

巣状分節性糸球体硬化病変を呈し腎機能が進行性に低下した原発性膜性腎症の2症例

鈴木隆慈 森田博之 溝渕正英 根本 孝
佐藤良和 新倉一彦 出浦照國 吉村吾志夫

Two cases of idiopathic membranous nephropathy with focal and segmental glomerulosclerotic lesions in which renal function progressively deteriorated

Ryuji SUZUKI, Hiroyuki MORITA, Masahide MIZOBUCHI, Takashi NEMOTO, Yoshikazu SATO, Kazuhiko NIIKURA, Terukuni IDEURA, and Ashio YOSHIMURA

Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University Fujigaoka Hospital, Kanagawa, Japan

Previous reports have clarified that focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS) appearing in membranous nephropathy (MN) is associated with a poorer prognosis than that of MN without FSGS. However, the etiology and pathogenesis of such FSGS lesions may show substantial individual differences. In some patients, hemodynamic alterations secondary to hypertension and vascular disorders seem to play a crucial role in the development of such FSGS lesions. In such instances, steady regulation of blood pressure might slow down further progression of FSGS lesions. Here we describe two cases of biopsy-proven MN with FSGS. Case 1 was a 44-year-old man who had shown massive proteinuria with hematuria at the age of 39 years. Renal biopsy specimens obtained at the age of 40 and 41 years showed MN without FSGS and MN with FSGS, respectively. His blood pressure control was fairly good throughout the course. Although he was on a steroid, an immunosuppressant, a low protein diet, and an ACE inhibitor, his renal function declined in 5 years. Case 2 was a 61-year-old woman who showed nephrotic syndrome at the age of 39 years. A renal biopsy specimen obtained at the age of 58 years showed MN with FSGS and remarkable atherosclerotic changes of the interlobular arteries. Her blood pressure control was rather poor throughout the course. Her renal function gradually declined over 22 years. Since parts of the FSGS lesions of the second case may have been caused by hypertension, it is tempting to speculate that day-to-day control of blood pressure could improve the long-term prognosis. We believe that, at least in some patients of MN with FSGS, careful management may lead to a more favorable course of decline in renal function.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 381-387.

Key words : membranous nephropathy, focal and segmental glomerulosclerosis, renal failure

はじめに

原発性膜性腎症の腎機能予後に関する報告は内外の文献で異なっている^{1,2)}。その理由として、人種や遺伝学的背景の違い以外に、腎生検施行の適応基準や治療法の違いなどが関与している可能性がある。本邦においては、原発性膜性腎症は慢性糸球体腎炎のなかでは比較的予後良好な疾

患である³⁾。一方、原発性膜性腎症に巣状分節性糸球体硬化病変(FSGS)を合併する症例があることが以前より知られているが⁴⁻⁶⁾、腎機能予後を比較した研究によれば、本邦でも外国でもFSGS病変非合併例に比べて予後不良と報告されている^{7,8)}。これらの研究においては、原発性および続発性FSGS病変を区別せずに広い意味での“FSGS病変”としている。今回われわれは、原発性膜性腎症に

FSGS 病変を合併し、腎機能が次第に低下した 2 症例を経験したが、両症例における FSGS 病変の発症・進展機序は異なっているものと考えられた。実際に行われた治療内容やコンプライアンスからみても両症例は大きく異なっていた。これら 2 症例を記載することは、原発性膜性腎症の治療および長期予後という観点からも示唆に富むと考えたため、文献的考察をも加えて報告する。

症例 1

患 者：44 歳，男性，会社員

主 訴：全身浮腫

既往歴：35 歳時に高血圧，糖尿病の既往なし

家族歴：父が高血圧，長女が小児喘息

現病歴：中学校検診にて蛋白尿を指摘されたが，それ以降は学校および職場の検診にて異常を指摘されたことがなかった。39 歳の時に蛋白尿および尿潜血を指摘された。40 歳時には蛋白尿の原因精査目的にて他院で腎生検を施行され，stage I-II の膜性腎症と診断された。この時点での腎生検組織に FSGS 病変は認められなかった。ステロイド剤とシクロスポリンによる治療が行われるも，高度（10～17 g/日）の蛋白尿が持続していた。41 歳時に当院に転院。蛋白摂取量 0.5 g/kg BW/日の食事療法を開始し，2 度目の腎生検施行のため入院となった。この時点での血清クレアチニン値は 1.0 mg/dl であった。

