

高度の組織障害を有した糸球体腎炎患者 3症例の妊娠経過

日高睦子 大井洋之 大澤 熱 遠藤守人
藤田宜是 上松瀬勝男

Three cases of pregnancy in primary glomerulonephritis
with successful outcomes in spite of severe histological findings

Mutsuko HIDAKA, Hiroyuki OHI, Isao OHSAWA, Morito ENDO,
Takayuki FUJITA, and Katsuo KANMATSUSE

Second Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine, Tokyo, Japan

When women with kidney disease wish to have children, concerns are raised about the adverse effect on their renal function. Although the situation is less clear in regard to the effects, there is general agreement that a moderately severe decrease in renal function, especially in the presence of significant hypertension, reduces the chance of conception, and a successful outcome of gestation. On the other hand, several reports maintain that in most patients, pregnancy does not change the natural history of glomerular disease. Accordingly, we reported successful cases in whom renal function remained preserved. The three cases suffered from different types of glomerulonephritis (GN) and percutaneous renal biopsies were conducted before pregnancy. All biopsy specimens were examined by light and immunofluorescence microscopy, and were diagnosed as IgA nephropathy, sclerosing GN and membranoproliferative GN, respectively. Since severe histological findings were found and their data worsened (serum creatinine > 1.3 mg/dl, 24-hr creatinine clearance < 70 ml/min), their chance of having children appeared low. However, as we did not observe deterioration of clinical findings and hypertension over the ten-year follow-up, we allowed conception resulting in the birth of normal children. Thus we should mention the relatively favourable courses of nephropathy in some patients with GN, particularly in patients with stable renal disease and normal blood pressure, it should not be considered an indication for termination. It is important to observe the status of glomerular disease for as long as possible.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 454-459.

Key words: pregnancy, primary glomerulonephritis(GN), renal function, termination

はじめに

糸球体腎炎やネフローゼ症候群の予後は病型や病態により異なるが、その一部に妊娠可能な年齢に罹患するものも認められ、妊娠・分娩の影響は疾病管理上の重要な問題点となっている。一般に、腎機能低下例やネフローゼ症候群を呈している腎炎患者では妊娠は困難とされており、厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班による腎炎・ネフ

ローゼ患者の妊娠・出産に関する指導指針¹⁾において、クリアチニクリアランス(Ccr)が70 ml/min以上で高血圧がないこと、また腎生検施行例では、糸球体や尿細管・間質の病変が軽度であることなどが、正常妊娠分娩を期待できる基準とされている。しかし一方で、腎疾患そのものの自然経過に妊娠は関与しないとする報告も認められ^{2,3)}、相反する意見に挙児を希望する者は困惑させられる。このような背景のなか、高度の腎組織障害を有したが、母児と

もに比較的順調な経過をとった 3 症例を経験したので考察を加え報告する。

症 例

〔症例 1〕

発症年齢：14 歳

妊娠年齢：27 歳

妊娠までの観察期間：約 14 年間

腎炎経過：1975 年(14 歳)学校検尿にて潜血と蛋白を指摘された。腎組織所見より IgA 腎症と診断され、以後抗

凝固療法にて経過観察されていたが、1 日尿蛋白量 1~2 g、血清クレアチニン 1.0 mg/dl、Ccr 75~80 ml/min 前後で推移し、浮腫や高血圧は認めなかった。1989 年(27 歳)結婚を契機に、妊娠の是非につき検討する目的で経皮的腎生検を行った。

腎組織所見(Fig. 1a, b)：12 個の糸球体は、メサンギウム細胞と基質の増加を認め、そのうちの 1 つに segmental な硬化像と、他の 1 つに細胞性半月体の形成が観察された。また間質には、軽度の細胞浸潤と線維化を伴い、一部に尿細管の萎縮や上皮細胞の脱落を認めた。蛍光抗体法では、メサンギウム領域に IgA と補体成分のびまん性の沈

