IgA腎症18症例におけるprednisoloneおよびcyclophosphamide併用療法

自衛隊中央病院内科 川口 茂◇ 松崎 中 佐藤亮五

自衛隊中央病院小児科 勝亦慶人

概要 近年IgA腎症において5～20%の症例が腎不全に陥いると報告され、治療方法の確立が望まれている。今回IgA腎症18症例にprednisoloneとcyclophosphamideの併用療法を施行し、その近接効果を検討した。治療群においては7例に尿所見の正常化が得られたが、コントロール群11例に正常化例は認められなかった。治療群においては、以下の症例に本療法が有効である傾向が認められた。①発症より治療開始までの期間が短い症例、②血清IgA値が正常の症例、③腎組織障害の軽度な症例、④蛍光所見でIgAが微細顆粒状に沈着する症例、⑤電顕所見でEDDがメサンジウムのように認められる症例。本療法は特に早期のIgA腎症に有効性が期待される。
〔日内会誌 75: 611～617, 1986〕

本邦においてIgA腎症は原発性糸球体疾患のうち小児においては19%を、また成人では30%の症例を占める最も頻度の高い腎症とされている¹⁾。さらに従来、本疾患は予後良好であるとされていたが、近年5～20%の症例が腎不全に陥いると報告されるようになり^{2)～4)}、本疾患の発症メカニズムの解明、さらに治療方法の確立が望まれている。そして今日までに本疾患患者に対して、副腎皮質ステロイド⁵⁾⁶⁾やフェニトイン⁷⁾、そして免疫抑制剤⁸⁾などの投与による治療が試みられているが、いまだ充分良好な結果が得られていない。また共著者の勝亦らは、先に主として小児のIgA腎症患者にprednisoloneとcyclophosphamideの併用療法を施行し、比較的良好な治療成績が得られたことを報告したが⁹⁾、成人IgA腎症に対する本療法の治療効果を十分に検討した報告は、今までのところみあたらない。そこで今回我々は成人IgA腎症の18症例に臨床病理学的検索を行ない、さらにprednisolone, cyclophosphamide併用療法を施行し、その近接効果を検討したので報告する。

対象および方法

(1) 対象

昭和52年7月から昭和59年9月までの間に、自衛隊中央病院および国家公務員組合連合会三宿病院において施行された腎生検241例中ループス腎炎、血管性紫斑病性腎炎および肝性糸球体腎炎などの二次性IgA陽性腎症を除いた原発性IgA腎症49例のうち、6カ月以上経過を観察し得た29例(男26例、女3例、年齢17～40才)を対象とした(表1)。そして18症例(男16例、女2例)を治療群としてprednisoloneとcyclophosphamideの併用療法を行ない、一方無治療にて経過観察のみを行なった11症例(男10例、女1例)をコントロール群とした。

(2) 投与方法および効果判定

Prednisoloneは40～60mg/日、cyclophosphamideは100mg/日を8～11週間連続投与し、その後減量して中止した。治療効果の判定は尿所見において治療後、蛋白尿および血尿が消失して正常となつた症例をGroup Aとし、蛋白尿および血尿が減少しても消失するまでに到らないか、ある

〔昭和60年8月1日受稿〕本論文の要旨の一部は第27回日本腎臓学会総会(1984年11月、東京)において発表した。

Concomitant therapy with prednisolone and cyclophosphamide in 18 cases with IGA nephropathy.

Shigeru KAWAGUCHI, Tadashi MATSUZAKI, Ryogo SATO and Yoshihito KATSUMATA*, Department of Internal Medicine and *Department of Pediatrics, Self Defense Forces Central Hospital, Tokyo

