

# 免疫抑制薬による腎障害

Immunosuppressants-induced kidney injury

坂井 宣彦\*<sup>1</sup> 和田 隆志\*<sup>2</sup>

Norihiko SAKAI and Takashi WADA

## はじめに

薬剤性腎障害とは、「薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害の更なる悪化を認める場合」と定義される<sup>1)</sup>。近年の薬剤の多様化、かつ患者の高齢化や生活習慣病有病者の増加により、薬剤性腎障害の頻度が増加することが懸念される。なかでも免疫抑制薬は、その種類の多様化とともに腎臓病領域のみならず臓器移植、リウマチ・膠原病や悪性腫瘍などさまざまな疾患に適応が拡大されている。免疫抑制薬はこれら疾患に対する治療のキードラッグとなることが多く、可能な限り使用されることが要求される。このことから免疫抑制薬の投与時は、使用する薬剤の特性と腎障害の特徴および対処方法を十分に理解しておくことが重要である。

本稿では、臨床的に多様な腎障害を惹起することが知られるカルシニューリン阻害薬(calcineurin inhibitor : CNI)を中心に、免疫抑制薬による腎障害を概説する(表)。

## CNI

移植医療やネフローゼ症候群、自己免疫疾患などで使用されるCNIは、イムノフィリンと呼ばれる細胞内標的蛋白質と結合し、Ca<sup>2+</sup>/カルモジュリン依存性脱リン酸化酵素(カルシニューリン)を阻害する。この作用により、標的転写因子であるnuclear factor of activated T-cells(NFAT)の脱リン酸化抑制および核移行抑制を介することで、Tリンパ球によるインターロイキン-2などのサイトカイン発現を抑制し免疫抑制効果を発揮する。CNIとして、シクロスポリン

(cyclosporine : CsA)とタクロリムス(tacrolimus : TAC)の2種類が臨床応用されているが、各々異なるイムノフィリン、すなわちCsAはシクロフィリン、TACはFK結合蛋白質(FKBP12)と結合することでシグナル伝達を制御する。カルシニューリン/NFATシグナルはTリンパ球のみならず、血管内皮細胞や平滑筋細胞など各種細胞で機能を有し、加えてCNIのカルシニューリン/NFAT非依存性作用も報告されている<sup>2)</sup>。このことから、CNIは免疫抑制効果にとどまらない多面的作用を持つ薬剤として認識されている。ことに、CNIによる腎障害は原疾患治療の継続にかかわる主たる要因となっており、その理解は重要である。CNIによる腎障害として、薬剤の減量あるいは中止で改善しうる急性腎障害と、基本的に不可逆的で細胞変性/消失

表 腎障害の分類と免疫抑制薬

| 発症様式  | 主たる障害部位 | 免疫抑制薬       | 障害機序                |
|-------|---------|-------------|---------------------|
| 急性腎障害 | 糸球体     | カルシニューリン阻害薬 | 輸入細動脈収縮<br>血栓性微小血管症 |
|       |         | カルシニューリン阻害薬 | 尿管管空胞変性             |
|       | 尿管管閉塞   | メトトレキサート    | 尿管管閉塞               |
|       |         | ミゾリピン       | 尿管管閉塞               |
|       |         | リツキシマブ      | 尿管管閉塞               |
| 慢性腎障害 | 糸球体     | カルシニューリン阻害薬 | 細動脈硝子化              |
|       |         | mTOR阻害薬     | 巣状糸球体硬化             |
|       |         | 抗TNF-α抗体製剤  | 糸球体腎炎               |
|       | 尿管管間質   | カルシニューリン阻害薬 | 縞状線維化               |

(薬剤性腎障害診療ガイドライン2016から許可を得て転載)

