

表 1. 他剤と比較してネフローゼ症候群になる頻度が高い薬剤

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	ロキソプロフェン ジクロフェナク イブプロフェンなど
関節リウマチの治療薬 (DMARDs)	金チオリンゴ酸ナトリウム オーラノフィン ブシラミン ペニシラミン
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 (対象疾患：関節リウマチ、クローン病、ベーチェット病等)	インフリキシマブ エタネルセプト
インターフェロン製剤 (対象疾患：各種がん、C型肝炎、B型肝炎等)	インターフェロンアルファ インターフェロンアルファコン ペグインターフェロンアルファ-2a インターフェロンベータなど
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬 (対象疾患：悪性腫瘍にともなう高カルシウム血症)	パミドロン酸二ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物

(5) 医療関係者の対応のポイント

尿の泡立ちや下腿浮腫などの非特異的な症状の後に、尿量減少、全身浮腫、体重増加、悪心・嘔吐、下痢などの症状が出現した場合には、本症を疑います。確定診断には、早急に採尿・採血検査等を行い、他の腎機能障害の原因となる疾患の否定が必要です。これらの症状がなくとも上記被疑薬を使用中は、来院毎に一般検尿を行うことが望まれます。薬剤性ネフローゼ症候群にて高頻度に出現する腎組織変化は後述するとおり、微小変化型と膜性腎症です。微小変化型では発症が何月何日といえるほど急激に発症し、上記症状が急に出現します。膜性腎症では、ゆっくりと蛋白尿が増加し、数週間から数ヶ月を経てから症状が出現するケースが多く、定期検査(検尿)にてネフローゼ症候群に至らないうちに対処可能です。

以上の症状・検査によりネフローゼ症候群が強く疑われる場合には、ただちに入院させたうえで、腎臓内科とのチーム医療を行うことが重要です。

[早期発見に必要な定期検査]

- ・ 検尿（尿蛋白、尿潜血、尿沈渣）
- ・ NSAIDs など尿細管間質病変を惹起しうる医薬品を使用している際には尿中 NAG、尿 α_1 -ミクログロブリン、尿 β_2 -ミクログロブリンなどの単独あるいは複数を定期的に測定する。
- ・ 血液検査（BUN、Cr、電解質、TP、Alb、総コレステロール、白血球数）
- ・ 画像検査（腎臓超音波検査）

2. 副作用の概要

（1）自覚症状

初期には症状が少ないが、尿の泡立ちや下腿浮腫を認め、進行すると全身浮腫、尿量減少、体重増加、悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、呼吸困難を認めます。

（2）他覚症状

進行すると尿量減少、体液過剰（肺うっ血、胸水、腹水、浮腫、体重増加）、消化器症状（腸管浮腫による悪心、嘔吐、食欲不振、下痢）などを認めます。

（3）臨床検査値

ネフローゼ症候群の診断基準

1. 蛋白尿：1 日尿蛋白 3.5g 以上の持続
2. 低蛋白血症：血清総蛋白 6.0g/dL 以下
(血清アルブミン 3.0g/dL 以下)
3. 高コレステロール血症：血清総コレステロール 250mg/dL 以上
4. 浮腫

1. と 2. は必須である。その他のネフローゼ症候群での特徴的検査所見として、血中フィブリノーゲンの上昇、血清免疫グロブリンの低下があります。

(4) その他の検査所見

急性腎不全や間質性腎炎合併症例では下記検査所見を認めることがあります。

- | | |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 尿検査 | 尿潜血陽性、
尿沈渣にて好酸球や白血球円柱や赤血球円柱など、
尿中 NAG 増加、尿 α_1 -ミクログロブリン増加、
尿 β_2 -ミクログロブリン増加 |
| 血液検査 | BUN 増加、Cr 増加、電解質異常（高 K・低 Na 血症）、
代謝性アシドーシス、白血球数増加、好酸球数増加、
RIST 増加 |
| 特殊検査 | リンパ球刺激試験（原因薬剤にて陽性） |

