

クリニカルカンファレンス(周産期領域): 1. よりよい妊婦健康診査をめざして

3) 妊娠高血圧症候群の早期発見と対応

座長: 三重大大学教授
佐川 典正

九州大学病院
周産母子センター講師
月森 清巳

埼玉医科大学総合医療センター教授
関 博之

はじめに

妊娠高血圧症候群の根治的な治療法がない現在, 本症候群を可及的早期に発見する方法と早期発見し得た場合の有効かつ安全な発症予防法の確立は重要である. 本稿では, 妊娠高血圧症候群の病態形成に着目し, 早期発見のための各種生理学および生化学的検査法と発症予防法について概説する.

妊娠高血圧症候群の病態

妊娠高血圧症候群の病態形成には, 胎盤の形成障害および母体の血管内皮細胞障害の2つの病態が深く関わっていると考えられている¹⁾²⁾. 正常妊娠では, 妊娠8~15週にかけてトロホブラストは子宮筋層の1/3に達し, ラセン動脈の再構築が生じる. その結果, ラセン動脈は拡張し, 子宮胎盤血流量は増加する. 妊娠高血圧症候群では, 低酸素環境, 免疫学的異常, 遺伝素因によりトロホブラストの脱落膜や子宮筋層への侵入異常やラセン動脈の再構築異常をきたす. その結果, 妊娠中期以降になると, 発育した胎児や胎盤に必要な子宮血流量の増加が確保できなくなる. この胎盤の虚血・低酸素状態により胎盤から各種ペプチド, 炎症性サイトカインやフリーラジカルなどが産生され, これらの物質が母体の好中球・血小板の活性化および全身の血管内皮細胞障害を引き起こす. 血管内皮細胞障害により血管収縮物質(エンドセリン)の産生亢進, 血管拡張物質(プロスタサイクリン, 一酸化窒素)の産生低下をきたし, 全身の血管攣縮, 血管感受性の亢進により血圧が上昇する. 蛋白尿の出現は, 腎糸球体における内皮細胞の形態学的な障害, および血管の攣縮と血栓形成による糸球体の機能的な障害による.

妊娠高血圧症候群の早期発見法

妊娠高血圧症候群の早期発見については, 平均動脈圧の変化, 微量蛋白尿の出現, 過剰な体重増加といった母体の変化から捉えようと古くから試みられてきた. これまでに報告

Prediction and Prevention of Pregnancy-induced Hypertension

Kiyomi TSUKIMORI

Maternity and Perinatal Care Unit, Kyushu University Hospital, Fukuoka

Key words: Preeclampsia · Prediction · Prevention · Pathophysiology

されている早期に発見する方法を病態形成の視点から捉えると、血管収縮・血管感受性の亢進、腎機能障害、凝固・線溶系機能亢進、血管内皮細胞障害、子宮胎盤循環障害、胎盤形成障害の6つの病態を捉えた検査法に分類される。

1. 血管収縮・血管感受性検査

正常妊婦では胎盤形成とともに血管感受性の低下や子宮胎盤における AV-shunt により母体末梢血管抵抗が低下し、2nd trimester では母体血圧は生理的に低下するが、妊娠高血圧症候群では妊娠22週頃より angiotensin-Ⅱ に対する血管感受性が高まってくることが知られている。そこで、2nd trimester における平均動脈圧(MAP)、収縮期血圧、拡張期血圧が妊娠高血圧症候群の早期発見法として有用であるかどうかについて今日まで多くの研究が行われてきた。MAP $\geq$ 85mmHg、収縮期血圧120~136mmHg あるいは24時間連続血圧測定における平均拡張期血圧 $\geq$ 71mmHg を cut off 値として用いた報告があるが、その感度、特異度、発症予知率(PPV, positive predictive value)、非発症予知率(NPV, negative predictive value)はそれぞれ13~67%, 78~81%, 3~14%および91~99%と感度、PPV は低く、2nd trimester における血圧の変化だけでは妊娠高血圧症候群を早期に発見することは難しい³⁾⁴⁾。

