

出産がループス腎炎に及ぼす影響についての検討

原 規子

The effect of pregnancy on the long-term renal function in lupus nephritis patients

Noriko HARA

Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

Pregnancy is an important consideration in the treatment of patients with lupus nephritis(LN), particularly because the disease predominantly affects females of childbearing age. Forty-two patients were studied retrospectively to investigate whether delivery adversely affects the natural course of renal function in patients with LN. The patients were divided into two groups(patients with delivery during the follow-up period : Group I, n=11 ; patients who were not pregnant : Group II, n=28 ; excluding 3 patients with abortion). Group I and II profiles at the beginning of the follow-up were as follows : age(years) : 26.7 ± 5.0 (mean \pm SD) and 30.5 ± 8.4 ; S-Cr(mg/dl) : 0.86 ± 0.27 and 1.05 ± 0.52 , respectively ; urinary protein(g/day) : 2.42 ± 3.05 and 3.37 ± 4.08 ; follow-up period(months) : 144 ± 65.2 and 98.7 ± 68.0 ; WHO IV LN was 27%(3/11) in Group I and 61%(17/28) in Group II. The activity of SLE in Group I disappeared before gestation, except for one case, and no patients experienced recurrence during pregnancy or after delivery. Delivery did not adversely affect the long-term prognosis of renal function in the three patients with WHO IV LN in Group I. The changes in the renal function between Groups I and II during the follow-up period were not significantly different(Δ 1/Cr/dl/mg/months : -0.00066 ± 0.00356 in Group I, 0.00636 ± 0.02889 in Group II). Renal deterioration was observed in only one case (9%) in Group I (the patient had persistent proteinuria of over 2 g/day throughout the clinical course and started hemodialysis 12 years after delivery), and in 3 cases(11%) in Group II at the end of follow-up. The renal survival rate did not significantly differ between the two groups.

We concluded that delivery does not adversely affect the long-term prognosis of patients with LN that is clinically controlled through treatment.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 369-377.

Key words : lupus nephritis, pregnancy

はじめに

全身性エリテマトーデス(SLE)は妊娠、出産時期にある女性に発症することが多く、また再燃することも多い疾患である。未熟児や子宮内胎児死亡、新生児ループスなど、児への悪影響が多いことも従来から報告されており^{1,2)}、SLE 合併妊娠患者の管理については従来多くの検討が行われてきた。また近年、抗リン脂質抗体の測定が汎用されるようになるなど、検査および治療法の進歩によって妊娠に伴う問題点はかなり克服されつつあるが、正常妊娠に比

べれば母子の予後は決して良いものではない³⁾。特にループス腎炎患者については、妊娠の是非そのものが問題となることもしばしばである⁴⁾。

SLE が妊娠出産に及ぼす影響、妊娠、出産が SLE に及ぼす影響についての報告は多数みられるが^{5,6)}、疾患の長期予後に及ぼす影響についての検討は筆者が調べ得た限りではごくわずかしかない。そこで今回、出産がループス腎炎の長期予後に対して影響を与えるか否かについて、非妊娠 SLE 群を対照とし、統計学的な後ろ向き検討を行った。

対 象

1975～1998年に東邦大学病院および関連施設にて臨床的SLEと診断し、腎生検にて組織学的にループス腎炎と診断された16～45歳の女性42例のうち、妊娠を経験したのは14例であった。そのうち人工流産2例、自然流産1例を除き分娩に至った11例をI群(出産群)、妊娠を経験していない28例をII群(対照群)とした。経過観察開始時のI群の平均年齢は26.7±5.0歳、II群の平均年齢は30.5±8.4歳で両群間に有意差は認めなかった。血清クレアチニン値(以下、S-Cr)はI群0.86±0.27 mg/dl、II群1.05±0.52 mg/dl、蛋白尿はI群2.42±3.05 g/日、II群3.37±4.08 g/日で両群間に有意差はなかった。また、ネフローゼ症候群の有無、140/90 mmHg以上の高血圧の有無について両群間に有意差はなく、治療についてはI群、11例中5例、II群28例中19例においてステロイド剤に加え免疫抑制剤を服用しており、両群間の免疫抑制剤併用例の頻度に有意差はなかった。両群とも負荷食塩1日6gを指導し、出産群では妊娠中2週間ごとに24時間蓄尿を行い外来にて指導した。腎機能低下例には蛋白制限(0.6～0.8 g/kg)を指導した。妊娠中のステロイド剤投与量は、妊娠成立前の時点と同量を継続し、出産後は2例を除きステロイドの増量を行った。経過観察期間はI群144.8±65.2カ月、II群98.7±68.0カ月で有意差はなかった(Table 1)。

方 法

腎機能の評価としては、主にS-Cr値およびS-Cr値の逆数(以下、1/Cr)を用いた。当院ではS-Cr測定法が1992年7月1日より従来のJaffé法から酵素法に変更されており、同7月1日以降のS-CrについてはJaffé法への簡易換算(酵素法Cr値小数点2桁以下切り捨て+0.2)を行った。

診断には1982年アメリカリウマチ学会改訂診断基準を用い、そのうち4項目以上を満たす症例をSLEとした⁷⁾。また、SLE活動性評価の指標としては、厚生省研究班のSLE活動性判定基準に基づいて判断した⁸⁾。腎生検は、14～16GのTru-Cut針を用い、経静脈的腎盂造影下または超音波下にて経皮的に行った。検体は3分割し光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡による観察を行い、糸球体病変を1995年改訂WHO分類に従って分類し⁹⁾、光顕標本より活動性/慢性指数を算出した¹⁰⁾。

成績はすべて平均値±標準偏差で表し、Mann-Whitney

Table 1. Profile of patients (1)

