

再発胸腺腫に合併した微小変化型ネフローゼ症候群の 1 例—ステロイド治療により胸腺腫も縮小した興味ある症例

福田 顕弘 佐藤 祐二 岩坪 修司 小松 弘幸
西浦 亮介 福留 慶一 山田 和弘 原 誠一郎
藤元 昭一 北村 和雄

Minimal change nephrotic syndrome complicated with recurrence of malignant thymoma : an interesting case with remission due to steroid therapy of both nephrotic syndrome and thymoma

Akihiro FUKUDA, Yuji SATO, Shuji IWATSUBO, Hiroyuki KOMATSU,
Ryousuke NISHIURA, Keiichi FUKUDOME, Kazuhiro YAMADA, Seiichiro HARA,
Shouichi FUJIMOTO, and Kazuo KITAMURA

Circulatory and Body Fluid Regulation, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Miyazaki,
Miyazaki, Japan

要 旨

症例は 65 歳、男性。1990 年頃に高血圧、糖尿病を指摘され、経口血糖降下薬の内服のみで良好にコントロールされていた。同年 12 月に胸部 X 線にて胸腺腫と診断され、胸腺摘出術を受けた際、右胸腔内および胸膜への転移を認め、化学療法(シスプラチン+ビノレルビン)および放射線療法(hyperthermia)を施行された。2004 年 11 月に胸腺腫の再発を認め加療予定であったが、翌年 3 月中旬頃より感冒様症状を契機に腹部膨満感、四肢浮腫が出現し、近医を受診。尿蛋白強陽性、低アルブミン血症、腎機能障害(血清クレアチニン(sCre)1.7 mg/dL)を認め、ネフローゼ症候群(nephrotic syndrome : NS)を疑われ、当科へ入院した。その際の血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)は 697 pg/mL(正常範囲<115 pg/mL)と著増していた。第 3 病日の腎生検では微小変化群の組織像を呈し、NS に伴う急性腎不全と診断した。利尿薬の静注、プレドニゾン(PSL)50 mg/day の内服投与を開始したが腎機能障害は進行し、第 15 病日には腎機能増悪と乏尿のため血液透析を開始した。第 24 病日より利尿期となり、腎機能も改善がみられ、第 27 病日より透析を離脱した。PSL 開始後より血糖コントロールが不良となりインスリン療法を併用したが、その後は PSL を漸減し sCre 1.2 mg/dL, 尿蛋白 0.8 g/day まで改善し、血糖コントロールも良好となったためインスリン療法を中止した。NS の改善に伴い、再発していた胸腺腫も著明に縮小し、VEGF も 33 pg/mL と正常化し、第 84 病日に退院となった。退院後は免疫抑制薬(シクロスポリン, CYA)を追加、PSL をさらに減量し、現在は、PSL 8 mg/day, CYA 50 mg/day にて退院 3 年後の現在まで NS, 胸腺腫とも再燃はみられず良好な経過をたどっている。

胸腺腫に合併した NS の報告例は稀であるが、胸腺摘出後の微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome : MCNS)例の報告が多い。しかし、本症例は胸腺摘出 4 年後に胸腺腫の再発とともに MCNS を発症し、NS の治療に伴い胸腺腫も縮小したため、再発胸腺腫により NS を発症した可能性が示唆される。また、治療前の VEGF が高値であり、病態軽快により VEGF も低下したことから、本症例の NS の発症に VEGF が関与した可能性も考えられた。

A 65-year-old man was admitted to our hospital with abdominal fullness and leg edema in April 2005. Diabetes mellitus and hypertension that had been diagnosed in 1990 were well-controlled with oral hypoglycemic drug. He presented with malignant thymoma accompanied by multiple metastases in the right thoracic space in December 2000. He was treated with total thymectomy, combined with chemotherapy (cisplatin + vinorelbine) and hyperthermia. This strategy obviously reduced the tumor mass.

However, CT scans showed multiple recurrences of thymoma in December 2004 and abdominal fullness and leg edema appeared shortly thereafter. Laboratory findings revealed proteinuria (over 10 g/day), hypoalbuminemia, hyperlipidemia and renal dysfunction. A kidney biopsy revealed minor glomerular abnormality. He was diagnosed with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) complicated with the recurrence of malignant thymoma. Corticosteroid therapy was started, but dialysis was transiently required to protect against oliguric acute renal failure. Three weeks after the initiation of steroid therapy, the proteinuria was improved to less than 1.0 g/day and renal function returned to within the normal range. Subsequent corticosteroid combined with immunosuppressive therapy resulted in good control of his nephrotic syndrome (NS) without recurrence.

There have been a few case reports showing NS complicated with malignant thymoma. Among these, several cases with MCNS occurred after thymectomy for malignant thymoma. Interestingly, both the thymoma mass and high pre-treatment vascular endothelial growth factor (VEGF) levels decreased as NS improved with steroid therapy. These findings suggest that VEGF also might have been associated with the onset of NS in this patient.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 130-137.