\*1 金沢大学附属病院血液浄化療法部

\*2 金沢大学大学院腎臓内科学・腎病態統御学

や線維化を主体とする慢性腎障害が知られており、以下に述べる。

## 急性腎障害

### 1. 血管障害

CNIは用量依存性に輸入細動脈を優先的に収縮させ、腎血漿流量や糸球体濾過率の低下を惹起する。この結果として、CNIによる急性腎障害が誘発される。この変化はCNI投与による最高血中濃度到達後2～4時間で最大となり、その後、血中濃度の低下に一致して基礎値に復する。すなわち、CNIの減量・中止により回復する可逆的な機能的血管障害による腎障害である<sup>3,4)</sup>。機序として、CNIによるレニン・アンジオテンシン系の活性化やエンドセリンの産生亢進といった血管収縮の促進に加えて、プロスタグランジンE2の産生低下や一酸化窒素の減少といった血管拡張反応の減弱が協調しながら関与する<sup>5～7)</sup>。

### 2. 糸球体障害

CNIによる糸球体障害として、血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy:TMA)があげられる。TMAは、血小板減少、微小血管障害性溶血性貧血および臓器障害を呈する臨床病理学的な症候群であり、病理学的に糸球体におけるフィブリン血栓を特徴とする<sup>8,9)</sup>。CNIは、前述のような細動脈収縮による虚血性内皮細胞障害に加えて、血小板凝集を誘導することでTMAの原因となる。近年、TMAの病態にunusually large von Willebrand factor multimersの分解酵素であるa disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13(ADAMTS13)の活性低下が関与することが明らかとなっているが、CNIによるTMAではADAMTS13活性低下の報告は少なく、二次性TMAに分類される<sup>10,11)</sup>。発症頻度として、CsA服用中にエピソード腎生検を施行した腎移植患者の14%、一方、TAC使用中の臓器移植患者の1～4.7%にTMAを認めたという報告がある<sup>11～14)</sup>。TMAは、腎移植後の抗体関連型拒絶反応においても認める病変であり、傍尿細管毛細血管壁のC4d沈着を確認することが鑑別に重要である。

### 3. 尿細管障害

CNIによる尿細管障害への急性毒性変化として、isometric vacuolization, 巨大ミトコンドリア, および微小石灰化の三徴候が知られている。Isometric vacuolizationは主として近位尿細管における全周性の尿細管上皮細胞の均等な泡沫状変化として認められ、好発部位は髓質近傍の尿細管直線部である。詳細な発現機序は不明であるが、血管収縮に

よる虚血、CNIの直接作用によるendoplasmic reticulumの拡大やライソゾームの増加の結果として惹起されることが推測される<sup>15)</sup>。この変化は可逆的であり、isometric vacuolizationと慢性腎障害への移行には関連を認めないことが報告されている<sup>16)</sup>。Isometric vacuolizationに加えて、尿細管上皮細胞の細胞質に封入体を認めることがあるが、それは、超微細構造的に巨大ミトコンドリアやオートライソゾームである<sup>15)</sup>。さらに微小石灰化も認めることがあるが非特異的であり、診断価値はisometric vacuolizationに及ばない<sup>17)</sup>。

### 4. 予防・治療方針

予防として、定期的な治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring:TDM)に基づいたCNIの投与量設定があげられる<sup>18,19)</sup>。各病変は基本的に可逆性であり、治療としてはCNIの減量あるいは中止が基本である。CNIによるTMAの治療においては、前述のようにADAMTS13の関与は少ないため血漿交換の意義は乏しい。しかし近年、CNIからmammalian target of rapamycin(mTOR)阻害薬であるエベロリムス(everolimus:EVE)への変更が腎機能改善をもたらした症例や、CNI休薬あるいは血漿交換不応例に対する抗C5モノクローナル抗体(エクリズマブ)の効果も報告されており<sup>20,21)</sup>、適応症例の確立が待たれる。

## 慢性腎障害

CNIの長期投与により、非可逆的な血管障害、尿細管障害ならびに糸球体障害といった慢性腎障害が惹起される。CNIによる慢性腎障害は、1984年に心移植患者において初めて報告されたが、その後、腎臓を含めた各種臓器移植患者や自己免疫疾患患者においても報告されるようになった<sup>22～25)</sup>。以下に、慢性腎障害の特徴的病変について述べる。

