妊娠とカルシウム代謝

第二編 妊娠高血圧症におけるカルシウム代謝と カルシウム調節ホルモンの分泌動態

神戸大学医学部産科婦人科学教室

小 原 範 之, 山 崎 峰 夫, 森 川 肇,
上 田 康 夫, 望 月 眞 人

Dynamics on the Calcium Metabolism and Calcium-Regulating Hormones in Pregnancy-Induced Hypertension

Noriyuki OHARA, Mineo YAMASAKI, Hajime MORIKAWA,
Yasuo UEDA and Matsuto MOCHIZUKI

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kobe University, School of Medicine,
Kobe 650, Japan

Serum concentrations of total calcium, ionized calcium and inorganic phosphorus in severe PIH were significantly lower than those in normal pregnancy during the 3rd trimester of pregnancy and continued to be low even at puerperium. On the other hand, serum concentrations of parathyroid hormone in severe PIH were significantly higher during the 3rd trimester of pregnancy and decreased at puerperium. Any remarkable differences in serum calcitonin levels were not found between severe PIH and normal pregnancy through the last trimester of pregnancy and puerperium. Serum concentrations of 1α , $25-(\text{OH})_2$ vitamin D_3 increased significantly in the 3rd trimester of normal pregnancy, but in severe PIH, their increase was not observed, remaining at the normal levels of non-pregnant women. The kidney functions in the both groups were within the normal limits of non-pregnant women, but placental dysfunction was observed in severe PIH.

These results suggest that the decrease in serum calcium and phosphorus levels might have occurred as a result of the decrease in the absorption of calcium and phosphorus from the intestine due to the decrease in serum 1α , $25-(\text{OH})_2$ vitamin D_3 levels and that low serum 1α , $25-(\text{OH})_2$ vitamin D_3 concentrations might be caused by the disturbance of the synthesis in the placenta rather than in the kidney.

緒 言

正常妊娠時には胎児へ供給したCaを補充し, 血中 Ca^{++} 濃度を正常範囲内に維持するために, 非妊時と異なるCa代謝調節機構の存在することを著者らはすでに報告した²²⁾。

一方、妊娠高血圧症 (pregnancy-induced hypertension, PIH) における疫学的調査では、Ca 摂取量の少ない地域において子癇の発生頻度が高いと言われており⁴⁾、PIH においては正常妊娠とは異なる Ca 代謝の動態が存在する可能性がある。

したがって、PIH 妊婦における Ca 代謝の動態を解明するために血清 Ca および Ca 調節ホルモンの系統的分析から検討することとした。

研究対象ならびに研究方法

1. 研究対象

対象は妊娠29週から妊娠40週の軽症型 PIH 妊婦126例と重症型 PIH 妊婦34例 および妊娠末期に PIH であった褥婦73例 (産褥3日目、以後 PIH 褥婦と略称する) である。

PIH は日本産科婦人科学会妊娠中毒症問題委員会が1984年6月に提案した妊娠中毒症の定義と分類基準²⁶⁾に従って、高血圧を主徴候とする純粹型妊娠中毒症を軽症型と重症型に分類した。

2. 研究方法

1) 血液の採取と血清の分離

早朝空腹時に PIH 妊婦および妊娠末期に軽症型あるいは重症型 PIH を呈した褥婦の肘静脈より採血、また分娩時に臍帯静脈血を採取し、ただちに血清を分離した後、測定まで -20°C にて凍結保存した。

2) 血清ミネラルとアルブミンの測定

血清総CaはOCPC法⁶⁾、血清 Ca^{++} は堀場電解質分析装置セラ250によるイオン電極法²⁷⁾、血清無機燐(Pi)は燐モリブデン酸法⁸⁾、血清アルブミンはBCG法⁷⁾にてそれぞれ測定した。

3) 血清カルシウム調節ホルモンの測定

血清parathyroid hormone (PTH)²¹⁾、血清calcitonin (CT)¹¹⁾および血清 $1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{vitaminD}_3$ ($1\alpha,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$)²⁸⁾は第一編において詳述したごとく二抗体法RIAあるいはRRA法によりそれぞれ測定した。

4) 尿中カルシウムとクレアチニンの測定

PIH 妊婦あるいは褥婦の随時尿を採取し、尿中Caは原子吸光法²⁹⁾により、また尿中クレアチニン(Cr)はJaffe法²⁾により測定した。

尿中Caの一日総排泄量は尿中Ca/Cr比から推定した¹⁹⁾。

5) 腎機能検査

血清Crと尿中CrはJaffe法²⁾、血清BUNは佐々木変法¹⁷⁾、PSPは京都第一科学PSP測定装置³⁰⁾によりそれぞれ測定した。

6) 胎児胎盤機能検査

血清hPLはラテックス凝集反応²⁰⁾、尿中estriol (E_3)は赤血球凝集阻止反応¹³⁾によりそれぞれ半定量測定した。

7) 子宮胎盤循環動態の測定

DHA-S (カネボー薬品研究所 Lot NO KYH 3102) 50mgを肘静脈よりワンショットで投与し、投与前ならびに15分、30分、60分および120分後に血液を採取し、血清estradiol 17β (E_2)をCIS-RIA Kit (tracer: H^3 、一抗体法—デキストラン吸着法)により測定した。また、得られた E_2 蓄積転換率(E_2CR)を林の方法¹²⁾により算出し、子宮胎盤循環動態を推察した。