(5) 画像検査所見

腹部超音波検査や腹部 CT 等では異常所見を認めないことが多いが、急性腎不全や間質性腎炎合併症例では両側の腎腫大を認めます。

(6) 病理組織所見（腎臓）

薬剤によるネフローゼ症候群では、一般的には、膜性腎症および微小変化型を呈することが多いのです。膜性腎症の典型症例では、光顕像で糸球体基底膜の肥厚、棘形成、点刻形成などが認められます。また、蛍光抗体法にて糸球体基底膜に沿った顆粒状の IgG や補体の沈着が証明されます。微小変化型では、光顕所見としては明らかな糸球体障害は認めず、電顕にて足突起の融合を認めます。薬剤による特異的な所見は一般的にはなく、一次性（原発性）糸球体病変との鑑別は難しい。巣状分節性糸球体硬化や IgA 腎症などの所見や間質性腎炎の合併を呈している症例もあります。表 2 に各薬剤によるネフローゼ症候群の典型的組織像を示します。

表 2. 薬剤性ネフローゼ症候群の腎組織像

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)	微小変化型 (高頻度に間質性腎炎を合併)
注射用金製剤	膜性腎症 まれに微小変化型、巣状分節状糸球体硬化症など
関節リウマチの経口治療薬 オーラノフィン ブシラミン ペニシラミン	3 剤ともに膜性腎症 ブシラミン、ペニシラミンではまれに微小変化型、増殖性糸球体腎炎。血管炎症候群や他の自己免疫性疾患を発症することがあります。
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 抗 TNF α 抗体製剤	膜性腎症が多い。ループス腎炎の組織所見がみられたとの報告もみられます。
インターフェロン製剤	微小変化型が多い。他の自己免疫性疾患を発症することがある。他に増殖性腎炎、膜性腎炎もあります。
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬	Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (CFGS) : 巣状分節性糸球体硬化症 1 亜型 H I V 感染症にての発症も知られています。 腎不全を合併することが多いです。

以下に、病理所見が得られた薬剤性ネフローゼ症候群の 3 症例を呈示します。

病理 症例-1) アスピリン誘発微小変化型ネフローゼ症候群

19 歳男性。上気道感染と気管支喘息にてアスピリン 1.5g を連日服用。60 日目に、ネフローゼ症候群 (蛋白尿 3.5g/day) と腎機能低下 (血清クレアチニン 2.0mg/dL)、アスピリンに対するリンパ球刺激試験 (DLST) 289% と陽性であった。腎生検を実施したところ、光顕では、微小変化を示し、電顕的には (写真-1)、脚突起の広汎な融合をともなう微小変化型ネフローゼ症候群に相応する所見であった。

