

小児特発性ネフローゼ症候群の免疫異常に おける亜鉛の関与についての研究(第2編)

—特発性ネフローゼ症候群患児リンパ球の
免疫グロブリン産生能に対する亜鉛の効果—

新潟大学医学部小児科学教室(主任:堀 薫教授)

五味 崇 行

Study of Zinc Metabolism and Immunological Disorder
in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome (Part 2)
—Effect of Zinc on the Synthesis of Immunoglobulin
in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome—

Takayuki GOMI

Department of Pediatrics, Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Kaoru SAKAI)

The effect of zinc to immunoglobulin synthesis of B lymphocytes and lymphocyte blastogenesis on idiopathic nephrotic syndrome (INS) (frequent relapser type) was performed. Lymphocytes of INS patients were cultured with various concentration (12.5, 25, 50, 100, 200 μ M/L) of zinc sulfate solution. Then the patients were given zinc sulfate (1~2 mg/kg) for more than twelve weeks, and immunoglobulin synthesis was measured every month.

Lymphocyte blastogenesis was most increased when 100 μ M/L of zinc solution (about 150 μ g/dl in GIT medium) was added. Con A stimulation increased it 1.79 times, PHA-P 1.10 times and Sac 1 1.61 times.

Spontaneous IgG synthesis was slightly increased when 100 μ M/L of zinc solution (about 150 μ g/dl in GIT medium) was added.

And spontaneous IgG synthesis of whole lymphocytes was slightly increased by zinc. However PWM stimulated IgG synthesis, and IgA and IgM synthesis was not increased by adding zinc solution.

When zinc sulfate was administered orally, IgG synthesis was significantly increased 4~5 weeks later, whereas IgA and IgM synthesis were not.

These findings suggest that zinc is clinically important for the IgG synthesis.

Reprint request to: Takayuki GOMI,
Department of Pediatrics, Kido
Hospital, 777 Kamikido Niigata
City, 950 JAPAN.

別刷請求先: 〒950 新潟市上木戸 777
新潟医療生活協同組合木戸病院小児科
五味 崇 行

Key words: idiopathic nephrotic syndrome zinc deficiency IgG production.

特発性ネフローゼ症候群, 亜鉛欠乏症, IgG 産生能.

要 旨

特発性ネフローゼ症候群 (INS) 頻回再発例では, 寛解期でも低 IgG 血症が少なからず認められ, またこれらの症例では同時に低亜鉛血症もしばしばみられる.

筆者は特発性ネフローゼ症候群の頻回再発例の寛解期においてリンパ球の培養系に亜鉛を添加して幼若化反応および免疫グロブリン産生能について検討した. また患者に亜鉛を経口投与し免疫グロブリン産生能の変化について検討し次のような結果を得た.

① INS 患者のリンパ球浮遊液に 100 μ M/L の濃度の亜鉛を添加したとき最大の幼若化反応の亢進を示し, Con A 刺激で 1.79 倍, PHA-P 刺激で 1.10 倍, Sac 1 刺激で 1.61 倍であった. このことより亜鉛は Con A 刺激下の T 細胞および Sac 1 刺激での B 細胞幼若化反応をよく促進することを認めた.

② B 細胞の培養系に亜鉛を添加したとき IgG 産生は健常人 B 細胞に較べやや増加した. 一方無刺激の末梢血単核細胞の培養系では IgG 産生は有意に増加したが, PWM 刺激では減少した. この所見は亜鉛の IgG 産生促進作用は主として T 細胞を介して発現するが, PWM は INS の T 細胞の IgG 産生補助能を抑制することを示唆する成績であった.

③ INS 頻回再発例に経口的に亜鉛溶液を投与すると, B 細胞分画の IgG 産生能は投与前の 10 倍以上に上昇した. また 1 年間亜鉛を経口投与した患者では血清 IgG 値は有意に増加した.

以上の結果より INS の免疫グロブリン産生能は亜鉛投与により高められると考えられた.

