

【パネルディスカッション】

妊娠中毒症と塩分一産婦人科の立場から一

Physiological and pathological alterations
in sodium metabolism during gestation

奈良県立医科大学産科婦人科学教室

山崎峰夫

Nara Medical University
Dept. Obstet. & Gynecol.

Mineo Yamasaki

はじめに

妊娠が成立すると母体の循環血液量や細胞間質液は増加する。これらの細胞外液量の増加分に相当するNaとして妊娠期間中に体内に蓄積される量は約500~900mEqである。また、妊婦の血清Na濃度は非妊時に比べ約5mEq/l低く、非妊時とは異なったNa代謝・浸透圧調節機構が成立している。このような妊娠時に特異的なNa代謝動態を理解することは、その生理的・病理的な循環動態の変動を解析する上で重要である。

妊娠中毒症妊婦の循環血液量

妊娠中毒症における高血圧の成因は循環血漿量の増大 (volume overload) ではなく、末梢血管抵抗の増大である。正常血圧妊婦と妊娠高血圧症妊婦につき、浮腫や蛋白尿の有無による体内の水分量を比較したGallaryらの成績¹⁾によれば、正常血圧で浮腫を呈する妊婦では、細胞外液量全体の過剰蓄積と循環血漿量はわずかに増加しているのに対し、妊娠高血圧症妊婦では浮腫の有無に関わらず循環血漿量は正常妊婦より少なく、蛋白尿を伴うものはさらにその傾向が強い。また、高血圧に浮腫を伴う症例では細胞外液量全体は正常妊婦よりも多く、Na貯留が存在することが示されている (図1)。つまり、正常妊婦と妊娠中毒症妊婦とではNaの血管内外での分布が異なっている。

妊娠中毒症におけるNa調節機構

Na利尿作用を有するプロゲステロンが妊娠の成立以降に著増するため、これに拮抗してNaを保持するために正常妊娠ではレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の活性化がおこる。一方、妊娠中毒症を発症するとPRAは有意に減少する²⁾。Na排泄に関わる因子である心房性Na

利尿ペプチドは、正常妊娠では循環血漿量の増大を反映して非妊時に比べ血中濃度が増加する。しかし、妊娠中毒症では循環血漿量が減少しているにも関わらず、正常妊婦よりさらに高い値を示す³⁾。

レニンの減少、ANPの増大という状態は、一般にはNa貯留を意味するが、妊娠中毒症においては血管抵抗の増大をも反映すると考えられる。アンギオテンシンIIによる昇圧刺激を加えた際の変化を観察すると、正常妊婦では等張食塩水急速静注負荷の前後においてそれぞれ91%、82%の症例でAII投与時のPRA値の減少が認められた。正常妊婦においては血管抵抗の上昇によりPRA抑制反応がおこり、等張食塩水急速負荷によってもこの機構はあまり障害されないことが示された。一方、妊娠中毒症妊婦ではそのような減少を示したのは64%であり、等張食塩水負荷後は36%とさらにその比率は低下した²⁾。つまり、発症後の妊娠中毒症患者ではさらに加わる昇圧刺激に対してPRA低下を示さない症例が増え、等張食塩水急速負荷はさらにそのような防御機転を減弱させることがうかがわれた。

一方、AIIを投与したときの血中ANP濃度の変化を見ると、正常妊婦においては血圧上昇に応じて増加した。しかし、妊娠中毒症妊婦では血圧の上昇率と血中ANPの増加率との間には有意の負相関が得られた (図2)³⁾。つまり、妊娠中毒症妊婦に見られる血中ANPの増加は単にNa過剰蓄積だけによるものではなく、血管抵抗上昇に対する降圧系の防御機構の一つとも考えられた。

一般に食塩を過剰摂取するとNaを排泄するために腎臓におけるNa⁺-K⁺-ATPase (Naポンプ)

