

## 妊娠高血圧腎症の診断

## Diagnosis of preeclampsia

神田 昌子<sup>1)</sup> : 熊澤 恵一<sup>2)</sup> : 甲賀 かをり<sup>2)</sup>  
 Masako KANDA Keiichi KUMASAWA Kaori KOGA

## はじめに

妊娠高血圧腎症 preeclampsia (PE) は、妊娠高血圧症候群 hypertensive disorders of pregnancy (HDP) という高血圧を主体とした症候群の典型的な一病型である (表 1)<sup>1)</sup>。HDP は全妊娠の約 5 ~ 10% に発症し、重症化すれば母児の生命を脅かす。母体では子癇、常位胎盤早期剥離、HELLP 症候群、肺水腫、脳出血等を合併し、児では、子宮内胎児発育不全や子宮内胎児死亡および新生児死亡を合併する。その結果、世界で約 5 万人の母体死亡と 50 万以上の周産期死亡が報告されている<sup>2)</sup>。現時点では HDP の病態や病状を改善する予防薬、治療薬は確立されておらず、ひとたび発症すれば、入院安静や降圧薬の

使用等による対症療法を行う。唯一の根本的治療は分娩のみであるが、これは早産を増やすことにつながり、児の未熟性が問題となる。児の娩出時期は母体の全身状態と、児の未熟性を天秤にかけて決定する。また近年では、HDP 罹患女性は将来の高血圧、腎疾患、脳血管障害、メタボリックシンドロームの発症率が高く、高血圧に至っては約 70% が罹患すると言われている<sup>3,4)</sup>。

## I. HDP の診断基準と病型

先に述べたように、HDP は高頻度の疾患でありながら、疾患概念の確立は近年になってやっと、急速に進んだ。

海外では、2000 年頃より妊娠高血圧症候群の病態

表 1 妊娠高血圧症候群の定義・分類 (2018 年)

定義	
妊娠時に高血圧を認めた場合、妊娠高血圧症候群とする。妊娠高血圧症候群は妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠の 4 病型に分類される。	
病型分類	
① 妊娠高血圧腎症	1) 妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、かつ、蛋白尿を伴うもので、分娩 12 週までに正常に復する場合。 2) 妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に、蛋白尿を認めなくても以下のいずれかを認める場合で、分娩 12 週までに正常に復する場合。 i) 基礎疾患のない肝機能障害 [肝酵素上昇 (ALT もしくは AST > 40IU/L)、治療に反応せず他の診断がつかない重度の持続する右季肋部もしくは心窩部痛] ii) 進行性の腎障害 (Cr > 1.0mg/dL、他の腎疾患は否定) iii) 脳卒中、神経障害 (間代性痙攣、子癇、視野障害、一次性頭痛を除く頭痛など) iv) 血液凝固障害 [HDP に伴う血小板減少 (< 15 万 / $\mu$ L)、DIC、溶血] 3) 妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に、蛋白尿を認めなくても子宮胎盤機能不全 [胎児発育不全、臍帯動脈血流異常、死産] を伴う場合。
② 妊娠高血圧	妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、分娩 12 週までに正常に復する場合で、かつ妊娠高血圧腎症の定義に当てはまらないもの。
③ 加重型妊娠高血圧腎症	1) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に蛋白尿、もしくは基礎疾患のない肝腎機能障害、脳卒中、神経障害、血液凝固障害のいずれかを伴う場合。 2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降にいずれかまたは両症状が増悪する場合。 3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に高血圧が発症する場合。 4) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に子宮胎盤機能不全を伴う場合。
④ 高血圧合併妊娠	高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、加重型妊娠高血圧腎症を発症していない場合。

(文献 1) より転載)

1) 日本赤十字社医療センター 産婦人科  
 ☎150-8935 東京都渋谷区広尾4-1-22  
 2) 東京大学大学院医学系研究科 産婦人科学講座  
 ☎113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

1) Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Medical Center (4-1-22 Hiroo, shibuya-ku, Tokyo, 150-8935 Japan)  
 2) Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo (7-3-1 Hongo Bunkyo Tokyo, 113-8655 Japan)

の解明とともに、定義・分類に関する改定がなされた。現在、HDPは血管内皮障害に基づく高血圧を主体とする疾患であると認識されている。日本でも、2003年に妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群 pregnancy induced hypertension (PIH)へと名称が変更され、さらに2005年には、それまで妊娠中毒症の3徴といわれていた高血圧・蛋白尿・浮腫の診断基準から浮腫が削除された。また、蛋白尿単独の場合も妊娠高血圧症候群に含まないこととなり、より海外の定義・分類に近づいた改定となった。

