

血漿交換と二重膜濾過法によるアフレーシス療法の効果を単独とステロイド併用下にて比較し得た MPO-ANCA 陽性の免疫複合体型半月体形成性糸球体腎炎 (CrGN) の 1 例

伊藤千春 安藤康宏 秋元 哲 草野英二 浅野 泰

Comparison of plasma exchange (PEX) vs. double filtration plasmapheresis (DFPP) with or without steroid administration in a case of MPO-ANCA-positive immune complex type crescentic glomerulonephritis

Chiharu ITO, Yasuhiro ANDO, Tetsu AKIMOTO, Eiji KUSANO, and Yasushi ASANO

Division of Nephrology, Jichi Medical School, Tochigi, Japan

The effect of plasmapheresis (PP) monotherapy and PP with corticosteroid administration were evaluated in a male with crescentic glomerulonephritis (CrGN). On the first admission, since he was positive for both anti-neutrophil cytoplasmic myeloperoxidase autoantibody (MPO-ANCA) and circulating immune complex (IC), the treatment was started with PP alone to reduce these autoantibodies immediately. During two months, three series of PP were performed: three sessions of plasma exchange (PEX) with fresh frozen plasma (FFP), two sessions of double filtration plasmapheresis (DFPP), and then, another two sessions of PEX, respectively. ANCA remained suppressed for 4 weeks after the first series of PEX, and increased thereafter. Subsequent DFPP caused a rebound of ANCA titer while the second PEX suppressed ANCA, at least, for 1 week. Though creatinine clearance (Ccr) improved after the first PEX and this level was maintained, ANCA increased again after the second PEX. Therefore the patient was treated with methyl-prednisolone (m-PSL) semipulse therapy followed by mild cocktail therapy including prednisolone (PSL) at 20 mg/day and mizoribine at 100 mg/day. In two weeks, ANCA and IC became negative and Ccr improved further. When PSL was tapered off, the ANCA became positive again. Since ANCA was not suppressed and Ccr declined gradually even after re-administration of oral PSL at 30~40 mg/day, PP was superimposed on steroid therapy with 3 sessions of DFPP and PEX, respectively. Ccr was improved, but ANCA was not sufficiently decreased by DFPP. Subsequent PEX was more efficient than DFPP in reducing the ANCA level. However, m-PSL semipulse was eventually required for complete suppression of ANCA. Thus PP was partially effective, but not sufficient as monotherapy. However it was considered advantageous as an adjunct therapy to reduce the dose of immunosuppressive drugs in CrGN. As to the mode of PP, PEX with FFP appeared to be more effective than DFPP in reducing the plasma ANCA level.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 374-380.

Key words : crescentic glomerulonephritis, ANCA, plasmapheresis, immune complex, corticosteroid

はじめに

急速進行性糸球体腎炎は週～月単位で急速な腎機能低下

をきたす糸球体疾患を総称し、その多くは組織学的には半月体形成性糸球体腎炎 (CrGN) である¹⁾。これまで 20 年にわたり、その治療法については様々な検討がなされ、カク

テル療法, メチルプレドニゾン(m-PSL) パルス療法の有効性はある程度確認されている。Lockwoodらが1976年に Goodpasture 症候群に血漿蛋白分画を用いた plasma-exchange (PEX) を施行し, 良好な治療成績を得²⁾, 以後 plasmapheresis (PP) の CrGN における有効性を示す報告が続いた^{3,4)} が, 逆に PP の意義を疑問視する報告もある^{5,6)}。CrGN において通常, PP は免疫抑制療法と併用され⁷⁾ これまで PP 単独での評価はなされたことはなかった。また, PP の各種手法間の効果の違いについてはほとんど検討されていない。今回われわれは, PEX と二重膜濾過法 (DFPP) の効果を, 単独およびステロイド投与下にて観察した CrGN の 1 例を報告する。

症 例

患者: 71 歳, 男性

主 訴: 進行性の腎機能障害

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成 8 年 9 月咳嗽と血痰が出現した。胸部 X 線上左下葉に浸潤影を認め, 近医にて抗生剤を処方された。胸部所見は数週で軽快したが, 同年 10 月 11 日血液検査にて初めて血清クレアチニン (sCr) 2.5 mg/dl の腎機能障害を指摘された。同年 11 月 11 日 sCr 値は 3.9 mg/dl となった。

PR3-ANCA は陰性であったが, MPO-ANCA は 272 EU と高値を示したため, CrGN を疑い, 11 月 29 日近院にて腎生検後, 12 月 4 日当科転入となった。

