

B. 妊娠中毒症発症の背景因子に関する調査研究

関 場 香（岡山大学医学部産婦人科）
本 多 洋（三井記念病院産婦人科）
宮 原 忍（東京大学医学部保健学科母子保健学）
望 月 真人（神戸大学医学部産婦人科）
日 高 敦 夫（大阪市立大学医学部産婦人科）

1. 妊娠中毒症発症の背景因子

1) 肥満の妊娠中毒症発症に及ぼす影響

前年度の班研究で、妊娠中毒症の発症誘因として、遺伝的な高血圧素質を代表とする体質的因子が有力な部分を占めていることを明らかにした。一方、栄養、食生活をも含めた妊婦の社会的・経済的因子も無視できないのではないかと考えられる。特に社会・経済的因子については、最近の過剰栄養摂取、生活活動の低下などからもたらされる肥満傾向が、妊娠中毒症の発症にいかにかかわっているかを検討することは意味が大きいと思われる。そこで非妊時の身長、体重の数値からKaup指数を計算し、その値から考えられる妊娠前の肥満度別の妊娠中毒症発症率を求め、これらの因子が妊娠中毒症の発症因子として、どのような意味を有するかについての検討を行った。

Kaup指数はbody mass indexともいわれ、加齢による影響を最も受けにくい安定した指標といわれている。一般に、同指数は表1のごとくして算出され、20~22の間が最も平均的な体位を示すといわれている。

今回は、標本集団の85%出現率の範囲を超えるものとしてKaup指数18以下を瘦身群とし、24以上のものを肥満群として類別し、その中間のものすべてを対照群とした。実数1,065例中、肥満者は72例(6.8%)、瘦身者は67例(6.3%)であった。したがって対照例は926例(86.9%)となる。

これら各群からの妊娠中毒症発現率を、妊娠最終期の妊娠中毒症(分娩入院時の妊娠中毒症発現)を目標として算出すると以下のごとくなる。

瘦身群 67例中 4例(6.0%)

対照群 926例中57例(6.2%)

肥満群 72例中15例(20.8%)

推計学的には肥満群と他の2群との間には1%以

下の有意差が認められる。

以上から、肥満が妊娠中毒症の有力な発症誘因となることは明らかであるが、肥満者には高年齢、経産婦が多いことも確かめられているので、加齢や前回妊娠での妊娠中毒症などの影響を受けているとも考えられる。

2) 妊娠時重症高血圧発症の臨床的背景

妊娠24週以後の単胎分娩4,612例を母集団として、妊娠時重症高血圧(160/110mmHg以上)の頻度、及びその臨床的背景について検討した。

妊娠経過中において妊娠中毒症症状が全く認められなかった症例は、全体の59%であり、高血圧以外の蛋白尿や浮腫を認めた症例は全体の30%であった。そして高血圧主徴型の症例は、全体の11%に認められ、軽症、重症を問わず初産婦は経産婦よりもその発症頻度が高い傾向を示した。なお重症高血圧の発症頻度は全体の1%未満であった。

重症高血圧症例における偶発合併症の有無について検討を加えたところ、合併症のみられない純粋型中毒症は38%であるのに対し、妊娠前や初期より高血圧の認められるCHVD(Chronic Hypertensive Vascular Disease)や腎疾患の既往を有する混合型中毒症は過半数を占めていた(表2)。

そこで混合型中毒症の主要合併症であるCHVDをとりあげ、CHVD症例における重症高血圧の発症頻度について検討してみた。妊娠初期より慎重な管理を行ったにもかかわらず、重症高血圧を呈した頻度は18%にも達し、しかも初産婦において高率(26%)にその発症を認められたことから、重症高血圧の背景因子として重視されなければならないと考えられる。

3) 初診時データによる妊娠中毒症発症の予測
妊娠中毒症は、妊娠中の管理を徹底させることにより、発症の予防ないし重症比の阻止が、ある程度可能であることが知られている。したがって、妊婦が本症を発症する危険性がどれくらいあるか、妊娠初期に予測できればそれぞれの症例に適した管理や指導が可能となり、多くの点で有益である。本症の発症は、妊娠前から存在する母体の感受性と、妊娠による負荷との加重によるものと考えられる。母体の感受性については、従来から、個々の要因ごとに定性的な評価がなされてきたが、これらを総合的かつ定量的に求める方法は知られていない。

