

クリニカルカンファレンス1 母体合併症管理の up-to-date

3) 妊娠高血圧症候群の予知とその対策

座長：福岡大学
瓦林達比古神戸大学
山崎 峰夫三重大学
佐川 典正

妊娠高血圧症候群(PIH)は妊娠の中断以外に原因治療法はないため、臨床的症候の発現前に将来の発症を予測し、早期の医療介入により発症そのものや病勢悪化を抑制できるとの期待から、古くより多くの予知法が考案されてきた。

「予知法」の条件

実用的な PIH 予知法に求められる条件は、簡便・安価に測定できて判定が容易、予知効率がよい、発症予防対策が可能な妊娠の早い時期に判定可能、などが挙げられる。また、何故予知できるかについて病態生理と関連づけた説明のできることが望ましい。

特に、予知効率の正確な評価のためには次に挙げるような条件が必要とされている。

1. 対象者として、除外規定に該当しない妊婦をすべてまたは無作為に選ぶ
2. 高リスク群と低リスク群を分けてテスト結果を評価する
3. カットオフ値や判定方法が明確
4. スクリーニングする時期が一定であり、妊婦の診察医はテスト結果を知らない
5. スクリーニングテストを受けた妊婦9割以上が分娩まで同じ管理を受ける
6. PIH の診断根拠や、妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症の病型分類が明確

なお、多くの欧米の研究では「予知」すべき病態は preeclampsia であり、母体の組織・臓器障害を伴わない gestational hypertension は対象とはなっていないことに注意を要する。

実際の「予知」法

本来の意味での予知法は大きく2つに分かれる。まず、血圧そのもののわずかな変化や、PIH に関連する症候である蛋白尿や浮腫が、高血圧が臨床的に認識されて PIH と診断される前に出現する可能性があるとの考えに基づいた方法(2nd trimester 平均血圧、微量アルブミン尿など)が挙げられる。ただし、これに属する方法は全て予知効率が低い。

Prediction and Prevention of Pregnancy Induced Hypertension

Mineo YAMASAKI

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University, Kobe

Key words : Pregnancy induced hypertension · Preeclampsia · Prediction · Prevention · Screening

(表1) 予知効率に関し適正な検証がなされているPIH(妊娠高血圧腎症)発症予知検査法(文献¹⁾を一部改変)

1. 胎盤における灌流や血管抵抗の異常に関する検査	
* 第2三半期平均血圧	* ロールオーバーテスト
* 等尺性張力負荷テスト	angiotensin II 負荷テスト
血小板 angiotensin II 結合能	血小板 Ca 濃度バソプレッシン感受性
血漿レニン活性	24 時間非拘束血圧測定
○子宮動脈血流波形分析	
2. 胎児胎盤系の内分泌機能異常に関する検査	
* hCG	* α フェトプロテイン
エストリオール	+ PAPP-A
+ インヒピン A	アクチビン A
コルチコトロピン放出ホルモン	
3. 腎機能異常に関する検査	
* 血清尿酸値	* 微量アルブミン尿
* 尿中 Ca 排泄	+ 尿中カリクレイン排泄
微量トランスフェリン尿	尿中 NAG 排泄
4. 血管内皮機能障害ならびに酸化ストレスに関する検査	
* 血小板数	+ フィブロネクチン
血小板活性化・血管内皮接着因子	エンドセリン
プロスタサイクリン	トロンボキサン
+ ホモシステイン	各種サイトカイン
イソプロスタノール	血清脂質
インスリン抵抗性	○抗リン脂質抗体
プラスミノゲンアクチベーターインヒビター	
胎盤成長因子	レプチン
* ヘマトクリット	* Ca
* Mg	* 血清総蛋白
アンチトロンビンⅢ	フェリチン
トランスフェリン	ANP
ハプトグロビン	β 2 ミクログロブリン
遺伝子マーカー	

* : 予知効率が低いため、臨床的に予知法としては有用ではない検査

+ : * の検査よりも有用である可能性はあるが、十分な検証がなされていない

○ : 有用である可能性がある

もうひとつはPIHの病態生理につながる生化学的・生理学的変化をその臨床的発症前にとらえるものである。これに属するものは、angiotensin II 負荷テスト、血清尿酸値など古くより知られているものから、成長因子関連物質のように近年数多く検討が加えられているものまで多岐にわたる。

