

原著

## 妊娠中毒症の分娩後の血圧および妊娠中毒症既往女性の腎病理組織学的特徴

有馬 博

## Recent and Remote Prognosis of Toxemia

Hiroshi Arima (Department of Nephrology, Saitama Medical School, Moroyama, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

Pregnancy-induced toxemia is named as pregnancy-induced hypertension syndrome and its definition is based on hypertension but not in proteinuria and edema. Previously pregnancy-induced toxemia is composed of three symptoms of hypertension, proteinuria and edema. In the present study, two studies were carried out. The first study examined renal patho-histology in 30 proteinuric patients who had a past history of toxemia. Ten patients had IgA nephropathy, 10 did glomerulosclerosis and 10 did focal glomerulosclerosis. The factors, such as the age of pregnancy, the levels of blood pressure and the degree of proteinuria during pregnancy, were not significantly different among three groups. However, the levels of serum creatinine in patients with focal glomerulosclerosis were significantly lower than those with IgA nephropathy and /or with glomerulosclerosis. In addition, there was no significantly difference of the two factors between the latter two groups. These data suggest that patients who were previously defined as having pregnancy-induced toxemia were composed at least of three types of nephropathy. From this study, patients who had proteinuria during pregnancy should be carefully followed up and if proteinuria persisted more than a year renal biopsy for diagnosis of nephropathy should be considered. In the second study, 52 patients who were diagnosed as having pregnancy-induced hypertension were followed up for a year after delivery. In 9 patients, high blood pressure more than 140 mmHg systolic or 90 mmHg diastolic was maintained beyond one year. A comparison between the patients whose blood pressure became less than 140 and 90 mmHg within a year and those did not revealed a significant difference in systolic blood pressure at the presentation of pregnancy-induced hypertension syndrome although any other factors such as age, the levels of proteinuria and so on. did not show any significant differences between the two groups. From the second study, the levels of systolic blood pressure might be predictable index for development of hypertension after delivery in patients with pregnancy-induced hypertension syndrome. Combining these two studies, it is concluded that if proteinuria or high blood pressure persists more than one year after delivery more cautious follow-up would be preferable.

**Keywords:** Toxemia, Pregnancy-induced hypertension, IgA nephropathy, Nephrosclerosis, Focal glomerulosclerosis  
*J Saitama Med School* 2006;33:25-32

(Received February 10, 2006)

## はじめに

女性と男性ではあらゆる疾患において性差に基づく様々な相違があることがよく知られている。とくに女性では妊娠出産という男性には決してみられない生体に大きな影響を与える変化を経験する。この妊娠・出産という一連の変化はとくに血行動態や腎臓に短期的、長期的に大きな変化をもたらすことが知

られている<sup>1)</sup>。その中でも妊娠中毒症という概念に代表されてきた疾患がある。妊娠中毒症は高血圧、蛋白尿、浮腫という症状を認めるものを包括したものであり、“学説の疾患”という言葉に象徴される様に様々な病態を無理に一つの疾患名に統合させていた可能性が高い<sup>2)</sup>。すなわち、高血圧であった人、高血圧がわからずに妊娠中に高血圧と診断されたり、また高血圧のみで蛋白尿を伴わなかったり、はじめから腎症が存在し、それが顕性化した場合など、様々な病態をひとつの言葉に無理矢理あてはめようとしてきた傾向

は否定出来ない。最近本邦でこの妊娠中毒症の定義分類に関して画期的な改定がおこなわれた。今まで使用されてきた妊娠中毒症の定義と分類は昭和59年に日本産科婦人科学会の妊娠中毒症問題委員会によって作成されたものが基本となり平成9年に一部改正されている。しかし諸外国においてもこのtoxemia=中毒症という定義と分類の見直しがおこなわれ、日本妊娠中毒症学会にも検討委員会がもうけられ、平成16年に新しい試案が作成された。そこでは妊娠中毒症は妊娠時に起こる血管攣縮がその基本病態であり、その中の症候として高血圧が主徴となることより、妊娠高血圧症候群とし、その中で蛋白尿を伴う場合を妊娠高血圧腎症とする<sup>3)</sup>。ここで特徴的な点は高血圧を伴わない蛋白尿は妊娠蛋白尿として、従来妊娠中毒症とされていたものから除外したことである。このように妊娠と腎疾患、高血圧は密接に関連しているが、そのために疾患概念も未だに議論の中にあるといえる。この病態生理を理解するために臨床経過をきちんと観察することが重要と考え、二つの方法で本研究を行った。一つは蛋白尿が認められ、腎生検を施行した女性のうち過去に妊娠中毒症と診断された例の腎病理組織の検討を行った。また一つは、妊娠中毒症と診断された女性のうち、分娩後早期に血圧が正常化する群と高血圧が遷延する群で、妊娠中の臨床経過を検討した。これにより、どの様な人々が過去に妊娠中毒症として診断されて、実際には基礎にどのような腎疾患を有しているのかということ、ある程度明らかに出来る可能性がある。これら2つの検討から、妊娠中の高血圧や蛋白尿をどう評価するのか、さらには出産後にどのような経過観察が必要なのかを明らかにすることを目的とした。

