

微小変化型および膜型ネフローゼ症候群における 腎機能に関する研究

川崎医科大学 腎臓内科
(指導: 大沢源吾教授)

岡 本 満 夫

(昭和59年10月22日受付)

Renal Function in the Nephrotic Syndrome with Minimal Glomerular Change and Membranous Nephropathy

Mitsuo Okamoto

Division of Nephrology, Department of
Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on October 22, 1984)

微小変化群9例と膜性腎症9例において、ネフローゼ期と回復期の腎機能について検討した。膜性腎症のネフローゼ発症年齢は、微小変化群に比し有意に高齢であった。蛋白尿と低蛋白血症は、微小変化群と膜性腎症で有意な差を認めた。ネフローゼ期間は膜性腎症でかなり長期間であった。ネフローゼ期から回復期で、微小変化群において低下していた C_{thio} と FF は増加し、一方膜性腎症では、 C_{thio} と C_{PAH} は低下した。微小変化群の C_{PAH} 及び膜性腎症の FF は、一定であった。微小変化群と膜性腎症における腎機能のこういった変化に対する、発症年齢、光学顕微鏡レベルでの病理組織学的変化、蛋白尿、低蛋白血症、薬剤などの因子の関与は少ない。微小変化群と膜性腎症における腎機能変化の差異は、腎内血行動態の変化に関与する免疫学的あるいは内分泌学的病態因子の違いによる可能性が考えられ、これら因子についてのより詳細な解明が待たれる。

Renal function during the nephrotic phase and remission was examined in 9 patients with minimal glomerular change and in 9 with membranous nephropathy. The age of patients at the onset of membranous nephrotic syndrome was significantly higher than that of patients at the onset of minimal nephrotic syndrome. There were significant differences between minimal change and membranous nephrotic syndrome with respect to proteinuria and hypoalbuminemia. The duration of nephrosis was far longer in the membranous nephrotic syndrome. From the nephrotic phase to remission, reduced C_{thio} and FF increased in minimal glomerular change patients, while C_{thio} and C_{PAH} decreased in membranous nephropathy patients. C_{PAH} in minimal glomerular change and FF in membranous nephropathy patients were maintained stable. These transitions of the renal function in minimal and membranous nephrotic syndrome patients were less affected by factors such as age at onset, histopathological changes detected by light microscopy,

proteinuria, hypoalbuminemia and drugs. These differences in renal functional shifts between minimal and membranous types of the nephrotic syndrome might be due partly to differences in immunological, endocrinological and pathophysiological factors which affect intrarenal hemodynamics.

Key Words ① Renal function in the nephrotic syndrome ② Minimal glomerular change ③ Membranous nephropathy

緒 言

ネフローゼ症候群を呈する疾患は多いが、このうち微小変化群、膜性腎症は、比較的器質的な変化に乏しく、機能的に腎機能変化を呈すると考えられている。ネフローゼ症候群の一般的な循環動態としては¹⁾、高度の蛋白尿に続発する低蛋白血症、これが循環血漿量の減少さらに腎血漿流量の減少をもたらし、糸球体濾過値を低下させると考えられており、微小変化群や膜性腎症における腎機能変化も低蛋白血症に続発した循環動態の変化としてとらえられがちである。

これに対し、ネフローゼ症候群の病態、病型によっては循環血液量の増加がみられるとの報告もあり²⁾³⁾、ネフローゼ症候群の循環動態は必ずしも単一でないことが示唆される^{4)~6)}。しかもこうした循環動態の差異が病型や予後と関係があるかは、その病態発現の機序と共に不明な点が多い。ここでは、ネフローゼ症候群を呈した微小変化群と膜性腎症において、ネフローゼ病態初期と回復期の腎血流量、糸球体濾過値等、ネフローゼ症候群における腎機能と病型との関連について検討し、考察を加え報告する。

対象と方法

昭和47年6月から昭和57年12月まで川崎医科大学附属病院腎臓内科に入院し腎生検を施行した863例のうち、ネフローゼ症候群を呈しネフローゼ病態初期と回復期に腎機能検査を行ない得た微小変化群9例(女性3例, 男性6例)、膜性腎症9例(女性4例, 男性5例)を対象とした。なお微小変化群 Case 5a, 5b は同一症例で5b は再発例である。組織学的に間質の細