表 1. 腎生検時の臨床所見および検査成績

No.	Age	Sex	Onset to Biopsy (months)	GFR (ml/min)	Hyper-tension (>140/90) (mmHg)	IgA (ng/dl)	IgG (ng/dl)	IgM
Group A								
1	31	M	60	83	+	293	1220	190
2	21	M	5	109	-	338	1230	110
3	39	M	1	104	-	286	1300	197
4	17	M	1	83	-	261	1370	152
5	38	M	2	99	-	393	1280	175
6	19	M	1	166	-	298	1170	126
7	23	M	2	102	-	351	1440	216
Group B								
8	22	M	41	100	-	355	1280	115
9	21	M	20	109	-	451	1170	52
10	27	M	11	110	-	365	1950	143
11	32	F	42	51	-	570	1920	347
12	23	M	8	ND	+	604	1320	121
13	22	M	1	105	-	319	1080	80
14	29	F	24	63	+	364	820	298
15	18	M	2	136	-	237	1170	87
16	24	M	120	117	-	421	1100	143
17	34	M	48	102	-	407	1170	197
18	38	M	7	107	+	679	1230	102
Control								
19	38	F	27	88	+	261	1580	169
20	20	M	6	126	-	382	1020	115
21	30	M	36	129	+	484	1320	211
22	19	M	6	154	-	319	1080	85
23	29	M	2	100	-	212	1280	131
24	29	M	1	118	-	504	1220	140
25	34	M	36	70	+	364	980	74
26	26	M	7	102	-	614	1740	170
27	40	M	43	102	+	533	1400	91
28	18	M	2	95	+	293	1140	160
29	27	M	48	ND	-	463	1460	212

M: male, F: female

表 2. 光顕および電顕所見

No.	LM diagnosis	Sc	Cr	EDD Mes	Subend	SMP	FPF
Group A							
1	FSGN	2/10	2/10	+	-	+	+
2	ND	-	-	+	+	-	+
3	FSGN	-	-	+	+	-	+
4	ML	-	-	+	-	-	+
5	ND	-	-	+	-	-	+
6	ML	-	-	+	-	-	+
7	FSGN	-	-	+	-	-	+
Group B							
8	FSGN	-	-	ND	-	-	+
9	FSGN	1/13	-	+	+	-	+
10	FSGN	-	-	+	+	-	+
11	GDGN	7/14	7/14	+	+	-	+
12	FSGN	1/6	-	+	-	+	+
13	FSGN	-	1/11	+	-	+	+
14	FSGN	1/5	1/5	+	-	-	+
15	FSGN	-	-	+	+	-	+
16	ML	-	-	+	+	-	+
17	FSGN	-	-	+	-	-	+
18	FSGN	2/23	-	+	+	-	+
Control							
19	ND	-	-	ND	-	-	+
20	FSGN	-	2/11	ND	-	-	+
21	FSGN	-	-	+	-	-	+
22	FSGN	1/14	2/14	+	-	+	+
23	FSGN	-	2/10	+	+	-	+
24	FSGN	-	-	+	+	-	+
25	FSGN	2/7	1/7	+	+	-	+
26	FSGN	-	-	+	+	-	+
27	FSGN	2/8	1/8	+	+	+	+
28	FSGN	-	-	ND	-	-	+
29	ND	-	-	+	-	-	+

LM: light microscopy, EDD: electron dense deposit, Sc: sclerosis, Cr: crescent, Mes: mesangium, Subend: subendothelium, SMP: spherical microparticle, FPF: foot process fusion, ML: minimal lesion, F: focal, S: segmental, D: diffuse, G: generalized, GN: glomerulonephritis, ND: not done.

いは全く改善の認められない症例をGroup Bとした。

(3) 検査項目

尿検査は1日尿蛋白排泄量, 尿潜血および尿沈渣を測定した。尿沈渣は400倍で検鏡し, 赤血球が1視野に5個以上認められた場合を血尿とした。血液検査は一般検血, 血清総蛋白, 蛋白分画, 糖, 肝機能, BUN, クレアチニン等を測定し, さらに血清免疫グロブリン (IgA, IgG, IgM) をSRID (single radial immunodiffusion) 法にて測定した。腎機能検査としては24時間内因性クレアチニンクリアランス試験およびチオ硫酸ナトリウムによる腎クリアランス試験を入院時に施行し, その平均値をGFR (glomerular filtration rate) とした。また治療群においては治療終了時に精液検査 (精子数, 運動率, 奇形率) を施行した。

