

Graves 病で Propylthiouracil(PTU)治療中に ANCA 関連腎炎発症を契機に顕在化した膜性腎症の 1 例

藤井隆之*¹ 川俣豊隆 上田志朗*² 秋草文四郎*³
長谷川 茂*⁴ 塚原常道 家里憲二 小川 真*¹
税所宏光

A case of membranous nephropathy with ANCA-associated necrotizing glomerulonephritis during oral administration of PTU for Graves' disease

Takayuki FUJII*¹, Toyotaka KAWAMATA, Shiro UEDA*², Bunshiro AKIKUSA*³, Shigeru HASEGAWA*⁴, Tsunemichi TSUKAHARA, Kenji IESATO, Makoto OGAWA*¹, and Hiromitsu SAISHO

*¹Department of Medicine and Clinical Oncology, Graduate School of Medicine,

*²Department of Drug Information and Communication, Graduate School of Pharmaceutical Science, Chiba University,

*³Department of Pathology, Matsudo City Hospital, *⁴Department of Nephrology, Chiba Insurance Hospital, Chiba, Japan

We experienced a coincidental case of two types of glomerulopathy associated with Graves' disease. A 64-year-old man, who had been treated with propylthiouracil(PTU) for Graves' disease for 15 years, was admitted to our hospital for macroscopic hematuria and rapidly progressive deterioration of renal function. Although his thyroid function had been within the normal range during treatment, the level of thyrotropin receptor antibody(TRAb) gradually increased from a year before admission. Serological tests revealed that he was positive for myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody(MPO-ANCA). The renal biopsy specimen showed necrotizing and crescentic glomerulonephritis(GN) superimposed on membranous nephropathy(MN). This is a rare case of MN complicated with ANCA associated crescentic GN in a Graves' disease patient. Association of these two renal alterations was not clearly defined. MN involved with Graves' disease also has been rarely reported. Some reports demonstrated deposition of thyroglobulin and other thyroid related antigens in the glomeruli. In the present case, long-term impairment of Graves' disease and elevation of TRAb might have been responsible for the formation and deposition of thyroid-associated immune complex in the glomeruli. As for crescentic GN, PTU might have induced ANCA-associated GN independently of MN. This case is instructive for considering the relation between Graves' disease and renal injury.

Jpn J Nephrol 2003 ; 45 : 771-777.

Key words : membranous nephropathy, antineutrophil cytoplasmic antibody, crescentic glomerulonephritis, propylthiouracil, Graves' disease

はじめに

甲状腺疾患に関連する糸球体腎病変については、慢性甲

状腺炎や Graves 病に代表される自己免疫性甲状腺疾患での膜性腎症併発例が報告されている¹⁻⁴⁾。いずれもサイログロブリンや甲状腺マイクロソームなどを抗原とする免疫複

*¹ 千葉大学大学院医学研究科腫瘍内科学, *² 同 薬学研究科医薬品情報学, *³ 松戸市立病院病理科, *⁴ 千葉社会保険病院腎臓内科

(平成 15 年 10 月 17 日受理)

合体の糸球体病変への関与が報告されている¹⁻⁴⁾が、その他の抗原の存在も示唆されている⁵⁾。また、最近では抗甲状腺薬 propylthiouracil (PTU) による ANCA 関連腎炎が 1994 年 Vogt らの報告以降注目を浴びている⁶⁾。今回われわれは、Graves 病で PTU 治療経過中に急速進行性糸球体腎炎を発症し、この 2 つの腎病変を同時に合併した症例を経験した。Graves 病の腎病変への関与について病態を解明していくうえで示唆に富む症例と思われ、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：64 歳，男性

主 訴：肉眼的血尿，食思不振

既往歴：特記事項なし

家族歴：特記事項なし

現病歴：昭和 63 年 4 月，下痢，体重減少出現し，当院第 2 内科受診。甲状腺腫大，眼球突出，FT3 高値，TSH

低値，anti-thyrotropin receptor antibody (TRAb) 陽性などより Graves 病と診断され，thiamazole (MMI) にて加療されていた。翌年より近医にて抗甲状腺薬 PTU に変更し内服治療中であった。FT3，FT4，TSH に関しては正常範囲内であったが，平成 14 年 6 月より TRAb の増加を認め，PTU を 50 mg/day から 100 mg/day へ，さらに平成 15 年 2 月には 150 mg/day に増量した。尿検査では，4 年前より尿潜血を指摘されており，平成 14 年 4 月には蛋白尿 +/- であった。平成 15 年 4 月頃から全身倦怠感，食思不振とともに褐色尿が出現した。5 月 26 日，咳，喀痰などの感冒様症状に加え，s-Cre 1.55 mg/dl，尿蛋白 3+，尿潜血 4+ と腎機能障害を認め，6 月 5 日近医受診。s-Cre 1.75 mg/dl とさらに増悪が認められ，同日当科に入院となった。