	Group I (n=11)	Group II (n=28)	
At the beginning of follow-up			
Age (year)	26.7±5.0	30.5±8.4	ns
S-Cr (mg/dl)	0.86±0.27	1.05±0.52	ns
Proteinuria (g/day)	2.42±3.05	3.37±4.08	ns
Nephrotic syndrome	5/11	14/28	ns
Hypertension	2/11	6/28	ns
Use of immunosuppressant	5/11	19/28	ns
Follow-up period (month)	144.8±65.2	98.7±68.0	ns

mean±SD, ns: not significant

のU検定および、 χ^2 二乗検定を行った。両群の腎機能の変化についてはKaplan-Meier生存曲線を用いて統計的に比較した。すべて危険率5%以下を有意とした。

結 果

1. 患者臨床像 (Table 2)

I群の患者の臨床像をTable 2に示す。経過観察開始時、補体価が正常値を示すものもあるが、症例1はSLEの所見なく膜性腎症によるネフローゼ症候群として治療、その後ステロイドを自己中止し、全身症状と血清学的異常が出現した症例で、症例4、6、7、9はすでに他院でステロイド治療を受けた後来院した症例である。

妊娠成立後に発症した症例3を除き、I群の症例は妊娠前には臨床症状、血清学的所見ともにSLEは非活動性であった。蛋白尿に関しては、妊娠前の経過中にネフローゼ症候群を呈していた4例のうち、症例1は不完全寛解I型、症例4と10は完全寛解していたが、症例6は2g以上の蛋白尿が持続し不完全寛解II型であった。経過中非ネフローゼ域の蛋白尿を示した残りの6例のうち、症例7以外はすべて妊娠前の蛋白尿は消失していた。

発症から妊娠成立までの期間は妊娠中発症した症例3を除いて39～190カ月、平均80.3±49.8カ月であった。症例9は抗リン脂質抗体陽性、症例9、10、11は抗SS-A抗体陽性であった。

2. 腎生検結果

Fig. 1に両群のループス腎炎の腎生検時のWHO分類と、それぞれの活動性/慢性指数を示す。

I群11例の初回腎生検分類は、II型1例(9%)、IV型3例(27%)、V型6例(55%)、分類不能1例(9%)であった。この分類不能例は症例6で、初回腎生検検体は光顕用検体

Table 2. Profile of patients (2)

Patient	Age	WHO classification	At the beginning of follow-up		Nephrotic syndrome during follow-up	Hypertension during follow-up	3M before pregnancy		6M after delivery		End of follow-up		Treatment		Comments			
			Onset pregnancy	After delivery			S-Cr (mg/dl)	CH50 (U/ml)	UP (g/day)	S-Cr (mg/dl)	CH50 (U/ml)	UP (g/day)	S-Cr (mg/dl)	CH50 (U/ml)		UP (g/day)	During pregnancy	Postpartum
1	27	33	V	0.8	30	7	yes	0.8	39	<1.0	0.8	43	±	0.9	41	±	PSL 5/10 CP 50	
2	26	34	V	0.7	44	0.5	yes	0.9	42	±	0.8	42	±	0.7	19	n	PSL 15 PSL 30	
3	31	31	IV	1.3*	16*	>10*	yes	1.2†	39†	8†	0.9	30	n	0.9	30	n	Betametha- zone 5	PSL 80
4	22	26	V	0.6	40	2	yes	0.8	31	±	0.9	38	n	0.7	37	n	PSL 10 PSL 30	
5	22	31	V	0.7	14	±	yes	0.8	41	±	0.7	33	n	0.8	33	n	n	n
6	22	28	III	0.7	41	5	yes	0.9	41	>2.0	1.1	44	>3.0	ESRD	39	>3	PSL 5/10 mini pulse PSL 30	
7	26	30	V	0.6*	55*	1.5*		0.9	40	±	0.8	40	±	0.8	30	n	PSL 30 Bredinine 100	
8	20	25	IV	0.8	17	2		0.7	42	±	0.7	40	n	0.8	41	±	PSL 10 Bredinine 150	Bredinine 150
9	17	32	V	0.9	20	±		0.8	21	±	0.8†	36†	±†	0.8	27	±	PSL 10 PE, Aspirin	APS+ SS-A+
10	21	30	IV	1.4	12	2.6	yes	1	43	±	1	38	±	1.2	43	n	PSL 10 PSL 20	SS-A+
11	21	26	II	0.6	36	0.5		0.6	32	±	0.6	36	n	0.5	30	n	PSL 20 PSL 20	SS-A+

* during pregnancy, † 3 months after delivery, PSL : prednisolone, CP : cyclophosphamide, PE : cyclophosphamide, APS : antiphospholipid antibody syndrome

のみ、それも糸球体がわずか1個しか含まれていない小片で、中等度のメサンギウム増殖性腎炎像を示し、主にメサンギウム領域の沈着物と上皮下にもわずかな沈着物を認め、WHO分類およびindexの算定は困難であり、Fig. 1には2回目(出産後)の生検を評価したものをを用いた。また、初回生検はIV型であった症例10についても、生検は他院で行われたため、活動性の高いびまん性増殖性ループス腎炎であるという以外の情報は得られず、出産後に当院で施行した2回目の腎生検所見より記載した。

II群はすべて初回生検時で、II型4例(14%)、III型3例(11%)、IV型17例(61%)、V型4例(14%)であった。

Fig. 1に示されるように、I群でV型が多くII群でIV型が多い傾向にあった。また、活動性の高いものがII群に多くみられた。後に腎死となった症例はすべてWHO III型またはIV型であった。死亡例は全体で3例あり、すべてII群で(感染症2例、中枢神経ループス1例)、組織型はIV型2例、V型1例であった。

