

# アルコール性肝硬変に合併した急速進行性腎炎症候群の2例

金子朋広\*<sup>1</sup> 有馬留志\*<sup>1</sup> 荒川裕輔\*<sup>1</sup> 青木路子\*<sup>1</sup>  
福田久美子\*<sup>1</sup> 福井めぐみ\*<sup>1</sup> 平間章郎\*<sup>1</sup> 藤田恵美子\*<sup>2</sup>  
三井亜希子\*<sup>1</sup> 内海甲一\*<sup>1</sup> 清水 章\*<sup>2</sup> 飯野靖彦\*<sup>1</sup>

Two cases of rapidly progressive nephritic syndrome complicated with alcoholic liver cirrhosis

Tomohiro KANEKO\*<sup>1</sup>, Ryuji ARIMA\*<sup>1</sup>, Yusuke ARAKAWA\*<sup>1</sup>, Michiko AOKI\*<sup>1</sup>, Kumiko FUKUDA\*<sup>1</sup>,  
Megumi FUKUI\*<sup>1</sup>, Akio HIRAMA\*<sup>1</sup>, Emiko FUJITA\*<sup>2</sup>, Akiko MII\*<sup>1</sup>, Koichi UTSUMI\*<sup>1</sup>, Akira SHIMIZU\*<sup>2</sup>,  
and Yasuhiko IINO\*<sup>1</sup>

\*<sup>1</sup>Divisions of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine,

\*<sup>2</sup>Analytic Human Pathology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

## 要 旨

アルコール性肝硬変に IgA 沈着を伴う糸球体硬化症を合併しやすいことは以前から報告されているが、ネフローゼ症候群や急速進行性腎炎症候群をきたすことは比較的稀といわれている。急速進行性腎炎症候群を合併したアルコール性肝硬変患者に対し、副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)、免疫抑制薬を使用し良好な経過を得た2例を経験した。

症例1は55歳、男性。アルコール性肝硬変にて消化器内科通院中であつたが、肉眼的血尿を認めた後、急速に腎機能が低下した。腎生検像は壊死性病変を伴う管内増殖性病変を呈し、蛍光抗体法では IgA と C3 の paramesangium から糸球壁への沈着を認めた。沈着している IgA のサブタイプは IgA1 であつた。両側口蓋扁桃摘出術および、3クールステロイドセミパルス療法、後療法としてステロイドにミゾリビン(MZR)を併用した。血尿および蛋白尿は陰性化し、腎機能も著明な改善を示した。

症例2は37歳、男性。アルコール性肝硬変から肝性脳症をきたし、他院で加療中であつたが、ネフローゼ症候群に加え腎機能も急速に悪化、大量の腹水を認めたため当科に転院となつた。腹水持続ドレナージ後に腎生検を施行、糸球体は全体的にやや虚脱傾向を伴い、分節性から全節性の軽度の増殖性病変を認め、糸球基底膜の wrinkling、肥厚や二重化が目立った。また、約半分の糸球体に半月体の形成を認めた。蛍光抗体法では IgA と C3 を主体とした陽性像が見られ、IgA のサブタイプは IgA1 であつた。3クールステロイドセミパルス療法、後療法としてステロイドに MZR を併用したところ、蛋白尿の減少とともに血清 Cre 値の低下を認め、腹水の貯留も劇的に減少した。

2症例ともアルコール性肝硬変により血中に上昇した、主に腸管由来 IgA1 の糸球体への沈着が引き金となつた二次性 IgA 腎症と診断した。積極的な免疫抑制療法が有効であつた。

It has been reported that glomerulosclerosis with IgA deposition is likely to be complicated with alcoholic liver cirrhosis. On the other hand, it is said that complications of nephrotic syndrome or rapidly progressive glomerulonephritis(RPGN) are relatively rare. We experienced two patients with alcoholic liver cirrhosis compli-

cated with RPGN syndrome who had obtained favorable outcomes through the use of steroids and immune system suppressors.

Case 1 was a 55-year-old male. He was being treated for alcoholic liver cirrhosis, but as bloody urine was noticed macroscopically, his renal function rapidly decreased. Specimens from a renal biopsy showed endocapillary proliferative lesions accompanying necrotic lesions. Granular deposition of IgA (IgA1) and C3 was seen along the capillary walls and in the mesangial areas. After the combined treatments of bilateral palatonsillectomy, three courses of steroid semi-pulse therapy and post-therapy with steroids and mizoribin (MZR) were started, his hematuria and proteinuria disappeared and renal function improved markedly.