胞浸潤、線維化、糸球体の硝子化等組織学的変化の著しいものは対象から除外した。

ネフローゼ症候群の診断基準は、厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班に従った⁷⁾。必須条件(①蛋白尿3.5g/日以上, ②低蛋白血症, 血清総蛋白6g/dl以下)の2項目とも認めるときをネフローゼ期(以下N期と略す)とし、2項目とも改善を認めるとき、これを回復期(以下R期と略す)とした。尿蛋白量連日7日間の平均を尿蛋白量とした。

i) 形態学的検索: 光顕は HE, PAS, PAM, Masson 染色により観察した。蛍光抗体法は、FITC 標識抗ヒト IgG, IgA, IgM, C₃, Fibrinogen 家兎血清を用い蛍光顕微鏡にて観察した。電顕では、グルタルアルデヒドと四酸化オスミウムで固定、エポンに包埋後超薄切片を作成し、ウラン、鉛で染色、電子顕微鏡にて観察した。

ii) 腎機能検査法: 腎血漿流量はパラアミノ馬尿酸ソーダクリアランス法(以下CPAHと略す)にて、糸球体濾過値はチオ硫酸ソーダクリアランス法(以下Cthioと略す)にて測定した。PAH, thioとも一定濃度を保つよう点滴静注し、約15分間の尿をカテーテルで採尿した。

$$CPAH, Cthio(ml/min) = \frac{UV}{P} \times \frac{1.48}{A}$$

U: 尿中濃度, V: 尿量, P: 血中濃度, A: 体表面積, 1.48: 日本人平均体表面積(m²)。CPAH および Cthio は上記の式により算出した。腎血流量(以下RBFと略す)はCPAHと末梢静脈血ヘマトクリット値より算出した。濾過率(以下FFと略す)はCthio/CPAHとして計算した。

結果は平均±標準誤差で示したが、有意差の検定には Wilcoxon's rank sum test を用いた。

結 果

i) 発症年齢

微小変化群の平均年齢は 33.4 ± 4.6 歳、膜性腎症は 49.2 ± 3.8 歳であり、発症年齢に有意 ($p < 0.05$) な差を認めた (Table 1)。

ii) 組織所見

光学顕微鏡的検索では、微小変化群において Case 6 に間質の軽度な細胞浸潤を認めたが、その他は著変を認めない。膜性腎症では Case 9, 14, 15 において硝子化糸球体を数個認め、間質の細胞浸潤も Case 9, 15, 17 で軽度みられた。Case 13, 14, 15, 17 ではネフローゼ症候群の R 期に再度腎生検を施行したが、N 期と R 期とで明らかな組織学的変化は認められな

Table 1. Clinical features of the patients during nephrotic phase and at remission

Case No.	Sex	Age (yrs)	Duration of Nephrotic Phase (days)	Urine Protein (g/day)		Serum Albumin (g/dl)		Treatment	
				N	R	N	R	N	R
Minimal Change Group									
1	F	22	10	8.1	0	1.4	3.7	P, F	P
2	M	52	20	9.1	0	1.6	4.2	F, Alb	P
3	M	20	8	6.1	0	1.6	4.2	P, F, S, Alb	P
4	M	23	17	22.7	0	1.3	4.2	F, S, Alb	P
5a	F	51	48	9.6	0	2.0	3.7	P, F, Alb	P, F
5b	F	52	12	5.4	0	3.0	3.7	P	P
6	M	28	20	15.0	0	2.8	4.3	F, S, Alb	I, F
7	M	28	18	22.8	0	1.4	4.2	—	P, F
8	M	25	50	5.5	0	1.8	4.0	P, F	P, A
Mean		33.4	22.6	11.6	0	1.9	4.0		
± SE		4.6	5.2	2.3	0	0.2	0.1		
§ P					<0.01		<0.01		
Membranous Nephropathy									
9	F	68	120	4.2	0.7	3.2	3.6	—	P, A, I
10	F	60	161	9.5	0.8	1.8	3.4	—	P, C, D, F, S
11	F	38	94	4.6	0	2.5	3.5	—	P, A, D, I, F
12	M	37	311	7.0	0	2.6	4.0	—	P, D, I, F
13	M	50	88	4.2	0	3.3	4.2	—	P, A, I
14	M	38	91	3.8	0.2	3.3	3.7	—	P, A, I
15	M	53	203	7.5	0	1.7	3.6	A, F, S	C, D, F
16	F	41	23	3.7	0	3.3	3.6	—	P, A
17	M	58	121	8.7	0	1.9	3.4	Alb	P, A, I, F
Mean		49.2	134.7	5.9	0.2	2.6	3.7		
± SE		3.8	27.7	0.8	0.1	0.2	0.1		
§ P					<0.01		<0.01		
* P		<0.05	<0.01	<0.05	NS	<0.05	<0.05		

N: during nephrotic phase, R: during remission, P: prednisolone, F: furosemide, Alb: albumin, S: spironolactone, I: indomethacin, A: azathioprine, C: cyclophosphamide, D: dipyridamole, § P: N vs. R (statistical analysis by rank sum test for paired data), *P: minimal change group vs. membranous nephropathy (statistical analysis by rank sum test for unpaired data), NS: not significant ($P > 0.05$), b: relapse