一方、血管感受性を評価する検査法としては、末梢血管抵抗の増加による全身血圧上昇をみる Isometric Exercise Test(Hand-Grip Test)、左側臥位から仰臥位にした時の血圧上昇をみる Roll-Over Test、拡張期圧を20mmHg 以上上昇させるのに必要な angiotensin-Ⅱ 量をみる Angiotensin Sensitivity Test が報告されている。これら血管感受性検査における感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ21~90%, 75~96%, 16~90%および88~99%と2nd trimester における血圧の変化と比較して優れた成績である。しかし、いずれの検査も妊娠28~32週に行われており早発型妊娠高血圧症候群を早期に発見するには検査時期が遅すぎるのが問題としてあげられる。

2. 腎機能検査

妊娠高血圧症候群では慢性高血圧合併妊娠と異なり、血清尿酸値の増加が特異的で、その重症度を反映すること、尿細管での Ca 再吸収増加のため、尿中 Ca、尿中 Ca/creatinine 比の低下が特徴的であることから早期発見の指標として検討されている。血清尿酸値 $\geq$ 5.9 mg/dl を cut off 値として用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ54%, 89%, 33%および95%と報告されている。一方、Millar et al.⁵⁾は妊娠12~16週における尿中 kallikrein 排出量を測定し、尿中 kallikrein/creatinine 比 $<$ 200を cut off 値として用いた場合、妊娠高血圧症候群の発症の感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ83%, 99.7%, 91%および99.3%と報告している。

3. 凝固・線溶系検査

妊娠高血圧症候群では、正常妊娠に比較し血小板数や Antithrombin-Ⅲ(AT-Ⅲ)の減少、Thrombin-antithrombin complex(TAT)や D-dimer の上昇が知られている。血小板の活性化を把握することによる妊娠高血圧症候群の早期発見の試みとして、Konijnenberg et al.⁶⁾は妊娠13~20週の妊婦を対象として血小板膜上の接着分子(CD62(P-selectin)、CD63(GP53)、CD31(platelet endothelial cell adhesion molecule-1))の発現を用いた prospective study を行った。その結果、CD63の発現は早期発見に有用であり、cut off 値2%以上を用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ47%, 76%, 13%および95%と報告している。

4. 血管内皮細胞機能検査

妊娠高血圧症候群では、血管内皮細胞障害の生化学的なマーカーであるフィブロンネクチ

ンや第Ⅷ因子が臨床症状の出現する3~4週間前より上昇することが知られている。Paarlberg et al.⁷⁾は初妊婦376症例を対象として血漿フィブロネクチン濃度測定を用いた妊娠高血圧症候群早期発見の prospective study を行った。妊娠13週における血漿フィブロネクチン値 $\geq 240\text{mg/ml}$ を cut off として用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ52%、64%、16%および91%と報告している。また、妊娠25週における血漿フィブロネクチン値 $\geq 230\text{mg/ml}$ を cut off として用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ69%、67%、22%および94%と報告している。

また、妊娠高血圧症候群では、血中 vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)、intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) といった血管内皮細胞の細胞接着分子は発症前より上昇することが知られている。さらに、Savvidou et al.⁸⁾は妊娠23~25週の妊婦を対象として上腕動脈の血流依存性血管拡張反応(flow-mediated dilation, FMD) の測定を行い、FMD の低下は妊娠高血圧症候群の早期発見の指標となることを報告している。

5. 子宮胎盤循環障害の検査

子宮胎盤循環を評価する検査法としては、子宮ラセン動脈の再構築障害を捉える超音波ドプラ法による子宮動脈血流速度波形の観察、胎盤の低酸素・虚血や胎盤機能障害の指標である胎盤性ホルモン・蛋白、炎症性サイトカインの測定がある。