1. は じ め に

特発性ネフローゼ症候群 (idiopathic nephrotic syndrome 以下 INS と略す) では活動期には低アルブミン血症とともに低 IgG 血症もみられ, 寛解後血清アルブミン値が正常化しても血清 IgG 値の低値が持続する症例がみられる¹⁾²⁾. 活動期には強い蛋白尿のため低 IgG 血症が発生することが考えられるが, 寛解期でも低 IgG 血症がみられることからリンパ球の IgG 産生能がなお低下した状態にあることが考えられる³⁾. また血漿亜鉛値も活動期には低下しているが, 寛解後 6 カ月

以内の患者でも, 血漿亜鉛値が健常人平均より 1SD 以上低下したままの症例が約 55% に観察された⁴⁾. さらにこれら症例の血清 IgG 値と血漿亜鉛値との間に正の相関がみられた⁴⁾. 筆者は INS 患者リンパ球の培養系に微量亜鉛添加の系列を作成し, それぞれの幼若化反応と免疫グロブリン産生能を測定した. さらに臨床的に頻回再発例に硫酸亜鉛溶液を経口投与し患児リンパ球の免疫グロブリン産生能の変動について検討した.

2. 対 象 と 方 法

4 歳から 22 歳までの INS 頻回再発例 16 例 (男子 12 例, 女子 4 例) を対象とした. これらの患者はいずれも微小変化型ネフローゼ (lipoid nephrosis) であった. これらのうち 13 例に亜鉛の経口投与を行ない, そのうち 11 例は亜鉛投与中に蛋白尿再発がみられた. これら再発例は全例プレドニソロンの投与を受けた.

血漿亜鉛値は 5-Br-PAPS 法 (和光純薬)⁵⁾ で, 血清免疫グロブリン値はレーザー免疫比濁法 (ベーリンガー) で測定した.

患者リンパ球に亜鉛を添加したときの幼若化反応と免疫グロブリン産生能の測定は寛解期に行なった.

対照は 10 歳から 24 歳の健常人 5 名について行なった.

末梢血単核細胞 (以下 PBM と略す) をヘパリン加静脈血より Ficoll-conrey 比重遠沈法で分離し, その一部をノイラミダーゼ処理羊赤血球 T ロゼット法で分離し T 細胞分画とし, 残りの単核細胞を B 細胞分画 (B 細胞は 40~60%, 他はマクロファージ) とした. それぞれ 1% 牛胎児血清 (FCS, Gibco) 加 GIT 培地 (大伍栄養) で 5×10^5 個/ml に調整した.

マイトジェンとして phytohemagglutinin (PHA-P, Gibco), Concanavalin A (Con A, Gibco), Staphylococcus aureus Cowan 1 株菌体 (SAC 1) を用いた. PHA-P は 2 μ g/ml, Con A は 10 μ g/ml, Sac 1 は 0.01% となるように GIT 培地溶液で調整した.

なお 1% FCS 加 GIT 培地には $82.7 \pm 2.5 \mu$ g/dl の亜鉛があらかじめ含有されていた.

培地に新たに添加した亜鉛は和光純薬製の硫酸亜鉛 7 水和物 (特級) を生理食塩水で 12.5 μ M/L, 25 μ M/L, 50 μ M/L, 100 μ M/L, 200 μ M/L に希釈したものを使用した (10 μ M/L=65 μ g/dl).

リンパ球の幼若化反応には、PHA-P と Con A を T 細胞分画に、Sac 1 を PBM にマイトジェンとして使用した。リンパ球浮遊液にマイトジェンと各濃度の亜鉛溶液を 1/10 量ずつ添加し、96穴マイクロプレート（Nunc 社）で 3 日間培養した後、DNA 合成亢進の際のサイミジンの取り込みをラジオアイソトープアッセイ法で測定した。

PBM 中の T 細胞への亜鉛の直接的な影響を除くため、同量の亜鉛を添加したコントロールを測定し、Sac 1 刺激の測定値より差し引いた値を用いた。

リンパ球の免疫グロブリン産生能の測定は PBM に Pokeweed mitogen (PWM, Gibco) 2.5 μ g/ml を 0.02 ml 添加した系と無刺激の系および無刺激の B 細胞分画で行なった。リンパ球浮遊液をマイクロプレートに 0.2 ml ずつ分注し、硫酸亜鉛の各濃度の溶液をそれぞれ 0.02 ml ずつ添加して 7 日間培養し、培養上清中の IgG, A, M を ELISA 法で測定した⁶⁾。

さらに蛋白合成阻害剤であるサイクロヘキサマイドを添加した培養系についても、上清中の免疫グロブリン濃度を測定し、培養開始時、既に産生状態になっていた免疫グロブリン量を求め、これを差し引いた net の値を新たに in vitro 培養系において産生された免疫グロブリンとした。