8) 統計学的処理

得られたデータはすべて mean $\pm$ SE 値で示し，統計学的判定には Student's t-test あるいは χ^2 検定を用いた。

研 究 成 績

1. 血清総Ca濃度

妊娠末期における軽症型 PIH 妊婦の血清総Ca濃度は 8.45 ± 0.04 mg/dl (mean $\pm$ SE) であり，該当時期の正常妊婦の値 (8.49 ± 0.03) とほとんど差はなかったが，重症型のそれは 7.94 ± 0.07 で，正常妊婦の値に比し著明な低値であった ($p < 0.001$)。

軽症型褥婦（妊娠末期に軽症型 PIH を呈した褥婦）の産褥3日目の血清総Ca濃度は 8.41 ± 0.07 であり正常褥婦の値 (8.38 ± 0.04) との差はなかったが，重症型褥婦（妊娠末期に重症型 PIH を呈した褥婦）のそれは 8.15 ± 0.17 で，正常褥婦の値に比し低値であった ($p < 0.05$) (Fig.1)。

Fig. 1. Serum concentrations of total Ca in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

* $p < 0.001$ vs nonpregnant

** $p < 0.001$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

† $p < 0.05$ vs postpartum day 3 of normal pregnancy

2. 血清アルブミン濃度

妊娠末期の軽症型 PIH 妊婦の血清アルブミン濃度は 3.12 ± 0.03 g/dl，重症型のそれは 2.83 ± 0.04 で，いずれも正常妊婦の値 (3.37 ± 0.04) に比し低値であった ($p < 0.001$)。

軽症型褥婦の産褥3日目の血清アルブミン濃度は 2.91 ± 0.04 であり正常褥婦の値 (3.04 ± 0.05) に比しやや低値であったが，重症型のそれは 2.79 ± 0.07 で，正常褥婦の値に比し低値であった ($p < 0.01$) (Fig.2)。

Fig. 2. Serum concentrations of albumin in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

* $p < 0.001$ vs nonpregnant

** $p < 0.005$ vs 2nd trimester of normal pregnancy

† $p < 0.001$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

†† $p < 0.01$ vs postpartum day 3 of normal pregnancy

Fig. 3. Serum concentrations of Ca⁺⁺ in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

* $p < 0.001$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

** $p < 0.01$ vs postpartum day 3 of normal pregnancy

3. 血清 Ca^{++} 濃度

血清 Ca^{++} 濃度を Fig.3 に示す。

妊娠末期の軽症型 PIH 妊婦の血清 Ca^{++} 濃度は $1.09 \pm 0.02 \text{ mmol/l}$ と正常妊婦の値 (1.11 ± 0.01) に比し低値であり, 重症型のそれは 0.94 ± 0.08 で正常妊婦の値に比し, さらに低値であった ($p < 0.001$)。

軽症型褥婦の産褥 3 日目の血清 Ca^{++} 濃度は 1.11 ± 0.08 であり正常褥婦の値 (1.08 ± 0.03) とほとんど差はなかったが, 重症型のそれは 1.00 ± 0.04 で正常褥婦の値に比し低値であった ($p < 0.01$)。

また, 重症型 PIH 妊婦の分娩時に採取した臍帯静脈血の血清総 Ca 濃度および血清 Ca^{++} 濃度はそれぞれ $9.0 \pm 0.38 \text{ mg/dl}$, $1.21 \pm 0.06 \text{ mmol/l}$ で, 母体の血清レベルよりも高値であった。

4. 血清 Pi 濃度

妊娠末期の軽症型 PIH 妊婦の血清 Pi 濃度は $3.08 \pm 0.04 \text{ mg/dl}$ であり正常妊婦の値 (3.07 ± 0.04) とほとんど差はなかったが, 重症型のそれは 2.78 ± 0.04 で, 正常妊婦の値に比し低値であった ($p < 0.02$)。

軽症型褥婦の産褥 3 日目の血清 Pi 濃度は 3.33 ± 0.08 であり正常褥婦の値 (3.35 ± 0.06) とほとんど差はなかったが, 重症型のそれは 2.85 ± 0.19 で, 正常褥婦の値に比し低値であった ($p < 0.01$) (Fig.4)。

Fig. 4. Serum concentrations of phosphorus in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

