

原 著

## 妊娠中毒症の発症予防に関する臨床的、基礎的検討

## —低用量アスピリン療法を中心として—

東京女子医科大学 産婦人科学教室 (主任: 武田佳彦教授)

アンドウ カズト ナカバヤシ マサオ タケダ ヨシヒコ  
安藤 一人・中林 正雄・武田 佳彦

(受付 平成9年8月8日)

**Effect of Low Dose Aspirin on Prevention of Recurrence of Preeclampsia****Kazuto ANDO, Masao NAKABAYASHI and Yoshihiko TAKEDA**Department of Obstetrics and Gynecology (Director: Prof. Yoshihiko TAKEDA)  
Tokyo Women's Medical College

Although preeclampsia is one of the major causes of maternal and perinatal death and an important issue in the obstetric field, its etiology is still unknown. The present study was undertaken to investigate the preventive effects of low-dose aspirin (LDA) started in early pregnancy on the repeated occurrence of preeclampsia. In addition, transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), which is released by platelet aggregation, was added to cultures of isolated placental cells collected in early pregnancy to examine their effects on fetal fibronectin (FFN) and plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1). The subjects were 64 pregnant women with a history of preeclampsia. They were divided into a group of women managed in the routine manner ( $n=47$ , the control group) and a group of women treated with LDA (81 mg of pediatric Bufferin®) from approximately 16 to 36 weeks pregnancy ( $n=17$ , LDA group). Severe preeclampsia recurred in 25 women (53.2%) in the control group, as opposed to only 4 women (23.5%) in the LDA group, revealing a significant preventive effect of LDA against preeclampsia ( $p<0.05$ ). When 10~100 ng/ml of TGF- $\beta$  was added to the villous or decidual cells in culture, FFN production was significantly greater in the villous cells ( $p<0.05$ ,  $p<0.01$ ). TGF- $\beta$  also significantly increased both FFN and PAI-1 in a dose-dependent manner in the decidual cells in culture ( $p<0.01$ ). These findings suggest that promotion of platelet aggregation and a local increase in TGF- $\beta$  in the placenta may contribute to the occurrence of preeclampsia, and that LDA may have a preventive effect against preeclampsia through suppression of TGF- $\beta$  from the platelets.

## 緒 言

妊娠中毒症は浮腫、蛋白尿、高血圧を3主徴とする症候群で、母体死亡、周産期死亡の主要原因の一つであり、その管理は産科領域における重要な課題である。

妊娠中毒症の発症には多くの因子が関与している可能性があり、その本態については多くの研究が行われているにもかかわらず未だ不明である。

最近、胎盤の病理所見から、正常の胎盤形成過程では妊娠8週から16週に絨毛が子宮脱落膜へ浸潤し増殖する像がみられるが、妊娠中毒症ではこの過程が障害され、胎盤に虚血性変化が生じるために本症が発症するとの報告がなされている<sup>1)</sup>。また妊娠中毒症発症機序の一つに、全身性、および胎盤局所におけるプロスタグランジン系の不均衡すなわち、血管弛緩作用、血小板凝集抑制作用

をもつ prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) と、その逆の作用をもつ thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) の両者の不均衡が存在することが報告されており<sup>2)</sup>、1986年、Wallenburg ら<sup>3)</sup>は妊娠初期からの低用量アスピリン (low dose aspirin: LDA) 療法が胎盤における PGI<sub>2</sub> と TXA<sub>2</sub> の不均衡を是正し、妊娠中毒症の発症予防に有用であることを報告している。それに続いて近年、多くの施設で LDA 療法が施行されたが、その効果に対しては未だ一定の見解が得られていない<sup>4)</sup>。

一方、妊娠中毒症の既往のある婦人では次回妊娠においても妊娠中毒症を反復することが知られており、重症妊娠中毒症においては特にその傾向が著明であるといわれている<sup>5)</sup>。そこで本研究では、臨床研究として重症妊娠中毒症既往妊婦における妊娠中毒症の反復率および低用量アスピリン療法の効果について検討した。さらに基礎研究として絨毛細胞、脱落膜細胞の培養系を用いて、血小板凝集により血小板から放出される諸因子が胎盤局所における凝固線溶系に及ぼす影響と細胞障害時に放出されると報告<sup>6)</sup>がある細胞外マトリックス蛋白である fetal fibronectin (FFN) に及ぼす影響について検討し、LDA 療法の有効性について考察した。

