トピックス

I. 診断法

4. ネフローゼ症候群

丸山 彰一

要 旨

平成 23 年にネフローゼ症候群の新しい診断基準が公表された¹⁾。①高度の蛋白尿(尿蛋白排泄量 3.5 g/日以上)の持続と②低アルブミン血症(血清アルブミン値が 3.0 g/dl 以下)のふたつが必須条件である。改定のポイントは、従来の低蛋白血症を低アルブミン血症に変更したこと、および蓄尿がない場合に随時尿の結果も参考にするとした点にある。疾患各論としては、微小変化型ネフローゼ症候群における CD80、巣状糸球体硬化症における可溶性ウロキナーゼ受容体、膜性腎症における抗ホスホリパーゼ A2 受容体抗体を取り上げた。これらは新たな診断マーカーとして期待されている。

〔日内会誌 102 : 1098~1104, 2013〕

Key words 診断基準, バイオマーカー, 足細胞

はじめに

ネフローゼ症候群は高度な蛋白尿, 低アルブミン血症, 浮腫, 脂質異常症を主な症状とし, 病理学的には糸球体上皮細胞(足細胞)の障害を認める。元来, ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome)は腎炎症候群(nephritic syndrome)と対比される病理学的な概念であり, 腎炎と異なり, 炎症細胞浸潤などがみられない疾患の総称として提唱された。ネフローゼ症候群の原因疾患には腎炎も含まれることから, この分類は妥当とは言えない。また, 臨床現場ではネフローゼ症候群というよりも, 原因疾患別に病気を捉えて診療することが一般的であろう。

それでもネフローゼ症候群は, 大量の蛋白尿の持続, アルブミンをはじめとする血液中の重要なタンパク質の濃度の低下, 脂質代謝異常の出現, 血液凝固傾向, 易感染性, さらに過剰のナトリウム貯留による浮腫形成といった共通の病態を呈する疾患群であり, ひとつの疾患概念で捉えることは今日なお重要な意義を持っている。

本稿では, 最初にネフローゼ症候群の診断基準の改定について述べる¹⁾。続いて, 疾患各論として, 微小変化群(MCD: minimal change disease), 巣状分節性糸球体硬化症(FSGS: focal segmental glomerulosclerosis), 膜性腎症(MN: membranous nephropathy)の診断法を取り上げる。特に有望なバイオマーカーについて概説す

名古屋大学大学院医学系研究科病態内科学腎臓内科学

Progressive Renal Diseases: Recent Advances in Diagnosis and Treatments. Topics: I. Diagnosis; 4. Nephrotic syndrome. Shoichi Maruyama: Department of Nephrology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

表 1. 成人ネフローゼ症候群の診断基準

(平成 22 年度厚生労働省難治性疾患対策進行性腎障害に関する調査研究班)

1. 蛋白尿：3.5 g/日以上が持続する。
(随時尿において尿蛋白/尿クレアチニン比が 3.5 g/gCr 以上の場合もこれに準ずる)。
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0 g/dl 以下、血清総蛋白量 6.0 g/dl 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症 (高LDLコレステロール血症)

注：1) 上記の尿蛋白量、低アルブミン血症 (低蛋白血症) の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

2) 浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。

3) 脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。

4) 卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

る²⁾。

1. ネフローゼ症候群の診断基準と治療効果判定基準

平成 22 年度厚生労働省難治性疾患克服対策事業「進行性腎障害に関する調査研究」班 (松尾清一班長) の「難治性ネフローゼ症候群分科会」 (今井圓裕分科会長) からネフローゼ症候群診療指針が公表されている¹⁾。この中で新たなネフローゼ症候群の診断基準として、①高度の蛋白尿 (尿蛋白排泄量 3.5 g/日以上) の持続と②低アルブミン血症 (血清アルブミン値が 3.0 g/dl 以下) のふたつの条件が提唱された (表 1)。現在この基準を用いた疫学調査研究が進行している。