1) 子宮動脈血流速度波形

妊娠高血圧症候群では、子宮動脈 Resistance index (RI) あるいは Pulsatility index (PI) の高値や子宮動脈血流速度波形上の拡張期切痕(notch)を伴うことが知られており、子宮ラセン動脈の再構築障害による子宮循環の高血管抵抗状態を反映しているものと推測されている。RI、PI の上昇あるいは拡張期切痕の有無を指標とした異常子宮動脈血流速度波形の検出による妊娠高血圧症候群の早期発見に関する報告では、ローリスク妊娠を対象とした場合、その感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ6~63%、89~98%、5~21%および95~99.6%である。この方法は感度、PPV は低いものの NPV はすべての報告で95%以上と高く、非発症予知率において優れている。

2) 胎盤性ホルモン・蛋白

妊娠高血圧症候群では、正常妊娠に比較し hCG、アルファフェトプロテイン(AFP) や インヒビン A の上昇、pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) や エストリオール(E_3) の低下が知られている。血中 hCG の上昇を指標とした妊娠高血圧症候群の早期発見に関する報告では、その感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ5~32%、89~96%、2~4%および97~99.6%である。血中 AFP の上昇を指標とした報告では、その感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ4~10%、95~99%、3~5%および97~99%である。最近、これらの胎盤性ホルモンや蛋白の測定を組み合わせることにより発症予知率の改善が試みられている。

3) 炎症性サイトカイン

トロホブラストは低酸素刺激により炎症性サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF- α)の産生が亢進することが知られている。Serin et al.⁹⁾は血中 TNF- α 測定を用いた妊娠高血圧症候群の早期発見の prospective study を行った。妊娠9~17週における TNF- α 値 $> 10.13\text{pg/ml}$ を cut off として用いた場合、感度、特異度、PPV、NPV はそれぞれ90%、78%、33%および98%と報告している。

6. 子宮胎盤形成障害の検査

胎盤形成過程において血管新生因子が重要な役割を担うことが明らかとなってきた。妊

妊高血圧症候群では、正常妊娠に比較し血管新生因子である placental growth factor (PIGF), vascular endothelial growth factor (VEGF) の血中濃度が低下していることが報告されている¹⁰⁾。一方、soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) は、PIGF および VEGF と膜貫通型 VEGF receptor-1 との結合を競合的に阻害し、アンタゴニストとして作用する。妊高血圧症候群では正常妊娠に比較し血中 sFlt-1 濃度は上昇し、胎盤での発現も亢進していることが報告されている¹⁰⁾。PIGF、VEGF の低下と sFlt-1 の上昇を指標とした妊高血圧症候群の早期発見に関する検討では、感度、特異度はそれぞれ 17~93% および 89~100% と報告されている。

7. 早期発見法の評価

Conde-Agudelo et al.³⁾ は、2004 年までに報告された妊高血圧症候群の早期発見法の有用性について systematic review を行った。解析には尤度比 (likelihood ratio) を用い、陽性尤度比、すなわち陽性率を偽陽性率で除した値が 10 以上は早期発見法として有用であり、5 以下は有用性に乏しいとしている。その結果、陽性尤度比が 10 以上である早期発見法はなく、陽性尤度比 5~10 であったものは子宮動脈血流速度波形上の両側拡張期切痕、尿中 kallikrein 排出量、抗リン脂質抗体陽性であった。したがって、2004 年現在、妊高血圧症候群を早期に発見する有用な検査法はないと結論付けている。

一方、2007 年に Widmer et al.¹¹⁾ は、血管新生因子を用いた妊高血圧症候群の早期発見法の有用性に関する systematic review を報告した。その結果、3rd trimester における血中 sFlt-1 の上昇と PIGF の低下は妊高血圧症候群に関連するものであり、早期発見法として応用できる可能性があることを示した。さらに、Levine et al.¹²⁾ は、sFlt-1、PIGF に加え血管新生阻害因子である Endoglin を測定することにより、妊娠 13~20 週に異常値を示した場合、odds 比 6.1 倍で妊高血圧症候群を妊娠 37 週未満に発症することを報告している。このように胎盤形成に関わる血管新生因子およびその阻害因子の測定は妊高血圧症候群の早期発見法として応用できる可能性があり、今後の検討が期待される。

