# 溶血発作を契機に急性腎不全を呈した IgA 腎症合併 発作性夜間血色素尿症の 1 例

加藤謙一 柴田孝則 向井一光 北澤孝三杉崎徹三

A case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria complicated with IgA nephropathy who developed acute renal failure induced by hemolytic crisis

Kenichi KATO, Takanori SHIBATA, Kazumitsu MUKAI, Kozo KITAZAWA, and Tetsuzo SUGISAKI

Department of Nephrology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

A 60-year-old man, who had been diagnosed as having paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) in 1994, was admitted to our hospital with general fatigue, and dark urine after a common-cold in January 2001. In the peripheral blood, the red blood cell count was  $136 \times 10^4/\mu l$ , hemoglobin  $4.0 \, \mathrm{g/d} l$  and hematocrit 12.4 %. The serum creatinine level was 9.9  $\mathrm{mg/d} l$ . Kidney biopsy revealed focal and segmental proliferation of mesangial cells, mesangial matrix expansion, acute tubular necrosis, interstitial fibrosis and hemosiderine deposits in the tubular epithelial cells confirmed by Berlin-blue staining. Immunofluorescence microscopy showed IgA and C3 deposition in the mesangium. Electron microscopy revealed electron dense deposits in the mesangial area and heavy electron-dense hemosiderin pigments in proximal tubular epithelial cells. After the transfusion of six units of washed red blood cells and two sessions of hemodialysis, the renal function returned to the levels before admission.

Jpn J Nephrol 2005; 47:540-546.

Key words: acute renal failure, acute tubular necrosis, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, IgA nephropathy

# 緒言

発作性夜間血色素尿症(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: PNH)は、補体感受性赤血球の存在により何らかの原因で補体が活性化された際に血管内溶血を起こし、貧血およびヘモグロビン尿をきたす慢性の溶血性貧血である。その病因については、最近の分子および遺伝子レベルの研究から、多能性幹細胞において phosphatidylinositol glycan-class A(PIG-A)遺伝子の体細胞突然変異が起こることに伴い、各種血液細胞(赤血球、顆粒球、単球、血小板、TおよびBリンパ球、NK細胞)における decayaccelerating factor(DAF): CD55やCD59などの glyco-

sylphosphatidylinositol(GPI)膜蛋白の複合欠損が生じる,後天性の疾患という概念で捉えられている $^{1}$ 。腎合併症については慢性の腎障害が知られているが,急性腎不全 (acute renal failure: ARF)を発症する例も稀ながら報告されている $^{2\sim17}$ 。

今回われわれは、溶血発作を契機に ARF を発症し、腎生検により尿細管間質障害の所見とともに IgA 腎症の合併を認めた PNH の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者:60歳, 男性

昭和大学医学部腎臓内科 (平成 17 年 4 月 1 日受理)

