

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23592408

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群の血管内皮機能障害の臨床現場での適切な評価とその治療に関する研究

研究課題名(英文) Clinical management of characteristic changes of endothelial function in pregnancy induced hypertension

研究代表者

鈴木 佳克 (Suzuki, Yoshikatsu)

名古屋市立大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：30254288

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群(PIH)の管理、治療においてその主病態である血管内皮機能異常を改善することに着目して研究を行うことを目的とした。近年、内科領域で用いられている診察室外血圧である家庭血圧、24時間自由行動下血圧測定や血管内皮機能評価法として上腕動脈の反応性充血法を用いてPIHの評価やPIHハイリスク妊婦を選別し、L-アルギニン+葉酸投与によるPIH発症予防効果、経口降圧薬であるラベタロール投与の降圧効果などのPIH管理治療への研究を行った。

研究成果の概要(英文)：The aim is to improve the endothelial cells dysfunction seen in pregnancy induced hypertension (PIH). The diagnosis of hypertension of PIH was established by home blood pressure measurement and 24 hour ambulatory blood pressure monitoring instead of clinic BP. Furthermore, endothelial cell function was evaluated by flow mediated vasodilatation (FMD) of brachial artery by hyperemia. Administration of L-arginine plus folic acids might improve reduced FMD in high risk women of PIH and prevent from PIH, especially preeclampsia. While oral administration of labetalol could stabilize BP in PIH, especially gestational hypertension, nicardipine iv. could inhibit severe hypertension in puerperal women complicated by hypertensive emergency.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・産婦人科学

キーワード：妊娠高血圧症候群 血管内皮機能障害 診察室外血圧 降圧治療 L-アルギニン 葉酸

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (PIH) は、高血圧を主症状とした症候群である。その病因・病態は明らかでない。血管内皮機能障害が主病態とされている。我々は、妊婦の抵抗血管において一酸化窒素 (NO)、プロスタサイクリン (PGI<sub>2</sub>) および膜過分極因子 (Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor, EDHF) が主要な内皮由来血管弛緩因子であることを明らかにした。PIH 患者より得た抵抗血管において、(i) 血管収縮性アゴニストの反応が亢進していること、(ii) 内皮由来 NO による反応が減弱し、その減弱は内皮細胞での NO 生成異常に加え、平滑筋細胞に対する NO の反応性の減少 (cGMP 以降のシグナル伝達の異常) に起因していること、(iii) 内皮細胞の PGI<sub>2</sub> 産生能も著減していることを明らかにした。一方、(iv) EDHF の機能は正常に保持されていた。以上の結果より、PIH 患者の抵抗血管の内皮機能障害は NO や PGI<sub>2</sub> の機能障害であり、EDHF はバックアップ機構としてこの内皮機能障害を代償するための重要な働きをしていることが判明した。しかし、患者より血管を得ることは容易ではない。Shear stress による妊婦の上腕動脈径の変化 (%FMD) の観察から PIH 患者の血管内皮機能異常を明らかにした。%FMD は、内皮由来 NO 機能の評価に用いられる。その結果は同様であった。さらに、繰り返し経時的評価ができるので、PIH ハイリスク妊婦では、妊娠初期にすでに %FMD の低下がみられ、後に高率に PIH を発症すること (予知マーカーの意義) と %FMD が正常、または正常化した妊婦では PIH 発症は低率である (精度の高い評価法と予防、管理などの効果判定の指標) なども明らかとなった。

胎児神経管閉鎖障害予防のための葉酸投与を受けた妊婦において PIH 発症が少なかったとの報告がある。我々は、NO 反応性の低下を示す血管内皮機能障害動物を用いて、NO の基質である L-アルギニンが、その血管内皮異常を改善するとの結果を得た。

