

IgA 腎症合併妊娠の検討

東海大学医学部産婦人科学教室

松山 毅彦 杉原 義信 岩崎 克彦 藤井 明和

Clinical Studies of IgA Nephropathy during Pregnancy

Takehiko MATSUYAMA, Yoshinobu SUGIHARA, Katsuhiko IWASAKI
and Akikazu FUJII

Department of Obstetrics and Gynecology, Tokai University School of Medicine, Kanagawa

概要 妊娠前に開放性腎生検により IgA 腎症と診断された15症例の妊娠・分娩の臨床経過の観察や管理等からそれらにおける危険因子について若干の知見を得た。

IgA 腎症の病型は野本らの定義に従い、Grade I~Grade IV の4型に分類した。

妊娠経過は浮腫、蛋白尿、高血圧の出現の有無および程度より測定し、判定基準は日本産科婦人科学会妊娠中毒症問題委員会分類の判定基準によった。検査成績は末梢血所見、出血凝固能、血液生化学検査、尿検査、腎機能検査等を指標とした。尼ヶ崎らの正常妊娠・分娩を期待できる基準と異常妊娠・分娩を来す可能性が大きい基準も参考にした。

Grade I の3症例は良好な経過をとった。Grade II (9症例) は全例尼ヶ崎らの正常分娩を期待できる基準を満たしたが、妊娠末期には7例に蛋白尿が出現し、浮腫は1例に、高血圧は2例に認められ、産科・内科の管理をきびしくする必要があつた。Grade III (3症例) は尼ヶ崎らの異常妊娠・分娩を来す可能性の高い基準にあてはまり、1例に蛋白尿が初期より認められたが危惧された産科的異常の発現や腎機能の増悪は認められなかつた。

また分娩は経膣分娩12例、帝王切開3例であつたが胎内死亡の1例を除き健児を得た。

以上の検討結果より Grade II の中にも妊娠継続が不可能となる可能性のある症例があり、Grade III の中にも妊娠継続が必ずしも不可能でない症例が混在していることが明らかになつた。妊娠前の腎生検所見だけでなく、腎機能の評価を十分に行ない複数の妊娠可否基準を参考にし、さらに妊娠中の腎機能の悪化徴候や中毒症症状の出現の有無を見極め、総合的に判定することが必要であると思われた。

Synopsis We have obtained some new findings from the observation and management of 15 pregnancies and deliveries, all complicated with IgA nephropathy, which was diagnosed by open renal biopsy before each pregnancy.

The classification of IgA nephropathy was from Grade I to Grade IV according to Nomoto et al.

Clinical and pathological changes during each pregnancy were observed in the appearance and degree of edema, proteinuria and hypertension. The criteria were based on the classification of toxemia of pregnancy of the Committee for Toxemia of Pregnancy, Japan Society of Obstetrics and Gynecology. We referred to laboratory data such as complete blood counts, coagulation tests, blood chemistry tests, urinalysis and renal function tests. We also referred to Amagasaki's criteria which indicate whether the pregnancy and delivery will be normal or not.

Three cases with Grade I IgA nephropathy all had normal courses. Nine cases with Grade II satisfied the criteria of Amagasaki for normal delivery, but during the third trimester, proteinuria was recognized in seven cases, edema in one case and hypertension in two cases. Three cases with Grade III were all met the criteria for abnormal pregnancy and delivery. Only one case showed proteinuria from the first trimester, but she had no obstetrical complications or deterioration of renal function during her course.

There were 12 vaginal deliveries and three Caesarian sections. All infants were in good condition except for one intrauterine fetal death.

In view of the above results, we concluded that patients with Grade II IgA nephropathy could not continue their pregnancies safely. However, some of the patients with Grade III had successful deliveries. To manage such cases, it is necessary to refer not only to the results of renal biopsy but also to renal functions, their change during pregnancy and any symptoms of toxemia.

