

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」

## 5) 妊娠高血圧症候群ならびに関連疾患の発症予知 —リスク因子の解明をめざして—

北海道大学大学院医学研究科産科・生殖医学分野

講師 森川 守

### Risk Factors for Pregnancy-induced Hypertension

Mamoru MORIKAWA

Department of Obstetrics, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo

#### 緒 言

妊娠高血圧腎症 preeclampsia, 子癇, HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝の 4 者は母体死亡を引き起こし得る重篤な産科固有合併症であり, 分娩のみが, 回復軌道へと導くという共通項を持っている。また, これらは, 高血圧や蛋白尿を合併する, あるいは合併しやすいという共通項を持っているため, 共通の病態を持っている可能性がある。予後改善のためには共通する病態の解明が必要であり, 子癇, HELLP 症候群, 急性妊娠脂肪肝では高血圧が先行しない場合があり, 高血圧以外の発症予知パラメーターが必要である。

#### 対象と方法

検討対象例は以下の 3 群である。

①：2005～2009 年に日本産科婦人科学会周産期登録システムに登録された妊婦のうち, 年齢, 分娩回数ならびに分娩週数が不明な妊婦を除外した後に, 妊娠 22 週以降に分娩した単胎妊婦

301,735 名のデータを用い後方視的に検討した。

②：2001 年 1 月以降に北海道大学病院産科・周産母子センターで分娩管理した妊婦の患者背景ならびに周産期予後と分娩 3 週間前からの血液学的所見ならびに尿蛋白所見, 母体体重などをデータベース化し解析を行った。

③：子癇発症 11 例について多施設での後方視的研究を行った。

#### 結 果

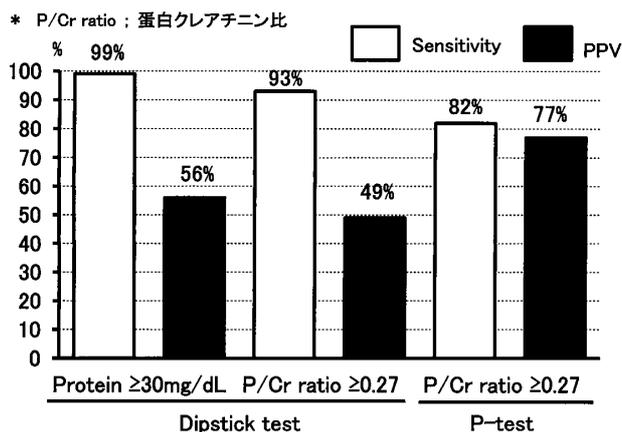
##### I. 蛋白尿の診断と妊娠蛋白尿の定義の問題

蛋白尿検出は妊婦健診における重要なチェック項目であるが, 偽陽性が多いのが特徴である。随時尿中の蛋白クレアチニン比測定は 24 時間蓄尿の代替としての価値が認められる。有意の蛋白尿, すなわち蛋白クレアチニン比 0.27 以上を示した妊婦が 27% 含まれるハイリスク集団で検討結果を示す<sup>1)</sup>(図 1)。

いわゆるテストテープ法, Dipstick test は蛋白濃度が 30mg/dL で陽性となるよう設定されている

Key Words: Pregnancy-induced hypertension, Eclampsia, Pregnancy-induced antithrombin deficiency, Proteinuria, Gestational proteinuria

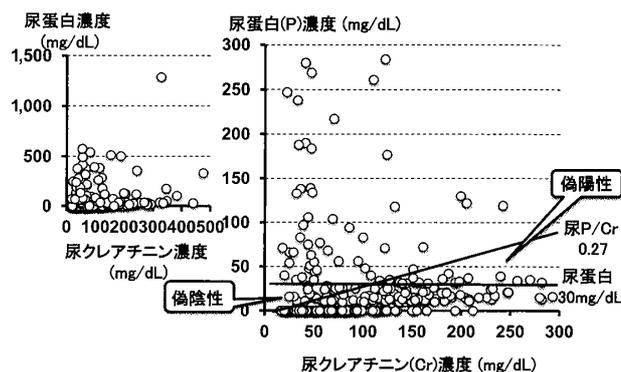
今回の論文に関連して, 開示すべき利益相反状態はありません。



【図1】 Dipstick test(尿蛋白半定量)とP-test(随時尿中の蛋白のみ定量)における尿中蛋白濃度 $\geq 30$ mg/dLとP/Cr ratio $\geq 0.27$ の検出率

