

症例報告

レンバチニブ治療開始後に血栓性微小血管障害をきたした肝細胞癌の1例

高橋 将典,^{a,b*} 薄井 健介,^c 岡田 浩司,^c 小暮 高之,^d 佐藤 賢一,^d
中村 仁,^a 村井ユリ子,^a 渡辺 善照^{b,c}

A Case of Thrombotic Microangiopathy Associated with Lenvatinib for Hepatocellular Carcinoma

Masanori TAKAHASHI,^{a,b*} Kensuke USUI,^c Kouji OKADA,^c Takayuki KOGURE,^d Kennichi SATOH,^d
Hitoshi NAKAMURA,^a Yuriko MURAI,^a and Yoshiteru WATANABE^{b,c}

^aDepartment of Clinical Pharmaceutics, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^bDepartment of Pharmacy, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital; ^cDepartment of Clinical Pharmaceutics and Pharmacy Practice, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tohoku Medical and Pharmaceutical University; ^dDivision of Gastroenterology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University Hospital.

(Received November 20, 2018)

A male patient in his 70s with hepatocellular carcinoma (HCC) was treated using sorafenib, but treatment was discontinued due to side effects, including renal dysfunction, proteinuria and hand-foot syndrome. He was then hospitalized to undergo HCC treatment using lenvatinib. As lenvatinib caused renal impairment and proteinuria, it was difficult to manage the side effects and set the dosage. Pathological examination of the kidney biopsy revealed that the thrombotic microangiopathy (TMA) observed in the specimen was related to renal dysfunction. Currently, there are fewer drugs for HCC management than for other types of cancer; only 3 anti-vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) drugs, sorafenib, regorafenib and lenvatinib, are available for HCC therapy. Therefore, these drugs should be used carefully for as long as possible. To our knowledge, this is the first report of TMA during lenvatinib therapy for HCC.

Key words — hepatocellular carcinoma, lenvatinib, thrombotic microangiopathy, anti-VEGFR action

緒 言

肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma, 以下, HCC) は原発性肝癌の中で約9割を占め,¹⁾ 2016年における日本の癌死亡数の中では男性4位, 女性6位, 全体では5位となっており, 5年相対生存率は男性33.5%, 女性30.5%にとどまっている。²⁾ 肝癌診療ガイドライン2017年版におけるHCCの治療アルゴリズムは, 肝予備能・肝外転移・脈管侵襲・腫瘍数・腫瘍径の5因子に基づいて設定されている。³⁾ 肝予備能を示すChild-Pugh分類においてAまたはBに当てはまり, 肝外転移または脈管侵襲がある場合や腫瘍数が4個以上の場合には分子標的薬が治療の選択肢として挙げられ, 中でも

肝外転移がある場合は分子標的薬による治療のみが推奨されている。切除不能なHCCへの分子標的薬による標準治療として, 1次治療では2007年に適応を取得したソラフェニブトシル酸塩錠 (商品名: ネクサバル®錠, 以下, ソラフェニブ), 2018年に適応を取得したレンバチニブメシル酸塩カプセル (商品名: レンビマ®カプセル, 以下, レンバチニブ) の2剤が用いられており, 2017年より2次治療として, レゴラフェニブ水和物錠 (商品名: スチバーガ®錠, 以下, レゴラフェニブ) がソラフェニブに忍容性のあった場合のみ使用することが可能となっている。HCCに対する薬物治療は他の悪性腫瘍に比べ, 使用できる薬剤が少なく, 肝外転移がある場合の治療では分子標的薬以外の治療選択肢がないため, 1つの薬剤をできるだけ長期に使用する必要がある。

レンバチニブは, 根治切除不能な甲状腺癌と切除不能なHCCに適応を取得しており, 切除不能な

^a 東北医科薬科大学薬学部臨床薬剤学教室, ^b 東北医科薬科大学病院薬剤部, ^c 東北医科薬科大学薬学部病院薬剤学教室, ^d 東北医科薬科大学病院消化器内科
*e-mail: 21851501@is.tohoku-mpu.ac.jp