Key words: IgA nephropathy • Pregnancy • Toxemia

緒 言

IgA 腎症は、原発性慢性糸球体腎炎の一つであり、蛍光抗体法的に腎糸球体のメサンギウム領域に IgA と補体 C3 を主体とする免疫複合体の沈着を特徴としている³⁾。本症は、わが国の成人の原発性慢性糸球体腎炎のうち 30～40% と高頻度に認められる疾患である²⁾。また学校検診や職場検診で偶然に発見されることが多く、自覚症状に乏しいことや発見時期が 20 歳代が多いことなどから妊娠後に妊娠中毒症症状を来し、初めて本疾患の存在に気づく例も少なくない。

最近、われわれは妊娠前に開放性腎生検により IgA 腎症と診断された 15 症例の妊娠・分娩を経験し、その臨床経過の観察や管理等から妊娠・分娩における危険因子について若干の知見を得たので報告する。

対象と方法

1. 患者：対象とした患者は、全例東海大学病院内科にて開放性腎生検を行ない IgA 腎症と診断された患者のうち、昭和 56 年 1 月 1 日から昭和 60 年 12 月 31 日までに当院産婦人科を受診し分娩まで至った 15 症例である。

2. 病理学的診断：IgA 腎症の診断は開放性腎生検組織の光顕的（H-E 染色，PAS 染色，PAM 染色），蛍光抗体法的，電顕的検索により行なつた。病型は Nomoto et al.¹⁰⁾ の定義（表 1）に従い，（a）Grade I（minimal stage）：メサンギウム領域の軽度の肥厚を認めるもの（写真 1），（b）Grade II（slight stage）：メサンギウム領域のびまん性肥厚と軽度とメサンギウム細胞の増殖を認めるもの（写真 2），（c）Grade III（moderate stage）：中等度～高度のメサンギウム領域のびまん性肥厚とメサンギウム細胞の増殖を認めるもの（写真 3），（d）Grade IV（advanced stage）：

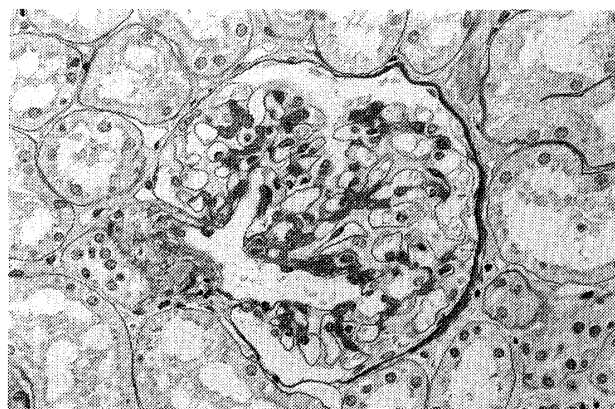


写真 1



写真 2

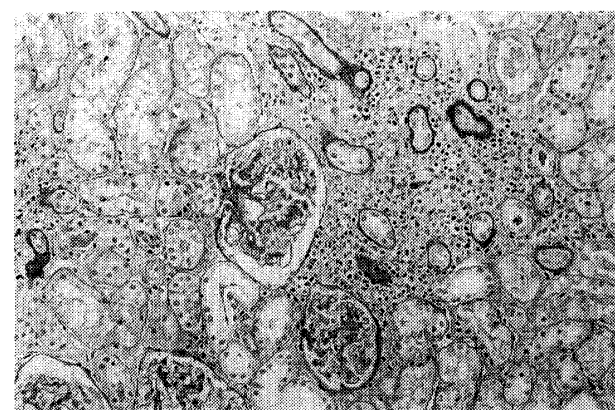


写真 3

表 1 Histopathological classification of IgA nephropathy

Grade (I) minimal	: minimal focal segmental thickening of mesangial areas.
Grade (II) slight	: diffuse mesangial thickening with an increase in the homogenous PAS-positive mesangial matrix. mild and segmental hypercellularity.
Grade (III) moderate	: diffuse mesangial thickening and mesangial proliferation.
Grade (IV) advanced	: marked capsular adhesion, fibrocellular crescents, glomerular hyalinosis and sclerosis.