1) 診断基準改定までの経緯

実は、欧米においてもネフローゼ症候群の診断基準は明確には定まっていない。一般には 3.5 g/日以上尿蛋白があることを診断の必須条件とし、低アルブミン血症、浮腫、脂質異常症が合併する病態と記載されることが多い。高度の蛋白尿の基準として、対表面積 1.73 m²あたりの蛋白尿 3.5 g/日以上が用いられることもある。わが国では、昭和 48 年 (1973 年)³⁾に厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班 (上田泰班長) によってネフローゼ症候群の診断基準が定められた。必須条件として、①尿蛋白 3.5 g/日以上持続、

②血清総蛋白 6.0 g/dl 以下 (血清アルブミン値では 3.0 g/dl 以下) を満たすことと明確な基準が提唱された。国の調査研究においてネフローゼ症候群の診断基準が決められていることは、他の国には例がない。また今から 40 年前の腎臓病治療の創成期に明確な診断基準が定められたことにはその後の我が国のネフローゼ症候群診療の発展に大きな意義があったと考える。しかし、近年は診療状況の変化もあり改定の必要性が高まっていた。

2) 新たな診断基準

「ネフローゼ症候群の診断基準」改定のポイントは、必須条件としての低蛋白量血症を低アルブミン血症に変更した点にある。ネフローゼ症候群の本体は糸球体からの大量のアルブミンの漏出である。しかし、ガンマグロブリンが上昇する膠原病や骨髄腫に伴うアミロイドーシスにおいては、尿蛋白が 3.5 g/日以上で血清アルブミン値が 3.0 g/dl 以下となっても血清総蛋白量は 6.0 g/dl 以上にとどまることがある。改定前の基準ではこうした病態はネフローゼ症候群と診断されない。今回の改定ではこの問題点が解消されている。現在の日常診療においては以前と違い、血清アルブミン値測定がルーチンで行われているという背景もある。現在、この新診断基準を用いて日本ネフローゼ症候群コホート研究 (Japan nephrotic syndrome cohort study = JNSCS)

トピックス

が進行中である。

診断基準改定のもうひとつの大きな変更点は、24時間蓄尿検査が行われなかった場合は、随時尿における蛋白尿/尿クレアチニン比を用いても良いとしたことである。尿蛋白は1日蓄尿して定量することが最も望ましいが、外来患者で蓄尿が困難な場合もある。また、高齢者などで正確な蓄尿ができず検査結果の信頼性に問題があることは日常診療でしばしば経験される。さらに最近では、入院患者においては感染症や個人情報保護の観点から、蓄尿を行わないほうがよいとの判断もある。一方で、尿蛋白g/gCr比にも問題はあり、一日尿Cr排泄量が1gであることを前提にしているため、症例によっては必ずしも正確に病状を反映しない。特に高齢者や女性、筋肉量が低下した患者においては注意を要する。さらには、希釈尿の場合には測定誤差が大きく信頼性に欠けるという難点もある。尿蛋白g/gCr比の取り扱い、今後の重要な研究課題のひとつである。

3) 血清アルブミン測定法

新しい診断基準では血清アルブミン測定が重要な意味を持つが、その測定法は必ずしも統一されていない。これもネフローゼ症候群を正確に診断する上では問題となる。アルブミン測定は免疫法が標準法とされるが、測定費用が高く、特殊な機器を必要とするため、実臨床では用いられていない。臨床現場では、アルブミンと色素が結合することで起こる吸収波長の変化から濃度を測定する色素法が主流となっている。用いる色素にはBCP(プロモクレゾールパープル)やBCG(プロムクレゾールグリーン)がある。BCP法では還元型アルブミンよりも酸化型アルブミンに過剰に反応するため病態により測定値にばらつきが大きかった。そのため従来ほとんどの施設でBCG法が採用されていた。しかし、BCG法も、アルブミン以外のタンパク、特にグロブリン分画の一部(α_2 マクログロブリン、

トランスフェリン、ハプトグロビンなどの急性相反応蛋白)と反応してしまうため、一般に免疫法より高値となる傾向があった。特に炎症性疾患やネフローゼ症候群では高値となりやすい。近年、免疫法とよく関連する改良BCP法が開発された。改良BCP法はBCG法よりも低い値となる。特に血清アルブミンが低値を示す症例では乖離が大きく、約0.5 g/dlの差がみられる。改良BCP法は2005年頃から少しずつ普及しているが、現在でもBCG法を使っている施設は多い。今後は改良BCP法に統一されると思われるが、特に過去のアルブミン値との比較や多施設間での比較を要する臨床研究では注意を要する。