さらに2018年、諸外国のPIHの定義変更に合わせて、高血圧合併妊娠をPIHに含め、表のように定義・臨床分類・診断基準について全面改訂が行われた。また、海外ではPIHよりもHDPの名称が使用されるようになっており、日本語名称を妊娠高血圧症候群としたまま英語名称をHDPへ変更した。

表に示す通り、妊娠時に高血圧を認めた場合にHDPとし、妊娠高血圧腎症 PE (preeclampsia)、妊娠高血圧 GH (gestational hypertension)、加重型妊娠高血圧腎症 SPE (superimposed preeclampsia)、高血圧合併妊娠 CH (chronic hypertension)の4病型に分類される。

ここではHDPの代表的な病態である妊娠高血圧腎症 PEについて述べる。

## II. 妊娠高血圧腎症の病態

PEの病態については、妊娠中毒症と呼ばれていた頃から、抗原抗体反応によるアレルギー説や、変性胎盤からのtoxic vasoconstrictor polypeptideにより惹起される説など、「学説の疾患」と呼ばれるほど多くの病因・病態論が展開されてきた。最近は、

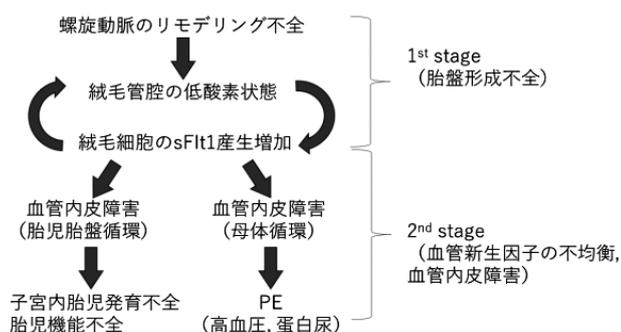


図1 Two stage disorder theory  
(文献5を参考に作成)

Two stage disorder theory (図1)<sup>5)</sup>がPEの病態形成に関わっていると広く受け入れられている。ここでは関連する物質を説明の上、Two stage disorder theoryについて述べる。

### 1. 血管新生因子、血管新生阻害因子

#### 1) VEGF (vascular endothelial growth factor) : 血管新生因子

1990年代に血管内皮細胞特異的増殖因子 VEGF とその受容体 Flt (fms-like tyrosine kinase) の VEGF-Flt 系が見いだされ、生体内の様々な血管新生において中心的役割を果たすことが示された。Flt family は、構造上 Flt-1 (VEGFR-1)、kDR/Flk-1 (VEGFR-2)、Flt-4 (VEGFR-3) の3つに分類される。Flt-1は胎盤や血管内皮細胞などに発現が認められる。VEGFはFlt-1に結合し、血管新生のシグナルが細胞内に伝達される(図2左)。

#### 2) PlGF (placental growth factor) : 血管新生因子

VEGFと類似する構造をもつPlGFも、代表的な血管新生因子としてVEGFファミリーの一つに分類される。PlGFは主に胎盤から産生され、VEGF同様に血管新生を促進する働きを持つ。

#### 3) sFlt-1 (soluble fms-like tyrosine kinase 1) : 血管新生阻害因子

Flt-1のスプライシングバリエーションとして、細胞外ドメインのみで膜貫通部を持たない可溶性のFlt-1 (sFlt-1)は、VEGFおよびPlGFと結合しても細胞内にシグナルが伝達されず、血管新生は起きない。その結果sFlt-1は、VEGFおよびPlGFとFlt-1との結合を競合的に阻害するアンタゴニストとして作用し、血管新生を抑制している(図2右)。

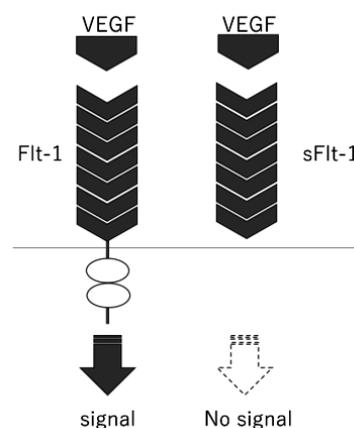


図2 VEGF, PlGF と sFlt-1 および Flt-1 受容体

2003年、このsFlt-1がPEと関連することがアメリカと日本から報告された。Maynardらは、PE妊婦は正常血圧妊婦よりも分娩時の血中sFlt-1が高値であり、PlGFが低値であること、およびPE妊婦も正常血圧妊婦も分娩後に血中sFlt-1値は速やかに低下することを報告した<sup>6)</sup>。われわれのグループも、PE妊婦は正常血圧妊婦よりも血中sFlt-1が高値であり、かつ妊娠週数とともに血中sFlt-1値が上昇することを示した<sup>7)</sup>。

