

# 微小変化型ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンの併用効果—プレドニゾロン単独群と比較して

林 正則\* 木村記代 深津敦司\*\*

The combined effect of cyclosporin and prednisolone for minimal change nephrotic syndrome : comparison with prednisolone therapy

Masanori HAYASHI\*, Noriyo KIMURA, and Atsushi FUKATSU\*\*

\*Department of Internal Medicine, Fukui Red Cross Hospital, Fukui,

\*\*Division of Artificial Kidneys, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan

## 要 旨

**目 的 :** 微小変化型ネフローゼ症候群の治療はわが国ではステロイド療法が主流であるが、副腎皮質ステロイド薬の長期服用によりその副作用が懸念される。今回われわれは、シクロスポリン(cyclosporin : CyA)との併用によりプレドニゾロン(prednisolone : PSL)の早期減量の可能性を検討した。

**対象および方法 :** 1) 過去 15 年間に於いて腎生検にて微小変化型ネフローゼ症候群あるいは治療にて微小変化型ネフローゼ症候群と考えられる例 A 群 : PSL 20 mg/day + CyA 2~3 mg/kg/day ; 10 例(男性 2 例, 女性 8 例), 年齢 40±18 歳, B 群 : PSL 単独, 開始時投与量 34.7±11.9 mg/day ; 15 例(男性 6 例, 女性 9 例), 年齢 43±17 歳, 2) 調査項目は入院時の平均血圧, 血清クレアチニン値, 1 日尿蛋白量, 血清アルブミン値, 総コレステロール値, 入院期間, 入退院時の体重減少量, 尿蛋白 1.0 g/day 以上の期間, 入院時と退院後 6 カ月までの PSL 総量, 外来時の PSL 量と CyA 量の推移, CyA 血中濃度(C2)。退院の目標は, 1) 尿蛋白が 1.0 g/day 以下が数日持続したとき, 2) 体重が元の値に戻ったとき, 3) B 群の場合 PSL 服用量が 20 mg/day となったとき, とした。再燃の定義を尿蛋白 3.5 g/day 以上とし, PSL 20 mg/day + CyA 2~3 mg/kg/day を投与する。

**結 果 :** 平均入院期間は A 群 ; 19.3±8.8 日, B 群 ; 56.5±22.3 日より有意に短かった( $p=0.0008$ )。入退院時の体重減少量は A 群 ; 8.3±4.8 kg, B 群 ; 7.8±5.8 kg と同等であった( $p=0.8388$ )。PSL 総量については入院時 A 群 ; 386±173 mg は入院時 B 群 ; 1,884±1,573 mg より少なく( $p=0.0067$ )、外来 6 カ月間 A 群 ; 1,926±776 mg も外来 6 カ月間 B 群 ; 15,474±3,863 mg より有意に少なかった( $p<0.0001$ )。尿蛋白 1.0 g/day 以上の期間は A 群 ; 12.9±8.4 日, B 群 ; 23.7±18.3 日と統計学的には有意差がないが( $p=0.0963$ )、A 群で短い傾向にあった。

副作用としては B 群に 1 例ステロイド起因性糖尿病がみられたのみであったが、骨合併症などは長期の観察が必要と考えられる。A 群の 2 例に CyA 中止後に再燃を認めたが、PSL 20 mg/day + CyA 2~3 mg/kg/day にて外来で改善した。

**結 論 :** 1) A 群で入院期間, PSL 服用量が B 群より少なかった。2) PSL と CyA の併用療法は, 退院目標を早期に達成することによって入院期間を短縮し, なおかつ PSL を早期に減量することにより QOL の向上と PSL の副作用予防ができるものと考えられる。

**Background :** Minimal change nephrotic syndrome (MCNS) is the most common type of glomerular disease and treated mainly with corticosteroids, usually prednisolone (PSL). The recurrence rate during PSL treatment

is approximately 20~30%. In addition, the adverse effects of long term PSL treatment include diabetes, osteoporosis, infection etc, most of which are serious. We treated MCNS with PSL and cyclosporin (CyA) as an initial therapy to reduce PSL dosage and its side effects, and compared various clinical parameters in MCNS treated with the conventional PSL therapy.

