

妊娠初期尿中カルシウム/クレアチニン比と妊娠中毒症

The first trimester urinary Ca to creatinine ratio and the development of preeclampsia : a preliminary report

自治医科大学産婦人科学教室

水上尚典, 泉 章夫, 桑田知之, 玉田太朗, 佐藤郁夫

Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical School

Hisanori Minakami, Akio Izumi, Tomoyuki Kuwata, Taro Tamada, Ikuo Sato

妊娠中毒症婦人は尿中カルシウム (Ca) 排泄量が少ないことが報告されている^{1)・2)}。しかし妊娠中毒症を発症する婦人が妊娠初期に低Ca尿を排泄しているか否かについては不明である。この点について prospective に検討した。

[方 法]

1991年7月～1993年6月の2年間に当院外来を妊娠確認のため初診した婦人を対象とした。それら婦人中、妊娠15週までに随時尿中Caならびにクレアチニン (Cr) 濃度が測定でき、かつ当院で定期検診を受け分娩した680名について年齢、分娩週数、出生体重、産褥1日の血中尿酸値、血圧 (初診時, 20週時, 30週時, 37週時, 分娩時), ならびに蛋白尿出現の有無について検討した。経過中少なくとも1度、収縮期血圧 ≥ 140 mmHg もしくは拡張期血圧 ≥ 90 mmHg を示した場合、高血圧を合併したとした。経過中、少なくとも1度、蛋白尿半定量テープで1+以上を示した場合、蛋白尿を合併したとした。したがってこれらを合併した婦人が日本産婦人科学会の定義する妊娠中毒症を合併したことを意味しない。

[結 果]

680名中、74名 (10.9%が高血圧 (hypertension) のみを、63名 (9.3%) が蛋白尿 (proteinuria) のみを、21名 (3.1%) が高血圧+蛋白尿 (hypertension with proteinuria) を合併した (Table 1)。いずれも合併しなかった522名を normal pregnancy 群として、hypertensionやproteinuriaを合併した abnormal pregnancy 群 158名と比較した (Table 1)。これら両群間に、年齢ならびに妊娠持続日数には差は認められなかった。Abnormal pregnancy 群の妊娠初期 (7.5 ± 2.6 週) 随時尿中 Ca/Cr, 0.120 ± 0.131 (mean \pm SD) は normal pregnancy 群のそれ, $0.156 \pm$

Table 1 Clinical profiles and the first trimester urinary Ca/creatinine

| | age (y.o.) | nullipara (%) | duration of gestation (wks) | birth weight (g) | plasma urate (mg/dl) | U-Ca/Cr (gest.wks) |
|--------------------------------------|----------------|---------------|-----------------------------|-------------------|----------------------|--------------------------------------|
| Normal pregnancy (n=522) | 29.4 \pm 4.4 | c) 177 (33.9) | 38.7 \pm 1.8 | d) 3117 \pm 433 | d) 5.2 \pm 1.1 | c) 0.156 \pm 0.103 (7.7 \pm 2.9) |
| Abnormal pregnancy (n=158) | 29.3 \pm 3.8 | c) 80 (50.6) | 38.2 \pm 2.4 | d) 2942 \pm 549 | d) 5.7 \pm 1.3 | c) 0.120 \pm 0.131 (7.5 \pm 2.6) |
| hypertension (n=74) | 29.4 \pm 4.3 | 36 | 38.0 \pm 2.6 | 2921 \pm 547 | 5.9 \pm 1.5 | 0.128 \pm 0.098 (7.3 \pm 2.3) |
| proteinuria (n=63) | 29.0 \pm 3.5 | 35 | 38.7 \pm 1.1 | 3004 \pm 392 | 5.5 \pm 1.2 | 0.113 \pm 0.174 (7.6 \pm 2.8) |
| hypertension with proteinuria (n=21) | 29.8 \pm 3.0 | 8 | 37.5 \pm 3.8 | 2803 \pm 854 | 6.0 \pm 0.9 | 0.114 \pm 0.062 (7.6 \pm 3.1) |

a), levels determined postpartum day 1
 b), gestational weeks when spot urine was sampled
 c)-c), statistically different, P<0.01
 d)-d), statistically different, P<0.001

