

増殖性糸球体腎炎に対する Deoxyspergualin の効果

堀田 修 伊藤克己* 古田隆史
千葉茂実 田熊淑男

Effects of deoxyspergualin on proliferative glomerulonephritis

Osamu HOTTA, Katsumi ITO*, Takashi FURUTA, Shigemi CHIBA, and Yoshio TAGUMA

Department of Nephrology, Sendai Shakaihoken Hospital, Miyagi,

* Department of Pediatrics, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College, Tokyo, Japan

A clinical trial of the immunosuppressive drug, deoxyspergualin (DSG), was conducted in five patients with various forms of proliferative glomerulonephritis (GN), such as IgA nephropathy in 2 patients, purpura nephritis in 1, membranoproliferative GN (MPGN) in 1, and rapidly progressive GN (RPGN) in 1 patient, respectively. DSG was intravenously administered at a daily dose of 0.25 or 0.5 mg/kg for 4 weeks. A marked decrease in proteinuria (to less than 50 % of baseline) was observed in four patients. The other patient showed 38 % reduction of proteinuria. However, proteinuria exacerbated again after discontinuation of DSG in three patients during a four-week follow-up period. Marked decrease (3,000/ μ l) in white blood cell (WBC) counts was observed in three patients during the course of DSG treatment. We concluded that DSG therapy is beneficial in reducing proteinuria in patients with various forms of proliferative GN. However, since proteinuria increased after the discontinuation of DSG and serious leukocytopenia was observed, indiscriminate use of DSG in proliferative GN should be discouraged.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 21-28.

Key words : deoxyspergualin, RPGN, IgA nephropathy, MPGN, purpura nephritis

結 言

急速進行性糸球体腎炎, IgA 腎症, 膜性増殖性腎炎などの急性糸球体腎炎以外の増殖性糸球体腎炎はいずれも基本的に進行性の経過をたどり, 有効な治療がなされないと多くの場合, 最終的には腎死に至る。いずれの増殖性糸球体腎炎においても, 急性炎症性病変ならびにそれに引き続く癒痕病変による糸球体基本構築の破壊が, 腎症の進展において重要な役割を果たす。したがって, 増殖性糸球体腎炎の進行を阻止するためには, 急性炎症性病変の早期の沈静化が重要である。急性炎症性病変の沈静化を目的として最も繁用される薬剤はステロイド剤であるが, 感染症, 消化性潰瘍などの重篤な副作用に加え, 長期に使用した場合大

腿骨頭壊死, 白内障, 骨量の減少などの種々の副作用が問題となる。それゆえ, ステロイド剤に代わる薬剤の登場が待たれる。

deoxyspergualin (DSG; 開発コード NKT-01) は *Bacillus laterosporus* の産生する spergualin の誘導体¹⁾, 細胞性および液性免疫応答を抑制する免疫抑制剤で²⁾, イヌ同種腎移植において急性拒絶反応に対する予防効果および治療効果が実証された^{3,4)}。その後, 腎移植後の拒絶反応を対象とした臨床試験において促進型・急性拒絶反応に対する治療効果が明らかになった⁵⁾。通常, 3 mg/kg または 5 mg/kg の 5~7 日間の静注により使用される。副作用としては, 白血球減少, 血小板減少のような骨髓抑制がしばしばみられるが, 回復性があること, その他重篤な副作用が

ないことから安全に使用されている。本剤は細胞傷害性 T リンパ球の増殖を抑制すること、そして、活性化 B リンパ球の抗体産生細胞への分化を抑制することにより免疫抑制作用を発揮する^{6,7)}。細胞内結合分子として heat shock protein 70 family が同定されたが⁸⁾、いまだに免疫抑制作用との関係は証明されていない⁸⁾。さらに、本剤の自己免疫疾患への応用研究において、ループス腎炎^{9,10)}、半月体形成性腎炎¹¹⁾、Goodpasture 症候群¹²⁾ などの糸球体腎炎動物実験モデルにおいてもその有効性が確認された。今回、糸球体腎炎に対する前期第 II 相試験として DSG の少量 28 日間投与を種々の増殖性糸球体腎炎患者に試み、その効果を検討したので報告する。

対 象

年齢が 10 歳以上 60 歳以下で、1 日 1 g 以上の尿蛋白排泄量を呈し、あらかじめ実施していた腎生検により進行性の腎機能障害を認めた症例で、IgA 腎症 2 例(SS, HH)、急速進行性糸球体腎炎 1 例(ST)、膜性増殖性糸球体腎炎 1 例(KT)および紫斑病性腎炎 1 例(HA)の 5 人の入院患者を対象とした。また、除外基準は、①貧血、白血球減少、血小板減少が著しく高度な患者、②腎機能または肝機能が著しく低下している患者、③重篤な感染症、消化器障害、肝臓疾患、心臓疾患、呼吸器疾患などを合併する患者、④妊娠、授乳婦または妊娠の可能性のある患者、および⑤その他、治験担当医師が試験の対象として不適当と判断した患者である。いずれの症例においても、臨床試験実施に先立ち十分なインフォームド・コンセントを行った後に文書にて DSG 臨床試験参加の同意を得た。各症例