入院時現症: 身長 163.5 cm, 体重 48 kg。体温 36.6°C。血圧 102/70 mmHg, 眼瞼結膜に軽度貧血を認める。胸腹部に理学的異常所見なし。下腿浮腫なし。

入院時の検査成績 (Table 1): 血清学的検査では, MPO-ANCA は 128 EU であった。抗核抗体も陽性であった。補体系では C₃ の軽度の低下を認めた。また免疫複合体 (IC) C_{1q} がわずかに上昇していた。抗基底膜抗体は陰性であり, BUN 57 mg/dl, sCr 3.7 mg/dl, クレアチニクリアランス (Cr) 6 ml/min と著明な腎機能低下を呈していた。尿検査では, 蛋白尿, 血尿, 各種病的円柱を認め, 尿中 FDP の上昇を認めた。

前院で施行された初回腎生検像: 光顕像 (Fig. 1a, b) では採取した糸球体 30 個のうち 14 個は硝子化していた。残る 16 個のうち 13 個に半月体を認めた。半月体の 9 個が線維性であり, 残る 4 個が細胞性 (Fig. 1a) または細胞線維性であった。間質には巣状の単核細胞浸潤と軽度の線維化を

Table 1. Laboratory findings

CBC		Chemistry	
WBC	1,900/ μ l (Neu 62%, Lym 31%, Mono 6%, Eo 2%)	CRP	0.67 mg/dl
RBC	201 \times 10 ⁴ / μ l	Total protein	6.3 g/dl
Hb	6.6 g/dl	Albumin	3.1 g/dl
Hct	19.6%	BUN	57 mg/dl
Plt	9.8 \times 10 ⁴ / μ l	Creatinine	3.70 mg/dl
ESR	65 mm/1 hr	UA	10.2 mg/dl
		T-bilirubin	0.29 mg/dl
		ALP	150 mU/ml
		GOT	15 mU/ml
		GPT	9 mU/ml
Coagulation		LDH	366 mU/ml
PT	11.7 sec	Amylase	264 mU/ml
APTT	28.5 sec	CPK	81 mU/ml
Fibrinogen	319 mg/dl	Na	139 mmol/l
FDP	7.0 μ g/ml	K	4.1 mmol/l
		Cl	105 mmol/l
Serum		Ca	8.0 mg/dl
Albumin/Globulin	1.42	Mg	2.3 mg/dl
IgG	1,568 mg/dl	iP	2.6 mg/dl
IgA	186 mg/dl	BS	116 mg/dl
IgM	56 mg/dl	T-cholesterol	
HBs antigen	(-)		129 mg/dl
HBs antibody	(-)	TG	93 mg/dl
HCV antibody	(-)	Fe	72 μ g/dl
MPO-ANCA	128 EU		
PR3-ANCA	< 10 EU	Collection of urine	
Anti GBM antibody	< 10 EU	Creatinine clearance	
ANA (+, homogeneous patten)			6 ml/min
Anti ds-DNA antibody		U-protein	1.4 g/day
	< 5.0 IU/ml		
C3	79 mg/dl	Urinalysis	
C4	30 mg/dl	Occult blood	(+)
CH50	36.1 U/ml	RBC	many/HPF
Thrombomodulin	10 FU/ml	WBC	4~5/HPF
Haptoglobin	159 mg/dl	Hyaline cast	(+)
Rheumatoid factor (IgG)	1.0 EU	Granular cast	(+)
Immune complex			
(C _{1q})	7.2 μ g/ml		
(Anti C3D antibody)	9.7 μ g/ml		
PA-IgG	(-)		

認めた (Fig. 1b)。血管系には異常は認められなかった。

蛍光抗体法では IgG, C₃ (Fig. 2), C_{1q}, fibrinogen がメサンギウム領域と係蹄壁に顆粒状に沈着していた。また, 弱いながらも IgA, IgM, C₄ の沈着も認めた。電顕像では糸球体基底膜に沈着物を認めた (Fig. 3)。またメサンギウム領域にも沈着物を認めた。