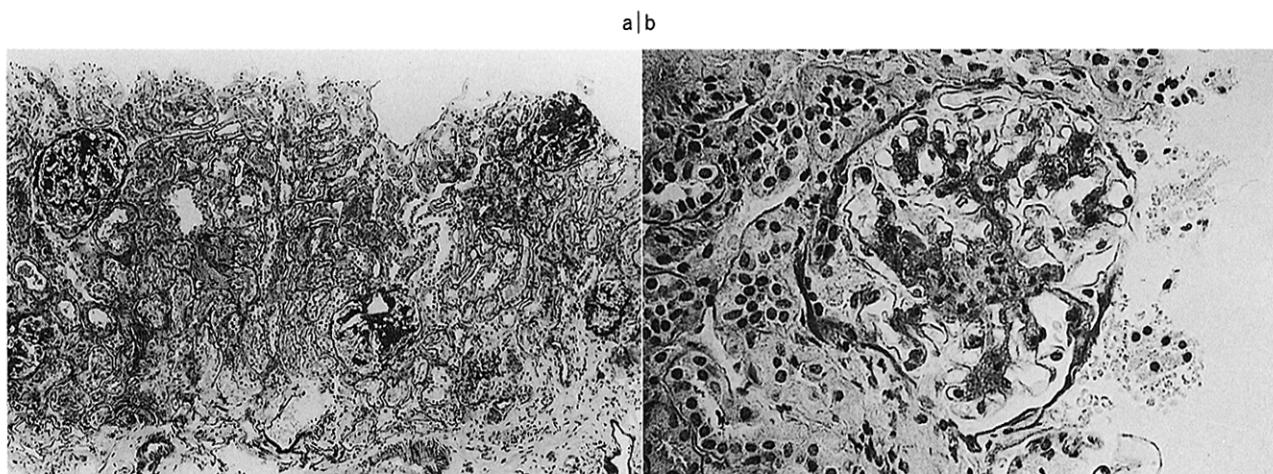


Fig. 1. Case 1

a : PAS stain ($\times 25$) b : PAS stain ($\times 100$)

Glomeruli showing moderate diffuse mesangial proliferation and matrix increase.

Focal tubular atrophy are also noted under low magnification.

