

進行期子宮頸癌に対する昇圧動注化学療法
(CDDP, PEP) における腎機能障害の検討
—血清・尿中 α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin
および尿中 lysozyme, albumin—

島根医科大学医学部産科婦人科学教室 (主任: 北尾 学教授)

岩成 治 伊達 美江 吉野 直樹 都 仁哉
柳光 寛仁 森山 昌之 中山 理 北尾 学

Studies on Renal Dysfunction after Intra-arterial Hypertensive
Chemotherapy (CDDP, PEP) for Advanced
Cancer of the Uterine Cervix
—Serum • Urinary α_1 -Microglobulin, β_2 -Microglobulin
and Urinary Lysozyme, Albumin—

Osamu IWANARI, Yoshie DATE, Naoki YOSHINO,
Jinya MIYAKO, Kanji RYUHKOH, Masayuki MORIYAMA,
Satoru NAKAYAMA and Manabu KITAO

Department of Obstetrics and Gynecology, Shimane Medical University, Shimane

概要 われわれは進行期子宮頸癌に対し、予後改善の目的と放射線治療効果の増強を狙って、放射線治療および手術前に両側内腸骨動脈より昇圧動注化学療法 (Angiotensin II, CDDP, PEP 使用) を施行しよい効果を認めている。しかし副作用が少ないといわれる昇圧動注化学療法 (以下動注) においても CDDP による腎機能障害は生じるため、CDDP の使用量には限度がある。そこで今回、動注による腎機能障害の程度を知る目的で、進行期子宮頸癌患者11例について、動注前と後1, 2, 3週間目の血清・尿中 α_1 -microglobulin (α_1 -m), β_2 -microglobulin (β_2 -m) および尿中 albumin (Alb), lysozyme (LZM) を測定し、以下の成績を得たので報告する。

1. 昇圧動注化学療法の組織学的効果判定成績は Grade I: 1例 (9.1%), IIa: 2例 (18.2%), IIb: 8例 (72.7%) であった。
2. 血清 α_1 -m および血清 β_2 -m は動注前後に、ほとんど変動はなく正常範囲内であった。
3. 尿中 α_1 -m, β_2 -m および LZM は動注前に比較し、動注後1週間目および2週間目には上昇し異常値をとる傾向にあり、3週間目にはほぼ動注前の値となった。
4. 尿中 Alb は動注前に比較し、動注後1週間目および2週間目まで有意に上昇し ($p < 0.05$) 異常値となり、3週間目にはほぼ動注前の値となった。

以上より進行期子宮頸癌に対する昇圧動注化学療法 (CDDP 100mg, PEP 40mg の one shot 動注) は1回施行でもその組織学的効果は十分あること、また副作用である腎機能障害は尿管障害だけではなく糸球体障害もあるが、その程度は軽く、しかも可逆的で3週間目にはほぼ動注前の値となることが示唆された。

なお血清 creatinine, BUN, 尿蛋白などに異常値を示すほどの腎機能障害症例は認めなかった。

Synopsis The present study evaluated the degree of renal impairment caused by intra-arterial hypertensive chemotherapy (CDDP, PEP). In 11 cases of advanced cancer of the uterine cervix, serum and urinary levels of α_1 -microglobulin (α_1 -m) and β_2 -microglobulin (β_2 -m), and urinary albumin (Alb) and lysozyme (LZM) were determined before the chemotherapy and 1,2 and 3 weeks after the therapy.

Results are summarized as follows:

1. After intra-arterial chemotherapy, the histological classification was Grade I in 1 case (9.1%), Grade IIa in 2 cases (18.2%), and Grade IIb in 8 cases (72.7%).
2. Serum α_1 -m and β_2 -m levels remained within the normal range after chemotherapy.
3. Urinary α_1 -m, β_2 -m and LZM levels exceeded the normal limit between 1 and 2 weeks after the therapy, but thereafter they returned to normal.
4. Urinary Alb was significantly increased ($p < 0.05$) between 1 and 2 weeks after therapy, but thereafter it returned to normal.

These results suggested that intra-arterial chemotherapy (CDDP 100mg and PEP 40mg in a dose) was effective for advanced cancer of the cervix and that renal disorders including tubular and glomerular impairment, which are the adverse effects of the therapy, were mild and reversible.

