

短 報

妊娠30週目, 帝王切開後1週目, 5週目及び 10週目の尿中アミノ酸の量的変動の検討

今藤 さとみ, 須永 清

【抄 録】

正常妊娠前・妊娠中・分娩後の血中, 尿中アミノ酸の量的, 質的变化を検討した報告は多いが, 帝王切開直後の尿中アミノ酸量を検討した報告はない。本研究では妊娠中, 帝王切開後1週目, 5週目及び10週目の尿中アミノ酸排泄の変動について検討した。それによって, 胎児のアミノ酸利用について考察し, これらの知見をもとに, 妊娠中及び帝王切開分娩後の食事について検討する基礎的データの提供を目的とした。

帝王切開による出産直後の総必須アミノ酸, 特に塩基性アミノ酸(リジン, アルギニン), 核酸塩基代謝産物(β -アラニン, β -アミノイソ酪酸), イソロイシン, ロイシン, システイン, プロリン及びリジンの代謝産物である α -アミノアジピン酸が妊娠中の排泄量より有意な増加が認められたが, 総非必須アミノ酸は増加よりむしろ減少を示した。すなわち, 同じ肉体的ストレスでも, 絶食によるストレスの場合に必要なのは糖新生に必要な非必須アミノ酸であるのに対して, 妊娠によるストレスの場合に必要なのは必須アミノ酸であり, その中でも帝王切開直後に著しく増加した塩基性アミノ酸は染色体(DNA+塩基性タンパク質)合成に必要なアミノ酸で, 胎児で細胞分裂が盛んに行われていることを示唆している。一方, β -アラニン, β -アミノイソ酪酸, α -アミノアジピン酸の増加は核酸塩基(ピリミジン)及びリジンが, 帝王切開により児で利用されなくなり, 血中に増加したため, 母体肝臓での代謝が促進された結果と思われる。シスチンやプロリンも同じように胎児に利用されなくなったが, 肝臓で代謝されることなくそのまま排泄されたものと考えられる。スレオニンやヒスチジンに関しては, 以前から妊娠中は, 尿中排泄量が異常に高くなることは報告されているが, 今回もそのことは確認された。

【キーワード】 尿中アミノ酸, 妊娠, 帝王切開出産, ストレス, 人間

I 序論

妊娠は飢餓とならんで代表的な肉体的・生理的ストレスであるとしてされている。即ち, 空腹や絶食などの飢餓の場合は自らの内部環境の恒常性維持のために, また, 妊娠の場合は母体よりむしろ胎児の

内部環境の恒常性維持のために, グルココルチコイドが重要な役割を果たしている。

つまり, 飢餓の場合はまずグルコースの枯渇(血糖値の低下)が直接のストレスとなり, 副腎から分泌されるグルココルチコイドにより脂肪細胞か

ら脂肪酸、筋肉細胞からアミノ酸が動員される。これらは肝臓での糖新生を促進させ、食事を摂取しなくとも血糖値の維持、すなわちホメオスタシスが保たれる。この糖新生の開始・促進が飢餓ストレス反応のはじまりであり、水分供給のみで数ヶ月は生存可能な飢餓ストレスが完成される。この場合、当然のことながら尿中アミノ酸量の減少、特に非必須アミノ酸（糖原性アミノ酸）の減少がより著しいことが報告されている¹⁾。しかし、飢餓と妊娠では血液を含む細胞外液から大量に必要とする基質は異なるものと考えられる。妊娠の場合は食間期、特に夜の就眠時の胎児の休まない細胞分裂維持のため血液及び細胞外液中の基質（糖質、アミノ酸等）が低下すると、グルココルチコイドが分泌される。このホルモンによって自己または母体の細胞がアポトーシス化され、細胞中の高分子化合物（核酸・タンパク質・脂質等）は低分子化され細胞外に多量に流出する。さらに血中の遊離脂肪酸及びアミノ酸の増加は肝臓での糖新生を促進し、結果的に細胞外液の3大栄養基質は維持される。Reesらの報告²⁾では、妊娠時の血清リジン濃度は増加するが、食餌のタンパク質量が減少しても、血清リジン濃度の増加は維持されており、これは母体の体タンパク質の動員によるものだと示した。出産前後の尿中アミノ酸に関しては、1923年Honda³⁾が妊娠中の尿中アミノ酸が増加することを報告して以来、多くの研究者によって妊娠中は多くのアミノ酸の腎臓クリアランスが増加し、血中アミノ酸はあまり変化しないが、尿中アミノ酸の多くが増加すると報告されている^{4), 5)}。

ところで、生体内の窒素平衡の測定には方法が簡便である尿中尿素窒素が用いられてきた。手術侵襲では、尿中総窒素排泄量に占める尿中尿素窒素の割合が減少するため、森田ら⁶⁾は尿中尿素窒素を用いた窒素平衡の測定を術後代謝の評価の指標とすることは不適切であると述べている。妊娠の場合は、腎臓のクリアランスの変化^{4), 5)}から尿中非尿素窒素であるアミノ酸の排泄が増加する。通常用いられて