### 2. 研究の目的

PIH は、血管内皮機能障害が主病態とされているが、その詳細な血管内皮機能の特性変化はよく分かっていない上に、時に死に至るけいれん (子癇、脳出血) や HELLP 症候群など重篤な病態形成への重症化因子の研究はない。また、血管内皮機能異常の改善に向けての治療や予防の報告もない。本研究は、我々のみだした PIH における NO 反応性の低下を中心とする血管内皮機能障害を詳細に研究し、重症化の機序を明らかにする。さらに、PIH の血管内皮機能の評価を確立して、発症予知や管理の指標とし、L-アルギニンと葉酸投与による予防を含めた新しい、安全な治療を開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) PIH ハイリスク妊婦における血管内皮細胞機能評価

本研究は、名古屋市立西部医療センター (2011 年 5 月開院) にて行った。同センターで妊娠初期から分娩まで管理予定の妊婦で、同意の得られた PIH ハイリスク妊婦において %FMD を測定した。PIH 発症ハイリスク妊婦は、40 才以上、BMI >27、合併症のあるひと (高血圧、腎疾患、糖尿病、抗リン脂質抗体症候群など)、家族に高血圧や妊娠高血圧症候群をもつひと、前回妊娠高血圧症候群、初診時の血圧が高いものなどとする。本研究を説明し、同意を得て、参加登録を行った。名古屋市立西部医療センターの診療実績から、十分な症例数を得ることができると考えている。2011 年 5 月開院のため、%FMD 機器整備の遅延、臨床現場での診療体制の不備などで研究計画が当初遅れ、2012 年 (2 年目) 以降に集中して行った。

#### (2) 血管内皮機能低下例を対象とした葉酸および葉酸+L-アルギンサプリメントの研究

%FMD 低値 (110 以下) を血管内皮機能低下群として、希望に応じて葉酸 0.4mg/日、葉酸 0.4mg+L-アルギニン 1g/日を投与した。内服を希望されなかった妊婦をコントロール群とした。名古屋市立大学病院で行ってきた検討を基準に、%FMD 低値は 110 以下とした。葉酸投与量は、厚生省が妊婦に推奨する 0.4mg/日とし、L-アルギニンもサプリメントに用いられる 1g/日とした。

### 4. 研究成果

PIH は、これまでの名古屋市立大学産科婦人科および薬理学で行った研究により、血管内皮機能障害により母体の血管抵抗の上昇 (高血圧) が惹起され、様々な病態が形成されると考えられる。その病態は、血管内皮由来 NO とそのセカンドメッセンジャーである cGMP を中心とした情報伝達系の障害であるとの結果を得た。これらの研究をさらに発展させ、血管内皮由来 NO の基質である L-アルギニン減少と NO 合成酵素 (NOS) の uncoupling 現象による NO 産生異常を何らかの方法で改善、解消することで、その病態を正常化することができると信じて研究を進めてきた。本研究は、名古屋市立西部医療センター産科婦人科において、血管内皮機能異常の改善による治療や予防を目的として企画された。当センターは 2011 年の開院以来、年間 1000 件以上の分娩 (2013 年、1444 件) を取り扱っている地域周産期センターである。本研究は開院時の混乱もあり、初め 1 年は停滞していたが、2012 年より体制が整い、研究が開始された。年間、50 例以上の PIH 妊婦のうち重症である妊娠高血圧腎症 (PE) 妊婦を扱い、また、この 3 年において発症率が 0.06% であるとされる子癇を 9 例経験した。この中で、当初予定していた PIH 予防に先立ち、研究計画を見直して PIH 重症化に関する病態研究を進めてゆ

