

臨床トピックス

妊娠高血圧腎症既往女性における腎疾患の病態と将来の慢性腎臓病発症リスクについて

渡辺員支*

はじめに

妊娠高血圧症候群(hypertensive disorders of pregnancy : HDP)は、妊娠時に高血圧を認める疾患で、母体のみでなく胎盤障害から胎児にも障害が発生し、母児の予後に影響を及ぼす可能性のある産科特有の疾患である。その基本病態は、血管内皮機能障害で、母体では高血圧、腎機能障害による蛋白尿、その他の臓器障害が、胎児では胎盤障害から子宮内胎児発育不全が発症する。この疾患は、しばしば妊娠中に急激な母児の病状の悪化を認め、妊娠終結を余儀なくされる場合も少なくないが、その多くは、産後、高血圧、蛋白尿や、臓器障害は速やかに改善を認める。一方、近年、HDP 既往女性は将来、脳、心、腎血管疾患の発症リスクが高いことが報告されている。HDP の中で、腎機能障害による蛋白尿を認める妊娠高血圧腎症(preeclampsia : PE)既往女性も、将来慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)発症リスクが高いことが報告されている。しかし、現在、PE 妊婦の腎疾患の病態と将来の腎疾患発症リスクについては未だ明らかでない。本稿では、PE 既往女性における腎疾患の病態と将来の慢性腎臓病発症リスクにつき概説する。

I. 妊娠高血圧腎症における妊娠中および産後の腎障害の病態と尿中蛋白排泄機序

HDP 妊婦の中で、妊娠中に高血圧と蛋白尿を認める PE 妊婦では、急激に尿中蛋白排泄量が増加し、母児の病状悪化から妊娠の終結を余儀なくされる場合も存在する。しかし、その多くは妊娠の終結とともに速やかに血圧の低下と尿中蛋白排泄量は減少し、病状は一時的に改善する。一方、PE における蛋白尿を含めた腎障害の病状は、CKD と大変類似しており、将来 CKD に移行するリスクも高いことが報告されている¹⁾。CKD 患者における腎障害の病態および尿中蛋白排泄メカニズムについては、腎糸球体内皮細胞と、内皮細胞の血管内腔表面に存在するゲル状の層(グリコカリックス)、上皮細胞の足突起(ポドサイト)、および尿細管障害が存在していることが明らかにされている²⁾が、PE 妊婦においては未だその詳細は明らかではない。さらに、PE 妊婦の多くは、産後に尿中蛋白排泄量が減量するが、どのような病態の変化により病状が改善するのか、また、どのようなものが将来 CKD に移行するのか全く明らかにされていない。そこで、我々は、PE 妊婦の妊娠中と産後の腎障害の病態につき検討した。

1. 妊娠高血圧腎症妊婦における妊娠中と産後の尿中蛋白排泄量

我々は、愛知医科大学病院産婦人科で管理した 36 例の PE 妊婦、22 例の正常妊婦と、23 例の妊

— Key words —

グリコカリックス、尿細管、妊娠高血圧腎症、ポドサイト、慢性腎臓病

* Kazushi Watanabe : 愛知医科大学 産婦人科学講座 主任教授

表 1 妊娠高血圧腎症(PE)妊婦における妊娠中と産後 1 か月における蛋白排泄量

妊娠高血圧腎症(PE) 妊娠中				
尿中	正常妊娠	妊娠高血圧腎症(PE)	妊娠高血圧(GH)	P value
蛋白 / クレアチニン (g/g Cr)	0.11 ± 0.05	2.96 ± 3.35 ^{a, b}	0.15 ± 0.08	<0.01
アルブミン / クレアチニン (mg/g Cr)	14.6 ± 15.8	1927.1 ± 2146.8 ^{a, b}	47.0 ± 39.5 ^a	<0.01
アルブミン / 蛋白 (%)	14.0 ± 8.7	55.1 ± 10.6 ^{a, b}	27.3 ± 11.9 ^a	<0.01
妊娠高血圧腎症(PE) 産後 1 か月				
尿中	正常妊娠	妊娠高血圧腎症(PE)	妊娠高血圧(GH)	P value
蛋白 / クレアチニン (g/g Cr)	0.08 ± 0.05	0.13 ± 0.35	0.10 ± 0.18	0.12
アルブミン / クレアチニン (mg/g Cr)	14.6 ± 15.8	55.1 ± 13.8 ^{a, b}	22.0 ± 19.5 ^a	<0.01
アルブミン / 蛋白 (%)	1.7 ± 3.8	51.1 ± 10.6 ^{a, b}	22.3 ± 10.5 ^a	<0.01

a : P<0.01 VS 正常妊娠

b : P<0.01 VS 妊娠高血圧(GH)