## 対象および方法

### 1. 対象

対象は、1989～1994年に当院とその関連施設において初回妊娠時に日本産科婦人科学会の妊娠中毒症の新病型分類 (1992年) による重症妊娠中毒症に罹患した妊婦64例とした。前回妊娠中に純粋型重症妊娠中毒症を発症した64症例中、今回、妊娠16週から患者同意の後、LDA 療法 (小児用バッファリン®81mg/日) を妊娠36週まで連日投与した17例を LDA 群とし、今回妊娠中に一般的な管理のみであった47例をコントロール群とした。

### 2. 絨毛細胞および脱落膜細胞の培養

人工妊娠中絶により、得られた妊娠初期胎盤を患者同意の上 collagenase (和光純薬, 東京) 処理, Percol (Pharmacia Biotech, Sweden) 不連続密度勾配遠沈法を用いて絨毛細胞および脱落膜細胞を分離し、37°C, 5%CO<sub>2</sub>+95%air 下で48時間単

層培養を行った<sup>7)</sup>。

### 3. 絨毛細胞を用いた負荷試験

培養した絨毛細胞に、platelet derived growth factor (PDGF) (Sigma, USA) を、培養液中の終濃度が10, 100, 1,000ng/ml となるように調製, transforming growth factor-β (TGF-β) (Sigma, USA) を培養液中の終濃度が10, 50, 100ng/ml となるように、また platelet factor 4 (PF4) (Sigma, USA) を10, 100, 1,000ng/ml となるように調製しそれぞれ培養系に添加した。24時間後に上清中の fetal fibronectin (FFN) を enzyme-linked immunosorbent assay 法 (ELISA 法) (第一化学薬品, 東京) で測定した。

### 4. 脱落膜細胞を用いた負荷試験

培養した脱落膜細胞に、PDGF を培養液中の終濃度が10, 100, 1,000ng/ml となるように調製, TGF-β を培養液中の終濃度が10, 50, 100ng/ml となるように調製, PF4 を10, 100, 1,000ng/ml となるように調製し、それぞれの培養系に添加した。24時間後に上清中の plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) を ELISA 法 (中央化学, 東京) で測定した。

### 5. 統計学的処理

統計学的検討には、χ<sup>2</sup>検定, Student-t test を用いて p<0.05 を有意差ありとした。

## 結 果

### 1. 臨床研究

前回重症妊娠中毒症で今回妊娠中に一般的な周産期管理のみを行ったコントロール群 (47例) と妊娠16週から LDA 療法を施行した LDA 群 (17例) の前回妊娠の状況を表1に示す。母体年齢はコントロール群で平均28.7±4.3歳 (平均値±

表1 前回妊娠時の妊娠中毒症の状態

	コントロール群	LDA 群	有意差
例数	47	17	
年齢(歳)	28.7±4.3	29.0±3.7	N.S.
重症妊娠中毒症発症週数(週)	32.4±5.0	28.3±3.8	p<0.01
分娩週数(週)	36.7±3.8	32.3±3.4	p<0.05
児体重(%)	84.2±19.9	61.4±12.7	p<0.01

mean±SD, N.S.: not significance.

SD), LDA 群で平均 $29.0 \pm 3.7$ 歳であった。全例前回分娩が初回分娩で、今回分娩が2回目の分娩であった。両群間の Kaup 指数, 既往妊娠歴に差はみられなかった。前回の既往重症妊娠中毒症発症週数は, コントロール群で妊娠 $32.4 \pm 5.0$ 週, LDA 群では妊娠 $28.3 \pm 3.8$ 週であり, LDA 群が前回妊娠において有意 ( $p < 0.01$ ) に早く重症妊娠中毒症を発症していた。前回分娩週数はコントロール群で妊娠 $36.7 \pm 3.8$ 週, LDA 群で妊娠 $32.3 \pm 3.4$ 週であり, LDA 群が有意 ( $p < 0.05$ ) に早期に分娩に至っていた。前回妊娠の児体重は, 標準胎児発育曲線による児体重を100として (児体重/標準児体重 $\times 100$ ) 評価すると, コントロール群は $84.2 \pm 19.9\%$ , LDA 群は $61.4 \pm 12.7\%$ で, 有意 ( $p < 0.01$ ) に LDA 群で児の成長が阻害されていた。