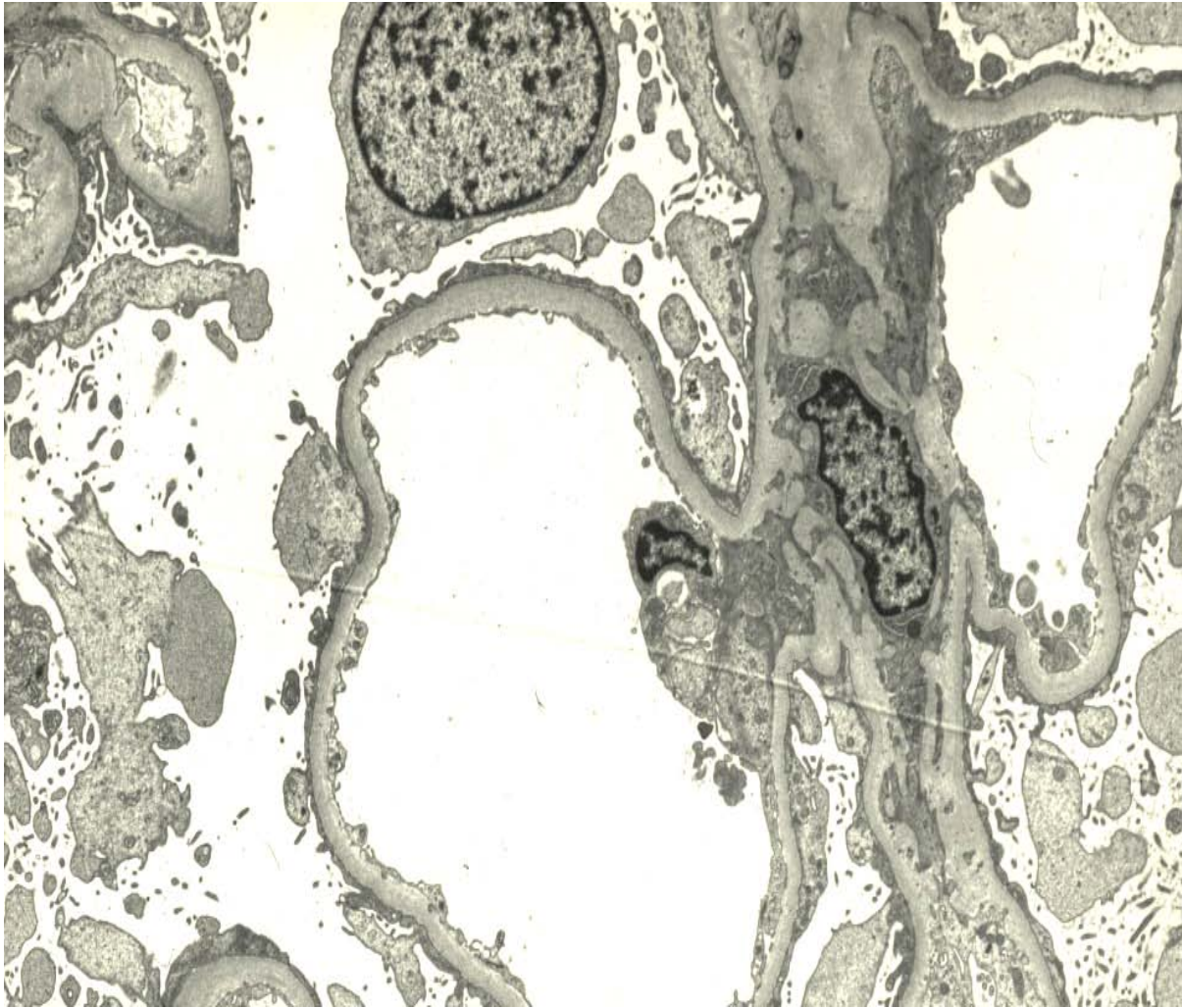


写真-1

病理 症例-2) 金製剤（金チオリンゴ酸ナトリウム）誘発の膜性腎症

43歳女性。尋常性天疱瘡に対して金チオリンゴ酸ナトリウム投与(25mg/1w)を開始し、3年後に浮腫出現。その1年後に、ネフローゼ症候群の診断を受け腎生検となった。病理診断は、膜性腎症 stage 1（電顕参照）。

