非透析期に erythropoietin (rHuEPO) 補充療法を 施行し出産に成功した慢性腎不全の1例

長 場 泰 鎌 田 貢 壽 小 林 豊
北里大学内科

key words : erythropoietin, 腎性貧血, 妊娠, 非透析期慢性腎不全

〈要旨〉

症例は31歳女性。18歳時の検診にて初めて蛋白尿を指摘された。21歳よりネフローゼ症候群を呈し、プレドニゾロン (PSL) を投与されたが蛋白尿は減少せず、腎機能は徐々に増悪し、29歳時 PSL 中止。1993年4月(31歳)妊娠12週と診断され当院初診。高血圧、浮腫増悪のため16週で入院。入院後安静と塩分制限にて臨床症状は改善したが、17週に末梢血 Ht 値 20.8% となり、rHuEPO 3,000 単位/週の皮下注射を開始した。Ht 値 18.4% にとどまったため、20週に輸血を施行するとともに rHuEPO 12,000 単位/週と増量。23週に Ht 値 32.0% に上昇、以後 rHuEPO 6,000 単位/週を継続した。28週に血清 UN 値 43 mg/dl、血清 Cr 値 5.9 mg/dl と上昇、児の発育不良、血圧上昇のために血液透析導入となった。妊娠30週胎児仮死兆候を認めたため帝王切開術施行、Apgar score 8/9、1,018 g の女児を得た。出産後1週間で透析を離脱した。本例は非透析期より rHuEPO 補充療法を開始し、一時的な透析療法施行により生児を得た本邦初例と思われる。

A successful birth after treatment with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) and transient hemodialysis (HD) in a patient with chronic renal failure (CRF)

Yasushi Nagaba, Kouju Kamata, Yutaka Kobayashi

Department of Internal Medicine, Kitasato University School of Medicine

A 30-year-old woman initially exhibited chance proteinuria at age 18. She was treated with prednisolone at age 21 for this newly developed nephrotic syndrome. The administration of prednisolone was discontinued at age 29, because renal function gradually declined and her urinary protein excretion persisted. The patient was found to be pregnant in April 1993 with a 12-week gestation. She was admitted to our hospital at 16 weeks of gestation because of progressive edema and hypertension. A serum creatinine (S-Cr) of 3.1 mg/dl was detected on admission. Hypertension and edema improved after a restriction of sodium intake and rest, while her hematocrit decreased to 20.8% at 17 weeks of gestation.

Subcutaneous injection of 3,000 U rHuEPO once a week was started. As her hematocrit remained at 18.4% at 20 weeks of gestation, the dose of rHuEPO was increased to 12,000 U per week with a 400 ml transfusion of red blood cells. After 23 weeks of gestation, her hematocrit was sustained at 30% or more with a weekly administration of 6,000 U rHuEPO. After 28 weeks of gestation, she was treated for hypertension, growth retardation of the fetus and a serum urea nitrogen of 43 mg/dl and a S-Cr of 5.9 mg/dl using HD. At 30 weeks of gestation, she delivered a female baby weighing 1,018 g by Caesarean section. Her HD treatment was discontinued one week after delivery.

This may be the first case of successful birth in Japan after treatment with rHuEPO and transient HD in a patient with CRF.

緒言

慢性腎不全患者の妊娠出産の報告例は増えてはいるものの、現在でも母児双方にとってそのリスクは高いといわざるを得ない。また、高窒素血症とともに腎性貧血の影響も大きな問題である。今回我々は腎性貧血、低蛋白血症、高血圧症、高窒素血症のために妊娠継続が困難であった非透析期慢性腎不全患者に対し、rHuEPO 投与と、妊娠後期の透析療法により出産に成功した1例を経験したのでここに報告する。

症例

31歳、女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

主訴：浮腫。

現病歴：18歳の就職時検診にて、初めて蛋白尿を指摘された。21歳時ネフローゼ症候群と診断され、最大で60 mg/日のプレドニゾロン (PSL) 投与を開始された。浮腫は軽快したが蛋白尿は消失せず、PSL 減量とともに蛋白尿が増加し、ネフローゼ症候群の状態と部分的寛解の状態を繰り返していた。血清クレアチニン (Cr) 値は、1989年10月 (27歳) 1.1 mg/dl, 91年11月 1.5 mg/dl, 92年10月 2.3 mg/dl, 93年4月 2.8 mg/dl, と上

