. I も低下し非妊妊娠時の対照と有意差を認めなかった。

2) 晩期妊娠中毒症群の PRA の日内変動は早朝高値で以後低下し, 午後4時頃に再上昇の傾向がみられ, Ag. I も同傾向であったが午後4時に更に下降するものが優位であった。

3) renin 分泌刺激試験では食塩制限による負荷試験では中毒症5例中4例に反応がみられ1例は無反応であった。また, 利尿剤内服負荷試験でも反応がみられたが弱かった。

4) furosemide 静注負荷試験による PRA および Ag. I の経時的変動については, 対照の正常群および中毒群の成績から, 正常型, 遅延型, 低および無反応型に分類した。正常型は furosemide 静注負荷後30分で PRA および Ag. I は急上昇し, 60分後1度下降して90分後に上昇して第2の peak を作る型と, 60分以後漸次下降を示す型があり, 遅延型は負荷後30分, 60分, ときには90分まで反応がみられず, それ以後上昇を示したものである。晩期妊娠中毒症では正常型4例, 遅延型6例, 低および無反応型9例がみられた。

5) 晩期妊娠中毒症の尿中 aldosterone は正常妊娠の範囲内であったが, むしろ低値を示した。

6) 晩期妊娠中毒症の catecholamine では noradrenalin が高血圧と関連する傾向があった。

Synopsis Studies were carried out to explore the relationship between the clinical findings of pregnancy toxemias and renin-angiotensin system in the case of late pregnancy toxemias showing edema, hypertension and proteinuria as main symptoms. Values of plasma renin activity (PRA) and Angiotensin I (Ag. I) in pregnancy were significantly higher than those in non-pregnancy. The values in the group of late pregnancy toxemias were low, which were within the range of values in the group of normal pregnancy. Although many cases with late pregnancy toxemias reacted to various renin-secretory irritations, the group tended to react more weakly than the normal group. Tolerance test by injecting 20 mg of furosemide was carried out to the groups of late pregnancy toxemias and normal pregnancy, and the types of reaction were classified as normal type, delayed type, and weakly and non-reacted type from the changes of PRA and Ag. I with time. As a result, 19 cases of late pregnancy toxemias were classified as normal type, in 4 cases in 6 as delayed type, and in 9 as weakly and non-reacted type. They normally reacted at the puerperium when the toxemias recovered.

緒言

Tigerstedt および Bergmann (1898年) により, rabbit の腎抽出液中に昇圧物質が証明され renin と名付けられ, かつ Page らによる Ag. の発見により renin-angiotensin 系は高血圧および浮腫の成因に重要な役割を果たしている事が認識され, 主として内科領域において研究されている. renin は化学的にはまだ純化同定されていないが, 腎の旁糸球体細胞由来の物質でこれらの細胞から血液中に分泌される. renin は血漿中の angiotensinogen (renin 基質) に作用してこれを分解し, 10個のアミノ酸をもつ peptide である Ag. I となり, Ag. I はさらに変換酵素によつて昇圧活性を有する Ag. II となる. Ag. II は生物学的活性をもち, 交感神経末端よりの noradrenalin の分泌, 副腎皮質よりの aldosterone の分泌をうながす. Ag. II は2つの receptor が知られている. 第1は血管平滑筋細胞で, Ag. の作用が直接的に血管攣縮の形で発現する. 第2の receptor は副腎皮質球状帯細胞にあり, この receptor との結合により aldosterone 分泌刺激作用が発揮される. renin 分泌は血圧の変化と Na. balance の変化に反応している. かかる renin-angiotensin 系が妊娠に対してどのような意義を有しているか, 特に晩期妊娠中毒症における状態を検討するため, renin 活性および Ag. I の測定を行つたので報告する.

研究対象および方法

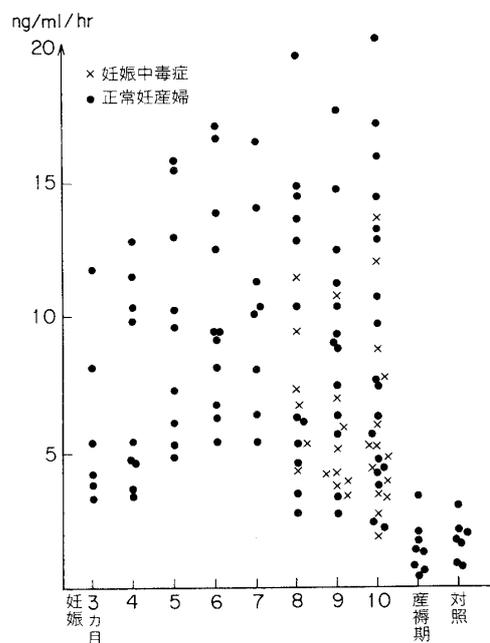
研究対象は当院産婦人科外来患者および入院患者の正常妊娠および異常妊娠例である. 検査方法は原則として午前中に行い背臥位安静30分後に採血(EDTA-2Na 添加氷冷試験管)し, 冷凍遠心器で遠心し, 血漿分離後 -20°C に測定まで保存した. PRA は Dainabott RI 研究所製のレニンリアキットを用いて, 血漿中の angiotensinase と Ag. I から II への変換酵素を阻害した状態で血漿を incubate し血漿中の renin によつて生成された Ag. I を RI 法で定量して, その量をもつて PRA を測定した. 尿中 catecholamine および Ag. I は北里バイオケミカル内分泌部の協力によつた.