入院時現症：身長 164 cm，体重 61.4 kg，血圧 140/90 mmHg，脈拍 90/分，整，体温 37.8°C。眼球突出なし，眼瞼結膜軽度貧血様，眼球結膜黄染なし。甲状腺腫大なし，リンパ節触知せず。心音，呼吸音異常なし。腹部は平坦，軟，肝，脾，腎触知せず，グル音正常，自発痛，圧痛とも

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Urine		IC (Clq)	< 1.5 μg/ml
WBC	5,600/μl	U-protein	1.4 g/day	TSH	1.97 μU/ml
Seg	72.9 %	24 h Ccr	45.4 ml/min	FT3	2.07 pg/ml
Eo	0.9 %	U-B ₂ MG	2,041 μg/l	FT4	1.25 ng/ml
Ba	0.6 %	NAG	6.6 U/l	TRAb	28.2 %
Mo	7.2 %	<u>Sediment</u>		anti-thyroglobulin	36.6 U/ml
Ly	18.4 %	RBC	> 100/HPF	anti-TPO	18.5 U/ml
Hb	11.4 g/dl	WBC	10~20/HPF	Thyroglobulin	< 5.0 ng/ml
Hct	34.1 %	C-hyalin	3+	HCVAb	-
Plt	27.1 × 10 ⁴ /μl	C-granule	1+	HBsAg	-
<u>Blood chemistry</u>		C-RBC	+	TPLA	-
AST	20 IU/l	C-WBC	+	RPR	-
ALT	11 IU/l	<u>Serology</u>		HIV	-
LDH	205 IU/l	CRP	7.90 mg/dl	<u>Tumor marker</u>	
ALP	253 IU/l	IgG	1,107 mg/dl	CEA	3.4 ng/ml
TP	7.0 g/dl	IgM	469 mg/dl	CA19-9	0.1 U/ml
ALB	3.4 g/dl	IgA	428 mg/dl	SCC	1.6 ng/ml
BUN	21 mg/dl	C3	107 mg/dl	CYFLA	10 ng/ml
Cre	1.75 mg/dl	C4	30 mg/dl	<u>Stool</u>	
Na	138 mEq/l	CH50	46.3 U/ml	Occult blood	-
K	3.76 mEq/l	MPO-ANCA	74 EU	<u>Ultrasonography</u>	
Cl	103 mEq/l	PR3-ANCA	33 EU	Kidney	normal
T-Cho	206 mg/dl	anti-GBM	< 10 EU	Other organs	normal
TG	129 mg/dl	ANA (Cent)	> 1,280 倍	<u>Gastrofiberscope</u>	
Fe	54 mg/dl	SS-A/RO	-	gastritis	
Ferritin	313 ng/ml	SS-B/LA	-	<u>Abdominal CT</u>	
UIBC	154 mg/dl	dsDNA IgG	< 5 IU/ml	No abnormal findings	
B ₂ MG	4.9 μg/l	anti centromere	+	<u>Chest CT</u>	
BS	93 mg/dl	Scl-70	-	infiltrating shadows	
				in bilateral lung base	
				<u>Funduscopy</u>	
				normal	