(4) 腎組織学的検索

1) 光学顕微鏡による検索 (表2)

得られた組織の一部を10%ホルマリンにより固定し, 硬質パラフィンにて包埋した。そして厚さ3~4μmの切片を作製し, hematoxylin eosin (HE), periodic acid Schiff (PAS) さらにperiodic acid methenamine silver (PAM) 染色を行ない検鏡した。なお光顕所見は先に報告したようにminimal lesion (ML), focal segmental proliferative glomerulonephritis (FSGN) およびgeneralized diffuse proliferative glomerulonephritis (GDGN) の3段階に分類した¹⁰⁾。

2) 蛍光抗体法による検索 (表3)

パラフィン包埋法, クリオスタット法により作製された切片にFITC標識抗ヒトIgG, IgA, IgM, IgE, IgD, C3, C4, fibrinogen家兎血清 (DAKO社) および抗ヒトC₁q, C5, properdin ヒツジ血清 (ATAB社) を用いて直接法による蛍光染色を行ない, Carl-Zeiss社の標準型蛍光顕微鏡による検鏡を行なった。そしてIgAがメサンジウム, パラメ

表 3. 蛍光所見

No.	IF Type	IgA	IgG	IgM	IgD	IgE	Clq	Pro	C3	C4	C5	Fib
Group A												
1	I	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+
2	I	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
3	I	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
4	I	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
5	I	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	I	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
7	I	+	+	-	-	-	-	-	+	-	+	-
Group B												
8	I	+	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+
9	II	+	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-
10	I	+	+	-	-	-	+	-	+	-	-	+
11	II	+	-	-	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	+
12	I	+	+	+	-	-	-	-	ND	ND	ND	+
13	II	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
14	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+
15	I	+	-	-	-	-	+	-	+	-	+	-
16	I	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+
17	II	+	-	-	-	-	-	ND	+	ND	ND	-
18	II	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Control												
19	II	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-
20	II	+	-	-	-	-	-	ND	+	-	ND	+
21	I	+	+	ND	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	+
22	I	+	+	+	-	-	-	ND	+	ND	ND	+
23	I	+	+	-	ND	ND	ND	ND	+	ND	ND	+
24	I	+	-	-	-	-	-	ND	-	ND	ND	+
25	I	+	-	-	-	ND	-	-	-	-	-	-
26	I	+	-	+	ND	ND	ND	ND	-	ND	ND	+
27	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
28	I	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
29	I	+	-	+	-	-	+	-	+	-	-	+

IF: immunofluorescent, Pro: properdin, Fib: fibrinogen, ND: not done

サンジウムおよび糸球体基底膜に、微細顆粒状に証明された症例をType I (図1) とし、集塊状に沈着していた症例をType IIとして分類した (図2)。

3) 電子顕微鏡による検索 (表2)

得られた腎組織を3%グルタルと1%ホルムアルデヒドの混合液により前固定し、さらに1%オスミウムによる後固定を行なった後エポンにて包埋し、日立HU-12型電子顕微鏡により検鏡した。そしてelectron dense deposit (EDD) の部位、spherical microparticle (SMP) の有無および足突起癒合の有無等について検索した。

結 果

1) 治療成績 (表4)

Prednisoloneおよびcyclophosphamideの投与を行なったIgA腎症18症例のうち、7症例には尿所見の正常化が治療開始後2~24週 (平均11週) にみられた。すなわち治療開始6ヵ月後にはGroup Aの全症例において、尿所見の正常化が得

図1. 症例3の蛍光像。IgAが主に微細顆粒状に沈着している (Type I)。

図2. 症例9の蛍光像。IgAが主に集塊状に沈着している (Type II)。

られていた。一方Group Bにおいては血尿の消失した症例は11例中3例 (症例10, 12, 16) で、6例に尿蛋白の減少がみられたが、3例 (症例8, 9, 16) においては尿蛋白の軽度増加が認められた。一方未治療のコントロール群11症例における6ヵ月後の尿所見では、血尿の自然消失を認めた症例は1例 (症例22) のみで、7症例においては尿蛋白の軽度増加が認められた。

