

妊娠中に微小変化型ネフローゼ症候群の再発を認めましたが、ステロイド治療で寛解し正常産にて出産しえた1例

星野 慈恵 森山 能仁 内田 啓子 新田 孝作

Relapse of minimal-change nephrotic syndrome during pregnancy, and achievement of successful remission using steroid treatment leading to normal term delivery

Yoshie HOSHINO, Takahito MORIYAMA, Keiko UCHIDA, and Kosaku NITTA

Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

36歳の女性。19歳時に下腿浮腫にてネフローゼ症候群(nephrotic syndrome : NS)を発症し、腎生検で微小変化型ネフローゼ症候群と診断され、プレドニゾン(以下、PSL)、シクロホスファミド、ミゾリビン併用で寛解した。感冒や免疫抑制薬減量を機に再発を繰り返したが、挙児希望があり最終寛解から4カ月後にすべての内服薬が中止された。内服中止3カ月後に妊娠が判明し、妊娠20週にNSが再発したため、24週0日に紹介受診となった。下腿浮腫と両側胸水貯留を認め、尿蛋白18.9 g/gCr, 血清アルブミン1.4 g/dLであったが、胎児はappropriate for gestational ageでwell-beingであり、フロセミド、人血清アルブミン、ヘパリン、およびプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム50 mg/日点滴投与による薬物治療を行った。26週1日に不完全寛解II型となり、ヘパリン、フロセミドは中止、PSLを漸減し、31週5日に完全寛解に至った。35週0日以降はPSL 15 mgを維持し、38週5日に自然陣痛発来、38週6日に経膈分娩に至った。尿蛋白は出産後一時的に0.28 g/日まで悪化したが、その後は寛解維持した。児はappropriate for date, Apgar score 8/9の男児で、成長・発達は良好であった。

妊娠中のNS治療では投与薬剤に限られ、治療に苦慮することも多い。早期の娩出も検討されるが、その判断基準や施行時期については一定の見解は得られていない。妊娠中は体液過剰状態に陥りやすく、尿蛋白コントロールも非妊時より困難で、NSの存在は妊娠合併症の頻度を増加させるという報告もある。治療抵抗例や組織型不明のNSでは、妊娠中の腎生検や早期娩出の適応と考えられるが、本症例は薬物治療にて良好な体液管理と寛解導入を得ることができ、正常産にて無事生児を出産することができた。

A 36-year-old-woman presented with nephrotic syndrome (NS) at age 19 and renal biopsy revealed minimal change nephrotic syndrome. She received prednisolone, cyclophosphamide and mizoribine, but had repeated relapses. However, she wished to have a child, and all drugs were discontinued 4 months after remission. Three months after discontinuation of the drugs, she became pregnant. Disease relapse occurred at 20 weeks of gestation and she was referred to our hospital. The urinary protein/creatinine ratio was 18.9 g/gCr and serum albumin was 1.4 g/dL. Therefore, as the fetus was appropriate for gestational age and its well-being was confirmed, conservative treatment with intravenous drip infusion of furosemide, albumin, and heparin was performed, with water-soluble prednisolone sodium succinate at the dose of 50 mg/day. At 26 weeks 1 day, she reached type II incomplete remission. Therefore, heparin and furosemide were discontinued, and the prednisolone dose was tapered. At 31 weeks, 5 days, she achieved complete remission and the prednisolone was reduced to 15 mg after 35 weeks, 0 day. At 38 weeks, 6 days, she had a normal vaginal delivery. After delivery, urinary protein transiently increased, but remission was maintained thereafter. The baby boy was appropriate for date, with an Apgar score of 8/9, and with good

growth and development.

The choice of treatment for NS during pregnancy is limited. During pregnancy, fluid overload tends to occur and control of urinary protein excretion is more difficult than in the non-pregnant state. Moreover, NS is reportedly associated with an elevated incidence of pregnancy complications. Renal biopsy during pregnancy and preterm delivery are thought to be indicated in treatment-resistant patients. However, our patient achieved good control of body fluid balance and achieved remission with a steroid, resulting in uneventful, normal live birth at term.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 1252-1259.

Key words : pregnancy, minimal change nephrotic syndrome, steroid therapy

緒 言

妊娠中におけるネフローゼ症候群(nephrotic syndrome : NS)の発症は多くはないが、その精査や治療にあたっては、母体予後と同時に胎児予後に配慮した方針が求められる。特に、妊娠中は投与可能薬剤に限られ、体液管理にも難渋しやすいことから早期の娩出も検討されるが、その判断や施行時期については個々の症例によって、各々の医師の判断に委ねられている。

今回われわれは、妊娠中期に微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)の再発を認めたが、ステロイド治療で寛解し合併症を生じることなく正産期まで妊娠維持し、母児共に問題なく出産に至ることができた1例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 36 歳, 女性