く必要があると考えた。

PIH 重症型である子癇は、妊娠末期から分娩産褥の発症が多い。高血圧が発症直前に重症化するものと、PE から子癇に発展するものがある。前者は分娩の変化が関与すると推察される。後者は重症 PE に伴う循環障害や凝固障害が関与し、脳出血による妊婦死亡に至ることもある。子癇の病態は、高血圧による脳血管血流の自動調節能破綻による。当センターで、ここ3年間に於いて9例の子癇があった。5例のPEから発展した子癇と4例の子癇に至らなかったPE妊婦と比較検討してみると子癇妊婦では、その病態形成に高血圧の重症度(160/110mmHg)も重要であるが、血圧の変動(30/15mmHg以上)がより重要であることが明らかとなった。また、子癇発症では、頭部MRI検査で、血管性脳浮腫が同定されると共に、子癇発症直前に体血圧の急上昇が必須であることから、この病態には、高血圧緊急症時にみられる高血圧脳症のような状態が発生し、脳血流の自動調節能が瞬時に破綻したものであることが示唆された。血圧の変動と脳浮腫の関係については、詳細な検討結果を報告予定である。一方、子癇発症後は脳血流の異常により、体血圧が一時的にむしろ低下してしまうこと(子癇は大部分が血圧の高度の上昇が必須であるにもかかわらず、その変化が見過ごされ、正常血圧で発症するものが少なくないとの説への反証)や子癇発症後は胎児循環が一時的に悪化し、胎児徐脈が発生していることも明らかにした。

日本高血圧学会では、血圧の評価法に関して、これまでの診察室血圧測定に代わり、家庭血圧測定(HBPM)や24時間自由行動下血圧測定(ABPM)を推奨している。外来での妊婦健診時の血圧測定において高血圧にしばしば遭遇する。HBPMや24時間ABPMは、白衣高血圧の鑑別に用いられる。妊婦では白衣現象を示すものが多いとされているが、一部の医師により、HBPMを行っているのみである。診察室血圧で高血圧を示した妊婦に24時間ABPMを行った。これらの妊婦は、PIHハイリスク妊婦とされ、白衣高血圧、軽症高血圧妊婦やPIH妊婦で構成される。我々は、これまでPIHハイリスク妊婦のスクリーニング方法として、その病態の中心は血管内皮機能の異常であると考え、上腕動脈のflow mediate vasodilatation(%FMD)を用いて、血管内皮機能の評価を行った。24時間ABPMは、別の角度から見たPIHハイリスク妊婦のスクリーニング方法として有用であると考えられた。

PIHハイリスク妊婦や外来での高血圧(>140/90mmHg)を対象として24時間ABPMを測定し、重症(>160/110mmHg)や昼間と夜間の血圧の優位性を検討した。PE14名、妊娠高血圧(GH)17名、白衣高血圧妊婦9名に24時間ABPM測定を行った。白衣高血圧ではABPMは正常血圧であるが、夜間の血圧下降

(dipper)が消失し、その後、PIHに至るものが多く見られた。PIH妊婦の内、PE妊婦では夕方から夜間高血圧を認めた。また、GH妊婦では、軽症高血圧、昼間有意高血圧が多かった。

現在のところ、妊婦の抵抗血管を用いた*in vitro*の研究を進めることは、研究環境の変化、世間の研究に対する考えの変化に伴い、不可能な状況である。我々は、病態研究の方法を改良し、その1つとして、24時間ABPMによる血圧の日内変動であるサーカディアンリズムの病態研究を行うこととした。24時間ABPMにより、PEとGHでは、血圧上昇の病態が異なることが明らかとなり、それに対応した降圧管理が必要と考えられた。

降圧治療の第一選択薬の経口薬としてラベタロールの有用性を検討した。重症高血圧PIH妊婦34例にラベタロール300-400mg/日を投与し、その降圧効果とその他の効果について検討した。ラベタロールの降圧効果は、投与開始3日で、平均血圧(MAP)が10-20%低下したものを有効とすると、約40%程度の有効率であった。詳細を見てみるとPE妊婦での降圧効果は弱い、GH妊婦では60%以上の有効率であった。また、ラベタロール投与により頭痛などの神経症状の改善や心拍の上昇の抑制も認めた。

