

第 65 回日本産科婦人科学会・学術講演会

シンポジウム 2: 周産期「妊娠高血圧症候群の基礎と臨床—予防・治療の新戦略に向けて」

4) 妊娠 36 週未満発症の妊娠高血圧腎症の発症予知法の改良—血中血管新生関連因子の正常域から疾患発症閾値への展開—

自治医科大学産科婦人科学講座

准教授 大口 昭英

Improvement of Predicting Preeclampsia with Onset at <36 Weeks of Gestation Using Normal Reference Ranges of Angiogenesis-related Factors: Development of Onset Threshold of sFlt-1/PlGF Ratio

Akihide OHKUCHI

Department of Obstetrics and Gynecology, Jichi Medical University School of Medicine, Tochigi

はじめに

妊娠高血圧症候群 (pregnancy induced hypertension ; PIH) 予知法, ことに妊娠高血圧腎症 (preeclampsia ; PE) 予知法が多数提案されてきたが, 決め手がない. 母体背景因子, 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形血管抵抗指標や血圧レベル, 血中の血管新生関連因子値等が, PIH 発症予知因子として近年有力視されてきたが (表 1), それらを用いた予知能も満足できるレベルにない¹⁾.

血管新生関連因子について以下が示されてきた. vascular endothelial growth factor (VEGF) には VEGF receptor type 1 (VEGFR1, fms-like tyrosine kinase-1 [Flt-1]) および VEGF receptor type 2 (VEGFR2, fetal liver kinase 1 [Flk-1]) の 2 種類 の受容体があり, 血管新生に関連した機能はこれら 2 種類の受容体を介して発現する (図 1A). placental growth factor (PlGF) は, 妊娠中に胎盤で産

生されるホルモンであるが, Flk-1 には結合せず, Flt-1 にのみ結合しうる. また, 妊娠中は, 胎盤から soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) が 産 生 されるが, sFlt-1 は血中の VEGF および PlGF に結合すると, free VEGF および free PlGF が減少するため, 細胞膜に存在している VEGFR1 および VEGFR2 に結合する VEGF および PlGF が減少して, 細胞機能異常をきたし得る (図 1B). 実際, 妊娠中に, 胎盤から産生される sFlt-1 の血中濃度が高値になると, 血中 placental growth factor (PlGF) 値が低下すること²⁾³⁾. このような状態がラットに PE 様病態を発生させること⁴⁾. soluble endoglin (sEng) 血中濃度が高値になると, それが sFlt-1 と相乗的に働き, 血管内皮障害が加速されること等がわかってきた⁵⁾. 我々も, 完全長 sFlt-1 アデノウイルスベクターを導入したマウス PE モデルを確立し, そのマウスへの PlGF 投与で血圧が低下することを初めて示した (図 1C~F)⁶⁾.

Key Words: Placental growth factor (PlGF), Soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), sFlt-1/PlGF ratio, Preeclampsia, Prediction

今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません.

【表1】 妊娠高血圧腎症(preeclampsia, PE)のリスク因子

- 初産婦	- 肥満
- 黒人	- 血圧高値
- 開発途上国	- 子宮動脈血流速度波形における血管抵抗指標の異常： mean notch depth index (mNDI), mean pulsatility index (mPI), mean resistance index (mRI), bilateral notching (BN), etc.
- 高血圧家族歴	- 血管新生関連因子： ・ sFlt-1 高値, ・ PIGF 低値, ・ sEng 高値
- PE 家族歴	
- PIH の既往	
- 糖尿病, 高血圧, SLE, 抗リン脂質抗体症候群, 慢性腎炎合併など	
- 多胎	

このように, 疾患発症前の sFlt-1 高値, PIGF 低値, sEng 高値が PIH 発症に深く関わることを示されて, これら血管新生関連因子による PE 発症予知も報告されてきた. しかし, 各々の因子単独での陽性尤度比(positive likelihood ratio; LR+)は <10 と低く実用的ではない(図 2A)⁷⁸⁾. また, 血管新生因子以外の種々の母体因子を用いた PE 予知法も検討されてきたが, いずれも LR+ <10 と低く実用的ではない¹⁾.

