

腎疾患患者の妊娠 診療ガイドライン 2017

編集



日本腎臓学会 学術委員会

腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会

協力学会



日本産科婦人科学会



日本糖尿病学会



日本高血圧学会



日本小児科学会



日本移植学会



日本透析医学会

はじめに

妊娠という生命現象が、多くの臓器の生理的な変化を伴うことはよく知られています。腎臓でも、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て、正常妊娠維持のために生理的な負荷がかかり、機能的な変化が起こります。妊娠前に異常のない女性でも、ある一定の割合（定義や母集団によって異なるが約10%前後）で妊娠高血圧症候群が発症し、その一部は重症化します。

一方、自己免疫疾患や原発性糸球体腎炎などは若年女性でも多い疾患であり、慢性腎臓病（CKD）等の腎疾患を持ちながら、妊娠・挙児を希望する症例は少なくありません。腎疾患を持つ女性の妊娠のリスクや合併症、薬剤使用、血圧コントロールなどについて、患者自身や専門医への紹介も含めて相談を受けることも多いと思われます。これに対応する手引きとして、日本腎臓学会から、『腎疾患患者の妊娠：診療の手引き』が2007年に発刊されました。この手引きは、原疾患別に記載され、妊娠高血圧症候群などの合併症、妊娠時の食事や使用できる薬物もあげられ、妊娠を希望する腎疾患患者や妊娠した腎疾患患者の診療、および他科からのコンサルト対応の参考となっていました。その後、CKDのステージ分類が普及し、意志決定に際しての基本的な考え方の変化、また疾患によっては使用薬剤の変遷等があり、新たなガイドライン改訂を進める必要が生じておりました。このような状況のもと、日本腎臓学会学術委員会「腎疾患患者の妊娠：診療の手引き」改訂委員会が立ちあげられました。

作成に際して、この領域におけるレベルの高い臨床研究（エビデンス）が不十分であることは予想されましたが、あえて“手引き”ではなく“ガイドライン”といたしました。日常診療におけるクリニカルクエスチョンを取り上げ、それに答える形式をとることとし、当初からアドバイザーとしてご参画いただいた福井次矢先生の、「たとえエビデンスが十分ではなくても、臨床上重要な問題点について、現状のコンセンサスをもって作成することが重要」というご示唆も拠り所といたしました。

妊娠高血圧の一般的な事項に関しては、日本妊娠高血圧学会から詳細な診療指針が2015年に発刊されており、そちらを参考にさせていただきたいと思います。できるだけ重複を避けるため、本ガイドラインは、あくまで“腎疾患患者の妊娠”に焦点を絞りました。したがって、主な利用者は腎臓専門医を想定していますが、産科医や一般内科医にも参考にいただければ幸いです。

本書作成にご尽力いただいた多くの委員をはじめ、関連学会のアドバイザー、オブザーバー、事務局の皆様へ深く感謝し、このガイドラインが有効に活用されることを念願しています。

おわりに本ガイドラインの上梓に多大なご尽力をいただいた診断と治療社に感謝申し上げます。

日本腎臓学会
理事長 柏原直樹
腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会
委員長 成田一衛

目次

はじめに	iii
前文	vi
腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会	viii
CQ 一覧	ix
主要略語一覧表	xiv
I 慢性腎臓病（CKD）の重症度分類	1
II 妊娠が腎臓に及ぼす生理的な影響	3
III CKD 患者が妊娠を希望した場合のリスク評価	7
CQ1 ネフローゼ症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	8
CQ2 蛋白尿（3.5 g/日以下）が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	9
CQ3 軽度から中等度の腎機能障害患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	11
CQ4 顕微鏡的血尿が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	15
CQ5 高血圧合併患者が妊娠を希望した場合、降圧薬は変更すべきか？	16
CQ6 腎炎の病理組織診断により妊娠の予後に違いがあるか？	18
CQ7 ループス腎炎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	20
CQ8 抗リン脂質抗体症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	22
CQ9 糖尿病性腎症の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	24
CQ10 多発性嚢胞腎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	27
CQ11 維持透析患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	29
CQ12 腎移植患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？	32
IV CKD 患者の妊娠管理	35
CQ1 妊娠中の腎機能はどのように評価するか？	36
CQ2 妊娠中の蛋白尿はどのように評価するか？	38
CQ3 妊娠中の腎生検は推奨されるか？	40
CQ4 CKD 患者の妊娠中は腎臓専門医が併診すべきか？	42

CQ5	糖尿病性腎症合併患者における血糖管理は非妊娠時と異なるか？	43
CQ6	高血圧合併患者における降圧目標は非妊娠時と異なるか？	44
CQ7	維持血液透析患者ではどのくらいの透析量（透析回数，時間など）が推奨されるか？	45
CQ8	維持血液透析患者ではどのくらいの貧血管理，体重設定が推奨されるか？	48
V	妊娠中に使用できる薬物	51
CQ1	妊娠中の高血圧に対して推奨される降圧薬はどれか？	52
CQ2	妊娠中に使用できる免疫抑制薬はどれか？	55
VI	産褥期の注意点	57
CQ1	腎疾患関連薬で授乳中に禁忌となる薬は何か？	58
CQ2	妊娠中に出現した蛋白尿が遷延した場合，出産後どのくらいで腎生検を考慮すべきか？	60
CQ3	妊娠・出産は長期的な腎予後に影響があるか？	62
	索引	65

前文

本ガイドライン作成の経緯

腎疾患をもつ患者が妊娠した場合の診療指針として、日本腎臓学会から2007年に「腎疾患患者の妊娠：診療の手引き」が発刊された。妊娠を希望する腎疾患患者の対応や、妊娠時の管理について、原疾患別に記載され、また妊娠高血圧症候群などの合併症、妊娠時の食事や使用できる薬物についても記されており、腎臓内科医にとって、妊娠を希望する腎疾患患者や妊娠した腎疾患患者の診療、および他科からのコンサルト対応の参考となっていた。しかし、腎機能障害の区分が統一されておらず、現在の慢性腎臓病（CKD）分類に即していなかった。また、他のガイドラインの改訂ともあわせ、他の学会との整合性をもったガイドラインの改訂が望まれ、2012年より日本腎臓学会の改訂委員会において、改訂の準備を進めた。当初は、エビデンスが少ない領域であり、診療の手引きのように、テキスト形式での改訂を考えていたが、改訂委員会での会議の結果、臨床現場で役に立つよう、クリニカルクエスチョン形式のガイドラインを目指した。

本ガイドラインの対象

腎疾患を診療する腎臓内科医を若手も含め、主に対象としている。産婦人科医や一般内科医からのコンサルトを受けた場合に参考にしてもらいたい。

改訂委員会の体制

日本腎臓学会から、委員長1名、委員6名選出、日本産科婦人科学会から2名、日本糖尿病学会から1名、日本高血圧学会から1名、日本小児科学会から1名、日本移植学会から1名、日本透析医学会から1名、そのほかオブザーバー3名、アドバイザー1名、事務局1名で委員会を組織した。

作成手順

2012年に改訂委員会を組織し、2012年10月13日第1回会議を行った。その際、他の学会から追加で委員に加え、2013年5月12日の第2回会議で、クリニカルクエスチョン形式のガイドラインとすることを決定した。2013年10月4日第3回会議でアドバイザーの福井次矢先生からガイドライン作成に関し、講義を受けた。その後、クリニカルクエスチョンを作成し、2014年6月より文献検索を開始した。文献検索期間は2007年1月から2013年12月までとし、その他、必要に応じ、文献を追加した。2015年4月までにアブストラクトテーブルを作成し、その後、執筆を進め、2016年10月8日第4回会議にて、全体の内容について委員会で決定した。2016年12月よりパブリックコメントを求め、対応を協議し、最終原稿を作成。2017年3月完成した。

ステートメントにおける推奨の強さ

本ガイドラインではCQに対するステートメントに推奨グレードを下記のように定義し、表記した。文献検索の結果、ランダム化比較試験はほとんどなく、Mindsの提案するエビデンスの強さの評価とは、必ずしも一致しないが、メタ解析、システマティックレビューがあるものは最もエビデンスレベルが高いとした。後ろ向き研究、症例報告の順にエビデンスレベルは低いとみなし、その上で、統一した見解があるか、相反しているかにより、A～Dのエビデンスの強さを決定した。推奨の強さは、「1 強く推奨する」、もしくは「2 弱く推奨する（提案する）」とした。明らかなエビデンスが認められず、明確な推奨ができないステートメントに関して

は、「グレードなし」と表記した。

エビデンスの強さ

A (強)	効果の推定値に強く確信がある
B (中)	効果の推定値に中程度の確信がある
C (弱)	効果の推定値に対する確信は限定的である
D (とても弱い)	効果の推定値がほとんど確信できない

推奨の強さ

1	強く推奨する
2	弱く推奨する (提案する)
なし	明確な推奨ができない

資金源と利益相反

本ガイドラインの作成に関する資金はすべて日本腎臓学会が負担した。

すべての委員が学会規定に則った利益相反に関する申告書を提出し、開示すべき利益相反がないことを確認し、日本腎臓学会で管理している。

腎疾患患者の妊娠：診療の手引き改訂委員会

委員長

成田一衛 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学

委員

内田啓子 東京女子医科大学保健管理センター・腎臓内科

甲斐平康 筑波大学医学医療系腎臓内科

安田宜成 名古屋大学循環器・腎臓・糖尿病（CKD）先進診療システム学寄附講座

古家大祐 金沢医科大学糖尿病・内分泌内科

和田隆志 金沢大学大学院腎臓内科学

村島温子 国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター/妊娠と薬情報センター

執筆協力者

岩田恭宜 金沢大学附属病院腎臓内科

日本産科婦人科学会

関 博之 埼玉医科大学総合医療センター 総合周産期母子医療センター

水上尚典 北海道大学大学院医学研究科産科・生殖医学分野

日本糖尿病学会

守屋達美 北里大学健康管理センター

日本高血圧学会

鈴木洋通 医療法人沖繩徳洲会武蔵野徳洲会病院腎臓内科

日本小児科学会

和田雅樹 新潟大学地域医療教育センター魚沼基幹病院 地域周産期母子医療センター

日本移植学会

剣持 敬 藤田保健衛生大学医学部 移植・再生医学

日本透析医学会

松田昭彦 松田内科クリニック

アドバイザー

福井次矢 聖路加国際病院

オブザーバー

堀江重郎 順天堂大学大学院医学研究科泌尿器外科学

守山敏樹 大阪大学キャンパスライフ健康支援センター

鶴屋和彦 九州大学大学院医学研究院包括的腎不全治療学

事務局

川村和子 新潟大学医歯学総合研究科腎・膠原病内科学

CQ 一覧

Ⅲ. CKD 患者が妊娠を希望した場合のリスク評価

CQ1 ネフローゼ症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- ネフローゼ症候群を呈している患者は妊娠経過中に蛋白尿増加，腎機能悪化，早産，低出生体重児となるケースが多く，リスクが高い。 (グレード 1C)

CQ2 蛋白尿 (3.5 g/日以下) が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 蛋白尿が持続する患者は，母体合併症のリスクが高く，分娩後の腎機能低下に蛋白尿が関連している。 (グレード 1C)

CQ3 軽度から中等度の腎機能障害患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- CKD 重症度分類の GFR 区分 G1, G2 であっても，妊娠合併症のリスクは高い。 (グレード 1B)
- CKD 重症度分類の GFR 区分 G3, G4, G5 は，腎機能障害が重症になるほど妊娠合併症のリスクは高く，腎機能低下，透析導入の可能性もあり，十分な説明が必要である。 (グレード 1B)

CQ4 顕微鏡的血尿が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 血尿単独で，腎機能が正常である場合，CKD 重症度分類の GFR 区分 G1 もしくは G2 の場合が多いため，ⅢCQ3 と同様に考え，妊娠合併症のリスクは高い。しかし分娩後の腎機能の悪化には影響しないと考えられる。 (グレード 2C)

CQ5 高血圧合併患者が妊娠を希望した場合，降圧薬は変更すべきか？

ステートメント

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬 (ARB) は，腎保護作用が催奇形性リスクを上回ることが期待される場合は，十分な説明と同意の上，妊娠成立まで使用可能である。 (グレード 2C)
- ACEI および ARB の胎児毒性は明らかであり，妊娠判明後，ただちに中止しなければならない。 (グレード 1A)
- Ca 拮抗薬に関し，妊娠初期の内服により，催奇形性は上昇しないとされる。 (グレード 2C)
- ラベタロール，メチルドパは妊娠中も安全に使用できる。 (グレード 1A)

CQ6 腎炎の病理組織診断により妊娠の予後に違いがあるか？

ステートメント

- 腎炎の病理組織診断による妊娠への影響の違いは明らかではない。 (グレードなし)

- IgA 腎症では、尿蛋白が少なく、腎機能が保たれていれば、妊娠予後は良好である。(グレード 2C)

CQ7 ループス腎炎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- SLE の疾患活動性およびループス腎炎の寛解が維持されていなければ、合併症のリスクは高い。(グレード 1B)
- 寛解が維持できている状態では合併症のリスクは高くない。(グレード 2C)

CQ8 抗リン脂質抗体症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- ループスアンチコアグラント陽性例、抗カルジオリピン抗体陽性例、抗 β 2GPI 陽性例、抗リン脂質抗体複数陽性例、抗リン脂質抗体高値陽性例、あるいは aPTT 延長例は妊娠予後不良の予測因子である。(グレード 1B)
- APS 合併妊娠の基本的治療法は、妊娠初期からの低用量アスピリン+未分画ヘパリン療法である。(グレード 1A)
- APS の診断基準を満たさない全身性エリテマトーデス症例で、LA 陽性、LA に加えて抗カルジオリピン抗体または aCL- β 2GPI 高値の場合、産科的 APS の発症予防を目的として、低用量アスピリンあるいは低用量アスピリン+ヘパリンによる治療を行うことが容認される。(グレード 2C)

CQ9 糖尿病性腎症の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 糖尿病患者が挙児を希望する場合には、児の先天異常と母体の糖尿病合併症悪化を予防するため、妊娠前の治療・管理が必要である(計画妊娠)。(グレード 1A)
- 糖尿病性腎症合併妊娠は、妊娠高血圧腎症や周産期合併症のリスクが高い。さらに糖尿病性腎症第 3 期以上で腎機能低下症例は妊娠による腎機能増悪の可能性があり、妊娠を希望する場合は十分に説明する必要がある。(グレード 1B)
- 妊娠高血圧症候群(特に妊娠高血圧腎症)を発症した糖尿病合併女性は将来的に腎症や網膜症の増悪リスクが高いため、分娩後も慎重なフォローアップが必要である。(グレード 1B)

CQ10 多発性嚢胞腎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)患者の妊娠は高血圧や妊娠高血圧腎症の発症率が高い。(グレード 2C)

CQ11 維持透析患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 透析患者の妊娠は、健康な妊婦と比較して生児を得る確率が低く、早産、低出生体重児の頻度が高い。(グレード 1A)
- 患者が妊娠、出産を強く希望する場合は妊娠予後や合併症、頻回長時間透析による妊娠予後改善の可能性について情報提供をする必要がある。(グレード 1C)

CQ12 腎移植患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？**ステートメント**

- 腎移植患者の妊娠合併症のリスクは正常妊婦よりも高いが、腎機能が安定している状態であれば、移植後1年以上経過すれば妊娠は比較的安全である。 (グレード2C)

IV. CKD 患者の妊娠管理**CQ1 妊娠中の腎機能はどのように評価するか****ステートメント**

- 妊娠中の正確な腎機能評価はクレアチニンクリアランスを測定することが望ましい。 (グレード1C)
- 相対的な変化としてeGFRでも簡易的に評価できる。 (グレードなし)

CQ2 妊娠中の蛋白尿はどのように評価するか？**ステートメント**

- 妊婦では、尿中蛋白排泄量300 mg/日あるいは0.27 g/gCr以上を病的蛋白尿と診断する。試験紙法では1+の場合は複数回の新鮮尿検体での確認が必要である。2+以上は病的蛋白尿の可能性が高い。 (グレード1B)

CQ3 妊娠中の腎生検は推奨されるか？**ステートメント**

- 妊娠中に出現した尿異常や腎障害が糸球体腎炎によるものか妊娠高血圧腎症によるものかを鑑別するには腎生検が必要であるが、妊娠中に腎生検を施行することは母児の危険性を考慮すると慎重でなければならない。 (グレードなし)

CQ4 CKD 患者の妊娠中は腎臓専門医が併診すべきか？**ステートメント**

- 妊娠管理は産科医と腎臓内科医が連携して管理することが望ましい。 (グレード2D)

CQ5 糖尿病性腎症合併患者における血糖管理は非妊娠時と異なるか？**ステートメント**

- 糖尿病性腎症合併患者に限らず、妊娠中の血糖管理は、母体や児の合併症を予防するため、朝食前血糖値70~100 mg/dL、食後2時間血糖値120 mg/dL未満、HbA1c6.2%未満を目標とする。 (グレード2D)
- 薬物療法にはインスリンを用いる。 (グレード1A)

CQ6 高血圧合併患者における降圧目標は非妊娠時と異なるか？**ステートメント**

- 腎疾患患者における、妊娠時の降圧治療目標は確立されていない。『妊娠高血圧症候群の診療指針2015』および『高血圧治療ガイドライン2014』では、妊娠時の降圧目標は収縮期血圧軽症高血圧レベル(140~160/80~110 mmHg)とされている。 (グレードなし)

CQ7 維持血液透析患者ではどのくらいの透析量（透析回数，時間など）が推奨されるか？**ステートメント**

- 確保すべき透析量の指標として，透析前の BUN を 50 mg/dL 未満を目標に，週 4 回以上，週当たりの透析時間は 20 時間以上の透析を行うことを推奨する。 (グレード 1B)
- 週 6 回，週当たりの透析時間は 24 時間以上が望ましい。 (グレード 2C)

CQ8 維持血液透析患者ではどのくらいの貧血管理，体重設定が推奨されるか？**ステートメント**

- 目標 Hb 値 10～11 g/dL を推奨する。 (グレード 1B)
- ドライウエイトは妊娠中期から末期にかけては，体液量の評価をしつつ，週当たり 0.3～0.5 kg の増加を目安とする。 (グレード 1B)
- 過度の除水による低血圧を予防するため，透析間の体重増加を抑える。そのためには頻回透析が必要となる。 (グレード 2C)

V. 妊娠中に使用できる薬物**CQ1 妊娠中の高血圧に対して推奨される降圧薬はどれか？****ステートメント**

- 妊娠前に関しては，ⅢCQ5 を参照，妊娠中に関しては，『高血圧治療ガイドライン 2014』に則って治療を行う。高血圧治療ガイドラインの記載は下記のとおりである。
- 妊娠高血圧症候群の第一選択の経口降圧薬としてメチルドパ，ラベタロール，ヒドララジンもしくは 20 週以降であれば徐放性ニフェジピンを用いる。 (グレード 1B)
- 1 剤で十分な降圧が得られない場合，2 剤併用とする。交感神経抑制薬であるメチルドパとラベタロールと血管拡張薬であるヒドララジンとニフェジピンでは，異なる作用の組み合わせが望ましい。妊娠 20 週以降では，メチルドパとラベタロールのいずれかと，ヒドララジンとニフェジピンいずれかの併用が推奨される。 (グレード 2C)
- 妊婦あるいは産褥女性に収縮期血圧 (SBP) 180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧 (DBP) 120 mmHg 以上が認められたら「高血圧緊急症」と診断し，降圧療法を開始する。緊急に降圧が必要と考えられる場合は静注薬 (ニカルジピン，ニトログリセリン，ヒドララジン) を用いる。 (グレード 1B)
- 妊婦に対しては ACEI，ARB のいずれも使用しない。 (グレード 1A)
- 妊婦での静注薬による降圧は，経口薬で降圧が不良である場合，分娩時の緊急性高血圧の降圧に用いる。その場合，児の状態に留意し，胎児心拍モニタリングを行う。 (グレード 1A)