HCC に対する用法・用量は, 体重 60 kg 以上の場合は 12 mg, 体重 60 kg 未満の場合は 8 mg を 1 日 1 回経口投与とされている. 国際共同第Ⅲ相試験の結果では, 副作用として高血圧 (39.7%), 下痢 (30.0%), 手掌・足底発赤知覚不全症候群 (26.5%), 食欲減退 (25.6%), 蛋白尿 (23.9%) が多くみられている.⁴⁾ 投与量に関しては, 副作用に応じて段階的な減量をするように定められている. HCC では血管新生に関わる血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) や血管新生および悪性化に関わる線維芽細胞増殖因子 (fibroblast growth factor, FGF) が重要な役割を果たしており, レンバチニブは VEGF 受容体や FGF 受容体のチロシンキナーゼを阻害することにより抗腫瘍効果を発揮する.⁴⁾

一方, 血栓性微小血管障害 (thrombotic microangiopathy, 以下, TMA) は細血管内血小板血栓, 破壊性血小板減少症, 細血管障害性溶血性貧血を 3 徴候とする病態の総称とされ, 組織学的には内皮細胞障害を本態としている. TMA の代表疾患には, 腸管出血性大腸菌感染による溶血性尿毒症症候群や, von Willebrand 因子を特異的に切断する酵素である a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13 (ADAMTS13) の異常による血栓性血小板減少性紫斑病があり, その他の原因としては妊娠高血圧腎症, 薬剤性, 腫瘍や膠原病などが挙げられる.^{5,6)}

今回, 著者らは HCC に対しレンバチニブが導入され, 血清 Cr 上昇, 蛋白尿を所見とする腎機能障害が発現し, 腎生検後に TMA と診断された症例を経験した. 今後, 使用患者数が増加すると考えられるレンバチニブが, TMA リスクのある薬剤であることを示す上で有意義であると考えたため報告する.

症 例

患 者 70 歳代, 男性.

生活歴 飲酒なし, 喫煙は 15 年ほど前にやめた.

副作用歴 ソラフェニブで手足症候群, 蛋白尿, 腎機能障害.

アレルギー歴 なし.

既往歴

48 年前, 高血圧 (内服治療中).

9 年前, 早期胃癌 (幽門側切除), 胆嚢摘出術施行.

7 年前, C 型肝炎.

1 年前, 虚血性腸炎 (入院治療).

時期不明, 狭心症 (経皮的冠動脈形成術後).

時期不明, 高尿酸血症 (内服治療中).

現病歴

5 年前, C 型肝炎フォロー中に HCC (S3, Vp1) が発見され, 部分切除術が施行された. 切除 3 カ月後に HCC (Vp3-4) が再発し, 肝予備能を考慮しソラフェニブの投与が開始となった. HCC の腫瘍マーカーである AFP (α -fetoprotein) および PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II) の減少など著効がみられたが, ソラフェニブ投与開始 12 カ月後に手足症候群や腎機能障害がみられソラフェニブが一時中止となった. 1 年 2 カ月前, X 線 CT 撮影により肺および縦隔への転移が認められ, ソラフェニブの投与が再開となった. 入院約 2 週間前, CTCAE (common terminology criteria for adverse events) ver. 4.0 において Grade3 の蛋白尿や腎機能障害がみられたためソラフェニブを中止した. 今回 HCC に対するレンバチニブの導入を目的として東北医科薬科大学病院消化器内科へ入院となった.

入院時身体所見

身長 165 cm, 体重 73 kg, 体温 36.5℃, 脈拍 68 回/min, 血圧 123/68 mmHg, Child-Pugh 分類 A (6 点), performance status 1.

入院時検査値所見

T-Bil 0.4 mg/dL, D-Bil <0.1 mg/dL, AST 30 U/L, ALT 22 U/L, LDH 183 U/L, ALP 236 U/L, γ -GTP 19 U/L, Ch-E 281 U/L, BUN 33 mg/dL, Scr 2.11 mg/dL, UA 5.8 mg/dL, eGFR 25 mL/min/1.73m², TP 6.2 g/dL, Alb 2.8 g/dL, Na 141 mEq/L, K 4.8 mEq/L, Cl 111 mEq/L, HbA1c 4.9%, WBC 3,400/ μ L, RBC 322 $\times 10^4$ / μ L, Hb 10.5 g/dL, Plt 90,000/ μ L, AFP 538.9 ng/mL, PIVKA-II 2,949.25 mAU/mL, 尿蛋白 3+, 蛋白定量 326 mg/dL, 尿蛋白 Cr 比 5.10 g/g・Cr