これらの所見から, 本例は IC 沈着型 CrGN の MPO-ANCA 陽性例と診断された。

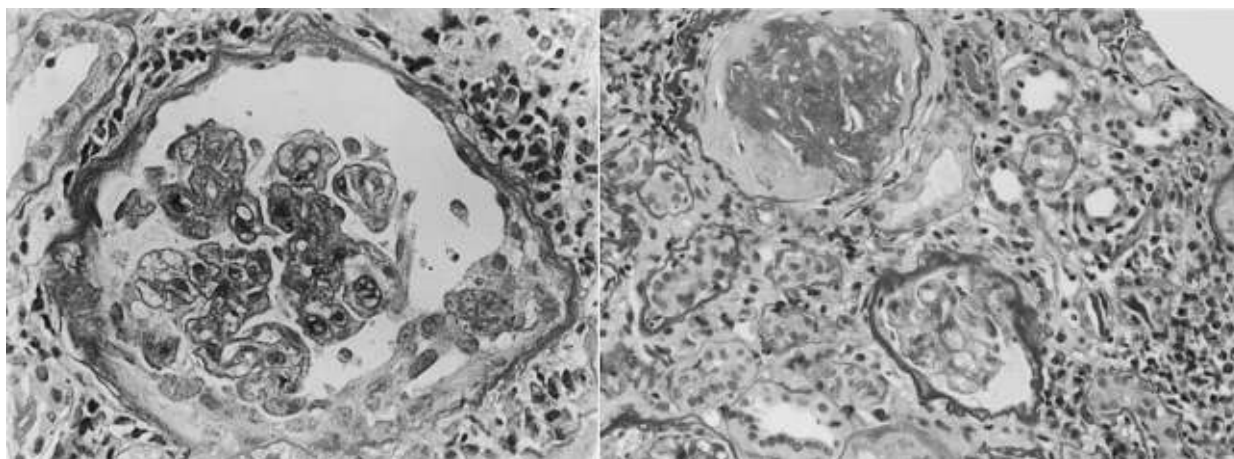


Fig. 1. Light microscopy findings of the first renal biopsy specimen

Cellular (a : PAS, ×400) and fibrous (b, upper : PAS, ×200) crescents are shown. Some glomeruli are almost intact (b, lower). Interstitial infiltration of mononuclear cells are also seen (b).

a|b

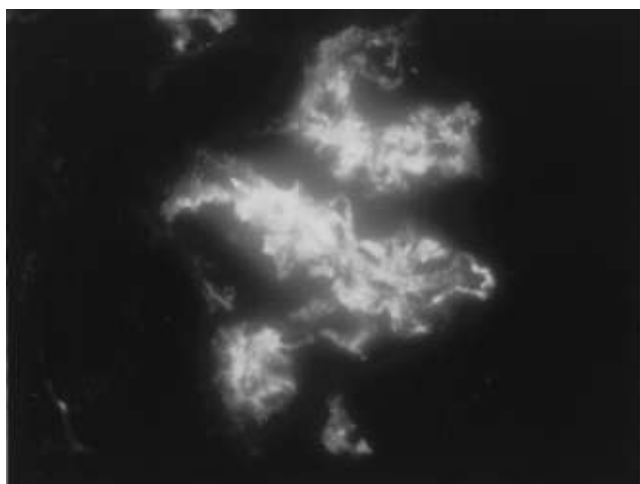


Fig. 2. Immunofluorescence microscopy of the first renal biopsy specimen

Granular deposition of C₃ predominantly along with the capillary wall is seen. (×400)

第1回入院前後の臨床経過(Fig. 4)：免疫抑制療法の適応を検討したが、高齢であることから強力な免疫抑制療法はリスクが高く⁸⁾、特に入院前に血痰の咯出を認め、ツベルクリン反応が中等度陽性であったことから、長期的な免疫抑制による肺結核の再燃が懸念された。また腎組織は線維性半月体が主体であることから、治療への反応性が低いことが予想された。一方、ANCAやICが陽性であることから、免疫学的機序の関与が強く疑われたため、まず、PP療法単独でのANCAや免疫複合体などの除去による腎機能改善効果を期待し、その後、薬物療法を検討することとした。

PEXを新鮮冷凍血漿(FFP)3 lの置換にて第7, 8, 10

病日に計3回施行した。血漿分画器としては平均孔径0.3 μm、有効膜面積0.8 m²の polysulphone 膜(OP-08 W, 旭メディカル)を使用した。これによりMPO-ANCAは著明に減少し、数週にわたり低値を維持した(Fig. 4)。

第35病日MPO-ANCAが入院時よりも低値であったが、再上昇傾向を認めたため、第42, 44病日にDFPPを施行した。一次膜としてPEXと同様OP-08 W、血漿成分分離器として平均孔径0.025 μm、膜面積1.7 m²、IgG透過率として約60%の膜質(AC-1760, 旭メディカル)を使用した。血漿置換量は1回3 lで25 gのアルブミンを補充した。しかし、PEXと異なり、2回施行4日後にはMPO-ANCAの速やかな反跳を認めたため、引き続きPEXを第52, 56病日に2回施行したところ、MPO-ANCAは再び低値となった。なお、これらPP療法単独施行の期間にsCrの減少とCcrの明らかな改善がみられ、PPおよびステロイドミニパルス後にはMPO-ANCAの低減とCcrの改善が平行してみられた(Fig. 4)。