の背景を Table 1 に示す。年齢は 19~53 歳、男性 4 例、女性 1 例であった。DSG 投与開始時、2 例(ST, SS)では腎機能低下が存在した。腎生検所見(Fig. 1)では 1 例(ST)で高度の、他の 1 例(SS)で中程度の糸球体硬化性病変ならびに線維化を認めた。残り 3 例においては硬化性病変は軽度であった。半月体の形成は KT を除く 4 例に認めた(Fig. 1, Table 1)。3 例(ST, KT, HA)において、DSG 投与開始 2 または 2.5 カ月前よりステロイド剤の投与がなされ、この 3 例はいずれもステロイド抵抗性の高度蛋白尿を呈した。ワーファリン+抗血小板剤が上記 3 例に、また抗血小板剤が 1 例(SS)に投与されていた。

DSG の包装、保管、使用方法

DSG は 1 バイアル中に塩酸グスペリムスとして 100 mg 含有する凍結乾燥製剤を使用し、冷蔵庫にて 15°C 以下に保管した。使用方法は、1 バイアル中に 10 ml の生理食塩水を注入し、内容物を溶解後、その必要量を生理食塩水 100 ml に混和し、1 時間かけて静脈内点滴投与した。

1. DSG 投与プロトコール

当初、DSG 投与量は 0.5 mg/kg/day、投与期間は 28 日で開始したが、最初の 2 症例(ST, KT)で白血球減少(WBC < 3,000/ μ l)のため DSG の継続投与は途中で中止となった。そのため、残り 3 症例は投与量を 0.25 mg/kg/day に減量し、投与期間は同様に 28 日とした。なお、維持療法薬のステロイド剤、抗血小板薬、抗凝固薬は DSG 投与中の変更はなかった。DSG 投与は対象症例の 5 例全例、仙台社会保険病院入院のうえ実施した。

Table 1. Histopathological findings, clinical features and drug treatment prior to DSG therapy

Patients	Age/Sex	Biopsy diagnosis	No. of glomeruli (crescent/total)	BUN/Serum Cr (mg/dl)	Proteinuria (g/day)	Prior treatment (months)
ST	41/male	Crescentic GN	5/15	38/3.0	2.6	PSL 20 mg/day(2.5), CYC 50 mg/day(2) Warfarin 5 mg/day(2.5)
KT	50/male	MPGN	0/8	12/0.6	2.9	PSL 20 mg/day(2.5), Dipyridamole 300 mg/day(2), Warfarin 5 mg/day(1)
HA	19/male	Purpura nephritis	5/28	24/1.2	2.3	PSL 20 mg/day(2.5), Dilazep 300 mg/day(2)
SS	53/male	IgA nephropathy	2/8	23/1.4	2.0	Warfarin 5 mg/day(1), Dilazep 300 mg/day(2)
HH	47/female	IgA nephropathy	3/15	12/0.7	1.1	None

GN : glomerulonephritis, MPGN : membranoproliferative GN, BUN : blood urea nitrogen, Cr : creatinine, PSL : prednisolone, CYC : cyclophosphamide