昇を続けた。90年には、末梢血ヘマトクリット (Ht) 値30%の貧血が出現し、その後ゆっくり進行した。PSL 投与は92年5月に中止となり、浮腫と高血圧に対して、利尿剤、降圧剤のみ投与されていた。90年結婚し、93年4月に妊娠12週と診断され、当院紹介受診した。初診時血清尿素窒素 (UN) 値 35 mg/dl, 血清 Cr 値 2.8 mg/dl, 末梢血 Ht 値 23.2%であった。妊娠16週に浮腫の増悪と180/112 mmHg の高血圧を認めたが、患者の強い育児希望があり妊娠継続を目的に入院となった。

入院時現症：身長 154 cm, 体重 53.0 kg, 体温 35.9°C, 脈拍 68/分, 整, 血圧 180/110 mmHg, 意識清明, 眼瞼結膜貧血あり, 眼球結膜黄疸無し, 皮膚貧血様, 表在リンパ節触知せず, 口腔咽頭 正, 頸部甲状腺腫触知せず, 心音 3-4LSB で Levine 2/6 の収縮期雑音を聴取, 肺野 清, 腹部 平坦 軟, 肝脾触知せず, 子宮手拳大, 顔面と下肢に中等度の浮腫を認める。神経学的所見正常。

入院時検査所見 (表1)：尿検査にて4.2 g/日と大量の蛋白尿を認め、血液生化学では血清総蛋白値 5.4 g/dl, 血清アルブミン値 3.0 g/dl, 総コレステロール値 309 mg/dl の低蛋白血症と高脂血症を認め、ネフローゼ症候群と診断した。また血

表1 入院時検査所見

動脈血ガス分析		血液生化学		UA	7.4 mg/dl
pH	7.342	TP	5.4 g/dl	osm	280 mOsm/kg
PCO ₂	23.0 torr	Alb	3.0 g/dl	Na	136 mEq/l
PO ₂	115.0 torr	T-Bil	0.2 mg/dl	K	5.6 mEq/l
HCO ₃ ⁻	12.4 mmol/l	GOT	18 IU/l	Cl	110 mEq/l
BE	-10.7 mmol/l	GPT	12 IU/l	Ca	7.8 mg/dl
尿		ALP	156 IU/l	P	4.6 mg/dl
	蛋白 3+, 4.2 g/day	Ch-E	0.85 Δ pH	Mg	98 mg/dl
潜血	1+	γGTP	29 IU/l		
沈渣		LDH	291 IU/l	CCr	21.6 ml/min
RBC	1-3/hpf	CPK	161 IU/l	内分泌	
WBC	5-8/hpf	AMY	264 IU/l		
血算		TC	309 mg/dl		erythropoietin 24.6 mU/ml
	WBC	TG	231 mg/dl		PRA 1.7 ngAl/ml・h
	RBC	UN	37 mg/dl		aldosterone 7 ng/dl
	Hb	Cr	3.1 mg/dl		
	Ht				
Plt	20.2×10 ⁴ /mm ³

図1 末梢血ヘマトクリット値、血清総蛋白値、血清クレアチニン値の入院後経過。*透析導入後は透析前値

清 UN 値 37 mg/dl, 血清 Cr 3.1 mg/dl, クレアチンクリアランス 21.6 ml/min と腎不全を呈していた。末梢血にて赤血球数 $256 \times 10^4/\text{mm}^3$, ヘモグロビン値 7.8 g/dl, Ht 値 23.2% と著明な正球性正色素性の貧血を認め、腎性貧血と診断した。動脈血ガス分析にて HCO_3^- 12.4 mmol/l と著明な代謝性アシドーシスを呈していた。