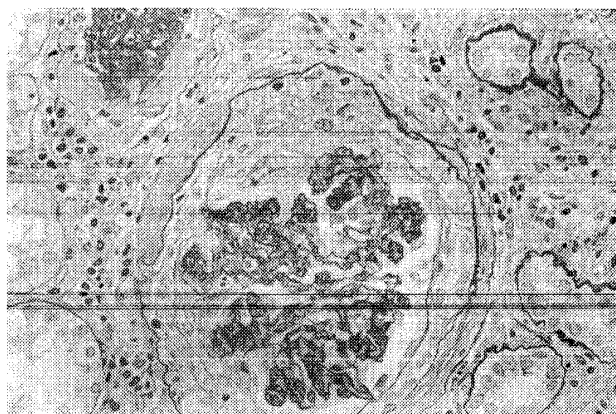


写真 4

Grade III の変化に加え、糸球体係蹄のボウマン嚢との癒着、半月体形成、糸球体の硝子化・硬化を認めるもの（写真4）、の4型に分類した。

3. 妊娠経過判定および分娩経過：妊娠経過の異常は腎疾患合併妊娠と関連の深い浮腫、蛋白尿、高血圧の出現の有無および程度より判定した。判定基準は日本産科婦人科学会妊娠中毒症問題委員会分類の判定基準によった。

妊娠中の検査成績は末梢血所見、出血凝固能、血液生化学検査、尿検査、腎機能検査等を指標とした。

分娩経過については分娩様式およびApgar score等を参考に判定した。

結 果

1. 症例の病型ならびに妊娠経過

IgA 腎症15例の内訳は、Grade I 3例、Grade II 9例、Grade III 3例で、Grade IVは見られなかった。

妊娠経過は表2に示したが、Grade Iの3症例は妊娠初期・中期・末期を通して非常に良好な経過をとった。Grade IIの9症例のうち7例は初期・中期を通して良好な経過をとったが、症例Z.K.では妊娠初期から蛋白尿が認められ中期から末期にかけて増悪傾向が認められた。また、症例R.Y.でも妊娠初期より蛋白尿が認められたが増悪傾向は見られなかった。妊娠末期には、9症例中7例（77.8%）に蛋白尿の出現が認められた。また、浮腫は1例（11.1%）、高血圧は2例（22.2%）に認められた。Grade IIIの3症例のうち、症例

表2 Clinical course of IgA nephropathy

Name	Grade	1st trimester			2nd			3rd		
		E	P	H	E	P	H	E	P	H
S. Y.	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. S.	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
S. M.	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T. H.	II	-	-	-	-	-	+	-	++	+
S. K.	II	-	-	-	-	-	-	-	+	-
S. H.	II	-	-	-	-	-	-	-	+	-
M. K.	II	-	-	-	-	+	-	-	+	-
Z. K.	II	-	+	-	-	++	+	+	++	-
S. K.	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H. M.	II	-	-	-	-	+	-	-	+	-
R. Y.	II	-	+	-	-	+	-	-	+	-
K. T.	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
M. Y.	III	-	-	-	-	-	-	-	+	-
M. H.	III	-	++	-	-	+	-	+	++	-
F. N.	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-

E : Peripheral edema
P : Proteinuria
H : Hypertension

(- : normal + : slight ++ : advanced)

M.H. は蛋白尿が初期より認められたが、症例M.Y. は末期に蛋白尿を認めたのみであり、症例F.N. は妊娠全経過を通して異常は見られなかった。

また、妊娠・分娩・産褥を通して内科的治療が必要となつた症例はGradeにかかわらず見られなかった。

2. 検査成績

妊娠中の臨床検査成績のうち腎機能と関連の深い成績を表3に示した。BUN値は8~18mg/dl（平均13.1mg/dl）、クレアチニン値は0.6~1.3mg/dl（平均0.8mg/dl）、尿酸値は2.6~6.6mg/dl（平均4.7mg/dl）であつた。BUN値、クレアチニン値、尿酸値はGrade I, II, IIIのそれぞれの間で著しい差は見られなかった。妊娠前のクレアチニン値は全例（Grade I~III）1.3mg/dl以下であり、BUN値、尿酸値にも異常は見られなかった。また、分娩後に各検査成績の急激な異常を認めた症例はなく、分娩後数カ月のうちに全症例が非妊娠時の検査成績に復している。その他の検査成績は妊娠・分娩・産褥を通して異常を認めなかった。