主 訴 : 下腿浮腫

既往歴 : なし

分娩歴 : 0 妊産

家族歴 : なし

アレルギー : なし

嗜好歴 : 喫煙なし, 機会飲酒

現病歴 : 学校健診で異常を指摘されたことはなかった。

19 歳時に下腿浮腫にて NS を発症し, 20 歳時に他院にて腎生検を施行され MCNS と診断された。プレドニゾロン(以下, PSL)治療のみで寛解に至らず, シクロホスファミドとミゾリビン(以下, MZ)の併用で寛解となった。大学卒業後から他の大学病院に通院し, MZ 100 mg 単剤で寛解維持していたが, 27 歳時に感冒を契機に再発し, ステロイドパルス療法を行い寛解した。その後, PSL は漸減中止されたが, MZ 減量と感冒を契機に 32 歳時に 2 回目の再発となり, 再

び PSL 30 mg, MZ 100 mg に増量された。再び寛解となったため, PSL は漸減中止され, MZ 100 mg 単剤投与されていたが, MZ 中止 1 カ月後の 35 歳時に 3 回目の再発をきたし, ステロイドパルス療法後, PSL 20 mg, MZ 100 mg が再開され, 1 週間後に寛解に至った。このとき拳児希望があり, 2 週ごとに PSL 5 mg まで漸減後, 1 週ごとに PSL 漸減中止, 以降 MZ も漸減中止し, 寛解 4 カ月後にすべての内服薬が中止された。

内服薬中止 3 カ月後に妊娠 12 週であることが判明し, 20 週 2 日の健診にて尿蛋白 2+, 21 週 0 日の外来受診時尿蛋白 4+であり, 自宅安静とするも徐々に尿量低下し, 24 週 0 日には尿蛋白 5.22 g/gCr, 総蛋白(以下, TP) 3.4 g/dL, アルブミン(以下, Alb) 0.8 g/dL と増悪を認めたことから, 当院当科へ紹介受診となった。

入院時現症 : 身長 162.3 cm, 体重 52 kg (妊娠前 40 kg 前後), BMI 19.8 kg/m², 血圧 93/75 mmHg, 脈拍 68 回/分・整, 体温 36.8 °C, SpO₂ 99 % (室内気)。24 週 0 日。眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄染なし, 頸動脈怒張なし, 雑音なし, 甲状腺腫大なし。肺音清, 心音 I → II → III (-) IV (-), 心雑音なし。腹部は平坦軟, 腸蠕動音亢進減弱なし, 肝脾腫触知せず。下腿に浮腫を認めるが, 紫斑やチアノーゼなし

検査所見 : 尿一般 ; 麦薔色, 混濁なし, 比重 1.041, pH 7.0, 蛋白定性(4+), 糖定性(-), 潜血(-), ウロビリノーゲン(±), アセトン体(-), ビリルビン(-), 白血球定性(-), 尿沈渣 ; 赤血球 1/1 ~ 4 HF, 白血球 10 ~ 19 /HF, 扁平上皮細胞 20 ~ 29 /HF, 硝子様円柱 1/1 ~ 4 LF, 尿細管上皮 1/1 ~ 4 HF

尿生化学(随時尿) : 尿蛋白定量 3.06 g/dL, 尿中クレアチニン 162 mg/dL, 尿蛋白/クレアチニン比 18.9 g/gCr, NAG 77.4 U/L, β₂MG 852 μg/L, Selectivity Index 0.09

尿生化学(蓄尿) : 尿蛋白定量 14.14 g/日, 尿中クレアチニン 0.69 g/日, 尿量 520 mL/日

血液検査 : 白血球 5,390 /μL, 赤血球 288 万 /μL, ヘモグ

ロビン 8.2 g/dL, Ht 25.7 %, 血小板 26.4 万 / μ L, TP3.5 g/dL, Alb 1.4 g/dL, T-bil 0.3 mg/dL, AST 31 U/L, ALT 14 U/L, LD 216 U/L, CK 31 U/L, 尿素窒素 11.4 mg/dL, クレアチニン 0.38mg/dL, eGFR 152.1 mL/分/1.73m², 尿酸 4.4 mg/dL, Na 142 mEq/L, K 3.4 mEq/L, Cl 110 mEq/L, TG 581 mg/dL, LDL-cholesterol 218 mg/dL, 鉄 11 μ g/dL, TIBC 125 μ g/dL, フェリチン 17 ng/mL, PT-INR 0.93, APTT 48.0 s(コントロール 33.5 s), AT-III 46 %, FDP 24.9 μ g/mL, D ダイマー 10.6 μ g/mL, フィブリノゲン 462 mg/dL, HBs 抗原(-), HBs 抗体(-), HCV 抗体(-), HIV 抗原/抗体(-), IgG 143 mg/dL, IgA 106 mg/dL, IgM 92 mg/dL, 抗核抗体 <40 倍, BNP 203.7 pg/mL