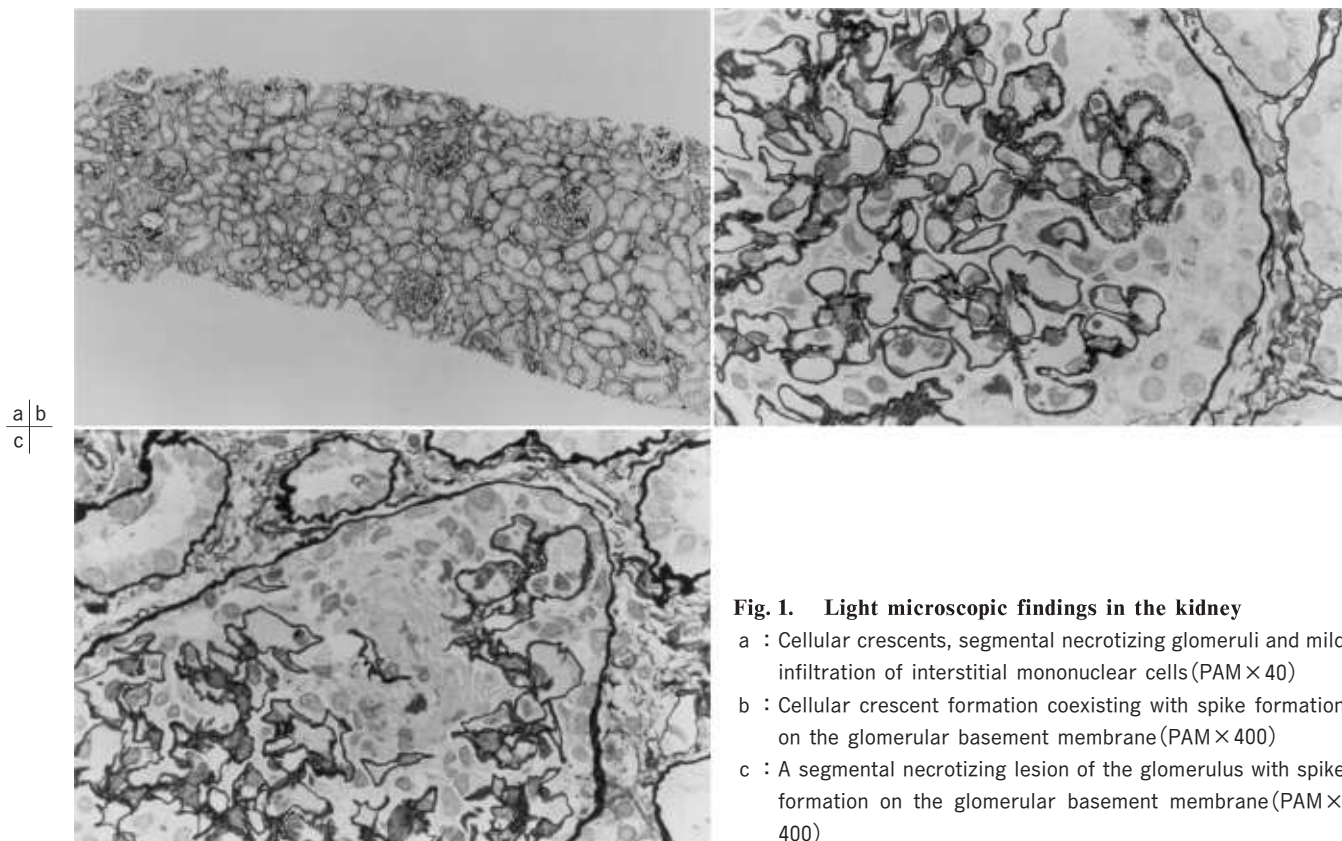


Fig. 1. Light microscopic findings in the kidney

- a : Cellular crescents, segmental necrotizing glomeruli and mild infiltration of interstitial mononuclear cells (PAM×40)
- b : Cellular crescent formation coexisting with spike formation on the glomerular basement membrane (PAM×400)
- c : A segmental necrotizing lesion of the glomerulus with spike formation on the glomerular basement membrane (PAM×400)

認めず。下腿浮腫なし。皮疹，皮膚硬化，筋関節症状なし。神経学的所見異常なし

入院時検査所見(Table 1)：末梢血では正球性正色素性の貧血を認めた。凝固系は異常なし。生化学では BUN 21 mg/dl, s-Cre 1.75 mg/dl と腎機能障害を認め，尿一般検査は尿蛋白 3+，尿潜血 4+，尿沈渣では RBC>100/HPF，赤血球円柱+，白血球円柱+，顆粒円柱+，脂肪円柱+，蓄尿で尿蛋白 1.4 g/day, Ccr 45.4 ml/min であった。腹部超音波検査では，腎臓のサイズは正常で皮質も保たれていた。甲状腺機能は，TSH 1.97 μ U/ml, FT3 2.07 pg/ml, FT4 1.25 ng/dl と正常範囲内であったが，TRAb 28.2% と軽度上昇していた。抗サイログロブリン抗体 36.6 U/ml, 抗 TPO 抗体 18.5 U/ml と上昇しており，サイログロブリン値は<5.0 ng/ml であった。血清学的に CRP は 7.9 mg/dl と高値を示していた。また，眼底検査では特に血管炎などの網膜病変を認めなかった。