入院時現症および検査成績：身長 174 cm，体重 79.0 kg，体温 36.8°C，血圧 130/70 mmHg，脈拍 74/分，整。顔面および両下腿に浮腫を認めた以外に，理学所見上ほかに特記すべき異常を認めなかった。入院時の検査成績を Table 1 に示した。

腎生検所見：当院にて施行した第 2 回目の経皮的腎生検標本に糸球体は 28 個含まれていた。そのうち，global sclerosis に陥っていた糸球体は 2 個，メサンギウム基質が拡大している糸球体 6 個，癒着の認められた糸球体は 5 個であった。また，間質の線維化が著明であった (Fig. 1a)。得られた糸球体を光顕レベルの強拡大でみると，いずれも基本的な変化は膜性腎症であった (Fig. 1b) が，上述の segmental な病変を合併した糸球体を示す (Fig. 1c, d)。また，血管系には際立った変化を認めなかった (Fig. 5a)。蛍光抗体法では，IgG， κ 鎖， λ 鎖，および C₃ が糸球体基底膜に沿って fine granular pattern に染まった。電顕的には stage II-III の膜性腎症であった (Fig. 2)。

退院後の経過：腎機能に見合った量の angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor を併用するも，蛋白尿は定量的に減少しなかった。腎機能も徐々に低下し，44 歳時の血清クレアチニン値は 4.1 mg/dl であった。なお，本症例は全経過を通じて血圧のコントロールは良好であり，眼底所見にても高血圧性変化は著明ではなかった。本症例 5 年間の治療内容を示す経過表を呈示する (Fig. 3)。

Table 1. Laboratory findings on admission of Case 1

Peripheral blood		LDH	505 U/l	Renal function	
WBC	4,800/ μ l	T-Bil	0.2 mg/dl	Ccr	80.9 ml/min
RBC	4.15×10^6 / μ l	T-cho	273 mg/dl	Immunology	
Ht	36.8%	TG	178 mg/dl	CRP	0.2 mg/dl
Plt	4.15×10^5 / μ l	HDL-cho	56 mg/dl	ANA	(-)
Blood chemistry		Coagulation profile		RF	10.0 IU/ml
TP	3.7 g/dl	PT	144.3%	IgG	230 mg/dl
Alb	2.1 g/dl	APTT	91.7%	IgM	95 mg/dl
BUN	5.5 mg/dl	Fibrinogen	390 mg/dl	IgA	105 mg/dl
Cr	1.0 mg/dl	FDP-E	68 ng/ml	C ₃	101 mg/dl
UA	4.6 mg/dl	Urinalysis		C ₄	32.2 mg/dl
Na	143 mEq/l	Protein	+3 9.4 g/day	CH ₅₀	45 U/ml
K	3.8 mEq/l	Occult blood	+1	Infection	
Cl	111 mEq/l	Sugar	(-)	STS	(-)
GOT	25 U/l	Sed. RBC	1/HPF	HBsAg	(-)
GPT	15 U/l	Casts	(-)	HCVAb	(-)
ALP	575 U/l				