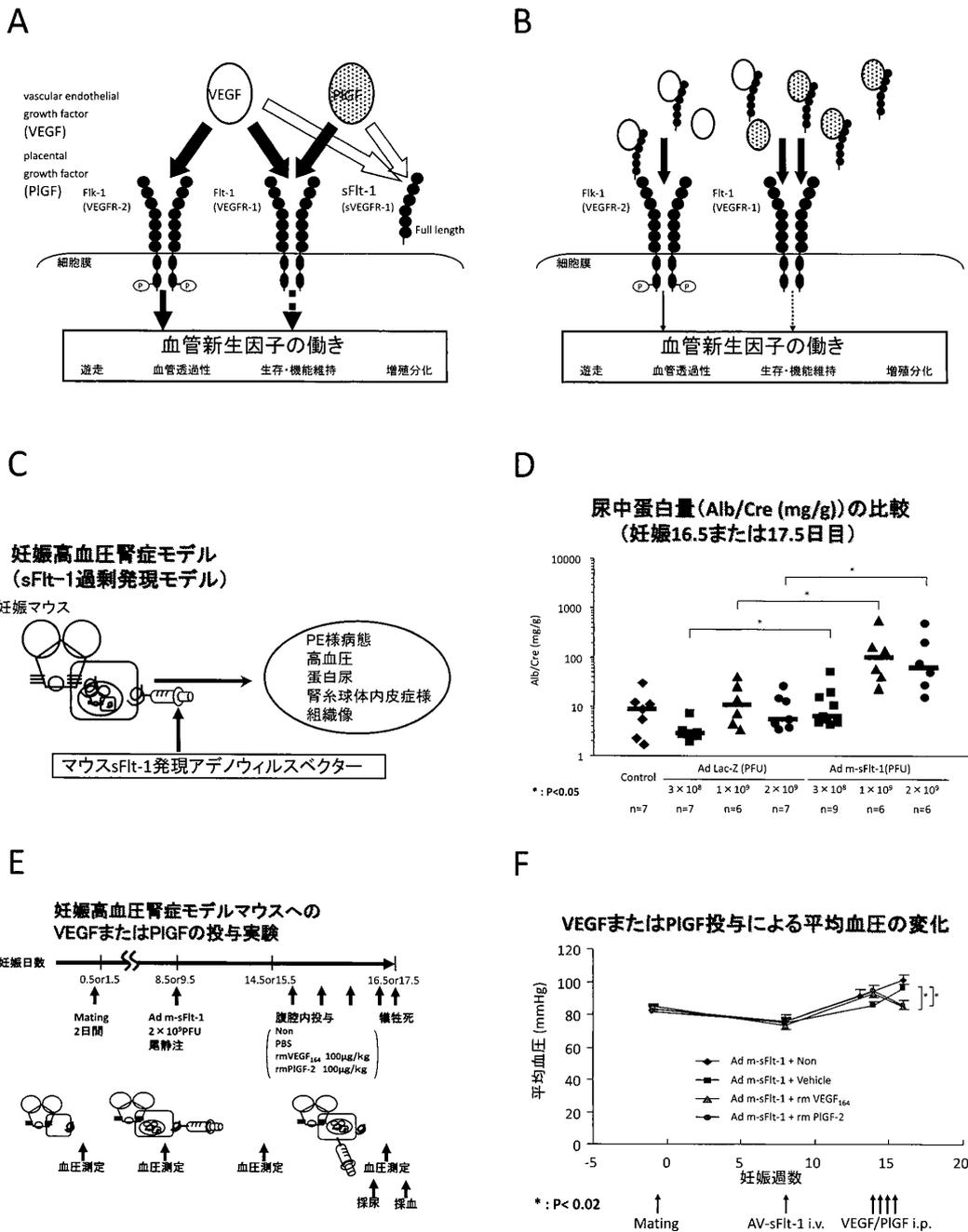
我々は, 上記血管新生関連因子は, 遅発型 PE に比し, 早発型 PE では正常域からの逸脱度がより強いことを見出した(図 2B)³⁹⁾. さらに以下3点の可能性に気付いた. 1) PE が発症する「PE 発症閾値」が存在し(図 2B: 太い直線), 血中の血管新生関連因子の正常域から決定される「異常域値」ではなく「PE 発症閾値」の方が PE 予知能が高いのではないか⁷⁾¹⁰⁾? 2) 各種リスク因子を組み合わせた多変量モデルが PE 発症予知精度を改善させるのではないか⁷⁾? 3) 多変量モデルよりも, 母体因子, PIGF 濃度, sFlt-1 濃度へと評価項目を逐次変化させてハイリスク症例を絞り込む“three-step approach 法”の方がより効果的な予知法ではないか¹¹⁾? 以上3点検証のために本研究を企画した.

研究 I. ELISA 法による血清 sFlt-1, PIGF, sEng 濃度を用いた, 妊娠 36 週未満発症の妊娠高血圧腎症の発症予知(コホート内症例対照研究)

1. sFlt-1/PIGF 比の PE 発症閾値

【対象と方法】2004~2008年に, 妊婦 1,724 名から同意を得て母体情報(初産・経産, 年齢, 妊娠前 BMI, 既往 PIH 有無, 喫煙歴, 高血圧家族歴)を聴取した. 妊娠中期の血圧レベルをカルテより抽出した. 妊娠中期の子宮動脈血流速度波形の mean resistance index (mRI), mean pulsatility index (mPI), および, mean notch depth index (mNDI) を計測した. 妊娠中期(妊娠 19~25 週)と妊娠後期前半(妊娠 26~31 週)に採血した. コホート中, PE を発症した 36 名, GH/PE も small-for-gestational-age (SGA) 児も発症しなかった正常妊婦 400 名, および, 疾患発症後に母体搬送・紹介された PE 妊婦 51 名について, ELISA 法で血清 sFlt-1, PIGF, および sEng 濃度を測定した. 本研究では, sFlt-1, PIGF, sEng, sFlt-1/PIGF 比について, それらの PE 発症閾値が, PE 発症予知因子として妥当か否かを検証した. その PE 発症閾値を用いた場合の 36 週未満発症 PE の発症予知能, を検討した. LR+ ≥10, 感度(sensitivity; SE) ≥0.80 の場合に, PE 予知法として臨床的有用性が高いと判断した(図 3).

