

# IgA 腎症患者における加重型妊娠高血圧腎症の発症予測因子の検討

末次靖子\*<sup>1</sup> 徳留悟朗\*<sup>2</sup> 菅野直希\*<sup>1</sup> 吉澤威勇\*<sup>1</sup>  
遠藤 聡\*<sup>1</sup> 原 洋一郎\*<sup>1</sup> 高根紘希\*<sup>1</sup> 栗山 哲\*<sup>3</sup>  
細谷龍男\*<sup>1</sup>

A study on the predictors for superimposed preeclampsia in patients with IgA nephropathy

Yasuko SUETSUGU\*<sup>1</sup>, Goro TOKUDOME\*<sup>2</sup>, Naoki SUGANO\*<sup>1</sup>, Takeo YOSHIZAWA\*<sup>1</sup>, Satoshi ENDO\*<sup>1</sup>,  
Yoichiro HARA\*<sup>1</sup>, Koki TAKANE\*<sup>1</sup>, Satoru KURIYAMA\*<sup>3</sup>, and Tatsuo HOSOYA\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Division of Kidney & Hypertension, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine,  
\*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Tokyu Hospital, \*<sup>3</sup>Division of Nephrology, Saiseikai Central Hospital, Tokyo, Japan

## 要 旨

**目 的**：慢性腎臓病患者の妊娠は、腎機能低下や高血圧増悪に加え、周産期胎児死亡や早産など母子ともどもへの影響が懸念される。本研究は、IgA 腎症患者の加重型妊娠高血圧腎症に注目し、その発症予測因子を腎組織学的所見や腎機能との関連から検討した。

**対象と方法**：妊娠前の腎生検により組織学的に IgA 腎症と診断された 34 例を対象とし、妊娠経過中に加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia : SPE) と診断された SPE 群と、正常妊娠で経過した正常群との 2 群に分類した。これらの患者の妊娠時と出産時の腎機能、尿蛋白排泄量、生化学的所見を腎生検の組織学的評価や SPE 発症と関連づけ retrospective に解析した。

**結 果**：腎生検の組織学的所見は、全節性糸球体硬化率、間質障害度ともに正常群と比較し SPE 群で高度に障害されていた。IgA 腎症患者の妊娠において、SPE の発症率は 38.2% (正常群 21 例, SPE 群 13 例) で、胎児死亡率は全体で 3.0% (1/34) であった。妊娠時の臨床的諸因子は、SPE 群において収縮期血圧 (SBP)、血清クレアチニン (Cr) 値、血中尿素窒素 (BUN) 値は正常群と比較して有意に高値を示し、クレアチニンクリアランス (CCr) と推算糸球体濾過量 (eGFR) は SPE 群で有意に低下していた。出産時の臨床的諸因子は、SPE 群において血清 Cr 値、BUN 値、血中尿酸 (UA) 値はいずれも有意に高値であり、CCr と eGFR はともに有意に低値であった。出産時の各因子の相関解析では、SBP および拡張期血圧 (DBP) と組織学的重症度、1 日尿蛋白排泄量あるいは血清 Cr 値との間に有意の正相関を認めた。SPE 群では児の出生時体重が有意に低く、在胎週数も有意に短かった。出生時体重と相関解析では、全節性糸球体硬化率、妊娠時の血清 Cr 値、BUN 値は有意に負の相関を認めた。妊娠経過中の SBP の上昇を目的変数にした stepwise 多重解析では、SPE 発症の予測因子として間質障害度と 1 日尿蛋白排泄量が説明因子として選択された。また Receiver Operating Characteristic (ROC) 解析においては、組織障害度が SPE 予測因子として採用された。

**結 論**：IgA 腎症患者の SPE 発症率は 38.2% と高率であった。SPE 発症の関連因子としては、組織学的重症度、妊娠時の血圧、尿蛋白量、血清 Cr 値、BUN 値、UA 値が示唆された。そのなかでも SPE 発症の予測因子としては、組織学的重症度が重要であることが示唆された。

**Objective :** Pregnancy in chronic kidney disease (CKD) patients is often associated with hypertension and/or the worsening of renal function and neonatal death. The present study explored the clinical characteristics of predictive factors for hypertension in biopsy-proven IgA nephropathy patients with superimposed preeclampsia (SPE).

**Patients and Methods :** The subjects were 34 Japanese women with IgA nephropathy whose renal specimen for histological tests was obtained before pregnancy. We retrospectively investigated the relevant clinical factors to explain a rise in blood pressure (BP). The histological findings were evaluated with respect to the quantitative measurements of both global glomerulosclerosis and interstitial damage.

**Results :** Renal biopsies before pregnancies showed that the global glomerular sclerosing index and interstitial damage in the SPE group were significantly higher than in the normal group. The prevalence of SPE was 38.2 % (normal pregnancy 21, SPE 13 cases). The neonatal death rate was 3.0 % (1/34) overall. Just before conception, systolic blood pressure (SBP), serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) concentration in the SPE were significantly higher than in normal pregnancies. In contrast, CCr and eGFR were lower in the SPE group than in the normal group. At delivery, serum Cr, BUN and uric acid (UA) concentration in the SPE group were significantly higher than in the normal group. In contrast, CCr and eGFR were lower in the SPE than in the normal group. At delivery, correlation analysis revealed a significant correlation between SBP or diastolic BP (DBP) and the histological severity, between SBP or DBP and daily protein excretion, and between SBP or DBP and serum Cr concentration. With respect to the birth weight of newborns, there was a significant negative correlation between the birth weight and the global glomerular sclerosing rate, and between the birth weight and serum Cr concentration or BUN.

A stepwise multiple regression analysis showed that predictive factors for a rise in SBP during pregnancy were the degree of interstitial damage and daily urinary protein excretion. These results suggest that renal function, the magnitude of urinary protein excretion, serum Cr, BUN, UA concentrations, and the severity of histological abnormalities are all associated with SPE occurrence. The predictors of a rise in BP were interstitial damage and urinary protein excretion at pregnancy. In addition, Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis showed that both glomerular sclerosis and interstitial damage could be potential predictors for SPE.

**Conclusion :** Histological severity in renal biopsy, urinary protein excretion and renal function are associated with SPE in patients with IgA nephropathy. Among these associations, the histological findings and urinary protein excretion may serve as useful predictors for a rise in BP.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 1139-1149.

