

B. 妊娠中毒症発症の背景因子に関する調査研究

関 場 香
本 多 洋
宮 原 忍
望 月 真 人
日 高 敦 夫

一般に産科疾患は、その発症を予防したり治療的に修飾することは不可能な場合がほとんどで、実際に異常が突発してから対処しなければならないのが特徴である。この点は他の臨床医学ではあまり見られないものである。ただ妊娠中毒症のみは、従来から学説の疾患と言われるほど、その原因や病態は判然とせず、あたかも陽炎のようなものであるとも表現されるが、適切な妊婦管理によりその発症や重症化を予防あるいは防止することが可能であることも良く知られた事実である。現在のところ、妊娠中毒症の発症は個体の体質的条件あるいは素因と環境条件さらには妊孕現象にともなう母体の適応能力などが関与していると考えられており、個体の発病条件を認識することはきわめて重要なことで、このことは即、妊娠中毒症発症の予防につながると言っても過言ではない。今年度も昨年度までの継続として妊娠中毒症発症の臨床的背景というテーマで危険因子の再整理と妊娠中毒症発症の予知に関する研究を行った。

I 妊娠中毒症発症の背景因子

1. P I H (Pregnancy Induced Hypertension) の発症に関する背景について(日高)

大阪市大における過去10年間の妊娠24週以後の単胎分娩4612例よりP I Hの発症誘因について検討した。

1) 妊娠中毒症の症状別発症頻度

既に前年度に報告した如く、蛋白尿、浮腫群は30%にみられ、高血圧の発症は11%にみとめられた。初、経産別では軽症、重症とも初産婦に発症頻度が高い傾向を認めた。なお、重症高血圧は全体の1%未満に見られた。

そして、重症高血圧における合併症は、妊娠初

期より高血圧の認められるCHVD(Chronic Hypertensive Vascular Disease)が約半数を占めており、ついで腎疾患の既往を有する妊婦が約20%と第2位で、これらが妊娠中毒症を発症しやすい偶発合併疾患であることを確認した。

2) 年齢、妊娠初期の血圧と中毒症の発症時期との関連について

加齢に従い、妊娠初期の収縮期圧および拡張期圧とも少しずつ増加する傾向が認められ、それだけ妊娠早期より中毒症が発症することがわかった。

3) 妊娠3カ月および8カ月での平均血圧とP I Hとの関連(図1)

妊娠中の平均血圧(MBP)が80-90mmHg症例はその後P I Hの発症頻度は高くなる。つまり妊娠3カ月でのMBPが90mmHg以上では約30%に、妊娠8カ月でのMBPが90mmHg以上の症例では約40%にP I Hが認められた。

4) 肥満度、妊娠初期の平均血圧(MBP)とP I Hの発症頻度

妊娠前の肥満度と妊娠初期の平均血圧の関係をP I Hを発症しなかった群と発症した群に分けて検討したところ、妊娠前の肥満度が高くなるに従いMBPが高くなり、そしてP I H群が非高血圧群より約10mmHg、MBPが高く、肥満度10%以上(標準体重より約5kg超過)の時MBPは約90mmHgであった。

またP I Hの発症頻度は肥満度を増すごとにその発症頻度が高くなり、特に肥満度が30%以上(約15kg超過)の時、P I Hの発症は26%に認められ、そしてこの傾向は初産婦に明らかであった。

5) 体重増加とP I H発症頻度(表1)

妊娠初期から末期にかけての体重増加を8kg未満、8-12kg、12-16kg、16kg以上の4群に

分けてPIHの発症頻度を検討したところ、体重増加が12kg以上となるとPIHの発症頻度は高くなり、特に16kg以上では24%でそれは8kg未満(12%)の発症頻度の2倍に相当する。

2. 妊娠中毒症発症に関する危険因子の解析とその予測(関場, 本多, 宮原)

