

(2) レクチャーシリーズ(2)；他科領域の専門家に聞く

1) 腎疾患合併妊娠： 妊娠は腎の予後に影響を与えるか

埼玉医科大学腎臓内科教授
鈴木 洋通

座長：横浜市立大学教授
平原 史樹

はじめに

妊娠が腎臓の予後すなわち腎機能障害の進行にどのような影響を与えるかについては、十分な検討が行われているとは言いがたい。1つは腎機能障害の進行そのものがゆっくり経過することより十分な数で十分な早めの経過観察が行いにくいことがあげられる。すなわち、妊娠可能な年齢の人々は20歳から35歳前後であり、その後ゆっくりと腎障害が進行するとそこから20年近くの歳月が必要とされてしまう。そこで、今回はいくつかのアプローチを用いて、妊娠と腎障害について考えてみたい。

腎障害を有し妊娠中毒症と診断を受けた既往のある 中年女性の腎生検所見からの考察

埼玉医科大学腎臓内科では1995年4月1日から2004年3月31日までに675例の腎生検を行い、そのうち40歳から55歳までの女性が72名であった。これらのうち母子手帳により妊娠中毒症(現在の名称では妊娠高血圧腎症)と記載されていた人が33名おり、それらの腎病理組織所見を検討した。ここで述べておかなければいけないことは、当科では腎生検を行うにあたっては、尿蛋白単独では1g/日以上、もしくは潜血反応(2+)以上、かつ尿蛋白0.5g/日以上の尿異常がある場合としている。勿論それ以外にも適宜行うが、基本は上記としている。したがって妊娠中毒症の既往があっても上記に入らない場合には行っておらず、また妊娠中毒症の既往のない人で腎生検を行った婦人の解析は今回は含めていない。今回33名の女性が上記に該当した。結果として、33名の腎病理組織所見はIgA腎症13名、巣状糸球体硬化症10名、腎硬化症10名であった。一般に妊娠中毒症では出産直後には膨化した糸球体がみられるとされているが¹⁾、数年以上経た場合にどうなるかについてはほとんど成績がない。1つには妊娠中毒症が妊娠の終結とともに疾患としては消失すること、2つめは一般に妊娠中毒症を長年にわたって経過観察されることがないこと、3つめは妊娠中毒症の既往に関しては多くの女性がほとんど意識をしなくなることなどがあげられる。今回の成績は妊娠中毒症を経験しなかったほぼ同年代の女性38名の腎生検の内訳をみてみるとIgA腎症が20名と多く、ついで腎硬化症が4名、微小変化群4名、

Does Pregnancy Affect a Prognosis of Chronic Kidney Disease?

Hiromichi Suzuki

Department of Nephrology, School of Medicine Saitama Medical University, Saitama

Key words: Middle aged woman · IgA nephropathy · Nephrotic Syndrome · Microalbuminuria

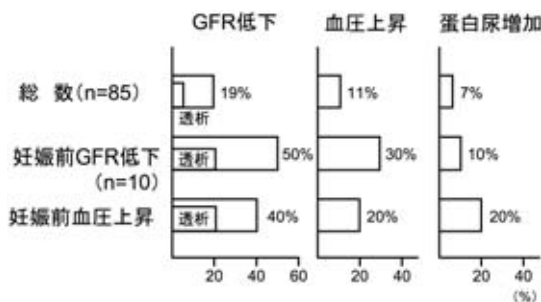
膜性腎症3名、間質性腎炎6名、不明1名であった。巣状糸球体硬化症は1名もみられなかった。このことより妊娠中毒症は後遺症として残る場合には巣状糸球体硬化症と関連することが多いのではないかと考えられた。さらに、ごく最近、ノルウエーから妊娠の登録〔756,420名〕が行われた人で腎生検を受けた人〔588名〕の解析を行い、腎生検の所見についてとくに巣状糸球体硬化症については今回と同様の成績を報告している²⁾。