腎生検所見：光顕像では，採取された糸球体は 16 個で，そのうち 7 個の糸球体に半月体形成が認められ，cellular crescent 5 個，fibrocellular 2 個であった。また，さらに 4 個の糸球体に分節状壊死性硬化が認められた。また Fig. 1 で示すように，半月体形成と隣接して PAM 染色で基底膜

に spike 形成を認めた。血管に関しては，小葉間動脈から細動脈レベルに血管炎の所見はみられなかった。尿細管，間質病変については，尿細管炎はみられず，間質にリンパ球主体の軽度の細胞浸潤が認められた程度であった。免疫組織染色では IgG および Clq が糸球体係蹄壁に沿って細顆粒状の沈着を認めたが，IgM, IgA および C3 は沈着が認められなかった。また電顕像 (Fig. 2) では，大小不同の electron dense deposit を基底膜上皮下に散在性に認め，足突起は癒合していた。microtubular structure は認められなかった。免疫組織化学染色では抗サイログロブリン抗体を検出できなかった。なお，経皮的腎生検を行うに際しては，患者および家族に対して検査の必要性につき説明のうえ，同意を得て行った。

入院後経過(Fig. 3)：入院時検査で MPO-ANCA 74EU, PR3-ANCA 33EU と両者陽性であり，これまでに抗甲状腺薬 PTU 以外に抗潰瘍薬，降圧薬や鎮痛薬などの服用歴がないことから，ANCA 上昇の原因として PTU を考え，抗甲状腺薬を MMI へ変更した。また，入院時に胸部画像上浸潤影を認めたが，喀痰培養で *Hemophilus influenzae* が検出され，抗生剤治療のみで CRP および画像所見とも改善したことから，ANCA 関連による肺胞出血ではなく，

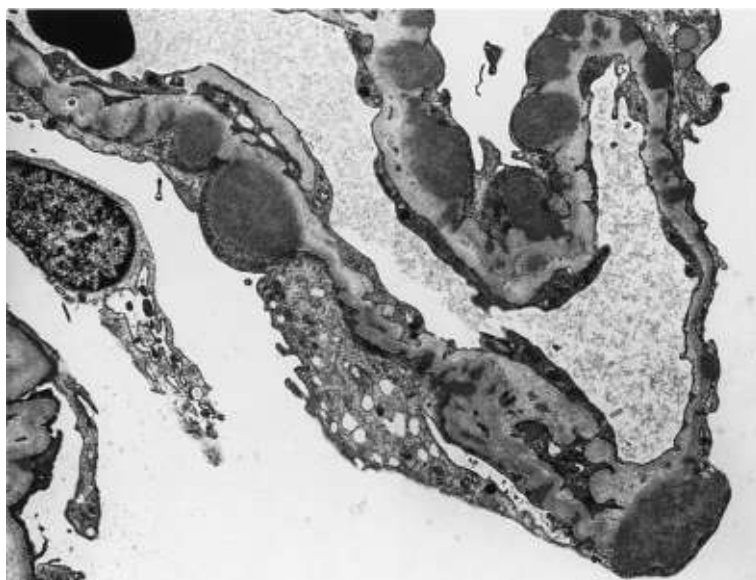


Fig. 2. Electron microscopic finding showing electron-dense deposite on the subepithelial area in the glomerulus ($\times 4,000$)

