

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：32622

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18653

研究課題名(和文) 妊娠高血圧腎症の発症予知方法確立および低用量アスピリン内服による発症予防効果検証

研究課題名(英文) Establishment of a method for predicting the onset of preeclampsia and verification of the preventive effect of low-dose aspirin

研究代表者

徳中 真由美 (Tokunaka, Mayumi)

昭和大学・医学部・講師

研究者番号：10643710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠初期に妊娠高血圧腎症(PE)発症ハイリスク妊婦を抽出する方法について、日本人での有用性を検討した。妊娠11-13週に母体の背景・平均血圧・両側子宮動脈PI・PIGFの組み合わせにより、早産期PEに対して10%のスクリーニング陽性率で91%の検出率であり、欧米人と比較しても同等の結果であった。また、PE発症予測に対して、母体血圧と血清PIGF値/血清sFlt-1/PIGF比を用いる妊娠初期と妊娠中期の2段階でのスクリーニングは、日本人において有用となる可能性が示された。さらに、妊娠11-13週でのPE発症予測バイオマーカーにおいて低用量アスピリン内服は影響せずリスク評価できると示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠初期に妊娠高血圧腎症発症ハイリスク妊婦を抽出し低用量アスピリンを投与することにより発症予防することの研究成果が欧州の多施設共同研究で示されたが日本人では十分検討されていない。そこでスクリーニング法とアスピリンによる予防効果をアジア人で確認する国際的共同研究を立ち上げた。この研究において妊娠11-13週に採血した検体を用い、ハイリスク妊婦を抽出するためのより感度の良いバイオマーカーの抽出を行った。妊娠初期のデータに妊娠中期の血清マーカーを組み合わせることで、より精度高く予測できることが示された。また、妊娠高血圧腎症発症予知スクリーニング実施時点でのアスピリン内服の影響がないことも確認できた。

研究成果の概要(英文)：It was investigated that the usefulness of a method for extracting pregnant women at high risk of developing preeclampsia (PE) in early pregnancy in Japanese population. The combination of maternal background, mean blood pressure, bilateral uterine artery PI, and PIGF at 11-13 weeks of gestation resulted in a screening positive rate of 10% and a detection rate of 91% for preterm PE, compared with Europeans. The result was published as "Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11-13 weeks of gestation in a Japanese population" in Hypertension Research.

In addition, for the prediction of PE onset, it was shown that screening at two stages of pregnancy, at 11-13 weeks and at 19-24 weeks of gestation using maternal blood pressure and serum PIGF level/serum sFlt-1/PIGF ratio may be useful in Japanese population. Furthermore, low-dose aspirin intake was shown not to affect PE risk assessment biomarkers at 11-13 weeks of gestation.

研究分野：周産期

キーワード：妊娠高血圧腎症 アスピリン 発症予測

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1979年、妊娠中にアスピリンを内服していた妊婦で妊娠高血圧腎症(PE: preeclampsia)発症率が低かったことが報告されている。近年、英国を中心にヨーロッパにおいて、妊娠高血圧腎症(PE: preeclampsia)の発症予測に関する多施設共同研究が行われ、妊娠11-13週の母体背景、母体平均動脈圧(MAP)、両側子宮動脈の拍動係数(PI: pulsatility index)、母体血清中PIGF濃度の値を用いることで、37週未満に発症するPEの約75%、37週以降に発症するPEの約38%を10%偽陽性率水準で予測可能であった。この結果をふまえヨーロッパでは、PE発症の予防もしくは軽減を目的とした介入試験が開始されており、妊娠11-13週にPE発症ハイリスク群と診断された症例に対して1日150mgの低用量アスピリンの投与により妊娠37週未満(早産期)のPE発症率が4.3%から1.6%へとおよそ1/3に低下することが確認されている。