3. 妊娠中の疾患活動性

妊娠中発症した症例3を除き、妊娠中の抗核抗体、抗DNA抗体価は変化せず、補体価はほとんどの例で妊娠早期より増加し妊娠中は妊娠前値に比べて高値を持続した。腎以外にみられた臨床症状としては、妊娠発症の症例3を除くと、軽度の関節症状が出現したが短期間で自然消失した1例のみ(症例1)で、ステロイドの増量を必要とするような再燃をきたした例はなかった。

蛋白尿に関しては、症例6は妊娠前から2~4g/日で持続していた蛋白尿が妊娠中も持続したが大きな変化はなく、その他の症例も蛋白尿の増加を認めた例はなかった。

4. 妊娠の結果

I群11例、11回の妊娠の結果は、平均在胎週数35.7±3.5週で、早産が3例(症例2, 9, 10)、2,500g未満の低出生体重児が8例(症例1, 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11)であり、児の体重は小さい傾向にあった。しかし、出生時外表奇形のあった児はなく、心奇形、心電図異常などをはじめとする異常も認めなかった。また、その後の発育において特に問題となる例はなかった。症例9では、生児を得たものの極小未熟児であり、周産期死亡となった。症例1のみに新生児ループスを認めた。

5. 腎機能の推移

観察開始時と終了時における両群の1/CrをFig. 2に示す。観察開始時のI群の1/Crは1.23±0.30、II群は1.13±0.37、観察終了時のI群の1/Crは1.19±0.43、II群は1.02±0.47であり両群間に有意差はなかった。腎機能の推

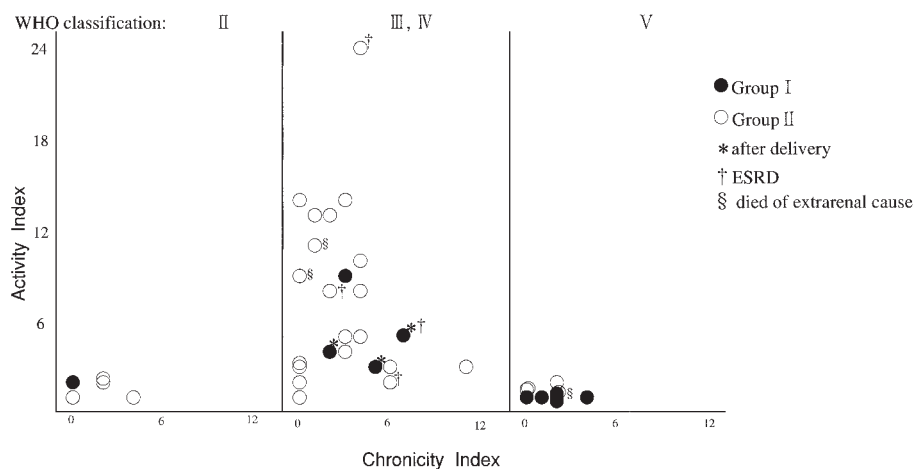


Fig. 1. Distribution of the activity/chronicity indices of lupus nephritis in Groups I and II

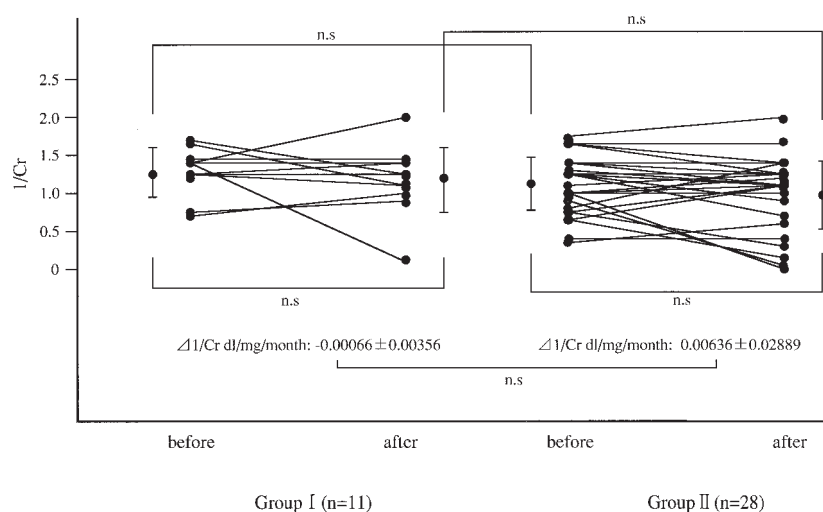


Fig. 2. The reciprocal of serum creatinine concentration at the beginning and the end of follow-up period in Groups I and II

移を $1/Cr$ の時間プロットの勾配 ($\Delta 1/Cr/dI/mg/月$) で表すと、I 群の勾配の平均値は、 $-0.00066 \pm 0.00356 dI/mg/月$ であり、II 群は $0.00636 \pm 0.02888 dI/mg/月$ で、両群間で統計学的に有意な差はみられなかったが、平均値は I 群でわずかなマイナス勾配、II 群でわずかなプラス勾配となった。I 群の最短観察期間が 49 カ月であり、観察期間の長い症例が多いことを考慮し、II 群のうち観察期間が 2 年未満である 7 例と、2 年以上である 21 例を分けて評価してみると、2 年未満の例の $1/Cr \cdot$ 時間プロットの勾配は平均 $0.03515 \pm 0.05136 dI/mg/月$ とプラス勾配、2 年以上経過例では、 $-0.00215 \pm 0.00366 dI/mg/月$ とマイナス勾配となり、2 年未満と 2 年以上で $p < 0.05$ の有意差を認めた。