かった。

蛍光抗体法では微小変化群で IgM, Fib が軽度陽性を示し、膜性腎症では IgG, C₃ を主体に capillary wall に沿って fine granular に陽性で、膜性腎症に特徴的な蛍光抗体所見を呈した。

電子顕微鏡学的検索では、微小変化群で上皮細胞足突起の広範な融合がみられる以外、糸球体基底膜その他に著変を認めない。膜性腎症では上皮細胞足突起の融合の他、上皮細胞下の electrone dense~lucent deposit, 糸球体基底膜の肥厚等を広範に認め、いわゆる膜性腎症に典型的な電子顕微鏡所見を呈した。Churg らの病期分類⁹⁾からは、いずれも第二期~第三期を示したが、同一症例でも第二期~第四期の病像が混在しており、病期の確定は困難であった。R期において再生検を行ない得た Case 13, 14, 15, 17 では、N期とR期で電子顕微鏡学的に著変を認めなかった。

iii) ネフローゼ病態

ネフローゼ症候群を呈した期間は、微小変化群 22.6±5.2 日、膜性腎症 134.7±27.7 日で両

群に有意 ($p<0.01$) な差を認めた。

平均血圧は微小変化群と膜性腎症で差はなく、また両群ともN期とR期で差はなかった。

ヘマトクリットは、微小変化群、膜性腎症ともN期とR期で差はないが、微小変化群と膜性腎症のR期を比べると、微小変化群 44.8±0.9%, 膜性腎症 37.1±1.1%と膜性腎症で有意 ($p<0.01$) に低値を示した。

尿蛋白はN期において、微小変化群 11.6±2.3g/日、膜性腎症 5.9±0.8g/日で有意な差があり、R期においては微小変化群では蛋白尿を認めず、膜性腎症では Case 9, 10, 14 に 0.2~0.8g/日の蛋白尿がみられたが両群に有意な差はない。N期からR期への蛋白尿の改善は両群とも明らかである ($p<0.01$)。

N期の血清アルブミン濃度は、微小変化群 1.9±0.2 g/dl, 膜性腎症 2.6±0.2 g/dl, R期においては微小変化群 4.0±0.1 g/dl, 膜性腎症 3.7±0.1 g/dl とも有意 ($p<0.05$) な差を認めた。N期からR期への血清アルブミンの改善は明らかである ($p<0.01$)。 (Table 1, Fig. 1)

iv) 腎機能変化

Fig. 2 に示した。N期における Cthio は、微小変化群 86.5±18.2 ml/min, 膜性腎症 84.1±7.4 ml/min で両群に差はなく、R期においては、微小変化群 123.9±16.5 ml/min, 膜性腎症 65.2±7.0 ml/min で有意 ($p<0.01$) な差を認めた。N期とR期で Cthio を比べると微小変化群 ($p<0.05$), 膜性腎症 ($p\leq 0.05$) とも有意な差を認めた。しかし、微小変化群のR期 Cthio はN期よりも上昇しているが、膜性腎症では逆に、R期 Cthio はN期よりも低下している。N期における CPAH は、微小変化群 491.5±57.5 ml/min, 膜性腎症 545.4±52.0 ml/min で有意差はなく、R期においても微小変化群 522.6±48.0 ml/min, 膜性腎症 399.4±46.6 ml/min で差はなかった。N期とR期で CPAH を比べると微小変化群では差はないが、膜性腎症ではR期で有意 ($p<0.01$) に低下した。

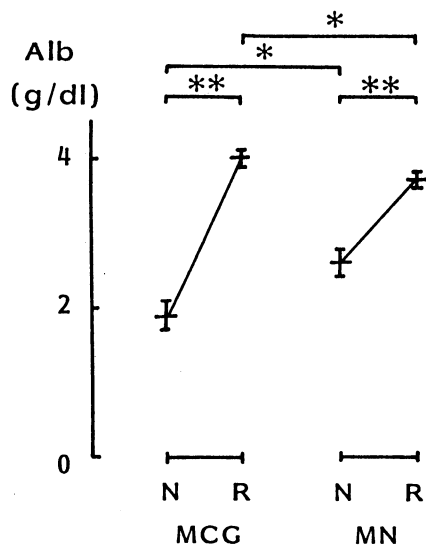


Fig. 1 Serum albumin concentration
MCG: minimal change group
MN: membranous nephropathy
N: nephrotic phase, R: remission
*... $p<0.05$, **... $p<0.01$