①妊娠前すでにIgA腎症がある場合の対応について

IgA腎症は本邦で最も多い慢性腎炎でかつ若年者に多く発症する。多くは健康診断での尿潜血反応陽性でみつかることが多い。また尿潜血反応陽性あるいは尿蛋白陽性のみのことがある。いずれにしろ尿異常として学童期にみつかることが多い。したがって当然、妊娠可能な年齢の女性の腎疾患としては最もよくみられる。IgA腎症の女性の妊娠許可条件としては、古くから用いられているのに、i)糸球体濾過量(GFR)が70ml/分以上、ii)尿酸値が6.0mg/dl以下、iii)収縮期血圧140mmHg以下あるいは拡張期血圧が85mmHg以下がある。実際にはこの範囲外の女性でも妊娠出産を無事に行っている。IgA腎症の女性の妊娠後の経過について本邦ではAbe³⁾による成績が発表されている(図1)。Abeはいくつかの施設からのIgA腎症女性の妊娠の経過をまとめて、以下のような報告をした。すなわち、GFRが比較的保たれている場合、あるいは蛋白尿が1.0g/日以下の場合には、妊娠中および後の経過と予後がよいとしている。またAbeはIgA腎症そのものの経過には妊娠は大きな影響を与えない可能性を指摘している。では実際にIgA腎症患者の妊娠に対してどう対応するのか。ここでは筆者が用いている基準をお示ししたい。基本的にはGFRが75ml/分以上(血清クレアチニン値では1.4mg/dl以下)あること、尿蛋白が1.0g/日以下、血圧が降圧薬を使わずに130/80mmHg以下であることがあげられる。GFRが低下しているあるいは蛋白尿が大量の場合には、妊娠後期に血圧の上昇あるいは蛋白尿が増加し、ネフローゼに近い状態になることが多く、また胎児の発育も不十分なことがみられる。勿論すべての例でそのようなことが起こるわけではないので、上記の条件が満たれない時には妊娠を許可しないことにはならない。しかし妊娠出産後に急速に腎機能が低下することもあり十分な注意が必要であり、妊娠前にそのような危険もあることを十分に納得して臨んでいただく必要がある(表1および図2)^{4)~6)}。

②ネフローゼ症候群⁷⁾

ネフローゼ症候群は基本的にはどのような腎疾患でも蛋白尿が大量にある場合に用いられている用語である。一般には、i)微小変化群、ii)膜性腎症、iii)膜性増殖性腎炎、iv)巣状硬化症がネフローゼ症候群を起こし易い腎疾患としてあげられている。まず微小変化群であるが、若い人に多いことより、妊娠中に発症したり、また加療中の人々が妊娠する可能性がある。この微小変化群は突然といってもよい位多くの場合、何の前兆もなく大量の蛋白尿が出現してくる。一般には副腎皮質ホルモンによる治療で軽快する。しかし再



(図1) IgA腎症を有する患者妊娠の長期予後
妊娠後腎機能が低下したり、血圧が上昇する例は妊娠前よりすでに腎機能が低下している症例に多い。(文献3より)

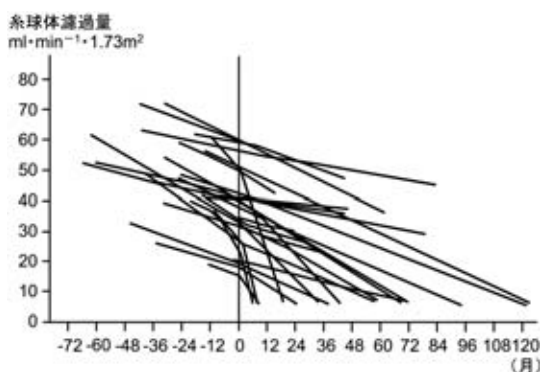
(表1) 慢性腎臓病が妊娠直後および長期にわたって与える影響

	妊娠中および出産直後					長期予後				
	患者数	周数	高血圧	腎機能低下	蛋白尿増加	患者数	高血圧	腎機能低下	蛋白尿増加	末期腎不全
糸球体腎炎(び慢性)	26	32	11	11	24	23	1	3	7	2
糸球体腎炎(巣状性)	12	25	6	2	9	11	0	2	0	0
膜性増殖性糸球体腎炎	4	4	0	1	3	4	0	0	40	0
膜性腎症	7	10	0	0	8	7	0	0	6	0
微小変化群	3	6	0	0	2	3	0	0	0	0
巣状硬化症	1	1	0	0	1	1	—	—	—	1
間質性腎炎	2	26	3	1	2	19	0	0	2	0
腎硬化症	8	8	5	2	3	6	—	—	2	2