さらにMaynardらは、妊娠ラットにアデノウイルスベクターを用いてsFlt-1を過剰発現させることにより、高血圧、尿蛋白等のPEの症状を呈する事を示した<sup>6)</sup>。これにより、PEの病態に過剰なsFlt-1が関与していることが明らかとなった。

## 2. Two stage disorder theory

Two stage disorder theoryは、妊娠初期の胎盤形成不全を病態とする1st stageと、妊娠中期以降の血管新生因子・阻害因子の不均衡を病態とする2nd stageとから成る。

### 1) 1st stage

図3<sup>1,8)</sup>に示すように、正常妊娠では、受精卵の着床後、胎児側の細胞である絨毛細胞は母体側の細

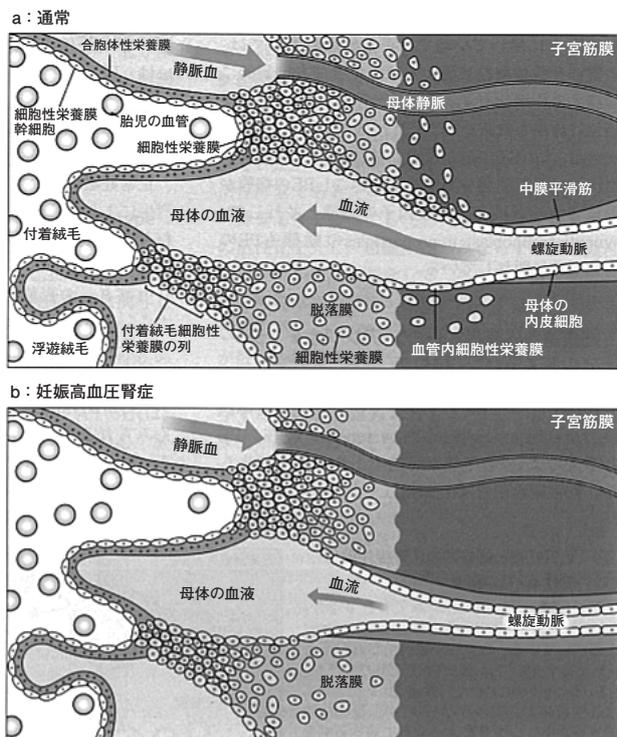


図3 絨毛細胞の侵入と螺旋動脈のリモデリング<sup>1,8)</sup>  
(文献8)より転載)

胞の集まりである脱落膜へ侵入する。さらに、子宮筋層へ侵入すると、絨毛細胞は母体の螺旋動脈に出会う。この螺旋動脈は、母体の血流を絨毛管腔へ届ける役割を持つ。絨毛細胞は螺旋動脈の平滑筋や内皮細胞と置き換わり、螺旋動脈が収縮せず十分な血流を胎盤に供給できるような環境を作り上げる(螺旋動脈のリモデリング)。PEでは上述の絨毛細胞の侵入が不十分であり、血管平滑筋細胞や血管内皮細胞が絨毛細胞に置換されない。そのため血管平滑筋の収縮が起きてしまい、螺旋動脈の血管抵抗が上昇し、十分な血流量の維持が困難となり、絨毛管腔は低酸素の状態となる(螺旋動脈のリモデリング不全)。ここまでがTwo stage disorder theoryの1st stageである。

### 2) 2nd stage

2nd stageは、前述のVEGF, PlGF, sFlt-1の不均衡と、それに引き続く母体の血管や胎盤血管の内皮障害によるPEの発症までを指す。胎盤の低酸素状態により、絨毛細胞のsFlt-1の産生増加とPlGFの産生低下が起こり、血管新生が抑制される。その結果、胎盤はさらに低酸素状態となる。このような悪循環により、胎児胎盤循環が悪化し、子宮内胎児発育不全や胎児機能不全へ発展する。また、sFlt-1は胎盤から母体循環へ移行するため、母体血管の内皮障害も引き起こし、高血圧や蛋白尿が発現する。