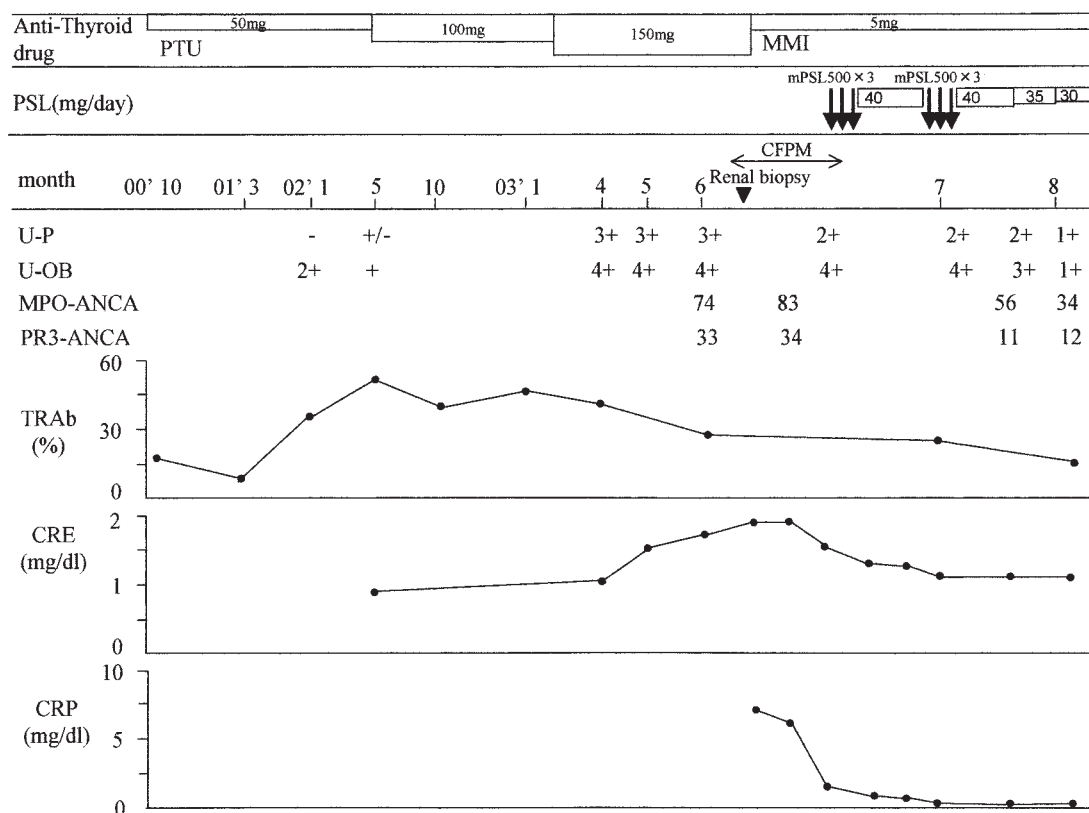


Fig. 3. Clinical course

肺炎によるものと考えられた。入院翌日に行った腎生検の所見は、約4割の糸球体に細胞性主体の半月体形成がみられ、巣状分節状の壊死性糸球体腎炎像を呈していた。また同切片上、糸球体基底膜上に spike の形成がみられ (Fig.

1)、免疫染色で IgG, Clq の顆粒状の沈着が認められ、電顕で大小不同の electron dense deposit が上皮下に認められた (Fig. 2)。免疫複合体の沈着と半月体形成の関連も疑われたが、血清 ANCA 陽性であることから ANCA 関連腎

炎を強く疑い、肺炎の改善後、ステロイドパルス療法(ソルメドロール 500 mg 3日間)を2週間あけて2クール行い、後療法としてプレドニン® 40 mg 経口投与を行った。s-Cre はステロイドパルス療法2クール終了後で 1.20 mg/dl まで低下し、蛋白尿も 1.5 g/day から 0.7 g/day まで減少した。ANCA は MPO-ANCA 34 EU, PR3-ANCA 12EU まで低下し、現在、プレドニン® 30 mg で腎機能は落ち着いている。