Table 2はPEXとDFPP施行前後のMPO-ANCAの推移を変化率で表したものである。PEX後1~2週間程度はMPO-ANCAは前値以下を保つのに対し、DFPPでは施行4日後に前値以上となっている。Fig. 5はIgGとMPO-ANCAの比率を表したものである。PEXではこの比率が下がるが、DFPPではむしろ施行後上昇がみられる。これらより、MPO-ANCAの上昇抑制効果はPEXのほうがより強いと考えられた。しかし、2クール目のPEX後も、MPO-ANCA、尿中FDPが再上昇したため、PEX単独では不十分と判断し、第65病日からステロイドミニパルス療法(m-PSL 500mg, DIV×3 days)の後、

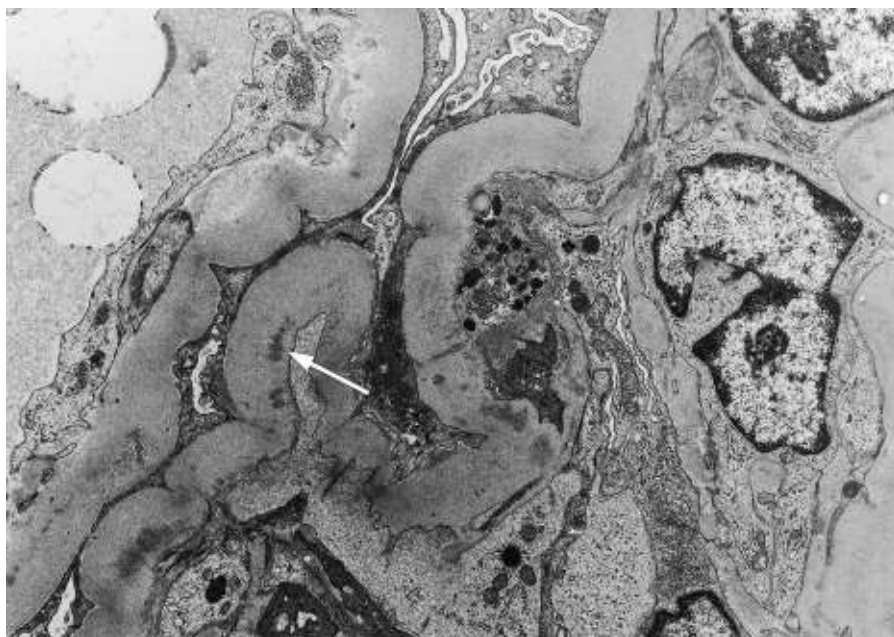


Fig. 3. Electron microscopy of the first renal biopsy specimen shows electron dense deposits (arrow) in the glomerular basement membrane.

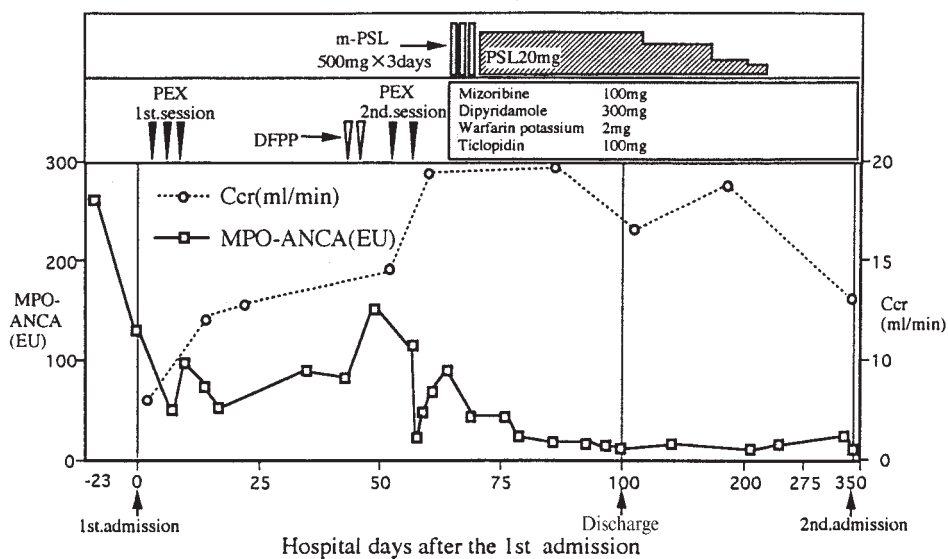


Fig. 4. Hospital course until the 2nd admission

Table 2. % changes of MPO-ANCA titer after PP monotherapy during the first admission