Yamada T, et al. J Obstet Gynaecol Res. in press

が、実際にはその閾値はもっと低く、30mg/dL以上の検出感度は99%と十分に高いが、陽性的中率は56%と低く、偽陽性率が高い特徴である。同様に、蛋白クレアチニン比0.27以上の検出に関しても、陽性的中率が49%と低く、偽陽性率が高い特徴がある。スクリーニング検査においては、偽陰性を最も避けなければならないので、やむを得ない設定であろう。随時尿中蛋白定量(P-test)は有意の蛋白尿検出に関して24時間蓄尿の代替として用いられる場合があるが、有意の蛋白尿検出に関して、感度が82%しかなく、12%が偽陰性となり、また陽性的中率は77%で偽陽性率が23%もあった。図2は随時尿357検体中のクレアチニン濃度を横軸に、蛋白濃度を縦軸に示したが、蛋白定量のみでは、蛋白クレアチニン比0.27を示す斜線の上方かつ蛋白濃度30mg/dL未満の検体では偽陰性、蛋白クレアチニン比0.27を示す斜線の下方部分かつ蛋白濃度30mg/dL以上の検体は偽陽性を示すことになる。また、随時尿中のクレアチニン濃度は16~470mg/dLと広範囲に分布していることも特徴的である。このように、Dipstick testならびに蛋白定量のみの検査は尿中クレアチニン濃度に反映される尿の濃縮程度によりその結果が大きく異なる。すなわち、有意の蛋白尿診断は尿中クレアチニン濃度により大きな影響を受ける。そのため、国際的には24時間蓄尿検査の代わ



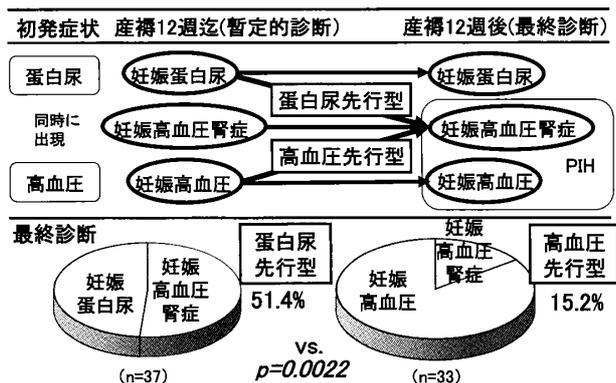
【図2】 随時尿357検体中の蛋白濃度とクレアチニン濃度の散布図

Yamada T, et al. J Obstet Gynaecol Res. in press

りとして随時尿の蛋白クレアチニン比testが勧められている。

ただしDipstick testはその簡便性からスクリーニング検査として有用である。正常妊婦の約4名に1名が妊娠30~36週の間になくとも1回のDipstick test陽性を示した。これら1回のみ陽性の場合の有意な蛋白尿検出に関しては、臨床的に有用ではなかった。しかし、1+以上が引き続き2回健診で陽性となった場合、有意の蛋白尿検出に関して、感度は46%(特異度:95%, PPV:30%, NPV:97%)であり、その後の妊娠高血圧腎症発症予知に関しても感度は33%(特異度:94%, PPV:14%, NPV:98%)だった<sup>2)</sup>。これらのことは、妊婦健診でDipstick test 1+以上が2回続けて認められたならば、確認検査である24時間蓄尿あるいは随時尿での蛋白/クレアチニン比testを実施すべきであることを示している。

従来、欧米では、妊娠高血圧腎症において蛋白尿は高血圧に引き続いて出現すると考えられてきた。そのため、高血圧がない場合、有意の蛋白尿が出現した妊娠蛋白尿では、妊娠高血圧症候群に分類されない(図3上段)。しかし、有意の蛋白尿が高血圧に先行して出現する妊娠高血圧腎症が存在し、蛋白尿のみを認めた妊婦の51.4%は後に高血圧を合併し妊娠高血圧腎症となった(図3下段左)。一方、高血圧のみを認めた妊婦が後に蛋白尿を合併し妊娠高血圧腎症へと移行する頻度は15.2%であり(図3下段右)、蛋白尿から妊娠高血



【図3】 暫定的診断「妊娠蛋白尿」と「妊娠高血圧」の最終診断

Morikawa M, et al. J Perinat Med. 2008

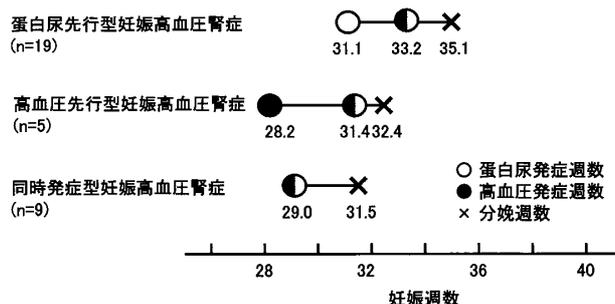
腎症への進展に比べ有意に低値だった( $p=0.0022$ )。また、妊娠高血圧腎症と診断された症例中、蛋白尿が1週以上先行して出現した「蛋白尿先行型」は57.6%を占めており、「高血圧先行型」の16.9%、「高血圧蛋白尿同時型」の27.3%に比べ最も多いタイプだった<sup>3)</sup>。

