

琉球大学学術リポジトリ

[原著]ネフローゼ症候群を呈した妊娠腎その病因についての考察

メタデータ	言語: 出版者: 琉球大学保健学部 公開日: 2014-07-18 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 大浦, 孝, 佐久本, 政紀, 三村, 悟郎, 知名, 孝明, 東, 政弘, 野原, 雄介, Oura, Takashi, Sakumoto, Seiki, Mimura, Goro, China, Takaaki, Higashi, Masahiro, Nohara, Usuke メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016440

ネフローゼ症候群を呈した妊娠腎 その病因についての考察

琉球大学保健学部附属病院第2内科

大 浦 孝 佐久本 政 紀

琉球大学保健学部附属病院第1内科

三 村 悟 郎

琉球大学保健学部附属病院放射線科

知 名 孝 明

琉球大学保健学部附属病院産婦人科

東 政 弘

琉球大学保健学部附属病院中央検査部

野 原 雄 介

妊娠中毒症は「妊娠時、主に妊娠後期の浮腫、蛋白尿、高血圧を三主徴とする症候群」と定義され、別名「妊娠腎」とよばれているように、腎臓の変化は最も特徴的で、その予後は腎病変の程度に左右されるとまでいわれ、極めて重要でかつ日常の臨床でしばしば遭遇する疾患である。しかし妊娠腎が、ネフローゼ症候群を呈することは稀とされ、これまで数編の文献が紹介されているのみである。

またこの病因については、今までも多くの議論がなされているが、まだその本態は明らかではない。今回我々は、ネフローゼ症候群を呈した妊娠腎の2例を経験したので、その臨床経過を報告し、文献的紹介をまじえて、その病因についての考察を行う。

症 例

症例1 小○末○ 28才：既往歴で特記すべきことなく、第1回、第2回妊娠では、満期安産で、著変認めなかった。今回第3回妊娠で、6ヵ月までは著変認めなかったが、7ヵ月より蛋白尿出現し、血圧も140/100mmHgと高血圧が出現した。8ヵ月に入って、多量の蛋白尿出現、浮腫も出現し、血圧も180/120mmHgと上昇したため、妊娠中毒症として当院産婦人科へ入院となった。入院時、特に自覚症状を訴えず、身体的所見として下肢の浮腫が著明で、腹水も認めた。検査成績では、多量の蛋白尿を認め、沈渣では赤血球、白血球、および円柱も認めた。尿培養は陰性であった。貧血はなく、出血時間はやや延長していたが、凝固時間は正常であった。赤沈は亢進していた。電解質で異常認めなかったが、尿酸値は上昇していた。低蛋白血症を認め、脂質はいず

れも著明に上昇していた。腎機能検査で、PSPは15分値で排尿量少なく5.5%であったが、120分値では81.5%と正常値を示した。クレアチニン・クレアランスは著明に減少していた。しかしその後もBUN Crの上昇はなかった。胸部レ線像、心電図とも異常所見認めなかった。入院後の経過としては、対症療

Table 1. Laboratory Data

Urinaryses:	Bleed. time 6 min.
S.G. 1.050	Clott. time 7 min.
Protein (+++)	E.S.R. in 1 hour 39 mm
Glucose (-)	Blood chemistry:
Sediment	Na 147mEq/l
R.B.C. 5-6/H.P.F.	K 3.8mEq/l
W.B.C. 10-20/H.P.F.	Cl 108mEq/l
Cast (+)	Ca 3.4mEq/l
Urinary culture (-)	BUN 19.5mg/dl
Stools:	Creat. 1.5mg/dl
Occult blood (-)	uric acid 8.0mg/dl
Parasite & egg (-)	Fe 171ug/dl
Peripheral blood:	T.P. 5.7g/dl
R.B.C. 482x10 ⁶	A/G 0.82
HGB 15.9g/dl	I.I. 6u
HCT 44.4%	GOT 51u
Platelet 15.3x10 ⁶	GPT 29u
Reticulo. 18%	LDH 244u
W.B.C. 5800	Al-p. 7.8u
Band 5%	T-chol. 429mg/dl
Seg. 71%	Phos.-lipid 438mg/dl
Lymph. 20%	Trigly. 313mg/dl
Mono. 2%	Renal function:
Baso. 1%	P.S.P. in 15 min. 5.5%
Eosino. 1%	total 81.5%
	Ccr 40ml/min.