今回の妊娠結果は, コントロール群47例のうち25例 (53.2%) に重症妊娠中毒症の発症をみた。この25例における重症妊娠中毒症の発症週数は $29.7 \pm 7.1$ 週, 分娩週数は $35.4 \pm 4.1$ 週, 児体重は $82.3 \pm 18.6\%$ であった。コントロール群のうち今回, 重症妊娠中毒症を発症しなかった22例の分娩週数は $38.5 \pm 2.2$ 週, 児体重は $91.7 \pm 13.4\%$ であった。一方, LDA 療法は17例に施行し, 4例 (23.5%) が重症妊娠中毒症を発症し, 13例 (76.5%) が重症妊娠中毒症を発症せずに分娩に至った。これはコントロール群に比べて重症妊娠中毒症の発症率が有意 ( $p < 0.05$ ) に低率であった (図1)。

表2に今回妊娠結果を示す。LDA 群で重症妊娠中毒症を発症した4例の平均発症週数は $29.8 \pm 4.2$ 週, 平均分娩週数は $33.8 \pm 4.6$ 週, 平均児体重は $69.9 \pm 19.1\%$ であった。一方, LDA 群で重症妊

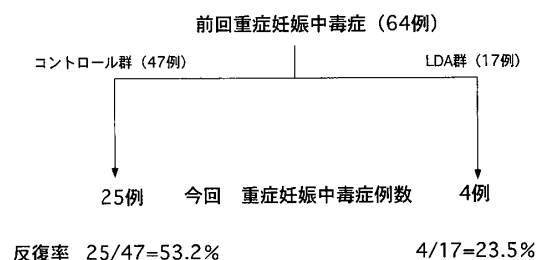


図1 今回妊娠の成績

娠中毒症を発症しなかった13例の平均分娩週数は $37.6 \pm 1.6$ 週, 平均児体重は $94.1 \pm 9.6\%$ であった。

## 2. 培養細胞への血小板凝集により放出される因子の負荷実験

### 1) 絨毛細胞への PDGF, PF4, TGF- $\beta$ 負荷実験

血小板凝集により血小板から放出される因子が絨毛細胞の FFN 産生に与える影響を図2に示す。PDGF はヒト血清中の濃度の10倍にあたる $10 \sim 1,000$ ng/ml まで添加したが培養上清中の FFN 値はコントロールに比して有意な変化はなかった。次に PF4 を $10 \sim 1,000$ ng/ml まで添加したが, 培養上清中の FFN 値はコントロールに比して有意な変化はなかった。一方 TGF- $\beta$  を $10 \sim 100$ ng/ml まで添加したところ, 培養上清中の FFN はコントロールで $587.5 \pm 87.7 \mu\text{g/ml}$ であり TGF- $\beta$   $10$ ng/ml で $630.9 \pm 101.7 \mu\text{g/ml}$ と変化がみられなかったが, TGF- $\beta$   $50$ ng/ml で $852.1 \pm 211.0 \mu\text{g/ml}$ , TGF- $\beta$   $100$ ng/ml で $841.2 \pm 63.4 \mu\text{g/ml}$ とそれぞれ有意 ( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ) に高値を示した。

### 2) 脱落膜細胞への PDGF, PF4, TGF- $\beta$ 負荷実験

表2 今回妊娠時の妊娠中毒症の状態

	コントロール群	LDA 群	有意差
例数	47	17	
年齢(歳)	$32.3 \pm 4.1$	$32.5 \pm 3.5$	N.S.
重症妊娠中毒症 発症例数	25	4	$p < 0.05$
重症妊娠中毒症 発症週数(週)	$29.7 \pm 7.1$ (n=25)	$29.8 \pm 4.2$ (n=4)	N.S.
妊娠中毒症 発症例分娩週数(週)	$35.4 \pm 4.1$ (n=25)	$33.8 \pm 4.6$ (n=4)	N.S.
妊娠中毒症 発症例の児体重(%)	$82.3 \pm 18.6$ (n=25)	$69.9 \pm 19.1$ (n=4)	N.S.
妊娠中毒症 未発症例分娩週数(週)	$38.5 \pm 2.2$ (n=22)	$37.6 \pm 1.6$ (n=13)	N.S.
妊娠中毒症 未発症例の児体重(%)	$91.7 \pm 13.4$ (n=22)	$94.1 \pm 9.6$ (n=13)	N.S.

mean $\pm$ SD, N.S.: not significance.