入院時持参薬

カルベジロール錠 10 mg	1 回 1 錠
アスピリン腸溶錠 100 mg	1 回 1 錠
フェブキシostat錠 20 mg	1 回 1 錠
ランソプラゾール OD 錠 15 mg	1 回 1 錠
1 日 1 回 朝食後	
エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg	1 回 1 錠
アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg	1 回 1 錠

1日1回 夕食後
 イソロイシン・ロイシン・バリン (リーバクト®) 顆粒 1回1包
 ウルソデオキシコール酸錠 100 mg 1回2錠
 酪酸菌製剤 (ミヤBM®) 錠 1回1錠
 1日3回 毎食後
 尿素クリーム (ウレパール®) 10%
 1日頻回 手足に塗布

入院経過

入院時より持参薬は継続され、入院2日目からレンバチニブ 12 mg/日、1日1回朝食後で投与開始となった (day 1)。投与開始後より血圧の上昇や尿蛋白Cr比の上昇がみられており、day 4に1段階減量となるレンバチニブ 8 mg/日、1日1回朝食後へ投与量が変更となった。レンバチニブの投与後より患者自身も血圧の高値を気にしており、主治医や看護師、薬剤師へ訴えるようになってい

た。Day 9に血圧コントロールを目的として、アムロジピンベシル酸塩錠 5 mg/日、エナラプリルマレイン酸塩錠 5 mg/日の2剤併用からアムロジピンベシル酸塩錠 10 mg/日、イルベサルタン錠 100 mg/日の配合剤へと降圧薬が変更となった。Day 11に早朝の血圧が高いことが気になると患者より薬剤師に訴えがあり、一方で蛋白尿、腎機能障害が継続していたため、薬剤師が降圧薬を夕食後に追加内服させる提案およびレンバチニブのさらなる減量を主治医へ提案した。同日ビソプロロールフマル酸塩錠 5 mg/日が1日1回夕食後で開始され、day 12よりレンバチニブが2段階減量となる 4 mg/日、1日1回朝食後へ投与量が変更となった。Day 0 から day 17 までの早朝血圧と eGFR の推移を Fig. 1 に示す。また、レンバチニブの減量後も継続した腎機能障害が認められたため、腎臓内科へコンサルテーションがなされ、day 23に腎