0.103 に比して有意 ($p < 0.01$) に低値であった。また初産婦の頻度は abnormal pregnancy 群で50.6%と、normal pregnancy 群の33.9%に比して有意に高率であった。出生体重はnormal pregnancy 群は abnormal pregnancy 群に比して大きく (3117 ± 433 vs 2942 ± 549 g, $p < 0.001$)、一方、尿酸値は低かった

(5.2 ± 1.1 vs 5.7 ± 1.3 mg/dl, $p < 0.001$)。

妊娠初期尿中 Ca/Cr 比の高低により680名を3群に分類した (Table 2)。Ca/Cr が0.06未満であった112名 (低 Ca/Cr 群)、0.06~0.24であった463名 (中 Ca/Cr 群) ならびに0.24以上であった105名 (高 Ca/Cr 群) である (Table 2)。これら3群について比較した。母体年齢は Ca/Cr が増加するにつれ上昇する傾向があった。妊娠持続週数ならびに出生体重は3群に

Table 2 The first trimester urinary Ca/creatinine and clinical profiles

| Ca/Cr ratio | age (y.o.) | duration of gestation (wks) | birth weight(g) | plasma urate (mg/dl) | Incidence of abnormal pregnancy |
|-------------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------------|--------------------------------|---------------------------------|
| ~0.06 (n=112) | 28.5 \pm 4.2 ^{a),b)} | 38.3 \pm 2.7 | 3036 \pm 546 | 5.7 \pm 1.5 ^{a),b)} | 49/112 (43.8%) ^{c)} |
| 0.06~0.24 (n=463) | 29.4 \pm 4.3 ^{a)} | 38.6 \pm 1.8 | 3077 \pm 458 | 5.3 \pm 1.1 ^{b)} | 99/463 (21.4%) ^{b),c)} |
| 0.24~ (n=105) | 30.1 \pm 4.0 ^{b)} | 38.7 \pm 1.6 | 3112 \pm 427 | 5.2 \pm 1.1 ^{a)} | 10/105 (9.6%) ^{b)} |

a)-a), $P < 0.05$
b)-b), $P < 0.01$
c)-c), $P < 0.001$

差は認められなかった。血中尿酸値は Ca/Cr 比上昇に伴い低下する傾向がみられた。abnormal pregnancy 出現頻度は低 Ca/Cr 群で 49/112 (43.8%)、中 Ca/Cr 群で 99/463 (21.4%)、高 Ca/Cr 群で 10/105 (9.6%) であった。妊娠初期尿中 Ca/Cr 比が高い婦人では妊娠中、高血圧や蛋白尿を合併しにくいことが示されている。

妊娠初期尿中 Ca/Cr 比と産褥1日目に測定された血中尿酸値の関係について検討した (図1)。図1横軸に妊娠初期尿中 Ca/Cr 比、縦軸に血中尿酸値が示されている。両者間には有意の負の相関関係が認められた。即ち、妊娠初期尿中 Ca/Cr 比が低いと妊娠末期血中尿酸値は高く、Ca/Cr 比が高いと妊娠末期尿酸値は低いものである。

[考 察]

今回の報告は現在進行中の研究の途中経過報告である。したがって完全なものではないが示唆に富むものである。即ち妊娠初期(平均7週)随時尿中 Ca/Cr 比がその後、出現するかもしれない高血圧や蛋白尿の危険を予測する可能性についてである。妊娠経過中、高血圧や蛋白尿