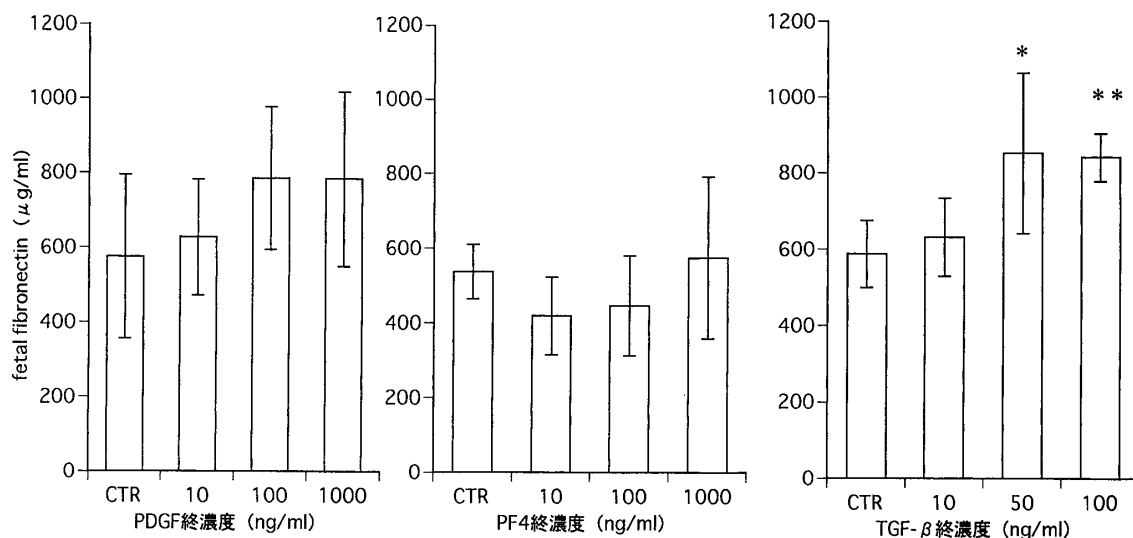


図2 血小板凝集で放出される因子が絨毛細胞の fetal fibronectin 産生に与える影響

\* :  $p < 0.05$  v.s. control, \*\* :  $p < 0.01$  v.s. control, mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ .

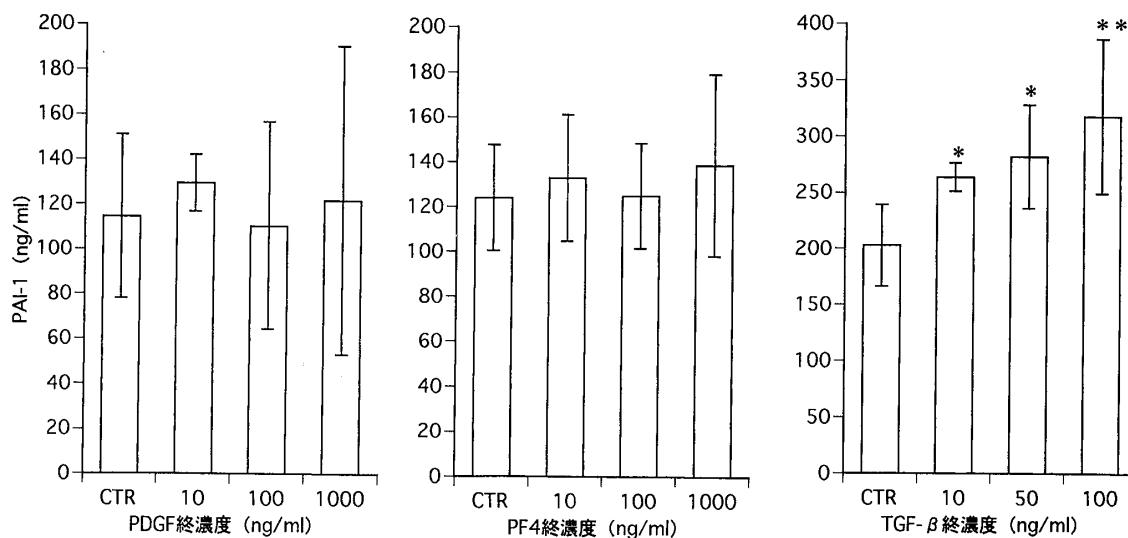


図3 血小板凝集で放出される因子が脱落膜細胞の PAI-1 産生に与える影響

\* :  $p < 0.05$  v.s. control, \*\* :  $p < 0.01$  v.s. control, mean  $\pm$  SD,  $n = 8$ .