Case 2 was a 37-year-old male with alcoholic liver cirrhosis complicated with hepatic encephalopathy. Although he was being treated at another hospital, nephritic syndrome occurred with rapidly worsening renal function and massive ascites. After continuous drainage of the ascites, we performed a renal biopsy. Mild proliferative lesions and notable wrinkling, thickening and doubling of the basal membrane were seen. Crescent formations were found in about half of the glomeruli. The fluorescent antibody technique showed positive pictures of IgA (IgA1) and C3. When three courses of steroid semi-pulse therapy and post therapy with steroids and MZR were combined, his proteinuria and serum Cre level decreased and stagnated ascites markedly decreased.

The two cases were diagnosed as having secondary IgA nephropathy induced by the deposition of the IgA1 derived mainly from the intestinal tract, which had increased in the blood due to alcoholic liver cirrhosis. Active use of immune system suppressor therapy was effective.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 60-67.

**Key words** : alcoholic liver cirrhosis, rapidly progressive nephritic syndrome, IgA1 deposition, steroid pulse therapy, mizoribin

## はじめに

アルコール性肝硬変に IgA 沈着を伴う糸球体硬化症を合併しやすいことについての論文は以前から散見される<sup>1)</sup>。臨床症状としては軽度の蛋白尿や顕微鏡的血尿が主体で、ネフローゼ症候群や急速進行性腎炎症候群をきたすことは比較的稀といわれている<sup>2)</sup>。一方で腹水を有し、門脈圧亢進症を伴う肝硬変では肝腎症候群による腎機能障害が問題となる。レニン・アンジオテンシン系, カリクレイン・キニン系やプロスタグランジン, トロンボキサンなど, 腎血管作動性物質の代謝障害による不均衡や交感神経系亢進によって生じる腎血管抵抗の増大, 腎皮質の虚血が根底にあると考えられている。腹水コントロールに難渋し, 早期に腎代替療法を選択せざるをえない症例も多い。

今回われわれは, アルコール性肝硬変患者に合併した急速進行性腎炎症候群の 2 例を経験した。どちらも副腎皮質ステロイド薬(以下, ステロイド)およびミゾリビン(MZR)を使用することにより良好な経過が得られており, ここに報告する。

## 症例 1

**患者** : 55 歳, 男性

**主訴** : 尿量減少

**現病歴** : アルコール性肝硬変, 2 型糖尿病にて消化器内科通院中。入院 1 カ月前より尿が褐色様であることを自覚

するようになった。また徐々に尿量も減少, 両下腿に浮腫を認めるようになった。入院 4 日前の採血にて Cre 値が 1.95 mg/dL と上昇(1 カ月半前は 0.68 mg/dL)したため, 当科を紹介入院となった。

**既往歴** : 43 歳 アルコール性肝機能障害, 52 歳 2 型糖尿病

**家族歴** : 父 胃癌

**入院時現症** : 身長 174 cm, 体重 80 kg, 血圧 148/82 mmHg, 脈拍 84/分・整, 体温 36.9°C, 意識清明, 胸部聴診上, 特記すべき異常なし。腹部軟, 圧痛なし。両下腿に圧痕を残す浮腫を認めた。

**入院時検査所見**(Table 1) : 尿所見は蛋白 1.3 g/日, 赤血球 50~99/HPF, 赤血球円柱, 変形赤血球を認めた。血清 Cre 2.11 mg/dL と腎機能はさらに低下し, TP 6.2 g/dL, Alb 2.8 g/dL と低下, IgA は 648 mg/dL と上昇していた。また, 肝炎ウイルスはすべて陰性であった。

**臨床経過** : 入院後も腎機能障害進行, 画像上は肝硬変パターンと両腎の腫大を認めた(Fig. 1)。急速進行性腎炎症候群を考え, 入院翌日に超音波ガイド下経皮的腎生検を施行した。病理組織像, 蛍光抗体法所見から壊死性病変を伴う活動性の高い IgA 腎症と診断, 入院 5 日目からメチルプレドニゾン 0.5 g/日のステロイドパルス療法を開始した。後療法としてプレドニゾン(PSL)30 mg/日を投与し, 12 日目からは 2 クール目のステロイドパルス療法を行った。血糖値上昇に対してはインスリン療法を開始した。入院第 19 日に両側口蓋扁桃摘出術を施行, 術後 10 日間あけて 3

