

Ciclosporin の腎毒性に関する研究

第1報：Ciclosporin 投与ラットにおける腎毒性について

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

朴 勺・友吉 唯夫

滋賀医科大学医学部小児科学教室（主任：島田司巳教授）

野 村 康 之

滋賀医科大学医学部附属病院検査部（主任：越智幸男教授）

岡 部 俊 英

STUDIES ON NEPHROTOXICITY OF CICLOSPORIN

1. NEPHROTOXICITY IN RATS RECEIVING CICLOSPORIN

Kyun PAK and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science**(Director: Prof. T. Tomoyoshi)*

Yasuyuki NOMURA

*From the Department of Pediatrics, Shiga University of Medical Science**(Director: Prof. M. Shimada)*

Toshihide OKABE

*From the Department of Laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science**(Director: Prof. Y. Ochi)*

Ciclosporin (CS) is a potent immunosuppressant that has been used in organ transplantation, but it has a serious nephrotoxic effect. To investigate its effects on renal function and structure, we carried out biochemical and morphological examinations in rats.

Male Wistar rats each weighing 250 g were used. Rats were given various dose regimens (100, 50, 25 and 10 mg/kg/day) of CS orally over a 21-day period. All the rats were killed and examined on the 22nd day. Blood urea nitrogen (BUN), serum and urinary creatinine and urinary N-acetyl-s-D-glucosaminidase (NAG) were measured before administration and on the 7th, 14th and 21st day after administration. Kidneys were examined with light and electron microscopes. All rats that had received 100 mg/kg/day CS died within 12 days after a severe loss in body weight. Rats that had received 50 or 25 mg/kg/day CS had lost weight which never returned to the weight before administration. A high CS dose caused a significant elevation of BUN unaccompanied by a corresponding rise in serum creatinine. Reduction of creatinine clearance was not prominent during the experimental course. Although the urinary NAG activity was increased in high dose groups, the elevation was not related to dose.

Morphological alterations were confined to the proximal tubuli and they consisted of tubular cell vacuolation and increased number of lysosomes. However, these alterations were mild and not related to the CS dose.

Key words: Ciclosporin, Rats, Nephrotoxicity

緒 言

新しい免疫抑制剤 ciclosporin (CS) には強力な免疫抑制作用があり, 1978年 Calne らによって臨床応用が開始され, 以来腎, 肝, 心などの臓器移植に優れた臨床成績をもたらすことが報告されている¹⁻⁵⁾.

ところが, CS の腎毒性が明らかにされるようになり⁶⁻¹¹⁾, 臓器移植のなかでも腎臓移植においては CS はいわば双刃の剣となり, また腎毒性はゆゆしき副作用であると同時に拒絶反応との鑑別が困難であるという点で重要な問題となってくる¹¹⁻¹⁵⁾. CS による腎毒性の機構を解明すべく種々の実験動物で CS の腎毒性が検討されているが¹⁶⁻²⁴⁾, ラットにおいてはヒトにみられる腎毒性より軽度であるが形態学的にはヒトと同様な所見がみられるとの報告がある¹⁶⁾.

今回, われわれはラットを用いて, CS の腎毒性について, CS の投与量との関係および経時的な腎機能障害について検討するとともに, 病理組織学的所見について検討したので報告する.

方 法

実験動物は8週齢, 体重 250 g 前後の Wistar 系雄性ラット SPF (specific pathogen free) を用いた. CS 溶液 (100 mg/ml) は olive oil にて希釈し, 1日1回胃管にて連日経口投与した. 実験群は CS

の 10 mg/kg, 25 mg/kg, 50 mg/kg, 100 mg/kg 投与群と olive oil のみの対照群の5群に分け, 1群当たり10匹とし, 投与期間は21日とした. なお, ラットは実験開始5日前より実験終了まで代謝ケージにて飼育し, 飼料と水は *ad libitum* に与えた. 投与開始直前, 投与開始後7日目, 14日目にエーテル麻酔下に心臓穿刺にて 1.5 ml 採血し, 投与開始後21日目には同様に 3 ml 採血してすぐ屠殺し, 腎臓を摘出して光顕的, 電顕的に組織学的検討を行なった. また, 採血ごとに前日から採血直前までの24時間採尿を行なった.

血清および尿中 creatinine, 血清尿素窒素 (BUN) はオートアナライザー (オリンパス ACA8000) にて測定した. 尿中 N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) はシオノギキットにて測定した. また, 屠殺時に CS10, 25, 50 mg/kg 投与の3群について血清 CS 温度を RIA 法で測定した.

摘出腎組織は光学顕微鏡にて hematoxylin と eosin (H.E.) 染色と periodic acid Schiff (PAS) 染色を用いて観察し, 電子顕微鏡にても検討した. ただし, 各群10匹で開始したが, CS の毒性または採血時の手技上の問題で途中死亡したものについては組織学的検討を行っていない.