そこで、妊娠の負荷が殆ど無視できる程度である、妊娠第9週までの妊婦を対象に、初診時に日常的に得られる情報を用いて、発症に関与する要因を検討した。さらに、妊婦が中毒症群、非中毒症群のいずれに判別されるかを、判別分析により試みた。

今回の妊娠中毒症発症の有無によって、中毒症群：647例、非中毒症群：2,237例の2群に分類した。妊娠中毒症の診断基準は、日本産科婦人科学会妊娠中毒症委員会の分類に従った。

初診時データの項目を、年齢、妊娠回数、経産回数、身長、体重、腹囲、収縮期血圧、拡張期血圧、尿たんぱく、腎疾患既往、前回中毒症の計12項目とした(表3)。

分析対象2,884例の内訳は、初産1,290例、経産1,549例、平均年齢26.7歳で、発症率は22.4%であった。表3に初診時データの各項目の平均値と標準偏差を示した。以下に発症率の比較結果を述べる。

収縮期血圧、拡張期血圧、体重、腹囲は、測定値が大きくなるほど発症率も高くなった。年齢と身長には、このような傾向は認められなかった。

平均値を比較すると、年齢と身長に差は認められないが、体重は中毒症群において3.6kg大きく腹囲は3.7cm大きく、収縮期血圧は7.2mmHg、拡張期血圧は5.7mmHg高く、0.1%水準で統計的に有意であった。

妊娠回数と経産回数では、初妊婦・初産婦は経産婦・経産婦より高率であったが、回数自体には関係しなかった。

「あり」「なし」とした4項目、尿たんぱく、腎疾患既往、高血圧家系、前回中毒症はいずれも「なし」に比べて「あり」からの発症率は高かった。

判別への寄与を標準化判別係数で見ると、係数が最も大きいのは経産回数で、次いで体重、前回中毒症の順であった(表4)。

2. 妊娠中毒症の病態に関する研究

妊娠中毒症の発症には複数の因子が関与しているものと考えられるが、現在のところ、その病態は明確ではない。この妊娠中毒症の病態を少しでも明らかにすることは、治療にも寄与することになり、大変有用であると考え、今回妊娠中毒症の病態にアプローチを行った。

1) 妊娠中毒症におけるCa代謝動態

妊娠中毒症の疫学的な研究により、Ca摂取量の少ない地域で子癇の発症頻度が高いことが知られ、ビタミン-ミネラルを含む食事を追加すれば妊娠中毒症の発症頻度が低下したという報告がみられる。

また、本態性高血圧症においては、血管平滑筋の膜異常が存在し、平滑筋細胞内のCa流入が増加することにより血管収縮が誘起されるなど、近年、高血圧症とCa代謝異常との関係が明らかにされつつある。そこで、高血圧を主徴とする妊娠中毒症において、Ca代謝異常が存在するか否かを検討した。

① 血清総Ca

図1に血清総Caの推移を示した。shaded areaは正常妊娠の血清総Ca濃度(Mean ± SEM)を示す。妊娠後期には非妊時に比較して正常妊娠、妊娠中毒症とも減少したが、特に重症型では正常妊娠に比較して有意の低値($p < 0.001$)を示した。産褥時には両者とも増加傾向を示したが、妊娠中毒症重症型では正常妊娠に比較して有意の低値($p < 0.001$)を持続した。妊娠中毒症軽症型では妊娠後期、産褥時を通じて正常妊娠と有意の差は認められなかった。

② 血清アルブミン

血清アルブミン値は、正常妊娠においても妊娠後期では非妊時に比較して低下したが、妊娠中毒症軽症型、及び重症型は正常妊娠に比較してさら

に有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。産褥期には正常妊娠、及び妊娠中毒症妊婦の血清アルブミンはともに、1～7日にはなお減少の傾向を示したが、8～14日目には増加を示しほぼ同値となった。