加藤謙一 他 4 名 541

Table. Laboratory findings

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test		Arterial blood gas analysis	
рН	5.5	TP	$8.0\mathrm{g/d}l$	CRP	$5.4\mathrm{mg/d}\mathit{l}$	рН	7.350
s.g.	1.012	Alb	$3.4\mathrm{g/d}\mathit{l}$	ASO	16 IU/m <i>l</i>	$pCO_2$	26.7 mmHg
Protein	0.29 g/day	T-bil	$1.3\mathrm{mg/d}l$	ANA	×160	$pO_2$	92.8 mmHg
Glucose	(-)	D-bil	$0.4\mathrm{mg/d}\mathit{l}$	RF	$<7.0\mathrm{IU/m}\mathit{l}$	$HCO_3^-$	$14.4  \mathrm{mmol}/\mathit{l}$
Sediments		BUN	$94.0~{ m mg/d}\it{l}$	Cryoglobul	(-)	BE	$-9.4~\mathrm{mmol}/\mathit{l}$
RBC	$1\sim$ 4/HPF	Cr	$9.9\mathrm{mg/d}\mathit{l}$	MPO-ANC	A < 10 EU	AG	$16.1  \mathrm{mmol}/l$
WBC	$I\sim$ 4/HPF	UA	$13.4\mathrm{mg/d}l$	PR 3-ANC	A < 10 EU		
Hemosiderin (+)		Na	135.1 mEq $/\it{l}$	$\mathrm{CL}\beta_2\mathrm{GP}$ I-Ab $<$ I.2 U/m $l$		Renal function	
Hemoglo	obin $(3+)$	K	$4.7~\mathrm{mEq}/\mathit{l}$	IgG-CL-A	< 8  U/m l	FENa	3.8 %
NAG	5.32 U/day	CI	$107.5\mathrm{mEq}/l$	LAC	1.2	Ccr	$9.9\mathrm{m}l/\mathrm{min}$
$\beta_2$ -MG	$5,730.2 \mu\text{g/day}$	Ca	$8.5\mathrm{mg/d}l$	C 3	II8.6 mg/d <i>l</i>		
		Р	$5.6\mathrm{mg/d}l$	C 4	$60.3\mathrm{mg/d}\mathit{l}$	Bone mar	row
Blood cell count		Glu	159 mg/d <i>l</i>	CH 50	57.8 U/m <i>l</i>	NCC	$2.91 \times 10^{4}/\mu l$
WBC	I,900/mm <sup>3</sup>	GOT	98 IU/ <i>l</i>	IgG	$I,490~\mathrm{mg/d}l$	M/E	1.4
seg	45.0 %	GPT	90 IU/ <i>l</i>	IgA	$338  \mathrm{mg/d} l$	Megaka	lyo. 7 <i>μl</i>
stab	1.0%	γ-GT	103 IU/ <i>l</i>	IgM	$79  \mathrm{mg/d} l$		
eosino	7.0%	LDH	8,063 IU/ <i>l</i>	lgE	91.5 U/m <i>l</i>		
lymph	34.3 %	ALP	455.0 IU/ <i>l</i>	IC-C 3 d	$<$ 1.5 $\mu$ g/m $l$		
mono	13.0 %	ChE	178 IU/ <i>l</i>				
RBC	136×10 4/mm <sup>3</sup>	CK	669 IU/ <i>l</i>	Hematologica	al test		
Hb	4.0 g/d <i>l</i>	T-Cho	147 mg/d <i>l</i>	Haptoglob	in		
Ht	12.4%	TG	79 mg/d <i>l</i>	Erythropoietin			
Plt	22.3×10 4/mm <sup>3</sup>	HDL-C	$35  \mathrm{mg/d} l$	$70.9  \mu \text{U/m} l$			
Ret	5.8 %	Fe	$50 \mu\mathrm{g/d}l$	Ham test	(+)		
		TIBC	$233 \mu\mathrm{g/d}l$	Sugar wat	er test (+)		
		Ferritin	224 ng/m <i>l</i>	Coombs te	est		
		$\beta_2$ -MG	II.4 mg/ $l$	(direct)	(-)		
				(indirect)	(-)		
		LDH isozyme		Cold agglu	utinin (-)		
		ı	33.67 %	NAP rate			
		2	41.01%	SCOI			
		3	19.2%				
		4	3.37 %				
		5	2.75 %				

主 訴:全身倦怠感,褐色尿

既往歴:特記事項なし

家族歴:父に肝癌,母に喉頭癌,弟に胃癌

現病歴:54歳時にPNHの診断を受け、以来当院血液内科に通院していた。経過中、蛋白尿と軽度の顕微鏡的血尿を認めていたが、血清 Cr値は変動を認めるも正常範囲内であり、59歳時には1.2 mg/dlであった。平成13年1月下旬に急性上気道炎に罹患後、全身倦怠感と褐色尿が出現、血液検査にてHb4.0 g/dl、Ht12.4%、BUN94.0 mg/dl、Cr9.9 mg/dlと著明な貧血とARFを認め、1月29日当科入院となった。