血小板凝集により血小板から放出される因子が脱落膜細胞の PAI-1 放出に及ぼす影響を図3に示す。PDGFはヒト血清中の濃度の10倍にあたる10~1,000ng/mlまで添加したが培養上清中の PAI-1 値はコントロールに比して有意な変化はなかった。次に PF4 を10~1,000ng/mlまで添加したが培養上清中の PAI-1 値はコントロールに比して有意な変化はなかった。一方 TGF- $\beta$  を10~100ng/mlまで添加したところ培養上清中の PAI-1 はコントロールでは  $202.8 \pm 76.5$  ng/ml であったが、少量の TGF- $\beta$  (10ng/ml) 添加で  $263.8 \pm 81.7$

ng/ml と有意 ( $p < 0.05$ ) に PAI-1 放出量の亢進がみられ、TGF- $\beta$  50ng/ml で  $282.0 \pm 92.2$  ng/ml, TGF- $\beta$  100ng/ml で  $317.7 \pm 88.2$  ng/ml と TGF- $\beta$  の用量依存性に有意 ( $p < 0.01$ ) に高値を示した。

#### 考 察

妊娠中毒症が発症すると母体の罹病率や死亡率のみならず胎児、新生児の周産期死亡率も高くなることはよく知られており、本症の病態解明およびその周産期管理は産科領域における重要な課題である。このため今日まで多くの研究がなされているがその本態は未だ不明である。また重症妊娠

中毒症の病態は多様であり、浮腫、蛋白尿、高血圧の3主徴に加えて肝障害、脳障害、凝固線溶系の異常をはじめとする致死的な多臓器障害も生ずる。したがって本症の根本治療法は妊娠の中断以外にないといわれる現状においては、本症を予防することが最も重要である。

妊娠中毒症の発症には降圧系の機能不全が示唆されている。すなわち正常妊娠においては、妊娠時、子宮循環血液量の増加に対応して血管内皮細胞でのPGI<sub>2</sub>の産生が増加して血管弛緩作用が働き血圧を正常に維持している。しかし妊娠中毒症においてはこの血管弛緩が十分でないために高血圧になると考えられている。Gantら<sup>8)</sup>は、妊娠家兎にPGI<sub>2</sub>産生酵素であるcyclooxygenaseの阻害薬であるインドメサシンを投与すると高血圧が出現することを報告している。

一方、妊娠中毒症妊婦の末梢血で血管弛緩作用と血小板凝集抑制作用を有するPGI<sub>2</sub>と同時にPGI<sub>2</sub>の逆の作用すなわち血管収縮作用と血小板凝集作用を有するTXA<sub>2</sub>の両者を測定したところ、正常妊娠に比べて両者とも増加するが、PGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>比は妊娠中毒症では低下し妊娠中毒症の重症化に伴いPGI<sub>2</sub>/TXA<sub>2</sub>比はさらに低下し、血小板で産生されるTXA<sub>2</sub>量が著明に増加することが知られている。すなわち妊娠中毒症の病態および増悪因子にはPG系の不均衡とともにTXA<sub>2</sub>の増加の存在が示唆される。

1986年、Wallenburgら<sup>3)</sup>のLDA療法による妊娠中毒症の予防についての報告以来、数々の追試がなされている。多施設によるrandomised trialでは在胎週数の延長が認められ、また母体への副作用はないことが報告されているが、最近の報告では、LDA療法は全例に行うものでなく早期発症型重症妊娠中毒症を発症する可能性の高い婦人に対して妊娠14~16週から投与すべきであるとされている<sup>4)</sup>。