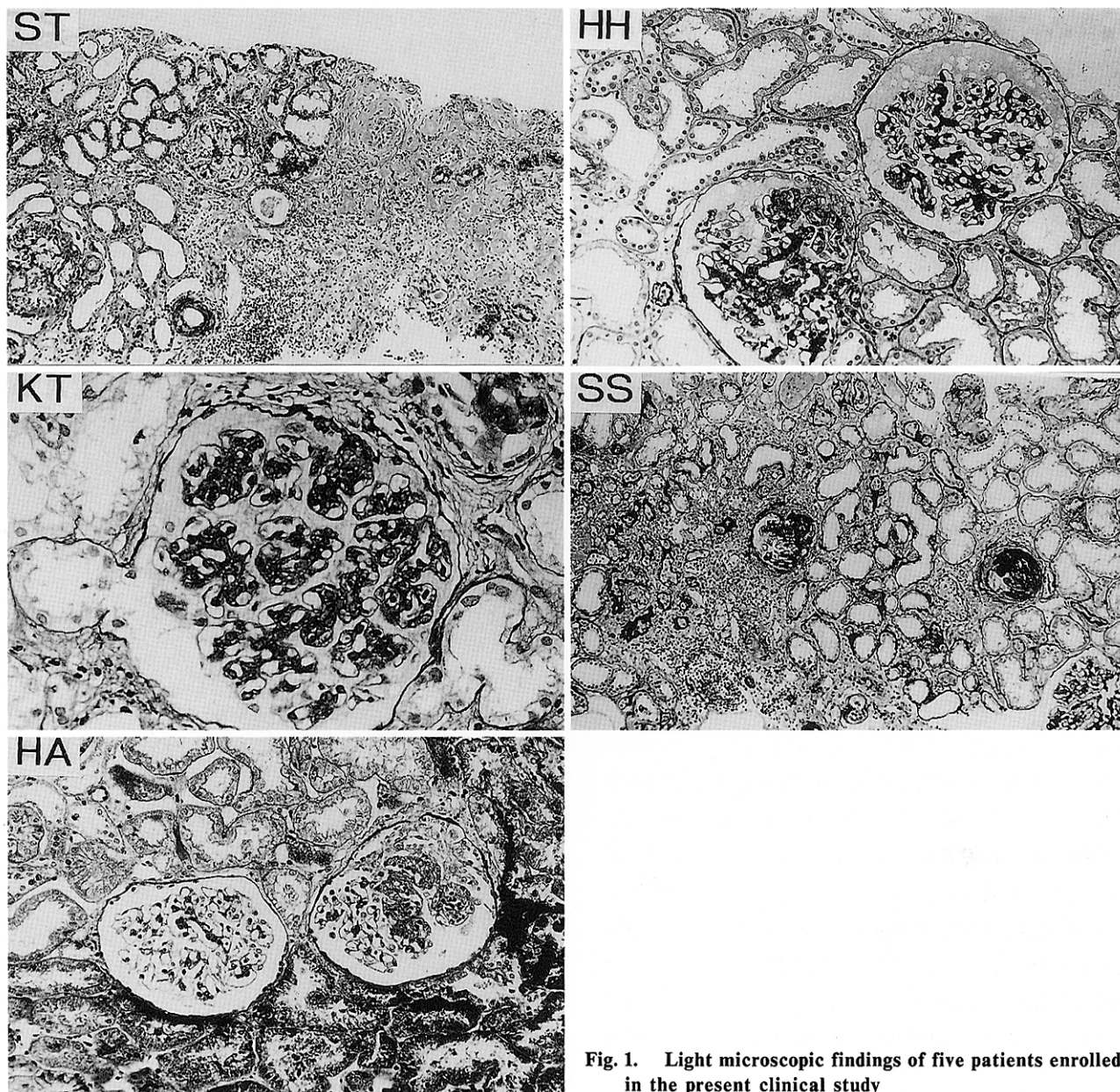


Fig. 1. Light microscopic findings of five patients enrolled in the present clinical study

2. DSG 血漿中濃度の測定

血漿中濃度測定のための採血は DSG 投与開始後 1 日、14 日および 28 日に行われた。DSG の点滴注射終了直後、1 時間および 2 時間の血液が血漿中濃度測定に供された。DSG の測定は高速液体クロマトグラフィで行われた¹³⁾。

結 果

1. 腎症に対する効果

DSG 投与により 5 症例中 4 例においては、前値に比し 50%以上の尿蛋白減少が得られ、残りの 1 症例(ST)でも

36%の尿蛋白減少が得られた。尿蛋白減少傾向は DSG 投与開始後 1 週目ですでに明らかとなり、減少傾向は DSG 投与期間中持続した。しかし、2 症例(HA, HH)では DSG 投与終了後 4 週間の観察期間中も尿蛋白減少状態が持続したが、3 症例(ST, KT, SS)においては DSG 投与終了後再び尿蛋白の増加を認めた(Fig. 2)。また、全 5 症例の 1 日尿蛋白量の平均値を DSG 投与開始前と投与開始後 4 週間で比較したとき、有意な減少が認められた(Fig. 3)。しかし、DSG 投与期間中血清クレアチニン値(Cr)の明確な変動はみられなかった。

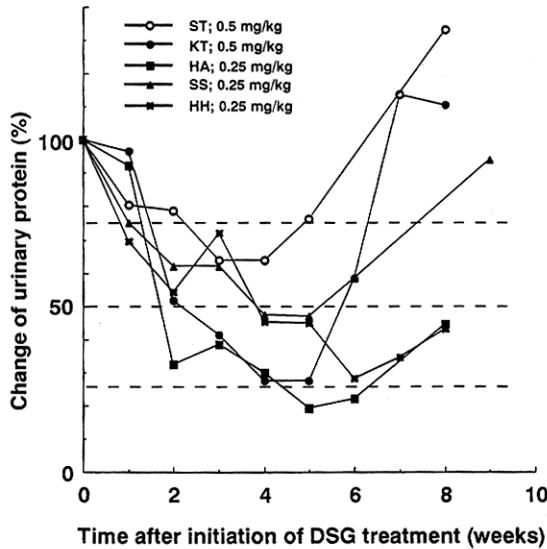


Fig. 2. Changes in urinary protein excretion during and after DSG administration in five patients

The percentage of changes in urinary protein was calculated according to the following formula :
 change in urinary protein (%) = urinary protein (g/day) on the day indicated after initiation of DSG injection / urinary protein (g/day) on the day of initiation of DSG injection × 100