このように、有意の蛋白尿の正確な診断によって妊娠高血圧腎症の診断は新しい局面をみせることになった。

妊娠高血圧腎症における蛋白尿/高血圧出現時期と分娩時期との関係は、図4に示す通り、蛋白尿先行型、高血圧先行型、蛋白尿と高血圧の同時発症型のいずれの妊娠高血圧腎症においても、妊娠高血圧腎症の診断後2週程度で分娩が必要となった。このようなことから、有意の蛋白尿の発症時期を正しく診断することは臨床において極めて重要となる<sup>3)</sup>。

## II. 子癇と妊娠高血圧症候群、妊娠性アンチトロンビン欠乏症(pregnancy-induced anti-thrombin deficiency ; PIATD)の関係

子癇における課題はその発症予知とその予防である。高血圧は子癇発症予知のパラメーターとしてあげられている。しかし、高血圧の先行が確認されない症例が存在する。本邦における子癇225例において妊娠高血圧、あるいは妊娠高血圧腎症が確認された症例の割合を検討すると前者は28.9%、後者は37.8%であり、子癇発症例の3名に1名(33.3%)は高血圧が確認されなかった<sup>4)</sup>。

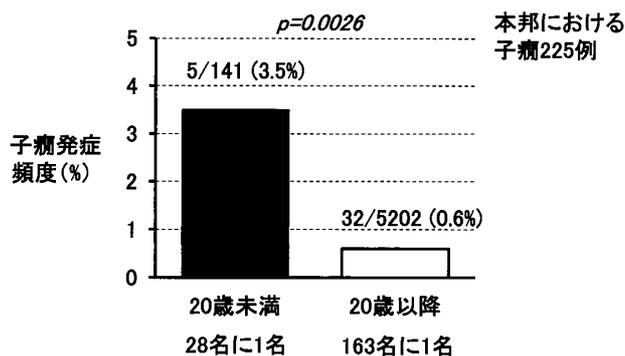


【図4】 蛋白尿/高血圧出現時期と分娩時期  
Morikawa M, et al. J Perinat Med. 2008

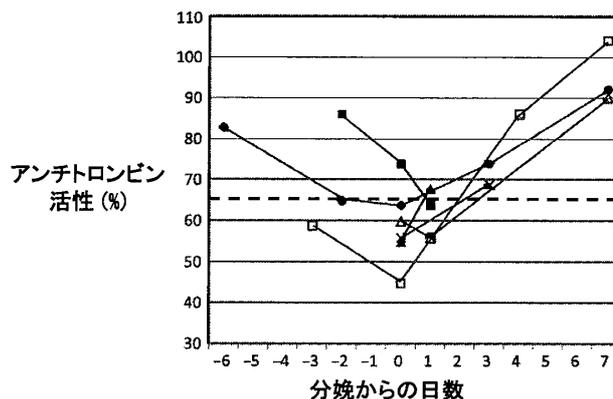
英国にみる子癇発症前健診時の蛋白尿ならびに高血圧の出現頻度では、1992年(325例)、2005年(214例)のいずれの年代においても子癇発症出現の1週間以内の最終受診の際に蛋白尿のみ認められた妊婦が9.8%、7.5%と10%弱存在した。また、高血圧も蛋白尿も認めなかった妊婦も10~45%存在し、子癇発症予知のために高血圧以外の他のパラメーターが必要であることを示している<sup>5)</sup>。

本邦での子癇225例の解析において、子癇発症頻度は10代PIH合併妊婦では3.5%(5/141)であったのに比べ、20歳以上では0.6%(32/5,202)だった( $p=0.0026$ )。これは10代妊婦がPIHを発症すると28名に1名が子癇を発症するという驚くべき数字であった(図5)<sup>4)</sup>。ちなみに、一般妊婦における子癇頻度は2,000~3,000名に1名と推定されているので、「10代PIH妊婦」を「子癇発症候補者」として強く認識しなければならないことを示している。

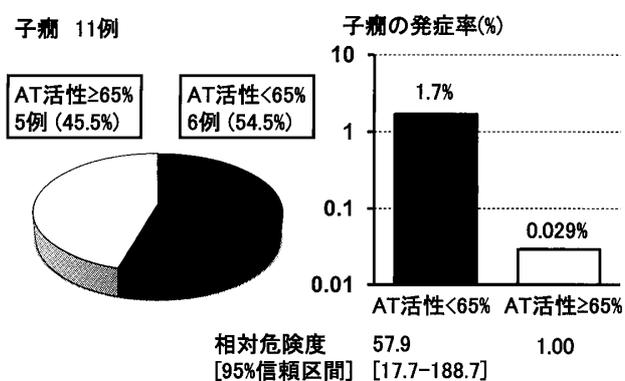
2005年1月から2010年9月までの期間に4施設で子癇を発症した11名において、子癇発症前に出現した高血圧の発症時期を検討した<sup>6)</sup>。高血圧出現は、子癇発症の当日が6名、1日前が2名、他の3名は3日前、4日前、6日前だった。すなわち、全例で子癇発症までの高血圧持続期間が7日未満だった。このように子癇発症までの高血圧持続期間が短いことが大きな特徴である。これは高血圧発症にたよっての子癇発症予知が限界に近いことを示している。したがって、子癇発症予知のための他のパラメーターを捜す必要がある。子癇を発症した11名のアンチトロンビン(AT)活性を比較