腎生検所見ではGrade Iの3症例およびGrade IIの9症例についてはすべて尿細管、間質変化は

表3 Laboratory data

Name	Grade	BUN(mg/dl)	Cr(mg/dl)	UA(mg/dl)	E	P	H	Complication
S. Y.	I	—	—	—	—	—	—	Premature delivery
M. S.	I	—	—	—	—	—	—	
S. M.	I	8	0.6	3.8	—	—	—	IUGR
T. H.	II	16	0.8	6.6	—	++	+	IUGR, Fetal distress
S. K.	II	12	0.8	5.0	—	+	—	Fetal death
S. H.	II	18	0.8	2.6	—	+	—	
M. K.	II	—	—	—	—	+	—	
Z. K.	II	13	1.3	5.6	+	++	+	IUGR
S. K.	II	12	0.8	5.0	—	—	—	IUGR
H. M.	II	12	0.8	5.1	—	+	—	
R. Y.	II	10	0.7	3.1	—	+	—	
K. T.	II	12	0.7	5.6	—	—	—	
M. Y.	III	17	0.6	4.0	—	+	—	IUGR, Fetal distress
M. H.	III	14	1.0	5.9	+	+	—	
F. N.	III	13	0.8	4.1	—	—	—	

表4 IgA nephropathy

Name	Grade	Gestation	Delivery	Complication	Birth weight	Apgar score
S. Y.	I	28w+4d	vag.	Premature delivery	1,370	2
M. S.	I	37w+6d	vag.		2,540	9
S. M.	I	37w+0d	vag.		2,384	8
T. H.	II	37w+0d	c.s.	Fetal distress	1,682	6
S. K.	II	39w+5d	vag.	Fetal death	2,616	0
S. H.	II	37w+6d	vag.		2,856	9
M. K.	II	40w+2d	vag.		3,226	9
Z. K.	II	36w+6d	vag.		2,440	9
S. K.	II	37w+6d	vag.		2,348	9
H. M.	II	39w+6d	vag.		3,482	9
R. Y.	II	38w+1d	c.s.	CPD	2,982	9
K. T.	II	39w+3d	vag.		2,843	10
M. Y.	III	37w+2d	c.s.	Fetal distress	2,478	9
M. H.	III	39w+0d	vag.		2,932	9
F. N.	III	37w+5d	vag.		2,584	9

20%以下で細小動脈硬化，巣状硬化は認められなかった。Grade IIIの3症例は尿細管，間質変化はすべて20%以下であり，しかもその変化は硬化した糸球体の周囲にのみ認められた。糸球体外小動脈壁の肥厚，硬化は1例（症例M.Y.）にのみごく軽度に見られ，糸球体の巣状硬化は3例とも糸球体の20～30%に認められた。

3. 分娩経過（表4）

Grade Iの症例S.Y.は早産のためにApgar scoreが2点と低値を示した。Grade IIの症例S.K.は切迫早産にて入院加療中，Non stress test，E₃

等の検査では胎児仮死を示す徴候が見られなかったにもかかわらず，分娩誘発予定当日の朝突然の胎児死亡を見た症例である。しかし，娩出した児に奇形は認められず胎盤の病理学的所見にも異常は認められなかった。なお，この症例はその後の妊娠で健児を得ている（昭和58年10月12日分娩）。この2症例を除き妊娠週数はほぼ満期まで達し，胎児仮死の見られた2症例も帝王切開により生児を得ている。これらの症例間で腎病理組織学的所見の程度による胎児発育の差は認められなかった。

表 5

正常妊娠分娩を期待できる基準

- ① 急性腎炎の治癒より1年以上経過
 ② 安定した慢性腎炎で前回分娩より1年以上経過
 ③ 妊娠中毒症後の分娩より1年以上経過
 上記の症例で下記の1, 2, 3の条件を満たすこと
1. 妊娠前 { GFR 70ml/分以上
血清クレアチニン値 1.1mg/dl 以下
 2. 妊娠中, 血圧を140/90mmHg 以下に保つ
 3. 腎生検所見
膜性腎炎, 増殖性糸球体腎炎, IgA 腎炎で
 { a 尿細管, 間質変化が20%以下
 { b 細小動脈硬化がない
 { c 巣状硬化がない