CQ2 妊娠中に使用できる免疫抑制薬はどれか？**ステートメント**

- 病状に応じて，副腎皮質ホルモン，シクロスポリン，タクロリムスは使用可能である。 (グレード 2B)
- ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は催奇形性があり妊娠前に中止すべきである。 (グレード 1A)
- シクロホスファミドは量と年齢により妊孕性に影響を及ぼすため，妊娠可能な女性への使用は控える。 (グレード 2B)

VI. 産褥期の注意点

CQ1 腎疾患関連薬で授乳中に禁忌となる薬は何か？

ステートメント

- 降圧薬に関して、授乳中、安全に使用できる降圧薬はラベタロール、メチルドパ、ヒドララジン、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、アムロジピン、カプトプリル、エナラプリルである。免疫抑制薬に関して、エビデンスは少ないが、児に明らかに異常がみられたという報告はない。

(グレード 2C)

- 個々の薬物については、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの専門サイトを参照する。

(グレードなし)

CQ2 妊娠中に出現した蛋白尿が遷延した場合、出産後どのくらいで腎生検を考慮すべきか？

ステートメント

- 出産後 12 週以降も蛋白尿が持続している場合、妊娠高血圧腎症以外の腎疾患を念頭に腎生検をすべきである。

(グレード 2C)

CQ3 妊娠・出産は長期的な腎予後に影響があるか？

ステートメント

- 腎機能低下例では、妊娠・出産は腎予後に影響を及ぼす。
- 妊娠高血圧症候群の既往は末期腎不全のリスクとなりうる。

(グレード 1B)

(グレード 1A)

用語解説

『妊娠高血圧症候群の診療指針 2015』より、下記のように用語を定義し、使用した。

定義

妊娠高血圧症候群

妊娠 20 週以降、分娩 12 週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではないもの。

病型分類

① 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia)

妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、かつ蛋白尿を伴うもので分娩 12 週までに正常に復する場合。

② 妊娠高血圧 (gestational hypertension)

妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、分娩 12 週までに正常に復する場合。

③ 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia)

- 1) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降蛋白尿を伴う場合。
- 2) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降、いずれかまたは両症状が増悪する場合。
- 3) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に高血圧が発症する場合。

④ 子癇 (eclampsia)

妊娠 20 週以降に初めてけいれん発作を起こし、てんかんや二次性痙攣が否定されるもの。

主要略語一覧表

略語	欧文	語句
ACE I	angiotensin converting enzyme inhibitor	ACE 阻害薬
aCL	anticardiolipin antibody	抗カルジオリピン抗体
ADPKD	autosomal dominant polycystic kidney disease	常染色体優性多発性嚢胞腎
ANCA	anti-neutrophil cytoplasmic antibody	抗好中球細胞質抗体
aPLs	antiphospholipid antibodies	抗リン脂質抗体
APS	antiphospholipid syndrome	抗リン脂質抗体症候群
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARPKD	autosomal recessive polycystic kidney disease	常染色体劣性多発性嚢胞腎
BUN	blood urea nitrogen	血液尿素窒素
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
Cr	creatinine	クレアチニン
DM	diabetes mellitus	糖尿病
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (値)
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
FF	filtration fraction	濾過率
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量 (値)
Hb	hemoglobin	ヘモグロビン
Ht	hematocrit	ヘマトクリット
IgA	immunoglobulin A	免疫グロブリン A
ISSHP	International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy	国際妊娠高血圧学会
IUGR	intrauterine growth restriction	子宮内胎児発育遅延
LA	lupus anticoagulant	ループスアンチコアグラント
LN	lupus nephritis	ループス腎炎
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease	MDRD 式
NS	nephrotic syndrome	ネフローゼ症候群
PKD	polycystic kidney disease	多発性嚢胞腎
RAS	renin-angiotensin system	レニン-アンジオテンシン系
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RPF	renal plasma flow	腎血漿量
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SPE	superimposed preeclampsia	加重型妊娠高血圧腎症
VEGF	vascular endothelial growth factor	血管内皮増殖因子



I

慢性腎臓病（CKD）の重症度分類

I

慢性腎臓病（CKD）の重症度分類

2007年に『CKD診療ガイド』が発刊され、CKDの概念が広く普及している。腎機能障害について、CKD分類に基づいて表記し、リスクを評価する必要がある。妊娠時におけるリスクについても、CKD重症度に応じて、考慮する必要がある。

『CKD診療ガイド2012』より、CKDの定義は、①尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らか、特に0.15 g/gCr以上の蛋白尿（30 mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要、②GFR<60 mL/分/1.73 m²、①、②のいずれか、または両方が3か月以上持続するとされている。

CKD重症度分類は、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される。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑、黄、オレンジ、赤とし、ステージが上昇するほど、リスクは上昇する。

eGFRは推算式（男性：eGFR = 194 × 血清クレアチニン [mg/dL]^{-1.094} × 年齢 [歳]^{-0.287}，女性：eGFR = 男性のeGFR × 0.739）を用いて、算出する。

表 CKDの重症度分類

原疾患	蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)		30未満	30~299	300以上
高血圧 腎炎 多発性嚢胞腎 腎移植 不明 その他	尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比 (g/gCr)		0.15未満	0.15~0.49	0.5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、心血管死亡発症のリスクを緑■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。

(日本腎臓学会：CKD診療ガイド2012. 東京医学社. 2012, p.3.)

II

妊娠が腎臓に及ぼす生理的な影響

II

妊娠が腎臓に及ぼす生理的な影響

正常な妊娠において、さまざまな要因により、腎の構造や機能、血行動態の変化がみられる。この変化に関し、様々な研究が行われているが、いまだにすべては解明されていない。

1. 腎のサイズの変化

妊娠中は、血管や間質の変化により、腎容積は約 30% 増大し¹⁾、長径は 1~1.5 cm 大きくなるといわれている。尿路系の拡張もみられ、特に右腎に水腎症を生じやすい²⁾。

2. 腎血漿流量、糸球体濾過量の変化

妊娠前でもホルモンの影響で月経周期によって、腎機能に変化がみられる。卵胞期に比べ黄体期は平均血圧、全身血管抵抗が低下し、心拍出量、腎血漿流量 (RPF)、糸球体濾過値 (GFR) は増加する³⁾。この変化は妊娠成立後も継続し、GFR は妊娠 4 週で 20%、9 週で 45% 増加、満期に 40% 増加する。妊娠初期には RPF のほうが増加するため、濾過率 (FF) はやや低下する。妊娠 12 週から妊娠後期にかけて RPF は非妊娠時レベルまで低下するが、GFR は上昇し続けるため、FF は上昇する⁴⁾。これらの値は出産後 4~6 週で非妊娠時の状態に戻る。

妊娠初期には、プロゲステロンが RPF、GFR 増加に関与しており、妊娠中も継続して作用する。RPF と GFR の変化は、その他、いくつかのホルモンと多くの機序が関与している⁵⁾。

3. 循環血漿量、血圧の変化

妊娠中は腎以外に卵巣と脱落膜からレニンが産生され、またエストロゲンの影響により肝でアンジオテンシノーゲンが産生されるため、レニンおよびアルドステロンは上昇する³⁻⁶⁾。RAS 系の活性化の影響で、ナトリウム貯留と循環血漿量の増加が起こる。ナトリウムは 900~1,000 mEq 貯留され、体液は 6~8 L 貯留される⁵⁾。それにもかかわらず、様々な要因により、血管拡張が起こり血圧は低下する。プロゲステロンとプロスタサイクリンはアンジオテンシン II に拮抗し、加えてアンジオテンシン II type 1 受容体は感受性が低下する⁶⁾。ヒト絨毛性ゴナドトロピン (hCG) の刺激により黄体から産生されるレラキシンも血管拡張に関連しており、血管内皮増殖因子 (VEGF) や、一酸化窒素 (NO) の関与とともに研究が進められている^{7,8)}。

4. 検査所見

以上の変化により、検査所見としては、赤血球容量の増加に比べて、循環血漿量の増加の程度が大きいため、ヘマトクリット値の低下がみられるほか、クレアチニン (Cr)、血液尿素窒素 (BUN) も低下する。血清 Na の低下、血清浸透圧の低下も認められる。

また、尿酸クリアランスは妊娠時に上昇するため、妊娠初期には血清尿酸値はやや低下する。妊娠末期にかけて尿酸クリアランスは低下し、血清尿酸値が上昇する傾向にあるが、妊娠高血圧腎症ではさらに上昇する。尿酸値の絶対値をもって、妊娠高血圧腎症を予知するのは困難であるが、注意が必要である⁹⁾。

文献

- 1) Christensen T, et al. Changes in renal volume during normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1989 ; 68 : 541-543. PMID : 2520811
- 2) Brown MA. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1991 ; 164 : 642-643. PMID : 1992717
- 3) Chapman AB, et al. Systemic and renal hemodynamic changes in the luteal phase of the menstrual cycle mimic early pregnancy. *Am J Physiol* 1997 ; 273 : F777-782. PMID : 9374841
- 4) Chapman AB, et al. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 2056-2063. PMID : 9853271
- 5) Hussein W, et al. Renal function in normal and disordered pregnancy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014 ; 23 : 46-53. PMID : 24247824
- 6) Lumbers ER, et al. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2014 ; 306 : R91-101. PMID : 24089380
- 7) Tkachenko O, et al. Hormones and hemodynamics in pregnancy. *Int J Endocrinol Metab* 2014 ; 12 : e14098. PMID : 24803942
- 8) Conrad KP, et al. The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia : is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 2014 ; 306 : F1121-1135. PMID : 24647709
- 9) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の治療指針 2015. メジカルビュー社, 2015. p.49.



Ⅲ

CKD 患者が妊娠を希望した場合の リスク評価

CQ1

ネフローゼ症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- ネフローゼ症候群を呈している患者は妊娠経過中に蛋白尿増加，腎機能低下，早産，低出生体重児となるリスクが高い。 **グレード 1C**

解説

ネフローゼ症候群 (NS) を呈している患者の妊娠出産に関する EBM は、ほとんどが症例報告である¹⁾⁻⁴⁾。いずれも管理しだいで分娩は可能で生児を得ることはできるとコメントしているが、経過中蛋白尿の増加，原疾患の悪化，早産や低出生体重児であるケースがほとんどである。Wei らは CKD からではなく，分娩前後に妊娠高血圧腎症によりネフローゼ症候群を呈した 22 例を産科の立場で後ろ向き観察研究を行っている⁵⁾。母体は分娩後 6 週間でほぼ全例，血圧，尿蛋白も正常化した，胎児の予後は悪く，7 例 (31.8%) が胎児死亡，9 例 (40.9%) が挿管され，15 例 (68.2%) が低出生体重児であった。この報告は妊娠後に発症した妊娠高血圧腎症を原因とした NS に限定した検討ではあるが，母体の予後に比し児の予後は悪い。

しかし，本来臨床の現場でよく遭遇する CQ は，NS を呈した既往のある患者が挙児を希望する場合である。挙児を希望した段階で NS でなければ，もしくはどれくらい寛解を維持できていれば，妊娠が安全かについて記載されたレベルの高いエビデンスはない。

挙児を希望，もしくは妊娠した時点で蛋白尿が NS レベルでなくとも，腎機能等によって CKD 重症度分類を適用することは可能であり，次項以下の CKD の CQ を参考にしてほしい。

文献検索

Pubmed (キーワード：pregnancy, nephrotic syndrome) と医中誌 (キーワード：妊娠, ネフローゼ症候群) で，2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 58, 医中誌 26 で，システマティックレビューメジャーで，本 CQ に関する文献を抽出した。

文献

- 1) Crovetto F, et al. Pregnancy in women with Alport syndrome. *Int Urol Nephrol* 2013 ; 45 : 1223-1227. PMID : 22418765
- 2) Dudding S, et al. Use of continuous intravenous insulin infusion in type 1 diabetic pregnancy complicated by nephrotic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 ; 93 : e53-56. PMID : 21543130
- 3) Kurdoglu M, et al. Successful management of membranoproliferative glomerulonephritis type I in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 281 : 105-109. PMID : 19357862
- 4) 増山 寿, 他. 腎疾患合併妊娠における加重型妊娠高血圧腎症の検討. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2010 ; 46 : 795-801.
- 5) Wei Q, et al. Outcome of severe preeclampsia manifested as nephrotic syndrome. *Arch Gynecol Obstet* 2011 ; 283 : 201-204. PMID : 20033418

CQ2

蛋白尿（3.5 g/日以下）が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 蛋白尿が持続する患者は、母体合併症のリスクが高く、分娩後の腎機能低下に蛋白尿が関連している。

グレード 1C

解説

NS レベル（3.5 g/日）以下の蛋白尿が持続している場合の妊娠出産の経過に関し、Bramham らはループ腎炎の有無による SLE の妊娠予後を後ろ向きに検討している¹⁾。腎症があると早産または早期の妊娠高血圧腎症発症が多く、危険因子は妊娠前期の高血圧の有無、蛋白尿、妊娠前の腎機能（eGFR < 90 mL/分/1.73 m²）があげられており、NS レベルでなくとも蛋白尿があれば、母体のリスクになると結論されている。Oh らは IgA 腎症合併妊娠について、分娩後の腎機能に与える因子について検討している²⁾。52 例の IgA 腎症合併妊婦の妊娠前の平均年齢は 30.5 歳、平均血清 Cr 値 0.8 mg/dL、平均蛋白尿は 0.7 g/gCr で NS 以下の蛋白尿の症例は 84.6% だった。分娩後、有意差をもって平均血清 Cr 値、蛋白尿は上昇し、eGFR は低下した。腎機能低下に対し独立した悪化因子は蛋白尿で、分娩後に蛋白尿減少が顕著だった症例では有意に腎機能低下が軽度だった。以上より、IgA 腎症において蛋白尿は分娩後の母体の腎機能予後に強く影響するため、妊娠前および産褥後の蛋白尿減少に努める必要があると結論している。

また、Limardo らは IgA 腎症合併妊娠症例の分娩後 10 年の腎予後を後ろ向き観察研究にて検討している³⁾。223 人の IgA 腎症症例を 136 人（平均年齢 26.7 歳）の妊娠出産例、87 人（平均年齢 26.2 歳）が妊娠出産なし群にわけ、10 年間の腎機能低下に及ぼす因子を検討した。出産前の平均血清 Cr 値は両群とも 0.8 mg/dL で、10 年間の腎機能低下速度は約 1.3 mL/分/年で両群に差はなく、妊娠の有無は結果に影響を与えなかった。以上より、この論文では、IgA 腎症合併妊娠症例の腎機能予後は妊娠に影響されない可能性が高く、1 g/日以上蛋白尿の方が腎機能低下に関連しており、このことを拳児希望患者には伝えるべきと結論づけている。同様の結果がわが国からも報告されており⁴⁾、観察期間は 3 年だが腎機能低下に妊娠の有無は関連しておらず、管理された IgA 腎症症例であれば CKDG3 までは腎機能障害進行のリスク因子にはならないと結論している。

以上より、蛋白尿の持続している患者は、母体合併症のリスクが高く、分娩後の腎機能低下のリスクも高いと考えられる。

文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, proteinuria, chronic kidney disease, risk）と医中誌（キーワード：妊娠, 蛋白尿, 慢性腎臓病, リスク）で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 76, 医中誌 76 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。

文 献

- 1) Bramham K, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1906-1913. PMID : 21632681
- 2) Oh HJ, et al. Reduced pre-pregnancy proteinuria is associated with improving postnatal maternal renal outcomes in IgA nephropathy women. *Clin Nephrol* 2011 ; 76 : 447-454. PMID : 22105447
- 3) Limardo M, et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy : results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 506-512. PMID : 20599307
- 4) Shimizu A, et al. Effect of kidney disease stage on pregnancy and delivery outcomes among patients with immunoglobulin A nephropathy. *Am J Nephrol* 2010 ; 32 : 456-461. PMID : 20924168

CQ3

軽度から中等度の腎機能障害患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- CKD 重症度分類の GFR 区分 G1, G2 であっても、妊娠合併症のリスクは高い。 **グレード 1B**
- CKD 重症度分類の GFR 区分 G3, G4, G5 は、腎機能障害が重症になるほど妊娠合併症のリスクは高く、腎機能低下、透析導入の可能性もあり、十分な説明が必要である。 **グレード 1B**

解説

CKD 患者と妊娠について、Nevis らのシステマティックレビューでは CKD 合併妊娠の母体および胎児の予後に対するリスクを明らかにすることを目的として、2010 年のデータベースから CKD 合併妊娠の母体および胎児の予後が少なくとも 1 論文に 5 症例がコントロールとともに検討されている論文を抽出した。移植および透析症例は除き、最終的に 13 論文を検討した。母体予後について、合併症（妊娠高血圧腎症、死亡）は CKD 合併妊娠 2,682 例中 312 例 11.5% であるのに対し、CKD 非合併妊娠 26,149 例中では 500 例 2% と、約 5 倍、胎児の予後（早産、IUGR、死亡）は、CKD 合併例は非合併例の約 2 倍であったと報告している。本論文では、この結果を医師が種々の決定やアドバイス、加療をする際の参考になるだろうと結論している¹⁾。

Piccoli らのシステマティックレビューは、2000～2009 年に発表された CKD における妊娠の文言で検索した 2,840 論文から 276 のフルペーパーを抽出し、そこから最終的に 26 論文を用いて検討を行った。主要な患者背景は、CKD 症例が 399 妊娠、ループス腎炎が 431 妊娠、糖尿病性腎症（DM 腎症）が 386 妊娠、血尿が 310 妊娠、腎移植ドナーが 586 妊娠だった。それらの検討結果から導きだされた主要なリスクは CKD ステージ、蛋白尿、高血圧の 3 つであり、それらが複合的になるとさらにリスクが上昇するとしている。また、母体の死亡リスクに関連していたのは、ループス腎炎と DM 腎症だった。この論文の結論は CKD と妊娠については EBM に基づいたカウンセリングが必要であり、そのために、母体の腎機能、腎疾患、分娩時のケア、母体と胎児の予後に関する共通の認識と必要な情報を共有することが求められているとしている²⁾。

CKD 重症度別のリスク評価については、いくつか報告があるが、いずれも GFR 区分による分類であり、蛋白尿の程度については言及されていない。したがってここでは GFR 区分における表記とする。

2010 年の CJASN の報告は数少ない前向き試験である。2000 年から 2009 年に妊娠・出産し、1 か月後まで経過を追えることができた 91 症例の単胎妊娠を 267 例の正常単胎妊娠と比較検討した。死亡や透析導入等のハードエンドポイントの設定はせず、代わりに帝王切開、早産、出産後の児の集中治療をエンドポイントとした。表 1 に患者背景を、表 2 に母体の腎機能、表 3 に胎児の予後を示す。母体の予後は、全症例でも CKD ステージ毎であってもコントロールと比較して、蛋白尿は妊娠初期より分娩前に増加、腎機能も悪化、高血圧の合併も増加していた。児の予後は、CKD 症例では、帝王切開率、早産率、在胎週数、出生体重、集中治療室収容率のいずれも有意差をもってコントロールより悪かったが、