いる尿中尿素窒素が健常時にはほぼ一定の割合で存在するのに対して、妊娠・分娩などの変化の際にも手術侵襲と同様、尿中総窒素排泄量に占める尿中尿素窒素の割合が減少する。そのため、尿中尿素窒素による窒素平衡を妊娠中及び分娩後における代謝の指標とすることは推奨できないと考えられ、尿中非尿素窒素であるアミノ酸の測定を行うことが必要となる。アミノ酸の測定には血中アミノ酸量の測定が行われることが多いものの、血液の場合、頻回の採取は難しい。尿の場合は看護者としても容易に採取でき、かつ、尿からの結果は濃度のみならず、正確な尿量の測定を行えば、単位時間当たりの移動量も調べることが可能となる。そのため、生体内の有用な情報を得ることができる。アミノ酸量の測定ということで、食事タンパク摂取量の影響が無視できないと考えられるが、吉次ら⁷⁾は、食事タンパク摂取量の尿中アミノ酸排泄量に対する影響はなく、肝疾患患者の肝予備能を検討するのに、尿中アミノ酸測定は臨床的意義が高いと報告した。さらに、尿中アミノ酸排泄量を早産未熟児で分析した飯岡らの研究では、尿中へのアミノ酸排泄量は児の腎でのアミノ酸再吸収能を示すパラメーターとなり、その分析は、各アミノ酸必要量や栄養代謝学的意義を知るために重要であることが示されている⁸⁾。妊娠中は先にも述べたが、腎臓のクリアランスの変化からアミノ酸の尿中排泄が増加する。よって、血中では安定を示すアミノ酸を測定するよりも、尿中アミノ酸が妥当であると考えられる。

そこで、今回は基質を尿中に排泄される尿中非尿素窒素に属するアミノ酸にしぼり、血液より変動の大きい尿中のアミノ酸を分析し、検討することにした。本研究の目的は、妊娠中及び帝王切開による分娩後の尿中アミノ酸について検討することで、胎児のアミノ酸利用について考察し、これらの知見をもとに、これらの期間での食事について検討する基礎的データの提供にある。

II 研究対象及び研究方法

1. 研究対象及び試料採取期間

研究対象は36歳の健康な、4歳と2歳の二人の子供を持つ、身長164cm、体重80kgの既婚女性である。妊娠中、特に異常はなかったが、40週で陣痛が誘発されなかったため、帝王切開となった。児の出生体重は3504gであった。帝王切開分娩後、5週間までは3時間毎、10週間目には4～5時間毎の母乳授乳を可能な限り行った。試料採取期間は1998年12月から1999年5月までであった。

2. 倫理的配慮

研究に際して、対象者は研究の目的を理解し、同意のもとで研究に参加した。同時に研究の途中であっても研究参加の中止・拒否ができることについても理解していた。研究結果公表については、個人が特定できないように充分配慮した。

3. 研究方法及び研究材料

1) 尿の採取方法

尿の採取の時期は、妊娠中第30週目、帝王切開直後の第1週、第5週目及び第10週目の各4期5日間に排泄された全ての尿を採取し、その都度全量を測定した後、その一部を直ちに冷凍（-12℃）し、分析まで保存した。

2) 尿中アミノ酸の分析方法

凍結保存した尿を解凍後、その200 μ lを遠心管（500 μ l）に採り、これに30%ズルフォサリチル酸20 μ lを加えて除タンパクを行った。これを卓上超遠心機（ベックマン社製、TL-100）にて遠心分離（7,000 x g, 4℃, 20min）し、その上清をミリポアフィルター（ポアサイズ0.45 μ m）に通した。この濾過液100 μ lにpH調整バッファー（Li-S : Li-R = 16 : 9）100 μ lを加えてpHを2.0以下に調整し、これをサンプリングコイルに吸引して、アミノ酸分析装置（ベックマン社製、6300型）で分析した。

3) 統計処理

各周期での各アミノ酸量（ μ mol/day）は5日間の平均値及びStandard Error (S.E.)で示した。有意差検定にはstudent's t-testを用い、 $p < 0.05$ の場合に有意差ありとした。

III 研究結果

1. 妊娠中、帝王切開後の1日平均尿回数及び尿量

結果は表1に示した。これを見ると、妊娠30週目では1日尿回数は平均9 \pm 1回であるのに対して、帝王切開により胎児摘出後は、すべて（1, 5, 10週目）1日尿回数は平均5 \pm 1回と妊娠時のほぼ1/2の回数を示した。

一方、尿量は妊娠30週目が2,549 \pm 118mlであるのに対して、帝王切開後は1週目1,232 \pm 133ml、5週目1,265 \pm 150ml、10週目1,205 \pm 144mlとほぼ尿回数と同様1/2の値を示した。

表1 妊娠中（30週目）及び帝王切開後（1週目、5週目、10週目）の尿回数と尿量

周期	一日尿回数 (回/日 \pm S.E.)	一日尿量 (ml/日 \pm S.E.)
妊 娠 中		
30週目	9 \pm 1	2,549 \pm 118
帝 王 切 開 後		
1週目	5 \pm 1	1,232 \pm 133
5週目	5 \pm 1	1,265 \pm 150
10週目	5 \pm 1	1,205 \pm 144

値は平均値及び標準誤差 (S.E.)