2) 臨床病理学的検討 (表5)

腎生検時の平均年齢はGroup Aが27才、Group Bが26才であった。性別ではGroup Aが全例男性

表 4. 治療開始 6 カ月後の尿所見 (血尿, 蛋白尿) の変化 (Group A, B) および 6 カ月間の経過観察後における尿所見の変化 (control)

No.	Hematuria		Proteinuria (g/24hr)		Duration from the start of treatment to improvement (weeks)
	Before	After	Before	After	
Group A					
1	+	—	2.4	0	15
2	+	—	0.3	0	3
3	+(M)	—	0.7	0	12
4	+	—	0.1	0	2
5	+(M)	—	0.2	0	24
6	+(M)	—	1.4	0	4
7	+	—	0.3	0	16
m±SD			0.8±0.9	0	11±8
Group B					
8	+	+	0.5	1.0	
9	+(M)	+	0.6	0.9	
10	+(M)	—	0.3	0.2	
11	+(M)	+(M)	0.7	0.2	
12	+	—	0.2	0.2	
13	+	+	2.0	0.3	
14	+	+	2.8	1.5	
15	+	+	0.1	0	
16	+	—	0.4	0.6	
17	+	+	0.8	0.5	
18	+(M)	+	0.7	0	
m±SD			0.8±0.8	0.5±0.5	
Control					
19	+	+	0.8	1.1	
20	+	+	0.3	0.5	
21	+	+	0.3	0.5	
22	+	—	0.5	0.2	
23	+	+	0.4	0.8	
24	+	+	0.1	0	
25	+	+	0.2	0.5	
26	+	+	0.1	0.6	
27	+	+	2.1	2.7	
28	+	+	0.3	0.3	
29	+	+	0.2	0.2	
m±SD			0.5±0.6	0.7±0.7	
M : macroscopic hematuria					

M: macroscopic hematuria

であり, Group Bの11例中には2例に女性例がみられた。また尿異常所見出現時より腎生検までの期間は, Group Aでは平均10カ月で, 特に症例1を除けば平均2カ月であるのに対し, Group Bでは平均30カ月であった。GFRはGroup Aが107ml/min, Group Bが100ml/minと両群とも正常であったが, Group Bの2症例(症例11, 14)においてGFRの低下が認められた。また高血圧(140/90 mmHg以上)はGroup Aに1例, Group Bに3例認められた。血清IgAの平均値はGroup Aが317 mg/dlと正常であったが, Group Bでは434mg/dlと高値を示していた。一方血清IgG, IgMの平均値はGroup Aではそれぞれ1287mg/dl, 167mg/dl, Group Bでは1292mg/dl, 153mg/dlと両群とも正常範囲であった。肉眼的血尿はそれぞれ3例, 4例に認められ, 腎生検時の尿蛋白の平均値は両群

表 5. Group A, Bにおける臨床病理所見

	Group A	Group B
Total No.	7	11
Age at biopsy (years)	27±9	26±6
Sex (male : female)	7 : 0	9 : 2
Onset to biopsy (months)	10±22	30±34
Duration from the start of treatment to improvement (weeks)	11±8	
GFR (ml/min)	107±28	100±25
Hypertension (>140/90mmHg)	1	3
Serum IgA (mg/dl)	317±45	434±133
IgG (mg/dl)	1287±93	1292±344
IgM (mg/dl)	167±39	153±93
Macroscopic hematuria	3	4
Proteinuria at biopsy (g/24hr)	0.8±0.9	0.8±0.8
Histologic diagnosis		
ML	2	1
FSGN	2	4
GDGN or FSGN	1	6
+Sc and/or Cr		
Immunofluorescent findings		
Type I	7	6
Type II	0	5
EDD		
Me only	5	4
Me+Subend	2	6
m±SD		

ML: minimal lesion, F: focal, S: segmental, D: diffuse, G: generalized, GN: glomerulonephritis, Sc: sclerosis, Cr: crescent, EDD: electron dense deposit, Me: mesangium, Subend: subendothelium.