そこで今回、妊娠中毒症を発症する可能性の高い婦人として前回重症妊娠中毒症を発症した婦人を対象に臨床研究を行った。今回LDA療法を行った群の前回分娩週数は、コントロール群に比し早産の頻度は有意(p<0.05)に高率であり、前

回妊娠の出生児体重も有意(p<0.01)に低体重であり、前回妊娠時の妊娠中毒症の状態はLDA群が、より重症であった。我々の検討では、前回妊娠で重症妊娠中毒症発症週数が早いほど次回妊娠における重症妊娠中毒症の発症率は高くなることが判明している。またSibaiら<sup>9)</sup>も前回妊娠が重症妊娠中毒症であったことは今回妊娠で重症妊娠中毒症に罹患するリスクが高いとしさらに前回の重症妊娠中毒症が妊娠中期の発症であるとそのリスクが増加すると指摘している。

我々の検討では前回妊娠における重症妊娠中毒症の発症週数が32週以降の場合、次回妊娠では31.3%の妊婦に反復発症するが前回妊娠における重症妊娠中毒症の発症週数が32週未満の場合は68.8%と有意(p<0.05)に反復発症率が高くなる。このことからLDA群は今回妊娠でコントロール群以上に重症妊娠中毒症の反復発症率が高くなることが予想された<sup>10)</sup>。

今回妊娠は、妊娠中毒症に対して一般的周産期管理を行ったコントロール群では53.2%に重症妊娠中毒症が反復発症したが、LDA療法を施行した群では、重症妊娠中毒症の反復発症が23.5%でありコントロール群と有意の差を認めた。以上より、LDA療法は重症妊娠中毒症の予防に有用であることが示された。

しかし重症妊娠中毒症を今回発症した例と前回の重症妊娠中毒症の状態とを比較すると(表3) LDA療法の施行の有無に関わらず、一旦、重症妊娠中毒症が発症すればLDA群の分娩結果は前回と有意差がなかった。またDekkerら<sup>11)</sup>も発症した重症妊娠中毒症に対してLDA療法を施行して

表3 重症妊娠中毒症症例の前回、今回妊娠の状態

	前回妊娠	今回妊娠	有意差
コントロール群例数	47	25	
発症週数(週)	32.4±5.0	29.7±7.1	N.S.
分娩週数(週)	36.7±3.8	35.4±4.1	N.S.
%児体重(%)	84.2±19.9	82.3±18.6	N.S.
LDA群例数	17	4	
発症週数(週)	28.3±3.8	29.8±4.2	N.S.
分娩週数(週)	32.3±3.4	33.8±4.6	N.S.
%児体重(%)	61.4±12.7	69.9±19.1	N.S.

mean±SD, N.S.: not significance.

も血小板凝集能は正常化するが臨床症状の改善はなく母児ともに予後不良と報告している。このことから LDA 療法には妊娠中毒症治療効果はなく妊娠早期からの施行が発症防止に有効とされている<sup>5)</sup>。

胎盤形成期の局所の血小板凝集が妊娠中毒症発症の病態に密接に関与していることが示唆される一方、重症妊娠中毒症における母体の凝固線溶系は亢進し特に凝固系優位となっていることはよく知られている<sup>12)</sup>。線溶系に関してはその制御の要である PAI-1 は、重症妊娠中毒症では母体血清中で高値であり<sup>13)</sup>、羊水中では特に高値であることが報告されている<sup>14)</sup>。なお PAI-1 の産生の際は、主に脱落膜であることが報告され、羊水中の PAI-1 濃度は血中の PAI-1 濃度の約 100 倍であることから羊水中の PAI-1 の由来は脱落膜であると考えられる<sup>15)</sup>。

FFN は分子量約 450,000 の糖蛋白であり、妊娠中の母体血中 FFN は、妊娠の進行に従い緩やかに上昇するが、羊水中の FFN は胎盤形成期の最後である妊娠 17 週から 20 週にかけて急増し以後、妊娠進行に伴い減少する。FFN は妊娠初期の絨毛細胞培養上清中で高濃度に検出され脱落膜培養上清中で測定感度以下であり、免疫組織学的染色で絨毛間腔周辺が存在が報告されている<sup>16)</sup>。また重症妊娠中毒症を発症した症例の妊娠中期の羊水中の FFN 値は正常妊婦に比して有意 ( $p < 0.05$ ) に上昇していることが判明している<sup>17)</sup>。