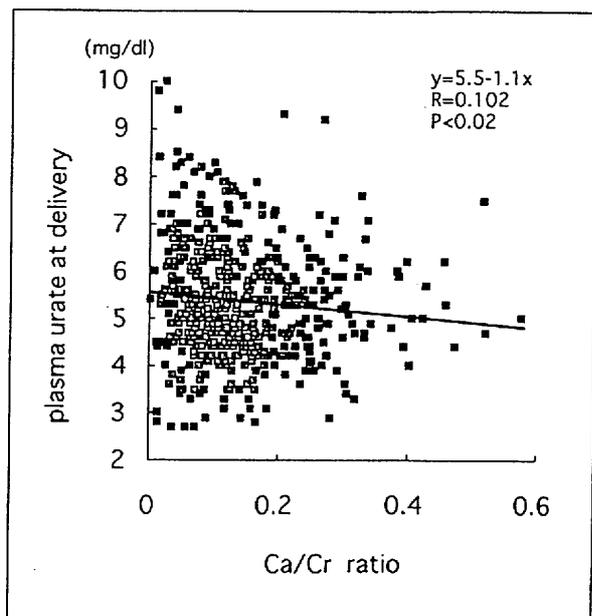


図1 妊娠初期随時尿中 Ca/Cr 比と産褥1日の血中尿酸値の関係

を合併した群は、それらを合併しなかった婦人群に比し妊娠初期に低 Ca/Cr 尿を排泄していた。また初期尿中 Ca/Cr 比の高低により分類された3群間で高血圧もしくは蛋白尿出現頻度に明らかな違い、即ち Ca/Cr 比が低い程、高血圧や蛋白尿を合併しやすい、が認められた。高血圧や蛋白尿合併例には、本態性高血圧症や腎疾患も含まれている可能性があるが、妊娠中毒症症例は全例含まれているはずである。今回の結果は妊娠初期尿中 Ca/Cr 比が低い妊婦は高い妊婦に比し妊娠中毒症を発症しやすいことを強く示唆している。今後 abnormal pregnancy 群とされた症例のカルテを詳細に検討し本態性高血圧や、腎疾患合併例を慎重に除外する必要がある。また、さらに多数例を研究対象に加えることも必要であろう。もし、今回の結果がより詳細な、かつ多数例の検討で確認されれば、妊娠中毒症の pathophysiology 研究ならびに実地臨床に大きく寄与するものと思われる。何故なら妊娠初期に妊娠中毒症発症ハイリスク群を絞り込むことができるからである。

血中尿酸値は妊娠中毒症時上昇する³⁾ことが知られており血中尿酸値と妊娠予後は関連がある⁴⁾。今回の結果、妊娠初期尿中 Ca/Cr 比と妊娠末期血中尿酸値とは負の相関がある、は興味ある結果である。即ち妊娠初期尿中 Ca/Cr が低い程、末期血中尿酸値は高くなることを意味し、妊娠中毒症合併率上昇を意味するからである。即ち前述した結果とよく一致している。しかし Ca/Cr 比測定時点で既に Ca/Cr 比は尿酸値と負の相関を有していた可能性も否定できない。

妊娠中毒症は、その発症をどの時点にするかは定義上だけの問題であり、妊娠成立とともに始まっているはずである。Ca 製剤補充により

妊娠中の高血圧や蛋白尿出現頻度の減少も報告されており⁵⁾、中毒症の成因の1つに Ca 代謝異常が含まれている可能性がある。現在も本研究は進行中であり、後日、最終報告をしたい。本論文は第15回日本中毒症学会で発表したものである。

文 献

- 1) Taufield PA, Ales KL, Resnick LM, Druzin ML, Gertner JM, Laragh JH: Hypocalciuria in pre-eclampsia. *N Engl J Med* 1987; 316: 715-8.
- 2) 鈴木佳克, 林好寛, 村上勇, 山口賢二, 八神喜昭: 高血圧を主徴とする妊娠中毒症における尿中カルシウム排泄とその発症予知. *日産婦誌* 1992; 44: 1421-6.
- 3) Hill LM: Metabolism of uric acid in normal and toxemic pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 743-51.
- 4) Redman CWG, Beilin LJ, Bonnar J, Wilkinson RH: Plasma-urate measurements in predicting fetal death in hypertensive pregnancy. *Lancet* 1976; i: 1370-3.
- 5) Belizan JM, Villar J, Gonzalez L, Campodonico L, Bergel E: Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-405.