

前文

女性には挙児可能年齢があり、その間に発症するCKDや小児期発症後にトランジションするCKDがある一方で、高所得国の妊婦の約3%がCKDに罹患しているとの推定があるように¹、女性のCKD診療と妊娠出産は切り離せない。CKD診療ガイドライン2018の第10章「妊娠」^aでは、前年2017年に「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」^bが発刊されていたことから、「CKD患者の妊娠は合併症（妊娠高血圧腎症、早産、胎児仮死亡など）のリスクが高いか？」「CKD患者の妊娠時において推奨される降圧薬は何か？」の2つのCQが記された。現時点で「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」は新規エビデンスの蓄積が少なく改訂の予定はないため、本章では、前回取り上げた2つのCQに加え、「CKD合併妊娠は母体腎機能の予後に影響する」「CKD患者の妊娠中および授乳期において使用可能な免疫抑制薬」を加えた4つを別項として記述した。

妊娠出産は生理的に腎臓が受ける影響は大きく、既往にCKDがなくても発症する妊娠合併症は、AKIや妊娠高血圧症候群の症状としての高血圧、蛋白尿など、腎症候との関連性が高く、CKD合併妊娠であればなおさら、原疾患の悪化か妊娠合併症の腎症候なのかの鑑別診断が重要になってくる。さらにわが国では、妊娠出産は個人的な事柄と認識される風潮があり、内科医がCKD診療のなかで妊娠前カウンセリングを行うことは時間的にも内容的にも困難を伴う可能性がある。しかし、妊娠出産時の合併症は腎臓のみならずその後のCVDイベント発生に影響することがわかってきており^{2,3}、欧米を中心にプレコンセプションケア⁴の必要性は高まっており、挙児可能年齢のCKD患者と妊娠出産のSDMを行う際には、妊娠出産に関する正確な情報提供とその共有は必須である⁵。本章に関連するガイドラインの一覧と参考文献^{b~f}に記した。診療の際は参照していただきたい。

参考文献

- 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022.10.25アクセス
- 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編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017. 診断と治療社, 2017.
- 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針2021. メジカルビュー社, 2021.
- 日本産科婦人科学会, 他編・監. 産婦人科診療ガイドライン 産科編2020. 日本産科婦人科学会事務局, 2020.
- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019. 日本高血圧学会, 2019.
- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 自己免疫疾患に関する調査研究(自己免疫班), 他編. 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019. 南山堂, 2019.

引用文献

- Wiles KS, et al. Nat Rev Nephrol 2018 ; 14 : 167–84.
- Søndergaard MM, et al. JAMA Cardiol 2020 ; 5 : 1390–8.
- Parikh NI, et al. Circulation 2021 ; 143 : e902–16.
- . ●●●●●●, 4. https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/preconception_care_policy_brief.pdf?search='WHO+preconception+care' ●●年●月●日アクセス
- Hoffmann TC, et al. JAMA 2014 ; 312 : 1295–6.

【解説要旨】 CKD合併妊娠は妊娠の転帰に影響する(妊娠転帰：早産，胎児死亡，低出生体重児，妊娠高血圧症候群合併，帝王切開率，NICU入室率)。

【解説】

CKD患者の妊娠時のリスクに関する観察研究は、おもにCKDの重症度分類(GFR区分)により評価されており、妊娠の予後(妊娠合併症)には早産，胎児死亡，低出生体重児，妊娠高血圧症候群合併，帝王切開率，NICU入室率などが用いられている。CKD合併妊娠はCKD非合併妊娠と比較して、妊娠合併症のイベント数が多い¹。特筆すべきは、CKDステージG1(GFR区分は正常または高値，蛋白尿陽性を含む)であってもコントロール群と比較して妊娠合併症の発生率は高く，さらにCKDのステージ進行につれて，その割合は上昇する²。またCKDステージG1，2とCKDステージG3(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)以降を比較すると，後者の方が妊娠合併症のリスクが高い³。

ネフローゼ症候群合併妊娠の場合，腎機能が正常でも妊娠合併症のリスクが高く⁴，慢性糸球体腎炎合併妊娠では，1日尿蛋白量3.5 g/日以上，血圧160/110 mmHg以上，尿酸値6.1 mg/dL以上を認めると妊娠合併症のリスクが高い⁵。

ループス腎炎(LN)は，それ自身が妊娠合併症のリスク因子である⁶。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，妊娠合併症が多い⁷。一方，尿蛋白が0.5 g/日以下のLN群では，非LNのSLE患者と比較して妊娠合併症の頻度に差は認められず⁸，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。

以上より，CKDステージG1が存在していたら，妊娠合併症のリスクはCKD非合併例より高く，CKDステージが進行するほど上昇する。また，最近では早産や低出生体重児の予後調査が行われており，出生時点で明らかな先天異常はなくとも成長発達過程において，腎機能障害や生活習慣病，発達障害を含む精神疾患の発生率が高いという報告もあり^{9,10}，これらの情報について，拳児を希望するもしくは妊娠したCKD患者およびその家族と共有する必要がある。また，妊娠期間中は産科医と連携を密にして診療にあたる必要がある¹¹。