Table 1. Case 1 : Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
pH	5.5	AST	17 IU/L	CRP	0.35 mg/dL
Protein	(2+)	ALT	10 IU/L	IgG	1,661 mg/dL
	1.3 g/day	LDH	215 IU/L	IgA	648 mg/dL
Glucose	(-)	$\gamma$ -GTP	80 IU/L	IgM	127 mg/dL
Occult blood	(3+)	T-Bil	1.2 mg/dL	C3	109 mg/dL
RBC	50~99/HPF	TP	6.2 g/dL	C4	17 mg/dL
WBC	5~9/HPF	Alb	2.8 g/dL	CH50	58.3 U/mL
Epithelial casts	20~29/WF	BUN	22.2 mg/dL	ANA	(-)
Granular casts	10~19/WF	Cre	2.11 mg/dL	Cryoglobulin	(-)
Red blood cell casts	10~19/WF	UA	10.5 mg/dL	MPO-ANCA	<10
		Na	145 mEq/L	PR3-ANCA	<10
		K	3.9 mEq/L	Anti-GBD antibody	(-)
		Cl	111 mEq/L		
Blood cell count		Ca	8.2 mg/dL		
WBC	7,900/ $\mu$ L	P	4.8 mg/dL		
RBC	$3.82 \times 10^6$ / $\mu$ L	T-Cho	209 mg/dL		
Hb	12.4 g/dL	TG	113 mg/dL		
Hct	36.6 %	HbA <sub>1c</sub>	6.7 %		
Plt	$147 \times 10^3$ / $\mu$ L				

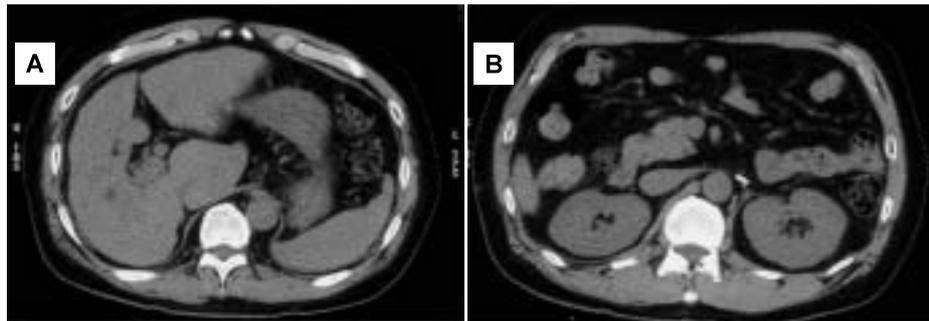


Fig. 1. Case 1 : Abdominal computed tomography on admission

A : Liver cirrhosis pattern (surface is irregular, edge is dull) is observed.  
B : Bilateral kidneys are enlarged slightly.

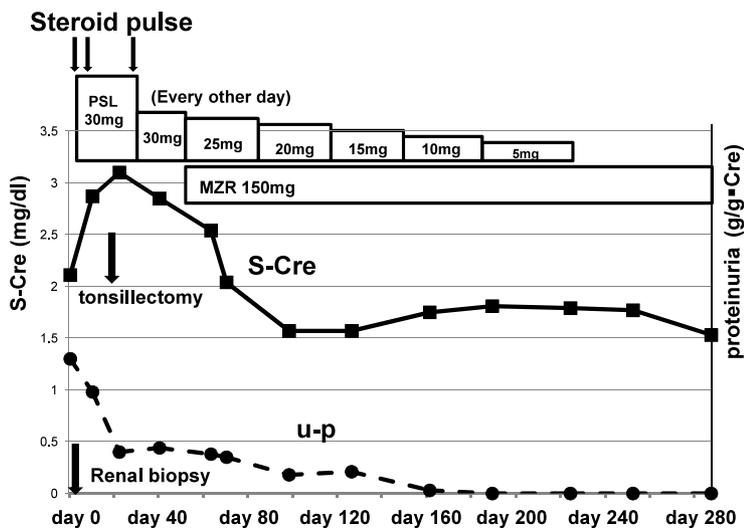
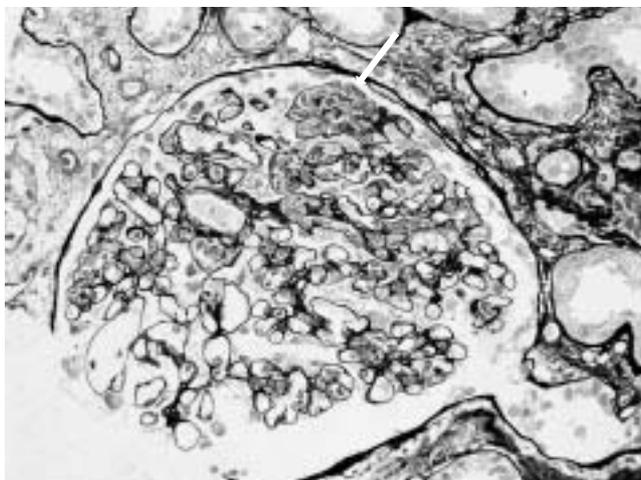