【図5】 PIH 症例における子癇発症頻度  
Morikawa M, et al. Int J Gynaecol Obstet. 2012



【図7】 アンチトロンビン活性<65%であった子癇6例におけるアンチトリピン活性の推移  
Yamada T, et al. Hypertens Pregnancy. 2012

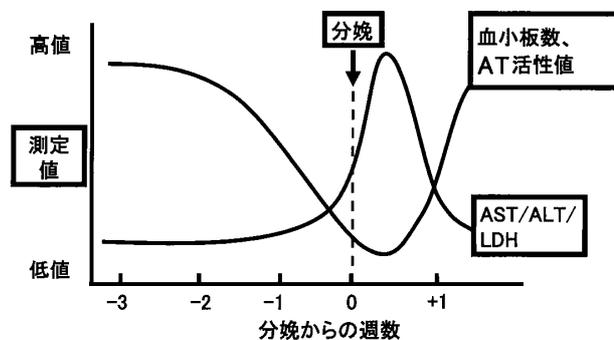


【図6】 高血圧以外の子癇危険因子としてのアンチトロンビン活性  
Yamada T, et al. Hypertens Pregnancy. 2012

した. 11名のうち6例(54.5%)にAT活性65%未満が認められた. AT活性65%未満例ではAT活性65%以上例に比べ子癇発症相対危険が57.9倍(95%信頼区間17.7~189)高いと推測された(図6). すなわち, AT活性の低下は子癇発症の強い危険因子であることが示された. 子癇を発症した11名のうちAT活性65%未満が認められた6例の分娩前後でのAT活性値の推移は子癇発症にむけて低下し, 分娩後に速やかに改善に向かい, 分娩後3~7日目には正常値に復した(図7). すなわち, 子癇発症予知のための他のパラメーターの候補のひとつはAT活性低下ということになる.

### Ⅲ. 妊娠性アンチトロンビン欠乏症(PIATD)の病態, 蛋白尿との関係

図8に水上らが観察した事象を模式的に示す<sup>7)</sup>. 妊娠中に徐々にAT活性の低下, あるいは血小板

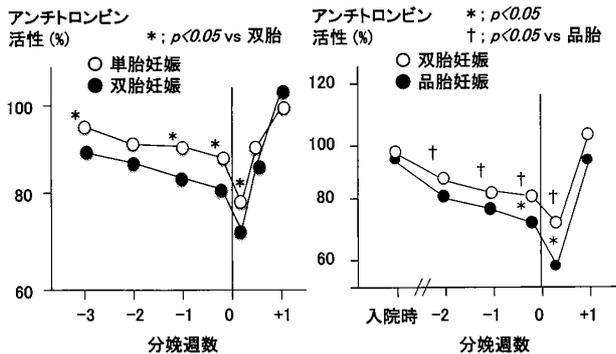


【図8】 分娩前後血小板数, アンチトロンビン(AT)活性値, AST値, ALT値, LDH値推移の時間的關係  
Minakami H, et al. J Perinat Med. (Review)2011

数の減少を示す妊婦が存在し, それらがあるレベル以下になると肝機能異常の指標であるAST, ALTならびに溶血の指標であるLDHの上昇が開始される. これらは, 臨床的に極めて重要な意味を持つ. なぜなら, HELLP症候群や急性妊娠脂肪肝は妊婦の生命を危うくする代表的な産科固有の合併症であるが, 血小板数とAT活性をモニターすることにより, それらのハイリスク群妊婦の多くはあらかじめ同定可能であることを示している.

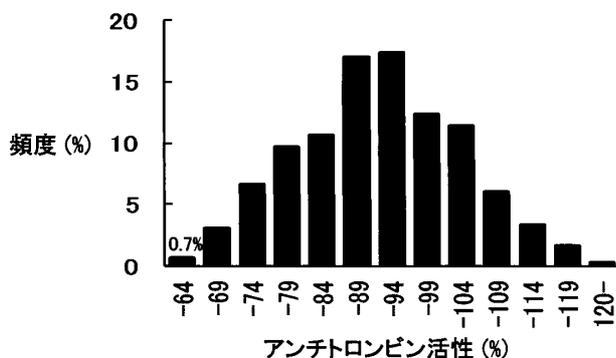
今回, 妊娠性アンチトロンビン欠乏症(PIATD)は, 妊娠中にAT活性値が徐々に低下し, 分娩前後に65%以下となった症例とした.