この FFN の変動要因を検討するため、TGF- $\beta$  を FFN の主たる産生場である絨毛細胞培養系に負荷すると TGF- $\beta$  50ng/ml で有意に FFN の上昇をみ、重症妊娠中毒症を発症した症例の妊娠中期の羊水中 FFN 高値は TGF- $\beta$  が、その一因となっていることが推測される。

妊娠中毒症では血小板凝集能の亢進がみられ、重症妊娠中毒症では血小板の  $\alpha$  顆粒から放出される  $\beta$  TG, PF4 が母体血中で高値になることが報告されている<sup>12)</sup>。血小板には三つの貯蔵顆粒、濃染顆粒、 $\alpha$  顆粒、ライソゾームが存在するが、 $\alpha$  顆粒には種々の蛋白が蓄えられており、濃染顆粒にはセロトニン・ADP・ATP などのヌクレオチドや

Ca が、ライソゾームには各種酵素が蓄えられている。妊娠中毒症における血小板凝集亢進の機序は、未だ完全に解明されていないが、妊娠初期の胎盤局所において、何らかの機序により血小板の凝集惹起物質が働き、血小板凝集が行われ  $\alpha$  顆粒からさまざまな物質が放出され妊娠中毒症発症の一つの因子になっているものと推測され、LDA 療法はこの時点で妊娠中毒症発症を予防すると考えられる。LDA により血小板凝集が低下し、これが PAI-1 を低下させて重症妊娠中毒症発症を予防しているとの報告<sup>18)</sup>がある。

今回、放出物質のなかから PDGF と PF4 と TGF- $\beta$  を使用して子宮局所における PAI-1 産生の主たる場である脱落膜細胞培養に負荷すると、TGF- $\beta$  により脱落膜細胞培養上清中の PAI-1 の上昇がみられた。このことにより、TGF- $\beta$  は胎盤局所で妊娠中毒症発症機序に大きな役割を果たした可能性が示唆された。

TGF- $\beta$  は 1970 年代おわりに発見された 9 つのシスチンを含む 112 のアミノ酸からなるサブユニットのホモダイマーで、生体内における役割は主に細胞増殖抑制作用である。しかしながら TGF- $\beta$  は低濃度では (1ng/ml 未満) 細胞増殖抑制に働くが、高濃度 (1ng/ml 以上) では逆に細胞増殖促進として働くことがわかってきた<sup>19)</sup>。ヒトでは TGF- $\beta$  は血小板  $\alpha$  顆粒内に蓄積されており、血小板凝集に伴って局所的に高濃度で作用すると考えられる。これは血管内皮細胞の障害時には有利に働く機構として用意されているかもしれない。このほか in vitro における TGF- $\beta$  の作用には、PAI-1 の産生亢進、細胞外マトリックスの産生亢進などが報告されており、これらの結果は今回の検討と一致するものである<sup>20)</sup>。Graham ら<sup>21)22)</sup>は妊娠初期の胎盤培養系を用いて TGF- $\beta$  が PAI-1 を増加させ uPA (urokinase type plasminogen activator) 分泌を減少させ Plasminogen activator 系を抑制すると報告し、TGF- $\beta$  は絨毛細胞の脱落膜への浸潤を抑制していると考察している。

将来、妊娠中毒症を発症する妊娠初期～中期胎盤において、血管内皮障害により血小板凝集が亢

進し、放出された TGF- $\beta$  が絨毛細胞の脱落膜浸潤を抑制することにより螺旋動脈が障害され血管攣縮、血管内凝固亢進がおり重症妊娠中毒症発症につながると思われる。

### 結 論

1. 前回重症妊娠中毒症既往婦人に対して、今回妊娠初期から LDA 療法を実施し有意 ( $p < 0.05$ ) に反復発症を予防した。

2. コントロール群では今回妊娠において重症妊娠中毒症を 53.2% と高率に反復した。

3. LDA 療法群のうち今回妊娠で重症妊娠中毒症を発症した症例は前回の重症妊娠中毒症の状態と差がなく LDA には妊娠中毒症治療効果は認められなかった。

4. 血小板凝集により血小板から放出される TGF- $\beta$  は絨毛細胞培養系において FFN を、脱落膜細胞系では PAI-1 の産生を有意 ( $p < 0.01$ ) に増加させた。