入院時現症: 身長 162 cm, 体重 60.2 kg, 血圧 120/60 mmHg, 脈拍 65/min 整, 体温 36.3°C, 結膜に貧血を認め

るも黄疸なし。胸部:呼吸音清,心に収縮期雑音を聴取。 腹部異常なし。浮腫なし

入院時検査所見(Table):尿検査では pH 5.5, 蛋白尿は 0.29 g/day, 尿潜血(2+), 沈渣では尿中赤血球  $1\sim 4/\text{HPF}$  で, 尿中ヘモジデリン, 尿中ヘモグロビンは陽性。尿中  $\beta_2$ -MG 高値, FENa は 3.8 %, Ccr は 9.9 ml/min と 著明 に低下していたが, 1,000 ml/日以上の尿量は保たれていた。末梢血では白血球減少, 正球性正色素性貧血を認めた。血小板数は正常, 網赤血球は増加。血液生化学所見では, BUN 94.0 mg/dl, Cr 9.9 mg/dl と腎不全を認めた。 GOT, GPT,  $\gamma$ -GT はそれぞれ上昇, LDH は 8,063 IU/l と著明に上昇し, isozyme では 1, 2 が上昇していた。鉄は 50  $\mu$ g/dl, フェリチンは 224 ng/ml。 $\beta_2$ -MG は 11.4

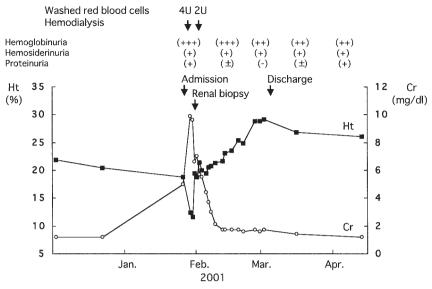


Fig. 1. Clinical course

mg/l と高値。血清学的所見では CRP 5.4 mg/dl, 抗核抗 体は陽性であったが、抗 DNA 抗体、抗 ENA 抗体は陰 性。cryoglobulin, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗リン 脂質抗体は陰性。補体はC3, CH50が軽度上昇。IgG, IgA, IgM は正常範囲内であった。ハプトグロビンは低 下。Ham 試験,砂糖水試験は陽性。クームス試験は直接, 間接ともに陰性、寒冷凝集素は正常範囲内であった。 NAP score は低下。動脈血ガス分析では pH 7.350, HCO<sub>3</sub>-14.4 mmol/l, BE  $-9.4 \, \text{mmol}/l \,$ と代謝性アシドーシスが 認められた。胸・腹部 X 線写真, 心電図に異常なし。腹部 超音波検査で両腎の長径は右110 mm, 左106 mm と正常 であり、軽度の脾腫を認めた。第9病日に施行した骨髄穿 刺検査では有核細胞数、巨核球数が低下していた。患者の 赤血球膜表面の CD55(DAF), CD59 の発現をフローサイ トメトリー法で解析したところ, CD55, CD59 ともにコ ントロールに比し発現が低下しており、PNH の診断を支 持する所見であった。

経 過(Fig. 1): 当科入院後 1,500 ml/日の輸液を施行し第 2 病日に血液透析を開始,透析時に洗浄赤血球を 4 単位投与した。外来通院中に蛋白尿と顕微鏡的血尿を認めていたため,今回の ARF の原因として,何らかの腎炎の合併とそれによる腎機能の増悪の可能性も考慮し,第 3 病日にエコー下で経皮的腎生検を施行。第 4 病日に 2 回目の血液透析を施行,その際,再び洗浄赤血球を 2 単位投与した。その後,貧血は改善傾向を示し Cr 値は順調に低下したため,血液透析を離脱,輸液も漸減中止し,第 36 病日にHb 10.0 g/dl, Ht 29.2 %,Cr 1.6 mg/dl で退院となった。

