症例報告：

腎疾患合併妊娠4例における 腎予後と妊娠管理についての検討

関 ももこ*・北野理絵*・郡 詩織*・市川麻以子*
遠藤誠一*・坂本雅恵*・島袋剛二*

腎疾患を持つ女性の妊娠は周産期合併症や腎機能低下のリスクが高いとされている。妊娠中から産褥期に診断された4例の腎疾患合併妊娠を経験したのでその経過をまとめた。

症例1：妊娠8週から尿蛋白が持続し25週に慢性腎臓病 G4と診断された。経過と共に腎機能が増悪し、32週に胎児機能不全のため帝王切開となった。

症例2：妊娠前から尿蛋白陽性で、15週に慢性糸球体腎炎と診断された。31週より緩徐に腎機能が増悪し、37週に経膈分娩に至った。

症例3：妊娠前から尿蛋白陽性で、妊娠26週頃から血圧上昇と尿蛋白増加を認めた。36週に急性腎不全のため帝王切開となった。産後に慢性糸球体腎炎を疑われた。

症例4：妊娠28週頃から血圧管理困難で、31週に急激に肝・腎機能が増悪し帝王切開となった。産後に常染色体優性多発嚢胞腎と診断された。

腎疾患合併妊娠例では血圧や腎機能を評価しながら慎重に妊娠管理する必要がある。周産期・産褥期を通じた腎臓専門医との連携が重要である。

①妊娠 ②慢性腎臓病 ③妊娠高血圧症候群 ④腎機能 ⑤蛋白尿

緒 言

妊娠は多くの臓器に生理的変化をもたらす。腎臓においては体液量の増加、血管抵抗の低下、血管内皮細胞の機能的変化などを介し、生理的な負荷として現れる¹⁾。そのため、基礎疾患のない女性でも妊娠高血圧症候群（Hypertensive Disorders of Pregnancy：HDP）発症のリスクがある。また、慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease：CKD）等の腎疾患合併妊娠では、母児共に周産期合併症や腎機能低下のリスクが高くなる。CKDの重症度は腎機能で規定され、蛋白尿は腎機能低下の指標の1つであ

る²⁾。しかし妊娠中の蛋白尿はHDPでも認められるため、妊娠中、産後をとおして未診断のまま腎機能を評価されない腎疾患症例が存在する。

今回、妊娠前あるいは妊娠初期には腎疾患を指摘されず、経過中の腎機能障害から腎疾患の診断に至った4症例を経験したので報告する。

症 例

1. 30歳 3妊1産（自然流産1回）

既往歴：10歳時に無症候性血尿を指摘された。25歳時、初回妊娠中にHDPを疑われた。

家族歴：母方祖母 原疾患不明のCKDで80歳時より透析導入、母 糖尿病性腎症（発症時期不明）。

現病歴：前回妊娠時は初期から蛋白尿を認めた。それ以外に妊娠・分娩経過問題なし。産後

* 〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4-1-1
総合病院土浦協同病院産婦人科
（受付：2019年6月20日）

も血清クレアチニン（Cr）値高値が遷延していたが、精査は行われなかった。今回、妊娠8週時に蛋白尿を指摘された。また収縮期血圧が162mmHgと高値であり前医でメチルドパ（750mg/day）の内服を開始した。血圧管理は良好であったが高度蛋白尿が持続したため、妊娠25週時に当院を紹介された。受診時の検査でeGFR 26.9mL/分/1.73m²、血清Cr値 1.93mg/dlと腎機能低下を認めた。病歴聴取の結果、小児期からの無症候性血尿や、健診での尿蛋白の指摘が明らかとなった。慢性的な腎機能低下の経過からCKD G4と診断され、原疾患として慢性糸球体腎炎（Chronic Glomerulonephritis：CGN）等の腎疾患の存在が疑われた。しかし、妊娠中でありリスクを考慮して腎生検は実施しなかった。その後、25週時に切迫早産のため入院した。