考 察

自験例は Graves 病治療経過中に急速進行性腎炎症候群を発症し、腎生検で壊死性半月体形成性糸球体腎炎と同時に膜性腎症を呈していた。全身性エリテマトーデスを除けば両者の合併は稀であり、抗 GMB 抗体腎炎や ANCA 陽性例などが僅かに報告されている程度である⁷⁻¹³⁾。Graves 病は抗 TSH 受容体抗体によって引き起こされる自己免疫疾患であり、様々な自己抗体が検出され、他の自己免疫疾患との合併も珍しくない。本例でも糸球体への Clq の沈着、抗核抗体が 1,280 倍と高値であることから、ループス腎炎の可能性も考えられた。しかしながら、今のところ腎炎を含めて2項目しか SLE の診断基準を満たしておらず、また電顕で fingerprinting やその他の microtubular structure も認められず、現段階でループス腎炎と考えるには根拠が乏しい。また糸球体への Clq の沈着に関して、ループス腎炎以外の鑑別に Clq 腎症があげられるが、同疾患が若年者にみられるネフローゼレベルの蛋白尿を主体とする腎炎であり、腎病理組織像でもメサンギウム増殖性変化が主体で、本症例のような膜性腎症や半月体形成を伴う腎炎像を呈することはほとんどなく否定的である¹⁴⁾。一方、ANCA 陽性の壊死性半月体形成性腎炎と膜性腎症との関連性については不明であり、多くの論文では言及していないか偶発例として報告している。Kanahara らは、膜性腎症に ANCA 陽性の免疫グロブリンや補体の沈着のみられない pauci-immune 型壊死性腎炎を合併したきわめて稀な症例を報告しており、ANCA と膜性腎症の関連性について示唆している⁹⁾。ANCA は Davies らにより、それまで特発性壊死性半月体形成性腎炎と考えられていたものに伴った特異的血清マーカーとして同定された¹⁵⁾。その後 Vogt らが、抗甲状腺薬 PTU を投与中に MPO-ANCA 陽性の pauci-immune 型壊死性半月体形成性腎炎を呈した2例を報告した⁶⁾。Wada らによれば、PTU 内服中の約 25% に ANCA 陽性例を認め、MMI の約 8 倍の頻度であった

とのことである¹⁶⁾。ただし、必ずしも ANCA 陽性例が壊死性血管炎を発症するとは限らず、その病態は複雑である。本来、ANCA 陽性壊死性腎炎は pauci-immune 型が特徴であるが、本例は免疫沈着物がみられるため、免疫複合体が ANCA とは無関係に半月体形成を誘導した可能性は否定できない。しかしながら、本例の免疫複合体の沈着は基底膜上に限局されており、通常の免疫複合体-半月体形成性腎炎のパターンと異なると考えられる。また、半月体は細胞性が主体で線維成分が少ない比較的新鮮な組織像を呈していたのに対して、基底膜の変化は免疫複合体沈着がしっかりと形成されている点なども、両者の病因が異なることを示している。

膜性腎症の原因としては悪性腫瘍、感染症、その他の全身性疾患、薬剤などがあげられる。本例は腎炎発症以前に明らかな慢性感染症はなく、入院時にみられた肺炎症状も肉眼的血尿以前にみられたものであった。胸・腹部画像検査、内視鏡検査、便潜血や腫瘍マーカーなどのスクリーニング検査でも悪性腫瘍は認められず、膠原病に関しても抗核抗体とセントロメア抗体は陽性であったが、それに付随する臨床症状、検査所見とも認められず、現段階では否定的であった。

Graves 病と慢性腎症の併存例は Table 2 に示すように非常に稀である^{3,4,17-24)}。多くは膜性腎症発症時に Graves 病が発見され、thyrotoxicosis を呈している例が多い。2例は放射性ヨード治療後に^{3,22)}、1例は甲状腺摘出術後に⁴⁾併発している。その機序として考えられているのは、甲状腺特異的抗原による免疫複合体の糸球体基底膜への沈着である。歴史的には実験的自己免疫性甲状腺炎で、thyroglobulin antigen-anti thyroglobulin antibody による免疫複合体が糸球体基底膜上に沈着し腎炎が惹起されたと報告された²⁵⁾後に、橋本病や Graves 病に併発した膜性腎症の臨床例でサイログロブリンや甲状腺マイクロソーム抗体の局所沈着が証明された^{1-4,18,19)}。われわれも、抗サイログロブリン抗体を用いて検索したが、採取された腎生検組織内へのサイログロブリンの沈着を証明できなかった。しかし、文献的には抗サイログロブリン抗体を検出できない症例もあり²²⁻²⁴⁾、Matsuura らは甲状腺機能亢進症に免疫複合体腎炎を合併した症例のなかで、サイログロブリンでなく、TSH 受容体構成成分の fucosil-GM1 に対する血清中の抗体の存在と、甲状腺濾胞上皮、糸球体への沈着を報告している⁵⁾。われわれの症例も fucosil-GM1 など、サイログロブリン以外の甲状腺関連抗原が関与していた可能性は否定できない。