**Subjects and methods** : MCNS patients were divided to two groups. Group A consisted of 10 patients, average age 40 years old, treated initially with PSL 20 mg and CyA (2 mg/kg B.W.). Group B consisted 15 patients, average age 43 years old, treated PSL, initial dose  $34.7 \pm 11.9$  mg. Data evaluated included whole admission term, reduction of body weight at the discharge, total PSL dosage, period of urinary protein excretion more than 1.0 g/day and side effects.

**Results** : Average admission term was significantly shorter in Group A ( $19.3 \pm 8.8$  days) than in Group B ( $56.5 \pm 22.3$  days) ( $p=0.0008$ ). Reduction of body weight at discharge from admission was comparable in both Groups (A :  $8.3 \pm 4.8$  kg, B :  $7.8 \pm 5.8$  kg,  $p=0.8388$ ). Total PSL dosage in Group A in hospital ( $386 \pm 173$  mg) was smaller than in Group B ( $1,884 \pm 1,573$  mg) ( $p=0.0067$ ). PSL dosage out hospital for 6 months showed the same results A :  $1,926 \pm 776$  mg, B :  $15,474 \pm 3,863$  mg ( $p<0.0001$ ). Periods with urinary protein excretion more than 1.0 g/day was slightly shorter in Group A ( $12.9 \pm 8.4$  days) than Group B ( $23.7 \pm 18.3$  days) ( $p=0.0963$ ).

**Side effects** : One patient in Group B had steroid induced diabetes. Other patients did not show significant side effects.

**Recurrence** : Two patients in Group A had recurrence after CyA stopped, but were improved by treatment.

**Conclusion** : Initial therapy with PSL and CyA for MCNS is effective for the resolution of nephrotic syndrome, the reduction of PSL amount and whole admission term.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 581-587.

**Key words** : minimal change nephrotic syndrome, prednisolone, cyclosporin

## 緒 言

ネフローゼ症候群は日常診療のなかでしばしば遭遇する疾患であり、その治療には副腎皮質ステロイド薬(以下、ステロイド)が主流となっている。しかし、疾患によってはステロイドに反応するタイプと難治性のタイプを経験する。ステロイドに反応する疾患として微小変化群があり、難治性の疾患として膜性腎症や巣状糸球体硬化症などがある。

微小変化型ネフローゼ症候群はわが国において成人一次性ネフローゼ症候群の 37.7%を占めており高頻度にみられ、また、60 歳以上の高齢者においてもその頻度は膜性腎症に次いで約 10~20%を占める<sup>1)</sup>。また、再発は 30~60%と高率に認め、しかも頻回再発例は 20%と報告されている<sup>2)</sup>。初発例ではプレドニゾン(prednisolone : PSL)を初回 40~60 mg ( $1 \sim 1.2$  mg/kg/day)を 4~6 週間投与し、反応が良好な症例であれば、その後 2~4 週間ごとに 5~10 mg/日ずつ減らす治療法が主流となっている。したがって、ステロイドを長期間服用することによって副作用出現のリスクが高くなる。治療の目的は再発をいかに少なくし、治療薬を減量することによって副作用を抑えるかと言っても過言ではない。

ステロイドの副作用には、以前より免疫抑制と易感染性、糖尿病、骨粗鬆症、大腿骨骨頭壊死、消化性潰瘍など重篤

なものが指摘されている。ステロイド性骨粗鬆症に関しては、2004 年の日本骨代謝学会のガイドラインにより管理と治療のポイントが示された<sup>3)</sup>。PSL 換算で 5 mg/day 以上で一般的指導およびビスホスホネート製剤などが必要となり、10 mg/day 以上では骨密度値が高くても(骨折閾値%YAM90)骨折の危険性があると指摘している。

われわれは、微小変化型ネフローゼ症候群の患者に対し、ステロイドの副作用を少しでも防ぐ目的でシクロスポリン(cyclosporin : CyA)との併用によりステロイドの早期減量の可能性を検討した。

## 対象と方法

当院腎臓内科にて過去 15 年間に経験したネフローゼ症候群のなかで、腎生検にて微小変化群と診断したか、あるいは症候より微小変化群と考えられ腎生検をせずにステロイド治療を行った患者を対象とした(Table 1, 2)。後方視的研究に対し、当院での倫理委員会での承認を得ると同時に、患者に対しても文書にて同意を得た。

この研究のきっかけとなった頻回再発症例を呈示する(Fig. 1)。

PSL 20 mg/day と CyA 2~3 mg/kg/day の併用群を A 群とし、男性 2 例と女性 8 例の平均年齢は  $40 \pm 18$  歳であっ