所見：光顕では、棘形成、点刻形成はみられない（PAM染色、写真-2）。

電顕にて（写真-3）、上皮下に少量かつ不均等な分布を示す高電子密度沈着物を認める（矢印）

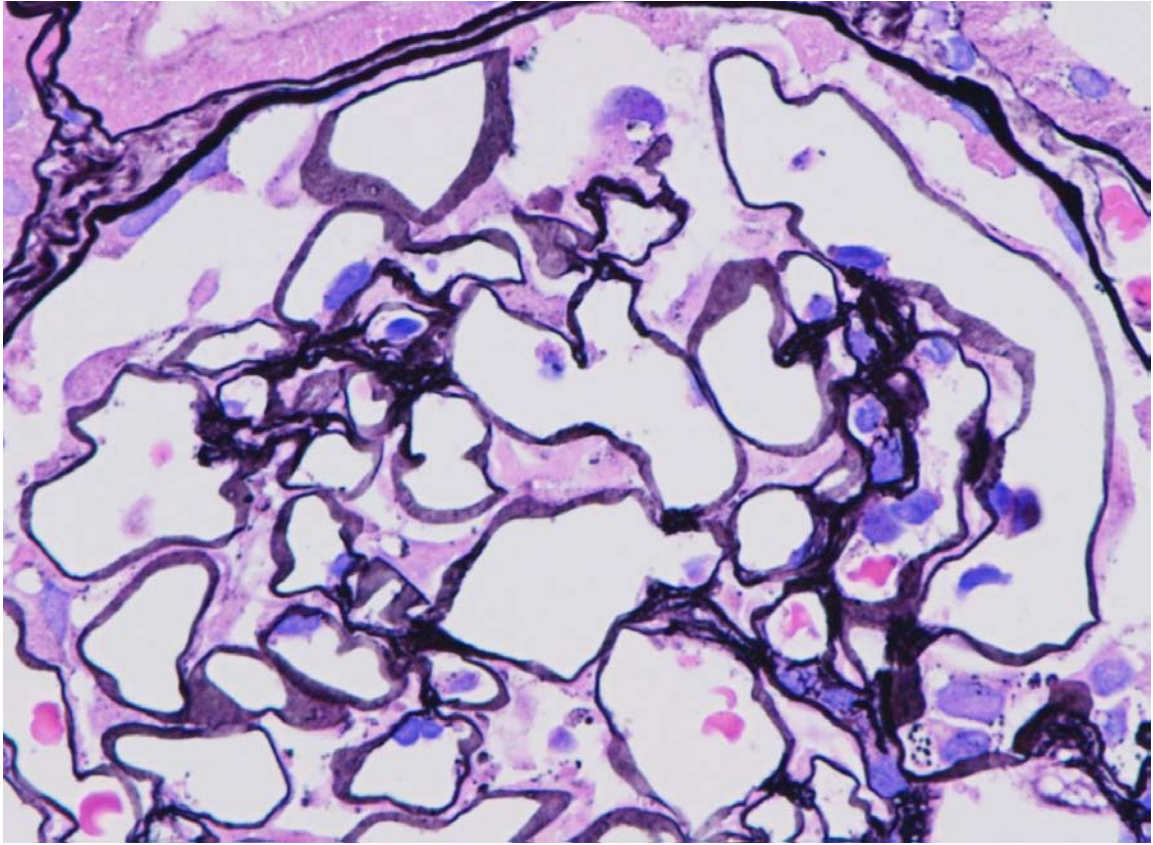


写真-2

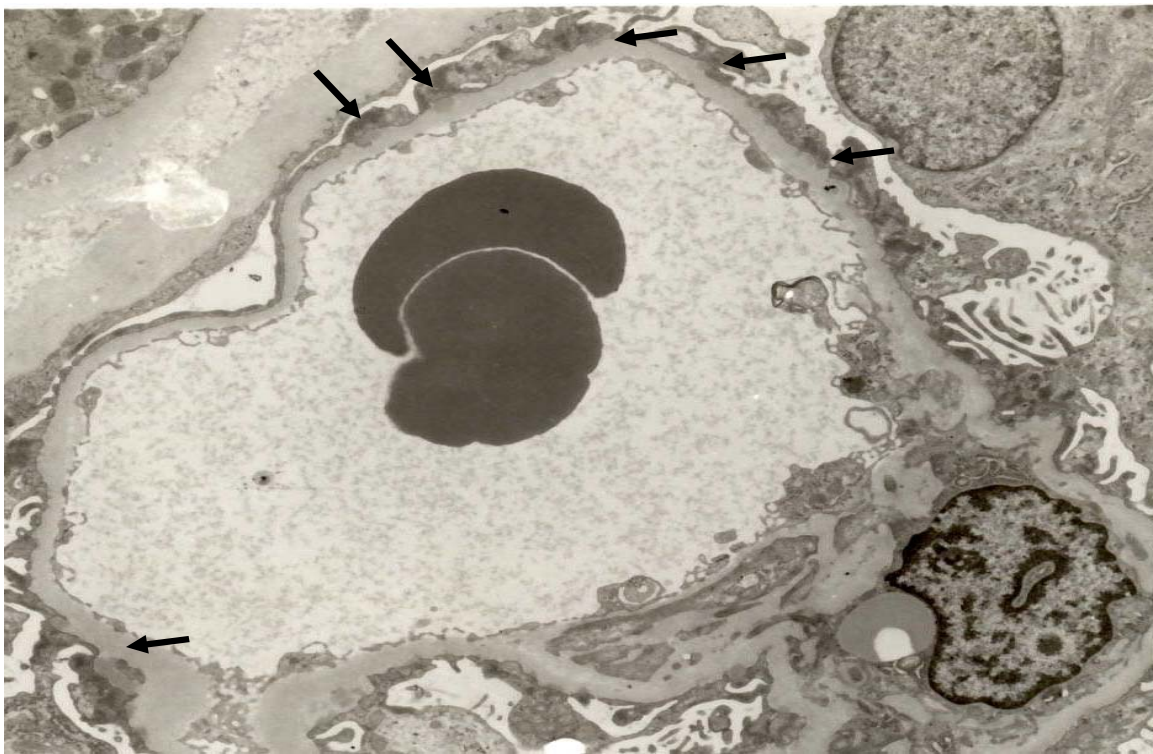


写真-3

病理 症例-3) ブシラミン誘発膜性腎症 68 歳男性

68 歳男性。64 歳時に関節リウマチの診断を受ける。ブシラミン 200mg、メチルプレドニゾン 4mg を服用。67 歳時に多関節炎の悪化。stage 2、Class 1 の関節リウマチの診断にて、ブシラミン、メチルプレドニゾンに加えて、シクロスポリン 100mg を追加した。

68 歳 1 日尿タンパク量 2.5g が持続して腎生検となった。

病理診断 stage 1 膜性腎症。

光顕診断は、微小変化 (写真-4)。

IF にて IgG1, IgG2, IgG4 が巣状・分節性に糸球体毛細血管係蹄に陽性であった (写真-5)。

電顕にて、少量の高電子密度沈着物が上皮下に不規則に認められた (写真-6)