また 13 例の INS 頻回再発例に硫酸亜鉛を 1 日 10~20 mg を 2% 溶液とし、さらにこれを服用時 100 倍に希釈して、1 日 2 回に分割し、投与した（Zn として 1 日量 4.1~8.2mg）。血漿亜鉛濃度を経時的に測定するとともに、B 細胞分画および PBM の PWM 刺激群と無刺激群を 7 日間培養し、それぞれの培養上清中の免疫グロブリン濃度も測定した。

3. 結 果

1) リンパ球幼若化反応

健常人 PBM を、Con A および PHA-P 刺激下において各濃度の亜鉛添加時のサイミジンの取り込みの変化をみると、図 1 のように Con A では 100 μ M/L の時に最大となり、約 42% 増加した。PHA-P ではサイミジンの取り込みの増加は僅少であった（図 1）。

INS 頻回再発例寛解初期の患者リンパ球に 50, 100, 200 μ M/L の亜鉛溶液を添加して（亜鉛終濃度 115~212 μ g/dl）幼若化反応を行ない、サイミジンの取り込みを stimulation index で比較した。

Con A で 50 μ M/L の時 0.98, 100 μ M/L の時 1.79, 200 μ M/L の時 1.70 であった。PHA-P では 50 μ M/L

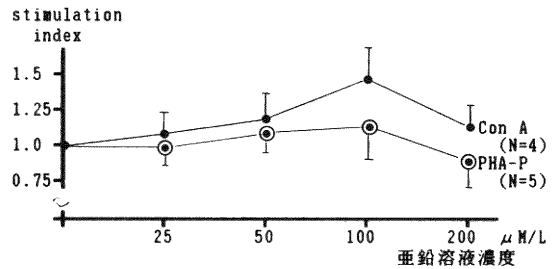


図 1 健常人 T リンパ球の亜鉛添加による Con A, および PHA-P 刺激幼若化反応。（亜鉛無添加時を 1 とする stimulation index）

表 1 50, 100, 200 μ M/L の亜鉛溶液を 1/10 量添加した時の特発性ネフローゼ症候群頻回再発例寛解期患者リンパ球のマイトジェン刺激に依る ³HTdR の取り込みの変化（亜鉛無添加時を 1 とした stimulation index）

マイトジェン	例数	50 μ M/L	100 μ M/L	200 μ M/L
Con A	5	0.98 \pm 0.21	1.79 \pm 0.76*	1.70 \pm 0.61*
PHA-P	4	1.05 \pm 0.31	1.10 \pm 0.18	0.86 \pm 0.12
Sas 1	5	1.30 \pm 0.48	1.61 \pm 0.75*	1.35 \pm 0.66

*亜鉛無添加時と比較して $p < 0.05$ の有意差有り

の時 1.05, 100 μ M/L の時 1.07, 200 μ M/L の時 0.86 であった。Sac 1 でも 50 μ M/L で 1.30, 100 μ M/L で 1.61, 200 μ M/L で 1.35 であった（表 1）。

2) INS 頻回再発例リンパ球の免疫グロブリン産生能

患者 B 細胞分画の培養では 50~100 μ M/L の亜鉛添加のとき、IgG 産生は 20% 程度上昇したが、有意差はみられなかった（図 2）。IgA および IgM の産生増は

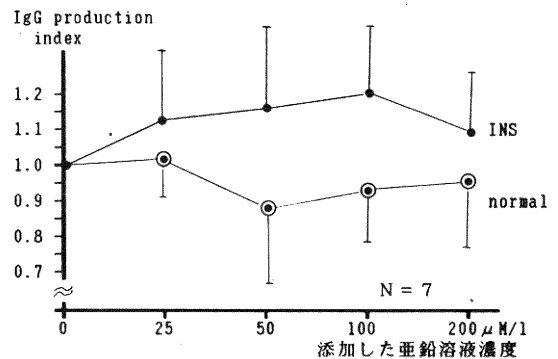


図 2 健常人および INS 患者 B 細胞分画の亜鉛添加による IgG 産生能（亜鉛非添加時の IgG 産生量を 1 とする）

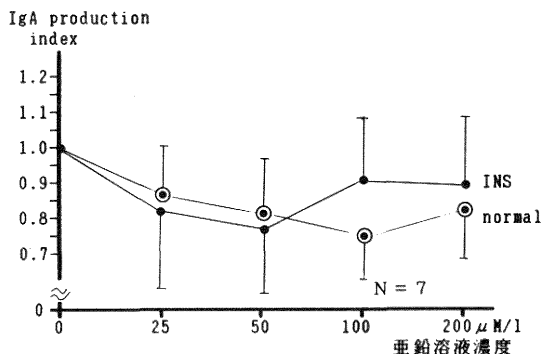


図3 健康人及び INS 患者 B 細胞分画の亜鉛添加による IgA 産生能
(亜鉛非添加時の IgG 産生量を 1 とする)