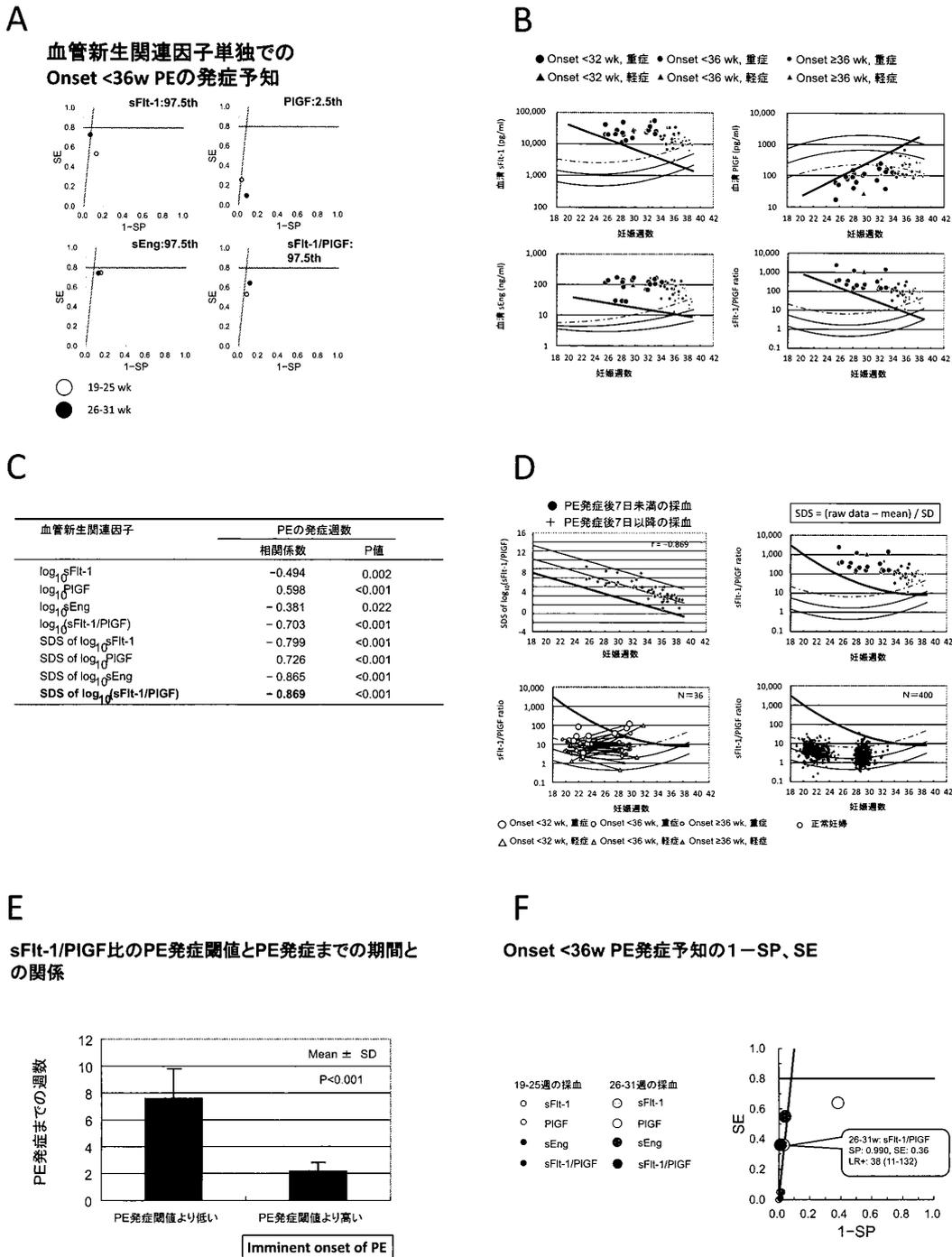
【成績】ELISA 法で測定した sFlt-1/PIGF および sFlt-1 には, 「発症閾値」が存在した(図 2C, 2D). この発症閾値を超えた sFlt-1/PIGF 比を示し



【図1】 sFlt-1 アデノウィルスベクターによるマウス妊娠高血圧腎症モデル，および VEGF，PlGF による血圧上昇抑制効果
A. VEGF，PlGF，Flt-1(VEGFR1)，Flk-1(VEGFR2)，sFlt-1(sVEGFR1)との関係
B. sFlt-1 が血中で増加した場合に Flk-1 および Flt-1 を介したシグナルが減少することの説明
C. マウス sFlt-1 発現アデノウィルスベクターによる妊娠高血圧腎症モデル
D. sFlt-1 過剰発現モデルにおける尿中蛋白量の変化
E. 妊娠高血圧腎症モデルへの VEGF または PlGF の投与実験のプロトコール
F. 妊娠高血圧腎症モデルへの VEGF または PlGF 投与による平均血圧の変化

た PE では、それ未満の sFlt-1/PlGF を示した PE と比較して、有意に PE 発症までの期間が短かったことから、sFlt-1/PlGF 比の PE 発症閾値は PE

の短期予後を予測するうえで有用である可能性が示唆された(図 2E)。妊娠 26~31 週の sFlt-1/PlGF の「発症閾値」をカットオフとした場合、妊娠 36



【図2】 ELISA 法：sFlt-1/PIGF 比の PE 発症閾値

- A. 血管新生関連因子単独での妊娠 36 週未満発症の PE の発症予知
 B. (左上)PE 発症後の血清 sFlt-1 値, (右上)PE 発症後の血清 PIGF 値, (左下)PE 発症後の血清 sEng 値, (右下)PE 発症後の sFlt-1/PIGF 比
 C. 血管新生関連因子濃度(raw data の対数, および, その SDS 値)と PE の発症週数との相関係数
 D. (左上)sFlt-1/PIGF 比の SDS と PE の発症週数との回帰直線, その 2.5% および 97.5% 信頼区間. 2.5% 信頼区間の直線が onset threshold of sFlt-1/PIGF ratio である. (右上)onset threshold of sFlt-1/PIGF ratio を raw data に戻したもの. (左下)コホートから発生した PE36 例と onset threshold of sFlt-1/PIGF 比との関係. (右下)コホート中正常妊婦 400 例と onset threshold of sFlt-1/PIGF 比との関係.
 E. sFlt-1/PIGF 比の PE 発症閾値と PE 発症までの期間との関係.
 F. 妊娠 36 週未満発症の PE 予知の 1-SP と SE.

【予知の指標として重要なのは3つ】

1. 陽性尤度比 (LR+)

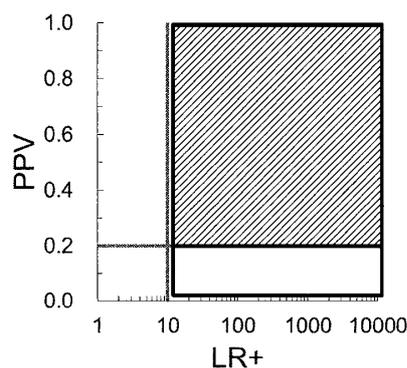
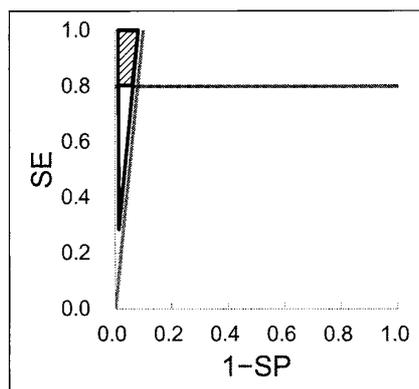
$$LR+ = SE / (1 - SP)$$
2. 感度 (SE)
3. 陽性的中率 (PPV)

【臨床的有用性ありと判断する基準】

- LR+ ≥ 10
 - 2.5~4.9: 軽度の予知精度
 - 5.0~9.9: 中等度の予知精度
 - 10.0以上: 高度の予知精度

(Conde-Agudelo et al. Obstet Gynecol 2004;104:1367)

- SE ≥ 0.8
- PPV ≥ 0.2



【図3】 3つの予知指標と、臨床的有用性の定義

週未満発症のPEのLR+は38, SEは0.36であった(図2F).

