

妊娠高血圧腎症の病態*

成田一衛** 吉田一浩**

はじめに

妊娠高血圧症候群に伴う腎障害では、糸球体内皮細胞の腫大、内皮下腔の拡大、血管内腔の狭小化や閉塞などの特徴的な病理組織学的変化が観察される。今まで詳細な分子機序は不明であったが、近年胎盤由来血管新生抑制因子と内皮細胞障害との関連性が解明され、それらの知見の診断・治療など臨床への応用が有望視されている。またそれに伴い、この病態が出産後長期にわたる健康状態に影響を及ぼす可能性も指摘されている。

本稿では、妊娠高血圧腎症の病態の機能的、病理学的な特徴と、臨床的な経過と予後、ならびにその分子機序からみた長期予後について概説する。

妊娠に伴う腎機能の変化

正常の妊娠において、糸球体濾過量 (GFR: glomerular filtration rate) は受胎直後から直線的に上昇し始め、妊娠中期の終盤 (26 週頃) には妊娠前の 150% に達する。また有効腎血漿流量 (ERPF: effective renal plasma flow) も同様に上昇し、最大で 180% にまで増加する¹⁾。

一方、妊娠高血圧症候群を合併した妊婦における腎機能の推移については、限られたデータしか

ない。209 名の妊娠高血圧腎症症例の 24 時間蓄尿による評価では、正常妊娠と比較して 30~40% のクレアチンクリアランスの低下 (正常の上昇が観察されない状態) が観察された²⁾。また日常臨床で汎用される Cockcroft-Gault formula は、実測クレアチンクリアランスと比較して約 40 mL/min の過大評価、MDRD (modification of diet in renal disease) formula (日本では eGFR) は、約 20 mL/min の過小評価となることが示されている。体重の増加やみかけ上の血清クレアチン軽度低下などの要因がそれぞれの推算方法に影響するためと考えられるが、妊婦における腎機能の評価は注意が必要である。

以上の腎機能の変化は、体液量と全身の血管抵抗の変化の総和と考えられる。すなわち、正常妊娠においては血漿量が増加して血管抵抗が低下する結果、全身血圧は不変で ERPF と GFR が増加する。一方、妊娠高血圧腎症においては、体液量の増加は正常妊娠よりも少ないが、全身の血管抵抗が上昇するため、結果的に血圧が上昇し、ERPF と GFR の生理的な上昇が起こらない。

妊娠高血圧腎症の病理組織像と臨床経過

妊娠高血圧腎症は内皮細胞障害を基盤とする多彩な病理組織像を呈することが知られている。す

* Pathophysiology of kidney injury in pregnancy induced hypertension

key words: kidney injury, PIH, sFlt-1

** 新潟大学医歯学系腎・膠原病内科学 NARITA Ichiei and YOSHIDA Kazuhiro
(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-757)

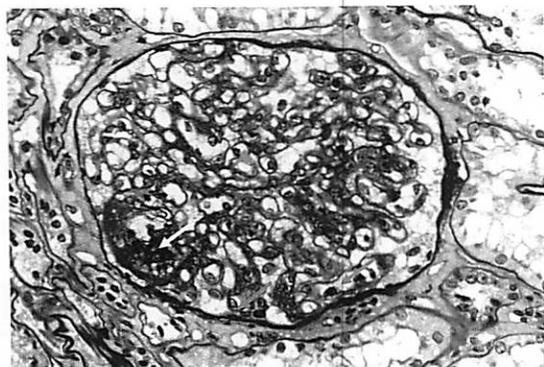


図1 分娩50日後

糸球体係蹄の内皮細胞腫大(矢印), 基底膜二重化(矢頭), 分節性硝子化(白矢印)。PAS染色40倍。

なわち、光学顕微鏡所見では糸球体係蹄内皮細胞の腫大と増生、糸球体係蹄血管腔の狭小化、糸球体基底膜の二重化、ならびに分節性硝子化を認める(図1)。蛍光抗体法では特異的な所見はなく、電子顕微鏡所見では上記の光学顕微鏡所見に加えて、係蹄内皮下腔の拡大と同部位へのフィブリンや脂質の沈着物を認める(図2)。