2. 妊娠中、帝王切開後の尿中アミノ酸の一日平均総排泄量

1) 尿中必須アミノ酸

表2Aは尿中必須アミノ酸量（ μ mol/day）について示した。総必須アミノ酸は、妊娠30週目で1,986 \pm 82 μ mol/dayであるのに対して、帝王切開後1週目は3,118 \pm 412 μ mol/dayと妊娠中の1.57倍と有意な増加を示した。しかし、5週目は865 \pm 138 μ mol/dayと妊娠中の値の44%を示し、10週目には771 \pm 65 μ mol/dayと妊娠中の値の39%で、時間の経

過と共に減少の傾向を示した。

それぞれの尿中必須アミノ酸量では、妊娠中最もモル数の多いアミノ酸はスレオニンで、 $998 \pm 69 \mu\text{mol/day}$ と非妊娠時 ($118 \pm 12 \mu\text{mol/day}$) の約5~8倍の増加を示した。しかし、帝王切開後1週目の尿でも、総必須アミノ酸量の結果とは異なり、増加せず、ほぼ妊娠中と同じ $994 \pm 243 \mu\text{mol/day}$ の値を示した。帝王切開後1週目の尿では、スレオニンやメチオニン以外の必須アミノ酸は全て増加傾向を示したが、総必須アミノ酸量と同じように有意に増加したアミノ酸はリジン、イソロイシン及びロイシンで、特にリジンは妊娠時の3.81倍と他の必須アミノ酸に比べて著しい増加を示した。

2. 尿中非必須アミノ酸

表2Bは尿中総非必須アミノ酸量について示した。妊娠30週目では $10,297 \pm 479 \mu\text{mol/day}$ と必須アミノ酸の約5倍で、非妊娠時比率 (2~3倍) より高い倍率を示し、妊娠時はより多く非必須アミノ酸が尿中に排泄されていた (表2B)。帝王切開後1週目は $9,672 \pm 1,166 \mu\text{mol/day}$ と総必須アミノ酸とは異なり更に増加せず、妊娠中のそれとほぼ同じ値を示した。しかし、帝王切開後5週目には $3,401 \pm 580 \mu\text{mol/day}$ と妊娠中の値の33%を示し、10週目には $2,915 \pm 324 \mu\text{mol/day}$ と妊娠中の値の28%と減少傾向を示した。

それぞれの尿中非必須アミノ酸量では、妊娠中最もモル数の多い非必須アミノ酸はヒスチジンで、 $3,030 \pm 116 \mu\text{mol/day}$ と非妊娠時 ($731 \pm 71 \mu\text{mol/day}$) の約4倍の増加を示した。しかし、帝王切開後1週目の尿で $2,432 \pm 251 \mu\text{mol/day}$ と妊娠中のそれより約2割の減少を示した。帝王切開後1週目の尿ではヒスチジンやアスパラギン以外は、必須アミノ酸と同様、増加傾向を示したが、有意な増加を示したのはアルギニン、システイン及びプロリンで、特にアルギニンは妊娠中のそれより3.28倍と、リジンに次ぐ増加を示した。

3. 尿中非タンパク質性アミノ酸

尿素では、妊娠中、帝王切開後全期を通してほとんど変わらない値を示した (表2C, 表3C)。エタノールアミン以外はほぼ全てのアミノ酸が帝王切開後1週目の尿で妊娠中のそれより増加傾向を示した。しかし、有意な増加を示したアミノ酸としては、 β -アラニン、 β -アミノイソ酪酸、 α -アミノアジピン酸が挙げられる。特に、 β -アラニンは3.07倍とリジン、アルギニンに次いで有意な高い増加を示した。

4. 尿中アミノ酸濃度

表4に各期の尿中アミノ酸平均濃度を示した。妊娠30週目の必須アミノ酸、非必須アミノ酸及び尿素は帝王切開1週目のそれぞれより低値を示した。

IV 考察

1923年、正常妊娠中の尿中ヒスチジンをはじめとする幾つかのアミノ酸が非妊娠時に比べて増量することがはじめて日本のHonda³⁾によって報告されて以来、妊娠前・妊娠中・分娩後の尿中の遊離アミノ酸量に関する報告は多くみられる。Voge⁹⁾、Kapeller-Adlerら¹⁰⁾はHonda³⁾が報告した妊娠中の尿で、最も増加の著しいヒスチジンを妊娠判定に使える可能性を提案した。また、Lawrie¹¹⁾、Wallraff et al.¹²⁾、Miller et al.¹³⁾はヒスチジンの他にチロシン、セリン、アルギニン、フェニルアラニン、スレオニン、トリプトファン、リジン、メチオニン、ロイシン、イソロイシン及びバリンにおいて有意な増加を示し、その他のアミノ酸も有意差はないものの増加傾向を示し、減少を示したアミノ酸はなかったことを報告している。さらに、Zinneman et al.¹⁴⁾は正常男性にプロゲステロン単独またはプロゲステロン+エストロゲンの複合投与は尿中アミノ酸量には殆ど影響は与えなかったが、コルチゾール投与は妊娠最後の3ヶ月間 (The third trimester of pregnancy) のアミノ酸尿と非常に良く似たアミノ