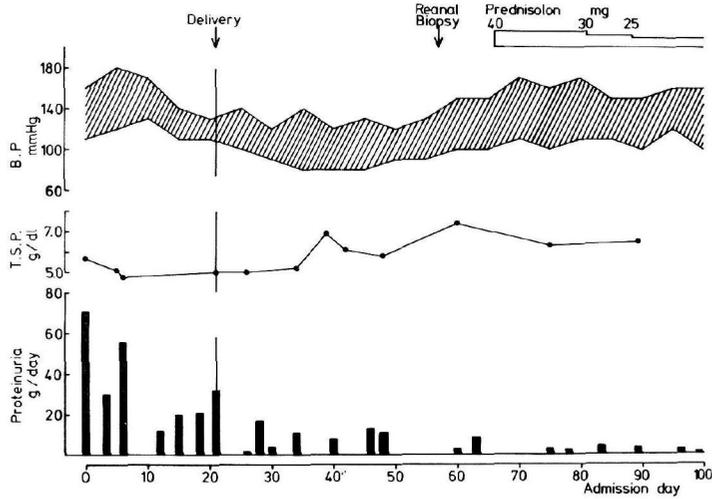


Fig. 1 Clinical course

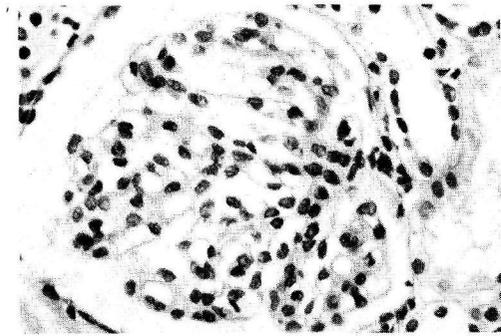


Fig. 3 Mild Proliferation of Endothelial and Mesangial Cells (PAS×400)

法を行いつつ経過観察するも、第21病日に高血圧、浮腫増悪し、呼吸困難および乏尿が出現したため、妊娠33週で帝切にて未熟児(1,280g)女児分娩したが、2日後死亡した。分娩後は高血圧、浮腫は改善したが、多量の蛋白尿が持続するため内科受診し、ネフローゼ症候群の診断で転科となった。IVPで特に異常所見は認めなかった。分娩1ヵ月後腎生検を行い、病理組織像では、軽度ながらメサンギウム細胞および内皮細胞の増加を認め、またメサンギウム基質の増殖も認め、糸球体は狭小化していた。以上の所見は軽微ではあるがいわゆる妊娠腎に一致する所見で回復期にあるものと解釈された。その後、副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾロン40mg/day)を使用したところ、よく反応し蛋白尿は1.0g/day以下となり、その他の諸検査成績でも改善を見た。

症例2 国○律○ 21才：既往歴で18才時急性腎炎に罹患し、4ヵ月で治癒した。今回第1回妊娠で、8ヵ月まで何ら異常認めなかったが、9ヵ月に入って蛋白尿、高血圧、浮腫出現したため、10ヵ月目に妊娠中毒症として、当院産婦人科へ入院となった。入院時、嘔気、頭痛を訴えたが、精神神経症状は認

Table 2. Laboratory Data

Urinalyese:	Serological test:
S.G. 1.045	ASLO 80 Todd. u
Protein (+++)	CRP (-)
Glucose (-)	LE. Test (-)
Sediment	S.T.S. (-)
R.B.C. 1-2/H.P.F.	Blood chemistry:
W.B.C. 5-6/H.P.F.	Na 137mEq/l
Cast (+)	K 4.7mEq/l
Urinary culture (-)	Cl 106mEq/l
Stools:	Ca 4.0mEq/l
Occult blood (+)	BUN 19mg/dl
Parasite & egg (-)	Creat. 1.3mg/dl
Peripheral blood:	Uric acid 9.5mg/dl
R.B.C. 427x10 ⁶	Fe 151ug/dl
HGB 11.7g/dl	T.P. 4.8g/dl
HCT 36.3%	A/G 0.7
Platelet 35.9x10 ⁶	I.T. 5.5u
Reticulo. 26%	TTT 2.2u
W.B.C. 8500	ZTT 6.2u
Band 19%	GOT 36u
Seg. 61%	GPT 30u
Lymph. 15%	LDH 253u
Mono. 5%	Al-p. 10.5u
Baso. 0%	T-chol. 405mg/dl
Eosino. 0%	Phos.-lipid 410mg/dl
Bleed. time 2 min.	Trigly. 851mg/dl
Clott. time 7 min.	Renal function:
E.S.R. in 1 hour 16mm	P.S.P. in 15 min. 21%
	Total 72%
	Ccr 41ml/min.