**Table 1. The background of patients in group A (PSL and CyA combination) and group B (PSL only)**

No	Group	Age	Gender	Histology	Hospitalization (day)	PSL Initial dosage (mg/day)	CyA Initial dosage (mg/day)	BW A (kg)	BW D (kg)	difference (kg)	TCHO A (mg/dL)	TCHO D (mg/dL)	Alb A (g/dL)	Alb D (g/dL)	CR	PR1
1	A	70	F	MCNS	25	20	100	69.7	56.7	13.0	481	541	1.7	2.7	*	
2	A	67	M	N. D.	19	20	100	52.0	42.0	10.0	472	504	1.5	2.5	*	
3	A	21	F	MCNS	20	20	100	54.4	45.8	8.6	436	362	1.8	2.9	*	
4	A	50	F	MCNS	7	20	125	57.0	54.0	3.0	378	265	3.0	4.1	*	
5	A	23	F	MCNS	25	20	100	56.3	44.9	11.4	396	465	2.0	3.8	*	
6	A	31	M	MCNS	19	20	150	101.2	84.9	16.3	424	507	2.1	2.9	*	
7	A	48	F	MCNS	14	20	100	58.6	54.5	4.1	433	410	2.4	2.4	*	
8	A	24	F	MCNS	13	20	100	53.2	48.9	4.3	400	387	2.4	2.6	*	
9	A	45	F	MCNS	38	20	150	82.2	72.1	10.1	323	458	2.3	2.1	*	
10	A	24	F	MCNS	13	20	100	52.4	50.6	1.8	373	350	2.1	3.6	*	
11	B	42	F	MCNS	29	20		60.0	57.0	3.0	332	312	2.4	2.5	*	
12	B	43	F	MCNS	47	40		58.0	52.0	6.0	241	152	2.2	2.9	*	
13	B	43	F	MCNS	42	40		56.3	48.8	7.5	408	215	1.8	3.7	*	
14	B	43	F	MCNS	94	30		83.0	61.8	21.2	585	221	1.8	3.5	*	
15	B	16	M	N. D.	36	30		75.2	70.0	5.2	573	204	1.8	3.0	*	
16	B	30	M	MCNS	42	20		72.9	67.0	5.9	369	218	1.8	3.7	*	
17	B	31	M	MCNS	78	40		82.8	67.2	15.6	507	258	1.7	2.7	*	
18	B	78	M	MCNS	42	20		65.0	50.0	15.0	300	248	2.3	2.9	*	*
19	B	33	F	MCNS	68	40		44.6	43.0	1.6	658	215	2.0	3.9	*	
20	B	59	M	MCNS	68	30		62.5	55.6	6.9	510	256	1.4	2.1	*	
21	B	62	M	MCNS	68	50		64.2	53.4	10.8	363	300	2.2	2.9	*	
22	B	55	F	N. D.	33	20		62.0	60.0	2.0	301	272	3.0	3.7	*	
23	B	16	F	N. D.	54	40		55.7	53.0	2.7	460	175	1.5	3.8	*	
24	B	44	F	MCNS	44	60		60.2	50.6	9.6	481	206	1.5	3.4	*	
25	B	45	F	MCNS	102	40		57.2	53.4	3.8	520	209	1.7	4.0	*	

A : admission, D : discharge, CR : complete remission, PR1 : partial remission1, N. D. : not done

**Table 2. Comparison of the clinical data of both group at admission**

	A group	B group	p value
Age	40±18	43±17	0.7413
Gender (M/F)	2/8	6/9	ns
Mean blood pressure (mmHg)	89±15	91±7	0.6418
Creatinine (mg/dL)	0.66±0.11	0.75±0.17	0.1939
Urine protein (g/day)	9.3±5.2	7.1±4.6	0.2804
Albumin (mg/dL)	2.1±0.4	1.9±0.4	0.2524
Total cholesterol (mg/dL)	414±47	451±115	0.3499

ns : not significant

た。PSL 単独群を B 群とし、男性 6 例と女性 9 例の平均年齢は 43±17 歳であった。調査項目は、入院時の平均血圧、血清クレアチニン値、1 日尿蛋白量、血清アルブミン値、総コレステロール値、入院期間、入退院時の体重減少量、尿蛋白 1.0 g/day 以上の期間、入院時と退院後 6 カ月までの PSL 総量、外来時の PSL 量と CyA 量の推移、CyA 血中濃度(C2)とした。