妊娠高血圧 (gestational hypertension : GH) 妊婦における妊娠中と産後の尿中蛋白排泄量につき比較検討した。表 1 に示すように、PE 妊婦の妊娠中の蛋白排泄量は、随時尿中蛋白 / クレアチニン 比が、 2.96 ± 3.35 g/g Cr であったが、産後 1 か月では、 0.13 ± 0.35 g/g Cr となり、正常妊婦と同レベルにまで減少した。また、腎糸球体障害が発生するとアルブミンが糸球体から漏出するようになり、アルブミンの尿中排泄量は増加し、蛋白尿中のアルブミン比率も高くなる。今回の我々の検討でも、PE 妊婦のアルブミン / クレアチニン比と、アルブミン / 蛋白比は高値となっており、腎障害、特に腎糸球体の障害が考えられた。一方、産後 1 か月では、アルブミン / クレアチニン比は減少するが、未だ正常妊婦と比較し有意な高値を示し、アルブミン / 蛋白比も妊娠中と同レベルで高値のままであった。このことから、PE 妊婦では、産後 1 か月で尿中蛋白排泄量は正常レベルまで減少するが、未だ腎糸球体の障害が残存している可能性が考えられた³⁾。

2. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎糸球体内皮上層に存在するグリコカリックス障害

蛋白質のうち約 60% を占めるアルブミンは、主に肝臓で合成され、血漿中に存在する主要な蛋

白質の一つで、血液中の浸透圧の維持や体液のバランス、輸送機能など様々な生理学的役割を果たしている。この極めて重要な成分であるアルブミンの生体内での保持機構は腎臓が担っている。アルブミンの体内保持機構として、腎糸球体での漏出抑制と、漏出したアルブミンを尿細管から再吸収する二つの保持機構が存在する。糸球体には、糸球体基底膜の内層に内皮細胞が存在し、その上層には血管内皮細胞に結合するプロテオグリカンとグリコサミノグリカン、シアロプロテインで構成されるグリコカリックスが存在する。グリコサミノグリカンは陰性に帯電しており、同じく陰性荷電を有するアルブミンは反発することから血管壁から遠ざけられ、糸球体から漏出するのを防ぐ Charge barrier が存在する (図 1)^{4,5)}。このグリコカリックス層の障害が発生すると Charge barrier が破壊されアルブミンが漏出しやすくなる。アルブミン尿を認める CKD 患者では、グリコカリックス層の障害が認められ、グリコカリックスの構成成分であるグリコサミノグリカンの一種であるヒアルロン酸が血中に浮遊し、血中濃度が高値となることが報告されている⁶⁾。我々は、PE 妊婦のグリコカリックス障害について、血中ヒアルロン酸濃度を測定し正常妊婦、GH 妊婦と比較検討した。PE 妊婦の血中ヒアルロン酸濃度は正常妊