### 1. 血管障害

細動脈の中膜(平滑筋層)におけるPAS染色陽性の硝子化物の結節様沈着(arteriolar hyalinosis)は、CNIによる慢性腎障害の特徴的所見として認識されている<sup>2,26)</sup>。発症頻度は、膝腎同時移植200例の検討において、CsA投与群が1年5.4%、5年38.4%、10年79.1%、一方、TAC投与群で1年4.3%、5年33.6%、10年77.2%と報告されており、両群間に差は認めなかった<sup>27)</sup>。好発部位は小葉間動脈遠位部から輸入細動脈にかけてであり、障害を受けて変性・壊死に陥った平滑筋細胞を置換するかたちで硝子化物が沈着する。この硝子化物は、外膜に突出するかたちで沈着したり、

細動脈壁の全層性に拡大することで血管内腔の狭小化を引き起こすこともある<sup>2,26,28)</sup>。同様に細動脈の硝子様硬化をきたす高血圧や糖尿病、加齢との鑑別点として、硝子化物の沈着様式がある。すなわち、高血圧や糖尿病、加齢の際の細動脈硝子様硬化は、硝子化物が主として内皮下に沈着するが外膜には拡大せず、中膜平滑筋の変性や壊死は少ない。CNIによる arteriolar hyalinosis の発症機序として、輸入細動脈における平滑筋細胞の好酸性顆粒状変性から空胞化を経て硝子化物沈着に至ることが動物モデルで報告されている<sup>29)</sup>。さらに、カルシニューリン/NFAT シグナルは血管発生や平滑筋細胞機能に重要な役割を果たすことも知られており、CNIによる arteriolar hyalinosis 発症に関与することが示唆される<sup>30~32)</sup>。

## 2. 尿管間質障害

CNIによる慢性腎障害、ことに尿管間質における特徴的所見として縞状線維化(stripped interstitial fibrosis)と呼ばれる組織像が知られている。この変化は皮質の髓放線に一致して認められる間質線維化と尿管萎縮であり、前述した細動脈障害による虚血性変化の結果であると考えられている<sup>2,26)</sup>。縞状線維化は arteriolar hyalinosis と並んで非可逆的病変であるが、非特異的なものであり、高血圧性腎障害においても同様の縞状線維化を認めることがある。実際の臨床現場ではCNI投与と高血圧が同時に存在することも多く、前述の arteriolar hyalinosis の有無などを参考に鑑別する必要がある。

## 3. 糸球体障害

CNIによる慢性腎毒性の糸球体における特徴的所見として、多様な病変が観察される<sup>2,33)</sup>。頻度が高いものとして全節性糸球体硬化があり、arteriolar hyalinosis といった細動脈病変からの糸球体虚血によるものと考えられている。また、慢性尿管障害の結果として、近位尿管と連続性のない atubular glomeruli も認められ、比較的小さい糸球体と糸球体周囲線維化を特徴とする。加えて、高度の蛋白尿を呈する巣状分節性糸球体硬化症(focal segmental glomerulosclerosis : FSGS)類似の病変がときに観察される。これは、CNIの直接的上皮細胞毒性よりもむしろ arteriolar hyalinosis や全節性糸球体硬化からの糸球体内圧上昇による過剰濾過の結果と考えられている。

## 4. 予防・治療方針

CNIによる慢性腎障害に対する予防として、CNI総投与量の減量や治療薬物モニタリングによる血中濃度管理の有効性が提唱されている<sup>18,19)</sup>。小児ネフローゼ症候群においては、CsAのトラフ濃度やC2濃度(投与後2時間の血中濃

度)を管理することで細動脈病変や縞状線維化を予防しえたことが報告されている<sup>18,34,35)</sup>。成人ネフローゼ症候群や移植においては、CNIの長期使用により発症することが示唆されているものの、定期的な血中濃度測定によっても必ずしも予測できない場合がある<sup>18)</sup>。CNIによる慢性腎障害の治療においても、いまだ確立した手段がないのが現状であり、更なる機序の解明と予防・治療法の確立が必要である。