Session	Days after completion of 1 course	% ANCA
PEX 1st session	4	56.3
	7	39.8
	25	58.3
PEX 2nd session	1	30.7
	3	44.7
DFPP	4	204.5

prednisolone(PSL)20 mg/day, mizoribine 100 mg/day, dipyridamole 300 mg/day, ticlopidine 100 mg/day, warfarin potassium 2 mg/dayにてマイルドなカクテル療法を行ったところ、腎機能はさらに改善し、MPO-ANCA、ICは陰性化した(Fig. 4)。

退院後 PSL を漸減し、平成9年6月に中止したところ、MPO-ANCA は弱陽性化した。第2回入院時に施行した再腎生検の組織像では、採取された糸球体が16個で、うち10個が硝子化し、残る6個は線維性半月体を伴っていた。間質の線維化は変化がなかった。また単核細胞浸潤

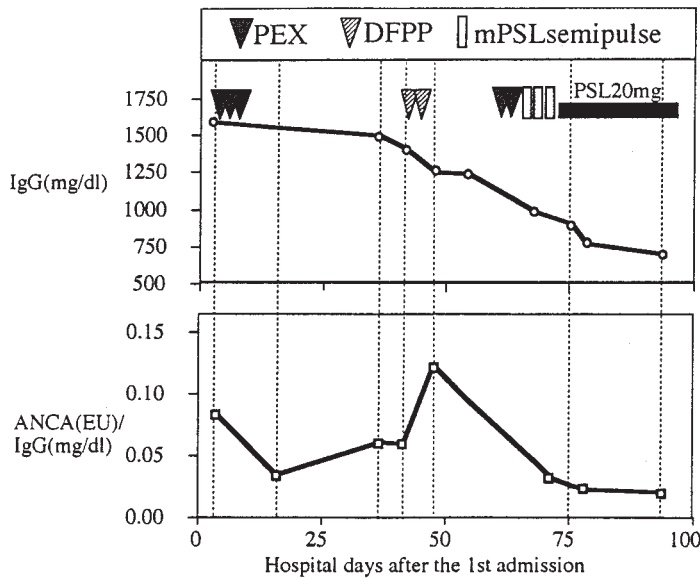


Fig. 5. Serum IgG level (upper panel) and ANCA/IgG ratio (lower panel)

は残存していたが、第1回腎生検の組織所見と比較し改善していた。蛍光抗体法では補体、免疫グロブリンの沈着は認められないため、CrGNの再燃とは診断できず経過観察とした。

平成9年12月、MPO-ANCA、ICが再び上昇し、Ccrも低下傾向を示したため、PSLを15 mg/dayから再開し、平成10年3月19日から30 mg/dayまで増量し、MPO-ANCAはいったん陰性化した。同年3月25日MPO-ANCAが272 EUと再上昇したため、当科第3回入院となった(Fig. 6)。

第3回入院前後の臨床経過：ステロイド内服下でのPPの効果を第1回入院時のPP単独療法の効果と比較するため、PSL 30 mg/day内服のまま第1、6、8病日にDFPPを計3回行った。使用機材、処理血漿量は第1回入院時と同様の設定とした。

MPO-ANCAは1回目のDFPPで、272→189 EUと軽度の低下は示したものの、2回目、3回目のDFPPを行い、3回目終了時点でのMPO-ANCAは186 EUと、1回目終了時に比し更なる低下はなかった。ただし、初回入院時のステロイドを使用していない状態でのDFPPと異なり、MPO-ANCAの反跳はみられなかった。この後第13、15、20病日にPEXを施行したところ、MPO-ANCAはDFPPよりも明らかに減少した(Fig. 6)。しかし、MPO-ANCAは第27病日から再び上昇が認められたため、第37病日からステロイドミニパルス療法を追加し、後療法としてPSLを25 mg/dayから再開した。その後MPO-