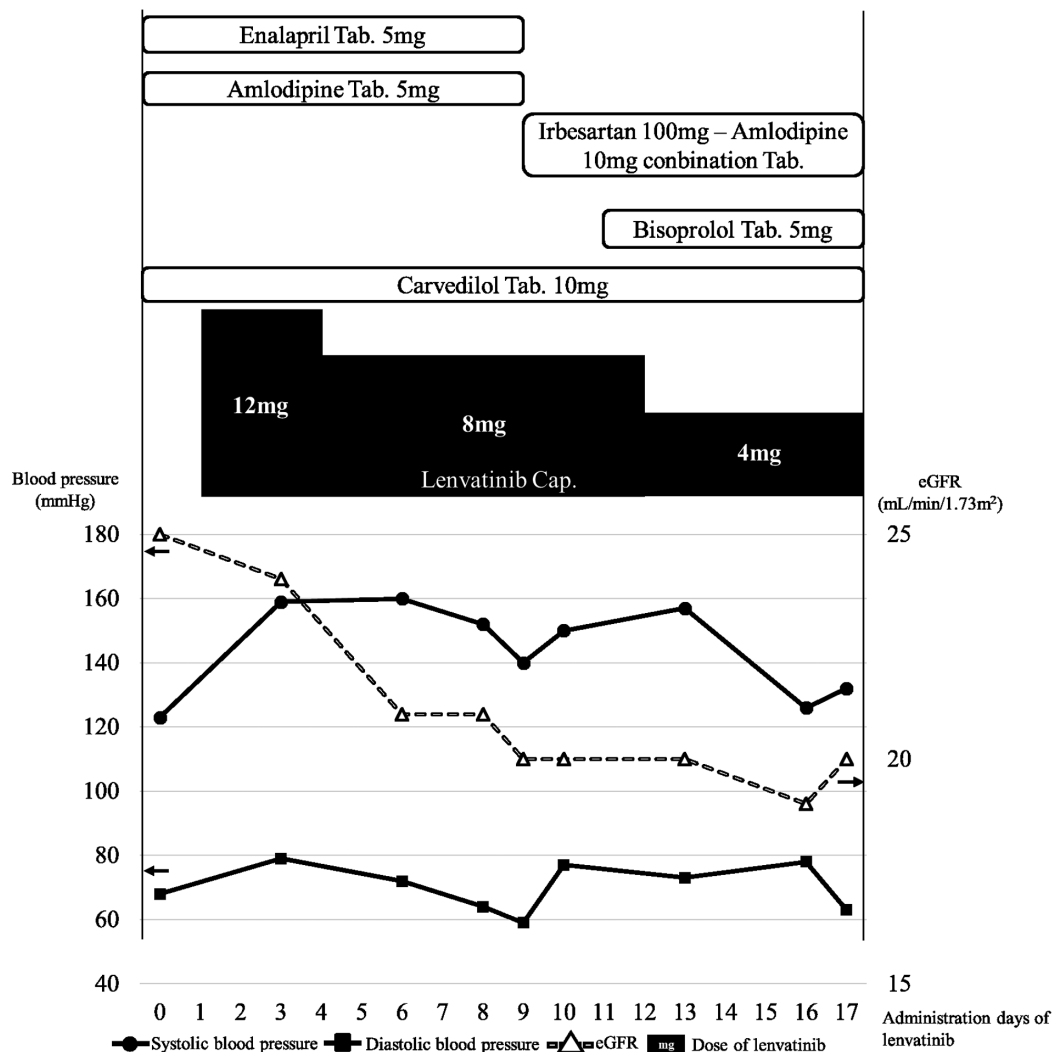


Fig. 1. Clinical Course of Anti-hypertensives, Dose of Lenvatinib Cap., Blood Pressure and eGFR.