Fig. 2. Case 1 : Clinical course

クール目のステロイドパルス療法を行った。腎機能や尿所見上明らかな改善は認めなかったが、ステロイドによる興奮や不眠などの精神症状を認めたため、PSL 30 mg/隔日に減量し退院とした。その後も血尿、蛋白尿は持続し、腎炎の活動性の低下が得られず、副作用軽減のためステロイドをなるべく早期に減量させるためにも、免疫抑制薬の併用を検討した。肝、腎機能障害があり、シクロホスファミドやシクロスポリンなどは副作用の面から使用し難く、安全性の高いこと、また IgA 腎症に対するカクテル療法の有効性<sup>3)</sup>から MZR の使用を選択、PSL 25 mg/隔日に減量するとともに、MZR 150 mg/日×朝の投与を開始した。その後 PSL は 1 カ月ごとに 5 mg ずつ漸減し、5 カ月後



**Fig. 3. Case 1: Light microscopic findings of the renal biopsy (PAM stain, original magnification ×400)**

Endocapillary proliferative lesions accompanying necrotic lesions can be observed in the glomerulus.

に中止したが、血尿、蛋白尿は消失、血清 Cre 値も 1.5 mg/dL 以下にまで低下し、現在も維持している (Fig. 2)。

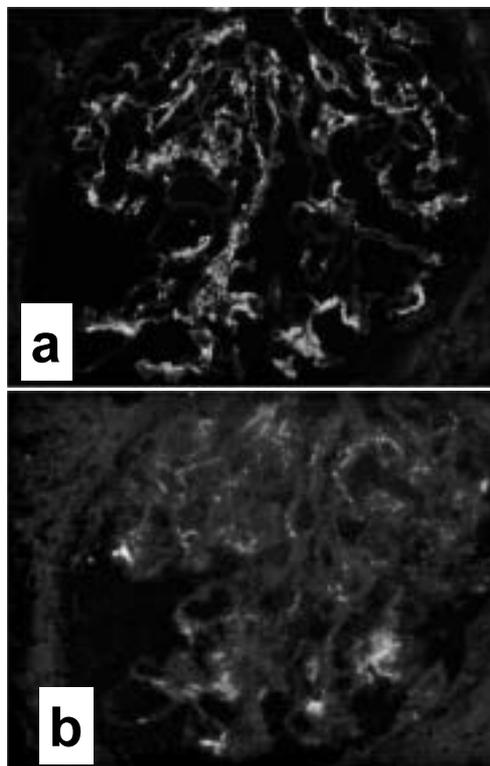
**病理所見：**光顕では糸球体は 10 個含まれており、全節性硬化は認めなかった。標本に含まれる糸球体のほぼすべてに単核球の浸潤が目立ち、6 個の糸球体では軽度のメサンギウム増殖性病変を認めた。4 個の糸球体には分節状の管内増殖性病変の形成を認め、そのうち 3 個では好中球浸潤を伴い壊死性病変を形成していた。他の 2 個でも糸球体上皮細胞の一部に大きな蛋白再吸収顆粒を認め、破綻性の係蹄基底膜傷害の存在が示唆された (Fig. 3)。蛍光抗体法では IgA と C3 の paramesangium から係蹄壁への沈着を認めた。沈着している IgA のサブタイプは IgA1 であった (Fig. 4)。

## 症例 2

**患者：**37 歳、男性

**主訴：**腹部膨満感

**現病歴：**当院入院 5 カ月前に突然の意識障害で他院の救命センターに救急搬送された。著明な黄疸を呈しており、アルコール性肝硬変に伴う肝性脳症 (4 度) の診断で血漿交換などを行い状態改善した。近医に転院し約 1 カ月半入院加療した。その後も同病院の外來でフォローされていたが、下痢・発熱で再入院となった。特発性細菌性腹膜炎と診断され抗菌薬投与で下痢・発熱は改善した。しかし腹水・四肢の浮腫は増大傾向を示し、尿蛋白が 5 g/日以上持続、著明な低アルブミン血症を示した。当院入院 1 カ月前には



**Fig. 4. Case 1: Immunofluorescence staining of the renal biopsy (original magnification ×400)**

a : Granular deposition of IgA1 is observed along the capillary walls and in the mesangial areas.

b : Granular deposition of IgA2 can be observed.

1.02 mg/dL であった血清 Cre が 2 日前には 4.33 mg/dL に上昇、腹水に対しては頻回のドレナージが必要な状態となったため、当院転院となった。

**既往歴：**特記すべきことなし

**家族歴：**父親；糖尿病、高血圧症

**入院時現症：**身長 167 cm、体重 68.9 kg (1 カ月前は 57.0 kg)、血圧 119/82 mmHg、脈拍 79/分・整、体温 36.3°C、意識清明、胸部聴診上特記すべき異常なし。腹部；膨満・軟、波動を触知、圧痛なし。全身、特に両下腿に圧痕を残す浮腫を認めた。

