

— 総説 —

子宮胎盤循環不全からとらえた妊娠高血圧症候群

浜松医科大学 産婦人科学教室

金山 尚裕

はじめに

妊娠高血圧症候群は学説の疾患といわれるほど病因論は多い。各専門分野の観点からの追求であるが故に、妊娠高血圧症候群の一部を見ているにすぎない面がある。各種成因論を包括的に説明できるものはないといえよう。近年絨毛細胞(トロホプラスト)の研究が進み、多岐にわたる細胞特性をもつことが明らかになった。トロホプラストは神経関連物質、各種サイトカイン、血管作動物質、ホルモンを産生する。妊娠高血圧症候群の胎盤ではトロホプラストの母体への浸潤が脆弱しており、これが妊娠高血圧症候群の発生と関連するというエポックメイキングな事実が明らかになった。従来からも胎盤を取り出すと妊娠高血圧症候群が治癒することから胎盤にその病因を求める説があったが、トロホプラストの研究から妊娠高血圧症候群は胎盤病であるという病因論が再認識されている。最近の文献と自験例から妊娠高血圧症候群の発症における子宮胎盤循環不全とトロホプラストの関連について概説したい。

子宮胎盤循環不全の分類

全身の血管攣縮と血管内皮障害が妊娠高血圧症候群の中心病態であるが、これを引き起こす原因として子宮胎盤循環が注目されている。妊娠高血圧症候群は胎盤を中心にみると胎盤溢血、胎盤虚血である^{1,2)}。妊娠高血圧症候群の胎盤では絨毛間腔や螺旋動脈には血栓形成が見られ子宮胎盤循環不全が病理学的にも証明される。胎盤の排出とともに妊娠高血圧症候群が治癒することを考えても子宮胎盤循環不全が病因論を論ずる上で重要である。子宮胎盤循環は大動脈→子宮動脈→螺旋動脈→絨毛間腔→子宮静脈→(腎静脈)→下大静脈から形成される。妊娠高血圧症候群のハイリスク因子や高頻度に妊娠高血圧症候群発生させる臨床例が知られている。妊娠高血圧症候群を発生しやすい臨床例を子宮胎盤循環の面から解析しほとんどの妊娠高血圧症候群が“子宮胎盤循環不全”に包括されるようである(図1)。

A. 大動脈-子宮動脈の循環障害

この系が障害されると血管収縮状態となり絨毛間腔への血液供給が減少する。この原因にインスリン抵抗性、

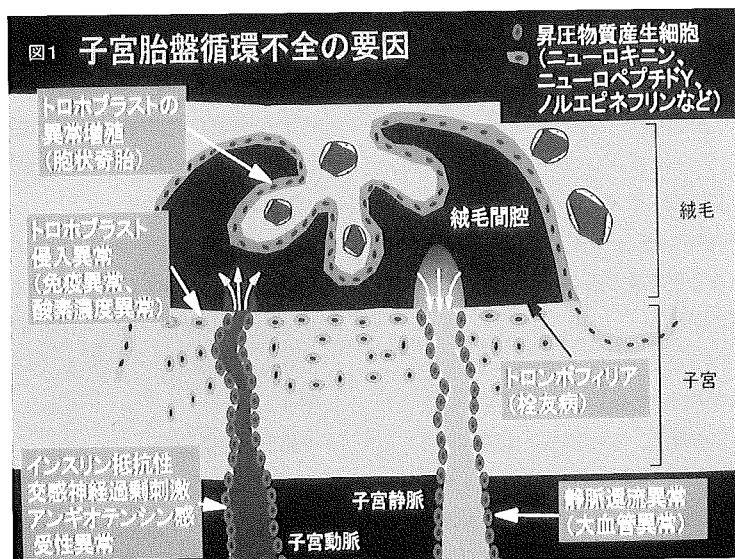


図1 子宮胎盤循環不全の要因

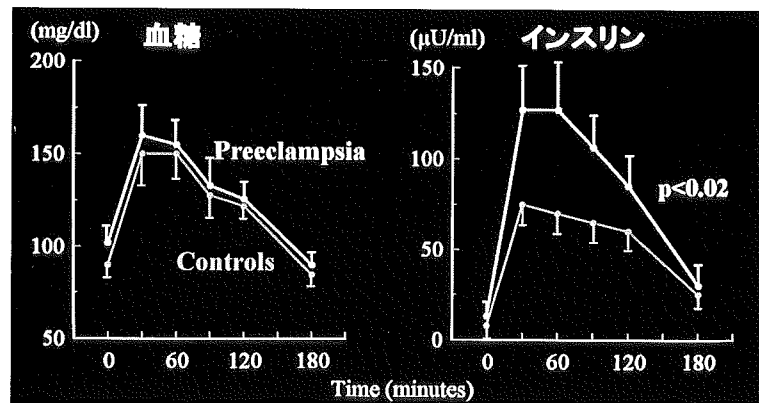


図2 妊娠高血圧症候群の75g OGTT (分娩後2ヶ月後)