統計処理は student t 検定によった.

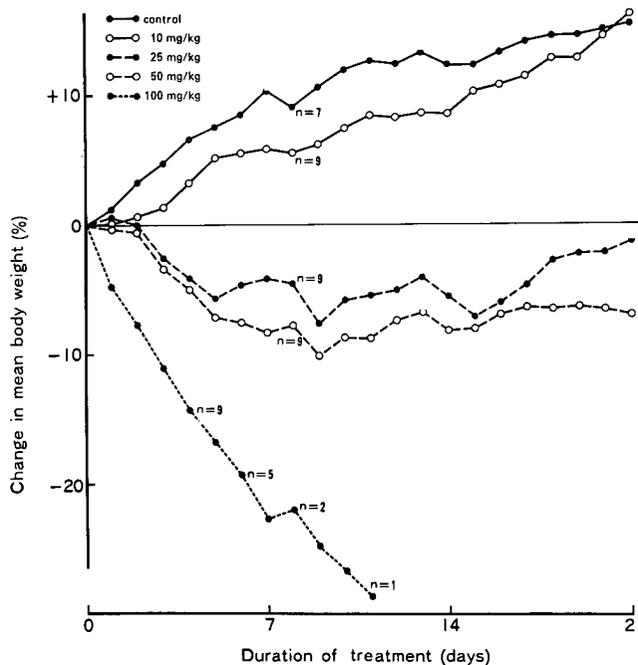


Fig. 1. Body weight change in control and ciclosporin-treated rats.

結 果

1. 体重の変化 (Fig. 1)

CS 投与群および対照群の平均体重増加率を示すが、実験途中での死亡例もあわせて平均した。

100 mg/kg 投与群では CS 投与に伴い、著明な体重減少がみられ、採血時の手技的な問題で死亡した1例を除く9例が投与開始後12日以内に死亡した。50 mg/kg 投与群では CS 投与にしたがい体重減少をみ、平均体重減少率は9日目が最大であり、投与前に比し、10.1%であった。25 mg/kg 投与群も CS 投与により、しだいに体重減少をみ、9日目が最大であり投与前に比し7.5%の体重減少であったが、21日間投与後の体重減少は、投与前の1.2%にまで回復していた。10 mg/kg 投与群は CS 投与にもかかわらず対照群とはほぼ同様の経過の体重増加を認め、21日間投与後の平均体重は対照群をやや上回った。50 mg/kg 投与群から 10 mg/kg 投与群までのラットのうち、

投与後7日目の採血時の手技的な問題で死亡したラットを除き全例生存した。

2. 血清尿素窒素 (BUN) の変動 (Table 1)

CS 投与前の BUN は 23.44 ± 3.62 mg/dl ($n=50$, mean \pm s.d.) であった。100 mg/kg 投与群においては全例が投与後12日目までに死亡し、14日目と21日目の検査は行なえなかったが、7日目の検査が行なえた4匹についての BUN は 70.50 ± 32.36 mg/dl と著明に上昇していたが、有意な上昇ではなかった。50 mg/kg 投与群においては、7日および21日で BUN の有意の上昇がみられたが ($p < 0.05$ および $p < 0.01$)、14日のそれは有意の減少がみられた ($p < 0.05$)。25 mg/kg および 10 mg/kg 投与群は7日、14日、21日の BUN はすべて有意に上昇していた ($p < 0.01$)。

3. 血清 creatinine の変動 (Table 2)

投与前の血清 creatinine は 0.72 ± 0.07 mg/dl ($n=50$, mean \pm s.d.) であった。総投与量による creatinine の上昇傾向はみられず、各群の投与前と投与後7

Table 1. Effects of ciclosporin on blood urea nitrogen (BUN, mg/dl).

| group | pretreatment (n) | post-treatment | | |
|--------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| | | 7 days (n) | 14 days (n) | 21 days (n) |
| CS 100 mg/kg | 20.75 ± 2.06 (10) | 70.5 ± 32.36 (4) | | |
| CS 50 mg/kg | 24.60 ± 1.78 (10) | $29.90 \pm 5.15^{**}$ (10) | $22.22 \pm 2.73^{**}$ (9) | $35.00 \pm 4.72^*$ (9) |
| CS 25 mg/kg | 24.00 ± 1.70 (10) | $32.30 \pm 2.21^*$ (10) | $32.33 \pm 2.92^*$ (9) | $45.78 \pm 12.27^*$ (9) |
| CS 10 mg/kg | 15.3 ± 2.00 (10) | $26.30 \pm 3.27^*$ (10) | $27.78 \pm 1.72^*$ (9) | $27.00 \pm 3.91^*$ (9) |
| Control | 23.00 ± 6.38 (10) | 26.3 ± 5.62 (10) | 27.57 ± 2.15 (7) | 27.00 ± 1.53 (7) |