**入院時検査所見 (Table 2)：**BUN 53.5 mg/dL、Cre 4.54 mg/dL と高度の腎機能障害に加え、尿蛋白 8.3 g/日、TP 5.4 g/dL、Alb 2.2 g/dL、T-Cho 261 mg/dL とネフローゼ症候群の状態であった。尿沈渣では多量の赤血球および赤血球円柱を認めた。IgA は 893 mg/dL と上昇していた。また肝炎ウイルスはすべて陰性であった。

**臨床経過：**Selectivity index 0.53 と上昇したネフローゼ症候群に加え、腎機能の急速な悪化、沈渣上の赤血球増加や赤血球円柱出現から、急速進行性糸球体腎炎の存在も疑

Table 2. Case 2 : Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry		Serological test	
pH	6.0	AST	42 IU/L	CRP	0.93 mg/dL
Protein	(4+)	ALT	23 IU/L	IgG	1,163 mg/dL
	8.3 g/day	LDH	290 IU/L	IgA	893 mg/dL
Glucose	(-)	$\gamma$ -GTP	43 IU/L	IgM	94 mg/dL
Occult blood	(3+)	T-Bil	0.6 mg/dL	C3	71 mg/dL
RBC	$\geq 100$ /HPF	TP	5.4 g/dL	C4	18 mg/dL
WBC	10~19/HPF	Alb	2.2 g/dL	CH50	55.0 U/mL
Epithelial casts	1~4/WF	BUN	53.5 mg/dL	ANA	(-)
Granular casts	1~4/WF	Cre	4.54 mg/dL	Cryoglobulin	(-)
Red blood cell casts		UA	5.6 mg/dL	MPO-ANCA	<10
	5~9/WF	Na	142 mEq/L	PR3-ANCA	<10
Fatty casts	$\geq 100$ /WF	K	5.0 mEq/L	Anti-GBD antibody	(-)
		Cl	110 mEq/L		
		Ca	7.8 mg/dL		
Blood cell count		P	6.5 mg/dL		
WBC	8,300/ $\mu$ L	T-Cho	261 mg/dL		
RBC	$3.67 \times 10^6$ / $\mu$ L	TG	185 mg/dL		
Hb	11.4 g/dL	NH3	89 $\mu$ g/dL		
Hct	33.7 %				
Plt	$159 \times 10^3$ / $\mu$ L				

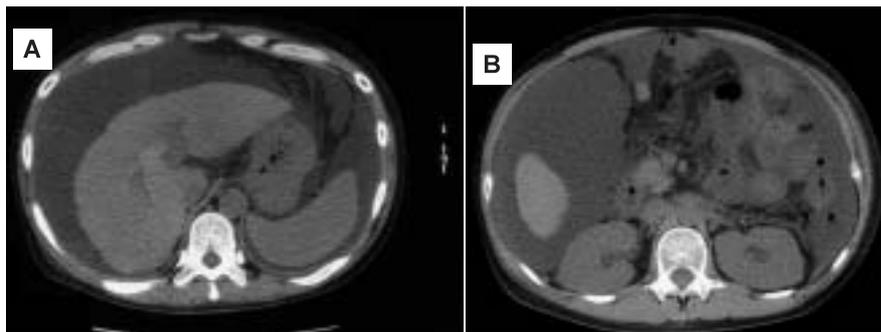


Fig. 5. Case 2 : Abdominal computed tomography on admission

A : Liver cirrhosis pattern and massive ascites are present.

B : Bilateral kidneys are not atrophic.

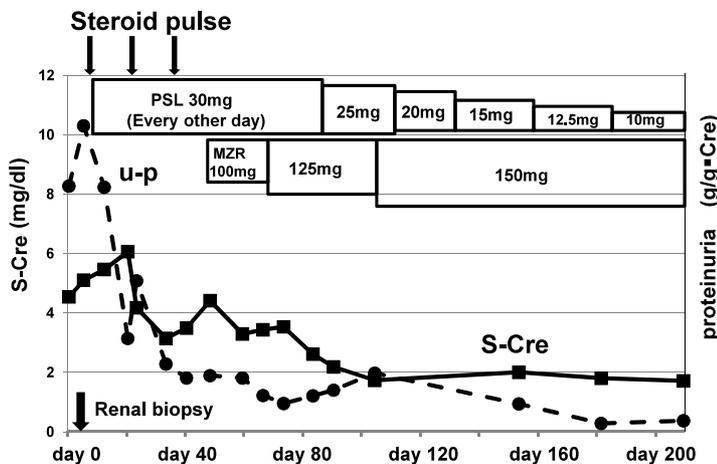


Fig. 6. Case 2 : Clinical course

われた。画像上は大量の腹水を認めるも両腎の萎縮を認めず (Fig. 5), 治療方針決定のため腎生検による組織診断が必要と判断した。腹水の大量貯留に対して持続排液を行い, 腹臥位がとれるようになったところで超音波ガイド下経皮的腎生検を施行した。光顕では細胞性および線維細胞性半月体病変が散在しており, IgA 陽性の deposit を所々に認めた。症例 1 と同様にメチルプレドニゾロン 0.5 g/日のステロイドパルス療法を約 2 週間の間隔をあけて 3 クール施行, 後療法としては副作用を懸念して PSL 30 mg を隔日で投与した。蛋白尿の改善は認めたものの, 腹水の貯留は依然として顕著で, 約 1 週間ごとに穿刺しなければならぬ状態が続き, 腹水濃縮濾