* $p < 0.02$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

** $p < 0.01$ vs postpartum day 3 of normal pregnancy

5. 血清 PTH 濃度

血清 PTH 濃度を Fig.5 に示す。

妊娠末期の軽症型 PIH 妊婦の血清 PTH 濃度は $0.214 \pm 0.02 \text{ ngEq/ml}$ であり, 正常妊婦の値 (0.167 ± 0.01) に比し高値, 重症型のそれは 0.240 ± 0.02 で, 正常妊婦の値に比し明らかな高値を示した ($p < 0.001$)。

軽症型褥婦の産褥 3 日目の血清 PTH 濃度は 0.186 ± 0.01 , 重症型のそれは 0.200 ± 0.05 であり, いずれも正常褥婦の値 (0.235 ± 0.006) に比し低値であった。

Fig. 5. Serum concentrations of PTH in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

* $p < 0.001$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

** $p < 0.02$ vs 3rd trimester of normal pregnancy

Fig. 6. Serum concentrations of calcitonin in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data presented in mean $\pm$ SE.

6. 血清CT濃度

妊娠末期の軽症型PIH妊婦の血清CT濃度は 93.6 ± 5.3 pg/mL, 重症型のそれは 92.8 ± 7.7 であり, いずれも正常妊婦の値(114.0 ± 6.8)に比しやや低値であった。

軽症型妊婦の産褥3日目の血清CT濃度は 97.3 ± 26.8 , 重症型のそれは 89.5 ± 23.7 であり, いずれも正常妊婦の値(96.3 ± 4.2)とほとんど差を認めなかった(Fig.6)。

Fig. 7. Serum concentrations of 1α, 25-(OH)₂ vitaminD₃ in the women of PIH during pregnancy.

Data are presented in mean ± SE.

*p<0.001 vs 3rd trimester of normal pregnancy

**p<0.01 vs mild PIH

†p<0.001 vs nonpregnant or 1st trimester of normal pregnancy.

Fig. 8. Urinary Ca/Cr ratio in the women of PIH during pregnancy and postpartum.

Data are presented in mean ± SE.

*p<0.001 vs nonpregnant

**p<0.001 vs 3rd trimester of normal pregnancy

†p<0.01 vs mild PIH

††p<0.05 vs postpartum day 3 of normal pregnancy or mild PIH

Fig. 9. Renal functions in the women of PIH during pregnancy.

Data are presented in mean $\pm$ SE.

7. 血清 $1\alpha,25-(\text{OH})_2$ vitamin D_3 濃度

血清 $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 濃度を Fig.7 に示す。

妊娠末期の軽症型 PIH 妊婦の血清 $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 濃度は $51.7 \pm 5.6 \text{ pg/ml}$ 、重症型のそれは 23.6 ± 5.6 であり、いずれも正常妊婦の値 (136.8 ± 2.7) に比し低値であった ($p < 0.001$)。また、重症型の血清 $1\alpha,25-(\text{OH})_2 \text{D}_3$ 濃度は軽症型のそれに比し低値であった ($p < 0.01$)。

8. 尿中一日総 Ca 排泄量

軽症型 PIH 妊婦の尿中 Ca/Cr 比は 0.069 ± 0.02 で正常妊婦の値 (0.079 ± 0.02) に比し低値であり、重症型のそれは 0.026 ± 0.01 で、正常妊婦の値に比し著しい低値であった ($p < 0.001$)。

また、重症型の尿中 Ca/Cr 比は軽症型のそれに比し低値であった ($p < 0.01$)。

軽症型妊婦の産褥 3 日目の尿中 Ca/Cr 比は 0.070 ± 0.01 と正常妊婦の値 (0.079 ± 0.02) に比し低値、重症型のそれは 0.039 ± 0.02 で、正常妊婦の値に比し低値であった ($p < 0.05$)。また、重症型の尿中 Ca/Cr 比は軽症型のそれに比し低値であった ($p < 0.05$) (Fig.8)。

9. 腎機能検査

PIH 妊婦の腎機能検査を Fig.9 に示す。

軽症型 PIH 妊婦の血清 Cr 濃度は $0.82 \pm 0.03 \text{ mg/dl}$ 、重症型のそれは 0.85 ± 0.03 であり、いずれも正常妊婦の値 (0.69 ± 0.02) に比し高値であった (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.005$)。

軽症型 PIH 妊婦の血清 BUN 濃度は $12.25 \pm 0.80 \text{ mg/dl}$ ，重症型のそれは 15.8 ± 0.85 であり，いずれも正常妊婦の値 (8.27 ± 0.45) に比し高値であった ($p < 0.001$)。また，重症型の血清 BUN 濃度は軽症型のそれに比し高値であった ($p < 0.05$)。

軽症型 PIH 妊婦の PSP 15 分値は $21.0 \pm 2.66\%$ ，重症型のそれは 20.45 ± 3.16 であり，いずれも正常妊婦の値 (29.7 ± 1.05) に比し低値であった。