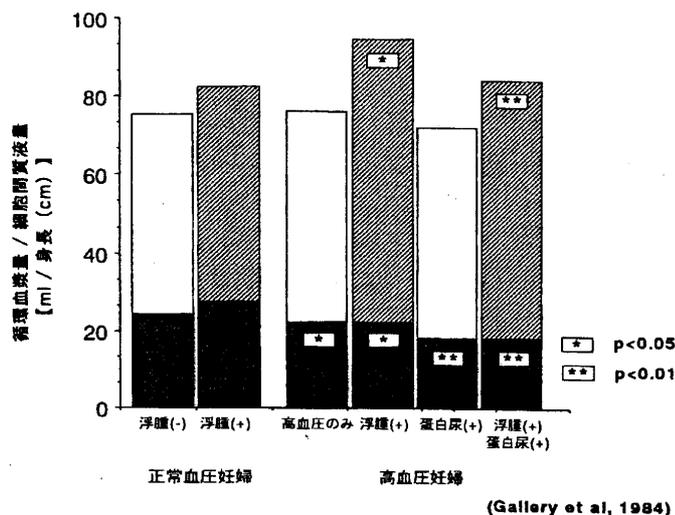


図1 妊婦における細胞外液の分布

を抑制する機構が作動する。これが持続すると血管平滑筋細胞でもNaポンプが低下し、細胞内Na貯留による血圧上昇がおこるとされている。赤血球を用いたわれわれの検討では妊娠中毒症妊婦では正常末期妊婦より細胞内Na⁺濃度は高値で、とくに重症型では有意差を認めた。そして、Naポンプ活性は軽症妊娠中毒症妊婦では正常妊婦より有意に亢進しており、細胞内Na⁺濃度上昇に対する防御機転が働いているものと推察された⁴⁾。しかし、重症妊娠中毒症では症例による差が大きく、全体としては軽症型よりむしろ低い傾向にあった。Gravesらの成績⁵⁾によると、高血圧に蛋白尿を伴うpreeclampsia症例では、高血圧だけを示す妊婦に比較して、Naポンプ抑制活性や、それに最も関連するとされる血中ジゴキシン様免疫活性因子濃度がそれぞれ有意に高い。これらのことから、妊娠中毒症におけるNaポンプ活性の持つ病態生理学的意義は病型により差異があるものの、細胞内Na⁺濃度の上昇に関わる機構が本症の高血圧に寄与しているものと思われる。

Ca代謝と妊娠中毒症

Naとともに高血圧発症に関与する重要な電解質としてCaがあげられる。妊婦のCa代謝について検討した我々の成績では、正常妊婦に比べ重症妊娠中毒症妊婦においては血清総Ca、イオン化Caは有意に低下する一方、血清PTHは著増し、尿中Ca排泄は著減するというパターンを示す。通常、正常妊婦ではCa需要増加に対応して血清活性型ビタミンDが著増し、腸管でのCa吸収が増加するという機構が働く。しかし、重症

表1 妊婦のCa代謝：正常非妊婦との対比

	正常末期妊婦	妊娠中毒症軽症	妊娠中毒症重症
血清総Ca	↓	↓	↓↓
血清Ca ⁺⁺	↓	↓	↓↓
PTH	→	↑	↑↑
calcitonin	↗	→	→
1,25(OH) ₂ D ₃	↑↑	↗	→

(小原、山崎ら、1986)

妊娠中毒症では活性型ビタミンDの増加がおこらずCa吸収不全となるために、その結果としてPTH増加、尿中Ca排泄減少をきたすものと推察できる(表1)。

また、一般に尿中Ca排泄とNa排泄との間には有意の正相関が認められる。しかし、2時間の安静臥床前後における尿中への両電解質の排泄量(Cr比)変化を観察したところ、正常妊婦では尿中Naは不変である一方、尿中Caは有意の減少を示した。妊娠中毒症妊婦では尿中Naが有意に増加する一方、尿中Caは不変であった(図3)。前述のように、妊娠中毒症妊婦の尿中Ca排泄は正常妊婦に比べ低い。しかし、安静臥床前と対比してみると、妊娠中毒症妊婦は安静によるCa保持機構が十分でないことがうかがわれる。

さらに、CaとNaはNa⁺-Ca⁺⁺交換機構という直接の相互制御機構を介して、細胞内の動態において密接に関連していることが知られている。我々が血小板内Ca⁺⁺濃度と赤血球内Na⁺濃度を測定した成績によれば、正常末期妊婦、妊娠中毒症妊婦のいずれにおいても両者の間に有意の正相関があり(図4)、しかも妊娠中毒症妊婦の血小板内Ca⁺⁺濃度は正常妊婦に比べ有意に高値であった。このような細胞レベルでのNaやCaのバランスの異常が血管平滑筋において発現することが本症における血管感受性亢進のメカニズムのひとつであると推察できる。