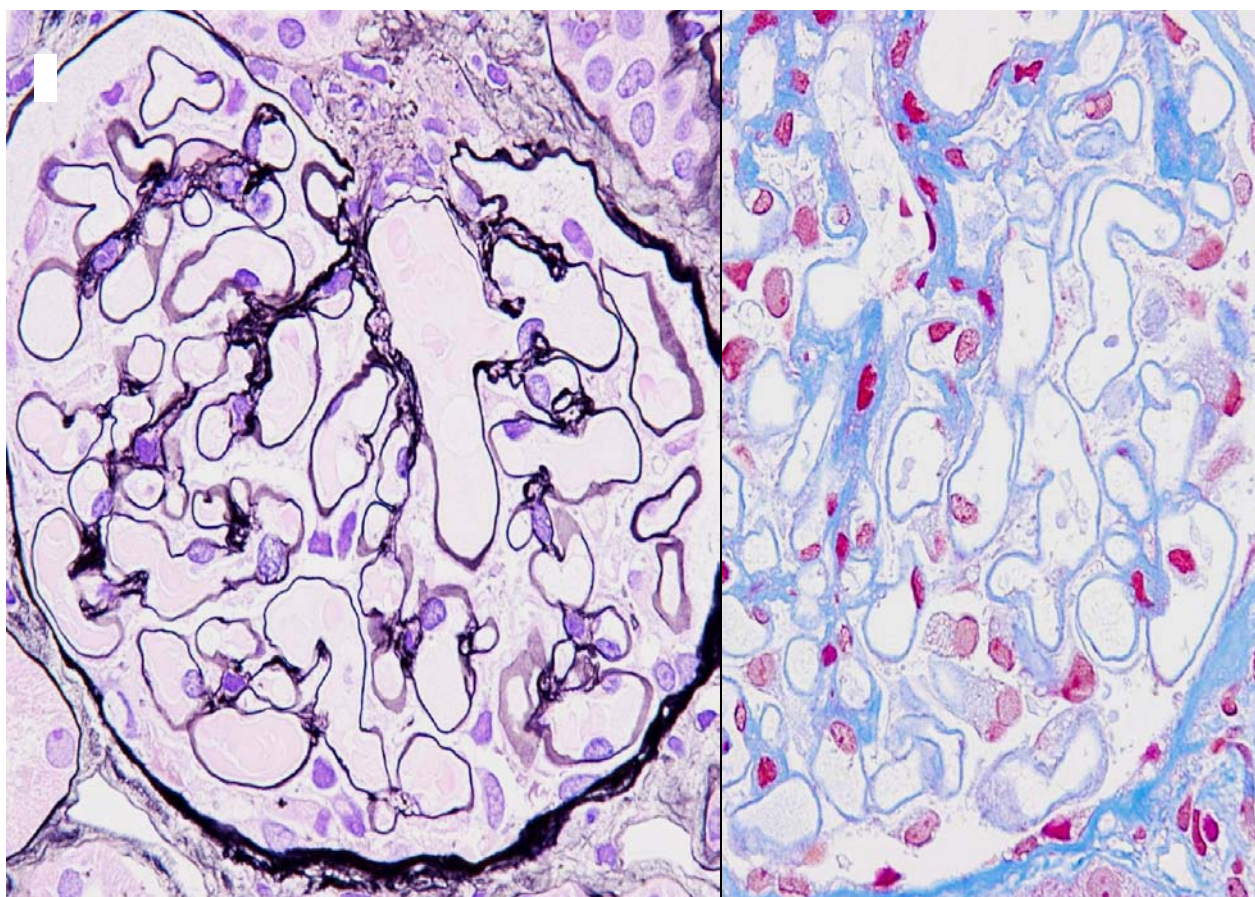


写真-4

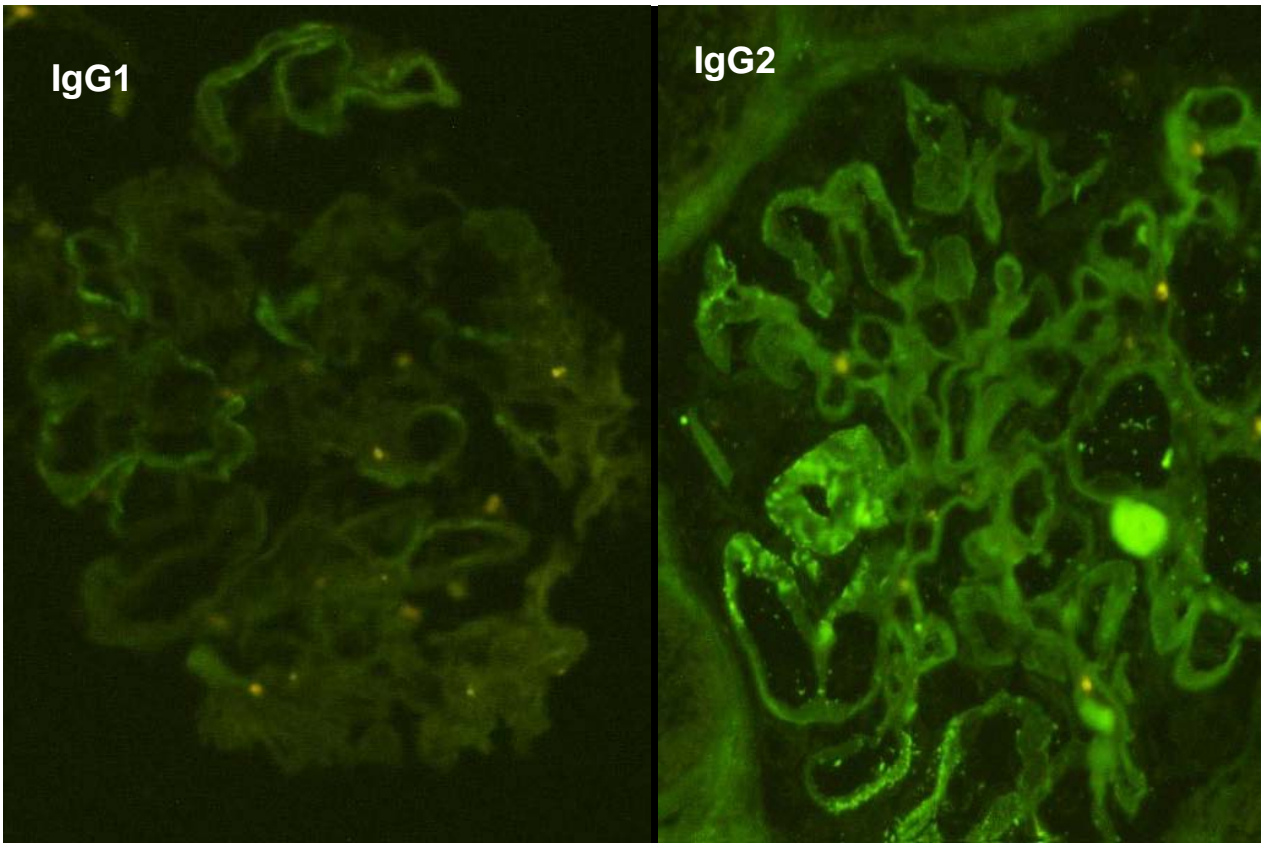


写真-5



写真-6

(7) 発生機序

NSAIDsによる薬剤性ネフローゼ症候群は、以下のような機序で発現すると考えられています。アラキドン酸代謝経路において、NSAIDsがシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することにより、プロスタグランジン(PG)産生を抑制します。PGE₂やPGI₂やトロンボキサン(TX)A₂の減少や白血球走過因子として働くロイコトリエンの産生と、これによるTリンパ球機能亢進によるリンフォカインの産生増加が糸球体基底膜の透過性の亢進をもたらし、尿蛋白の増加を来たします。

金製剤の場合は、金製剤が近位尿細管細胞に集積し細胞を障害した結果、尿細管上皮細胞成分が遊離し、それに対する抗体が産生され免疫複合体が形成されます。この免疫複合体が、糸球体基底膜の上皮細胞下に沈着することによって膜性腎症が発症すると考えられています。

ペニシラミンが、膜性腎症をはじめ多彩な免疫性疾患を誘発させる際に共通の組織所見が認められます。それは、免疫複合体の組織への沈着です。