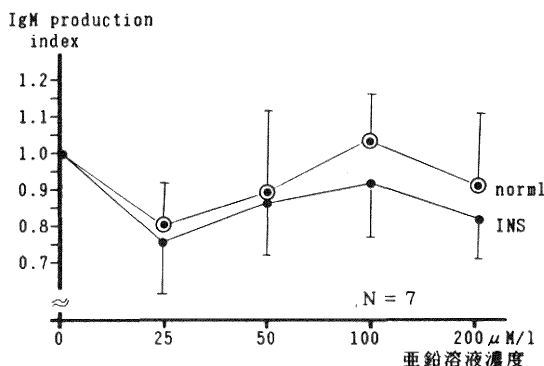


図4 健康人及び INS 患者 B 細胞分画の亜鉛添加による IgM 産生能。
(亜鉛非添加時の IgG 産生量を 1 とする)

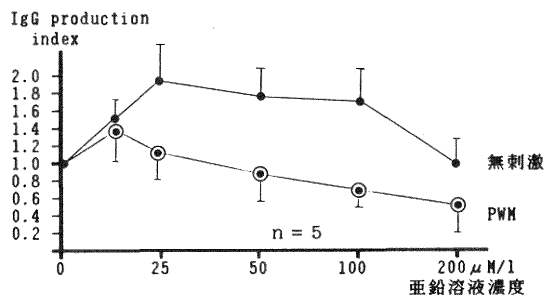


図5 INS 患者末梢血単核細胞の亜鉛添加による IgG 産生能 (亜鉛非添加時の IgG 産生量を 1 とする)
PWM 刺激群と無刺激群の比較

みられなかった。

健康対照群では IgG, A, M とともに亜鉛添加による産生増はみられなかった (図 3, 4)。

一方患者の PBM をマイトジェンを加えないで、25~100μM/L の亜鉛のみを添加して培養したときの IgG 産生は、亜鉛無添加の場合より 1.8~2.1 倍上昇した ($p < 0.05$)。しかし PWM 添加系では IgG 産生増はみられなかった (図 5)。

3) INS 患者に亜鉛と経口投与した後の血清免疫グロブリン値と、末梢血リンパ球の免疫グロブリン産生能

硫酸亜鉛溶液を経口投与された患者では血漿亜鉛濃度は投与前は平均 61.7μg/ml であったが10週間の投与後では 80.7μg/ml と上昇していた ($p < 0.05$)。血清免疫グロブリン濃度は、IgG で投与前の 973.4 ± 266.3 mg/dl に対して、10週後では 891.0 ± 193.7 mg/dl と減少しており ($p < 0.05$)、IgA も 197.7 ± 66.5 mg/dl が 173.4 ± 50.3 mg/dl と減少していた ($p < 0.05$)。IgM も有意差はなかったがやはり低下していた (表 2)。しかし1年間亜鉛を連続投与でき、かつ再発の際γグロブリン製剤を投与しなかった10例の血清 IgG 値をみると投与前 985.0 ± 213.1 mg/dl が1年後では 1131.0 ± 122.5 mg/dl と増加していた ($p < 0.05$)。IgA, Mでは増減はみられなかった (表 3)。

表 2 亜鉛投与前および10週後の血漿亜鉛値および血清免疫グロブリン値

	血漿亜鉛値 μg/dl	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
前	61.7 ± 13.6	973.4 ± 266.3	197.7 ± 66.5	176.5 ± 73.0
後	80.7 ± 7.7	891.0 ± 193.7	173.4 ± 50.3	154.9 ± 47.4
有意差	$p < 0.05$	$p < 0.05$	$p < 0.05$	ns

ns: 有意差ナシ

表 3 亜鉛投与前および1年間連続投与後の血清免疫グロブリン値

	IgG mg/dl	IgA mg/dl	IgM mg/dl
投与前	985.0 ± 213.1	161.3 ± 75.8	254.0 ± 125.4
1年後	1131.0 ± 122.5	180.5 ± 55.4	221.1 ± 206.7
有意差	$p < 0.05$	ns	ns

ns: 有意差なし

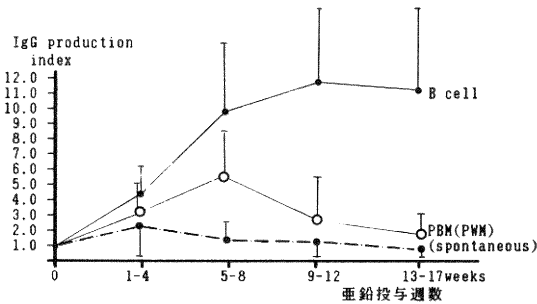


図 6 亜鉛経口投与による INS 患者リンパ球の IgG 産生能の推移 (投与前を 1 とした係数)