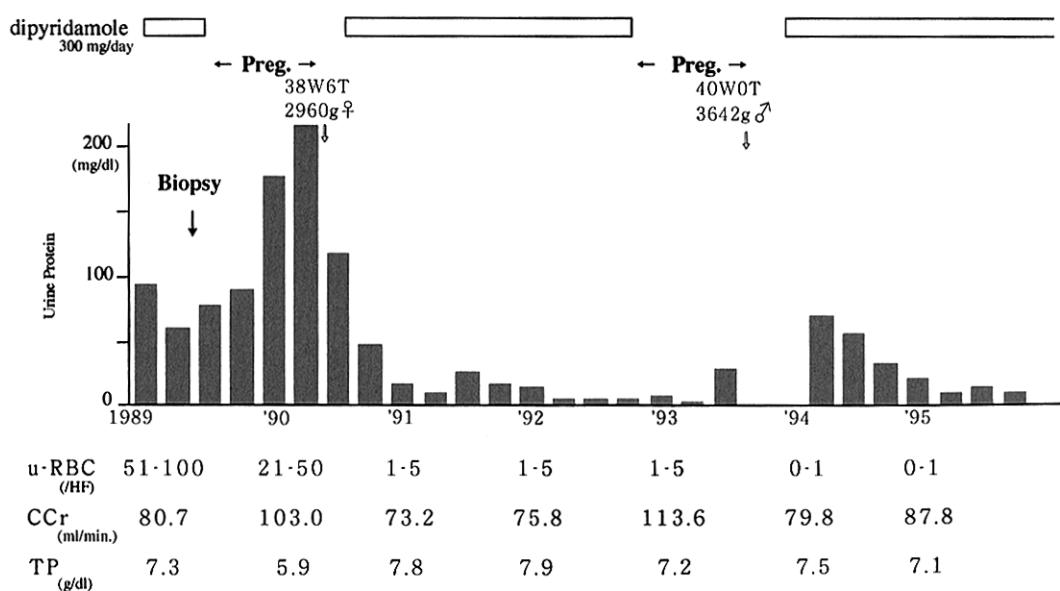


Fig. 2. Case 1 Clinical course

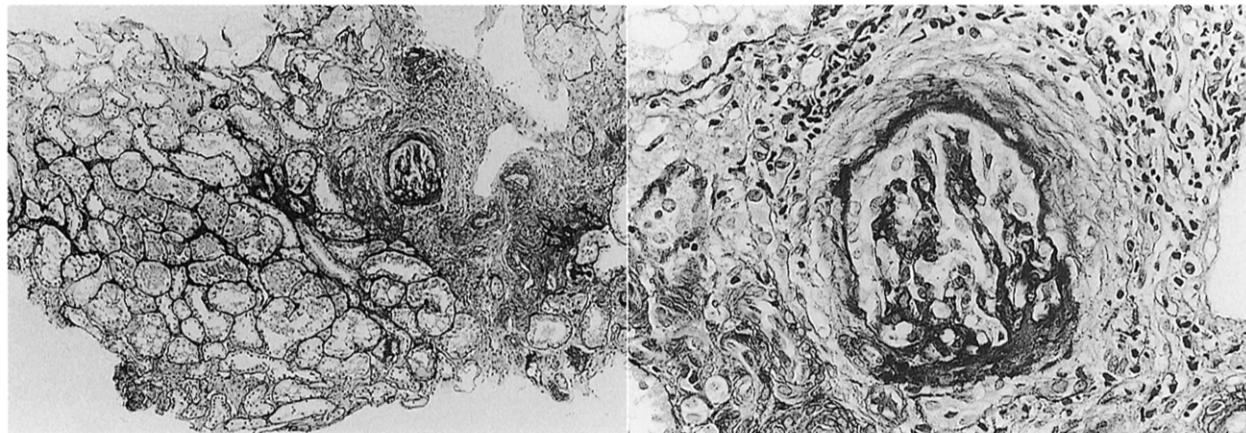


Fig. 3. Case 2

a : PAS stain ($\times 25$) b : PAS stain ($\times 100$)

One glomerulus completely sclerosed and another shows pericapsular fibrosis with widespread interstitial cellular infiltration and extensive atrophy of adjacent tubules.

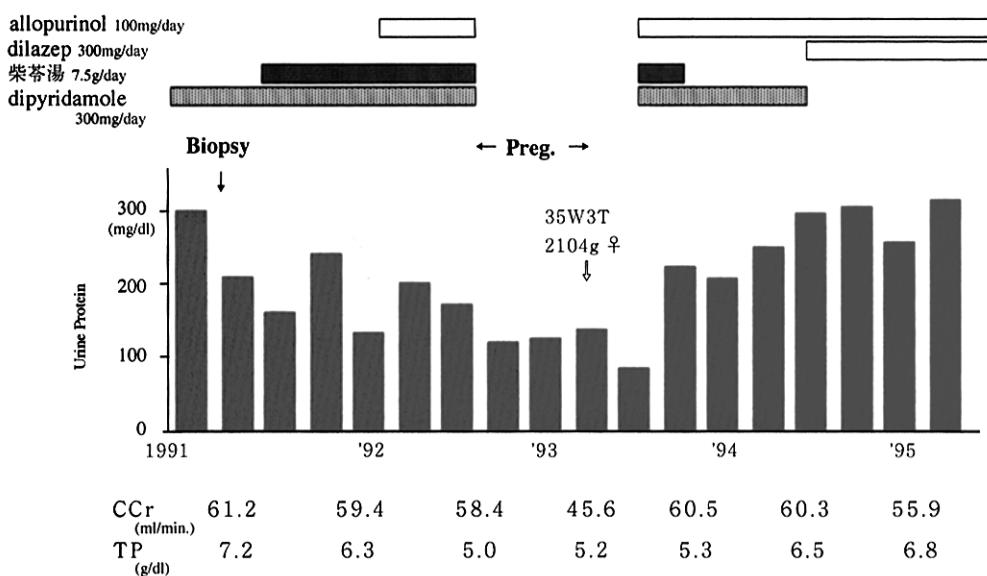


Fig. 4. Case 2 Clinical course

着がみられた。

腎生検後の経過(Fig. 2)：腎の組織障害は高度であり、腎炎の活動性の高さも示唆されたが、生検時の1日尿蛋白量は2 g, Ccr 80 ml/minとこれまでの値と大きな変化はなく、病状の推移は比較的安定していると判断されたため、妊娠は可能と考えられた。同年妊娠し、一過性に尿蛋白の増加や下腿浮腫を認めたが、安静や減塩食などの保存的治療により、腎機能低下をきたすことなく、38W6T自然分娩にて2,960 gの女児を出産した。また半年後には、尿蛋白、尿潜血が減少し、妊娠を契機に腎炎の寛解も認められた。1993年(30歳)2回目の妊娠・分娩時においても再燃はなく、現在も尿所見に異常を認めず経過している。

[症例2]

発症年齢：12歳

妊娠年齢：30歳

妊娠までの観察年数：約19年間

腎炎経過：1975年(12歳)学校健診にて尿所見異常を指摘され、13歳時の腎生検では軽度のメサンギウム増殖性腎炎と診断された。その後も少量の尿蛋白が持続していたが、1991年(28歳)伝染性単核球症罹患後より、尿蛋白量の増加が認められ、腎生検目的にて入院となった。