Key words : minimal change nephrotic syndrome (MCNS), malignant thymoma, thymectomy, vascular endothelial growth factor (VEGF)

はじめに

悪性腫瘍に合併したネフローゼ症候群(NS)の報告例は多いが、胸腺腫に合併したNSは稀である。われわれは胸腺腫に対し胸腺摘出術および、その転移巣に対し放射線化学療法を行った約4年後に、胸腺腫再発をきたし急性腎不全を伴うNSを合併した症例を経験した。ステロイド薬投与および透析療法によりNS、腎不全は改善し、同時に再発胸腺腫も著明に縮小した。ネフローゼ時に測定した血漿中の血管内皮増殖因子(VEGF)濃度がきわめて高値であったが、治療により低下した。

今回のネフローゼの病態には再発胸腺腫による何らかの影響が考えられ、VEGFの関連の可能性も示唆された。胸腺腫の再発に伴いNSを発症し、ステロイド投与によりNSの改善のみならず、再発胸腺腫も縮小した初めての報告例であり、文献的考察も加えて報告する。

症 例

患 者 : 65 歳, 男性

主 訴 : 下腿浮腫, 腹部膨満感

現病歴 : 1990 年頃に高血圧および糖尿病を指摘され, 近医にて経口血糖降下薬の内服のみで良好にコントロールされていた。2000 年 12 月に胸部 X 線にて胸腺腫を指摘され, 胸腺摘出術を受けた際, 右胸腔内および胸膜への転移を認め, 化学療法(シスプラチン+ビノレルビン)および放

射線療法(hyperthermia)を施行された。その後は経過良好であったが, 2004 年 11 月に胸腺腫の再発を認め, 加療予定であった。2005 年 3 月中旬頃より感冒様症状, 腹部膨満感が出現し, 市販薬で改善せず, 四肢の浮腫も認めるようになったため近医を受診した。2004 年 11 月には検尿異常を認めていなかったが, 同日の検査で尿蛋白(4+), 血清クレアチニン(sCre) 1.7 mg/dL と検尿異常および腎機能障害を認め, 低アルブミン血症, 高脂血症も有していたことからNSと診断され当科入院となった。

既往歴 : 45 歳 ; 外傷性網膜剥離, 64 歳 ; 胆石

家族歴 : 母 ; 糖尿病, 高血圧

入院時現症 : 意識清明, 身長 165 cm, 体重 75 kg, 血圧 140/102 mmHg, 脈拍 100/分, 体温 36.2°C, 呼吸 16/分, 整。眼瞼に浮腫を認める。胸部に異常所見なし。腹水あり。下腿浮腫を認める。

入院時検査所見(Table 1) : 検尿では蛋白(4+), 尿蛋白量は 16 g/day であった。尿沈渣では赤血球円柱, 白血球円柱, 顆粒円柱を認めた。血液生化学では TP 4.5 g/dL, Alb 1.74 g/dL と低蛋白血症, 低アルブミン血症, T-cho 571 mg/dL と高脂血症を認めた。腎機能は BUN 65.9 mg/dL, sCre 3.0 mg/dL であり, Ccr は 20.3 mL/min と低下していた。補体の低下はなく, 各種膠原病関連抗体も陰性であった。また, 急速な腎機能障害を認めたが, MPO-ANCA, PR3-ANCA はともに陰性であった。糖尿病については内服療法下に HbA_{1c} 5.7%, FBG 99 mg/dL とコントロール良好であった。

Table 1. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Coagulation		Serological study	
Protein	(4+)	PT	10.1 sec	CRP	0.1 mg/dL
	16 g/day	APTT	33.2 sec	C3	183 mg/dL
Occult blood	(3+)	Fib	846 mg/dL	C4	47 mg/dL
Glucose	(+)	ATIII	44 %	CH50	39 U/mL
	3.5 g/day			IgG	469 mg/dL
Sediments		Blood chemistry		IgA	364 mg/dL
RBC	5~10/HPF	TP	4.5 g/dL	IgM	177 mg/dL
WBC	10~20/HPF	Alb	1.74 g/dL	IgE	1,344 IU/mL
Granular casts	5~10/TF	AST	23 IU/L	ANA	40
Selectivity index	0.26	ALT	25 IU/L	anti DNA antibody	<80
Blood cell count		LDH	302 IU/L	anti ENA antibody	(-)
WBC	7,300/ μ L	BUN	65.9 mg/dL	anti AchR antibody	<0.2nmol/L
Neut	61.1 %	sCre	3.0 mg/dL	MPO-ANCA	<10EU
Lymph	27.3 %	UA	7.7 mg/dL	sIL-2R	745 U/mL
Mono	7.5 %	Na	139 mEq/L	IL-6	5.0 pg/mL
Eosin	3.3 %	K	4.4 mEq/L	VEGF	697 pg/mL
Baso	0.8 %	Cl	108 mEq/L		
RBC	535 $\times 10^4$ / μ L	T-cho	571 mg/dL		
Hb	17.7 g/dL	LDL-C	421 mg/dL		
Ht	54.5 %	TG	377 mg/dL		
Plt	20.8 $\times 10^3$ / μ L	FBG	99 mg/dL		
		HbA _{1c}	5.7 %		