また、腎機能や貧血とは無関係に、ヘモグロビン尿、ヘモジデリン尿は常に陽性であったが、蛋白尿は一時陰性化するなど軽度であった。退院後は外来にて新たな溶血発作を起こすことなく、Cr は 1.3 mg/d*l* まで徐々に低下した。

腎生検所見:光学顕微鏡所見では、標本内には7個の糸 球体が含まれており、硬化糸球体は2個認められた。その 他の糸球体では巣状分節性にメサンギウム細胞の増殖、メ サンギウム基質の増加とボーマン嚢との癒着を認めた (Fig. 2a)。尿細管・間質には巣状に尿細管上皮の剝離・脱 落を認め、単核球主体の細胞浸潤、尿細管の萎縮と間質の 線維化を認めた(Fig. 2b)。近位尿細管上皮には PAS 染色 で茶褐色の粒状物質の沈着を認め、これは鉄染色であるべ ルリンブルー染色にてヘモジデリンであることが確認され た(Fig. 2c)。 蛍光抗体法では IgA と C3 がメサンギウム領 域に沈着していた(Fig. 3a, b)。電子顕微鏡所見ではメサ ンギウム領域に electron dense deposits を認め、近位尿細 管上皮細胞内には黒色沈着物を認めた(Fig. 4)。以上より, 組織所見としては急性尿細管壊死(acute tubular necrosis: ATN) と慢性の尿細管間質障害に IgA 腎症を合併したもの と診断した。また、腎生検の凍結連続切片を用いてビオチ ン-ストレプトアビジンシステムにより CD55 と CD59 の 局在について検討した。一次抗体はマウス抗ヒト CD55 あ るいは CD59 モノクローナル抗体(YLEM, Roma, Italy) で、二次抗体としてビオチン標識ラビット抗マウス IgG 抗 体(DAKO Corporation, CA, USA), 酵素試薬としてペ ルオキシダーゼ標識ストレプトアビジン(DAKO), 発色系は DAB Liquid System (DAKO) を用い検討した結

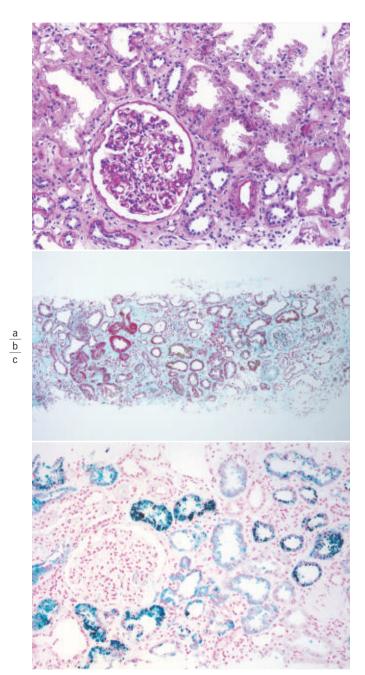
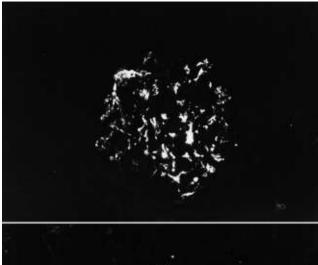


Fig. 2. Light microscopic findings of the renal biopsy

- a : Focal and segmental mesangial cell proliferation, mesangial matrix expansion, and prominent accumulation of brownish pigments in tubular epithelial cells (original × 50, PAS staining)
- b: Interstitial mononuclear cell infiltration and fibrosis (original × 20, Masson staining)
- c : Dense staining of hemosiderin deposits in tubular epithelial cells(original × 50, Berulin blue staining)