研究成績

A. 正常妊娠および晩期妊娠中毒症における PRA および Ag. I

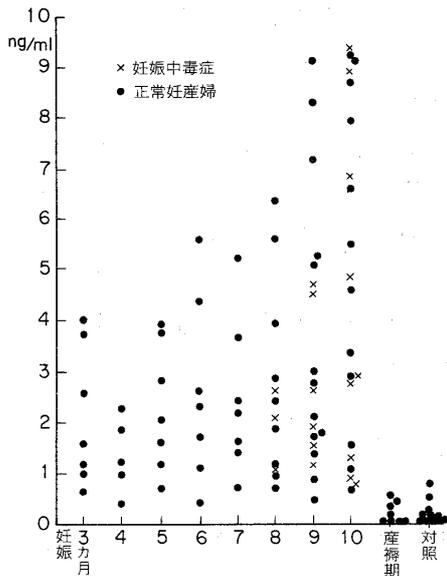
1) 測定時間は日内変動を考慮して午前11時頃に統一した. PRA の妊娠各月および中毒症妊婦の値は図1に示す如くであつた. 対照として20~30歳の健康婦人を測定したが, 正常値は安静時 $0.1\sim 2.0\text{ng/ml}$, 立位時は $0.3\sim 4.0\text{ng/ml}$ であつた. 妊娠時は有意の上昇がみられ妊娠各月の安静時の平均値 (ng/ml) は, 妊娠3カ月 $5.9 (3.3\sim 11.8)$, 妊娠4カ月 $7.3 (3.3\sim 12.8)$, 妊娠5カ月 $9.6 (4.8\sim 15.7)$, 妊娠6カ月 $10.4 (5.2\sim 10.1)$,

図1 PRA の妊娠月別推移



妊娠7カ月 $10.2 (5.3\sim 16.5)$, 妊娠8カ月 $9.4 (2.7\sim 19.6)$, 妊娠9カ月 $9.0 (2.6\sim 17.5)$, 妊娠10カ月 $9.4 (2.1\sim 20.3)$ であつた. 即ち, 妊娠前半期より高値であるが後半期にわずかに上昇傾向がみられた. 産褥期は分娩後1週間目において正常妊産婦も中毒症患者も低下して平均 $1.5 (0.4\sim 3.3)$ となり対照群と有意差を認めなかつた. 晩期妊娠中毒症患者の PRA は妊娠8カ月で平均 $7.8 (4.2\sim 11.5)$, 妊娠9カ月 $5.2 (3.3\sim 10.7)$, 妊娠10カ月 $5.4 (1.8\sim 13.7)$ であつて正常妊娠の範囲内にあるがむしろ低値を示した.

図2 Angiotensin I 値の妊娠月別推移



2) Ag. I の妊娠各月の推移は図2に示す如くであつた。Ag. I の正常値は100pg/ml 以下であるが、妊娠時はその初期より高値となり、特に妊娠後半期が前半期より高い傾向が認められた。妊娠各月の Ag. I の平均値 (ng/ml) は妊娠3カ月2.1 (0.7~4.0), 妊娠4カ月1.36 (0.4~2.3), 妊娠5カ月2.31 (0.7~4.0), 妊娠6カ月2.6 (0.4~5.7), 妊娠7カ月2.5 (0.7~5.2), 妊娠8カ月3.1 (0.7~6.3), 妊娠9カ月3.8 (0.4~9.2), 妊娠10カ月5.1 (0.7~9.3) であり、晩期妊娠中毒症群では妊娠8カ月1.9 (1.0~2.7), 妊娠9カ月2.7 (1.2~4.7), 妊娠10カ月4.3 (0.8~9.4) で平均では正常妊婦群より低値であつたが、浮腫の顕著な例で高値を示した少数例がみられた。