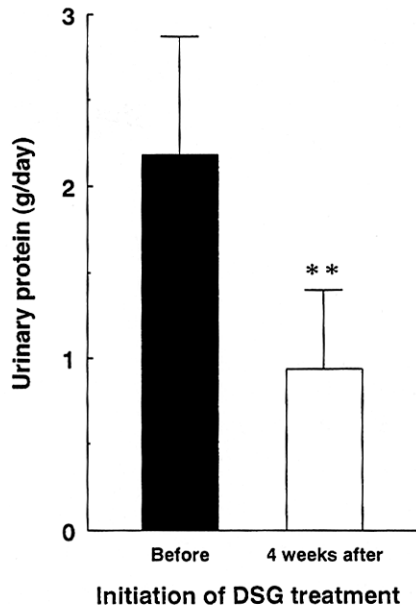


Fig. 3. Comparison with urinary protein excretion between on the day of initiation of DSG injection and 4 weeks after initiation of DSG injection

Data are shown as mean with SD for five patients.
 **p < 0.01 by Student's *t*-test

2. 末梢血球数の変動

最も顕著な変化は白血球数の減少であり、その減少は好中球と単球の減少によるものであった (Fig. 4)。DSG 投与

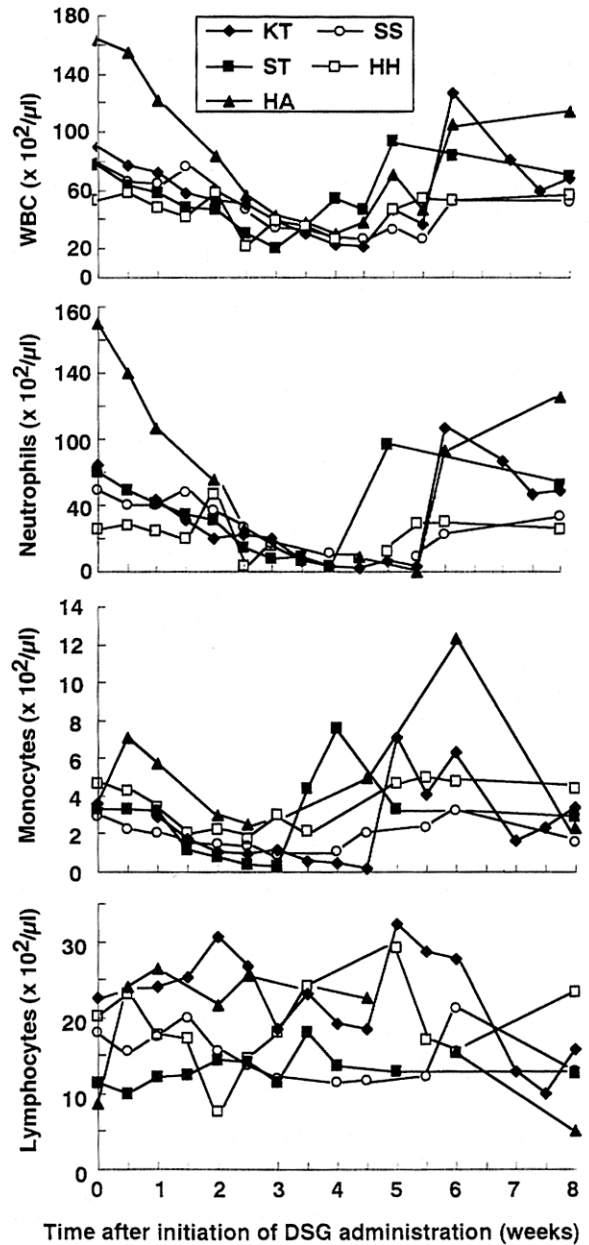


Fig. 4. Changes in white blood cell (WBC) and its differentials (neutrophil, monocyte and lymphocyte) counts in peripheral blood after initiation of DSG administration in five patients

中、期間依存性に好中球と単球は減少を続けた。3 症例においては白血球数 3,000/μl 以下になったため、この時点で DSG 投与中止とした (ST : 投与開始 19 日目, KT ; 24 日, HH ; 22 日)。単球は DSG 投与中止あるいは終了後約 1 週で DSG 投与開始前値に戻ったが、好中球が前値に復帰するには約 2 週間の期間を要した。一方、リンパ球数は有意の変動を認めなかった。赤血球数ならびに血小板数