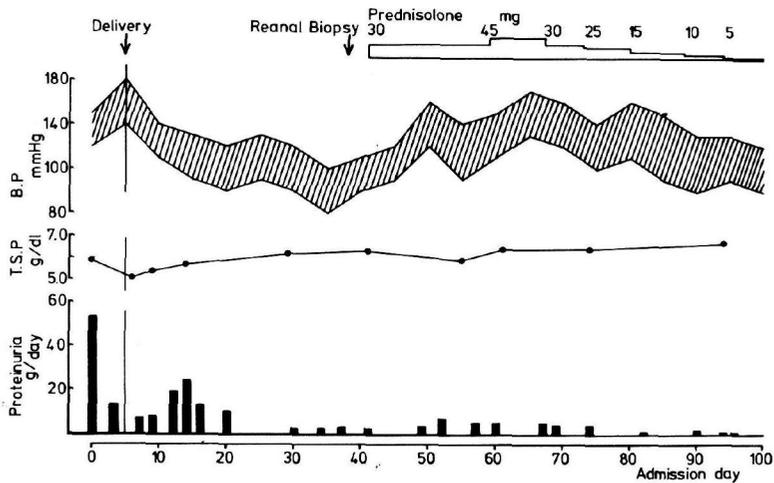


Fig. 2 Clinical course.

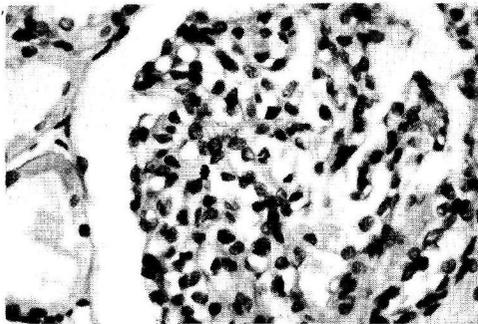


Fig. 4 Moderate Proliferation of Endothelial and Mesangial Cells (PAS×400)

めなかった。身体的所見として、全身に浮腫を認め、特に下肢で著明であった。検査成績では、多量の蛋白尿を認め、沈渣で白血球、円柱を認めた。尿培養は陰性であった。出血時間、凝固時間は正常であった。電解質で異常認めなかったが、尿酸値は上昇していた。血清蛋白は著明に低下し、脂質はいずれも著明に上昇していた。腎機能検査で、PSPはやや低下し、クレアチニン・クレアランスは著明に低下していた。入院後の経過としては、降圧利尿剤で経過観察するも、第6病日に血圧180/140mmHgと著明に上昇し、胎児心音が不整となったため、妊娠38週に未熟児(1900g)女児を正常自然分娩した。その後新生児は順調に生育した。

分娩後高血圧正常化し、浮腫も軽快したが、多量の蛋白尿が持続するため内科受診し、ネフローゼ症候群の診断のもと転科となった。分娩1ヵ月後腎生

検を行い、病理組織像では、メサンギウム細胞および内皮細胞の増加が著しく、またメサンギウム基質の増殖も認められ、基底膜は肥厚し、係蹄腔は狭小化している。いわゆる妊娠腎の組織像であった。その後、副腎皮質ステロイド剤を使用し、蛋白尿は完全に消失した。

考 案

日本産婦人科学会は²⁾、妊娠中毒症をA) 純粹妊娠中毒症、B) 混合妊娠中毒症、C) 特殊妊娠中毒症、D) 妊娠中毒症後遺症と分類しているが、本症例はいずれも純粹妊娠中毒症であり、また中毒症重症とは、浮腫全身、蛋白尿3%以上、収縮期血圧170mmHg以上、拡張期血圧110mmHg以上、上記症候1つ以上と定義しているため、純粹妊娠中毒症重症となる。一方ネフローゼ症候群は、蛋白尿、低蛋白血症、高コレステロール血症および浮腫を主症状とする症候群とされるが、妊娠腎が典型的なネフローゼ症候群を呈することは稀とされ、Marcus³⁾は13年間に24,830例の分娩中3例(0.012%)のネフローゼ症候群を経験したと報告している。このような症例の最初の報告は、Hopperら⁴⁾とされ、彼らは7例の妊娠時の腎病変を光顕的、電顕的に病理組織学的観察を行っている。第1例がネフローゼ症候群で、光顕的には何ら異常所見を認めず、電顕的には足突起の融合のみが観察されたとしている。臨床経過としては、腎機能低下せず、高血圧は出現せず、ネフローゼ症候群は分娩後完全寛解したとしている。第2、3、4例が妊娠腎で、その病理組織