③ 血清 Ca^{2+}

前述の血清総Ca濃度の低下は、血清Caの結合蛋白である血清アルブミン濃度の低下の影響をうけている可能性がある。一方、血清 Ca^{2+} は血清Caの中で生物学的に活性な分画であり、血清アルブミンの影響をうけない。そこで血清 Ca^{2+} を測定し図2に示した。妊娠後期には非妊時に比較して、正常妊娠、妊娠中毒症の血清 Ca^{2+} はともに減少したが、妊娠中毒症重症型では正常妊娠に比較して有意の低値 ($p < 0.001$) を示した。産褥期になると、妊娠中毒症重症型は増加傾向を示したが、なお正常妊娠に比較して有意の低値 ($p < 0.01$) を示した。

④ 血清無機磷

図3に血清無機磷の推移を示した。妊娠後期には非妊時に比較して正常妊娠、妊娠中毒症の血清無機磷はともに減少したが、妊娠中毒症重症型では正常妊娠に比較して有意の低値 ($p < 0.05$) を示した。産褥期には正常妊娠、妊娠中毒症いずれにおいても増加傾向を示したが、妊娠中毒症重症型では低値の傾向が持続した。

⑤ 血清PTH

図4に血清PTHの推移を示した。妊娠後期では非妊時に比較して正常妊娠ではやや低値であったが、妊娠中毒症重症型では正常妊娠に比較して有意の高値 ($p < 0.01$) を示した。産褥期には正常妊娠では増加傾向を示したが、妊娠中毒症では逆に減少傾向を示した。

⑥ 血清CT (カルトニン)

血清CTは正常妊娠後期では非妊時に比較して

やや増加したが、妊娠中毒症ではほとんど増減は認められなかった。産褥期には正常妊娠では減少したが、妊娠中毒症ではほとんど変化が認められなかった。

以上Ca代謝についてまとめると、正常妊娠時には低Ca血症が認められるが、Ca代謝調節ホルモンが働き是正した結果、血清 Ca^{2+} は非妊時の正常範囲内下界値に維持されたと考えられる。

妊娠中毒症のCa代謝動態に関しては、軽症型では正常妊娠の場合とほとんど変化は認められなかったが、重症例では正常妊娠、軽症型に比較して血清総Ca、 Ca^{2+} 、無機磷、アルブミンレベルがさらに低値であり、逆に血清PTHが高値であった。

2) 尿中カリクレインの変動

尿中カリクレインは腎の遠位尿管に局在し、アンジオテンシンと拮抗し、降圧的に作用するので、その分泌低下は高血圧発症につながるとされる。妊娠各時期における正常妊婦と高血圧妊婦の尿中カリクレイン値をみると、各時期とも高血圧妊婦で有意な低値を示した(図5)。また、3rd trimesterにおける妊娠中毒症例について、各症状と尿中カリクレインの関係を検討すると、浮腫、蛋白尿を主徴とするものではコントロールと差がなかったが、高血圧を主徴とするものでは有意に低く、さらにこれに浮腫、蛋白尿を合併して妊娠中毒症が重症化すると、さらに低値を示す傾向が認められた(図6)。

尿中カリクレイン値は個人差の大きいさいらはあるが、高血圧発症例では殆んどどの症例で10Nu/日以下の値であるため、妊娠中期での値が10Nu/日以下の時には高血圧予備群として嚴重にfollow upする必要があると思われる、またある意味では高血圧発症の予知のマーカーとなるかも知れない。今後さらに検討を要すると考えられる。

表 1.

$$\text{Kaup 指数} = K = \frac{W}{L^2}$$

W : 体重 (kg)

L : 身長 (m)

瘦 身 $K \leq 18$ 肥 満 $K \geq 24$

総分娩数 (S57, S58) 1065 例

瘦 身 群 67 例 (6.3 %)

肥 満 群 72 例 (6.8 %)

対 照 群 926 例 (86.9 %)

表 2.