表1 母体の患者背景

	CKD stage 1 GFR>90 mL/分 (n=61)	CKD stage 2 GFR60~89 mL/分 (n=15)	CKD stage 3 GFR30~59 mL/分 (n=11)	CKD stage 4~5 GFR<30 mL/分 (n=4)
妊婦の年齢 mean±SD	30.95±5.58	31.26±5.02	33.36±4.12	28±4.96
BMI mean±SD	24.11±5.12	21.53±4.7	22.1±2.75	20.5±1.47
高血圧 n (%)	16 (26.23%)	6 (40%)	8 (72.7%)	1 (25%)
血清 Cr 値 mg/dL 平均 (範囲)	0.65 (0.4-1.1)	0.89 (0.64-1.68)	1.45 (1.12-1.9)	2.82 (2-3.8)
GFR, mL/分 mean±SD	129.17±36.38	75.12±10.6	48.2±7.8	23.07±3.07
蛋白尿, g/日 平均 (範囲)	0.10 (0-7.8)	0.15 (0-6.8)	0.7 (0-4)	0.56 (0.3-0.65)
蛋白尿≤0.3 g/日 N (%)	44 (72.13%)	9 (64.28%)	4 (33.3%)	1 (25%)
蛋白尿>0.3 g≤1 g/日 N (%)	11 (18.03%)	2 (14.28%)	2 (16.6%)	3 (75%)
蛋白尿>1 g/日 N (%)	6 (9.83%)	4 (26.66%)	5 (45.4%)	3 (75%)
腎疾患	GN:13, PN:18, APN:5, 結石:6, 移植後:2, PKD: 6, DM:2, その他:9	GS:5, PN:6, APN: 5, DM:2, その他:1	GN:2, PN:4, 移植後: 1, DM:3, その他:1	PN:4

GN:糸球体腎炎, PN:血管炎, APN:急性腎盂腎炎, DM:糖尿病, PKD:多発性嚢胞腎

(文献3) Piccoli GB, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 844-855. より引用)

表2 母体の妊娠前後の蛋白尿と血清 Cr 値

CKD stage	初回 蛋白尿 (g/日)	最終回 蛋白尿 (g/日)	初回 vs 最終回	初回 血清 Cr 値 (mg/dL)	最終回 血清 Cr 値 (mg/dL)	初回 vs 最終回
1 (n=45)	0.11	0.16	p=0.014	0.67	0.74	p=0.005
2 (n=13)	0.13	0.35	p=0.084	0.89	1	p=0.142
3 (n=11)	0.7	2.45	p=0.004	1.5	1.78	p=0.013
4~5 (n=3)	0.63	1.63	NA	2.74	2.7	NA
All cases (n=72)	0.19	0.31	p<0.001	0.74	0.79	p<0.001

(文献3) Piccoli GB, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 844-855. より引用)

表3 胎児の予後

	Controls (n=267)	CKD stage 1 (n=61)	CKD stage 2 (n=15)	CKD stage 3 (n=11)	CKD stage 4 (n=4)	CKD all stage
帝王切開率	24.7%	57.4%	40%	81.8%	75%	58.2%
37 週前産	4.9%	32.9%	40%	90.9%	100%	44%
34 週前産	1.5%	14.8%	13.3%	54.5%	50%	20.9%
在胎週数	39.2±1.9	36.9±2.9	36.7±2.9	33.6±2.8	32±3.2	36.2±3.2
出生体重	3,268±500.4	2,795.7±745	2,671.3±518	2,050.5±696	1,246.3±397.1	2,631.7±786.5
NICU 入室率	1.1%	18%	20%	54.5%	100%	26.7%

(文献3) Piccoli GB, et al. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5: 844-855. より引用)

表4 母体・胎児の合併症

	1.1<Cr<1.4 mg/dL n=22	Cr>1.4 mg/dL n=14	Cr<1.1 mg/dL かつ UP (2+) n=30
妊娠高血圧腎症	40%	36%	60%
胎児死亡	5%	14%	1%
37 週未満の分娩	54%	86%	40%
ICU 入室率	36%	57%	3%

(文献 8) Bramham K, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease : a prospective cohort study. *Reprod Sci* 2011 ; 18 : 623-630. より引用)

CKDG1 とコントロールを比較してもすべてに有意差を認めていた。したがって CKD 症例の妊娠は、早期のステージであっても、妊娠中に厳重な管理が必要であるとしている³⁾。

また, Alsuwaida らは CKD の早期のステージが妊娠に与える影響について, 87 人の CKD 症例の 98 分娩を, GFR>90 mL/分の CKDG1 症例をコントロールに後ろ向き観察研究を行っている。CKDG2 (60~89 mL/分) の症例は G1 の症例に比し, 母体の合併症 (腎機能の悪化, 妊娠高血圧腎症発症) についてはオッズ比 6.75 (1.84-24.80), 児の合併症 (早産, IUGR, 胎児死亡) についてはオッズ比 2.91 (1.18-7.09) であった。本論文の結論は CKDG2 も妊娠のリスクになる⁴⁾。

2012 年の Piccoli らの報告では, 225 人の CKD 症例の 249 妊娠の経過を後ろ向き観察研究にて検討している。CKD の程度は, G1 が 175 人, G2 が 45 人, G3 が 17 人, G4 が 4 人で, CKD のない 127 人と比較した。CKDG1 であっても, 帝王切開による分娩 2.73 (1.72-4.33), 早産 8.5 (4.11-17.57), NICU 収容率 16.10 (4.42-58.66) と高いオッズ比であり, かつステージが上がればリスクも上昇した。母体の高血圧と蛋白尿も児の予後に対して独立した危険因子であった。以上より, CKD は妊娠の危険因子であり, ステージ 1 の妊婦から特別なプログラムのもとでの管理が必要と結論している⁵⁾。

また中等度以上の腎機能障害について, Imbasciati らは eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の症例の妊娠の母体と児の予後を明らかにするために, 妊娠 20 週で DM 腎症を除いた CKDG3 以上の症例 49 人を対象に後ろ向き観察研究を行った。対象の平均 Cr 値は 2.1 mg/dL だった。出産後の腎機能低下へのリスク因子は, 妊娠前の eGFR<40 mL/分/1.73 m²と蛋白尿 1 g/日以上単独または両方であった。以上から本論文は妊娠前に eGFR<40 mL/分/1.73 m²で蛋白尿が 1 g/日以上の CKD 症例には, あらかじめ母体および胎児の予後について十分な情報を提供しておくべきであると結論している⁶⁾。

Sato らは中等度から重度の腎機能障害もつ 24 例の妊娠の予後を後ろ向きに検討している。29 例の平均年齢は 30.2 歳, 平均血清 Cr 値は 3.3 mg/dL, 平均蛋白尿は 1.5 g/日だった。妊娠前の血清 Cr 値が 2.5 mg/dL 以上の 17 例は全例妊娠中に血液透析を必要とし, そのまま維持透析となった。22 名 (75.9%) に妊娠高血圧腎症を合併し, 19 名 (82.6%) が 36 週以前の分娩であり, そのうち 8 名 (42.1%) が 32 週以前の出産だった。17 名 (74%) が帝王切開による分娩だった。妊娠中の透析治療は有用ではあるが, そのまま維持透析にいたる可能性が高いことが示された。血清 Cr 値が 2.5 mg/dL 以上 (CKDG4 以下相当) の症例が妊娠した場合は, 透析中に血液透析導入になる可能性が高いことを十分に説明しておく必要がある⁷⁾。

さらに Bramham らは後ろ向き観察研究で, CKD 合併妊婦の妊娠初期の予後と妊娠高血圧腎症発症リスクについて検討している。2003~2004 年に英国の 25 施設で出産された 2,404 例から, ①Cr 値が 1.1~1.4 mg/dL, ②Cr 値が 1.4 mg/dL 以上, ③Cr 値が 1.1 mg/dL 以下で蛋白尿のみ陽性の 3 群の症例を抽出し, 母体および胎児の予後を検討している。結果は表 4 に示すとおりであり, CKD があると妊娠高血圧腎症の合併が多くなり, 胎児予後が悪く, 腎機能が低下するほど, その程度は悪化する。蛋白尿がある

だけで妊娠高血圧腎症の発症頻度は高い⁸⁾。

以上より、CKDはGFR区分G1から妊娠合併症のリスクが高く、G3以上の腎機能障害があると、妊娠により腎機能低下、透析導入の可能性はある。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, chronic kidney disease, risk) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 慢性腎臓病) で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 149, 医中誌 81 で、システマティックレビューメソッドで、本CQに関する文献を抽出した。

文 献

- 1) Nevis IF, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease : a systematic review. Clin J Am Soc Nephrol 2011 ; 6 : 2587-2598. PMID : 21940842
- 2) Piccoli GB, et al. Pregnancy in chronic kidney disease : need for a common language. J Nephrol 2011 ; 24 : 282-299. PMID : 21534234
- 3) Piccoli GB, et al. Pregnancy and chronic kidney disease : a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 844-855. PMID : 20413442
- 4) Alsuwaida A, et al. Impact of early chronic kidney disease on maternal and fetal outcomes of pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2011 ; 24 : 1432-1436. PMID : 21663522
- 5) Piccoli GB, et al. Pregnancy in CKD : whom should we follow and why? Nephrol Dial Transplant 2012 ; 27 (Suppl 3) : iii111-118. PMID : 22773243
- 6) Imbasciati E, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5 : fetal and maternal outcomes. Am J Kidney Dis 2007 ; 49 : 753-762. PMID : 17533018
- 7) Sato JL, et al. Chronic kidney disease in pregnancy requiring first-time dialysis. Int J Gynaecol Obstet 2010 ; 111 : 45-48. PMID : 20542271
- 8) Bramham K, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease : a prospective cohort study. Reprod Sci 2011 ; 18 : 623-630. PMID : 21285450

CQ4

顕微鏡的血尿が持続している患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 血尿単独で、腎機能が正常の場合、CKD 重症度分類の GFR 区分 G1 もしくは G2 の場合が多いため、Ⅲ CQ3 と同様に考え、妊娠合併症のリスクは高い。しかし分娩後の腎機能の悪化には影響しないと考えられる。 **グレード 2C**

解説

CKD 患者で、とくに重症度が低い場合、その尿所見が顕微鏡的血尿だけであることが多い。その場合、腎生検が実施されていない症例は多く、そういった患者から挙児希望について相談されるまたは判断を求められることは稀ではない。また、腎機能が正常で顕微鏡的血尿が持続している場合は CKDG1、G2 の場合が多く、Ⅲ CQ3 のステートメントも参考にしてほしい。

Hantush Zadeh らは、産婦人科の立場から、低出生体重児とそうでない児の母体の尿所見を後ろ向きに検討し、低出生体重児分娩の独立したリスク因子は、蛋白尿、血尿、白血球尿だった。このイランからの報告は腎機能については言及しておらず、腎機能による層別解析ができてはいないが、血尿単独であっても、低出生体重児のリスクになりうるという結果は、エビデンスレベルが低いとはいえ重要な情報である。

また、顕微鏡的血尿や肉眼的血尿の原疾患としてナットクラッカー症候群があげられる²⁾。EBM としては症例報告レベルがほとんどで、中には貧血が重度であることに対して妊娠前にステント治療を要した症例もあった。分娩に際しては、血栓症のリスクが高まるため注意が必要である。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, hematuria) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 血尿) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 39, 医中誌 29 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。

文献

- 1) Hantush Zadeh S, et al. Idiopathic urinary findings and fetal growth restriction in low risk pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2013 ; 171 : 57-60. PMID : 24035321
- 2) Zapardiel I, et al. Clinical management of Nutcracker's syndrome during pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med 2010 ; 23 : 589-592. PMID : 19670046

CQ5

高血圧合併患者が妊娠を希望した場合、 降圧薬は変更すべきか？

ステートメント

- アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）およびアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は、腎保護作用が催奇形性リスクを上回ることが期待される場合は、十分な説明と同意の上、妊娠成立まで使用可能である。 **グレード 2C**
- ACEI および ARB の胎児毒性は明らかであり、妊娠判明後、ただちに中止しなければならない。 **グレード 1A**
- Ca 拮抗薬に関し、妊娠初期の内服により、催奇形性は上昇しないとされる。 **グレード 2C**
- ラベタロール、メチルドパは妊娠中も安全に使用できる。 **グレード 1A**

解説

腎疾患患者には、降圧および腎保護作用を目的としてレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬（ACEI, ARB）を用いられることが多い。妊娠中期以降のこれらの内服は児への薬理作用により、児の腎機能障害、羊水減少、死産、発育遅延などが認められ、禁忌であることは明らかである¹⁻⁶。妊娠初期の使用は問題ないとの見解であったが、2006年のCooperらの報告ではACEIを使用した群で降圧薬を使用していない群と比較して、奇形が（特に心奇形、神経管奇形）2.7倍であった¹。しかし、妊娠中に服用していても、妊娠5～8週に中止し正常な児を得た報告³、妊娠22週に中止することにより羊水量が正常化し、児の合併症も認めず出産し得たとする報告がある⁶。また、妊娠初期では奇形の発生率に他の降圧薬（ACEI 8.5%、他の降圧薬 6.9%、高血圧患者 7.2%）と差はなく、高血圧患者は無治療でも、奇形率は正常者に比較すると上昇しており、ACEIの影響ではないとの報告⁷、妊娠初期の使用での奇形は増加していないが、自然流産が多かったとの報告がある⁸。さらに、1型糖尿病患者の検討では、妊娠8週までにすべての薬剤を中止し、カンデサルタン群、プラセボ群で正期産、早産、自然流産、人工中絶はともに差はなかった。妊娠第1期に限定すれば、1型糖尿病におけるARBの使用で、胎児へのリスクは高くなかった⁹。

胎児への安全性を鑑み、妊娠可能な女性へのRAS阻害薬の投与には慎重になるべきであり、妊娠を希望した時点で薬剤の変更を考慮すべきである。内服中の患者への、妊娠に関する十分な教育も必要であり、内服中に妊娠が明らかとなった場合は、可及的速やかに中止すべきである。一方、腎保護作用を期待して内服継続している患者にとっては、妊娠を希望した時点での薬剤の変更は腎機能悪化の不利益を被る可能性もあり、催奇形性は他の降圧薬とほぼ同等であるという十分な説明の上、妊娠成立まで継続することも選択肢のひとつである。

Ca拮抗薬については、ニフェジピンに関するRCT 15報を解析したシステマティックレビューにおいて、ニフェジピンは、ラベタロールおよびメチルドパと同等の降圧効果を示し、母体、胎児への副作用

も同等であることが報告されている¹⁰⁾。また Ca 拮抗薬は妊娠初期の使用に関して、奇形の発生率は高くなかったとの報告がある¹¹⁾。

$\alpha\beta$ 遮断薬であるラベタロールに関しては、有効性と安全性を示す報告が数報ある^{12,13)}。メチルドパは妊婦、胎児への副作用はほとんど報告されておらず、現在最も使用されることが多い薬剤の一つである^{a)}。ラベタロールとの RCT にて母体、胎児予後とも、メチルドパが良好であったとも報告されている¹⁴⁾。

ヒドララジンは血管拡張薬であり、『高血圧治療ガイドライン 2014』では積極的適応がない場合の高血圧に対して、第一選択薬には挙げられていない。一方で、比較的多くの産科医が使用している点で、妊娠高血圧症候群に対する第一選択薬とされている^{a)}。メタ解析による結果では、ヒドララジンより、ラベタロール群において母体、胎児予後が良好であるとする報告¹⁵⁾がある。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, hypertension, antihypertensive agents, chronic kidney disease) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 慢性腎臓病, 高血圧, 降圧薬) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 24, 医中誌 35 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

◆ 参考にした 2 次資料

- a) 日本高血圧学会: 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会, ライフサイエンス出版, 2014.

文 献

- 1) Cooper WO, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2443-2451. PMID : 16760444
- 2) Hunseler C, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy : 7 cases. *Klin Padiatr* 2011 ; 223 : 10-14. PMID : 21271514
- 3) Gersak K, et al. Angiotensin II receptor blockers in pregnancy : a report of five cases. *Reprod Toxicol* 2009 ; 28 : 109-112. PMID : 19491003
- 4) Sinelli MT, et al. Severe neonatal renal failure after maternal use of angiotensin II type I receptor antagonists. *Pediatr Med Chir* 2008 ; 30 : 306-308. PMID : 19431954
- 5) Kato K, et al. Oligohydramnios and pulmonary hypoplasia : a case in which involvement of an angiotensin II receptor antagonist was suspected. *J Obstet Gynaecol Res* 2008 ; 34 : 242-246. PMID : 18412789
- 6) Munk PS, et al. Reversible fetal renal failure after maternal treatment with Candesartan : a case report. *Reprod Toxicol* 2010 ; 29 : 381-382. PMID : 20132879
- 7) Li DK, et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring : a retrospective cohort study. *BMJ* 2011 ; 343 : d5931. PMID : 22010128
- 8) Moretti ME, et al. The Fetal Safety of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers. *Obstet Gynecol Int* 2012 ; 2012 : 658310. PMID : 22203847
- 9) Porta M, et al. Exposure to candesartan during the first trimester of pregnancy in type 1 diabetes : experience from the placebo-controlled DIabetic REtinopathy Candesartan Trials. *Diabetologia* 2011 ; 54 : 1298-1303. PMID : 21225239
- 10) Firoz T, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum : a systematic review. *BJOG* 2014 ; 121 : 1210-1218. PMID : 24832366
- 11) Weber-Schoendorfer C, et al. The safety of calcium channel blockers during pregnancy : a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol* 2008 ; 26 : 24-30. PMID : 18585452
- 12) Pickles CJ, et al. A randomised placebo controlled trial of labetalol in the treatment of mild to moderate pregnancy induced hypertension. *BJOG* 1992 ; 99 : 964-968. PMID : 1477017
- 13) Pickles CJ, et al. The fetal outcome in a randomized double-blind controlled trial of labetalol versus placebo in pregnancy-induced hypertension. *BJOG* 1989 ; 96 : 38-43. PMID : 2647130
- 14) Magee LA, et al. Do labetalol and methyl dopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG* 2016 ; 123 : 1143-1151. PMID : 26265372
- 15) Magee LA, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. *BMJ* 2003 ; 327 : 955-960. PMID : 14576246

CQ6

腎炎の病理組織診断により妊娠の予後に違いがあるか？

ステートメント

- 腎炎の病理組織診断による妊娠への影響の違いは明らかではない。 **グレードなし**
- IgA 腎症では、蛋白尿が少なく、腎機能が保たれていれば、妊娠予後は良好である。 **グレード2C**

解説

慢性腎臓病は妊娠高血圧腎症のリスク因子であることが報告されている。しかしながら、その基礎疾患によるリスクの違いについては明らかではない。そこで、腎組織型の違いが、妊娠に与える影響について検討した。

腎病理組織型別に妊娠・出産のアウトカムを検討した報告はない。各組織型でケースシリーズや、症例報告が報告されている。

1. IgA 腎症

日本の腎生検レジストリーでは、組織型として IgA 腎症の頻度が一番多いことが報告されている^{a)}。IgA 腎症は若年での発症も多く、妊娠・分娩が可能な年齢の女性が罹患していることが多い腎疾患の一つと思われる。