胸部 X 線像: 心胸比 42.1 %, 肋骨横隔膜角鈍, 肺野異常陰影なし

心電図: 洞調律, 心拍数 71/分で正軸

下肢静脈超音波: 深部静脈に血栓なし

経膈超音波: 頸管長 45 mm

胎児超音波: 頭位, 胎盤左側後壁, 臍帯側方付着, 推定胎児体重 754 g(+0.9SD)

ノンストレステスト(以下, NST): 150 bpm, 頻脈あり, 徐脈なし, 子宮収縮なし

臨床経過: 入院時呼吸状態は良好であったが, 正常な妊娠経過から考えると約 7 kg 近い体液過剰と, 尿蛋白 18.9 g/gCr, Alb 1.4 g/dL と高度の低アルブミン血症を伴う NS の状態であった。妊娠 24 週で児は appropriate for gestational age かつ well-being であること, 妊娠前の腎生検にて組織型が微小変化型と判明しており, 尿蛋白は高選択性であり経過からも MCNS に矛盾せず, ステロイド感受性が期待できると考えた。以上より, 早期娩出は行わず, ステロイド治療による寛解導入を試みることにし, 直ちに水溶性プレドニオン®(プレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, 以下 PSL-SS)50 mg/日点滴投与を開始した。プロトンポンプ阻害薬は妊娠中禁忌であり, H₂ 受容体拮抗薬を投与した。

フロセミドの胎盤移行も懸念されたが, 体液過剰から引き起こされる母体の心不全, 呼吸不全や羊水過多のリスクを鑑み, 連日人血清アルブミン 12.5 g 投与とともにマイナズバランスとなるようフロセミドを静脈投与で 80 mg/日まで増量し体液管理を行った。食事は 1,800 kcal/日, 蛋白 66 g/日, 塩分 6 g/日とした。D ダイマーは 10.6 ng/mL と高値で, 下肢超音波では深部静脈血栓を認めなかったが, 妊婦で深部静脈血栓症のハイリスクであることから, 血栓予防のため弾性ストッキング着用のうえ, APTT 1.5 倍を目標にヘパリゼーションを行った。

26 週 0 日には浮腫は改善し, 体重 47.1 kg(-4.9 kg)となった。尿蛋白 6.69 g/日, TP 4.3 g/dL, Alb 2.1 g/dL と尿所見と血液所見の改善がみられたため, 人血清アルブミンの投与を中止し, PSL-SS を PSL 40 mg の内服に, フロセミドを 20 mg の内服に変更した。経過中は, 週 1 回の胎児超音波と NST を施行し, 妊娠高血圧症候群合併の早期発見のため, 1 日 3 回のバイタル測定と血清尿酸値の推移を確認した。鉄欠乏性貧血, 低カリウム傾向も認めしたが, 鉄剤補充と食事によるカリウム付加を行った。

その後も尿蛋白はゆっくり減少し, 26 週 1 日には尿蛋白 3.23 g/日と不完全寛解 II 型の状態となり, 26 週 5 日には体重 46 kg を下回ったためフロセミド内服を中止した。血清 IgG 値は 200 mg/dL 前後と低値が続いていたが, 入院管理にて感染予防ができていないことから γ グロブリン補充は行わず, PSL 減量にて経過をみることにした。その後も緩徐に尿蛋白は減少し, 27 週 2 日に PSL を 30 mg へ減量, D ダイマーも 2 μ g/mL 以下へ低下したことから, ヘパリゼーションを中止した。しかし, 入院ストレスによる不眠やうつ症状を訴え退院を強く希望するようになり, 精神科コンサルトの結果, 適応障害の診断に至り, 退院後の自宅療養におけるリスクを十分説明したうえで, 28 週 1 日尿蛋白 0.9 g/日, TP 4.4 g/dL, Alb 2.1 g/dL と不完全寛解 I 型となったことを確認し, 自宅退院した(Fig. 1)。

その後は, 週 1 回産科と当科を外来通院し, 尿蛋白 1 g/日前後, Alb 2.7 g/dL 前後で安定して経過していたが, 腹部緊満感や自宅での不安感が強くなり, 30 週 6 日管理目的に再入院した。NST や胎児発育には問題なく, 頸管長短縮などの切迫兆候は認めなかった。入院後に尿蛋白は 1 g/日未満まで減少したため, ステロイド治療による免疫力低下, 感染併発を懸念し, 31 週 0 日に PSL 25 mg へ減量, 31 週 5 日には完全寛解となった。その後も寛解維持していたため 33 週 0 日 20 mg, 35 週 0 日 15 mg と減量した。38 週 5 日に自然陣痛発来し, 子宮口全開時にヒドロコルチゾンリン酸エステルナトリウム 100 mg 静脈投与にてステロイドカバーのうえ, 38 週 6 日午前 1 時 48 分経膈分娩に至った。分娩時出血は 1,115 mL で, 児は 2,944 g の appropriate for date 男児であり, Apgar score 8/9 で先天奇形や臓器障害を認めなかった。出産前 0.1 g/日未満まで減少していた尿蛋白は出産後一時的に 0.28 g/日まで悪化を認めたが自然軽快し, 出産 5 日後に退院し, 外来でも寛解維持していたため PSL を漸減した(Fig. 2)。なお, 児は生後 3 カ月にて気管支炎に罹患し短期の入院加療を要したが, 成長発達は良好である。