重症高血圧症例における合併症

合併症	頻 度
CHVD	48 % (14/29)
腎 疾 患	21 % (6/29)
心 疾 患	3 % (1/29)
合併症無し	38 % (11/29)

表 3.

初診時データの項目

項 目	平均			標準偏差		
	非中毒症群	中毒症群	全 体	非中毒症群	中毒症群	全 体
1. 年 齢	26.65	26.85	26.70	3.48	4.01	3.61
2. 妊娠回数	0.70	0.56	0.67	0.46	0.50	0.47
3. 経産回数	0.59	0.43	0.55	0.49	0.50	0.50
4. 身 長	155.03	155.20	155.07	4.70	5.12	4.79
5. 体 重	49.80	53.39	50.61	5.77	8.01	6.52
6. 腹 囲	70.34	73.96	71.15	6.07	8.17	6.77
7. 収縮期血圧	114.65	121.82	116.26	10.75	13.86	11.90
8. 拡張期血圧	66.54	72.23	67.81	9.34	11.94	10.26
9. 尿たんぱく	0.02	0.07	0.03	0.12	0.26	0.17
10. 腎疾患既往	0.03	0.10	0.04	0.16	0.30	0.20
11. 高血圧素系	0.15	0.21	0.16	0.36	0.41	0.37
12. 前回中毒症	0.07	0.22	0.10	0.25	0.41	0.30

項目9~12は「あり」のもの割合を示す

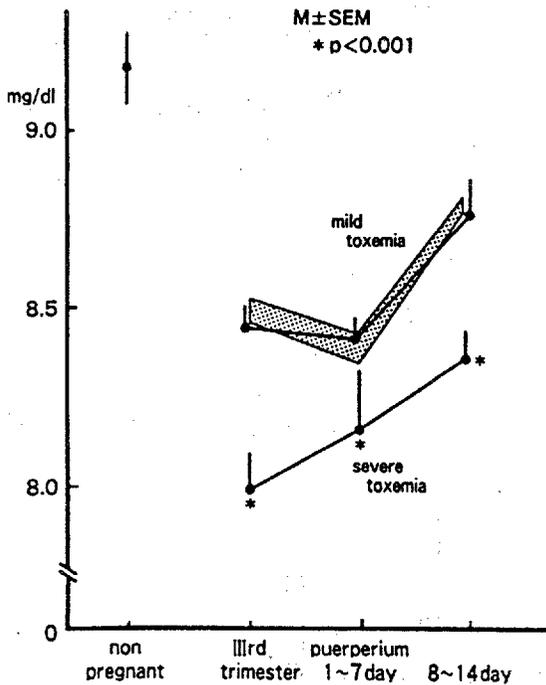
表 4.

判別に用いた9変数の判別係数

変 数	判別係数	標準化判別係数	t 値	両側確率
1. 経産回数*	-1.129	-0.557	-11.423	0.0000
2. 体 重	0.086	0.543	11.505	0.0000
3. 前回中毒症	1.371	0.408	8.768	0.0000
4. 収縮期血圧	0.025	0.292	5.799	0.0000
5. 腎疾患既往	1.434	0.287	6.739	0.0000
6. 尿たんぱく	1.470	0.241	5.572	0.0000
7. 拡張期血圧	0.020	0.203	4.048	0.0001
8. 身 長	-0.042	-0.200	-4.193	0.0000
9. 年 齢	0.041	0.149	3.108	0.0019
定数項	-2.920	*****	*****	*****