Key words: Uterine cervical cancer • Intra-arterial hypertensive chemotherapy • Renal dysfunction • α_1 -Microglobulin • β_2 -Microglobulin

緒 言

当科においては進行期子宮頸癌に対し、予後改善の目的と放射線治療効果の増強を狙って、放射線治療および手術前に両側内腸骨動脈より昇圧動注化学療法を施行しよい効果を認めている。しかし副作用が少ないといわれる昇圧動注化学療法においてもCDDPによる腎機能障害は生じるため、CDDPの使用量には限度がある。

CDDPは腎障害は糸球体や血管系に著変なく、尿細管とくに近位尿細管の遠位に生ずるといわれている¹²⁾。そこでわれわれは昇圧動注化学療法による腎機能障害の程度を、BUNやcreatinine (Cr)より早期に異常を示す血清・尿中 α_1 -microglobulin (α_1 -m), β_2 -microglobulin (β_2 -m)および尿中albumin (Alb), lysozyme (LZM)を測定することにより、詳細に検討したので報告する。

尿細管障害時には低分子蛋白尿(α_1 -m, β_2 -m, LZM)が多量に排泄される。糸球体障害時にはAlbなどの分子量50,000 dalton以上の蛋白が主体に排泄される。

α_1 -mは分子量33,000 daltonの血清中低分子糖蛋白で、主に肝細胞(一部リンパ球)で産生され尿細管において再吸収、異化される。腎機能障害時には血清creatinineやBUNより早期に上昇し、腎機能を極めて鋭敏に反映するといわれる¹³⁾。

β_2 -mは α_1 -mの約1/3の分子量(11,800 dalton)を持つ低分子蛋白であるので糸球体を容易に通過し、尿細管において再吸収、異化されるが、尿細

管障害時には尿中に多量排泄される。尿中 β_2 -mはすべて血清由来であるが、血液中の β_2 -mが4.5 mg/l以上は尿細管の再吸収の極量を越えるので、悪性腫瘍や自己免疫疾患のとき尿細管障害との鑑別がつかなくなる欠点がある³⁾⁷⁾。

LZMは分子量14,000 daltonの低分子蛋白で、ほとんどが好中球, 単球, 組織球, macrophage由来の細胞内lysosome酵素の一つである。腎機能障害時に、近位尿細管の障害を知るのに有用な検査法である^{4)14)~16)}。

尿中微量Albは69,000 daltonで、持続性蛋白尿出現以前に異常値を示し、持続性蛋白尿出現予知やcreatinine clearance (Ccr)低下予知に有効であることより注目されている⁹⁾¹¹⁾。

研究対象および方法

研究対象:

昇圧動注化学療法を施行した41~76(63.1 $\pm$ 10.5)歳の子宮頸癌患者11例(squamous cell carcinoma, stage IIa: 1例, IIb: 2例, IIIb: 6例, IVb: 2例)。なお対象の選択に当たっては、現在高血圧症、心臓疾患のないこと、既往歴に脳血管障害、心臓病のないことを確かめ、治療法について本人および家族に詳細に説明した。

方法:

昇圧動注化学療法は、放射線治療および手術前に両側内腸骨動脈より、CDDP 100mg, PEP 40mgをone shot動注した。昇圧は平均血圧が1.5倍上昇することを目標に、Angiotensin IIを静脈内投与した。なお組織学的効果判定は、昇圧動注化学療法施行1週間後に大星・下里の効果判定基準で

行つた。

腎機能障害程度の測定は、昇圧動注化学療法施行後 1, 2, 3 週間目に血清・尿中 α_1 -m, β_2 -m, および尿中 Alb, LZM 測定によつて行つた。なお血清および尿は -20°C に保存し 1 週間以内に測定した。なお cut off 値は健常婦人の mean $\pm$ 2SD より決定した。

α_1 -m の定量法は RIA で行い、測定用試薬は α_1 -m「栄研」を使用した。血清 α_1 -m の cut off 値は 25mg/l, 尿中 α_1 -m の cut off 値は 5mg/l (最小検出感度 25 $\mu\text{g/l}$)。