## mTOR 阻害薬

mTORはラパマイシンの標的分子であり、他の蛋白質と複合体を形成することでmTORC1およびmTORC2となる<sup>36)</sup>。mTOR阻害薬はマクロライド系免疫抑制薬・抗腫瘍薬であり、シロリムス(sirolimus : SRL)とその誘導体であるEVE、テムシロリムス(temsirolimus : TEM)の3種類が本邦において臨床応用されている。このうち、EVEは腎細胞癌などの悪性腫瘍に加えて、心移植や腎移植といった移植医療に使用されている。mTOR阻害薬は細胞内結合蛋白であるFKBP12と結合して複合体を形成し、mTORC1活性を阻害する。mTORC1の下流には細胞周期のG1期からS期への誘導に関与するp70S6キナーゼが存在するが、mTOR阻害薬とFKBP12との複合体はこの活性を阻害することで細胞増殖を抑制する<sup>36)</sup>。このような機序を介して、mTOR阻害薬はT細胞、B細胞といった免疫担当細胞や腫瘍細胞の増殖を抑制することで免疫抑制効果や抗腫瘍効果を発揮する。近年、EVEと低用量のCNI併用療法は標準量のCNI単独療法と同等の拒絶反応抑制効果を有することのみならず、CNIによる腎毒性を軽減しうることも報告されている<sup>37~39)</sup>。しかしながら、mTOR阻害薬による*de novo*の腎障害も報告されており、以下に述べる。

### 1. 糸球体障害

臨床的に、mTOR阻害薬と蛋白尿の関連が報告されている<sup>40,41)</sup>。すなわち、mTOR阻害薬を用いたランダム化比較試験によるメタ解析を行った結果、腎移植患者2,323例においてmTOR阻害薬投与群において尿蛋白のリスクが増加することが示された<sup>40)</sup>。さらに、腎細胞癌に対するmTOR阻害薬投与により蛋白尿が惹起された報告や、高濃度SRL投与によるFSGS様病変を伴ったネフローゼ症候群の発症も報告されている<sup>41)</sup>。基礎的検討においては、mTOR阻害薬によるポドサイトのスリット膜関連蛋白(ネフリン、ポドシン、シナプトポディン)の発現抑制や血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor : VEGF)産生系の

抑制,あるいはオートファジーの阻害を介することで蛋白尿発症へ関与することが示唆されている<sup>42~44)</sup>。

## 2. 予防・治療方法

mTOR 阻害薬と CNI 併用の際には,それぞれが他方の血中濃度に影響する相互作用が存在するため,両者の TDM が必要である<sup>45)</sup>。また,蛋白尿を呈した例に対しては,レニン・アンジオテンシン系阻害薬投与によりコントロール可能であるとされているが,その原因を確認するための腎生検や休薬も考慮する場合がある。

### メトトレキサート (methotrexate : MTX)

MTX は, dihydrofolate reductase を阻害することで葉酸を核酸合成に必要な活性型葉酸に還元することを阻止し,細胞増殖を抑制する葉酸代謝拮抗薬である。関節リウマチでは MTX の少量投与が,一方,骨肉腫ではロイコボリンを併用しての MTX 大量投与が行われる。MTX は腎排泄型の薬剤であり,特に大量投与時に原尿の酸性化により遠位尿管・集合管の管腔側で結晶析出する。この機序によって尿管閉塞性腎障害をきたしうる薬剤である<sup>46,47)</sup>。

#### 予防・治療方法

薬剤の溶解度や尿流速の低下を防ぐため,十分な水分摂取あるいは補液を行うことが予防の第一である。加えて,尿 pH が薬剤溶解度を規定することも知られている。メトトレキサートは酸性尿 (pH < 5.5) で溶解度が低下し結晶析出しやすくなる。そのため,メトトレキサート大量投与時は重曹やアセタゾラミドによる尿のアルカリ化が推奨される。治療としては,可能であれば被疑薬の中止あるいは減量を行う。そのうえで,予防法と同様に十分な水分摂取あるいは補液を行い,上述の尿アルカリ化により排泄促進を図る。一般的に腎障害は可逆性であるが,腎障害の程度により遷延することがあるため,薬剤投与時からの十分な予防が望まれる<sup>46)</sup>。