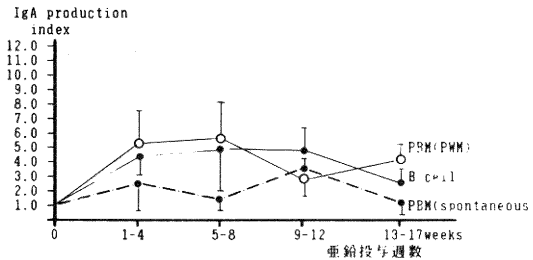


図 7 亜鉛経口投与によるネフローゼ患児リンパ球の IgA 産生能の推移 (投与前を 1 とした係数)

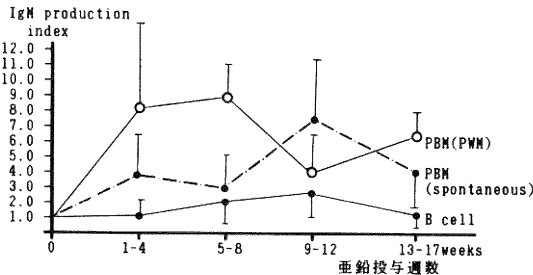


図 8 亜鉛経口投与による INS 患者リンパ球の IgM 産生能の推移 (投与前を 1 とした係数)

リンパ球の IgG 産生能は B 細胞分画で経口的に亜鉛を投与してから 1～4 週目より 10 倍以上にもおよぶ著明な増加がみられ、5～8 週でプラトーに達した。しかし無刺激の PBM および PWM 刺激の PBM の系では 2～4 倍と軽度の増加にとどまった (図 6)。IgA 産生に関しては PBM, B 細胞分画ともに 2～5 倍の増加であった (図 7)。IgM 産生では PWM 刺激の PBM が 5～9 倍の増加であったのに対し、B 細胞分画では 2～3 倍程度の増加にとどまった (図 8)。

4. 考 案

INS の活動期では、尿中への喪失により亜鉛、銅、鉄などの血中微量元素は低値となる⁷⁾⁸⁾。銅や鉄の欠乏症においてもリンパ球の幼若化反応は低下し、抗体産生能も低下することが知られている⁹⁾が、亜鉛は微量元素の中では最も免疫系に影響を及ぼす元素といわれている⁹⁾。さらにリンパ球に対して非特異的なマイトジェン作用を持つ事も知られている¹⁰⁾。またマイトジェン刺激による幼若化反応を増幅する作用もあるらしい¹¹⁾。これらの作用は他の必須微量元素ではみられない。

亜鉛欠乏によるリンパ球の異常では T 細胞の異常の報告がかなりみられるが、血清免疫グロブリンの低値を伴う亜鉛欠乏症¹²⁾¹³⁾や Lipopolysaccharide (LPS) 刺激による幼若化反応の低下を示す亜鉛欠乏症の症例¹⁴⁾などの報告がみられており、B 細胞障害の存在も示唆されている。

INS では活動期ばかりでなく、寛解期でも血漿亜鉛値が低値である症例が少なくない。筆者の経験では寛解後 6 ヶ月以内のネフローゼ例の約 55% に 1SD 以上の血漿亜鉛値の低値をみた。しかし寛解期間が 7 ヶ月以上持続している例ではほとんどが正常範囲内であった⁴⁾。寛解初期 (寛解後 1 ヶ月以上 6 ヶ月以内) の症例で免疫グロブリン値と血漿亜鉛値を測定すると血清 IgG 値の間に有意な相関がみられ ($r=0.638$, $n=22$, $p<0.01$)、亜鉛が IgG 産生に関与していることが窺われた⁴⁾。