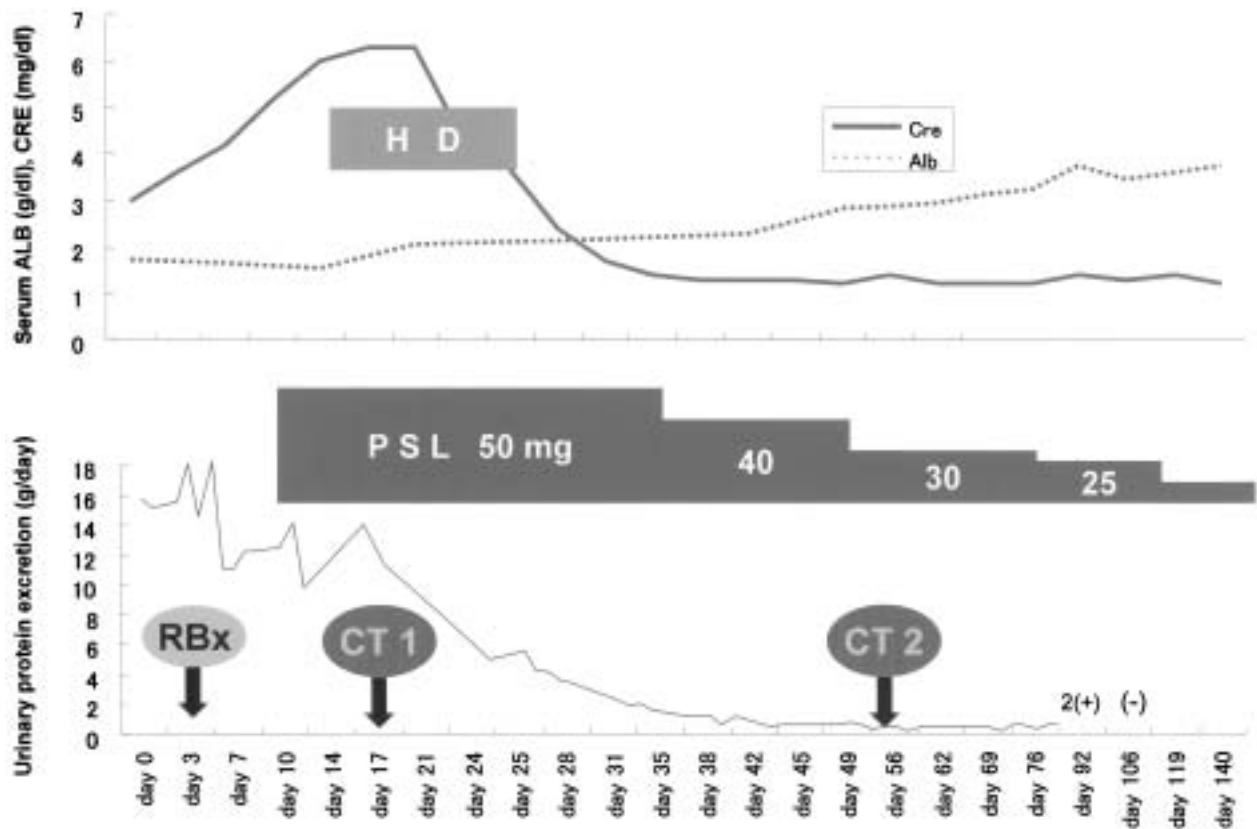


Fig. 1. Clinical course

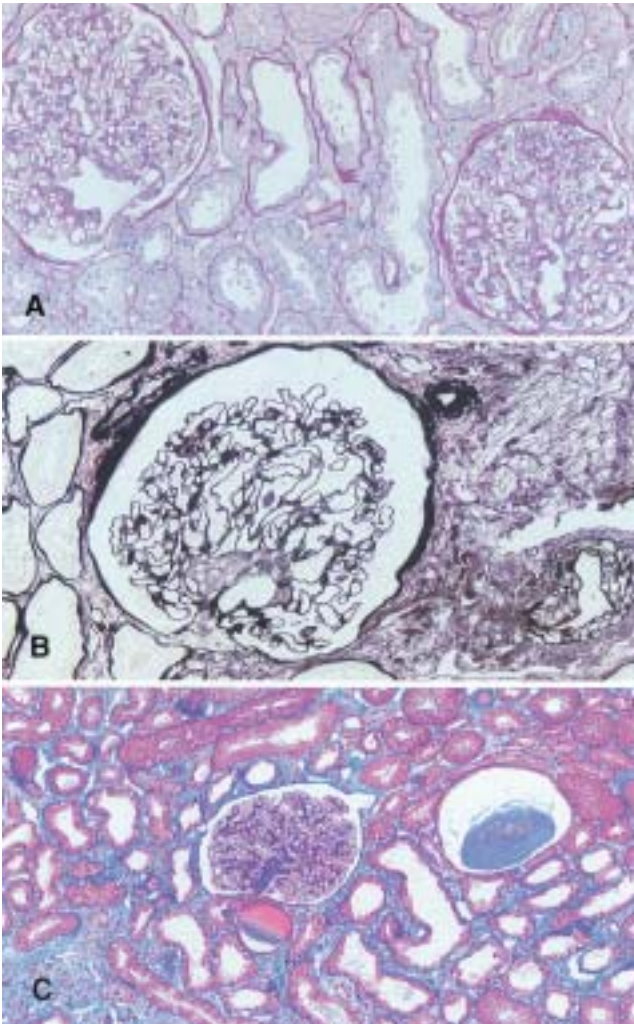


Fig. 2. Light microscopic findings of renal biopsy

- A : PAS stained. None to only mild proliferation of the mesangial matrix and cells can be seen in the glomeruli, while tubular degeneration with detachment or flatness of tubular epithelium and decrease of brush border can be observed in some tubules.
- B : PAM stained. The basement membrane is not thickened in this section.
- C : AZAN stained. Arteriolosclerosis is mildly present with hyaline deposition. The findings of interstitial edema, degeneration of tubular epithelium, and protein casts in the tubules can be seen.

入院後経過 (Fig. 1) : 15 年来の糖尿病歴を有する患者に発症した NS であったが、尿蛋白の出現、腎機能障害が比較的急激に出現しており、典型的な糖尿病性腎症の経過とは考えにくかったため第 3 病日に腎生検を施行した。組織所見では、18 個の糸球体のうち 2 個は全節性硬化に陥っており、3 個には軽度のメサンギウム基質の増生を認めたが、残りの糸球体には結節性病変やメサンギウム基質増生、細