とも0.8g/日であった。

光顕所見ではGroup Aの5例中2例がMLであるのに対し, Group Bでは11例中MLは1例のみであった。またGDGNや硝子化, 半月体を伴う症例はGroup Aに1例, Group Bには6例認められた。

蛍光所見では, 表3に示すようにその沈着様式は, Group Aの7症例においては全例Type Iの所見であるのに対し, Group Bでは11例中5例がType IIの所見を示していた。他の免疫グロブリンの沈着はIgGがGroup Aに3例, Group Bに4例, IgMがGroup Aに1例, Group Bに2例認められたが, IgE, IgDの沈着は両群ともみられなかった。また補体の沈着は, C1qがGroup Aに2例, Group Bに3例, C3がGroup Aに5例, Group Bに8例, C5が両群とも2例に認められたが, properdin, C4

図3. 治療開始後6カ月間における血清IgA, IgG, IgM値の変動 (Group A, B).

の沈着は両群ともみられなかった。フィブリノーゲンはGroup Aに3例, Group Bに6例認められた。

電顕所見は表2に示した。EDDの沈着がメサンジウムのみならず、糸球体基底膜内皮下にもみられる症例は、Group Aでは7例中2例, Group Bでは10例中6例に認められた。SMPはGroup Aで1例, Group Bでは2例にみられ、足突起の癒合は両群とも全例に認められた。

3) 血清各免疫グロブリン値の推移 (図3)

血清IgG, IgA, IgM値は治療開始2カ月後に最低となり、治療終了後は上昇する傾向が認められた。血清IgG値は両群間に差は認められなかったが、IgA値はGroup Bの症例がGroup Aの症例よりも、治療に関係なく全経過を通じて高値を示した。またIgM値は、逆にGroup Aの症例の方が高値を示す傾向が認められた。

表6. 副作用

Side effect	Total No.
Liver dysfunction	1
Anemia	1
Leucopenia ($<2 \times 10^3$)	0
Cystitis	0
Alopecia	1
Stomach ulcer	0
Hypertension	2
Diabetes mellitus	2
Gonadal toxicity	1
Dysmenorrhea	1
Malignancy	0

4) 副作用 (表6)

本療法により軽度の肝機能障害(1例)、貧血(1例)、脱毛(1例)、高血圧(2例)、糖尿病(2例)が認められたが、いずれも治療中あるいは治療終了後軽快し、重篤なものではなかった。しかしcyclophosphamideのためと思われる精子形成障害(1例)、生理不順(1例)が認められた。なお、本療法においてcyclophosphamideの総投与量は4900~7700mg(平均6600mg)で、この2症例は共に7000mgの投与を受けていた。その他重篤な白血球減少や悪性腫瘍の発生はみられなかった。

考 案

従来予後良好とされてきたIgA腎症において腎不全例が多数報告されるようになり^{2)~4)}、早期における進行例の予測、並びに治療方法の確立が望まれている。しかしながら、これまでの報告では副腎皮質ステロイドは無効であるとされ、臨床的に腎不全あるいはネフローゼ症候群を伴わない程度の早期の症例においては、無治療で経過観察を行なう施設も多い。1980年にClarksonら⁷⁾は血清IgA値を低下させる作用を持つフェニトインを23例のIgA腎症患者に投与し、24例のコントロール群と比較したところ、フェニトイン投与群において血清IgA値は有意に低下したが、尿所見および病理組織学的改善は認められなかったと述べている。1983年Mustonenら⁸⁾はネフローゼ症候群を呈した6例のIgA腎症患者に、prednisoloneあるい

はmethylprednisolone 40~60mg/日を3カ月間投与したところ、3例に尿所見の改善を認めたと報告している。またAbreoら⁸⁾はネフローゼ症候群を呈した26才のIgA腎症患者にprednisolone 60mg/日、cyclophosphamide 100mg/日を3カ月間投与したところ、尿所見の改善が得られたと報告した。