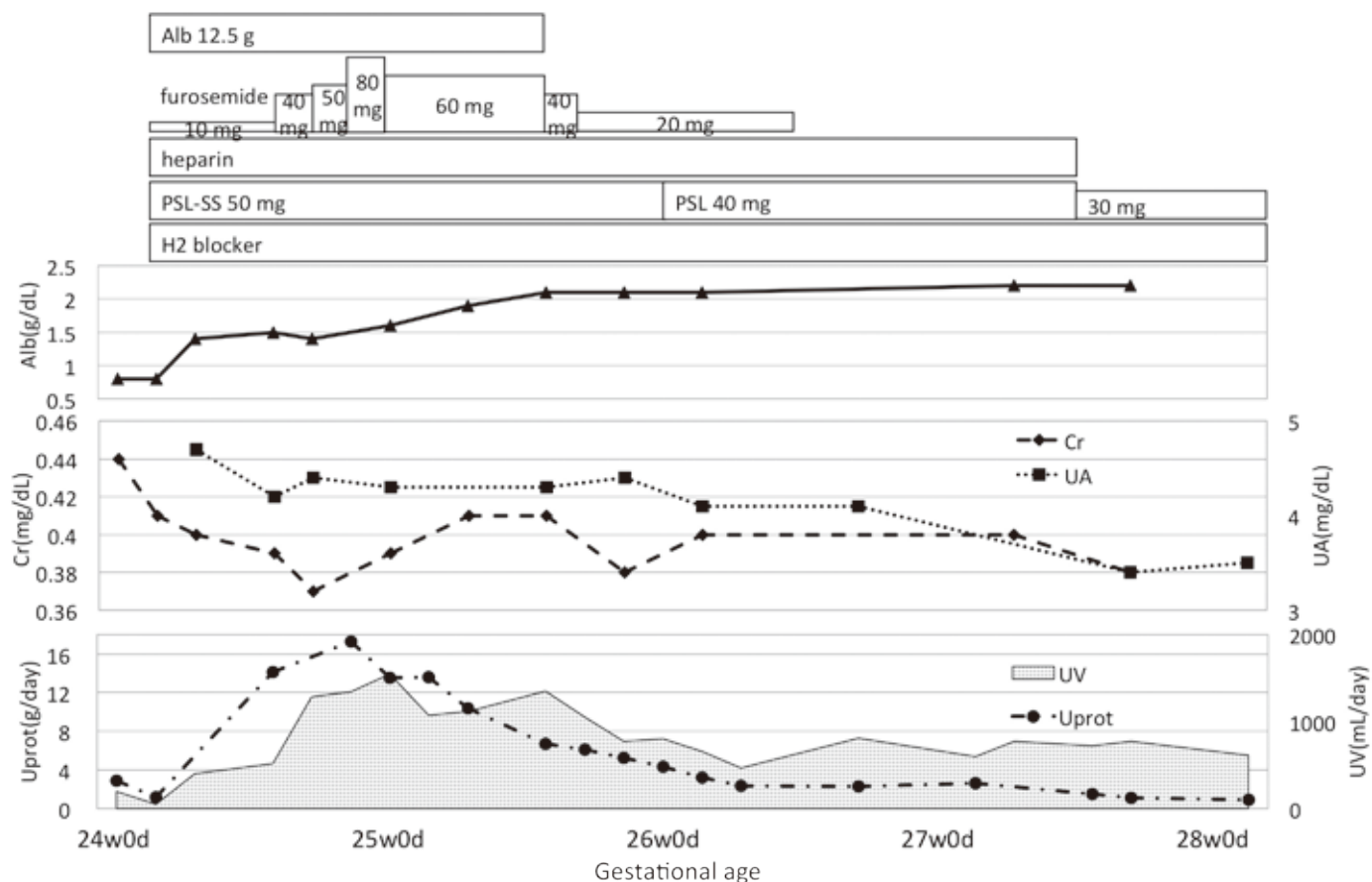


Fig. 1. Changes in serum and urine parameters up to 28 weeks of pregnancy

Urinary volume (UV) increased according to the albumin level and diuretic dosing. Urinary protein (Uprot) decreased to a level consistent with incomplete remission type I and albumin increased from <1.0 g/dL to approximately 2 g/dL in response to prednisolone.