2. 多変量モデル

【対象と方法】 sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値と対象は同じ。本研究では、多変量モデルを用いた場合の36週未満発症PEの発症予知能を検討した。

【成績】 多変量混合モデルでは、妊娠高血圧症候群の既往、BMI、平均血圧、および血清sFlt-1値(妊娠26~31週)の組み合わせが妊娠36週未満発症PE予知に最良で(図4A, 4B), そのLR+は42, SEは0.82であった(図4C).

研究Ⅱ. ECLIA法(新規測定法)による血漿sFlt-1, PIGFを用いた、採血後4週間以内に発症するimminent onset of PE発症予知(コホート研究)

1. sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値

【対象と方法】 研究Ⅰと対象は同様だが、血漿が採取された症例について解析した。すべてのコホート例(妊娠19~25週採血の妊婦1,199例、妊

娠26~31週採血の妊婦798例、このうち34例にPEが発症)、および、疾患発症後に母体搬送・紹介されたPE妊婦34名について、ECLIA法で血漿sFlt-1とPIGF濃度とを測定した。本研究では、outcomeを従来の妊娠36週未満発症PEから、採血後4週間以内に発症するimminent onset of PEに変更し、sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値を検討した(図5A)。LR+ ≥ 10, 感度(sensitivity; SE) ≥ 0.80に加えて、陽性的中率(positive predictive value, PPV) ≥ 0.20の場合に、PE予知法として臨床的有用性が高いと判断した(図3)。

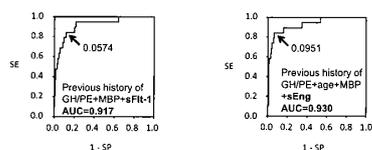
【成績】 ECLIA法での計測、outcomeをimminent onset of PEへ変更した結果、sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値を用いた場合、妊娠19~25週、26~31週のいずれの時期においても、予知精度がさらに向上した(図5B, 5C, 5D)。

2. 多変量モデル

【対象と方法】 sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値と対象は同じ。本研究では、多変量モデルを検討した。多変量モデルの作成には、変数増加選択法の

A

多変量モデルのROC曲線(19-25週)



19-25週のsFlt-1値を含む多変量モデルによるOnset <36w PEの発症確率

$$y = 2.129 x_1 \text{ (if previous history of GH or PH is present, } x_1 = 1) + 0.122 x_2 \text{ (} x_2: MBP) + 5.624 x_3 \text{ (} x_3: sFlt-1) - 33.290$$

$$P = \frac{e^y}{1+e^y}$$

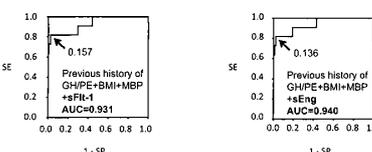
19-25週のsEng値を含む多変量モデルによるOnset <36w PEの発症確率

$$y = 1.612 x_1 \text{ (if previous history of GH or PH is present, } x_1 = 1) + 0.109 x_2 \text{ (} x_2: MBP) + 4.006 x_3 \text{ (} x_3: sEng) + 0.192 x_4 \text{ (} x_4: \text{age)} - 23.343$$

$$P = \frac{e^y}{1+e^y}$$

B

多変量モデルのROC曲線(26-31週)



26-31週のsFlt-1値を含む多変量モデルによるOnset <36w PEの発症確率

$$y = 2.656 x_1 \text{ (if previous history of GH or PH is present, } x_1 = 1) + 0.082 x_2 \text{ (} x_2: MBP) + 4.441 x_3 \text{ (} x_3: sFlt-1) + 0.219 x_4 \text{ (} x_4: \text{pregnancy BMI)} - 32.023$$

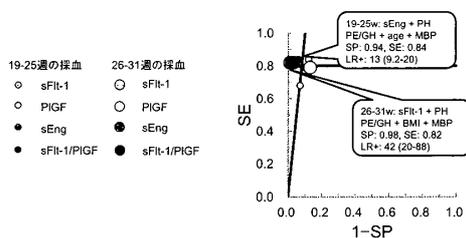
$$P = \frac{e^y}{1+e^y}$$

19-25週のsEng値を含む多変量モデルによるOnset <36w PEの発症確率

$$y = 2.657 x_1 \text{ (if previous history of GH or PH is present, } x_1 = 1) + 0.090 x_2 \text{ (} x_2: MBP) + 3.954 x_3 \text{ (} x_3: sEng) + 0.192 x_4 \text{ (} x_4: \text{pregnancy BMI)} - 20.934$$

$$P = \frac{e^y}{1+e^y}$$

C



【図4】 ELISA法：多変量モデル

- 妊娠19～25週のsFlt-1およびsEngを用いた多変量モデルのROC曲線、および、確率を求めるための計算式。
- 妊娠26～31週のsFlt-1およびsEngを用いた多変量モデルのROC曲線、および、確率を求めるための計算式。
- 妊娠36週未満発症のPE予知の1-SPとSE。

多重ロジスティック回帰分析法を用いた。

【成績】ECLIA法での計測，outcomeをimminent onset of PEへ変更した結果，多変量モデルを用いた場合，妊娠19～25週，26～31週のいずれの時期においても，予知精度がさらに向上した(図5E, 5F)。