今回我々はIgA腎症の早期治療の目的で、ネフローゼ症候群や腎不全を呈していないIgA腎症患者18例に、prednisoloneとcyclophosphamide併用療法を施行したところ、7例(Group A)に尿所見の正常化がみられたが、他の11例(Group B)には6カ月間の観察期間内に、正常化を認めることは出来なかつた。そして両群の症例を比較検討したところ(表5)、以下の症例において本療法が有効である傾向が認められた。①発症より治療開始までの期間が短い症例、②血清IgA値が正常の症例、③腎組織障害の軽度な症例、④蛍光所見でIgAが微細顆粒状に沈着する症例、⑤電顕所見でEDDがメサンジウムの上に認められる症例。

近年IgA腎症において、6%前後に尿所見の自然寛解が起こるとされ^{11,12)}、特に腎組織障害が軽度な症例に多いと言われている。今回コントロールとした無治療の11症例には、自然寛解例は1例も認められなかつたが、正常化例(Group A)には組織障害の軽い症例が多く、本療法の効果判定にはこの問題を含めて慎重な配慮が必要と思われる。

また尿所見とともに本療法において問題となるのは、腎炎の進行を阻止し得るかどうかという点である。Kobayashiら¹²⁾は1日1g以上の蛋白尿と活動性腎組織障害が、本症の予後を悪くすると報告している。今回の治療群のうち1日1g以上の蛋白尿を有した症例は4例であり、そのうち2例に蛋白尿の消失が認められたことは、かかる症例において腎炎の進行を抑える可能性があることを示唆している。しかし尿所見と腎組織とは必ずしも相関しないことがあり¹¹⁾、本療法が本症の進行を阻止し得るかどうかの判定には、コントロールを含めた長期の経過観察と再生検が不可欠である

う。

従来の報告ではIgA腎症患者において認められる免疫異常として、血中IgAおよびIgA免疫複合体の増加¹³⁾、IgA-bearingリンパ球の増加¹⁴⁾、IgA特異的サブレッサーT細胞の機能低下¹⁵⁾、さらにIgA特異的ヘルパーT細胞であるT α 細胞の増加¹⁶⁾等が指摘されている。本治療法に用いたcyclophosphamideはアルキル化薬に属する薬物であり、その薬理作用としてDNA合成を抑制し¹⁷⁾、体液性および細胞性免疫を抑制する作用があると考えられている^{18,19)}。そして本薬をIgA腎症患者に投与することによりT細胞、B細胞両方の免疫異常を抑制し、血清IgA値さらにIgA免疫複合体の減少をきたし、その結果メサンジウム細胞への沈着が軽減されるのではないかという機序が考えられる。そしてprednisoloneの抗炎症作用が加わり腎炎の進展が抑制され、さらに改善をきたした可能性が示唆される。

従来より副腎皮質ステロイドは種々の副作用を生ずることが知られており、また免疫抑制剤も骨髄機能抑制、易感染性、性腺機能障害、悪性腫瘍や奇形の発生などの副作用が知られているが²⁰⁾、今回の我々の症例では1例に無精子症が認められた。従来の報告では、cyclophosphamideは2~5mg/kg/日を89~489日間投与すると、不可逆的な無精子症が生じるので、2mg/kg/日、3カ月間以内の投与が望ましいとされている。今回の総投与量は全例この範囲内であつたが、cyclophosphamideの感受性は個人差が大きいため、本薬を投与するときには頻回に精液検査を行なう必要があると思われる。またcyclophosphamide投与によりsuppressor T細胞機能が低下し、悪性腫瘍の発生頻度が高くなるという報告もあるが、必ずしも因果関係は明らかでなく、我々の症例では1例も認められなかつた。

IgA腎症の治療はいまだ試行錯誤の段階であり、本療法の効果判定にはさらに長期間の経過観察と、再生検による組織学的検索が不可欠であるが、今回の我々の成績では本療法は重篤な副作用の発現は少なく、特に早期のIgA腎症にその有効