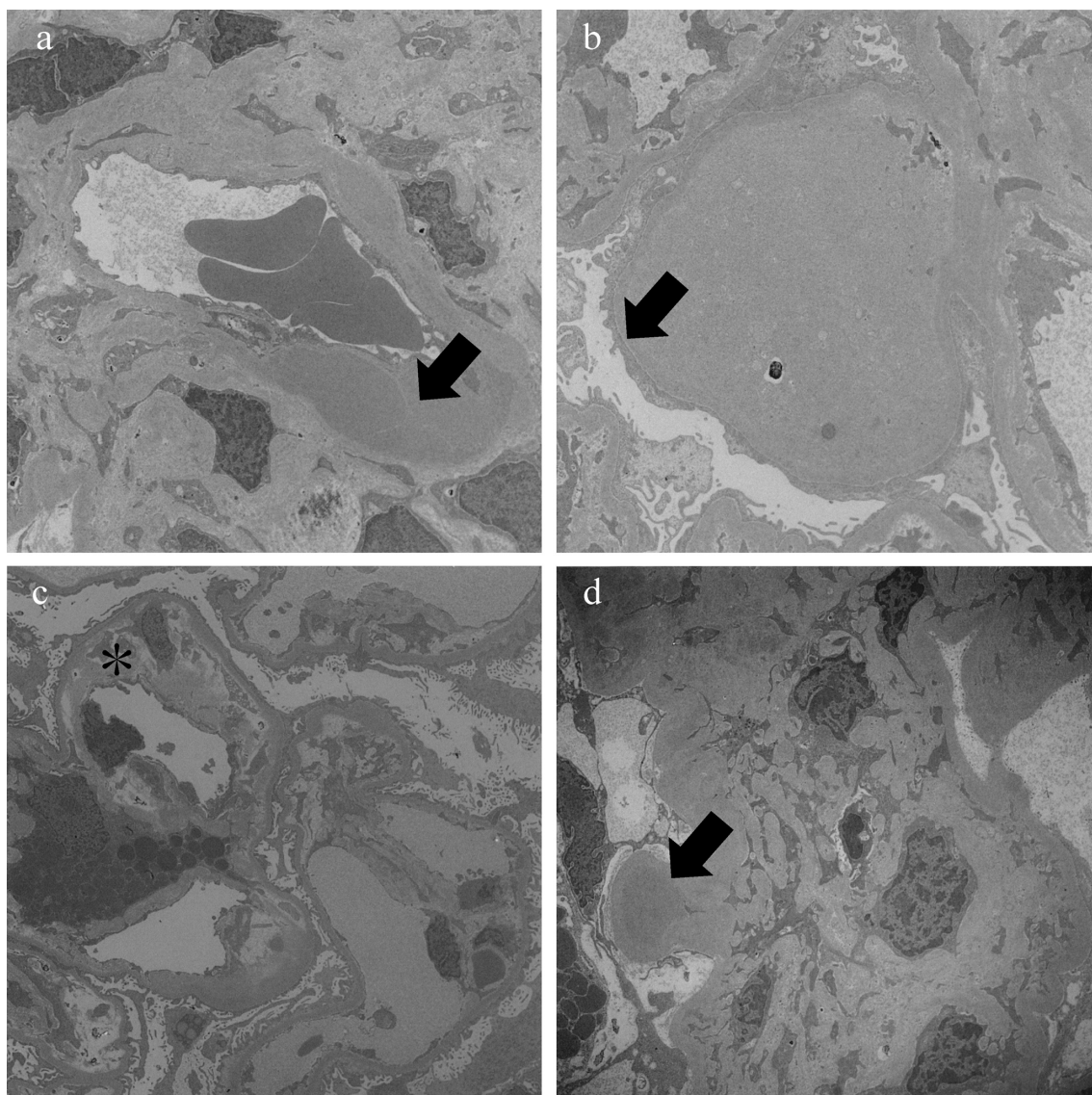


Fig. 2. Electron Micrograph of TMA.

a: Hyalinization of the Efferent Arteriole. b: Elimination of Podocyte. c: Mesangial Interposition. d: Exudative Lesions.

生検が実施された。Day 25 にはレンバチニブの投与量が 4 mg/日, 1 日 1 回朝食後の状態で退院となった。Day 14 より血圧はコントロールされていた。また, 薬剤師が積極的に奨励していた保湿は患者自身が毎日継続しており, ソラフェニブで発現していた手足症候群の発現は認められなかった。

腎生検の結果, 輸出細動脈の硝子化, 足細胞の消失, メサングウム間入, 浸出性病変の出現の所見がみられたこと (Fig. 2), および臨床症状から, day 46 (退院後 21 日目) に TMA と確定診断がなされた。腎機能障害が継続していることより, day 60 (退院後 35 日目) に, レンバチニブ 4 mg/日の隔日投与へ減量され, day 74 (退院後 49 日目) にはレンバチニブが中止となった。なお, 前治療で

あるソラフェニブ投与開始から 2 度目の投与終了までの Plt, Hb, Scr の変動を Table 1, レンバチニブ投与開始後からの Plt, Hb, Scr, 尿蛋白 Cr 比の変動を Table 2 に示した。

退院時処方

レンバチニブカプセル 4 mg	1 回 1 カプセル
イルベサルタン錠 100 mg・アムロジピンベシル酸塩錠 10 mg 配合 (アイミクス®配合 HD) 錠	1 回 1 錠
カルベジロール錠 10 mg	1 回 1 錠
フェブキシソスタット錠 20 mg	1 回 1 錠
ランソプラゾール OD 錠 15 mg	1 回 2 錠
1 日 1 回 朝食後	
ビソプロロールフマル酸塩錠 5 mg	1 回 1 錠

Table 1. Chronological Sequence Platelet, Hemoglobin, Serum Creatinine and Urine Protein: Creatinine Ratio during sorafenib Tab. treatment.

Administration days of sorafenib Tab.	1※1	364※2	1395※3	1818※4
PIt (/ μ L)	102,000	52,000	90,000	290,000
Hb (g/dL)	9.0	8.9	14.4	11.8
Scr (mg/dL)	1.08	3.73	1.27	1.92

※1 Sorafenib treatment start date, ※2 Sorafenib treatment withdrawal date, ※3 Sorafenib treatment resumption date, ※4 Sorafenib treatment discontinuation date.

Table 2. Chronological Sequence Platelet, Hemoglobin, Serum Creatinine and Urine Protein: Creatinine Ratio during lenvatinib Tab. treatment.