酸パターン及び量を示したことを報告している。一方、Page et al.¹⁶⁾、Christens et al.⁴⁾、Armstrong et al.⁵⁾は、その原因を妊娠中の腎臓クリアランスの上昇に求め、血中アミノ酸量はあまり変化を示さないのに対して、尿中アミノ酸は殆ど全て増加すると報告している。さらに、Miller et al.¹³⁾は出産後尿中アミノ酸も急速に妊娠前の値に戻るが、授乳させた場合はさらに30~50%減少することを報告している。

現在まで帝王切開直後の母親の尿に注目し、分析した報告はなく、妊娠中から自然分娩後の経過をみたものに止まっている。そこで、今回は妊娠中最も高く、比較的安定した結果が得られる妊娠30週目の尿と帝王切開直後1週、5週、及び10週の尿のアミノ酸量を比較検討した。

1. 妊娠中のタンパク質代謝

妊娠中のタンパク質代謝に関しても多くの研究が見られるが、RobinsonとPendergastは妊娠末期の母体タンパク質の分布に関して、母体に得られたタンパク質の約半分が胎児で使用されていることを明らかにしている¹⁶⁾。Mojtahediらは妊娠中の健康な女性の窒素平衡を測定し、エネルギー供給量が妊娠期間中一定の場合、尿中の窒素排泄は妊娠初期の方が妊娠末期より多く、妊娠末期には効果的に食事のタンパク質を利用し、タンパク質合成を増加させていると報告した¹⁷⁾。このような結果は、Benoistら¹⁸⁾及びKalhan¹⁹⁾によっても報告されている。今回の帝王切開直後における尿中への必須アミノ酸排泄量の増加は、妊娠末期にタンパク質合成の方向へと向かっていること、そのタンパク質の大半が胎児へ使用されていることなどの先行研究を支持する結果といえる。

2. 帝王切開前後の尿中アミノ酸変化

従来の報告では認められなかった帝王切開による出産直後の尿で妊娠中よりさらに高いアミノ酸量が

排泄されることを確認した。正常出産後の尿で、上記の現象が報告されていないのは、プロゲステロン分泌の減少、引き続いて起こる血中遊離グルココルチコイドの減少、そして血中基質の減少によって始めて分娩が開始されること²⁰⁾が関与していると考えられる。

今回、帝王切開前後の尿中必須アミノ酸は著しく増加し、総非必須アミノ酸量がほとんど妊娠中と変わらない値を示した。一方、総必須アミノ酸量は妊娠30週目の尿のそれより1.57倍の増加を示した。これは胎児がより多くの必須アミノ酸を取り込むことで、活発にタンパク質合成を行っていたことを示唆している。

また、必須アミノ酸に対する非必須アミノ酸の比率（非必須アミノ酸/必須アミノ酸）を飢餓ストレスの場合と比較してみると、非妊娠時の通常値はこれらの比率が2~3であるのに対して、飢餓ストレスについて検討した手島¹⁾の報告では、これらの比率は1~2と報告されている。これは通常値よりも低い値となっており、飢餓ストレスが加わることで、糖新生に必要な非必須アミノ酸（糖原性アミノ酸）が肝臓でより多く利用されているためと考えられる。妊娠中はこれらの比率が5.18であったが、妊娠の場合はタンパク質合成（細胞分裂）のため胎児がより多く必須アミノ酸を利用していることによると考えられる。このように非必須アミノ酸及び必須アミノ酸が必要とされているにもかかわらず、妊娠中に、これらのアミノ酸が尿中に多く排泄された理由は、妊娠中の腎臓クリアランスの上昇によるもの³⁾⁵⁾と考えられる。帝王切開直後のこれらの比率は、妊娠中の5.18より低下し、3程度である。この変化は、帝王切開直後に非必須アミノ酸量はさほど変化がないのに対して、必須アミノ酸の排泄が増加したままであることが関与している。

それぞれのアミノ酸の中で、妊娠30週目に比べて、帝王切開後1週目の尿で3倍以上の増加を示したものはリジンとアルギニンがある。胎児が多くのタンパ

表 2 妊娠中(30週目)、帝王切開後(1週目、5週目、10週目)の尿中遊離アミノ酸の一日総排泄量

周期	妊 娠 中									
	必須アミノ酸	スレオニン	リジン	フェニルアラニン	トリプトファン	メチオニン	バリン	ロイシン	イソロイシン	チロニン
30週目	1,986±82	998±69	440±25	183±6	174±8	109±18	73±4	70±3	60±4	
帝 王 切 開 後										
周期	必須アミノ酸	スレオニン	リジン	フェニルアラニン	トリプトファン	メチオニン	バリン	ロイシン	イソロイシン	チロニン
1週目	3,118±412 *	994±243	677±250 ***	223±36	233±43	87±10	96±13	108±12 *	93±9 **	
5週目	865±138 ***	163±25 ***	319±59	92±17 ***	74±11 ***	60±9	56±10	67±11	61±10	
10週目	771±65 ***	132±15 ***	278±31 ***	84±6 ***	59±6 ***	57±4 *	48±6 **	67±8	56±6	

