

助成番号 0637

マグネシウム摂取による妊娠高血圧症候群の改善と予防に関する研究

小林 浩, 吉田 昭三, 佐道 俊幸

奈良県立医科大学産婦人科

概要 目的および方法: 6週令の高血圧自然発症ラット(SHR)10匹と16週令のSHR10匹に対して、0.2% マグネシウム含有した通常飼料で飼育したラット5匹あるいは0.8% 高マグネシウム含有した特殊飼料で飼育したラット5匹ずつに分けて12週間の血圧測定を行った。血圧測定はtail-cuff method (Model UR-5000, Ueda Co., Ltd., Tokyo, Japan)を採用した。

結果: 6週令のSHR(図1左)においてのみ、7週間以上0.8% 高マグネシウム飼料で飼育したラットの収縮期血圧は0.2% マグネシウム飼料で飼育したラットに比べて有意に低値を示した。一方、16週令のSHR(図1右)においては0.8% 高マグネシウム飼料で飼育したラットの収縮期血圧は0.2% マグネシウム飼料で飼育したラットと比較して差を認めなかった。

結論: 高血圧が発症する前の若いSHRラットにおいてのみマグネシウム摂取の高血圧発症予防効果を認めた。臨床的に考察すると、妊娠高血圧症候群がすでに発症してからではマグネシウムの予防効果は認められない可能性があり、早期の介入が必要である。

今後の研究目標: 基礎実験として、8-10週令の雌性ラットを交配させ、海洋深層水を投与する群(10例)と、純水を投与する群(10例)に分けて飼育する。メーティングの上、膣スミアに精子を認めた日を妊娠第0日目として起算し、妊娠第4日目、8日目、12日目、16日目、20日目に血圧測定を行い、眼窩静脈層より採血して血中イオン化Mg濃度を測定し、代謝ケージを用いて尿中Mg排泄量を測定する。血圧の変化のモニターと生化学データの採血も行う。

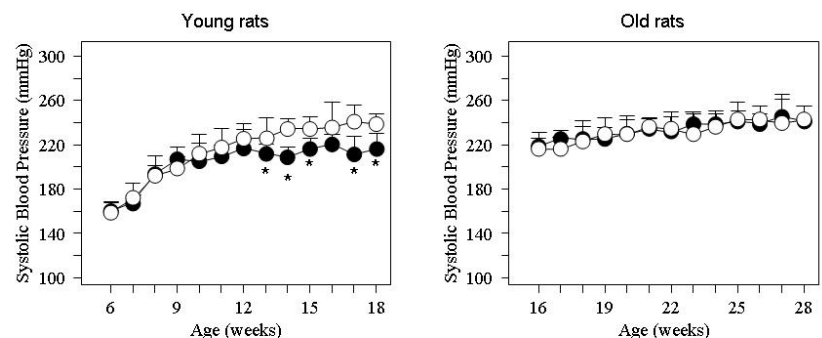


図1

妊娠高血圧症候群(PIH: Pregnancy-induced hypertension)は妊婦の高血圧、蛋白尿を主徴候とする原因不明の病態である。日本では発症頻度が特に高く妊婦の約10%に及び、特に母体や胎児の予後に重大な影響を与える。PIHの主たる病態は高血圧と考えられ、電解質代謝異常、特に、マグネシウム(Mg)代謝の異常について報告されている。これまで我々は、妊娠個体のMg代謝に関する基礎的・臨床的な研究を行ってきており、妊娠によって生体のMgが不足状態に近づくことを明らかにしてきた。さらに、PIHでは血中および細胞内のMg濃度は正常妊婦よりも有意に低く、Mg不足が病的なレベルにまで達している。そこで本症に対してMgを投与することは、Mg

欠乏を補充する目的で、きわめて合目的な管理法であると思われる。

近年、健康維持に対する関心が高まっており、中でも健康補助食品が注目を集めている。海洋深層水はMgの含有量が極めて多く、我々はこれまでに、閉経週期の婦人に短期的(12週間)に飲用させ、降圧効果があることを明らかにし、Mg不足が関与する病的状態に対して有用である可能性を報告してきた。

そこで本研究の目的は、正常妊婦および妊娠高血圧症候群妊婦に対して妊娠中、一定の期間にMgを含む海洋深層水を飲用させ、細胞内Mg²⁺濃度の推移を測定し、治療効果を確認することである。以上の臨床的検討の裏