Results are expressed as the mean \pm s.d.
All results are compared to pretreatment levels
using Student's t-test
* $P < 0.01$; ** $P < 0.05$

Table 2. Effects of ciclosporin on serum creatinine (mg/dl).

| group | pretreatment (n) | post-treatment | | |
|--------------|-------------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|
| | | 7 days (n) | 14 days (n) | 21 days (n) |
| CS 100 mg/kg | 0.76 ± 0.07 (10) | 0.78 ± 0.36 (4) | | |
| CS 50 mg/kg | 0.73 ± 0.05 (10) | 0.75 ± 0.20 (10) | 0.63 ± 0.12 (9) | 0.81 ± 0.09 (9) |
| CS 25 mg/kg | 0.71 ± 0.03 (10) | 0.71 ± 0.06 (10) | 0.66 ± 0.09 (9) | 0.71 ± 0.03 (9) |
| CS 10 mg/kg | 0.73 ± 0.11 (10) | 0.74 ± 0.07 (10) | 0.72 ± 0.08 (9) | 0.76 ± 0.11 (9) |
| Control | 0.68 ± 0.08 (10) | 0.66 ± 0.13 (10) | 0.74 ± 0.08 (7) | 0.71 ± 0.17 (7) |

Results are expressed as the mean \pm s.d.
All results are compared to pretreatment levels
using Student's t-test and there are no significant
differences

Table 3. Effects of cyclosporin on creatinine clearance (ml/hr).

| group | pretreatment (n) | post-treatment | | |
|--------------|---------------------|---------------------|--------------------|--------------------|
| | | 7 days (n) | 14 days (n) | 21 days (n) |
| CS 100 mg/kg | 36.72±5.63 (10) | 15.88±8.10** (4) | | |
| CS 50 mg/kg | 51.44±9.65 (10) | 43.09±13.83 (10) | 56.89±13.79 (9) | 34.20±5.61* (9) |
| CS 25 mg/kg | 40.26±2.54 (10) | 35.08±7.95 (10) | 42.43±7.33 (9) | 35.76±5.06 (9) |
| CS 10 mg/kg | 44.50±14.83 (10) | 41.48±11.44 (10) | 39.55±13.88 (9) | 41.87±12.28 (9) |
| Control | 34.49±6.38 (10) | 41.13±9.45 (10) | 36.76±9.46 (9) | 38.40±10.28 (9) |

Results are expressed as the mean ± s.d.
All results are compared to pretreatment levels using Student's t-test
* P < 0.01 ; ** P < 0.05

Table 4. Effects of cyclosporin on urine-NAG index (U/g creatinine).

| group | pre-treatment (n) | post-treatment | | |
|--------------|-----------------------|-------------------------|----------------------|-----------------------|
| | | 7 days (n) | 14 days (n) | 21 days (n) |
| CS 100 mg/kg | 46.72 ± 10.19 (10) | 152.64 ± 84.17 (4) | | |
| CS 50 mg/kg | 31.92 ± 8.77 (10) | 50.68 ± 16.90** (10) | 35.78 ± 16.11 (9) | 41.66 ± 9.97** (9) |
| CS 25 mg/kg | 34.50 ± 3.65 (10) | 37.68 ± 19.60* (10) | 56.04 ± 8.21* (9) | 52.28 ± 11.38* (9) |
| CS 10 mg/kg | 38.24 ± 12.62 (10) | 41.23 ± 24.86 (10) | 39.70 ± 17.11 (9) | 52.18 ± 14.63* (9) |
| Control | 41.98 ± 6.23 (10) | 35.70 ± 3.52* (10) | 48.49 ± 7.45 (9) | 45.29 ± 7.30 (9) |

Results are expressed as the mean ± s.d.
All results are compared to pretreatment levels using Student's t-test.
* P < 0.01 ; ** P < 0.05

日, 14日, 21日の creatinine 値に有意差はみられなかった。

4. Creatinine clearance (Ccr) の変動 (Table 3)

投与前の Ccr は 42.28 ± 11.76 ml/hr (n=50, mean±s.d.) であった。各群の Ccr の投与前の値と比較してみると, Ccr の有意な低下がみられたのは CS 100 mg/kg 投与群の投与開始後 7 日目 (p<0.05) および 50 mg/kg 群の投与開始後 21 日目 (p<0.01) においてのみであった。

5. 尿中 NAG 活性の変動 (Table 4)