退院の目標は、1) 尿蛋白が 1.0 g/day 以下が数日持続したとき、2) 体重が入院前値に戻ったとき、3) B 群の場合 PSL 服用量が 20 mg/day となったとき、とした。

再燃の定義を尿蛋白 3.5 g/day 以上とし、PSL 20 mg/day + CyA 2~3 mg/kg/day を投与する。なお併用薬については、全例にループ利尿薬を投与したが、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮

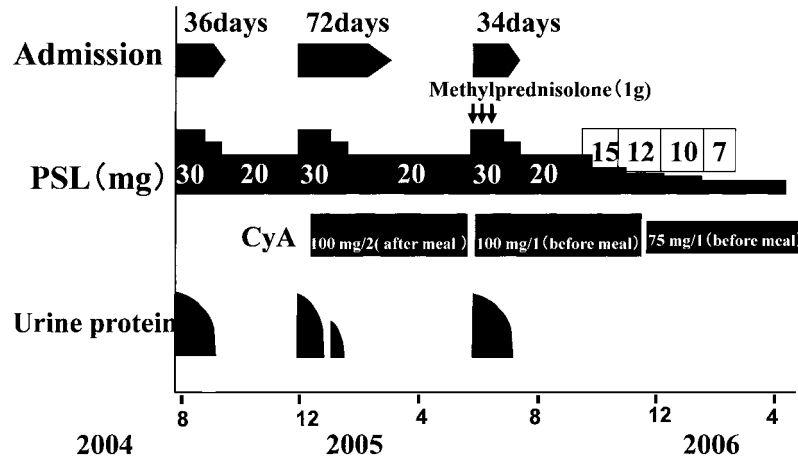


Fig. 1. The clinical course of the case that drove us to initiate the present study

Table 3. Comparison of the clinical findings of both group after therapy

	A group		B group		p value
	Inpatient	Outpatient (6 months)	Inpatient	Outpatient (6 months)	
Hospitalization (day)	19.3±8.8		56.5±22.3		0.0008
Body weight difference (kg)	8.3±4.8		7.8±5.8		0.8388
Period excreting urine protein ≥1.0 g/day (day)	12.9±8.4		23.7±18.3		0.0963
Total dosage of PSL (mg)	386±173		1,884±1,573		0.0067
Total dosage of PSL (mg)		1,926±776		15,474±3,863	<0.0001

抗薬 (ARB) を含む降圧薬や高脂血症治療薬は原則的に投与しなかった。

各パラメーターは平均値±標準偏差で表示し、2群間の統計学的処理は StatView 5.0 を使用し、Welch's test で行い、危険率 5% 以下を有意とした。

## 結 果

### 1. 症例呈示

入院時 17 歳、男子学生で主訴は全身浮腫。家族歴および既往歴には特記事項なし。現病歴：2004 年 8 月近医よりネフローゼ症候群と診断され当院に紹介された。1 日尿蛋白 7.3 g/day。血清アルブミン値 1.8 g/dL、総コレステロール値 573 mg/dL。S. I. 0.014 微小変化型と判断し、腎生検を施行せずにプレドニン 30 mg/day で治療を開始し 36 日で退院した。退院後 3 カ月目に再発し 2 回目の入院となった。今回は入院が長引いたため、2005 年 1 月に CyA 100 mg (1.7 mg/kg/day) を分 2 朝夕食後で併用し、72 日で退院し

た。2005 年 6 月、3 回目の再発にて入院したのでステロイドパルス療法を施行し、プレドニン 30 mg に CyA 100 mg 分 1 朝食前の併用療法を継続したところ 34 日で退院でき、漸減療法にて再発することなく大学進学のため転院した (Fig. 1)。

### 2. 入院時臨床指標の比較

この症例により PSL と CyA の併用療法の有効性を検討することを考えた。Table 3 に検討結果を示す。入院期間については、A 群 19.3±8.8 日に対し B 群は 56.5±22.3 日と有意に A 群で入院期間の短縮がみられた。入退院時の体重減少量は、A 群は 8.3±4.8 kg であったが B 群は 7.8±5.8 kg であった。A 群は入院期間が短いにもかかわらず B 群と同程度に浮腫が軽減したことになる。尿蛋白 1.0 g/day 以上期間は、A 群は 12.9±8.4 日、B 群は 23.7±18.3 日であり、統計学的には有意差がないが (p=0.0963)、A 群で短い傾向にあった。入院中および外来 6 カ月間に服用した PSL の総量については、入院では A 群は 386±173 mg、B 群は 1,884±1,573 mg で p 値は 0.0067 であり、外来 6 カ月