**Key words :** pregnancy, preeclampsia, hypertension, IgA nephropathy, renal biopsy

## はじめに

妊娠中毒症 (toxemia of pregnancy) は、従来、“妊娠に高血圧、浮腫、蛋白尿の1つもしくは2つ以上の症状がみられ、かつ、これらの症状が単なる妊娠偶発合併症によるものではないと推定されるもの”と定義されてきた。そして、妊娠中毒症は純粋型と混合型に分類され、前者は先行する慢性腎炎など慢性腎臓病 (CKD) のないもの、後者は先行する CKD がある病態とされ治療されてきた<sup>1-7)</sup>。一方、国際的には 1990 年代以降から欧米を中心として妊娠中毒症のコンセンサスが変化してきた。新たな概念では、妊娠中毒症をより狭義に捉え、その主徴は、高血圧を基本とした病態であると考えられるようになり、呼称も妊娠高血圧症候群 (pregnancy-induced hypertension : PIH) に変更されてきた<sup>8-11)</sup>。本邦においても、その国際的な疾患概念の変遷を踏襲して、2005 年からは日本産婦人科学会において妊娠中毒症から妊娠高血圧症候群へと正式に名称変更がなされ

た。病態生理を考えると、妊娠中毒症は高血圧を主体とした病態生理であり、循環血液中の「毒素 (toxin)」によって惹起されるものではないことから、適切な呼称変更と考えられる。同様の理由で「妊娠腎」の呼称も使用されなくなった。妊娠高血圧症候群は、その定義・分類に基づいた病態管理による周産期医療の改善が期待されている。

本邦における新しい妊娠高血圧症候群の定義・分類は 4 型に分類されている。すなわち、1) 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia) : 妊娠 20 週以降に初めて高血圧と蛋白尿を発症し、分娩後 12 週までに正常に復するもの。2) 妊娠高血圧 (gestational hypertension) : 妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、分娩後 12 週までに正常に復するもの。3) 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia : SPE) : ①高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に蛋白尿を伴うもの、②高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降にいずれか、または両症候が増悪するもの、③蛋白尿のみを呈する

腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に高血圧が発症するもの。4) 子癇(eclampsia)：妊娠 20 週以降に初めて痙攣発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるもので、発症時期により、妊娠子癇、分娩子癇、産褥子癇とされる<sup>9,10)</sup>。

実地臨床の観点から SPE の重要性は、妊婦自体の浮腫、高血圧、腎障害進展などからの母体側リスクに加えて、胎児の子宮内発育遅延や死亡など、流産や死産に結びつく胎児側要因もあることから、妊娠中の高血圧の発症や増悪を予測することは、妊婦や胎児を管理するうえで最も重要と考えられる。一般に、先行する腎疾患がある場合には妊娠高血圧症候群の発症の危険性は高い。従来の妊娠中毒症においても、腎疾患合併の混合型では高血圧の重篤化や妊娠の転帰が悪いことは広く知られていた<sup>1-7)</sup>。一方、その危険因子、病因論に関する検討は、内皮障害説、サイトカイン説などあるものの比較的少なく、詳細は必ずしも明らかになっていない。臨床的にも、一部に組織学的検討の重要性を説いた研究が散見されるのみである。

IgA 腎症はわが国で最も頻度が高い慢性糸球体腎炎で、その発症は 10~30 歳代に多く 20 歳代がピークとされている。この年代の女性は出産機会の多い年齢層であることから、IgA 腎症患者の妊娠において妊娠高血圧症候群の管理は特に大きい臨床的意味をもつ。最近、欧米では IgA 腎症の先行が妊娠や母児にどの程度影響するかの大規模なコホート研究がなされた<sup>12)</sup>。その研究では、腎生検によって IgA 腎症と診断された女性 245 例中 136 例の妊娠例に関して追跡調査し、妊娠自体は母体の腎機能や腎予後には影響しないことが示唆された。本邦における IgA 腎症と妊娠高血圧症候群の検討においても、71 例の IgA 腎症患者中 35 例の非妊娠例と 36 例の妊娠例との比較から、5 年間の観察において妊娠による腎機能低下には大きな差異は認められないことが報告された<sup>13)</sup>。一方、これらの肯定的成績に対して、高血圧合併例などでの母体の腎機能低下進展を報告した成績もあり、一定の見解は得られていない<sup>14~16)</sup>。以上のような背景から、この分野でのエビデンスの構築と集積は急務と思われる。

本研究においては、IgA 腎症患者の妊娠の経過中に高頻度に見られる妊娠高血圧症候群、特に SPE に注目した。すなわち、腎生検によって確定診断した IgA 腎症患者において、SPE に関与する腎組織学的重症度、蛋白尿排泄量、高血圧、生化学的所見、さらには出産時期および胎児の成長に影響する因子も加味して検討した。われわれの知る限り、IgA 腎症患者における腎組織学的重症度と妊娠高血圧症候

群、特に SPE と関連づけた研究は、本報が初めてと思われる。

## 対象と方法

**対象患者：**東京慈恵会医科大学附属病院で 2001 年から 2009 年 6 月までに妊娠・出産した女性中、妊娠前に経皮的腎生検により IgA 腎症と診断された 34 症例を対象にした。当施設での妊娠の許可基準は、1) IgA 腎症に対してステロイド療法を行っている場合は維持量が経口プレドニゾロン 10~15 mg/日以下であること、2) 尿蛋白は 1 g/日以下、腎機能正常ないし軽度低下で、6 カ月以上の経過で腎機能の悪化や尿蛋白の増加がみられないこと、としている。対象患者に糖尿病合併例はなく、妊娠経過中の発症もなかった。双生児妊娠は正常妊娠群の 1 例にあった。また、腎移植後の IgA 腎症再発例が SPE 群に 1 例あった。妊娠の継続中止、termination の適応は日本産婦人科学会の指針に基づき、産婦人科医師の判断で決定された。母体側要因としては、2 週間以上持続する重症高血圧や腎機能の悪化(血清 Cr 値 1.5 mg/dL 以上)、尿蛋白の増加(5 g/日以上)や乏尿を認めたときであり、胎児側因子としては、28 週以降に胎児の 2 週間発育停止や胎児仮死を termination の適応としていた。これらの患者の妊娠前と出産時において、以下に示す血圧、1 日尿蛋白排泄量、生化学的所見、腎生検による組織所見を retrospective に解析した。

**解析方法：**日本産婦人科学会において 2005 年に提唱された妊娠高血圧症候群の分類に基づいて、IgA 腎症を合併するすべての対象症例を、正常血圧で推移した正常妊娠群(n=21)と、経過中に高血圧を合併した加重型妊娠高血圧腎症(superimposed preeclampsia : SPE 群)(n=13)の 2 群に分類した。SPE 群の患者群においては、妊娠時あるいは妊娠 20 週目までの時点において診察室血圧で 140/90 mmHg 以上の高血圧を合併していることを 1 回の診察において 2 回以上の測定で確認した。

**検査項目：**上記の 2 群間における妊娠時および出産時の収縮期血圧(SBP)、拡張期血圧(DBP)、1 日尿蛋白排泄量、血中尿素窒素(BUN)値、血清クレアチニン(S-Cr)値、血中尿酸(UA)値、クレアチニンクリアランス(CCr)、推算糸球体濾過量(eGFR)を調べ、妊娠前の腎生検所見と関連づけた。妊娠時の血圧および検査所見は妊娠が判明する直前の外来受診時の値であり、血圧は外来医あるいは外来看護師により診察室で測定された。1 日尿蛋白排泄量と CCr は、外来または出産時の入院中に行った 24 時間蓄尿の値を使

用した。さらに、この2群間の出産時の妊娠週数、新生児の出生時体重とSPEの発症に関する母子の因子についても検討した。なお、本研究は後ろ向き調査研究であるが、患者情報の守秘義務や匿名化などの倫理規程は、厚生労働省による指針「臨床研究に関する倫理指針2008」を順守した。

