

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 須藤 真則
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1056 号
学位授与の日付 令和 4 年 3 月 23 日
学位授与の要件 学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名 Histopathological features of kidney and renal prognosis in patients with preeclampsia.
(妊娠高血圧腎症患者における腎臓の組織病理学的特徴および腎予後)

論文審査委員 主査 教授 河内 裕
副査 教授 榎本 隆之
副査 准教授 後藤 真

博士論文の要旨

背景と目的: 妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia:PE) は、妊娠 20 週後に新たに発症する高血圧症、0.3g/日以上の尿蛋白の増加、それに伴う子宮胎盤を含む母体臓器機能不全を特徴とする疾患である。PE は妊娠女性の 4~5%程度に見られる主要な合併症であり、PE の病態生理は不明瞭な部分が多いものの血管新生因子の影響が大きいことが知られている。PE 症例は出産後の高血圧症、虚血性心疾患、脳血管障害、慢性腎臓病の危険が増大することが指摘されており、PE 症例の腎機能の長期予後を理解することは重要である。また、PE 症例の中には妊娠終了後も蛋白尿と腎機能低下が遷延する症例が一部見られることも知られているが、PE 症例における腎病理組織学的所見と腎予後の関連は知られていない。PE 症例で最終的に慢性腎臓病の悪化や末期腎不全への進行をきたす症例の特徴を特定することは重要であり、申請者らは PE 症例における臨床的特徴、腎病理学的特徴と腎予後の関係性を明らかにすることを目的として本研究を行った。

方法: 本研究は後ろ向き観察研究である。申請者らは 1977~2014 年に妊娠高血圧症として新潟大学腎臓膠原病内科に紹介され経皮的腎生検を施行された 88 症例の内、原発性糸球体腎炎など他の腎疾患が除外され PE 単独と診断された 70 症例を本研究の対象とした (平均年齢 29±5 歳、平均観察期間 110±135 ヶ月)。各症例は妊娠前に糖尿病、糸球体腎炎、高血圧症を発症しておらず、妊娠週数平均 30±6 週で PE を発症し、出産後 12 週以降も尿蛋白 0.3g/日または 0.3g/gCr の尿蛋白が見られたため、経皮的腎生検が施行された。経皮的腎生検により得られた腎検体は、光学顕微鏡、蛍光抗体法、電子顕微鏡によりそれぞれ腎病理組織学的評価が行われた。申請者らは、対象症例を非改善群と改善群の 2 群に分類し比較した。非改善群は最終観察時点まで血清クレアチニンの倍化もしくは蛋白尿 0.3g/日または 0.3g/gCr 以上が遷延した症例、もしくはそのどちらの所見も満たす症例と定義された。非改善群の内、末期腎不全に至った症例は 3 例含まれていた。一方、改善群は最終観察時点まで血清クレアチニンが倍化しておらず、かつ PE 発症時に見られた蛋白尿が消失した症例と定義された。これら 2 群間での妊娠経過中の臨床的特徴、経皮的腎生検時の臨床的特徴、経皮的腎生検により得られた腎病理学的所見をそれぞれ比較した。

結果: 2 群間で妊娠期間中の臨床的背景 (PE 発症時の妊娠週数、妊娠の回数、PE の治療目的に妊娠終了し

た症例の割合、降圧薬を使っていた症例の割合、その内でRAS阻害薬を使用していた症例の割合、妊娠中の最大収縮期血圧、最大拡張期血圧、妊娠中の最大尿蛋白量など)に有意差が見られなかった。また、経皮的腎生検時の臨床検査所見(年齢、血圧、BMI、血液生化学検査、尿沈渣、尿蛋白量、クレアチニンクリアランスなど)に有意差は見られなかった。一方、腎病理組織学的所見では一部の所見で有意差が見られた。光学顕微鏡による評価では非改善群の腎糸球体の係蹄壁の二重化、間質細胞浸潤、および間質線維化が有意に悪化していた。一方、全節性硬化糸球体や分節性硬化糸球体などの硬化糸球体病変、動脈硬化病変で有意差が見られなかった。2群とも蛍光抗体法で特記すべき所見は見られず、電子顕微鏡でも腎糸球体の内皮細胞、上皮細胞の変化に有意差は見られなかった。

考察と結論：申請者らは、本研究によりPEにおける非改善群と改善群の腎病理組織学所見の違いについて明らかにすることができた。腎糸球体内皮細胞障害はPEの特徴的な所見であり、慢性化病変と考えられる腎糸球体係蹄壁の二重化や間質線維化などの慢性病変が非改善群で強く見られ、これらの病変の影響により腎機能低下や尿蛋白の遷延が見られた可能性があると考えられた。妊娠中の臨床検査所見は今回の研究で特徴的な有意差が見られず、経皮的腎生検はPE症例の長期での腎予後を予測するための適切で効果的な方法であると考えられた。経皮的腎生検は侵襲的な検査であるものの、腎病理組織学的所見の評価によりPE症例の腎機能悪化が遷延する危険性を評価できる可能性があり、出産後の臨床的評価が類似していても腎病理組織学的所見の評価で腎予後を推定して治療を行うことができる可能性が示唆された。本研究より、腎病理組織学的所見の評価によりPE症例の腎予後を想定した上で慢性腎臓病の管理を行うことができる可能性があると考えられた。

審査結果の要旨

妊娠高血圧腎症(PE)は妊娠女性の4-5%に発生する合併症であり、出産後の心血管障害や慢性腎臓病の重大なリスク因子であるが、PE症例の腎組織病理所見と腎予後の関連は不明である。

申請者らはPE症例における臨床的特徴、腎病理学的特徴と腎予後の関係性を明らかにすることを目的として、1977~2014年に妊娠高血圧症として新潟大学腎膠原病内科で経皮的腎生検を施行され、PE単独と診断された70症例を対象とした後ろ向き研究を行った。対象症例を非改善群と改善群の2群に分類し比較したところ、腎生検時の年齢、血圧、BMI、血液生化学、尿検査、腎機能など臨床所見に有意差は認められなかったが、病理組織学的には腎糸球体係蹄壁の二重化、間質細胞浸潤、および間質線維化が非改善群で有意に高度であった。以上、腎病理組織学的所見の評価により、他の一般的臨床的所見では評価困難なPE症例の腎機能悪化のリスクを評価できる可能性があることを示した点に、博士論文としての価値を認める。