周期	妊 娠 中									
	必須アミノ酸	ヒスチジン	グリニン	グルタミン	セリン	アラニン	アスパラギン	アスパラギン酸	チロニン	シスチン
30週目	10,297±479	3,030±116	1,549±426	1,287±63	1,116±55	755±296	714±50	99±8	90±4	78±4
帝 王 切 開 後										
周期	必須アミノ酸	ヒスチジン	グリニン	グルタミン	セリン	アラニン	アスパラギン	アスパラギン酸	チロニン	シスチン
1週目	9,672±1,166	2,432±251	3,220±540	1,368±132	1,224±261	1,060±217	512±74	114±23	118±20	208±25 ***
5週目	3,401±580 ***	832±136 ***	463±202 *	472±66 ***	346±57 ***	228±48	163±33 ***	192±54	75±12	71±14
10週目	2,915±324 ***	623±60 ***	2,074±495	423±104 ***	308±40 ***	197±31	192±31 ***	110±14	86±9	65±7

周期	妊 娠 中									
	尿素(mmol)	タウリン	エタノールアミン	β-アミノイ酸	γ-アミノイ酸	α-アミノアジピン酸	α-アミノアジピン酸	サリコニン	オルニチン	γ-アミノ酪氨酸
30週目	180±15	688±72	597±58	277±45	259±88	242±32	202±22	103±11	97±24	62±9
帝 王 切 開 後										
周期	尿素(mmol)	タウリン	エタノールアミン	β-アミノイ酸	γ-アミノイ酸	α-アミノアジピン酸	α-アミノアジピン酸	サリコニン	オルニチン	γ-アミノ酪氨酸
1週目	180±29	1,028±91 *	590±66	700±118 *	458±67	307±36	302±40	202±33 **	130±29	68±8
5週目	188±18	310±105 *	502±80	290±50	455±162	296±56	265±42	74±15	85±30	99±14
10週目	185±15	315±105 *	401±34 *	160±23	525±137	235±26	247±34	84±14	68±17	77±12

尿中遊離アミノ酸の一日総排泄量(μmol/day)及び標準誤差(SE)

(A) 必須アミノ酸、(B) 非必須アミノ酸、(C) 非タンパク質性アミノ酸(尿素を含む) [non-paired t-test *** p<0.01, ** p<0.02, * p<0.05 vs 妊娠30週目]

表3 妊娠中(30週目)に対する帝王切開後(1週目、5週目、10週目)の尿中遊離アミノ酸の一日総排泄量の比率

		妊 娠 中															
周期	必須アミノ酸	リジン	イソロイシン	ロイシン	トリプトファン	バリン	フェニルアラニン	スレオニン	メチオニン								
30週目	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00								
		帝 王 切 開 後															
周期	必須アミノ酸	リジン	イソロイシン	ロイシン	トリプトファン	バリン	フェニルアラニン	スレオニン	メチオニン								
1週目	1.57 *	3.81 ***	1.55 **	1.54 *	1.34	1.32	1.22	1.00	0.80								
5週目	0.44 ***	0.73	1.02	0.96	0.43 ***	0.77	0.5 ***	0.16 ***	0.55								
10週目	0.39 ***	0.63 ***	0.83	0.96	0.34 ***	0.66 **	0.46 ***	0.13 ***	0.52 *								
		妊 娠 中															
周期	非必須アミノ酸	アルギニン	シスチン	プロリン	グリシン	グルタミン酸	アラニン	チロニン	アスパラギン酸	セリン	グルタミン	ヒスチジン	アスパラギン				
30週目	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00				
		帝 王 切 開 後															
周期	非必須アミノ酸	アルギニン	シスチン	プロリン	グリシン	グルタミン酸	アラニン	チロニン	アスパラギン酸	セリン	グルタミン	ヒスチジン	アスパラギン				
1週目	0.94	3.28 ***	2.64 ***	2.17 *	2.08	1.56	1.40	1.31	1.15	1.10	1.06	0.80	0.72				
5週目	0.33 ***	1.44	0.91	1.33	0.30 *	0.91	0.30	0.83	1.94	0.31 ***	0.37 ***	0.27 ***	0.23 ***				
10週目	0.28 ***	1.33	0.83	1.67	1.34	0.84	0.26	0.96	1.11	0.28 ***	0.33 ***	0.21 ***	0.27 ***				
		妊 娠 中															
周期	尿素(mmol)	β-アラニン	β-アミノイッ酸	フォスホオセリン	α-アミノアジピン酸	α-メチルヒスチジン	シトルリン	フォスホエタノールアミン	β-メチルヒスチジン	タウリン	γ-アミノ酸	シスタ	サルコニン	α-アミノイッ酸	アンセリン	オルニチン	エタノールアミン
30週目	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
		帝 王 切 開 後															
周期	尿素(mmol)	β-アラニン	β-アミノイッ酸	フォスホオセリン	α-アミノアジピン酸	α-メチルヒスチジン	シトルリン	フォスホエタノールアミン	β-メチルヒスチジン	タウリン	γ-アミノ酸	シスタ	サルコニン	α-アミノイッ酸	アンセリン	オルニチン	エタノールアミン
1週目	1.00	3.07 ***	2.53 *	2.17	1.96 **	1.77	1.53	1.50	1.50	1.49 *	1.44	1.42	1.34	1.28	1.27	1.10	0.99
5週目	1.04	0.73	1.05	1.07	0.72	1.76	0.41	1.25	1.31	0.45 *	1.26	0.94	0.88	0.80	1.22	1.60	0.84
10週目	1.03	2.20	0.58	1.00	0.82	2.03	0.38	0.77	1.22	0.46 *	1.09	0.73	0.70	0.58	0.97	1.24	0.67 *