(Fuh M-T et al. Resistance to Insulin Mediated Glucose Uptake and Hyperinsulinemia in Woman Who Had Preeclampsia During Pregnancy. AJH 8: 768-71, 1995.)

交感神経活性化、アンジオテンシン感受性異常、慢性高血圧(動脈硬化)、などがある。

a) インスリン抵抗性

主に血管内皮細胞や血管平滑筋のインスリンの取り込みが低下した状態をいう。高インスリン血症と同義と考えてもよい。インスリン抵抗性は動脈の血管反応性を低下させたり、交感神経活動を活性化したりする。その結果動脈は血管収縮状態となり高血圧を呈する。炭水化物を過剰にあるいは不規則に摂取すると高インシュリン血症が持続しインスリンレジスタンスの状態となる。妊娠高血圧症候群ではインスリン抵抗性がしばしば見られる(図2)³⁾。

b) 交感神経活性化

妊娠高血圧症候群では交感神経系が刺激されていることが報告されている。交感神経活動が活性化すれば交感神経の終末から各種血管攣縮物質が放出され平滑筋が収縮し血管攣縮が起こり妊娠高血圧症候群の主要な病態となる。

c) アンジオテンシン感受性異常

妊娠高血圧症候群ではアンジオテンシンに対する不応性が亢進していて血管は収縮しやすい状態にある。またアンジオテンシンの受容体の遺伝子異常で妊娠高血圧症候群の発生頻度が高まるとの報告もある。

d) 慢性高血圧(本態性高血圧)

動脈硬化があれば当然のことながら子宮動脈の血流が低下し子宮胎盤循環不全が発生する。加重型妊娠高血圧症候群の多くがこれに含まれる。以上のように動脈系の循環不全が妊娠高血圧症候群の要因になるが、実際、妊娠動物の子宮動脈や大動脈を手術操作で狭窄させると妊娠高血圧症候群が発生することが知られている⁴⁾。

B. 螺旋動脈異常

正常妊娠ではトロホブラストが螺旋動脈の平滑筋、血管内皮に浸潤し平滑筋の消失が起こり、交感神経の支配を受けなくなり、螺旋動脈が拡張する。その結果絨毛間腔に多量の血液を供給できるようになる。近年の研究によりこのトロホブラストが螺旋動脈まで充分浸潤しない例に妊娠高血圧症候群が多いことが明らかになった⁵⁾。妊娠高血圧症候群の病因の多くがこれに含まれると考えられるようになってきた。トロホブラストの浸潤が浅いと絨毛間腔に流れ込む血流が低下し子宮胎盤循環不全となる。トロホブラストの浸潤が低下する理由は解明されていないが最近子宮の低酸素や免疫異常などが指摘されている。胎盤形成期の子宮の低酸素すなわち子宮の循環動態が妊娠高血圧症候群の一因になることも考えられ今後トロホブラストと母体子宮環境の相互環境は注目されるであろう。

C. 絨毛の増殖、肥大

絨毛の過剰増殖や肥大により絨毛間腔が狭小化し絨毛間腔の血流が低下し子宮胎盤循環不全が発生する。

a) 胎状奇胎

胎状奇胎が妊娠中期まで達すると妊娠高血圧症候群様症状をしばしば呈する。絨毛の増殖により絨毛間腔が狭小化し血栓形成→子宮胎盤循環低下し子宮胎盤循環不全が起こる説は1つの病態で妊娠高血圧症候群を説明しやすい。

b) 糖尿病合併妊娠

糖尿病には妊娠高血圧症候群が合併しやすく、また糖尿病妊婦は巨大胎盤になりやすいことが知られている⁶⁾。巨大胎盤はトロホブラストの増殖が活発である。トロホブラストの増殖により絨毛間腔の狭小化が起こり、子