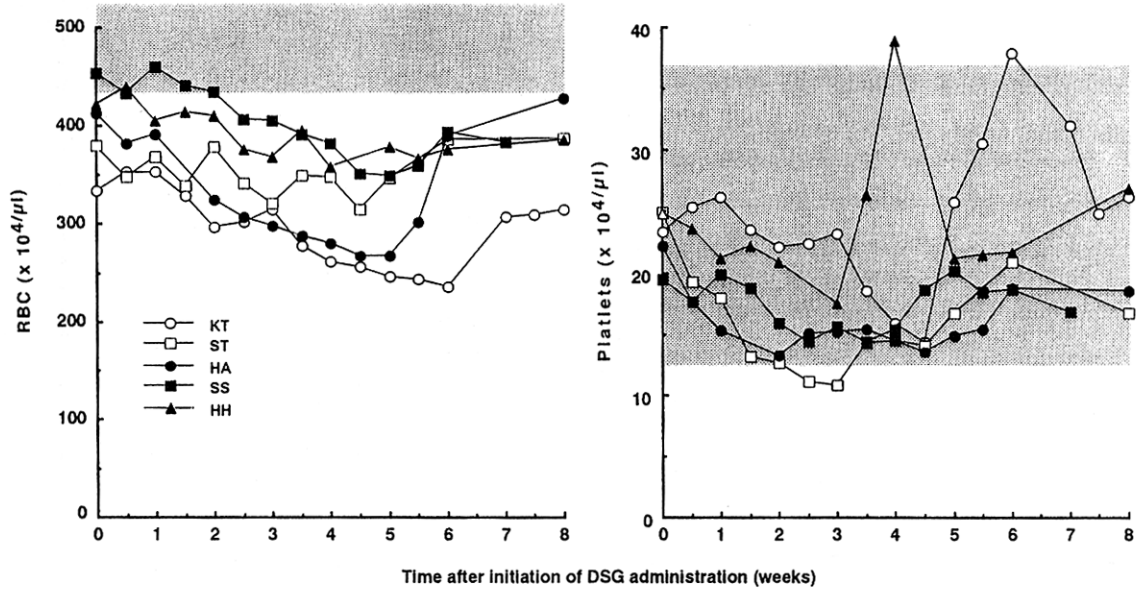
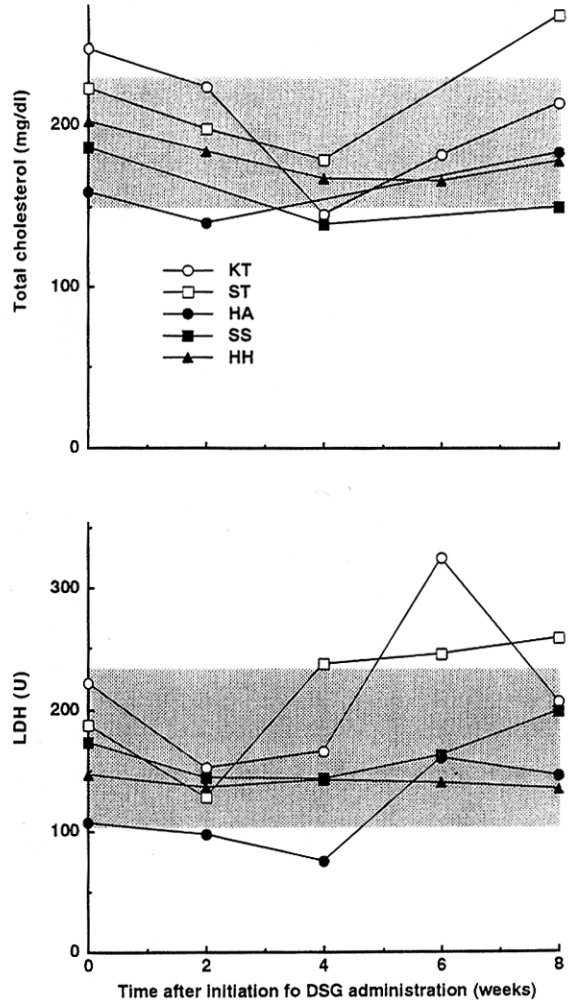


Fig. 5. Changes in red blood cell(RBC) and platelet counts in peripheral blood after initiation of DSG administration in five patients
 Each shaded area is shown as normal range for RBC(380-500 × 10⁴/μl) and platelets(13-37 × 10⁴/μl).

▶ Fig. 6. Changes in total cholesterol and LDH after initiation of DSG administration in five patients
 Each shaded area is shown as normal range for total cholesterol(150-230mg/dl) and LDH(100-235U).



はいずれも軽度ないし中程度の減少を認めた (Fig. 5)。

3. その他の臨床検査値の変動ならびに自覚症状

すべての症例において DSG 投与開始から 4 週の時点で総コレステロール値の減少を認めた。投与終了後 4 週の時点で 2 症例は投与前値に戻ったが、残りの 3 症例では軽度の減少が依然認められた (Fig. 6)。総コレステロール値と同様に LDH 値も DSG 投与中に減少する傾向がみられたが、2 例において投与終了後に上昇し異常値を認めた (Fig. 6)。その他の血液生化学検査項目および免疫学的検査項目において異常な変動は認めなかった。自覚症状として軽度の脱毛を 2 症例で認め、軽度の食欲不振および悪心・嘔吐を 1 例で認めた。

4. DSG 血漿中濃度

DSG の 0.25 mg/kg を投与した 3 例の測定結果を Fig. 7 に示した。DSG の点滴注射直後に最高値を示し、その後急速に減少した。最高血漿中濃度および血中からの消失速度に個体差はあるものの、DSG の長期連日投与による蓄積性はみられなかった。