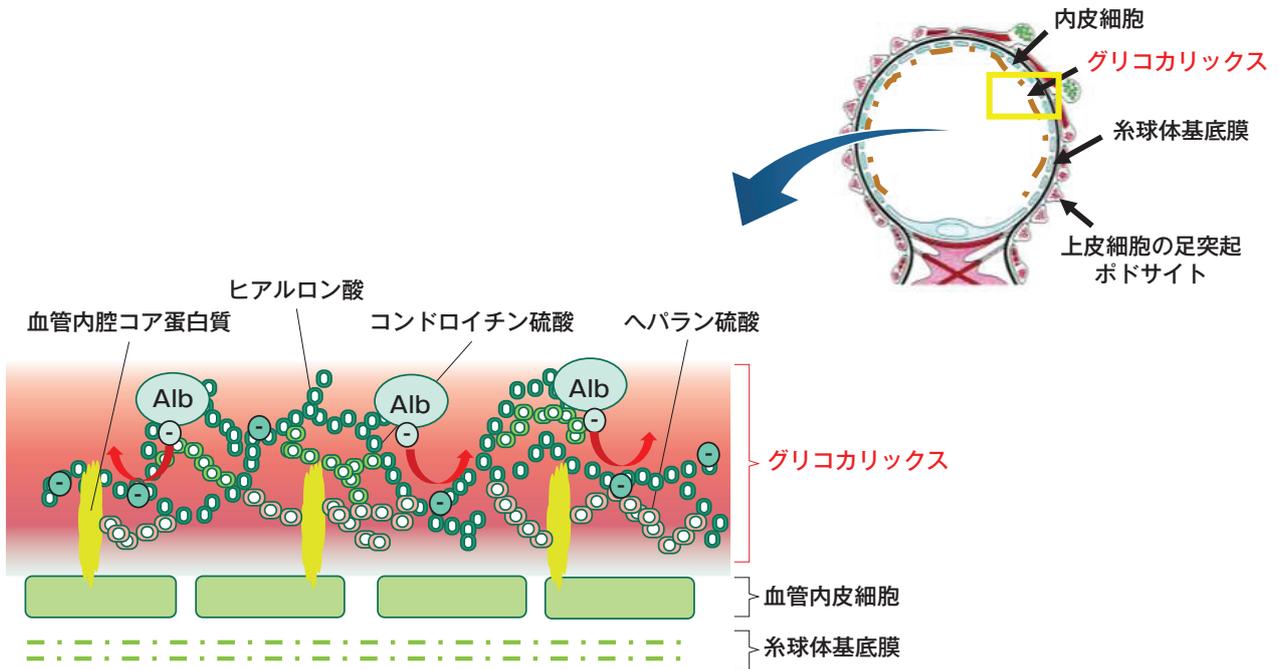


図1 腎糸球体グリコカリックスでのアルブミン保持機構 -Charge barrier-

婦と GH 妊婦に比較し有意に高値(図2)³⁾であり、グリコカリックス障害の存在が明らかになった。一方、産後1か月では、ヒアルロン酸濃度は減少するものの、正常妊婦と GH 妊婦に比較し未だ高値(図2)であり、グリコカリックス障害は産後改善するも、障害は残存することが明らかになった。

3. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎糸球体上皮細胞の足突起(ポドサイト)障害

糸球体基底膜の外層には糸球体上皮細胞の足突起(ポドサイト)が覆うように存在している。ポドサイトは、突起を多数出しており外観からタコ足細胞と呼ばれている。ポドサイトの足突起は隣り合う足突起間で規則的な配列を示し、その間に張ったスリット膜は一定の大きさ以上の物質の通過を阻み、アルブミンなどの蛋白漏出を防ぐ Size barrier として機能する(図3)^{7,8)}。蛋白尿を認める CKD 患者では、グリコカリックス層の障害とともに、ポドサイト障害の存在も明らかにされている。我々は、PE 妊婦のポドサイト障害を検討

する目的で、その指標としてポドサイト表面に存在し、その障害で尿中に排泄されるポドカリキシンの尿中濃度を測定し正常妊婦、GH 妊婦と比較検討した。PE 妊婦の尿中ポドカリキシン濃度は正常妊婦と GH 妊婦に比較し有意に高値(図4)であり、ポドサイト障害の存在が明らかになった³⁾。一方、産後1か月では、ポドカリキシン濃度は減少するものの、正常妊婦と GH 妊婦に比較し未だ高値(図4)であり、ポドサイト障害は産後改善するも、障害は残存することが明らかになった。