Administration days of sorafenib Tab.	0	3	6	8	9	10	13	16	17	46	60	74
PIt (/ μ L)	90,000	-	-	88,000	113,000	84,000	-	-	75,000	77,000	63,000	70,000
Hb (g/dL)	9.0	-	-	10.6	12.1	10.4	-	-	10.8	11.3	10.9	10.5
Scr (mg/dL)	2.11	2.14	2.47	2.47	2.52	2.53	2.57	2.64	2.53	2.43	2.56	2.35
Urine protein: creatinine ratio (g/gCr)	5.10	10.22	7.24	7.98	10.51	7.14	7.68	5.61	9.37	8.33	5.67	7.55

※day 0 is the day before the start of lenvatinib treatment.

1日1回 夕食後
 イソロイシン・ロイシン・バリリン（リーバクト®）顆粒 1回1包
 ウルソデオキシコール酸錠 100 mg 1回2錠
 酪酸菌製剤（ミヤBM®）錠 1回1錠
 1日3回 毎食後

考 察

本症例では、入院後よりHCCの治療に対しレンバチニブの投与が開始されたが、入院以前に投与していたソラフェニブにより腎機能障害が発現しており、十分な腎機能改善を確認できないままレンバチニブによる治療が開始された。レンバチニブの投与量を段階的に減量したものの腎機能が改善せず、腎生検の結果によりTMAと診断された。レンバチニブによるTMAの報告は、MEDLINEおよび医学中央雑誌や、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）の副作用が疑われる症例報告に関する情報内で検索したが、甲状腺癌に使用していた症例で血栓性血小板減少性紫斑病の報告がPMDA内に1例報告されていたのみであり、HCCに使用した症例では報告がなかった。一方、ソラフェニブにおいては1例のみではあるが腎細胞癌に使用した例でTMA発症の報告があった。⁷⁾

ソラフェニブは癌種による用量の違いはないが、レンバチニブを甲状腺癌に使用する場合はレンバチニブ24 mgを1日1回の投与とされており、HCCに用いるよりも高用量となる。ソラフェニブにより既に腎機能障害が発現はしていたが、HCC患者においてレンバチニブによるTMAの発症は過去に報告がなく、本症例は初めての報告であると考えられ、レンバチニブの薬物療法をマネジメントするうえで貴重な症例を経験した。

レンビマ®カプセル適正使用ガイド（エーザイ）ではレンバチニブを投与する際に、蛋白尿が1+以下、または2+および蛋白定量1.0 g/日以下を確認後の投与が推奨されている。また、CTCAE ver. 4.0によるGrade3の蛋白尿（3.5 g/日）発現の場合は休薬し、Grade2（1.0 g/日）以下を確認し投与することが推奨されている。本症例においてはソラフェニブによる腎機能障害の影響を受け、開始時には既にGrade3の蛋白尿を呈しており、開始が推奨される状況ではなかったと考えられる。しかし、肝外転移のあるHCCに対しては分子標的薬のみが治療として推奨されている状況であり、ソラフェニブ投与で副作用が発現していた本症例ではレゴラフェニブが使用できず、レンバチニブが唯一の治療薬であった。レンバチニブによる治療を行わない場合、HCCに対し無治療となることに加え、

治療方針としては薬剤の導入が強く検討され、患者の強い希望もあり導入するに至った。HCC に対するレンバチニブの有効性および安全性を評価した REFLECT 試験においてレンバチニブはソラフェニブに対する有効性の非劣性が示されている (全生存期間 レンバチニブ: 13.6 カ月, ソラフェニブ: 12.3 カ月)。⁸⁾ また、ソラフェニブはプラセボ群に比べ約 3 カ月の生存期間を延長させたとの報告⁹⁾ により HCC に対する適応を取得している。しかし、副作用により腎機能障害が進行すれば腎不全に至る可能性もあり、生存期間が想定より短縮されることも考えられる。したがって薬剤導入時において、患者を中心とする多職種による医療チーム全体で、有効性、安全性、治療方針を十分に議論することで患者の意向を考慮した最適な治療を実施することが重要であると考ええる。本症例ではレンバチニブ開始後に X 線 CT 画像上で HCC の増大はなく、腫瘍マーカーの上昇もなかったことから stable disease と判断されており、治療は有効だったと考える。