果, コントロールとして用いた微小変化型ネフローゼ症候 群症例の腎切片での所見と同様の局在を示した。



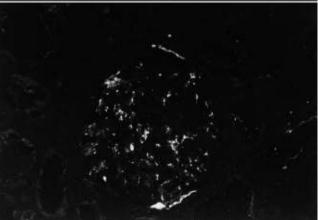


Fig. 3. Immunofluorescence microscopic findings of the renal biopsy

IgA and C 3 deposits in the mesangium(a: IgA, b: C 3) (original  $\times$  100)

# 考 察

本症例は、溶血発作を契機に ARF を呈した IgA 腎症合併の PNHの I 例である。病理組織学的には慢性の尿細管間質障害と ATN を認め、これらは、近位尿細管上皮にヘモジデリンの沈着をみたことから、PNH の持続的溶血による慢性の尿細管間質障害に、今回の急激な溶血発作が加わり、ATN を惹起したものと考えられた。

PNH 赤血球では、GPI アンカー膜蛋白に属する補体制 御因子である CD55 と CD59 の発現がおのおの欠損ない しは部分的に低下しており、そのために溶血が起こること が明らかとなっている<sup>1)</sup>。本症例ではフローサイトメト リー法による解析で、赤血球膜表面の CD55 および CD59 の発現が低下していることが確認された。

PNH に ARF を合併する例は比較的稀であり、われわれが検索し得た範囲では 17 例であった $^{2\sim17}$ 。 PNH は  $20\sim30$  歳代に好発する疾患であるのに対し、ARF を併発し

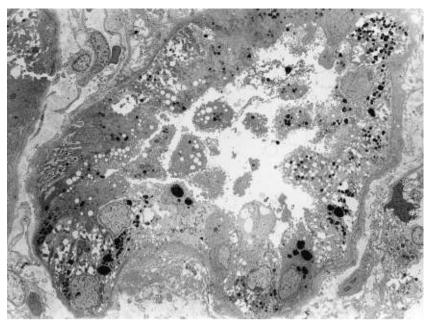


Fig. 4. Electron microscopic findings of the renal biopsy Heavy electron-dense hemosiderin pigments in proximal tubular epithelial cells (original  $\times$  8,000)

た症例は比較的高齢者に多い傾向があった(平均 50.2 歳)。そのうち、剖検を含む組織学的検索が行われたのは 9 例のみで<sup>2,4,8,9,12,14,15,17)</sup>、その腎組織の所見は 9 例中 7 例にへモジデリンの沈着、3 例に ATN、4 例に間質の線維化を認めたと報告されている。本症例は 60 歳と比較的高齢であり、組織学的にはヘモジデリンの沈着、ATN、間質の線維化と上記所見のいずれも認めていた。

PNHにおける溶血は典型例では夜間に生じ、早朝起床時にヘモグロビン尿を認めることが多い18。この原因として、睡眠中に血中の二酸化炭素濃度が上昇しpHが低下することと、夜間に腸内細菌のlipopolysaccharideの吸収が増加することにより補体が活性化される機序が想定されているが、明らかとはなっていない19。溶血はほぼ毎日出現する慢性持続的な例や、月に1~2回もしくは年に1~数回間欠的に生じる例もあり、その頻度は病状に応じて様々である。貧血の急激な進行、腎障害、深部静脈血栓症、播種性血管内凝固症候群などを併発することがある急性の溶血発作は、感染、手術、輸血などにより補体が急激に活性化された際に発症すると考えられている20。本症例では先行する上気道感染が溶血発作の誘因と考えられた。

PNHに伴う腎障害については、血管内溶血により生じた血漿中のヘモグロビンが大量で、ハプトグロビンの結合能を超えた際にヘモグロビン血症が生じ、血漿中で処理しきれなかった遊離ヘモグロビンが腎から排泄されることに