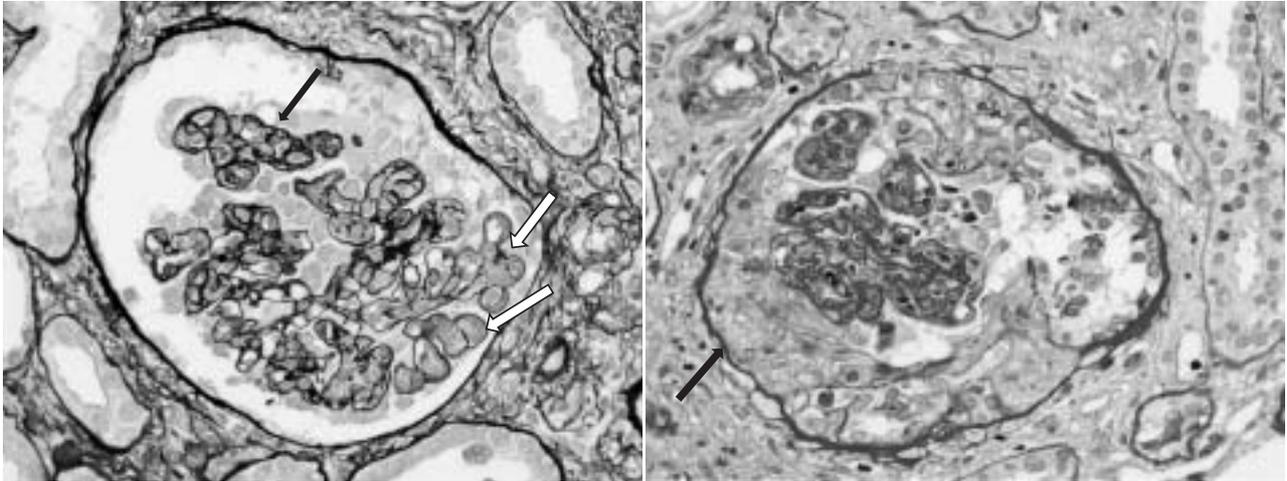


Fig. 7. Case 2 : Light microscopic findings of the renal biopsy

- a : Mild proliferative lesions and notable wrinkling (black arrow), thickening and doubling of the basal membrane (white arrows) can be seen in the glomerulus. (PAM stain, original magnification  $\times 400$ )
- b : Crescent formations are found in about half of the glomeruli. (PAS stain, original magnification  $\times 400$ )

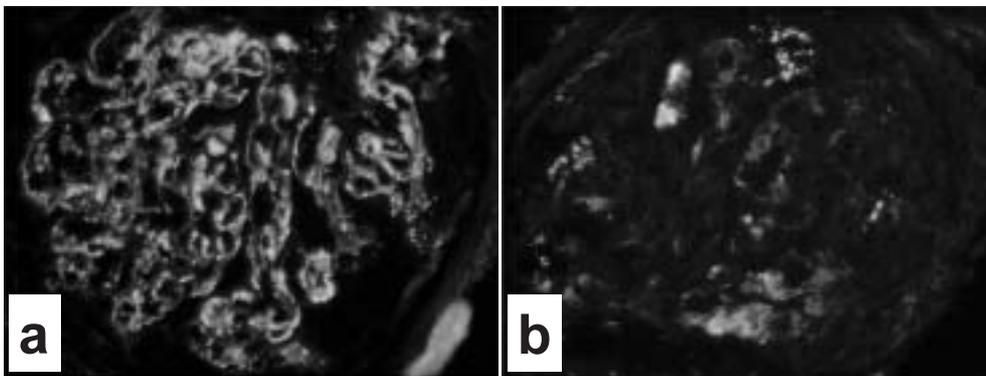


Fig. 8. Case 2 : Immunofluorescence staining of the renal biopsy (original magnification  $\times 400$ )

- a : Granular deposition of IgA1 is present along the capillary walls and in the mesangial areas.
- b : Granular deposition of IgA2 is not observed.