β_2 -m の定量法は RIA で行い、測定用試薬は β_2 -m「栄研」を使用した。血清 β_2 -m の cut off 値は 2.4mg/l, 尿中 β_2 -m の cut off 値は 200 $\mu\text{g/l}$ (最

小検出感度；血清 β_2 -m: 1mg/l, 尿中 β_2 -m: 50 $\mu\text{g/l}$)。

尿中 LZM の定量法は RIA で行い、測定用試薬は LZM「栄研」を使用した。尿中 LZM の cut off 値は 11.5ng/ml (最小検出感度 1ng/ml)。

尿中 Alb の定量法は RIA で行い、アルブミンキット「栄研」を使用した。尿中 Alb の cut off 値は 11 $\mu\text{g/ml}$ (最小検出感度 1 $\mu\text{g/ml}$)。

成 績

昇圧動注化学療法の組織学的効果判定成績は Grade I: 1 例(9.1%), IIa: 2 例(18.2%), IIb: 8 例(72.7%)であつた(表 1)。動注後子宮摘出可能であつた 3 例について日本癌治療学会組織学的効果判定基準で判定すると, Grade 1a: 1 例,

表 1 Results of hypertensive intra-arterial chemotherapy

No.	Case	Age	Stage	Histology	mBP (AT II)/mBP	Hist. reaction (Grade)
1.	S. S.	55	IVb	SCC L	133/101 (1.3)	IIb
2.	M. I.	65	IIIb	SCC K	144/107 (1.3)	IIa
3.	T. T.	75	IIIb	SCC L	162/109 (1.5)	IIb
4.	K. Y.	51	IIIb	SCC K	140/107 (1.3)	IIb
5.	Y. F.	76	IIIb	SCC L	150/109 (1.4)	IIa
6.	S. A.	69	IIIb	SCC K	161/ 94 (1.7)	IIb
7.	Y. I.	72	IVb	SCC L	185/115 (1.6)	IIb
8.	K. A.	41	IIa	SCC L	149/108 (1.4)	I
9.	F. H.	68	IIIb	SCC L	145/ 94 (1.5)	IIb
10.	E. Y.	56	IIb	SCC L	139/ 97 (1.4)	IIb
11.	M. M.	66	IIb	SCC L	150/ 85 (1.8)	IIb

SCC L: squamous cell carcinoma, large cell non keratinizing type

SCC K: squamous cell carcinoma, keratinizing type

Hist.: histological

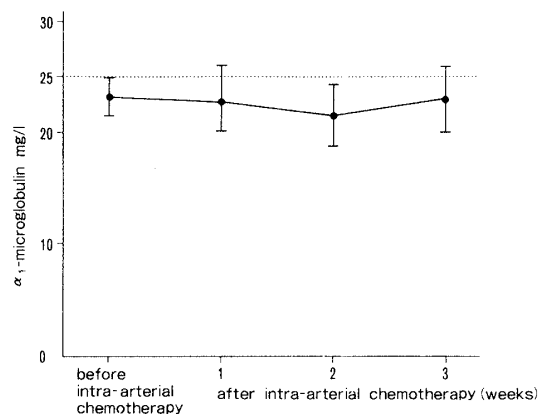
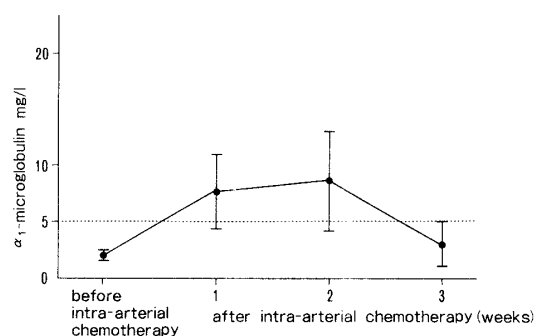
mBP (AT II): mean blood pressure using angiotensin II