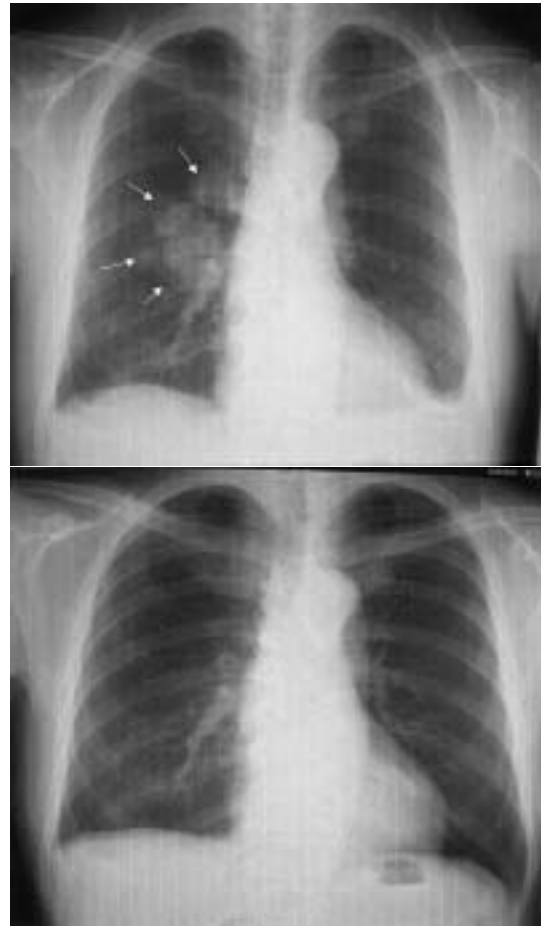


Fig. 3. Reduction of thymoma with chest x-ray treatment
a : Before treatment, b : After treatment

胞の増殖、半月体形成などは認めなかった。PAM 染色において基底膜の肥厚も認めなかった。腎間質の浮腫や尿管上皮の変性、尿管腔内の蛋白円柱像を認め、蛍光抗体法はいずれも陰性であったことより、微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) に伴う急性腎不全と診断した (Fig. 2)。入院当初より利尿薬を投与し、第 9 病日よりステロイド薬 (PSL 50 mg/day) の投与を開始した。しかし、第 15 病日には腎機能増悪 (sCre 6.0 mg/dL)、乏尿 (尿量 200~300 mL/day) を呈し、胸水貯留に伴う呼吸困難も出現し体液管理が困難となったため、翌日より血液透析を開始した。第 24 病日頃より利尿期に入り、sCre も改善傾向となったため、第 26 病日には透析を離脱した (透析は計 7 回施行)。PSL の開始とともに血糖コントロールが不良となりインスリン療法を開始した。その後は PSL を慎重に漸減 (5 mg/2week) し、第 79 病日には sCre 1.2 mg/dL、尿蛋白 0.8 g/day まで改善した。また、PSL 減量とともに血糖コントロールも良好となりインスリン療法を中止し、経口血糖降下薬のみで