**全節性硬化率と間質障害度：**病理所見は2名以上の病理専門医によりデータを匿名化したうえで評価した。腎生検で得られた全糸球体数に対する球状硬化した糸球体の比率(%)を全節性糸球体硬化率(global sclerosis rate(%))とした。また、間質障害度(interstitial damage(%))については、糸球体と大血管領域を除いた尿細管間質領域において、尿細管萎縮・間質線維化を認める範囲を半定量的に10%単位でスコア化した。

**統計：**Student-t test, Pearson の相関解析を適宜用いた。さらに相関関係がある諸因子に関して、目的変数を妊娠時から出産時までの収縮期血圧の絶対値の上昇として、その説明因子を多重解析(stepwise multiple regression analysis)を用いて予測因子を解析した。また、尿蛋白排泄量、糸球体硬化度および間質障害度、eGFRを連続変数とし、SPEを二分変数に定め特異性と感度の検討(Receiver Operating Characteristics Curve analysis: ROC 解析)を行った。なお、特異性と感度の算出には Youden 指数を用いて評価した。

すべての測定値は、平均値±標準偏差をもって表現した。統計学的解析においては、 $p < 0.05$  をもって有意差ありとした。

## 結 果

Table 1 は正常妊娠群と SPE 群における妊娠前の各パラメーターについて比較検討したものである。IgA 腎症患者の妊娠において SPE の発症率は 38.2% (正常群 21 例, SPE 群 13 例) と高率であった。妊娠前の SBP は、正常群で  $108 \pm 8$  mmHg, SPE 群では  $118 \pm 10$  mmHg であり、両群とも正常範囲内(SBP 140 mmHg 未満)であるものの、SPE 群で有意に高値であった( $p = 0.005$ )。DBP も同様に、正常群で  $68 \pm 8$  mmHg, SPE 群で  $73 \pm 12$  mmHg と SPE 群で高い傾向にあったが有意差はなかった( $p = 0.142$ )。血清 Cr 値, BUN 値はともに SPE 群で有意に高かった。CCr, eGFR は有意に SPE 群で低値であった。1 日尿蛋白排泄量は、正常群で  $0.21 \pm 0.24$  g/日に対して SPE 群では  $0.49 \pm 0.43$  g/日と有意差には至らないものの、後方で排泄量が大きい傾向があった( $p = 0.0504$ )。同様に、UA 値も正常群で  $4.0 \pm 0.9$  mg/

**Table 1. Baseline characteristics in patients with IgA nephropathy with or without SPE**

	no SPE	SPE	
N	21	13	
Age	$31 \pm 4$	$32 \pm 4$	NS( $p = 0.94$ )
BMI	$19.7 \pm 1.4$	$20.3 \pm 3.5$	NS( $p = 0.64$ )
SBP(mmHg)	$108 \pm 8$	$118 \pm 10$	$p = 0.005$
DBP(mmHg)	$68 \pm 8$	$74 \pm 12$	NS( $p = 0.142$ )
S-Cr(mg/dL)	$0.6 \pm 0.1$	$0.8 \pm 0.2$	$p = 0.0009$
CCr(mL/min)	$110 \pm 17$	$84 \pm 29$	$p = 0.004$
eGFR(mL/min)	$103 \pm 20$	$71 \pm 23$	$p = 0.001$
BUN(mg/dL)	$11 \pm 2$	$14 \pm 4$	$p = 0.04$
UA(mg/dL)	$4.0 \pm 0.9$	$4.8 \pm 1.3$	NS( $p = 0.07$ )
U-prot(g/day)	$0.21 \pm 0.24$	$0.49 \pm 0.43$	NS( $p = 0.0504$ )

BMI: body mass index, U-prot: daily urinary protein excretion

**Table 2. Clinical parameters at delivery in patients with IgA nephropathy with or without SPE**

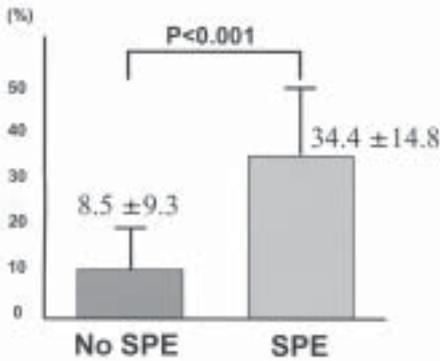
	no SPE	SPE	
Weeks of childbirth	$39.1 \pm 1.6$	$33.9 \pm 3.7$	$p < 0.001$
Birth weight(g)	$3,177 \pm 406$	$2,061 \pm 753$	$p < 0.01$
SBP(mmHg)	$115 \pm 12$	$157 \pm 16$	$p < 0.001$
DBP(mmHg)	$71 \pm 10$	$100 \pm 12$	$p < 0.001$
S-Cr(mg/dL)	$0.6 \pm 0.1$	$0.9 \pm 0.3$	$p < 0.001$
BUN(mg/dL)	$10 \pm 2$	$14 \pm 4$	$p < 0.01$
UA(mg/dL)	$4.9 \pm 1.7$	$6.8 \pm 1.7$	$p < 0.01$
U-prot(g/day)	$0.34 \pm 0.43$	$2.70 \pm 1.64$	$p < 0.001$

U-prot: daily urinary protein excretion

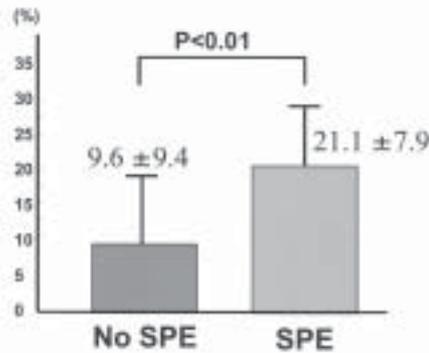
dL に対して、SPE 群では  $4.8 \pm 1.3$  mg/dL と後方で大である傾向を認めた( $p = 0.07$ )。一方、BMI は両群間で有意差は認めなかった。なお、子宮内胎児死亡は全体では 3.0% (1/34)、正常群では 4.8% (1/21)、SPE 群で 0% (0/13) であった。

Table 2 に両群の出産時の諸因子を提示した。正常群での胎児娩出週齢は  $39.1 \pm 1.6$  週であるのに対して SPE 群は  $33.9 \pm 3.7$  週と有意に早産であった( $p < 0.001$ )。また、新生児体重は SPE 群では正常群に比較して明らかに低く、子宮内発育遅延あるいは恣意的 termination の可能性が示唆された。出産時における SBP の比較では、正常群が  $115 \pm 12$  mmHg にとどまるのに対して SPE 群では  $157 \pm 16$  mmHg と著明な高値を示した( $p < 0.001$ )。同様に、DBP, 1 日尿蛋白排泄量も、正常群に比較して SPE 群において明らかに高値を示した。そのほかにも血清 Cr 値, BUN 値, UA 値いずれも正常群に比較して SPE 群で有意に高値であった。