### ミゾリビン (mizoribine : MZ)

MZ は本邦で開発されたプリン代謝拮抗薬である。生体内でアデノシンキナーゼによりリン酸化された後, *de novo* 経路の律速酵素である inosine monophosphate (IMP) デヒドロゲナーゼを阻害することで T 細胞や B 細胞といった免疫担当細胞の増殖を抑制し,免疫抑制効果を発揮する。関節リウマチや腎移植,原発性ネフローゼ症候群やループス腎炎といった多様な疾患に使用されるが,IMP デヒドロゲ

ナーゼを阻害することにより IMP からヒポキサンチンを経て尿酸の産生が亢進する。臨床的に,約 1% の頻度で高尿酸血症を認めるが,急速な血中尿酸値の上昇による急性腎障害の発症が報告されている<sup>48,49)</sup>。その機序として,尿管細管で尿酸が結晶化することで,前記の MTX 同様に尿管閉塞性腎障害が惹起されることが考えられている。

#### 予防・治療方法

MZ は生体内でほとんど代謝を受けることなく尿中に排泄されるため,腎機能低下時は血中 MZ の排泄遅延を認めることが報告されている。このことから,腎機能の程度により減量する必要がある。一方, MZ や尿酸の血液透析による除去率は比較的高く,治療として血液透析を積極的に考慮する。

### 生物学的製剤

近年,関節リウマチや炎症性腸疾患などさまざまな自己免疫疾患に対して,炎症性サイトカインである TNF- $\alpha$  やインターロイキン-6 を標的とした生物学的製剤が広く用いられている。その有効性は明らかであるものの,多様な副作用の出現も報告されている。頻度は高くないが腎障害の報告も散見され,膜性腎症,微小変化群によるネフローゼ症候群や ANCA 関連腎炎,ループス腎炎などが報告されている<sup>50)</sup>。現在のところ,原疾患の合併症としての腎病変,あるいは他の併用薬の影響も否定できず,更なる症例の蓄積と機序の解明が待たれる。加えて, B 細胞標的薬として抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブが, B 細胞性リンパ腫や抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎に使用されている。特に,リツキシマブがリンパ腫の治療として使用された際に,腫瘍崩壊症候群に起因する急性腎障害を惹起することがあり注意が必要である<sup>51)</sup>。

### おわりに

以上, CNI による腎障害を中心に免疫抑制薬による腎障害の臨床様式,機序および予防・治療方針について解説した。従来の免疫抑制薬に加えて,最近では分子標的薬の開発により,その機序の多様性から薬剤性腎障害の発症様式も多様になる可能性がある。注意深い臨床的視点と基礎的知見からの病態解明,予防・治療法の確立が期待される。