Table 2. Case reports of membranous nephropathy associated with Graves' disease

Author	Year	No. of cases	Age	Sex	Anti-TG deposition	State of Graves' disease	Therapy before onset
Plath et al. ³⁾	1978	1	26	M	+	toxicosis	¹³¹ I
Horvath et al. ⁴⁾	1979	1	60	F	+	euthyroid	MMI
			49			toxicosis	—
			33			toxicosis	—
Weetman et al. ¹⁷⁾	1981	5	23	NR	NR	toxicosis	—
			19			toxicosis	—
			23			toxicosis	—
Jordan et al. ¹⁸⁾	1981	1	8	F	+	Post Tx	MMI + Tx
Sato et al. ¹⁹⁾	1989	1	54	M	+	toxicosis	—
Matsumoto et al. ²⁰⁾	1991	1	28	F	—	toxicosis	—
Inuma et al. ²¹⁾	1992	2	47	F	—	T4 toxicosis	—
			62	F	—	T3 toxicosis	—
Becker et al. ²²⁾	1999	1	26	M	—	toxicosis	¹³¹ I
Grcevica et al. ²³⁾	2000	1	25	M	NR	toxicosis	—
Nishio et al. ²⁴⁾	2001	1	49	F	NR	toxicosis	PTU
						euthyroid	
Present case	2003	1	64	M	—	increase of TRAb	PTU

MN : membranous nephropathy, MMI : methimazole, Tx : thyroidectomy, PTU : propylthiouracil, NR : not reported

本症例の臨床経過からは、甲状腺機能は安定していたが、腎機能障害出現時の1年前頃から TRAb の上昇が認められており、何らかの機序で抗原曝露が過剰に起こり、免疫複合体形成、さらには膜性腎症発症に関与していた可能性がある。西尾らは PTU 治療中の Graves 病にまず膜性腎症が発症し、その2年後に間質病変主体の ANCA 関連腎炎が発症した1例を報告しており²⁴⁾、本症例でも同様の経過をたどって複雑な糸球体病変が形成された可能性も考えられた。われわれの症例では障害が顕在化する以前に PTU の増量が行われており、過去の報告例と併せて、PTU と ANCA 関連腎炎の発症が関連している可能性が高いと思われた。この同時にみられた2つの Graves 病にまつわる腎炎の発症時期については、膜性腎症は免疫沈着物がすでに糸球体基底膜内部に取り込まれている像もみられ、ある程度の時間を経たものではないかと推測された。一方で、ANCA による壊死性腎炎は細胞性半月体が主体であり、PTU 増量に伴って ANCA が誘発され、入院契機となった急速進行性糸球体腎炎として比較的最近発症したのではないかと推察された。

Graves 病と膜性腎症の併発例は稀であり、それに ANCA 関連腎炎が伴った症例はきわめて稀である。甲状腺疾患やその治療薬と腎疾患の関連を考えるうえで示唆に富む1例と考え報告した。

文 献

- O'Regan SO, Fong JS, Kaplan BS, Chadarevian JP, Lapointe N, Drummond KN. Thyroid antigen-antibody nephritis. *Clin Immunol Immunopath* 1976 ; 6 : 341-346.
- Weber JP Jr, Cawley LP. Membranous glomerulopathy : Thyroid antigen-antibody immune complex MGN. *J Kansas Med Soc* 1981 ; 82 : 397-399.
- Plath DW, Fitz A, Schnetzler D, Seidenfeld J, Wilson CB. Thyroglobulin-anti-thyroglobulin immune complex glomerulonephritis complicating radioiodine therapy. *Clin Immunol Immunopathol* 1978 ; 9 : 327-334.
- Horvath F Jr, Tegue P, Gaffney EF, Mars DR, Fuller TJ. Thyroid antigen associated immune complex glomerulonephritis in Graves' disease. *Am J Med* 1979 ; 67 : 901-904.
- Matsuura M, Kikkawa Y, Akashi K, Kitagawa T, Inage Z, Iwamori M, Takimoto T, Iidaka K, Serisawa T. Thyroid antigen-antibody nephritis : Possible involvement of fucosyl-GM1 as the antigen. *Endocrinol Jpn* 1987 ; 34 : 587-593.
- Vogt BA, Kim Y, Jennette JC, Falk RJ, Burke BA, Sinaiko A. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 986-988.
- Klassen J, Elwood C, Grossberg AL, Milgrom F, Montes M, Sepulveda M, Andres GA. Evolution of membranous nephropathy into anti-glomerular-basement-membrane glomerulonephritis. *N Engl J Med* 1974 ; 290 : 1340-1344.
- Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM, Harrington