妊娠中毒症発症の危険因子としては、従来から高血圧家系、高年初産婦、肥満などが漠然と知られているが、各因子の重みづけなど体系だった検討は見当たらないようである。そこで、本研究では妊娠中毒症発症の背景因子について再整理することを目的として、判別分析による妊婦を取り巻く臨床的因子の重みづけ、さらには多重ロジスティックモデルによる妊娠中毒症発症の予知に関する検討を行った。特に妊娠現象に伴う母体の変化が殆ど無視し得ると考えられる妊娠15週までに受診した妊婦を対象として発症に関する因子を検討した。症例は岡山大学病院と三井記念病院を合わせた計1180例である。

まず、判別に用いた因子は、妊婦を取り巻く因子として高血圧家系の有無、腎疾患の既往、膠原病の有無など、妊婦の体格として非妊時の体重、身長、肥満度(kaup指数)、初診時検査として収縮期血圧、などの合計20項目であるが、そのうち統計学的に処理すると、表2に示す如く15因子が初期情報として重要であることがわかった。

1) 各項目よりの中毒症発症率

純粋妊娠中毒症の発症率を各項目平均値(但し、浮腫、尿蛋白は有無、経産回数は初産、経産)の上下で検討すると、身長、ヘモグロビン、経産回数で有意差が認められた。すなわち、身長では157cm以下の比較的低身長のもの、ヘモグロビンは12.1g/dl以上のもの、さらに初産に有意に発症率が高いことがわかった。

2) 各因子の内部相関に関する検討

妊娠中毒症発症に、関与すると思われる因子の内部相関を検討すると、表3に示す如く、肥満度と非妊時体重、初診時収縮期血圧と拡張期血圧、ヘモグロビン値とヘマトクリット値の間に強い相関が認められた。

3) 判別関数による因子選択

15項目を変数として、岡山大学工学部大崎のプログラムにより判別分析を行うと、妊娠中毒症

(混合型妊娠中毒症+純粋妊娠中毒症)の判別関数は次の如く表わされる。

		誤判別率
X 1	尿蛋白	39.4%
X 2	収縮期血圧	36.7%
X 3	経産回数	35.2%
X 4	ヘマトクリット	34.5%
X 5	膠原病	33.7%

$$Z = -0.945 X_1 - 0.041 X_2 + 0.458 X_3 - 0.008 X_4 - 1.943 X_5 + 10.07$$

この判別式から初診時に尿蛋白が陽性、収縮期血圧が高く、しかも初産でヘマトクリット値が高い程、妊娠中毒症が発症し易いことを示している。また注目すべきは、膠原病が上位を占めていることである。この膠原病の殆どすべてがSLEであるが、SLE合併妊娠におけるコントロールの困難さを示唆するものである。

これを、さらに純粋妊娠中毒症のみに焦点を合わせると、次の如き判別式で表わされた。

		誤判別率
X 1	経産回数	43.3%
X 2	非妊時体重	41.7%
X 3	収縮期血圧	40.5%
X 4	尿蛋白	39.7%
X 5	ヘマトクリット	39.0%

$$Z = 0.481 X_1 - 0.003 X_2 - 0.025 X_3 - 0.427 X_4 - 0.005 X_5 + 6.07$$

純粋妊娠中毒症では経産回数の次に非妊時体重、次いで初診時の収縮期血圧、尿蛋白、ヘマトクリット値が上位を占める因子であった。以上5つの因子での誤判別率は39%であった。この結果から見ると初産で、肥満しており、初診時収縮期血圧とヘマトクリット値が高い傾向の妊婦は純粋妊娠中毒症を発症し易いことになる。

次に判別関数から妊娠中毒症発症予測率を算出するため多重ロジスティックモデルを使用した。実際の算出法は(表4)の如くである。ロジスティック関数値から求めた妊娠中毒症発症率の理論曲線と実際の度数分布図を作成した。(図2)

また、宮原は昨年の初診時データと妊娠中毒症発症の有無との関係を本年度はさらに発展させ、リスクが30%以上であるか、未満であるかによってハイリスク群とロウリスク群に分け両群の特

徴を比較した。その結果、分娩週数、新生児体重では両群に有意差はなかったが、初産、前回中毒症、初診時体重、初診時収縮期血圧などではハイリスク群に中毒症発症率が高かった。しかし、これらはリスク判定に用いた変数であるのでこの結果は当然とも言える。