レンバチニブでの TMA 発症機序は不明であるが、VEGF 阻害薬の中ではベバシズマブ注 (商品名: アバスチン[®] 点滴静注用, 以下, ベバシズマブ) において TMA 発症例が報告されている。¹⁰⁻¹²⁾ ベバシズマブにより、糸球体上皮細胞 (ポドサイト) から産生される糸球体の成熟や形態維持に必要である VEGF が、糸球体内皮細胞側へ供給されず、糸球体内皮障害を発現させると報告されている。¹⁰⁾ VEGF 阻害薬による腎機能障害には、初期症状として蛋白尿が観察されることが多い。蛋白尿の発症機序は前述の内皮障害に加え、濾過機能の破綻によるものと考えられている。¹³⁻¹⁵⁾ また、ベバシズマブにおいて蛋白尿は総投与量依存的に発症する可能性が示唆されており、¹⁶⁾ 長期間の薬剤に暴露されることは腎機能障害のリスクになると考えられる。本症例では Table 1, Table 2 に示すように、ソラフェニブ投与開始時と投与中止時、レンバチニブの投与開始時と投与中止時を比較すると Plt と Hb の減少がみられ、検査所見においては TMA の所見を示していたが、明確な発現時期の特定は困難と考えられた。したがってソラフェニブにより TMA を発症し、レンバチニブが TMA を増悪させた可能性、もしくはソラフェニブが腎機能障害を発現させ、レンバチニブが最終的に TMA を発症させた可能性と、2 通りの経過が考え

られる。後者の場合では、他の VEGF 阻害薬が蛋白尿を総投与量依存的に発現させる報告¹⁶⁾ が存在することを考慮すれば、HCC に対するレンバチニブの用量は低用量で使用されるが、特に連続的に投与する場合は、TMA の発症に注意しなければならないと考えられる。

本症例では、レンバチニブの用量は血圧コントロール悪化や腎機能障害の増悪後に減量した。一般的に高血圧が蛋白尿のリスクになること¹⁷⁾ や、レンバチニブと類似した作用機序を持つスニチニブリンゴ酸塩錠において、動物実験ではあるが、高血圧が蛋白尿より低用量で発現している報告¹⁸⁾ もあることから、TMA 発症を防ぐことや治療期間の延長には、レンバチニブの投与初期からの血圧コントロールが重要であったと考えられる。血圧のコントロールに対しては、RAA (レニン-アンギオテンシン系) 阻害薬による、ベバシズマブ誘発性の蛋白尿累積発生率の低下が示されていること¹⁹⁾ からも本症例のような ACE (angiotensin converting enzyme) 阻害薬や ARB (angiotensin II receptor blocker) を継続的に使用することは、今後も腎機能障害の予防には必要であると考えられる。また、蛋白尿や腎機能障害の程度による減量、休薬基準は設けられているが、本症例のような HCC に対し無治療となることを防ぐためには薬剤を使用しなければならない場合もある。HCC の場合、肝予備能が低下し、血液凝固因子の産生も低下しており、一般的に侵襲的検査は行わないことが多い。したがって蛋白尿が発現した HCC 患者では腎生検を行わないことが多く、TMA の診断が付いていない潜在的なリスク患者は多く存在する可能性がある。蛋白尿等の腎機能障害の副作用報告が多く、TMA の報告が見つからないのはこの点によるものと考えられる。加えて HCC に対する薬物治療において、ソラフェニブとレゴラフェニブ、レンバチニブの適応取得に時間差が存在するため、ソラフェニブ、レゴラフェニブ、レンバチニブの連続的な抗 VEGF 作用を有する薬剤の投与が実施される症例が続く可能性がある。甲状腺癌においてはレンバチニブの薬物血中濃度と副作用発現について相関はなかったとされる報告²⁰⁾ があり、薬物治療を実施していくうえで安全性を担保する指標もないことから、レンバチニブが TMA 発症リスクのある薬剤であるという認識を持ち、適正な投与量の減量や休薬を行うことで HCC に対し長期

的な薬物治療を行うことが重要である。

本症例報告は、第57回日本薬学会東北支部大会（2018年10月、仙台）で発表した。

謝辞 電子顕微鏡写真のご提供、画像所見へのご意見をいただきました東北医科薬科大学病院腎臓内分泌内科、衣笠哲史先生に深謝いたします。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