わが国の IgA 腎症の妊娠症例 34 例の後ろ向き観察研究では、13 例 (38.2%) の症例に加重型妊娠高血圧腎症 (SPE) が発症し、1 例 (3.0%) に胎児死亡を認めている。また、SPE 発症群では、児の在胎週数も短く出生時体重も低値であった。SPE 発症群では、収縮期血圧、血清 Cr 値、BUN 値、尿酸値が有意に高値であり、組織学的には腎間質障害が強いこと、1 日尿蛋白が多いことがリスク因子としてあげられている¹⁾。また、血清 Cr 値が 1.2 mg/dL 以下の、腎機能が比較的保たれている IgA 腎症の妊娠症例 12 例の後ろ向き観察研究では、全例で、妊娠中に高血圧に対する加療が必要となったと報告されている。そのうち 25% の症例で SPE が発症し、1 例が透析導入となった。全例で妊娠経過中に尿蛋白の増加 (平均 0.1 g→0.63 g/日) と、腎機能の低下 (24 時間 Ccr で 88.6→77.4 mL/分) が認められたとされている。一方で、胎児の合併症は認められなかった²⁾。これらの知見は、IgA 腎症では、尿蛋白が少なく、腎機能が保たれていることが、妊娠・分娩の予後を改善させることを示唆していると考えられる。

一方、妊娠・分娩が、IgA 腎症の長期予後に及ぼす影響は、ほとんど認められないとする報告がある。妊娠・分娩歴のある IgA 腎症 136 例と、妊娠・分娩例のない IgA 腎症 87 例を比較した後ろ向き研究により、分娩 10 年後では、腎機能、蛋白尿、高血圧、いずれも、2 群で差はなかった³⁾。また、妊娠前の尿蛋白が、妊娠後の腎機能低下のリスク因子であるとする報告もある⁴⁾。

2. その他

膜性増殖性糸球体腎炎に関して、腎機能正常で、尿蛋白が 2.7 g/日の患者の妊娠・出産例の報告がある。妊娠前よりシクロスポリン、副腎皮質ホルモンで加療され、妊娠後も同薬剤が継続された。妊娠後、

尿蛋白は 4.0 g/日へと増加し、児の子宮内発育不良が認められたため、妊娠 33 週に帝王切開となった。児に先天奇形などは認められなかった⁵⁾。

膜性腎症の症例報告において、妊娠後に尿蛋白が増加し、妊娠 22 週でステロイドパルス療法、アザチオプリンが開始された。妊娠 33 週に腎機能障害および尿蛋白が増悪し、児の発育遅延も認められ、帝王切開にて出産した。出産 3 か月後、母体の腎機能および尿蛋白は完全緩解した⁶⁾。

また、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連急速進行性糸球体腎炎の妊娠・出産例が報告されている。妊娠前 MPO-ANCA 値は陰性で、血清 Cr 値は 1.4 mg/dL、尿蛋白は 2 g/日であった。妊娠経過中、腎炎の再燃、腎機能障害の悪化はなく、副腎皮質ホルモンが継続された。児の発育不良のため、妊娠 27 週に帝王切開にて出産した。児には特に先天奇形などは認めなかった⁷⁾。なお、ループス腎炎に関しても報告があるが、詳細は次項ⅢCQ7 に譲る。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, chronic kidney disease, kidney biopsy, nephritis) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 慢性腎臓病, 腎生検, 臨床検査, 病理診断) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 70, 医中誌 31 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

◆ 参考にした 2 次資料

- a) Sugiyama H, et al. Japan Renal Biopsy Registry : the first nationwide, web-based, and prospective registry system of renal biopsies in Japan. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 493-503.

参考文献

- 1) 末次 靖子, 他. IgA 腎症患者における加重型妊娠高血圧腎症の発症予測因子の検討. *日本腎臓学会誌* 2011 ; 53 : 1139-1149.
- 2) Waness A, et al. Increased risk of hypertension, proteinuria and preeclampsia in pregnant Saudi females with IgA nephropathy. *Hypertens Pregnancy* 2010 ; 29 : 385-389. PMID : 20701476
- 3) Limardo M, et al. Pregnancy and progression of IgA nephropathy : results of an Italian multicenter study. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 506-512. PMID : 20599307
- 4) Oh HJ, et al. Reduced pre-pregnancy proteinuria is associated with improving postnatal maternal renal outcomes in IgA nephropathy women. *Clin Nephrol* 2011 ; 76 : 447-454. PMID : 22105447
- 5) Kurdoglu M, et al. Successful management of membranoproliferative glomerulonephritis type I in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2010 ; 281 : 105-109. PMID : 19357862
- 6) Sebastyen A, et al. Successful management of pregnancy with nephrotic syndrome due to preexisting membranous glomerulonephritis : a case report. *Fetal Diagn Ther* 2008 ; 24 : 186-189. PMID : 18753755
- 7) Oshima M, et al. Successful delivery in a patient with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *Intern Med* 2013 ; 52 : 1605-1609. PMID : 23857094

CQ7

ループス腎炎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- SLE の疾患活動性およびループス腎炎の寛解が維持されていなければ、合併症のリスクは高い。

グレード 1B

- 寛解が維持できている状態では合併症のリスクは高くない。

グレード 2C

解説

全身性エリテマトーデス (SLE) は比較的若年女性に好発するため、その経過中に、妊娠・出産することも少なくない。本項では、SLE、ことにループス腎炎 (LN) が妊娠・出産に及ぼす影響について検討した。

米国の入院患者のデータベース、National Inpatient Sample を用いた検討では、SLE 患者では、早期分娩、子宮内胎児発育遅延、妊娠高血圧症、子癇などのオッズ比が非 SLE 患者に比し、2~4 倍であると報告されている¹⁾。さらに SLE の病態との関係について、SLE の疾患活動性、LN、抗リン脂質抗体陽性、高血圧などの存在が、妊娠合併症のリスク因子であることが報告されている²⁻⁵⁾。妊娠 6 か月前の SLE-DAI \geq 4 であると、妊娠合併症が増えるとする報告³⁾もあり、妊娠前 6 か月間の寛解維持が妊娠合併症のリスクを低下させる可能性があることが示されている。報告によりばらつきはあるが、72~90% の割合で挙児可能であった⁵⁻⁷⁾。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体を有する場合、胎児に房室ブロックがみられることがあり、注意を要する。

前述の通り、SLE のなかでも、LN の存在は妊娠経過中の合併症出現のリスク因子である。LN 群と非 LN 群を比較した検討では、LN 群において SLE の再燃、妊娠高血圧症、早期産、低出生体重児、胎児奇形などが多いことが報告されている⁸⁻¹⁰⁾。しかしながら、尿蛋白が 0.5 g/日以下の LN 群では、非 LN の SLE 患者と、妊娠経過中の合併症発症に差は認められなかったとする報告もあり¹¹⁾、SLE と同様、LN においても、寛解状態での妊娠が合併症出現のリスクを低下させるものと考えられる。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, lupus nephritis) と医中誌 (キーワード: 妊娠, ループス腎炎) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 100, 医中誌 17 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文献

- 1) Clowse ME, et al. A national study of the complications of lupus in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2008 ; 199 : 127. e1-6. PMID : 18456233
- 2) Smyth A, et al. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and

- lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 2060–2068. PMID : 20688887
- 3) Kwok LW, et al. Predictors of maternal and fetal outcomes in pregnancies of patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011 ; 20 : 829–836. PMID : 21543513
 - 4) Liu J, et al. Pregnancy in women with systemic lupus erythematosus : a retrospective study of 111 pregnancies in Chinese women. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ; 25 : 261–266. PMID : 21504337
 - 5) Foocharoen C, et al. Pregnancy and disease outcome in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) : a study at Srinagarind Hospital. *J Med Assoc Thai* 2009 ; 92 : 167–174. PMID : 19253790
 - 6) Carvalheiras G, et al. Pregnancy and systemic lupus erythematosus : review of clinical features and outcome of 51 pregnancies at a single institution. *Clin Rev Allergy Immunol* 2010 ; 38 : 302–306. PMID : 19603147
 - 7) Cavallasca JA, et al. Maternal and fetal outcomes of 72 pregnancies in Argentine patients with systemic lupus erythematosus (SLE) . *Clin Rheumatol* 2008 ; 27 : 41–46. PMID : 17516127
 - 8) Saavedra MA, et al. Impact of previous lupus nephritis on maternal and fetal outcomes during pregnancy. *Clin Rheumatol* 2012 ; 31 : 813–819. PMID : 22278163
 - 9) Bramham K, et al. Pregnancy outcomes in systemic lupus erythematosus with and without previous nephritis. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1906–1913. PMID : 21632681
 - 10) Gladman DD, et al. The effect of lupus nephritis on pregnancy outcome and fetal and maternal complications. *J Rheumatol* 2010 ; 37 : 754–758. PMID : 20231194
 - 11) Wagner SJ, et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus* 2009 ; 18 : 342–347. PMID : 19276302

抗リン脂質抗体症候群の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- ループスアンチコアグラント陽性例、抗カルジオリピン抗体陽性例、抗 β 2GPI陽性例、抗リン脂質抗体複数陽性例、抗リン脂質抗体高値陽性例、あるいはaPTT延長例は妊娠予後不良の予測因子である。

グレード 1B

- APS 合併妊娠の基本的治療法は、妊娠初期からの低用量アスピリン+未分画ヘパリン療法である。

グレード 1A

- APS の診断基準を満たさない全身性エリテマトーデス症例で、LA 陽性、LA に加えて抗カルジオリピン抗体または aCL- β 2GPI 高値の場合、産科的 APS の発症予防を目的として、低用量アスピリンあるいは低用量アスピリン+ヘパリンによる治療を行うことが容認される。

グレード 2C

解説

抗リン脂質抗体 (antiphospholipid antibodies : aPLs) は細胞膜の構成成分であるリン脂質に対する自己抗体である。この中で、ループスアンチコアグラント (LA)、抗カルジオリピン抗体 (aCL) の IgM もしくは IgG、抗 β ₂-GPI 抗体 (a β 2GPI) の IgM もしくは IgG が抗リン脂質抗体症候群 (antiphospholipid syndrome : APS) の診断基準の検査所見に含まれている。抗リン脂質抗体症候群の診断は、臨床所見と検査所見がどちらも陽性であり、臨床所見としては、血栓症および妊娠合併症のいずれかとされている。

多施設観察研究の PROMISSE study では、aPLs 陽性妊娠 144 例のうち 28 例で妊娠予後不良であった。妊娠予後不良例において、LA 陰性 3% であったのに対して LA 陽性は 39% であった ($p < 0.0001$)。aPLs 関連妊娠において LA 陽性は妊娠 12 週以降の妊娠予後不良予測因子になり得る¹⁾。LA 陰性の原発性 APS 女性の検討では、治療介入し、流産率は aCL⁺/a β 2GPI⁺群が aCL⁺/a β 2GPI⁻群に比べて有意に高かった (46.2% vs 22.1% ; $p < 0.05$)。a β 2GPI は aCL より妊娠予後良好を示す指標となる可能性がある²⁾。また do Prado らのシステマティックレビューによると、aCL と妊娠高血圧腎症の関連は OR 2.86 (95% CI 1.47-5.98)、重症妊娠高血圧腎症とは OR 11.15 (95% CI 2.66-46.75) であり、aCL との関連が示唆される³⁾。初回妊娠が流産であった女性の 2 回目の妊娠 284 例による前向き研究では、aPLs 陽性では次回妊娠において流産、妊娠高血圧腎症、常位胎盤早期剝離、IUGR の発症しやすい傾向を認めた。LA のみ陽性では習慣性流産や IUGR のリスクが高く、aPLs 複数陽性では妊娠高血圧腎症や常位胎盤早期剝離のリスクと強く関連した⁴⁾。妊娠中もしくは産褥 3 か月以内に初発の静脈血栓症と診断された妊婦 313 例とコントロール 353 例による症例対象研究では、aPLs が少なくとも 1 つ陽性となったのは 29 例 (9.3%) とコントロール群 24 例 (6.8%) であり (OR 1.4, 95% CI 0.8-2.5)、aPLs 複数陽性となったのは 9 例 (2.8%) でコントロール群では 0 例であった。aPLs 複数陽性が周産期静脈血栓症と弱く相関した⁵⁾。

このように、LA 陽性例、aCL 陽性例、a β 2GPI 陽性例、aPLs 複数陽性例は、妊娠予後不良の予測因子

となりえ、aPTT 延長例も注意が必要とされている。

APS 合併妊娠に対する治療は、諸外国のガイドラインでは、低用量アスピリン+未分画ヘパリンとなっている。わが国でも APS 合併妊娠の基本的治療法は、妊娠初期からの低用量アスピリン+未分画ヘパリン療法とされている。海外では、未分画ヘパリンのかわりに低分子ヘパリンが使用されているが、わが国では保険収載の関係で未分画ヘパリンが使用されている。

APS の診断基準を満たさない症例について、全身性エリテマトーデス (SLE) を有する例では産科的 APS の発症が多いとされている。

SLE 妊婦の aPLs 陽性例に対する低分子ヘパリン治療の介入による妊娠予後の後ろ向き研究では、SLE+APS 合併妊婦は低分子ヘパリン (dalteparin 5000 IU/日) と低用量アスピリン (100 mg/日) 併用療法、SLE+aPLs 陽性妊婦は低用量アスピリン療法を施行し、SLE+aPLs 陰性妊婦は治療介入をしなかった。SLE+aPLs 陽性群においてループス腎炎と高血圧が高率に認められたが、それ以外の母体・胎児合併症に 3 群間で有意差を認めなかった。予防的低分子ヘパリン療法は初回の SLE 合併妊娠において母体・胎児合併症を予防できる可能性がある⁶⁾。

したがって、SLE を有し、LA 陽性、あるいは LA に加えて抗カルジオリピン抗体または aCL- β 2GPI 高値かつ APS の診断基準を満たさない症例において、産科的 APS の発症予防を目的として、低用量アスピリンあるいは低用量アスピリン+ヘパリンによる治療を行うことが容認される。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, anti-phospholipid antibody syndrome, risk factor) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 抗リン脂質症候群) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 110, 医中誌 31 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。

文 献

- 1) Lockshin MD, et al. Prediction of adverse pregnancy outcome by the presence of lupus anticoagulant, but not anticardiolipin antibody, in patients with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2311-2318. PMID : 22275304
- 2) Liu XL, et al. Anti- β 2 glycoprotein I antibodies and pregnancy outcome in antiphospholipid syndrome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013 ; 92 : 234-237. PMID : 23157457
- 3) do Prado AD, et al. Association of anticardiolipin antibodies with preeclampsia : a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2010 ; 116 : 1433-1443. PMID : 21099614
- 4) Chauleur C, et al. Observational study of pregnant women with a previous spontaneous abortion before the 10th gestation week with and without antiphospholipid antibodies. *J Thromb Haemost* 2010 ; 8 : 699-706. PMID : 20088936
- 5) Bergrem A, et al. The association of antiphospholipid antibodies with pregnancy-related first time venous thrombosis—a population-based case-control study. *Thromb Res* 2010 ; 125 : e222-227. PMID : 20051285
- 6) Mecacci F, et al. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus complicated by anti-phospholipid antibodies. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ; 48 : 246-249. PMID : 19109318

CQ9

糖尿病性腎症の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 糖尿病患者が育児を希望する場合には、児の先天異常と母体の糖尿病合併症悪化を予防するため、妊娠前の治療・管理が必要である（計画妊娠）。 **グレード 1A**
- 糖尿病性腎症合併妊娠は、妊娠高血圧腎症や周産期合併症のリスクが高い。さらに糖尿病性腎症第3期以上もしくは腎機能低下症例は妊娠による腎機能増悪の可能性があり、妊娠を希望する場合は十分に説明する必要がある。 **グレード 1B**
- 妊娠高血圧症候群（特に妊娠高血圧腎症）を発症した糖尿病合併女性は将来的に腎症や網膜症の増悪リスクが高いため、分娩後も慎重なフォローアップが必要である。 **グレード 1B**

解説

妊娠初期の血糖コントロールが不良の場合、児の先天異常や流産が高率になるため、妊娠前に血糖コントロールの指標が正常化されていることが望ましい。『糖尿病治療ガイド 2014-2015』によると、妊娠前の治療・管理が必要であり、計画妊娠が望まれる。血糖コントロールの指標が正常化していることが望ましいが、HbA1c 7.0% 未満が妊娠を許容できる目安とされている^{a)}。

糖尿病性腎症の病期は尿中アルブミン排泄量で分類され、GFR (eGFR) 30 mL/分/1.73 m²以上では、30 mg/gCr 未満を第1期（腎症前期）、30～299 mg/gCr を第2期（早期腎症期）、300 mg/gCr 以上あるいは持続性蛋白尿（0.5 g/gCr）を第3期（顕性腎症期）と分類し、第4期はGFR (eGFR) 30 mL/分/1.73 m²未満としている。『糖尿病治療ガイド 2014-2015』によると、妊娠前の母体の眼底所見が正常または単純網膜症に管理され、腎症は第1期または第2期であることが望ましいとされる^{a)}。しかし、糖尿病性腎症としては第1期、第2期であっても腎機能低下症例では、CKD 重症度も考え合わせ、リスク評価が必要である。

糖尿病性腎症を合併している場合の合併症について、1型糖尿病における糖尿病性腎症（顕性腎症期）と妊娠に関するシステマティックレビューでは、1型糖尿病における糖尿病性腎症合併妊娠は死産や早産、帝王切開率、周産期死亡のリスクが増加している¹⁾。また、糖尿病妊婦43例を、腎症を認めない32例と腎症（早期腎症期以上）を有する11例に分け、糖尿病性腎症の進展や経過に対する妊娠の影響を検討した結果、腎症を有する群で慢性高血圧症、妊娠高血圧腎症、早産の発症率が高かったが、糖尿病性腎症の増悪には関連しなかった²⁾。糖尿病の罹病期間に関する検討では、小児期発症糖尿病病、および網膜症や腎症すなわち細小血管障害の存在が独立した妊娠高血圧症候群発症の予知因子と考えられた。この検討では腎症や網膜症といった糖尿病合併症は、両群とも妊娠による増悪を認めなかった³⁾。

糖尿病合併妊娠で腎症第3期の11例13分娩（第3期腎機能障害なし-A群5例、第3期腎機能障害あり-B群8例）の検討では、B群で妊娠中、腎機能低下が多くみられ、妊娠高血圧症候群の発症率も高

く、出生体重も低かった。糖尿病性腎症第3期で腎機能障害がみられる場合、妊娠高血圧症候群や腎機能低下の合併症が生じやすい⁴⁾。また、糖尿病性腎症第3期合併妊娠の長期追跡では、腎機能障害症例において、66%が分娩後5年以内に腎機能悪化を認め、56%が透析導入されたが、妊娠自体が糖尿病性腎症の自然経過に大きな影響を与えなかった⁵⁾。

さらに、1型糖尿病合併妊娠117例を腎症前期群100例、早期腎症群10例、顕性腎症群7例に分け、強化降圧療法と妊娠予後を検討した報告では、顕性腎症群では有意に血圧は高値であり、早産も顕性腎症群では有意に多かった。強化降圧療法および厳格な血糖コントロールを行うことで早期腎症までは良好な妊娠予後を得たが、糖尿病性腎症群ではより妊娠予後が不良であった⁶⁾。

以上より、糖尿病性腎症第2期（早期腎症期）までで腎機能障害が認められない場合は、合併症のリスクは高いものの、腎機能に明らかな影響は認められないことが多いが、第3期（顕性腎症期）以降の妊娠は、合併症リスクは高く、腎機能悪化の恐れがあり、十分な説明が必要となる。