高血圧は $\geq 160/110\text{mmHg}$ ；あるいは $\geq 30/20\text{mmHg}$ 以上の上昇。腎機能障害は尿素窒素 25mg/dl あるいは血清クレアチニン $\geq 1.5\text{mg/dl}$ 以上の上昇。蛋白尿は $\geq 1\text{gm/日}$ あるいは $\geq 2+$ 以上。末期腎不全は透析あるいは移植となったもの。Katz A I, Davision JM, Hayslett J, et al.: Pregnancy in women kidney disease. Kidney Int., 18:192-206, 1980. より改変

発をしばしばくり返し、副腎皮質ステロイドを服用して尿蛋白陰性の状態—いわゆる不完全寛解—でいることも多い。したがって副腎皮質ステロイドホルモンを服用中に妊娠することも見受けられる。このような場合、一般に副腎皮質ステロイドホルモン服用中の妊娠は避けるべきであるが、少なくともこのホルモン薬に関しては、妊娠の継続に関しては大きな問題はないと考えている。投与量については、病態に応じて使用していくことが求められるが、減量もしくは増量についても明確な記述はみられない⁴⁾。次に妊娠可能年齢で多いのは巣状硬化症であるが、この疾患に関しては必ずしも治療につ

て一定の見解が得られていない。比較的長期に副腎皮質ステロイドホルモンを使用することが寛解につながるとされているが、難治性のことも多い⁵⁾。通常は微小変化群とほぼ同様に考えてよいと思われる。さらに微小変化群や巣状糸球体硬化症は一般には妊娠によってその経過が大きく影響を受けることは少ないと考えられている。膜性腎症はこの年齢では比較的少ない。また膜性増殖性腎炎は稀な疾患であり、小児期においては副腎皮質ステロイドホルモンを中心とし抗凝固薬や抗血小板などを組み合わせて治療することが多い。したがって、もしこのような治療が行われている時には妊娠は禁忌であると考えて差しつ



(図2) 妊娠、出産に伴う腎不全を有する妊婦での血清クレアチニンの変化。糸球体濾過量が 70ml/分 以下の多くの症例では時間が経過するに従って腎機能の低下がみられる。(文献7より)

かえない。

③全身性紅斑性狼瘡(systemic lupus erythematosus : SLE)^{9)~11)}

膠原病といわれる疾患の中で、SLE は若い女性に多くみられることから当然のことであるが、妊娠を経験される患者も多い。一般にはSLE 患者が妊娠する症状が軽快することもあるとされているが、基本的に副腎皮質ステロイドホルモンを服用していることが多く時に免疫抑制薬を同時に服用していることもある。免疫抑制薬に関しては催奇形性があり、少なくとも妊娠を希望している女性には使用を控えるべきと思われる。では実際にはどのような場合が考えられるのか。SLE でも予後に重大な影響を及ぼすのは腎病変である。したがって腎病変の程度に応じて副腎皮質ステロイドホルモンが使われており、さらには免疫抑制薬による治療が行われている。決定的なことは言えないが、SLE 腎症では妊娠の初期から蛋白尿が出現している場合が多いことを考慮することが大切である。さらに血圧とは関連がなさそうな疾患であるが、妊娠中にはしばしば血圧が上昇することがあり、血圧の管理も必要と思われる。一般にSLE では胎児死亡率も高くさらに抗カルジオライピン抗体陽性ではその死亡率は非常に高くなることも予想される。この抗カルジオライピン抗体症候群は今後妊娠では大きな問題となる可能性が高いが、腎臓との直接の関連については十分な検討はされていない。