Alb : albumin, PSL-SS : water-soluble prednisolone sodium succinate, PSL : prednisolone, Cr : creatinine, UA : uric acid, Uprot : urine protein, UV : urinary volume

考 察

本症例は妊娠中期に MCNS の再発を認めたが、ステロイド治療で寛解導入し、合併症を生じることなく正期産まで妊娠維持し、母児共に問題なく出産に至ることができた。

妊娠中の NS 発症率は 0.012~0.025 %¹⁾とされているが、治療にあたっては妊娠高血圧症候群に伴う腎症か、原発性あるいは全身性エリテマトーデスなどの二次性糸球体腎炎によるものかの鑑別が重要となる。本症例は妊娠前の腎生検で組織型が判明しており、MCNS に矛盾しない経過でステロイド感受性が期待できたことから、妊娠中に再腎生検は施行せず、治療を開始した。

妊娠期間中の腎生検施行については、初発のネフローゼ

症候群で病型が不明な場合は、必ずしも腎生検は禁忌ではないといわれている。Chen ら²⁾は初発の NS に対し 18~26 週で腎生検を行った 10 例を報告し、組織型の確定、早期の治療開始が予後を改善すると報告している。また、妊娠中も非妊時と同様の手順で生検可能で、慎重に適応を判断すればリスクは上昇しないとしている。Packham ら³⁾も、29 週までに腎生検を行った 104 妊娠に対して経皮的針腎生検を行い、非妊時と同様に腹臥位にて検査可能で、リスクも非妊時に比べ増加しないと報告しており、Lindheimer ら⁴⁾も 32 週以前に施行するよう推奨している。一方、妊娠中は非妊時の腎生検に比べて慎重に行うように提唱している報告もあり⁵⁾、「妊娠高血圧症候群の診療指針 2015」には、妊娠中に出現した蛋白尿は妊娠高血圧症候群によるものであれば出産後 12 週までにほぼ消失するため、産褥 12 週まで

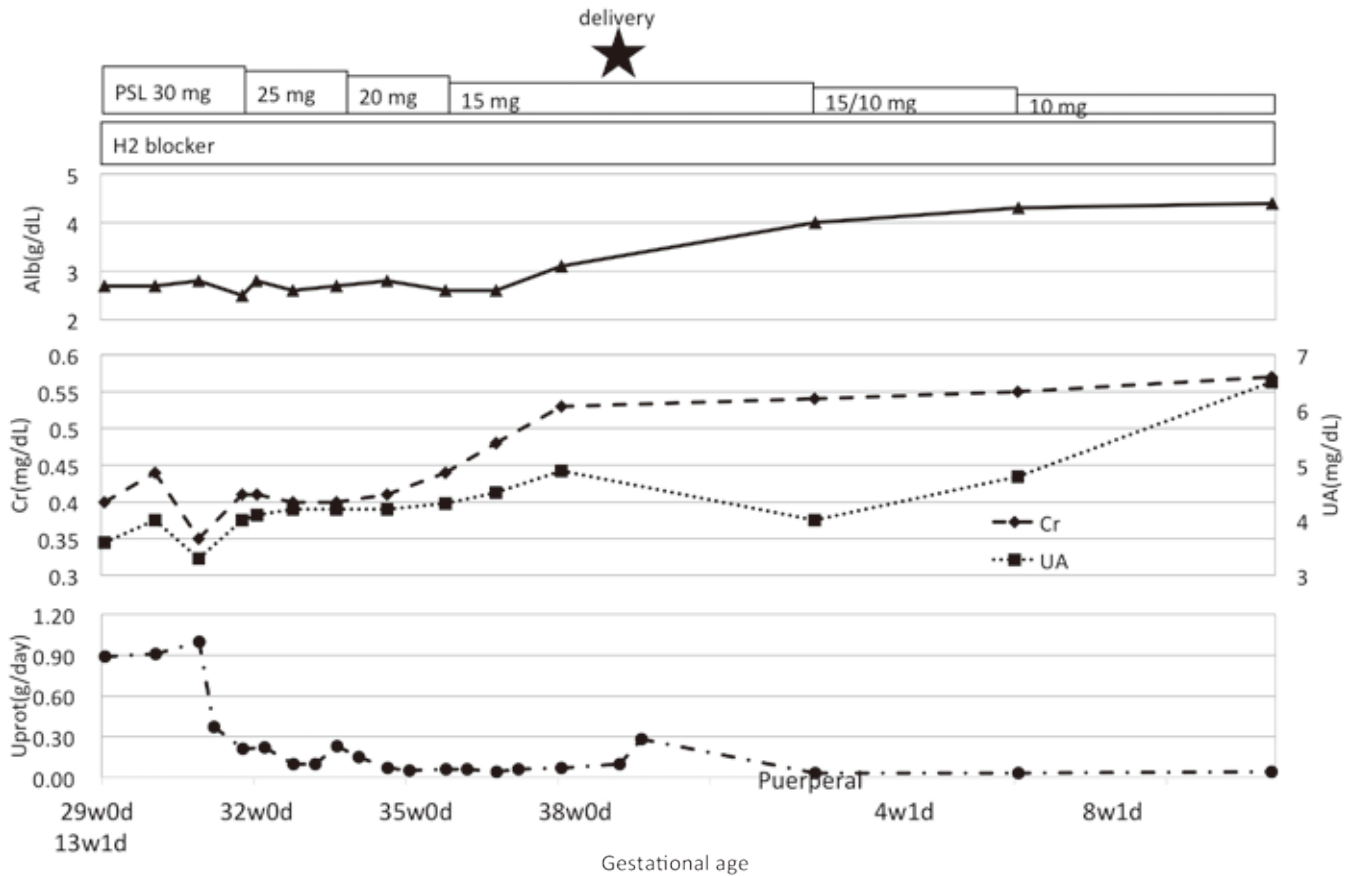


Fig. 2. Changes in serum and urine parameters from 29 weeks of pregnancy

Uprot decreased with complete remission and albumin increased to approximately 4 g/dL, prednisolone was maintained at 15 mg/dL.