2. 微小変化群(MCD)の診断法

MCD(あるいは微小変化型ネフローゼ症候群=MCNS:minimal change nephrotic syndrome)は急激な発症が特徴であるネフローゼ症候群であり、腎生検で光学顕微鏡上わずかな変化のみを認めるものである。よって、確定診断には腎生検が必須である。しかし小児ではMCDの頻度が高いため、まずはステロイド治療を行い、反応が不良な症例に対してのみ腎生検を考慮することが一般的である。成人においても急性発症のネフローゼであれば治療を先行することがある。特に、MCDの頻度が高い若年者や、腎生検のリスクが高い合併症のある高齢者では、腎生検を行わずに治療が開始されることも多い。しかし、腎生検がなければFSGSとの鑑別は不可能である。また、臨床経過からは、MNとの鑑別が困難な例も少なくない。

臨床現場では腎生検によらないMCDの診断法が望まれている。過去の研究でT細胞が分泌する因子が足細胞傷害を引き起こしMCDが惹起されることが示唆されていた。責任因子の探索が精力的に行われてきたが、明確な結論には至っていない。ここでは、新たな診断法につながる可

表 2. ネフローゼ症候群の原疾患診断のための新規バイオマーカー

候補分子	対象疾患	検体	診断法	用途
CD80 (B7.1)	MCD	尿/腎生検	ELISA	診断, 活動性判定
IL-13	MCD	血清/リンパ球	ELISA/Flow cytometry	診断, 治療反応性・再発推定
Haemopexin	MCD	血清/尿	ELISA	活動性判定
sIL-2R	MCD/FSGS	血清	ELISA	活動性判定
suPAR	FSGS	血清/尿	ELISA	診断, 治療反応性推定
抗PLA2R抗体	MN	血清	Western/Cell ELISA/ELISA	診断, 治療反応性推定 予後推定
抗AR抗体	MN	血清	Western	診断
抗SOD2 抗体	MN	血清	Western	診断

(文献 2 表 1 を改訂)

能性のある新規バイオマーカー候補分子を紹介する (表 2)。

1) 尿中CD80 (B7.1)

最近, 尿中のCD80 測定がMCDの診断に有用であるとの報告がなされている。CD80(B7.1)は抗原提示細胞の表面に発現しており, T細胞上のCD28 と結合することで共刺激シグナルを送りT細胞を活性化する。Johnsonらのグループは, MCD患者では尿中CD80 が増加していることを見出した^{4,5)}。寛解後のMCD患者やFSGS患者では上昇が見られない。尿中のCD80 は 53-kdの完全型であり, 血中の可溶性CD80 (23-kd) とは異なることから, 足細胞に由来するものと考えられている。糸球体の免疫染色では, MCD患者では足細胞にCD80 が発現しているが寛解後には発現が消失すること, 再発時には再発現が見られること, またFSGSでは糸球体係蹄の一部にのみ染色に見られることが示されている。以上から, CD80 は他疾患との鑑別やMCDの病勢判断に有用であるのみならず, MCDの発症に直接関わっていることが示唆される。

2) Interleukin 13

Hodgkin病にMCNSが合併すること, IL-13 がHodgkin病のReed-Stenberg細胞に対する成長因子であることなどからIL-13 とMCDとの関連が想定された。動物実験では, IL-13 高発現マウ

スが蛋白尿と足突起の平坦化といったMCDと類似する症状を呈することが示されている。臨床研究では, アトピー患者においてIL-13 が高値を示すことが報告されており, アレルギーと関連のあるMCNSへの関与を示唆する結果である。遺伝子型の検討では, 小児MCNS患者においてIL-13 に遺伝子変異がみられることも示されている。さらに, MCNS患者では血中IL-13 値が上昇していたとの報告がある。また足細胞においては, IL-13 が前述のCD80 発現を惹起する。IL-13 とMCDの関連については, 今後さらなる研究が必要である。