## 文 献

1. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害の定義, 分類, 診療の概論: 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016; 58: 491-497.
2. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 481-508.
3. Remuzzi G, Perico N. Cyclosporine-induced renal dysfunction in experimental animals and humans. *Kidney Int Suppl* 1995; 52: S70-74.
4. Ruggenti P, Perico N, Mosconi L, Gaspari F, Benigni A, Amuchastegui CS, Bruzzi I, Remuzzi G. Calcium channel blockers protect transplant patients from cyclosporine-induced daily renal hypoperfusion. *Kidney Int* 1993; 43: 706-711.
5. Lanese DM, Conger JD. Effects of endothelin receptor antagonist on cyclosporine-induced vasoconstriction in isolated rat renal arterioles. *J Clin Invest* 1993; 91: 2144-2149.
6. 村本優一, 奥田真弘. 免疫抑制薬. 薬事 2013; 55: 87-90.
7. 城 謙輔, 小助川英之. 薬剤性腎障害の病理. 日腎会誌 2012; 54: 958-971.
8. Knöbl PN. Treatment of thrombotic microangiopathy with a focus on new treatment options. *Hamostaseologie* 2013; 33: 149-159.
9. 佐藤 舞, 伊藤秀一. 血栓性微小血管障害. 小児内科 2014; 46: 204-208.
10. Moake JL, Rudy CK, Troll JH, Weinstein MJ, Colannino NM, Azocar J, Seder RH, Hong SL, Deykin D. Unusually large plasma factor VIII: von Willebrand factor multimers in chronic relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1982; 307: 1432-1435.
11. 松井勝臣, 安田 隆. 薬剤性および移植関連 aHUS. 日腎会誌 2014; 56: 1067-1074.
12. Zakarija A, Bennett C. Drug-induced thrombotic microangiopathy. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31: 681-690.
13. Zarifian A, Meleg-Smith S, O'Donovan R, Tesi RJ, Batuman V. Cyclosporine-associated thrombotic microangiopathy in renal allografts. *Kidney Int* 1999; 55: 2457-2466.
14. Trimarchi HM, Truong LD, Brennan S, Gonzalez JM, Suki WN. FK506-associated thrombotic microangiopathy: report of two cases and review of the literature. *Transplantation* 1999; 67: 539-544.
15. Kim JY, Suh KS. Light microscopic and electron microscopic features of cyclosporine nephrotoxicity in rats. *J Korean Med Sci* 1995; 10: 352-359.
16. Naesens M, Kambham N, Concepcion W, Salvatierra O Jr, Sarwal M. The evolution of nonimmune histological injury and its clinical relevance in adult-sized kidney grafts in pediatric recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 2504-2514.
17. 藤井晶子. 薬剤性腎障害. 腎と透析 2013; 75: 678-683.
18. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬: 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016; 58: 525-529.
19. 増田智先, 佐藤 滋, 谷川原祐介, 湯沢賢治, 高原史郎, 日本 TDM 学会免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン策定委員会委員, 日本移植学会免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン策定委員会委員. 免疫抑制薬 TDM 標準化ガイドライン 2014 の策定. 移植 2014; 49: 384-392.
20. Dhakal P, Giri S, Pathak R, Bhatt VR. Eculizumab in transplant-associated thrombotic microangiopathy. *Clin Appl Thromb Hemost*. Epub ahead of print.
21. Cortina G, Trojer R, Waldegger S, Schneeberger S, Gut N, Hofer J. *De novo* tacrolimus-induced thrombotic microangiopathy in the early stage after renal transplantation successfully treated with conversion to everolimus. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 693-697.
22. Myers BD, Ross J, Newton L, Luetscher J, Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl J Med* 1984; 311: 699-705.
23. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003; 349: 931-940.
24. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant* 2011; 11: 693-697.
25. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. *International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases*. *N Engl J Med* 1992; 326: 1654-1660.
26. Liptak P, Ivanyi B. Primer: Histopathology of calcineurin-inhibitor toxicity in renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 398-404.
27. Nankivell BJ, P'Ng CH, O'Connell PJ, Chapman JR. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity through the lens of longitudinal histology: comparison of cyclosporine and tacrolimus eras. *Transplantation* 2016; 100: 1723-1731.
28. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleleit V, Ryffel B. The side-effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998; 49: 356-363.
29. Young BA, Burdman EA, Johnson RJ, Andoh T, Bennett WM, Couser WG, Alpers CE. Cyclosporine A induced arteriolopathy in a rat model of chronic cyclosporine nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48: 431-438.
30. Graef IA, Chen F, Chen L, Kuo A, Crabtree GR. Signals transduced by Ca(2+)/calcineurin and NFATc3/c4 pattern the developing vasculature. *Cell* 2001; 105: 863-875.
31. Amberg GC, Rossow CF, Navedo MF, Santana LF. NFATc3 regulates Kv2.1 expression in arterial smooth muscle. *J Biol Chem* 2004; 279: 47326-47334.
32. Nieves-Cintrón M, Amberg GC, Nichols CB, Molkentin JD, Santana LF. Activation of NFATc3 down-regulates the beta1 subunit of large conductance, calcium-activated K+ channels in arterial smooth muscle and contributes to hypertension. *J Biol Chem* 2007; 282: 3231-3240.
33. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL, O'Connell PJ, Allen RD, Chapman JR. Evolution and pathophysiology of renal-transplant