さらに、糖尿病患者が妊娠高血圧症候群を発症した後の腎予後に関しても、いくつか報告がみられる。

妊娠以前から糖尿病を有する2,204例を用いて妊娠予後と末期腎不全への進展との関連を検討した報告では、初回妊娠時に妊娠高血圧腎症、早産、低出生体重児を合併した妊婦は末期腎不全および死亡の長期的リスクが高くなった⁷⁾。1型糖尿病合併妊娠203例において妊娠高血圧腎症および妊娠高血圧の既往が糖尿病性腎症発症の予測因子になるかについて検討した報告では、平均して妊娠後11年で評価され、糖尿病性腎症発症率は正常血圧妊娠群に比べて妊娠高血圧腎症群で有意に高かったが、妊娠高血圧群では差を認めなかった。また、冠動脈疾患発症率も正常血圧の妊娠群に比べて妊娠高血圧腎症では高かった。妊娠高血圧腎症を発症した1型糖尿病女性は分娩後も慎重にフォローアップするべきである⁸⁾。また、糖尿病性網膜症に関しても、妊娠高血圧症候群を合併した1型糖尿病女性で重症網膜症の発症率が上昇したとの報告がある⁹⁾。

したがって、妊娠高血圧症候群（特に妊娠高血圧腎症）を発症した糖尿病合併女性は将来的に腎症や網膜症の増悪リスクが高いため、分娩後も慎重なフォローアップが必要である。

なお、海外では糖尿病性腎症合併妊娠において低用量アスピリン内服が妊娠高血圧腎症予防に有効である可能性が示唆されており、英国国立医療技術評価機構（NICE）のガイドラインでは妊娠12週以降の低用量アスピリン内服（75 mg/日）を推奨している¹⁰⁾。わが国の『妊娠高血圧症候群の治療指針2015』では、低用量アスピリンの内服による予防効果は限定的とされている^{b)}。

🔍 文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, diabetic nephropathy）と医中誌（キーワード：妊娠, 糖尿病性腎症）で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 59, 医中誌 49 で、システマティックレビューメンバーで、本CQに関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

◆ 参考にした二次資料

- a) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド2014-2015。文光堂，2014。
- b) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の治療指針2015。メジカルビュー社，2015。

文 献

- 1) Piccoli GB, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy : a systematic review and meta-study. Rev Diabet Stud 2013 ; 10 : 6-26. PMID : 24172695
- 2) Young EC, et al. Effects of pregnancy on the onset and progression of diabetic nephropathy and of diabetic nephropathy on preg-

- nancy outcomes. *Diabetes Metab Syndr* 2011 ; 5 : 137-142. PMID : 22813566
- 3) 杉山 隆, 他. 小児期発症糖尿病女性における妊娠合併症に関する検討. *糖尿病と妊娠* 2007 ; 7 : 141-145.
 - 4) 切原奈美, 他. 1型糖尿病 11 症例における糖尿病腎症合併妊娠の検討. *糖尿病と妊娠* 2007 ; 7 : 77-80.
 - 5) 上塘 正, 他. 母児の長期予後を知ろう: 糖尿病腎症第 3 期 (顕性腎症) 合併妊娠の母体予後と児の 2 歳時における発達予後. *糖尿病と妊娠* 2013 ; 13 : 45-50.
 - 6) Nielsen LR, et al. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy : effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 38-44. PMID : 18945922
 - 7) Sandvik MK, et al. Are adverse pregnancy outcomes risk factors for development of end-stage renal disease in women with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3600-3607. PMID : 20494895
 - 8) Gordin D, H et al. Pre-eclampsia but not pregnancy-induced hypertension is a risk factor for diabetic nephropathy in type 1 diabetic women. *Diabetologia* 2007 ; 50 : 516-522. PMID : 17216281
 - 9) Gordin D, et al. Pre-eclampsia and pregnancy-induced hypertension are associated with severe diabetic retinopathy in type 1 diabetes later in life. *Acta Diabetol* 2013 ; 50 : 781-787. PMID : 22955518
 - 10) Mathiesen ER, et al. Obstetric nephrology : pregnancy in women with diabetic nephropathy—the role of antihypertensive treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 2081-2088. PMID : 22917698

CQ10

多発性嚢胞腎の患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）患者の妊娠は、高血圧や妊娠高血圧腎症の発症率が高い。

グレード2C

解説

多発性嚢胞腎（polycystic kidney disease : PKD）は常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD）と常染色体劣性多発性嚢胞腎（autosomal recessive polycystic kidney disease : ARPKD）に区別される。ADPKD は最も頻度の高い遺伝性腎疾患であり（3,000~7,000 人に 1 人）、加齢とともに両腎の嚢胞が増加・増大し、進行性に腎機能が低下し、70 歳までに約半数が腎不全に至る。第 16 染色体短腕に存在する *PKD1* 遺伝子異常による PKD1 と、第 4 染色体長腕に存在する *PKD2* 遺伝子異常による PKD2 が知られている。ADPKD は 30~40 歳代までは無症状のことが多いが、40 歳以降は eGFR が低下し始める。

ADPKD 患者の妊娠に関して、1994 年 Chapman らの報告では、ADPKD 合併妊娠 235 例と非合併妊娠 108 例を比較し、生児獲得率や流産、死産率に有意差を認めなかったが、ADPKD 合併妊婦は非合併妊婦に比べて、高血圧発症や高血圧増悪、妊娠高血圧腎症発症率が高く、特に母体合併症は 30 歳以上や妊娠前に高血圧合併する ADPKD 合併妊婦が多かった¹⁾。また、1983 年の報告で PKD1 の変異が遺伝するリスクがある女性 137 人を、ADPKD と診断された 76 人（55%）と未診断の 61 人（45%）とで比較すると、妊娠率や流産率、死産率、尿路感染発症率に有意差を認めなかった。しかし、ADPKD 群では妊娠関連および非関連の高血圧発症が有意に高かった。また ADPKD 群において妊娠が PKD の増悪と関与することなく、妊娠回数と腎不全発症に関連を認めなかった²⁾。

2013 年 Vellanki の総説によると、多発性嚢胞腎の症例は高血圧症、妊娠高血圧症候群、帝王切開の合併が多く、ADPKD には約 7% で脳動脈瘤の合併を認めるため、ADPKD 合併妊娠では分娩前に脳動脈瘤の精査を施行し、分娩方法も検討するべきであろうとされている³⁾。

多発性嚢胞腎に対し、嚢胞の増殖と腎不全の進行を抑制するため、V2 受容体拮抗薬の一つであるトルバプタンが、2014 年 3 月に承認された。添付文書より、トルバプタンは動物実験で、催奇形性、胚・胎児死亡が認められており、妊娠および妊娠を希望する患者には投与しないこと、適切な避妊をすることとされている。

ARPKD は 6p21.1-p12 領域の遺伝子異常が原因であり、1/20,000 人に生じる。集合管拡張により生じる腎嚢胞や先天性肝線維症や門脈圧亢進症に特徴づけられる。患者は早ければ胎生 18 週頃より腎臓肥大や羊水過少が認められ、絨毛や羊水検査により遺伝子検査も可能である。ARPKD 患者は胎児期の腎肥大による胸腔の狭小化に伴い肺低形成となり、新生児期に 30% の患児が呼吸器合併症により死亡する。生存した 70% の児も 10 歳までに 1/3 が透析もしくは腎移植を必要とする。15 歳まで生存できるのは

50～80%との報告がある^{4,5)}。そのため ARPKD 合併妊娠の報告は症例報告のみ^{6,7)}であり、評価困難である。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, polycystic kidney disease) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 多発性嚢胞腎) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 69, 医中誌 18 で、システマティックレビューメソッドで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文 献

- 1) Chapman AB, et al. Pregnancy outcome and its relationship to progression of renal failure in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5 : 1178-1185. PMID : 7873727
- 2) Milutinovic J, et al. Fertility and pregnancy complications in women with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Obstet Gynecol* 1983 ; 61 : 566-570. PMID : 6835610
- 3) Vellanki K. Pregnancy in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 ; 20 : 223-228. PMID : 23928386
- 4) Fonck C, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1648-1652. PMID : 11477168
- 5) Banks N, et al. Pregnancy in autosomal recessive polycystic kidney disease. *Arch Gynecol Obstet* 2015 ; 291 : 705-708. PMID : 25214022
- 6) Parfrey PS. Autosomal-recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2005 ; 67 : 1638-1648. PMID : 15780130
- 7) Tsunoda M, et al. Pregnancy complicated by Caroli's disease with polycystic kidney disease : a case report and following observations. *J Obstet Gynaecol Res* 2008 ; 34 : 599-602. PMID : 18840161

CQ11

維持透析患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 透析患者の妊娠は、健康な妊婦と比較して生児を得る確率が低く、早産、低出生体重児の頻度が高い。

グレード 1A

- 患者が妊娠、出産を強く希望する場合は妊娠予後や合併症、頻回長時間透析による妊娠予後改善の可能性について情報提供をする必要がある。

グレード 1C

解説

透析患者の妊娠の予後と合併症について 2002 年から 2008 年まで報告された症例集積とコホート研究をまとめたシステマティックレビューが 2010 年に報告されている¹⁾。このシステマティックレビューによると、透析患者 78 例の 90 妊娠中、人工中絶が 10 例、自然流産が 5 例、胎児死亡あるいは新生児死亡が 14 例、生児 61 例であり、生児率は 68%、人工中絶例を除くと生児率は 76% であった。このシステマティックレビューに含まれる 2004 年以降の論文²⁻⁸⁾と 2009 年以降に報告された症例集積⁹⁻¹¹⁾とレジストリー¹²⁾を加えた結果の要約を表に示す。結果をまとめると、妊娠 205 例中、人工中絶が 21 例、自然流産が 13 例、胎児死亡 14 例、新生児あるいは乳児死亡が 16 例、生児 141 例であり、生児率は 69%、人工中絶例を除くと生児率は 77% であった。オーストラリアとニュージーランドのレジストリーからの報告¹²⁾では、妊娠 49 例中（1996～2008 年に妊娠 43 例）、30 例に生児が得られ、生児率は 62%、人工中絶例を除くと生児率は 79% であった。1998～1999 年に報告されたレジストリー¹³⁻¹⁵⁾の結果と比較して生児を得る確率は増加しており、透析患者の妊娠出産成功例が増加していると考えられる。しかしながら、健康な妊婦と比較して人工流産、自然流産、胎児死亡、新生児死亡の頻度が高く、生児を得る確率は低く、透析患者の妊娠予後は依然として良好とはいえない。

透析患者では早産の頻度が高く、このことが胎児死亡と新生児死亡の頻度が高いことと関連する。出生時体重は妊娠週数に相応するので、透析患者では妊娠週数が 32 週以下、出生時体重 2,000 g 以下の低出生体重児の頻度が高い（表）。生児率や出生時体重を改善するためには妊娠期間を延長する必要がある。カナダからの週 5～7 回、平均透析時間 48 時間/週の夜間家庭血液透析の報告²⁾において、他の報告と比較して妊娠週数が長く、出生時体重が多く、100% の生児率が得られたことが示されている。明確なエビデンスはないが、頻回長時間透析をすると、生児率や出生時体重が改善することが示唆される。

羊水過多の合併頻度は高いが、母体の高 BUN 血症による胎児の浸透圧利尿が原因と想定されている。透析量を増やし、BUN 値を低下させることにより羊水過多が改善する可能性が示唆されている^{2,10)}。母体の死亡例については前述の論文では報告がなく、稀であると思われる。しかしながら、高血圧の合併頻度は高い（表）。

透析患者の妊娠率はオーストラリアとニュージーランドのレジストリーから報告されている¹²⁾。この報告の妊娠率は 1976～1985 年、1986～1995 年、1996～2008 年がそれぞれ 0.54、0.67、3.3/1,000 患者年

表 透析患者の妊娠予後および合併症

報告者	報告年	研究期間	国	研究デザイン	妊娠数	人工流産 (%)	自然流産 (%) [§]	胎児死亡 (%) [§]	新生児・乳児死亡 (%) [§]	生児 (%) [§]	出生時体重 (g)	妊娠週数	早産 (%)	母体高血圧 (%)	羊水過多 (%)
Shahir AK	2013	1966~2008	Australia and New Zealand	レジストリー	49	22	6	10	5	79	2,131 (800-4,200)	—	53	—	5
Bahadi A	2010	1999~2007	Morocco	症例集積, 単施設, 後ろ向き	9	0	22	22	0	56	2,380 (1,800-2,900) [#]	35 (34-36) [#]	100	56	44
Luders C	2010	1988~2008	Brazil	症例集積, 単施設, 後ろ向き	52	0	0	8	6	87	1,554±663	32.7±3.1	85	70	40
Asamiya Y	2009	1986~2007	Japan	症例集積, 単施設, 後ろ向き	33	15	14	4	18	64	1,414±759	28.3±9.0	92	39	39
Barua M	2008	2001~2006	Canada	コホート, 多施設, 後ろ向き	7	14	0	0	0	100	2,417±657	36.2±3.0	50	33	0
Chou CY	2008	1999~2006	Taiwan	症例集積, 単施設, 後ろ向き	13	23	0	30	20	50	1,511±284	30.8±1.6	100	40	60
Tan LK	2006	1995~2004	Singapore	症例集積, 単施設, 後ろ向き	11	0	18	0	0	82	1,390±705	31 (2-36)	100	64	18
Haase M	2005	2000~2004	Germany	症例集積, 単施設, 前向き	5	0	0	0	0	100	1,765±554	32.8±3.3	80	40	40
Malik GH	2005	1992~2003	Saudi Arabia	症例集積, 単施設, 前向き	12	0	25	0	17	58	1,700 (1,115-2,300)	31.5 (27-36)	100	67	42
Eroglu D	2004	2000~2002	Turkey	症例集積, 単施設, 後ろ向き	7	0	0	0	14	86	1,400 (420-2,640)	32 (26-36)	100	43	29
Moranne O	2004	1995~2001	France	不明	7	14	0	0	17	83	1,495 (660-1,920)	31 (24-34)	100	50	83

平均値±SD, 平均値あるいは中央値 (最小値-最大値)

—記載なし, § 人工中絶例を除いた%, # 生児のみの値

であり, 近年の妊娠率は増加している. 前述の夜間家庭血液透析の報告²⁾では妊娠率は15.6%であり, 標準透析の妊娠率1.0~3.4%¹³⁻¹⁵⁾と比較して高い.

以上より透析患者の妊娠は, 健康な妊婦と比較して生児を得る確率が低く, 早産, 低出生体重児の頻度が高い. したがって患者が妊娠, 出産を強く希望する場合は妊娠予後や合併症, 頻回長時間透析による妊娠予後改善の可能性について情報提供をする必要がある.

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, dialysis, risk) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 透析) で, 2007年1月から2013年12月

までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 101, 医中誌 102 で, システマティックレビューメンバーで, 本 CQ に関する文献を抽出した。また, 適宜, 文献検索を追加した。

文 献

- 1) Piccoli GB, et al. Pregnancy in dialysis patients : is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5 : 62-71. PMID : 19965547
- 2) Barua M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol 2008 ; 3 : 392-396. PMID : 18308997
- 3) Chou CY, et al. Pregnancy in patients on chronic dialysis : A single center experience and combined analysis of reported results. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2008 ; 136 : 165-170. PMID : 17560006
- 4) Tan LK, et al. Obstetric outcomes in women with end-stage renal failure requiring renal dialysis. Int J Gynaecol Obstet 2006 ; 94 : 17-22. PMID : 16756981
- 5) Haase M, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients--The importance of an intensified haemodiafiltration protocol. Nephrol Dial Transplant 2005 ; 20 : 2537-2542. PMID : 16115858
- 6) Malik GH, et al. Pregnancy in patients on dialysis : Experience at a referral center. J Assoc Physicians India 2005 ; 53 : 937-941. PMID : 16515231
- 7) Eroğlu D, et al. Pregnancy during hemodialysis : Perinatal outcome in our cases. Transplant Proc 2004 ; 36 : 53-55. PMID : 15013299
- 8) Moranne O, et al. Pregnancy and hemodialysis. Nephrologie 2004 ; 25 : 287-292. PMID : 15584638
- 9) Bahadi A, et al. Pregnancy during hemodialysis : a single center experience. Saudi J Kidney Dis Transpl 2010 ; 21 : 646-651. PMID : 20587867
- 10) Luders C, et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis : a case series. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 77-85. PMID : 20382457
- 11) Asamiya Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. Kidney Int 2009 ; 75 : 1217-1222. PMID : 19242506
- 12) Shahr AK, et al. An observational outcomes study from 1966-2008, examining pregnancy and neonatal outcomes from dialysed women using data from the ANZDATA Registry. Nephrology (Carlton) 2013 ; 18 : 276-284. PMID : 23441694
- 13) Okundaye I, et al. Registry of pregnancy in dialysis patients. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 766-773. PMID : 9590185
- 14) Bagon JA, et al. Pregnancy and dialysis. Am J Kidney Dis 1998 ; 31 : 756-765. PMID : 9590184
- 15) Toma H, et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan : a nationwide survey. Nephrol Dial Transplant 1999 ; 14 : 1511-1516. PMID : 10383016

CQ12

腎移植患者の妊娠は合併症のリスクが高いか？

ステートメント

- 腎移植患者の妊娠合併症のリスクは正常妊婦よりも高いが、腎機能が安定している状態であれば、移植後 1 年以上経過すれば妊娠は比較的安全である。 **グレード 2C**

解説

腎移植後は腎機能の改善により、妊孕性の回復がみられ、妊娠率は上昇する。

腎移植患者の妊娠について、Deshpande らの 2000 年から 2010 年の報告でのシステマティックレビューでは、50 の報告より、3,570 患者の 4,706 妊娠を検討した。生児率 73.5%、流産率 14%、合併症に関しては妊娠高血圧腎症 27%、妊娠糖尿病 8%、帝王切開 56.9%、早産 45.6% と、一般人口よりも高かった。妊娠のアウトカムは妊娠年齢が低いほど良好であり、腎移植と妊娠の期間が短い方が、合併症が多かった。腎移植後患者の妊娠は可能であるが、合併症の頻度は高く、カウンセリングと医学的決定を考慮しなければならないとされている¹⁾。

2013 年のオーストラリアとニュージーランドのレジストリーの報告では 447 人の移植患者の 692 妊娠が検討された。コントロール群と比較すると早産や低出生体重が多く、周産期生存は 94% (コントロール 99%) であり、腎移植患者の妊娠はおおむね成功しているが、正常妊婦と比較すると腎機能が良好であってもハイリスクであった²⁾。2013 年のイギリスのレジストリーの報告では 101 患者の 105 妊娠で検討され、妊娠高血圧腎症 24%、早産 52% といずれもコントロール群と比較し高く、2% で急性拒絶があった。妊娠のアウトカムが不良な因子は、2 回以上の腎移植、妊娠初期の Cr 1.38 mg/dL 以上、妊娠中期以降の拡張期血圧 90 mmHg 以上であった³⁾。日本からは Toma らが 1999 年に報告し、腎移植後患者 189 例の妊娠で生児率は 82%、流産率 (自然, 人工) 14.4%、周産期死亡 1% であった。妊娠中の腎機能の低下が 19.2% でみられ、その 30% が出産後も低下し、移植腎の廃絶に至った症例もあった。早産率は 59.1% で、先天奇形は 2.6% でみられた⁴⁾。また Hou の総説によると、アメリカの移植患者のレジストリーでは、生児率 73.8%、新生児死亡率 1.1%、自然流産率 17.3%、人工中絶率 4.5%、死産率 2.5% であり、早産率は 52% と高かった⁵⁾。

移植腎機能の予後に関しては、Aivazoglou らの報告で、31 患者 34 妊娠中、15 例で腎機能の低下がみられ、そのうち 10 例は妊娠高血圧腎症、2 例は拒絶、1 例はグラフト閉塞、1 例は尿路感染と関連、1 例原因不明、1 例は拒絶から廃絶に至った。妊娠初期と出産後の Cr は両群ともに明らかな差はなかった。妊娠中に腎機能低下が一時的に起こる可能性があり、妊娠中の拒絶が移植腎廃絶の原因となる可能性がある⁶⁾。

また腎移植患者を出産群と非出産群で比較した検討では、19 患者 22 出産の出産群と 38 患者非妊娠群で、Cr の差はみられず、免疫抑制薬の使用も差はなかった。慢性高血圧、蛋白尿、ESA の使用、尿路感染も明らかな差はなく、移植腎や患者の予後に変わりはなかった⁷⁾。

Abe らによる日本の報告では 20 患者 29 妊娠中, 3 例自然流産, 5 例人工中絶があった. 平均出産週数 35.4 週, 平均出生体重 2,229 g, 児の合併症は子宮体内発育遅延 3 例, 1 例発育遅延のため生後 3 か月で死亡した. 1 例で心奇形, 1 例で尿路奇形が認められた. 母体合併症は 38.1% で妊娠高血圧症候群, 4 例で出産後腎機能悪化がみられた. 移植腎予後は 1 年 100%, 5 年 85.1%, 10 年 74.4% であった. 妊娠前に高血圧があった症例の予後が悪かった⁸⁾.

