



第73回日本産科婦人科学会学術講演会  
2021年4月22日

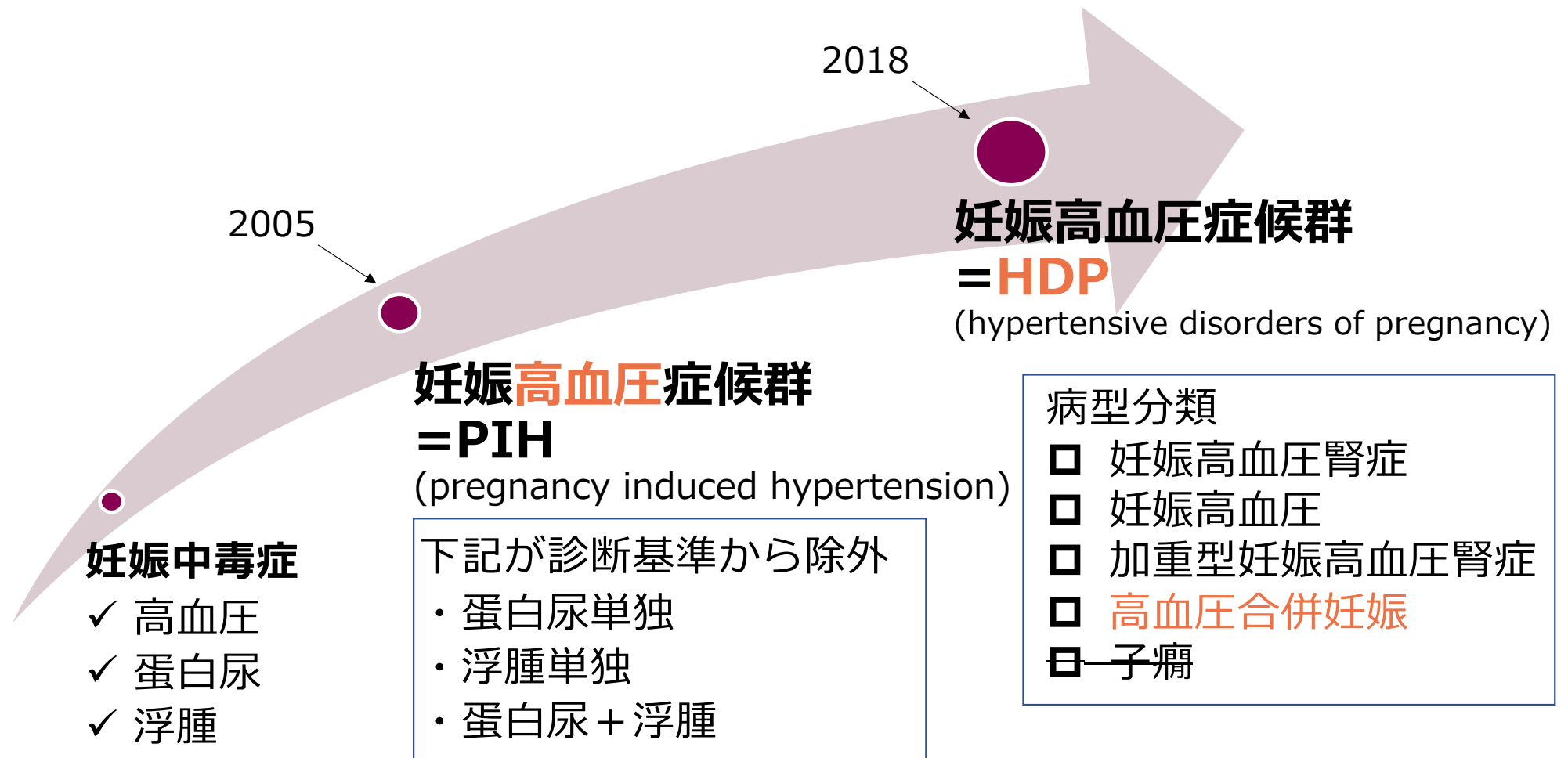
専攻医教育プログラム3: 周産期

# 妊娠高血圧腎症の診断と管理

京都大学大学院医学研究科  
器官外科学講座 婦人科学・産科学 准教授

近藤 英治

# 妊娠高血圧症候群の定義・分類



# 妊娠高血圧腎症 (pre-eclampsia) の定義・分類

- 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 > 40 IU/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 > 1.0 mg/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/μL) ・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 (FGR) , 臍帯動脈血流波形異常, 死産〕を伴う場合。