## Ⅲ. sFlt-1/PlGF比の臨床応用

上述のsFlt-1とPlGFの妊娠経過中の変化を踏まえ、近年、sFlt-1/PlGF比をPE発症の予知・診断マーカーとして用いる研究が進んでいる。

Levineらは2004年、PE妊婦ではPE発症前約5週間からsFlt-1値が高値を示し、PlGFは約13-16週間前から低値を示すことを報告した<sup>9)</sup>。さらに2006年に、PEを発症する妊婦は、発症前に血中sFlt-1/PlGF比が上昇することを報告し、PEの発症を予測する指標としてsFlt-1/PlGF比が注目されるようになった<sup>10)</sup>。

その後も多くの報告が続いているが、代表的な報告を以下に紹介する。

## 1. sFlt-1/PIGF 比を用いた PE の発症予知

### 1) 発症予知

ヨーロッパ人を主な対象として海外の 30 の研究施設で実施された国際共同研究 PROGNOSIS (Prediction of Short-Term Outcome in Pregnant Women with Suspected Preeclampsia Study) では、妊娠 24 週 0 日から 36 週 6 日の臨床的 PE 疑い妊婦 1050 例を対象に、PE 発症を予測する sFlt1/PIGF 比のカットオフ値 38 を導き出した。その結果、PE 疑い妊婦では、sFlt-1/PIGF 比  $\leq 38$  の場合、1 週間以内の PE 非発症率 (陰性的中率 NPV) は 99.3% であり、sFlt-1/PIGF 比  $> 38$  では 4 週間以内の PE 発症 (陽性的中率 PPV) は 36.7% であった<sup>11)</sup>。その後、妊娠 18 週 0 日から 36 週 6 日のアジア人の PE 疑い妊婦 700 人を対象にした検証研究 PROGNOSIS Asia が行われ、sFlt1/PIGF 比  $\leq 38$  の 1 週間以内の PE 非発症の NPV は 98.6%、sFlt-1/PIGF 比  $> 38$  では 4 週間以内の PE 発症の PPV は 30.3% であった<sup>12)</sup>。以上より、どの人種においても sFlt1/PIGF 比 38 はその後の PE 発症を予測する閾値となりうると思われる。

また Sovio らは、無作為に抽出した初産婦 4,099 人において、妊娠 28 週時点で sFlt-1/PIGF 比 38 をカットオフ値とすると、PE 発症の NPV は 99.5%、PPV は 33.3% と報告した<sup>13)</sup>。このように、sFlt-1/PIGF 比 38 をカットオフとした場合、全妊婦においても PE 発症の除外をすることが可能であると示唆される。

### 2) 分娩までの時間の予測

早産の可能性がある PE 症例では特に、分娩までの程度の妊娠期間が残されているかを予測することは重要である。分娩の 48 時間前までに母体にステロイド投与を行うことにより、児の呼吸障害や脳室内出血や壊死性腸炎などの合併症を予防できるためである。sFlt-1/PIGF 比の濃度と妊娠残存期間には、dose-response の関係があると複数報告されている。

Rana らの報告<sup>14)</sup>では、全参加者において、診断から分娩までの時間と sFlt1/PIGF 比は逆相関していた。また妊娠 34 週未満の場合、2 週間以内の分娩は、sFlt1/PIGF 比  $\geq 85$  で 86.0%、sFlt1/PIGF 比  $< 85$  で 15.8% であった。

PROGNOSIS の post hoc 解析<sup>15)</sup>では、PE の診断にかかわらず、sFlt-1/PIGF 比  $\geq 38$  の妊娠残存期間は中央値 17 日、sFlt-1/PIGF 比  $< 38$  では 51 日で有意に短かった。sFlt-1/PIGF 比  $\geq 38$  では、PE の発症の有無にかかわらず、sFlt-1/PIGF 比  $< 38$  の女性に比べて、出産までの残存期間が有意に短縮された。

## 2. sFlt-1/PIGF 比を用いた PE の診断

Verlohren らは、sFlt-1/PIGF 比のカットオフ値を 85 とした場合、感度 89%、特異度 97% で妊娠 34 週 0 日未満の PE を検出できることを報告した<sup>16)</sup>。その後、妊娠 20 週 0 日から 33 週 6 日でのカットオフ値を 85、34 週以降のカットオフ値を 110 とする 2 段階カットオフを提案し、これにより PE 診断の感度は最大 88%、特異度は最大 99.5% となった<sup>17)</sup>。このように、妊娠時期によって複数のカットオフを使用するアプローチは、PE の診断ツールとしての sFlt-1/PIGF 比の診断精度が向上すると述べられている。

