

The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction

胎児発育不全の予防と治療におけるアスピリンとヘパリンおよびその他の治療の役割

Groom KM, David AL. Am J Obstet Gynecol. 2018;218:S829-840.

正常妊娠では、妊娠初期に絨毛外トロホプラストが子宮らせん動脈壁に浸潤・置換することで、動脈管径の増大・血管抵抗の減少が起こり、多くの母体血が絨毛間腔に流れ込む。この「らせん動脈のリモデリング」は児の発育に有益である。

らせん動脈のリモデリングが不完全な場合、絨毛間腔への母体血液が不十分なため、胎盤の低酸素化が起こり、その後、血管新生因子[vascular endothelial growth factor (VEGF)、placental growth factor (PlGF)]と血管新生阻害因子[soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)、soluble endoglin]の不均衡が生じる。その結果、血管内皮障害が発生して妊娠高血圧腎症や胎児発育不全(FGR)・small for gestational age (SGA)が発症する、とされている。

本論文は子宮胎盤循環不全による FGR におけるアスピリンおよびヘパリン療法に関する総説である。

<アスピリン療法> アスピリンは、トロンボキサン A₂ の分泌を抑制し血栓形成を抑制する。また、一酸化窒素(NO)や hemeoxygenase-1 を誘導し、血管内皮細胞の保護および抗炎症作用をもつことも報告されている。FGR および SGA に対するアスピリンの有用性について、2 つの meta-analysis が紹介されている。いずれの結果も、アスピリンは FGR および SGA(5 または 10 パーセント未満)の発症リスクを下げ(相対 risk 0.90, 95 %CI, 0.81-1.00)、さらに開始時期が妊娠 16 週未満で投与量が 100~150 mg であることを推奨している。

<ヘパリン療法> ヘパリンは抗凝固作用があり、胎盤内での血栓形成を防ぎ子宮胎盤血流を改善する。また、抗炎症作用や補体の抑制、血管新生促進の効果があり、これらによって、絨毛外トロホプラストの子宮筋層への浸潤を促進し、FGR を予防すると考えられている。しかし、ヘパリンを使用した際に sFlt-1 の上昇や VEGF の低下を認めたとの報告もあり、様々な意見が存在する。また、ヘパリン療法による子宮胎盤循環への効果も明らかではない。妊娠高血圧 (gestational hypertension) の症例に対して低分子ヘパリン(LMWH)を投与し、子宮動脈の血管抵抗が減少したとの報告がある。一方、別の報告では、LMWH+アスピリン療法とアスピリン単独療法で妊娠 22~24 週の子宮動脈の血管抵抗に差がなかった。SGA に対する LMWH の効果を示した meta-analysis の報告では、SGA(5 または 10 パーセント未満)の発症率は、単一施設での調査では LMWH を使用した群とそうでない群とで比較し有意に低値($P < 0.001$)であったが、多施設における調査では両群に差が認められなかった。

本総説より、FGR に対するアスピリン療法は有効と考えられるが、ヘパリン療法に関しては検討の余地があると考えられた。また、近年注目されているホスホジエステラーゼ 5 阻害薬についても FGR を改善できるとの記載があるので、今後の臨床および研究の参考にしていただきたい。

(2019 年 2 月 文責:評議員・幹事 中林 靖)