症　例

分娩時期決定に苦慮した ネフローゼ症候群合併妊娠の１例

富山県立中央病院　産婦人科
林　晃輝，草開　妙，松田美智子，曽根　香穂，森田　章嗣，
山口　彩華，本多　真澄，草開　友理，小幡　武司，吉越　信一，
炭谷　崇義，南　里恵，飴谷　由佳，谷村　悟

要　旨

ネフローゼ症候群合併妊娠では妊娠経過中の母児合併症のリスクが高いが，分娩時期決定の基準は定められていない．今回，高度の蛋白尿を呈するものの，他に合併症がなく，分娩時期の決定に苦慮したネフローゼ症候群合併妊娠の１例を経験した．

症例は25歳，１妊０産．幼児期から蛋白尿を指摘されていたが放置しており，妊娠を契機にネフローゼ症候群と診断された．外来で経過観察中に尿中蛋白量が増加し，24時間尿中蛋白量が11.57 g/日と高度の蛋白尿を呈したため，妊娠34週６日に選択的帝王切開術を施行し，母児ともに良好な転帰を辿った．

蛋白尿と周産期合併症との関連が示唆される報告は多くあるが，分娩時期決定のための尿中蛋白量のカットオフ値は明らかにされてこなかった．我々は過去の報告を解析し，10 g/日以上の尿中蛋白量を呈する症例では合併症の発症頻度が高くなることを見い出した．尿中蛋白量は分娩時期の決定に応用できる可能性が示唆された．

key words：妊娠，ネフローゼ症候群，蛋白尿

富山県立中央病院医学雑誌 2023；46（１・２）30 － 34

はじめに

ネフローゼ症候群とは，大量の腎糸球体性蛋白尿とこれに伴う低アルブミン血症のために，浮腫や脂質異常症，血液凝固異常などが出現する腎疾患群である．ネフローゼ症候群合併妊娠では，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[1)]．今回，妊娠中に初めてネフローゼ症候群と診断され，高度の蛋白尿を呈するものの，その他の妊娠経過は良好であったために，分娩時期の決定に苦慮したネフローゼ症候群合併妊娠の１例を経験したので報告する．

症　例

25歳　１妊０産

主訴：高度蛋白尿の精査および妊娠の管理目的

現病歴：幼児期から蛋白尿を指摘されていたが放置していた．自然妊娠で妊娠成立し，近医産婦人科で妊娠管理をされていた．妊娠17週１日，妊婦健診時に尿蛋白半定量4＋であり，当科および当院腎臓内科を紹介受診した．随時尿の蛋白/クレアチニン（P/C）比5.96 g/gCreおよび血清アルブミン1.8 g/dLから，ネフローゼ症候群と診断され，経過観察された．妊娠高血圧腎症の合併は認めなかった．妊娠34週１日，P/C比が10.52 g/gCreと増加したため，管理目的に入院となった．

既往歴：なし

アレルギー：なし

常用薬：なし

嗜好歴：喫煙なし，飲酒なし

家族歴：腎疾患なし

入院時現症：身長161.0 cm，体重61.0 kg（２週間で+2.0 kg）（非妊娠時50.0 kg，BMI 19.3 kg/㎡），血圧117/75 mmHg，脈拍75/分，SpO_2 98％（室内気），両下腿圧痕性浮腫あり

入院時検査所見（表１）：血液検査では低蛋白血症，低アルブミン血症を認めた．尿酸値は軽度上昇していたが，腎機能は正常であった．尿検査では P/C 比 10.52 g/gCre であった．

胸部 X 線写真：心胸郭比 37.3 %．肋骨横隔膜角は鋭角で，胸水貯留は認めず．

入院時胎児超音波所見：児頭大横径 82.8 mm（−0.1 SD），腹囲 280.9 mm（0.2 SD），大腿骨長 55.4 mm（−1.8 SD），推定児体重 1919 g（−0.8 SD）．胎児発育は週数相当であった（図１）．