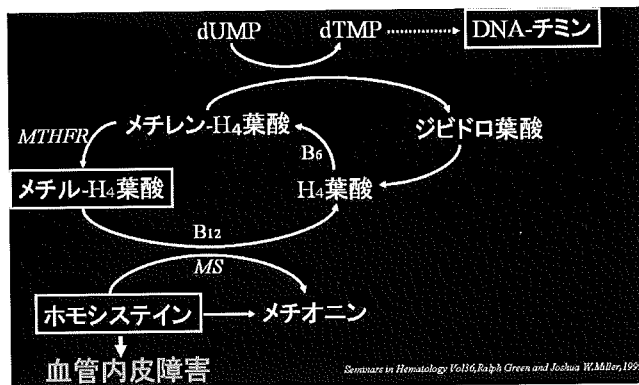


図3 葉酸とホモシステインの関係

宮胎盤循環不全が発生すると考えられる。胞状奇胎の機序に類似している。

c) Ballantyne 症候群 (mirrors 症候群)

胎盤肥大、胎児水腫、妊娠高血圧症候群を示す症候群である。胎児水腫、胎盤水腫(肥大)、母体の浮腫をきたすことから triple edema syndrome, mirrors syndrome とも呼ばれる⁷⁾。最近では Ballantyne 症候群のトロホプラストから多量の hCG を放出することが報告され Ballantyne 症候群はトロホプラストの過増殖状態であることが指摘されている⁸⁾。Ballantyne 症候群にともなう妊娠高血圧症候群はトロホプラストの過増殖により絨毛間腔の血液循環が低下し子宮胎盤循環不全が発生していることが示唆される。

D. 絨毛間腔の血栓形成 (トロンボフィリア)

先天的、後天的にトロンピンが産生されやすくその結果血栓形成が容易に起こる状態をトロンボフィリア(栓友病)という。トロンボフィリアは高率に妊娠高血圧症候群を合併する⁹⁾。先天的なトロンボフィリアには血液凝固第V因子異常症、ATIII低下症、プロテインS欠乏症、ホモシステチン血症などがある(図3)。また後天的なものとして抗リン脂質抗体症候群がある。トロホプラストは細胞膜を構成するリン脂質に陰性荷電のリン脂質が多く血管内皮に比し血栓が生じやすい。絨毛間腔の血流が緩徐なことも血栓形成を促進するのでトロンボフィリアの患者ではトロホプラスト上に血栓形成ができやすく、子宮胎盤循環不全となる。

E. 子宮静脈環流障害

絨毛間腔で胎児血管にガス交換、栄養の移動を行った血液は子宮静脈を介して母体大循環に還流される。母体下大静脈に流れ込む間に血液鬱滞を起こす病態が発生すると子宮静脈の流れも停滞し子宮胎盤循環の出口

が障害される形で子宮胎盤循環不全が発生する。子宮静脈から下大静脈の経路でもっとも鬱滞しやすいのは左卵巣静脈から左腎静脈の部位であろう。左腎静脈は大動脈をまたぐ形になっていて妊娠子宮などにより圧迫されやすい。左腎静脈が大動脈の下を通過する解剖学的異常では妊娠する度に妊娠高血圧症候群を発生する¹⁰⁾。また門脈の異常により左腎静脈にシャント血流などがあると左腎静脈が鬱滞し、妊娠高血圧症候群が発生することが知られている¹¹⁾。子宮静脈系の異常による妊娠高血圧症候群では蛋白尿優位型の妊娠高血圧症候群が特徴的では左腎静脈の拡張が著明となる¹²⁾。

子宮胎盤循環不全とトロホプラスト障害

子宮胎盤循環不全と高血圧、蛋白尿の妊娠高血圧症候群の橋渡しとして“トロホプラスト障害”がある。すなわち“トロホプラスト障害”から全身の血管内皮障害、血管攣縮が引き起こされると考えられる。注目すべき点は子宮胎盤循環の血管床を主に占めているのはトロホプラストであるということである。子宮胎盤循環系は螺旋動脈から子宮静脈の一部まで直接血液と接する細胞は血管内皮ではなくトロホプラストなのである。螺旋動脈や子宮静脈では EVT が、絨毛間腔では IVT (intra villous trophoblast) が血管内皮の役目を担っている。EVT も IVT もトロホプラストが血管内皮の代わりをしている。子宮胎盤循環不全により血管内皮障害ではなく“トロホプラスト障害”が発生するのである。そこでトロホプラスト障害でどのような物質が産生されるのであろうか?最近 Gratton らはトロホプラストを低酸素下で培養しその上清を小動脈に暴露させると動脈が攣縮することを報告した¹³⁾。子宮胎盤循環不全によりトロホプラストより多量の血管攣縮物質が産生されることを示している。トロホプラストは血管内皮と異なり様々な血管作動部