軽症型 PIH 妊婦のクレアチニンクリアランス (Ccr) は $103.0 \pm 6.0 \text{ ml/min}$ であり，正常妊婦の値 (104.9 ± 14.4) に比しほとんど差はなかったが，重症型のそれは 65.2 ± 10.0 で，正常妊婦の値に比し低値，また軽症型に比しても低値であった ($p < 0.01$)。

10. 胎児胎盤機能検査

血清 hPL 濃度の測定成績を Table 1 に示す。

正常妊婦の血清 hPL 濃度は 105 例中 105 例が $6 \mu\text{g/ml}$ 以上であったが，軽症型 PIH 妊婦では 40 例中 37 例が $6 \mu\text{g/ml}$ 以上であった。他方，重症型 PIH 妊婦で血清 hPL 濃度が $6 \mu\text{g/ml}$ 以上の値を示したのは 30 例中 14 例であった。

Table 1. Serum concentrations of hPL in the women of PIH during pregnancy.

serum hPL ($\mu\text{g/ml}$)	normal pregnancy	mild PIH	severe PIH
0 ~ 1	0	0	1
1 ~ 2	0	0	2
2 ~ 4	0	0	5
4 ~ 6	0	3	8
6 ~ 8	2	2	5
8 ~ 10	36	13	6
≥ 10	67	22	3

Data are presented in mean $\pm$ SE.

$p < 0.05$: mild PIH vs normal pregnancy, $\chi^2 = 4.68$

$p < 0.001$: severe PIH vs normal pregnancy, $\chi^2 = 107.46$

χ^2 検定により，軽症型および重症型 PIH 妊婦の血清 hPL 濃度はそれぞれ正常妊婦の値に比し低値である者が有意に多かった ($p < 0.05$, $p < 0.001$)。

尿中 E_3 濃度を Table 2 に示す。

正常妊婦においては，尿中 E_3 濃度は 81 例中 81 例が 10 mg/day 以上であったのに対し，軽症型 PIH 妊婦では 28 例中 25 例が 10 mg/day 以上であった。他方，重症型 PIH 妊婦で 10 mg/day 以上の尿中 E_3 濃度を示した者は 24 例中 8 例であった。

χ^2 検定により軽症型および重症型 PIH 妊婦の尿中 E_3 濃度はそれぞれ正常妊婦の値に比し低値である者が有意に多かった ($p < 0.02$, $p < 0.001$)。

11. 子宮胎盤循環動態

DHA-S 負荷テストの結果を Table 3, Table 4 に示す。

正常妊婦および軽症型 PIH 妊婦の血清 E_2 濃度は，DHA-S 負荷後 15 分より増加し 30 分にピークとなり以後漸減したが，軽症型の血清 E_2 濃度は正常妊婦の値よりむしろやや高値であった。重症型では，血清 E_2 濃度は負荷前値ですでに正常妊婦あるいは軽症型 PIH 妊婦に比し低値であったが，DHA-S 負荷後 15 分より増加し始め 60 分にピークとなり以後漸減し，しかも 15 分から 120 分にかけての測定値はいずれも正常妊婦あるいは軽症型 PIH 妊婦の値に比し低値であった。

Table 2. Urinary concentrations of E_3 in the women of PIH during pregnancy.

urinary E_3 (mg/day)	normal pregnancy	mild PIH	severe PIH
5 >	0	0	11
5 ~10	0	3	5
10~20	32	11	6
20~30	29	10	2
30~40	16	4	0
40~50	3	0	0
> 50	1	0	0

Data are presented in mean $\pm$ SE.

$p < 0.02$: mild PIH vs normal pregnancy, $\chi^2 = 5.42$

$p < 0.001$: severe PIH vs normal pregnancy, $\chi^2 = 61.19$

Table 3. Serum concentrations of E_2 after DHA-S loading test in the women of PIH during pregnancy.

time (min)	normal pregnancy	mild PIH	severe PIH
0	16.5 $\pm$ 1.80	23.3 $\pm$ 3.50	11.9 $\pm$ 2.01 ^a
15	33.8 $\pm$ 4.00	38.6 $\pm$ 2.53	16.0 $\pm$ 2.43 ^{b, c}
30	35.8 $\pm$ 3.20	46.7 $\pm$ 1.11 ^b	20.7 $\pm$ 3.89 ^{b, c}
60	32.4 $\pm$ 3.10	48.0 $\pm$ 2.59	25.9 $\pm$ 2.40 ^c
120	30.4 $\pm$ 3.10	45.0 $\pm$ 5.41 ^b	24.8 $\pm$ 1.52 ^d

Data are presented in mean $\pm$ SE.

a: $p < 0.05$ vs mild PIH

b: $p < 0.05$ vs normal pregnancy

c: $p < 0.001$ vs mild PIH

d: $p < 0.01$ vs mild PIH

Table 4. E_2 CR (%) after DHA-S loading test in the women of PIH during pregnancy.