4. 妊娠高血圧腎症妊婦における腎尿細管障害

糸球体で濾過されたアルブミンの70%が近位尿細管で再吸収される。ネフローゼ症候群ではアルブミンの糸球体濾過量が正常の30~100倍に増加するが、尿細管の再吸収能は正常の6倍程度までしか増加できず、リソソームのカンプテシンBなどの酵素の誘導も3~8倍程度であるため、尿細管の蛋白処理能が飽和して、尿細管障害、間質線維化をきたす。PE 妊婦においてもネフローゼ

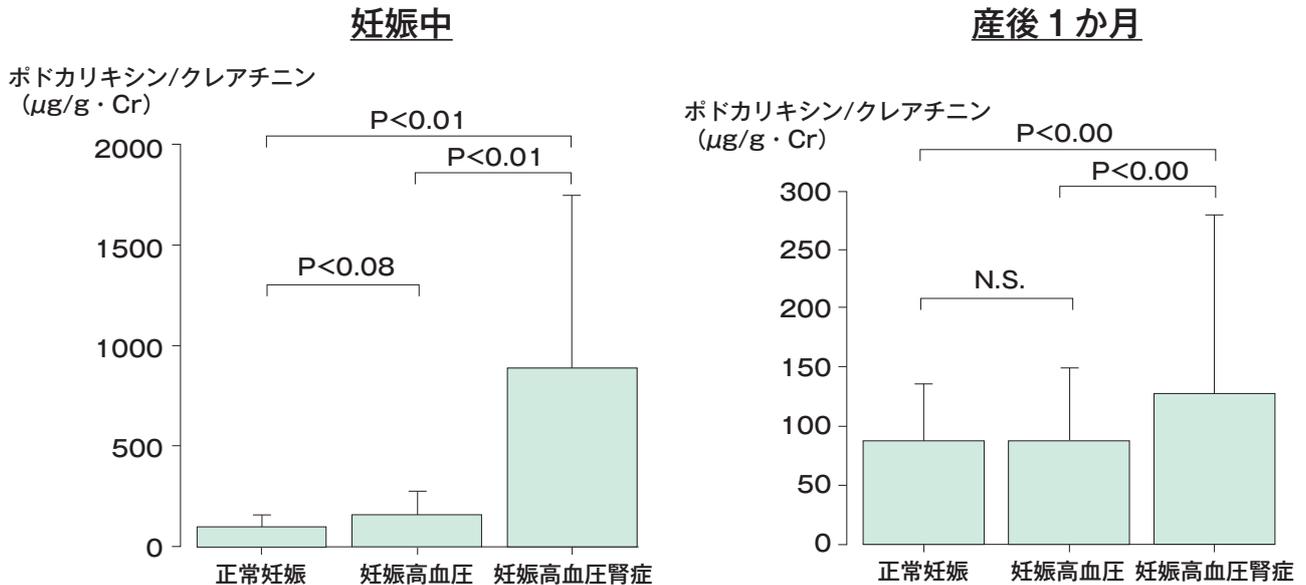


図4 PE 妊婦における妊娠中と産後1か月の系球体上皮ポドサイト障害 - 尿中ポドカリキシン -

は正常妊婦とGH妊婦に比較し有意に高値(図5A)であり、腎尿細管障害の存在が明らかになった³⁾。一方、産後1か月では、尿中NAGとL-FABP濃度は正常妊婦と同レベルにまで減少し(図5B)、腎尿細管障害は改善していることが明らかになった。

II. 妊娠高血圧腎症既往女性における将来のCKD発症リスク

PE既往女性において、産後1か月で、腎糸球体のグリコカリックス、ポドサイト障害は未だ残存しているが、腎尿細管障害は改善するため、尿細管からの再吸収により尿中蛋白排泄量は減少する。一方、腎糸球体から尿細管に排出されたアルブミンは近位尿細管で再吸収されるが、病的なアルブミンの再吸収が継続した場合、サイトカインやケモカインが産生され、尿細管障害の原因となることが報告されている^{9,10)}。PE既往女性の中で産後も腎糸球体障害が残存するような場合は、その後に尿細管障害が発生し将来CKDに移行するリスクを有するのかもしれない。現在、妊娠の影響がなくなる産後3か月時点での腎糸球体と尿