5. 妊娠初期の胎盤局所における TGF- $\beta$  の増加が重症妊娠中毒症発症につながり、LDA はこの時点で重症妊娠中毒症発症を阻止していると考えられた。

稿を終えるにあたり、ご協力頂いた産婦人科学教室諸兄に感謝いたします。

### 文 献

- 1) **Robertson WB, Khong TY, Brosens I et al:** The placental bed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 155 : 401-412, 1986
- 2) **Thorp JA, Wlasko SW, Brath PC:** Low dose aspirin inhibits thromboxane, but not prostacyclin, production by human placental arteries. *Am J Obstet Gynecol* 159 : 1381, 1986
- 3) **Wallenburg HCS, Dekker GA, Makovitz JW:** Low dose aspirin prevents pregnancy-induced hypertension and pre-eclampsia in angiotensin-sensitive primigravidae. *Lancet* 1 : 1-3, 1986
- 4) **CLASP (Collaborative Low-Dose Aspirin Study in Pregnancy) Collaborative Group:** A randomised trial of low-dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9364 pregnant women. *Lancet* 343 : 619-629, 1994
- 5) **安藤一人, 中林正雄, 武田佳彦:** 妊娠中毒症の予防法. *産婦治療* 67 : 34-37, 1993
- 6) **Friedman SA, Taylor RN, Roberts JM:** Pathology of preeclampsia. *Clin Perinatal* 18 : 661, 1991
- 7) **Iwashita M, Watanabe M, Adachi T:** Effect of gonadal steroids on gonadotropin-releasing hormones stimulated human chorionic gonadotropin release by trophoblast cells. *Placenta* 10 : 103, 1989
- 8) **Gant NF, Daley GL, Chand S:** A study of A-II, suppressor response throughout primigravid pregnancy. *J Clin Invest* 52 : 2682, 1973
- 9) **Sibai BM, Mercer B, Sarinoglu C:** Severe preeclampsia in the second trimester: Recurrence risk and long-term prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 165 : 1408-1412, 1991
- 10) **安藤一人, 中林正雄, 武田佳彦:** 妊娠中毒症の薬物療法: 周産期医 25 : 227-230, 1995
- 11) **Dekker GA, Sibai BM:** Low-dose aspirin in the prevention of preeclampsia and fetal growth retardation: Rationale, mechanisms, and clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 168 : 214-227, 1993
- 12) **中林正雄:** 凝固線溶系からみた妊娠中毒症の発症病態. *日産婦会誌* 40 : 1000-1009, 1988
- 13) **Steven AF, Eyal S, Jej JE:** Biochemical corroboration of endothelial involvement in severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 172 : 202-203, 1995
- 14) **Gao M, Nakabayashi M, Takeda Y:** The imbalance of plasminogen activators and inhibitors in preeclampsia. *J Obstet Gynecol Res* 22 : 9-22, 1996
- 15) **Gao M, Nakabayashi M, Takeda Y:** Preeclampsia is associated with depressed fibrinolysis in placenta. *J Maternal-Fetal Invest* 6 : 91-96, 1996
- 16) **Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al:** Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 325 : 669-674, 1991
- 17) **安藤一人:** 胎盤形成過程における凝固線溶系, 免疫系からみた妊娠中毒症発症機序の解析. *日妊娠中毒症会誌* 2 : 41-44, 1994
- 18) **Bremer HA, Rotman N, Brommer EJ:** Effect of low-dose aspirin during pregnancy on fibrinolytic variables before and after parturition. *Am J Obstet Gynecol* 172 : 986-991, 1995
- 19) **平井玲子:** 血管内皮細胞と TGF- $\beta$ . *医のあゆみ* 170 : 420-424, 1994
- 20) **神崎哲人:** TGF- $\beta$  の血管壁への作用. *医のあゆみ (別冊 循環器疾患)* : 161-164, 1996
- 21) **Graham CH, Lysiak JJ, McCrae KR:** Locali-

zation of transforming growth factor-beta at the human fetal-maternal interface: Role in trophoblast growth and differentiation. *Biol Reprod* 46 : 561-572, 1992

22) **Graham CH**: Effect of transforming growth factor-beta on the plasminogen activator system in cultured first trimester human cytotrophoblasts. *Placenta* 18 : 137-143, 1997

---