time (min)	normal pregnancy	mild PIH	severe PIH
15	1.1 $\pm$ 0.15	0.9 $\pm$ 0.33	0.3 $\pm$ 0.05 ^a
30	3.3 $\pm$ 0.39	2.9 $\pm$ 0.71	1.0 $\pm$ 0.26 ^{a, b}
60	7.5 $\pm$ 0.83	8.6 $\pm$ 1.21	3.8 $\pm$ 0.79 ^{c, d}
120	15.0 $\pm$ 1.80	20.6 $\pm$ 1.87	10.2 $\pm$ 1.56 ^e

Data are presented in mean $\pm$ SE.

a: $p < 0.01$ vs normal pregnancy

b: $p < 0.05$ vs mild PIH

c: $p < 0.05$ vs normal pregnancy

d: $p < 0.02$ vs mild PIH

e: $p < 0.01$ vs mild PIH

DHA-S 負荷後の E_2 への蓄積転換率 (E_2 CR) を算定すると、正常妊婦と軽症型 PIH 妊婦の間には15分から120分の間で差を認めなかった。重症型では、15分から120分間のいずれの E_2 CR 値も正常妊婦あるいは軽症型 PIH 妊婦の値に比し有意の低値であった。

考 按

すでに述べたごとく，PIHとCa代謝に関する疫学的調査によると，PIH妊婦のCa摂取量は正常妊婦に比し少なく，またCaを含むビタミン—ミネラルの投与によりPIHの発症頻度が減少したという報告⁴⁾がみられ，妊娠時のCa代謝異常とPIH発症との関連に興味をおぼえる。

そこで，PIH妊婦における血中Caとその調節ホルモンを同時系統的に測定し，本症の病態論的アプローチを試みた。

まず，軽症型PIH妊婦の血清総Ca濃度は妊娠末期と産褥時を通じて正常妊婦の値とほとんど差を認めなかったが，重症型の血清総Ca濃度は妊娠末期と産褥時を通じて正常妊婦に比し有意の低値であり，Chaudhuri⁵⁾の成績と同様であった。また，軽症型PIH妊婦の血清Ca⁺⁺濃度は妊娠末期から産褥時にかけて正常妊婦の値とほとんど差を認めなかったが，重症型では妊娠末期と産褥時を通じて正常妊婦に比し有意の低値であった。さらに，Ca⁺⁺と結合しCa⁺⁺の作用を不活化するCa結合蛋白である血清アルブミン濃度は，軽症型PIH妊婦では妊娠末期から産褥時にかけて正常妊婦に比し低値であったが，重症型では正常妊婦および軽症型に比し極めて低値であった。

つまり，重症型PIH妊婦では血清アルブミン濃度の低下による貯蔵型のCaの減少および血清Ca⁺⁺濃度の著明な減少が観察された。

正常妊娠では，PTH，1 α ,25-(OH)₂D₃およびCTの相互作用のもとに骨密度を保護しつつ，腸管からのCa吸収の亢進と尿中へのCa排泄の抑制により胎児へ移行したCaを補充し，かつ母体血清Ca⁺⁺濃度を正常範囲内に維持する機構が働くことをすでに第一編で明らかにしたが，PIHにおいて母体血清総Ca濃度と血清Ca⁺⁺濃度が極めて低値であったという現象は，正常妊娠において見られる血清Caレベルの調節機構に破綻の生じたものと考えられる。

そこでまず，腸管からのCa吸収を促進する血清1 α ,25-(OH)₂D₃濃度を検討してみた。軽症型および重症型PIH妊婦において，ともに正常妊婦に比し有意の低値であったので，PIH妊婦においては腸管からのCaとPiの吸収が低下しているものと考えられた。

妊娠時には1 α ,25-(OH)₂D₃は腎および胎盤³⁾で生成されるものと推察されているが，PIH妊婦の腎機能検査では軽症型PIH妊婦は正常妊婦とほとんど差を認めず，重症型PIH妊婦のCcr (65.2 $\pm$ 10.0 ml/min) は正常妊婦あるいは軽症型PIH妊婦に比し低値であった。このことは，重症型においては腎での1 α ,25-(OH)₂D₃の生成が低下していることを推察させる。しかし，木村ら¹⁵⁾はCcrが30 ml/min以上であれば腎での1 α ,25-(OH)₂D₃の産生は低下しないと述べているので，少なくとも腎自体の機能異常による1 α -hydroxylase活性の低下により，1 α ,25-(OH)₂D₃の生成が低下したものとは考えられない。

ところで，腎での1 α -hydroxylase活性を促進する因子としてはPTH⁹⁾，CT¹⁵⁾，PRL²⁵⁾，hPL²⁵⁾，GH²⁵⁾およびestrogen³⁾などが報告されている。母体血清GHのレベルは妊娠初期から妊娠末期までほとんど変わらず¹⁴⁾，また血清CT濃度はFig.6に示したごとく正常妊婦とPIH妊婦との間で差を認めないので，これらのホルモンがPIH妊婦の1 α ,25-(OH)₂D₃の生成低下に影響を与えているとは考えにくい。PRLについては，PIH妊婦において血清レベルが高値であり²⁴⁾，またFig.5に示したように重症型ではPTHも高値である。したがって，PRLやPTHの作用によりPIHにおいては，腎での1 α ,25-(OH)₂D₃の生成はむしろ亢進しているはずである。