I 群の $1/Cr$ の変化を妊娠を中心として Fig. 3 に示し

た。 $1/Cr$ は、妊娠中に発症した症例 3 を除き、妊娠中に一時的な上昇を示し、多くは出産後に妊娠前とほぼ同レベルに戻り、その後順調に経過した。しかし、症例 6 のみは長期経過後に腎死に至った。

症例 6 の妊娠前後の経過を Fig. 4 に示す。症例 6 は、22 歳時会社検診で蛋白尿を指摘され某院にて 4 カ月入院治療を行ったが改善せず、25 歳時に当院を紹介受診した。観察開始時 1 日尿蛋白 5~6 g でネフローゼ症候群を呈し、抗核抗体陽性、抗 DNA 抗体陽性、LE 細胞陽性であったが、補体価は C3 が軽度低下していたのみであった。初回腎生検像は先に述べたような所見であり、ループス腎炎を強く疑わせたが、病型診断には至らなかった。プレドニゾン 40 mg/日、シクロホスファミド 100 mg/日にて治療を開始し速やかに疾患活動性は消失した。しかし、不完全

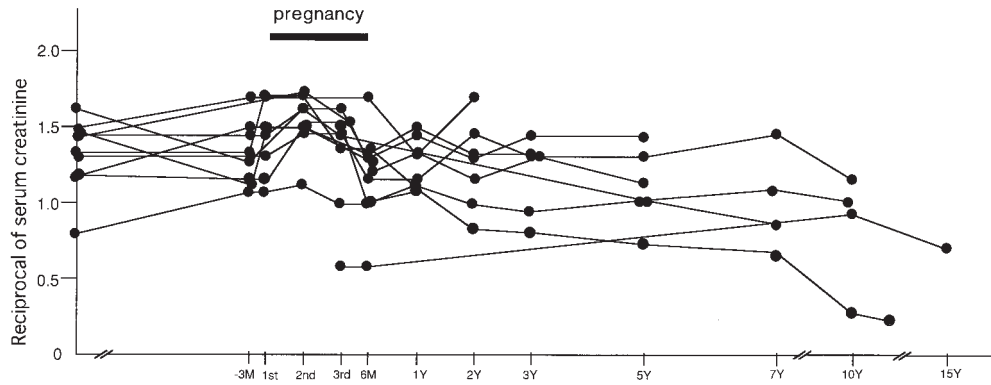


Fig. 3. Changes in the reciprocal of serum creatinine concentration in Group I

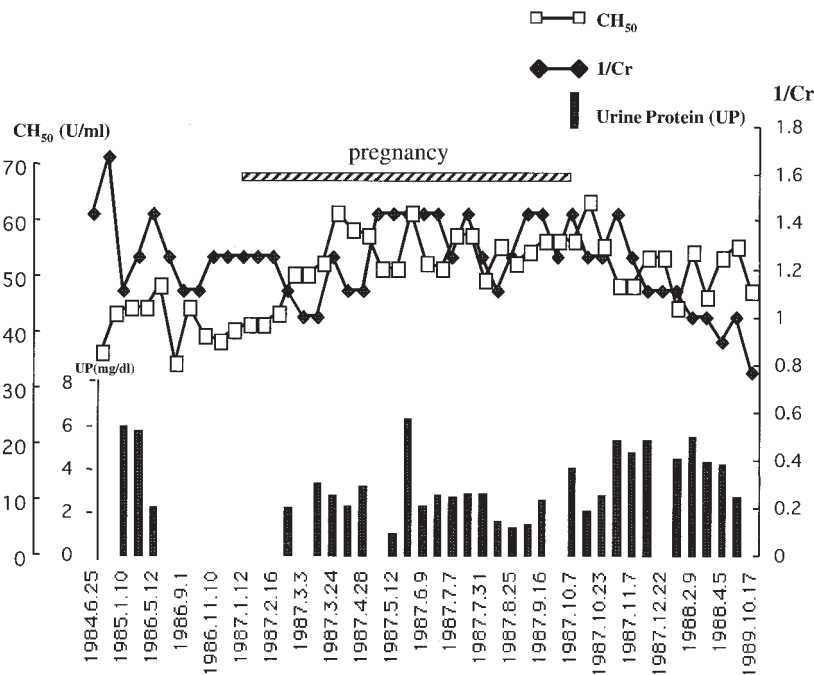


Fig. 4. Clinical course before pregnancy to after delivery in Case 6

寛解に至り退院後も1日2~3g(スポット尿で278~600 mg/dl)以上の蛋白尿が持続していた。免疫抑制剤は1.5年後に中止し、ステロイド15mg/日維持量として6カ月後に妊娠した。妊娠前6カ月から直前の1/Crは1.11~1.25で、約2年半前の初診時1.43~1.67に比べ低下傾向にあった。妊娠中の蛋白尿は1日2~3gで増加は明らかではなかった。1/Crは妊娠中わずかな増加を示し(しばしば1.43)分娩後妊娠前値(1.11~1.25)に戻った。しかし、分娩後蛋白尿は4~5gに増加し、1/Crは分娩後4カ月頃より0.90~1.0と再び低下傾向となった。1/Crは出産1年後1.0、2年後0.77、3年後0.71、4年後0.71、5年後0.67とわずかずつ低下し、12年後に透析導入となった。当院での観察開始時から妊娠成立時までの1/Crの時間プロット