B. 晩期妊娠中毒症における PRA の日内変動
重症晩期妊娠中毒症で入院した患者に利尿剤、減塩食等の治療を加える前に1日安静臥床を守らせた後、午前7時、午前11時、午後4時の3回にわけて採血して PRA を測定した。その結果を図3に示した。早朝は高値で以後低下の傾向がみられ午後4時頃には再び上昇する日内変動が認められた。

C. 晩期妊娠中毒症における Ag. I の日内変動

血漿 renin 活性の日内変動の測定条件と同様

図3 晩期妊娠中毒症患者の PRA 値の日内変動

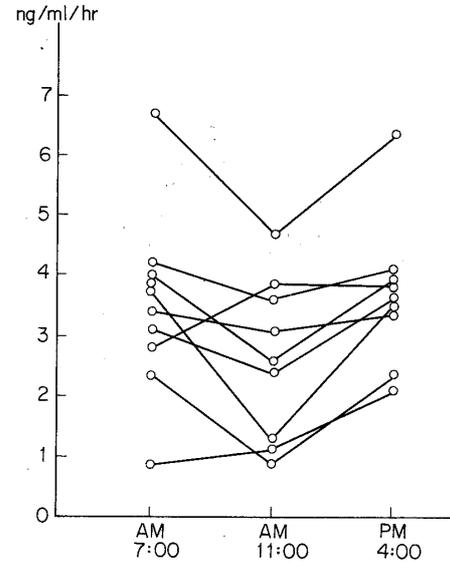
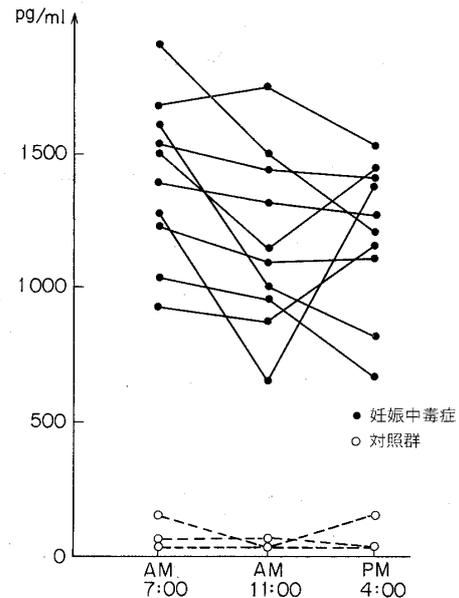


図4 晩期妊娠中毒症患者の Ag. I 値の日内変動



にして Ag. I の日内変動を測定し図4に示した。午前11時および午後4時にかけて低下する傾向が認められたが、午前11時から午後4時にかけては10例中の4例は上昇するものもみられた。早朝高値は全例に認められた。

D. 食塩制限前後における PRA の変動

晩期妊娠中毒症で入院した患者を対象として、入院後午前7時に第1回の採血を安静時に施行し、その後、低 Na 食 (摂取量1回5g 以下) 4

図5 食塩制限前・後における PRA 値

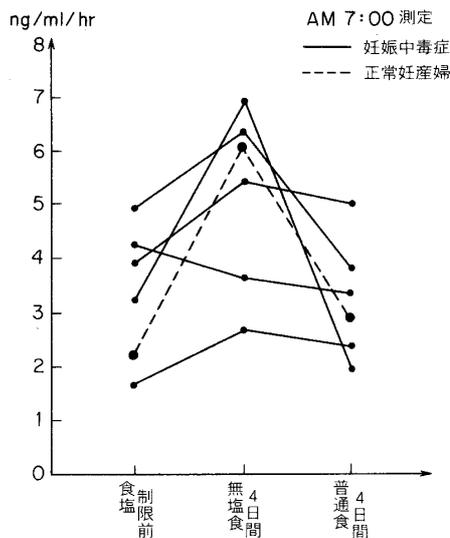
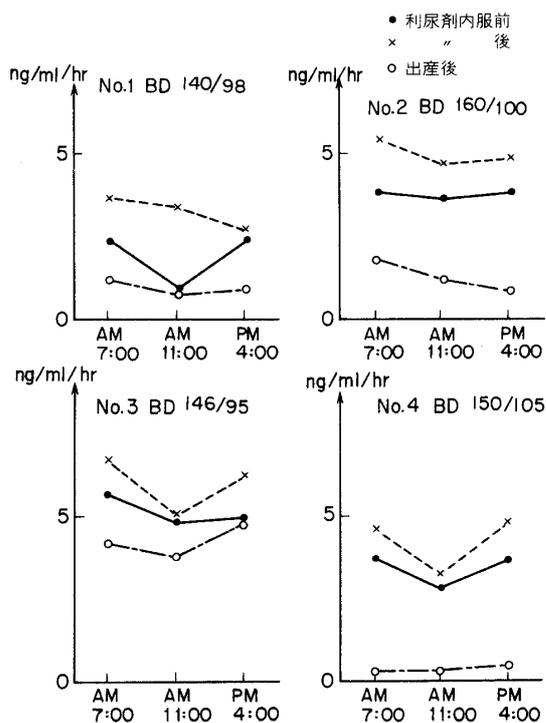