以上より, 腎機能が安定している腎移植患者の妊娠は合併症の頻度は高いが, 生児を得る確率も高く, 出産後も移植腎機能は保持される. しかし, Cr 上昇例や高血圧例では, 妊娠経過中あるいは出産後に腎機能の低下をきたす場合があり, 注意が必要である.

また, 妊娠の時期について, Kim らの 48 患者 74 妊娠の検討で, 74 妊娠中 11 例 (15%) は移植から 1 年以内であり, 7 例で生児, 2 例で流産, 2 例で中絶, 10 年予後は 1 年以内に妊娠した 11 例と, 1 年以降に妊娠した 37 例とで差はなかったとの報告がある⁹⁾. 移植し 2 年たつと拒絶のリスクは低く, 腎機能も安定するという理由で, その間は妊娠を避けるとされてきた. しかし, 2 年という間に妊娠期間を逃してしまうこともあり, 拒絶がなく, 腎機能が安定し, 感染症や催奇形性のある薬剤の使用なく, 免疫抑制薬も維持量の患者に対しては, 移植後 1 年でも妊娠は安全との見解が出ている¹⁰⁾.

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, kidney transplantation, cohort study, disease progression, prognosis, risk factor) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 腎移植) で, 2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した. 文献検索数 Pubmed 58, 医中誌 26 で, システマティックレビューメンバーで, 本 CQ に関する文献を抽出した.

文 献

- 1) Deshpande NA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients : a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011 ; 11 : 2388-2404. PMID : 21794084
- 2) Wyld ML, et al. Pregnancy outcomes for kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2013 ; 13 : 3173-3182. PMID : 24266970
- 3) Bramham K, et al. Pregnancy in renal transplant recipients : a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013 ; 8 : 290-298. PMID : 23085724
- 4) Toma H, et al. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in Japan : a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1511-1516. PMID : 10383016
- 5) Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Chronic kidney Dis* 2013 ; 20 : 253-259. PMID : 23928390
- 6) Aivazoglou L, et al. Pregnancy after renal transplantation : an evaluation of the graft function. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 ; 155 : 129-131. PMID : 21183269
- 7) Gorgulu N, et al. Does pregnancy increase graft loss in female renal allograft recipients? *Clin Exp Nephrol* 2010 ; 14 : 244-247. PMID : 20091332
- 8) Abe T, et al. Pregnancy after renal transplantation : a single-center experience. *Int J Urol* 2008 ; 15 : 587-592. PMID : 18462355
- 9) Kim HW, et al. The experience of pregnancy after renal transplantation : pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation* 2008 ; 85 : 1412-1419. PMID : 18497680
- 10) Josephson MA, et al. Women and transplantation : fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 ; 20 : 433-440. PMID : 23978550

IV

CKD 患者の妊娠管理

CQ1

妊娠中の腎機能はどのように評価するか？

ステートメント

- 妊娠中の正確な腎機能評価はクレアチニークリアランスを測定することが望ましい。 **グレード 1C**
- 相対的な変化として eGFR でも簡易的に評価できる。 **グレードなし**

解説

血清クレアチニン (Cr) 値は酵素法とヤッフエ法によって測定されるが、近年は酵素法によって測定されることが多い。酵素法では正常値は概ね 0.8 mg/dL 以下であるが、妊娠中は低下する。また、血液尿素窒素 (BUN) も妊娠中は低下する。

初版の『CKD 診療ガイド』(2007 年)には推算 GFR (eGFR) に関しては年齢、血清 Cr 値、性別を考慮した改訂 MDRD (the Modification of Diet in Renal Disease) 簡易式が用いられていた¹⁾。これまでに MDRD 推算式は妊娠中の正常経過、妊娠高血圧腎症経過においてともに過小評価されることが報告されており、妊娠時の評価に適さないとされている²⁾。現在日本腎臓学会より提唱され、幅広く臨床現場で用いられている日本人用の eGFR 推算式は、改訂 MDRD 簡易式同様に血清 Cr 値、年齢、性別より計算される³⁾。しかしながら、現在のところ妊娠中の eGFR と真の糸球体濾過量 (GFR) との関係は十分な検討がなされていない。

臨床的には GFR を蓄尿によりクレアチニークリアランスを測定し、指標としている。しかし、蓄尿が困難な場合、個々の相対的な変化としては、eGFR でも簡易的に評価できると考えられる。

シスタチン C は、現在 Cr 同様に eGFR を求める指標となっている。妊娠高血圧腎症において胎盤から産生されているとの報告があり⁴⁾、妊娠高血圧腎症との関連が示唆されている^{5,6)}。妊娠中のシスタチン C はイヌリニークリアランスと関連しないとの報告もあり⁷⁾、妊娠における腎機能の指標としては適切でないと考えられる。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, kidney function test, symptom assessment) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 腎機能) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 105, 医中誌 52 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文献

- 1) 日本腎臓学会: CKD 診療ガイド. 東京医学社, 2007.
- 2) Smith MC, et al. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG 2008; 115: 109-112. PMID: 17970797
- 3) Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992. PMID: 19339088

- 4) Kristensen K, et al. Increased cystatin C expression in the pre-eclamptic placenta. *Mol Hum Reprod* 2007 ; 13 : 189-195. PMID : 17227816
- 5) Novakov Mikic A, et al. Cystatin C in pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ; 25 : 961-965. PMID : 21740322
- 6) Saleh S, et al. Second trimester maternal serum cystatin C levels in preeclamptic and normotensive pregnancies : A small case-control study. *Hypertens Pregnancy* 2010 ; 29 : 112-119. PMID : 20132026
- 7) Saxena AR, et al. Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. *Hypertens Pregnancy* 2012 ; 31 : 22-30. PMID : 22008011

CQ2

妊娠中の蛋白尿はどのように評価するか？

ステートメント

- 妊婦では、尿中蛋白排泄量 300 mg/日あるいは 0.27 g/gCr 以上を病的蛋白尿と診断する。試験紙法では 1+ の場合は複数回の新鮮尿検体での確認が必要である。2+ 以上は病的蛋白尿の可能性が高い。

グレード 1B

解説

尿検査は妊娠中においても腎の状態を判断する方法として重要である。蛋白尿スクリーニングには随時尿の試験紙法による尿蛋白半定量法を用いる。試験紙法はアルブミン検出には優れているがグロブリンなどは感知が難しいという欠点がある。また、中間尿を採取することが望ましく、膣分泌物の混入や尿路感染などが存在している場合は正確に判定できないことに留意する必要がある。随時尿における蛋白尿スクリーニングでは、しばしば偽陽性になることが知られており、1+ の場合は複数回の新鮮尿検体での確認が必要である¹⁾。2+ 以上は病的蛋白尿の可能性が高い。

蛋白尿を正確に測定するためには蓄尿を行い、1日尿量×尿蛋白定量にて可能である。随時尿での尿蛋白/Cr 比 (g/gCr) は1日尿蛋白量とよく相関することから、妊婦における蛋白尿評価においても24時間尿中蛋白定量法の代替法として活用すべきであるという報告が数多くみられ²⁻⁶⁾、実際に実臨床において用いられ、臨床研究における尿蛋白評価方法としても報告されている⁷⁾。特に濃縮尿では試験紙法にて尿蛋白陽性の場合でも尿中 Cr が高値となっていることがあることなどから、尿蛋白/Cr 比が有効であることが報告されている⁸⁾。したがって尿蛋白/Cr 比は尿蛋白量を把握するうえで有用な指標と考えられる。しかしながら、一部に否定的な報告も存在している^{9,10)}。

健常者においても生理的に微量の尿蛋白が排泄されている。糖尿病以外の慢性腎臓病においては、尿蛋白定量 (g/日) あるいは尿蛋白/Cr 比が 0.15 以上を軽度蛋白尿、0.5 以上を高度蛋白尿としている¹¹⁾。糖尿病においては、尿アルブミン定量 (mg/日) あるいは尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr) が 30 以上を軽度蛋白尿、300 以上を高度蛋白尿としている。正常妊娠の1日尿蛋白排泄量は非妊娠時に比して多いとされている。2014年に国際妊娠高血圧学会 (ISSHP) では 0.27 g/gCr は尿蛋白 300 mg/日にほぼ相当すると報告されていることなどから、0.27 g/gCr 以上は病的蛋白尿としてよいとの見解を表明した¹²⁾。欧米人よりも小柄な日本人女性では、尿中 Cr 排泄量も少ないと推測されるため、このカットオフ値がわが国においても適切であるかどうかは今後の検討が必要である。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, proteinuria, symptom assessment) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 蛋白尿, 評価) で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 161, 医中誌 69 で、システムティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文 献

- 1) Ginsberg JM, et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med* 1983 ; 309 : 1543-1546. PMID : 6656849
- 2) Sanchez-Ramos L, et al. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia : a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci* 2013 ; 43 : 211-220. PMID : 23694798
- 3) Wilkinson C, et al. Spot urinary protein analysis for excluding significant proteinuria in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013 ; 33 : 24-27. PMID : 23259873
- 4) Khazardoost S, et al. Comparison of 8-h urine protein and random urinary protein-to-creatinine ratio with 24-h urine protein in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ; 25 : 138-140. PMID : 21689049
- 5) Eslamian L, et al. Random urine protein creatinine ratio as a preadmission test in hypertensive pregnancies with urinary protein creatinine ratio. *Acta Med Iran* 2011 ; 49 : 81-84. PMID : 21598214
- 6) Roudsari FV, et al. Protein/creatinine ratio on random urine samples for prediction of proteinuria in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2012 ; 31 : 240-242. PMID : 21174580
- 7) Yamada T, et al. Isolated gestational proteinuria preceding the diagnosis of preeclampsia- an observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016 ; 95 : 1048-1054. PMID : 27109750
- 8) Baba Y, et al. Urinary protein-to-creatinine ratio in pregnant women after dipstick testing : prospective observational study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2015 ; 15 : 331. PMID : 26667089
- 9) Aggarwal N, et al. A prospective comparison of random urine protein-creatinine ratio vs 24-hour urine protein in women with preeclampsia. *Medscape J Med* 2008 ; 10 : 98. PMID : 18504482
- 10) Durnwald C, et al. A prospective comparison of total protein/creatinine ratio versus 24-hour urine protein in women with suspected preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2003 ; 189 : 848-852. PMID : 14526328
- 11) 日本腎臓学会 : エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013. 東京医学社, 2013.
- 12) Tranquilli AL, et al. The classification, diagnosis and management of the hypertensive disorders of pregnancy : A revised statement from the ISSHP. *Pregnancy Hypertens* 2014 ; 4 : 97-104. PMID : 26104417

CQ3

妊娠中の腎生検は推奨されるか？

ステートメント

- 妊娠中に出現した尿異常や腎障害が糸球体腎炎によるものか妊娠高血圧腎症によるものかを鑑別するには腎生検が必要であるが、妊娠中に腎生検を施行することは母児の危険性を考慮すると慎重でなければならない。 **グレードなし**

解説

1. 適応

妊娠中の腎生検の適応は定められていない。Lindheimer らは、1) 妊娠 30~32 週以前、2) 妊娠により腎機能が悪化、3) 妊娠高血圧腎症以外の疾患が疑われる、4) 分娩以外の治療が考慮されることを適応としている¹⁾。過去の報告では、腎生検施行時期は妊娠早期~40 週まで様々であるが、糸球体腎炎と妊娠高血圧腎症の鑑別、尿所見の出現あるいは増悪、腎機能の悪化にて施行された報告が多い²⁻⁴⁾。Chen らの 2001 年の報告によると、妊娠中腎生検を施行した 15 例中 11 例にステロイド治療が必要であったとしている⁵⁾。

2. 合併症

Piccoli らが報告したシステマティックレビューによると、分娩後腎生検合併症が 1% 程度であったのに対し、妊娠中は 7% と有意に合併症の出現率が高いことが報告されている²⁾。妊娠週数別での報告では、妊娠 0~21 週では 1 例の肉眼的血尿と血腫が報告されているが、重篤な合併症は報告されなかった。一方で、23~26 週では、5 例の輸血を必要としない血腫、4 例は輸血が必要な大量出血が生じ、1 例は血管塞栓術が必要であったと報告している^{6,7)}。また、腎生検に伴う合併症により早期産や死産も報告されている。27 週以降では、6 例の腰腹部痛、5 例の血腫が報告されている²⁾。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, kidney biopsy, risk) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 腎生検) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 42, 医中誌 69 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文献

- 1) Lindheimer MD, et al. Renal biopsy in pregnancy-induced hypertension. J Reprod Med 1975 ; 15 : 189-194. PMID : 1206658
- 2) Piccoli GB, et al. Kidney biopsy in pregnancy : evidence for counselling? A systematic narrative review. BJOG 2013 ; 120 : 412-427. PMID : 23320849
- 3) Day C, et al. The role of renal biopsy in women with kidney disease identified in pregnancy. Nephrol Dial Transplant 2008 ; 23 : 201-206. PMID : 17720987

- 4) Wide-Swensson D, et al. Antepartum percutaneous renal biopsy. *Int J Gynaecol Obstet* 2007 ; 98 : 88-92. PMID : 17586507
- 5) Chen HH, et al. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001 ; 80 : 888-893. PMID : 11580732
- 6) Piccoli GB, et al. Pregnancy and chronic kidney disease : a challenge in all CKD stages. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 844-855. PMID : 20413442
- 7) Packham D, et al. Renal biopsy : indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987 ; 94 : 935-939. PMID : 3689726

CKD 患者の妊娠中は腎臓専門医が併診すべきか？

ステートメント

- 妊娠管理は産科医と腎臓内科医が連携して管理することが望ましい。 **グレード 2D**

解説

定期的な産科医による妊婦健診，腎臓内科医による尿所見や腎機能の評価が必要である。腎臓内科医は降圧薬，免疫抑制薬等の投薬治療中であれば，産科医と連携して妊娠中継続可能な適切な薬剤を決定し，用量を調整する必要がある。また，食事を含めた生活習慣に関しても産科医と連携して指導していく必要がある¹⁾。

文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, nephrologist, chronic kidney disease）と医中誌（キーワード：妊娠, 腎専門医）で，2007年1月から2013年12月の期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 18, 医中誌 4 で，システマティックレビューメンバで，本 CQ に関する文献を抽出した。

文献

- 1) Smyth A, et al. Women, kidney disease, and pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2013 ; 20 : 402-410. PMID : 23978545

CQ5

糖尿病性腎症合併患者における血糖管理は非妊娠時と異なるか？

ステートメント

- 糖尿病性腎症合併患者に限らず、妊娠中の血糖管理は、母体や児の合併症を予防するため、朝食前血糖値 70~100 mg/dL、食後 2 時間血糖値 120 mg/dL 未満、HbA1c 6.2% 未満を目標とする。 **グレード 2D**
- 薬物療法にはインスリンを用いる。 **グレード 1A**

解説

『糖尿病治療ガイド 2014-2015』^{a)}に基づき、妊娠中の血糖管理は、母体や児の合併症を予防するため、朝食前血糖値 70~100 mg/dL、食後 2 時間血糖値 120 mg/dL 未満、HbA1c 6.2% 未満を目標とする。

また、妊娠前、妊娠中、周産期、授乳期の薬物治療にはインスリンを用いる。日本では、添付文書上すべてのインスリン製剤が妊婦に対して慎重投与となっている。今まで、米国食品医薬品局 (FDA) 分類の分類 B に該当する速効型インスリン、超速効型インスリンのインスリンアスパルト、インスリンリスプロ、中間型インスリン、持効型溶解インスリンのインスリンデテミル、混合型インスリンが使用されてきた。一方、超速効型インスリンのインスリングルリジン、持効型溶解インスリンのインスリンゲラルギンは分類 C であった。現在 FDA 分類は廃止されており、今後、個々の症例において、十分なインフォームド・コンセントの上、治療方針を決定する必要がある^{b)}。妊娠時における糖尿病管理の詳細は、2016 年 6 月に『糖尿病治療ガイドライン 2016』が発刊されており、そちらを参照してほしい。

◆参考にした二次資料

a) 日本糖尿病学会：糖尿病治療ガイド 2014-2015。文光堂，2014。

b) 日本糖尿病学会：糖尿病診療ガイドライン 2016 17. 妊婦の糖代謝異常，p.371-373。南江堂，2016。

CQ6

高血圧合併患者における降圧目標は非妊娠時と異なるか？

ステートメント

- 腎疾患患者における，妊娠時の降圧治療目標は確立されていない。『妊娠高血圧症候群の診療指針 2015』および『高血圧治療ガイドライン 2014』では，妊娠時の降圧目標は収縮期血圧軽症高血圧レベル（140～160/80～110 mmHg）とされている。 **グレードなし**

解説

『妊娠高血圧症候群の診療指針 2015』では，血圧 160/110 mmHg 以上の重症高血圧で降圧療法が必要とされ，降圧目標は拡張期血圧 90～100 mmHg，収縮期血圧 155～160 mmHg，平均血圧 15～20% 以内の降圧にとどめるとされている^{a)}。また，『高血圧治療ガイドライン 2014』では，160/110 mmHg 未満のコントロールを奨めている^{b)}。

蛋白尿が認められない軽症高血圧に対して治療を行うべきかに関しては，厳格なコントロールでも母体予後，胎児予後に差がなかったとする報告¹⁾がある一方，母体予後を改善したという報告もある²⁾。推奨する根拠となるエビデンスはない。

腎疾患患者に限定した降圧目標に関するエビデンスはなく，降圧目標は確立されていないが，これらのガイドラインに則り，治療を行うことを推奨する。

文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, hypertension, chronic kidney disease）と医中誌（キーワード：妊娠，高血圧，慢性腎臓病），2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 84，医中誌 25 で，システマティックレビューメンバーで，本 CQ に関する文献を抽出した。

◆参考にした二次資料

- 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の診療指針 2015。メジカルビュー社，2015。
- 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014。日本高血圧学会，ライフサイエンス出版，2014。

文献

- 1) Nabhan AF, et al. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. Cochrane Database Syst Rev 2011 ; 7 : CD006907. PMID : 21735406
- 2) Molvi SN, et al. Role of antihypertensive therapy in mild to moderate pregnancy-induced hypertension : a prospective randomized study comparing labetalol with alpha methyl dopa. Arch Gynecol Obstet 2012 ; 285 : 1553-1562. PMID : 22249781