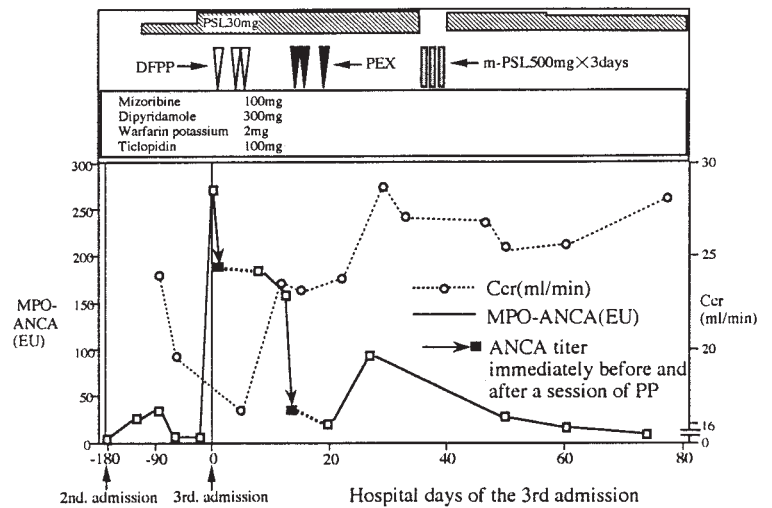


Fig. 6. Hospital course after the 2nd admission

ANCAの持続的陰性を得、またCcrもPP施行中に入院当初の16.7 ml/minから25~30 ml/min程度と改善し退院となった。以後平成11年9月まで外来にて再発の兆候なく、Ccrも同年12月現在23.5 ml/minと安定しており、PSLを減量しつつある。

考 察

20年以上前からCrGNは予後不良な疾患であることが報告されている²⁾。このためCrGNに対しては大量ステロイド、免疫抑制剤を含めた強力な薬物療法が推奨されているが、高齢者では重篤な感染症を引き起こし、生命予後不良となる例が多数みられる⁹⁻¹²⁾。PP療法もCrGNにおいて通常薬物療法との併用で用いられ²⁾、有効性については賛否両論があり^{12,13)}、単独での治療効果がどの程度あるのかは不明であった。

CrGNは3群に大別され、約20%が抗基底膜抗体型、およそ40%がIC陽性型、そして残る40%がpauci-immune型に分類される¹⁾。pauci-immune型のなかにはP-ANCAあるいはC-ANCAが陽性のものが含まれる。IC陽性CrGNはSLE、Henoch-Schönlein紫斑病、post infectious GNなどの自己免疫疾患、膜性増殖性糸球体腎炎、IgA腎症などの原発性糸球体腎炎の重症型にみられることが多い。本症例ではP-ANCAは陽性であったが、American Rheumatism AssociationのSLEの診断基準は満たさず、抗核抗体、白血球減少、腎障害のみが陽性であった。そのほか、SLE、Henoch-Schönlein紫斑病を示唆する所見は認められなかった。JennetteらはIC型CrGNについて調

査し、55例中の非SLE-IC型腎炎のうち3例がANCA陽性であることを報告した¹³⁾。また、81例のANCA陽性の症例で4例がIC型GNの診断基準を満たしていることも報告している。KomatsudaらはP-ANCA陽性のIC型GNの1例を報告している¹⁴⁾。本症例ではMPO-ANCAと血中ICが陽性であり、腎組織の蛍光抗体法でもIgGとC₃、C_{1q}がメサンギウム領域や糸球体係蹄、管腔に沿って顆粒状に沈着していた。よって、本症例はIC型CrGNの範疇に入ると考えられ、その病態に免疫学的要素が強いかかわっていると考えられた。

腎生検像では細胞性より線維性、細胞線維性半月体が主体で治療への反応性は乏しいと思われたが¹⁵⁾、一方、間質には単核細胞の浸潤が目立つことから、間質障害は可逆性である可能性も唆された¹⁶⁾。CrGNにおいて、GFRの低下は糸球体障害よりもむしろ間質障害の程度により強く関連することが知られていることから^{17,18)}、本例でもある程度腎機能改善は期待できると考えられた。しかし、血痰、ツ反陽性、高齢という危険因子があり、長期に強力な免疫抑制療法を行うことは肺結核の再燃や重症感染症の危険性^{8,19)}が懸念された。一方PPについては、RPGNに対し免疫抑制療法とともにPEXを施行した症例では致死的な感染症が報告されているが、Guillain-Barré syndrome (GBS)などの炎症性疾患に対するPP単独の大規模無作為比較試験では感染症の合併率に有意差はなかったと報告している^{12,20)}。そこで本例はANCAなどの病的および病原性自己抗体、ICの速やかな除去を目的にPPの単独療法を選択した。PEX1クール後腎機能の悪化傾向は改善方向に転じ、PP単独療法の期間中維持されていたことから、PP単独療法の効果を確認できた(Fig. 4)。さらに3回目入院時のステロイド内服下でも同様にPP療法による腎機能改善効果を確認できた(Fig. 6)。