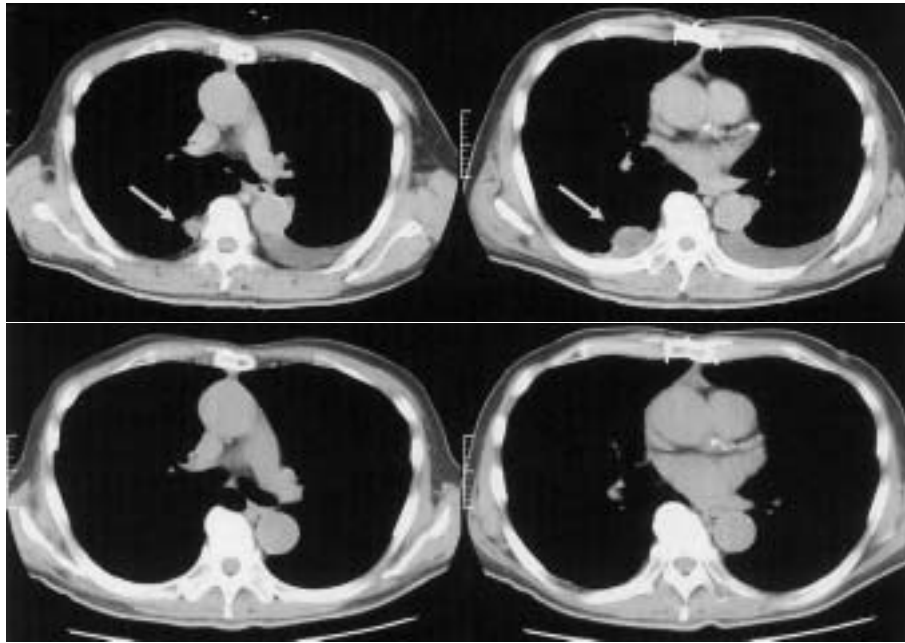


Fig. 4. Chest CT shows reduction of thymoma with treatment
a : Before treatment, b : After treatment

コントロール可能となった。さらに、NS の改善とともに再発していた胸腺腫も縮小し、退院前には画像上ほとんど同定できないほどまでに改善した (Fig. 3, 4)。治療前の VEGF は 697 pg/mL と異常高値であったが、治療による胸腺腫の縮小、NS の改善とともに 33 pg/mL まで改善した。PSL 25 mg/day まで減量し、第 84 病日に退院となった。その後は外来にて免疫抑制薬 (シクロスポリン, CYA) を併用し PSL を減量。退院 3 年後の現在は PSL 8 mg/day, CYA 50 mg/day で維持し、NS、胸腺腫ともに再発はなく良好な経過をたどっている。

考 察

MCNS の病因としては、size barrier, charge barrier, slit diaphragm など血漿蛋白漏出防止機構の破綻や、T 細胞が分泌する糸球体蛋白透過性亢進因子の存在が示唆されている¹⁾。事実、T 細胞系の異常を認める Hodgkin 病、リンパ性白血病、全身性エリテマトーデスなどの経過中や、インターフェロン β などによる治療中に二次性 MCNS を発症することが報告されており^{2,3)}、T 細胞系の異常が MCNS の発症に関わっている可能性が考えられている。しかし、その詳細は依然不明な点が多い。

悪性腫瘍や膠原病に合併した NS の報告例は多いが、胸腺腫に合併した NS は稀である^{4~21)}。胸腺腫に合併した腎

炎は Posner ら⁴⁾により 1980 年に初めて報告され、その後 Karras らが胸腺腫に合併した腎炎の 21 症例を文献的に検討している⁵⁾。それによると、同症例の約半数は微小変化群であり、多くは胸腺摘出後に発症しており、胸腺摘出を契機とした細胞性免疫の異常が関与しているのではないかと報告されている。その他の報告でも^{11,12)}胸腺摘出後 2 年半から 12 年と長い経過の後に NS を発症している例が多く、胸腺摘出を契機として細胞性免疫の環境が変化し、異常なリンフォカインの産生が亢進して数年かかった後に顕在化したと考えられている。

今回、われわれの症例も含め、現在までの胸腺腫に合併した NS の 61 症例を集めて検討した (Table 2)^{4~36)}。発症時期別にみると、年齢や性差には明らかな差異はなかったが、70%が胸腺摘出後であった。全体で見ると、組織型では 55%が微小変化群、8%が巣状糸球体硬化症であった。発症時期から考えると、胸腺摘出後発症のネフローゼ症候群では微小変化群 (+ 巣状糸球体硬化症) の割合が高く、一方、胸腺腫と同時期発症した NS では、膜性腎症の割合が多い傾向であった。

胸腺腫摘出後に発症した NS は、胸腺摘出に伴う細胞性免疫の変化が関与しているという報告が多い。しかし、本症例は胸腺摘出後ではあるものの胸腺腫再発に伴って MCNS を発症しており、前述の機序とは異なる機序が推察される。悪性腫瘍に伴う NS の発症については腫瘍細胞な