腎組織所見(Fig. 3a, b)：皮質から髓質にかけて十分な長さの組織を得たが、糸球体数は4個で、うち3個はglobal sclerosisに陥り、残存している糸球体にも周囲の線

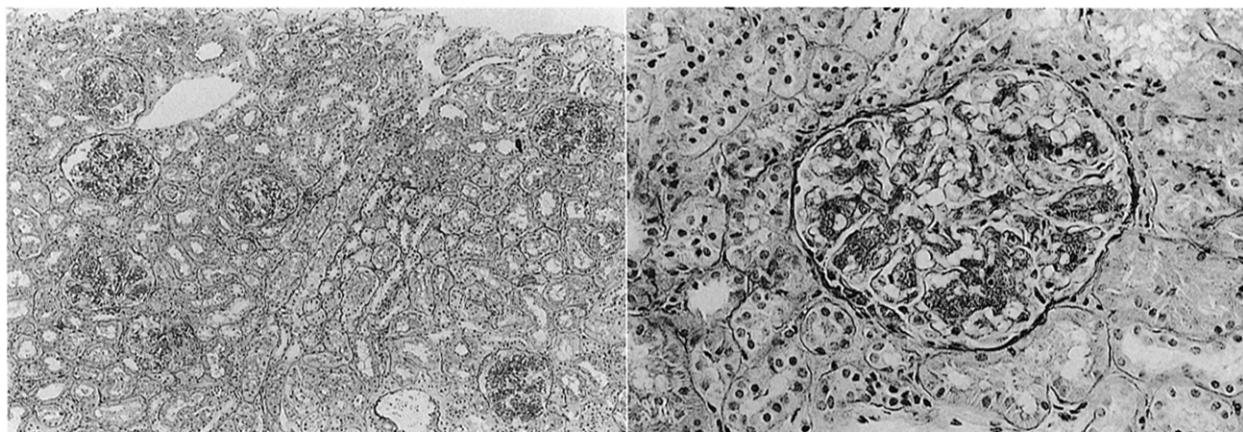


Fig. 5. Case 3

a : PAS stain ($\times 25$) b : PAS stain ($\times 100$)

Cellular crescents in some glomeruli with diffuse mesangial proliferation and lobulation.