胎児数増加につれ, HELLP症候群や急性妊娠



【図9】 胎児数とアンチトロンビン活性

Morikawa M, et al. J Perinat Med 2006, Morikawa M, et al. Semin Thromb Hemost. 2005



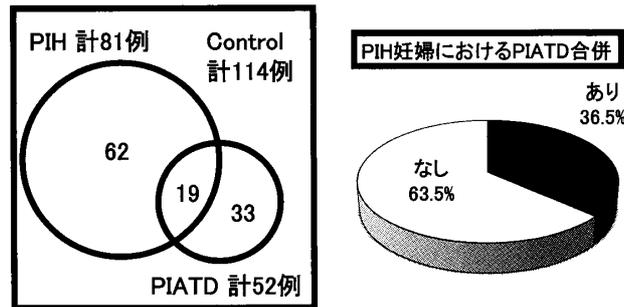
【図10】 経膈分娩直前正常妊婦 300 名のアンチトロンビン活性値の分布

Morikawa M, et al. Hokkaido Igaku Zasshi. 2012.

脂肪肝の危険上昇が報告されている。分娩前後での AT 活性の推移を胎児数別で比較すると、双胎は単胎に比べ(図9左)<sup>8)</sup>、また、品胎は双胎に比べ(図9右)<sup>9)</sup>、分娩に向けて、AT 活性の低下する傾向が顕著であった。すなわち、胎児数が増えるほど、分娩前後で PIATD が発症しやすい。

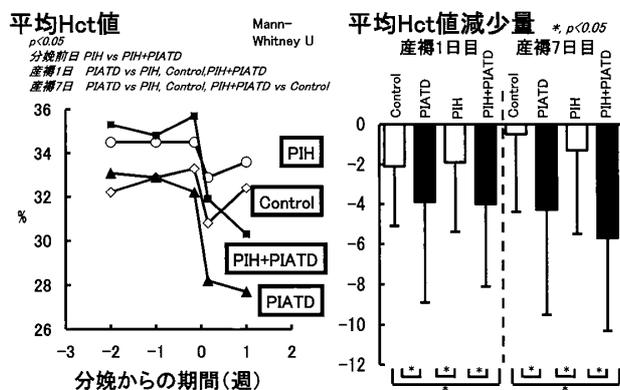
妊娠 36 週以降に破水や陣痛発来等により経膈分娩目的で入院した単胎妊婦 300 名について AT 活性を測定した結果、すなわち、健康な合併症のない妊婦 300 名の経膈分娩直前の AT 活性分布では、AT 活性 65% 未満が 0.7% だった(図10)<sup>10)</sup>。分娩後には AT 活性がさらに数%低下することが多いので、分娩後も含めると、PIATD 頻度は 1~2% 程度と推定され、PIATD は決して稀な病態ではない。

PIH と PIATD は、おのおの約 5%、約 1~2% と頻度が高い合併症ではない<sup>7)</sup>が、お互いにお互い



【図11】 PIH と PIATD の関係

Morikawa M, et al. J Perinat Med. 2010. a/Minakami H, et al. J Perinat Med. (Review)2011



【図12】 PIATD における分娩後ヘマトクリット (Hct) 値減少

Morikawa M, et al. J Perinat Med 2010. a

を合併しやすいという特徴を有している。PIH 患者中 23.5% が PIATD を合併し、PIATD 患者中、36.5% が PIH を合併した(図11)。しかし、PIATD 患者の 63.5% は PIH を合併せず、53.8% は血小板減少症を示さなかった<sup>11)</sup>。したがって、PIATD を検出するためには、アンチトロンビン活性測定が必要になる。

妊娠高血圧腎症妊婦では血管透過性亢進のため、血漿成分の血管外漏出が起こり、それに伴い血液濃縮と循環血漿量減少が起こることが知られている。PIATD を伴う妊婦ではどうか検討した(図12)<sup>11)</sup>。高血圧のない PIATD 単独の妊婦、あるいは高血圧を有す PIATD の妊婦は他の PIH 単独、あるいは PIH と PIATD のいずれも有さない 2 群に比べ分娩直後のヘマトクリット値の減少が大きく、また、その減少が産褥 7 日まで持続して

年齢 (歳)	分娩歴	分娩前 最高血圧 (mmHg)	分娩前 尿蛋白 最大量 (g/日)	血漿中		腹水中	
				抗原量 (mg/dL)	活性値 (%)	抗原量 (mg/dL)	活性値 (%)
36	初産	175/105	4.7	21.8	65	5.5	22
24	初産	175/95	3.4	15.5	58	5.3	14
34	初産	180/110	5.8	19.7	61	8.8	24
30	初産	130/65	<0.3	未検	58	4.1	10
26	初産	180/125	9.6	未検	83	3.0	11
29	初産	185/110	9.0	12.1	65	2.7	12