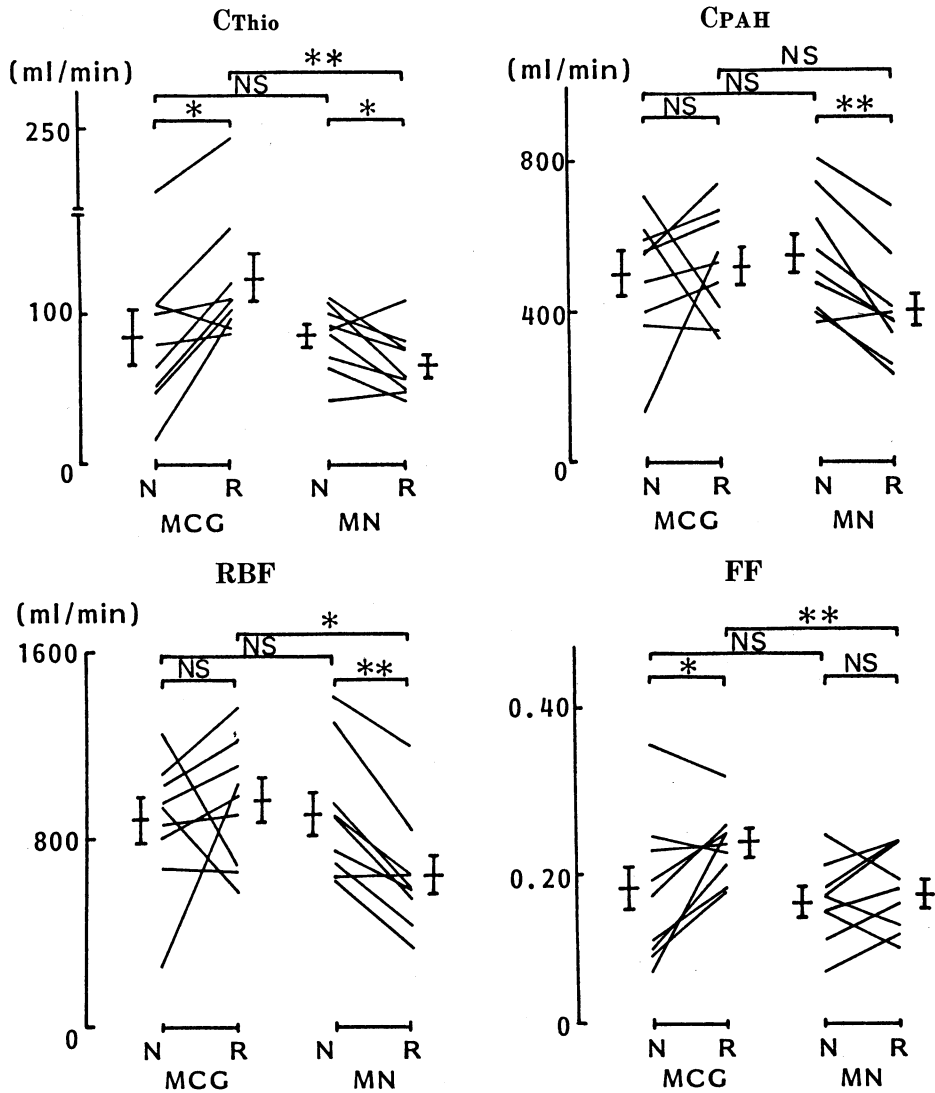


Fig. 2 Values of renal function during nephrotic phase and remission

Cthio: sodium thiosulfate clearance

CPAH: sodium para-aminohippurate clearance

RBF: renal blood flow

FF: filtration fraction

*... $p \leq 0.05$, **... $p \leq 0.01$

RBFはN期で微小変化群 874.3 ± 94.8 ml/min, 膜性腎症 895.5 ± 91.2 ml/min と差はなかったが, R期では微小変化群 950.4 ± 89.4 ml/min, 膜性腎症 639.8 ± 81.9 ml/min と両群に有意 ($p < 0.05$) な差を認めた. N期とR期でRBFを比較すると微小変化群では有意な差はないが, 膜性腎症ではCPAHと同様R期において有意 ($p < 0.01$) に低下した. FFではN期にお

いて微小変化群 0.18 ± 0.03 , 膜性腎症 0.16 ± 0.02 であり有意な差はないが, R期において微小変化群 0.24 ± 0.02 , 膜性腎症 0.17 ± 0.02 で有意 ($p < 0.05$) な差を認めた. N期とR期でFFを比較すると微小変化群でR期に有意 ($p < 0.05$) な上昇を認めたが, 膜性腎症では差はなかった.

v) 治療

治療の内容は **Table 1** に示した。微小変化群では浮腫が強く、早期から prednisolone, albumin, 利尿剤の投与が行なわれており、ほとんどの例でN期の腎機能測定前にすでに治療が開始されている。膜性腎症ではN期の腎機能測定時に治療が開始されていた例は2例のみであった。R期では、微小変化群は prednisolone 主体の治療であるが、膜性腎症は prednisolone の他 azathioprine, cyclophosphamide, dipyrindamole, indomethacin 等による多剤併用療法が行われた。微小変化群と膜性腎症の治療内容は、N期、R期とも大きく異なっている。