図4 妊娠高血圧症候群の治療

を産生する。神経細胞系の血管作動物質としてノルエピネフリン、ニューロキニン、CRH、受容体としてニューロペプチドYの受容体などが確認されている¹⁴⁻¹⁵。血管内皮細胞由来のNO、エンドセリン、トロンビンの受容体、トロンボモジュリン、プロスタサイクリンもトロホプラストから産生される。また内分泌細胞の機能も有しレプチンがトロホプラストから産生されることが証明された¹⁶。レプチンは脂肪代謝に関係するのみならず、ニューロペプチドYなどの産生を刺激し交感神経系を賦活化する。妊娠高血圧症候群ではトロホプラストからのレプチンの産生が亢進していることが知られている。副腎性の血管拡張物質アドレノデュリンもトロホプラストから産生される。免疫細胞としての機能も保持し、IL-1やTNFなどの炎症性サイトカインも産生される。このようにトロホプラストは多種多様の細胞活性をもち循環不全により虚血や低酸素などに暴露されると血管内皮由来物質、神経由来物質、ホルモン、血液凝固促進物質が一挙に産生放出されると考えられる。その結果高血圧、蛋白尿などの全身的变化が引き続いて発生すると考えられる。

妊娠高血圧症候群のオーダーメイド治療

子宮胎盤循環不全という観点から妊娠高血圧症候群を眺めると妊娠高血圧症候群の治療も個別化されるであろう。インスリン抵抗性や交感神経活性化による妊娠高血圧症候群は高血圧優位型妊娠高血圧症候群が多く、子宮胎盤循環でいえば子宮動脈の収縮や狭小化である。このタイプの妊娠高血圧症候群は動脈の血管拡張が治療の前面に来るべきであろう。αブロッカー、α・βブロッカーは有効であろう¹⁷。螺旋動脈の異常は高血圧、蛋白尿ともに重症化することが多く治療に難渋する

ことが多い。胎盤形成期になんらかの治療を試みるのが今後必要であろう。ハイリスク群において妊娠初期からのアスピリン、ヘパリン療法や、漢方療法など今後検討の価値がある。トロンボフィリアによる妊娠高血圧症候群は凝固が亢進することから腎臓のフィブリン沈着など起こりやすく蛋白尿優位型が多い。トロンボフィリアに対しも妊娠早期からの抗凝固療法が奏功することが予想される。トロホプラストの増殖異常や浸潤異常による子宮胎盤循環不全に関しては糖尿病合併妊娠など原因の明確な例に対しては原因療法となるが、原因不明のものに対しては現在のところ有効な手段はない。しかし現在もとても精力的に研究が行われている分野であり近い将来これらに対しても管理法が発見されることを期待したい。静脈還流異常ではウリナスタチンなどの循環促進薬が候補としてあげられるが、今後の課題であろう。図4に子宮胎盤循環不全発生部位と効果的治療法について図示した。

妊娠高血圧症候群の予防

子宮胎盤循環不全からみた妊娠高血圧症候群の予防対策を考えてみたい。子宮胎盤循環不全を未然に防止するためには1) 良い子宮胎盤循環を維持、2) 良い胎盤形成の2つがポイントとなる。良い胎盤循環の維持として妊婦に指導すべきことは、インスリン抵抗性の予防、運動不足の防止、ストレスの軽減である。