引用文献

1. Zhang JJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2015 ; 10 : 1964-78.
2. Piccoli GB, al. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 2011-22.
3. He Y, et al. J Nephrol 2018 ; 31 : 953-60.
4. De Castro I, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 1464-72.
5. Li Y, et al. Med Sci Monit 2018 ; 24 : 1008-16.
6. Blom K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 1862-72.
7. Saavedra MA, al. Clin Rheumatol 2012 ; 31 : 813-9.
8. Wagner SJ, et al. Lupus 2009 ; 18 : 342-7.
9. Cheong JLY, et al. Semin Perinatol 2021 ; 45 : 151483.
10. Koike K, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2017 ; 12 : 585-90.
11. Webster P, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 1047-56.

* * *

【解説要旨】 CKD 合併妊娠は母体腎機能の予後に影響する

【解説】

CKDステージG3(eGFR 60 mL/分/1.73 m²未満)以降では、前項「12-1」で記載した妊娠合併症のリスクが高い¹だけでなく、出産後の腎機能悪化や蛋白尿増加が認められ²、妊娠を契機に透析または腎移植の必要性を早める可能性がある³。特にステージG4、5および1日尿蛋白量3 g/日以上 of CKD症例の腎予後は不良である⁴。わが国の報告では、CKD 合併妊娠の25%に出産後腎機能悪化を認め、その要因として腎炎の存在、妊娠前からの有意な蛋白尿があげられている。一方、妊娠前のeGFRが75 mL/分/1.73 m²以上であれば、出産後に腎機能が低下する可能性は低い⁵。妊娠前の血清Cr値が2.5 mg/dL以上の症例では、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ている⁶。

IgA腎症患者の腎機能を10年間追跡した検討では、妊娠群と非妊娠群の間で腎機能低下速度に有意差は認めなかったが、1 g/日以上の蛋白尿が腎機能低下に関連していた⁷。蛋白尿は分娩後の母体の腎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⁸。わが国の報告でも、IgA腎症合併妊娠は妊娠合併症のリスクが高く、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日尿蛋白量が多いことがリスク因子としてあげられている⁹。またeGFR 45 mL/分/1.73 m²未満の症例では、ほぼ半数が出産5年後の腎機能が有意に低下していた¹⁰。

以上より、CKDステージが進行するほど母体の妊娠出産後の腎機能低下のリスクが上昇し、既に

eGFRがCKDステージG3b以下に低下している症例では、出産後さらに腎機能が低下する可能性が高い。そのほか、蛋白尿の有無や程度、腎疾患の病態別によるリスク評価に関しては「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」を参照してほしい^a。

CKD 合併妊娠では、CKDステージG1であっても妊娠中に腎機能低下を認める場合や、周産期を問題なく経過してもその後に腎機能障害の進行や尿蛋白が増加する症例もある。したがって、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認識と必要な情報を患者と共有し¹¹、産科医と腎臓内科医の連携が必要不可欠である。

参考文献

- a. 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編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> ●年●月●日アクセス

引用文献

1. He Y, et al. J Nephrol 2018 ; 31 : 953-60.
2. Su X, et al. Am J Kidney Dis 2017 ; 70 : 262-9.
3. Wiles K, et al. Nephrol Dial Transplant 2021 ; 36 : 2008-17.
4. Madazli R, et al. Hypertens Pregnancy 2021 ; 40 : 75-80.
5. Fukasawa Y, et al. Taiwan J Obstet Gynecol 2016 ; 55 : 166-70.
6. Sato JL, et al. Int J Gynaecol Obstet 2010 ; 111 : 45-8.
7. Limardo M, et al. Am J Kidney Dis 2010 ; 56 : 506-12.
8. Oh HJ, et al. Clin Nephrol 2011 ; 76 : 447-54.
9. 末次靖子, 他. 日内会誌2012 ; 101 (臨時増刊) : 189.
10. Shimizu A, et al. Intern Med 2015 ; 54 : 3127-32.
11. Webster P, et al. Kidney Int 2017 ; 91 : 1047-56.