* 初産：0/経産：1として数値を与えた

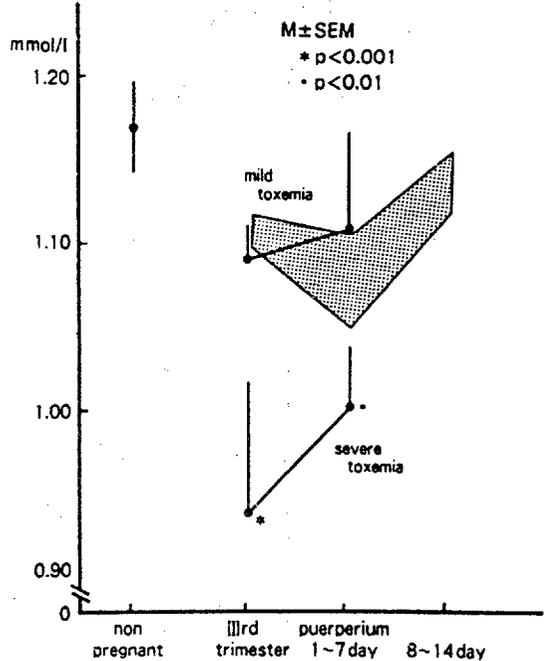
t-Ca



血清総Caの推移

図 1.

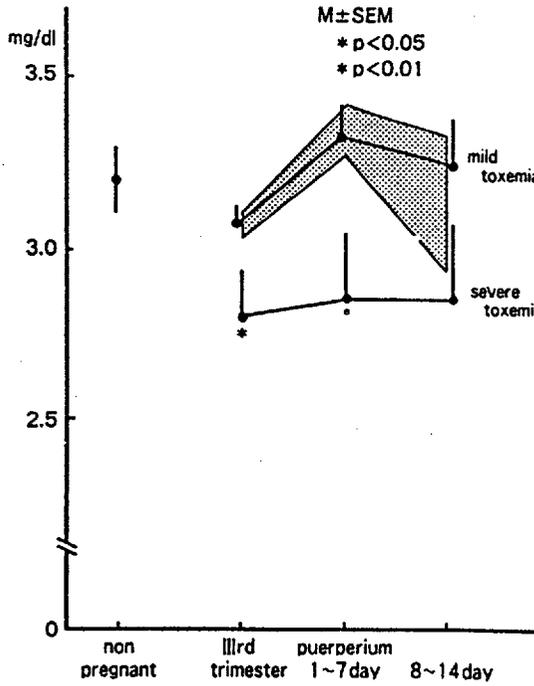
Ca²⁺



血清Ca²⁺の推移

図 2.

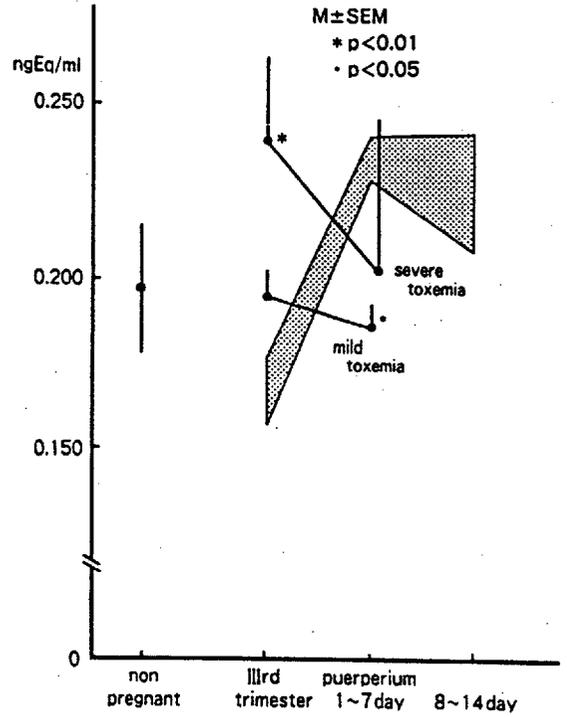
Phosphorus



血清無機燐の推移

図 3.

PTH



血清 PTH の推移

図 4.