臓器障害

胎盤機能不全

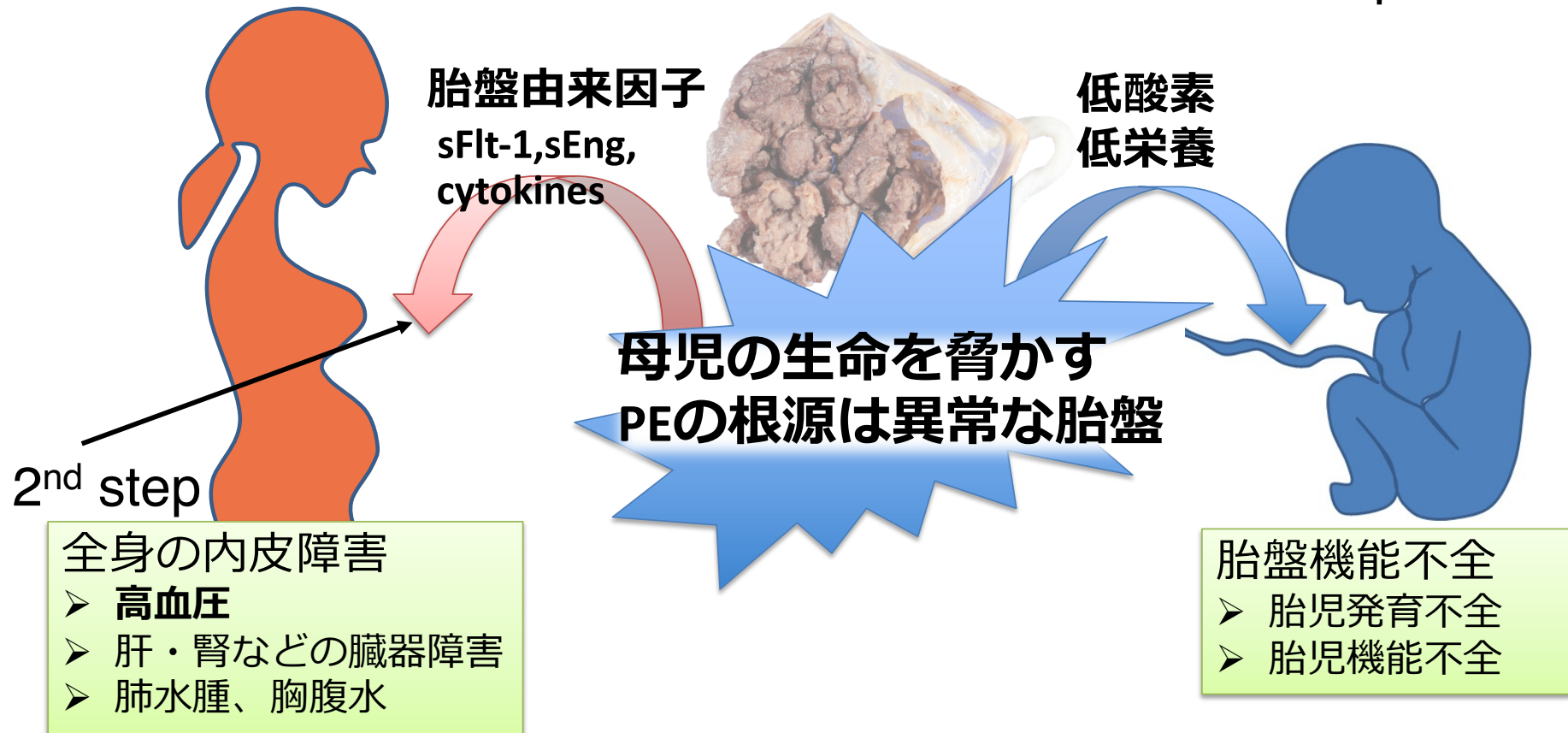
- ✓ 蛋白尿がなくても、臓器障害あるいは胎盤機能不全があればPE
- ✓ **重症**: sBP ≥ 160 or dBP ≥ 110, 臓器障害, 胎盤機能不全のいずれかに該当
  - ※ 蛋白尿の多寡は判断に用いない、「軽症」は用いない
- ✓ 早発型; <妊娠34週、遅発型; ≥妊娠34週