妊娠高血圧腎症の多くは妊娠中期に血圧の上昇とともに高度蛋白尿を呈し、重症例では溶血性貧血、肝障害、血小板減少症の、いわゆるHELLP症候群を合併する。多くは分娩後に軽快する。蛋白尿と高血圧は12週までに消失する例が多いとされている。それ以上に遷延する場合に腎生検が考慮されることが多い。つまり、上記の所見のほとんどは、妊娠中に蛋白尿が出現し、それが分娩後も遷延するために行われた腎生検での所見であり、正常妊娠や妊娠経過中の変化をみることは不可能である。

われわれの施設で過去に腎生検が行われた妊娠高血圧腎症と臨床的に考えられた症例47例のうち、11例では病理組織学的にはほかの腎炎の合併(IgA腎症4例、非IgA増殖性腎炎4例、膜性腎症1例、微小変異型2例)が明らかに認められ、前述の妊娠に伴う病理変化のみを認めた症例は36例であった。

これらの症例の経過中の尿蛋白は最大で 11.9 ± 8.6 g/日、血圧の最高値は $176 \pm 22.4/109 \pm$



図2 帝王切開時に開放腎生検を行った症例
内皮細胞の著しい腫大(矢印), 内皮細胞下腔とメサンギウム領域に高電子密度沈着物(矢頭)。

13.6 mmHgであった。出産から腎生検までの期間は 54.3 ± 55.5 (0~283)日であり、腎生検時の尿蛋白は 3.2 ± 2.6 g/日、血圧は $136.7 \pm 24.5/84.2 \pm 16.3$ mmHgであった。5年以上蛋白尿が遷延する症例もみられた。

ただし、われわれがみる症例は、高度蛋白尿があり、しかもそれが遷延するために産科から紹介された一部の症例に限られている。妊娠全体に占める妊娠高血圧腎症の正確な発症率、蛋白尿が遷延する症例の割合などについて、詳細なデータはほとんどないと思われる。

III 長期予後

上記の妊娠高血圧腎症36例の長期予後については、観察期間7+8年で、蛋白尿持続期間は81日~5年以上と幅広く、尿蛋白が長期遷延する症例に透析導入例を3例認めた。これら3例は、非透析導入症例に比較して腎生検時の尿蛋白に差はなかったが、より腎機能が低下しており、血圧が高く、また病理組織学的には全節性硬化糸球体が多く、尿細管間質病変が目立っていた。

すなわち、妊娠高血圧腎症単独であっても、尿蛋白が遷延し、腎機能低下と血圧上昇を認める症例では末期腎不全に進行する可能性があることが

確認された。

欧米の57万人余りの出産女性を長期間(平均17年間)観察した大規模な調査では、初回妊娠で妊娠高血圧症候群を発症した女性の末期腎不全の相対危険率は発症しなかった女性の4.7倍、さらに複数回妊娠で2回以上妊娠高血圧症候群を発症した場合は15.5倍となることが報告されている³⁾。

妊娠高血圧症候群を発症した女性は、産褥後の人生において、末期腎不全のみでなく、高血圧や虚血性心疾患、脳卒中などの心血管疾患の発症率が高いことが多くの疫学研究で示されている。最近のメタ解析では、妊娠高血圧症候群を経験した女性におけるそれぞれの相対危険度は、高血圧3.7倍、虚血性心疾患2.16倍、脳卒中1.81倍と報告されている⁴⁾。

IV 妊娠高血圧症候群の分子機序からみた長期予後

妊娠高血圧症候群の分子機序について、近年の基礎、臨床研究により内皮細胞障害のメカニズムが明らかにされてきた。詳細は他稿に記載されるので割愛するが、特に妊娠時の胎盤が放出する抗血管新生因子[sFlt-1:(soluble fms-like tyrosine kinase 1), sEnd(soluble endoglin)などの可溶性受容体]の上昇とそれらにより抑制されるVEGF(vascular endothelial growth factor), PlGF(placental growth factor)やTGF(transforming growth factor)- β 1などの血管新生活性とのバランスの異常は、妊娠高血圧症候群における血管内皮細胞傷害の根本的な原因を説明するだけでなく、臨床的なバイオマーカーとしても有用性が期待されている⁵⁻⁷⁾。