## 研究1

### 対象と方法

平成10年4月から15年3月までの6年間に埼玉医科大学腎臓内科において、経皮的腎生検を行った女性のうち、母子手帳に“妊娠中毒症”と記載されていた30名を対象とした。腎生検の適応は1ヶ月以上の間隔をおいた測定で蛋白尿が0.5 g/日以上かつ血尿を伴うもの、もしくは蛋白尿単独で1.0 g/日以上が2回以上確認されたこととした。対象の30名について、入院記録により、妊娠中毒症と診断された時点の年齢、血圧、蛋白尿、出生体重、現時点での血圧、尿蛋白定量、血清クレアチニン値を得られた腎生検所見を基に検討した。

統計データは連続性のものは平均値±標準誤差で表し、対応のない3群の差の検定は分散分析を用いてStudent-Newman-KeulsのPosthoc法で検定した。非連続性のデータはKruskal-Wallisの検定を行った。危険率5%以下を有意差ありと判定した。

## 結果

全ての症例(30例)で母子手帳にて妊娠中血圧が140/90 mmHg以上であることを確認した。30例中2例は妊娠初期より蛋白尿を認めていた。分娩から腎生検を施行するまでの期間は平均で17±5年であった。

### ①腎生検の結果 (Fig. 1)

腎生検では30例中、IgA腎症10例、腎硬化症10例、巣状糸球体硬化症10例と診断された。

### ②妊娠中毒症発症時年齢

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された患者の妊娠中毒症発症時年齢は、それぞれ28±7歳、30±2歳、30±4歳であった。これらについて、三群間に有意差は認めなかった。

### ③妊娠中毒症発症時血圧

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された妊娠中毒症発症時血圧は、それぞれ153±7/97±6 mmHg、160±8/95±4 mmHg、160±8/95±3 mmHgであった。これらについて、三群間に有意差は認めなかった。

### ④妊娠中毒症発症時蛋白尿(試験紙法)

妊娠中毒症発症時の尿蛋白は試験紙法により陰性、擬陽性(±)、陽性(+), (1+), (3+)の5段階で評価された。各疾患群における分布には有意差を認めなかった。

### ⑤出生体重

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された児の出生体重は、それぞれ2365±492 g、2304±590 g、2066±269 gであり、三群間に有意差は認めなかった。

### ⑥腎生検施行時年齢

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された腎生検時年齢は、それぞれ43±7歳、52±2歳、46±4歳であった。これらについて、三群間に有意差を認めなかった。この際に閉経していたのはそれぞれ30%、80%、40%であったが、この割合にも三群間で有意差を認めなかった。

### ⑦腎生検時血圧

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された腎生検時の血圧は、それぞれ136±2/78±4 mmHg、138±2/83±11 mmHg、113±3/66±2 mmHgであり、三群間に有意差を認めなかった。またこの時点での高血圧の既往をそれぞれ20%、100%、50%の患者で認めたが、この分布についても有意差を認めなかった。

### ⑧腎生検時血清クレアチニン値

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された腎生検時クレアチニン値は、それぞれ1.42±0.5 mg/dl、1.50±0.11 mg/dl、0.66±0.34 mg/dlであり、巣状糸球体硬化症群の数値は他の二群に比べて有意に低かった(p<0.05)。

### ⑨腎生検時1日蛋白尿

IgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症と診断された腎生検時蛋白尿は、それぞれ $1.3 \pm 0.6$  g/日、 $1.1 \pm 0.2$  g/日、 $1.0 \pm 0.2$  g/日であり、三群間に有意差は認めなかった。