PSL : prednisolone, Alb : albumin, Cr : creatinine, UA : uric acid, Uprot : urinary protein

は保存的にフォローアップするよう示されている⁶⁾。日本腎臓学会が提唱する「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン2017」では、妊娠中の腎生検は慎重に判断すべきであるが、持続する蛋白尿が12週以降も持続する場合や、高度の蛋白尿が持続する場合、妊娠高血圧腎症が否定的な場合は、出産後12週以前でも腎生検を考慮すべきであるとしている⁷⁾。

妊娠中に発症、再発した原発性NSに対する治療経過については多数の報告がある^{8~13)}。発症週数は妊娠ごく初期から後期までさまざま、病型が不明な場合は出産後に腎生検を施行した症例もあるが、妊娠中に施行した報告も多く、ほとんどがステロイドを中心とした治療を行っている。治療不効の症例に関しては早期娩出を行った報告もあるが、治療効果のある症例では、一部の症例で前期破水や胎児機能不全による早産もあるものの、ほとんどの症例で

妊娠後期以降、ほぼ正常産近くまで妊娠継続可能で、児の発育はおおむね良好であるとされている。

しかし、NSの存在は妊娠合併症の頻度を増加させるという報告もある。Packhamら¹⁴⁾は、195例の原発性糸球体腎炎の妊婦を調査し、腎障害、高血圧(特に妊娠初期)、NSのいずれかの存在は、胎児死亡、周産期死亡、早産のリスクが上がるとしている。彼らは組織型ごとの予後を調査し、特に巣状糸球体硬化症では胎児死亡、周産期死亡が有意に高いことを報告し、また動脈硬化など高度の血管病変を持つほど胎児死亡、周産期死亡のリスクが上がるとしている。Barcelóら¹⁵⁾は、妊娠中に腎生検を施行した66例について調査し、長期のNS状態においては、1日蛋白尿量と児の出生体重との間に有意な負の相関があり、妊婦の蛋白尿の程度が胎児成長に影響を及ぼすため、早産や周産期死亡が健常妊婦より多いと報告している。Castroら¹⁶⁾も尿蛋白

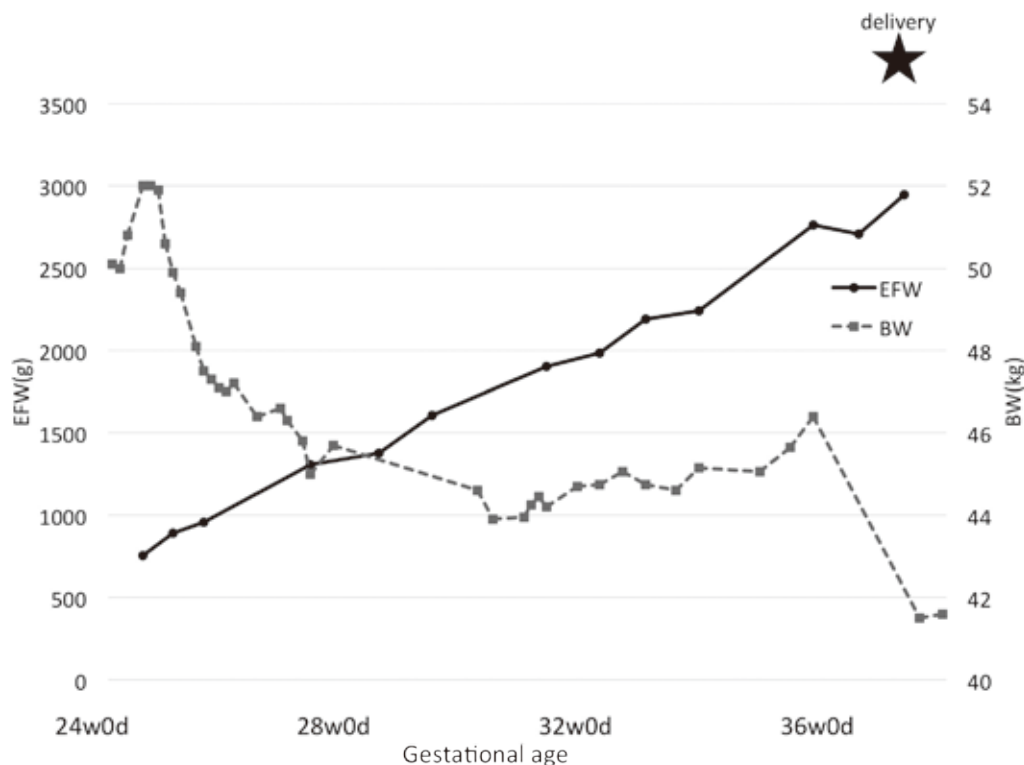


Fig. 3. Changes in body weight and estimated fetal weight

The patient's body weight decreased according to the albumin level and diuretic dosing.