上記のPE発症予測並びにハイリスク妊婦への低用量アスピリン処方によるPE予防について、アジア人における有用性を再検証するための共同研究を立ち上がり、当院も参加している。この研究は、東南アジアから東アジアの国々(日本、香港、シンガポール、中国、ベトナム、タイ、マレーシア、インドネシア)の主要施設が参加した大規模多施設研究である。妊娠11-13週に母体背景・母体平均動脈圧(MAP)、両側子宮動脈PI、母体血清中PIGF濃度を用いたリスク評価でアジア人でもPE発症予測ができるのか、ならびに、と同様に抽出したハイリスク妊婦に低用量アスピリンを投与することでPE発症予防ができるのか、研究開始されている。についてはデータ収集は終わり解析に移っており、に関してはこれから研究開始し、アジア人での結果をまとめていく予定である。ただし、PE発症予測として、日本人でもと同様の方法がいいのか、ほかに有効なリスク評価法があるのか、またと同様のアスピリン介入が効果があるのか、まだ一定の見解には至っていない。

2. 研究の目的

PE発症予測に対して高感度なリスク評価法を検討することを目的とした。アジア国際共同研究でのPE発症予測のアジア人における有用性を検証する研究と同様の方法で、日本人での有用性を当院のデータを用いて検証し、さらにデータの組み合わせや追加データを基に、より優れたPE予測アルゴリズムの確立を目指す。加えて、有用性のある予知アルゴリズムを用いて抽出したハイリスク妊婦に対し、低用量アスピリン内服による妊娠高血圧腎症の発症防止効果を日本人で検証することで、ハイリスク妊婦への介入法を確立することを目的とした。

3. 研究の方法

アジア国際共同研究: PE発症予測のアジア人における有用性を検証する研究において、母体背景、妊娠11-13週・妊娠19-24週・妊娠28-34週・妊娠35-37週の母体平均動脈圧(MAP)、両側子宮動脈PI、母体血清中PIGFの蛋白濃度が計測されている。この研究でのデータ採取の際に、余分に母体血の血清および血漿を採取し、凍結保存した。また、超音波検査の内容に、絨毛体積や絨毛の付着位置などの情報も収集した。この日本人のデータを用いて、ヨーロッパならびにアジア全体でのPE発症予測と同様のバイオマーカーを組み合わせることによって、PE発症のリスク評価ができるかどうか、有用性について検討した。

次に、上記採取した母体血清を、マルチプレックスシステムを用いて網羅的なタンパク発現の高感度な定量的解析を行った。対象とするタンパクは血管増殖因子関連、腫瘍増殖関連を中心に、sFLT-1、VEGFA、PIGFであった。この上記収集したデータを基に、日本人におけるPE発症予測の新たなバイオマーカーの抽出、ならびにPE発症予測アルゴリズムの作成を行った。妊娠11-13週の抽出したバイオマーカーの組み合わせを検討し、PE発症予測の簡便かつ高精度なリスク評価方法を検討した。また、妊娠11-13週でハイリスクと抽出された妊婦に対し、さらに妊娠19-24週、妊娠28-34週、妊娠35-37週でのバイオマーカーと組み合わせることで、より精度の高いリスク評価アルゴリズムの作成を行った。

また、妊娠11-13週でのPE発症予測アルゴリズムに対して、妊娠前もしくは妊娠直後から妊娠11-13週までに低用量アスピリン内服を開始している妊婦において、PE発症予測バイオマーカーへの影響を検討し、妊娠初期絨毛への低用量アスピリンの影響について検討した。

4. 研究成果

(1) 日本人において、妊娠11-13週に、母体背景・母体平均動脈圧(MAP)・両側子宮動脈PI・母体血清中PIGF濃度を用いたリスク評価の診断精度を検討した。

この研究では、妊娠11-13週の単胎妊娠の日本人女913人の女性を対象とした。リスク評価で高リスク群と低リスク群に分類しPEの頻度を比較した。結果、母体の背景・MAP・両側子宮動脈PI・PIGFの組み合わせにより、10%のスクリーニング陽性率で早産PEの予測において91%の検出率であった。正産期のPEに関しては、10%のスクリーニング陽性率で47%の検出率であり、欧米人やアジア人と比較しても同等の結果であった。(図)また、早産期のPEを予測するためのAUROC曲線は0.962(0.927~0.981)であった。

結論として、母体背景・母体平均動脈圧(MAP)・両側子宮動脈 PI・母体血清中 PIGF 濃度を用いたリスク評価による早産期 PE の発症予測は、日本人集団においても有用だとわかった。
 上記結果は、"Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11-13 weeks of gestation in a Japanese population." M Goto, M Tokunaka, et al. Hypertension Research volume 44, pages685-691 (2021) として発表した。