3. three-step approach 法

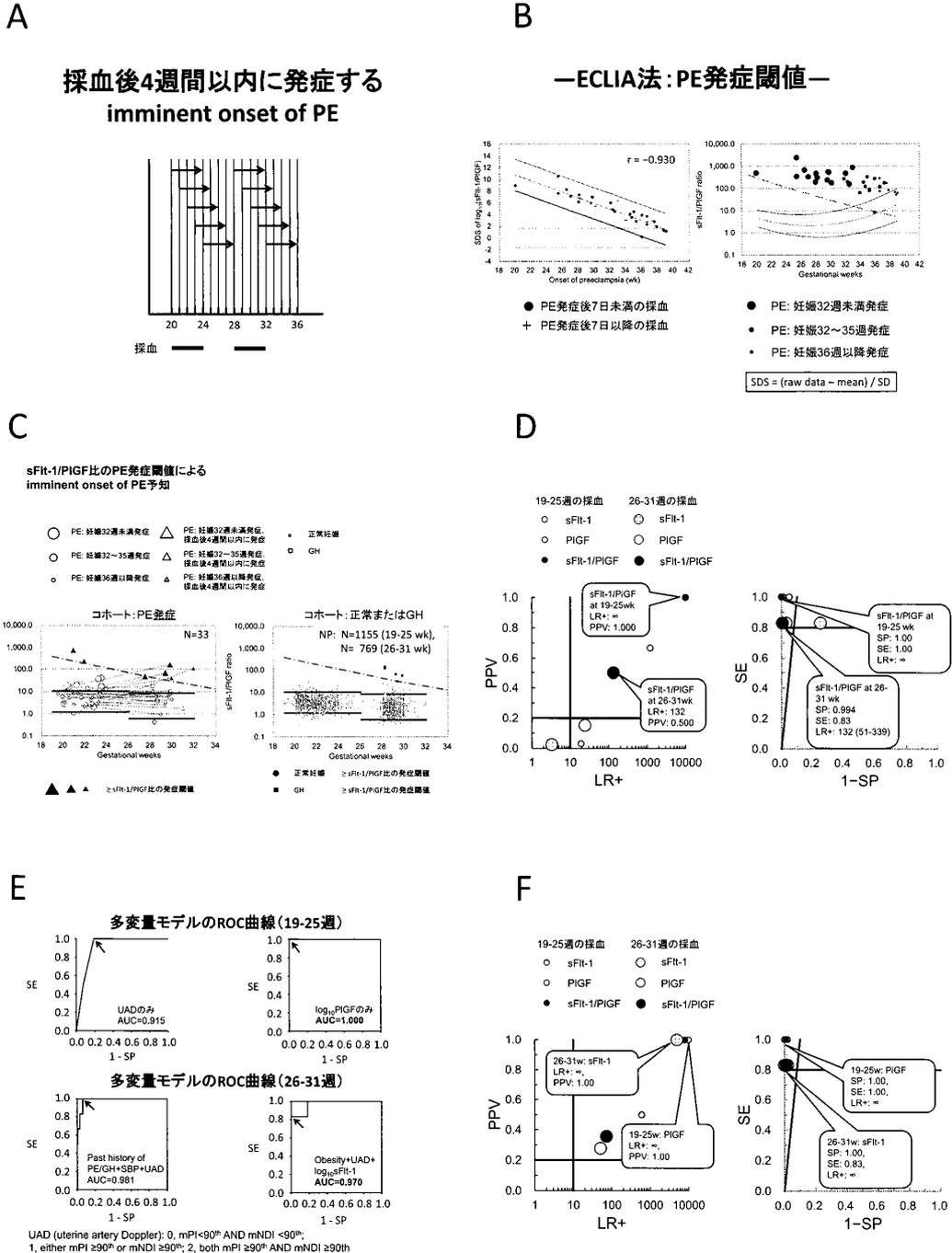
【対象と方法】sFlt-1/PIGF比のPE発症閾値と対象は同じ。本研究では，first stepで，母体因子(妊娠20～23週の血圧レベルが120/80mmHg以上，あるいは，既往妊娠でPIH既往のいずれかに該当する場合)，second stepで，ECLIA法で測定した血漿PIGF濃度<5%値，そして，third stepで，sFlt-1濃度≥95%値と，これらの基準を用いてハイリスク妊婦を順次絞り込む「three-step approach法」を用いた場合のimminent onset of PE(採血後4週間以内発症)の発症予知能を検討した(図6A)。

【成績】新規法であるthree-step approach法によるimminent onset of PE予知法では，third step時点で対象者数を4%にまで絞り込むことができた(図6B)。妊娠19～25週，26～31週のいずれの時期においても，LR+>100，SE>0.80，PPV>0.40であり(図6C, 6D, 6E, 6F)，さらに，スクリーニングに要するコストを約1/5に軽減できた(表2)。