考 察

ネフローゼ症候群における循環動態

—一般論とその問題点—

ネフローゼ症候群の中心的病態である高度の蛋白尿が、血漿蛋白由来であることは明らかであり、これは糸球体基底膜の barrier 機能 (size barrier, charge barrier) の障害⁹⁾¹⁰⁾ によるものと考えられている。これまでの一般的なネフローゼ症候群の循環動態に関する考え方¹⁾ としては、糸球体からの血漿蛋白の漏出を第一の病態とし、“高度な蛋白尿→低蛋白血症→膠質浸透圧の低下→有効循環血漿量の減少→腎血漿流量の低下→腎機能 (GFR) の低下” という直線的な解釈がなされてきた。また浮腫についても同様に、“低蛋白血症→膠質浸透圧の低下 (→循環血漿量の減少→レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の亢進→Na 貯留)→浮腫、あるいは腎機能低下→Na 貯留→浮腫” と説明されている¹¹⁾。これらの理論は、末梢毛細血管レベルで Starling の仮説が成り立つことを前提に、血管内の膠質浸透圧の低下が血管内から血管外 (組織間) への水の移動を促し、このため循環血液量の減少や浮腫が形成されるというものである。

しかし実際には、低蛋白血症を改善しただけでは腎機能や浮腫は改善せず、また逆に低蛋白

血症がありながら、腎機能が正常に保持されていたり、低蛋白血症の改善前に利尿期や腎機能の改善、浮腫の軽減がみられることは、しばしば経験するところである。

低蛋白血症と循環血液量との関係は、plasmapheresis により低蛋白血症を作成したラットにおいて、循環血液量は増加したとの報告¹²⁾ があり、正常ラットにおける低蛋白血症と循環血液量減少とは結びつかない。ネフローゼ症候群による低蛋白血症では、Dorhout Mees らは³⁾、これまで報告されたヒト微小変化型ネフローゼ症候群 217例をまとめ、このうち 83例が循環血液量の減少を示したに過ぎず、残り 134例は正常かあるいは増加が認められたとしている。Dorhout Mees らの症例では、微小変化群 10例において、R期よりもN期で、循環血漿量、循環血液量の有意な増加が認められ、ネフローゼ病態においても、低蛋白血症が短絡的に循環血液量の減少につながらないことが明らかである。

以上のことから著者は、低蛋白血症が循環血液量の減少や、腎循環血漿流量の減少を介して、腎機能 (GFR) に関与するとは考えにくく、より末梢に作用する他の要因、すなわち i) 糸球体の微細構造あるいは分子構造を含む器質的变化⁹⁾¹⁰⁾、ii) 免疫学的⁶⁾、内分泌学的¹³⁾¹⁴⁾ 体液因子の関与、iii) 血液一流体としての物理学的性質の変化¹⁰⁾ (低蛋白血症を含む) 等にもとづく、糸球体及びその周辺での細胞外液動態の変化⁴⁾ が、GFR の変動に大きく関与するものとする。またこの立場からみれば、病因、病態、形態学的に異なるネフローゼ症候群の腎機能動態は、それぞれの病型により特徴ある変化を示すであろうことが、容易に推測される。

微小変化群と膜性腎症における腎機能

—N期とR期との比較—

電子顕微鏡などの形態学、蛍光抗体法やリンパ球機能検査などの免疫学の進歩はめざましく、これらを用いることにより、ネフローゼ症候群においていくつかの独立した疾患概念が確立されつつある³⁾⁶⁾⁸⁾。

一方、腎機能検査としては、従来、Van Slyke や Smith らによって確立された「クリアランス法」が行われている。この方法は、腎の代償機能のため、組織障害が軽度の場合、障害の程度と腎機能とが余り相関しないことや、病的腎では必ずしも腎機能(GFR, RPF, FF)を正確に反映していないことが問題であるが¹⁵⁾、臨床においては未だこれにかわる非観血的腎機能検査法はないのが現状である。しかし、形態学的、免疫学的進歩によって分けられた病型に対して腎機能検査を施行し、その腎機能における特性を解明することは、病因、病態の理解を深め、腎機能保持を目標とする治療の発展につながるものと考えられる。

ここでは、非可逆的機能障害をもたらす光学顕微鏡レベルの器質的变化、糸球体の硝子化、間質の線維化、細胞浸潤を示す病型は除き、対象には比較的器質的障害の軽度な微小変化群と膜性腎症を選んだ。両疾患についても上記の非可逆的機能障害をもたらす組織所見を示す症例は対象から除外し、両疾患におけるネフローゼ病態とネフローゼ回復期の病態を比較検討することで、両疾患のネフローゼ病態での機能的特性を明らかにしようとした。