ところで、NaとCaの細胞膜レベルでの輸送機構にはMgが深く関わっており、細胞内Mg⁺⁺が上昇すると、NaやCaの細胞内濃度が下がるとされている。我々が妊婦より血小板を分離して細胞内遊離Mg⁺⁺を測定した成績によれば、妊娠末期の妊娠中毒症妊婦では174 ± 24 (μmol/l, M ± SD) と、同時期の正常妊婦223 ±

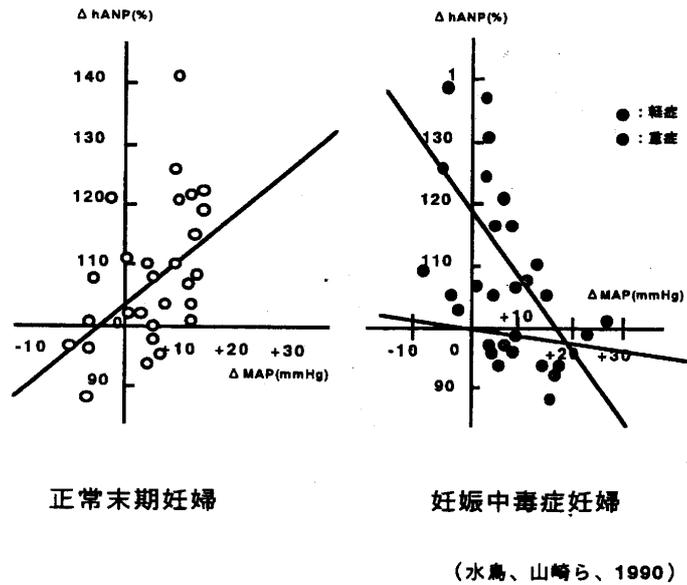


図2 angiotensin II負荷による血圧上昇時の血中ANP濃度の変化

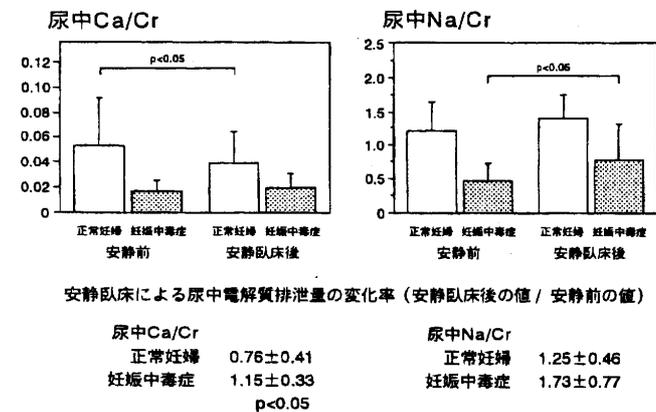


図3 妊婦における尿中電解質の変化

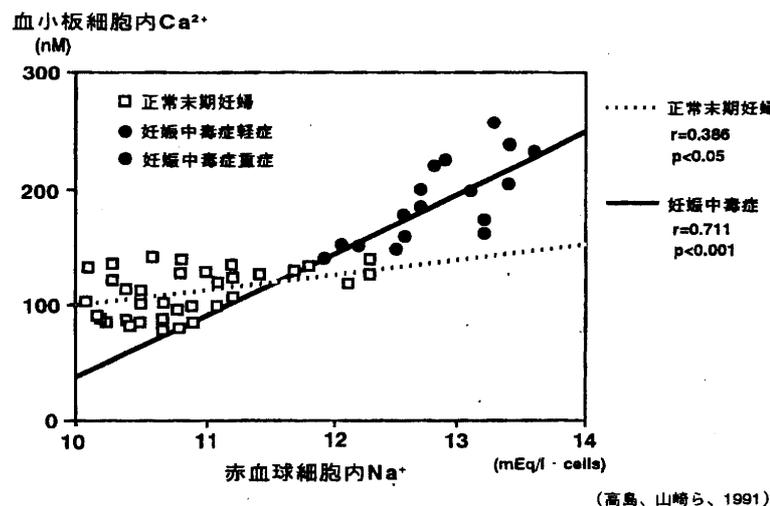


図4 妊婦の細胞内Na・Ca濃度

表2 尿中Na/Ca比と妊娠転帰との関係

Na/ Cr, <2	normal	PIH	edema	total
	18	3	5	26
Na/ Cr, =2 or >2	16	0	4	20
total	34	3	9	46