岡田ら¹⁵⁾は健康小児のマイトジェン刺激リンパ球に亜鉛を加えて培養すると、Con A 刺激、PHA-P 刺激ともに亜鉛無添加の場合よりも DNA 合成が亢進するが、Con A 刺激の場合の方がより亢進したと報告している。また低亜鉛血症患児のリンパ球では PHA-P, Con A, PWM のいずれの刺激でも亜鉛添加で DNA 合成は著しく亢進したと報告している。

INS 活動期では PHA-P, Con A, PWM, Sac 1 などのマイトジェン刺激に対するリンパ球の反応が低下しているが、寛解期では健康群との間に有意差はないという報告もある¹⁶⁾。そこで、筆者は低亜鉛血のみられる INS 頻回再発例の寛解初期の患者リンパ球に 50, 100, 200 $\mu\text{M/L}$ の亜鉛溶液を添加して (実験的亜鉛添加後の培養液の亜鉛の最終濃度はそれぞれ 115, 147, 212 $\mu\text{g/dl}$ になる) 幼若化反応を行ない亜鉛の効果を検討した。その結果、表 1 のように Con A, PHA-P および Sac 1 において、いずれも 100 $\mu\text{M/L}$ の亜鉛添加時に最大になり、それぞれ 1.79 倍、1.10 倍、1.61 倍にサイミジン

の取り込みが増加した。このことより、INS でも亜鉛はT細胞、特に Con A で誘導されるサブポピュレーションを強く活性化すると考えられた。なお亜鉛によるT細胞の活性化には、マクロファージの作用を介することが知られており、T細胞にマクロファージを混合して亜鉛刺激による幼若化を行なうとT細胞単独の場合より反応が強くなると言われている¹⁷⁾。またB細胞も亜鉛で活性化されると考えられた。

次に筆者は健康人および INS 寛解初期患者のB細胞分画に各濃度の亜鉛を添加して培養し、免疫グロブリン産生量を測定し、B細胞の免疫グロブリン産生能が改善するか否かを検討した。

その結果 INS 患者の IgG 産生は 50~100 μ M/L の亜鉛添加により増加したが IgA, Mは不変であった。一方健康人では IgG, A, Mともに産生増はみられなかった。

Cunningham-Rundles ら¹⁸⁾ は、健康人B細胞に対し亜鉛は、PWM 同様のマイトジェン作用を持つと報告しており、さらに検討すれば健康人B細胞でも亜鉛添加により IgG 産生増加がみられるかもしれない。今回のデータからは INS のB細胞の IgG 産生能は健康のB細胞より亜鉛添加により上昇しやすいと考えられた。

一方、PBM を無刺激および PWM 刺激で同様に各濃度の亜鉛を添加して免疫グロブリン産生の対する亜鉛の効果を検討すると、無刺激で培養した系では 25~100 μ M/L の亜鉛添加により IgG 産生が有意に増加したが、PWM 刺激の系では増加しなかった。これらの所見より亜鉛の IgG 産生促進効果は主としてT細胞を介して発現すると考えられた。しかし PWM 刺激下では IgG 産生はかえって低下していた。

富沢²⁾ はネフローゼのリンパ球機能の研究で、リンパ球を PWM で刺激して培養すると IgM, E の産生は無刺激の時より上昇したが、IgG 産生は低下もしくは不変であり、INS のT細胞は PWM 刺激で IgM, E の産生を亢進させるが、IgG 産生はむしろ抑制するのではと述べている。またこの傾向は、ネフローゼ頻回再発例では寛解後も長期間にわたり持続することも報告されている¹⁹⁾。筆者のデータはこれらの報告と一致し、INS のT細胞の IgG 産生補助能の異常を示している。

亜鉛の経口投与を INS 頻回再発例13例に行なったが、これら患者のB細胞分画の IgG 産生能は1~4週の内10倍以上の著しい産生増を示した。一方無刺激 PBM と PWM 刺激 PBM では2~4倍の産生増にとどまった。この結果より、ネフローゼB細胞は亜鉛投与により

血管内に既に IgG 産生能が高まっているにも拘らず、サブプレッサーT細胞優位のネフローゼでは IgG 産生は抑制されるという成績が得られたものと解釈された。

臨床的に血清 IgG 値は、亜鉛投与前と較べて10週後では増加していなかったが、1年間亜鉛投与を継続でき、かつ再発した際に γ -グロブリンの投与を受けなかった10例で検討したところ、血清 IgG 値の有意な増加がみられた ($p<0.05$)。