異常妊娠分娩を来す可能性が大きい基準

1. 妊娠中, 安静臥床, 抗凝固療法などを行なっても
 { GFR 50ml/分以下
 { 血清クレアチニン値 1.5mg/dl 以上
 { 血清尿酸値 6.0mg/dl 以上
2. 妊娠中, 降圧剤を使用しても血圧160/110mmHg 以上
3. 腎生検所見
 (i) 膜性増殖性糸球体腎炎, 硬化性糸球体腎炎
 (ii) その他の糸球体腎炎で,
 { a 尿細管, 間質変化が20%以上
 { b 細小動脈硬化がある
 { c 巣状硬化がある

(尼ヶ崎ら)

また分娩様式は経膈分娩12例, 帝王切開3例であつたが, 帝王切開はすべて産科的適応により行なわれた。

考 案

腎疾患合併妊娠例に対しては, 妊娠が腎疾患そのものに対していかに影響を与えるかという一定の見解に乏しく, 妊娠による母体の負荷を考慮するあまり比較的安易に人工妊娠中絶を選ぶことが少なくない⁴⁾。一般に妊娠期間中は腎機能の低下は見られず, 軽度改善傾向を示すという報告⁵⁾¹²⁾¹⁵⁾がある一方で, 組織学的に高度の障害を呈し⁶⁾⁹⁾¹³⁾¹⁴⁾, 腎機能が中等度に低下(血清クレアチニン値2mg/dl 以上)し, さらに高血圧の合併が見られる例では妊娠を禁ずるとした報告も見られている⁷⁾⁸⁾¹¹⁾。われわれはIgA 腎症を合併した妊婦に対しこれまでGrade II までを妊娠許可とし, Grade III 以上を妊娠禁忌として扱ってきた。慢性糸球体腎炎合併妊娠については, 尼ヶ崎ら¹⁾が正常妊娠・分娩を期待できる基準と異常妊娠・分娩を来す可能性が大きい基準を提唱している(表5)。その指標としては, 腎炎の治癒判定, 寛解期間, GFR, 血清クレアチニン値および腎生検所見等が挙げられている。

われわれは, 妊娠前に腎生検によりIgA 腎症と診断された15症例を野本ら²⁾の病理組織学的分類にもとづいて分類し, 妊娠・分娩に至る臨床経過について尼ヶ崎ら¹⁾の基準を参考にして検討した。

Grade I (3 症例) では全例が尼ヶ崎ら¹⁾の正常分娩を期待できる基準を満たし順調な妊娠経過をとり, 1 例で早産が見られたがその原因は腎疾患に起因しない他の産科的なものであり, Grade I では妊娠・分娩を進めるうえで問題となるような臨床指標は全く認められなかつた。

Grade II (9 症例) も全例尼ヶ崎ら¹⁾の正常分娩を期待できる基準を満たし, その大半は初期・中期ともに順調な妊娠経過をとつたが, 妊娠末期には蛋白尿(77.8%), 高血圧(22.2%), 浮腫(11.1%)を認めた症例があり, 産科・内科の管理をきびしくする必要があつた。

Grade III (3 症例) では糸球体病変のみならず糸球体外血管壁や尿細管の変化も高度で, 尼ヶ崎ら¹⁾の異常妊娠・分娩を来す可能性の高い基準にもあてはまり, 妊娠・分娩に際して母・児ともに異常のおきる危険性は高かつたが, 危惧された産科的異常の発現や腎機能の増悪は認められなかつた。

また, 分娩後にクレアチニン値や尿酸値が著明に, あるいは長期にわたって上昇した症例はなく, 妊娠・分娩の腎機能に対する長期予後についても悪影響は認められなかつた。

以上の検討結果よりGrade II の中にも妊娠継続が不可能となる可能性のある症例があり, Grade III の中にも妊娠継続が必ずしも不可能でない症例が混在していることが明らかになつた。