現症：血圧123/66 mmHg、尿蛋白2+

児は妊娠25週0日の時点で推定体重が-1.7SDと、胎児発育不全を認めた。

検査所見：CRP 0.24mg/dl、BUN 38mg/dl、Cr 1.91mg/dl、eGFR 26.9mL/分/1.73m²、Hb 9.7g/dl、尿蛋白3+、尿潜血3+、尿中TP/尿中Cr 2.29g/gCr。

経過：切迫早産に対して塩酸リトドリンの点滴を開始した。前医からのメチルドパ内服を継続し、血圧コントロールは良好であった。妊娠31週から血清Cr値の上昇と胎児発育の停滞を認め、妊娠32週0日に胎児機能不全のため帝王切開を行った。児は在胎32週0日、体重1,224g、男児、Apgarスコア1/5分値2/7点、臍帯動脈血pH 7.342であった。

産後血清Cr値、尿中TP/尿中Cr比は一時的に初診時程度にまで改善したが、CKDの重症度は変化しなかった。定期受診で腎機能の評価を継続し、原疾患を診断する目的での腎生検の時期を検討している。

2. 27歳 3妊0産（人工妊娠中絶2回）

既往歴：B型肝炎

家族歴：父、B型肝炎

現病歴：22歳時から健診で複数回蛋白尿を指

摘されたが、精査は受けていなかった。今回の妊娠で初診時に蛋白尿を指摘された。妊娠15週にCGN、CKD G3aと診断され、妊娠17週に紹介された。

現症：血圧131/98mmHg、尿蛋白2+

検査所見：BUN 13mg/dl、Cr 1.00mg/dl、eGFR 55.7mL/分/1.73m²

経過：妊娠31週より腎機能は緩徐に増悪していたが、その他に症状はなく経過観察していた。その後、妊娠37週2日に陣痛発来し経陰分娩により男児を出生した。出生体重2,792g、男児、Apgarスコア1/5分値8/9点、臍帯動脈血pH 7.281であった。

産後は外来通院を自己中断し、2年後に受診した際には腎機能低下が進行して末期腎不全の状態であった。

3. 30歳 1妊0産

既往歴：特記事項なし

家族歴：叔父（家系は不明）胃癌

現病歴：27歳時に健診で蛋白尿を指摘され、近医内科を受診したが精査は行われず経過観察されていた。妊娠26週頃から腎機能の低下と血圧上昇、尿蛋白の増加を認めた。妊娠30週に切迫早産のため紹介され入院した。

入院時現症：血圧124/75mmHg、尿蛋白3+

経過：入院後、血圧上昇傾向となりメチルドパの内服（375mg/day）を開始した。妊娠36週頃より腎機能が急激に増悪し急性腎不全と診断した。胎児発育停滞も認め妊娠36週2日に帝王切開により女児を出生した。出生体重1,759g、Apgarスコア1/5分値8/6点、臍帯動脈血pH 7.212であった。

産後腎機能は自然軽快したが、その後の通院中の経過からCGNを疑われている。

4. 41歳 4妊3産

既往歴：先天性の腎疾患（詳細不明、出産後診断）

家族歴：不明

現病歴：前3回の妊娠・分娩経過に特記事項なし。妊娠10週より高血圧を認め、高血圧合併

妊娠のためメチルドパの内服（1,500mg/day で開始し2,000mg/day まで増量）で管理されていたが、妊娠28週頃から血圧が上昇し、管理困難となったため妊娠31週0日に紹介された。

入院時現症：血圧160/100mmHg，浮腫±

検査所見：BUN 12mg/dl，Cr 0.85mg/dl，eGFR 59.4mL/分/1.73m²，UA 7.9mg/dl，AST 37IU/l，ALT 44IU/l。