図1 早産期PEならびに正産期PEの発症予測モデルの精度

Parameters	FPR5%	FPR10%	FPR20%	AUROC (95% CI)	p value	
					a	b
Preterm PE						
* + MAP + Uta-PI + PIGF	73%	91%	91%	0.948 (0.863-0.981)	0.10	0.39
* + MAP + Uta-PI	64%	64%	82%	0.909 (0.794-0.962)	0.10	0.07
* + MAP + PIGF	73%	91%	100%	0.962 (0.927-0.981)	0.39	
* + MAP	64%	82%	82%	0.909 (0.771-0.968)	0.45	0.21
Term PE						
* + MAP + Uta-PI + PIGF	21%	47%	47%	0.729 (0.568-0.850)		0.62
* + MAP + Uta-PI	33%	40%	53%	0.710 (0.541-0.835)	0.56	<0.05
* + MAP + PIGF	27%	47%	53%	0.746 (0.587-0.859)	0.22	0.89
* + MAP	47%	60%	60%	0.751 (0.575-0.870)		0.62

AUROC area under receiver operating characteristic curve, CI confidence interval, MAP mean arterial pressure, FPR false-positive rate, PIGF maternal serum placental growth factor, PE preeclampsia, Uta-PI uterine artery pulsatility index

*: Maternal characteristics

a:"p value" refers to compare the AUROC of all parameters (* + MAP + Uta-PI + PIGF) with combination of other parameters

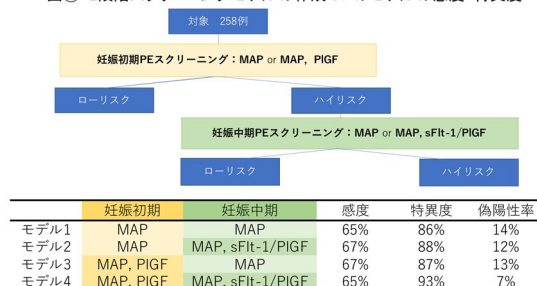
b:"p value" refers to compare the AUROC of each best model with combination of other parameters. In screening for preterm PE, the best model is using three parameters (* + MAP + PIGF). In screening for term PE, the best model is using two parameters(* + MAP)

(2) 日本人における PE 発症予測モデルを作成し、有用性を検討した。妊娠 11-13 週ならびに妊娠 19-24 週の母体血圧ならびに血清 PIGF、sFlt-1 値を測定し、妊娠初期と妊娠中期の 2 段階スクリーニングモデルを下記の 4 つ作成し、Cox 比例ハザードモデルを用いて PE 発症予測精度を検証した。モデル 1: 妊娠初期は母体血圧でハイリスク症例を抽出し、妊娠中期も母体血圧でより絞り込む、モデル 2: モデル 1 の妊娠中期パラメーターに sFlt-1/PIGF 比を加える、モデル 3: 妊娠初期母体血圧と PIGF 値でハイリスク症例を抽出し、妊娠中期母体血圧でより絞り込む、モデル 4: モデル 3 の妊娠中期パラメーターに sFlt-1/PIGF 比を加える。

その結果、妊娠初期に血清 PIGF 値、妊娠中期に sFlt-1/PIGF 比を加えると、特異度が上がり擬陽性率が下がることがわかった。PE 発症予測に対して、母体血圧と血清 PIGF 値/血清 sFlt-1/PIGF 比を用いる妊娠初期と妊娠中期の 2 段階でのスクリーニングは、日本人において有用となる可能性が示された。(図)

この結果に関して、第 75 回日本産科婦人科学会学術講演会で報告した。

図② 2段階スクリーニングモデルの作成4つのモデルの感度・特異度



(3)妊娠初期でのPE発症予測のためのリスク評価因子に対して、日本人で妊娠 11-13 週以前の低用量アスピリンの内服が影響しているかどうかを検討した。

結果、年齢・妊娠方法・初産率を揃えると、妊娠初期 PE リスク評価時の平均血圧・子宮動脈 PI・血清 PIGF 値、ハイリスク検出率、ハイリスク群の PE 発症率に LDA 内服有無による明らかな差はなかった。(図) 現在の母体背景・母体血圧・両側子宮動脈 PI・血清 PIGF 値でのリスク評価の際に、妊娠初期からの LDA 内服に関する項目を加える必要はなく、妊娠初期絨毛への低用量アスピリンの影響がすでにあらわれていると考えられた。