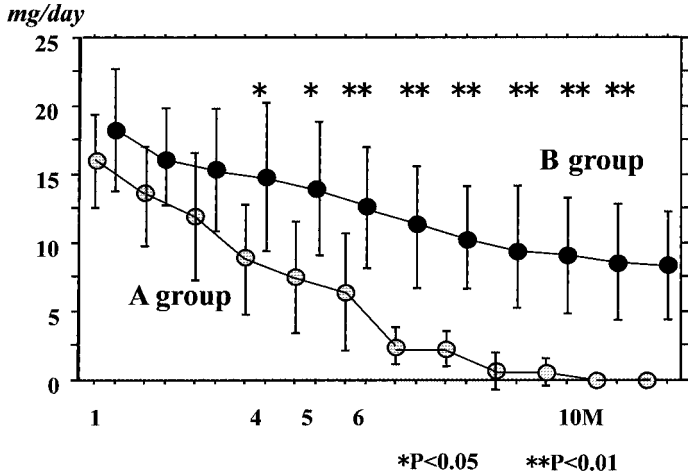


Fig. 2. The transition of dosage of PSL after discharge in both groups

間では A 群  $1,926 \pm 776$  mg, B 群  $15,474 \pm 3,863$  mg で, p 値は 0.0001 以下で A 群で有意に少なくなっていた。

### 3. 外来時の臨床指標の比較

退院後外来にていつ頃から PSL 服用量に差が出るのかを調べたグラフ (Fig. 2) では, 4 カ月目の A 群は  $9.0 \pm 4.0$  mg/day, B 群は  $14.9 \pm 5.0$  mg/day であり, p 値は 0.0154 であった。5 カ月目の A 群は  $7.5 \pm 4.1$  mg/day, B 群は  $13.9 \pm 4.8$  mg/day であり, p 値 0.0113 であった。以降, 同様に A 群と B 群で有意差が出た。

Fig. 3 に A 群の外来中の CyA 投与量および服用 2 時間後の血中濃度 (C2) を示す。CyA 量は 5 カ月で半量となり 1 年で中止した。C2 値も予想通り低下した。

### 4. 副作用の比較

副作用については B 群の 1 例にステロイド起因性の糖尿病がみられた。ほかには重篤な副作用はみられなかったが, A 群でも血圧の上昇や腎機能障害など CyA によると思われる副作用は認めなかった。

### 5. シクロスポリン中止と再燃

われわれは A 群の症例を追跡しているが (2007 年 12 月時点で退院後 6 カ月から 2 年間), No. 1 の症例が CyA 中止後 84 日で尿蛋白  $9.7$  g/day が出現したため, 再治療を行ったところ 21 日目に尿蛋白  $0.12$  g/day に改善した。また, No. 2 の症例は CyA 中止後 258 日で尿蛋白  $18.8$  g/day が出現したため再治療を行ったところ, 8 日目に尿蛋白  $0.36$  g/day に改善した。いずれも入院せずに外来で治療できた。その他の症例では再発を認めていない。

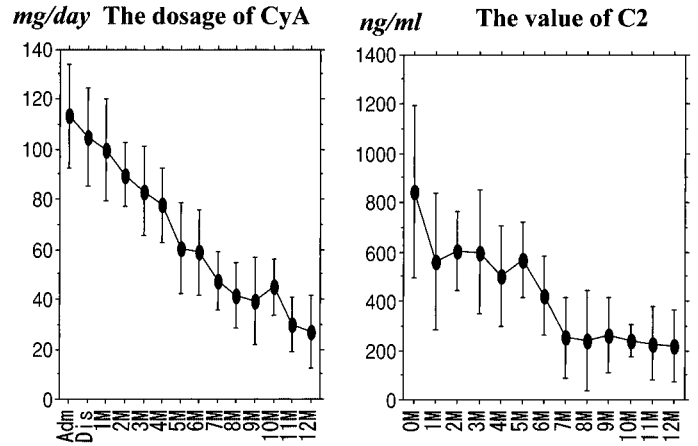


Fig. 3. The transition of dosage of CyA and the serum CyA concentration two hours after administration (C2) after discharge in group A