そして、胎盤から産生放出される抗血管新生因子に対する母体の反応、特に血管内皮細胞機能の一連の変化は、一種のストレステストとしてみることができる。つまり、何らかの原因により血管新生因子とその抑制系とのバランスが崩れた状態(ストレス)に対して、糸球体毛細血管をはじめと

する全身の血管内皮細胞の機能がどのような影響を受けるのか、個々で異なる感受性を反映しているという考えである⁸⁾。このストレステストが陽性、すなわち妊娠高血圧症候群、あるいは子癩前症が発症した女性は、糸球体疾患、心血管疾患のリスクが高い。実際に、上述したように妊娠高血圧症候群症例は、その後の腎不全ならびに心血管疾患のリスクが高いことが証明されているのである。

以上のことから、妊娠高血圧症候群症例の産褥後の管理は、腎疾患の早期発見、高血圧、メタボリックシンドロームや心血管疾患の予防が重要となる。

おわりに

近年の分子生物学的な研究の進歩により、妊娠高血圧症候群の病態がより詳細に理解されてきた。一方では、腎臓内科医がみている症例はごく一部の特殊な例にすぎないので、全妊娠に占める本疾患の発症率や、自然経過、遷延する症例のリスク因子、どの程度遷延したら精査を行うか、長期的な経過観察の方法など、不明な点が多い。改めて、産科医と私共腎臓内科医の協力体制の必要性を強調して、本稿を終える。

文 献

- 1) Davison JM: Kidney function in pregnant women. *Am J Kidney Dis* 9: 248-252, 1987
- 2) Alper AB, Yi Y, Webber LS, et al: Estimation of glomerular filtration rate in preeclamptic patients. *Am J Perinatol* 24: 569-574, 2007
- 3) Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al: Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 359: 800-809, 2008
- 4) Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, et al: Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335: 974, 2007
- 5) Maynard SE, Min JY, Merchan J, et al: Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest* 111: 649-

658, 2003

- 6) Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al : Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of pre-eclampsia. Nat Med 12 : 642-649, 2006
- 7) Levine RJ, Lam C, Qian C, et al : Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia.

N Engl J Med 355 : 992-1005, 2006

- 8) Hertig A, Watnick S, Strevens H, et al : How should women with pre-eclampsia be followed up? New insights from mechanistic studies. Nat Clin Pract Nephrol 4 : 503-509, 2008

* * *

違法コピーに注意！！

そのコピーは大丈夫ですか？

現代社会において、コピー（複写）はなくてはならないものになっていますが、その手軽さゆえに違法コピーが後を絶ちません。あなたが日常的に行っているコピーは大丈夫ですか？ 著作権法に定められた例外、つまり、個人または家庭内等で使うために自らコピーする場合や図書館において調査研究等のため一部分をコピーする場合（著作権法第 30, 31 条等）のごく限られた範囲以外のコピーは、すべて著作権者の許諾を得なければ違法となります。企業や研究施設等で職務上利用するコピーはすべて許諾が必要となりますので、ご注意ください。

違法コピーは健全な創作活動、出版活動の障害となり、ひいては文化・学術の発展を阻害する大きな要因となります。今一度、著作権についてお考えください。

許諾の手続きは簡単です！

医学や関連領域の出版物の多くは、(社) 出版者著作権管理機構 [JCOPY] に複写権の管理・運営が委託されています。複写される場合は事前に [JCOPY] に連絡し許諾を得てください。

[JCOPY] (社) 出版者著作権管理機構

TEL03-3513-6969 FAX03-3513-6979 info@jcopy.or.jp



一般社団法人
日本医書出版協会

不正なコピーは

許さない！

Q&A サイト「それは違法かも。」

「これって違法？」著作権に関するよくある質問にわかりやすくお答えしています。

<http://www.ihokamo.net/>

情報受付窓口「不正コピー情報ポスト」

不正コピーなど、明らかに違法なものを見つけたら、こちらまで情報をお寄せください。

<https://www2.accsjp.or.jp/piracy/>
フリーダイヤル 0120-765-175



社団法人 コンピュータソフトウェア著作権協会
<http://www2.accsjp.or.jp/>