インスリン抵抗性の予防

妊娠高血圧症候群の妊婦に糖負荷試験を行い血糖値、インスリン値の推移を見たのが図2である。血糖は

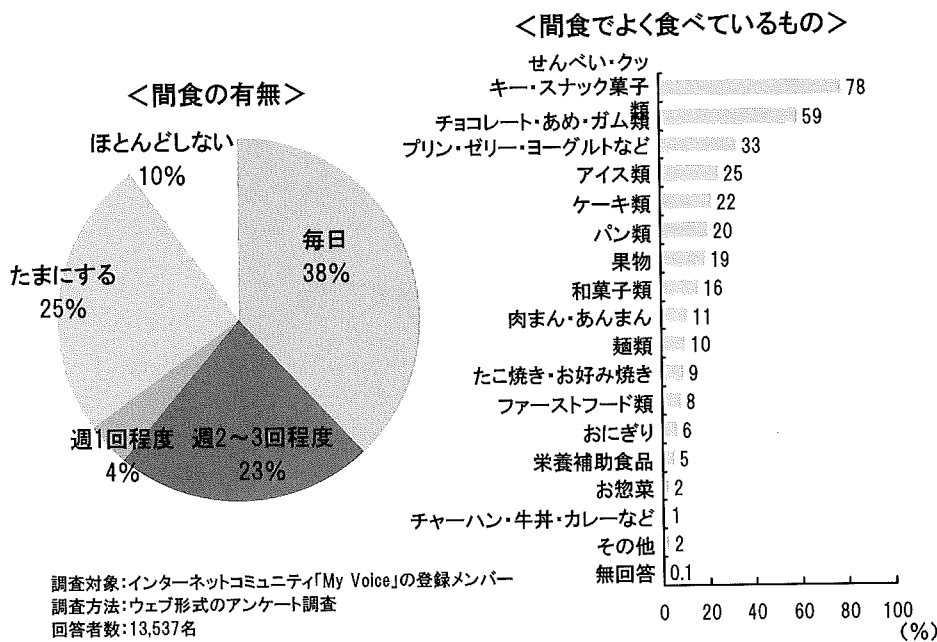


図5 日本人女性の間食に関する調査(20代女性) マイボイスコム株式会社

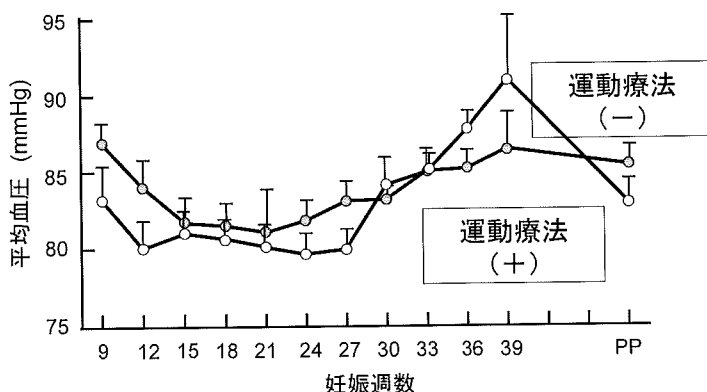


図6 妊娠高血圧症候群リスク妊婦に対する運動療法の効果
 (友田正二、他 運動療法による妊娠性高血圧症の予防 日本妊中誌 3:88-89,1995)

妊娠高血圧症候群と正常群で差がほとんどないが、インスリン値は妊娠高血圧症候群で1時間、2時間で高値をとっている。妊娠高血圧症候群ではインスリンの分泌量が多いことがわかる。このことは炭水化物を多量に摂取させた妊娠ラットでも確認されている¹⁸⁾。慢性の高インスリン血症はインスリン抵抗性と同一病態といってもよい。高インスリン血症が慢性的に続くとインスリンが受容体にうまく機能せずいわゆるインスリン抵抗性となる。高インスリン血症をもたらす代表的な生活習慣は間食と運動不足である。間食を頻繁にした場合食事と食事間の血糖が下降せずインスリンが高値を維持する。最近の女性の食生活の動向をみると、間食をほとんど毎日とる女

性が非常に多い(図5)。間食を控える食事指導は大切である。

運動不足の改善

運動不足は最近では運動不足病という概念まで提唱されている。運動不足が生活習慣病にいたるひとつの機序に前述のようなインスリン抵抗性がある。運動を行えば食後のブドウ糖は速やかに筋肉に移行し、その結果インスリンもすばやく下降する。有酸素運動はインスリン抵抗性を改善するので妊娠中の運動指導も妊娠高血圧症候