mBP: mean blood pressure

表 2 Changes of serum・urinary α_1 -m, β_2 -m and urinary lysozyme, albumin levels

	before intra-arterial chemotherapy	after intra-arterial chemotherapy(weeks)		
		1	2	3
serum α_1 -m (mg/l)	23.3 $\pm$ 1.8	22.8 $\pm$ 2.9	21.2 $\pm$ 2.8	22.7 $\pm$ 3.0
urinary α_1 -m (mg/l)	2.1 $\pm$ 0.3	7.7 $\pm$ 3.4	8.5 $\pm$ 4.6	2.8 $\pm$ 2.0
serum β_2 -m (mg/l)	1.7 $\pm$ 0.1	1.6 $\pm$ 0.1	1.7 $\pm$ 0.1	2.0 $\pm$ 0.2
urinary β_2 -m ($\mu\text{g/l}$)	82.6 $\pm$ 13.5	387.7 $\pm$ 175.0	254.3 $\pm$ 92.6	107.0 $\pm$ 40.0
urinary LZM (ng/ml)	4.9 $\pm$ 1.8	31.5 $\pm$ 10.5	27.0 $\pm$ 5.3	10.9 $\pm$ 10.0
urinary Alb ($\mu\text{g/ml}$)	10.4 $\pm$ 11.6	24.7 $\pm$ 8.5	37.7 $\pm$ 14.5	18.3 $\pm$ 7.5

α_1 -m: α_1 -microglobulin, β_2 -m: β_2 -microglobulin, LZM: lysozyme, Alb: albumin

図1 Changes of serum α_1 -microglobulin図2 Changes of urinary α_1 -microglobulin

Grade 2: 1例, Grade 3: 1例であった。

昇圧動注化学療法前と後1, 2, 3週間目の血清・尿中 α_1 -m, β_2 -m, および尿中 Alb, LZM 測定結果を表2に示す (mean $\pm$ SE)。

血清 α_1 -m は動注前後にほとんど変動はなく, 正常範囲内であった。動注後2週間目の値は (21.2 $\pm$ 2.8mg/l) であった (図1)。

尿中 α_1 -m は動注前 (2.1 $\pm$ 0.3mg/l) に比較し, 動注後1週間目 (7.7 $\pm$ 3.4mg/l, 異常値例は63.6%) および2週間目 (8.5 $\pm$ 4.6mg/l, 異常値例は63.6%) には上昇傾向にあり, 3週間目にはほぼ前値となった (図2)。

血清 β_2 -m は動注前後にほとんど変動はなく, 正常範囲内であった。動注後2週間目の値は (1.7 $\pm$ 0.1mg/l) であった (図3)。

尿中 β_2 -m は動注前 (82.6 $\pm$ 13.5 μ g/l) に比較し, 動注後1週間目 (387.7 $\pm$ 175.0 μ g/l, 異常値例は63.6%) には有意に上昇し (p<0.05) 異常値となり, 2週間目 (254.3 $\pm$ 92.6 μ g/l, 異常値例は63.6%) まで異常値をとる傾向にあり, 3週間目

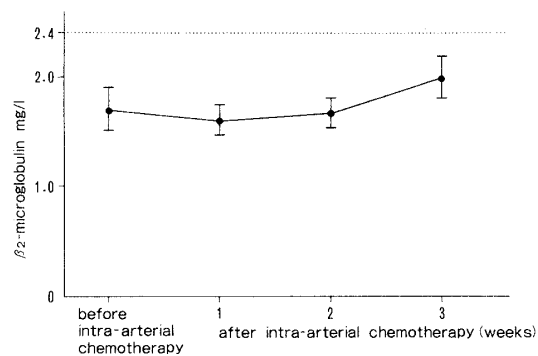
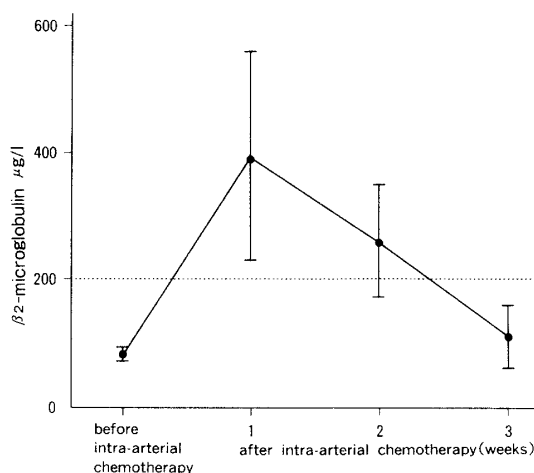
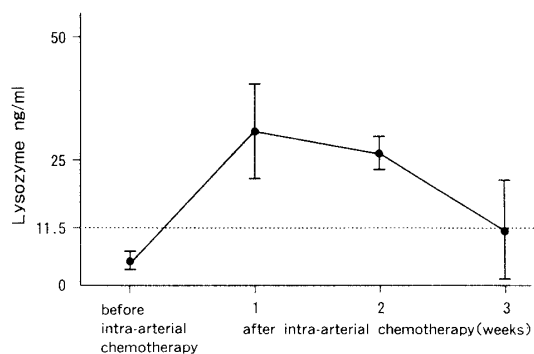
図3 Changes of serum β_2 -microglobulin図4 Changes of urinary β_2 -microglobulin