細管障害につき検討中であり、この結果がさらにPE既往女性と将来のCKD発症リスクとの関係を明らかにする可能性がある。

おわりに

妊娠高血圧症候群の中で、蛋白尿を認める妊娠高血圧腎症妊婦では、腎糸球体内皮細胞の血管内腔表面に存在するグリコカリックス、上皮細胞のポドサイト、および尿細管障害により蛋白尿が発生することが明らかになった。一方、産後は、腎糸球体のグリコカリックス、ポドサイト障害は残存するも、尿細管障害が改善することにより蛋白尿は減少する。しかし、産後も糸球体障害が残存することにより、糸球体から漏出してくる蛋白により、尿細管の蛋白処理能が飽和して、尿細管障害、間質線維化をきたし、将来の慢性腎臓病発症につながる可能性がある。このようなことから、尿蛋白を認める妊娠高血圧腎症既往女性においても、脳、心血管疾患同様に、将来の慢性腎臓病の発症リスクがあることを念頭に置き経過観察をする必要があり、定期的なフォローアップと生活習慣への指導介入が勧められている¹¹⁾。

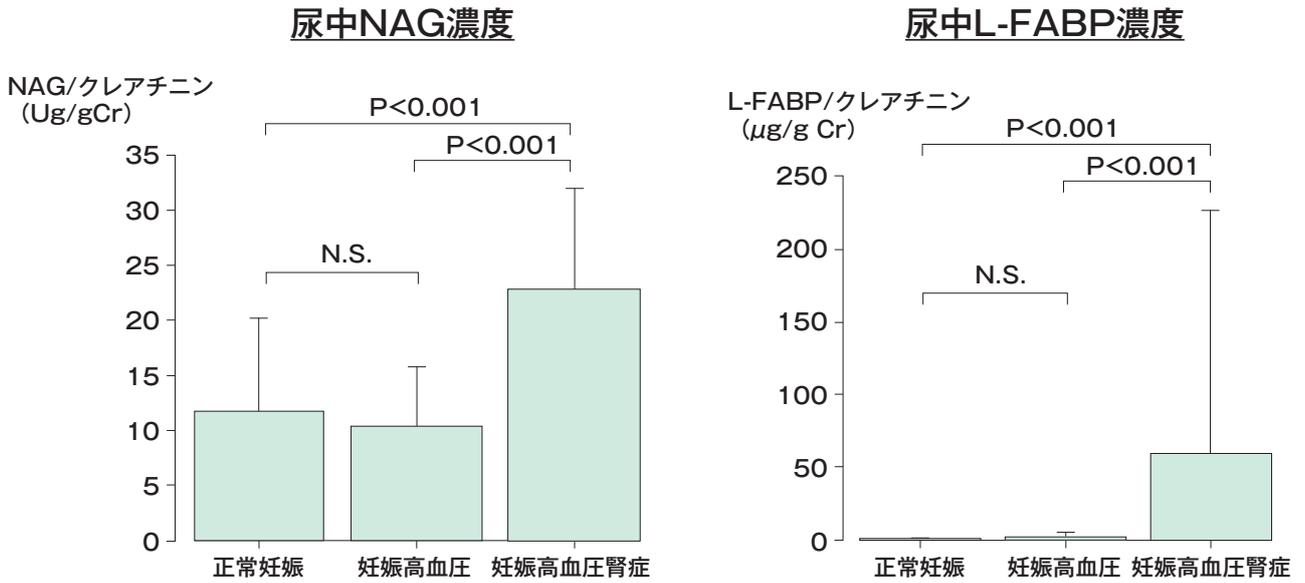


図5A PE 妊婦における妊娠中の腎尿管上皮障害

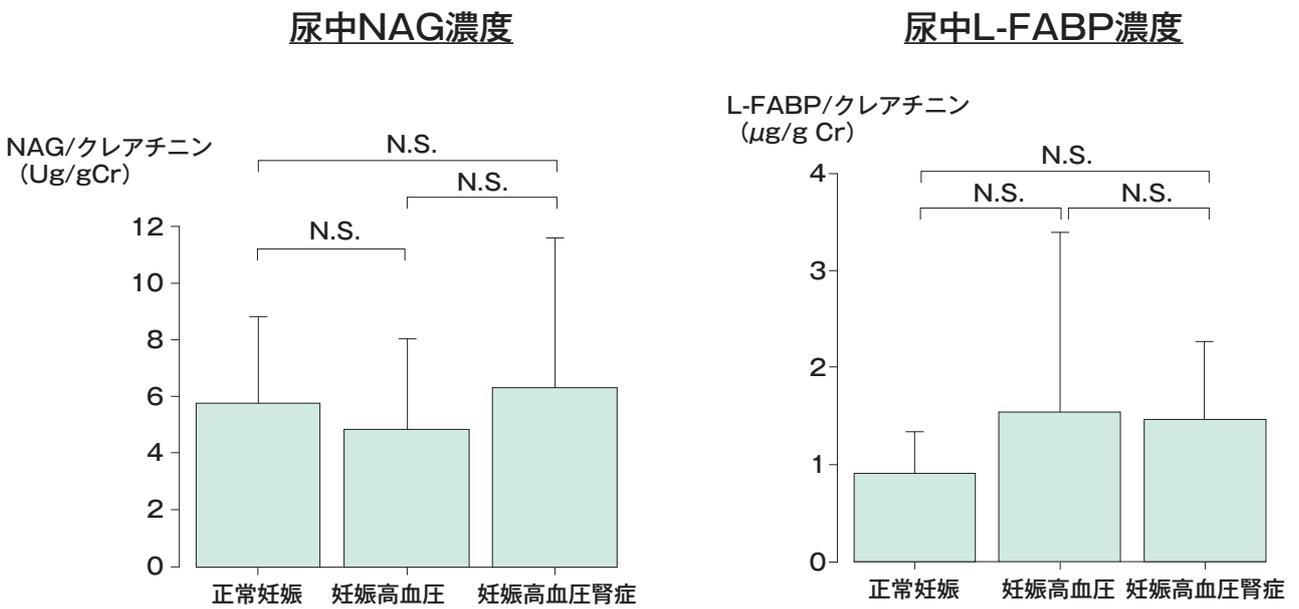


図5B PE 妊婦における産後 1 カ月の尿管上皮障害

利益相反

本論文に関して筆者に開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Vikse BE, et al : Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359(8) : 800-809.
- 2) Butler MJ, et al : The pathological relevance of increased endothelial glycocalyx permeability. *Am J Pathol.* 2020 ; 190(4) : 742-751.
- 3) Watanabe K, et al : Increased urinary albumin leakage is related to injuries of glomerular glycocalyx and podocytes, and associated with tubular dysfunction in preeclampsia. *Pregnancy Hypertension.* 2023 ; 32 : 1-6.
- 4) Curry FE. Layer upon layer : the functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. *Cardiovasc Res.* 2017 ; 113(6) : 559-561.