Fetal growth was normal.

EFW : estimated fetal weight, BW : body weight

量が早産、子癩、低出生体重児のリスクを有意に上昇させ、また体液過剰によって引き起こされる高血圧により予後悪化が懸念されるとしている。本症例では妊娠25週まで血清Alb値は2 g/dL以下で経過し、それ以降も38週までは3 g/dLに達していなかったが児の発育は正常であった(Fig. 3)。Castroらの報告では母体のAlbと胎児予後の相関は明確に証明されておらず、児の発育が尿蛋白量そのものに影響するのか、あるいは母体の血清Alb値に依存するのかについては今後も検討が必要である。

妊娠前にNSと診断された女性の妊娠許容については、越野ら¹⁷⁾がMCNS患者の妊娠経過を調査し、1年間以上の寛解が持続した時点で許可することにより、大多数の症例で再発することなく無事出産しようとしており、2015年のPIHガイドラインでも、病態が安定していれば妊娠による影響は少ないとされている⁶⁾。本症例では最終寛解7カ月後に妊娠が判明しており、寛解期間が短いことが妊娠中の再発に影響した可能性は否定できない。

また妊娠中は、さまざまな種々のホルモン変化によりナ

トリウム貯留と循環血漿量の増加が起こると同時に、全身血管抵抗が低下するため¹⁸⁾体液過剰状態に陥りやすい。したがって、児の早期娩出により体液管理が容易となる見込みがあり、治療抵抗性のNSや高血圧症例、胎児機能不全症例では早期娩出の適応と考えられる。しかし、寛解導入可能な症例に関しては必ずしも早期娩出は必須ではなく、児の予後を優先し、薬物治療を行いながら妊娠継続することは可能である。妊娠中に使用できる薬剤については、免疫抑制薬のなかには催奇形性を誘発する薬剤も多く、妊娠中のNSに対してはステロイド治療が中心となる。妊娠初期のステロイド投与と口唇裂の関連が議論されたこともあったが、種々のステロイドは自己免疫疾患や内分泌疾患などにおける投与経験は豊富であり、その因果関係は根拠に乏しい。しかし、ステロイドに起因した高血糖、高血圧、感染などの薬剤リスクは懸念されるため、十分な合併症管理が必要である¹⁹⁾。利尿薬については、フロセミドは一般的な体液管理に使用される薬剤であるが、胎盤を通過し²⁰⁾胎児の尿産生が増加することが知られている²¹⁾。妊

娠初期の投与でわずかに先天異常が増えたとの報告もあるが、薬剤起因性の特定の異常ではなく、安全に使用できるという報告も多い。一方で、体液量正常な妊婦に対する使用では胎盤血流を減少させるという報告もあり、心不全などの体液量増加症例に限って使用したほうがよいと考えられる²²⁾。γグロブリン補充に関しては、本症例では経過中IgGが200 mg/dL前後と低値が持続しており、PSL減量後も300 mg/dLと改善に乏しかったため、補充を検討したが行わなかった。妊娠中は母親由来のIgGが胎盤移行し、新生児の生後3~6カ月までの免疫に関与するとされているが、本症例の児は生後3カ月に入院加療を要する気管支炎に罹患しており、移行抗体が不十分であった可能性は否定できない。原発性免疫不全症候群患者の妊娠管理における免疫グロブリン静注療法が有効であったとの報告もあり²³⁾、今後検討が必要である。

なお、本症例の妊娠前管理について、妊娠前は頻回再発型のNSを呈しており、挙児希望の際にすべての内服薬が中止されたことも妊娠後再発の一因となった可能性がある。先に記したように、妊娠中も比較的安全と考えられるPSLの継続や、臓器移植領域で妊婦にも使用経験の多いシクロスポリンやタクロリムスへの変更などにより、妊娠後の再発を予防できた可能性がある。妊孕性のあるNS患者では、妊娠前に十分な寛解期間を設けるとともに治療薬選択にも配慮が必要と考える。

結 語

今回われわれは、妊娠20週に微小変化型ネフローゼ症候群の再発を認めたが、ステロイド治療で寛解し合併症を生じることなく正期産まで妊娠維持し、母児共に問題なく出産に至った1例を経験した。妊娠中のネフローゼ症候群では治療選択に苦慮することが多いが、早期に寛解導入し良好に管理できれば、妊娠継続により母児ともに良好な予後を得られると考えられる。