④微量アルブミン尿について

腎疾患とは直接関係ないが、最近比較的良好にみかけようになっている症例にいわゆる“メタボリックシンドローム”に近い女性の妊娠例が増加している¹²⁾。これらの症例での基本は肥満があり、耐糖能異常は少なくとも糖負荷試験が十分に行われていない段階では不明ではあるが、有していることも多い。これらの女性が妊娠するとしばしば妊娠高血圧症候群さらには妊娠高血圧腎症を呈することがあり、これからの大きな問題のひとつではないかと考えている。その中で微量アルブミン尿がある役割を果たしているのではないかと考えている^{13)~15)}。微量アルブミン尿の重要性は糖尿病ではよく知られているが、最近になり高血圧をはじめ血管障害に関する疾患でその意義が論じられるようになってきた。すなわち微量アルブミン尿は血管内皮障害を示唆する可能性が指摘されている。ひるがえってみるに妊娠高血圧腎症にも血管内皮障害が密接に関連していることよりこの発症過程において微量アルブミン尿が観察される可能性が高い。その関連において筆者が注目しているのはこの微量アルブミン尿とメタボリックシンドロームもしくはそれに近い女性の妊娠である¹⁶⁾。このような女性が妊娠する症例が増えており、これらの人々が将来妊娠高血圧腎症から、出産後腎障害を有するようになる可能性も否定できない。

まとめ

1. 更年期女性にみられた腎障害の中で、従来妊娠中毒症と診断された人々に腎生検を行い検討した結果、約1/3の症例がIgA 腎症であったことより妊娠高血圧腎症では、注意深く腎症の存在を検索する必要がある。
2. IgA 腎症の妊娠例では、少なくとも蛋白尿が1g 以下で、腎機能が正常の症例では、腎予後は妊娠によって大きく影響を受けないが、腎機能障害、蛋白尿、血圧が高い場合には腎予後は決して良好とは言えない。
3. 微小変化型ネフローゼでは副腎皮質ステロイドホルモンを用いながらの妊娠の継続・出産は可能であるが、他の疾患では難しい場合が多い。

《参考文献》

1. Pollak MB, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy : A clinical and pa-

- thologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1960 ; 39 : 469—526
2. Vikse BE, Irgens LM, Bostad L, Iversen BM. Adverse Perinatal Outcome and Later Kidney Biopsy in the Mother. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 837—845
 3. Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 1098—1102
 4. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, et al. Chronic kidney disease and pregnancy. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1986 ; 15 : 103—141
 5. Baylis C. Impact of pregnancy on underlying renal disease. *Adv Ren Replace Ther* 2003 ; 10 : 31—39
 6. Fischer MJ, Lehnerz SD, Hebert JR, Parikh CR. Kidney disease is an independent risk factor for adverse fetal and maternal outcomes in pregnancy. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 43 : 415—423
 7. Jungers P, Chauveau D, Choukroun G, et al. Pregnancy in women with impaired renal function. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 281—288
 8. Howie AJ. Segmental sclerosing glomerular lesions. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 370—374
 9. Erkan D, Sammaritano L. New insights into pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 2003 ; 5 : 357—363
 10. Mok CC, Wong RW. Pregnancy in systemic lupus erythematosus. *Postgrad Med J* 2001 ; 77 : 157—165
 11. Meng C, Lockshin M. Pregnancy in lupus. *Curr Opin Rheumatol* 1999 ; 11 : 348—351
 12. Seely EW, Solomon CG. Insulin resistance and its potential role in pregnancy-induced hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 2393—2398
 13. Franceschini N, Savitz DA, Kaufman JS, Thorp JM. Maternal urine albumin excretion and pregnancy outcome. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 1010—1018
 14. Salako BL, Olayemi O, Odukogbe AT, et al. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia. *West Afr J Med* 2003 ; 22 : 295—300
 15. Kieler H, Zettergren T, Svensson H, Dickman PW, Larsson A. Assessing urinary albumin excretion in pre-eclamptic women : which sample to use? *Bjog* 2003 ; 110 : 12—17
 16. Rowley K, O'Dea K, Best JD. Association of albuminuria and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2003 ; 3 : 80—86
-