### ⑩病理組織所見

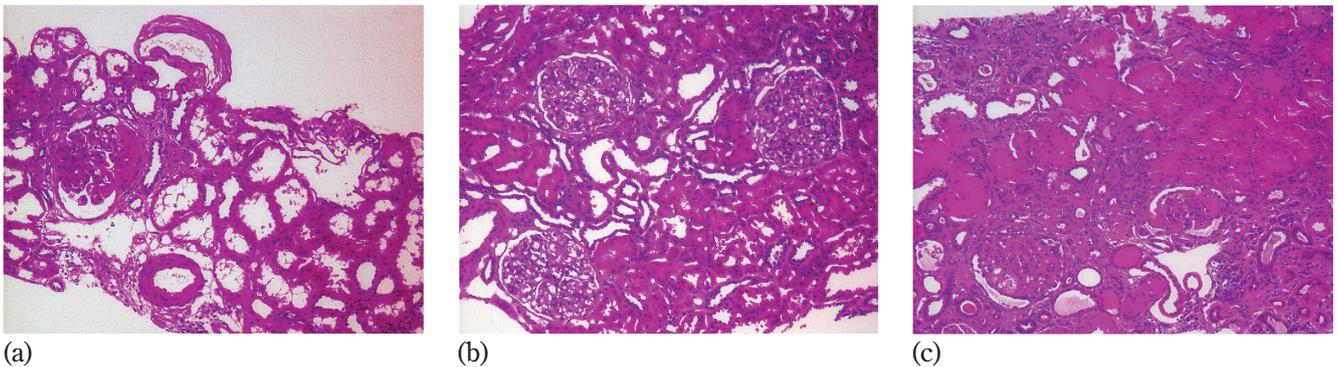
糸球体硬化は変化のないものを0、軽度のメサンジウム細胞の肥厚を示すものを1、分節性に硬化を示すものを2、全糸球体硬化を示すものを3として (Fig. 2)、少なくとも5個以上の糸球体を評価して、その平均値を糸球体硬化度の指標とした<sup>4)</sup>。糸球体硬化度はIgA腎症 $1.0 \pm 0.5$ 、腎硬化症 $2.8 \pm 0.7$ 、巣状糸球体硬化症 $1.4 \pm 0.3$ であった。また間質病変は線維化領域をMasson Trichrome染色で青色に染まる領域として、Mac Scope (三谷工業(株), 千葉)を用いてその面積が間質全体に占める割合を算出し、0-20%を1、21-60%を2、60%以上を3として (Fig. 3)、各標本を評価して、その平均値を間質病変指数とした<sup>4)</sup>。間質病変指数はIgA腎

症 $0.2 \pm 0.2$ 、腎硬化症 $1.6 \pm 0.2$ 、巣状糸球体硬化症 $0.8 \pm 0.2$ であった。同時に厚生労働省特定疾患による診療指針にあわせて進行度を分類したところ<sup>5)</sup>、予後良好群はそれぞれ3名、3名、4名、予後比較的良好群6名、5名、4名、予後比較的不良群は1名、2名、2名であり、予後不良群はいなかった。いずれの評価法においてもこれらの分布において、三群間に有意差は認められなかった。

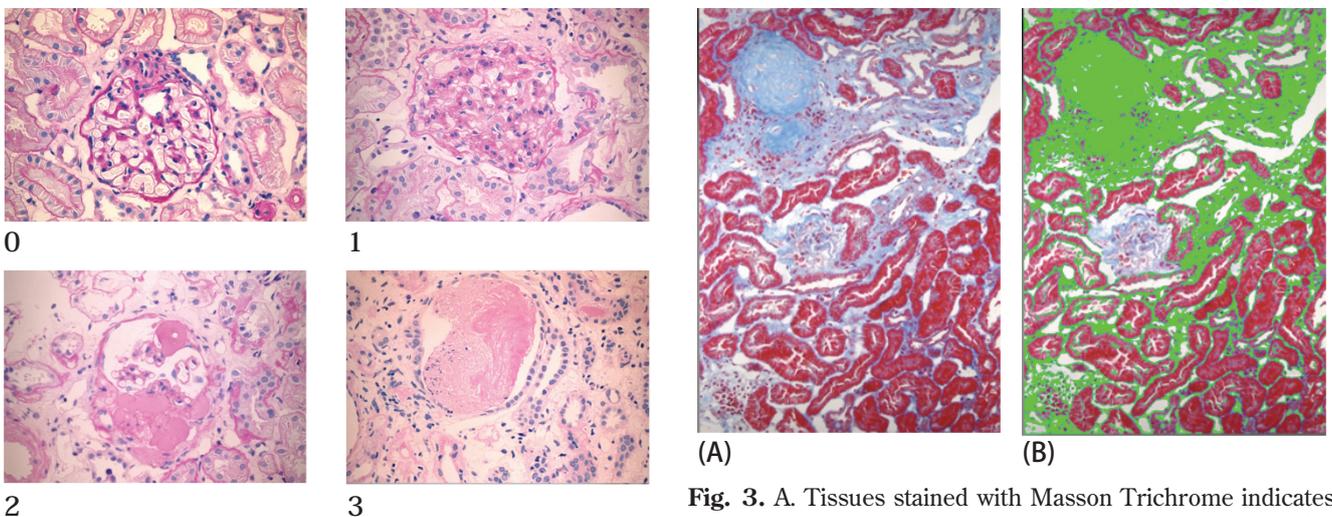
## 研究2

### 対象と方法

埼玉医科大学総合周産期医療センターにおいて、平成13年1月から平成15年12月末までに妊娠中毒症による高血圧を発症した52例において、一年後も降圧薬の服用を必要とした症例(高血圧持続群 9例)、分娩後3ヶ月以内に血圧が正常化した症例(正常化群 43例)の臨床経過を比較検討した。高血圧は収縮期血圧140 mmHg以上、もしくは拡張期血圧90 mmHg以上とした。



**Fig. 1.** Histopathological changes in the renal tissues obtained from patients who had a past history of toxemia. a. focal glomerulosclerosis with advanced atrophy of both proximal and distal tubules. b. mild to moderate mesangial proliferation. c. global glomerulosclerosis with advanced fibrosis.