また，hPLやestrogenについては鳥類において1 α -hydroxylase活性を促進させると報告されているが，重症型ではこれらの血清estradiol値，尿中estriol値あるいは血清hPL値は極めて低

値であるので、腎における $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生成になんらかの影響を与えている可能性もある。

一方、胎盤での $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 合成を検討するために胎盤機能を測定してみた。

その結果、胎盤や胎児-胎盤ユニットの機能の動態を表現する血清 hPL や尿中 E_3 の濃度はいずれも PIH が重症化するにつれて低下した。また、子宮胎盤循環を推察するために DHA-S 負荷テストを行なったが、子宮胎盤循環動態を示すと考えられる E_2CR は正常妊婦と軽症型との間では差を認めず、重症型では極めて低値であった。

つまり、重症型では胎盤機能の低下と子宮胎盤循環の低下が存在し、その結果、胎盤における $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生成が低下しているものと考えられる。

これらの成績を勘案すると、PIH においては腎や胎盤での $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ の生成が低下し、血清 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 濃度の低下という結果になっているものと推察される。

次に、骨からの Ca 吸収について検討してみた。骨からの Ca 吸収を促進させるホルモンには PTH と $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ がある。すでに述べたごとく、 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ は軽症型および重症型 PIH では共に低値であるので、 $1\alpha,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ による骨吸収は少なくとも亢進しているとは思われない。一方、血清 PTH 濃度は軽症型では正常妊婦に比し高値、重症型では有意の高値であったので、PIH では PTH による骨吸収は著明に亢進していると考えられる。PTH の骨吸収作用に拮抗して Ca を骨に取り込ませるホルモンとして CT があるが、血清 CT 濃度は軽症型および重症型 PIH とともに正常妊娠に比しやや低値であった。

つまり、PIH においては骨に Ca を取り込ませる働きをする血清 CT 濃度は正常妊婦に比しほとんど差を認めず、骨吸収を促進させる PTH は高値であることから、低下した血清 Ca^{++} 濃度を増加させるために正常妊娠とは異なって母体の骨密度は低下している可能性が考えられる。

次に、PIH 妊婦の尿中への Ca 排泄を検討するために、随時尿を用いて尿中 Ca/Cr 比を測定し尿中一日総 Ca 排泄量を推定した¹⁹⁾。

尿中 Ca/Cr 比は軽症型では正常妊婦に比しやや低値、重症型では正常妊婦に比し極めて低値であった。重症型において尿中 Ca 排泄量が正常妊婦や軽症型に比し有意に低下したのは、血清 Ca^{++} 濃度が極めて低いために血清 PTH 濃度が増加し、その PTH により腎における Ca の再吸収が促進され、尿中への Ca の排泄が極端に抑制されているものと推察される。

ところで、PIH 妊婦の腸管からの Ca 吸収、骨吸収および尿中への Ca 排泄につきその成績をこれまで述べてきたが、胎児への Ca の移行はどのようなものであろうか。

重症型 PIH 妊婦の臍帯静脈血清総 Ca 濃度および血清 Ca^{++} 濃度は、母体のそれらよりも高値であり、正常妊娠と同様に active transport の機能は正常に働いているように思われる。また、重症型の臍帯血清 Ca^{++} 濃度は正常妊娠の臍帯血清 Ca^{++} 濃度と差を認めず、実際に胎児発育を測定しても PIH 妊婦の胎児はやせ型ではあるものの骨格は正常妊娠の胎児のそれと変わらない。

したがって、PIH 妊婦の母体から胎児への Ca の移行は正常妊娠時の場合と変わらず、胎児への Ca の移行が亢進したために母体血清 Ca^{++} 濃度が低下したとは思われない。

血清 Ca^{++} 濃度の低下の原因として、もう一つの原因が考えられる。本態性高血圧症においては血清 Ca^{++} 濃度の低下¹⁸⁾と細小動脈平滑筋細胞内の Ca の増加¹⁹⁾が認められている。血管平滑筋細胞内の Ca^{++} の増加は平滑筋細胞の収縮性を高め、末梢血管内腔の狭小化により末梢血管総抵抗が増大すると考えられている。PIH においても血清 Ca^{++} 濃度の著明な低下と末梢血管抵抗の増大が認められており、おそらく細小動脈平滑筋細胞内への Ca の流入が増加し、血清 Ca^{++} 濃度の低下が生じてい