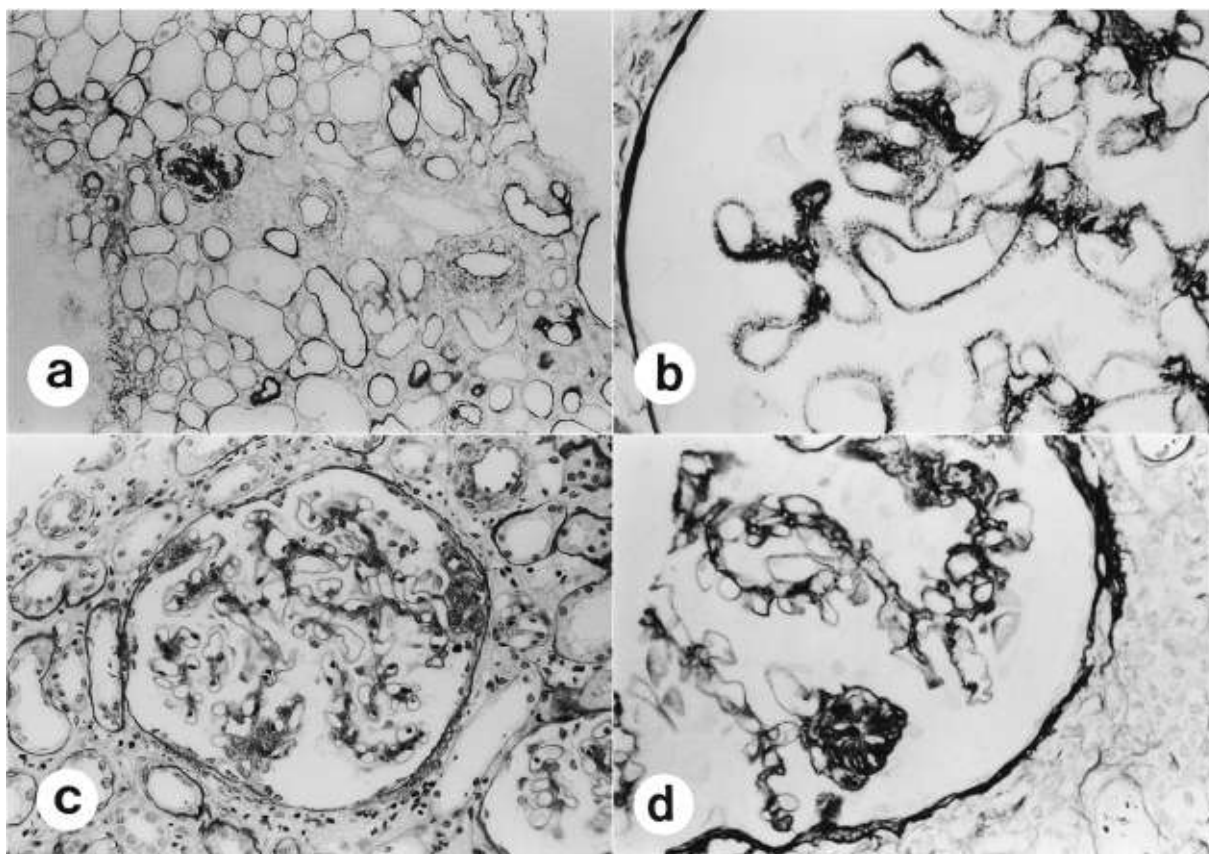


Fig. 1. Light micrograph of Case 1

Tubulointerstitial changes(a), a typical feature of membranous nephropathy with spikes in every capillary loops(b) and segmental sclerotic lesions(c, d) are shown. (a, b, d : PAM staining, c : PAS staining, a ; $\times 100$, b ; $\times 600$, c ; $\times 200$, d ; $\times 400$)

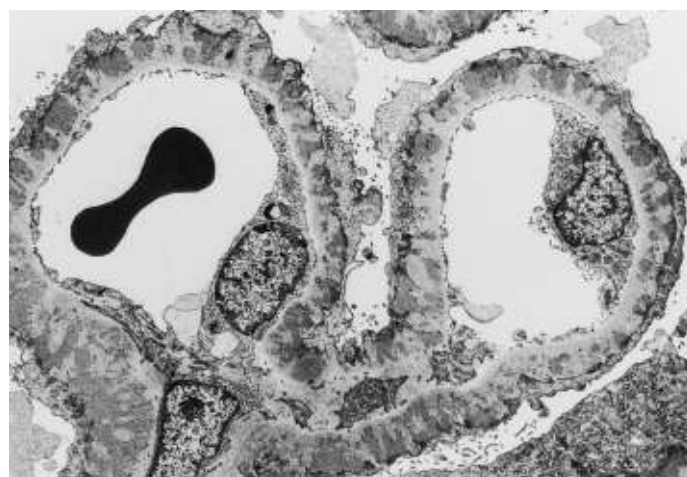


Fig. 2. Electron micrograph of Case 1 showing subepithelial electron-dense deposits in the GBM