づけを行うために正常妊娠ラット及び高血圧自然発症ラット SHR を用いて基礎的な検討も行う。PIH の予防法や治療法が確立されれば、母児の周産期予後が大幅に改善でき、医療費の大幅削減も期待できる。そのために、以下の研究テーマ1 に示すように、正常妊娠ラット及び自然発症高血圧ラットSHR に対する海洋深層水の飲用効果の検討を行った。

研究テーマ1

正常妊娠ラット及び自然発症高血圧ラット SHR に対する海洋深層水の飲用効果の検討

(吉田昭三・佐道俊幸)

今回の研究では海洋深層水の飲料のかわりに正常マグネシウム(0.2%)と高マグネシウム(0.8%)含有した特殊飼料で飼育を用いて検討した。

方法: 6週令の高血圧自然発症ラット(SHR)10匹と16週令のSHR 10匹に対して、0.2% マグネシウム含有した通常飼料で飼育したラット5匹あるいは0.8% 高マグネシウム含有した特殊飼料で飼育したラット5匹ずつに分けて12週間の血圧測定を行った。血圧測定はtail-cuff method (Model UR-5000, Ueda Co., Ltd., Tokyo, Japan)を採用した。

結果: 6週令のSHR(図1左)においては、7週間以上0.8% 高マグネシウム飼料で飼育したラットの収縮期血圧は0.2% マグネシウム飼料で飼育したラットに比べて有意に低値を示した。一方、16週令のSHR(図1右)においては0.8% 高マグネシウム飼料で飼育したラットの収縮期血圧は0.2% マグネシウム飼料で飼育したラットと比較して差を認めなかった。

結論: 高血圧が発症する前の若いSHR ラットにおいてのみマグネシウム摂取の高血圧発症予防効果を認めた。臨床的に考察すると、妊娠高血圧症候群がすでに発症してからではマグネシウムの予防効果は認められない可能性があり、早期の介入が必要であると思われる。

今後の研究目標: 基礎実験として、8-10週令の雌性ラットを交配させ、海洋深層水を投与する群(10例)と、純水を投与する群(10例)に分けて飼育する。メーティングの上、膣スミアに精子を認めた日を妊娠第0日目として起算し、妊娠第4日目、8日目、12日目、16日目、20日目に血圧測定を行い、眼窩静脈層より採血して血中イオン化Mg濃度を測定し、代謝ケージを用いて尿中Mg排泄量を測定する。血圧の変化のモニターと生化学データの採血も行う。現在、実験動物数を増やして基礎研究を始めたところである。

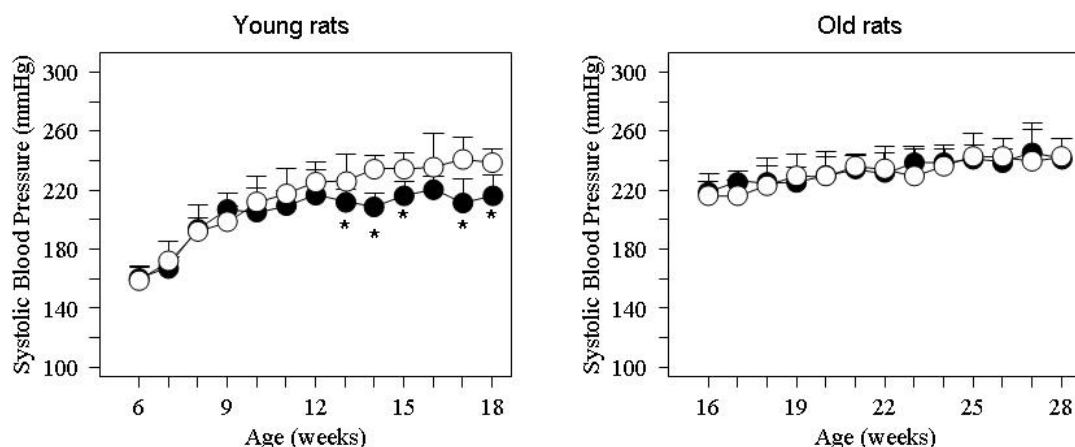


図1

研究テーマ2

閉経後婦人における海洋深層水の飲用効果の検討

(佐道俊幸・吉田昭三)

妊婦に対する海洋深層水飲用の血圧に対する効果を検討する前に、閉経後婦人 35 例をアランダムに 2 群にわけた。海洋深層水飲用群 18 例(正常血圧 7 例, 高血圧 11 例)とコントロール群(正常血圧 7 例, 高血圧 10 例)に

