

主 論 文

Comparison of Kidney Function between Gestational Hypertension and Preeclampsia

(妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症の腎機能の関係性について)

[緒言]

高血圧および蛋白尿によって特徴付けられる妊娠高血圧症候群(PIH)は多因子疾患であり、周産期予後に影響する主な原因の1つであり本邦において全妊娠の3.0%~4.6%に合併する。日本においてPIHの一部として加重型妊娠高血圧腎症、子癇とともに扱われる妊娠高血圧(GH)と妊娠高血圧腎症(PE)は周産期予後に多くの違いがあるためアメリカ、カナダをはじめ海外では別の概念と考えられている。今回我々は、周産期合併症や腎機能検査、胎児発育の違いを調べ、PEとGHとの間における異なる治療の必要性について検討した。

[対象と方法]

対象者

2008年より2015年までに当院で分娩を行った単胎妊娠のGH61例、PE60例について後方視的に周産期合併症、腎機能検査、胎児発育について検討した。

PIHの定義、分類

日本妊娠高血圧学会によって発表されているPIHの分類に基づき、GHは、妊娠20週以降に発症し蛋白尿のない高血圧(血圧 $\geq 140 / 90$ mmHg)を認めるものと定義し、PEは、妊娠20週以降に発症し、高血圧(血圧 $\geq 140 / 90$ mmHg)および蛋白尿(蛋白尿 ≥ 300 mg/日)を認めるものと定義した。重症高血圧は血圧 $\geq 160 / 110$ mmHgと定義した。子癇または加重型妊娠高血圧腎症は本検討から除外した。

血液検査

血液サンプルは分娩の1週間以内に採取されたもののみを使用し、尿酸(UA) (Sino-test、Tokyo)およびクレアチニン(Mizuho Medical、Saga、Japan)は、酵素法を用いて測定した。UA高値はUA > 5.6 mg / dlと定義した。推定糸球体濾過率(eGFR)は、血清クレアチニン値を用いて算出した。1週間以上前に収集されたデータは除外した。

統計分析

Microsoft Excel 2010 for Windows 7を使用し、周産期予後については、Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。また GH 群と PE 群との間の合併症については χ^2 検定によって比較した。Pearson の相関係数検定を使用し、腎機

能検査と胎児発育さらに UA、クレアチニンおよび eGFR の相関関係の検討を行った。p < 0.05 を有意差ありとした。

[結果]

患者背景

患者背景は PE 群における PE 診断時および入院時の妊娠週数は、GH 群よりも有意に早かった。GH 群で母体年齢、分娩週数、胎盤重量、児の出生時体重パーセントイル、身長パーセントイル、頭囲パーセントイルにおいて PE よりも有意に大きかった。PE 群のほうが GH 群より優位に高い血圧であった。腎機能検査は GH 群、PE 群で有意差はなかった。GH 群では、妊娠前の体重、BMI、UA 値が PE 群よりも高かったが、有意差はなかった。妊娠糖尿病は、PE 群に比し、GH 群において有意であった。前回流産、死産率は PE 群において GH 群において有意に多かった。前回胎児発育不全の患者は GH、PE 群で有意差はなかった。降圧薬の使用率は GH 群で 30%、PE 群で 72%であり、降圧薬の開始は GH 群では分娩 0 週間(0~2 週間)、前 PE 群では分娩 1 週間(1~12 週)前であった。低用量アスピリンの使用率は PE 群で 8.3%、GH 群で 11.4%であったが、GH 群の 1 例を除き抗リン脂質抗体症候群のため妊娠初期より使用していた。GH 群の 1 例は高血圧のため妊娠 26 週より内服を開始されていた。

腎機能検査と胎児発育

PE 群において、出生時体重パーセントイルと腎機能との相関関係は有意であったが、GH 群ではなかった。また GH 群および PE 群における腎機能と高血圧の重症度との関連性を分析において UA 値において PE 群 GH 群を合わせた群で重症高血圧患者のほうが有意に高値であったが、PE 群または GH 群に分けて検討すると有意差はなかった。血圧の重症度とクレアチニン値、eGFR との間には有意差はなかった。PE または GH の発症から分娩までの期間と腎機能との間にも関連性はなかった。

GH 群における UA 高値と周産期合併症

UA 正常値群における GH 発症は、UA 高値群に比べ有意に早かった。しかし UA 高値群における発症から分娩までの期間は、UA 正常値群と比較して有意に早かった。GH でかつ UA 高値群では HELLP 症候群や常位胎盤早期剥離、胎児胎盤機能不全など多くの周産期合併症が高リスクであった。GH 群において UA 高値群の HELLP 症候群の割合は、UA 正常値群より有意に高かった。その他の UA 高値群の症例も胎児発育停止および血圧の上昇のため早期に妊娠の終了が行われた。