図6 晩期妊娠中毒症患者における利尿剤内服前後及び出産後の PRA の推移



日間の後第2回目の採血をし、その後は4日間普通食として安静を保ち第3回目の採血を行った。晩期妊娠中毒症5例と正常妊婦1例の成績を図5に示した。食塩制限に対して正常妊婦はPRAの上昇は約3倍に反応し、中毒症群もrenin分泌増加刺激に反応することが認められたが、1例は低下しており平均すると正常例より反応性が低い傾

向を認めた。

E. 晩期妊娠中毒症における利尿剤内服前後における PRA の変動

減塩食および利尿剤投薬前に2日間安静を守らせて後、午前7時、午前11時、午後4時の3回採血してPRAを測定した。その後、1日lasix 2錠、asparaK 4錠を7日間で内服させて後に前回同様3回採血してPRAを測定し比較した。なお同一患者の分娩後の測定値も加えて図6に示した。すなわち、利尿剤投与後は午前2回午後1回の各値は、投与前に比較して上昇しておりrenin分泌刺激に反応が認められた。午前7時の値で上昇率を計ると約1.4倍であった。

F. furosemide 負荷試験

1) Ag. I の変動

検査方法はBrunner (1972年)⁷⁾の方法に準じて、午前中に30分以上安静を守らせた後furosemide (lasix) 20mgを静注し、注射前、注射後30分、60分、90分、120分のAg. Iの血中濃度を測定した。その際、尿量、尿中NaおよびK、血圧を測定し経過観察した。晩期妊娠中毒症7名と、対照として正常妊婦1名および非妊娠患者1名についての検査成績は表1に示す如くであった。表Iの(a)は各症例の妊娠月数、既往腎疾患の有無、血圧、蛋白尿、浮腫を記載し、それぞれの症例のfurosemide負荷試験の成績を(b)および(c)に示した。No. 11およびNo. 12は対照であり、No. 8, 9, 10はNo. 1, 2, 4の産褥5日目の成績である。対照のNo. 11およびNo. 12のAg. Iの変動をみると、furosemide静注後30分で上昇し、60分後には低下し再び90分後にやや上昇して下降する2つのpeakがみられた。この反応型を正常型とすると晩期妊娠中毒症例の場合にはfurosemide注射後30分では低下するものが多く、注射後60分でも低下するものが半数にみられた。すなわち、負荷30分後に負反応を起こし負荷前値より低下し、後に上昇する型で、負反応型又は遅延反応型を呈しているものが多い。その他、正常型と同型をとるが反応度の低い低反応正常型、最後まで反応が認められない低反応型等がみられ

表1 Furosemide 負荷による Angiotensin I の変動

(a) No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
患者氏名	K.I.	M.N.	S.W.	T.I.	N.O.	T.T.	S.M.	K.I.	M.N.	T.I.	R.T.	M.Y.
妊娠月数	10	10	10	10	8	8	10	産褥5日	産褥5日	産褥5日	10	非妊娠
既往腎疾	なし	なし	なし	なし	なし	あり	なし				なし	なし
血圧	150/110	140/100	120/90	160/110	120/70	160/88	146/100	125/90	120/80	130/90	110/80	120/80
蛋白尿	+	±	+	±	+	±	±	±	-	-	-	-
浮腫	#	#	#	+	+	#	#	-	+	-	-	-

(b) No.	1. K.I.			2. M.N.			3. S.W.			4. T.I.			5. N.O.			6. T.T.		
検査項目	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K
安静時	1230	1.0	1.5	10800	1.0	4.5	1450	3.0	4.4	850	1.0	2.0	1280	2.3	3.6	100	1.0	36.0
負荷 30'	900	7.0	9.0	9800	6.5	13.0	1400	13.0	11.4	750	9.0	5.0	2150	16.6	6.0	200	11.6	13.7
" 60'	820	6.0	10.5	8400	4.0	12.0	1250	8.6	8.7	850	15.0	7.0	1600	10.0	6.5	150	15.0	13.9
" 90'	1200	9.0	10.7	2000	2.0	9.5	1000	1.6	6.7	1150	11.0	7.0	1580	6.6	5.4	450	6.6	11.8
" 120'	500	7.0	7.0	8000	2.5	7.0	550	1.0	5.5	1000	11.0	5.5	2150	3.3	4.1	150	8.3	9.7
Ag.Iの変動型																		