この結果に関して、第 41 回日本妊娠高血圧学会学術講演会、The 1st Annual Congress of the Japan Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology、ISUOG World Congress 2022 で報告した。

図③ 低用量アスピリン内服有無による妊娠初期PE発症予測バイオマーカーと分娩予後への影響

Characteristic data	LDA Cases (n=62)	Controls (n=248)	p value
Age (years)	36.2 ± 4.7	36.0 ± 4.6	0.89
Method of Conception IVF/CSI (n)	34 (54.8)	136 (54.8)	1
Nulliparous (n)	44 (71.0)	176 (71.0)	1
Parity (n)	0 (0-2)	0 (0-3)	0.97
Spontaneous abortion (n)	1 (0-4)	0 (0-4)	<0.01
Body mass index (kg/m ²)	21.0 ± 0.3	20.8 ± 2.9	0.55
Biomarkers and risk assessment of FMF model			
CRL (mm)	69.7 ± 7.5	70.3 ± 7.0	0.55
MAP (mmHg)	82.0 ± 8.1	82.4 ± 9.7	0.83
MAP MoM	0.98 ± 0.09	0.99 ± 1.00	0.94
Ut PI	1.64 ± 0.56	1.60 ± 0.52	0.66
Ut PI MoM	1.02 ± 0.34	0.99 ± 0.33	0.61
PIGF (pg/mL)	42.5 ± 20.4	43.4 ± 20.7	0.83
PIGF MoM	0.89 ± 0.40	0.89 ± 0.39	0.99
High risk (n, (%))	17 (27.4%)	59 (23.8%)	0.62
Outcome			
PE (n)	4 (6.5%)	15 (6.0%)	1
GH (n)	3 (4.8%)	17 (6.9%)	0.77
HDP (n)	7 (11.3%)	32 (12.9%)	0.83
Gestational days of delivery (days)	268 ± 18	272 ± 14	0.22
Birth weight (g)	2917 ± 604	2954 ± 469	0.77

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Matsuoka Ryu, Takita Hiroko, Sekizawa Akihiko, Tokunaka Mayumi, Goto Minako, Saito Mizue, Hamada Shoko	4. 巻 15
2. 論文標題 Prediction of Preeclampsia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Donald School Journal of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology	6. 最初と最後の頁 306 ~ 311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5005/jp-journals-10009-1716	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Goto Minako, Koide Keiko, Tokunaka Mayumi, Takita Hiroko, Hamada Shoko, Nakamura Masamitsu, Matsuoka Ryu, Sekizawa Akihiko, Poon Liona C.	4. 巻 44
2. 論文標題 Accuracy of the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11?13 weeks of gestation in a Japanese population	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 685 ~ 691
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-00571-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 徳中真由美 後藤未奈子 瀧田寛子 新垣達也 濱田尚子 小出馨子 松岡 隆 関沢明彦
2. 発表標題 妊娠初期からの低用量アスピリン内服の妊娠11-13週の妊娠高血圧腎症発症予測への影響
3. 学会等名 第41回日本妊娠高血圧学会学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 徳中真由美 後藤未奈子 瀧田寛子 新垣達也 濱田尚子 小出馨子 松岡 隆 関沢明彦
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群・胎児発育不全の予知・予防とアスピリンについて
3. 学会等名 第41回日本妊娠高血圧学会学術講演会 シンポジウム3【妊娠高血圧症候群・胎児発育不全の予知・予防】（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Mayumi Tokunaka, Minako Goto, Hiroko Takita, Tatsuya Arakaki, Shoko Hamada, Keiko Koide, Ryu Matsuoka, Akihiko Sekizawa
2. 発表標題 Impact of low-dose aspirin initiated since early pregnancy on the FMF Bayes theorem-based model for predicting preeclampsia at 11-13 weeks of gestation
3. 学会等名 The 1st Annual Congress of the Japan Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (国際学会)
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------