症例 2

患者：61 歳，女性，主婦

主 訴：全身浮腫

既往歴：36 歳時に高血圧，妊娠中毒。糖尿病の既往なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：31～35 歳時に 3～4 回下腿浮腫を認めるもいずれも数日以内に自然寛解した。近医にて遊走腎のためと言われた。39 歳時にネフローゼ症候群を指摘され某院に入院。ステロイド剤を投与された。退院後しばらくして外来通院を中断。49 歳時に再度入院するも，本人はステロイド剤による治療を拒否し，アルブミンを投与された。58 歳時には眼底出血を起こした。59 歳時にはネフローゼ症候群の精査加療目的にて当院に入院。この時点にて血清クレアチニン値は 1.8 mg/dl。腎生検にて FSGS 病変を伴った膜性腎症と診断される。

入院時現症および検査成績：身長 152 cm，体重 49.0 kg，体温 36.8℃，血圧 142/90 mmHg，脈拍 80/分，整，顔面および両下腿に浮腫を認める。理学所見上ほかに特記すべき異常を認めなかった。入院時の検査成績を Table 2 に示した。

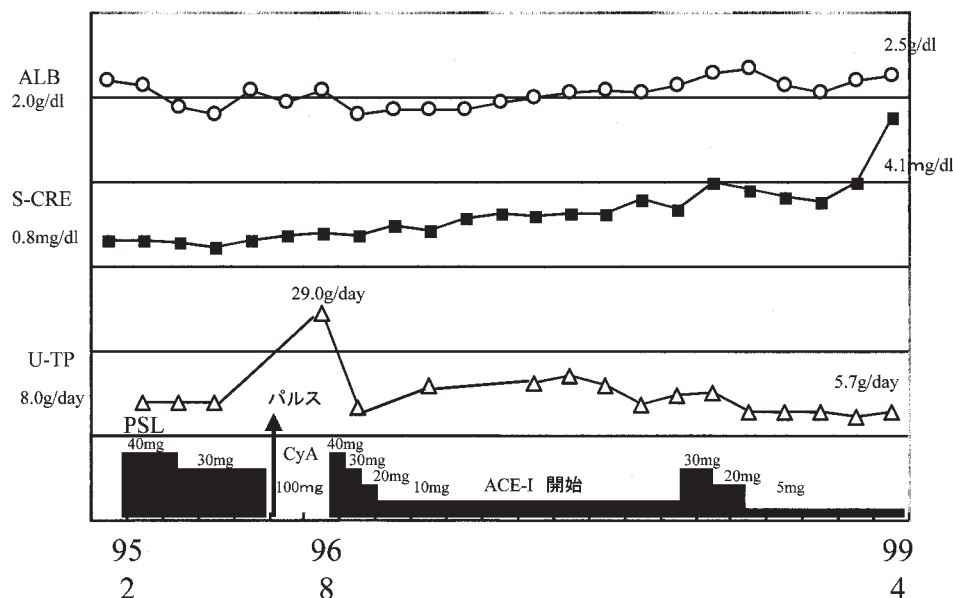


Fig. 3. Clinical course of Case 1

Table 2. Laboratory findings on admission of Case 2

Peripheral blood		ALP	223 U/l	Renal function	
WBC	6,200/ μ l	LDH	505 U/l	Ccr	32.9 ml/min
RBC	3.52×10^6 / μ l	T-Bil	0.5 mg/dl	Immunology	
Ht	30.7%	T-cho	300 mg/dl	CRP	0.2 mg/dl
Plt	2.54×10^5 / μ l	TG	228 mg/dl	ANA	(-)
Blood chemistry		HDL-cho	50 mg/dl	RF	10.9 IU/ml
TP	5.2 g/dl	Coagulation profile		IgG	715 mg/dl
Alb	2.9 g/dl	PT	84.7%	IgM	66 mg/dl
BUN	26.3 mg/dl	APTT	89.8%	IgA	244 mg/dl
Cr	1.8 mg/dl	Fibrinogen	499 mg/dl	C ₃	107 mg/dl
UA	6.3 mg/dl	FDP-E	53 ng/ml	C ₄	31.6 mg/dl
Na	142 mEq/l	Urinalysis		CH ₅₀	35 U/ml
K	3.8 mEq/l	Protein	+3 5.1 g/day	Infection	
Cl	107 mEq/l	Occult blood	+1	STS	(-)
GOT	33 U/l	Sugar	+/-	HBsAg	(-)
GPT	23 U/l	Sed. RBC	1/HPF	HCVAb	(-)
		Casts	(-)		