より引き起こされると考えられる。遊離へモグロビンは分子量約 32,000 の 2 量体に解離するため糸球体を容易に通過し、近位尿細管で再吸収されるが、その再吸収能を超えるとヘモグロビン尿が出現する。尿細管上皮内でヘモグロビンは分解され、鉄はヘモジデリンとして蓄積され、上皮細胞が変性脱落すると尿中にヘモジデリン顆粒として観察される。このようにして、大量のヘモグロビンの腎通過は尿細管細胞に大きな障害を与える。ただし、一般に血管内溶血があっても ARF にまで至ることは稀で、ヘモグロビン尿による尿細管細胞障害に、溶血による腎の微小血栓形成と感染・発熱などによる脱水に伴い生じる腎の虚血が重なり、ATN が惹起され ARF を発症すると考えられている210。本症例でも、感染を契機として急激な溶血発作が起こり、多量のヘモグロビン尿による尿細管毒性と腎の虚血により ATN をきたし ARF を発症したと考えられた。

本症例には尿細管の萎縮,間質の細胞浸潤と線維化などの慢性の尿細管間質障害を認めた。その原因として,IgA 腎症による糸球体障害に伴う間質病変を考慮する必要があろう。しかしながら,組織学的には細胞浸潤および線維化が硬化糸球体の近傍に限らず認められていることから,PNH により起こる持続的溶血と,それに伴うヘモグロビン尿がその間質障害の主たる要因と考察した。Clark らは PNH 患者を長期間観察した結果,19 例中 13 例でクレアチニンクリアランスが低下したことを報告した<sup>22)</sup>。また,

加藤謙一 他4名

その報告のなかで7例の剖検腎組織の検討結果も報告して おり、その全例において近位尿細管にヘモジデリンの沈 着,6 例に尿細管の萎縮や間質の線維化などの慢性の尿細 管間質障害を認めており、経過の長い PNH の患者には慢 性の尿細管間質障害が合併するものと推察される。Nath らはグリセロールをラットへ筋注し、溶血と筋融解により 生じるヘモグロビンとミオグロビンのヘム蛋白により ATN を惹起し、さらにこれを持続的に繰り返したとこ ろ、糸球体の変化を伴わずに尿細管の萎縮、間質の細胞浸 潤と線維化などの慢性の尿細管間質障害が起こり GFR が 低下することを報告した23)。また、間質病変の形成に monocyte chemoattractant protein-1, transforming growth factor-β1 などのケモカイン,サイトカインが関与してい ることを示唆し、ヘム蛋白による腎障害に対し heme oxygenase-1が保護的に働いていることを報告している<sup>24)</sup>。 PNH 患者は急性の溶血発作時のみならず持続的な慢性の 溶血があることから、Nath らの実験モデル<sup>23)</sup> と同様の機 序で慢性の尿細管間質病変が起こっていることが示唆され る。本症例でも、持続的に腎がヘモグロビンに曝されるこ とで線維化など慢性の障害が起こったものと考えられた。 また、過去の報告例においても ARF を合併した症例が本 症例と同様に比較的高齢であることを考えると、PNH 発 症からの経過が長いほうが尿細管間質障害を合併する傾向 が高く、そのような状況下のほうが溶血発作により ATN を起こしやすいことが推測された。

本例は、糸球体病変として IgA 腎症を合併していた点 は興味深い。PNH に糸球体腎炎を合併する例は稀であり、 現在まで IgA 腎症 1 例<sup>25)</sup>, 巣状分節性糸球体硬化症 1 例<sup>26)</sup> の計2例の報告があるのみである。近年、腎における CD55, CD59 などの補体制御因子は腎疾患の発症,進展, なかでもメサンギウム増殖性糸球体腎炎や尿細管間質障害 との関連で検討されており、腎炎の病態において補体活性 化による組織傷害から自己の細胞を保護し、組織傷害の進 行とそれに対する生体防御機構や組織修復・再生機序との バランスで興味をもたれている<sup>27,28)</sup>。PNH は血球膜表面 における CD55, CD59 の発現の低下が原因と考えられて いることから、腎におけるそれらの発現は興味あるところ である。本症例での腎の CD55, CD59 の発現はコント ロールと同様のパターンで染色されており、これらは正常 腎での CD55, CD59 の局在を調べた過去の報告29) と一致 していた。このように、本例において IgA 腎症の合併を みたことと補体制御因子との関連は明らかではない。一方 で、IgA 腎症の存在が尿細管間質障害に影響を与え、