(c) No.	7. S.M.			8. K.I.			9. M.N.			10. T.I.			11. R.T.			12. M.Y.		
検査項目	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K	Ag.I	尿量	Na/K
安静時	1240	3.3	1.5	25	0.5	1.0	2250	4.0	0.5	150	0.5	1.0	2000	1.0	4.8	50	1.5	3.0
負荷 30'	1750	10.0	9.7	100	11.0	8.0	1000	14.0	10.0	400	12.0	8.0	11900	11.0	6.0	200	10.0	8.0
" 60'	1200	6.8	11.3	125	10.0	10.0	1900	7.0	12.0	400	7.0	8.5	1350	10.0	7.0	100	9.0	5.5
" 90'	1350	5.0	9.1	150	7.0	5.0	1200	4.0	10.0	600	4.0	1.5	2750	4.0	5.0	300	3.0	3.0
" 120'	1150	3.3	7.0	100	7.0	4.0	1600	4.0	7.0	550	2.0	1.5	2500	2.5	4.0	50	2.0	3.0
Ag.Iの変動型																		

図7 Furosemide 静注負荷による PRA および Angiotensin I の変動型

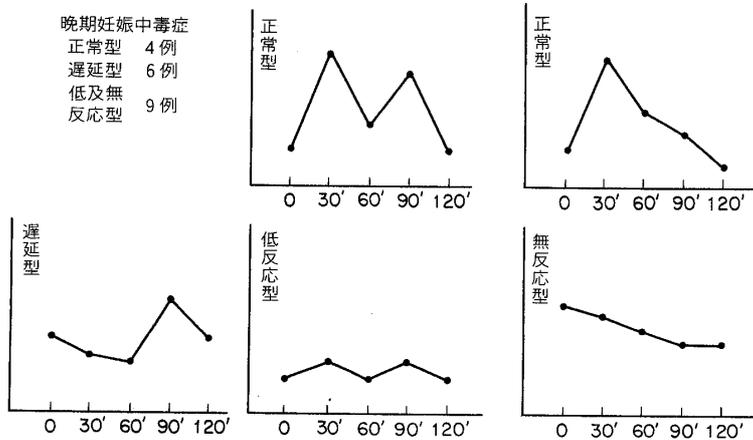


表2 furosemide 負荷による PRA の変動

(a)	No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
	患者氏名	S.K	S.T.	K.K.	M.K.	S.T.	S.S.	S.I.	K.T.	E.H.	T.M.	H.K.	M.A.	S.O.	I.H.
	妊娠月数	10	9	10	8	9	10	10	8	9	10	10	10	10	10
	既往腎疾	なし	あり	あり	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり	あり	なし	なし
	血圧	140/90	160/100	140/102	160/100	170/90	140/80	120/80	180/104	180/100	160/100	140/90	190/130	110/70	120/80
	蛋白尿	+	±	+	#	+	-	+	#	#	#	#	+	-	-
	浮腫	#	#	+	+	+	#	#	+	#	#	#	+	-	-

(b)	No.	1. S.K.			2. S.T.			3. K.K.			4. M.K.			5. S.T.			6. S.S.			7. S.I.		
検査項目	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	
安静時	20.5	1.3		1.8		7.5	11.4	4.3		4.8	1.6	1.0	16.2	1.6	4.7	2.3	2.3		4.2	3.3	3.3	
負荷 30'	19.8	10.6	10.4	1.5	15.0	17.4	8.3	7.0		4.9	5.0	4.8	10.8	5.6	11.5	2.5	9.3		4.7	5.6	6.4	
" 60'	3.8	5.0	10.0	1.3	16.6	20.6	19.8	10.0		4.6	6.0	5.8	14.6	5.0	9.1	2.5	8.6		5.1	6.6	8.0	
" 90'	6.8	5.6	9.4	1.6	10.0	20.1	6.2	6.6		5.4	4.6	4.3	14.0	2.0	6.3	3.3	6.6		15.8	4.0	9.2	
" 120'	7.6	3.3	6.1	1.4	6.3	20.5	6.3	3.3		4.6	2.6	2.5	12.3	0.6	4.2	2.7	4.3		3.5	1.0	9.7	
PRA の変動型																						