第2回目の腎生検所見：開放腎生検を施行した。尿細管の萎縮および間質の線維化が著明であり (Fig. 4a), 糸球体は28個得られた。そのうち9個の糸球体には segmental sclerosis の所見を認め、ボウマン氏嚢との癒着が見られるものも多かった (Fig. 4b)。糸球体基底膜の肥厚は顕著であり, spike の存在が認められた。動脈硬化も著明であり (Fig. 5b)。小葉間動脈の太い枝から細い枝に至るまで, 内膜および中膜の肥厚が特に目立った。コンゴーレッド染色にてアミロイドーシスは否定された。蛍光抗体法では, IgG, κ 鎖, λ 鎖, および C₃ が糸球体基底膜に沿って

fine granular pattern に染まった。間質の fibrosis や尿細管の脱落も目立ち, 一部に泡沫細胞の nest を認めた。電顕的には stage II-IV の膜性腎症であった。

入院後の経過：ステロイド剤や免疫抑制剤などによる積極的治療は行わなかった。蛋白摂取量 0.8 g/kg BW/日以下の食事療法を指導するも守られなかった。その後も腎機能は進行性に低下し, 61歳時の血清クレアチニン値は 3.9 mg/dl。なお, 本症例は 58歳時以前の血圧のコントロールは不良であり, 眼底所見にても KW IIa の高血圧性変化を認めた。

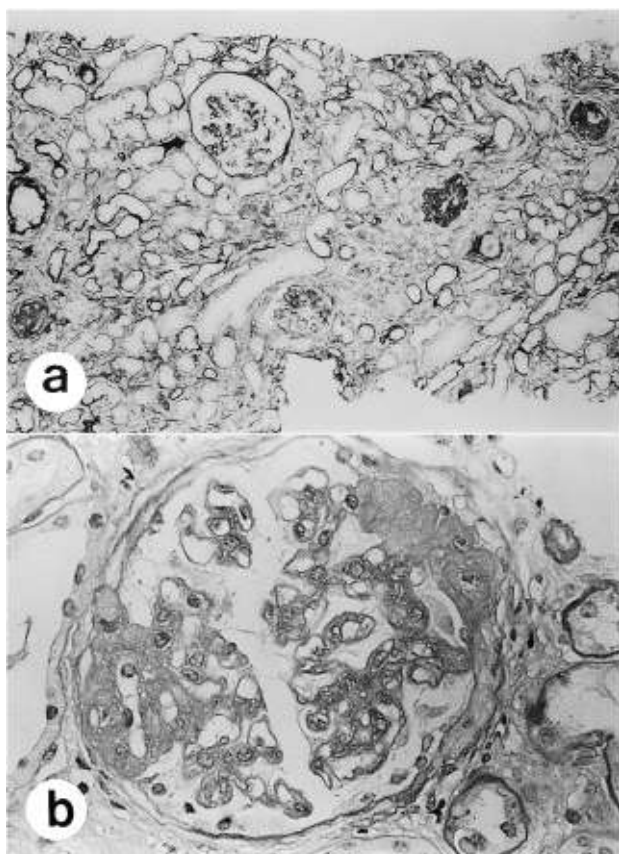


Fig. 4. Light micrograph of Case 2
Tubulointerstitial changes(a) and segmental sclerotic lesions(b) are shown (a : PAM staining, b : PAS staining, $\times 100$ and 400 , respectively)