**Global glomerulosclerosis rate**

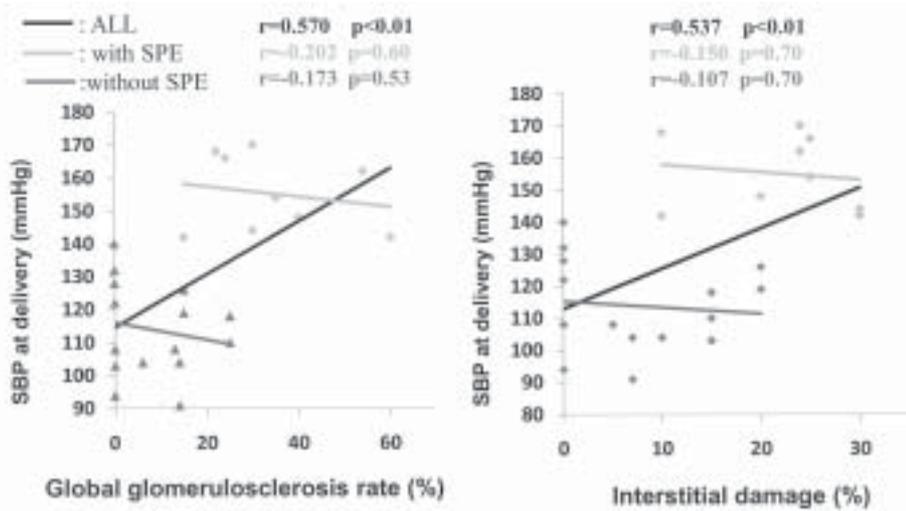


**Interstitial damage**



**Fig. 1. Histological findings obtained before pregnancy in IgA nephropathy patients with or without subsequent SPE**

SPE : superimposed preeclampsia,  
No SPE : patients not developing SPE



**Fig. 2. Relationship between the histological findings before pregnancy and SBP at delivery**

SBP : systolic blood pressure

Fig. 1 に、妊娠前に施行された腎生検の糸球体硬化率と間質障害度を、SPEの有無により比較した所見を示す。腎生検所見として全節性糸球体硬化率は、正常妊娠群で8.5±9.3%，SPE群で34.4±14.8%であり( $p < 0.001$ )、間質障害度も正常妊娠群で9.6±9.4%，SPE群で21.1±7.9% ( $p < 0.01$ )とSPE群で腎障害が進行していた。このことは、SPE群においては全節性糸球体硬化率においては約3倍、間質障害度でも約2倍と高値であり、SPE群では正常群より明らかに進展した腎組織像を呈した。

妊娠前における腎生検の組織学的所見と妊娠時のSBPあるいはDBPの相関は、正常群とSPE群を合わせて全体で検討した場合においても、あるいは正常群またはSPE群のみに限って検討した場合においても、関連性は認められなかった。

Fig. 2 では妊娠前の腎生検の組織学的所見と出産時のSBPとの相関関係を検討した。正常群とSPE群を合わせて全体でみた場合、糸球体硬化率と間質障害度の指数はともにSBPと有意な正相関を示した( $r = 0.570$ ,  $p < 0.01$ と $r =$

0.537,  $p < 0.01$ )。一方、正常群あるいはSPE群のみに限って検討すると、それぞれの群でSBPと組織障害度には関連性はなかった。

Fig. 3 では妊娠前の組織学的所見と出産時のDBPの相関関係を検討した。正常群とSPE群を合わせて全体でみた場合、糸球体硬化率と間質障害度の指数はともにDBPと有意な正相関を示した( $r = 0.565$ ,  $p < 0.01$ と $r = 0.537$ ,  $p < 0.01$ )。一方、正常群あるいはSPE群のみに限って検討すると、それぞれの群でDBPと組織障害度には関連性はなかった。

妊娠時における1日尿中蛋白排泄量と同時期のSBPおよびDBPの関連性においては、正常群とSPE群を合わせて全体でみた場合、あるいは正常群またはSPE群のみに限って検討しても関連性は認められなかった。

Fig. 4 では出産時における1日尿中蛋白排泄量と同時期のSBPおよびDBPの関連性をみた。正常群とSPE群を合わせて全体でみた場合、両者は有意に正相関した( $r = 0.757$ ,  $p < 0.001$ と $r = 0.744$ ,  $p < 0.001$ )。一方、正常群また

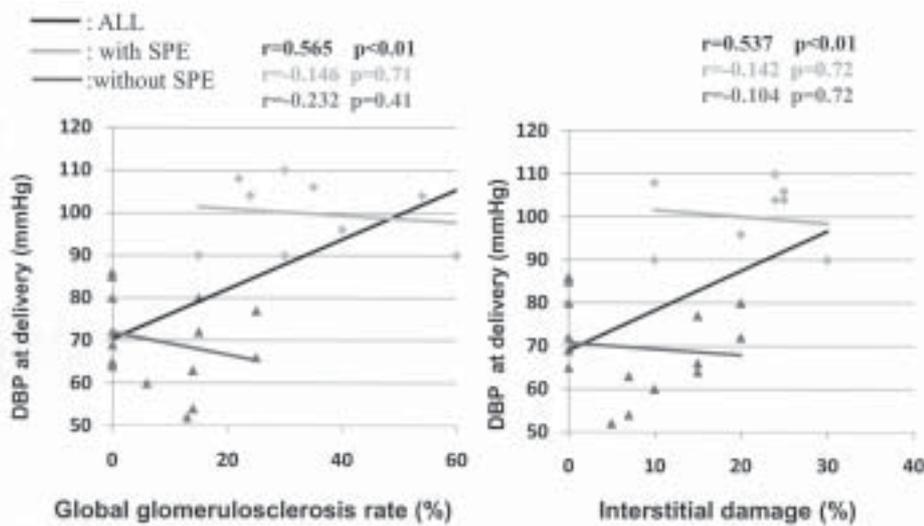


Fig. 3. Relationship between the histological findings before pregnancy and DBP at delivery  
DBP : diastolic blood pressure

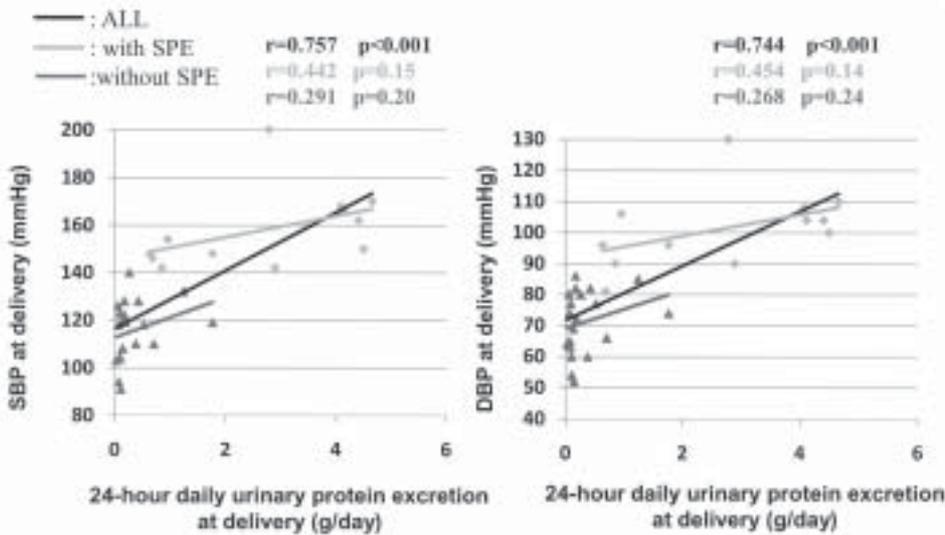


Fig. 4. Relationship between daily protein excretion and SBP or DBP at delivery  
SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure

は SPE 群のみに限って検討すると、尿蛋白排泄量と血圧には関連性は認められなかった。

妊娠時の血清 Cr 値と同時期の SBP の関連性の検討では、正常群と SPE 群を合わせて全体でみた場合、有意の正相関を認めた ( $r=0.468$ ,  $p<0.01$ )。一方、正常群または SPE 群のみに限って検討した場合においては関連を認めなかった (Fig. 5 の左)。妊娠時の血清 Cr 値と同時期の DBP には、全体でみてもあるいは正常群、SPE 群に分けて検討しても、関連性は認められなかった。出産時の血清 Cr 値と出産時の SBP (Fig. 5 の右) あるいは DBP との関連性の検討では、正常群と SPE 群を合わせて全体でみた場合、SBP ならびに DBP と血清 Cr 値は有意に正相関した ( $r=0.610$ ,  $p<0.001$  と  $r=0.606$ ,  $p<0.001$ )。一方、正常群または SPE 群のみに限りその群内での検討をすると、正常群において SBP と血清 Cr 値に正相関が認められた ( $r=0.521$ ,  $p<0.05$ )。

Fig. 6 では新生児の体重と組織学的所見の関連性をみた。全節性硬化率と新生児体重の検討では全例で解析すると両者に負の相関関係が認められた ( $r=0.650$ ,  $p<0.01$ ) (Fig. 6 の左)。一方、正常群または SPE 群のみに限って各々の群内で検討すると、両者に関連性は認められなかった。間質障害度においても同様の傾向は認められたが、統計学的有意差には至らなかった (Fig. 6 の右)。

Fig. 7 では新生児の体重と妊娠時の母親の 1 日尿蛋白排泄量および CCr との関連性をみた。尿蛋白排泄量 (Fig. 7 の左) と新生児の体重の検討では、全例で解析すると両者に負の相関関係が認められた ( $r=-0.473$ ,  $p<0.01$ )。さらに、SPE 群のみに限って群内で検討すると同様の結果が得られた ( $r=-0.243$ ,  $p=0.47$ )。Fig. 7 右は新生児の体重と妊娠時の母親の CCr の関連性をみた。CCr の高い妊娠例では出産時の児体重が重い傾向がみられるも有意差には至らなかった ( $p=0.054$ )。

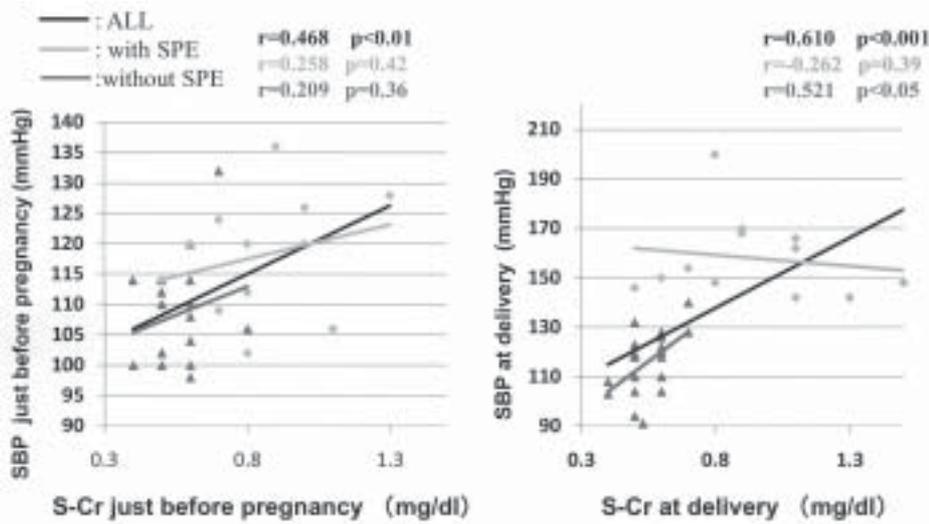


Fig. 5. Relationship between SBP and s-Cr just before pregnancy or at delivery

SBP : systolic blood pressure, s-Cr : serum Cr concentration

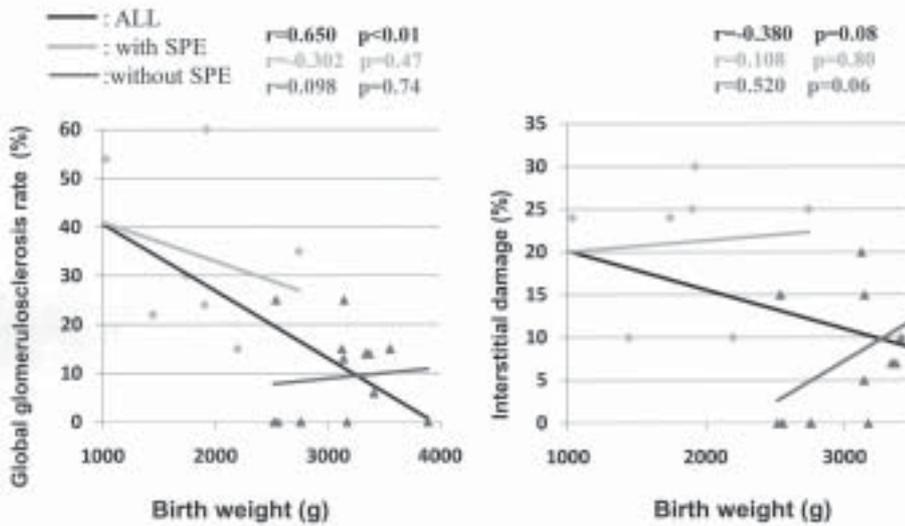


Fig. 6. Relationship between birth weight of newborns and histological findings of the patients