結果は、微小変化群、膜性腎症において、N期からR期へ特徴ある腎機能変化を示した。Cthioは、微小変化群ではR期で正常に回復するものの、膜性腎症では逆に低下した。CPAHは、微小変化群では変化ないが、膜性腎症ではN期からR期で低下した。FFは、微小変化群ではN期からR期で正常へと増加し、膜性腎症ではやや低値ながらほぼ一定であった。これらFFの動きは、上記CPAH、Cthioの変動を反映している。両疾患におけるCthioとCPAH

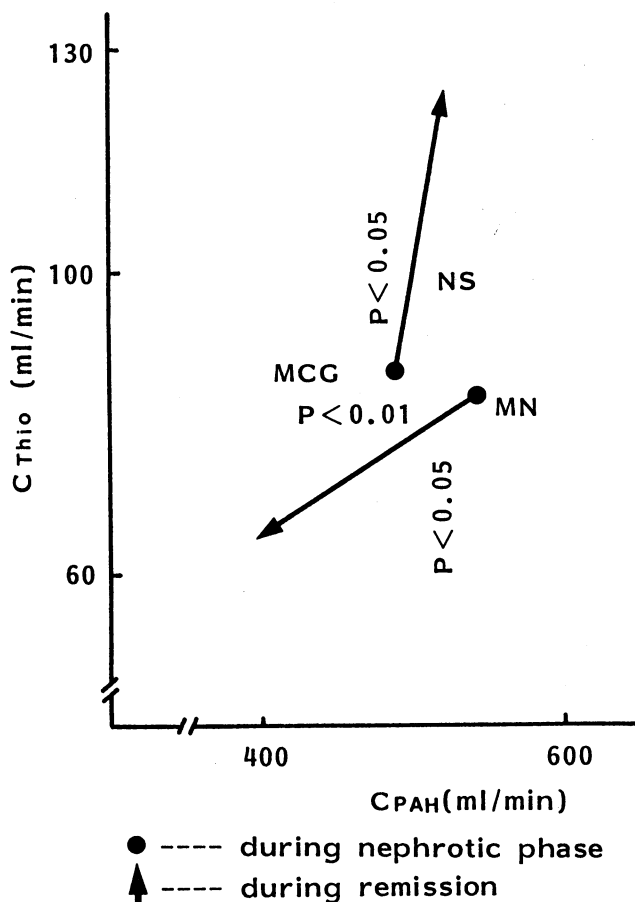


Fig. 3 Shifts of Cthio and CPAH from nephrotic phase to remission in patients with minimal glomerular change and membranous nephropathy

の平均を Fig. 3 に示したが、それぞれの腎機能変化の特性が明白である。

しかし、こういった特性が何によるものであるか、確定することは難しいが、疾患本来の特性(組織学的変化を含め)だけでなく、発症年齢、ネフローゼの基礎的病態(低蛋白血症及び蛋白尿の程度、ネフローゼ期間)、治療内容などの腎機能への影響を考慮する必要がある。

発症年齢は、微小変化群 33.4 歳、膜性腎症 49.2 歳と有意な差を認めた。加齢による腎機能の低下はよく知られている¹⁶⁾¹⁷⁾。佐々ら¹⁶⁾は、60 歳以上の老年者で約半数で RPF は低下するが、RPF 値の大きさに比べ、その低下はかなり軽度であるとしている。N期あるいはR期

での両疾患の比較では、加齢による腎機能への影響も考えられるが、今回の検討においては、N期からR期への腎機能変化に注目しており、この意味から、発症年齢の腎機能変化への関与は少ないものと思われる。

治療薬剤のうち主に、prednisolone¹⁸⁾, albumin¹⁹⁾, indomethacin²⁰⁾²¹⁾ は、GFR, RPFなどの腎機能に影響を与えることが報告されている。Webelら¹⁸⁾ は、正常人に methylprednisolone 1gを静注し、24時間後にGFRは103から114 ml/min, CPAHは560から714 ml/minと共に有意 ($p < 0.05$) に上昇したと報告している。今回の対象では、微小変化群のN期9例中5例に、R期では9例中8例に prednisolone を使用しており、R期での Cthio, CPAH の上昇への関与も示唆されるが、量的関係や、さらには糸球体基底膜への直接作用²²⁾

があることから、微小変化群における prednisolone の腎機能への関与の詳細については不明である。膜性腎症では、少量ながらR期の9例中8例に投与されているが、Cthio, CPAHはR期で減少しており、膜性腎症における prednisolone の腎機能への関与は少ないものと思われる。albumin 製剤の投与は、循環血液量の増加をもたらす、腎血漿流量の増加とそれに伴うGFRの増加が報告されている¹⁹⁾。微小変化群のN期では、albuminの投与例が多く、使用例は Fig. 4 に示した。Fig. 4 では、R期 CPAH から N期 CPAH を引いて Δ CPAH とし、R期 Cthio から N期 Cthio を引いて Δ Cthio としている。したがって、いずれにおいても、正の値を示せばR期で増加したことを示している。微小変化群における albumin の使用例は Δ CPAH 100 ml/min 以下に分布しており、