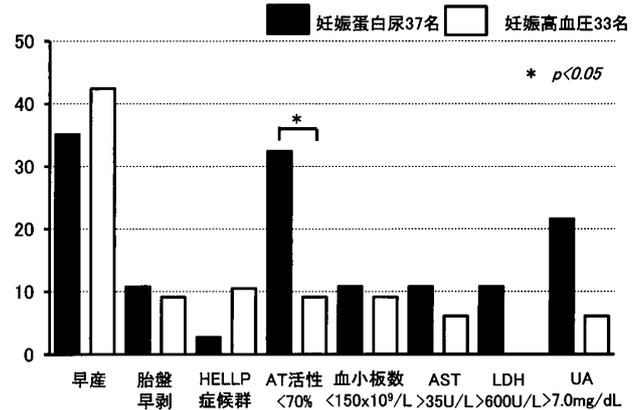
【図13】 血漿中ならびに腹水中のアンチトロンビン  
抗原量ならびに活性値

Morikawa M, et al. J Perinat Med 2010. b

いた。そのヘマトクリット値の減少幅はPIATDが存在するとPIHの有無に関係なく、有意に大きかった。これらは、PIATDがあるとPIHの有無にかかわらず、分娩前に血液濃縮すなわち循環血漿量減少があったことを示している。すなわち、アンチトロンビン活性の低下は高血圧に比べ、より血管透過性亢進を反映している可能性が示唆された<sup>11)</sup>。

ATの分子量約65,000はアルブミンの分子量約66,000とほぼ同等のため、アルブミンと同様に血管透過性亢進がある場合、血管外に漏出する可能性がある。ATの血管外漏出を証明すべく妊婦の腹水で検討した<sup>12)</sup>。妊娠高血圧腎症あるいはPIATD妊婦6例において帝王切開時に腹水を採取し、腹水中のAT活性ならびに抗原量を測定したところ、活性値は10~24%、抗原量は2.7~8.8 mg/dLという値を示した(図13)。腹水の成因は血管透過性亢進によるものと考えられるが、血漿漏出に伴いATも一緒に漏出している可能性を強く示唆している。これら妊婦ではいわゆるthird spaceに逃げた血漿総量は2リットル以上となっていることが推測され、「血管透過性亢進によるATの血管外漏出」が凝固能亢進とともにAT活性低下の一因ともなっていることが示唆された。すなわち、AT活性低下は血管透過性亢進を反映している可能性がある。

定義によれば、妊娠高血圧、妊娠蛋白尿、妊娠高血圧腎症は産褥12週になされ、産褥12週までは、蛋白尿のみが出現し後に高血圧を合併するま

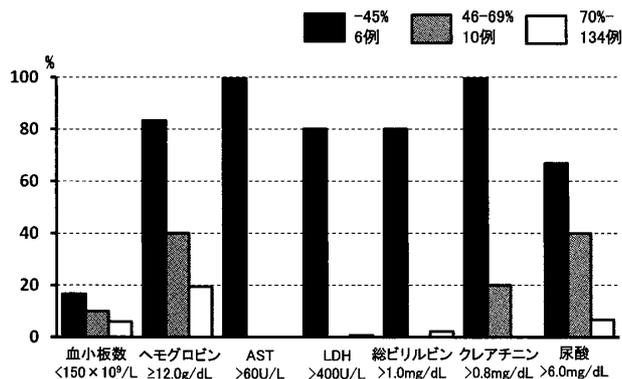


【図14】 暫定的診断「妊娠蛋白尿」と「妊娠高血圧」  
の予後

Morikawa M, et al. J Perinat Med. 2008

で、その診断は暫定的に「妊娠蛋白尿」となり、高血圧のみが出現し後に蛋白尿を合併するまで、暫定的に「妊娠高血圧」と診断される。これら暫定的診断での「妊娠蛋白尿」37例と「妊娠高血圧」33例の周産期合併症ならびに血液学的所見を比較した。「妊娠蛋白尿」では「妊娠高血圧」に比べてAT活性値70%未満を示しやすく、尿酸7.0 mg/dL以上を示しやすいことが明らかになった(図14)。これらは、蛋白尿の病態が高血圧の病態自体よりもAT活性低下の病態と密接な関連があることを示唆している。