尿中 NAG 活性は尿量によって変動するため, creatinine 1g 当たりの NAG 活性 (NAG index) に換算して比較した。投与前の NAG index は 38.68±10.02 U/g creatinine (n=50, mean±s.d.) であった。CS 100 mg/kg 投与群では 7 日目で 152.64 ± 84.17 (n=4, mean±s.d.) と著明に上昇していたが投与前との間に有意差はみられなかった。CS 50 mg/kg 投与群の 7 日目, 14 日目に有意の上昇がみられ (p<0.05), 25 mg/kg 投与群では 7, 14, 21 日目

に有意の上昇がみられた (p<0.01)。10 mg/kg 投与群では 21 日目に有意の上昇がみられた。

6. 血清 cyclosporin 濃度の比較

CS 21 日間投与終了後 24 時間の血清 CS 濃度を RIA 法にて測定した。CS 100 mg/kg 投与群は全例途中で死亡したため測定していない。CS 50 mg/kg, 25 mg/kg, 10 mg/kg の各投与群の CS の血清濃度は 738±176 ng/ml (n=9, mean±s.d.), 1412 ± 437 ng/ml (n=9, mean±s.d.), 101±34 ng/ml (n=9, mean±s.d.) であり, dose-dependent な上昇はみられず, CS 50 mg/kg 群は 25 mg/kg 群の血清濃度よりかえって低下していた。

7 腎組織病理所見

対照群および CS 投与群ともに, 糸球体には光学顕微鏡的にも電子顕微鏡的にも明らかな病変が認められなかった。おもな病変は尿細管に認められ, 対照群の尿細管上皮細胞は正常構造を呈したが, CS 50 mg/kg 投与群においては近位尿細管上皮細胞の空胞変性がみられ, 核の脱出, 細胞脱落が 1 部にみられたし,

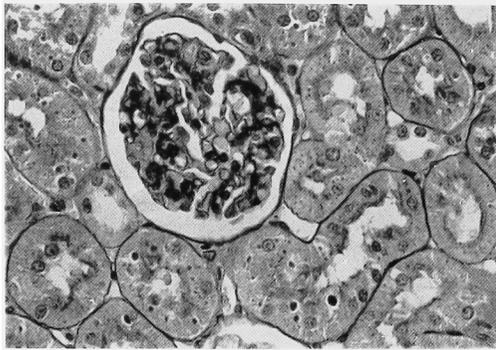


Fig. 2. PAS positive globules and few cytoplasmic vacuoles in the proximal tubuli. Glomerulus is intact. (CS 50 mg/kg, PAS stain $\times 200$).

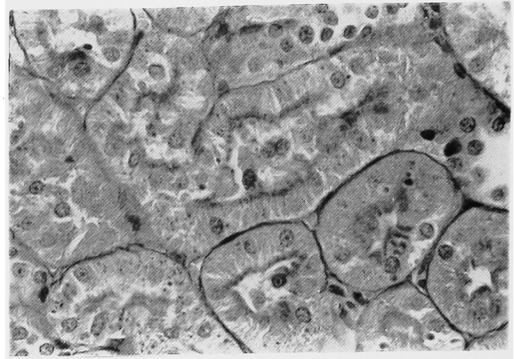


Fig. 3. Exodus of the nuclei and exfoliation of the lining cells of the proximal tubuli. (CS 50 mg/kg, PAS stain $\times 400$).

また胞体内に PAS 陽性の globule が存在し、その size は管腔面に近いものでは大きいものが多く、また胞体深部にみられるものは小さなものが多かった (Fig. 2, 3). 25 mg/kg 群では 50 mg/kg 群と同様な所見であるが、やや変化が強く、刷子縁の不連続性、不均一性が目立った (Fig. 4). 10 mg/kg 投与群は最も変化が軽度であった。

電顕像では主として近位尿細管上皮細胞の胞体内あるいは核周囲に空胞形成がみられ、また lysosome の軽度増加がみられた (Fig. 5, 6). 空胞形成は遠位尿細管にも軽度ながら認められた。これらの所見は局部的に分布する傾向を示していた。CS 50 mg/kg 投与群と 25 mg/kg 投与群では、変化の程度はむしろ後者の方がやや強かった。

考 察

Calne らは1978年 はじめて CS を腎移植症例に応用しその結果を報告しているが¹⁾、1980年および1981年に Starzl らがステロイドとの併用による腎移植成績の飛躍的な向上を報告し^{2,4)}、現在では CS は臓器移植の主要な免疫抑制剤となっている。しかし、腎毒性も明らかにされるようになり、この腎毒性について多くの臨床的、実験的検討がなされるようになった。Mihatsh らによればヒトにおける CS の腎毒性は、1)び漫性の間質の線維化によって特徴づけられる interactive toxicity, 2)正常の腎組織、または尿管周囲毛細血管のうっ血、CS tubulopathy を伴う acute toxicity, それに3) CS-arteriopathy または間質の線維化を伴う chronic toxicity, の3型に分類され²⁵⁾、これらのうち2)の急性毒性のみが rat を用いて再現できるが、その機能的および形態学的変化はヒトの場合に類似すると考えられている¹⁶⁾。