ついて 12 ヶ月間追跡調査を行った。

全ての症例での海洋深層水飲用の血圧に対する効果を見たところ、海洋深層水飲用群は 6 ヶ月目のみで収縮期血圧が低下した(図2)。

図3に示すように、正常血圧症例のみでは海洋深層水飲用の血圧に対する効果は認められなかった。しかし、高血圧症例では、海洋深層水を飲用すると、収縮期、拡張期血圧とも有意に低下した(図4)。以上より、マグネシウム補充により降圧効果が認められる可能性が示唆された。

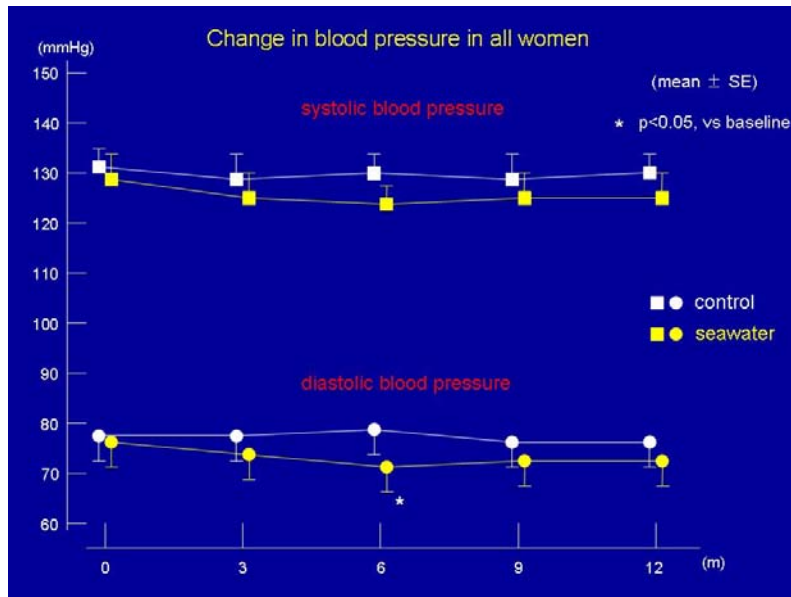


図 2

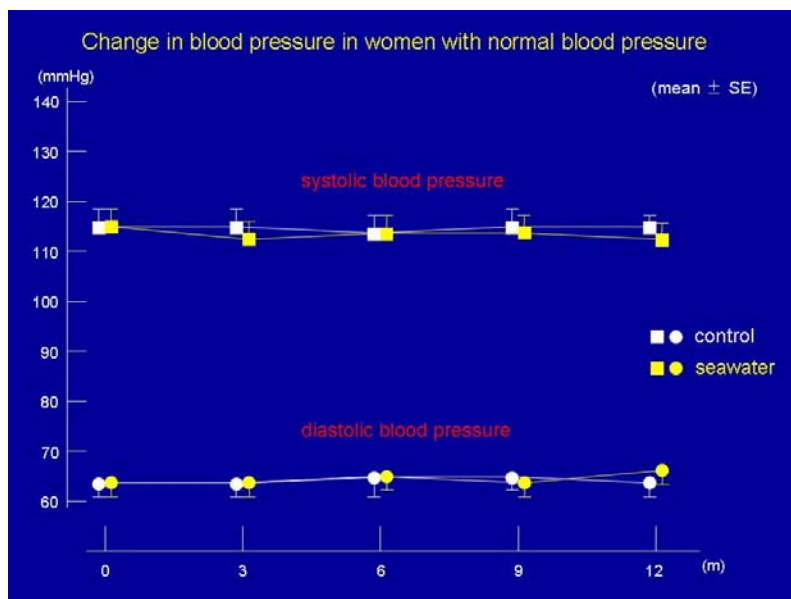


図 3

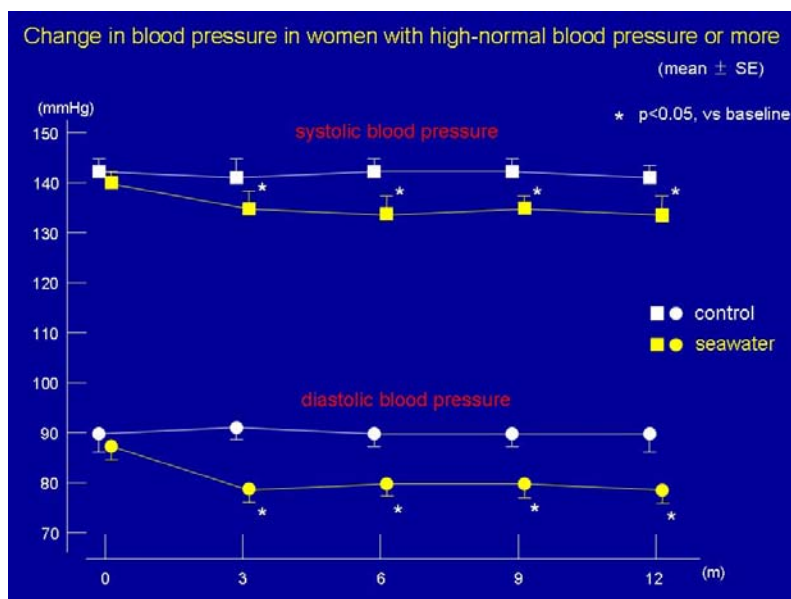


図4

研究テーマ3

正常妊婦及びPIH合併妊婦における海洋深層水の飲用効果の検討

(佐道俊幸・吉田昭三)

奈良県立医科大学附属病院産婦人科にて通院中の妊娠12週未満の合併症のない妊婦に対し、本研究の趣旨を十分に説明し、文書により同意を得られ飲用を希望した症例に対し、室戸沖海洋深層水(天海の水:硬度1,000,赤穂化成(株))を1日あたり500ml(Mg補充量として100mg/日)、妊娠12週の時点より24週間(妊娠36週まで)、毎日飲用させ(飲用群)、飲用を希望しなかった群(非飲用群)と以下のパラメータを比較する。なお本学附属病院での年間分娩件数は約500件であり、1年間で飲用群、非飲用群それぞれ100例の症例登録を目指す。

次に、妊娠高血圧症候群妊婦に対し、本研究の趣旨を十分に説明し、文書により同意の得られた症例に対して

海洋深層水を1日あたり500ml(Mg補充量として100mg/日)飲用させ、非飲用群と飲用効果の短期(2週間)的な飲用効果を比較検討する。

合併症のない妊婦の場合は、飲用前と飲用開始後4, 8, 12, 16, 20, 24週目に採血・採尿を行う。妊娠高血圧症候群妊婦は、飲用前と飲用開始後1, 2週目に採血・採尿を行う。尿中及び血中のミネラル濃度(血清Ca濃度(OCPC法)、血清Mg濃度(酵素法)、血清無機リン濃度(酵素法))、さらに全血Mg²⁺濃度(選択的イオン電極法)、細胞内のMg²⁺濃度(後述)を測定し、同時に血算、生化学検査(AST, ALT, LDH, BUN, TP, UA, 血中・尿中Creなど)、尿蛋白量を測定する。

以上の臨床治験に関してはまだ症例登録中であり、飲用群での脱落例、すなわち、2週間連日飲用を完了しなかった症例が全体の約30%に認められた。プロトコルの改良および患者への十分な説明および意識改革が必要である。

No. 0637

Prevention and Management of Preeclampsia by Magnesium Intake Aging Impairs the Protective Effect of Magnesium Supplementation on Hypertension in Spontaneously Hypertensive Rat

Hiroshi Kobayashi, Shozo Yoshida, and Toshiyuki Sado