**Fig. 2.** Index of glomerular sclerosis. 0: no abnormality, 1: mild sclerosis, 2: moderate sclerosis, 3: advanced sclerosis.

**Fig. 3.** A. Tissues stained with Masson Trichrome indicates a moderate fibrosis of the interstitium. B. An example of index of interstitial changes; Using Mac Scope, the area is calculated and index is determined as 2.

## 血圧測定

血圧の測定には3分間の安静後、座位にて右上腕を用い、2分間隔で測定し、平均値を用いた。拡張期血圧はKortokoffの第V音とした。また年齢、既往歴、家族歴、経妊数、経産数、高血圧発症時の収縮期血圧、拡張期血圧、発症週数、蛋白尿、胎児重量について正常化群と持続群を比較検討した。

## 統計

統計データは平均値±標準誤差で表した。二群間の差は対応のないt検定、およびノンパラメトリックなデータはWilcoxonの符号順位検定を用い危険率5%以下を有意差ありと判定した。

## 結果 (Table 1)

### 1. 高血圧発症時の血圧

高血圧持続群の発症時収縮期血圧は $171.2 \pm 6.3$  mmHg、正常化群は $158.0 \pm 2.3$  mmHgと有意に高血圧持続群で高値を示した。また拡張期血圧はそれぞれ $103.2 \pm 3.9$  mmHg、 $96.6 \pm 1.8$  mmHgであり、二群間に有意差は認めなかった。

### 2. 既往歴

高血圧持続群9例中3例に高血圧の既往を認めたが、3例とも妊娠初診時の血圧は降圧薬を使用せずに正常範囲内であった。

### 3. 発症時の蛋白尿 (Fig. 4)

両群とも分布に特徴はみられず、持続群と正常化群と比較して、有意差は認めなかった。

### 4. 胎児重量

持続群の胎児出生重量は $1834 \pm 183$  g、正常化群は $1993 \pm 203$  gであり、両群間に有意差は認めなかった。

### 5. 高血圧発症週数

妊娠中に妊娠中毒症による高血圧を発症した週は、高血圧持続群で $27.2 \pm 3.1$ 週、正常化群は $29.7 \pm 1.1$ 週であり、両群間に有意差は認めなかった。

### 6. 経妊・経産数 (Fig. 5)

経妊数および経産数の分布は、正常化群で初産の多い傾向にあったが、持続群と正常化群と比較して、有

意差は認めなかった。

### 7. 妊娠時の年齢

持続群の年齢は $33 \pm 2$ 歳、正常化群は $33 \pm 1$ 歳であり、両群間に有意差は認めなかった。

## 考察

今回研究1で検討した妊娠中毒症を既往に有する女性の腎生検所見の結果は、30例中IgA腎症10例、腎硬化症10例、糸球体硬化に広汎な間質の線維化を伴うものが10例であった。

妊娠中毒症は今回の新たな定義の分類から、妊娠高血圧症候群と一括し、その定義は妊娠中に高血圧が発症し蛋白尿を伴う場合と伴わない場合とがあり、かつ妊娠20週以降に出現し、分娩後12週で消失するものとしている<sup>3)</sup>。今回の30症例についてみると、母子手帳で確認する限り血圧は140あるいは90 mmHg以上であった。しかし妊娠初期より蛋白尿を認めたものが2例あり、いずれもがIgA腎症の既往を疑わせる潜血反応陽性の時期が確認されている。妊娠後については、記録が定かではなく、高血圧あるいは蛋白尿が消失した時期は確認出来ず、これらが妊娠終了により軽症化して持続していてもそのまま放置されていたものが含まれている可能性も否定できない。このことは、本邦の医療制度では分娩後の管理が充分におこなわれてこなかった可能性を強く示唆している。今回腎生検をおこなった症例の多くはその後何らかの機会に偶然蛋白尿が再発見され、蛋白尿を主訴として埼玉医科大学腎臓内科を受診した症例である。

妊娠中毒症の病理所見については古くからいくつかの総説がまとめられている。その中で一致していることはいわゆる純粋な妊娠腎の所見を呈するものは少なく、多くは何らかの一次性腎疾患と考えられる腎病変が重なっていると報告されている。古くはPollakとNettlesが50例の“妊娠中毒症”としてまとめた成績をみると、35例において妊娠中毒症に特徴的とされる糸球体腫大やメサンジウム細胞の増殖性変化という所見が認められていない<sup>6)</sup>。また内皮細胞とメサンジウム細胞の膨化、さらには腫大した糸球体基部が近位尿細

**Table 1.** Clinical profile of the patients at their onset of toxemia

	Improved group	Continued group	P value
Age (years)	$33 \pm 1$	$33 \pm 2$	0.83
Systolic BP (mmHg)	$158.0 \pm 2.3$	$171.2 \pm 6.3$	0.01
Diastolic BP (mmHg)	$96.6 \pm 1.8$	$103.2 \pm 3.9$	0.09
Onset of hypertension in pregnancy (week)	$29.7 \pm 1.1$	$27.2 \pm 3.1$	0.36
Birth weight (g)	$1993 \pm 203$	$1834 \pm 183$	0.59

BP: Blood pressure.