研究Iおよび研究IIの考察

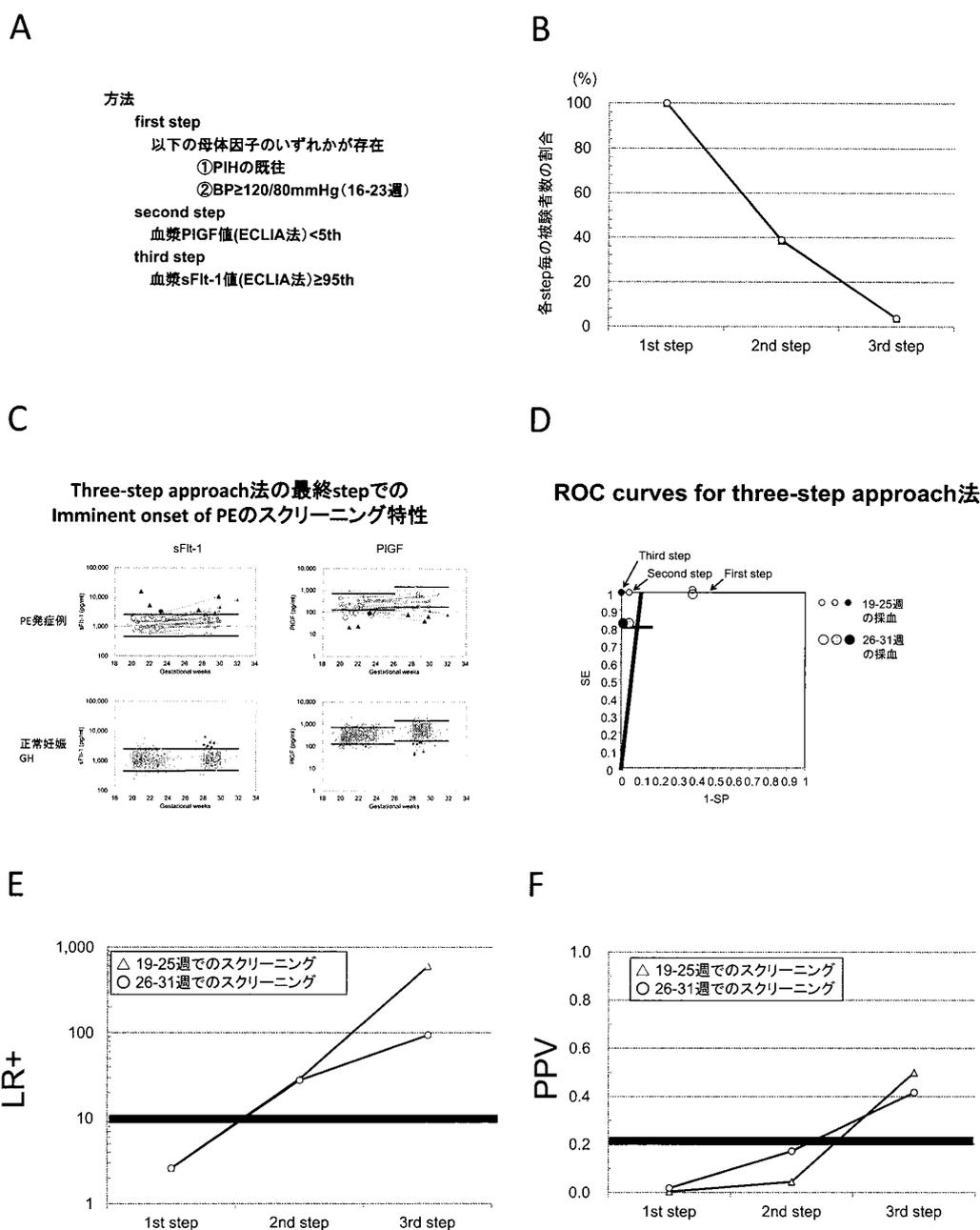
本研究において，以下の3新知見を見出した。

(1)ELISA法で計測したsFlt-1/PIGF比には，「PE発症閾値」が存在し，妊娠26～31週で，妊娠36週未満に発症するPEの発症予知法として有用であった⁶⁾。ECLIA法で計測したsFlt-1/PIGF比にも，「PE発症閾値」が存在し，妊娠19～31週の広い範囲で，imminent onset of PEの発症予知法として有用であった¹⁰⁾。(2)母体因子とELISA法で計測した血清sFlt-1値とを組み合わせた多変量モデルは，妊娠26～31週で，妊娠36週未満に発症するPEの予知法として非常に優れた特性を示した⁶⁾。母体因子とECLIA法で計測した血清sFlt-1値とを組み合わせた多変量モデルは，妊娠19～31週と広い範囲で，imminent onset of PEの発症予知法として有用であった。(3)母体因子とECLIA法で計測した血漿PIGF値およびsFlt-1値とを組み合わせた「three-step approach法」を新規開発した¹¹⁾。この方法はLR+，SEともに実用臨床レベルの特性を示しつつ，さらに，スクリーニングに



【図5】 ECLIA法：PE発症閾値および多変量モデルによる imminent onset of PE 予知

- A. 採血後4週間以内に発症する imminent onset of PE についての説明
- B. (左) sFlt-1/PIGF 比の SDS と PE の発症週数との回帰直線，その 2.5% および 97.5% 信頼区間。2.5% 信頼区間の直線が onset threshold of sFlt-1/PIGF 比である。(右) onset threshold of sFlt-1/PIGF 比を raw data に戻したもの。
- C. (左) コホートから発生した PE33 例(imminent onset of PE8 例)と onset threshold of sFlt-1/PIGF 比との関係。(右) コホート中正常妊婦と GH を合併した妊婦と onset threshold of sFlt-1/PIGF 比との関係。
- D. (左) onset threshold of sFlt-1/PIGF 比による imminent onset of PE 予知の LR+ と PPV。(右) imminent onset of PE 予知の 1-SP と SE。
- E. (左上) 妊娠 19～25 週の母体因子のみの多変量モデルの ROC 曲線，(右上) 妊娠 19～25 週の PIGF を含んだ多変量モデルの ROC 曲線，(左下) 26～31 週の母体因子のみの多変量モデルの ROC 曲線，(右下) 26～31 週の sFlt-1 を含んだ多変量モデルの ROC 曲線。
- F. (左) 多変量モデルによる imminent onset of PE 予知の LR+ と PPV。(右) imminent onset of PE 予知の 1-SP と SE。



【図6】 ECLIA法：Three-step approach法

- A. Three-step approach法の説明
- B. 各ステップでの対象数の変化
- C. (左上)PE発症例について、three-step approach陽性者(▲はimminent onset of PE発症例；●はimminent onset of PE非発症例)とsFlt-1正常域との関係，(右上)PE発症例について、three-step approach陽性者とPIGF正常域との関係，(左下)正常妊婦およびGH例について、three-step approach陽性者(●は正常妊婦；■はGH例)とsFlt-1正常域との関係，(右下)正常妊婦およびGH例について、three-step approach陽性者とPIGF正常域との関係。
- D. Three-step approachの各ステップでの、imminent onset of PE発症予知の1-SP及びSE。
- E. Three-step approachの各ステップでの、imminent onset of PE発症予知のLR+。
- F. Three-step approachの各ステップでの、imminent onset of PE発症予知のPPV