(A) 必須アミノ酸, (B) 非必須アミノ酸, (C) 非タンパク質性アミノ酸(尿素を含む) [non-paired t-test **p<0.01, ***p<0.001, *p<0.05 vs 妊娠30週目]

表 4 妊娠中(30週目), 帝王切開後(1週目, 5週目, 10週目)の尿中遊離アミノ酸の平均濃度

(A)

妊 娠 中										
期間	必須アミノ酸	スレオニン	リジン	トリプトファン	メチオニン	フェニルアラニン	バリン	ロイシン	イソロイシン	
30週目	857±87	420±45	185±21	73±6	46±8	39±4	34±4	31±3	26±3	
帝 王 切 開 後										
期間	必須アミノ酸	スレオニン	リジン	トリプトファン	メチオニン	フェニルアラニン	バリン	ロイシン	イソロイシン	
1週目	2,605±123***	670±69*	1,315±70***	161±7***	72±5*	112±4***	80±10***	92±6***	80±6***	
5週目	654±88	124±16***	231±35	56±7	46±7	56±8	44±8	50±7	47±8	
10週目	629±83	110±19***	219±37	47±4**	47±6	69±9*	40±6	56±9*	45±4**	

(B)

妊 娠 中													
期間	非必須アミノ酸	ヒスチジン	グリシン	グルタミン	アラニン	セリン	アスパラギン	アスパラギン酸	チロシン	シスチン	グルタミン酸	アルギニン	プロリン
30週目	4,249±400	1,293±113	984±87	520±50	494±57	445±52	282±38	42±4	77±5	32±3	14±1	7±1	3±1
帝 王 切 開 後													
期間	非必須アミノ酸	ヒスチジン	グリシン	グルタミン	アラニン	セリン	アスパラギン	アスパラギン酸	チロシン	シスチン	グルタミン酸	アルギニン	プロリン
1週目	8,087±154***	2,030±61***	2,331±91***	1,181±47***	909±179	835±53***	425±28*	94±21	214±9***	172±8***	48±7***	50±2***	11±1***
5週目	2,558±357**	600±76***	716±119	358±44	216±34***	283±40*	124±24**	109±11***	69±12	54±10	22±5	20±4*	6±2
10週目	2,531±330**	530±82***	694±99	397±84	270±39*	288±38*	163±31	96±15**	70±7	57±7*	22±3	21±2***	9±2*

(C)

妊 娠 中																	
期間	尿素(μ mol)	タウリン	エタノールアミン	β -アミノイソ酪酸	1-メチルヒスチジン	アンセリン	3-メチルヒスチジン	α -アミノアジピン酸	サルコシン	オルニチン	フォスホオセリン	フォスホオセチノールアミン	γ -アミノ酪酸	α -アミノ酪酸	シスタ	シトルリン	β -アラニン
30週目	75±5	310±43	268±28	130±21	109±36	108±14	89±9	43±5	42±13	26±4	24±3	23±3	19±1	19±4	15±1	12±4	7±2
帝 王 切 開 後																	
期間	尿素(μ mol)	タウリン	エタノールアミン	β -アミノイソ酪酸	1-メチルヒスチジン	アンセリン	3-メチルヒスチジン	α -アミノアジピン酸	サルコシン	オルニチン	フォスホオセリン	フォスホオセチノールアミン	γ -アミノ酪酸	α -アミノ酪酸	シスタ	シトルリン	β -アラニン
1週目	156±16	861±82***	524±43***	583±17***	465±132*	272±21***	261±13***	183±18***	112±17*	61±7***	94±24*	68±17*	54±2***	43±8**	41±3***	43±4***	41±6***
5週目	147±11	239±59	394±70	241±44	345±116	233±37*	192±35*	63±10	67±12	79±9***	48±5***	56±12*	41±4***	25±6	23±4	13±3	8±4
10週目	160±15	240±60	363±43	151±27	390±105	205±6***	227±36**	77±14	62±13	66±9***	48±5***	50±10*	40±5***	20±4	21±3	11±2	30±10

尿中遊離アミノ酸の平均濃度(nmol/ml)及び標準誤差(S.E.)