亜鉛投与により再発が減少するとすれば、当然血清 IgG 値は徐々に上昇すると考えられるが、実際10例中2例は亜鉛投与開始後再発は見られていない。しかしながら再発を繰り返している例の中にも1年後には血清 IgG 値がかなり上昇している例が3例みられているので、IgG 値の上昇に亜鉛の効果が考えられた。亜鉛投与による IgG 産生能の回復には、長期間の継続投与が有用と思われた。

また INS における他の免疫異常、すなわち遅延型過敏反応の低下²⁰⁾、患者血清中のT細胞抑制因子^{3) 21)}、インターロイキン2産生能低下²²⁾などが亜鉛投与で改善されるか否かを検討する必要がある。特に INS 患者の血清中の免疫抑制因子の1つとして α_2 -マクログロブリンが同定されている^{23) 24)}が、 α_2 -マクログロブリンは亜鉛を結合している蛋白体であるので²⁵⁾、亜鉛投与により α_2 -マクログロブリンの機能に変化がおり、免疫抑制作用が変化する可能性も考えられる。

INS 患者への亜鉛投与は、特に頻回再発例では体内の亜鉛プールが減少している可能性が考えられ²⁶⁾、その補充療法が INS の病態改善に有効ではないかと筆者らは考えている。しかし亜鉛過剰状態では好中球の貪食能や遊走能が低下することと言われており²⁷⁾、臨床的に血漿亜鉛値をチェックすることも大切であるが筆者らの行なっている亜鉛投与は1日必要量の約半分量で、過剰状態になることは考えがたい。ちなみに本邦正常小児の1日亜鉛摂取量は1日最低必要量の限界値またはそれ以下の量で、感染などの極めて軽いストレスで低値になり易い、不安定な栄養素であることを付記しておく。