II. 妊娠中毒症の病態に関する研究(望月)

1. 妊娠中毒症におけるCa代謝動態

今年度は妊娠中毒症における腸管からのCa吸収を検討するために血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ を測定した。血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 濃度は正常妊娠においては、妊娠初期にすでに非妊婦の約2倍に増加し、中期、末期と著明に増加した。妊娠末期の妊娠中毒症妊婦の血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ レベルは軽症例では、同時期の正常妊婦のそれに比し著明に低下しており、($p < 0.001$)、また重症例では軽症例に比しさらに有意の低下を示した($p < 0.01$)。腸管からのCa吸収は活性型vitamin D_3 である $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ により調整されているので、妊娠中毒症軽症例および重症例で血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2\text{Vit D}_3$ 濃度が低値であったことは、腸管からのCa吸収が低下していることを推察させる(図3)。

2. 妊娠高血圧症(PIH)の病態生理におけるブラジキニン(BK)の意義

血圧の内分泌学的調節機構としては昇圧系と降圧系が相互に作用し合って生体内で作動している。妊娠中毒症の昇圧系の動態については多くの報告があるが、降圧系については少ない。そこで妊娠中毒症妊婦の血漿BKの変動を静的状態およびアンギオテンシンII(A II)と食塩負荷した状態(A II-食塩-A II負荷テスト)で検討した。

ブラジキニン値は正常妊娠では妊娠28週頃までは大部分 10 pg/ml までの値で推移するが、これ以後は高値を示す症例が増加し、妊娠末期に向かって漸増する傾向が見られた。一方、PIH症例の高血圧発症前のブラジキニン値は正常妊婦と殆ど同じレベルで変動していたのに対し、高血圧発症後のブラジキニン値は偏差は大きいものの正常妊婦に比し高値を取る例が多かった。正常妊婦で妊娠末期に向いブラジキニン値の増加することの意義は不明であるが、妊娠時のレニン分泌動態

に類似したパターンを取ることから、昇圧系の亢進に対し拮抗して作用しているものとも考えられる。高血圧の症例では、レニン活性はむしろ低下することが多く、ブラジキニン値の増加はむしろ上昇した血圧に対する生体の防御機構としての意義があるのではないかと思われた。これを明らかにするために、A II-食塩-A II負荷テストを施行したところ、正常妊婦においてはアンギオテンシンIIの負荷により著明なブラジキニンの増加が認められ、しかも食塩負荷後のアンギオテンシンII負荷によるブラジキニンの増加は食塩負荷前よりもやや大きい傾向を示した(図4)。

妊娠中毒症をすでに発症した妊婦においてはアンギオテンシンIIの負荷によるブラジキニンの増加は正常妊娠に比べその程度は小さく、食塩負荷によってもこの増加率の増強は認められなかった。これらのことにより、正常妊婦ではアンギオテンシンII投与という刺激に対し防御機転としてブラジキニンの増加がおこり、血圧上昇が抑制されるのに対し、PIH妊婦では静的状態ではブラジキニンの増加が起こっているものの、アンギオテンシンIIの刺激に対応するだけの予備能が減弱しているために血圧の上昇が起こるものと思われた。

軽症高血圧症妊婦でその発症の2-6週前にA II-食塩-A II負荷テストを施行し得た3症例の結果を見るとアンギオテンシンII負荷前のブラジキニン値は同時期の正常妊婦におけるそれと変わりなく、高血圧発症後の値より低いものであった。アンギオテンシンII負荷によるブラジキニンの増加のパターンは正常妊婦における成績と類似していたが、正常妊婦に認められたような食塩負荷後のアンギオテンシンの増加が、食塩負荷前に比し増強したという現象は3例中1例でしか認められず、食塩とアンギオテンシンIIを組み合わせた負荷によりPIH発症を予知出来る可能性があると考えられた。