の勾配は $-0.01063/dl/mg/月$ であり、分娩1週後から観察終了時までの1/Cr・時間プロットの勾配は、 $-0.00893/dl/mg/月$ で大きな差はなかった。妊娠後期に140/90 mmHgの軽症高血圧を短期間認めた。Fig. 4に示すようにCH50は妊娠前値に比べて妊娠中は増加傾向を示し、分娩後緩やかに妊娠前値に戻る傾向となった。C3も妊娠前61~74 mg/dlであったのが妊娠経過中は75~91 mg/dl程度に増加しており、CH50と同様な動きを示した。抗核抗体は妊娠中分娩後併せて陰性であり、抗DNA抗体価も妊娠中が2前後(1.0~6.4 U/ml)、分娩後も同様(1.0~6.5 U/ml)に陰性で、分娩後の上昇はみられず、再燃はなかった。

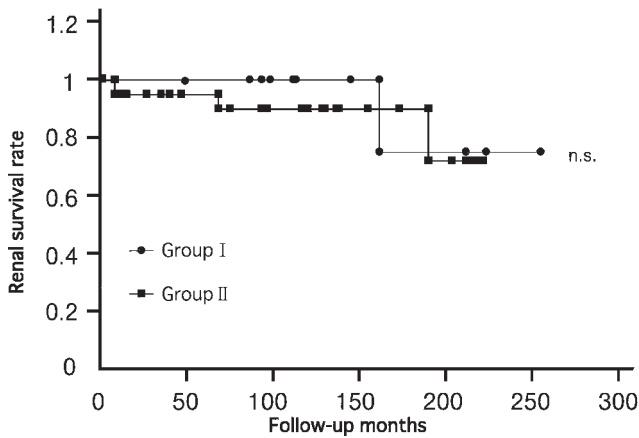


Fig. 5. Comparison of renal survival rate between Groups I and II

6. 予 後

最終経過観察までに腎死に至ったのは I 群 11 例中 1 例 (9%), II 群 28 例中 3 例 (11%) であり, χ^2 二乗検定で有意差はなかった。

両群の経過観察開始時から観察終了時までの腎生存率を Kaplan-Meier 生存曲線で示した (Fig. 5)。両群の腎生存率は log-rank test で有意差を認めなかった。

考 察

1980 年 Hayslett ら¹¹⁾, 1984 年 Imbasciati ら²⁾により, 妊娠成立時に疾患活動性の消失しているループス腎炎患者では, 妊娠, 出産に際し再燃が少ないと報告された。その後, 比較対照検討が数多く報告されており, 妊娠中, 出産後の再燃率は, 非妊娠時または非妊娠群に比して高いとの報告^{12,13)}もある一方で, 変わらないという報告もある^{14,15)}。

本検討では, 出産群において妊娠中および分娩後 3 年以内の再燃はみられなかった。これは出産した 11 例のうち妊娠中に発症した 1 例を除いたすべての症例が, 妊娠成立時, 血清学的に非活動性であり, そのほとんどが活動性が消失してから少なくとも 6 カ月以上経過してからの妊娠であったためと考えられる。また, 再燃のなかった第二の理由として, 疾患活動性がないにもかかわらず分娩後ほぼ全例にステロイドを増量したことがあげられる。分娩後のステロイド増量の意義については一定のガイドラインがなく議論がなされているが, Jungers ら, Tincani らは分娩, 産褥期の再燃を防止するために分娩後 4~5 日間ステロイドを増量することで産褥期の再燃を減少できたと報告している^{16,17)}。本検討における出産群の症例の多くはプレドニ

ゾロンを 30 mg/日に増量, 1 週間投与後, ゆっくりと漸減した。また, 初発時の重症度や出産後の腎生検組織像の活動性を考慮し, より積極的な治療を行った例もあった。疾患活動性の消失した安定した状態での妊娠および分娩後の予防的ステロイド増量により, 妊娠, 出産に関連した再燃がなかったことがその後の腎機能の長期予後にも影響を及ぼしたと思われる。

本検討では出産群, 対照群間で腎症の長期予後に有意差は認めなかった。腎機能評価の指標として S-Cr の逆数を用いたが, これは, 同一被検者では 1 日尿 Cr 排泄量が比較的一定であることから, Cr の血清濃度の逆数の変化はクレアチンクリアランス (以下, Ccr) の変化を反映すると考えられ, また, S-Cr 逆数・時間プロットの勾配は慢性腎不全の腎機能低下の進行を直線的に示すと考えられていることによる¹⁸⁾。この 1/Cr に関しては患者の筋肉量の変化が問題となるが, 妊娠中の体重増加は 70%以上が体液増加によるものであるため¹⁹⁾, 腎機能変化の目安とすることが可能であると考えた。出産群の約 2/3 の症例で経時的に Ccr を測定しており, 1/Cr の変化と同様の変化を示した。しかし, すべての症例に外来で Ccr 測定を施行できなかったため, 両群の腎機能変化の指標として 1/Cr および 1/Cr・時間プロットの勾配を用いた。両群の観察開始前後の 1/Cr の勾配に有意な差はなかったものの, 年余にわたる長期観察が多い出産群でごくわずかなマイナス勾配, 対照群ではわずかながらプラス勾配であったため, 対照群で, 経過観察期間が 2 年未満と短い例と, 2 年以上の長い例を分けて評価してみたところ, 短期観察群ではプラス勾配, 長期観察群ではマイナス勾配となっており, 短期間では初期治療により腎機能が改善するものが多く, その後年月を経て, 次第に低下傾向を示す例が増えてくると考えられた。