Birth weight : body weight of the newborns

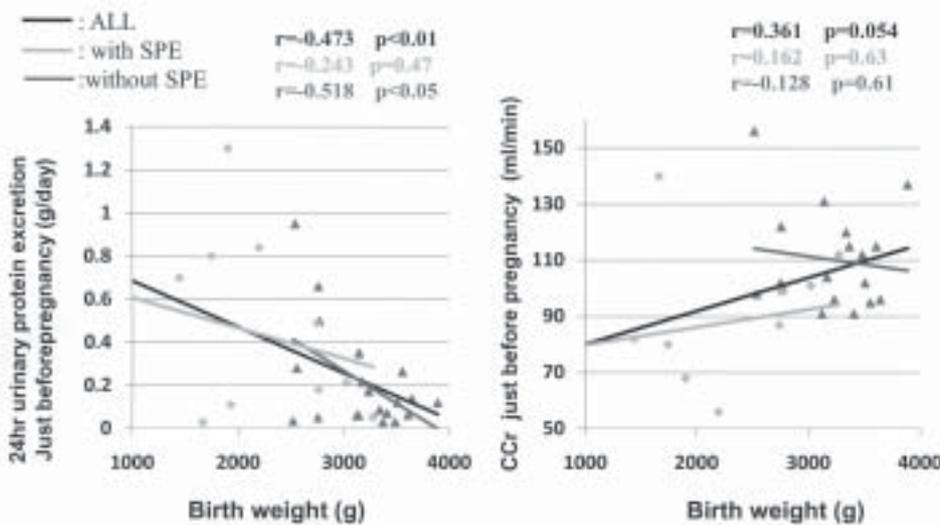


Fig. 7. Relationship between birth weight of newborns and baseline urinary protein excretion or CCr of the patients

CCr : Cr clearance, Birth weight : body weight of the newborns

Fig. 8 では新生児体重と妊娠時の母親の血清 Cr 値および BUN 値との関連性をみた。正常群と SPE 群を全体として解析すると、新生児体重と血清 Cr 値および BUN 値は相

関を認めた ( $r=0.561$ ,  $p<0.001$  と  $r=0.542$ ,  $p<0.05$ )。この相関は正常群と SPE 群、個々に限って検討した場合、関連性は認められなかった。

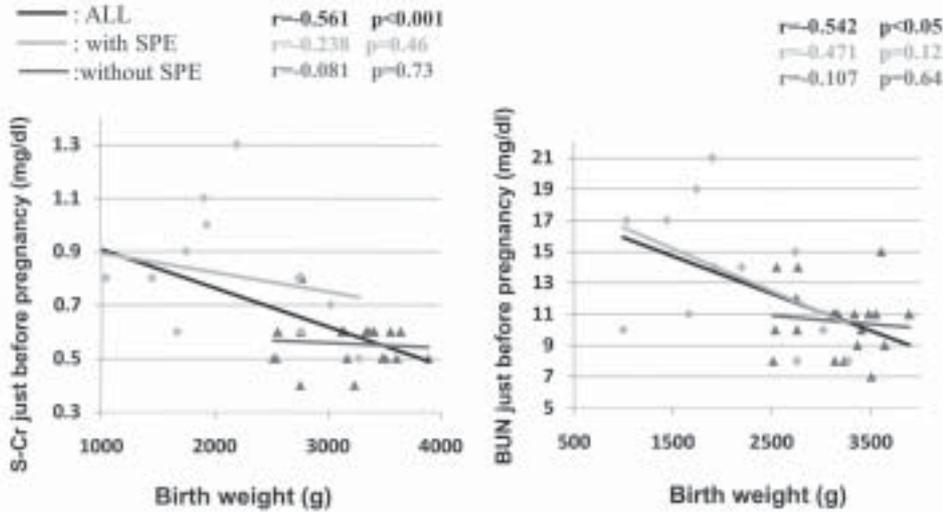


Fig. 8. Relationship between the birth weight of newborns and baseline s-Cr or BUN levels of the patients

s-Cr : serum Cr concentration, Birth weight : body weight of the newborns

Table 3. Stepwise regression analysis between ΔSBP and the selected parameters

Factors	Sum of SD	DF	Mean square	F	P	F(0.95)
Regression	5,409.32	2	2,704.66	15.27363	$2.42 \times 10^{-5}$	3.304817
Residual	5,489.493	31	177.0804			
Total	10,898.81	33				
Parameters	Regression coefficient	SE	SRC	PCC	F	
Constant	2.44124	3.81085	2.44124		0.410372 (p=0.526)	
U-Prot at delivery (g/day)	6.396863	1.840764	0.542478	0.571429	12.07641 (p=0.001532)	
Interstitial damage	0.553013	0.276833	0.313682	0.371606	3.990565 (p=0.044596)	

DF : degree of freedom, Sum of SD : sum of squared deviation, SRC : sum of regression coefficient, PCC : partial correction coefficient, ΔSBP : increase in SBP during pregnancy

Table 3 では上記の Pearson の相関解析に用いた項目を説明因子とし、妊娠時の SBP と出産時のそれとの差 ΔSBP (mmHg) (妊娠による血圧上昇を表す) を目的変数とし、それら説明因子の多重解析を試みた。ΔSBP に対する説明因子は多項目あり、妊娠時の eGFR、妊娠時と出産時の 1 日蛋白尿排泄量、間質障害度、新生児体重、出産時 BUN 値が残った。そこでさらにこの 6 因子を採用し stepwise 多重解析を行うと、 $\Delta SBP = 6.399 \times (\text{出産時の 1 日蛋白尿排泄量}) + 0.553 \times (\text{腎組織の間質障害度}) + 2.441$  との回帰関数が求められた。この式から、ΔSBP の予測因子として、間質障害度と出産時の 1 日尿蛋白排泄量の 2 因子が示唆された。

SPE を二分変数として尿蛋白排泄量、組織障害度、eGFR との関連性を ROC 曲線にて解析すると、area under the curve (AUC) は糸球体硬化率で 0.95、間質障害度は 0.91 と密接な関連を認めた (Fig. 9, Table 4)。これらの解析における cut-off 値は糸球体硬化率では 22%，間質障害度は 24% であった。

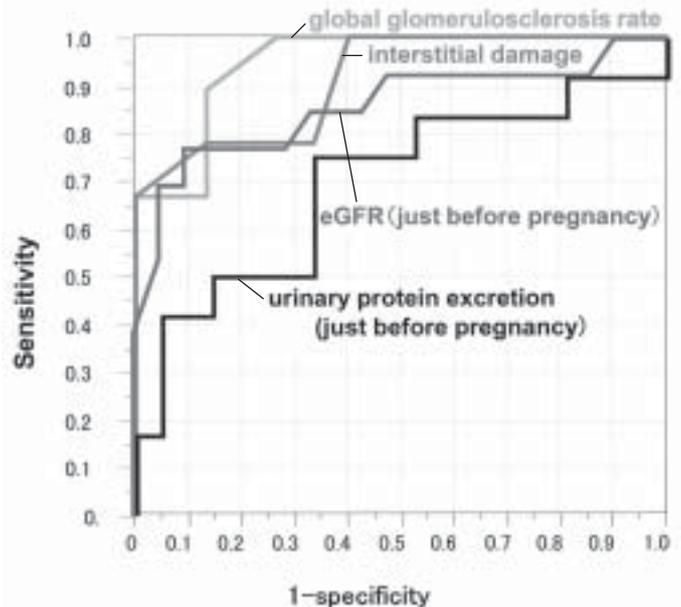


Fig. 9. ROC analysis for predictors of SPE  
ROC : receiver operating characteristic

Table 4. ROC analysis yielded predictors of SPE

	AUC	Cut-off value	Sensitivity (%)	1-specificity (%)
Urinary protein excretion (just before pregnancy)	0.70	0.18 (g/day)	75	33
Global glomerulosclerosis rate	0.95	22 (%)	89	13
Interstitial damage	0.91	24 (%)	67	0
eGFR (just before pregnancy)	0.86	81	77	10

ROC : receiver operating characteristic, AUC : area under the curve, Youden index (Sensitivity-(1-specificity)) was used to determine the cut-off values.