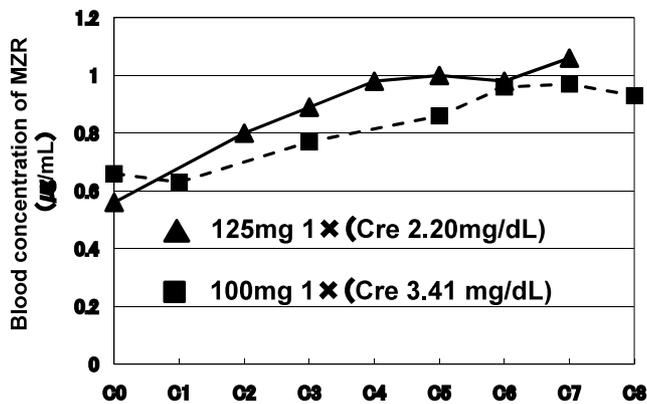


Fig. 9. Case 2 : Blood concentration of MZR

過再静注法も行った。症例 1 の使用効果から、MZR 100 mg 併用を開始したところ、更なる蛋白尿の減少とともに血清 Cre 値の低下を認め、その後は腹水穿刺の必要もなくなった。ステロイドを漸減するとともに MZR は血中濃度をみながら、125 mg、150 mg と増量し経過観察している (Fig. 6)。

病理所見：光顕では糸球体は 13 個含まれており、全節性硬化は 1 個認めた。糸球体は全体的にやや虚脱傾向を伴い、分節性から全節性の軽度の増殖性病変を認め、糸球基底膜の wrinkling、肥厚や二重化が目立ち、軽度の mesangial proliferative glomerulonephritis (MPGN)-like GN を呈していた (Fig. 7a)。mesangial deposits がやや目立ち、管腔内に hyaline thrombus を伴い内皮下 deposits も認めた。3 個の糸球体に細胞性、3 個に線維細胞性、1 個に線維性半月体の形

成を認めた (Fig. 7b)。尿細管間質には全体的に浮腫を伴う軽度の線維化や扁平化を伴う尿細管が散見され、尿細管上皮細胞傷害像も見られた。蛍光抗体法では IgA と C3 を主体とした陽性像が見られ、IgA のサブタイプは IgA1 であった (Fig. 8)。

## 考 察

肝疾患と糸球体病変との関連については、1942 年に Horn と Smetana が最初に指摘している<sup>4)</sup>。肝炎ウイルスによる糸球体病変とは別に、慢性肝炎や肝硬変、とりわけアルコール性肝硬変において、糸球体メサンギウム領域を中心に IgA が沈着する病態があることが知られている<sup>5)</sup>。肝性糸球体腎炎あるいは肝性糸球体硬化症と呼ばれ、その成因を炎症と捉えるのか変性と捉えるのか論議されてきた。門脈-静脈系シャントや肝内網内系機能障害(肝細胞や Kupfer 細胞による IgA および IgA-IC 免疫複合体除去能の低下)、胆道系からの IgA 分泌障害により血中に上昇した主に腸管由来の IgA が腎へ沈着したものと考えられるが<sup>6,7)</sup>、糸球体に IgA が沈着しても臨床的には糸球体腎炎による症状が問題となることは比較的少ない。肝硬変の末期になると、糸球体には器質的な異常を認めず、腎皮質外層の血流低下が病態の根本である肝腎症候群による腎障害を併発し、腎臓内科にコンサルトがあることが多い。報告した 2 例ともアルコール性肝硬変で通院加療中に急速進行性の腎機能障害をきたし、当科紹介された。赤血球円柱を伴う著明な血尿を認め、リスクのあるなか腎生検を施行、壊死性病変や半月体形成を伴う活動性の高い管内外増殖性病変を認めた。蛍光抗体法では IgA がメサンギウム領域のみならず、糸球体係蹄壁(症例 2 で顕著)にも沈着し、サブタイプは IgA1 であった。以前は肝性糸球体硬化症で沈着する IgA は IgA2 が主体であるとの報告が目されたが、通常の IgA 腎症と同様に IgA1 の沈着が主体で、臨床的にも同様の経過をたどる症例があることが報告されている<sup>8)</sup>。症例 2 は著明な腹水を伴い、糸球体の虚脱傾向を認めるなど、肝腎症候群の合併も考えられたが、二次性 IgA 腎症が急速進行性腎炎症候群(症例 2 はネフローゼ症候群も合併)を引き起こした主因であると考え、積極的な免疫抑制療法を行った。症例 1 は両側口蓋扁桃摘出術も施行したが、本病態における病巣感染治療の意義は低いと考え、症例 2 は施行しなかった。