一般にループス腎炎の WHO 分類 V 型では腎機能の低下する症例が少ないことが知られており, 観察開始時の腎生検で出産群に V 型が多かったことが出産群の腎症の長期予後が悪くなかった一因であると考えられる¹⁰⁾。また, これに対し対照群では, WHO III 型, IV 型が多く, 組織学的に活動性の高いものが多かった。これは, 妊娠, 出産に関する検討では厳密な対照をおいた前向き検討は不可能であり, 臨床的に安定した症例が妊娠するため, 結果的にこのような差がでたものと考えられた。したがって, 両群の長期予後の比較にはこれらの両群間の組織病変の違いも念頭に置かなくてはならない。

そこで, 出産群の症例を組織型によって検討してみると

以下のように考えられた。まず、WHO II型であった症例 11 と V型であった症例 1, 2, 4, 5, 7, 9 の併せて 7 例の腎機能の変化を検討すると、ほぼ前例で、妊娠中には妊娠前と比べて $1/Cr$ が増加し、分娩後は妊娠前値に戻るという正常妊婦と同様の変化を示し、その後順調に経過した。症例 1, 4 はネフローゼ症候群であったが、症例 1 は不完全寛解 I 型、症例 4 は完全寛解の状態 で妊娠した。症例 2, 5, 7, 9, 11 は経過中非ネフローゼ域の蛋白尿を呈したが、症例 7 を除いて妊娠前に蛋白尿は消失している状態であった。症例 7 では、妊娠中の蛋白尿はむしろ減少し、分娩後には消失した。症例 2 と 4 は、妊娠後期に 1~2 回 0.3 g/日程度の蛋白尿が出現したが持続せず、他の例と同様に順調に経過し、分娩後も蛋白尿を認めなかった。症例 4 は数年後に渡米して第 2 子を無事出産した。その他の症例で妊娠中、出産後で蛋白尿の出現を認めたものはなかった。また血圧は経過中正常であった。以上より、これらの症例において、妊娠、出産は短期的にも長期的にも母体のループス腎炎に悪影響を及ぼしていないと考える。

次に腎生検にて WHO III型または IV型の 3, 6, 8, 10 の 4 症例につき妊娠の影響について検討してみる。まず、妊娠前の生検にて WHO IV型であった 2 症例(症例 8, 10)のうち、症例 8 は 1 日約 2 g の蛋白尿で発症し、活動性病変を伴う腎組織像であったが、正常血圧であり、プレドニゾンとミゾリビンの併用療法を行い活動性は消失、蛋白尿も消失した。寛解から 3 年後、ステロイドが維持量になってから 19 カ月後に妊娠した。妊娠直前の $1/Cr$ は 1.25、妊娠中 $1/Cr$ は 1.43 から 2.0 に増加し、補体価もやや上昇、蛋白尿、高血圧はなく 37 週で 2,437 g の男児を正常分娩、その後 $1/Cr$ は 1.25~1.43 で腎機能の低下はみられず順調に経過した。6 年後に再燃したが治療により再び寛解し、第 2 子を希望している。本例でも妊娠、出産が短期的および長期的予後に悪影響を及ぼさなかったと考えられた。症例 10 はネフローゼ症候群で寛解再燃を繰り返し、最も悪い時期で Ccr 34 ml/分と低下し、高血圧を認めたが、ステロイドと免疫抑制剤による様々な治療の後 Ccr 63 ml/分まで回復、血圧は正常化、不完全寛解 I 型の状態で維持量になってから 10 カ月で妊娠した。妊娠前の $1/Cr$ は 1.0、妊娠中は妊娠前期から中期半ばまでは 1.11 とわずかな $1/Cr$ の増加を認めたものの、後半は妊娠前と同程度もしくはやや低下を示した。しかし、妊娠中蛋白尿は出現せず、血圧上昇もみられず、SLE の再燃はなく、35 週で 1,971 g の女児を娩出した。出産後 $1/Cr$ は 0.91 と軽度低下したが、その後 12 カ月以内では 0.91~1.11 であり、10

年経過後も 0.91~1.0 で腎機能は変わらず現在まで経過している。以上より、症例 10 も、妊娠、出産は短期的には腎機能に関して軽度の悪影響があったかもしれないが、長期的には明らかな悪影響はなかったと考えた。両症例とも SLE は非活動期にあり蛋白尿が消失した状態で、ステロイドが維持量投与となって 10 カ月以上経過してから妊娠しており、これらが予後に関係したと思われる。

最も問題になるのは腎死に至った症例 6 である。Fig. 4 に示したように、1984 年当院でループス腎炎によるネフローゼ症候群としてステロイド剤と免疫抑制剤の治療を開始後、血清学的には疾患活動性が消失していたが、1 日 2~3 g の蛋白尿が持続、不完全寛解 II 型しか得られないままに妊娠した。 $1/Cr$ の値は、初診時と約 2.5 年後の妊娠前とを比べると、すでに低下傾向にある。妊娠中も蛋白尿は持続し、 $1/Cr$ の妊娠中の増加もわずかであった。出産後さらに尿蛋白が増加したこと、分娩後ミニパルス療法を含む治療を行いながら 4 カ月後頃より腎機能の悪化が始まっていることから、疾患活動性の変化はないが、妊娠、分娩が長期予後にも悪影響を及ぼした可能性がある。しかし、初診時から妊娠までと分娩から観察終了時までの $1/Cr$ ・時間プロットの勾配を比べてみても、特に分娩後に大きく加速されたという結果は得られなかった。この症例は妊娠前の腎生検検体が不十分であり、妊娠前の情報が不足していた。Imbasciati らは、妊娠前に行われた生検の組織像は腎症の予後の予測を可能にするものではなく、再生検にて組織型の変化が見られることが多いと報告している²⁰⁾。本症例に分娩後直ちに施行した 2 回目の腎生検は WHO III型で、20 個の糸球体のうち 6 個が全節性硬化を示し、残りの糸球体には軽度のメサンギウム細胞の増殖と基質の増加を認めた。沈着物は多くはメサンギウム領域にみられ、内皮下、上皮下に局所的にみられる糸球体もあった。1 個のみに巣状壊死および細胞性半月体を伴った。この活動性病変が妊娠前にはなかったのかどうか興味あるところだが不明である。妊娠中を含めてその後も血清学的、自他覚的に SLE の再燃は見られず血圧は良好にコントロールされていた。分娩後の腎組織像で硬化糸球体が約 3 割を占めたことから、妊娠前より慢性病変が進んでいた可能性があり、また、高度の持続する蛋白尿自体が腎機能低下を進行させるともいわれていることから²¹⁾、本例がネフローゼ症候群の治療において不完全寛解しか得られなかったことも一因と考えられる。