PEは重症!

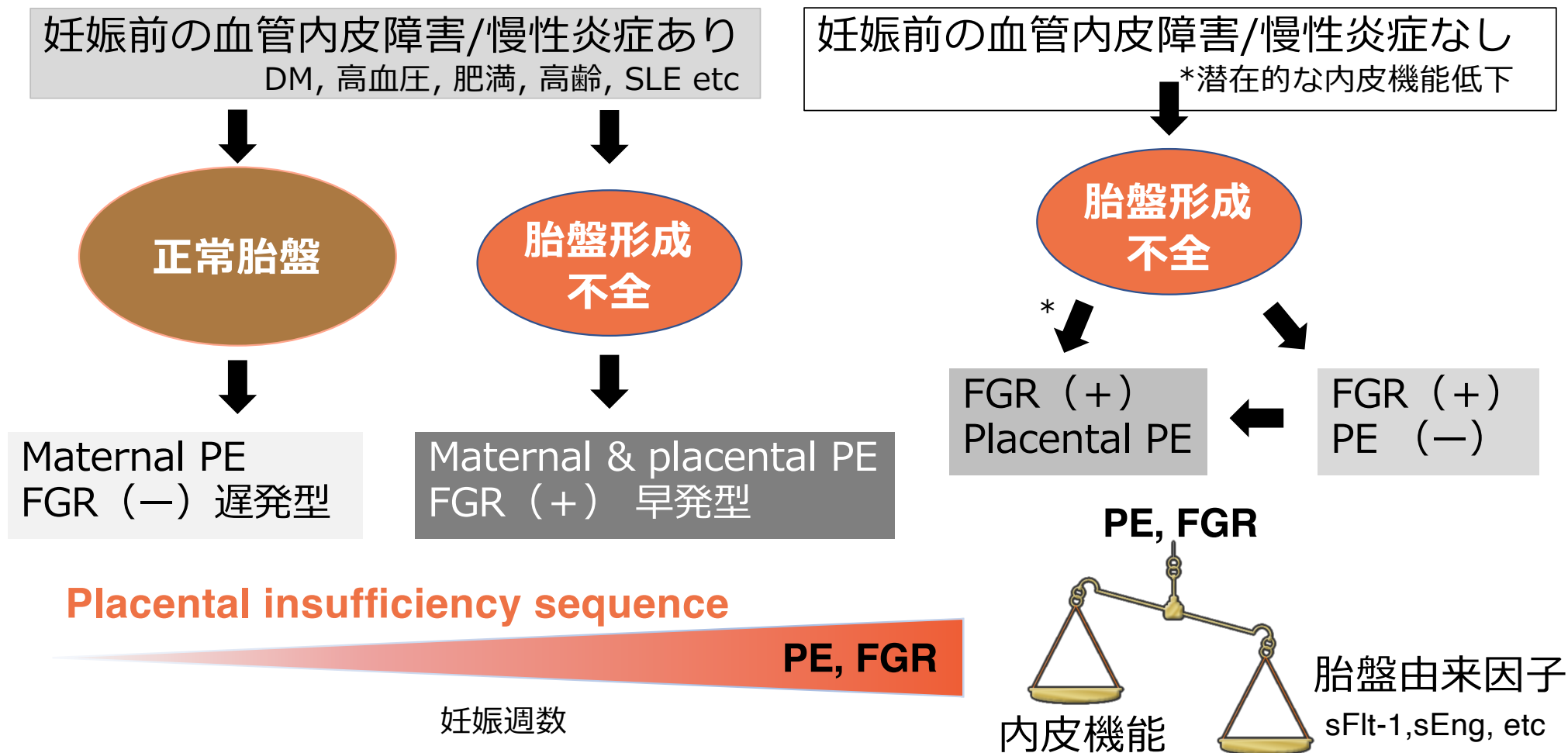
# 発症機序: Two step theory

PE: 根源は異常な胎盤

**胎盤形成不全** ← 1<sup>st</sup> step



# PEの表現型はヘテロ: 診断基準の限界



# 発症予防

- 低用量アスピリン 妊娠11-13週~36週 150mg/日  
オッズ比 0.38 (95% CI: 0.20-0.74) N Engl J Med. 2017  
\* 妊娠16週以降の開始は無効 Obstet Gynecol. 2010  
日本では保険適用外; バイアスピリン錠®100mg
- カルシウム  $\geq 1.0\text{g/日}$   
リスク比 0.36 (95% CI: 0.20-0.65) Cochrane Database Syst Rev. 2018  
\* PE既往に0.5g (<妊娠20週) + 1.5g ( $\geq$ 妊娠20週以降) ; 無効 Lancet. 2019
- 妊娠14週までにsBP < 130mmHg Hypertens Res Pregnancy. 2019  
加重型PE発症のオッズ比 0.17  
(95% CI: 0.04-0.65) (reference sBP 140-159)  
(論文投稿中)