- glomerulosclerosis. *Transplantation* 2004 ; 78 : 461-468.
34. Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M. Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children : a prospective, randomized multicenter trial. *Kidney Int* 2008 ; 73 : 1167-1173.
  35. Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E. Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine a given as a single daily dose. *Tohoku J Exp Med* 2006 ; 209 : 191-196.
  36. Hoeffler CA, Klann E. mTOR signaling : at the crossroads of plasticity, memory and disease. *Trends Neurosci* 2009 ; 33 : 67-75.
  37. Lehmkuhl HB, Mai D, Dandel M, Knosalla C, Hiemann NE, Grauhan O, Huebler M, Pasic M, Weng Y, Meyer R, Rothenburger M, Hummel M, Hetzer R. Observational study with everolimus (Certican) in combination with low-dose cyclosporine in *de novo* heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007 ; 26 : 700-704.
  38. Gullestad L, Iversen M, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise GC, Mared L, Bjortuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Gude E, Rundqvist B, Fagertun HE, Solbu D, Bergh CH. Everolimus with reduced calcineurin inhibitor in thoracic transplant recipients with renal dysfunction : a multicenter, randomized trial. *Transplantation* 2010 ; 89 : 864-872.
  39. Arora S, Gude E, Sigurdardottir V, Mortensen SA, Eiskjaer H, Riise G, Mared L, Bjortuft O, Ekmeahag B, Jansson K, Simonsen S, Aukrust P, Solbu D, Iversen M, Gullestad L. Improvement in renal function after everolimus introduction and calcineurin inhibitor reduction in maintenance thoracic transplant recipients : the significance of baseline glomerular filtration rate. *J Heart Lung Transplant* 2012 ; 31 : 259-265.
  40. Murakami N, Riella LV, Funakoshi T. Risk of metabolic complications in kidney transplantation after conversion to mTOR inhibitor : a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2014 ; 14 : 2317-2327.
  41. Letavernier E, Bruneval P, Mandet C, Duong Van Huyen JP, Peraldi MN, Helal I, Noel LH, Legendre C. High sirolimus levels may induce focal segmental glomerulosclerosis *de novo*. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 ; 2 : 326-333.
  42. Muller-Krebs S, Weber L, Tsobaneli J, Kihm LP, Reiser J, Zeier M, Schwenger V. Cellular effects of everolimus and sirolimus on podocytes. *PLoS One* 2013 ; 8 : e80340.
  43. Letavernier E, Bruneval P, Vandermeersch S, Perez J, Mandet C, Belair MF, Haymann JP, Legendre C, Baud L. Sirolimus interacts with pathways essential for podocyte integrity. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 630-638.
  44. Cina DP, Onay T, Paltoo A, Li C, Maezawa Y, De Arteaga J, Jurisicova A, Quaggin SE. Inhibition of MTOR disrupts autophagic flux in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2012 ; 23 : 412-420.
  45. 布田伸一. 移植後における mTOR 阻害薬 (everolimus) の使用について. *移植* 2013 ; 48 : 306-311.
  46. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害の診療 : 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. *日腎会誌* 2016 ; 58 : 505-508.
  47. 米澤 淳. 抗がん薬. *薬事* 2013 ; 55 : 71-74.
  48. 藤本壮八, 山内 佑, 十川裕史, 内田篤志, 苗木孝明, 桑原篤憲, 春名克祐, 堀家英之, 佐藤 稔, 駒井則夫, 佐々木 環, 柏原直樹. ミゾリビンによる急性尿酸性腎症とメソトレキサートによる骨髄抑制を併発した 1 例. *川崎医会誌* 2013 ; 39 : 55-59.
  49. 足利栄仁, 本田浩一, 横地章生, 佐藤かすみ, 秋澤忠男. ミゾリビン投与後に急性尿酸性腎症・急性腎不全に至った 1 例. *透析会誌* 2007 ; 40 : 361-366.
  50. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1400-1406.
  51. Abbas A, Mirza MM, Ganti AK, Tendulkar K. Renal toxicities of targeted therapies. *Target Oncol* 2015 ; 10 : 487-499.