る可能性もある。

血管平滑筋細胞へのCaの流入が増加するメカニズムについてはNaポンプやCaチャンネルの機能が問題になるので、今後この方面に関する検討を加える必要がある。

また、一般にPTHの生物作用には二つのステップがあり、早期の反応としてはまず血清から骨へのCa吸収を促し、ついで遅い反応として骨からのCaの流出を促進すること²³⁾と考えられている。また、PTHが心筋へのCaの流入と蓄積を促進するという報告¹⁾もあり、先に述べたPIHで血清Ca⁺⁺濃度の低下に伴い著増したPTHが末梢血管平滑筋細胞内へCaを流入させたと考えることもできる。これらの現象の結果として、血清Ca⁺⁺濃度は低下し、一方では末梢血管の収縮による末梢血管抵抗を増大させ、妊娠時に高血圧の発症という病態、いわゆる妊娠高血圧症を惹起させると考えることもできる。

結 語

妊娠高血圧症妊婦の血清および尿中のCa濃度とCa代謝調節ホルモンあるいはその分娩時の臍帯静脈血清Ca濃度を同時系統的に測定することにより、妊娠経過に伴う母体Ca代謝の動的变化について検討し以下の成績を得た。

1) 軽症型では血清総Ca濃度と血清Ca⁺⁺濃度は妊娠と産褥時を通じて正常妊娠に比しほとんど差はなかったが、重症型では正常妊娠に比し有意の低値であった。

2) 血清1 α ,25-(OH)₂D₃濃度は妊娠末期では軽症型と重症型ともに正常妊娠に比し有意の低値であり、妊娠高血圧症ではCaとPiの吸収が低下しているものと思われた。

3) 血清PTH濃度は軽症型と重症型では妊娠末期には正常妊娠に比し高値であり、血清1 α ,25-(OH)₂D₃濃度は低値、血清CT濃度は低値であったことから、母体の骨密度は低下している可能性が推察された。

4) 尿中Ca排泄は軽症型では妊娠末期と産褥時を通じて正常妊娠に比しやや低値であったが、重症型では正常妊娠に比し有意の低値であり尿中へのCaの排泄は減少していた。

5) 重症型の臍帯静脈血清総Ca濃度とCa⁺⁺濃度は母体のそれらよりも高値であり、かつ正常妊娠胎児のそれらとほぼ同値であった。

以上の成績から、妊娠高血圧症においては正常妊娠に比し著明な低Ca血症が存在し、その主たる原因は腸管からのCa吸収の低下であり、これに細小動脈平滑筋細胞内へのCaの流入による血清Ca濃度の低下が加わっている可能性が考えられる。この低Ca血症を是正するために母体の骨吸収は亢進し、尿中へのCa排泄は抑制されていると考えられる。

このようなCa代謝のアンバランスが妊娠高血圧症の発症の重要な因子の一つになっている可能性がある。

稿を終わるに臨み、血清1 α ,25-(OH)₂vitaminD₃濃度の測定について御指導、御協力を賜った神戸女子薬科大学衛生化学教室小林正教授ならびに同教室の諸兄姉に深謝いたします。

この論文は第17回国際妊娠中毒症学会、第10回アジア・オセアニア産科婦人科学会、第37回日本産科婦人科学会、第5回国際妊娠高血圧症学会において発表した。

また、本研究の一部は昭和60年度科学研究費（一般B60480368）、昭和61年度科学研究費補助金（一般B61480351）、昭和60年度厚生省斑研究妊娠中毒症の安全管理による研究および昭和60年度日母おぎゃあ献金の補助によった。