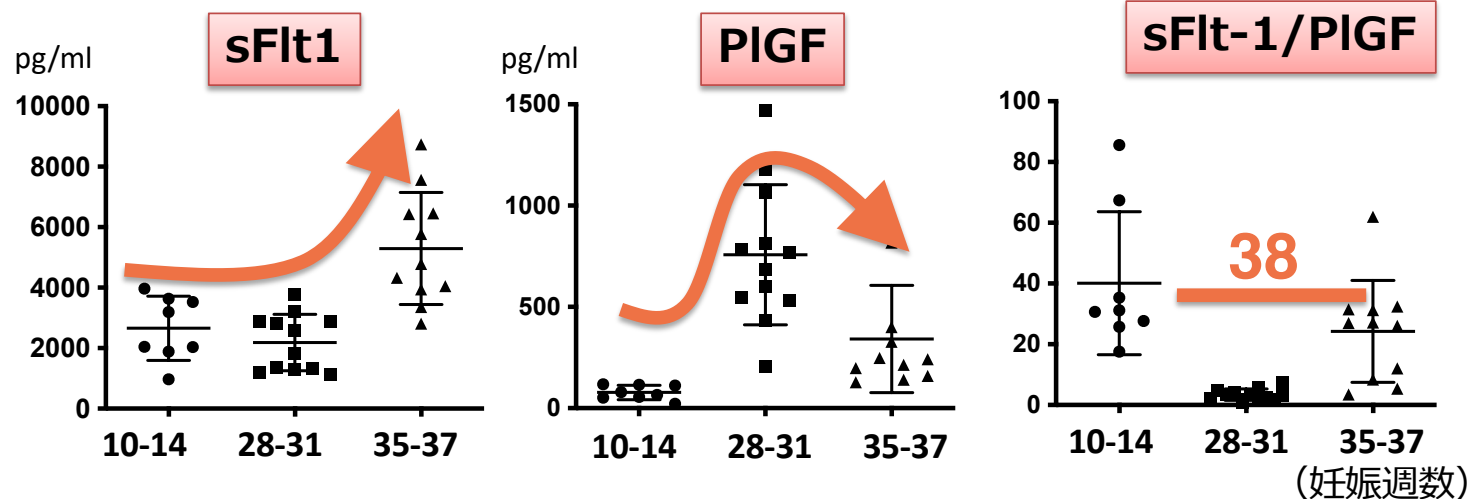
機序の解明、PEを層別化するバイオマーカーの開発が急務



# 発症予知

## ■ sFlt-1, PIGF, sEng (J Clin Invest. 2003, Nat Med. 2006)

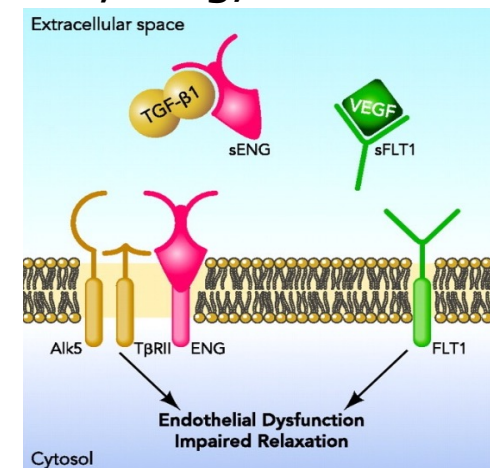
- soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1=sVEGFR1)  
; VEGFとplacental growth factor (PIGF)のアンタゴニスト
- soluble endoglin; TGF- $\beta$  のアンタゴニスト



## sFlt-1/PIGF

妊娠24-36週 <38; 1週以内の陰性的中率 99.3%,  $\geq 38$ ; 4週以内の陽性的中率 36.7% (N Engl J Med. 2016)  
 妊娠18-36週 <38; 1週以内の陰性的中率 100%,  $\geq 38$ ; 4週以内の陽性的中率 32.4% (Hypertens Res. 2021)