ペニシラミンは、*in vitro*において大きな免疫複合体を小さなものに変化させる能力をもつことが証明されており、*in vivo*においても同様な機序で免疫複合体の沈着や腎障害を起こすことが推測されます。糸球体への小さな免疫複合体の沈着は、大きな複合体の沈着よりも簡単に起こりうると推測されます。また、小さな免疫複合体の網内系による血流からの除去は大きなものに比較し困難であり、より全身に沈着するリスクが高まる可能性があります。腎症以外の副作用も免疫複合体の広範囲な沈着が関係していると推測できます。重度の発疹、血小板減少症、再生不良性貧血、蛋白尿などの副作用を合併した関節リウマチ症例4名と、同剤誘発性SLE3名すべてにおいて皮膚の表皮と真皮の境界部に密度の高い顆粒状の免疫グロブリンの沈着が認められました。免疫複合体の沈着の他に、様々な自己抗原に対する自己抗体も同剤により誘発されます。オリゴクローナルB細胞への刺激、T細胞間のバランスのかく乱、ハプテン形成による抗原性の変化などが考えられます。

ブシラミンの場合も、作用機序・分子構造の共通性などよりペニシラミ

ンと同様な発症機序が考えられます。

インターフェロンの場合は、発生機序としては直接作用よりも免疫系を介した複雑な経路の関与が考えられますが、今後の研究に待つことが多いのです。

抗 TNF α 抗体製剤も免疫複合体産生を促進する可能性が推測されますが、詳細な機序は不明です。