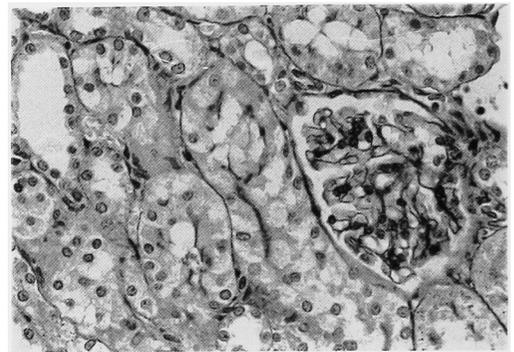


Fig. 4. Prominent vacuolar degeneration of the proximal tubuli. Brush borders are disrupted and uneven. (CS 25 mg/kg, PAS $\times 200$).

CS の急性毒性についての報告をみると、その程度は dose-dependent であり reversible であるとされており^{7,9,14)}、組織学的には尿管障害であるとされている^{17,26,27)}。しかし CS の腎毒性の生検所見としてあげられている近位尿管の空胞変性、巨大ミトコンドリア、石灰化、ライソゾームの増加などは CS の腎毒性に特徴的な所見ではない^{28,29)} CS の腎毒性による腎機能障害と腎の形態学的変化については、諸家の報告によれば腎機能障害と腎組織障害には相関性はみられないとされている^{18,30,31)}。われわれの実験においては形態学的には近位尿管上皮細胞に空胞変性がみられたが、CS 25 mg/kg 投与群と CS 50 mg/kg 投与群には組織変化の程度にあまり差異がみられなかった。腎機能検査の中で生化学的には尿中 NAG index のみに有意差がみられた。

今回の実験において、予想に反して creatinine, Ccr の有意な変動を認めなかったが、実験上の問題点について2, 3考察したい。本実験では手術的処置

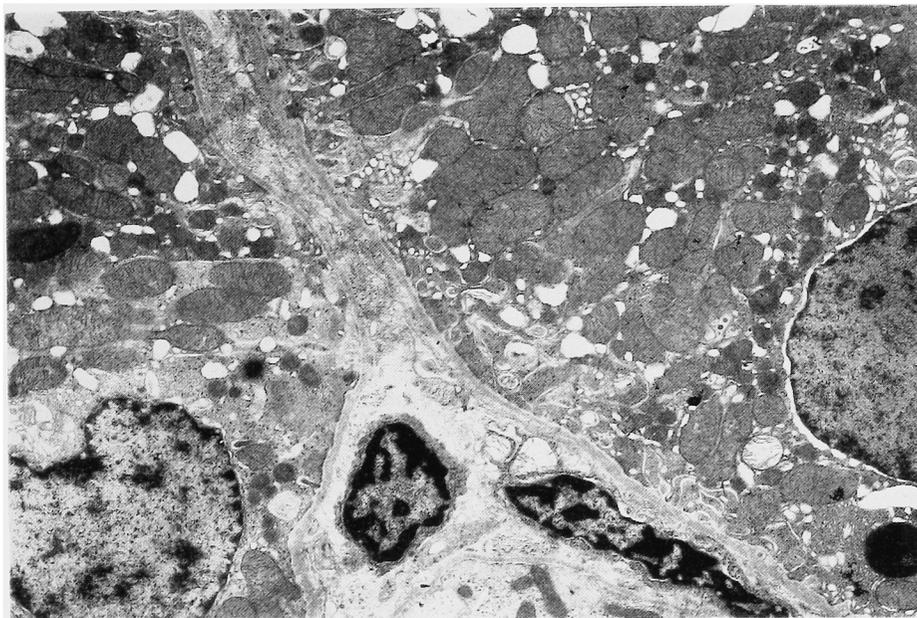


Fig. 5. Electron micrograph. CS 25 mg/kg. $\times 5,600$.