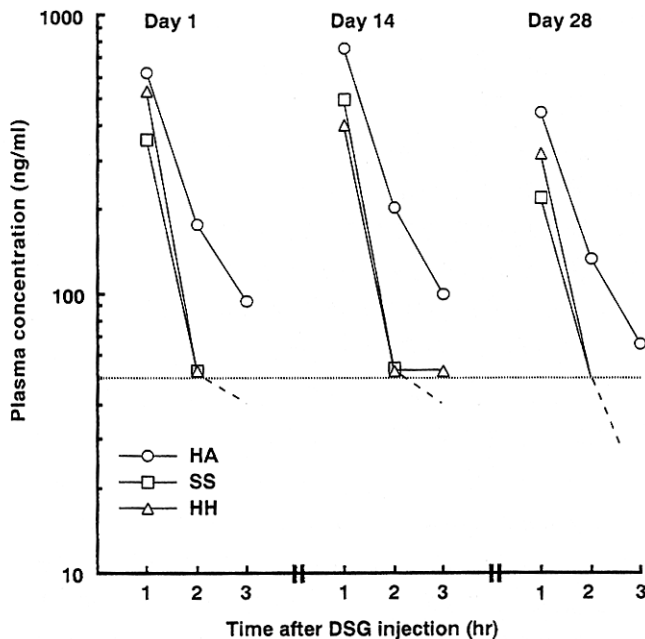


Fig. 7. Plasma concentration of DSG in three patients after intravenous 1-hr infusion at a dose of 0.25 mg/kg

The limit of quantification was 50 ng/ml.

考 察

DSGは抗癌抗生物質 spergualin の誘導体であり¹⁴⁾、優れたしかも比較的副作用の少ない免疫抑制剤として腎移植後の拒絶反応の治療に用いられている⁵⁾。一方、動物実験モデルの成績より⁹⁻¹²⁾、DSGが増殖性糸球体腎炎の治療薬としても期待できることが判明してきたため、今回の臨床試験が行われた。

今回の対象例は4種類の増殖性糸球体腎炎で、IgA腎症と紫斑病性腎炎が腎症としては類似していることを考慮に入ると、急速進行性腎炎、膜性増殖性腎炎およびIgA腎症/紫斑病性腎炎の3種の代表的な増殖性糸球体腎炎にDSGの投与を試みたことになる。しかし、このうちの急速進行性腎炎症例(ST)は発症から8カ月がたち、すでに急性期を過ぎており、腎生検上著明な糸球体硬化性変化ならびに間質の線維化を認めた。しかも、2.5カ月間にわたるステロイド治療がこの症例では先行しており、同症におけるDSGの有効性を評価するのに必ずしも適切な症例ではなかったといえる。この急速進行性腎炎症例を除くとすべての症例において50%以上の尿蛋白減少効果を認めたことになり、増殖性糸球体腎炎に対するDSGの有効性が強く示唆される。この期間中血清Cr値に有意な変動はなく、尿蛋白の減少はGFRの減少によるものではないと考

えられるが、この点についてはさらに詳細な検討が必要と思われる。急速進行性腎炎(ST)、膜性増殖性腎炎(KT)および紫斑病性腎炎(HA)の3症例においては、ステロイド剤が先行していたが、このうち紫斑病性腎炎を除く2症例では、いったん減少した尿蛋白がDSG投与終了後再び増加したことから、尿蛋白減少がステロイド剤によるものではなくDSGによる効果であると思われる。さらに、進行したIgA腎症症例(SS)においても、DSG投与終了後再び尿蛋白が増加したことより、今回の試験期間に認められたDSG投与中の尿蛋白減少効果はDSGの直接作用と考えるのが妥当と思われる。0.5 mg/kgを投与した症例での尿蛋白減少率(投与開始後4週時)は0.25 mg/kgに減量しても減弱しないことから、0.25 mg/kg投与において十分な有効血中濃度が得られていると推察される。

今回の検討で明確となった問題点は、① DSG投与終了後、いったん減少した尿蛋白が再び増加する症例があること、② 高頻度に白血球減少をきたすことの2点である。

まず、第1点目の尿蛋白の再増加に関して考察する。尿蛋白の再増加を認めたのは、急速進行性腎炎、膜性増殖性腎炎および進行したIgA腎症の3症例で、一方、尿蛋白がDSG投与終了後も減少した状態で維持されたのは、紫斑病性腎炎と硬化性病変のないIgA腎症の2症例であった。では、DSG投与終了後の尿蛋白再増加の有無は何によって規定されるのであろうか。この点に関しては増殖性糸球体腎炎の蛋白尿の程度を規定する因子が何かということにかかわってくると思われる。管内細胞増殖、係蹄壊死、細胞性半月体などの糸球体急性炎症性病変を有する例では、その病変の程度に応じた蛋白尿が通常認められる。一方、糸球体硬化性病変の進行した増殖性糸球体腎炎では、すでに非可逆的障害に陥った蛋白透過性の亢進した糸球体基底膜の存在ゆえに、急性炎症性病変が存在しなくともほぼ例外なく蛋白尿を認める。したがって、糸球体における急性炎症性病変の程度と硬化性病変の程度が増殖性糸球体腎炎患者の尿中排泄蛋白量を規定する主要な二大因子と考えられる。