REFERENCES

- 1) 日本肝癌研究会追跡調査委員会, “全国原発性肝癌追跡調査報告 2006~2007,” *肝臓*, **57**, 45–73 (2016).
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター, “最新がん統計”: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (アクセス 2018年11月12日).
- 3) 一般社団法人日本肝臓学会編, “肝癌診療ガイドライン 2017年版,” 金原出版株式会社, 東京, 2017, pp.65–85.
- 4) レンビマ® カプセル 4 mg 医療用医薬品添付文書 (2018年10月改定).
- 5) 根本侑樹, 越智雅彦, 小林 拓, 白石詩織, 越野瑛久, 上川康貴, 能勢知可子, 川端雅彦, *富山中病医誌*, **41**, 54–58 (2018).
- 6) 岡田浩一, *医学のあゆみ*, **262**, 1001–1007 (2017).
- 7) Usui J., Glezerman I.G., Salvatore S.P., Chandran C.B., Flombaum C.D., Seshan S.V., *Hum. Pathol.*, **45**, 1918–1927 (2014).
- 8) Kudo M., Finn R.S., Qin S., Han K.H., Ikeda K., Piscaglia F., Baron A., Park J.W., Han G., Jassem J., Blanc J.F., Vogel A., Komov D., Evans T.R.J., Lopez C., Dutcus C., Guo M., Saito K., Kraljevic S., Tamai T., Ren M., Cheng A.L., *Lancet*, **391**, 1163–1173 (2018).
- 9) Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A., Raoul J.L., Forner A., Schwartz M., Porta C., Zeuzem S., Bolondi L., Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I., Häussinger D., Giannaris T., Shan M., Moscovici M., Voliotis D., Bruix J.; SHARP Investigators Study Group, *N. Engl. J. Med.*, **359**, 378–390 (2008).
- 10) Eremina V., Jefferson J.A., Kowalewska J., Hochster H., Haas M., Weisstuch J., Richardson C., Kopp J.B., Kabir M.G., Backx P.H., Gerber H.P., Ferrara N., Barisoni L., Alpers C.E., Quaggin S.E., *N. Engl. J. Med.*, **358**, 1129–1136 (2008).
- 11) Tomita M., Ochiai M., Shu S., Yamauchi Y., Shihara H., Ogata A., Fujisawa N., Yanai Y., Kamata T., Iehara N., *Nihon Jinzo Gakkai Shi.*, **56**, 612–617 (2014).
- 12) 久富隆太郎, 藤丸季可, 上田博章, 原 純一, *日児腎誌*, **31**, 57–62 (2017).
- 13) Hara A., Wada T., Furuichi K., Sakai N., Kawachi H., Shimizu F., Shibuya M., Matsushima K., Yokoyama H., Egashira K., Kaneko S., *Kidney Int.*, **69**, 1986–1995 (2006).
- 14) Ostendorf T., De Vriese A. S., Floege J., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **22**, 2778–2780 (2007).
- 15) 小林凡子, 長田道夫, *血栓と循環*, **21**, 94–98 (2013).
- 16) Gressett S. M., Shah S. R., *Ann Pharmacother.*, **43**, 490–501 (2009).
- 17) Ramirez S. P., McClellan W., Port F. K., Hsu S. I., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **13**, 1907–1917 (2002).
- 18) Lankhorst S., Baelde H. J., Kappers M. H., Smedts F. M., Hansen A., Claassen-van Groninden M. C., Sleijfer S., Mathijssen R. H., Danser A. H., van den Meiracker A. H., *Hypertension*, **66**, 543–549 (2015).
- 19) Nihei S., Sato J., Harada T., Kuyama S., Suzuki T., Wada N., Saito Y., Kisara S., Yokota A., Okada K., Tsuchiya M., Terui K., Tadokoro Y., Chiba T., Kudo K., Oizumi S., Inoue A., Morikawa N., *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **81**, 1051–1059 (2018).
- 20) 長瀨充二, 鈴木章史, 三浦正朋, 新岡丈典, 南谷佳弘, 大桑恵子, 宇留野隆, 松津賢一, 北川 亘, 杉野公則, 伊藤公一, *内分泌甲状腺外会誌*, **34 suppl.2**, S261 (2017).