(A) 必須アミノ酸, (B) 非必須アミノ酸, [C] 非タンパク質性アミノ酸(尿素を含む) [non-paired t-test *** p<0.01 ** p<0.02 * p<0.05 vs. 妊娠30週目]

ク質合成を行っている中で、特にこれら塩基性アミノ酸を取り込んで塩基性タンパク質（核タンパク質）を合成し、これとDNAを結合させ染色体を作成し、細胞分裂を盛んに行なっていることが示唆される。Reesらの報告²⁾でも、妊娠中に増加したリジン濃度は食餌タンパク質を制限しても維持されており、これは母体の体タンパクから動員され、胎児へ移行すると示されている。

非タンパク質性アミノ酸では、帝王切開直後1週目の尿で3倍以上の増加を示したのは β -アラニンで、これは母体から胎児に供給されていたピリミジン体のシトシン、ウラシルが胎児の消失に伴って、母体肝臓で β -アラニンと二酸化炭素、アンモニアに代謝され、尿中に大量に排泄されたものと考えられる。一方、ピリミジン体のチミンの代謝産物である β -アミノイソ酪酸も、帝王切開直後1週目の尿で、2.53倍と β -アラニンに次ぐ高い増加を示した。その他、帝王切開後1週目の尿で有意な増加を示したタンパク質性アミノ酸には、イソロイシン、ロイシン、トリプトファン、バリン、システイン、プロリン、グリシン、グルタミン酸がある。この中のグリシンなどはDNAのメチル化と核酸の塩基合成のために重要な前駆物質であるとされている²⁾。

従来から妊娠中に最も多く尿中に排泄され、妊娠診断に利用出来ると報告されているスレオニン、ヒスチジンについては、妊娠30週目でスレオニン $998 \pm 69 \mu\text{mol/day}$ 、ヒスチジン $3,030 \pm 69 \mu\text{mol/day}$ と非妊娠時の尿に比べてそれぞれ約5倍、3倍と有意な増加を示し、今回の研究でもこれらを確認した。しかし、帝王切開直後1週目の尿では、それぞれ $994 \pm 243 \mu\text{mol/day}$ 、 $2,432 \pm 251 \mu\text{mol/day}$ と他の多くのアミノ酸と異なり増加を示さず、むしろヒスチジンは減少を示し、胎児は殆どこの両アミノ酸を利用していない可能性があると考えられる。

森田ら⁶⁾は、胃切除術後の尿中アミノ酸排泄量を検討し、術後の尿中アミノ酸排泄量が術前に比べ、2.4 g増加したことを示し、その中でも、ロイシン、

メチオニン、スレオニン、シスチン、セリンの増加が著しいことを報告した。今回の帝王切開後の変化は、リジン及びアルギニンに顕著な増加が認められ、これらの変化は手術侵襲以外、つまり、胎児への利用のためと考えられた。

各期の尿中アミノ酸濃度では、妊娠30週目のアミノ酸量は帝王切開1週目よりも低値であった。1日に排泄される全量を考えると、非必須アミノ酸や尿素では同程度であったが、必須アミノ酸量は逆に高値となった。このような点から考えると、濃度で排泄量を捉える場合、従来行われているようなクレアチニンなどでの補正が必要となるであろう。

3. 出産後における授乳との関係

帝王切開後5週目、10週目の尿中アミノ酸の結果から、5週目の総必須、総非必須アミノ酸は共に妊娠30週目のそれらと比べると、それぞれ44%、33%と有意な減少を示し、ほぼ非妊娠時の状態に戻ったと考えられた。しかし、10週目の総必須、総非必須アミノ酸を同じように妊娠30週目のそれらと比べると、それぞれ39%、28%と更に減少を示し、これは従来からの報告通り授乳により非妊娠時より尿中アミノ酸が更に減少したものと考えられる。母体の栄養状態がよければ、1日に6~9gのミルクタンパク質を産生するとされている。タンパク質摂取量が適切ならば、授乳のために、母体に貯蔵しているタンパク質を分解する必要はないと報告されている²¹⁾。「第六次改定日本人の栄養所要量—食事摂取基準—」²²⁾においても、妊娠中は非妊娠時よりも+10g/dayの摂取量増であるが、授乳産婦に対しては非妊娠時よりも+20g/dayのタンパク質摂取が推奨されている。

V 終わりに

今回、妊娠中、帝王切開後の尿中アミノ酸排泄量を分析し、妊娠・出産・授乳によるタンパク質代謝の変化について考察した。これらの過程で尿中アミ

ノ酸排泄が変化すること、また、妊娠末期には胎児への供給のため、必須アミノ酸が必要となることなどが明らかとなり、それぞれの時期で、特定のアミノ酸利用がなされていることが示唆された。このことは、妊婦により多くのリジン含有量の高い食品（くじら赤肉、牛馬豚鶏肉、蒸しかまぼこ、魚類等）やアルギニン含有量の高い食品（ごぼう、にんにく、りん茎、たまねぎ、胡麻、松の実等ナッツ類、グレー

プフルーツ等）を組み合わせた料理、食品（柳川鍋、筑前煮等）を与えると、母体の消耗を少なくするのに役立つかも知れない。また、分娩後授乳を行ったことにより、尿中アミノ酸排泄量は非妊娠時よりも減少していた。今後、妊娠及び分娩後の尿中アミノ酸排泄量に加え、食事内容の検討も同時に行うことで、妊婦及び産婦に対する食事指導内容の確立を目指すことができるであろう。