出産群のうち、妊娠中に発症した症例 3 は分娩直後に腎生検を行い組織型は WHO IV型であった。分娩後急性腎

不全に至ったが集中治療にて軽快し、出産後17年を経ても腎死には至らず順調に経過している。この例は妊娠発症であるので、明らかに妊娠がSLEに短期的には悪影響を及ぼしたわけであるが、本例のループス腎炎の腎機能に関する長期予後は悪くなかった。しかし、妊娠中にSLEが発症した場合母子ともに重篤な経過をたどることが多いという報告があり²²⁾、このような症例に対しては特に嚴重な注意が必要であると考えられる。

以上に述べたように、本検討では11例の妊娠に対して全例に腎生検を行っているが、腎症の長期予後を生検の組織像からのみ推定することは困難と思われた。生検の時期は症例ごとに異なり、また、初回腎生検時から出産までの期間が一定でない後ろ向き検討であるという点も考慮しなくてはならないが、治療や経過によって組織型の変化が起こるループス腎炎では、組織像に加えて発症後の臨床的経過が重要であると考えられた。Kroneらは、4人のループス腎炎患者に対し、妊娠早期に腎生検を施行し細胞性半月体を伴う3症例が3年以内に末期腎不全に至ったと報告している²⁰⁾。急激な臨床症状の変化など、必要に応じて妊娠中の生検を行い、組織像によって腎症の予後をある程度予測し治療に役立てることは可能と考えられる。

抗リン脂質抗体陽性者においては妊娠前の症状が安定しているにもかかわらず、妊娠予後の悪い例が多いことが知られている⁴⁾。症例9はlupus anti coagulant(LAC)陽性、抗カルジオリピン抗体陽性であり、妊娠判明時点よりステロイドに加え血漿交換療法と低用量アスピリン療法を行うも、妊娠第26週で胎児仮死にて帝王切開施行、児は消化管穿孔にて出生第7日に死亡している。この症例は、妊娠成立時血清補体価が21~22単位と低値であったが臨床的にSLEの活動性はなく、妊娠中の再燃、蛋白尿の増加なく経過した。分娩後9年を経ているが活動性はなく、現在も腎機能は保たれている。以上より、母親のループス腎炎の長期予後に対しては、妊娠、出産は悪影響を及ぼしていないと考えた。PackhamらもLAC陽性患者と陰性患者とを比較し、LAC陽性者の児の予後は明らかに悪い一方で、妊娠分娩の母体側への影響は腎機能を含め両者において差がなかったと報告している²³⁾。

正常血圧で腎機能低下をきたしていない原発慢性糸球体腎炎症例では、妊娠による腎への悪影響はないことが以前より報告されている^{24,25)}。わが国の厚生省特定疾患調査研究班の提示した腎炎、ネフローゼ患者の妊娠・出産に関する指導指針では、慢性腎炎患者の安全な妊娠の目安として、妊娠前のクレアチンクリアランスが70 ml/分以上

であることが望ましいとされている²⁶⁾。今回の検討では、高度な腎病変を持つ症例も含まれていたが、出産群において、そのほとんどが疾患活動性が消失してから少なくとも6カ月以上経過してからの妊娠であり、これが妊娠中の再燃とそれに伴う腎症の悪化を少なくし、また、すべてCcrが60 ml/分以上で、妊娠成立時血圧が正常であったことが、その後の長期予後で腎機能悪化例が1例のみであったことの要因と考える。近年、SLEの生命予後は明らかに改善しており、結婚、出産を含め比較的制限のない社会生活を送ることのできる患者が増加してきている²⁷⁾。ループス腎炎患者の長期予後についても改善がみられている²⁸⁾。しかしその一方で、腎症があるだけで妊娠を避けるべきとする報告もある²⁹⁾。これに対してHuongらは、1年以上活動性のない38例のSLE患者の62回の計画妊娠(うち腎症17例)において、びまん性増殖性ループス腎炎であった1例のみ出産後に血清Crが2.0 g/dl以上となる腎症の再燃をきたした以外、腎死例なく予後良好であったと報告している³⁰⁾。

まとめ

本検討では、疾患活動性が消失し、尿蛋白1 g/日以下のループス腎炎において出産が腎の長期予後に影響を及ぼさないという結論を得た。妊娠可能年齢のループス腎炎患者に対しては、疾患活動性をできるだけ鎮静化させ、腎病変の組織学的な改善を目標に治療を行い、正常血圧であれば、Ccr 60 ml/分以上、完全寛解または不完全寛解I型で1年以上疾患活動性が消失した状態で計画妊娠し、注意深い管理下での妊娠継続は可能であり、児を得る可能性は高く、腎症の長期予後に悪影響を及ぼさないと考えられる。