## 絨毛のSTから放出される sFlt-1, sEng; 抗血管新生因子

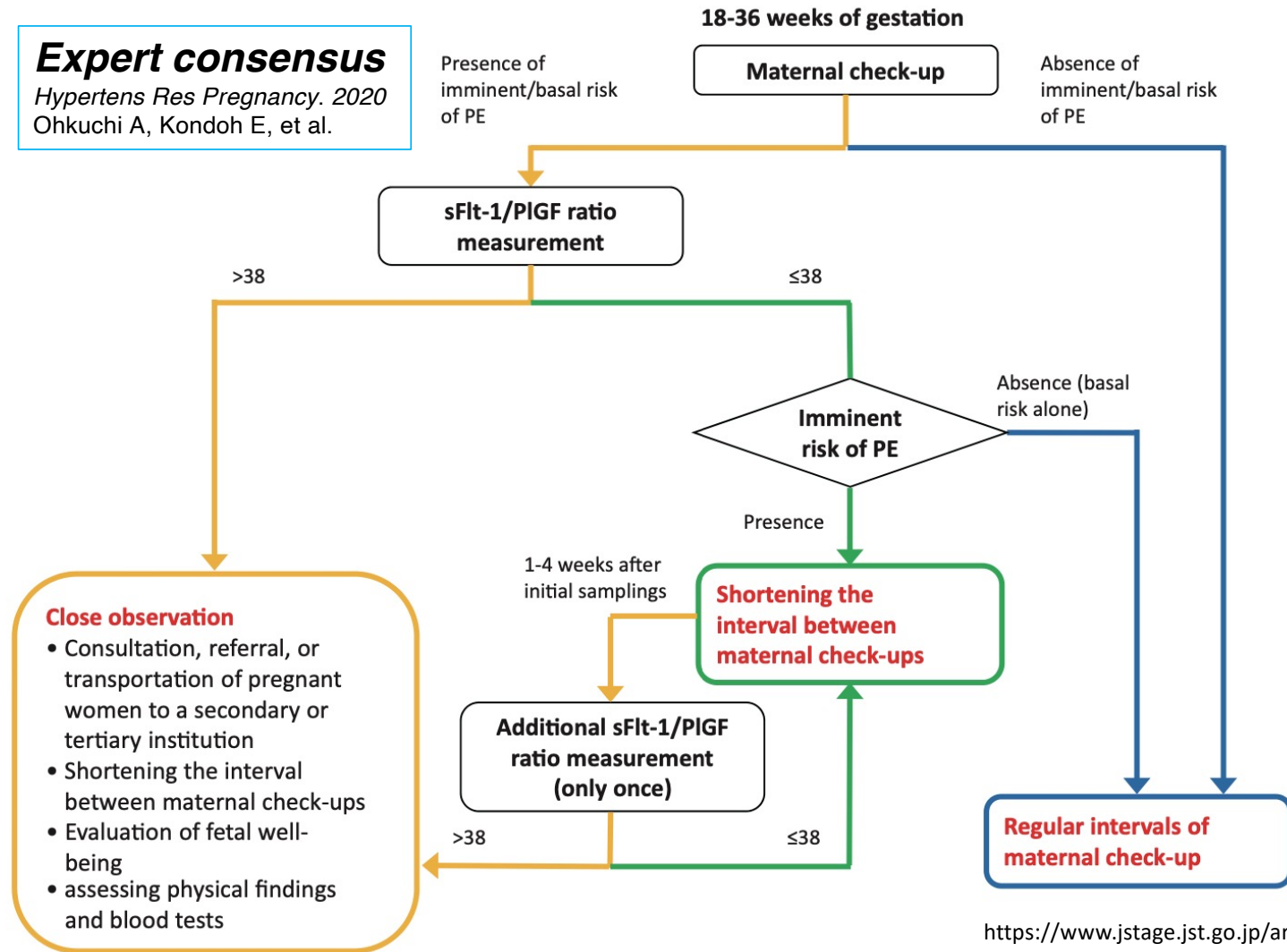


Physiology. 2009  
Karumanchi SA, et al.

# 保険適用を視野に入れたsFlt-1/PIGF比の使用法（案）

## Expert consensus

*Hypertens Res Pregnancy. 2020*  
Ohkuchi A, Kondoh E, et al.



### Close observation

- Consultation, referral, or transportation of pregnant women to a secondary or tertiary institution
- Shortening the interval between maternal check-ups
- Evaluation of fetal well-being
- assessing physical findings and blood tests

**Table 1. Indications for measuring the serum sFlt-1/PIGF ratio under insurance coverage**

Pregnant women at imminent risk of PE who have at least one of the following:

- Systolic blood pressure  $\geq 130$  mmHg and/or diastolic blood pressure  $\geq 80$  mmHg
- Proteinuria (dipstick test of proteinuria  $\geq 1$  by  $\geq 2$  consecutive tests)
- Clinical symptoms suggesting PE (e.g., headache, general edema)
- Fetal growth restriction
- High PI and/or high RI, or bilateral notches in uterine artery flow velocity waveforms