今回の5症例についてみると、DSG投与終了後に尿蛋白再増加を認めた3症例は、膜性増殖性腎炎例を除きいずれも進行した糸球体硬化性病変を有する症例であり、反対に、尿蛋白がDSG投与終了後も減少した状態で維持された2症例は、いずれも急性炎症性病変のみで糸球体硬化性病変の存在しない症例であった。このことより、DSGは基本的に急性炎症性病変に伴う蛋白尿に有効な薬剤であり、糸球体硬化性病変がある程度以上進行した症例

では、DSG 投与終了後の尿蛋白減少維持は期待し難いと現時点では考えている。しかし、硬化性病変の少ない膜性増殖性腎炎症例およびすでに急性期を過ぎた急速進行性腎炎症例においても、DSG 投与中は尿蛋白減少効果が認められている。これは DSG が蛋白透過性の亢進した糸球体基底膜に直接作用する可能性を示唆するものであり、学問的には興味深いと思われるが、これまで DSG の糸球体基底膜の蛋白透過性に対する影響についての報告はない。

次に、第二の問題点である白血球減少について考察を加える。赤血球および血小板減少は問題になる程度のものでなく、白血球減少が重要かつ深刻であり、そして、比較的早期より投与期間に依存して進行性に白血球数が減少することが特徴であった。腎移植後の拒絶反応治療で用いられる DSG の投与法は 3 mg/kg または 5 mg/kg の 5~7 日間投与が一般的であり、その総投与量は 15~35 mg/kg となる。今回の試験での DSG の総投与量は 0.5 mg/kg では 14 mg/kg (実際には 28 日間投与できていないのでさらに少ない)、そして 0.25 mg/kg では 7 mg/kg と少なかったにもかかわらず、より顕著な白血球減少が認められた。0.5 mg/kg の 2 症例では白血球減少のため投与中止となった。0.25 mg/kg でも白血球減少の程度は軽減される傾向にあったが、依然として 3 症例中 1 例でも同様に投与中止に至った。また、1.6 mg/kg の誤投与量のため効果判定に不採用となった紫斑病性腎炎 1 例においても同様に、白血球減少のため 19 日で投与中止に至った。DSG の最高血漿中濃度に関して、180 mg/m³ (=4.5 mg/kg) を投与された腎移植患者では大体 4 μg/ml であるのに対して³⁾、0.25 mg/kg および 0.5 mg/kg 投与を受けた腎炎患者ではそれぞれ、約 0.7 μg/ml および 0.5 μg/ml であった。これらのことから、DSG 投与に伴う白血球減少は投与量および最高血漿中濃度よりも投与期間がより重要な因子であると推測される。単球数は DSG 中止後比較的速やかに上昇するが、好中球数の上昇には最長で約 2 週間の期間を要した。

今回の検討により、本剤が糸球体腎炎に対する効果という側面からは、かなりの期待がもてる薬剤であることが明らかになったが、糸球体腎炎の治療薬として有用であるか否かは、このような顆粒球減少状態に陥ることを防止できるか否かにかかっていると思われる。DSG 投与に際しての白血球減少は確かに不可避の副作用ではあるが、今回の検討結果から本剤に伴う白血球減少には、①投与期間依存性に除々に進行し、突然の著明な顆粒球減少状態には至らないこと、②DSG 中止した後は白血球減少が目立って進行しない、という特徴があることが示唆された。これは

臨床使用上、有利な特徴といえる。すなわち、DSG 投与開始後 2 週間の白血球減少の進行状況からその後の白血球減少の程度を予測することが可能であるし、また、白血球数が 3,000/μl となった時点で DSG 投与を中止すれば重篤な顆粒球減少は防止可能と思われる。

本治験における臨床検査値の変動に関して、総コレステロール値の低下は興味ある知見である。DSG 投与後の総コレステロール値の低下は全症例で認められたこと、DSG 投与開始時に正常値であってもさらに低下すること、そして、DSG 投与終了後に低下した値が上昇することから、DSG による直接作用と推測される。一方、移植症例における DSG 短期大量投与においてはコレステロールの低下は報告されていない。したがって、今回認められたコレステロールの低下作用は比較的長期の投与期間と関連があると思われる。しかしながら、現在のところ本剤の脂質代謝に対する作用は不明であり、今後の検討が必要である。