管の近傍にヘルニアの様に陥入しているといった典型的な所見はむしろ少ないとしている。妊娠腎の電子顕微鏡所見では内皮細胞の膨化と空胞化があり、これにより毛細血管腔が狭くなり、時に閉塞した状態になっている<sup>7)</sup>。今回はこれらの“妊娠中毒症”にみられるとされる特徴的な所見はどの病理組織所見からも認められなかった。1つにはこの様な“妊娠中毒症”に伴うとされる病理組織変化はほとんどの症例で妊娠終了とともに次第に消失し、1年以上経過した後の腎生検では明確にはとらえられないともいわれている<sup>8)</sup>。さらに3年以上を経た場合には、上記の所見はほとんど消失し、血圧や蛋白尿がみられたとしても巣状糸球体硬化症に類似の所見をとる可能性が指摘されている<sup>8)</sup>。

これらのことを考えると巣状糸球体硬化症と診断された10例においてはいわゆる“妊娠中毒症”に伴う腎病変であった可能性が高い。

今回の検討では1/3の症例がIgA腎症の所見を示した。IgA腎症は本邦に多い慢性糸球体腎炎でその70%~80%近くを占めるとされているが、その患者が妊娠した場合の予後については本邦からの報告があり<sup>9)</sup>、妊娠そのものがIgA腎症の腎予後には大きな影響を与えないとされている。また妊娠中毒症と診断された中には約15%近くに慢性腎炎が含まれていることも報告されている<sup>10)</sup>が、今回の対象患者にはこれ以上の割合で慢性糸球体腎炎患者が含まれていたことになる。IgA腎症の病理所見は疾患の進行と共に糸球体硬化と間質の線維化が著しくなるが、今回の対象患者でもこれらの所見を呈するものがあり、妊娠中毒症とは別個に潜在していたIgA腎症が加齢とともに進行する症例もあることが示唆された。

さらに今回1/3の症例は腎硬化症であったが、これは従来高血圧が長時間続いた結果引き起こされる疾患とされてきた<sup>11)</sup>。しかし最近では独立した腎疾患概念として再評価することがTakebayashiにより提唱されている<sup>12)</sup>。すなわち高血圧を呈していなかったり、高血圧の病歴が比較的短い人でも腎生検で腎硬化症の所見を呈することがある<sup>11)</sup>という報告もTakebayashiの説を支持する。事実われわれも腎硬化症が必ずしも高血圧と密接に結びついていない可能性について報告しており<sup>13)</sup>、それを支持する論文も他施設より報告されている<sup>14)</sup>。“妊娠中毒症”における腎硬化症の頻度については古くより行なわれており、PollakとNettles<sup>6)</sup>は35例中10例、Fisherら<sup>10)</sup>は妊娠中毒症に腎硬化症が重なったものが96例中13例、腎硬化症であったものが176例中19例と報告している。これらの数字は今回の研究結果と比較して、前者は近いものであり後者はかなりかけ離れている。この差はおそらく腎生検の適応が施設によって異なることが影響している可能性が高い。またFisherらは分娩後5日目以内に、PollakとNettlesは分娩後数ヶ月の時点で腎生検を施行しているが、こうした腎生検をおこなう時期についても考慮する必要がある。本研究では分娩後10年以上経過してから腎生検を行っており、こうした既報を考慮してもいわゆる“妊娠中毒症”が将来の腎組織に与える影響を論ずることは難しいと考えられた。

巣状糸球体硬化症という診断名には病理組織で巣状の糸球体硬化を示すさまざまな病態が含まれてしまい、これが何を意味するかについては古くから議論がある<sup>6)</sup>。妊娠中毒症時あるいは分娩直後におこなわれた腎生検所見でこの巣状糸球体硬化症が報告されているのは少ないが<sup>15)</sup>、分娩後日数を経たおこなわれた腎生検でこの所見が見られることもある。本研究で見られた患者群での病態生理を考えると妊娠中毒症時

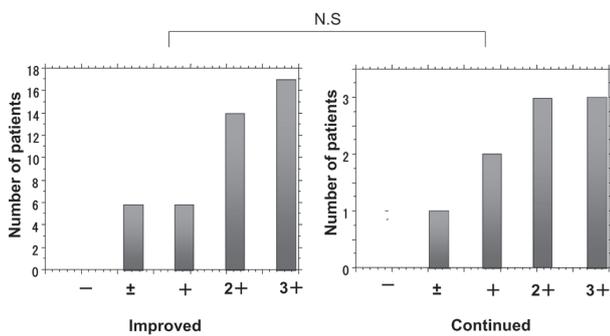


Fig. 4. The level of proteinuria in the patients with toxemia. Proteinuria was evaluated semiquantitatively by stick-paper method.