Pregnant women at basal risk<sup>†</sup> of PE who have at least one of the following risk factors:

- Past history of PE
- Chronic hypertension
- Diabetes mellitus
- BMI  $> 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Autoimmune disease, such as anti-phospholipid antibody syndrome
- Past history of renal disease
- Maternal age  $\geq 40$  years



## その他の発症予知法

---

- 病歴の聴取、母体平均動脈圧、妊娠11–13週の子宮動脈血流PI値、母体血清PIGF値の測定

Am J Obstet Gynecol. 2015

Am J Obstet Gynecol. 2019

- 母体平均動脈圧、妊娠11–13週の子宮動脈血流PI値、母体血清PIGF、PAPP-A (pregnancy-associated plasma protein-A) 値の測定

Fetal Diagn Ther. 2013

**より簡便な妊娠初期のバイオマーカーの開発が  
求められている**

# 妊娠高血圧腎症の管理 (First touch; \*私の場合)

---

- ✓ 入院管理 (血液・尿検査、胎児超音波検査、NST)
- ✓ 収縮期血圧 $\geq 160$  \*自動血圧計で5分毎に測定
- ✓ 収縮期血圧 $\geq 160$  or 子癇前駆症状 **硫酸マグネシウム**の投与を30分以内に開始  
(例: マグセント® を80ml/hで30分、その後10 ml/hで持続静脈内投与)
- ✓ 収縮期血圧 $\geq 160$  30~60分以内に降圧を開始  
(\*例: アダラートCR錠® 20mg 2T分2)  
※ \*コントロール不良時はペルジピンを生食で倍希釈し、1-2ml/hで持続静脈注射を開始  
\*アプレゾリンの静注は使用しない (0.5ml/hずつ増減)
- ✓ \*降圧目標は130-150に設定 (**胎児心拍数モニタリング**を参考にし個別に判断)
- ✓ 収縮期血圧140-160 \*降圧治療を考慮する