学的特徴を、糸球体の虚血、腫脹、内皮細胞の腫脹による管腔の狭小化、内皮細胞と基底膜間および内皮細胞間のフィブリノイドの沈着をあげている。第5例が慢性腎炎との合併、第6例がSLEとの合併、第7例が糖尿病との合併例について述べている。妊娠時のネフローゼ症候群は稀で、妊娠腎との鑑別点として、高血圧の出現しないこと、腎機能の低下がみられないこと、組織学的に特徴の乏しいことなどをあげている。

彼らのネフローゼ症候群は、微少変化群に相当し、我々のネフローゼ症候群は妊娠腎の病理組織像を呈し、臨床的には腎機能の低下、高血圧の出現を認めた。Sarlesら⁵⁾は同様な症例の詳細な臨床経過を報告し、腎生検を妊娠中、分娩5ヵ月後、1年後と3度施行し、その病理組織像の特徴を、糸球体の腫脹と内皮細胞の増殖および基底膜の肥厚と述べ、この所見が分娩後改善していく過程を観察している。また、臨床症状は分娩2ヵ月後全て自然寛解し、高血圧、腎機能も正常に回復したと述べている。文献的には、彼らの症例が、重症妊娠腎でネフローゼ症候群を呈した2番目の例であるとし、ネフローゼ症候群の原因として、妊娠腎を含めるべきであると主張している。Studdら⁶⁾は妊娠時のネフローゼ症候群8例とネフローゼ症候群の妊娠例11例を長期に経過観察し、その予後を検討している。この中1例のみ分娩後乏尿性腎不全に陥り、この例の病理組織像は半月体形成をとまう高度の増殖性腎炎であった。その他の例では大部分予後良好で、組織像は微少変化群、膜性腎症、増殖性腎炎であった。

結局多量の蛋白尿が出現しても予後不良でなく、高血圧の出現が母体腎および胎児に悪影響をおよぼすとしている。またこのような症例の病理組織像の多様性が示唆された。Weismanら⁷⁾は4年間に12,707回の分娩中6例のネフローゼ症候群を経験し、その臨床経過とともに、光顕、電顕による病理組織学的検討を行っている。4例が妊娠腎の特徴的組織像を呈し、1例は膜性腎症、1例は慢性腎炎に妊娠腎が合併したものとしている。4例について1年から4年間の追跡を行い、1例のみ寛解をまたず次の妊娠をしたため、腎不全に進行した。病因については、臨床経過、組織像の多様性を指摘し、妊娠中の腎疾患の合併を考慮する必要があるとしている。Wallaceら⁸⁾は、年間7,149回の分娩中6例に一過性のネフローゼ症候群の発現を経験したと、その臨床経過を報告し、1例のみ腎生検を施行し光顕的に

は正常であったとしている。予後は良好で全症例が分娩後9日から9ヵ月で自然寛解したとしている。病因に関しては、Schreinerのいう妊娠時のある抗原に対する免疫反応とする説には反対して、妊娠子宮による下大静脈の圧迫、さらに腎静脈血栓症、そしてその後の再疎通という病態を想定している。しかしその根拠は何ら述べていない。Royfirstら⁹⁾は同様な症例11例について、光顕的、電顕的、蛍光抗体法で詳細に病理組織像を検討している。すなわち光顕、電顕で妊娠腎の特徴的所見である、上皮細胞、内皮細胞、メサギウム細胞の増殖、メサンギウム基質の基底膜下への介入による肥厚、分裂、重複、管腔の狭小化、フィブリン血栓、細動脈壁の肥厚、内皮下のdense depositsを観察している。蛍光染色では、IgG、IgM、IgA、 β_2 MG、Fibrinogenが観察されるが、IgMとFibrinogenが特異的にみられることより、凝固系の亢進がその病因に重要な役割を果たしているとしている。また臨床検査成績では、高尿酸血症に注目し、その重症度、予後の良い指標になるとしている。本邦での研究としては、清田ら¹⁰⁾は妊娠中毒症18例に腎生検を施行し、蛍光抗体法で、IgGおよびFibrinogenの局在を証明し、さらにはその共同研究者東¹¹⁾は抗ヒトC₃蛍光抗体法を用いて補体の局在を証明していることから、本糸球体病変には何らかの型で免疫学的機序が関与しているものと考えている。またその抗原となるものは胎盤由来のものであろうと推定している。

結 語

ネフローゼ症候群を呈した妊娠腎2例の臨床経過と腎病理組織像について報告した。文献的に非常に稀な症例であり、今までの症例の臨床経過と腎病理組織像の紹介をした。病因として、胎盤由来の抗原物質に対する何らかの型の免疫学的機序が関与し、その進展に凝固系の亢進が重要な役割を果たしていると推定されている。

文 献

- 1) 中西祥子, 中島智子, 下村 旭, 鈴木 潤, 杉野信博: 妊娠と腎. 総合臨床 25, 1828~1834 1976.
- 2) 鈴木雅洲, 一条元彦: 妊娠中毒症, 産科と婦人科 41, 1294~1298, 1974.
- 3) Marcus, S. L.: The nephrotic syndrome during pregnancy. Obstet. Gynec. Surv.