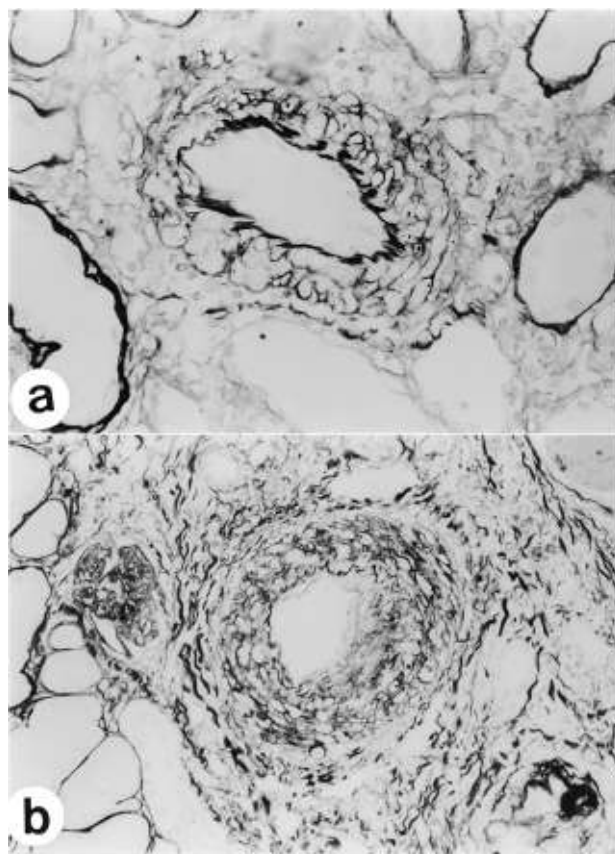


Fig. 5. Light micrograph of small interlobular arteries in Case 1(a) and Case 2(b)
No abnormalities are seen in (a), whereas in(b), intimal and medial thickenings are observed. (PAM staining, $\times 200$, respectively)

考 察

今回われわれが報告した原発性膜性腎症に FSGS 病変の合併をみた 2 症例は、様々な点において大きく異なっている。はじめに各症例の FSGS 病変の成因を考察してみる。原発性巣状糸球体硬化症以外にも、続発性 FSGS 病変をきたす病態として、逆流性腎症、片腎低形成、腎血管病変、高血圧、高度の肥満、糖尿病、妊娠中毒、HIV 感染をはじめとした様々なものが提唱されている⁹⁾が、症例 1 ではこのような成書に記載されている病態はなかったので、偶然にも原発性巣状糸球体硬化症が合併したと考えることも可能であろう。(FSGS 病変の発症時期は 2 度の腎生検の間と考える。) もちろん、原発性膜性腎症という病態自体が続発的に FSGS 病変を惹起したと考えることも可能であるが、このような FSGS 病変の発症機序は現時点では明らかにされていない。症例 2 においては、原発性膜性腎症は 39 歳時にすでに発症していたと考えるが、

FSGS 病変に関しては発症時期不明である。本症例では、症例 1 とは異なり、動脈硬化性病変が進行していた。動脈硬化性病変と FSGS 病変の発症は、酸化リポ蛋白質の関与という共通の機序によって惹起されるという報告がある¹⁰⁾。しかし、症例 1 にも膜性腎症による高脂血症という共通の基盤がありながら動脈硬化性病変は著明でなかった点を考慮しても、症例 2 では、むしろ動脈硬化性病変そのものによる糸球体の血行動態上の変化が FSGS 病変の発症・進展に関与していた可能性が示唆される。

次に、腎機能低下の経緯という観点から今回の 2 症例を比較してみる。症例 1 では 30 歳代後半に発症し 5 年の経過で血清クレアチニン値が 4.1 mg/dl まで上昇したが、発症年齢が近く、かつ合併症を有しない他の原発性膜性腎症の症例において、これほど速く腎機能が低下する症例は本邦にて通常みられるものではない。最近では、その原因の如何を問わず蛋白尿自体が尿細管・間質病変を惹起し、腎機能低下をもたらすと報告されているので¹¹⁾、原発性膜性

腎症により高度の蛋白尿が長年持続していた本症例は臨床的にこういった学説を裏付けるものかもしれない。また、FSGS 自体や、低アルブミン血症による循環血流量の減少が腎機能低下をもたらした可能性も考えられる。症例 2 では、高血圧、加齢、高脂血症によって長い年月をかけて形成されていったであろう高度の動脈硬化性病変と、それに続発した可能性のある血小板凝集や細小動脈塞栓などの膜性腎症以外の因子が、支配領域のネフロンに不可逆的な虚血性変化を引き起こし、それが腎機能低下に関与していた可能性が示唆される。症例 1, 2 ともに FSGS 病変が発見された腎生検の後は、2, 3 年の経過にて腎機能が低下している。この点に関する解釈として、両症例の FSGS 病変発症までの期間の差が腎機能予後の差であり、いったん FSGS 病変が発症してしまえば、両者のその後の経過に本質的差がないという考え方も否定はできない。しかしながら、両症例とも、腎生検以前に FSGS 病変が発症していなかったことが証明されているわけではなく、症例 2 の場合、外来通院をしていなかった約 9 年間の空白期間があることより、FSGS 病変の正確な発症時期の推定が困難である。いずれにしろ、症例 1 は膜性腎症診断後 5 年の経過で末期腎不全に至ったのに対して、症例 2 では診断後 20 年間腎機能が保たれていた。よりリスクの高い症例 2 のほうが FSGS 病変発症が遅延していたことは、今回の 2 症例は原発性膜性腎症に FSGS 病変の合併をみたという共通点があっても、病態生理そのものが大きく異なっている可能性を強く示唆する。