# 妊娠高血圧腎症の待機管理 (\*私の場合)

---

- ✓ 血液検査は週2回以上、体重・尿量・SpO2も適宜フォロー  
(例: Hb, Ht, **Plt**, **AST**, **ALT**, LDH, T-Bil, Cre, BUN, **UA**, K, **Mg**, ATIII, Fib,  
\***ハプトグロビン**, \*BNPなど)
- ✓ \*硫酸マグネシウムの投与を継続 (\*3-5mg/dL)
- ✓ 危険な徴候 (血圧 $\geq$ 160/110、血小板数低下、肝機能異常、腎機能異常、肺水腫、頭痛、心窩部痛、嘔気・嘔吐、眼症状、降圧剤2剤で管理不良など)  
→ より頻回の血圧測定および血液検査  
分娩時期・様式を判断  
(\*Mississippi protocolも考慮)  
\*例) 通常は血管拡張+交感神経抑制を併用  
アダラートCR錠® 20mg 4T分2  
アルドメット錠® 250mg 4T分4
- ✓ 胎児心拍数基線細変動の減少  
※ Mg濃度が5mg/dL程度では基線細変動は減少しない  
→ Mg濃度再検、過降圧、胎児機能不全、胎盤早期剥離など鑑別

## 分娩後の管理（\*私の場合）

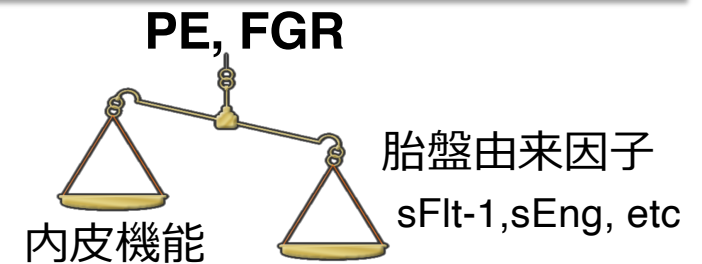
---

- ✓ 収縮期血圧 $\geq 160$  or 子癇前駆症状 **硫酸マグネシウム**を分娩後24時間投与
- ✓ \*降圧目標110-130（\*自宅では130以下で服用スキップ）
  - ※ アダラートCR錠®で血圧管理不良であれば循環器内科と相談し、ARBやACE阻害剤（授乳OK）の使用も検討
- ✓ 乏尿でも腎機能悪化なければ輸液負荷や利尿剤を使用せず待機
  - 3日で利尿が得られる
  - ※ SpO<sub>2</sub>低下時 S/O肺水腫, R/O 周産期心筋症（BNP, 心エコー）or 肺塞栓症（造影CT）
- ✓ 分娩後に血小板数がさらに低下し5万を下回る \*Mississippi protocol
- ✓ 血小板数1-3万に加えて腎不全、Fib低下
  - 血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy; TMA)を疑い血漿交換

# Take home message

## 妊娠高血圧腎症

- 母児の生命・健康を脅かす重篤な疾患
- 病的胎盤からの放出物質が全身の血管内皮を障害する  
Placental insufficiency sequence= クリアカットな診断困難
- sFlt-1/PlGF比を用いた予測は登場間近
- 予防法は先手必勝
- 根本的な治療は未だなく、硫酸マグネシウムや降圧剤を適切に用い、母児に安心・安全な医療を提供しよう



# 謝辞

---

本学術講演会の開催に尽力くださった新潟大学の皆様、  
発表の機会を与えてくださった学術集会長の榎本 隆之先生  
座長の労をお取りくださった鮫島 浩先生（宮崎大学）  
板倉 敦夫先生（順天堂大学）に心より感謝申し上げます。