入院後経過（図２）：入院時の管理・治療方針として，低蛋白血症増悪・胸腹水出現による呼吸循環状態の悪化や，妊娠高血圧腎症の合併に注意しつつ，分娩時期を検討することとした．また，腎生検については当院腎臓内科と本人で相談し，妊娠終了後に行う方針となった．入院後には血圧の上昇は認めなかったが，下腿浮腫の増悪を認め，妊娠 34 週 1 日の 24 時間尿中蛋白量が 11.57 g/ 日と高度蛋白尿を呈していたため，母体適応により妊娠終了の方針とした．新生児科と協議の上，児の肺成熟を目的に，妊娠 34 週 1 日から 2 日間，各日ベタメタゾン 12 mg の筋肉内投

表１　入院時検査所見

【血算】		【生化学】	
WBC	5.6×10^3 / μL	TP	4.7 g/dL
Hb	9.7 g/dL	Alb	1.8 g/dL
Plt	203×10^3 / μL	AST	14 U/L
		ALT	9 U/L
		ALP	137 U/L
【凝固】		LD	156 U/L
PT-INR	0.90	CK	98 U/L
APTT	23.8 s	γ-GTP	12 U/L
Fbg	641 mg/dL	Amy	82 U/L
AT	91%	T-Chol	407 mg/dL
		T-Bil	0.4 mg/dL
		BUN	12 mg/dL
		Cre	0.65 mg/dL
【尿定性】		eGFR	91 mL/min/1.73m^2
pH	6.0	UA	6.7 mg/dL
比重	1.017	Na	136 mmol/L
蛋白定性	4+	K	3.9 mmol/L
糖定性	-	Cl	105 mmol/L
潜血	1+	Ca	7.6 mg/dL
P/C比	10.52 g/gCr	CRP	0.07 mg/dL