入院後経過 (図1): 妊娠16週にて入院。浮腫と高血圧は増悪傾向にあったが、薬剤投与による胎児への影響を考慮して、アシドーシスに対する重曹の経口投与のみとし、十分な安静と食事療法にて治療を開始した。食事制限は塩分制限 (5 g/日) と軽度蛋白制限 (1.2 g/kg), 高カロリー (35 kcal/kg) とした。入院後、体重は徐々に減少し、浮腫、高血圧の改善を認めた。蛋白尿は、第2病日の 4 g/日より第18病日の 2 g/日へと減少したが、血清総蛋白 4.5 g/dl の低蛋白血症は持続した。本例の蛋白尿は、PSL 投与に抵抗性であると判断し、PSL 投与は行わなかった。もう一つの問題である貧血は徐々に進行して、妊娠18週の Ht 値は 20% を割り、妊娠の継続が困難となった。この段階で rHuEPO の使用を開始したが、初期量としては 3,000 単位週1回を皮下注射した。しかし末梢血 Ht 値の上昇は認められず、妊娠20週に濃厚赤血球2単位を輸血した。同時に rHuEPO

投与量を増量し 12,000 単位週1回、皮下注射とした。Ht 値は、輸血直後に 25% となったが、rHuEPO 投与により上昇を続け、妊娠23週には Ht 値は 30% を越えた。このため投与量を 6,000 単位週1回に減量し継続した。以後、Ht 値は、妊娠中 30% 前後に維持された。なお、妊娠18週の血清フェリチン値 12 ng/ml より鉄欠乏が考慮されたため、同週より経口鉄剤の投与を開始した。腎機能の反映としての血清 Cr 値は、入院後一時期上昇が停止したものの、20週以降徐々に上昇した。妊娠22週に、内シャント造設術を施行するとともに、経口吸着炭 (クレメジン® 30 カプセル/日) を開始して血清 UN 値上昇の抑制をはかったが、しかし、妊娠25週には血清 UN 値 41 mg/dl, 血清 Cr 値 4.0 mg/dl となり、28週には血清 UN 値 43 mg/dl, 血清 Cr 値 5.6 mg/dl まで上昇した。妊娠28週には、血圧も 188/118 mmHg まで上昇した。一方、胎児の推定体重は26週で 682 g (約24週相当), 30週で 954 g (約28週相当) と発育不良を認めた。この状態に至り非透析期腎不全としての管理が困難と判断し、妊娠29週0日に血液透析を導入した。透析条件は血流量 130 ml/min, ダイアライザーとして AM-KD10M® (旭メディカル, 膜面積 1.0 m²), 透析時間 4 時間の緩やかな条件とし、週4回の血液透析を継続した。

図 2 胎児の biparietal diameter (BPD), femur length (FL) と母体体重の入院後経過

表 2 腎不全妊婦の出産時所見

妊娠 30 週 5 日, 帝王切開術にて挙児			
手術適応 胎児仮死			
出血量 540 ml 輸液量 680 ml (輸血なし)			
新生児体重 1,018 g 女児 Apgar score 1 分 8 点, 5 分 9 点			
臍帯血			
pH	7.177	RBC	$450 \times 10^4 / \text{mm}^3$
PCO ₂	65.6 torr	Hb	17.1 g/dl
PO ₂	13.0 torr	Ht	52.3%
HCO ₃ ⁻	24.3 mmol/l	血清 erythropoietin 濃度	
BE	-5.8 mmol/l	19.4 mU/ml	
SO ₂	10.1%	抗 erythropoietin 抗体	
		2.0 ng/ml 以下	

また、透析療法中の血圧低下が胎盤血流低下を招き、胎児仮死へと発展することを考慮して、透析療法中の低血圧の予防に努めた。すなわち、透析時の体重増加を塩分制限にて抑制し、1回の透析時除水量を体重の2%以下に抑制した。以後の胎児発育(図2)は biparietal diameter (BPD), femur length (FL), 推定体重ともに妊娠中期以降、約2週相当小さく、ネフローゼ状態と腎不全が影響しているものと思われた。妊娠28週より胎児に対する non-stress test (NST) にて non reactive が持続し30週5日胎児仮死と診断し、帝王切開術を施行した(表2)。児は1,018gの女児、Apgar score 1分後8点、5分後9点であった。身体所見としては左眼瞼周囲に母斑の存在を認める以外の異常を認めなかった。極小未熟児で無呼吸発作があり、出生2日目より2週間呼吸管