最後に、いかなる糸球体腎炎に対し DSG が有用な薬剤として使用できるかという点についてであるが、本臨床試験の検討結果から得られた DSG の特性を考慮に入れると下記の条件を満たす疾患が第一候補にあがる。①急性炎症性病変を有する増殖性糸球体腎炎であること、②白血球減少というリスクを考慮に入れても、DSG 投与によって期待される benefit のほうが大である予後不良の疾患であること、そして、③DSG 休止後、腎炎の再燃をきたさないと予想される疾患、すなわち、腎炎の急性期を過ぎた後の腎炎の発症因子(免疫複合体、糸球体に対する自己抗体など)が継続して存在しない疾患であることの 3 点を満たす糸球体腎炎が DSG の投与対象となる。その有力な候補は急速進行性半月体形成性腎炎であろう。残念ながら、今回の対象となった急速進行性腎炎症例は前述のごとく、すでに急性期を過ぎた症例であり、DSG の効果を評価するには必ずしも適切な症例であったとは言い難い。急速進行性半月体形成性腎炎は高率に腎死に至るのみでなく、生命予後も不良であることが多い。また、その理由は不明であるが、近年、急速進行性半月体形成性腎炎の患者数は増加傾向にあると考えられている。現在、急速進行性半月体形成性腎炎に対してはステロイドパルス療法が広く用いられているが、その効果は必ずしも満足のいくものではない。今後、多施設で多数症例の急速進行性半月体形成性腎炎に対し DSG の臨床試験が施行され、将来その有用性が明らかになることを期待したい。

結 語

新しい免疫抑制剤である DSG は種々の増殖性糸球体腎炎に対し尿蛋白減少効果を期待できる薬剤であることが初めて明らかとなった。しかしながら、本薬剤の投与方法に関しては今後の更なる検討が必要である。

文 献

1. Umeda Y, Moriguchi M, Kuroda H, Nakamura T, Iinuma H, Takeuchi T, Umezawa H. Synthesis and antitumor activity of spergualin analogues. I. Chemical modification of 7-guanidino-3-hydroxyacyl moiety. *J Antibiot* 1985 ; 38 : 886-898.
2. Nemoto K, Abe F, Nakamura T, Ishizuka M, Takeuchi T, Umezawa H. Immunosuppressive activities of 15-deoxyspergualin in animals. *J Antibiot* 1987 ; 40 : 561-562.
3. Amemiya H, Suzuki S, Manabe H, Fukao K, Iwasaki Y, Dohi K, Isono K, Orita K, Yamanaka N. 15-Deoxyspergualin as an immunosuppressive agent in dogs. *Transplant Proc* 1988 ; 20 : 229-232.
4. Ito J, Takeuchi T, Suzuki S, Amemiya H. Reversal of acute rejection episodes by deoxyspergualin(NKT-01) in dogs receiving renal allografts. *J Antibiot* 1988 ; 41 : 1503-1505.
5. Amemiya H, Suzuki S, Ota K, Takahashi K, Sonoda T, Ishibashi M, Omoto R, Koyama I, Dohi K, Fukuda Y, Fukao K. A novel rescue drug, 15-deoxyspergualin. *Transplantation* 1990 ; 49 : 337-343.
6. Nishimura K, Tokunaga T. Mechanism of action of 15-deoxyspergualin. I. Suppressive effect on the induction of alloreactive secondary cytotoxic T lymphocytes in vitro and in vivo. *Immunology* 1989 ; 68 : 66-71.
7. Morikawa K, Nemoto K, Miyawaki T, Morikawa S. Deoxyspergualin preferentially inhibits the growth and maturation of anti-CD40-activated surface IgD⁺ B lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1998 ; 112 : 495-500.
8. Nadler SG, Tepper MA, Schacter B, Mazzucco CE. *Science* 1992 ; 258 : 484-486.
9. Nemoto K, Hayashi M, Sugawara Y, Ito J, Abe F, Takita T, Nakamura T, Takeuchi T. Biological activities of deoxyspergualin in autoimmune disease mice. *J Antibiot* 1988 ; 41 : 1253-1259.
10. Okubo M, Inoue K, Umetani N, Sato N, Kamata K, Masaki Y, Uchiyama T, Yan XJ, Aoyagi T, Shirai T. Lupus nephropathy in New Zealand F1 hybrid mice treated by 15-deoxyspergualin. *Kidney Int* 1988 ; 34 : 467-473.
11. Lan HY, Zarama M, Nikolic-Paterson DJ, Kerr PG, Atkins RC. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by deoxyspergualin. *J Am Soc Nephrol* 1993 ; 3 : 1765-1774.
12. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Zarama M, Kerr PG, Atkins RC. Suppression of pulmonary injury in experimental "Goodpasture's syndrome" by deoxyspergualin (DSP). *Clin Exp Immunol* 1994 ; 95 : 502-508.
13. Nakamura R, Watanabe K, Yamashita K, Mizuguchi S, Hashimoto Y. High performance liquid chromatographic determination deoxyspergualin in dog plasma with ultraviolet detection. *J Chromatogr* 1990 ; 527 : 208-213.
14. Maeda K, Umeda Y, Saino T. Synthesis and background chemistry of 15-deoxyspergualin. *Ann NY Acad Sci* 1993 ; 685 : 123-135.