子癇などの妊婦に危機的な影響を与える高血圧緊急症に対する降圧治療を注射薬ニカルジピンスライディングスケールにて行った。帝王切開後0-1日の高血圧重症(収縮期血圧160mmHg以上)を呈した褥婦に対してニカルジピン注射を行った。投与量は時間1-2mg/hrで開始し、その後、30分毎の血圧の評価と投与量の調節により確実に降圧することを明らかにした。しかし、MAP20%以上の下降率を示すものも多く認め、十分な血圧監視が必要であることが示唆された。分娩子癇も多く見られることから、妊婦へのニカルジピン注射を用いる場合は、母体血圧と共に胎児の心拍モニタリングが必須である。

名古屋市立西部医療センター産婦人科ハイリスク外来においてPIHハイリスクやPIH妊婦に対して、血管内皮機能異常の発生に着目し、血管内皮機能異常の改善とPIH発症予防を行った。ハイリスク妊婦の選択は40歳以上、BMI>27、高血圧、糖尿病、抗リン脂質抗体症候群など合併症のあるもの、PIH既往、初診時の血圧が高いものなどである。血管内皮機能は上腕動脈の%FMDを用いた。%FMDが低値の場合(これまでの検討により110%未満)は、血管内皮機能低下群であり、重症PIHの発症率が高く、PIHハイリスク妊婦に対して血管内皮機能の評価し、その後の変化を観察することにした。また、その後の検討の結果から、外来診察時血圧が140/90mmHg以上の妊婦に24時間ABPMを行い、高血圧と白衣高血圧の鑑別を行うと共にハイリスク妊婦とした。また、血圧手帳を作成し、HBPMの記録も行った。名古屋市立西部医療センタ

ーで妊娠初期から分娩まで管理予定の妊婦で、同意を得られたこれらのPIHハイリスク妊婦に対して葉酸0.4mg+L-アルギニン1g/日を投与した。内服を希望されなかった妊婦をコントロール群とした。血管内皮機能の評価として%FMDにてその変化を観察し、血圧のコントロールはHBPMと24時間ABPMを用いた。投与開始前、開始後に%FMDを測定した。PIH発症ハイリスク妊婦に対するL-アルギニンと葉酸の投与による介入は、血管内皮機能異常を改善し、特にPE発症を抑制出来る可能性が示唆された。現在、内服群15名、コントロール群7名であり、研究内容を当初より簡略化して、症例を増やすことを予定している。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

##### [雑誌論文](計16件)

Kojima R, Matsuura A, Yamamoto T, Watanabe K, Suzuki Y. Characteristic changes in systemic blood pressure in eclampsia. *Hypertens Res Pregnancy*. (in press) 査読有  
Yamamoto T, Matsuura A, Suzuki Y. Characteristic changes in calcium metabolism in preeclamptic women in Japan. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 108-112. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.108>  
Watanabe K, Naruse K, Tanaka K, Metoki H, Suzuki Y. Outline of Definition and Classification of “Pregnancy induced Hypertension (PIH)”. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 3-4. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.3>  
Naruse K, Suzuki Y, Nakamoto S, Makino S, Metoki H, Mimura K, Miyake H, Morikawa M, Murayama T, Nohira T, Ohno Y, Sugimura M, Takahashi H, Tanaka K, Watanabe K. A Brief Review of the 2009 JSSHP Guidelines for the care and treatment of Pregnancy induced Hypertension. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 5-7. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.5>  
Suzuki Y, Adachi T, Ohno Y, Matsuda H, Naruse K, Metoki H, Nakai Y, Nakamoto O, Watanabe K, Ohkuchi A, Yamamoto T. Committee report on cerebrovascular disorders, including eclampsia and emergency medical services, of the Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 8-12. 査読有