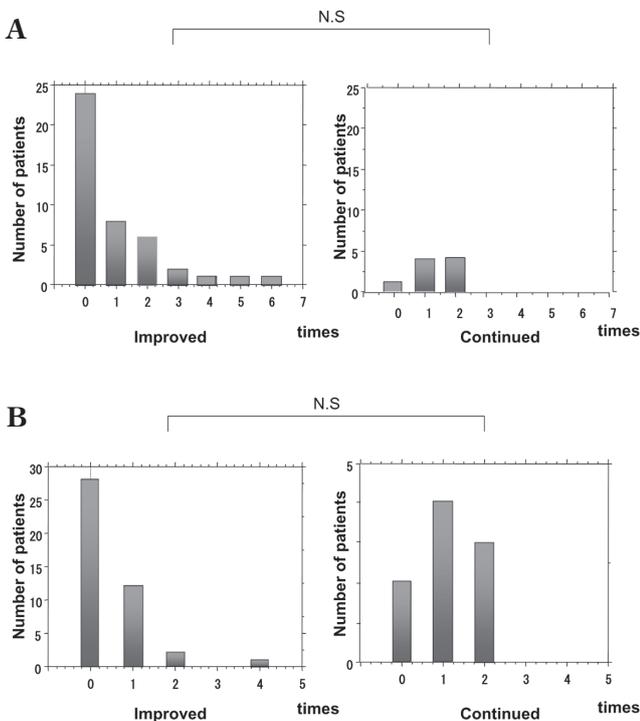


Fig. 5. A. The distribution of the history in pregnancy in the patients with toxemia. B. The distribution of the history in delivery in the patients with toxemia.

に血管痙攣がおり、それに伴い糸球体が膨化して、その回復過程で病変が遺残して巣状の糸球体硬化像を呈した可能性が考えられる。

今回の検討では分娩後10年以上を経て腎生検が行なわれた症例が大部分を占め、かつ蛋白尿が0.5 gまたは1.0 g/日以上のもを腎生検の適応としたことよりすべての妊娠中毒症の経過を含んでいるとは言えない。また妊娠中毒症が軽快したあとにどの時点で蛋白尿が出現したのか、あるいは蛋白尿が持続していたのかも充分には明らかにすることは出来なかった。これは高血圧についても同様であるが、これは高血圧や蛋白尿はほとんど症状を呈さないこと、また妊娠中毒症は分娩後12週の時点で軽快してしまうことが多いこと、また分娩後は例えば高血圧や腎炎での定期受診をおこなっている人でも育児や家事などによりそれらに時間を割くことが出来ないことなどの要因があげられる。事実今回腎生検を行った30例の中には高血圧治療が行なわれているのにもかかわらず、蛋白尿にはほとんど注意が払われていない症例もあった。

分娩6週間後にその生理変化は非妊時に復するとされており、妊娠中毒症の治療は妊娠の終結であり妊娠に伴う高血圧は一過性とされているため<sup>16)</sup>、分娩後、長期に経過観察をおこなった報告は少ない<sup>17,18)</sup>。

今回おこなった研究2では妊娠中に高血圧を発症した症例のうち、一年後も高血圧が遺残した割合は約20%であった。分娩後の高血圧の遺残を調査した報告は数少なく、ケースカードを用いた日高らの調査<sup>19)</sup>によると重症妊娠中毒症の産褥6週目における高血圧、蛋白尿の遺残を46%と報告している。さらに飯沼らは分娩後一年の時点での高血圧の遺残も調査しており35%に高血圧の遺残を認めたと報告している<sup>20)</sup>。今回重症例が多いことを考えても、その割合が低かったことは10年前と比較し妊娠中の血圧管理がより適切におこなわれるようになり、さらには収縮期血圧を早期に改善することにより、その予後が改善している可能性が示唆された。

妊娠20週以降にみられる高血圧をAustralasian Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ASSHP)<sup>21)</sup>では、ひとまずgestational hypertensionとするが、産褥12週を過ぎても高血圧を呈する場合はchronic hypertensionとなる。1997年に改定された日本産婦人科学会の妊娠中毒症の診断基準<sup>22)</sup>では高血圧が分娩後42日間を過ぎても継続する場合は、混合型妊娠中毒症と診断されていた。つまり高血圧の存在が推定され、妊娠によって症状の増悪あるいは顕在化をみたと判断されていた。また妊娠高血圧症候群の定義<sup>23)</sup>では分娩後12週以降も高血圧が持続する場合はその定義より妊娠高血圧症候群ではないとされる。今回の検討では持続群9例中に3例いた既往に高血圧のある症例は、背景に隠れていた軽症の高血圧が妊娠