ここ数年、ドイツやヨーロッパでは、sFlt-1/PIGF 比は産科診療のルーチンとして確立されつつある。外来診療において、sFlt-1/PIGF 比の評価は日常的に行われており、24 時間以内に結果が得られる。ドイツ語圏の産婦人科学会 (オーストリア、ドイツ、スイス) のガイドラインでは、PE ハイリスク妊婦の抽出、ハイリスク妊婦における PE の診断、外来および入院での管理方針決定のために sFlt-1、PIGF、sFlt-1/PIGF 比 85 を使用することが推奨されている<sup>18)</sup>。

## 3. 我が国の産科診療における sFlt-1/PIGF 比の扱い

日本でも、2021 年 7 月より、ハイリスク妊婦における PE の短期発症予測の補助マーカーとして sFlt1/PIGF 比が保険適応となった。PROGNOSIS Asia で提示された、sFlt1/PIGF 比を用いた PE ハイリスク妊婦のトリアージフローを図 4<sup>19)</sup> に示す。これにより、適切なタイミングでの高次医療機関での管理、不必要な管理入院の回避、早産に備えたステロイド剤投与時期の検討、新生児科とのスムーズな連携などにつながる。これは母児のより適切な管理のみならず、限られた医療資源の有効利用にもつながる。

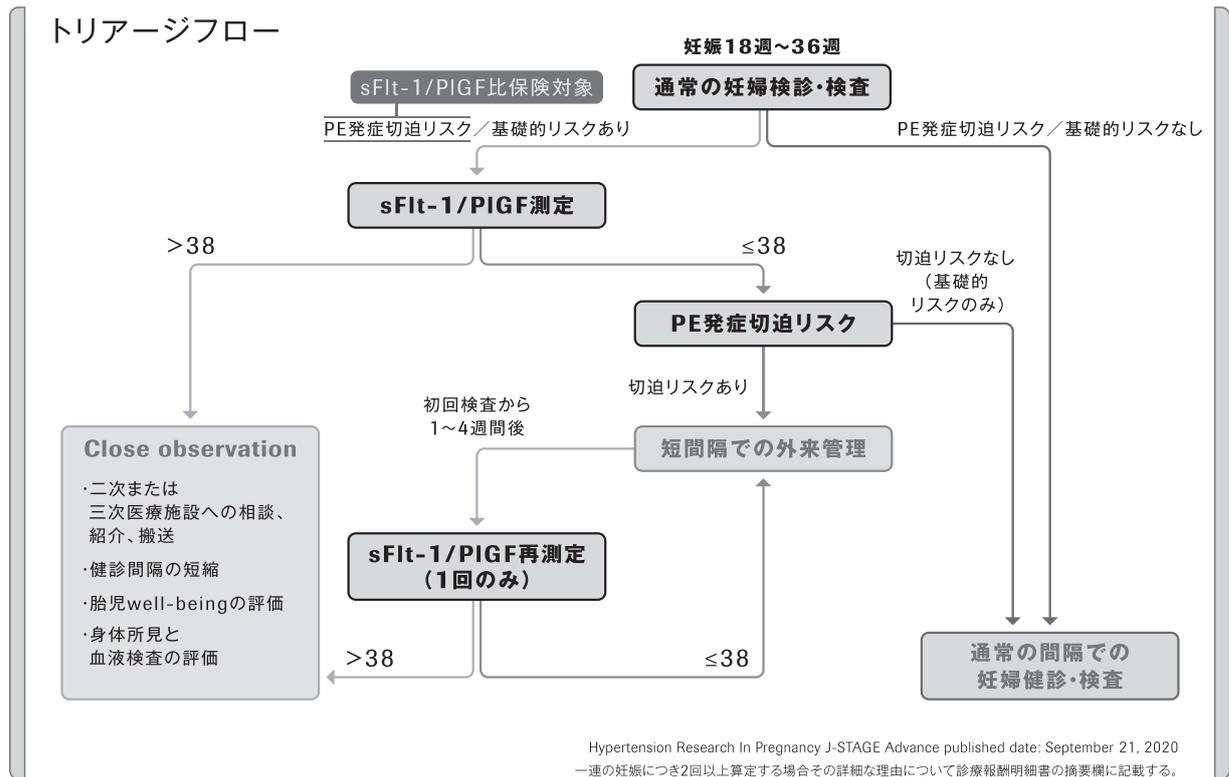


図4 sFlt-1/PlGF比を用いたトリアージフロー  
(文献19)より転載)