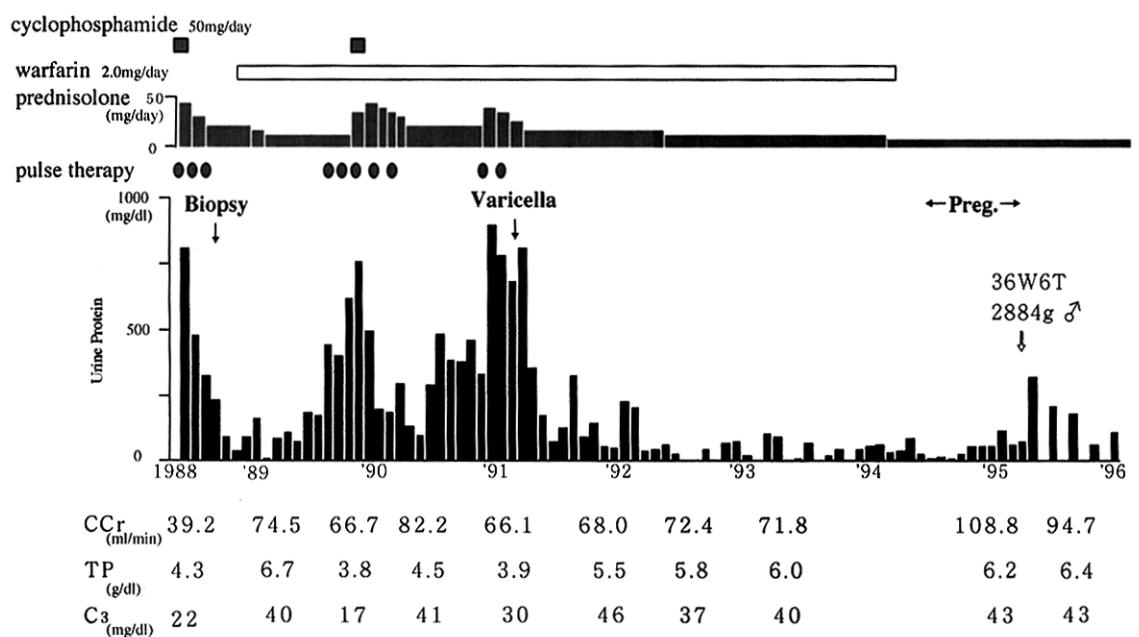


Fig. 6. Case 3 Clinical course

維化やメサンギウム細胞と基質の増加を認めた。また間質の炎症細胞浸潤や線維化も著明であり、硬化性腎炎・間質性腎炎像を呈していた。蛍光抗体法では、免疫グロブリンや補体成分の沈着は認めなかった。

腎生検後の経過(Fig. 4)：今回の腎生検では、糸球体硬化の進行や高度の間質病変が認められたことから、妊娠・出産は困難と考えられ、本人とその家族に説明し同意を得た。しかしその後も挙児を強く希望したため、約1年半の観察期間をおいて再検討を行った。期間中の1日尿蛋白量は3g程度、Ccrは50~60 ml/minと悪いながらも急激な低下はなく、血圧が正常であったことなどから、腎機能の

増悪時にはterminationも念頭におき妊娠となった。妊娠13週に切迫流産にて産科的加療を要し、また28週頃からはCcrの低下傾向を示したが胎児の発育に異常はなく、35W3T母児のリスクを考慮して帝王切開にて娩出された。産後のCcrは50 ml/min前後に低下していたが、約4カ月後には妊娠前の値まで回復し、現在も安定している。

〔症例3〕

発症年齢：18歳

妊娠年齢：25歳

観察年数：約7年間

腎炎経過：1987年(18歳)頃より時々顔面の浮腫を自覚

するようになった。翌年、感冒罹患後に増悪したため近医を受診したところ、1日尿蛋白量6.4g、血清総蛋白4.3g/dlとネフローゼ症候群を指摘され、精査目的にて入院となった。Ccrは39.2ml/minと著しく障害されており、C₃45mg/dl(正常値:45~95)、C₄6mg/dl(15~55)、CH₅₀13U/ml(31.3~46.3)と低補体価を示し乏尿となつたため、急性糸球体腎炎の疑いにて当科に紹介入院となった。

腎組織所見(Fig. 5a, b)：経皮的腎生検により19個の糸球体を得た。光顕像ではメサンギウム細胞の増殖や基質の増加とともに、基底膜の二重構造および糸球体の分葉化、細胞性半月体が観察された。蛍光抗体法にて、C₃、IgGが糸球体係蹄に沿ってフリンジ状に沈着していたことから、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)と診断した。

腎生検後の経過(Fig. 6)：入院後も進行性の腎機能低下を認め、免疫抑制剤やステロイドパルスによるカクテル療法を行った。約5ヵ月後寛解導入されたが、その後も再発を繰り返した。3回目の入院中、パルス療法後に水痘に罹患しステロイドの中止を余儀なくされたが、全身状態の回復とともに尿蛋白が減少し、ネフローゼ症候群から離脱した。退院後は抗凝固療法のみにてフォローアップされ、その後も腎機能や臨床症状に再燃は認めなかつた。25歳時挙児希望にて、母児のリスクについて検討を行つたが、これまでの安定した経過から妊娠・分娩は可能と考えられ、Warfarin®を中止し約2ヵ月後に妊娠した。経過は順調で、36W6T、2,884gの男児を自然分娩にて出産した。また、産後も腎機能に著変を認めなかつた。

考 察

糸球体疾患のなかには、その発症が20歳代のchild bearing ageに一致しているものがあり、腎疾患の予後に与える影響や妊娠経過について数多くの報告がなされてきた。当初は、妊娠中や出産後の不可逆的な腎機能の増悪が指摘されていたが^{4,5)}、最近では異常分娩の比率は高いものの、原疾患の自然経過には影響を与えないとする報告も認められ^{2,3,6)}、周産期医学や新生児学の発達の面からも、挙児希望を必ずしも阻止するものではなくなっている。しかし、腎機能の低下例やMPGN⁷⁾などの組織像を有するもの、また、大量の蛋白尿や高血圧を合併した症例では周産期死亡率が有意に高いことから、疾患の種類や重症度、合併症などについての十分な把握が必要と思われる。