を契機に顕在化した可能性がある。これに対し残りの6症例は高血圧が潜在していた可能性は少ないと考えられた。本研究においては蛋白尿、発症週数、出生体重、経妊・経産数、年齢では持続群と正常化群との間に有意差を認めなかった。発症時収縮期血圧のみ、有意差をもって持続群が高値を示したが、拡張期血圧は有意差を認めなかった。しかし拡張期血圧についてはKortokoffの第IV音とするか第V音にするかという議論がある。妊娠状態では心拍出量が増加している結果、しばしばKortokoff音が0 mmHg近くまで聴取される。そこでKortokoff音が弱くなるIV音をもって拡張期血圧とすることがなされてきた。しかしV音は測定において観察者ごとの差異が少ないが、IV音に関してはそれが大きいとも言われている。IV音とV音で胎児への影響や母体への影響に関する有意差は得られないとの意見<sup>24,25)</sup>と、V音が子宮内発育遅延と子癩前症の進行に対してIV音より特異性が高くそれらを予見することから、V音を用いることを推奨する考えもある<sup>26)</sup>。

つぎに妊娠中にその高血圧の持続を予測する因子があるかを検討した。蛋白尿は妊娠中の高血圧に付随することが多く子宮内発育遅延(IUGR: intrauterine growth retardation)頻度が拡張期血圧と蛋白尿の程度と有意に、妊娠高血圧症候群の重症度を左右すると報告がある<sup>27)</sup>。一方、Fisherらは妊娠中毒症において腎臓の組織所見と臨床所見との関連を検討し、腎糸球体毛細血管の内皮細胞増多と蛋白尿の程度は相関するものの、血圧との関連は否定している<sup>10)</sup>。今回の持続群と正常化群の比較では蛋白尿に有意差は認めなかった。また胎児重量に関しても持続群と正常化群の間に有意差は認めなかった。これは蛋白尿があっても妊娠中の母体の予後や新生児予後に影響を与えないとする最近の知見と一致した<sup>28)</sup>。

妊娠中の高血圧の発症頻度を時期的に分類すると妊娠28~32週と妊娠36週以降に発症する二峰性のピークを示すと報告されている<sup>29)</sup>。また早発型は遅発型と比べて重症化しやすく、母体合併症が有意に高く、予後不良になりやすいとの報告がされている<sup>30,31)</sup>。今回の検討では持続群と正常化群とを比較して、有意差は認めなかったが、持続群27.2±3.1週、正常化群は29.7±1.1週と持続群で発症週数がやや早期の傾向があった。これは日高らの産褥6週の高血圧遺残の検討と同じ結果であった<sup>22)</sup>。

母体が妊娠高血圧症候群であった場合胎盤血管内皮障害により胎盤血管にアテローム様変化がおり、胎盤血流減少の結果、高頻度に子宮内発育遅延が引き起こされる。特に28週未満に発症した妊娠高血圧症候群は胎児の発育過程でもっとも重要な時期に胎児の発育を阻害する要因となる。今回の検討では持続群と正常化群共に出生体重は小さく、有意差は認めなかったが持続群の出生体重は軽い傾向であった。

## まとめ

1. 以前妊娠中毒症と診断された症例で、分娩後10年以上を経て蛋白尿や高血圧を呈する症例の腎病変は少なくとも3種類ある。
2. これらはIgA腎症、腎硬化症、巣状糸球体硬化症であり、臨床所見からこれらの診断を予想することは必ずしも容易ではない。
3. 妊娠中にその高血圧が出産後12週を超えて持続するか否かを予測しうる因子の検討を試みた。発症時収縮期血圧は高血圧持続群 $171.2 \pm 6.3$  mmHg、正常化群 $158 \pm 0.3$  mmHgであり、有意差をもって持続群が高値を示した。
4. 高血圧持続群と正常化群の年齢、経妊・経産数、高血圧発症週、発症時蛋白尿、出生体重に有意差は認めなかった。

## 謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導御校閲を賜りました埼玉医科大学腎臓内科鈴木洋通教授に深謝致します。直接御指導をいただきました埼玉医科大学教育センター菅野義彦講師、また研究に多大な御協力をいただきました埼玉医科大学総合医療センター周産期医療センター竹田省教授、馬場一憲教授、関博之教授、埼玉医科大学腎臓内科学教室員の先生方に感謝申し上げます。この研究の一部は第46回日本腎臓学会学術総会(2003年、東京)、第15回腎と妊娠研究会(2005年、愛媛)で発表された。