(c)	No.	8. K.T.			9. E.H.			10. T.M.			11. H.K.			12. M.A.			13. S.O.			14. I.H.		
検査項目	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	PRA	尿量	Na/K	
安静時	6.0	3.3	1.0	0.3	1.0		3.2	1.6	1.3	12.4	2.0		5.6		2.1	6.6	0.6	2.5	7.9	4.3	6.2	
負荷 30'	7.2	6.6	5.9	0.4	10.0		4.3	6.6	7.7	26.2	8.3		16.0	17.6	9.9	9.7	15.7	7.2	11.8	14.2	9.3	
" 60'	5.0	2.3	2.5	0.5	6.6		4.6	5.0	12.0	10.5	6.6		9.6	5.0	7.5	8.2	11.0	7.0	10.8	6.3	6.8	
" 90'	4.7	3.8	4.7	0.4	1.6		4.5	3.3	8.9	13.0	5.0		15.0	2.3	5.9	7.4	3.3	5.3	8.8	3.0	5.8	
" 120'	9.2	3.0	3.0	0.3	1.3		4.4	3.3		7.5	3.3		15.6	1.6	4.2	4.3	1.3	3.7	8.9	1.6	5.0	
PRA の変動型																						

た。中毒症患者の産褥期の Ag. I の反応型は正常型と同傾向を示していた。産褥期の Ag. I は出産前の Ag. I より低かつた。中毒症患者は尿量 (ml/min) は対照群に比較して低値傾向があり、利尿能力に障害のあることが推定された。尿中 Na/K 値は furosemide 静注後は中毒症群も上昇が認められた。

2) PRA の変動

furosemide 20mg 静注しての検査方法は Ag. I の場合と同様に行つた。晩期妊娠中毒症患者12名と対照の正常妊婦2名 (No. 13, No. 14) の臨床症状を表2の (a) に示し、furosemide 負荷試験の成績を (b) および (c) に示した。対照群の PRA の変動型は furosemide 静注後30分で上昇し、以後漸減する山型を呈した。中毒症群では、furosemide 静注後の変動型で注射後30分および90分までみると、正常型と同じ山型を呈するもの3例、および低反応が7例みられた。尿量および尿

中 Na/K は furosemide 負荷後は中毒症群も上昇が認められた。furosemide 静注負荷による晩期妊娠中毒症群の PRA および Ag. I の変動型を図7に示したが、19例の中毒症群の成績は、正常型4例、遅延型6例および低いし無反応型9例であつた。

G. 晩期妊娠中毒症患者の尿中 aldosterone 値
晩期妊娠中毒症患者の24時間尿中の aldosterone を測定してその成績を図8に示した。妊娠9および10カ月の中毒症患者の aldosterone 値は正常妊婦の範囲内にあり、むしろ低値を示す傾向が認められた。産褥期に入ると aldosterone は低下を示した。

H. 晩期妊娠中毒症の尿中 catecholamine

晩期妊娠中毒症の入院患者6名を対照として正常妊婦1名について測定し、その成績を表3に示した。測定方法は24時間安静臥床を守らせて24時間尿を採取して測定した。尿中 adolenalin の正

図8 妊婦尿中 aldosterone 排泄量

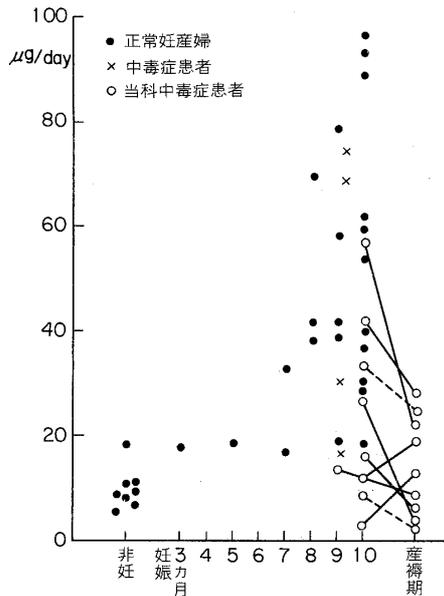


表3 晩期妊娠中毒症と尿中 Catecholamine

No.	患者氏名	妊娠月数	既往腎疾患	血圧	蛋白尿	浮腫	アドレナリン	ノルアドレナリン	産褥期アドレナリン	産褥期ノルアドレナリン
1	M.T.	10	なし	130/90	(-)	(+)	5.5	21.9	5.7	19.2
2	S.H.	10	なし	150/100	(-)	(-)	2.7	54.3	2.9	7.5
3	T.N.	9	あり	160/100	(+)	(+)	0.8	33.9	0.8	77.3
4	S.T.	10	なし	160/100	(-)	(+)	46.2	59.9	25.5	47.7
5	F.N.	9	なし	140/90	(+)	(-)	11.9	34.2	8.8	13.7
6	S.S.	10	なし	170/110	(+)	(±)	5.0	87.4	3.1	51.8
7	S.H.	10	なし	180/70	(-)	(-)	2.8	18.9	2.5	15.7

常値は 0~10 μ g/24hr であるが、6例中2例に上昇が認められたが血圧との相関関係は認められなかった。尿中 noradrenalin の正常値は10~50 μ g/24hr で4例に上昇が認められ、高血圧の症状の強い患者に尿中 noradrenalin は高い傾向があつた。産褥期にはその症状の衰退とともに noradrenalin も低下していたが、産褥期においても高血圧の持続していた例では高値を示していた。