<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.8>  
Sugimura M, Matsubara S, Watanabe T, Okutomi T, Suzuki Y, Nakamoto O, Katayama T, Murayama Y. Survey of the use of anticoagulation and anesthesia during cesarean section in patients with severe Pregnancy induced Hypertension (PIH) between 2010 and 2011 in Japan. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 13-22. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.13>  
Yamasaki M, Nakamoto O, Suzuki Y, Takagi K, Seki H, Eguchi K, Hidaka A, Satoh K. Validation of the gestational week division border for subclassification of pregnancy induced hypertension. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 23-30. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.23>  
Watanabe K, Suzuki Y, Yamamoto T. Incidence of eclampsia in Japanese women. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 31-34. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.31>  
Matsuura A, Yamamoto T, Watanabe K, Suzuki Y. Characteristic changes in systemic blood pressure just before the onset of eclampsia. *Hypertens Res Pregnancy*. 2013; 1: 35-39. 査読有  
<http://dx.doi.org/10.14390/jsshp.1.35>  
鈴木佳克, 松浦綾乃, 山本珠生. 子癇の治療. *血圧*. 2013; 20: 40-44. 査読無  
鈴木佳克, 松浦綾乃, 山本珠生. 妊娠と高血圧. *日本医師会雑誌*. 2013; 142 特別号(1): S280-S283. 査読無  
鈴木佳克, 山本珠生. 妊娠高血圧症候群管理治療ガイドライン. *医学の歩み*. 2013; 241: 1123-1128. 査読無  
鈴木佳克, 山本珠生. 妊娠中の血管内皮機能と栄養. *周産期医学*. 2012; 42: 236-239. 査読無  
山本珠生, 鈴木佳克. 妊娠高血圧腎症. *日本臨床 腎臓症候群(第2版)(下)*. 2012; 18: 784-789. 査読無  
鈴木佳克, 山本珠生, 伊藤猛雄. 妊娠高血圧腎症(PE)における高血圧の発症機序と重症化決定因子. *腎と妊娠*. 2011; 71: 771-775. 査読無  
山本珠生, 鈴木佳克. PIH妊婦の入院管理と分娩時の注意点. *ペリネイタルケア*. 2011; 30: 42-47. 査読無

[学会発表](計24件)

Suzuki Y, Yamamoto T. The underlying mechanisms in reduced action of endothelial nitric oxide in resistance artery in preeclampsia. ISSHP European Congress 2013, June 11-14, 2013, Rica Ishavshotel, Tromsø, Norway

Suzuki Y, Yamamoto T, Matsuura A. Could the supplementation of L-arginine plus folic acid improve reduced endothelial function seen in preeclampsia? XVIII ISSHP World Congress, July 9-12, 2012, Geneva, Switzerland

鈴木佳克, 松浦綾乃, 山本珠生. 妊娠時の高血圧の管理 産科医による降圧療法. 第36回日本高血圧学会総会 日本高血圧学会・日本妊娠高血圧学会合同シンポジウム「妊娠時高血圧の管理」, 2013年10月24日, 大阪市, 大阪国際会議場

鈴木佳克, 松浦綾乃, 山本珠生, 渡辺員支. シンポジウム「妊娠高血圧症候群 妊婦の血圧管理 - 降圧薬の選択と降圧目標」子癩の予防もしくは子癩の際の降圧治療、第33回日本妊娠高血圧学会、2012年9月7日 - 8日、長崎市、長崎ブリックホール

鈴木佳克. シンポジウム「妊婦における血圧管理のベストアプローチ」妊娠高血圧症候群の管理と治療、第34回日本高血圧学会総会、2011年10月20日、宇都宮

### (3) 連携研究者

伊藤 猛雄 (ITO TAKEO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号：70159888

### 〔図書〕(計2件)

鈴木佳克, 山本珠生, 他. PIHにおける降圧薬による管理法：産褥期（授乳期）および中高年に至るまで. 日本妊娠高血圧学会編. 「妊娠と高血圧 内科医・産科医のための薬剤療法マニュアル」金原出版, 2013; 120-125.

鈴木佳克, 山本珠生. 杉村基, 竹田省編. 「産科診療マニュアル」日本医学館, 2013; 217-226.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鈴木 佳克 (SUZUKI YOSHIKATSU)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：30254288

### (2) 研究分担者

山本 珠生 (YAMAMOTO TAMAO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・研究員  
研究者番号：20405210