引用文献

- 1) 手島芳江：ストレスがマウス及びヒトの尿中遊離アミノ酸に与える影響，千葉大学大学院看護学研究科平成5年度修士論文，1993.
- 2) Rees, W.D., Hay, S.M., Buchan, V., Antipatis, C. and Palmer, R.M. : The effects of maternal protein restriction on the growth of the rat fetus and its amino acid supply, *British J. Nutri.*, 81 : 243-250, 1999.
- 3) Honda, M. : Untersuchung des Harns gravide Frauen, *J.Biochem.*, 2 : 351-359, 1923.
- 4) Christensen, P.J., Date, J. W., Schonheyder, F. and Volquarts, K. : Amino acids in blood plasma and urine during pregnancy, *Scand.J.Clin. Lab.Invest.*, 9 : 54-61, 1957.
- 5) Armstrong, M.D. and Yates, K. N. : Amino acid excretion during pregnancy, *Am. J. Obst. & Gynec.*, 88 : 381-390, 1964.
- 6) 森田俊治，辻仲利政，矢野雅彦，戎井力，森本卓，岸渕正典，藤田淳也，小川淳宏，内田守人：胃切除術後の尿中尿素窒素排泄の増加に対する検討。日本静脈・経腸栄養研究会誌，11 : 162-165, 1996.
- 7) 吉次通泰，関谷裕之，庵政志：肝硬変症における尿中アミノ酸排泄量測定の臨床的意義。日本臨床代謝学会記録，28 : 140-141, 1992.
- 8) 飯岡秀晃，森山郁子，二宮有子：尿中アミノ酸排泄量よりみた胎児腎機能の発達。産婦人科の進歩，38(6)，701-704, 1986.
- 9) Voge, C.I. B. : A simple chemical test for pregnancy, *Brit. Med. J.*, 2 : 829-830, 1929.
- 10) Kapeller-Adler, R. : Über eine neue Methode zur quantitativen Histidinbestimmung und über deren Anwendbarkeit zur Untersuchung von Gravidenharnen, *Biochem. Ztschr.*, 264 : 131-136, 1933.
- 11) Lawrie, N.R. : The excretion of L(-)-tyrosine in Urine, *Biochem. J.*, 41 : 41-44, 1947.
- 12) Wallraff, E.B., Brodie, E. C. & Borden, A. L. : Urinary excretion of amino acids in pregnancy, *J. Clin. Invest.*, 29 : 1542-1544, 1950.
- 13) Miller, S., Ruttinger, V. and Macy, I.G. : Urinary Excretion of ten amino acids by women during the reproductive cycle, *J.Biol.Chem.*, 209 : 795-801, 1954.
- 14) Zinneman, H.H., Seal, U.S. and Doe, R.P. : Urinary Amino acids in pregnancy, following progesterone, and estrogen-progesterone, *J.Clin. Endocr.*, 27 : 397-405, 1967.
- 15) Page, E.W., Glendering, M.B., Digman, W. and Harper, H.A. : The causes of histidinuria in normal pregnancy, *Am.J.Obst. & Gynec.*, 68:110-118, 1954.
- 16) Robinson, S. and Pendergast, C.H. : Protein metabolism in pregnancy, *Balliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 10 : 571-587, 1996.
- 17) Mojtahedi, M., de Groot, C.P.F.M.L., Boekholt, H.A., van Raaij, M.A.J. : Nitrogen balance of healthy Dutch women before and during pregnancy, *Am. J. Clin. Nutr.*, 75(6) : 1078-1083, 2002.
- 18) de Boneist, B., Jackson, A.A., Hall, J.S.E., and Persaud, C. : Whole-body protein turnover in Jamaican women during normal pregnancy, *Hum. Nutr. Clin. Nutr.*, 39 : 167-179, 1985.
- 19) Kalhan, S.C. : Protein metabolism in pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.*, 71(suppl) : 1249s-1255s, 2000.
- 20) Roger S. : The timing of birth, *Scientific American*, 280(3) : 50-57, 1999.
- 21) Motil, K.J., Sheng, H.-P., Kertz, B.L., Montandaon, C.M. and Ellis, K.J. : Lean body mass of well nourished women is preserved during lactation, *Am. J. Clin. Nutr.*, 67 : 292-300, 1998.
- 22) 健康・栄養情報研究会編集：第六次改定日本人の栄養所要量－食事摂取基準－，第一出版，70-72, 1999.

Studies of Quantitative Changes of Amino Acids in Urine during the Thirty Weeks Pregnancy, the First, Fifth and Tenth Weeks after Birth by Caesarean Section

Satomi Imafuji, Kiyoshi Sunaga

【Abstract】

Numerous reports have investigated quantitative changes of amino acids in urine during normal pregnancy, whereas none have focused on quantitative changes of amino acids in urine immediately after birth, especially by Caesarean section.

This study investigated the quantitative changes of amino acids in urine immediately after Caesarian birth. The results showed that the daily quantities of total essential amino acids, basic amino acids (lysine and arginine), metabolites of pyrimidine bases in nucleic acids (β -alanine, β -aminoisobutyric acid), essential amino acids (isoleucine and leucine), non-essential amino acids (cystine and proline) and metabolite of lysine (α -aminoadipic acid) in urine increased significantly immediately after Caesarian birth. These results indicate that the stress in pregnancy required more essential amino acids than non-essential amino acids for the fetus, while the stress in starvation required more non-essential amino acids than essential amino acids for gluconeogenesis in liver.

【Key words】 Amino acids in urine, Pregnancy, Caesarean birth, Stress, Humans