PNH による腎障害を増悪する一因となった可能性は否定できないと思われる。

PNHの根治治療は骨髄移植であるが、適応は限られており、薬物療法として副腎皮質ステロイド、蛋白同化ステロイドおよび抗胸腺細胞グロブリンが基本となるい。溶血発作に対しては感染症などの誘因の除去、洗浄赤血球輸血、血栓症予防目的の抗凝固薬の投与などで対応し、また、十分な輸液とハプトグロビンの投与が考慮されるい。PNHに伴うARFは一般的には比較的予後は良いが2~14い、きわめて重篤な病態を呈したり、予後不良の症例も報告されており1516、病態に応じて種々の血液浄化療法の適応を考慮する必要があろう。本症例に認められたARFは非乏尿性であり、2回の血液透析を行うことにより、腎機能は速やかに改善し経過良好であったが、今後も感染などを契機として溶血発作を繰り返す危険性があり、注意深い経過観察が必要と考えられる。

### 結 語

本例は急性の重篤な溶血発作を契機に ARF を呈した IgA 腎症合併 PNH の 1 例である。腎組織所見から,PNH の持続的溶血によると思われる慢性の尿細管間質障害に急激な溶血発作が加わり,ATN を発症し ARF に至ったものと考えられた。合併した IgA 腎症についても若干の考察を加えて報告した。

#### 謝辞

稿を終えるにあたり、免疫病理学的検討についてご協力いただいた腎臓内科 近藤文子研究補助員、電子顕微鏡標本作製にご尽力いただいた病院病理部 渡辺聡技師ならびにフローサイトメトリーによる解析をしていただいた本学薬学部生理化学 富田基郎教授に深謝致します。

本症例は第22回東京腎生検カンファランス(東京,2001年),第31回日本腎臓学会東部学術大会(甲府,2001年)において発表した。

#### 文 献

- 七島 勉.発作性夜間血色素尿症:その本質と臨床像の多様性. 臨床血液 2001;42:68-75.
- 2. Robin H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with renal failure. JAMA 1971; 215: 433-436.
- 3. Szwed JJ, Passo TJ, Kleit SA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A unique complication of hemodialysis. JAMA 1973; 226: 315-316.
- 4. Botelho RJ, Ebrahim SB, Sansbury R, Bendall MJ. Paroxys-