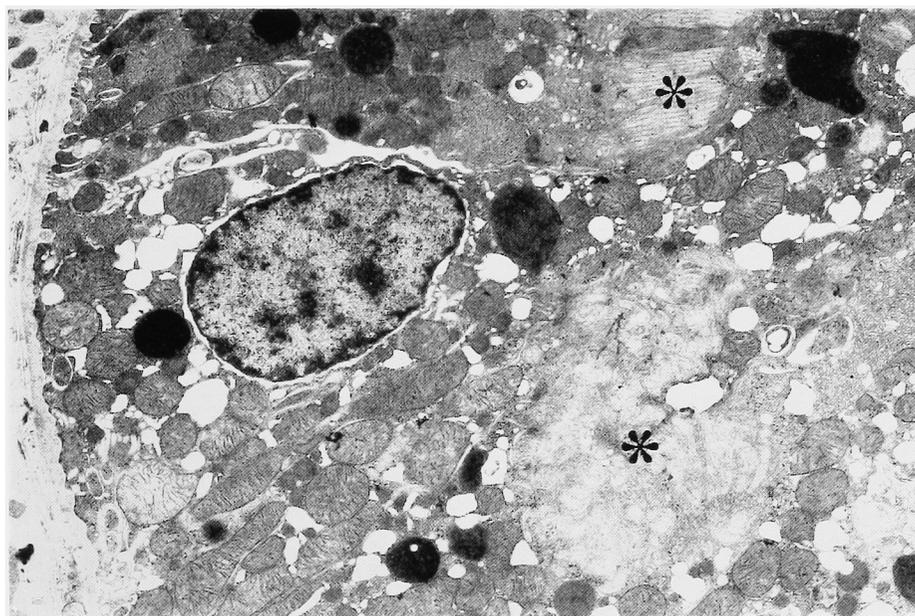


Fig. 6. Electron micrograph. CS 25 mg/kg. Note brush border (*). $\times 5,500$.

を施行していないラットに CS を投与し、CS 以外の腎障害因子を除外して検討したのであるが、投与量に関しては諸家の報告にしたがい^{16,22,23)} 100 mg/kg という大量投与も行なったところ、100 mg/kg 投与群では全例12日以内に死亡した。しかし、新村らの Sprague-Dawley ラットでは 100 mg/kg 投与群の15日までの死亡率は60%であり、30%は21日まで生存し

ていること²³⁾や Verani の実験では²²⁾ Fischer 系ラットの50または 100 mg/kg の CS を腹腔内投与して4~7日で死亡しているし、阿曾ら²⁴⁾は Wistar 系ラットに 100 mg/kg を9日間経口投与できていることから、系による CS の腎毒性の感受性の差異も考慮すべきであろう。CS の腎毒性の感受性に関して動物の年齢や性についての検討もみられる^{16,21)} 投与期間

についてであるが、CS 投与後早期（1週以内）に腎毒性がみられるとされている¹⁶⁾。われわれは同一個体において経時的に腎機能の推移をみる目的で3週間投与したのであるが、CS 25 および 50 mg/kg 投与群では尿中 NAG index でみると、投与7日後には有意に上昇しており、また投与期間が長くなれば腎機能障害も増強される傾向がうかがえた（Table 3, 4）。採血方法として当初多項目の測定を計画したため比較的少量の血液が必要と考え、エーテル麻酔下に心臓穿刺による採血方法を選んだが、初期は技術的に困難を感じたものの慣れるにしたがい確実に十分量の血液が採取できた。しかし、比較的少量の採血がラットに及ぼす影響は無視できないが、われわれは同一条件で経時的に検査を行ない比較検討した。

体重の変化についてであるが、Farthing ら¹⁸⁾はラットにおいてCSの急性投与の初期には食欲が著しく低下し、経口摂取量が減少し、血清アルブミン値も低下すると報告している。われわれの実験では、100 mg/kg, 50 mg/kg, 25 mg/kg 投与群において著明な体重減少が投与量に応じて認められた（Fig. 1）。これは、BUNの上昇は著明であるにもかかわらず creatinine の有意な上昇がみられなかったことから、catabolism の亢進によると考えられた。一方、腎機能障害に関しては dose-dependent な傾向がみられず、腎組織障害も 50 mg/kg と 25 mg/kg 投与群にはあまり差がみられなかった。血清 CS 濃度についてみると、25 mg/kg 投与群のほうが 50 mg/kg 投与群より血清 CS 濃度が高く、投与量と血清濃度に dose-dependent な関係がみられなかったのは、飼育経過からも 50 mg/kg 投与群は下痢の傾向が強く、CS の吸収の問題が関与していると考えられる。CS の投与経路によって腎毒性の程度は影響されないと報告されているものの¹⁶⁾、投与経路の選択は十分検討すべきと考えられ、確実に投与するにはむしろ腹腔内投与のほうが優れているともいえる。

以上のような問題点はあるものの、本実験の結果を以下に要約すると、形態学的には CS 25 mg/kg と 50 mg/kg 投与群に尿管上皮細胞に空胞変性を主体とする変化がみられたが、両群間には程度の差はみとめられなかった。腎機能検査として BUN, 血清 creatinine, Ccr, 尿中 NAG の測定を経時的に行なったが、全経過において血清 creatinine の有意な変動はみられず、Ccr も CS 50 mg/kg 投与群の21日目に有意な低下をみたにすぎない。BUN は CS 50 mg/kg 投与群から 10 mg/kg 投与群の3群すべてに7, 14, 21日のすべての時点で有意な上昇をみ