3. 妊娠時の細胞膜Na輸送

細小動脈平滑筋細胞内の Na^+ 量の増加は、細胞内 Ca^{2+} 量を増加させる結果、平滑筋の持続的収縮につながり、総末梢血管の抵抗性が高まることになる。そこで妊娠中毒症の血管壁の緊張を検索する手がかりとして、まず正常血圧妊婦における細胞膜 Na^+ 輸送を、同一個体で平滑筋細胞

と同じ性格を考えられている赤血球をもちいて検討した。

妊婦の赤血球においては、妊娠の経過につれて細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性が低下し、細胞膜内 Na^+ 濃度が上昇する傾向にあった。細胞内 Na^+ が高濃度であることは、細胞膜での $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ 交換機構が作動しないことを意味し、細胞内 Ca^{2+} 濃度が上昇しているものと考えられる。同様の現象が赤血球と同じ性格を持つ末梢細小血管平滑筋細胞においてもおこっていると考えれば、妊娠末期妊婦の血管壁の緊張は妊娠初期に比したかまった状態にあると推察される。

ま と め

1. 妊娠中毒症発症の背景因子

妊娠高血圧発症に関する背景因子と、その予知について臨床的検討を行ったところ次の如き結論を得た。

1) 妊娠高血圧は高年初産婦に多く、特にCHVDや腎炎などを合併する妊婦では重症型が多い。

2) 肥満や妊娠中体重増加が著しい(12kg以上)妊婦ではPIHの発症頻度が高くなる。

3) 妊娠初期の平均血圧が高いものではPIHを発症しやすく、特に90mmHg以上であると重症型が多くなる。

4) 妊娠中毒症発症の危険因子を統計学的に抽出し、各因子の重みづけを行うため、判別分析を行ったところ、純粋妊娠中毒症では経産回数、非妊時体重、初診時の収縮期血圧、尿蛋白、ヘマトクリット値の順に上位を占めた。この5因子での誤判別率は39%であった。各因子は上記の検討と一致するもので、特に初診時のヘマトクリット値が重要な因子であるとの結果は興味深い。最近、

妊娠中毒症発症の病態として、血液の濃縮が強調されており、妊娠初期ヘマトクリット値が高い症例では妊娠中期から後期にかけて血液の希釈が十分に起こらないのかも知れない。また判別関数から多重ロジスティックモデルを用いて妊娠中毒症発症予測率を算出したが、今回の統計に用いた症例数は1180例に過ぎないため、さらに症例を増やして統計処理を行う必要があると思われる。

2. 妊娠中毒症の病態に関する研究

1) 妊娠中毒症におけるCa動態

妊娠中毒症重症例では血清総Ca, Ca^{2+} 無機磷, アルブミンが低値で、逆にPTHが増加しており血清 Ca^{2+} のレベルを是正しようとする機構が亢進していると考えられる。さらに、血清 $1\alpha, 25(\text{OH})_2$ Vitamin D_3 が中毒症例で有意に低濃度であることから、中毒症では腸管からのCa吸収の低下が推察された。この事実は将来、妊娠中毒症の予防、治療の基礎となるものと考えられる。

2) 妊娠中毒症妊婦の血漿BKの変動を静的状態およびアンギオテンシンIIを負荷した状態で検討した結果、妊娠高血圧発症を予知できる可能性が示唆された。

3) 妊娠時の細胞膜Na輸送

妊娠中毒症の血管壁の緊張を検討するため、赤血球を材料として、細胞膜 Na^+ 輸送について調べた。まだ妊娠中毒症例での検討は十分でないが、妊婦の赤血球の細胞膜 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 活性は低下し、細胞内 Na^+ 濃度は上昇していた。妊娠末期の血管壁の緊張は非妊時、妊娠初期に比べて亢進している状態にあると考えられる。今後中毒症例における検討を行う予定である。

平均血圧 mmHg		高血圧の 持続期間	2週間以内 % (n)	3週間以上 % (n)	TOTAL % (n)
妊 娠 3 カ 月	70未満 n=155	0	4.5(7)	0.7(1)	5.2(8)
	70~79 n=268	0	5.2(14)	3.4(9)	8.6(23)
	80~89 n=160	0.6(1)	15.0(25)	3.1(8)	18.1(33)
	90以上 n=64	4.7(3)	18.7(12)	9.4(6)	28.1(18)
妊 娠 8 カ 月	70未満 n=163	0	0.6(1)	0.6(1)	1.2(2)
	70~79 n=306	0	5.9(18)	4.9(15)	10.8(33)
	80~89 n=209	0	13.9(29)	10.0(21)	23.9(50)
	90以上 n=89	4.5(4)	20.3(18)	19.0(17)	39.3(35)