## 考 察

### 1. 慢性腎疾患患者における妊娠

日本腎臓学会では、2007年に「腎疾患患者の妊娠に関する診療の手引き」を上梓して腎疾患患者の妊娠についての指針を示した<sup>17)</sup>。腎疾患をもつ患者の妊娠と健常者の妊娠との違いは、①生児を得る確率が低下する、②妊娠中期に人工早産が必要な場合がある、③腎疾患の悪化がありうる、ことである。現在までにIgA腎症患者の妊娠例における腎予後の報告は少ない。1990年代の本邦での報告や最近の欧米での報告では、IgA腎症妊娠例において、妊娠自体は母体の腎機能や腎予後には影響しないことが示唆された<sup>12,13)</sup>。一方、妊娠時に腎機能が低下している妊婦での腎予後は不良であるとする報告もある<sup>14~16)</sup>。また、非IgA増殖性腎炎患者の妊娠例において進行した腎組織学的変化は胎児死亡や早産に関連するとする報告もみられる<sup>15)</sup>。このような背景を踏まえると、IgA腎症患者の妊娠例の詳細はエビデンスもいまだ少なく、必ずしも一致した見解は得られていない。PIHの長期的な予後について、最近、Suzukiらは日本人における妊娠高血圧症候群を調査し、本病態が閉経後の腎障害や高血圧のリスクとなる可能性を示し<sup>18)</sup>、PIHの予防の重要性を強調している。

そこで本研究では、IgA腎症患者の妊娠例において、特に加重型妊娠高血圧腎症(SPE)に注目して臨床的解析を試みた。

### 2. SPE発症頻度とその関連因子

IgA腎症患者の妊娠と高血圧発症の関連性を検討した最も大規模な研究は、Packhamらの腎生検で確定診断された70例のIgA腎症患者の調査である。この報告において、妊娠による高血圧発症は52%に、尿蛋白排泄量増加は62%に、腎機能低下は26%にみられた<sup>16)</sup>。本研究においてもSPE発症率はIgA腎症患者の妊娠では38%に及んだ。

胎児死亡に関して、Packhamらの報告では30%に及ぶこ

とが示され<sup>16)</sup>、同様にWhitworthらが23%、Jungersらが20%、Abeらが13%と報告し、腎疾患患者の妊娠での胎児死亡率はおよそ10~20%と推定される<sup>5,6,19)</sup>。今回のわれわれの成績でもほぼ近傍値で胎児死亡率は3.0%であった。健常者の妊娠での胎児死亡は1~2%とされていることを考えると、IgA腎症は胎児死亡の高いリスク群であることに異論はない。SPE群では、妊娠週数、出生時体重ともに正常群より少なかった(Table 2)。しかし在胎週数に対して出生時体重は正常範囲であり、必ずしも胎児発育が悪いことは意味していない。つまり、SPE群では出産時期を早めているterminationの影響が大きいことになるが、先に述べたterminationの適応があると判断されているということから、母体もしくは胎児側に何らかの危険因子があったと考え、この点に関しても十分なSPE群での周産期管理の必要性が示唆された。

SPEになる症例では正常妊娠群に比べ、妊娠時のSBPやDBPが高い傾向にある(Table 1)。また、血清Cr値、BUN、UA値、CCrも正常範囲内ではあるがSPE症例で悪い傾向にある。妊娠前の腎生検の組織障害度は、出産時の母体のSBPとDBPと各々有意に相関し、特に出産時に高血圧となっている患者では、糸球体硬化率が15%以上、間質障害度が10%以上と推定される(Fig. 2, 3)。これらの結果は当然のようであるが、現在までにこのことを示唆した論文は認められない。

妊娠初期の血圧は、その後の血圧上昇を決定する重要な因子で、初期の血圧が高いほど妊娠中の高血圧の危険が増加することが知られている<sup>20)</sup>。われわれの成績からも、妊娠前の血圧や腎機能が正常範囲内であってもSPEを発症する可能性はあるため(Table 2)、より安全な妊娠・出産のためには、妊娠前の血圧や尿蛋白の程度を厳重に管理することが望ましいと考えられた。

出浦らは、preeclampsiaにおいてUA値上昇がみられ、その原因が尿酸クリアランスの低下による蓄積である可能性

を示している<sup>21)</sup>。最近の大規模研究において Roberts らは、高血圧のみならず高尿酸血症は、蛋白尿と同様に早産や低出生体重児のリスクになることを示した<sup>22)</sup>。今回の研究で UA 値は SPE 群で妊娠時には高い傾向にあり (Table 1)、さらに出産時には有意な増加に転じた (Table 2)。この結果から、尿酸代謝も PIH と関連することが示唆される。

### 3. SPE の血圧上昇の予測因子とその機序に関する考察

本研究の結果、SPE 発症の関連因子とされた組織学的重症度、腎機能、1 日尿蛋白排泄量のなかで、多重解析から SPE の血圧上昇の予測因子を検討すると、組織学的重症度が重要であることが示唆された。また ROC 解析の結果からも (Fig. 9)、SPE の最も優れた予測因子は糸球体硬化率と間質障害度であった。この結果から、IgA 腎症患者の妊娠において、妊娠前の糸球体硬化率 22%、間質障害度 24% 程度とする cut-off 値が SPE の予知能として重要と思われた (Table 4)。IgA 腎症は比較的予後良好であると認識されてはいるものの、妊娠を前提にした場合には腎組織所見の情報はきわめて重要と思われた。

最近 Kenny らは、妊娠高血圧腎症は妊娠初期から胎盤形成が遅延することにより発症するが、妊娠後期まではほとんど無症状である危険性を指摘し、早期診断が重要としている。彼らは多種類のアミノ酸や脂肪酸を代謝系マーカーとして用い、早期診断の可能性を検討している<sup>23)</sup>。

PIH の病態の中心には血管内皮機能障害が関与し<sup>24)</sup>、胎盤由来の soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1)、soluble endoglin (sEng) が原因の一つと考えられている<sup>25)</sup>。妊娠中の母体血清中に sFlt-1 と sEng の両方が高値になると、妊娠高血圧腎症の発症のリスクが高いことも報告されている<sup>26)</sup>。また最近、PIH のマーカーとして、血中アンチトロニン活性の低下の意義も注目されている<sup>27)</sup>。

本研究の結果と併せ、腎疾患患者の妊娠において妊娠前の腎組織重症度から SPE 発症を予測し、さらに sFlt-1、sEng やアンチトロニンなどのマーカーを使用して早期発見をすることが重要と考えられる。