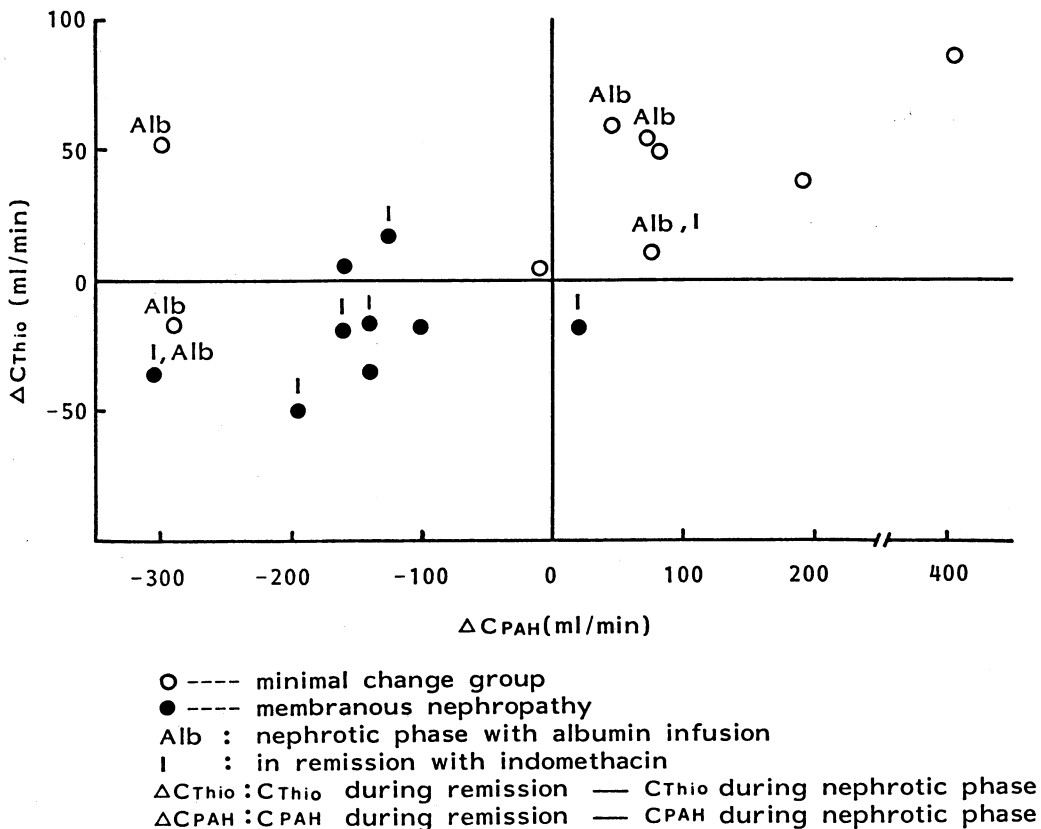


Fig. 4 Transitions of the renal function from nephrotic phase to remission in patients with minimal change group and membranous nephropathy

△CPAH の増加を抑える方向に作用していると思われるが、微小変化群全体の CPAH の変化は R 期で上昇しており、微小変化群の腎機能変化の特性をそこなうまでには至っていない。indomethacin は腎機能に影響しないとの報告もあるが²⁰⁾、腎機能低下に作用するとの報告が多い²¹⁾。膜性腎症の R 期 9 例中 6 例に投与されており、R 期における Cthio, CPAH の低下への関与が示唆される。しかし、Fig. 4 に示した如く、indomethacin 使用例と非使用例は混在しており、Cthio, CPAH の低下への indomethacin の関与は明確ではない。indomethacin が膜性腎症での腎機能にどう影響するかは、症例数を増すか、同一症例の未使用期間をコントロールとする検討が必要である。実際これら治療薬剤は、両疾患の腎機能へ直接作用しているはずであるが、両疾患のネフローゼ病態における腎機能変化の特性に対する影響は、少ないものと考えた。

形態学的には、微小変化群 1 例、膜性腎症

4 例で再生検が施行されているが、機能的変化を引き起こす器質的障害の増悪は認められない。

低蛋白血症、蛋白尿の程度、ネフローゼ期間等、ネフローゼの基礎的病態に有意な差はあるが、N 期から R 期へは改善傾向を示し、Fig. 3 に示す腎機能変化の違いを、この基礎的病態の差によっても説明できない。

したがって腎機能変化については、上記以外の要因、糸球体の微細構造あるいは分子構造を含む器質的变化⁹⁾¹⁰⁾、免疫学的⁶⁾、内分泌学的¹³⁾¹⁴⁾ 体液因子の関与等が考えられ、これら要因のより一層の解明が待たれるところである。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました大沢源吾教授に深謝致します。また本研究に御協力いただいた腎臓内科学教室諸兄に感謝の意を表します。