3) その他のMCD診断バイオマーカー候補

血清haemopexin (Hx) や可溶性IL-2 受容体 (sIL-2R) がMCDの診断に役立つ可能性が示唆されている⁶⁾。血清Hxはヘムを運ぶ作用があり鉄の恒常性に関与する分子であり, IL-1 やIL-6 に反応して上昇する急性炎症物質のひとつでもある。さらにHxはプロテアーゼ活性を有する。Bakkerらは, 再発時のMCNS患者特異的に, Hxのプロテアーゼ活性は上昇していることを報告した。また, 多くの報告で, MCD患者の活動期に血清の可溶性IL-2 受容体が増加することが示されている²⁾。

トピックス

3. 巣状糸球体硬化症（FSGS）の診断

FSGSは末期腎不全に至る難治性疾患のひとつである。特に米国では頻度が高い。FSGSの診断は腎病理所見で規定されるため、実際には多くの疾患群を含む症候群である。大きく一次性と二次性に分けられるが、ネフローゼを呈するものは主として一次性であり、免疫反応が関与していると考えられる。足細胞に発現する分子の遺伝子異常が一次性FSGSの原因となることが知られているが、遺伝性FSGSは主として小児期の疾患である。二次性は高血圧や肥満などが原因となり、高度の蛋白尿はあるがネフローゼ症候群には至らない症例が多い。成人の一次性FSGSは、腎移植後に再発しやすく、血漿交換や免疫抑制療法が奏効するという事実は、足細胞そのものの異常よりも液性因子が重要であることを示唆している。よって、治療に反応するFSGSを確実に診断することが重要である。MCDと同様に、これまでに液性因子探索が行われてきたが、明確な結論には至っていない。病理診断による分類法が提唱されているが⁵⁷⁾、この分類が治療反応性及び腎予後を予測するか否かは依然不明である。

1) suPAR

ごく最近になり、Reiserらが可溶性ウロキナーゼ受容体 (soluble urokinase receptor: suPAR) がFSGSを惹起する主たる液性因子であるという説を提唱している⁸⁾。uPARはウロキナーゼに対する受容体であり、GPIアンカー型の膜蛋白質である。種々の作用によりuPARのGPIアンカーが切断されるとsuPARが血中に放出される。suPARは好中球遊走や幹細胞の移動に関わる分子として知られている。臨床研究では血中suPARは卵巣癌などの悪性腫瘍で上昇することがわかっている。Reiserらは、suPARがFSGSの原因であるという仮説を立て臨床研究を行った。その結果、

FSGS患者では血中suPARレベルが上昇することを見出した。MCD患者(再発時および寛解時)やMN患者あるいは妊娠中毒症患者では有意な上昇を認めない。血清suPAR値の上昇は腎移植後のFSGS再発とも関連することが報告されている。さらに最近、2つのコホートを用いた研究結果も公表された⁹⁾。ここでも、FSGS患者では健常人と比較して血清suPARが上昇することが確認された。

一方で、FSGS診断のバイオマーカーとしてのsuPARには課題もある。suPARは敗血症や癌で上昇することがわかっている。2012年のアメリカ腎臓学会ではsuPAR測定に関する報告が複数あった。そのうちのひとつ、Mayoクリニックのグループからの報告では血清suPARはFSGS患者のみならずIgA腎症患者でも上昇していた。現在、厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究」の「難治性ネフローゼ症候群分科会」で「巣状分節性糸球体硬化症患者血清における可溶性ウロキナーゼ受容体測定の意義に関する検討」(南学正臣・和田武彦)が進行中である。近日中にわが国におけるsuPAR測定結果が明らかになるものと期待される。

4. 膜性腎症（MN）の診断

2009年にMN研究における大きなブレイクスルーがあった。Beckらが足細胞の膜蛋白質であるM-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)を成人の特発性MN患者における主要な責任抗原として報告したのである¹⁰⁾。これを契機にMNにおける自己抗体の研究は大きな進展を見せ、その後新たな責任抗原が複数報告されている¹¹⁾。

1) 責任抗原としてのPLA2R

抗PLA2R抗体は特発性MNに特異的に検出される自己抗体である。MNのネフローゼ期には陽性であり、寛解期には陰性化、再発時には再度陽性化する¹²⁾。また、リツキシマブ治療により蛋

白尿が寛解する時には、PLA2R抗体は蛋白尿に先んじて減少あるいは消失する。移植後のMN患者に関しては、移植時に抗体陽性である患者では、その後やや遅れて蛋白尿が出現しMNを発症する。