GH、UA 高値群における胎児発育と周産期合併症

UA 高値群では SGA 群と正常体重群の間で分娩週数、GH 発症週数、発症から分娩までの期間、および胎盤重量で有意差を認めたが、UA 正常群では有意差は認めなかった。UA 高値でかつ SGA 児であった 5 人の患者のうちの 1 人は HELLP 症候群であり、1 人は常位胎盤早期剥離となり、他の 2 人の患者は胎児胎盤機能不全であった。

[考察]

今回の検討で、患者背景は過去の多くの研究と同様に PE 群において母体年齢、分娩週数、胎盤重量、児の出生時体重パーセントイル、身長パーセントイル、頭囲パーセントイルなど多くの周産期背景が GH 群と有意に異なることが示唆され、特に GH 症例と PE 症例との間には胎児発育に顕著な差を認めた。

さらに GH と PE は蛋白尿の違いによって分類されているが、PE 群の UA 値は GH 群の UA 値より高値であったが、その差は有意ではないことを見出した。また、児の出生時体重パーセンタイルは PE 群にのみ腎機能と関連することも示した。いくつかの研究では、腎機能が高血圧症において主要な役割を果たすことが注目されており UA 値は高血圧合併妊娠における胎児死亡の予測、PE における高血圧の重症度、周産期合併症との関連、さらに胎児発育と関連することが報告されている。

病理学的な観点からみると、UA は炎症、酸化的ストレスおよび内皮機能不全において役割を果たし、胎児発育に影響を与える胎盤の発達に影響を及ぼす可能性がある。いくつかの論文で PE において UA 高値は、炎症、酸化ストレスおよび内皮機能不全を促進し、胎盤床の血管リモデリングが乏しいために胎盤が小さくなり SGA や他の周産期の合併症を引き起こすと報告されている。本研究でも、PE 群の胎盤は GH 群に比べて小さく、腎機能の測定は、胎児発育不全患者の PE 発症または PE 患者における胎児発育不全の発症を予測する可能性がある。我々の検討で、腎機能は PE のみで出生時体重と関連することが示され、PE においては UA 高値が胎児発育の予後因子であることを示唆している。

GH 群で、UA 高値の患者における GH の発症から分娩までの期間、および HELLP 症候群は、UA 正常値とは有意に異なっていた。UA 高値群では、発症から分娩までの期間がより短く、症状が急速に悪化したことが示された。UA 高値の多くは正期産になってから発症しており、分娩までの短い期間では胎児発育に影響しなかったと考えられた。いくつかの研究グループは、高尿酸血症を伴う GH において早産や胎児発育不全のリスクが高いことを示唆している。我々の研究では、GH かつ UA 高値の SGA 児である群は、正常発育児の群と比較して、分娩週数、GH の発症週数、発症から分娩までの期間、および胎盤重量に有意差を示した。しかし GH、UA 正常群では SGA の有無では有意差を示さなかった。さらに、GH かつ UA 高値で SGA 児であった群は周産期において高リスクであり、我々はこれらの症例が PE の初期段階または病理学的状態が PE に類似している可能性があると考えた。

今回の検討では糖尿病などの母体合併症を伴う場合も含まれる。また、比較的少数の患者での検討であること、正常進行を示した多くの患者についてはすべてのデータを入手できなかったこと、腎機能が連続的に測定されていないなど問題点もある。今後、症例をさらに集め、母体の合併症がない PE および GH の症例を調べる必要があると考える。また腎機能異常がいつ発現するかを判断するためには、妊娠中に UA レベルを継続的に分析する必要がある。

PE および GH の予測可能性の決定は、臨床的、特に高血圧のコントロール、妊娠の終了の決定、および周産期合併症の判断のために重要である。PE では早期に発症し、蛋白尿や腎機能および周産期合併症の悪化のため、早期に分娩終了となった。対照的に、GH では発症が遅かったため蛋白尿の出現前に分娩となり蛋白尿や腎機能異常、周産期合併症の悪化を認めなかったと考える。しかし、SGA を伴う GH などの場合、発症は早期であり、これらの症例は早期に妊娠を終了しており、周産期合併症は PE と同様に高リスクであった。

GH は一般的に PE よりも軽症であるが、UA 高値である場合、高リスクである。GH でも UA 高値の患者は、より慎重に管理する必要があると考える。腎機能が胎児発育、周産期予後の重篤度に重要な役割を果たすと考えられ、PE および GH 患者における血液検査による腎機能のモニタリングは重要である。

【結論】

GH 患者において UA 高値の場合、特に SGA 児である患者は PE と同様の周産期合併症生じる可能性があり、妊娠中の腎機能検査は、GH または PE の重症度を決定するために重要な検査と考えられた。