not significant

68に比べ有意の低値を示した。このことから妊娠中毒症における細胞内Na・Ca動態の異常にMgも重要な役割を果たすことが示唆される。

妊婦の食塩摂取量

妊婦の一日の平均的な食塩摂取量を推定するため、われわれは連日7日間午前中の一定時間の尿を濾紙の小片に採取し、それを乾燥させて保存したものを検体として元の尿中のNa、K、クレアチンを推定した。尿検体を直接ルーチンの方法で測定して得たNa/CrとNa/Kと、濾紙法による値は、それぞれ $r=0.952$, $p<0.0001$, $r=0.944$, $p<0.0001$ ときわめて良く正相関した。外来通院中の妊婦各個人において計算した7日間の値の平均を、妊娠中毒症以外の理由で入院し、食塩制限食を摂取した妊婦の成績と比べたものが図5である。その結果、外来に通院する妊婦の毎日の食塩摂取は少なくとも一日8gを超えるものであろうと推定できた。さらに、外来で簡単な食塩摂取制限の指導を受けた妊婦と、自由摂食妊婦とで濾紙法によるNa/Cr比の成績を比べると、その値が2以上であったのは、食塩摂取制限指導を受けた妊婦では10名中1名(10%)、自由摂食妊婦では34名中16名(47%, $p<0.05$)と、食塩制限指導の有効性が示唆された。しかし、Na/Cr比で推定した食塩の摂取の多寡と、妊娠中毒症発症の有無との関