【表2】 従来法 vs. 新規法：スクリーニング特性および経費の比較

スクリーニング法	妊娠 19 ~ 25 週					妊娠 26 ~ 31 週				
	SE	SP	LR+	PPV	Cost	SE	SP	LR+	PPV	Cost
従来法										
【単一のリスク因子】										
PIH 既往	0.00	0.95	0	0.000	0.00	0.50	0.96	13 (5.3 ~ 31)	0.088	0.00
高血圧家族歴	0.50	0.75	2.0 (0.5 ~ 8.1)	0.003	0.00	0.50	0.76	2.1 (0.9 ~ 4.7)	0.016	0.00
肥満	0.50	0.81	2.7 (0.7 ~ 11)	0.004	0.00	0.50	0.80	2.5 (1.1 ~ 5.6)	0.018	0.00
血圧レベルが正常血圧以上 (16 ~ 23 wk)	1.00	0.64	2.8 (2.6 ~ 3.0)	0.005	0.00	0.67	0.64	1.8 (1.04 ~ 3.3)	0.014	0.00
mPI ≥ 90th または mNDI ≥ 90th (16 ~ 23 wk)	1.00	0.81	5.3 (4.7 ~ 5.9)	0.009	0.25	0.83	0.82	4.7 (3.2 ~ 7.0)	0.036	0.25
血漿 sFlt-1 ≥ 95th (19 ~ 25 wk と 26 ~ 31 wk)	1.00	0.95	18 (14 ~ 23)	0.029	0.50	0.83	0.95	17 (11 ~ 27)	0.114	0.50
血漿 PIGF < 5th (19 ~ 25 wk と 26 ~ 31 wk)	1.00	0.94	18 (14 ~ 23)	0.029	0.50	0.83	0.94	14 (8.9 ~ 22)	0.096	0.50
血漿 sFlt-1/PIGF 比 ≥ 95th (19 ~ 25 wk と 26 ~ 31 wk)	1.00	0.94	17 (14 ~ 21)	0.028	1.00	0.83	0.95	16 (9.9 ~ 25)	0.106	1.00
【多変量モデル】										
母体因子だけのモデル	1.00	0.81	5.3 (4.7 ~ 5.9)	0.009	0.25	1.00	0.94	16 (12 ~ 21)	0.111	0.25
Combination : Log ₁₀ sFlt-1 + 母体因子	1.00	0.998	599 (150 ~ 2,390)	0.500	0.50	0.83	1.000	∞	1.000	0.75
Combination : Log ₁₀ PIGF + 母体因子	1.00	1.000	∞	1.000	0.50	0.83	0.98	51 (27 ~ 97)	0.278	0.50
Combination : Log ₁₀ (sFlt-1/PIGF) + 母体因子	1.00	1.000	∞	1.000	1.00	0.83	0.989	73 (35 ~ 154)	0.357	1.00
【Onset threshold 法】										
sFlt-1/PIGF 比 (ECLIA 法) の PE 発 症閾値	1.00	1.000	∞	1.000	1.00	0.83	0.995	132 (51 ~ 339)	0.500	1.00
新規法										
Three-step approach	1.00	0.998	599 (150 ~ 2,390)	0.500	0.21	0.83	0.991	94 (42 ~ 214)	0.417	0.21

子宮動脈血流速度波形計測費用：5,000 円

sFlt-1 測定：10,000 円

PIGF 測定：10,000 円

太字：SE ≥ 0.8, LR+ ≥ 10, PPV ≥ 0.2, Cost ≤ 0.25

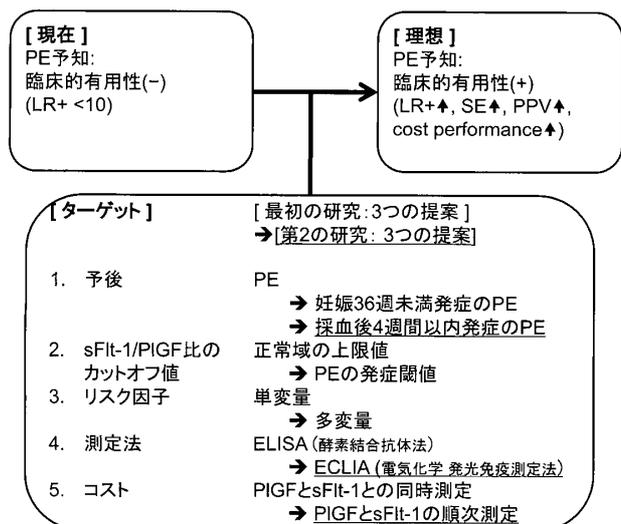
要する全体でのコストを従来比 1/5 にまで軽減できた。

PIH 管理ガイドライン 2009 には「PIH を予知する決定的な方法はない」と記述されている¹²⁾。我々は、PE 予知が臨床的に有用とされる基準、すなわち、LR+ ≥ 10, SE ≥ 0.8, PPV ≥ 0.2, そしてコストパフォーマンスに優れた予知法を開発するため、5 つのターゲットに対して各々工夫を凝らした(図 7)。この結果、これまで発表されて来た種々予知法よりも優れた特性を有する新規法(PE 発症閾値、多変量モデル、および three-step approach 法)を発見し、妊娠 36 週未満発症の PE の発症予知法を、臨床的に十分実用的なレベル(LR+ ≥ 10, SE ≥ 0.8, PPV ≥ 0.2)に改良することができた。これらの方法により、比較的早期に発症する PE は

十分に予知可能である。特に ECLIA 法を用いた three-step approach 法はコストパフォーマンスも良く、また、外注検査でも測定ができることから、実用的なレベルに到達したと考えている。

結 論

sFlt-1/PIGF 比には、PE の発症閾値が存在する。ELISA 法による sFlt-1, PIGF, sEng 測定法を用いた場合、多変量モデルが、妊娠 36 週未満発症の PE 予知(長期予後予知)に臨床的に有用である。ECLIA 法による sFlt-1, PIGF 測定法を用いた場合、sFlt-1/PIGF 比の PE 発症閾値、多変量モデル、そして、three-step approach 法のいずれも、採血後 4 週間未満に発症する imminent onset PE 予知(短期予後予知)に有用である。全体のスク



【図7】 PE予知法改良のための5つのアプローチ

リーニング経費まで考慮すると、three-step approach法が良いかもしれない。

謝 辞

学術集会長の櫻木範明先生、本シンポジウム座長の山本樹生先生、水上尚典先生、また、研究中、自治医科大学産科婦人科学講座にてご指導・ご鞭撻いただいた諸先輩方、長期間に渡るコホート集積のために協力してくれた、医師、看護師、検査室のコメディカル、産婦人科医局の事務員の方々、そして、貴重な血液を研究のために提供していただいた多数の妊婦さんに、深く感謝いたします。

共同研究者

自治医科大学産科婦人科学講座

平嶋周子、高橋佳代、鈴木寛正、新井富士美、東山信彦、Ayustawati、桑田知之、薄井里英、松原茂樹、鈴木光明

国際医療福祉大学産婦人科

佐藤郁夫

北海道大学産科

水上尚典

富山県立中央病院産婦人科

中野 隆、舘野政也(故人)

東京女子医科大学産婦人科

松田義雄

東北大学加齢医学研究所腫瘍循環研究分野

佐藤靖史

日本医科大学大学院医学研究科分子解剖学

瀧澤俊広

Roche Diagnostics

Omron Health Care Co.