## 文 献

- 1) Roberts JM, Pearson G, Cutler J, Lindheimer M. Summary of the NHLBI Working Group on Research on Hypertension During Pregnancy. *Hypertension* 2003;41:437-45.
- 2) Lafayette R. The kidney in preeclampsia. *Kidney Int* 2005;67:1194-203.
- 3) 佐藤和雄. 新しい"妊娠中毒症"(妊娠高血圧症候群)の定義・分類試案(2004). *日産婦誌* 2004;56:5-23.
- 4) Kanno Y, Okada H, Yamaji Y, Nakazato Y, Suzuki H. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors slow renal decline in IgA nephropathy, independent of tubulointerstitial fibrosis at presentation. *QJM* 2005;98:199-203.
- 5) 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班IgA腎症分科会. IgA腎症診療指針第2班. *日腎会誌* 2003;44:487-93.
- 6) Pollak MB, Nettles JB. The kidney in toxemia of pregnancy: A clinical and pathologic study based on renal biopsies. *Medicine* 1960;39:469-526.
- 7) 荻野宗次郎: 純粋妊娠中毒症における腎糸球体病変の超微形態学的検討. *日腎会誌* 1999;41:413-29.
- 8) Heaton JM, Turner DR. Persistent renal damage following pre-eclampsia: A renal biopsy study of 13 patients. *J Pathol* 1985;147:121-6.
- 9) Abe S. Pregnancy in IgA nephropathy. *Kidney Int* 1991;40:1098-102.
- 10) Fisher KA, Luger A, Spargo BH, Lindheimer MD. Hypertension in pregnancy: Clinical-pathological correlations and remote prognosis. *Medicine* 1981;60:267-76.
- 11) Tylicki L, Rutkowski B, Horl WH. Multifactorial determination of hypertensive nephroangiosclerosis. *Kidney Blood Press Res* 2002;25:341-53.
- 12) Takebayashi S, Kiyoshi Y. Clinicopathological features and renal prognosis in benign nephrosclerosis. In Arakawa M, Geijyo F, Suzuki Y, editors. *Kidney and Hypertension (vol 14th Niigata Symposium of Nephrology)*, Tokyo:Nihon-Igakukan; 2000. p.54-62.
- 13) Rose GW, Kanno Y, Ikebukuro H, Kaneko M, Kaneko K, Kanno T, et al. Cilnidipine is as effective as benazepril for control of blood pressure and proteinuria in hypertensive patients with benign nephrosclerosis. *Hypertens Res* 2001;24:377-83.
- 14) Freedman BI, Iskandar SS, Appel RG. The link between hypertension and nephrosclerosis. *Am J Kidney Dis* 1995;25:207-21.
- 15) Kincaid-Smith P. The renal lesion of preeclampsia revisited. *Am J Kidney Dis* 1991;17:144-8.
- 16) Assali NS, Brinkman CR 3rd, editors. *Maternal Disorder (Pathophysiology of Gestation; vol. 1)*. New York: Academic Press;1972.p.280.
- 17) Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:506-12.
- 18) 杉本充弘. 産褥の異常と対策 主要合併症 高血圧, 蛋白尿持続例. *臨床婦人科産科* 1999;53:1492-6.
- 19) 日高敦夫, 中本収, 江口勝人, 古橋信晃, 山口賢二. 重症妊娠中毒症の産褥6週目における高血圧, 蛋白尿の遺残 重症妊娠中毒症ケースカード調査 (No. 5). *日本妊娠中毒症学会雑誌* 1998;6:194-202.
- 20) 飯沼博朗, 北村文明, 降旗敏也. 産科婦人科領域における医学管理のあり方 合併症妊娠 残存妊娠中毒症症状の管理. *産科と婦人科* 1991;58:1783-7.
- 21) Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, et al. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: executive summary. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*

- 2000;40:133-8.
- 22) 神保利春. 周産期委員会報告(妊娠中毒症の病型分類の改訂について). 日産婦誌 1997;49:199-200.
- 23) 佐藤和雄. 新しい”妊娠中毒症”の定義・分類試案(2003). 日本妊娠中毒症学会雑誌 2003;11:15-44.
- 24) 鈴木洋通. 妊婦の血圧測定 -Korotkoff IV音かV音か-. 血圧 1999;6:60-1.
- 25) Brown M, Buddle M, Farrell T, Davis G, Jones M. Randomized trial of management of hypertensive pregnancies by Korotkoff phase IV or phase V. *Lancet* 1998;352:777-81.
- 26) Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:S1-S22.
- 27) Friedman EA, Neff RK. Pregnancy Hypertension. A Systemic Evaluation of Clinical Diagnosis Criteria. Littleton, MA: PSG Publishing Co;1977.p.64.
- 28) Newman MG, Robichaux AG, Stedman CM, Jaekle RK, Fontenot MT, Dotson T, et al. Perinatal outcomes in preeclampsia that is complicated by massive proteinuria. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:264-8.
- 29) 日高敦夫, 中本収, 江口勝人, 古橋信晃, 山口賢二. 重症妊娠中毒症の発症時期分類と, それぞれの病態における軽症から重症化への期間 重症妊娠中毒症ケースカード調査(No. 1). 日本妊娠中毒症学会雑誌 1998;6:155-65.
- 30) Sibai BM, Mercer BM, Schiff E, Friedman SA. Aggressive versus expectant management of severe preeclampsia at 28 to 32 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:818-22.
- 31) Odendaal HJ, Pattinson RC, Bam R, Grove D, Kotze TJ. Aggressive or expectant management for patients with severe preeclampsia between 28-34 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 1990;76:1070-5.