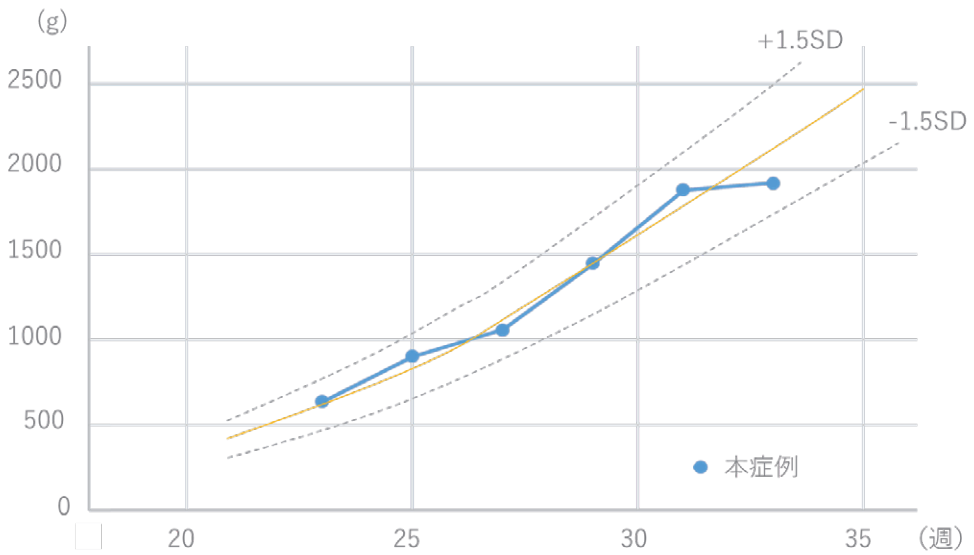

図１　胎児発育曲線

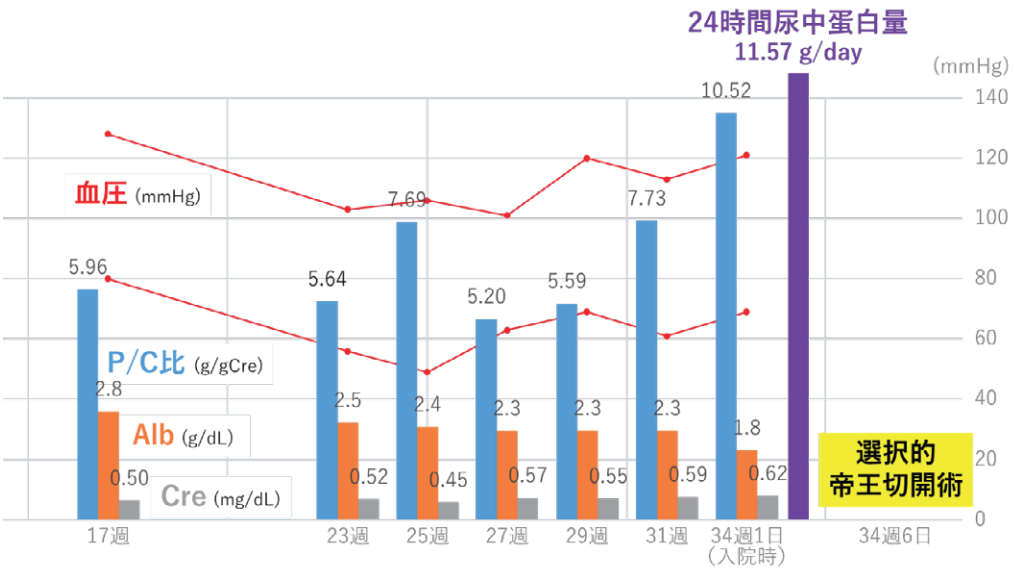

図２　経過

与を行った．妊娠 34 週 6 日に選択的帝王切開術を施行し，2109 g（-0.51 SD）の男児を出産した．

手術所見：出血量は 798 g，手術時間は 1 時間 5 分．腹水は認めなかった．Apgar score 8 点（1 分値）/9 点（5 分値）で，臍帯動脈血液ガス分析は pH 7.330，BE 2.1 と正常であった．

産褥経過：ネフローゼ症候群による深部静脈血栓症予防のため術後 1 日目からヘパリンカルシウム 5000 単位皮下注を 1 日 2 回で開始した．術後経過は良好で，術後 6 日目に退院した．児は早産児のため新生児集中治療室で管理されたが，呼吸障害を認めず経過は良好で，日齢 20 に退院した．1 ヶ月健診時の P/C 比は 6.87 g/gCre であった．今後，育児が落ち着いた時期をみて腎臓内科で腎生検を行う方針である．

考　　察

ネフローゼ症候群を呈する一次性糸球体腎炎疾患には，微小変化型ネフローゼ症候群，巣状分節性糸球体硬化症，膜性腎症，膜性増殖性糸球体腎炎などがある[2]．ネフローゼ症候群合併妊娠の治療では免疫抑制薬とし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[1]が，組織型により予後が異なり，治療方針の決定には組織型が重要である．妊娠中の腎生検の適応について明確な基準はないが，妊娠中の腎生検は合併症の出現率が高いため，腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン 2017 では，『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』とされている[1]．腎生検ガイドブックでは，『妊娠中の腎生検は極力避け，出産後に腎生検をすることが望ましいとされているが，妊娠中期（16 週～ 27 週）までで妊娠高血圧腎症以外の腎疾患が疑われ，分娩以外の治療方針が考えられる症例で生検が考慮される』とされている[3]．一方，妊娠中に腎生検を行い組織型を確定させることで，早期治療介入することができ，母体の腎機能障害の悪化を防ぎ，ひいては児の合併症リスクの減少につながるとする報告もある[4]．本症例は病歴からネフローゼ症候群を発症して長期間経過していることが予想され，妊娠中にステロイド投与を行っても治療に反応しない可能性があること，また寛解までにかかる期間も不明であることから，当院腎臓内科と相談し，妊娠中の腎生検のリスクを鑑み，腎生検は妊娠終了後に行う方針とした．