図5 Changes of urinary lysozyme

(107.0 $\pm$ 40.0 μ g/l) には, ほぼ前値となった (図4)。

尿中 LZM は動注前 (4.9 $\pm$ 1.8ng/ml) に比較し, 動注後1週間目 (31.5 $\pm$ 10.5ng/ml, 異常値例は72.7%) および2週間目 (27.0 $\pm$ 5.3ng/ml, 異常値例は72.7%) まで上昇し異常値となる傾向があり, 3週間目 (10.9 $\pm$ 10.0ng/ml) には減少傾向

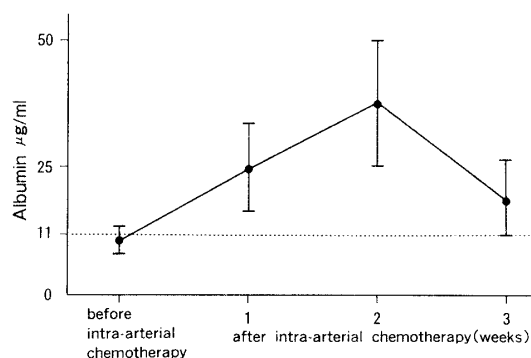


図6 Changes of urinary albumin

にあつた (図5)。

尿中 Alb は動注前 ($10.4 \pm 1.6 \mu\text{g/ml}$) に比較し、動注後 1 週間目 ($24.7 \pm 8.5 \mu\text{g/ml}$, 異常値例は 63.6%), 2 週間目 ($37.7 \pm 14.5 \mu\text{g/ml}$, 異常値例は 63.6%) まで有意に上昇し ($p < 0.05$) 異常値となり、3 週間目 ($18.3 \pm 7.5 \mu\text{g/ml}$) には減少してきた (図6)。

なお血清 Cr, BUN が異常値を示すような腎機能障害例はなかつた。

考 案

組織学的効果判定成績において Grade IIb が 72.7% (8/11 例) であつたことより、昇圧動注化学 (CDDP, PEP) 療法は進行期子宮頸癌に対し、放射線治療効果の増強や手術適応の拡大、手術時の転移防止の面から予後改善は十分期待できることが分かつた。しかし CDDP の副作用には腎機能障害があり、CDDP の使用方法には十分注意する必要がある。

そこでわれわれは、より早期に腎機能障害を発見するために、昇圧動注化学療法施行後 1, 2, 3 週間目に血清・尿中 $\alpha_1\text{-m}$, $\beta_2\text{-m}$, および尿中 Alb, LZM を測定した。

血清 $\alpha_1\text{-m}$ および血清 $\beta_2\text{-m}$ について：西野ら⁸⁾は、 $\alpha_1\text{-m}$ は分子量 3,300 dalton の糖蛋白質で、主な産生部位は肝臓、排泄は腎臓、よつて肝疾患 (肝硬変、激症肝炎) で低値、糸球体腎障害 (ネフローゼ、腎不全) で高値をとるが固型腫瘍、悪性リンパ腫、白血病で不変 (多発性骨髄腫を除く) であるという。金尾ら⁵⁾は血清 $\alpha_1\text{-m}$ および血清 $\beta_2\text{-m}$ は GFR とよい相関があり、血清 $\alpha_1\text{-m}$ と血清 $\beta_2\text{-m}$