- 5) Curry FE, et al : The endothelial glycocalyx : barrier functions versus red cell hemodynamics : a model of steady state ultrafiltration through a bi-layer formed by a porous outer layer and more selective membrane-associated inner layer. *Biorheology.* 2019 ; 56 : 113-130.
- 6) Asai A, et al : Roles of glomerular endothelial hyaluronan in the development of proteinuria. *Physiological Reports.* 2021 ; 9 : e15019.
- 7) Asanuma K, et al : The role of podocytes in glomerular pathobiology. *Clin Exp Nephrol.* 2003 ; 7 : 255-259.
- 8) Faul C, et al : Actin up : regulation of podocyte structure and function by components of the actin cytoskeleton. *Trends Cell Biol.* 2007 ; 17 : 428-37.
- 9) Eardley KS, et al : Macrophages and progressive tubulointestinal disease. *Kidney Int.* 2005 ; 68(2) : 437-455.
- 10) Rodriguez-Iturbe B, et al : Tubulointestinal damage and progression of renal failure. *Kidney Int Suppl.* 2005 ; Dec (99) : S82-86.
- 11) Takagi K, et al : A review of the best practice guide 2021 for the diagnosis and management of Hypertensive Disorders of Pregnancy (HDP). *Hypertens Res Pregnancy* 2022 ; 10 : 57-73.