したがってIgA 腎症合併の妊婦に対しては, 妊

妊娠前の腎組織像のみで妊娠継続の可否を決めることはできず妊娠前および妊娠中の腎機能を的確に評価することが重要であり、それに応じた産科・内科の両面よりの管理（中毒症と同等の管理、腎機能の経過観察等）を充分に行なうことが必要である。そして、それらのごく軽度の悪化徴候を見逃さず臨床所見や検査成績等から腎の予備能を推察し、妊娠継続の可否を決定することがより実際的な方法であると思われた。

結 語

妊娠前に腎生検にて IgA 腎症と診断されている15例の妊娠・分娩の経過を観察することができ、その管理につき若干の知見が得られた。これらの症例では妊娠継続の可否を判定する際に妊娠前の腎生検所見だけでなく、腎機能の評価を充分に行ない複数の妊娠可否基準（例えば野本らの基準と尼ヶ崎らの基準等）を参考にし、さらに妊娠中の腎機能の悪化徴候や中毒症症状の出現の有無を見極め、総合的に判定することが必要であると思われた。

本稿をまとめるにあたり助言をいただいた東海大学第7内科富野康日己、野本保夫、堺 秀人各氏に感謝します。

本稿の要旨は第7回妊娠中毒症研究会(昭和61年、神戸)で発表した。

文 献

1. 尼ヶ崎安紘, 阿部信一, 加藤暎一, 坂口 弘: 腎炎と妊娠. 日腎誌, 24: 769, 1982.
2. 遠藤正之, 富野康日己, 野本保夫, 堺 秀人, 有森 茂: IgA 腎症における合併症および検査成績異常について. 日腎誌, 23: 1201, 1981.
3. 堺 秀人: IgA 腎症. 内科シリーズ No. 40. 新腎炎のすべて(本田西男編), 216, 南光堂, 東京, 1983.
4. 杉原義信, 村上 優, 黒島義男, 見常多喜子, 藤

井明和: 妊娠中毒症に於る腎・胎盤病変と免疫複合体. 産婦の実際, 34: 357, 1985.

5. Bear, R.A.: Pregnancy in patient with renal disease, A study of 44 cases. Obstet. Gynecol., 48: 13, 1976.
6. Fairley, K.F., Whitworth, J.A. and Kincaid-Smith, P.: Glomerulonephritis and pregnancy. Kincaid-Smith, Mathew, Becker, Glomerulonephritis Vol. 2, Wiley, New York, 1973.
7. Felding, C.F.: Obstetric aspects in women with histories of renal disease. Acta Obstet. Gynecol. Scand., 48: 1, 1969.
8. Kaplan, A.L., Smith, J.P. and Tillman, A.J.B.: Healed acute and chronic nephritis in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 83: 1519, 1962.
9. Kincaid-Smith, P., Fairley, K.F. and Bullen, M.: Kidney disease and pregnancy. Med. J. Aust., 2: 1155, 1967.
10. Nomoto, Y. and Sakai, H.: Cold reacting antinuclear factor in sera from patients with IgA nephropathy. J. Lab. Clin. Med., 24: 76, 1979.
11. Oken, D.E.: Chronic renal disease and pregnancy, A review. Am. J. Obstet. Gynecol., 94: 1023, 1966.
12. Strauch, B.S. and Hayslett, J.P.: Kidney disease and pregnancy. Br. J., 4: 578, 1974.
13. Surian, M., Imbasciati, E., Cosci, P., Banfi, G., Barbiano di Belgiozoso, G., Brancaccio, D., Minetti, L. and Ponticelli, C.: Glomerular disease and pregnancy. Nephron, 36: 101, 1984.
14. Tenny, B. and Dandrow, R.V.: Clinical study of hypertensive disease in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol., 81: 8, 1961.
15. Werko, L. and Bucht, H.: Glomerular filtration rate and renal blood flow in patients with chronic diffuse glomerulonephritis during pregnancy. Acta Med. Scand., Suppl. 153: 177, 1956.
(No. 6607 平1・5・9受付)