現在、主として用いられている方法は3種類ある。ひとつは、Beckらが用いた方法、つまりヒト正常糸球体抽出蛋白質を用いたWestern blottingである。定量が困難であること、分子量が近い蛋白質に関しては正確な分離が困難であり偽陽性が完全には防げないことなど、問題が残る。ふたつめはドイツのHoxhaらが報告している方法でHEK293細胞にPLA2R蛋白質全長を発現させ、免疫染色法で判定量を行うものである。これは欧州ではキットとしてすでに市販されている。この方法では半定量が可能であるが、免疫染色法であるためバックグラウンドとの兼ね合いで感度は必ずしも高くはない。最後のひとつはPLA2R蛋白の細胞外ドメイン全長をプレートに貼り付けたELISAである。十分量のPLA2R蛋白を得ることは依然困難であるため、ELISAシステムの普及には至っていない。

さて、最近Hfstraらは、3つのコホート(オランダ、フランス、マンチェスター)を用いて抗PLA2R抗体のtiterをELISAで検討している¹³⁾。彼らは、全体の抗PLA2R抗体陽性率は72%であり、特にIgG4サブクラス抗体のtiterが蛋白尿や予後と相関すると報告した。低titerでは自然寛解、治療反応性が良く、高titerではベースラインの蛋白尿が多く、腎予後が不良であった。こうしたことから、抗PLA2R抗体は診断のみならず鋭敏な予後予測マーカーとしての可能性がある。さらに、腎生検で特発性MN患者の糸球体足細胞にPLA2Rの発現が増強することが報告されており、血清の存在しない過去の症例を診断するのに有用な方法と考えられる。

抗PLA2R抗体陽性率は欧米で60~80%、中国でも80%と報告されている。ドイツからの報告

では陽性率が50%と比較的低いが、ネフローゼ症候群患者に限ると65%となる。現在、我々は本邦のMN患者に関する検討を進めている。これまでのところ他国とは大きく異なり、PLA2R抗体陽性の患者は半数程度にとどまっている¹¹⁾。もし、本当にPLA2R抗体陽性率が低いようなら、何らかの未知の責任抗体が存在している可能性があり興味深い。

2) その他の責任抗原

小児のMNの責任抗原に関しては、2002年にDebiecらがneutral endopeptidase (NEP) が責任抗原となる症例を報告した¹¹⁾。NEPは足細胞の膜蛋白であり、Heymann腎炎の責任抗原のひとつである。成人のMNに関しては、2010年、Prunottoらが細胞内蛋白質であるaldose reductase (AR) やmanganese superoxide dismutase 2(SOD2)に対する自己抗体の存在を明らかにした¹¹⁾。2011年には、Bruschiらが α -enolase (α ENO) に対する自己抗体の存在を報告した¹⁴⁾。実は、10年以上前の1999年にWakuiらがMN患者に α ENO抗体が存在することを報告している¹⁵⁾。これらAR、SOD2、 α ENOはすべて足細胞に存在する蛋白である。

Murtasらはイタリアの4つの腎センターの186名の特発性MN患者の検体を用いて、自己抗体を検討している¹⁶⁾。その結果、自己抗体はほぼ全例でIgG4サブクラスであり、抗PLA2R抗体が60%、AR抗体は34%、SOD2抗体は28%、 α ENO抗体は43%に陽性であった。AR、SOD2、 α ENO抗体の陽性は抗PLA2R抗体陽性と関連していた。抗PLA2R抗体が陽性になる病態では、他の足細胞の抗原に対する自己抗体も陽性となる傾向があるようである。今後、わが国のMN患者でも同様の検討が必要であろう。

3) 特発性MNの診断

抗PLA2R抗体は原則として二次性では陽性にならないとされている。また、例外はあるものの、多くの抗PLA2R抗体はIgG4が主体である。

トピックス

SLEに伴う二次性MNではIgG1やIgG3が陽性となる。こうしたことから、抗PLA2R抗体の測定やIgGサブクラスの免疫染色は重要な情報を提供してくれる。腎生検でIgG4が染色され、抗PLA2R抗体が陽性であれば特発性であると言える。しかし、合併する疾患がなく、抗PLA2R抗体が検出されず、かつIgG4染色陰性であった場合、これを特発性として扱うべきか疑問が残る。また、SLE患者に抗PLA2R抗体が検出された場合の扱いも問題となる。抗PLA2R抗体測定やIgGサブクラス染色が普及するにつれ、特発性と二次性の診断の線引きは却って困難となっている。