経過：入院後，原因不明の肝機能・腎機能の急性増悪を来し，妊娠31週6日に緊急帝王切開で男児を出生した。出生体重1,846g，Apgar スコア1/5分値8/7点，臍動脈血 pH 7.138であった。

産後は肝機能・腎機能ともに自然経過で改善した。術後 SpO₂ 90% 台前半で経過したため，肺塞栓症を疑い頸部～骨盤部までの造影 CT を施行した。その際偶発的に両側腎臓に多発する嚢胞を認めた。以降は定期的な腎機能評価を継続している。

倫理的配慮

当院の個人情報保護規定に基づき，データの匿名化，プライバシー保護を遵守するとともに，掲載については文書（不可能な場合は口頭）で患者本人および家族の同意を得て，倫理的配慮を行った。

考察

母体背景について，原疾患は4例中3例がCGN，1例が多発嚢胞腎であった（表1）。しかしそのうち妊娠前から診断がついていたのはCGNの1例のみで，ほか3例は蛋白尿や高血圧合併妊娠を主訴として紹介された。

このように，妊娠前に腎疾患の診断がされにくいことは過去にも報告がある。その理由とし

て，腎機能障害の進行そのものが緩徐であり早期介入と経過観察が不十分のため，出産可能年齢で診断された際にはすでに腎機能障害が進行している例が多いこと³⁾，また腎疾患合併妊娠自体の報告が少ないこと⁴⁾などが考察されている。今回の症例からは，腎疾患を疑われる契機となったのは蛋白尿や血尿といった検査所見であり，自覚症状に乏しいことも診断を遅らせる一因と考えられた。

妊娠高血圧症候群の臨床指針2015⁵⁾によると，妊娠前から腎疾患を合併する頻度は0.03%（0.02～0.12%）と言われている。しかし前述した背景を踏まえると，腎疾患合併妊娠は診断されていないだけで，実際はより高頻度であるのかもしれない。

腎疾患合併妊娠は，腎機能障害が進行するにつれ母体・胎児ともに合併症の頻度が高くなることが知られている。母体・胎児転帰として，母体では高血圧症，妊娠高血圧腎症，貧血，胎児では胎児発育不全（fetal growth restriction：FGR）や早産の報告が多い^{6～8)}。

今回検討した4例でも，経過中に胎児機能不全や母体腎機能の増悪を認め帝王切開での早期娩出が必要となった（表2）。そのため結果として早産・低出生体重児となった割合が高かった（帝王切開3/4例，早産3/4例，FGR2/4例）。また，妊娠経過中に妊娠高血圧腎症（preeclampsia：PE）あるいは加重型妊娠高血圧腎症（superimposed preeclampsia：SPE）を合併した割合も高かった（3/4例）。

母体腎機能について，米国では腎機能障害を血清クレアチニン（Cr）値によって定義している。血清Cr値0.9～1.4mg/dlは軽度腎機能障害，1.4～2.5mg/dlは中等度腎機能障害，2.5mg/dl以上は高度腎機能障害と定義される⁸⁾（表

表1. 母体背景

	症例1	症例2	症例3	症例4
初診時原疾患	不明	CGN	不明	不明
発症時期／症状	8週／蛋白尿	妊娠前／蛋白尿	妊娠前／蛋白尿	28週／高血圧
紹介時期／症状	25週／蛋白尿	17週／CGN	30週／切迫早産	31週／高血圧
診断	CGN	CGN	CGN	多発性嚢胞腎

表2. 母体・胎児転帰

	症例1	症例2	症例3	症例4
HDP 合併	あり (SPE)	なし	あり (PE)	あり (SPE)
帝王切開 (適応)	あり (胎児機能不全)	なし	あり (急性腎不全)	あり (肝・腎機能増悪)
在胎週数	32週0日	37週2日	36週2日	31週6日
出生体重	1,224g (1.2% tile)	2,792g (63.0% tile)	1,759g (1.8% tile)	1,842g (63.5% tile)