Department of Obstetrics and Gynecology, Nara Medical University.

Summary

Objectives : Preeclampsia is a hypertensive disorder that is unique to pregnancy. Magnesium (Mg^{2+}) supplementation is a potential new therapy to ameliorate development of hypertension. The aim of this work was to compare the effects of Mg^{2+} supplementation on blood pressure in young and aged spontaneously hypertensive rats (SHR).

Methods : SHR were divided into young (6-week-old male, $n = 10$) and old (16-week-old male, $n = 10$) groups. Each group of rats comprised two subgroups made of a control subgroup feed with normal rat chow (0.2% Mg^{2+} , $n=5$) and a high Mg^{2+} subgroup nourished with Mg^{2+} rich diet (0.8% Mg^{2+} , $n = 5$). Age-matched Wistar-Kyoto rats (WKY) were also allocated into two groups. Systolic blood pressure (SBP) was assessed weekly for 12 weeks indirectly by the tail-cuff method.

Results : SBP increased progressively in SHR-young rats after 7 weeks. This increase was greater in the control subgroup compared to high Mg^{2+} subgroup at 7 weeks ($p<0.05$). No difference in the SBP was registered between old SHR subgroups and the SBP did not varied in the WKY rats.

Conclusions : Mg^{2+} could have beneficial effect in the developmental phase of hypertension but not in established hypertension.

Running title: Effects of Dietary Magnesium on Hypertension

Key words: Aging, Hypertension, Magnesium.