ビスホスホネート系骨吸収抑制薬によるネフローゼ症候群の発症は、用量依存性があり、免疫複合体は証明されていません。直接毒性により糸球体上皮細胞を障害し、かつその再生において糸球体上皮細胞の成熟を抑制する可能性が指摘されています。糸球体上皮細胞の成熟を抑制する可能性も指摘されています。

(8) 医薬品毎の特徴

NSAIDs、インターフェロンなど大きくくりで分類される医薬品群での医薬品毎の特徴は明確でなく、やはり、使用頻度が高いものに副作用症例が多い傾向があります。

(9) 副作用発現頻度

厚生労働省への届出は、ブシラミンによるものは、平成 19 年度 16 例、平成 20 年度 5 例と症例数は一番多くみられます。市販後調査によるとブシラミン投与 6970 例に対し、蛋白尿が出現したのは 288 例 (4.1%) でした。

金製剤では、2004 年 4 月～2009 年 3 月における厚生労働省への届出では、報告例はみられていませんが、金製剤で治療されている関節リウマチ患者の 3～10%前後に蛋白尿が認められ、そのうち半数がネフローゼ症候群を呈するといわれています。近年、使用患者数の減少、一人毎の使用量の減少、使用間隔の延長により金製剤による症例は著しく減少しているといえます。

インターフェロン、抗 TNF α 抗体製剤等における頻度は明確ではありませんが、今後使用患者数の増加に平行して増加していくことが予測されます。

ビスホスホネート系骨吸収抑制薬による症例は、外国での症例のみです。