ネフローゼ症候群合併妊娠での分娩時期決定の基準は定められていない．Iris らはネフローゼ症候群合併妊娠 26 例を後ろ向きに検討したレビュー[5]を報告しており，ネフローゼ症候群合併妊娠における分娩時の平均妊娠週数は 35.5 ± 4 週であった．また，一般平均と比較しネフローゼ症候群合併妊娠は帝王切開率や早産率が高かった（表 2）．早産理由の内訳としては妊娠高血圧腎症，胎児機能不全，前期破水などが挙げられた．新生児合併症としては子宮内胎児発育遅延が 3 例，低出生体重児が 14 例であった（表 3）．分娩時期については浮腫や胸水貯留，妊娠高血圧腎症などの母体適応，子宮内胎児発育遅延や胎児機能不全などの胎児適応を考慮し症例ごとに検討する必要がある．

蛋白尿と妊娠との関連については，妊娠中の 24 時間尿中蛋白量と児の出生体重には有意な負の相関があるとの報告[7]や，膜性腎症において蛋白尿が母体および胎児の予後不良と相関するとの報告[8]，IgA 腎症において蛋白尿が周産期合併症のリスク因子であるとの報告[9]などがあり，3 g/ 日以上の尿中蛋白量は周産期死亡や早産を起こす要因

表２　ネフローゼ症候群合併妊娠 26 例の分娩時の平均妊娠週数，帝王切開率，早産率（文献５より改変）

	ネフローゼ合併妊（n=26）	参考データ[6]
分娩時の平均妊娠週数	35.5±4週	-
帝王切開	57.7%	32.7%
早産	53.8%	11.4%

表３　ネフローゼ症候群合併妊娠 26 例における早産理由の内訳と新生児合併症（文献５より改変）

早産理由の内訳				新生児合併症	
妊娠高血圧腎症	6例	臍帯圧迫	1例	子宮内胎児発育遅延	3例
胎児機能不全	2例	不明	3例	低出生体重児	14例
前期破水	2例			NICU入院	8例

のひとつである[2]とされる．先ほどの Iris らの報告[5]でも，蛋白尿が妊娠高血圧腎症，早産，低出生体重児と有意に相関することを報告している．また, このレビューでは, 妊娠前から一次性糸球体腎炎疾患が判明していた 13 症例のうち，妊娠高血圧腎症や早産，子宮内胎児発育遅延などの合併症を認めたのは，24 時間尿中蛋白量のピーク値が 10 g/ 日未満の症例では８例中１例であったのに対し，10 g/ 日以上の症例では５例中３例であった．尿中蛋白量は分娩時期を決定するための判断材料となりうると考えられ，データは少ないものの特に 10 g/ 日以上の高度蛋白尿を呈する症例では合併症の発症頻度が高いことを念頭に置くべきであろう．

本症例では，高度尿蛋白と低蛋白血症，下腿浮腫を認めるのみで, 妊娠高血圧症候群や胎児発育不全などは認めず, 妊娠経過としては良好であった．一方で，ネフローゼ症候群合併妊娠での分娩時期決定の基準はないため，分娩時期決定に苦慮した．妊娠 34 週以上の早産は後期早産（late preterm）と言われ，正期産児とほぼ同等の生存率となることが知られている．本症例では，24 時間尿中蛋白量が 10 g/ 日を超えており，今後合併症が出現することを危惧し，人工早産にはなるものの，後期早産の時期での妊娠終了を決定した．尿中蛋白量を判断材料として分娩時期を決定した結果，母児ともに良好な転帰を辿った．

早産では児の呼吸障害が問題となることが多く，妊娠 34 週未満の早産が１週以内に予想される場合に，児の肺成熟や頭蓋内出血予防を目的として，母体にベタメタゾン 12 mg を 24 時間ごと，計２回，筋肉内投与することが産婦人科診療ガイドライン産科編 2020 で推奨されている[10]．本症例では，妊娠 34 週を超えていたため，ガイドラインで推奨される出生前ステロイド投与時期を超えているものの，新生児の低アルブミン血症は新生児呼吸窮迫症候群の発症と関連しているとの報告[11]や，late preterm における出生前ステロイドが新生児呼吸障害の減少に対して有効であるとの報告[12, 13]があることから，新生児科と協議の上，妊娠 34 週をわずかに超えた週数であることを考慮し出生前ステロイド投与を行った．