米合同委員会では臨床的に警戒を要する症状として、Table 5 に示す勧告を出している。このなかでも最も重要な影響力をもつ因子は高血圧、蛋白尿、腎機能の低下であることは自明である<sup>28)</sup>。IgA 腎症患者の妊娠においてはこれら関連因子で更なる高リスク状態が懸念されるため、腎生検により腎組織所見が明らかにされている場合では、その点も加えて勘案し、より厳重な注意が必要となろう。

以上、本研究から SPE 発症の予測因子として腎生検の組織所見は重要である。さらに妊娠前、経過中、周産期、あ

**Table 5. Factors affecting renal function in pregnancy**

1. SBP  $\geq$  160 mmHg, DBP  $\geq$  110 mmHg
2. Urinary protein excretion  $\geq$  2 g/day
3. Serum Cr concentration  $\geq$  1.2 mg/dL
4. Platelet count  $\leq$  100,000/ $\mu$ L, hemolytic anemia
5. Elevation of AST/ALT
6. Symptoms associated with central nervous system
7. Epigastralgia
8. Oculi fundus ; bleeding, papilla edema
9. Lung congestion

SBP : systolic blood pressure, DBP : diastolic blood pressure

(Joint National Committee in USA 1990)

るいは産後の血圧、尿蛋白排泄量の管理も注意すべきである。今後、CKD 患者の安全な妊娠・出産・産後のため妊娠高血圧関連の研究はさらに進展させる必要がある。

## まとめ

IgA 腎症患者では加重型妊娠高血圧腎症 (SPE) の発症率は 38% と高率であった。また、SPE 発症の発症に関連する予測因子としては、特に組織学的重症度と 1 日尿蛋白排泄量が重要と思われた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Mackay EV. Pregnancy and renal disease : a ten-year survey. Aust N Z J Obstet Gynaec 1963 ; 3 : 21-34.
2. Kincaid-Smith P, Fairley KF, Bullen M. Kidney disease and pregnancy. Med J Aust 1967 ; 2 : 1155-1159.
3. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. Kidney Int 1980 ; 18 : 192-206.
4. Surian M, Imbasciati E, Cosci P, Banfi G, Barbiano di Belgiojoso G, Brancaccio D, Minetti L, Ponticelli C. Glomerular disease and pregnancy. Nephron 1984 ; 36 : 101-105.
5. Abe S, Amagasaki Y, Konishi K, Kato E, Sakaguchi H, Igori S. The influence of antecedent renal disease on pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1985 ; 153 : 508-514.
6. Jungers P, Forget D, Henry-Amar M, Albouze G, Fournier P, Vischer U, Droz D, Noël LH, Grunfeld JP. Chronic kidney disease and pregnancy. Adv Nephrol Necker Hosp 1986 ; 15 : 103-141.
7. Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. Kidney Int 1991 ; 40 : 1098-1102.
8. Ramin SM, Vidaeff AC, Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd.

- Chronic renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006 ; 108 : 1531-1539.
9. 佐藤和雄. 新しい妊娠中毒症(妊娠高血圧症候群)の定義・分類(2004). *日産婦誌* 2004 ; 56 : 13-32.
  10. 佐藤和雄. 妊娠高血圧症候群の管理・治療のガイドライン(試案). *腎と透析* 2008 ; 65 : 701-708.
  11. Brown MA, Lindheimer MD, de Swiet M, Van Assche A, Moutquin JM. The classification and diagnosis of the hypertensive disorders of pregnancy : Statement from the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). *Hypert Preg* 2001 ; 20 : 9-14.
  12. Limardo M, Imbasciati E, Ravani P, Surian M, Torres D, Gregorini G, Magistroni R, Casellato D, Gammara L, Pozzi C. Pregnancy and progression of IgA nephropathy : Results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 506-512.
  13. Abe S. The influence of pregnancy on the long-term renal prognosis of IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 61-64.
  14. Donadio JV, Bergstralph EJ, Offord KP, Holley KE, Spencer DC. Clinical and histological associations with impaired renal function in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 65-71.
  15. Packham DK, North RA, Fairley NK, Whitworth JA, Lloren PR, Lee E, Kincaid-Smith P. Pregnancy in women with diffuse mesangial proliferative glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1988 ; 29 : 193-198.
  16. Packham DK, North RA, Fairley NK, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. IgA glomerulonephritis and pregnancy. *Clin Nephrol* 1988 ; 31 : 15-21.
  17. 日本腎臓学会(編). 妊娠中に注意すべき合併症. 腎疾患患者の妊娠-診療の手引, 東京 : 東京医学社, 2007 : 55-72.
  18. Suzuki H, Watanabe Y, Arima H, Kobayashi K, Ohno Y, Kanno Y. Short- and long-term prognosis of blood pressure and kidney disease in women with a past history of preeclampsia. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 102-109.
  19. Whitworth JA, Kincaid-Smith P, Fairley KF. The outcome of pregnancy in mesangial IgA nephropathy. In : Sammour EM, Zuspan FP, El-Tomi N (eds) *Pregnancy hypertension*. Abbassiah, Egypt : Ain Shams University Press, 1982 : 403.
  20. Iwasaki R, Ohkuchi A, Furita I, et al. Relationship between bloodpressure level in early pregnancy and subsequent changes in blood pressure during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 918-925.
  21. 出浦照国, 吉村吾志夫, 越川昭三, 他. 妊娠中毒症における尿酸クリアランス測定の意義. *日腎会誌* 1988 ; 30 : 855-860.
  22. Roberts JM, Bodnar LM, Lain KY, Hubel YL, Markovic N, Ness RB, Powers RW. Uric acid is as important as proteinuria in identifying fetal risk in women with gestational hypertension. *Hypertension* 2005 ; 46 : 1263-1269.
  23. Kenny LC, Broadhurst DI, Dunn W, Brown M, North RA, McCowan L, Roberts C, Cooper GJ, Kell DB, Baker PN. Screening for pregnancy endpoints consortium. Robust early pregnancy prediction of later preeclampsia using metabolic biomarkers. *Hypertension* 2010 ; 56 : 741-749.
  24. Roberts JM, Gammill HS. Preeclampsia : recent insights. *Hypertension* 2005 ; 46 : 1243-1249.
  25. Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, Hanai J, Mammoto T, Kim YM, Bdolah Y, Lim K, Yuan H, Libermann TA, Stillman IE, Roberts D, D'Amore PA, Epstein FH, Sellke FW, Romero R, Sukhatme VP, Letarte M, Karamanchi SA. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nat Med* 2006 ; 12 : 642-649.
  26. Levine RJ, Lam C, Qian C, Yu KF, Maynard SE, Sachs P, Sibai BM, Epstein FH, Romero R, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006 ; 355 : 992-1005.
  27. Morikawa M, Yamada T, Yamada T, et al. Evidence of the escape of antithrombin from the blood into the interstitial space in pregnant women. *J Perinat Med* 2010 ; 38 : 613-615.
  28. 阿部信一. 各種病態にみられる腎障害 ; 妊娠中毒症. 腎臓症候群. *日本臨牀(別冊)* 1997 : 577-580.