おわりに

ネフローゼ症候群の原疾患に関する知見は、近年急速に拡大している。従来の診断法は腎病理が主体であったが、新規バイオマーカー候補の出現により、近い将来分子診断が可能となるものと期待される。一方、こうして病態が明らかになるに従い、今後各疾患概念の見直しを迫られる可能性がある。また、現在進行中のJNSCSの途中解析で、本邦のネフローゼ症候群の実態は欧米とは大きく異なっていることがわかってきた¹⁷⁾。新たな診断法を本邦の症例で検討し、その解析結果を世界に向けて発信することが必要だと考える。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：丸山彰一：研究費・助成金（ファイザー）、寄付金（アステラス製薬、MSD、協和発酵キリン、第一三共、大日本住友製薬、武田薬品工業、田辺三菱製薬、ノバルティスファーマ、ファイザー）

文 献

- 1) 松尾清一，今井圓裕：ネフローゼ症候群診療指針。日本腎臓学会誌 53: 78-122, 2011.
- 2) Segarra-Medrano A, et al: Biological markers of nephrotic syndrome: a few steps forward in the long way. *Nefrologia* 32:558-572, 2012. doi:10.3265/Nefrologiapre2012.Jun.11396
- 3) 上田 泰：厚生省特定疾患ネフローゼ症候群調査研究班昭和48年研究業績。1974, 7-9.
- 4) Garin EH, et al: Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 78:296-302, 2010. doi:10.1038/ki2010.143 ki2010143 [pii].
- 5) Garin EH, et al: Urinary CD80 excretion increases in idiopathic minimal-change disease. *J Am Soc Nephrol* 20: 260-266, 2009. doi: 10.1681/ASN.2007080836ASN.2007080836 [pii].
- 6) Bakker WW, et al: Altered activity of plasma hemopexin in patients with minimal change disease in relapse. *Pediatr Nephrol* 20: 1410-1415, 2005. doi: 10.1007/s00467-005-1936-3.
- 7) 日本腎臓学会・腎病理診断標準化委員会：腎疾患各論 巣状分節性糸球体硬化症，腎生検病理アトラス：「腎生検病理診断標準化への指針」病理改訂版。2010.
- 8) Wei C, et al: Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 17: 952-960, 2011. doi: 10.1038/nm.2411nm.2411 [pii].
- 9) Wei C, et al: Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 23:2051-2059, 2012. doi:10.1681/ASN.2012030302ASN.2012030302 [pii].
- 10) Beck LH Jr, et al: M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *The New England journal of medicine* 361: 11-21, 2009.
- 11) 丸山彰一：ネフローゼ症候群治療の最前線 膜性腎症。腎と透析 72: 839-844, 2012.
- 12) 金子佳賢，成田一衛：腎炎・ネフローゼ症候群。日本腎臓学会誌 55: 35-41, 2013.
- 13) Hofstra JM, et al: Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 23: 1735-1743, 2012. doi: ASN.2012030242 [pii] 10.1681/ASN.2012030242.
- 14) Bruschi M, et al: Direct characterization of target podocyte antigens and auto-antibodies in human membranous glomerulonephritis: Alfa-enolase and borderline antigens. *J Proteomics* 74: 2008-2017, 2011. doi: 10.1016/j.jprot.2011.05.021 S1874-3919 (11) 00212-0 [pii].
- 15) Wakui H, et al: Circulating antibodies against alpha-enolase in patients with primary membranous nephropathy (MN). *Clin Exp Immunol* 118: 445-450, 1999. doi: ceil080 [pii].
- 16) Murtas C, et al: Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 7: 1394-1400, 2012. doi: CJN.02170312 [pii] 10.2215/CJN.02170312.
- 17) 松尾清一，他：難治性ネフローゼ症候群分科会報告書，厚生労働省難治性疾患克服対策事業「進行性腎障害に関する調査研究」平成23年度報告書。2012.