妊高血圧症候群の発症予防策

妊高血圧症候群の発症予防策としては、運動療法、食事療法 (蛋白、塩分制限、マグネシウム・亜鉛投与、カルシウム (Ca) 投与) および薬物療法 (低用量アスピリン療法、ヘパリン療法、ビタミン (C、E) 投与) などが試みられてきた。Sibai et al.¹³⁾ は、これらの発症予防策の効果について検討し、Ca 投与 (1.5g/日)、低用量アスピリン療法 (81mg/日) およびビタミン C (1,000mg/日)・ビタミン E (400IU/日) 投与は妊高血圧症候群の発症頻度を低下させることを報告している。その後、2006 年に英国¹⁴⁾ およびオーストラリア¹⁵⁾ でビタミン C、E 投与による randomized placebo-controlled trial が行われた。妊娠 14 週以降分娩までビタミン C 1,000mg/日とビタミン E 400IU/日を投与した結果、妊高血圧症候群の発症率は placebo 投与群と比較して差がない成績であった。

おわりに

妊高血圧症候群を早期に発見する方法としてはいまだ確定的なものはないが、胎盤形成に関わる血管新生因子およびその阻害因子は早期発見法として応用できる可能性があり、今後の検討が期待される。また、発症予防策としては、限られた症例に対し低用量 aspirin の有効性が認められているものの、すべての妊婦に投与するには今後の検討が期待される。

《参考文献》

1. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia : recent insights. *Hypertension* 2005 ; 46 : 1243—1249
2. Tsukimori K, Fukushima K, Nakano H. Trophoblast dysfunction and maternal endothelial cell dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia Textbook of Perinatal Medicine 2nd edition, In : Asim-Kurjak, Frank A Chervenak, eds. New York : Informa Healthcare, 2005 ; 926—934
3. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004 ; 104 : 1367—1391
4. Freidman FA, Lindheimer MD. Prediction and differential diagnosis. Hypertensive disorders in pregnancy 2nd edition. Lindheimer MD, Roberts JM, Cunningham FG, eds Connecticut : Appleton & Lange, 1999 ; 201—227
5. Millar JG, Campbell SK, Albano JD, et al. Early prediction of pre-eclampsia by measurement of kallikrein and creatinine on a random urine sample. *Br J Obstet Gynaecol* 1996 ; 103 : 421—426
6. Konijnenberg A, van der Post JA, Mol BW, Schaap MC, et al. Can flow cytometric detection of platelet activation early in pregnancy predict the occurrence of preeclampsia? A prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1997 ; 177 : 434—442
7. Paarlberg KM, de Jong CL, van Geijn HP, et al. Total plasma fibronectin as a marker of pregnancy-induced hypertensive disorders : a longitudinal study. *Obstet Gynecol* 1998 ; 91 : 383—388
8. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, et al. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet* 2003 ; 361 : 1511—1517
9. Serin IS, Ozcelik B, Basbug M, et al. Predictive value of tumor necrosis factor alpha(TNF-alpha)in preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 ; 100 : 143—145
10. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 672—683
11. Widmer M, Villar J, Benigni A, et al. Mapping the theories of preeclampsia and the role of angiogenic factors : a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2007 ; 109 : 168—180
12. Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. CPEP Study Group. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 992—1005
13. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005 ; 365 : 785—799
14. Poston L, Briley AL, Seed PT, et al. Vitamins in Pre-eclampsia(VIP) Trial Consortium. Vitamin C and vitamin E in pregnant women at risk for pre-eclampsia (VIP trial) : randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1145—1154
15. Rumbold AR, Crowther CA, Haslam RR, et al. ACTS Study Group. Vitamins C and E and the risks of preeclampsia and perinatal complications. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 1796—1806