CQ7

維持血液透析患者ではどのくらいの透析量（透析回数，時間など）が推奨されるか？

ステートメント

- 確保すべき透析量の指標として，透析前の BUN を 50 mg/dL 未満を目標に，週 4 回以上，週当たりの透析時間は 20 時間以上の透析を行うことを推奨する。 **グレード 1B**
- 週 6 回，週当たりの透析時間は 24 時間以上が望ましい。 **グレード 2C**

解説

透析患者の妊娠管理に関する症例報告やコホート研究は存在するが，RCT は存在しない。また，腹膜透析患者の透析量，透析処方に関する報告は少数しか存在せず，判断する材料が乏しいため，本ガイドラインでは血液透析のみを考察した。

透析量を増やすことで妊娠期間が延長し，その結果出生時体重の増加，胎児生児率の増加，児の合併症減少につながることはよく知られている。週当たりの透析時間を 20 時間以上に増やすことで生児率が上昇することが示されている¹⁾。また，透析前の BUN 値を 50 mg/dL 未満に保つことで生児率が上昇することが複数の症例報告やコホート研究から報告されている²⁾。

透析患者の妊娠の管理と予後について 2002 年から 2008 年まで報告された症例集積とコホート研究をまとめたシステマティックレビューが 2010 年に報告されている³⁾。このシステマティックレビューに含まれる 2004 年以降の論文⁴⁻¹⁰⁾と 2009 年以降に報告された症例集積¹¹⁻¹³⁾を加えた結果の要約を表に示す。透析スケジュールは週 5～6 回，1 回 3～4 時間の報告が多い，ドイツからの報告⁷⁾では，週 6 回，週当たりの透析時間を 24 時間以上に増加することにより BUN 値を 50 mg/dL 未満に保つことができ，100% の生児率が得られている。また，カナダからの週 5～7 回，平均透析時間 48 時間/週の夜間家庭血液透析の報告⁴⁾において，他の報告と比較して妊娠週数が長く，出生時体重がより大きく，100% の生児率が得られたことが示されている。報告により透析量に差があり，推奨する透析量を決定できないが，頻回長時間透析をすると，生児率が上昇することが示唆される³⁾。また，頻回透析は体液管理を容易にし，透析間の体重増加を抑え，血圧の安定を可能にする²⁾。

日本からの報告¹³⁾では，透析前の BUN 値と妊娠週数および出生時体重との間に負の相関が認められ，32 週以上の妊娠週数および 1,500 g 以上の出生時体重が透析前の BUN 値 48 mg/dL 以下に相当することが示され，従来の推奨を実証した。

以上より，最低確保すべき透析量として，透析前の BUN を 50 mg/dL 未満を目標に，週 4 回以上，週当たりの透析時間は 20 時間以上の透析を行うことを推奨する。目標透析量は週 6 回，週当たりの透析時間は 24 時間以上が望ましい。

文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, dialysis）と医中誌（キーワード：妊娠，透析）で，2007 年 1 月から 2013 年 12 月まで

表 妊娠中の透析条件

報告者	報告年	研究期間	国	妊娠中透析回数	週当たりの透析時間	透析前 BUN (mg/dL)	Hb (g/dL)	体重増加	生児 (%) [§]
Bahadi A	2010	1999 ~2007	Morocco	4~6	18 (12-24)	<50	>11	0.3~0.5 kg/週 第2, 3 三半期	56
Luders C	2010	1988 ~2008	Brazil	1988~99 : 4~6 1988~99 : 6	15 (9-21)	86.4±27.4	Ht 31.7±4.8	—	87
Asamiya Y	2009	1986 ~2007	Japan	—	18.2±3.9	50.7±12.9	9.3±1.3	127.1±167.4 g/週 第2 三半期 193.6±111.0 g/週 第3 三半期	64
Barua M	2008	2001 ~2006	Canada	5~7	48±5	22.4±11.2	11.4±0.8	—	100
Chou CY	2008	1999 ~2006	Taiwan	5~6	15~27	—	—	妊娠中の体重増加 9.7±2.7 kg	50
Tan LK	2006	1995 ~2004	Singapore	6	18	<56	—	—	82
Haase M	2005	2000 ~2004	Germany	6~7	28.6±6.3	36±14	10.7±0.5	200~400 g/10 日間	100
Malik GH	2005	1992 ~2003	Saudi Arabia	4~6	—	<50	>10	—	58
Eroglu D	2004	2000 ~2002	Turkey	4~6	20 (16-24)	<60	>9	≤300 g/週 第2 三半期 300~500 g/週 第3 三半期	86
Moranne O	2004	1995 ~2001	France	—	15~24	59.3 [†]	—	—	83

平均値±SD, 平均値あるいは中央値 (最小値-最大値)

—記載なし, § 人工中絶例を除いた %, † 中央値, >> 目標値

の期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 218, 医中誌 102 で, システマティックレビューメンバーで, 本 CQ に関する文献を抽出した。

文 献

- Hou S. Modification of dialysis regimens for pregnancy. *Int J Artif Organs* 2002 ; 25 : 823-826. PMID : 12403396
- Reddy SS, et al. The importance of increased dialysis and anemia management for infant survival in pregnant women on hemodialysis. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1133-1134. PMID : 19444267
- Piccoli GB, et al. Pregnancy in dialysis patients : is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 ; 5 : 62-71. PMID : 19965547
- Barua M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 392-396. PMID : 18308997
- Chou CY, et al. Pregnancy in patients on chronic dialysis : A single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 136 : 165-170. PMID : 17560006
- Tan LK, et al. Obstetric outcomes in women with end-stage renal failure requiring renal dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 ; 94 : 17-22. PMID : 16756981
- Haase M, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients--The importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2537-2542. PMID : 16115858
- Malik GH, A et al. Pregnancy in patients on dialysis--Experience at a referral center. *J Assoc Physicians India* 2005 ; 53 : 937-941. PMID : 16515231
- Eroglu D, et al. Pregnancy during hemodialysis : Perinatal outcome in our cases. *Transplant Proc* 2004 ; 36 : 53-55. PMID : 15013299
- Moranne O, et al. Pregnancy and hemodialysis. *Nephrologie* 2004 ; 25 : 287-292. PMID : 15584638
- Bahadi A, et al. Pregnancy during hemodialysis : a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010 ; 21 : 646-651. PMID : 20587867
- Luders C, et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis : a case series. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 77-85.

PMID : 20382457

- 13) Asamiya Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1217-1222. PMID : 19242506

維持血液透析患者ではどのくらいの貧血管理，体重設定が推奨されるか？

ステートメント

- 目標 Hb 値 10～11 g/dL を推奨する。 **グレード 1B**
- ドライウエイトは妊娠中期から末期にかけては，体液量の評価をしつつ，週当たり 0.3～0.5 kg の増加を目安とする。 **グレード 1B**
- 過度の除水による低血圧を予防するため，透析間の体重増加を抑える。そのためには頻回透析が必要となる。 **グレード 2C**

解説

透析患者の妊娠の貧血に関するコホート研究はほとんど存在しない。

健常女性の妊娠では母体の貧血（Hb 10 g/dL 以下）が早産，低出生体重の危険因子であることが報告されている¹⁾。日本からの報告²⁾では，生児が得られた群では得られなかった群と比較し，ヘモグロビン（Hb）値が有意に高値であったと報告されている（ 9.6 ± 0.9 vs 8.3 ± 1.9 g/dL）。ドイツからの報告³⁾では，週当たりの透析時間を 24 時間以上に増やし，ヘマトクリット（Ht）値 35% 以上を目標に erythropoiesis stimulating agent（ESA）を調節することで Hb 値が 8.9 ± 1.9 g/dL から 10.7 ± 0.5 g/dL に上昇し，生児率が 100% 得られている。

Hb 値 10～11 g/dL を達成するためには，ESA 投与量を非妊娠時より 50～100% ほど増加する必要がある⁴⁾。鉄剤の必要量も非妊娠時より増加する。しかしながら，鉄剤の投与基準，方法に関する研究は存在せず，日本透析医学会の『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン』⁵⁾に準拠することが妥当と考えられる。

以上より，目標 Hb 値 10～11 g/dL を推奨する。（2015 年版『慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン』では目標 Hb 値 10～12 g/dL⁶⁾となっているが，妊娠時における検討は含まれていない。）

ドライウエイトは胎児の体重を定期的に評価し，調節されるべきである。欧米の報告では，ドライウエイトは第 1 三半期（妊娠 14 週未満）では 1～1.5 kg の増加，第 2（妊娠 14 週～28 週未満）および第 3 三半期（妊娠 28 週以降）では，週当たり 0.3～0.5 kg までの増加が目安といわれている^{2,3,7-14)}。

日本からの報告²⁾では，ドライウエイトの増加は第 2 三半期では，生児が得られた群では 146.2 ± 183.0 g/週，得られなかった群では 65.0 ± 94.3 g/週であった。第 3 三半期（生児が得られた群のみ）では 193.6 ± 111.0 g/週であった。欧米人と比べ体格の違いを考慮する必要があるが，日本人の健康な妊婦の妊娠中期から末期の体重増加量は週当たり 0.3～0.5 kg が推奨されている¹⁵⁾。本ガイドラインでも体液量の評価をしつつ週当たり 0.3～0.5 kg の増加を目安とする。過度の除水は低血圧をきたし，胎盤血流を低下させるので避ける。血圧を安定させるためにも，透析間の体重増加を抑えられる頻回透析を行うことが必要である。

以上より、ドライウエイトは妊娠中期から末期にかけて週当たり 0.3~0.5 kg の増加を目安とすることを推奨する。過度の除水による低血圧を予防するため、透析間の体重増加を抑える。そのためには頻回透析が必要となる。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, dialysis) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 透析, 貧血, 体重) で、2007 年 1 月から 2013 年 12 月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 218, 医中誌 26 で、システマティックレビューメンバーで、本 CQ に関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文 献

- 1) Levy A, et al. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birthweight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005 ; 122 : 182-186. PMID : 16219519
- 2) Asamiya Y, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1217-1222. PMID : 19242506
- 3) Haase M, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients-The importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 2537-2542. PMID : 16115858
- 4) Reddy SS, et al. The importance of increased dialysis and anemia management for infant survival in pregnant women on hemodialysis. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1133-1134. PMID : 19444267
- 5) 日本透析医学会第二次腎性貧血治療ガイドライン作成ワーキンググループ. 2008 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2008 ; 41 : 661-716.
- 6) 日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン改訂ワーキンググループ. 2015 年版日本透析医学会「慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン」. *透析会誌* 2016 ; 49 : 89-158.
- 7) Barua M, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 ; 3 : 392-396. PMID : 18308997
- 8) Chou CY, et al. Pregnancy in patients on chronic dialysis : A single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008 ; 136 : 165-170. PMID : 17560006
- 9) Tan LK, et al. Obstetric outcomes in women with end-stage renal failure requiring renal dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2006 ; 94 : 17-22. PMID : 16756981
- 10) Malik GH, et al. Pregnancy in patients on dialysis--Experience at a referral center. *J Assoc Physicians India* 2005 ; 53 : 937-941. PMID : 16515231
- 11) Eroğlu D, et al. Pregnancy during hemodialysis : Perinatal outcome in our cases. *Transplant Proc* 2004 ; 36 : 53-55. PMID : 15013299
- 12) Moranne O, et al. Pregnancy and hemodialysis. *Nephrologie* 2004 ; 25 : 287-292. PMID : 15584638
- 13) Bahadi A, et al. Pregnancy during hemodialysis : a single center experience. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010 ; 21 : 646-651. PMID : 20587867
- 14) Luders C, et al. Obstetric outcome in pregnant women on long-term dialysis : a case series. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 56 : 77-85. PMID : 20382457
- 15) 厚生労働省. 妊産婦のための食生活指針:「健やか親子 21」推進検討会報告書. 2006. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2006/02/h0201-3a.html>.2006.



妊娠中に使用できる薬物

CQ1

妊娠中の高血圧に対して推奨される 降圧薬はどれか？

ステートメント

- 妊娠前に関しては、ⅢCQ5を参照、妊娠中に関しては、『高血圧治療ガイドライン 2014』に則って治療を行う。高血圧治療ガイドラインの記載は下記のとおりである。
- 妊娠高血圧症候群の第一選択の経口降圧薬としてメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジンもしくは 20 週以降であれば徐放性ニフェジピンを用いる。 **グレード 1B**
- 1 剤で十分な降圧が得られない場合、2 剤併用とする。交感神経抑制薬であるメチルドパとラベタロールと血管拡張薬であるヒドララジンとニフェジピンでは、異なる作用の組み合わせが望ましい。妊娠 20 週以降では、メチルドパとラベタロールのいずれかと、ヒドララジンとニフェジピンいずれかの併用が推奨される。 **グレード 2C**
- 妊婦あるいは産褥女性に収縮期血圧（SBP）180 mmHg 以上あるいは拡張期血圧（DBP）120 mmHg 以上が認められたら「高血圧緊急症」と診断し、降圧療法を開始する。緊急に降圧が必要と考えられる場合は静注薬（ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドララジン）を用いる。 **グレード 1B**
- 妊婦に対しては ACEI、ARB のいずれも使用しない。 **グレード 1A**
- 妊婦での静注薬による降圧は、経口薬で降圧が不良である場合、分娩時の緊急性高血圧の降圧に用いる。その場合、児の状態に留意し、胎児心拍モニタリングを行う。 **グレード 1A**

解説

海外での妊娠中における降圧治療の報告は、わが国で使用されていない薬剤も含まれており、現時点では、妊娠中の降圧治療は、『高血圧治療ガイドライン 2014』および『妊娠高血圧症候群の治療指針 2015』に則った治療が推奨される。

平成 23 年にラベタロールとニフェジピンの添付文書が改訂され、ラベタロールは「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」に、ニフェジピンは長時間作用型製剤（徐放性ニフェジピン）の使用を基本とし、「妊娠 20 週以降の妊婦に治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与すること」とされた。これらを踏まえて、第一選択の経口降圧薬はメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジン、徐放性ニフェジピン（妊娠 20 週以降）のいずれかを用い、1 剤で十分な降圧が得られない場合、2 剤併用とする。メチルドパとラベタロールは交感神経抑制薬であり、ヒドララジンとニフェジピンは血管拡張薬に分類される。併用にあたっては異なる降圧作用機序の組み合わせが望ましく、妊娠 20 週未満ではメチルドパとヒドララジン、あるいはラベタロールとヒドララジンの組み合わせが推奨される。妊娠 20 週以降では、交感神経抑制薬（メチルドパ、ラベタロール）のいずれかと、血管拡張薬（ヒドララジン、

ニフェジピン) のいずれかの併用が推奨される。

静注薬による降圧は、経口薬で降圧が不十分である場合、もしくは分娩時の緊急性高血圧の降圧に用いる。静注薬は、ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドララジンをを用いる。その場合、児の状態に留意し、胎児心拍モニタリングを行う。

妊娠時に禁忌となる薬剤は、ⅢCQ5にも記載したが、ACEIおよびARBである。それらの胎児毒性は明らかであり、妊娠判明後、ただちに中止しなければならない。

1. 妊娠中に用いられる経口降圧薬

(1) メチルドパ

中枢性交感神経抑制薬で現在でも妊娠高血圧症候群の治療に最もよく用いられている降圧薬である。明確なエビデンスはないが、40年以上にわたり使用されており、母体および児にほとんど重篤な副作用の報告がされていない。一般の副作用としては眠気、口渴感、全身倦怠感、溶血性貧血、肝障害などがあげられている。250~2,000 mg/日、1~3回分割経口投与する。

(2) ヒドララジン

血管拡張薬で、副作用としては頭痛、心悸亢進、心不全などがある。最近報告されたメタ解析ではあらゆる面においてラベタロールよりも妊娠高血圧症候群の降圧薬としては劣ることが報告されている¹⁾。30~200 mg/日、3~4回分割経口投与する。

(3) ラベタロール

$\alpha_1\beta$ 遮断薬で、欧米諸国では比較的よく用いられており、少なくとも安全性の面では大きな問題はないと思われる。さらにヒドララジンと比較して主に母体への副作用の面で優れていることがメタ解析で示されている¹⁾。150~450 mg/日、3回分割経口投与する。

(4) 徐放性ニフェジピン

ニフェジピンは添付文書では、妊娠20週未満または妊娠している可能性のある婦人では以前と同様に禁忌とされている(動物実験ではあるが催奇形性が報告されている)。しかし、妊娠20週以降の妊婦に投与する場合には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与することと改訂された。急激かつ過度の血圧低下とならないよう、長時間作用型製剤の使用を基本とし、剤形毎の特徴を十分理解した上で投与すること。また、母体や胎児および新生児の状態を十分に観察し、過度の血圧低下や胎児胎盤循環の低下等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこととされている。ニフェジピン以外のCa拮抗薬に関しては、添付文書上、妊婦および妊娠している婦人では禁忌とされている。20~40 mg/日、1日1回経口投与する。

2. 妊娠中に用いられる静注薬

(1) ニカルジピン

Ca拮抗薬で、手術時の異常高血圧の救急処置、高血圧性緊急症、および急性心不全に主に使用されている。副作用としては麻痺性イレウス、低酸素症、肝機能障害がある。Sekiらによると高血圧緊急症を避けるための短期投与20例と妊娠期間の延長を図る30例に対して、収縮期血圧、拡張期血圧を15%程度降下させることを目標にニカルジピンを点滴静注した。長期間投与できた10例でのニカルジピンの平均投与期間は 115.5 ± 72.3 日(31~250日)、その総投与量も平均 $5,428 \pm 4,424$ mg(1,240~16,000mg)と長期に大量の投与を行ったが、ニカルジピンによる母児双方の副作用(頭痛、頻脈、ノンストレステスト(NST)上の異常など)は、長期投与群には認められなかった。動物実験で示されたsevere fetal acidosisや胎児死亡などの副作用はなかった。いままで、胎児の奇形や異常は経験していない。ニカルジピン

は、その降圧効果は十分で母児双方に対する副作用はほとんどみられず、安全で有効な降圧薬と考えられると報告している²⁾。使用法は、生理食塩液または5%ブドウ糖注射液で希釈し、ニカルジピン塩酸塩として0.01~0.02% (1 mL当たり0.1~0.2 mg) 溶液を0.5~6 µg/kg/分の点滴速度で投与を開始し、血圧をモニターしながら速度を調整する。

(2) ニトログリセリン

手術時の低血圧維持、手術時の異常高血圧の救急処置、急性心不全および不安定狭心症に使用されている。重大な副作用としては急激な血圧低下、心拍出量低下などがある。

(3) ヒドララジン

経口投与と静脈投与が可能であることから古くより使用されており、経験的に安全とされている。しかし、ニフェジピン内服の方が、高血圧緊急症に望ましいとの報告もある³⁾。

(4) 硫酸マグネシウム (MgSO₄)

降圧薬ではないが、子癇治療薬 MgSO₄は軽い降圧作用を有する。子癇の切迫症状の有する重症の妊娠高血圧腎症患者では子癇発症予防効果も証明されており⁴⁾、分娩誘導を行うときや産褥24時間など子癇発症のリスクが高い状況で広く使用されている。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, hypertension, antihypertensive agents) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 降圧薬) で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 82, 医中誌 42 で、システマティックレビューメンバーで、本CQに関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

◆ 参考にした二次資料

- a) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会，ライフサイエンス出版，2014.
- b) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の診療指針 2015. メジカルビュー社，2015.