## 考 察

われわれの研究で, 初発例や再発例において当初より PSL 20 mg/day と CyA 2~3 mg/kg/day の併用療法を行うことにより PSL 単独療法と比較して, 退院目標を早期に達成し入院期間も有意に短縮し, PSL 総服用量も減少することが実証された。特に特徴的なことは入院期間の短縮で, A 群では  $19.3 \pm 8.8$  日に対し, B 群では  $56.5 \pm 22.3$  日と有意に A 群で短縮がみられたことである。さらに入院時の体重減少量が A 群では  $8.3 \pm 4.8$  kg, B 群では  $7.8 \pm 5.8$  kg であり, A 群は入院期間が短いにもかかわらず B 群と同様に浮腫が軽減した。また, PSL 服用量が退院後 4 カ月目から B 群と比べて A 群で有意に低下が認められた。

PSL の副作用については, 今回の研究では B 群の 1 例にステロイド起因性糖尿病の発症がみられたのみであったが, 長期の観察により, 骨粗鬆症などの骨合併症の発症予防に併用療法の有効性が期待される。

最近, 日本腎臓学会などでわれわれと同様な目的にてネフローゼ症候群に対するステロイドと CyA の併用療法の治療成績に関する発表が散見される。

今日においてネフローゼ症候群の治療における CyA の位置づけは, ステロイド抵抗性型や頻回再発型のネフローゼ症候群を対象としている。CyA は真菌から分離された 11 のアミノ酸から成る環状ペプチドで, 強力な免疫抑制作用を持つ。抗原提示で活性化された T 細胞のサイトカイン合成阻害が主作用である。CyA は T 細胞内でシクロフィリンと結合し, カルシニューリンを阻害して細胞内シグナル伝達を阻害することにより, インターロイキン 2 を中心に



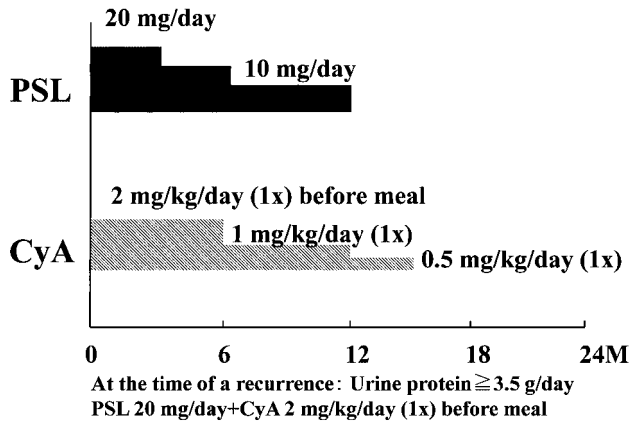


Fig. 4. Proposal of the protocol of PSL and CyA combination therapy for MCNS

各種サイトカイン遺伝子発現を抑制する<sup>4)</sup>。また、ステロイド受容体の増強や薬物トランスポーターであるP糖蛋白の抑制にて、ステロイドの感受性を高めるなどの作用が指摘されている<sup>5)</sup>。

CyAがサンディミュン<sup>®</sup>からネオーラル<sup>®</sup>に代わって以来、消化管からの吸収効果が安定したことにより、血中濃度を測定しながら投与効果や副作用出現を推測することができるようになった。absorption profileを測定することによってCyAの効果的な投与方法が検討され、最近では、ネオーラル<sup>®</sup>の1日1回朝食前投与がコンプライアンスや治療効果の面で適していると判断されている<sup>6)</sup>。absorption profileでは、ネオーラル<sup>®</sup>服用後2時間の血中濃度(C2)から求めた推定AUC<sub>0-4</sub>が実測AUC<sub>0-4</sub>と最も類似していることにより、最近では1点のモニタリングであれば、トラフ(C0)値よりC2値のほうが投与量のコントロールに優れていると報告されている<sup>7)</sup>。いくつかの報告では、AUC<sub>0-4</sub>を1,500~2,000 ng・hr/mL、C2値を700~800 ng/mLと設定している<sup>8,9)</sup>。われわれの成績でも、ネオーラル<sup>®</sup>を2~3 mg/kg/day服用しているときにはC2値は893.2±429.0 ng/mLであった。