軽症高血圧
 重症高血圧(BP 160/110mmHg以上)

図1. 妊娠3ヵ月及び8ヵ月での平均血圧と妊娠末期における高血圧発症との関連

表1 妊娠初期から分娩約一週間前までの体重増加と、
妊娠末期の高血圧発症頻度

		妊娠末期高血圧の発症頻度 % (n)	
妊 ま 娠 で 初 の 期 体 か 重 ら 増 分 加 娩	8 kg 未満	11.8	(9/76)
	8 ~12kg	13.7	(29/211)
	12~16kg	20.0	(28/140)
	16kg 以上	24.2	(8/33)

表2 判別に用いた因子 (初期情報)

高血圧家系の有無
 腎疾患の既往, 合併の有無
 高血圧の既往
 膠原病の有無
 年 齢
 経産回数
 非妊時体重
 非妊時身長
 肥満度 [体重(kg)/身長(cm)²×10000]
 初診時収縮期血圧
 初診時拡張期血圧
 初診時浮腫
 初診時尿蛋白
 初診時ヘモグロビン
 初診時ヘマトクリット

表3 純粹妊娠中毒症各項目の相関係数 (中毒症群)

1. 身長	1.000																		
2. 非妊時体重	0.393	1.000																	
3. 肥満度	-0.025	0.908	1.000																
4. 収縮期血圧	0.039	0.132	0.121	1.000															
5. 拡張期血圧	-0.120	0.169	0.238	0.562	1.000														
6. 浮腫	-0.070	0.030	0.070	0.034	0.222	1.000													
7. 尿蛋白	0.030	-0.047	-0.060	-0.178	-0.169	-0.098	1.000												
8. ヘモグロビン	0.190	0.264	0.202	0.004	-0.062	0.071	0.093	1.000											
9. ヘマトクリット	0.139	0.229	0.187	-0.100	-0.103	0.050	0.178	0.908	1.000										
10. 年 齢	-0.090	0.014	0.050	0.057	0.127	-0.162	0.002	-0.092	-0.139	1.000									
11. 経産回数	-0.089	0.081	0.127	-0.114	-0.034	-0.050	-0.177	-0.186	-0.245	0.396	1.000								
身長	非妊時	肥満度	収縮期	拡張期	浮腫	尿蛋白	Hb	Ht	年 齢	経産回数									
	体 重		血 圧	血 圧															

表4 妊娠中毒症発症予測率の算出法
(純粹妊娠中毒症)

1) 多重 logistic 関数

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-\lambda}}$$

$$\lambda = 0.481 X_1 - 0.003 X_2 - 0.025 X_3 - 0.427 X_4 - 0.005 X_5 + 6.07$$

2) 中毒症発症予測率

$$Y = \frac{n_1 |F_1(X) - F_1(X - \Delta X)|}{n_1 |F_1(X) - F_1(X - \Delta X)| + n_2 |F_2(X) - F_2(X - \Delta X)|}$$

$$F(X) = \int \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}} dx$$

n_1 = 中毒症発症数

n_2 = 非中毒症数

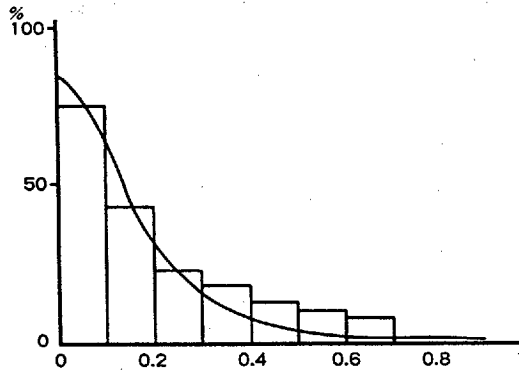


図2. 妊娠中毒症発症率(純粹妊娠中毒症)