分娩前5日以内にAT活性が測定されていた150名を、AT活性が45%未満を示した6例、46%以上69%未満を示した10例、ならびに70%以上を示した134例の3群に分けて血液検査異常値の出現頻度を検討<sup>13)</sup>すると、AT活性が45%未満を示した妊婦では、ヘモグロビン12.0g/dL以上、AST60U/L以上、LDH400U/L以上、総ビリルビン1.0mg/dL以上、血清クレアチニン0.8mg/dL以上、尿酸値6.0mg/dL以上を有意に高率に認めた(図15)。これらはAT活性が高度に低下すると、肝機能異常や腎機能異常が起りやすいことを示している。これら3群合計150例においてAT活性とD-dimer値、血清クレアチニン値、尿酸値との相関について検討すると、AT活性が低下するほど、D-dimer値、血清クレアチニン値、尿酸値はすべて上昇した。これらは、AT活性が低下す



【図15】 アンチトロンビン活性別血液検査異常値頻度

Yamada T, et al. Hypertens Preg. in press

るような病態においては、凝固線溶が亢進していること、ならびに循環血液量が減少していること、すなわち腎前性腎機能不全、循環血液量減少が起こりやすいことを示している。これらは妊娠高血圧腎症によく知られている病態であるが、AT活性が45%未満であった6例中、高血圧合併はわずかに1例であり、高血圧よりも、むしろPIATDのほうが凝固線溶亢進と循環血液量減少と強い関連があることを示唆している。したがって、AT活性低下はthrombin generation亢進すなわちcoagulation亢進とATの間質へのleakの結果起こり、そのような病態では循環血漿量は減少し尿酸やクレアチニンの増加につながることを示唆された。

## 結 語

●Dipstick testはあまりにも偽陽性が多いため、Dipstick test陽性に対して本来実施すべき確認検査が行われておらず、蛋白尿の意義の研究がこれまで、あまりなされてこなかった。しかし、正確に測定することにより、新たな局面をみることができ、また、妊娠高血圧腎症の約半数の症例では、「有意の蛋白尿」が「高血圧出現」に先行した。

●「有意の蛋白尿」と「アンチトロンビン活性低下」は高血圧の非存在下であっても、「血管透過性亢進」とその結果による「循環血液量減少」を示しており、臨床的に危険な状態であることを示し

た。

●妊婦管理において「蛋白尿の正確な評価」と「アンチトロンビン活性測定の臨床への導入」は妊娠予後改善に寄与する可能性がある。

## 文 献

- 1) Yamada T, Kojima T, Akaishi R, Ishikawa S, Takeda M, Kawaguchi S, Nishida R, Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Problems in methods for the detection of significant proteinuria in pregnancy. J Obstet Gynaecol Res in press
- 2) Chiba K, Yamada T, Kawaguchi S, Takeda M, Nishida R, Yamada T, Morikawa M, Minakami H. Clinical significance of proteinuria determined with dipstick test, edema, and weekly weight gain  $\geq 500$  g at antenatal visit. Preg Hypertens in press
- 3) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Pregnancy outcome of women who developed proteinuria in the absence of hypertension after mid-gestation. J Perinat Med 2008; 36: 419—424
- 4) Morikawa M, Cho K, Yamada T, Yamada T, Sato S, Minakami H. Risk factors for eclampsia in Japan between 2005 and 2009. Int J Gynaecol Obstet 2012; 117: 66—68
- 5) Morikawa M, Yamada T, Minakami H. Outcome of pregnancy in patients with isolated proteinuria. Curr Opin Obstet Gynecol 2009; 21: 491—495
- 6) Yamada T, Kuwata T, Matsuda H, Deguchi K, Morikawa M, Yamada T, Furuya K, Matsubara S, Minakami H. Risk factors of eclampsia other than hypertension: pregnancy-induced antithrombin deficiency and extraordinary weight gain. Hypertens Pregnancy 2012; 31: 268—277
- 7) Minakami H, Morikawa M, Yamada T, Yamada T. Candidates for the determination of antithrombin activity in pregnant women. J Perinat Med 2011; 39: 369—374 Review
- 8) Morikawa M, Yamada T, Turuga N, Cho K, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. Coagulation-fibrinolysis is more enhanced in twin than in singleton pregnancies. J Perinat Med 2006; 34: 392—397

- 9) Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, Cho K, Yamada H, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H. Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 290—296
- 10) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Koyama T, Akaishi R, Ishikawa S, Takeda M, Nishida R, Araki N, Minakami H. Antithrombin activity, platelet count, hemoglobin concentration and hematocrit value determined immediately before vaginal delivery among healthy women. *Hokkaido Igaku Zasshi* 2012; 87: 141—146
- 11) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Shimada S, Koyama T, Cho K, Minakami H. Pregnancy-induced antithrombin deficiency. *J Perinat Med* 2010; 38: 379—385
- 12) Morikawa M, Yamada T, Yamada T, Koyama T, Akaishi R, Takeda M, Araki N, Cho K, Minakami H. Evidence of the escape of antithrombin from the blood into the interstitial space in pregnant women. *J Perinat Med* 2010; 38: 613—615
- 13) Yamada T, Ishikawa S, Kataoka S, Uda T, Inuma Y, Hattori R, Yamada T, Morikawa M, Kaneuchi M, Minakami H. Coagulation/Fibrinolysis and Laboratory Characteristics of Pregnant Women with Severely Depressed Antithrombin Activity. *Hypertens Pregnancy* 2013; 32: 235—244