CyAの副作用については、シクロスポリン腎症、高血圧、高カリウム血症、易感染性などが知られている<sup>10)</sup>。シクロスポリン腎症では、長期投与によって腎細小動脈の硝子化、虚血による尿管管萎縮を伴う間質の線維化、ボウマン嚢基底膜肥厚、巣状糸球体硬化病変などが認められる<sup>11)</sup>。シクロスポリン腎症を回避するためには前述のabsorption profileの測定が有効である。今回のA群の症例では特に副作用を認めた例はなかった。また、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬

(ARB)を併用することによって、糸球体高血圧の是正や間質線維化を抑制できるとの報告もある<sup>12~14)</sup>。

以上より、われわれはFig. 4に示すような微小変化型ネフローゼ症候群に対するPSLとCyAの併用療法のプロトコルを作成した。PSLは1年で終了し、CyAは16カ月で中止する。ただし、この間に再発した場合(尿蛋白が3.5 g/day以上)には、外来でPSL 20 mg/dayとCyA 2~3 mg/kg/dayに変更することにする。

今後、さらに長期に観察し再発の有無を検討することが必要である。

## 結 論

大量ステロイド療法が主流を占めている微小変化型ネフローゼ症候群に対して、初回より少量のPSLとCyA併用療法を行うことの有用性について述べた。この併用療法は、退院目標を早期に達成することによって入院期間を短縮し、早期の社会復帰を可能にする。またステロイドの副作用を軽減し、CyAの血中濃度を測定することによってCyAの効果を判定し、同時にシクロスポリン腎症などの副作用を回避できると考える。なお、外来時再燃した場合でも、入院せずにPSL 20 mg/dayとCyA 2~3 mg/kg/dayで改善する可能性があると考えられる。

この論文の趣旨は第50回日本腎臓学会学術総会で発表した。

## 文 献

1. Research Group on Progressive Chronic Renal Disease. Nationwide and long-term survey of primary glomerulonephritis in Japan as observed in 1,850 biopsied cases. *Nephron* 1999; 82: 205-213.
2. Bargman JM. Management of minimal lesion glomerulonephritis; Evidence-based recommendation. *Kidney Int* 1999; 55 (Suppl 70): S3-S16.
3. Nawata H, Soen S, Takayanagi R, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 105-109.
4. 田辺達雄. Cyclosporine Aの尿蛋白減少機序について—糸球体陰性荷電との関連—. *北海道医誌* 1990; 65: 377-383.
5. 田中良哉. 膠原病におけるシクロスポリン療法. *日本臨牀* 2005; 63(S5): 240-246.
6. Chishti AS, Sorof JM, Brewer ED, Kale AS. Long-term treatment of focal segmental glomerulosclerosis in children with cyclosporine given as a single daily dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 754-760.

7. 打田和治, 富永芳博, 幅 俊人, 他. ネオーラルの新しいモニタリングに関する知見—特に新しい TDM パラメーターの検討—. 今日の移植 2001 ; 14 : 187-192.
8. 小池美菜子, 本田一穂, 塚田三佐緒, 他. 成人頻回再発型微小変化群に対する Cyclosporin (CyA) 少量併用療法の有効性. 日腎会誌 2002 ; 44 ; 447-452.
9. 武田朝美, 両角國男. カルシニューリンインヒビター. 腎と透析増刊号 2005 ; 59 : 242-246.
10. 北澤孝三. シクロスポリン—成人. 腎と透析増刊号 2005 ; 59 : 623-627.
11. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, et al. Cyclosporin A nephropathy : standardization of the evaluation of kidney biopsies. Clin Nephrol 1994 ; 41 : 23-32.
12. Ishikawa A, Fujita K, Suzuki K. The influence of temocapril, an angiotensin converting enzyme inhibitor, on the cyclosporine-induced nephrotoxicity. J Urol 1997 ; 157 : 739-742.
13. Burdmann EA, Andoh TF, Nast CC, et al. Prevention of experimental cyclosporine-induced interstitial fibrosis by losartan and enalapril. Am J Physiol 1995 ; 269 : F491-F499.
14. Shihab FS, Bennett WM, Tanner AM, et al. Angiotensin II blockade decreases TGF- $\beta_1$  and matrix proteins in cyclosporine nephropathy. Kidney Int 1997 ; 52 : 660-673.