たが、これは血清 creatinine の有意な上昇がみられなかったことも考えると、前述のごとく catabolism の亢進によると考えられる。NAG index は 50 mg/kg 群では7日と投与21日目に、また 25 mg/kg 投与群では7日, 14日, 21日目のすべての時点で、そして10 mg/kg 投与群では21日目に有意の上昇をみた。しかし、Whitingら^{30, 32)}のいうような dose-dependent な上昇はみられなかった。このように腎機能障害に関する生化学的検査では Mihatsch らの指摘のごとく¹⁶⁾軽度の異常値をとるにすぎなかった。新村らは Sprague-Dawley 系ラットでの CS の腎毒性による腎機能低下を最も反映しているのは Ccr であったと報告しているが、われわれの Wistar 系ラットを用いた今回の実験結果からは尿中 NAG index が指標として良いと考えられる。

結 語

Cyclosporin の腎毒性についてラットを用いて生化学的、形態学的に検討した。その結果、形態学的には近位尿管上皮細胞の空胞変性がおもであったが、dose-related な傾向はみられなかった。大量投与群では体重減少、BUNの著明な上昇が認められ、catabolism の関与が大きいと考えられた。腎毒性による腎機能低下は、血清 creatinine では有意の上昇がみられず、creatinine clearance にてもほとんど有意の低下がみられなかった。尿中 NAG 活性は有意の高値をみたものの、dose-related ではなかった。

本研究は文部省科学研究費（課題番号 60570747）によった。

文 献

- 1) Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Pentlow BD and Rolles K: Cyclosporin A in patients receiving a renal allograft from cadaver donors. *Lancet* 2: 1323~1327, 1978
- 2) Calne RY, Rolles K, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock CN, Henderson RG, Aziz S and Lewis P: Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 2: 1033~1036, 1979
- 3) Starzl TE, Weil RIII, Iwatsuki S, Klintmalm G, Schroter GPJ, Koep LJ, Iwaki Y, Terasaki PI and Porter KA: The use of cyclosporin A and prednisolone in cadaver kidney transplantation. *Surg Gynecol Obs-*