謝 辞

本症例の診療および本稿執筆するにあたり、東京女子医科大学産婦人科の小川正樹教授、鈴木志帆先生に多大なご尽力とご助言をいただきましたことを深謝いたします。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int* 2017; 91: 1464-1472.
2. Chen HH, Lin HC, Yeh JC, Chen CP. Renal biopsy in pregnancies complicated by undetermined renal disease. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80: 888-893.
3. Packham D, Fairley KF. Renal biopsy: indications and complications in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1987; 94: 935-939.
4. Lindheimer MD, Spargo BH, Katz AI. Renal biopsy in pregnancy-induced hypertension. *J Reprod Med* 1975; 15: 189-194.
5. Kuller JA, D'Andrea NM, McMahon MJ. Renal biopsy and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 1093-1096.
6. 日本妊娠高血圧学会(編). 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015. 東京:メジカルビュー社, 2015.
7. 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. *日腎会誌* 2017; 59(7): 955-1033.
8. 安田元己, 朝田嘉一, 和田麻美子, 渡邊直子. 妊娠末期にネフローゼ症候群を発症した1例. *山梨産婦会誌* 2014; 5: 9-14.
9. 石橋めぐみ, 原 大雅, 田中圭紀, 天雲千晶, 真嶋允人, 伊藤 恵, 西澤知佳, 新田絵美子, 森 信博, 花岡有為子, 金西賢治, 田中宏和, 秦 利之. 妊娠中にステロイドパルス療法が著効したネフローゼ症候群の一例. *香川産婦誌* 2013; 15: 39-43.
10. 宮原通夫, 前田哲雄, 林 魅里, 泉 有紀, 山下 薫, 井上茂, 黒田亜紀, 加藤裕之, 村上文洋, 葉 清泉, 嶋野勝太, 東治道, 河野勝一. 妊娠中発症の微小変化群ネフローゼ症候群の1例. *福岡産婦会誌* 2013; 36: 22-25.
11. 三浦理絵, 松村由紀子, 室本 仁, 湯澤 映, 和田潤郎, 森川晶子, 佐藤秀平, 菅原俊之, 貝塚満明, 三戸聖也, 黒滝日出一. ステロイドパルス療法を二回施行したネフローゼ症候群合併妊娠の一例. *青森臨産婦誌* 2010; 25: 75-80.
12. 佐藤賢一郎, 水内英充, 北島義盛, 塚本健一, 藤田美剛. 浮腫と腹水貯留がきっかけとなり診断され, 急激な経過をたどった妊娠に合併したネフローゼ症候群の1例. *臨産産* 2012; 66: 587-591.
13. Sato H, Asami Y, Shiro R, Aoki M, Yasuda M, Imai S, Sakai R, Oida K, Kawaharamura K, Yano H, Taguchi N, Suzuki T, Hirose M. Steroid pulse therapy for *de novo* minimal change disease during pregnancy. *Am J Case Rep* 2017; 18: 418-421.
14. Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith PQ. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *J Med* 1989; 71: 537-553.
15. Barceló P, López-Lillo J, Cabero L, Del Río G. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int* 1986; 30: 914-919.
16. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, Jefferson JA. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. *Kidney Int* 2017; 91: 1464-1472.
17. 越野慶隆, 木田 寛, 横山 仁, 竹田慎一, 吉村光弘, 朝本輝

- 夫, 齊藤弥章, 友杉直久, 安部俊男, 服部 信. 微小変化型ネフローゼ症候群における妊娠. 日腎会誌 1985 ; 27 : 451-458.
18. Chapman AB, Abraham WT, Zamudio S, Coffin C, Merouani A, Young D, Johnson A, Osorio F, Goldberg C, Moore LG, Dahms T, Schrier RW. Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy. *Kidney Int* 1998 ; 54 : 2056-2063.
 19. Ngian GS, Briggs AM, Ackerman IN, Van Doornum S. Safety of anti-rheumatic drugs for rheumatoid arthritis in pregnancy and lactation. *Int J Rheum Dis* 2016 ; 19 : 834-843.
 20. Beermann B, Groschinsky-Grind M, Fåhraeus L, Lindström B. Placental transfer of furosemide. *Clin Pharmacol Ther* 1978 ; 24 : 560-562.
 21. Wladimiroff JW. Effect of frusemide on fetal urine production. *Br J Obstet Gynaecol* 1975 ; 82 : 221-224.
 22. Gerald G. Briggs, Roger K. Freeman, Craig V. Towers, Alicia B. Forinash. *Drugs in Pregnancy & Lactation, 11th ed. A Reference Guide to Fetal & Neonatal Risk.* WOLTERS KLUWER, 2017.
 23. Egawa M, Kanegane H, Imai K, Morio T, Miyasaka N. Intravenous immunoglobulin (IVIG) efficiency in women with common variable immunodeficiency (CVID) decreases significantly during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018 ; 3 : 1-5.