Conde-Agudelo et al.のレビューでは、1966～2003年の間に適切な研究方法により妊娠高血圧腎症の予知能力を評価された方法は48であった(表1)。この論文では、対象を高リスクと低リスクに分けて各予知法の予知効率を評価している¹⁾。その結果、超音波ドプラ法による子宮動脈血流波形分析などいくつかの方法については若干の有用性が認められているが、予知効率の面から臨床的に有用な妊娠高血圧腎症発症の予知法はない、というのが最終的な結論である。

現時点である程度の有用性が認められている予知法**1. 子宮動脈血流波形分析**

妊娠第2三半期の前半に、子宮動脈血流が Resistance Index(または pulsatility Index) 高値や、片側または両側の Diastolic notch(拡張期切痕)など、正常血圧妊婦とは異なるパターンを示す妊婦は、後の妊娠高血圧腎症の発症頻度が高いという研究成果に基づく。妊娠高血圧腎症妊婦では、妊娠中期までの胎盤形成過程において絨毛外トロホプラスト侵入不全によってらせん動脈再構築障害が起こるという病態を反映している。1990年以降に研究報告が急増した。スクリーニング陽性率は低リスク群5~20%、高リスク群15~40%とされる。

27研究の合計12,994人のデータを分析した報告では、2nd trimester で子宮動脈血流波形に異常がある場合、後の妊娠高血圧腎症発症リスクは6倍以上となる²⁾。ただし、感度や陽性的中率の観点からは予知検査としての有用性が高いとはいえない。

2. 抗リン脂質抗体

他に妊娠高血圧腎症発症のリスクを持たない妊婦において、抗カルジオリピン抗体を有する場合の妊娠高血圧腎症発症予知効率は比較的高く、子宮動脈血流の両側拡張期切痕の場合とほぼ同じである¹⁾。スクリーニング検査としての有用性があるとはいえないが、抗リン脂質抗体陽性例に対しては、ヘパリン+アスピリンによる発症予防策を考慮できるという点で他の予知法とは異なった意義をもつ。

一方、妊娠高血圧腎症既往のリスクを有している妊婦では、抗リン脂質抗体が陽性でも妊娠高血圧腎症の発症頻度が増えることはないという成績がある³⁾。

3. angiogenic factor による予知

胎盤形成過程におけるトロホプラスト増殖、遊走、浸潤には生体に広く発現している vascular endothelial growth factor(VEGF)や、正常組織では胎盤と一部の血管内皮細胞にしか発現しない placental growth factor(PlGF)などの angiogenic factor と呼ばれる生理活性物質が重要な役割を持つ。VEGF 受容体の1つである VEGFR-1には PlGF も結合し、さまざまなシグナル伝達に関わるチロシンキナーゼのリン酸化はむしろ VEGF が結合したときより強い⁴⁾。一方、血中には VEGF 受容体-1の可溶性分子である soluble VEGFR-1(=soluble fms-like tyrosine kinase-1 : sFlt1)が存在し、VEGF や PlGF の受容体結合を阻害することが知られている。2000年代以降これらの物質と妊娠高血圧腎症の病因との関連に注目が集まった。2003年になり、甲賀らは妊娠高血圧腎症妊婦では正常妊婦よりも血中 sFlt1 が有意に高値を示すことを発表し⁵⁾、Maynard et al.も妊娠高血圧腎症妊婦における血中 sFlt1の増加や、遊離 VEGF と PlGF の低下、妊娠実験動物への sFlt1 投与による妊娠高血圧腎症類似病態の誘導を明らかにした⁶⁾。次いで、Levine et al. は妊娠高血圧腎症妊婦では正常血圧妊婦に比べ、発症の5週前より血中 sFlt1濃度が上昇すること、また、2nd trimester のはじめから血中 PlGF 濃度が有意に低いこと、を示し、これら因子の測定による妊娠高血圧腎症発症予知の可能性を報告した⁷⁾。その後も関連する成績は多く、特に血中 Flt1/PlGF 比が妊娠高血圧腎症発症予知法として有用であると期待されている⁸⁾。ただし、これらの物質測定が臨床的に有用であるとのエビデンスになるような大規模前方視的スタディはまだ存在しない。重症型と軽症型、IUGR 随伴の有無などの病像の違いにより予知効率が異なることや、同じ測定系を用いているのに報告者間での正常経過妊婦における偏差が大きいことためカットオフ値の決定が難しい、などの点が臨床応用の際に問題になると思われる。