理を必要とした。生後の黄疸、未熟児貧血がやや遷延したが、以後順調に発育し、出生113日目に退院となった。母体は出産後2回の透析療法を行った後、血清Cr値は4mg/dl程度に安定し、透析を離脱、出産後3週にて退院となった。

考案

高度な腎機能障害を持つ患者および透析期腎不全患者の妊娠は困難であり、妊娠しても分娩に至る例はいまだ少ない。維持透析患者に関しては、その報告例が散見されるものの、腎障害が進行した非透析期の腎不全患者の妊娠分娩の報告は極めて少ない。本症例は10年にわたるネフローゼ症候群の経過に伴って腎機能障害が悪化し高窒素血症に低蛋白血症と腎性貧血を合併していた。今後このような症例の増加が予想されるので、腎不全患者の示す病態と妊娠について検討を行う。

1. 妊娠による腎不全の増悪

維持透析患者が妊娠すると、妊娠週数とともに血清UN値、血清Cr値が上昇する。これは妊娠による循環動態の変化、代謝亢進に加え、胎児が産生した540mg/kg/dayの尿素が胎盤を介して母体血流に排泄されるためとされている¹⁾。非透析期腎不全患者の妊娠では、腎疾患の状態がいかに安定していようと、腎機能の増悪は避けられず、本症例においても妊娠12週の初診時には血清UN値35mg/dl、血清Cr値2.8mg/dlであったものが透析導入直前の妊娠28週では血清UN値43mg/dl、血清Cr値5.9mg/dlと上昇

を認めている。

2. 透析管理の目標

1961年, Tenneyら²⁾は, 腎疾患を持つ55人の妊婦について検討し, 血清UN値60mg/dl以上の状態が1週間以上持続すると胎児仮死となるため, 早急に分娩させるべきであると報告している。今回我々も出産前計6回(週4回相当)の血液透析を施行し, 透析前血清UN値40mg/dl以下, 血清Cr値6.0mg/dl以下に維持可能であった。この間のKt/Vは0.6~0.8とやや低値ではあったが, 循環動態の維持と血清UN値を60mg/dl以下に保つためには週4回程度のやや緩やかな条件での頻回透析を行う必要があった。除水量に関しては高血圧と浮腫より体液過剰状態と考えたが, 本例はネフローゼ症候群を呈しており, 早急な過剰体液の除去より胎盤血流の維持を優先したため1回の除水量は体重の2%(約1kg)にとどめた。妊娠中の大量の除水には危険が伴うことはいうまでもなく, 塩分制限等による体重増加の抑制を十分に行うことが最も重要である。

3. ネフローゼ症候群による低蛋白血症

母体の栄養状態の悪化は胎児発育の遅滞を招き, 免疫能の低下ひいては易感染性の原因ともなる。中林ら³⁾は, 妊娠中にはアミノ酸製剤や微量元素の補充を積極的に行うべきとしている。我々はアミノ酸投与は行わず, 食事療法として腎機能低下ネフローゼ症候群に準じ1.2g/kgの軽度蛋白制限食とした。妊娠合併ネフローゼ症候群に対する食事療法としては高蛋白食とするとの意見があるが, 最近の知見を考慮すると, 必ずしも適切であるとは考えにくく, 今後さらに検討が必要と思われる。本例に対しての蛋白制限が適切であったか否かは今後の検討を待ちたい。その他, Ca, Zn欠乏が胎児発育に影響を及ぼすことが知られているが, 本例では明らかな問題は起こらなかった。

4. 腎性貧血

本例では妊娠前より腎性貧血が存在したが, 妊娠に伴い貧血の進行を認めている。この成因としては, まず循環血漿量の増加があげられる。正常妊娠時の循環血漿量は非妊娠時に比べ約50%も増加するとされる。これに対して, 赤血球量は約