文 献

- 1) Baczynski, R., Massry, S.G., Kohan, R., Magott, M., Saglikes, Y., Brautbar, N.: Effect of parathyroid hormone on myocardial energy metabolism in the rat. *Kidney Int.*, 27: 718–725, 1985.
- 2) Bonsnes, R.W. and Taussky, H.H.: On the colorimetric determination of creatinine by the Jaffe reaction. *J. Biol. Chem.*, 158: 581–591, 1945.
- 3) Castillo, L., Tanaka, Y., DeLuca, H.F. and Sunde, M.L.: The stimulation of 25-hydroxy-vitaminD₃-1 α -hydroxylase by estrogen. *Arch. Biochem. Biophys.*, 179: 211–217, 1977.
- 4) Chaudhuri, S.K.: Dietetic deficiency in toxemia of pregnancy. *Indian Pract.*, 22: 131–136, 1969.
- 5) Chaudhuri, S.K.: Calcium deficiency and toxemia of pregnancy. *J. Obstet. Gynecol.*, (India) 19: 313–316, 1969.
- 6) Connerty, H.V. and Briggs, A.R.: Determination of serum calcium by means of orthocresolphthalein complexone. *Am. J. Clin. Path.*, 45: 290–296, 1966.
- 7) Dumas, B.T., Watson, W.A. and Biggs, H.G.: Albumin standards and the measurement of serum albumin with bromocresol green. *Clin. Chim. Acta*, 31: 87–96, 1971.
- 8) Fiske, C.H. and Subbarow, Y.: The colorimetric determination of phosphorus. *J. Biol. Chem.*, 66: 375–400, 1925.
- 9) Fraser, D.R. and Kodicek, E.: Regulation of 25-hydroxycholecalciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. *Nature New Biology*, 241: 163–166, 1973.
- 10) 藤田敏郎：食塩と高血圧，医学のあゆみ，120: M-94–M-101, 1982.
- 11) 福江 暘，空閑好秋，岡野 繁，金地嘉夫，長瀧重信：ヒトカルシトニンRIAキット〔第一〕の基礎的，臨床的検討，核医学，19: 823–830, 1982.
- 12) 林 茂樹，望月真人：DHA-S 負荷試験による妊娠中毒症妊婦の胎盤機能予備能の判定，産婦進歩，36: 209–220, 1984.
- 13) 本多俱彦，出口正喜，森川 肇，望月真人，東條伸平，清重欽二，北垣莊之助，大津俊介，上田富江，簗田春美：尿中エストリオールの簡易・迅速測定-E₃-HAIR-，ホと臨，23: 99–103, 1975.
- 14) 川口 恵子：正常妊婦，産褥期ならびに胎状奇胎妊娠時における成長ホルモンとプロラクチンの分泌に関する研究，日内分泌誌，53: 1397–1423, 1977.
- 15) Kawashima, H., Torikai, S. and Kurokawa, K.: Calcitonin selectively stimulates 25-hydroxyvitaminD₃-1 α -hydroxylase in proximal straight tubule of rat kidney. *Nature*, 291: 327–329, 1981.
- 16) 木村靖夫，今村典嗣，尾田芳隆，津久井一平，小椋陽介：腎不全のカルシウム代謝，循環器科，10: 52–59, 1981.
- 17) Marsh, W.H., Fingerhut, B. and Miller, H.: Automated and manual direct methods for the determination of blood urea. *Clin. Chem.*, 11: 624–627, 1965.
- 18) McCarron, D.A.: Low serum concentrations of ionized calcium in patients with hypertension. *N. Engl. J. Med.*, 307: 226–228, 1982.
- 19) 宮崎好信，大場鉄志：妊娠とCa代謝に関する研究，産と婦，31: 70–85, 1964.
- 20) 望月真人，本多俱彦，出口正喜，矢守征雄，林 茂樹，米田嘉次，森川 肇：ラテックス凝集反応による血清ヒト胎盤ラクトゲンの迅速測定-hPL (hCS) 測定用ラテックス試薬の検討-，産と婦，45: 113–117, 1978.
- 21) 西山宗六，藤本茂枝，児玉美穂子，松田一郎：ヒトPTH C-末端フラグメントを用いた副甲状腺ホルモンのラジオイムノアッセイ基礎的検討と臨床的応用-，ホと臨，31: 61–64, 1983.
- 22) 小原 範之，森川 肇，上田康夫，望月真人：妊娠とカルシウム代謝，第一編・正常妊娠時におけるカルシウム代謝とカルシウム調節ホルモンの分泌動態，日内分泌誌，62: 784–796, 1986.
- 23) Parsons, J.A., Neer, R.M. and Potts, J.R.Jr.: Initial fall of plasma calcium after intravenous injection

- of parathyroid hormone. *Endocrinology*, 89: 735–740, 1971.
- 24) Redman, C. W.G., Bonnar, J., Beilin, L.J., Mcneilly, A.S.: Prolactin in hypertensive pregnancy. *Br. Med. J.*, 1: 304–306, 1975.
- 25) Spanos, E., Brown, D.J., Stevenson, J.C. and MacIntyre, I.: Stimulation of 1, 25-dihydroxycholecalciferol production by prolactin and related peptides in intact renal cell preparations in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, 672: 7–15, 1981.
- 26) 鈴木雅洲：妊娠中毒症問題委員会報告（「妊娠中毒症について」第一次案解説），*日産婦誌*，36: 983–989, 1984.
- 27) 高木 康，那須嘉資雄，石井 暢：血清イオン型カルシウム，*臨床病理 XXVIII*： 1089–1093, 1980.
- 28) 竹内敦子，岡野登志夫，小林 正：母乳及び牛乳中のビタミン D 並びに活性代謝物の定量について，第7回生体成分の分析化学シンポジウム抄録集，39–42, 1985.
- 29) Trudeau, D.L. and Freier, E.F.: Determination of calcium in urine and serum by atomic absorption spectrophotometry (AAS). *Clin. Chem.*, 13: 101–114, 1967.
- 30) 牛山由美子，仙名清次郎，林 茂子，金井正光：PSP自動測定器“PSP-AUTO”の検討．現機種と試作改良機種について，*臨床検査*，26: 1663–1667, 1982.
- 31) Whitsett, J.A., Ho, M., Tsang, R.C., Norman, E.J. and Adams, K.G.: Synthesis of 1, 25-dihydroxyvitaminD₃ by human placenta in vitro. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 484–488, 1981.

（受付日：'86. 2. 24）