2 例ともステロイドに加え免疫抑制薬である MZR を使用した。MZR はリンパ球の核酸合成に重要な *de novo* 経路

の律速酵素である inosine monophosphate dehydrogenase を特異的に競合阻害し、リンパ球内のグアノシンヌクレオチド濃度の低下を引き起こし、免疫抑制作用を示す。その他 MZR は、14-3-3 蛋白を介しグルココルチコイドレセプターに関与し、ステロイドの効果を増強させることが認められ、heat shock protein (HSP) 60 にも結合することが知られている<sup>9)</sup>。最近 IgA 腎症の糸球体細胞には 14-3-3 蛋白や HSP60 が発現していることが示されているが、MZR は IgA 腎症の糸球体細胞に直接関与して、ステロイドの増強作用に加えて、糸球体細胞障害を改善させることが推察される。さらに、IgA 腎症に対してステロイド単独とステロイドと MZR 併用療法を比較した検討では、ステロイド単独療法は蛋白尿を減らすものの硬化糸球体は増加するのに対し、MZR 併用療法は硬化糸球体の増加を抑制したとの報告もある<sup>10)</sup>。アルコール性肝硬変の患者では大腿骨骨頭壊死のリスクがあり、ステロイドの総投与量を減少させ、かつ硬化糸球体の増加を抑制させることを期待して MZR を併用したが、併用後の更なる蛋白尿低下、腎機能の改善がその効果を反映していると考えられた。

また今回われわれは、MZR を従来の 1 回 50 mg の 3 回投与から 1 回 150 mg の投与とした。その理由は、MZR のリンパ球の増殖抑制に有効な濃度が  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  であることと、ヒトでの血中濃度のピーク値  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  を得るためには 150 mg 1 回投与が適しているという報告<sup>11,12)</sup>を参考にしたためである。その一方で、MZR の代謝は尿中未変化体排泄率が 81 % と尿排泄型であり、腎機能障害時には投与量を調節する必要がある。症例 2 では腎機能障害が比較的強く、まずは 100 mg/日から投与を開始し経時的に血中濃度を測定した。125 mg/日に増量したところピーク値が  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  を超えたが副作用は認められなかった (Fig. 9)。腎機能障害時でのピーク値は服用後 6~8 時間と腎機能正常時より遅く出現することにも注意する必要がある。腎機能の更なる改善後は 150 mg/日で使用している。

## 結 語

アルコール性肝硬変患者に併発した急速進行性腎炎症候群の 2 例を提示した。アルコール性肝硬変により血中に上昇した、主に腸管由来 IgA1 の糸球体への沈着が引き金となった二次性 IgA 腎症が病因であると考えた。免疫抑制薬を併用した積極的な免疫・炎症抑制療法が腎症の進行を抑制し、良好な経過をもたらした。

## 文 献

1. Berger J, Yaneva H, Nabarra B. Glomerular changes in patients with cirrhosis of the liver. *Adv Nephrol* 1978 ; 7 : 3-14.
2. Endo Y, Matsushita H, Nozawa Y, Nishikage S, Matsuya S, Hara M. Glomerulonephritis associated with liver cirrhosis. *Acta Pathol Jpn* 1983 ; 33 : 333-346.
3. Kawasaki Y, Suzuki J, Sakai N, Etoh S, Murai H, Nozawa R, Suzuki H. Efficacy of prednisolone and mizoribine therapy for diffuse IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 147-153.
4. Horn RD Jr, Smetana H. Inter-capillary glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 1942 ; 18 : 93-102.
5. Sinniah R. Heterogeneous IgA glomerulonephropathy in liver cirrhosis. *Histopathology* 1984 ; 8 : 947-962.
6. Ström EH, Dürmüller U, Gudat F, Mihatsch MJ. Hepatitis C virus plays no role in the pathogenesis of immunoglobulin IgA nephropathy in liver cirrhosis. *Nephron* 1994 ; 67 : 370.
7. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA nephropathy. *Semin Nephrol* 2008 ; 28 : 27-37.
8. Pouria S, Feehally J. Glomerular IgA deposition in liver disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2279-2282.
9. Ikezumi Y, Suzuki T, Karasawa T, Kawachi H, Nikolic-Pater-son DJ, Uchiyama M. Use of mizoribine as a rescue drug for steroid-resistant pediatric IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol* 2008 ; 23 : 645-650.
10. Kawasaki Y, Hosoya M, Suzuki J, Onishi N, Takahashi A, Isome M, Nozawa R, Suzuki H. Efficacy of multidrug therapy combined with mizoribine in children with diffuse IgA nephropathy in comparison with multidrug therapy without mizoribine and with methylprednisolone pulse therapy. *Am J Nephrol* 2004 ; 24 : 576-581.
11. Sonda K, Takahashi K, Tanabe K, Funchinoue S, Hayasaka Y, Kawaguchi H, Teraoka S, Toma H, Ota K. Clinical pharmacokinetic study of mizoribine in renal transplantation patients. *Transplant Proc* 1996 ; 28 : 3643-3648.
12. Stypinski D, Obaidi M, Combs M, Weber M, Stewart AJ, Ishikawa H. Safety, tolerability and pharmacokinetics of higher-dose mizoribine in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; 63 : 459-468.