考察および結語

妊婦における PRA の測定は Brown (1963年), Skinner (1972年) および Tapia (1972年)¹⁶⁾ の報告があり、我国では八木ら (1976年)⁴⁾ の報告がみられるが、いずれも妊娠初期より PRA の上昇

を認めている。PRA および Ag. は日内変動が認められ、また立位、低 Na 食、利尿剤等により容易に変動する事が認められ、また妊娠時の値はわれわれの成績でも明らかに非妊婦よりも3~4倍の高値であつた。妊娠時に PRA の高値の理由は、妊娠中の血中 Na が胎児、胎盤へ移行するという説、renin 様物質が動物の胎盤や子宮に存在するという説 Stakeman (1960年)¹⁴⁾, Gross (1964年)⁹⁾, Brown et al. (1964年)⁵⁾ の羊水中に多量に存在するという説、妊娠中の progesterone の増量が尿細管で aldosterone に拮抗して作用するという説、妊娠中の腎の輸入動脈の環流圧が低下して renin を分泌する説等があるが充分解明されていない。晩期妊娠中毒症では高血圧および浮腫があり renin 活性が高値であるかの如き印象を与えるが、非妊時よりは有意に上昇しているが平均値は正常妊婦の値より低値であつた。Von Kokat (1970年), Brown et al. (1966年)⁶⁾, Talledo et al. (1968年)¹⁵⁾, Helmer et al. (1967年)¹⁰⁾ の報告をみても妊娠中毒症では正常群に比して PRA は低値の傾向があるとしている。この機序に関しても充分明らかでないが、中毒症の胎盤には凝固壊死、石灰化、類線維素沈着等の変化があり、そのため胎盤からの renin 産生が抑えられるのではないかと考えられている。また中毒症による水分貯留も関連するのではないかと考えられている。内科領域では renin 活性は腎血管性高血圧症、悪性高血圧症で著明に増強し、原発性 aldosterone 症では抑制されている事が知られ、本態性高血圧症では Carey et al. (1972年)⁸⁾ の報告の如く renin 活性は一部は高値を示し一部は低値を示すことが知られている。また Laragh (1973年)¹²⁾ は高血圧の成因を体液量増加因子と血管収縮因子の2つを考え、前者は aldosterone が、後者は Ag. II が関与しているのではないかと説明している。これら高血圧症の鑑別診断に内科方面では PRA の測定が重要な検査項目となつている。Ag. I は PRA と正の相関を示す事が考えられるが、われわれの成績もほぼ renin 活性の値と相関していたが、Ag. I は変動が大きい傾向があつた。晩期妊娠中

毒症の場合の Ag. I は PRA と同じく低値傾向があり、浮腫の著明な患者は比較的高値を示していた。電解質代謝にも異常を認める晩期妊娠中毒症に対して、Na 制限、利尿剤投与等の renin 分泌刺激負荷を行った。Na 制限では中毒症患者も 5 例のうち 4 例に PRA の上昇が認められ、血中 Na の低下により renin 分泌を促したと考えられたが、1 例は無反応であった。また利尿剤内服投与の場合においても renin 分泌は認められたが、正常例に比較して反応が弱い傾向があつた。furosemide 静注負荷による晩期妊娠中毒症の PRA, Ag. I 尿量, 尿中 Na/K の変動によつて従来の中毒症の臨床分類との関係や病状の予後等に関連する因子が解明できるか否か興味をもつて実験を行った。furosemide 静注負荷による正常妊婦の反応は、負荷後 30 分で PRA および Ag. I は上昇している。Brown らも正常妊婦は renin-Ag. 系が active に働いていると述べているが、妊娠時は水分代謝は不安定な状態にあると推定され、furosemide 負荷後の上昇も 1 度下降して再び上昇する第 2 の peak がみられる型を呈したが、Ag. I は第 2 の peak は著明でなかつた。生体が利尿剤静注による急激な脱水と Na 損失を補うため活動している rebound 現象と考えられる。内科方面でも本態性高血圧症の 20~30% に furosemide 負荷に反応しない低 renin 高血圧が問題となっている²⁾³⁾。われわれの晩期妊娠中毒症に対する furosemide 静注負荷の経時的変動でも各種の変動型がみられた。これを正常反応型、遅延反応型、低または無反応型と区別したが、中毒症群では遅延反応型と低反応型をとるものが一番多くみられたが、症例数が少ないので従来の中毒症分類との関連等を追求する事は今回の成績ではできなかつた。次いで、妊娠中の aldosterone に関しては既に多くの報告がみられ、妊娠時は一般に二次的な aldosteronism の状態になつているといわれ、aldosterone は妊娠 15 週より上昇している。Stark (1967 年)¹³⁾ は妊娠中毒症の症状の強い程正常群に比べて aldosterone の尿中排泄量は少なく、血漿中の aldosterone は中毒症群で高かつたとしてい