治療面から今回の 2 症例を比較する前に原発性膜性腎症の治療について概観する。本疾患の場合、糸球体腎炎の治療で最も一般的に使用されるステロイド剤や免疫抑制剤の効果に関してさえ、治療効果ありとする報告^{12,13)}となしとする報告¹⁴⁾があり、治療のプロトコールは確立していない。一般には、ステロイド剤単独療法より免疫抑制剤と併用したほうがより治療効果が高いとされている¹⁵⁾。クロラムブシルは急性白血病など重篤な副作用が懸念される薬剤である。メチルプレドニゾロンとシクロホスファミドの併用療法は、メチルプレドニゾロンとクロラムブシルの併用療法と同等の治療効果があり、しかも副作用が少なかった¹⁶⁾。シクロスポリンは本疾患の蛋白尿と腎機能低下に対して有効であったとする報告がある¹⁷⁾。シクロスポリンは上記 2 つの免疫抑制剤に比べて歴史が浅く、また、シクロスポリン自体に腎毒性があることから、治療効果の判定は今後さらに検討していく余地がある¹⁸⁾。ACE inhibitor は、実験動物のレベルにて、蛋白尿の減少効果を認めるのみなら

ず、糸球体の輸出動脈をより選択的に拡張させ糸球体内圧を減らす機序を介して、腎不全の進行を遅らせる効果が認められている。臨床レベルにおいても、I 型および II 型の糖尿病患者にて、蛋白尿の減少効果と腎機能保護作用が認められている^{19,20)}。糸球体腎炎においても糖尿病と同様の効果が期待できるとの考えから、現在では高血圧を合併した慢性腎炎患者の治療を ACE inhibitor により積極的に行うべきとする意見もある。また、蛋白摂取が糸球体障害に直接関与していることはすでに知られた事実であり²¹⁾、治療抵抗性の膜性腎症に対して 0.5~0.6 g/kgBW/日の低蛋白食による食事療法が、蛋白尿減少効果を持つことを以前われわれは報告した³⁾。

さて、治療面での 2 症例の比較であるが、症例 1 では、メチルプレドニゾロンと免疫抑制剤の併用療法は行われなかったものの、ACE inhibitor による治療も含め、上述の方法を組み合わせたかたちで治療が試みられた。しかしながら、5 年の経過で慢性腎不全への移行を阻止できなかった。本患者は 40 歳のとき他院にてシクロスポリン 100 mg/日を使用したか、蛋白尿は減少しなかったため、投与後 60 日で使用中止となっている。トラフレベルも 90 ng/ml であり、血清クレアチニン値の上昇やその他特記すべき副作用を認めなかった。また光学顕微鏡による観察で、葉間動脈や細動脈レベルにおいても、本薬剤の副作用に起因すると思われる病的所見は認められなかった。したがって、本患者の FSGS 病変の形成にシクロスポリンが関与している可能性は少ないと考える。それに対して症例 2 では、1) 血圧のコントロールが不十分であったこと、2) 免疫抑制剤や ACE inhibitor による治療が行われなかったこと、および、3) 低蛋白食による食事療法が守られなかった、など、十分な治療は行われなかったにもかかわらず、腎機能の低下は非常に緩徐で、約 20 年間腎機能が保たれていた。本症例では、加齢変化以上に進行した動脈硬化病変を、眼底検査と腎生検標本の病理組織学的検討より認めているので、ACE inhibitor をも加えたかたちで十分な降圧療法を長期的に行っていれば、腎機能予後もさらに異なっていた可能性が考えられる。このように、同じ原発性膜性腎症に FSGS 病変の合併をみた症例でも、症例 1 のように様々な治療法を組み合わせたかたちで対処しても数年以内の経過で腎機能が高度に障害される病態と、症例 2 のように治療内容が曖昧であるにもかかわらず、20 年程度の長い経過で腎機能が障害されていく病態の少なくとも 2 種類がある。実際には、FSGS 病変を呈する膜性腎症には様々な病態が含まれると考えられるので、各症例ご