- tet 151: 17~26, 1980
- 4) Starzl TE, Klintmalm GBG, Weil RIII, Porter KA, Iwatsuki S, Schroter GPJ, Fernandez-Bueno C and Machugh N: Cyclosporin A and steroid therapy in sixty-six cadaver kidney recipients. *Surg Gynecol Obstet* 153: 486~494, 1981
 - 5) Freguson RM, Rynasiewicz JJ, Sutherland DER, Simmons RL and Najarian JS: Cyclosporin A in randomized trial. *Surgery* 92: 175~182, 1982
 - 6) Klintmalm GBG, Iwatsuki S and Starzl TE: Nephrotoxicity of cyclosporin A in liver and kidney transplant patients. *Lancet* 1: 470~471, 1981
 - 7) Gluckman E, Devergie A, Lokiec F, Poirier O and Baumelon A: Nephrotoxicity of cyclosporin A in bone-marrow transplantation. *Lancet* 2: 144~145, 1981
 - 8) Hamilton DV, Calne RV, Evans DB, Henderson RG, Thiru S and White DJG: The effect of long-term cyclosporin A on renal function. *Lancet* 1: 1218~1219, 1981
 - 9) Sweny P, Hopper J, Gross M and Varghese Z: Nephrotoxicity of cyclosporin A. *Lancet* 1: 663, 1981
 - 10) Flechner SM, van Buren C, Kerman RH and Kahan BD: The nephrotoxicity of cyclosporine in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 15: 2686~2694, 1982
 - 11) French ME, Thompson JF, Hunnisett AGW, Wood RFM and Morris PJ: Impaired function of renal allografts during treatment with cyclosporin-A: nephrotoxicity or rejection? *Transplant Proc* 15: 485~488, 1983
 - 12) Klintmalm G, Bergstrand A, Ringden O, Wasserman J, Collste H, Lundgren G, Wilkzecz H and Groth CG: Graft biopsy for the differentiation between nephrotoxicity and rejection in cyclosporin-A-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 15: 493~496, 1983
 - 13) Klintmalm G, Ringden O and Groth CG: Clinical and laboratory signs in nephrotoxicity and rejection in cyclosporine-treated renal allograft recipients. *Transplant Proc* 15: 2815~2820, 1983
 - 14) Sibley RK, Rynasiewicz J, Ferguson RM, Fryd D, Sutherland DER, Simmons RL and Najarian JS: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity and acute rejection in patients immunosuppressed with cyclosporine. *Surg* 94: 225~233, 1983
 - 15) Santelli G, Ouziala M, Charpentier B and Fries D: Predictive value of fine needle aspiration biopsy for cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 17: 2094~2095, 1985
 - 16) Mihatsch MJ, Ryffel B, Hermle M, Brunner FP and Thiel G: Morphology of cyclosporine nephrotoxicity in the rat. *Clin Nephrol* 25(suppl): s2~s8, 1986
 - 17) Dieperink H, Sturklint H and Leyssac PP: Nephrotoxicity of cyclosporine: an animal model: study of the nephrotoxic effect of cyclosporine on overall renal and tubular function in conscious rats. *Transplant Proc* 15: 2736~2741, 1983
 - 18) Farthing MJG, Clark ML, Pendry A, Sloane J and Alexander P: Nature of the toxicity of cyclosporin A in the rat. *Biochem Pharmacol* 30: 3311~3316, 1981
 - 19) Homan WP, French ME and Morris PJ: Effect of cyclosporin A upon the function of ischemically damaged renal autografts in the dog. *Transplantation* 30: 228~230, 1980
 - 20) Belitsky P, Ghose T, Givner M, Rowden G and Pope B: Tissue distribution of cyclosporine A in the mouse: a clue to toxicity? *Clin Nephrol* 25(suppl): s27~s29, 1986
 - 21) Duncan JI, Thomson AW, Aldridge RD, Simpson JG and Whiting PH: Cyclosporine induced renal structural damage: influence of dosage, strain, age and sex with reference to the rat and guinea pig. *Clin Nephrol* 25(suppl): s14~s17, 1986
 - 22) Verani R: Cyclosporine nephrotoxicity in the Fischer rat. *Clin Nephrol* 25(suppl): S9~S13, 1986
 - 23) 新村育夫・両角國男・吉田篤博・及川 理・藤波隆夫・打田和治・高木 弘・シクロスポリンの腎毒性に関する実験的検討。移植 20: 530~539, 1985
 - 24) 阿曾佳郎・田島 惇・鈴木和雄・大田原佳久・太田信隆・畑 昌毅・塚田 隆: サイクロスポリン投与ラットにおける腎毒性—生化学的, 形態学的検討—。日泌尿会誌 76: 1454~1459, 1985
 - 25) Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, von Overbeck J and Zollinger HU: Morphological patterns in cyclosporine-treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 17: 101~116, 1985
 - 26) Thiru S, Maher ER, Hamilton DV, Evans DB and Calne RY: Tubular changes in renal transplant recipients on cyclosporine. *Transplant Proc* 15: 2846~2851, 1983
 - 27) Thomson AW, Whiting PH and Simpson JG: Pathology of cyclosporin A in experimental animals. in Cyclosporin A. ed. White, D. J. G., p177~190, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982
 - 28) Mihatsch MJ, Thiel G, Spichtin HP, Oberholzer, M, Brunner FP, Harder F, Olivieri V, Bremer R, Ryffel B, Stocklin E, Torhorst-J, Gudat F, Zollinger HU and Loer-

- tscher R: Morphological findings in kidney transplants after treatment with cyclosporine. *Transplant Proc* 15: 2821~2835, 1983
- 29) Ryffel B: Experimental toxicological studies with cyclosporin A. in *Cyclosporin A*. ed. White, D.J.G., p. 45~75, Elsevier Biomedical Press, Amsterdam, 1982
- 30) Whiting PH, Thomson AW, Blair JT and Simpson JG: Experimental cyclosporin A nephrotoxicity. *Br J Exp Path* 63: 88~94, 1982
- 31) Thomson AW, Whiting PH and Simpson JG: Cyclosporin: immunology, toxicity and pharmacology in experimental animals. *Agents Actions* 15: 306~327, 1984
- 32) Whiting PH, Simpson JG, Davidson RJL and Thomson AW: Pathological changes in rats receiving cyclosporin A at immunotherapeutic dosage for 7 weeks. *Br J Exp Path* 64: 437~444, 1983

(1986年12月26日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤 強力ネオミノファーゲンシー

●作用
抗アレルギー作用, 抗炎症作用, 解毒作用, インターフェロン誘起作用, および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量 1日1回, 1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。
症状により適宜増減。
慢性肝疾患には, 1日1回, 40mlを静脈内に注射。年齢, 症状により適宜増減。

●適応症
アレルギー性疾患(喘息, 蕁麻疹, 湿疹, ストロフルス, アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒, 薬物過敏症, 口内炎。
慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

健保略称 強ミノC

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管
*使用上の注意は, 製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には **グリチロン** 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

株式会社 ミノファーゲン製薬本舗 (〒160) 東京都新宿区四谷3-2-7