m の間にもよい相関があるが血清 $\beta_2\text{-m}$ が正常で血清 $\alpha_1\text{-m}$ が高値を示したものが 30.3% (10/33 例) あつたという。鈴木ら¹³⁾は血清 $\alpha_1\text{-m}$ は Ccr が 100l/day 前後の時に正常値を越え、血清 $\beta_2\text{-m}$ は 70l/day 以下になつた時に正常値を越え、また血清 Cr は Ccr が 60l/day 以下になつた時に正常値を越えるという。また血清 $\alpha_1\text{-m}$ は主に糸球体濾過率 (GFR) によつて決定され、Cr と正の相関があり Ccr と逆相関にあるという。また血清 $\alpha_1\text{-m}$ が血清 $\beta_2\text{-m}$ に先行して上昇するのは $\alpha_1\text{-m}$ が 3 倍の分子量を持つているからだといつている。金ら⁷⁾は血清 $\beta_2\text{-m}$ は Ccr および PSP 15 分値と相関するという。伊藤ら³⁾は血清 $\alpha_1\text{-m}$ が 200mg/l, 血清 $\beta_2\text{-m}$ が 20mg/l 以上であれば確実に慢性腎不全症と診断できる。血清 $\alpha_1\text{-m}$ は日内変動がなく、慢性糸球体腎炎、ネフローゼ症候群では血清 $\alpha_1\text{-m}$ のみが軽度の高値を示しているものもあるという。

われわれの成績で血清 $\alpha_1\text{-m}$ および血清 $\beta_2\text{-m}$ が正常範囲内であつたことは、1 回の CDDP 動注による糸球体腎障害は GFR に影響を与える程度ではないことが示唆された。

尿中 $\alpha_1\text{-m}$ および尿中 $\beta_2\text{-m}$ について：伊藤ら³⁾は腎機能低下に伴い尿中 $\alpha_1\text{-m}$, $\beta_2\text{-m}$ の排泄量が増加し、 $\alpha_1\text{-m}$ および $\beta_2\text{-m}$ はすべて血清由来で、尿細管で再吸収、異化されていることを示唆している。石原ら¹⁾は尿中 $\alpha_1\text{-m}$ が一番感度がよかつたと報告している。尿中 $\beta_2\text{-m}$ も尿細管障害度を知らる指標として利用されているが、血清 $\beta_2\text{-m}$ が 4.5 mg/l 以上の時は尿細管の再吸収の極量を越えるため、悪性腫瘍や自己免疫疾患のとき尿細管障害との鑑別がつかなくなる欠点がある⁶⁾。その点、尿中 $\alpha_1\text{-m}$ は腎機能低下に特有である。

われわれの成績で尿中 $\alpha_1\text{-m}$ および尿中 $\beta_2\text{-m}$ が、動注後 1, 2 週間目には異常値をとる傾向にあつたということは、1 回の CDDP 動注でも尿細管障害は生じることが分かつた。しかし動注後 3 週間目には正常値に復帰していることより、尿細管障害は可逆的で一時的なものと思われる。今回は 1 回の CDDP 動注の結果であつたが、CDDP 動注を繰り返すことにより尿細管障害は不可逆的なものに移行することが予想され、不可逆的腎不

全になる前に、鋭敏に表われる尿中 α_1 -m または尿中 β_2 -m を測定することにより、予知予防することが可能になってくることが示唆された。

尿中 LZM について：鎌倉⁴⁾, Yuzuriha et al.¹⁵⁾ は、LZM が分子量14,000 dalton の低分子蛋白で、ほとんどが好中球, 単球, 組織球, macrophage 由来の細胞内 lysosome 酵素の一つであり、尿中 LZM の増加は尿細管上皮での再吸収障害と LZM 不活化の抑制により生じ、近位尿細管障害の指標となるという。ただし大腸炎や白血病患者で上昇するため、注意が必要である。

われわれの成績で尿中 LZM も尿中 α_1 -m および尿中 β_2 -m と同じように、動注後1, 2週間目には異常値となる傾向があり、動注後3週間目には、ほぼ正常値に復帰している。このことから1回のCDDP 動注でも尿細管障害は生じることが分かり、また尿中 LZM も近位尿細管障害の指標となることが示唆された。

尿中 Alb について：Alb は分子量69,000 dalton の低分子蛋白であるが、糸球体を通過可能な分子量は50,000~60,000 dalton であるため糸球体を通過せず、尿中にはほとんど出現しない。しかしわずかな糸球体障害でも尿中に出現するため、尿蛋白陰性の早期糸球体障害の発見に有効である^{9)~11)}。