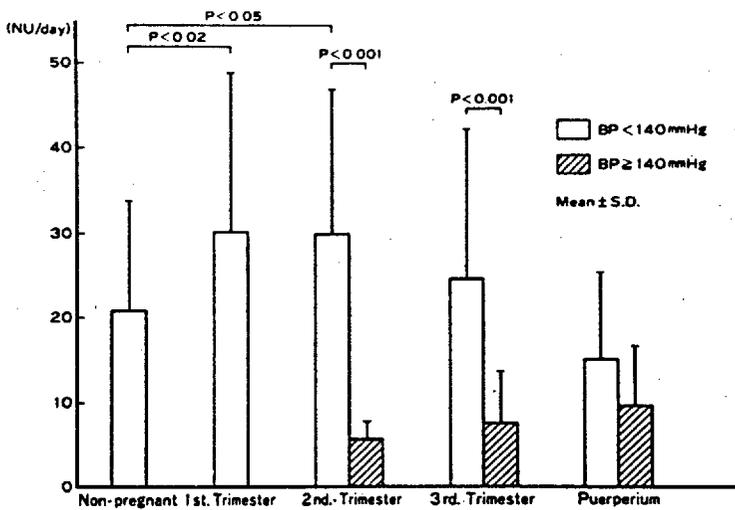


図 5. 妊娠各時期における尿中カリクレイン値

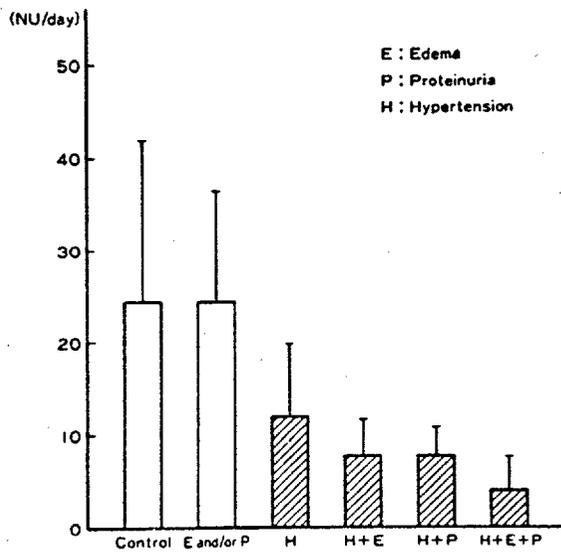
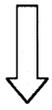
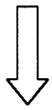


図 6. 妊娠中毒症状と尿中カリクレイン値の関係



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1. 妊娠中毒症発症の背景因子

1) 肥満の妊娠中毒症発症に及ぼす影響

前年度の班研究で、妊娠中毒症の発症誘因として、遺伝的な高血圧素質を代表とする体質的因子が有力な部分を占めていることを明らかにした。一方、栄養、食生活をも含めた妊婦の社会的・経済的因子も無視できないのではないかと考えられる。特に社会・経済的因子については、最近の過剰栄養摂取、生活活動の低下などからもたらされる肥満傾向が、妊娠中毒症の発症にいかにかかわっているかを検討することは意味が大きいと思われる。そこで非妊時の身長、体重の数値から Ka-up 指数を計算し、その値から考えられる妊娠前の肥満度別の妊娠中毒症発症率を求め、これらの因子が妊娠中毒症の発症因子として、どのような意味を有するかについての検討を行った。

Kaup 指数は body mass index ともいわれ、加齢による影響を最も受けにくい安定した指標といわれている。一般に、同指数は表 1 のごとくして算出され、20~22 の間が最も平均的な体位を示すといわれている。

今回は、標本集団の 85%出現率の範囲を超えるものとして Kaup 指数 18 以下を痩身群とし、24 以上のものを肥満群として類別し、その中間のものすべてを対照群とした。実数 1,065 例中、肥満者は 72 例(6.8%)、痩身者は 67 例(6.3%)であった。したがって対照例は 926 例(86.9%)となる。

これら各群からの妊娠中毒症発現率を、妊娠最終期の妊娠中毒症(分娩入院時の妊娠中毒症発現)を目標として算出すると以下のごとくなる。痩身群 67 例中 4 例(6.0%)対照群 926 例中 57 例(6.2%)肥満群 72 例中 15 例(20.8%)推計学的には肥満群と他の 2 群との間には 1% 以下の有意差が認められる。

以上から、肥満が妊娠中毒症の有力な発症誘因となることは明らかであるが、肥満者には高年齢、経産婦が多いことも確かめられているので、加齢や前回妊娠での妊娠中毒症などの影響を受けているとも考えられる。