る。われわれの尿中 aldosterone 測定値は正常妊婦の範囲内にあり、中毒症の症状の進んだ患者ほど低値傾向を示した。産褥期に入ると尿中 aldosterone は一様に低下を示した。妊娠中毒症と尿中 catecholamine との関係については Lennon (1958 年)¹¹⁾ は妊娠中毒症の昇圧因子は noradrenalin でそれが全般的な vasoconstriction の状態をきたすのであろうと述べている。原 (1959 年)¹⁾ は妊娠後期に noradrenalin および adrenalin が増加の傾向があり、妊娠中毒症はやや高値であるとし、産褥期にすみやかに正常値に復すると報告している。われわれの成績では中毒症群の高血圧と noradrenalin が関連することが推定された。晩期妊娠中毒症における水分貯留高血圧等の症状は、renin-angiotensin 系の亢進が関連すると思われるが、八木ら (1976 年)⁴⁾ は臍帯血は母体血に比して PRA は高値であり、fetal membrane の chorion 部より renin が産生されているとしている。また、Helmer et al. (1952 年)¹⁰⁾ は estrogen が肝における angiotensinogen 産生を増加させ、PRA を上昇させるとし、妊娠時における性 steroid の増量との関係を指摘している。晩期妊娠中毒症における性 steroid および胎盤機能の関係が renin-angiotensin 系に関連してくるものと考えられ、renin-angiotensin 系の反応からみた晩期妊娠中毒症の意義を更に検討していきたいと考える。

文 献

1. 原 達弥：晩期妊娠中毒症におけるアドレナリン、ノルアドレナリンに関する研究。産婦の世界, 11: 1583, 1959.
2. 国府達郎, 日和田邦夫：レニン・アンギオテンシン-アルドステロンと高血圧。診断と治療, 62: 1734, 1974.
3. 国府達郎：レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系異常の診断。臨床科学, 12: 179, 1976.
4. 八木剛志, 伊藤昌春, 中山道男, 前山昌男：妊娠時の Renin-Angiotensin-Aldosterone 系の動態に関する研究。日産婦誌, 28: 15, 1976.
5. Brown, J.J., Dabies, D.C., Dock, P.B., Lever, A.F. and Robertson, J.I.S.: The presence of renin in human amniotic fluid. Lancet, 2: 64, 1964.

6. *Brown, J.J., Dabies, D.C., Dock, P.B., Lever, A.F. and Trust, P.:* Plasma renin concentration in the hypertensive disease of pregnancy. *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.*, 73: 410, 1966.
7. *Brunner, H.R., Laragh, J.H. and Baer, L.:* Essential hypertension; renin and aldosterone, heart attack and stroke. *New Eng. J. Med.*, 286: 441, 1972.
8. *Carey, R.M., Douglas, J.G., Schweikert, J.R. and Little, G.W.:* The syndrom of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. *Arch. Int. Med.*, 130: 849, 1972.
9. *Gross, F.:* Renin like substance in the placenta and uterus of the rabbit. *Lancet*, 1: 914, 1964.
10. *Helmer, O.M. and Jucson, W.E.:* Influence of high renin substrate levels on renin-angiotensin system in pregnancy. *Am. J. Obst. Gynec.*, 99: 9, 1967.
11. *Lennon, G.G.:* Setiology of preeclampsia: the possible role of noradrenaline. *J. Obst. Gynec. Brit. Comm.*, 65: 371, 1958.
12. *Laragh, J.H.:* Vasoconstriction volume analyses for understanding and treating hypertension: the use of renin and aldosterone profiles. *Am. J. Med.*, 55: 261, 1973.
13. *Stark, H.G.:* Die Konzentration der Aldostens in Urin und Plasma in der normalen und pathologischen Gravidität, *Gynäk*, 204: 259, 1967.
14. *Stakeman, G.:* A renin like pressor substance found in the placenta of the cat. *Acta Path. Microbiol.*, 50: 350, 1960.
15. *Talledo, O.E., Chesley, L.C. and Zuspan, F.P.:* Renin-angiotensin system in normal and toxemic pregnancies. *Am. J. Obst. Gynec.*, 101: 254, 1968.
16. *Tapia, H.R., Johnson, C.E. and Strong, C.G.:* Renin-angiotensin system in normal and in hypertensive disease of pregnancy. *Lancet*, 2: 847, 1972.

(No. 4173 昭 52・4・13受付)