性が期待される。

結 論

IgA 腎症18症例に prednisolone, cyclophosphamide併用療法を施行し、その近接効果を検討した結果を総括すると、

1) 治療群においては7例に尿所見の正常化が得られたが、コントロール群では正常化例は1例も認められなかった。

2) 本療法は以下の症例において有効である傾向が認められた。①発症より治療開始までの期間が短い症例、②血清IgA値が正常の症例、③腎組織障害の軽度な症例、④蛍光所見でIgAが微細顆粒状に沈着する症例、⑤電顕所見でEDDがメサンジウムのみに認められる症例。

謝辞 御校閲を賜わった自衛隊中央病院 松見富士夫前院長に深謝いたします。

文 献

- 1) Kitajima T, et al: Clinicopathological features in the Japanese patients with IgA nephropathy. Jpn J Med 22: 219, 1983.
- 2) Droz D: Natural history of primary glomerulonephritis with mesangial deposits of IgA. Contr Nephrol 2: 150, 1976.
- 3) Clarkson AR, et al: IgA nephropathy: A syndrome of uniform morphology, diverse clinical features and uncertain prognosis. Clin Nephrol 8: 459, 1977.
- 4) Hood SA, et al: IgA-IgG nephropathy: Predictive indices of progressive disease. Clin Nephrol 16: 55, 1981.
- 5) Bergstein J: IgA nephropathy. Clin Nephrol 9: 258, 1978.
- 6) Mustonen J, et al: The nephrotic syndrome in IgA glomerulonephritis: Response to corticosteroid therapy. Clin Nephrol 20: 172, 1983.
- 7) Clarkson AR, et al: Controlled trial of phenytoin therapy in IgA nephropathy. Clin Nephrol 13: 215, 1980.
- 8) Abreo K and Wen SF: A case of IgA nephropathy with an unusual response to cor-

ticosteroid and immunosuppressive therapy. Amer J Kid Dis 3: 54, 1983.

- 9) Katsumata Y, et al: Concomitant therapy with prednisolone and cyclophosphamide in 17 cases with IgA nephropathy. Jpn J Nephrol 27: 17, 1985.
- 10) 勝亦慶人: 小児および成人におけるIgA陽性腎症の臨床病理学的検討. 日腎誌 26: 1055, 1984.
- 11) Nicholls KM, et al: The clinical course of mesangial IgA associated nephropathy in adults. Quart J Med 210: 227, 1984.
- 12) Kobayashi Y, et al: IgA nephropathy: Prognostic significance of proteinuria and histological alteration. Nephron 34: 146, 1983.
- 13) Coppo R, et al: Circulating immune complexes containing IgA, IgG and IgM in patients with primary IgA nephropathy and with Henoch-Schoenlein nephritis. Correlation with clinical and histologic signs of activity. Clin Nephrol 18: 230, 1982.
- 14) Nomoto Y, et al: Increase of IgA-bearing lymphocytes in peripheral blood from patients with IgA nephropathy. Amer J Clin Pathol 71: 158, 1979.
- 15) Sakai H, et al: Decrease of IgA-specific suppressor T cell activity in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 38: 243, 1979.
- 16) Sakai H, et al: Increase of IgA-specific helper T α cells in patients with IgA nephropathy. Clin Exp Immunol 50: 77, 1982.
- 17) Liss E and Palme G: Effects of cyclophosphamide on Ehrlich ascites cells. Antimicrob Agents & Chemotherapy 493, 1965.
- 18) Revell PA: Effect of long-term cyclophosphamide treatment on T and B lymphocytes in normal guinea pigs. Intern Archs Allergy Appl Immun 56: 443, 1978.
- 19) Taube D, et al: Long-term impairment of suppressor-cell function by cyclophosphamide in minimal-change nephropathy and its association with therapeutic response. Lancet, i: 235, 1981.
- 20) 三條貞三, 小野駿一郎: 免疫抑制療法の適応と副作用. 治療学 10: 401, 1983.