表3. 血清Cr値に基づく腎機能障害の分類 (米国)

腎機能障害分類	血清 Cr 値
軽度腎機能障害	1.4mg/dl 未満
中等度腎機能障害	1.4~2.5mg/dl 未満
高度腎機能障害	2.5mg/dl 以上

3)。

今回の4症例の腎機能は主に血清Cr値で評価した。初診時の分類は4例中軽度腎機能障害例が3例, 中等度腎機能障害例が1例であった。分娩の時期は腎機能の急性増悪により決定し, 腎機能は分娩により速やかに改善した。しかし産後の血清Cr値の長期経過をみると, 産前と比較して腎機能が増悪している例が2例あった(図1)。この2例(症例1, 2)は原疾患がCGNのCKD症例であり, CKD診療ガイドライン2012²⁾から提唱されたCKDの重症度分類(図2)に則ると, 産前は重症度が最も高い群であった。このことから, 慢性の経過と産前の腎機能障害の重症度は産後の腎機能障害の進行にも影響を及ぼすと考えられた(図

3)。具体的には, 経過が長く腎機能障害が重度である程, 産後の腎予後は不良になると言える。また, CKDの重症度はeGFRと尿中蛋白量により決定されるため, これらの検査値は産後の腎予後予測の指標として有用と考えられた。

妊娠経過中の腎機能のモニタリングは, 上述した血清Cr値に尿中TP/尿中Cr比を加えて行った。その結果, 血清Cr値の上昇に伴い尿中蛋白量が増加する傾向がみられた。しかし, 血清Cr値と尿中蛋白量が相関しない例(症例1)もあった。そのため, 血清Cr値のみならず尿中TP/尿中Cr比などの複数の指標によりモニタリングするのがよいと考えられた。

腎疾患合併妊娠では, 定期的な産科医による

図1. 母体血清Cr値の推移

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日) 尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
			30未満	30～299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日) 尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
			0.15未満	0.15～0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分 /1.73 m ²)	G1	正常または高値 ≥90			
	G2	正常または軽度低下 60～89			
	G3a	軽度～中等度低下 45～59			
	G3b	中等度～高度低下 30～44			
	G4	高度低下 15～29			
	G5	末期腎不全 (ESKD) <15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。
(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

図2. CKDの重症度分類 文献2)より抜粋

	A1	A2	A3
G1			
G2 4 → 4'			
G3a			2
G3b			
G4			1 → 1' ↓
G5			2'

* 数字は症例番号，産前→産後'

図3. CKDの重症度の変化

妊婦健診，腎臓内科医による尿所見や腎機能の評価が必要とされる^{1,9)}。妊娠高血圧症候群の臨床指針2015⁸⁾では，「正常に経過している場合は妊娠24～34週までは2週ごと，その後1週ごとに妊婦健診，腎機能検査は4～8週ごとに行い，腎機能の増悪や加重型妊娠高血圧腎症の早期発見に努める」とされており，受診間隔は通常の妊婦健診と相違はない。しかし，腎機能の増悪が血圧の上昇や蛋白尿などの所見として現れることもあるため，その変化には十分に注意する必要があるだろう。そのため自宅では家庭血圧の測定を指示し，健診では試験紙法による蛋白尿の測定のみならず，血清Cr値や尿中TP/尿中Cr比などの指標により腎機能の評価する，慎重な管理が望ましいと考えられた。

今回の4症例では，妊娠前から蛋白尿を指摘

されており，その時点で何らかの腎機能障害があったと考えられる。しかし精査はされず，妊娠中もしくは産後に腎疾患合併が判明した時にはすでに腎機能障害が進行し，CKDの状態であったものが多かった。これらの症例では，現在までに報告されているとおり妊娠高血圧症候群，早産，児の集中治療室収容などの合併症が多くみられた。また，産後母体の腎機能は妊娠中より不変・または増悪し，改善した例はなかった。このことから腎疾患合併例では，母体の腎機能が妊娠・分娩により不可逆的に障害されることが示唆された。