症例1はIgA腎症例であったが、本腎症の20年以上の経過例では、約1/3に末期腎不全への進行が認められ、予

後不良群の存在が指摘されている。また妊娠例では、胎児死亡30%、妊娠中の腎機能低下26%、高血圧の出現52%⁸⁾と母児のリスクも高い。なかでも腎組織所見が中等度から高度のびまん性増殖性変化を示すものでは、腎機能悪化の速度が加速される傾向にあり⁹⁾、本症例のように高度の腎組織障害を有する場合、基礎疾患への影響が心配された。幸い比較的安定した経過をとり、さらには妊娠ごとに腎機能の改善が認められるなど興味深い変化がみられた。

症例2は、自然経過にても末期腎不全への移行が予想された硬化性腎炎例で、他の2症例に反し、妊娠中の生理的反応によるCcr増加はみられず、むしろその負荷によって腎機能は一過性に増悪した。Ccrの低下は残存糸球体数の減少や間質障害の程度が影響したものと考えられ、産婦人科医との連携により、出産時期を早めるなどの処置を行つた。このような症例では、現疾患の種類やその経過を明らかにし、予想されるリスクやterminationの基準を患者本人や家族に十分理解を得たうえで、妊娠や出産の時期を慎重に検討することが重要であると考えられた。

症例3は、妊娠・分娩において問題が多いとされる難治性のMPGNであった。MPGNの病態はいまだ明らかではないが、免疫学的機序の関与が考えられており、本症例ではウイルス感染によりもたらされた何らかの免疫応答の変化が、腎炎の寛解を導いた可能性が示唆された。厚生省進行性腎障害調査研究班の指針¹⁰⁾によると、症例はネフローゼ症候群の不完全寛解I型に相当し、「6ヵ月以上にわたり病態が安定していても治療中の場合には原則として妊娠・出産は勧められない」とされている。しかし本症例のように十分観察がなされ寛解が維持されている場合には、比較的安全に妊娠・分娩が可能となることが示された。

以上の3症例は、高度の腎組織障害を有しながらも無事出産し、数年を経過した現在も腎機能は保たれている。その共通点として、各症例が10歳代より腎症の観察がなされていたことや、危険因子とされる高血圧を認めなかつたことなどがあげられる。腎生検による組織型や活動性、重症度などの情報だけではなく、長期間にわたる臨床経過の把握は予後の予測や悪化時の対応へつながり、重要な役割を果たしたことが示唆された。このような経験から、キャリーオーバー症例や転医例などでは、積極的に施設間でのデータの受け渡しが望まれる。今後も妊娠・分娩が困難とされる腎疾患合併例において妊娠の是非について評価を行う場合には、経時的な病態の推移を考慮した展望の予測により、挙児を得る可能性が見出されることを期待したい。

結 語

一般に妊娠の継続が困難とされる腎機能障害や高度の組織障害を有したが、妊娠・分娩において、母児ともに順調な経過をとった3症例について報告した。腎炎患者の妊娠・分娩の可能性については、検査値や組織像などによる一時点の診断によらず、妊娠前に可能な限り長期の臨床経過を把握し検討することが重要であると考えられた。

本文の要旨は、第6回腎と妊娠研究会(1996年3月9日、東京)において発表した。

文 献

1. 第38回日本腎臓学会総会記念。糸球体疾患患者の妊娠許可基準(terminationの基準を含む)。腎臓病学の診断アプローチ。日本腎臓学会、東京、1995：22-23。
2. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney Int* 1980；18：192-206.
3. Surian M, Imbasciat E, Cosci P, Banfi G, Barbiano BG, Brancaccio D, Minetti L, Ponticelli C. Glomerular disease and pregnancy. A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron* 1984；36：101-105.
4. Dodds G, Browne FJ. Chronic nephritis in pregnancy. *Proc R Soc Med* 1940；33：737-740.
5. Packham DK, North RA, Fairley KF, Klossi M, Whitworth JA, Kincaid SP. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med* 1989；71：537-553.
6. Jungers P, Houillier P, Forget D, Labrunie M, Skhiri H, Giatras I, Descamps LB. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1995；346：1122-1124.
7. Packham DK, North RA, Fairley KF, Whitworth JA, Lloren PR, Lee E, Kincaid SP. Pregnancy in women with diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1988；29：193-198.
8. Packham DK, North RA, Fairley KF, Whitworth JA, Kincaid SP. IgA glomerulonephritis and pregnancy. *Clin Nephrol* 1988；30：15-21.
9. 阿部信一. 妊娠・出産とIgA腎症. 治療指針 1996；45：317-322.