Table 2. Demographic and clinical characteristics according to the onset time of nephrotic syndrome in patients with thymoma

onset of NS	number	age (years)	M vs. F	duration (months) (range)	pathology			
					MC	FSGS	MN	Others
before thymectomy	8	51.6±17.2	3 vs. 5	-77.8±79.4 (-14~-241)	5 63 %	1	1 13 %	1
simultaneous onset	10	53.8±11.3	6 vs. 4	—	4 40 %	0	4 40 %	2
after thymectomy	43	51.0±13.5	17 vs. 25*	73.1±60.7* (5~262)	24 55 %	4 9 %	7 16 %	8

*gender and duration of one case are unknown.

MC : minimal change, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, MN : membranous nephropathy
Ref 4~36.

どが産生する液性因子により、糸球体糸球壁のバリア機能が傷害されて NS を引き起こすという報告もある^{37,38)}。本症例においても、再発胸腺腫により産生された何らかの液性因子が NS の発症に関与した可能性が考えられた。最近の報告では、糸球体蛋白透過性亢進因子の一つとして、VEGF の MCNS 発症への関与も注目されている。VEGF は、血管内皮細胞の増殖・分化およびアポトーシスの抑制、血管透過性の亢進、内皮細胞依存性の血管拡張作用などをもつ糖蛋白質である³⁹⁾。腎臓の糸球体では血管内皮細胞に VEGF の受容体 (VEGF-1, VEGF-2) が発現しており、糸球体上皮細胞が VEGF を発現する。生理的作用については糸球体血管内皮細胞の fenestrae の形成・維持に関与し、その透過性に影響している可能性が考えられている。糸球体上皮細胞の VEGF を特異的に欠損したヘテロおよびホモのマウスでは、内皮細胞の fenestrae の欠損あるいは形成不全がみられ、VEGF を糸球体上皮細胞に過剰発現させた場合には collapsing glomerulopathy を発現することも報告されており⁴⁰⁾、糸球体上皮細胞の VEGF が糸球体血管形態の維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆される。しかしながら、動物実験モデルでは VEGF と NS の関係について見解は一致しておらず^{41~43)}、NS の発症に関与する液性因子として期待された VEGF だが、現時点では VEGF は内皮細胞の恒常性維持、さらには糸球体糸球構造の維持に重要な役割を果たしているというにとどまっている⁴⁴⁾。

本症例は治療前の VEGF が 697 pg/mL と異常高値であった。糖尿病性腎症の発症早期に VEGF が上昇するという報告もある⁴⁵⁾が、本症例では腎生検で糖尿病性腎症の組織像はみられず、治療により胸腺腫の縮小とともに NS は改善し、VEGF も 33 pg/mL と低下したことから、VEGF の上昇は糖尿病によるものとは考えにくかった。VEGF は

活性化したマクロファージや T 細胞からも産生され⁴⁶⁾、悪性胸腺腫において VEGF が高値を示すという報告もある⁴⁷⁾。また、胸腺腫に対してステロイド薬が奏効したという報告があり^{48,49)}、胸腺腫細胞にグルココルチコイドレセプターが存在し、ステロイド薬などによるグルココルチコイドの反応が胸腺腫細胞のアポトーシスを誘導し、胸腺腫を縮小するのではないかと考えられている。

本症例において初回胸腺腫発症時に NS を発症しなかった原因は不明であるが、再発胸腺腫により産生された VEGF を含む何らかの液性因子が、糸球体糸球壁のバリア機能障害を引き起こし NS を発症したと考えられた。さらに、ステロイド投与により胸腺腫細胞のアポトーシスが誘導され、胸腺腫が縮小、VEGF などの液性因子も抑制され NS を改善したという機序が推察された。今後、NS と VEGF および胸腺腫の関係について更なる検討が待たれる。

結 語

胸腺摘出 4 年後に胸腺腫の再発とともに MCNS を発症し、ステロイド治療により NS の寛解および再発胸腺腫の縮小をきたした 1 例を経験した。再発胸腺腫に伴い NS を発症し、NS の治療により胸腺腫も縮小したという報告はいままでになく、NS の発症機序を考察するうえで非常に興味深いと考えられた。

文 献

1. 涌井秀樹, 小松田 敦. 微小変化型ネフローゼ症候群. 日本臨牀 2006 ; 64(Suppl 2) : 408-412.
2. 松本 博, 長岡由女. ネフローゼ症候群. 日本臨牀 2004 ;