本症例は妊娠前からネフローゼ症候群を発症していたことが推測されるものの，妊娠成立後に初めてネフローゼ症候群と診断された稀な症例であった．ネフローゼ症候群合併妊娠において尿中蛋白量が 10 g/ 日以上となると周産期合併症のリスクが多くなることから，我々は今回，尿中蛋白量 10 g/ 日以上をカットオフ値とし分娩時期を決定した．このカットオフ値については今後症例を重ね検討していく必要がある．

おわりに

高度蛋白尿を呈するものの，その他の妊娠経過は良好であったために，分娩時期の決定に苦慮したネフローゼ症候群合併妊娠の１例を経験した．ネフローゼ症候群合併妊娠での分娩時期の基準は定められていないため，腎臓内科医と連携しつつ，母体合併症や児の合併症に注意して妊娠管理を行い，症例ごとに分娩時期を検討する必要がある．蛋白尿と周産期合併症との関連が示唆される報告は多くあるが，分娩時期決定のための尿中蛋白量のカットオフ値は明らかにされてこなかった．我々は Iris らの報告[5]をもとに解析し，特に 10 g/ 日以上の尿中蛋白量を呈する症例では合併症の発症頻度が高くなることを見い出した．尿中蛋白量は腎生検の適応や治療介入の適応を考える上での判

断材料や分娩時期の決定に応用できる可能性が示唆された.

本要旨は令和４年度富山県産科婦人科学会第２回例会で発表した.

著者の利益相反 conflict of interest（COI）開示：本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文　献

1）腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン 2017. 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, 診断と治療社

2）山本樹生, 松浦眞彦, 佐々木重胤, 他：腎疾患と産科合併症の関連　腎炎, ネフローゼ症候群－妊娠高血圧症候群との関連を中心に－. 周産期医学 2012；42：1101-1106

3）腎生検ガイドブック 2020. 日本腎臓学会, 東京医学社

4）Han-Hsiang Chen, Hsin-Chang Lin, Jui-Chi Yeh, et al: Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2001；80：888-893

5）Iris De Castro, Thomas R. Easterling, Nisha Bansal, et al: Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. Kidney International 2017；91：1464-1472

6）Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ, et al: Births: Final Data for 2014. National Vital Statistics Reports 2015；64：2-3

7）P. Barceló, J. López-Lillo, L. Cabero, et al: Successful pregnancy in primary glomerular disease. Kidney International 1986；30：914-919

8）Packham DK, North RA, Fairlley KF, et al: Membranous glomerulonephritis and pregnancy. Clinical Nephrology 1987；28：56-64

9）Youxia Liu, Xinxin Ma, Jicheng Lv, et al: Risk factors for pregnancy outcomes in patients with IgA nephropathy: a matched cohort study. American Journal of Kidney Diseases 2014；64：730-736

10）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 / 日本産婦人科医会, 杏林社

11）Birgin Torer, Deniz Hanta, Ece Yapakci, et al: Assosiation of serum albumin level and mortality in premature infants. Journal of Clinical Laboratory Analysis 2016；30：867-872

12）Mitzi Go, Diane Schilling, Thuan Nguyen, et al: Respiratory compliance in late preterm infants（340/7-346/7 weeks）after antenatal steroid therapy. The Journal of Pediatrics 2018；201：21-26

13）Gynthia Gyamfi-Bannerman, John A. F. Zupancic, Grecio Sandoval, et al: Cost-effectiveness of antenatal corticosteroid therapy vs no therapy in women at risk of late preterm delivery. JAMA Pediatrics 2019；173：462-468