- 18, 511-542, 1963.
- 4) Hopper, J., Jr., Farquhar, M. G., Yamachi, H., Moon, H. D. and Page, E. W. : Renal lesions in pregnancy : clinical observations and light and electron microscopic findings. *Obst. & Gynec.* 17, 291-293, 1961.
 - 5) Sarles, H. E., Herring, M. E., Watson, T. F., Gregory, R. L., and Remmers, A. R. : The nephrotic syndrome due to pre-eclamptic nephropathy : report of a case. *Ann. Intern. Med.* 61, 300-307, 1964.
 - 6) Studd, J. W. W., and Blainey, J. D. : Pregnancy and the nephrotic syndrome. *Br. Med. J.* 1, 276-280, 1969.
 - 7) Weisman, S. A., Simon, N. M., Herdson, P. B., and Franklin, W. A. : Nephrotic syndrome in pregnancy : clinical histologic and fine structural studies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 117, 867-883, 1973.
 - 8) Wallace, M. R., and Smedley, M. G. : The transient nephrotic syndrome of pregnancy. *N. Z. med. J.* 71, 208-212, 1970.
 - 9) Roy First, M., Ooi, B. S., Jao, W., and Pollak, V. E. : Pre-eclampsid with the nephrotic syndrome. *Kidney International* 13, 166-177, 1978.
 - 10) 清田祐史, 田代仁男 : 妊娠腎の免疫学的アプローチ, *臨床科学* 10, 1443-1450, 1974.
 - 11) 東 政弘 : 妊娠晩期中毒症の本態に関する免疫学的, 特に補体学的研究, *日産婦誌* 22, 1127-1136, 1970.

Abstract**The nephrotic syndrome during pregnancy
A consideration of its etiology**

Takashi OURA, Seiki SAKUMOTO

Department of Second Internal Medicine,
College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Goro MIMURA

Department of First Internal Medicine,
College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Takaaki CHINA

Department of Radiology, College of Health Sciences
University of the Ryukyus

Masahiro HIGASHI

Department of Obstetrics and Gynecology,
College of Health Sciences, University of the Ryukyus

Usuke NOHARA

Department of Central Laboratory,
College of Health Sciences, University of the Ryukyus

We report two cases of nephrotic syndrome during pregnancy.

First case is a 28-year-old female and in her third pregnancy. Her first and second pregnancy were nothing in particular. She had been doing well until proteinuria, edema and hypertension appeared in her 8th month of pregnancy and she was admitted to this hospital. A conservative treatment was prescribed, such as rest, salt restriction and diuretics. However, she complained of dyspnea and oliguria appeared in 33rd week of pregnancy. Cesarean section was performed. She delivered a premature baby, who died after two days. Hypertension and edema improved gradually after delivery, but massive proteinuria continued. She was referred to internal medicine and diagnosed as nephrotic syndrome. Renal biopsy was done one month after delivery, and histopathologically endothelial and mesangial cells proliferation was observed, with findings compatible to pregnancy-kidney. Adrenal corticosteroid treatment was started after the biopsy with very good response. Massive proteinuria improved gradually.

Second case is a 21-year-old female in her first pregnancy. She had been doing well until proteinuria, edema and hypertension appeared in her 9th month of pregnancy and she was admitted to this hospital. A conservative treatment was prescribed. In her 38th week of pregnancy the fetal

heart sound became irregular but she delivered spontaneously a premature baby that responded favorably. Hypertension and edema improved gradually after the delivery, but massive proteinuria continued. She was referred to internal medicine and diagnosed as nephrotic syndrome. Renal biopsy was done one month after delivery. Histopathological findings was compatible to pregnancy-kidney. Adrenal corticosteroid treatment was started after biopsy, massive proteinuria improved completely.

Such cases, nephrotic syndrome during pregnancy are said to be very rare in medical literatures. We reviewed similar cases in medical literatures and introduced that clinical courses and renal histopathological findings. Etiology is presumed to be immunological mechanisms to some antigen produced by the placenta, and that process is promoted by hypercoagulation.

(Ryukyu Univ. J. Health Sci. Med. 2(2))