- 62 : 1915-1918.
3. 大野岩男. ネフローゼ症候群. 日本臨牀 2004 ; 62 : 1919-1924.
 4. Posner MR, Prout MN, Berk S. Thymoma and neoplastic syndrome. A report of a case. *Cancer* 1980 ; 45 : 387-391.
 5. Karras A, de Montpreville V, Fakhouri F, Grunfeld JP, Lesavre P. Renal and thymic pathology in thymoma-associated nephropathy : report of 21 cases and review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 10 : 1-8.
 6. Schillinger F, Milcent T, Wolf C, Gulino R, Montagnac R. Nephrotic syndrome as the presenting feature of malignant thymoma. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 2232-2734.
 7. Lee HC, Cheng YF, Chuang FR, Chen JB, Hsu KT. Minimal change nephrotic syndrome associated with malignant thymoma : case report and literature review. *Chang Gung Med J* 2001 ; 24 : 576-581.
 8. Zinger C, Ben-Itahak O, Szyiman PH, Green J, Nakhoul F. Minimal-change nephropathy and malignant thymoma. *Am J Nephrol* 1998 ; 18 : 61-63.
 9. Ishida I, Hirakata H, Kanai H, Nakayama M, Katafuchi R, Oochi N. Steroid-resistant nephrotic syndrome associated with malignant thymoma. *Clin Nephrol* 1996 ; 46 : 340-346.
 10. 吉田智彦, 鈴木 隆, 鈴木秀一, 榊田幹郎, 白田亮介, 田中弘之, 井上嘉彦, 吉村吾志夫. 拡大胸腺摘出後にネフローゼ症候群を発症した重症筋無力症合併胸腺腫の 1 例. 胸部外科 2006 ; 59 : 247-250.
 11. 富田知栄, 山縣邦弘, 石津 隆, 中島雅美, 土井幹雄, 小林正貴, 小山哲夫. 重症筋無力症, 悪性腫瘍に続発したネフローゼ症候群の 1 例. 日腎会誌 1999 ; 41 : 77-82.
 12. 高橋恵子, 井上嘉彦, 松田 治, 武村民子, 吉村吾志夫. 胸腺摘出後の免疫抑制療法中に微小変化型ネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の 1 例. 日腎会誌 2000 ; 42 : 394-398.
 13. Varsano S, Bruderman I, Bernheim JL, Rathaus M, Griffel B. Minimal-change nephropathy and malignant thymoma. *Chest* 1980 ; 77 : 695-697.
 14. Hirokawa M, Moriya T, Manabe T. Minimal change renal disease associated with thymoma and pancreatic carcinoma. *Acta Pathol Jpn* 1986 ; 36 : 1075-1081.
 15. Chan PCK, Lau CC, Cheng IKP, Chan KW, Jones BM, Chan MK. Minimal change glomerulopathy in two patients after thymectomy. *Singapore Med J* 1990 ; 31 : 46-47.
 16. 金原幸司, 奥新小百合, 小川貴彦, 頼岡徳在, 山木戸道郎. 胸腺腫合併重症筋無力症に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した 1 例. 内科 1993 ; 72 : 787-790.
 17. Jayasena SD, Woolfson RG, Griffiths MHG, Neild GH. Nephrotic syndrome, malignant thymoma, and myasthenia gravis. *Am J Nephrol* 1995 ; 15 : 361-363.
 18. 宮本憲一, 只野 豊, 海田賢一, 真先敏弘, 鎌倉恵子, 永田直一, 西山純一郎, 中林 巖. 胸腺摘出後, 約 10 年後にネフローゼ症候群を生じた重症筋無力症の一例. 東京都医師会誌 1996 ; 49 : 1170-1172.
 19. Valli G, Fogazzi GB, Cappellari A, Rivolta E. Glomerulonephritis associated with myasthenia gravis. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 31 : 350-355.
 20. Lasseur C, Combe C, Deminiere C, Pellegrin JL, Aparicio M. Thymoma associated with myasthenia gravis and minimal lesion nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 1-4.
 21. Parambil JG, Keogh KA, Fervenza FC, Ryu JH. Microscopic polyangiitis associated with thymoma, exacerbating after thymectomy. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 48 : 827-831.
 22. McDonald P, Kalra PA, Coward RA. Thymoma and minimal-change glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992 ; 7 : 357-359.
 23. Matsuda M, Miki J, Tabata K, Ikezoe M, Nishizawa N, Ishigame H. Myasthenia gravis with membranous nephropathy, successfully treated with extended total thymectomy. *Intern Med* 2000 ; 39 : 490-494.
 24. Ogawa M, Ueda S, Ohto M, Kono N, Itami J, Kondo Y, Yamamoto S. Minimal change nephrotic syndrome developed after non-surgical treatment of a thymoma. *Clin Nephrol* 1992 ; 38 : 171-172.
 25. Ogawa M, Ueda S, Ohto M, Baba M, Yamaguchi Y, Kondo Y, Yamamoto S. Development of systemic lupus erythematosus after total resection of a thymoma and the adjacent thymic gland. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 1130-1132.
 26. Le Loet X, Pouyol F, Lees O, Ducastelle T, Godin M, Deshayes P. Acute systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia. Sequential study of lymphocyte subpopulations. *Rev Med Interne* 1986 ; 7 : 425-432.
 27. Calabrese LH, Bach JF, Currie T, Vidt D, Clough J, Krakauer RS. Development of systemic lupus erythematosus after thymectomy for myasthenia gravis. *Studies of suppressor cell function. Arch Intern Med* 1981 ; 141 : 253-255.
 28. Scadding GK, Sweny P, Wilson SG, Havard CW, Newsom-Davis J. Glomerulonephritis, thymoma and myasthenia gravis. *Q J Med* 1983 ; 52 : 187-193.
 29. Sirpal YM. Thymoma presenting as nephrotic syndrome—an unusual case report and review of literature. *Indian J Cancer* 1995 ; 32 : 89-92.
 30. Renaudineau E, Lobbedez T, Reman O, el Haggan W, Ryckelynck JP, Hurault de Ligny B. Glomerulonephritis revealing a thymus tumor in a patient with myasthenia gravis. *Rev Med Interne* 2001 ; 22 : 763-764.
 31. Adachi H, Hinoshita F, Shinoda T. A case of thymoma associated with myasthenia gravis and nephritic syndrome. *Jpn J Nephrol* 1986 ; 28 : 1602.
 32. Inokari T, Moriuchi I, Yamada K. An autopsy case of nephritic syndrome who developed nephritic syndrome after thymectomy for malignant thymoma. *Jpn J Nephrol* 1989 ; 31 : 1272.
 33. 小西哲郎, 三木真司, 吉田 章. 胸腺腫摘出後アザチオプリン内服中に膜性腎症を伴うネフローゼ症候群を併発した重症筋無力症の 1 例. 臨床神経学 1996 ; 36 : 864-868.