- mal nocturnal hemoglobinuria with renal, infective and immunological abnormalities. Prostgrad Med J 1981; 57: 736-738.
- 5. Mijares RP, Praga M, Izaguirre A, Angulo P, Urquizu C, Novales EL. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria presenting as acute renal failure. Nephron 1984; 38:69-70.
- Sechi LA, Marigliano A, Tedde R. Venous thrombosis and acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nephrol Dial Transplant 1988; 5: 708-709.
- Jackson GH, Noble RS, Maung ZT, Main J, Smith SR, Reid MM. Severe haemolysis and renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. J Clin Pathol 1992; 45: 176-177.
- 8. Zeidman A, Chagnac A, Wisnovitz M, Mittelman M. Hemolysis-induced acute renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nephron 1994; 66:112.
- 9. Mera J, Uchida S, Fujimaki M, Matsui K, Suzuki S, Nagase M. Frequent episodes of acute renal failure and a complication of Fanconi's syndrome in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clin Exp Nephrol 1997; 1: 151-156.
- Mooraki A, Boroumand B, Mohammad Zadeh F, Ahmed SH, Bastani B. Acute reversible renal failure in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clin Nephrol 1998: 50: 255-257.
- 11. Khajehdehi P. Reversible acute renal failure with prolonged oliguria and gross hematuria in a case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Scand J Urol Nephrol 2000; 34: 284–286.
- 12. Chow KM, Lai FM, Wang AY, Chan YL, Tang NL, Li PK. Reversible renal failure in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am J Kidney Dis 2001; 37: E17.
- 13. 飛田美穂,渡辺 順,高宮登美,田中克巳,北村 真,飯 田宜志,平賀聖悟,佐藤 威.発作性夜間血色素尿症に合 併した急性腎不全,日腎会誌 1989;26:95-99.
- 14. 近藤英樹,宇賀茂敏,海原昭人,川田益意,山野利尚.発作性夜間血色素尿症の経過中急性腎不全をきたした1例. 日腎会誌1990;27:91-96.
- 15. 曽我陽子, 西尾 晃, 中村充男. 溶血発作を契機に急性腎 不全をきたしそれにより死亡に至った発作性夜間血色素尿 症(PNH)の1例. 透析会誌1995;28:1475-1479.
- 16. 武田洋子, 副島由行, 中島 研, 山本 彩, 立石彰男, 坂

- 部武史. 急性腎不全を合併した発作性夜間血色素尿症の1 症例. 蘇生 1999;18:139-143.
- 17. 橋本整司,上田峻弘,城下弘一,桜井哲男. 急性腎不全を 呈し血液透析を要した発作性夜間血色素尿症(PNH)の2 例. 透析会誌2002;35:63-67.
- 18. 藤岡成徳. 発作性夜間血色素尿症(Paroxysmal Nocturnal Haemoglobinuria: PNH). 臨床血液 1979; 20:700-708.
- 19. Tomita M. Biochemical background of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Biochim Biophys Acta 1999; 1455: 269-286.
- 20. 小林敏貴, 阿部 師. 発作性夜間血色素尿症. 医学のあゆみ 1990; 155: 1073-1076.
- 新倉春男. 溶血性貧血と腎臓. 腎と透析 1985;18:11-14
- 22. Clark DA, Butler SA, Braren V, Hartmann CR, Jenkins Jr DE. The kidney in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 1981; 57: 83-89.
- 23. Nath KA, Croatt AJ, Haggard JJ, Grande JP. Renal response to repetitive exposure to heme proteins: Chronic injury induced by an acute insult. Kidney Int 2000; 57: 2423-2433.
- 24. Nath KA, Vercellotti GM, Grande JP, Miyoshi H, Paya CV, Manivel JC, Haggard JJ, Croati AJ, Payne WD, Alam J. Heme protein-induced chronic renal inflammation: Suppressive effect of induced heme oxygenase-1. Kidney Int 2001; 59: 106-117.
- 25. Mak SK, Wong PN, Lee KF, Fung LH, Wong KM. IgA nephropathy in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 2126–2129.
- 26. 高橋恵子,吉村吾志夫,井上嘉彦,高橋直樹,菅谷陽一,森田博之,衣笠えり子,出浦照國.発作性夜間血色素尿症に巣状分節性糸球体硬化症を合併した1例.日腎会誌2001;43:39-43.
- 27. 堀 雄一,山田耕永,南学正臣.メサンギウム細胞と補体 調節蛋白. 酒井 紀,遠藤 仁,五十嵐 隆(編):腎と透 析 1998;臨時増刊号 分子腎臓病学 45:540-543.
- 28. 大井洋之. 特集"糸球体疾患の病態生理"補体と補体制御 蛋白. 腎と透析 2000;48:27-31.
- 29. Ichida S, Yuzawa Y, Okada H, Yoshioka K, Matsuo S. Localization of the complement regulatory proteins in the normal human kidney. Kidney Int 1994; 46: 89-96.