### Synopsis

As women with isolated proteinuria (new-onset proteinuria in the absence of hypertension) are more likely to progress to preeclampsia than women with gestational hypertension (new-onset hypertension in the absence of proteinuria), correct diagnosis of significant proteinuria is important. However, there are problems in methods for the detection of significant proteinuria in pregnancy; dipstick test and determination of protein concentration alone in the spot-urine sample (P test) are likely to over- and underestimate risks of significant proteinuria, respectively; and the 24-h urine collection (24h urine test) is often incomplete. Repeated positive dipstick test results in two successive antenatal visits warrant a need for a confirmation test of significant proteinuria with determination of protein-to-creatinine ratio in the spot-urine (P/Cr test) to overcome disadvantages involved in dipstick test, P test and 24h urine test.

Some women exhibit a gradual decline in antithrombin (AT) activity in pregnancy and to less than 65% peripartum (Pregnancy-induced AT deficiency, PIATD). The PIATD is an early stage leading to acute fatty liver of pregnancy. In addition, women with PIATD have approximately 50-fold higher risk of eclampsia compared those without PIATD. It is of note that prevalence of eclampsia was one per 28 teenagers with new onset hypertension, indicating that teenage pregnancy with hypertension is a strong risk factor for eclampsia.

The PIATD is more likely to occur as the number of fetuses increases (approx. 1.0, 10%, and 40% for singleton, twin, and triplet pregnancies, respectively) and in women with hypertension, isolated proteinuria and/or edema. AT activity significantly correlates negatively with D-dimer, serum creatinine, and urate. AT molecule can escape from the circulating blood into the interstitial space in the presence of vascular endothelial dysfunction. These results suggested that women with PIATD suffer from a decreased plasma volume and enhanced coagulation-fibrinolysis as do women with preeclampsia. However, normotensive women account for 60% of women with PIATD. Correct diagnosis of significant proteinuria and the introduction of AT activity in obstetrical practice may show new aspects of diseases associated with preeclampsia and enhance “safety” in obstetrics.

**Our initiatives to predict onset of pregnancy-induced hypertension and associated diseases - To explicate the risk factors of them.**

**I. Problems in methods for the detection of significant proteinuria in pregnancy and for the diagnosis of gestational proteinuria.**

Dipstick test and P-test were likely to over- and underestimate risks of significant proteinuria, respectively. Thus, the spot-urine protein-to-creatinine ratio (P/Cr test) would be used. The 24-h urine collection was often incomplete. Repeated positive dipstick test results in two successive antenatal visits warrant a need for a confirmation test of significant proteinuria. Women with new-onset proteinuria in the absence of hypertension may be more likely to progress to preeclampsia than women with a presumptive diagnosis of gestational hypertension, and the likelihood of progression may be significantly greater among women with earlier presentation.

**II. Relationship among eclampsia, pregnancy-induced hypertension (PIH) and pregnancy-induced antithrombin deficiency (PIATD).**

Hypertension alone was not a reliable predictor of eclampsia. More intensified monitoring of nulliparous women and teenaged girls with hypertension is needed in order to prevent eclampsia. A decrease in AT activity may occur in the absence of hypertension. Even in the absence of hypertension, a decreased plasma volume and enhanced coagulation-fibrinolysis seem to characterize women with PIATD. The monitoring of AT activity may help in distinguishing pregnant women with these insidious risks.

**II. Relationship between PIATD and gestational proteinuria.**

A considerable number of healthy women exhibit a reduced AT activity immediately before delivery. PIATD is more likely to occur as the number of fetuses increases (approx. 1.0%, 10%, and 40% for singleton, twin, and triplet pregnancies, respectively) and in women with hypertension, isolated proteinuria and/or edema. However, normotensive women account for 60% of women with PIATD. Antithrombin can escape from the blood into the interstitial space. Women with PIATD suffer from a decreased plasma volume and are more likely to develop liver dysfunction, irrespective of the presence or absence of hypertension. Because antithrombin activity continues to decrease until the time of delivery in women with PIATD, women with unrecognized PIATD may be identified as patients with so-called "acute fatty liver of pregnancy" if delivery is delayed. Enhanced thrombin generation was involved in the decrease in AT activity. AT activity can decrease in the absence of thrombocytopenia. The liver dysfunction that was seen in cases with severely depressed AT activity may have resulted from impairments in liver perfusion caused by microthromboses generated as a result of the relative lack of AT and/or the shortage of circulating plasma in women with reduced AT activities.

---