文 献

- 1) Magee LA, et al. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy : meta-analysis. BMJ 2003 ; 327 : 955-960. PMID : 14576246
- 2) Seki H, et al. Long-term treatment with nifedipine for severe pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet 2002 ; 76 : 135-141. PMID : 11818107
- 3) Rezaei Z, et al. Comparison of the efficacy of nifedipine and hydralazine in hypertensive crisis in pregnancy. Acta Med Iran 2011 ; 49 : 701-706. PMID : 22131238
- 4) Duley L, et al. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Nov 10 ; (11) : CD000025. PMID : 21069663

CQ2

妊娠中に使用できる免疫抑制薬は
どれか？

ステートメント

- 病状に応じて、副腎皮質ホルモン、シクロスポリン、タクロリムスは使用可能である。(グレード2B)
- ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は催奇形性があり妊娠前に中止すべきである。(グレード1A)
- シクロホスファミドは量と年齢により妊孕性に影響を及ぼすため、妊娠可能な女性への使用は控える。(グレード2B)

解説

副腎皮質ホルモンは、添付文書上、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること」とされており、病状の維持に必要な場合、妊娠中も継続して使用可能である。

シクロスポリン、タクロリムスは、催奇形性は特に認められておらず、病状の維持に必要な場合は、継続して使用可能である¹⁾。アザチオプリン (AZA) に関しては、妊娠時の早産や奇形率は高いものの、同じ疾患患者で比較すると、AZA の使用よりは原疾患によるという報告²⁾、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) から、AZA への変更は、妊娠合併症を併発せず、LN の寛解を維持し得たとする報告があり³⁾、妊娠中でも使用可能と考えられる。しかし、妊娠中の AZA 使用は、出生児の発達障害のリスク (OR 6.6) があるとの報告もみられ⁴⁾、ステートメントには含めなかった。

腎移植後 23 患者の 29 妊娠で、使用した免疫抑制薬 (シクロスポリン、タクロリムス、MMF、AZA) で比較した報告では、どの免疫抑制薬も妊娠合併症に差はなく、移植腎機能にも差はなかった。1 奇形 (口蓋裂) が MMF を使用していた 25 歳患者で報告されている⁵⁾。MMF の使用に関しては、胎児奇形の危険性が多く報告されており、妊娠中の使用は禁忌である⁶⁻⁹⁾。

その他、シクロホスファミドは催奇形性が認められ、計 3.5~7g 投与での無月経の報告があり (25 歳以下の投与ではまれであるが、26 歳から 30 歳で 12%、31 歳以上で 25%) 量と年齢により、妊孕性に影響を及ぼす。したがって妊娠を希望する際には、使用を控えるべきである¹⁾。メトトレキサートは、催奇形性が認められるため、妊娠前に中止すべきであり¹⁾、レフルノミドは胎児に関する安全性が確立されておらず、妊娠前に中止すべきとされている^{1,7)}。また、ミゾリピンは催奇形性を疑う症例報告があり、添付文書上、妊婦には使用禁忌である。

なお、2015 年 7 月、わが国でも全身性エリテマトーデス (SLE) に対し、ヒドロキシクロロキンの使用が認可された。『ヒドロキシクロロキン適正使用の手引き』¹⁰⁾によると、欧米での SLE 治療アルゴリズムでは、ループス腎炎に対する第一選択薬として記載されている。今後、わが国でも使用の増加が見込まれる。妊婦に対しては、添付文書では、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与することとなっている。SLE 患者では妊娠中本剤を継続した群が中止した群より病勢が安定し、ステロ

イドの増量が不要で、児の予後もよかったとの報告が多数あり、原病の治療に必須な場合には、妊娠中であっても本剤を使用することは可能と考えられている。また、乳汁移行もわずかにあるため授乳は控えることを考慮するが、米国小児学会の声明をはじめ欧米の臨床では授乳可とされている場合が多く、母乳栄養との両立が容認されている。

文献検索

Pubmed (キーワード: pregnancy, immunosuppressive therapy, adverse effect) と医中誌 (キーワード: 妊娠, 免疫抑制薬) で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 141, 医中誌 235 で、システマティックレビューメンバーで、本CQに関する文献を抽出した。その他、適宜、文献検索を追加した。

文 献

- 1) Østensen M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006 ; 8 : 209. PMID : 16712713
- 2) Langagergaard V, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy : A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 73-81. PMID : 17229222
- 3) Fischer-Betz R, et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2013 ; 52 : 1070-1076. PMID : 23382355
- 4) Marder W, et al. In utero azathioprine exposure and increased utilization of special educational services in children born to mothers with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 759-766. PMID : 23139238
- 5) Perales-Puchalt A, et al. Pregnancy outcomes after kidney transplantation-immunosuppressive therapy comparison. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012 ; 25 : 1363-1366. PMID : 22117162
- 6) Buell C, et al. Long-term safety of mycophenolate mofetil and cyclosporine : a review. *J Drugs Dermatol* 2008 ; 7 : 741-748. PMID : 18720690
- 7) Østensen M, et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 (Suppl 3) : iii28-31. PMID : 18504282
- 8) Huang SY, et al. Sonographic diagnosis of fetal malformations associated with mycophenolate mofetil exposure in utero. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : e6-8. PMID : 18486091
- 9) Stanhope TJ, et al. Obstetric nephrology : lupus and lupus nephritis in pregnancy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7 : 2089-2099. PMID : 22879437
- 10) 古川福実, 他. ヒドロクロロキン適正使用の手引き. 日皮会誌 2015 ; 125 : 2049-2060. <https://www.dermatol.or.jp/uploads/uploads/files/guideline/hcqtekiseishiyounotebiki.pdf>



産褥期の注意点

CQ1

腎疾患関連薬で授乳中に禁忌となる薬は何か？

ステートメント

- 降圧薬に関して、授乳中、安全に使用できる降圧薬はラベタロール、メチルドパ、ヒドララジン、ニフェジピン、ニカルジピン、ジルチアゼム、アムロジピン、カプトプリル、エナラプリルである。免疫抑制薬に関して、エビデンスは少ないが、児に明らかに異常がみられたという報告はない。 **グレード 2C**
- 個々の薬物については、国立成育医療研究センター「妊娠と薬情報センター」などの専門サイトを参照する。 **グレードなし**

解説

腎疾患関連薬について、現時点で文献は数編あるが、限られた薬剤の情報しか得られない。

アムロジピンの使用を検討した報告によれば、28週以降にアムロジピンを使用した2例、妊娠中に使用した本剤が胎児へ移行することが確認されたが、児への影響は認められなかった。母乳中薬物濃度はそれぞれ5.8 ng/mL、8.0 ng/mLで、Relative Infant Doseは1.57%、1.2%となり、非常に少ないことが明らかとなった。母乳育児を行った1例を含めて、6歳時における成長、発達に問題はなかった¹⁾。

免疫抑制薬として、タクロリムスを検討した報告では、すべての乳児でタクロリムス濃度は約15%低下していた。母乳を与えられていた乳児はミルクを与えられていた乳児と比較し、タクロリムス濃度は高くなかった。予測される母乳からの最大吸収量は母体量の0.23%であった。母乳からの乳児のタクロリムスの摂取量は無視できるほどである。出生時からタクロリムスは低下していくが、母乳育児によっても、その低下速度は変わりなかった。タクロリムス内服中の女性は、乳児のモニタリングが可能であれば、母乳育児をやめさせるべきではないとされている²⁾。

『産婦人科診療ガイドライン産科編2014』や「妊娠と薬情報センター」ホームページによると、ほとんどすべての薬剤は、程度の差異はあるが、母乳中へ分泌される。しかし、量的にはごく少量であり、児に与える影響は少ない。授乳中の治療に適さない薬は、ヨウ化ナトリウム (¹³¹I, ¹²³I)、コカイン、アミオダロンとされており、その中に腎疾患関連薬は含まれていない。安全に使用できるとされる薬として、降圧薬では、ラベタロール、メチルドパ、ヒドララジン、ニフェジピンと妊娠中に使用できる薬に加え、他のCa拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、アムロジピンおよびACEIである、カプトプリル、エナラプリルがあげられている(表)。他に、腎疾患関連薬として、安全に使用できるとされるのは、アロプリノール(痛風治療薬)、カルシトリオール(ビタミンD薬)、スピロラクトン(利尿薬)である。

新しい情報が追加されているので、LactMed (<https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>)での検索や「妊娠と薬情報センター」のホームページが有用である。

表 授乳中でも安全に使用できる降圧薬

薬物群	薬品名
$\alpha\beta$ 遮断薬	ラベタロール
中枢性交感神経抑制薬	メチルドパ
血管拡張薬	ヒドララジン
Ca 拮抗薬	ニフェジピン, ニカルジピン, ジルチアゼム, アムロジピン
ACEI	カプトプリル, エナラプリル

文献検索

Pubmed (キーワード: breast feeding, antihypertensive agents, antimicrobial agent, anticoagulant agent, hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor, non-steroidal anti-inflammatory agent, phenobarbital) と医中誌 (キーワード: 腎臓疾患, 薬物, 母乳, 降圧薬, 副腎皮質ステロイド薬, 免疫抑制薬) で, 2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 93, 医中誌 22 で, システムティックレビューメンバーで, 本CQに関する文献を抽出した。

◆ 参考にした二次資料

- a) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会: 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 日本産科婦人科学会, 2014.
- b) 妊娠と薬情報センター <https://www.ncchd.go.jp/kusuri/>

文 献

- 1) 石井真理子, 他. 高血圧合併妊娠におけるアムロジピンの胎児移行および母乳移行に関する検討: 2例報告. 日本病院薬剤師会雑誌 2009; 45: 817-820.
- 2) Bramham K, et al. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. Clin J Am Soc Nephrol 2013; 8: 563-567. PMID: 23349333

妊娠中に出現した蛋白尿が遷延した場合、 出産後どのくらいで腎生検を考慮すべきか？

ステートメント

- 出産後12週以降も蛋白尿が持続している場合、妊娠高血圧腎症以外の腎疾患を念頭に腎生検を検討すべきである。 **グレード2C**

解説

妊娠中に出現した蛋白尿は、妊娠高血圧症候群による蛋白尿であれば、出産後12週までにほぼ消失するとされ、『妊娠高血圧症候群の診療指針2015』によると、産褥12週までフォローアップするとされている¹⁾。

妊娠高血圧腎症106例の報告では、12週まで経過観察できた66症例のうち、2例を除き、高血圧、蛋白尿、腎機能障害は出産後平均35.8日で改善した。改善しなかった2例は腎生検が施行され、巣状糸球体硬化症と膜性増殖性糸球体腎炎であった¹⁾。

また、妊娠中に蛋白尿を呈し、出産後も蛋白尿が持続した34症例（7例腎疾患既往あり）に対する検討で、14例で出産後に腎生検を施行したところ、10例で腎臓病と診断された。4例は妊娠高血圧腎症だった。腎臓病があったうちでは4例で膜性増殖性糸球体腎炎、4例でIgA腎症、1例で巣状糸球体硬化症、1例でアミロイドーシスであった。血尿が8例で認められ、5例でCr上昇が認められた。出産後の蛋白尿の持続は腎臓病の重要な予測因子となるため、すべての妊娠高血圧腎症患者は出産後も蛋白尿の持続、血尿の持続または腎機能について考慮し、腎臓病が疑われる場合は腎生検すべきとされている²⁾。

一方、症例報告であるが、妊娠中、血圧正常で蛋白尿を呈した症例の出産後の腎生検で、糸球体基底膜の二重化がみられ内皮細胞腫脹があり、電顕でも内皮下にメサンギウム細胞嵌入がみられ、妊娠高血圧症候群の腎障害が認められた。高血圧なしで妊娠高血圧腎症とさえいえない病態であっても、妊娠高血圧腎症と思われる内皮障害をきたす可能性があることが示唆された³⁾。

以上より、持続する蛋白尿は妊娠高血圧腎症の可能性もあるが、12週以降も持続する場合、腎疾患の可能性が高く、腎生検を検討すべきである。

しかし、高度の蛋白尿が持続する場合や妊娠高血圧腎症が否定的な場合などは、出産後12週以前であっても専門医の判断で腎生検を考慮すべきである。

文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, proteinuria, kidney biopsy, pathology）と医中誌（キーワード：蛋白尿、出産、分娩、妊娠、腎生検）で、2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数Pubmed 67、医中誌25で、システマティックレビューメンバーで、本CQに関する文献を抽出した。

◆参考にした二次資料

- a) 日本妊娠高血圧学会：妊娠高血圧症候群の診療指針 2015. メジカルビュー社, 2015.

文 献

- 1) Prakash J, et al. Spectrum of kidney diseases in patients with preeclampsia-eclampsia. J Assoc Physicians India 2010 ; 58 : 543-546. PMID : 21391373
- 2) Unverdi S, et al. Postpartum persistent proteinuria after preeclampsia : a single-center experience. Wien Klin Wochenschr 2013 ; 125 : 91-95. PMID : 23334478
- 3) Koizumi M, et al. Glomerular endotheliosis in a pregnant woman with severe gestational proteinuria. Intern Med 2013 ; 52 : 1943-1947. PMID : 23994988

妊娠・出産は長期的な腎予後に影響があるか？

ステートメント

- 腎機能低下例では、妊娠・出産は腎予後に影響を及ぼす。 **グレード 1B**
- 妊娠高血圧症候群の既往は末期腎不全のリスクとなりうる。 **グレード 1A**

解説

CKD 重症度別の妊娠の合併症リスクに関しては、ⅢCQ1～4 に詳細が記載されている。

妊娠・出産による腎への負荷が腎予後に影響を及ぼすかに関し、eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満の49例の観察研究では、eGFR < 40 mL/分/1.73 m²以下、尿蛋白 1 g 以上で腎機能低下のリスクが高いとの報告があり¹⁾、CKD 重症度分類によると、G3bA3 以上に相当する。さらに重症 CKD 症例として、29例の観察研究では、血清 Cr < 1.4 mg/dL : 5人中1人 (20%)、1.4~2.5 mg/dL : 7人中4人 (57.1%)、> 2.5 mg/dL : 17人中17人 (100%) が透析導入となったとの報告があり、血清 Cr > 1.4 mg/dL で妊娠中に透析導入となるリスクが高いとされている²⁾。血清 Cr > 1.4 mg/dL は20歳代の女性で換算すると eGFR 42 mL/分/1.73 m²程度であり、やはり G3b 相当である。また、糖尿病性腎症第3期合併妊娠15例の検討では、糖尿病性腎症病期分類改訂前の3B群 (持続性蛋白尿あり、腎機能低下あり) の66% が5年以内に腎機能悪化、56% で透析が導入されていた。A群 (持続性蛋白尿あり、腎機能正常) では適切な管理により良好な予後が望める可能性があるとの報告がある³⁾。

したがって、CKDG3bA3 以上の腎機能低下がある場合、腎予後は不良であり、透析導入の可能性が高くなることを、十分に説明する必要がある。

CKDG3a よりも軽度であれば、腎機能への影響は少ないと考えられるが、割合は少ないものの、妊娠中、出産後に透析導入になる例もあり、注意が必要である。

また、妊娠高血圧症候群の既往が腎予後に関連するかに関しては、妊娠中に高血圧をきたした症例に対する検討で、慢性腎臓病に至る危険率 9.38 (7.09-12.4)、末期腎不全に至る危険率 12.4 (8.54-18.0) であり、そのうち妊娠高血圧腎症、子癇だった患者が末期腎不全に至る危険率 14.0 (9.43-20.7)、高血圧のみの患者が末期腎不全に至る危険率 9.03 (5.20-15.7) であった。したがって、妊娠中の高血圧は末期腎不全のハイリスクであり、妊娠高血圧腎症、子癇ではさらにリスクとなると考えられる⁴⁾。また出産レジストリーと末期腎不全レジストリーをリンクさせた検討では、妊娠高血圧腎症の既往は末期腎不全のリスクを上昇させた⁵⁾。さらに糖尿病性腎症合併妊娠症例では、妊娠高血圧腎症や低出生体重児を合併する頻度は高く、その後37年の経過観察では、糖尿病非合併妊娠症例に比べ、腎不全、死亡へのリスクが非常に高かった。糖尿病合併妊娠症例は、妊娠高血圧腎症の合併や早産があると、腎不全への進展および死亡のリスクとなると考えられた⁶⁾。

以上より、妊娠高血圧症候群の既往は末期腎不全のリスクとなりうる。

 文献検索

Pubmed（キーワード：pregnancy, renal insufficiency, prognosis, cohort study）と医中誌（キーワード：出産, 分娩, 妊娠, 腎臓疾患, 予後, 縦断研究）で, 2007年1月から2013年12月までの期間で検索を実施した。文献検索数 Pubmed 97, 医中誌 46 で, システマティックレビューメンバーで, 本 CQ に関する文献を抽出した。

参考文献

- 1) Imbasciati E, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5 : fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : 753-762. PMID : 17533018
- 2) Sato JL, et al. Chronic kidney disease in pregnancy requiring first-time dialysis. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 ; 111 : 45-48. PMID : 20542271
- 3) 上塘正人, 他, 糖尿病腎症第3期（顕性腎症）合併妊娠の母体予後と児の2歳時における発達予後. *糖尿病と妊娠* 2013 ; 13 : 45-50.
- 4) Wang IK, et al. Association between hypertensive disorders during pregnancy and end-stage renal disease : a population-based study. *CMAJ* 2013 ; 185 : 207-213. PMID : 23339156
- 5) Vikse BE, et al. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 800-809. PMID : 18716297
- 6) Sandvik MK, et al. Are adverse pregnancy outcomes risk factors for development of end-stage renal disease in women with diabetes? *Nephrol Dial Transplant* 2010 ; 25 : 3600-3607. PMID : 20494895

索引

■ あ

IgA 腎症	9,18
アザチオプリン	19,55
アムロジピン	58
アロプリノール	58
1 型糖尿病	25
インスリン	43
エナラプリル	58

■ か

カプトプリル	58
カルシトリオール	58
Ca 拮抗薬	16
急性拒絶	32
クレアチニンクリアランス	36
血尿	11
顕性腎症期	24
顕微鏡的血尿	15
抗カルジオリピン抗体	22
抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連 急速進行性糸球体腎炎	19
抗 β_2 -GPI 抗体	22
抗リン脂質抗体	22
抗リン脂質抗体症候群	22

■ さ

シクロスポリン	18,55
シクロホスファミド	55
シスタチン C	36
常染色体優性多発性嚢胞腎	27
常染色体劣性多発性嚢胞腎	27
ジルチアゼム	58
腎移植患者	32
腎移植ドナー	11
腎症前期	24
腎生検	40,60
ステロイドパルス療法	19
スピロラクトン	58
全身性エリテマトーデス (SLE)	20
早期腎症期	24

■ た

タクロリムス	55
多発性嚢胞腎	27
蛋白尿	9
低用量アスピリン	23
透析患者	29
糖尿病性腎症	11,24
ドライウェイト	48
トルバプタン	27

■ な

ニカルジピン	53,58
ニトログリセリン	53
ニフェジピン	16,52,58
尿蛋白/Cr 比	38
尿中アルブミン排泄量	24
ネフローゼ症候群	8

■ は

ヒドララジン	17,52,53,58
ヒドロキシクロロキン	55
V2 受容体拮抗薬	27
副腎皮質ホルモン	18,55

■ ま

膜性腎症	19
膜性増殖性糸球体腎炎	18
ミコフェノール酸モフェチル (MMF)	55
未分画ヘパリン	23
メチルドパ	16,52,58

■ や

夜間家庭血液透析	29
羊水過多	29

■ ら

ラベタロール	16,52,58
硫酸マグネシウム	54
ループスアンチコアグラント	22
ループス腎炎	9,11,20
レニン-アンジオテンシン系阻害薬	16