— logistic 関数値による理論曲線と実際の度数分布 —

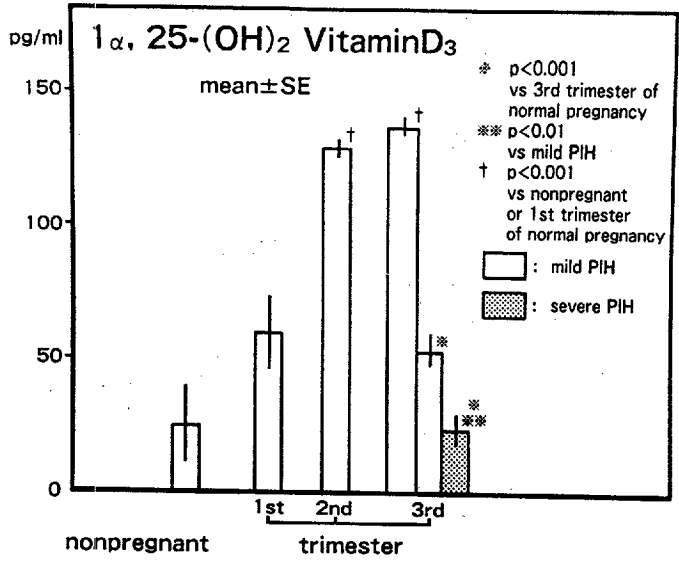


図 3.

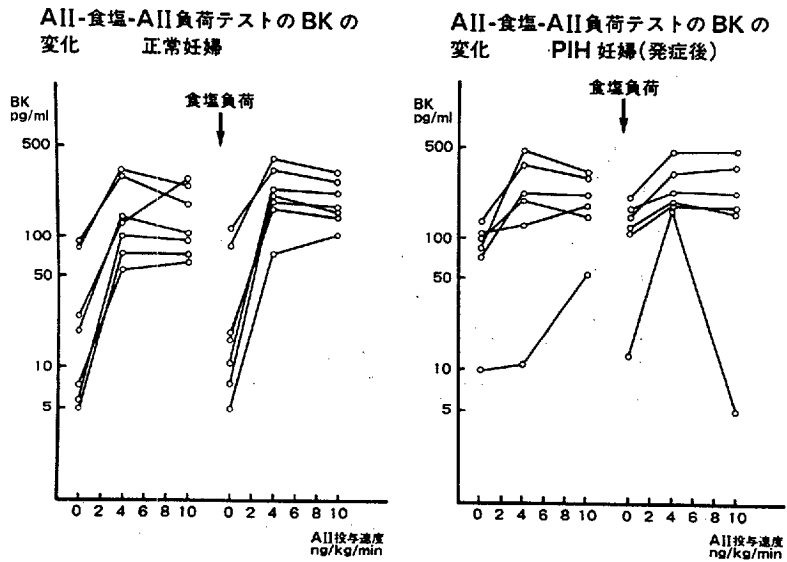


図 4.

↓ **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

一般に産科疾患は、その発症を予防したり治療的に修飾することは不可能な場合がほとんどで、実際に異常が突発してから対処しなければならないのが特徴である。この点は他の臨床医学ではあまり見られないものである。ただ妊娠中毒症のみは、従来から学説の疾患と言われるほど、その原因や病態は判然とせず、あたかも陽炎のようなものであるとも表現されるが、適切な妊婦管理によりその発症や重症化を予防あるいは防止することが可能であることも良く知られた事実である。現在のところ、妊娠中毒症の発症は個体の体質的条件あるいは素因と環境条件さらには妊孕現象にともなう母体の適応能力などが関与していると考えられており、個体の発病条件を認識することはきわめて重要なことで、このことは即、妊娠中毒症発症の予防につながると言っても過言ではない。今年度も昨年度までの継続として妊娠中毒症発症の臨床的背景というテーマで危険因子の再整理と妊娠中毒症発症の予知に関する研究を行った。