謝辞

本研究にあたり、直接ご指導いただいた東邦大学医学部第2内科学教室 永井洋子先生、ご校閲を賜りました東邦大学医学部第2内科学教室 上嶋権兵衛教授に深謝いたします。また、貴重な症例をご提供いただいた東邦大学医学部腎臓科学教室長 長谷川昭教授、同水入苑生助教授、および同教室医局員の諸先生方に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第42回日本腎臓学会総会(1999年5月、横浜)で発表した。

文献

1. Fine LG, Barnett EV, Danovitch GM, Nissenson AR,

- Conolly ME, Lieb SM, Barrett MD. Systemic Lupus Erythematosus in Pregnancy. *Ann Intern Med* 1981 ; 94 : 667-77.
2. Imbasciati E, Surian M, Bottino S, Cosci P, Colussi G, Ambroso GC, Massa E, Minetti L, Pardi G, Ponticelli C. Lupus nephropathy and pregnancy, A Study of 26 pregnancies in patients with systematic lupus erythematosus and nephritis. *Nephron* 1984 ; 36 46-51.
 3. 隅谷護人. SLE と妊娠. *日内会誌* 1990 ; 79 : 1412-15.
 4. 武田佳彦, 小野寺潤子, 中林正雄. 妊娠 SLE の対応. *日内会誌* 1997 ; 86 : 1390-3.
 5. Oviyasu E, Hicks J, Cameron JS. The outcome of pregnancy in women with lupus nephritis. *Lupus* 1991 ; 1 : 19-25.
 6. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993 ; 72 : 258-63.
 7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, Schaller JG, Talal N, Winchester RJ. The 1982 revised criteria for the classification of systematic lupus erythematosus. *Arthritis and Rheumatism* 1982 ; 25 : 1271-7.
 8. 横張龍一. 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 昭和 60 年度研究業績 1986 ; 50-7.
 9. Churg J, Bernstein J, Glasscock RJ. *Lupus Nephritis. Renal Disease Classification and Atlas of Glomerular Diseases*, Second ed. Tokyo : Igakushoin, 1995 : 151-79.
 10. Golbus J, McCune WJ. Lupus nephritis, Classification, prognosis, immunopathogenesis, and treatment. *Rheum Dis Clin North Am* 1994 ; 20 : 213-42.
 11. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney International* 1980 ; 18 : 207-20.
 12. Zulman JI, Talal N, Hoffman GS, Epstein WV. Problems associated with the management of pregnancies in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1980 ; 7 : 37-49.
 13. Petri M, Howard D, Repke J. Frequency of lupus flare in pregnancy. *Arthritis and Rheumatism* 1991 ; 34 : 1538-45.
 14. Lockshin MD, Reinitz E, Druzin ML, Murrnman M, Estes D. Lupus pregnancy, case-control prospective study demonstrating absence of lupus exacerbation during or after pregnancy. *Am J Med* 1984 ; 77 : 893-8.
 15. Ramsey-Goldman R, Mientus JM, Kutzer JE, Mulvihill JJ, Medsger TA. Pregnancy outcome in women with systemic lupus erythematosus treated with immunosuppressive drugs. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1152-7.
 16. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, Kuttent F, Tron F, Lesavre P, Bach JF. Lupus nephropathy and pregnancy. *Arch Intern Med* 1982 ; 143 : 771-6.
 17. Tincani A, Taratini FM, Lojaco A, Tanzi P, Gastaldi A, Di Mario C, Spatola L, Cattaneo R, Balestrieri G. Systemic lupus erythematosus and pregnancy : a prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1992 ; 10 : 439-46.
 18. Mitch WE, Walser M, Buffington GA, Lemann J Jr. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976 ; 18 : 2(7999) : 1326-8.
 19. Lindheimer MD, Katz AI. The kidney in pregnancy. In : Hamburger J, Crosnier J, Grunfield JP. *Nephrology*. New York : John Wiley & Sons, 1979 : 1141-65.
 20. Krane NK, Thakur V, Wood H, Meleg-Smith S. Evaluation of lupus nephritis during pregnancy by renal biopsy. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 186-91.
 21. Burton C, Harris KPG. The rule of proteinuria in the progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 765-75.
 22. Petri M. Hopkins lupus pregnancy center : 1987 to 1996. *Rheum Dis Clin North America* 1997 ; 23 : 1-13.
 23. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid Smith PS. *Lupus Nephritis and Pregnancy*. *QJ Med* 1992 ; 83 : 315-24.
 24. Katz AI, Davison JM, Hayslett JP, Singson E, Lindheimer MD. Pregnancy in women with kidney disease. *Kidney International* 1980 ; 18 : 192-206.
 25. Alexopoulos E, Bill H, Tampakoudis P, Economidou D, Sakellariou G, Mantaenakis S, Papadimitriou M. Outcome of pregnancy in women with glomerular diseases. *Renal Failure* 1996 ; 18 : 121-9.
 26. 厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班 昭和 60 年度研究業績 1989 ; 253-9.
 27. 市川陽一. SLE の死因と生命予後の推移. *日本臨床免疫学会誌* 1989 ; 12 : 554-7.
 28. Bono L, Cameron JS, Hicks JA. The very long-term prognosis and complication of lupus nephritis and its treatment. *QJ Med* 1999 ; 92 : 211-8.
 29. Reveille JD. Systemic lupus erythematosus Part II : issues in long-term management and pregnancy. *The female patient* 1990 ; 15 : 21-8.
 30. Le Thi Huong D, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Seebacher J, Lefebvre G, Blety O, Darbois Y, Godeau P, Piette JC. Outcome of planned pregnancies in systemic lupus erythematosus : A prospective study on 62 pregnancies. *Br J Rheumatol* 1997 ; 36 : 772-7.