- AR. Association of crescentic glomerulonephritis with membranous glomerulonephropathy : a report of three cases. *Clin Nephrol* 1976 ; 6 : 319-325.
9. Kanahara K, Yorioka N, Nakamura C, Kyuden Y, Ogata S, Taguchi T, Yamakido M. Myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis with membranous nephropathy in remission. *Int Med* 1997 ; 36 : 841-846.
 10. Taniguchi Y, Yorioka N, Kumagai J, Ito T, Yamakido M, Taguchi T. Myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-positive necrotizing crescentic glomerulonephritis and membranous glomerulonephropathy. *Clin Nephrol* 1999 ; 52 : 253-255.
 11. Dwyer KM, Agar JWM, Hill PA, Murphy BF. Membranous nephropathy and anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis : a report of 2 cases. *Clin Nephrol* 2001 ; 56 : 394-397.
 12. 関根淑恵, 湯村和子, 田中裕子, 菅沼信也, 大貫隆子, 内田啓子, 川嶋 朗, 本田一穂, 新田孝作, 二瓶 宏. MPO-ANCA 陽性で膜性腎症を示した高齢発症ネフローゼ症候群の 1 例. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 44-49.
 13. Tse WY, Howie AJ, Adu D, Savage CO, Richard NT, Wheeler DC, Michael J. Association of vasculitic glomerulonephritis with membranous nephropathy : a report of 10 cases. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1017-1027.
 14. Jennette JC, Hipp CG. Clq nephropathy : a distinct pathologic entity usually causing nephrotic syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 6 : 103-110.
 15. Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryan GB. Segmental necrotizing glomerulonephritis with antineutrophil antibody. Possible arbovirus aetiology. *Brit Med J* 1982 ; 285 : 606.
 16. Wada N, Mukai M, Kohno M, Notoya A, Ito T, Yoshioka N. Prevalence of serum anti-neutrophil cytoplasmic antibodies(MPO-ANCA) in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil and thiamazole. *Endocr J* 2002 ; 49 : 329-334.
 17. Weetman AP, Tomlinson K, Amos N, Lazarus JH, Hall R, McGregor AM. Proteinuria in autoimmune thyroid disease. *Acta Endocrinol* 1985 ; 109 : 341-347.
 18. Jordan SC, Buckingham B, Sakai R, Olson D. Studies of immune-complex glomerulonephritis mediated by human thyroglobulin. *N Engl J Med* 1981 ; 304 : 1212-1215.
 19. Sato Y, Sasaki M, Kan R, Osaku A, Koyama S, Shibayama S, Sato M, Narumiya K, Takagi T, Kojima M, Sakamaki T, Fujibayashi Y, Uchiyama T, Kajiwara N, Hatano M. Thyroid antigen-mediated glomerulonephritis in Graves' disease. *Clin Nephrol* 1989 ; 31 : 49-52.
 20. 松本 博, 柴崎敏昭, 児玉和也, 大野岩男, 松田弘之, 中野広文, 石本二見男, 酒井 紀. バセドウ病に合併した膜性腎症の 1 例. *腎と透析* 1991 ; 31 : 791-794.
 21. 井沼 洋, 山辺英彰, 小沢一浩, 福士一彦, 窪田広治, 大沢 弘, 清野 聡, 宮田真理子, 佐々木 隆, 吉川章子, 小野寺庚午. ネフローゼ症候群を呈し, 甲状腺機能亢進症の併存が認められた膜性腎症の 1 例. *腎と透析* 1992 ; 32 : 147-151.
 22. Becker BA, Fenves AZ, Breslau NA. Membranous glomerulonephritis associated with Graves' disease. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 369-373.
 23. Grcevska L, Polenakovic M, Petrusavska G. Membranous nephropathy associated with thyroid disorders. *Nephron* 2000 ; 86 : 534-535.
 24. 西尾妙織, 柴崎跡也, 山村 剛, 佐々木直美, 山田幹二, 河田哲也, 小池隆夫. 膜性腎症に ANCA 関連腎炎を併発した甲状腺機能亢進症の 1 例. *日内会誌* 2000 ; 90 : 332-334.
 25. Weigle WO, Nakamura RM. Perpetuation of autoimmune thyroiditis and production of secondary renal lesions following periodic injections of aqueous preparation of altered thyroglobulin. *Clin Exp Immunol* 1969 ; 4 : 645-657.