20%の増加に留まり相対的な貧血を生じる⁴⁾。慢性腎不全患者では, 腎よりのrHuEPO分泌低下により赤血球の増加が十分でなく, 貧血は著明となる。鉄欠乏は, 正常妊娠時にも, 妊娠時貧血の大きな原因となる。腎不全患者の妊娠においてもこれは同様である。一方腎不全患者に見られるrHuEPO投与抵抗性の貧血の原因として鉄欠乏が最も多く, 腎不全患者の妊娠時には, 鉄欠乏のモニタリングが重要である。今回我々は, 経口鉄剤を使用した上で, 皮下注射にてrHuEPOを3,000単位/週より投与し最大12,000単位/週を使用して目標Ht値30%を達成できた。Houら⁵⁾は, 腎不全妊婦5例にrHuEPOの投与を行っているが, 鉄の補充を十分に行っても非妊娠時に比べてrHuEPOの必要量は増加するとしている。腎性貧血を伴う腎不全妊婦に対するrHuEPO投与時には, 腎不全患者への一般的な投与量より多い量が必要になると考えられる。

5. rHuEPO投与と高血圧

本症例では血圧管理が最も問題となった。入院後, 塩分制限(5g/日)と安静にて血圧は第8病日には142/78mmHgへと低下したものの, 妊娠の経過とともに再び上昇し妊娠28週には血圧188/118mmHgとなり透析を導入して除水を行った。妊婦では投与可能な薬剤に制限があり, 早期の透析管理を必要とする一因となった。これまでの報告では, 腎不全妊婦へのrHuEPO投与中に管理困難な高血圧が出現した例は9例中2例で見られた。この2例はいずれも透析管理下の症例であり, 本例のような非透析期のrHuEPO投与では, 高血圧の予防的管理が重要であり, 妊娠期間の延長に直接的な影響を及ぼす。

6. 胎児への影響

rHuEPOの分子量は30,400で, 胎盤通過性はないとされている。ラットの実験では, 母体に投与した標識rHuEPOを胎児より検出したとの報告⁶⁾がありrHuEPOが胎盤を通過している可能性は否定できない。しかしながらrHuEPOを器官形成期に投与したのものも含めて, 催奇形性の報告はない。本例の出産時および出産後の問題点としては, 早産で極小未熟児であったこと, 出生後

呼吸管理が必要であったこと、左眼瞼周囲に母斑を認めたことが挙げられるが、これらは rHuEPO の直接的な副作用とは考えにくく、本例では rHuEPO の胎児への影響は見られなかったと考えた。

結語

非透析期より rHuEPO を使用した腎不全合併妊娠の 1 例を報告した。非透析期腎不全患者の rHuEPO 投与時には、高血圧の出現を予防する一方、高窒素血症に対して、早期の透析導入が必要である。rHuEPO は非透析期においても腎性貧血の改善と妊娠維持に有効に働き、母親、新生児のいずれにも、見るべき副作用を認めなかった。

文献

- 1) Gresham E, Simon S, Battaglia F : Maternal -Fetal urea concentration difference in man. Metabolic significance. J Pediatr 79 : 809-811, 1971
- 2) Tenney B, Dandrow RV : Clinical study of hypertensive disease in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 81 : 8-15, 1961
- 3) 中林正雄, 尾崎郁枝, 武田佳彦, 坂本正一 : 透析ならびに腎移植患者の妊娠. 産科と婦人科 39 : 587-591, 1991
- 4) Davison JM : Renal hemodynamics and volume homeostasis in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest 44 (Suppl 161) : 15-27, 1984
- 5) Hou S, Orłowski J, Pahl P, Ambrose S, Hussey M, Wong D : Pregnancy in women end-stage renal disease : Treatment of anemia and premature labor. Am J Kidney Dis 21 : 16-22, 1993
- 6) Widness JA, Malone TA, Mufson RA : Impermeability of the ovine placenta to 35S-recombinant erythropoietin. Pediatr Res 25 : 649-651, 1989