文 献

- 1) Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. World Health Organization systematic review of screening tests for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 1367—1391
- 2) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, Schisterman EF, Thadhani R, Sachs BP, Epstein FH, Sibai BM, Sukhatme VP, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350: 672—683
- 3) Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Arai F, Watanabe T, Kario K, Suzuki M. Alterations in placental growth factor levels before and after the onset of preeclampsia are more pronounced in women with early onset severe preeclampsia. *Hypertens Res* 2007; 30: 151—159
- 4) Maynard SE, Min JY, Merchan J, Lim KH, Li J, Mondal S, Libermann TA, Morgan JP, Sellke FW, Stillman IE, Epstein FH, Sukhatme VP, Karumanchi SA. 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
- 5) Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdoolah Y, Lim KH, Yuan HT, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karumanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006; 12: 642—649
- 6) Suzuki H, Ohkuchi A, Matsubara S, Takei Y, Murakami M, Shibuya M, Suzuki M, Sato Y. Effect of recombinant placental growth factor 2 on hypertension induced by full-length mouse soluble fms-like tyrosine kinase 1 adenoviral vector in pregnant mice. *Hypertension* 2009; 54: 1129—1135
- 7) Ohkuchi A, Hirashima C, Matsubara S, Takahashi K, Matsuda Y, Suzuki M. Threshold of sol-

- uble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for the imminent onset of preeclampsia. *Hypertension* 2011; 58: 859—866
- 8) Kleinrouweler CE, Wiegerinck MM, Ris-Stalpers C, Bossuyt PM, van der Post JA, von Dadelszen P, Mol BW, Pajkrt E; EBM CONNECT Collaboration. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2012; 119: 778—787
- 9) Hirashima C, Ohkuchi A, Matsubara S, Suzuki H, Takahashi K, Usui R, Suzuki M. Alteration of serum soluble endoglin levels after the onset of preeclampsia is more pronounced in women with early-onset. *Hypertens Res* 2008; 31: 1541—1548
- 10) Ohkuchi A, Hirashima C, Takahashi K, Suzuki S, Matsubara S, Suzuki M. Onset threshold of plasma levels of soluble fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio for predicting imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19 to 31 weeks of gestation. *Hypertens Res*, in press
- 11) Hirashima C, Ohkuchi A, Takahashi K, Suzuki S, Matsubara S, Suzuki M. Novel three-step approach for predicting imminent onset of preeclampsia within 4 weeks after blood sampling at 19 to 31 weeks of gestation. *Hypertens Res* 投稿中
- 12) 江口勝人. PIHの発症を予知する方法はあるか? 日本妊娠高血圧学会, 編. 妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン 2009. 東京: メジカルビュー社; 2009, p. 39—42

Synopsis

Although many prediction methods for pregnancy-induced hypertension (PIH), especially preeclampsia (PE), have been developed, there are no clinically useful single markers, whose positive likelihood ratios (LR + s) are ≥ 10 . LR + s of maternal factors, such as primipara, obesity, past history of PIH, family history of hypertension, blood pressure levels, and uterine artery indices are all < 10 ; and LR + s of angiogenesis-related factors, such as placental growth factor (PlGF), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1), soluble endoglin (sEng) and sFlt-1/PlGF ratio, are also < 10 .

In the first clinical study, we developed a prediction method of PE with onset at < 36 weeks of gestation using the onset threshold of the sFlt-1/PlGF ratio at 26–31 weeks of gestation and using multivariate models containing maternal factors and angiogenesis-related factors at 19–31 weeks of gestation, which showed LR + of > 10 . In the second clinical study, while changing the laboratory methods from enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) to electrochemiluminescence immunoassay (ECLIA), we developed a prediction method of the imminent onset of PE with onset at < 4 weeks after blood sampling during 19–31 weeks of gestation, resulting in improvements of LR +, sensitivity (SE), and the positive predictive value (PPV). In addition, we developed a three-step approach: the first step is a positive selection using either blood pressure levels of 120/80mmHg at 20–23 weeks of gestation or a past history of PIH, the second step is a positive selection using plasma levels of PlGF at 19–31 weeks of gestation, and the final third step is a positive selection using plasma levels of sFlt-1 at 19–31 weeks of gestation. This approach resulted in improvement of cost performance while showing LR + of > 10 , SE of > 0.80 and PPV of > 0.20 .

In Guideline 2009 for the Care and Treatment of Hypertension in Pregnancy (PIH) (edited by the Japan Society for the Study of HYPERTENSION IN PREGNANCY), the editors clearly concluded that there are no clinically useful ways to predict PE. We tried to solve this difficult clinical problem by the following 5 approaches: first, the outcome was changed from PE to PE with onset at < 36 weeks of gestation, and imminent onset of PE with onset at < 4 weeks from blood sampling at 19–31 weeks of gestation; second, cutoff level of the sFlt-1/PlGF ratio was changed from normal reference ranges to the onset threshold of PE; third, multivariate logistic regression models using maternal factors and angiogenesis-related factors were introduced; fourth, the measurement method of angiogenesis-related factors was changed from ELISA to ECLIA; finally, concomitant measurements of sFlt-1 and PlGF were changed to serial measurements. These approaches successfully resulted in not only high LR +, high SE and high PPV, but also good cost performance. Measurements of sFlt-1 and PlGF by ECLIA are very easy, fast and automated. In addition, the measurements of sFlt-1 and PlGF at 19–31 weeks of gestation informed us about the imminent risk of PE. When should we introduce the measurements of sFlt-1 and PlGF into clinical practice for predicting and managing PE? Now.