なお、PEXとDFPPの差に関しては、腎機能改善効果については評価し難い。しかし、ANCAの低減に関しては後者よりもむしろ前者を用いたほうが有効であると考えられた。すなわち、MPO-ANCAのtiterが第1回目のPEX後に急激に低下し、2回目のPEX後までの7日間抑制されたのに対し、同様の血漿分離器(OP-08)を使用し、血漿処理量は同等であるにもかかわらず、DFPPでは4日後にはMPO-ANCAのtiterは反跳していた(Table 2)。PSL 30 mg/day内服下でもMPO-ANCAの低減効果はPEXのほうが強いと考えられた(Table 3)。この差異の理由は明らかではないが、FFPを用いたPEXが、平均孔径0.3 μmの血漿分離器下で非選択的に血漿成分を除去する

Table 3. % changes of MPO-ANCA titer after PP performed during cocktail therapy

PEX	Days after completion of 1 course	7
	% ANCA	49.5
DFPP	Days after completion of 1 course	4
	% ANCA	58.1

一方、免疫グロブリンや補体などの正常な血漿成分を補給し、idiotype/anti-idiotypic networkなどの免疫系調整効果も確認されているのに対し²¹⁾、DFPPは平均孔径0.025 μmの血漿分離器で血漿中の高分子量の成分を選択的に除去し、アルブミンのみを補給している。よって、物質除去効率の違いおよび置換液の違いがこのような差をきたしている可能性がある。事実われわれはGBSの症例にて、DFPPに比しFFPによるPEXのほうが有効であることを経験しており²²⁾、Naumovskiらもアルブミン置換よりもcryoprecipitateを用いたPPで血栓性血小板減少性紫斑病を治療したほうが効果が高かったと報告している²³⁾。また、RPGNの治療に対してPPは無効とする報告では3~5%アルブミン溶液を使用している例がほとんどである⁹⁾。

Wegener肉芽腫症、microscopic polyangiitis, CrGNなどに出現するANCAは主としてIgGクラスに属する²⁴⁾。Fig. 5に示すようにMPO-ANCA/IgGという比でPSL非投与下での経過を追うと、PEXではFFPによりIgGが補給されるのでこの比は当然減少するのに対し、IgGが非選択的に除去されるDFPP後ではこの比は不変であるはずであるが、むしろ上昇している。このことから、Nascaらの報告にあるように、DFPPにより急速に血流中の抗体を除去すると、抗体産生を行っている形質細胞の増殖をきたし、抗体価が反跳する可能性が考えられる²⁵⁾。一方、PEXでは正常IgGが補給されるためB細胞が活性化されることがなく、このような反跳は少ないと思われる。

今回の症例で、CrGNの治療として免疫抑制療法の有無にかかわらず、PPによる腎機能改善効果があったことから、PPの有効性は明らかと思われる。CrGNの活動性を確実に抑えるためにはPP後のステロイド投与が必要であり、単独療法としては効果不十分であるが、薬物療法との併用療法としての有用性を裏付けるものと思われ、ステロイド、免疫抑制剤の投与量・期間を減少させ、これら薬剤による重篤な副作用を減らす効果も期待できると考えられる。なお、PEXとDFPPのCrGNに対する効果の差異については今後更なる検討が必要と考えられた。