【解説要旨】 妊娠中または挙児希望のCKD患者の降圧薬は、メチルドパ、ラベタロール、ヒドララジン、そして妊娠20週以降であれば(徐放性)ニフェジピンが第1選択の経口降圧薬である。

【解説】

CKDでは高血圧合併症例も多く、降圧薬内服下で挙児を希望される患者も多い。妊娠高血圧症候群の診断基準が変更になり、もともと高血圧がある患者も妊娠高血圧症候群に分類され、妊娠高血圧腎症への進展には注意が必要であり、妊娠中および授乳期の血圧管理は大変重要である。

わが国の妊娠中における降圧治療は、海外とは使用できる降圧薬が異なることから「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」^a、「高血圧治療ガイドライン2019」^bおよび「妊娠高血圧症候群の治療指針2021」^cに則った治療が推奨される。

わが国ではメチルドパ、ラベタロール、ヒドララジン、そして妊娠20週以降であれば(徐放性)ニフェジピンの単剤使用が第1選択の経口降圧薬となり、これは海外の報告とほぼ同一である。

また、現在までのところ妊娠高血圧症候群の分類別、もしくは使用降圧薬別のSRによっても、妊娠転帰に好ましい影響を与える降圧薬のエビデンスは報告されていない^{1,2}。経口降圧薬1剤で十分な降圧が得られない場合は、作用点の異なる降圧薬2剤を併用とする。妊娠中の急性重度の高血圧症に対しては、さまざまな臨床試験で短時間作用型降圧薬が比較されている。ここでも最も一般的に検査される薬は、非経口ヒドララジン、非経口ラベタロールおよび経口ニフェジピン(短時間、中程度、または長時間作用型)であり、基本的にはヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンが使用される。現在までのところ、こ

れらの薬は安全性と有効性に関して同等であると結論づけられ、専門家は特定の薬の経験と精通度に基づいて選択することが推奨されている^{1,3}。

また、CKD患者に降圧薬もしくは腎保護作用を目的としてよく使用されているACEI、ARBは、胎児毒性が明らかであり妊娠中は禁忌である。このため「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」^aにも記載のされているように、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、胎児毒性があることを十分説明のうえ、妊娠成立まで継続することも選択肢の1つである。

参考文献

- 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編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> ●年●月●日アクセス
- 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編. 高血圧治療ガイドライン2019, 日本高血圧学会, 2019.
- 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針2021, メジカルビュー社, 2021.

引用文献

- Garovic VD, et al. Hypertension 2022 ; 79 : e21–e41.
- Abalos E, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2018 ; 10 : CD002252.
- Duley L, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; CD001449.

【解説要旨】 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、アザチオプリンは使用可能である。一方、ミゾリビン、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は胎児毒性があり、妊娠・拳児を計画時に中止もしくはほかの免疫抑制薬に切り替えるべきである。シクロホスファミドは量と年齢により妊孕性への影響があるため妊娠可能な女性への使用は控えたほうが望ましい。

【解説】

IgA腎症、微小変化型ネフローゼ症候群、ループス腎炎などは妊娠可能年齢に多いため、ステロイドや免疫抑制薬による治療中に妊娠・拳児を希望する症例も多い。

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、妊娠中も投与は許容される。その場合、胎盤移行性の低いプレドニゾロンが推奨される。カルシニューリン阻害薬(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、投与は許容される¹。MMFは、胎児奇形の危険性が数多く報告されており、添付文章上も妊娠中の使用は禁忌である²。シクロホスファミドも催奇形性や、計3.5~7g投与で無月経の報告があり、量と年齢により妊孕性に影響を及ぼすため、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る¹。ミゾリビンは動物実験で催奇形性が示されており、ヒトでのデータが乏しいので使用しない。

妊娠中に医薬品を使用する場合、母体への影響だけでなく胎児への影響について十分な注意が必要であるが、各医薬品の添付文書に記載された情報は、必ずしも十分ではない。これを踏まえて、厚生労働省の「妊婦・授乳婦を対象とした薬の適正使用推進事業」により、2005(平成17)年10月に国立成育医療研究センター内に「妊娠と薬情報センター」が設置された。同センターでは、妊婦などへの医薬品投与に

関する情報を集積し、添付文書への反映を推進する取り組みが行われている。その一環として、2018年8月に「免疫抑制剤の妊婦等に関する禁忌の見直しについて」(医薬品・医療機器等安全性情報No.355)が発表され、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンの3剤について、添付文章の「禁忌」の項から「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人」の文言が削除された。今後さらなる情報の集積が必要と思われる。

上記以外の免疫抑制薬や生物学的製剤に関しては、「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」「妊娠高血圧症候群の診療指針2021」「全身性エリテマトーデス診療ガイドライン2019」、Webサイト「妊娠と薬情報センター」を参照してほしい^{a~c}。

参考文献

- 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編. 腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017, 診断と治療社, 2017. <https://cdn.jsn.or.jp/data/jsn-pregnancy.pdf> 2018年4月6日アクセス
- 日本妊娠高血圧学会編. 妊娠高血圧症候群の診療指針2021, メジカルビュー社, 2021.
- 国立成育医療研究センター. 妊娠と薬情報センター, <http://www.ncchd.go.jp/kusuri/index.html> ●年●月●日アクセス

引用文献

- Østensen M, et al. Arthritis Res Ther 2006 ; 8 : 209.
1. Stanhope TJ, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2012 ; 7 : 2089-99.