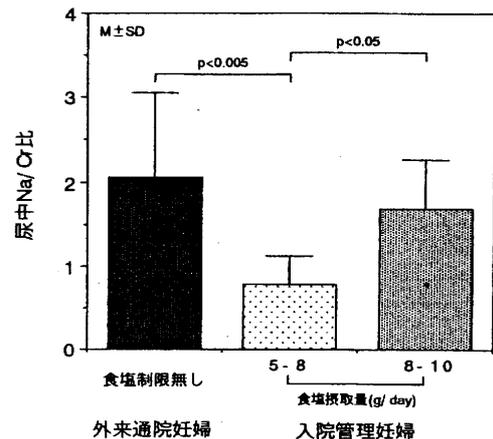


図5 妊婦の食塩摂取量の推定

係については、否定的な成績であった(表2)。

食塩制限の臨床的意義

妊婦に対しNa制限管理を行った前方視的研究の報告がいくつか知られている。van Buulらは

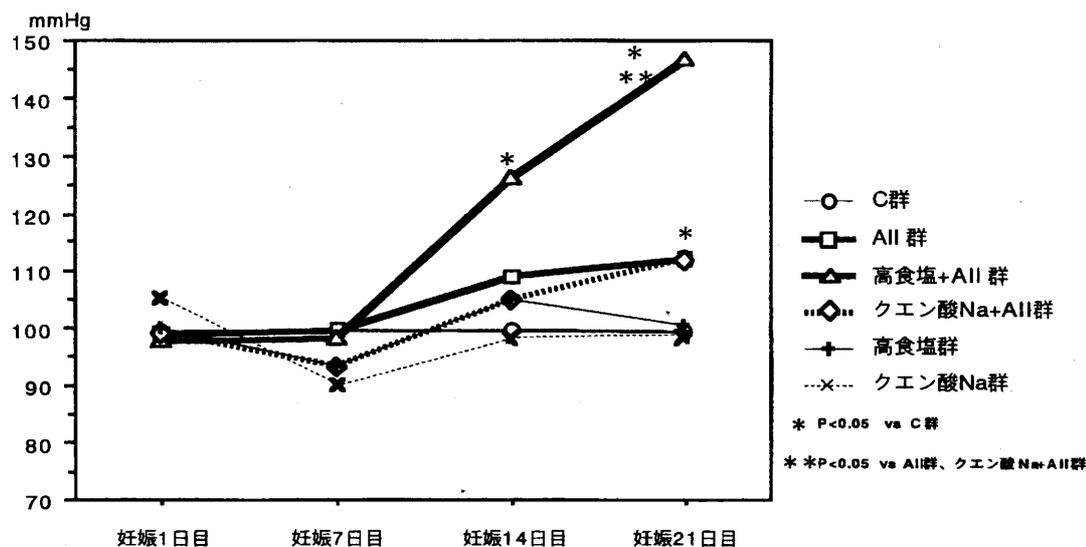


図6 ラット母獣平均血圧の変動

正常妊婦に対し妊娠14週から分娩までの間、食塩量にして一日1.2gという厳しいNa制限食を実施したところ、食塩制限を加えなかった対照群との間に、母体血圧、児体重に差はなかった。さらに、母体体重増加や総エネルギー、蛋白質、脂質、炭水化物、Ca摂取量は制限食群の方が低く、理想的なNa制限食の作成は必ずしも容易では無いことを報告している⁶⁾。また、Knuistらは、初診時には異常がなかったが、拡張期血圧が85mmHg以上、3週連続して一週あたり1kg以上の体重増加、過度の浮腫のいずれかを呈した妊婦を、一日3g食塩相当のNa制限食と非制限食の二群に分けて分娩まで管理したところ、両群間で血圧、児体重、胎児仮死や低出生体重出現頻度、分娩までの日数に差はなかったとの成績を得ている。すなわちvan Buulらの成績と同様、Na制限食の意義は認められなかった⁷⁾。

Clと血圧調節

近年、食塩過剰摂取と妊娠中毒症発症とのかわりはNaだけではなくClも注目されている。我々はラットを妊娠させて食塩を過剰摂取させたうえでsubpressor doseのAII持続投与という食塩感受性亢進刺激を加えたモデルを作成した。この高食塩+AII群を、同量のAII単独投与(AII群)、高食塩+AII群と等モルのNaを含むクエン酸Na過剰負荷AII投与(クエン酸Na+AII群)、食塩過剰摂取単独(高食塩群)、クエン酸Na過剰摂取単独(クエン酸Na群)それぞれのラットと比較した。NaCl+AII群はきわめて早くから、

しかも他の5群よりも有意に血圧が上昇した(図6)。また、この群は6群の中で唯一蛋白尿、胎児体重減少など妊娠中毒症様の症状をも呈した。一方、クエン酸Na+AII群は有意に血圧上昇の程度が抑制され、AII群と同レベルの血圧を呈した。また、高食塩群、クエン酸Na群は対照群と全く同様の血圧変動であった。また、高食塩+AII群ラットは血中アドレナリン、血中ノルアドレナリンが他の5群より有意に高値であった。すなわち、妊娠中の食塩過剰摂取と交感神経活動上昇との関係が明らかになるとともに、その機構にClイオンがなんらかの形で関与することが示唆された。

まとめ

現時点では妊娠中毒症妊婦の管理法としての食塩制限食の有用性は認められない。しかし、本症におけるNa代謝動態は本稿にて示した如く多岐にわたる因子に関連をもつため、これらを同時に視点に据えた検討が今後必要である。

参考文献

- 1) Gallery, EDM, Mitchell MD, Redman, CWG. J. Hypertens. 2:177-182, 1984
- 2) 山崎峰夫, 森川 肇, 望月真人, 日産婦誌37:2315-24, 1985
- 3) 水鳥真和, 森川 肇, 山崎峰夫他, 日産婦誌42:271-8, 1990
- 4) 三村 治, 森川 肇, 山崎峰夫他, 日内分泌会誌64:463-81, 1988
- 5) Graves, SW, Lincoln, K, Cook, SL et al. Am. J. Hypertens. 8:5-11, 1995
- 6) van Buul, BJ, Steegers, EA, Jongsma, HW et al. Am. J. Clin. Nutr. 62: 49-57, 1995
- 7) Knuist, M, Bonsel, GJ, Zondervan, HA et al. Br. J. Obstet. Gynaecol. 105: 430-4, 1998