本研究の一部は、厚生省特定疾患「進行性腎障害」調査研究班（班長 大野丞二教授）の研究費による。

文 献

- 1) 高橋 進: ネフローゼ症候群. 日本臨床 40: 2017—2020, 1982
- 2) Brown, E. A., Markandu, N. D., Roulston, J. E., Jones, B. E., Squires, M. and MacGregor, G. A.: Is the renin-angiotensin-aldosterone system involved in the sodium retention in the nephrotic syndrome? *Nephron* 32: 102—107, 1982
- 3) Dorhout Mees, E. J., Roos, J. C., Boer, P., Yoe, O. H. and Simatupang, T. A.: Observations on edema formation in the nephrotic syndrome in adults with minimal lesions. *Am. J. Med.* 67: 378—384, 1979
- 4) 岡本満夫: アミノヌクレオシド腎症における腎循環動態に関する研究. 日本腎臓学会誌 26: 1275—1284 1984
- 5) 大沢源吾, 岡本満夫, 木曾典一, 平野 宏, 新開洋一, 進藤 亨, 米田昌道: 腎糸球体障害に関する研究. (1) ネフローゼ症候群の腎血行動態の実験的検討. 厚生省特定疾患「腎糸球体障害」調査研究班（班長 武内重五郎）昭和57年度研究業績, 1983, p. 166—175
- 6) 大沢源吾, 平野 宏, 岡本満夫: 巣状糸球体硬化症の病因. 循環器科 14: 442—448, 1983
- 7) 厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班（班長 上田 泰）昭和48年度研究業績, 1974, p. 7—9
- 8) Churg, J. and Ehrenreich, T.: Membranous nephropathy. In *Glomerulonephritis*, ed. by Kincaid-Smith, P., Mathew, T. H. and Becker, E. L. New York, John Wiley & Sons. 1972, pp. 443—448
- 9) Deen, W. M., Myers, B. D. and Brenner, B. M.: The glomerular barrier to macromolecules: theoretical and experimental considerations. In *Nephrotic syndrome*, ed. by Brenner, B. M. and Stein, J. H. New York, Churchill Livingstone. 1982, pp. 1—29

- 10) Brenner, B. M., Baylis, C. and Deen, W. M.: Transport of molecules across renal glomerular capillaries. *Physiological Reviews*. 56 : 502—534, 1976
- 11) Reineck, H. J.: Mechanisms of edema formation in the nephrotic syndrome. In *Nephrotic syndrome*. ed. by Brenner, B. M. and Stein, J. H. New York, Churchill Livingstone. 1982, pp. 31—46
- 12) Wraight, E. P.: Capillary permeability to protein as a factor in the control of plasma volume. *J. Physiol.* 237 : 39—47, 1974
- 13) Bohrer, M. P., Deen, W. M., Robertson, C. R. and Brenner, B. M.: Mechanism of angiotensin II-induced proteinuria. *Am. J. Physiol.* 233 : F13—F21, 1977
- 14) Dworkin, L. D., Ichikawa, I. and Brenner, B. M.: Hormonal modulation of glomerular function. *Am. J. Physiol.* 244 : F95—F104, 1983
- 15) 土屋尚義：病腎における腎クリアランス法の諸問題に関する臨床的研究。日本腎臓学会誌 1 : 96—117, 1959
- 16) 佐々千之：老年高血圧者腎の機能像および組織像にかんする研究。日本内科学会誌 46 : 128—140, 1957
- 17) MacDonald, R. K., Solomon, D. H. and Shock, N. W.: Aging as a factor in the renal hemodynamic changes induced by a standardized pyrogen. *J. Clin. Invest.* 30 : 457—462, 1951
- 18) Webel, M. L., Donadio, J. V., Woods, J. E. and Maher, F. T.: Effects of a large dose of methylprednisolone on renal function. *J. Lab. Clin. Med.* 80 : 765—771, 1972
- 19) Cargill, W. H.: Effects of the intravenous administration of human serum albumin on renal function. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 68 : 189—192, 1948
- 20) Vanrenterghem, Y., Roels, L., Verberckmoes, R. and Michielsens, P.: Treatment of chronic glomerulonephritis with a combination of indomethacin and cyclophosphamide. *Clinical Nephrology*. 4 : 218—222, 1975
- 21) Arisz, L., Donker, A. J., Brentjens, J. R. H. and van der Hem, G. K.: The effect of indomethacin on proteinuria and kidney function in the nephrotic syndrome. *Acta. Med. Scand.* 199 : 121—125, 1976
- 22) Misra, R. P. and Berman, L. B.: Studies on glomerular basement membrane. III. Effects of steroid on membrane chemistry and its protein permeability. *Lab. Invest.* 26 : 666—670, 1972