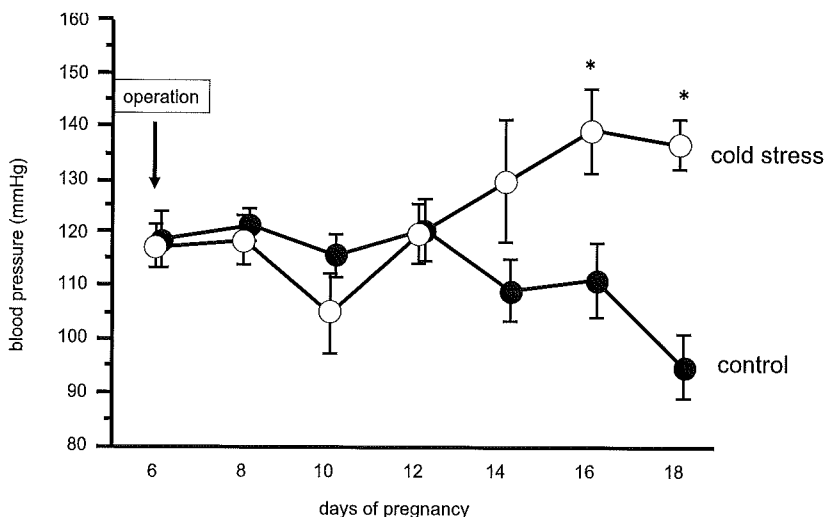


図7 妊娠ラットの局所寒冷刺激と収縮期血圧の変化

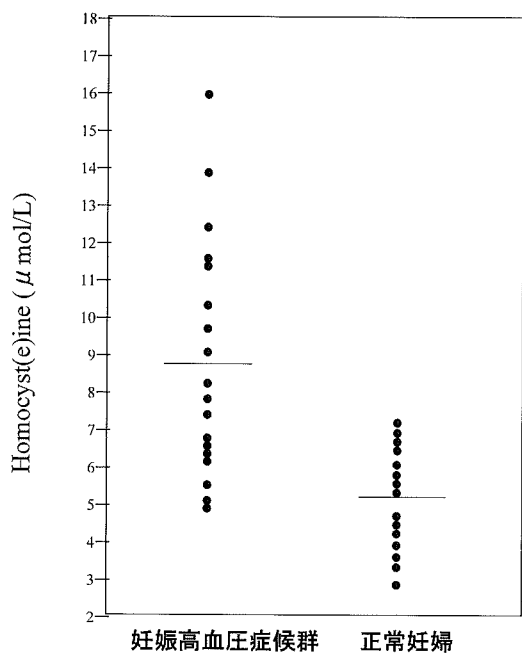


図8 血中ホモシステイン値と妊娠高血圧症候群 (Rajkovic A. et al. Obstet Gynecol 1997)

群の予防対策として注目すべきである。実際、妊娠高血圧症候群を前回妊娠時に発生した妊婦に今回妊娠時酸素運動を指導したら妊娠高血圧症候群の発生が減少することが知られている(図6)。ウォーキングや水泳などはよく知られた酸素運動であるが、これらを妊娠中の保健指導に積極的に取り入れることも重要と思われる。

ストレス軽減

ストレスとは交感神経の刺激状態である。交感神経が刺激されれば、血管が収縮する。ストレスには精神的ストレス、肉体的ストレス、環境ストレスの総和である。したがって各種ストレスを総合的に軽減することが重要である。特に環境ストレスのなかで局所の寒冷刺激などは意外と知られていない。妊娠ラットに足底の寒冷刺激を慢性的に行うと妊娠高血圧症候群が発生することが知られている(図7)¹⁹⁾。足の冷えの防止なども保健指導として重視すべきと思われる。

栄養のアンバランス防止

良好な栄養環境とはいったいどのような状況をいうのであろうか。まず適切な摂取カロリーと蛋白摂取があげられる。糖質や脂質を過剰に摂取しカロリー過剰となると、耐糖能異常が発生し高インスリン血症となるので適切なカロリー摂取が重要である。次に、十分なビタミンとミネラルであろう。特に妊娠を考えている女性には葉酸の積極的摂取が勧められる。妊娠中の葉酸欠乏は胎児の神経管閉鎖不全を起こすことから、厚生省がサプリメントとして積極的に取るように指導しているが、一方、葉酸は血栓予防効果をもつ。葉酸が欠乏すると血中ホモシステインが上昇する(図3)。血中ホモシステインが増加すると血管内皮障害が起こりやすくなることが知られている。図8に妊娠高血圧症候群と正常妊婦の血中ホモシステインを示したが、妊娠高血圧症候群では血中ホモシステインが有意に上昇している²⁰⁾。妊娠高血圧症候群の予防のためにも妊娠中の十分な葉酸摂取が勧められる。