とのきめこまやかな対応が臨床上必要と思われる。

結 語

原発性膜性腎症に FSGS 病変が合併した 2 症例を経験した。症例 1 は治療に反応せず、約 5 年の経過にて腎不全に移行した。症例 2 は高血圧の管理が不十分にもかかわらず、約 20 年間腎機能が保たれた。このような症例では、十分な降圧療法を早期より施行することにより更なる腎機能予後の改善が期待し得たと考えられるため、FSGS 病変の合併した原発性膜性腎症は一律に腎機能予後不良と考えるのではなく、積極的に続発性 FSGS 病変を引き起こす因子の除去に努めることが、長期的治療を考えるうえできわめて重要と思われた。

症例 1 の要旨は第 32 回神奈川腎炎研究会(1999 年 9 月 25 日横浜市)にて発表した。

文 献

1. Kida H, Asamoto T, Yokoyama H, Tomosugi N, Hattori N. Long-term prognosis of membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1986 ; 25 : 64-9.
2. Noel LH, Zanetti M, Droz D, Barbanel C. Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Study of 116 untreated patients. *Am J Med* 1979 ; 66 : 82-90.
3. 出浦照國：膜性腎症の病態と治療. 日内会誌 1998 ; 87 : 1856-62.
4. Ehrenreich T, Churg J. Focal sclerosis in membranous nephropathy. (abstract) *Am J Pathol* 1977 ; 87 : 37a.
5. 佐野元昭, 寺崎太郎, 大場正二, 石田 裕, 成田光陽, 東條静夫：膜性腎症における糸球体病変の進行過程に関する病理学的研究. 日腎会誌 1982 ; 24 : 997-1007.
6. Amenta PS, Swartz C, Katz SM. Concurrent focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 1989 ; 32 : 173-7.
7. Wakai S, Magil AB. Focal glomerulosclerosis in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992 ; 41 : 428-34.
8. 岩崎主税. 特発性膜性腎症における巣状糸球体硬化症病変の臨床病理学的検討. 日腎会誌 1991 ; 33 : 139-43.
9. Olson JL, Schwartz MM. The nephrotic syndrome : Minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, and miscellaneous causes. In : Jennette JC, Olson JL, Schwartz MM, Silva FG. (eds) *Heptinstall's pathology of the kidney*. Philadelphia : Lippincott-Raven, 1998 : 187-257.
10. Magil AB, Frohlich JJ, Innis SM, Steinbrecher UP : Oxidized low-density lipoprotein in experimental focal glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1993 ; 43 : 1243-50.
11. 南学正臣：尿管・間質性腎病変の免疫学的機序. 日内会誌 1999 ; 88 : 1396-401.
12. Collaborative study of the adult idiopathic nephrotic syndrome : A controlled study of short-term prednisolone treatment in adults with membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1979 ; 301 : 1301-6.
13. Murphy BF, McDonald I, Fairley KF, Kincaid-Smith P. Randomized controlled trial of cyclophosphamide, warfarin and dipyridamole in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1992 ; 37 : 229-34.
14. Cattran DC, Delmore T, Roscoe J, Cole E, Cardella C, Charron R, Ritchie S, The Toronto Glomerulonephritis Group. A randomized controlled trial of prednisolone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 210-5.
15. Ponticelli C, Zuchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, Sasdelli M, Redaelli B, Grassi C, Pozzi C, Bizzarri D, Banfi G. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 48 : 1600-4.
16. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 8 : 444-50.
17. Cattran DC, Greenwood C, Ritchie S, et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995 ; 47 : 1130-5.
18. Muirhead N. Management of idiopathic membranous nephropathy : Evidence-based recommendations. *Kidney Int* 1999 ; 70 : S47-55.
19. Luno J, de Vinuesa SG, Gomez-Campdera F, Lorenzo I, Valderrabano F. Effects of antihypertensive therapy on progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1998 ; 68 : S112-9.
20. Preston RA. Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 1999 ; 12 : S19-32.
21. 出浦照國, 吉村吾志夫：慢性腎不全の低たんぱく食. 金沢一郎, 富田公夫編 最新内科学体系プログレス 10—腎・泌尿器疾患. 東京：中山書店, 1997 ; 311-22.