結 論

腎疾患は，妊娠を契機として診断されることがある。妊娠中は血清Cr値や尿中蛋白量の増

悪に注意し、合併症を評価しながら分娩時期を検討する。産後も定期的に腎機能を評価し、未診断例では腎生検で原疾患を診断し、治療をおこなう必要がある。

腎疾患の早期発見には蛋白尿を単に妊娠によるものと過小評価しないことが重要であり、ひいてはその後の母体・胎児合併症のリスクを軽減することに繋がる。腎疾患合併妊娠例では産科医と腎臓専門医が連携し、周産期・産褥期を通じた慎重な管理が重要である。

著者のCOI開示

本論文発表内容に関連して特に申告なし。

文 献

- 1) 日本腎臓学会学術委員会. 腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン2017. 診断と治療社, 2017.
- 2) 日本腎臓学会. CKD 診療ガイド2012. 東京: 東京医学社, 2012.
- 3) 鈴木洋通. 腎疾患合併妊娠: 妊娠は腎の予後に影響を与えるか. 日産婦誌 2006; 58(9): N-123—126.
- 4) Edipidis K. Pregnancy in woman with renal disease. Yes or no? HIPPOKRATIA 2011; 15 (Suppl 1): 8—12.
- 5) 日本妊娠高血圧学会. 妊娠高血圧症候群の臨床指針 2015. 東京: メジカルビュー社, 2015.
- 6) Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: A systematic review. Clin J Am Soc Nephrol. 2011; 6(11): 2587—2598.
- 7) Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. J Am Soc Nephrol. 2015; 26(8): 2011—2022.
- 8) National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002; 39: S1—S266.
- 9) Piccoli GB, Gianfranca C, Attini R, et al. Pregnancy in Chronic Kidney Disease: questions and answers in a changing panorama. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2015; 29(5): 625—642.

Renal Prognosis and Pregnancy Management in 4 Pregnancies Complicated by Renal Disease

Momoko SEKI*, Rie KITANO*, Shiori KOURI*, Maiko ICHIKAWA*,
Seiichi ENDO*, Masae SAKAMOTO* and Koji SHIMABUKURO*

Pregnant women with renal disease are at high risk of perinatal complications and renal impairment. Here, we report the outcomes of 4 pregnancies complicated by renal disease diagnosed during pregnancy and the puerperal period. Case 1: Urine test had been positive for protein from 8 weeks of pregnancy, and chronic kidney disease stage G4 was diagnosed at 25 weeks of pregnancy. Renal impairment worsened over time, and cesarean section was performed due to non-reassuring fetal status at 32 weeks of pregnancy. Case 2: Urine test had been positive for protein since before pregnancy, and chronic glomerulonephritis was diagnosed at 15 weeks of pregnancy. Gradual impairment of renal function started at 31 weeks of pregnancy, and the patient had a vaginal delivery at 37 weeks of pregnancy. Case 3: Urine test had been positive for protein since before pregnancy, and hypertension and urine protein were observed since around 26 weeks of pregnancy. Cesarean section was performed due to acute renal failure at 36 weeks of pregnancy. Chronic glomerulonephritis was suspected after childbirth. Case 4: Blood pressure became uncontrollable beginning around 28 weeks of pregnancy, and cesarean section was performed due to sudden worsening of hepatic and renal functions at 31 weeks of pregnancy. Autosomal dominant polycystic kidney disease was diagnosed after childbirth. Pregnancies complicated by renal disease need to be managed carefully with monitoring of blood pressure and renal function. Cooperation with a renal specialist is crucial throughout the perinatal and puerperal periods.

* *Dept. of Obstetrics and Gynecology, Tsuchiura Kyodo General Hospital, Tsuchiura, Ibaraki, Japan*