以上妊娠高血圧症候群の予防対策として大切なものをあげた。妊娠高血圧症候群の要因は単独に存在することは少なくお互いのクロストークしている。たとえば高インスリン血症では交感神経の活性化が起こることが知られている。間食等で高インスリン血症となると交感神経の刺激状態すなわちストレス状態になることを示唆するものである。悪い生活習慣は連鎖していることが多く悪循環を形成する。したがって悪い生活習慣病があれば解決できるものから一つでも二つでも行えば、他の悪い生活習慣も改善されるのである。

21世紀は予防医学の時代である。妊娠高血圧症候群のような周産期疾患の発症も生活習慣と密接に関係している。子宮胎盤循環の向上、良い胎盤形成は周産期の多くの疾患を予防すると考えられる。今後、我々がより多くの妊婦に対して生活指導、運動療法に係わることが必要と思われる。

参考文献

- 1) Kumar D. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1962;84:1323-9.
- 2) Hodari AA. Chronic placental ischemia in relation to toxemias of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1967;97:597-607.
- 3) Sowers JR, et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are associated with preeclampsia in African-Americans *Am J Hypertens* 8: 1-4,1995.
- 4) Coombs CA, Katz MA, Kitzmiller JL, Brescia RJ. Experimental preeclampsia produced by chronic constriction of the lower aorta: Validation with longitudinal blood pressure measurements in conscious rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169:215-23.
- 5) Zhou Y et al. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest* 91: 950,1993.
- 6) Lunell NO. Obstetric complications in diabetic pregnancy. *Acta Endocrinol Supp* 277:117-211, 1986.
- 7) van Selm M, Kanhai HH, Gravenhorst JB. Maternal hydrops syndrome: a review. *Obstet Gynecol Surv* 46: 785-8, 1991.
- 8) Gherman RB, Incerpi MH, Wing DA, Goodwin TM. Ballantune syndrome: is placental ischemia the etiology? *J Matern Fetal Med* 7: 227-9,1998.
- 9) Dekker GA et al. Risk factors for preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol* 42:422-35, 1999.
- 10) Uchide K, Ueno H, Inoue M, et al. A case of preeclampsia? *Lancet* 355:114,2000.
- 11) Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, et al. Left renal vein and early-onset preeclampsia. *Thromb Haemost* 84:930-1,2000.
- 12) Tokunaga N, Kanayama N, Sugimura M, et al. Dilatation of the left renal vein in preeclampsia. *J Maternal-Fetal Med* 9:356-359,2000.
- 13) Gratton RJ, Gandley RE, Genbacev O, et al. Conditioned medium from hypoxic cytotrophoblasts alters arterial function. *Am J Obstet Gynecol* 184: 984-90, 2001.
- 14) Page NM, Woods RJ, Gardiner SM, et al Excessive placental secretion of neurokinin B during the third trimester causes pre-eclampsia. *Nature* 405: 797-800, 2000.
- 15) Manyonda IT, Slater DM, Fenske C, et al. A role for noradrenaline in pre-eclampsia: towards a unifying hypothesis for the pathophysiology. *Br J Obstet Gynecol* 105: 641-8, 1998.
- 16) Masuzaki H, Ogawa Y, Sagawa N et al. Nonadipose tissue production of leptin as a novel placenta-derived hormone in humans. *Nat Med* 9: 1029-33, 1997.
- 17) Wacker J, Werner P, Walter-Sack I, Bastert G. Treatment of hypertension in patients with pre-eclampsia: a prospective parallel-group study comparing dihydropyridine with urapidil. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 318-325.
- 18) Ahokas RA, Reynolds SL, Wang YF et al. The effect of carbohydrate overfeeding on blood pressure in the pregnant, spontaneously hypertensive rats. *Am J Obstet Gynecol* 1986;155:1113-8.
- 19) Kanayama N, Tsujimura R, She L, Maehara K, Terao T. Cold-induced stress stimulates the sympathetic nervous system, causing hypertension and proteinuria in rats. *J Hyper* 1997;15:383-389.
- 20) Rajkovic A, Catalano PM, Malinow MR. Elevated homocyst(e)ine levels with preeclampsia. *Obstet Gynecol*. 1997;90:168-71.