34. 折租清蔵, 小島田浩伍, 加藤政孝, 田代 敦, 阿部俊和, 門間信博. Thymoma 摘出後に Myasthenia Gravis が発症し, ついでに Nephrotic Syndrome の出現した 1 例. 日腎会誌 1988 ; 12 : 1415.
35. 桑田昇治, 河崎 寛, 野坂和男, 西 忠博, 関 常司, 寺田光男, 高橋 剛, 美竹本文, 本田勝紀, 鈴木慶二, 相澤力, 川井 充. 悪性胸腺腫, 重症筋無力症の患者に発症した膜性腎症の一例. 日腎会誌 1988 ; 30 : 1434.
36. 濱田洋一, 中村文昭, 井上卓夫, 池上博司, 檜垣実男, 森本茂人, 藤井義敬, 荻原俊男. 重症筋無力症で発症し, ネフローゼ症候群と赤芽球癆を合併した胸腺腫の一症例. 総合臨床 1992 ; 41 : 996-999.
37. Ahmed M, Solangi K, Abbi R, Adler S. Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy : an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 848-852.
38. Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18(Suppl 6) : vi52-58.
39. 井上武明, 野々口博史. VEGF(vascular endothelial growth factor). *日本臨牀* 2006 ; 64(Suppl 2) : 302-306.
40. Eremina V, Sood M, Haigh J, Nagy A, Lajoie G, Ferrara N, Gerber HP, Kikkawa Y, Miner JH, Quaggin SE. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal disease. *J Clin Invest* 2003 ; 111 : 707-716.
41. Nangaku M, Alpers CE, Pippin J, Shankland SJ, Adler S, Kurokawa K, Couser WG, Johnson RJ. A new model of renal microvascular endothelial injury. *Kidney Int* 1997 ; 52 : 182-194.
42. Horita Y, Miyazaki M, Koji T, Kobayashi N, Shibuya M, Razaque MS, Cheng M, Ozono Y, Kohno S, Taguchi T. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in rats with protein-overload nephrosis. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 2519-2528.
43. Boner G, Cox AJ, Kelly DJ, Tobar A, Bernheim J, Langham RG, Cooper ME, Gilbert RE. Does vascular endothelial growth factor (VEGF) play a role in the pathogenesis of minimal change disease? *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 2293-2299.
44. Kanellis J, Levidiotis V, Khong T, Cox AJ, Stacker SA, Gilbert RE, Cooper ME, Power DA. A Study of VEGF and its receptors in two rat models of proteinuria. *Nephron* 2004 ; 96 : 26-36.
45. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, Vriese ASD. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 2003-2017.
46. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W. Glucocorticoid receptor and vascular endothelial growth factor in nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 2006 ; 95 : 587-593.
47. Sasaki H, Yukiue H, Kobayashi Y, Nakashima Y, Moriyama S, Kaji M, Kiriya M, Fukai I, Yamakawa Y, Fujii Y. Elevated serum vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor levels in patients with thymic epithelial neoplasms. *Surgery Today* 2001 ; 31 : 1038-1040.
48. Barratt S, Puthuchery ZA, Plummeridge M. Complete regression of a thymoma to glucocorticoids, commenced for palliation of symptoms. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007 ; 31 : 1142-1143.
49. Termeer A, Visser FJ, Mravunac M. Regression of invasive thymoma following corticosteroid therapy. *Neth J Med* 2001 ; 58 : 181-184.