4. 因子組み合わせによる PIH 予知法

いくつかの因子を組み合わせる PIH を予知するという実験的試みが最近報告された。Poon et al.は、妊婦7,797名について1st trimester における1) 母体病歴、2) 平均血圧、3) 子宮動脈 pulsatility index、4) 血中 Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A)、5) 血中 Placental growth factor(PIGF)を prospective に測定し、これら5因子を組み合わせた Logistic regression analysis により、偽陽性率を5%として妊娠高血圧腎症診断の判別式を作成したところ、34週未満発症 preeclampsia 34名の93.1%、34週以降発症 preeclampsia 123名の35.7%、妊娠高血圧136名の18.3%が該当した⁹⁾。つまり、陽性妊婦のおよそ20%が PIH を発症したことになり、従来の予知法に比べ効率がよい。

PIH 発症ハイリスク妊婦への対処

現在のところ、多くの研究によりその有効性が論じられている発症予防法は、Ca 療法と低用量アスピリン療法がある。そのいずれも確実に PIH 発症防止効果があるとの十分なエビデンスはない。ただ、Ca 補充療法についての検討成績には大きな地域差があり、もともとの平均 Ca 摂取量の少ない地方では効果があるとされる¹⁰⁾。低用量アスピリン療法については、高リスク妊婦に対する PIH 発症抑制効果があるとの報告は多い¹¹⁾が、なお、評価は定まっていない。なお、いずれの療法についても、「発症予知スクリーニング陽性」妊婦に対する効果は十分に検討されていない。

一方、抗リン脂質抗体陽性例に対しては通常ヘパリンおよび低用量アスピリンの併用療法が施行される。生児を得るというエンドポイントについて有効であるとの報告は多いが¹²⁾、PIH 防止効果に限定した効果についてはあまり述べられていない。

おわりに

PIH 母体は臨床症状発現前より多くの生化学的、生理学的変化が起こっていることは確実と思われる。しかし、元来多面的かつ複雑な PIH の病態を一元的にとらえてその発症を予知・予防するのは困難で、臨床的に有意義な方法はまだ見つからない。

《参考文献》

1. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Wrlld health organization systematic review of screening tests for preeclampsia. Obstet Gynecol 2004 ; 104 : 1367—1391
2. Chien PF, Arnott N, Gordon A, et al. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. Br J Obstet Gynaecol 2000 ; 107 : 196—208
3. Branch DW, Porter TF, Rittenhouse L, et al. Antiphospholipid antibodies in women at risk for preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184 : 825—832 ; discussion 832—834.
4. 上村史朗, 岩間 一, 尾上健児, 他. 血管新生因子 PIGF. J Jpn Coll Angiol 2006 ; 46 : 305—310
5. Koga K, Osuga Y, Yoshino O, et al. Elevated serum soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) levels in women with preeclampsia. J

Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 2348—2351

6. Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 649—658
7. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 672—683
8. Moore Simas TA, Crawford SL, Solitro MJ, et al. Angiogenic factors for the prediction of preeclampsia in high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 2007 ; 197 : 244.e1—8
9. Poon LC, Kametas NA, Maiz N, et al. First-trimester prediction of hypertensive disorders in pregnancy. *Hypertension* 2009 ; 53 : 812—818
10. Bucher HC, Guyatt GH, Cook RJ, et al. Effect of calcium supplementation on pregnancy-induced hypertension and preeclampsia : a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996 ; 275 : 1113—1117
11. Moutquin JM, Gamet PRT, Burrows RF, et al. Report of the Canadian Hypertension Society Consensus Conference : 2. Nonpharmacologic management and prevention of hypertensive disorders in pregnancy. *Can Med Assoc J* 1997 ; 57 : 907—919
12. Rai R, Cohen H, Dave M, et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipids antibodies (or antiphospholipid antibodies). *BMJ* 1997 ; 314 : 253—257