## おわりに

今回紹介したPEの予知や診断の他にも、双胎におけるPEの発症予知、PE関連の合併症発症の予知、PEとSLEの増悪等の鑑別などに、sFlt-1/PlGF比を使用した報告がある。また、様々な周産期アウトカムの評価に有用であるとの報告が蓄積されつつある。

今後さらなるデータの蓄積および大規模な解析により、よりきめ細かなPE妊婦の管理が可能となると同時に、現在予知ができない子癇発作などの管理にも有用なマーカーとなることが期待される。

## 文献

- 1) 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021. 東京: MEDICALVIEW; 2021.
- 2) Chappell LC, Cluver CA, Kingdom J, Tong S. Pre-eclampsia. Lancet. 2021 Jul 24; 398(10297): 341-354.
- 3) Wilson BJ, Watson MS, Prescott GJ, et al. Hypertensive diseases of pregnancy and risk of hypertension and stroke in later life: results from cohort study. BMJ. 2003; 326(7394): 845.
- 4) Pouta A, Hartikainen AL, Sovio U, Gissler M, Laitinen J, McCarthy MI, Ruokonen A, Elliott P, Jarvelin MR. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. Hypertension. 2004 Apr; 43(4): 825-831.
- 5) 増山 寿. 妊娠高血圧症候群 up to date. 日本周産期・新生児医学会雑誌. 2021; 56(4): 642-644.
- 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(5): 649-658.
- 7) 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(5): 2348-2351.
- 8) Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology 2009; 24: 147-158.
- 9) Levine RJ, Maynard SE, Qian C, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. N Engl J Med. 2004; 350(7): 672-683.
- 10) Levine RJ, Lam C, Qian C, et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia [published correction appears in N Engl J Med. 2006 Oct 26; 355(17): 1840]. N Engl J Med. 2006; 355(10): 992-1005.
- 11) Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PlGF Ratio in Women with Suspected Pre-

- eclampsia. *N Engl J Med*. 2016; **374**(1): 13-22.
- 12) Bian X, Biswas A, Huang X, et al. Short-Term Prediction of Adverse Outcomes Using the sFlt-1 (Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1)/PlGF (Placental Growth Factor) Ratio in Asian Women With Suspected Preeclampsia. *Hypertension*. 2019; **74**(1): 164-172.
  - 13) Sovio U, Gaccioli F, Cook E, Hund M, Charnock-Jones DS, Smith GC. Prediction of Preeclampsia Using the Soluble fms-Like Tyrosine Kinase 1 to Placental Growth Factor Ratio: A Prospective Cohort Study of Unselected Nulliparous Women. *Hypertension*. 2017; **69**(4): 731-738.
  - 14) Rana S, Powe CE, Salahuddin S, et al. Angiogenic factors and the risk of adverse outcomes in women with suspected preeclampsia. *Circulation*. 2012; **125**(7): 911-919.
  - 15) Zeisler H, Llorba E, Chantraine F, et al. Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1-to-Placental Growth Factor Ratio and Time to Delivery in Women With Suspected Preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 2016; **128**(2): 261-269.
  - 16) Verlohren S, Galindo A, Schlembach D, et al. An automated method for the determination of the sFlt-1/PlGF ratio in the assessment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; **202**(2): 161.e1-161.e11.
  - 17) Verlohren S, Herraiz I, Lapaire O, et al. New gestational phase-specific cutoff values for the use of the soluble fms-like tyrosine kinase-1/placental growth factor ratio as a diagnostic test for preeclampsia. *Hypertension*. 2014; **63**(2): 346-352.
  - 18) Stepan H, Kuse-Föhl S, Klockenbusch W, et al. Diagnosis and Treatment of Hypertensive Pregnancy Disorders. Guideline of DGGG (S1-Level, AWMF Registry No.015/018, December 2013). *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; **75**(9): 900-914.
  - 19) Roch, sFlt-1/PlGFのパンフレット, file:///C:/Users/User/Downloads/sFlt-1-PlGF\_%E9%A0%85%E7%9B%AE%E8%A7%A3%E8%AA%AC(P)%20(3)%20(5).pdf (引用2021/11/5)