われわれの成績で尿中 Alb も、尿中 α_1 -m および尿中 β_2 -m と同じように、動注後1, 2週間目には異常値となる傾向があり、動注後3週間目には、ほぼ正常値に復帰している。このことから1回のCDDP 動注でも、可逆的な早期糸球体障害は生じることが分かり、動注後3週間目には修復されることが示唆された。

また、これらの検査において動注後3週間目に正常値への復帰が見られない症例は、不可逆的な腎障害へ移行することも考えられ、不可逆的な腎障害を予知しCDDP 投与を調節する検査法としても期待できる。

文 献

1. 石原静盛, 本田 稔, 友延正弘, 森馬初子, 三島千穂, 金尾啓右, 伏見尚子: 尿中 α_1 -マイクログロブリンのRIAによる測定に関する研究. 医学と薬学, 18: 1510, 1987.
2. 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠, 鈴木宗弥, 草野英二, 浅野 泰: ヒト α_1 -microglobulin に関する研究 8—腎疾患における血清および尿中 α_1 -microglobulin の動態—. 臨床病理, 29: 833, 1981.
3. 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠, 鈴木宗弥, 山中恒夫, 安部千之: 各種疾患における α_1 -microglobulin と β_2 -microglobulin の血清動態に関する研究. 臨床病理, 30: 1118, 1982.
4. 鎌倉正英: リゾチーム (LZM). 臨床検査 Mook, No. 11, 165, 金原出版, 東京, 1982.
5. 金尾啓右, 石原静盛, 本田 稔, 友延正弘, 森馬初子, 三島千穂, 伏見尚子: ラジオイムノアッセイによる血中 α_1 -マイクログロブリン測定値の評価. 核医学技術, 6: 153, 1986.
6. 河合 忠: マイクログロブリン測定の意義. 臨泌, 39: 183, 1985.
7. 金 衡仁, 伊藤喜久, 河合 忠: β_2 -マイクログロブリンと α_1 -マイクログロブリン. 総合臨床, 31: 2007, 1982.
8. 西野博之, 森川惇二, 大沢劉三郎, 渡辺 治, 榎本博光, 伊藤喜久, 河合 忠: 二抗体法による α_1 -マイクログロブリン Radioimmunoassay 法の開発と臨床的検討. 臨床化学, 13: 286, 1984.
9. 野村武則, 小田桐玲子, 出村黎子, 明石弘子, 出村 博: 尿中微量アルブミン測定用RIAキットの基礎的および臨床的検討. 医学と薬学, 19: 889, 1988.
10. 小田桐玲子, 野村武則, 出村 博: 尿中微量アルブミン. 日本臨床, 44: 209, 1986.
11. 大木 厚, 吾妻惇一, 佐藤徳太郎: RIA 法による尿中微量アルブミン測定に関する基礎的・臨床的検討. 医学と薬学, 18: 1499, 1987.
12. 大谷 巖, 大槻好正, 相川 通, 佐藤洋子, 安斎友博, 大内 仁, 斎藤武郎: Cisplatin の毒性に対する Fosfomycin の軽減効果に関する実験的研究. 癌と化療, 11: 111, 1984.
13. 鈴木宗弥, 草野英二, 村山直樹, 石橋明人, 武田和司, 生沼孝夫, 寺尾統彦, 浅野 泰, 細田瑛一, 伊藤喜久, 榎本博光, 高木皇輝, 河合 忠: 腎機能検査としての α_1 -microglobulin 測定の意義. 腎と透析, 13: 541, 1982.
14. Thomas, J.M., Russo, A., Craswell, P., Ward, M. and Steinhart, I.: Radioimmunoassay for serum and urinary lysozyme. Clinical Chemistry, 27: 1223, 1981.
15. Yuzuriha, T., Katayama, K., Tsutsumi, J. and Kimura, M.: Sensitive immunoassays for the measurement of human lysozyme. Chem. Pharm. Bull., 27: 2802, 1976.
16. Zager, A.R.: Lysozyme and albumin radioimmunoassays new techniques for the study of proteinuria. Invest. Urology, 17: 526, 1980.
(No. 6686 平1・9・5受付)