文 献

1. Couser WG. Rapidly progressive glomerulonephritis : classification, pathologic mechanism, and therapy. *Am J Kidney Dis* 1988 ; 11 : 449-64.
2. Lockwood CM, Rees AJ, Pearson TA, Evans DJ, Peters DK, Wilson CB. Immunosuppression and plasma exchange in the treatment of Goodpasture's syndrome. *Lancet* 1976 ; 7962 : 711-15.
3. Pusey CD, Rees AJ, Evans DJ, Peters DK, Lockwood CM. Plasma exchange in focal necrotizing glomerulonephritis without anti-GBM antibodies. *Kidney Int* 1991 ; 40 : 757-63.
4. Rifle G, Dechelette E. Treatment of rapidly progressive glomerulonephritis by plasma exchange and methylprednisolone pulses. A prospective randomized trial of cyclophosphamide. Interim analysis. The French Cooperative Group. *Prog Clin Biol Res* 1990 ; 337 : 263-7.
5. Glöckner WM, Sieberth HG, Wichmann HE, Backers E, Bambauer R, Boesken WH, Bohle A, Daul A, Graben N, Keller F, Kleher HU, Köhler H, Metz U, Schultz W, Thoenes W, Vlaho M. Plasma exchange and immunosuppression in rapidly progressive glomerulonephritis : a controlled, multicenter study. *Clin Nephrol* 1998 ; 29 : 1-8.
6. Guillevin L, Cevallos R, Durand-Gasselín B, Lhote F, Jarrousse B, Callard P. Treatment of glomerulonephritis in microscopic polyangiitis and Churg-Strauss syndrome. *Ann Med Interne* 1997 ; 148 : 198-204.
7. Madore F, Lazaus JM, Brady HR. Therapeutic plasma exchange in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 367-86.
8. 山口直人, 室 かおり, 菊池修一, 小林正貴, 高橋英人, 小山 哲. III 急性腎不全の原因と対策, 2. 急速進行性糸球体腎炎. *日内会誌* 1998 ; 87 : 1254-62.
9. Cole E, Cattran D, Magil A, Greenwood C, Churchill D, Sutton D, Clark W, Morrín P, Posen G, Bernstein K, Dyck R, and Canadian Apheresis Study Group. A prospected randomized trial of plasma exchange as additive therapy in idiopathic crescentic glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1992 ; 20 : 261-9.
10. Rondeau E, Levy P, Dosquet P, Ruedin P, Mougenot B, Kanfer A, Sraer JD. Plasma exchange and immunosuppression for rapidly progressive glomerulonephritis : Prognosis and complications. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 196-200.
11. Ueno M, Arakawa M. Crescentic glomerulonephritis. *Nippon Rinshou* 1994 ; 52 : 124-30.
12. Nield GH. Infectious complications in the management of systemic vasculitis and rapidly progressive glomerulonephritis. *APMIS(Suppl)* 1990 ; 98 : 56-60.
13. Jennette JC, Wilkman AS, Falk RJ. Anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated glomerulonephritis and vasculitis. *Am J Pathol* 1989 ; 135 : 921-30.
14. Komatsuda A, Yasuda T, Wakui H, Imai H, Miura A, Sakuyama M, Fukuda T, Nakamoto Y. Immune complex type crescentic glomerulonephritis accompanied with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. *Inter Med* 1993 ; 32 : 387-90.
15. Ogi M, Yoshimura M, Ikeda K, Saito Y, Kida H, Sugioka G, Watanabe K, Nachmn, Alice S. Wilkman, J. Charles Jennette, Ronald J. Folk, and the Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic Markers in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
16. Hogan SL, Nachmn PH, Wilkman AS, Jannette JC, Folk RJ, The Glomerular Disease Collaborative Network. Prognostic Markers in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Autoantibody-Associated Microscopic Polyangiitis and Glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 23-32.
17. Albert CM Ong, Leon G Fine. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis : Cause of Effect ? *Kidney Int* 1994 ; 45 : 345-51.
18. D'Amico G, Ferrario F, Rastaldi MP. Tubulointerstitial damage in glomerular disease : Its role in the progression of renal damage : *Am J Kidney Dis* 1995 ; 26 : 124-32.
19. Rondeau E, Levy M, Dosquet P, Ruedin P, Mougenot B, Kanfer A, Sraer JD. Plasma exchange and immunosuppression for rapidly progressive glomerulonephritis : prognosis and complications. *Nephrol Dial Transplant* 1989 ; 4 : 3 : 196-200.
20. Paul M, Berl T, Lan S. Plasmapheresis does not enhance the susceptibility to infectious in immunosuppressed patients with lupus nephritis. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 230.
21. Euhler HH, Schoeder JO, Zeuner RA, Teske E. A randomized trial of plasmapheresis and subsequent pulse cyclophosphamide in severe lupus : Design of the LPSG trial. *Int J Artif Organs* 1991 ; 14 : 639-46.
22. Sasaki N, Ando Y, Tabei K, Kusano E, Yoshida M, Asano Y. Two cases of severe Guillain Barré syndrome refractory to double filtration plasmapheresis but responsive to plasma exchange with fresh frozen plasma (FFP). *J Clin Apheresis* 1996 ; 11 : 165-7.
23. Naumovski L, Pillsbury HE. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura with cryosupernatant. *Am J Hematol* 1991 ; 38 : 250-1.
24. Ecklund SR, Saluta GS, Agudelo CA, Pisko EJ. Antineutrophil cytoplasmic antibodies : Clinical characteristics of 10 patients with the perinuclear pattern of immunofluorescence on ANCA testing. *Southern MED J* 1992 ; 85 : 132-8.
25. Nasca TJ, Munder RR, Thomas DB, Schrecker JC, Ruben FL. Antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccine in myasthenia gravis : effect of therapeutic plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 1990 ; 5(3) : 133-9.