5. 結 語

特発性ネフローゼ症候群患者リンパ球に亜鉛を添加して培養し、また亜鉛を長期間経口投与して、リンパ球機能に対する亜鉛の効果を検討し次のような結果を得た。

1) リンパ球幼若化反応に対して、亜鉛は Con A 刺激、Sac 1 刺激を良く増幅したが、PHA-P 刺激の増幅は僅かであった。

2) 亜鉛は Con A で誘導されるT細胞サブポピュ

レーションを強く活性化する働きがあることを認めた。

3) B細胞分画の *in vitro* での免疫グロブリン産生能は亜鉛添加により IgG 産生能を増加させたが、IgA, Mについては不変であった。

4) INS 患者に亜鉛を経口投与すると、血漿亜鉛濃度は上昇し、B細胞分画の IgG 産生能も上昇した。また1年間の連続投与で血清 IgG 値は有意に上昇した。

5) 以上より INS に対して亜鉛投与は有用であると考えられた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました恩師堺 薫教授に深甚なる謝意を表します。また本研究に御協力頂きました新潟大学小児科富沢修一博士、大久保総一郎先生に深く感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) **Giangiacomo, J., Cleary, T.G., Cole, B.R., Hoffsten, P. and Robson, A.M.:** Serum immunoglobulins in the nephrotic syndrome. A possible cause of minimal-change nephrotic syndrome. *N Engl J Med*, **293**: 8~12, 1975.
- 2) 富沢修一： 松本脩三編。小児科 Mook No. 43 小児科医のための免疫学，金原出版株式会社，東京：198~208, 1986.
- 3) 堺 薫，嶋倉泰裕，富沢修一，伊藤末志： リポイドネフローゼと細胞性免疫。医学のあゆみ，**119**：351~357, 1981.
- 4) 五味崇行： 小児特発性ネフローゼ症候群の免疫異常における亜鉛の関与についての研究，第1編，特発性ネフローゼ症候群患児の血漿中亜鉛値と血中免疫グロブリン濃度の関係。日児誌，**92**：2337~2342, 1988.
- 5) **Makino, M., Saito, M., Horiguchi, D. and Kina, A.:** A highly sensitive colorimetric determination of serum zinc using water-soluble pyridylazodye. *Clinica chimica acta*, **120**: 127~135, 1982.
- 6) 富沢修一： 特発性ネフローゼ症候群患児リンパ球の IgE 産生能について。日腎誌，**29**：157~166, 1987.
- 7) **Riemon, E.W.:** Change in zinc metabolism during the course of the nephrotic syndrome. *Am J Dis Child*, **134**: 46~50, 1980.
- 8) **Warshaw, B.L., Check, I.J., Hymes, L.C. and DiRusso, S.C.:** Decreased serum transferrin concentration in children with the nephrotic syndrome: Effect on lymphocyte proliferation and correlation with serum immunoglobulin levels. *Clin Immunol Immunopathol*, **33**: 210~219, 1984.
- 9) 関口隆憲，宮尾益英： 宮尾益英編，小児科 Mook No. 33 微量元素と小児疾患。金原出版株式会社，東京：164~176, 1984.
- 10) **Ruhl, H., Kirchner, H. and Bochart, G.:** Kinetics of Zn^{2+} -stimulation of human peripheral lymphocyte *in vitro*. *Proc Soc Exp Biol Med*, **137**: 1089~1092, 1971.
- 11) **Berger, N.A. and Skinner, A.M.:** Characterization of lymphocyte transformation induced by zinc ions. *J Cell Biol*, **61**: 45~55, 1974.
- 12) **Ruhl, H. and Kirchner, H.:** Monocyte-dependent stimulation of human T cells by zinc. *Clin Exp Immunol*, **32**: 484~488, 1978.
- 13) **Pass, R.F., Johnston, R.B. and Cooper, M.D.:** Agammaglobulinemia with B lymphocytes in a neonate with acrodermatitis enteropathica. *Am J Dis Child*, **128**: 251~253, 1974.
- 14) 矢吹 康，竹川 康，阪部嶺夫，細井宏益，手代木正： 亜鉛欠乏症の1乳児例—亜鉛欠乏と免疫異常に関する文献的考察。日児誌，**88**：1874~1883, 1984.
- 15) 岡田隆滋，宮尾益英： 亜鉛欠乏症における易感染性。第2編 亜鉛の末梢リンパ球に対する影響と亜鉛代謝からみた Down 症候群について。日児誌，**88**：145~153, 1984.
- 16) 吉川弓夫，広瀬久忠，稲見 誠： ネフローゼ症候群の発症病因としての免疫異常。小児内科，**16**：1235~1239, 1984.
- 17) 関口隆憲，宮尾益英： 免疫系に及ぼす微量元素の影響。第1編 銅または亜鉛欠乏ラットのリンパ球幼若反応について。日児誌，**88**：506~513, 1984.
- 18) **Cunningham-Rundles, S., Cunningham-Rundles, C., Dupont, B. and Good, R.A.:** Zinc-induced activation of human B lymphocytes. *Clin Immunol Immunopathol*, **16**: 115~122, 1980.
- 19) **Tomizawa, S., Gunji, T., Takano, K., Shimakura, Y. and Sakai, K.:** Hyperfunctions of spontaneous suppressor T cell in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Eur J Pediatr*, **140**: 158, 1983.
- 20) **Fodor, P., Saitu'a, M.T., Rodriguez, E., GonZa'lez, B. and Schlesinger, L.:** T-cell

- dysfunction in minimal-change nephrotic syndrome of childhood. *Am J Dis Child*, **136**: 713~717, 1982.
- 21) **Moorthy, A.V., Zimmerman, S.E. and Buckholder, P.M.**: Inhibition of lymphocyte blastogenesis by plasma of patients with minimal change nephrotic syndrome. *Lancet*, **1**: 1160~1162, 1972.
- 22) 林三樹夫: 特発性ネフローゼ症候群とインターロイキン2の係わり. *小児科臨床*, **39**: 801~808, 1986.
- 23) **Gunji, T., Tomizawa, S., Oshizaka, H., Hirano, H., Asami, T. and Sakai, K.**: Analysis of the inhibitory factors in nephrotic sera for concanavalin-A induced lymphoblastogenesis. *Eur J Pediatr*, **140**: 159, 1983.
- 24) 浅見 直, 郡司哲己, 富沢修一, 堺 薫: 特発性ネフローゼ症候群における α_2 -マクログロブリンの免疫抑制作用. *病態生理*, **6**: 225~229, 1987.
- 25) **Giroux, E.L.**: Determination of zinc distribution between albumin and α_2 -macroglobulin in human serum. *Biochim Biophys Acta*, **273**: 64~72, 1972.
- 26) 山谷真己, 樋口 晃, 岡田敏夫: ネフローゼ症候群における尿中微量金属の排泄動態についての検討. *日児誌*, **92**: 1286~1293, 1988.
- 27) 平尾敬男, 瀬戸嗣郎: 亜鉛と免疫機能. *臨床免疫*, **15 (suppl. 7)**: 143~152, 1983.
- (平成元年6月30日受付)
-