

今後日本でも、投与量の多い症例での発症が予測されます。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

（1）主要所見

- ・ 被疑薬の服用歴（薬剤使用後から数週間～数年）を知る。
- ・ 腎生検を含めた検査にて他の腎疾患を否定する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

（1）他の原因によるネフローゼ症候群

① 一次性

- ・ 微小変化型ネフローゼ症候群
- ・ 巣状糸球体硬化症
- ・ 膜性腎症
- ・ 増殖性糸球体腎炎

IgA 腎症

メサンギウム増殖性糸球体腎炎（非 IgA 腎症）

膜性増殖性糸球体腎炎

半月体形成性糸球体腎炎 他

② 二次性

- ・ ループス腎炎
- ・ 糖尿病性腎症
- ・ Henoch-Schönlein 紫斑病性腎炎
- ・ アミロイドーシス 他

③ 遺伝性腎疾患

- ・ Alport 症候群 他

(2) 急性尿細管壊死

薬剤による直接的な毒性にて発症し、用量依存性で起こります。アミノ配糖体系抗生物質、第1世代セフェム、アムホテリシンB、シスプラチン、シクロスポリン他で、認めることがあります。

(3) 腎血流低下

薬剤による腎血流減少作用による腎前性腎機能障害。NSAIDs、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、シクロスポリン他で、認めることがあります。

(4) 間質性腎炎

(2)(3)(4)は単独ではネフローゼ症候群に至ることは少ないのですが、合併していることがあるので、合併症として注意が必要です。腎不全をともなう症例では、特にこれらの合併に注意してください。

5. 治療方法

- ① 早期発見で障害が軽度なら原因薬の中止のみでよいとされています。少なくとも1ヶ月で自然寛解、あるいは寛解に向かうことが多いのです。
- ② 被疑薬の中止にて改善しない場合には、腎組織像に一致した一次性ネフローゼ症候群の治療法に準じて治療します。腎臓内科の医師に治療を任せるか、その助言により治療してください。
- ③ 原因薬の中止でも回復が遷延するときや、間質性腎炎の合併を認めるときは、副腎皮質ステロイド薬を用いることが多いのです。

プレドニゾン中等量で使用されることが一般的ですが、少量投与やステロイドパルス療法や免疫抑制薬を使用することもあります。
- ④ 腎不全状態では透析療法を行うことが望ましい。
- ⑤ ビスホスホネート系骨吸収抑制薬による Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (CFGs) には、早期に発見し同製剤の中止とプレドニンおよびACE阻害薬での治療が奏効することが報告されています。

6. 典型的症例概要

症例-1) : 66 歳、男性 (NSAIDs症例)

基礎疾患 : くも膜下出血

問題薬剤 : イブプロフェン、メフェナム酸

使用理由 : くも膜下出血後の頭痛の治療

投与期間 : 約 2 年

併用薬剤 : ベラパミル

経過 : 1986 年くも膜下出血後よりイブプロフェン、メフェナム酸を連日服用。

1987 年より軟便傾向。1988 年高血圧に対しベラパミル服用。4 月下旬より水様性下痢、悪心、嘔吐出現。6 月 3 日腸炎と診断。12 月下旬より水様性下痢増悪し、体重も 15kg 減少。1989 年 1 月悪心、嘔吐続いて乏尿出現。1 月 17 日近医にて浮腫、腎障害指摘。1 月 25 日初診。急性腎不全・ネフローゼ症候群と診断され 1 月 30 日入院となる。

現症 : 血圧 140/88mmHg、脈拍 84/分、顔面および四肢の浮腫著明。胸部特に問題なく、腹部に両側腎触知。神経学的には問題なし。

検査所見 : 尿蛋白 9.06g/日。尿潜血陰性。血算異常なし。血液生化学では、総蛋白 4.8g/dL、アルブミン 1.6g/dL、総コレステロール 464mg/dL、中性脂肪 550mg/dL、血清尿素窒素 47.3mg/dL、血清クレアチニン 2.3mg/dL。クレアチニンクリアランス 25.8mL/分、FENa0.27%。免疫学的異常なし。腎エコー上両側腎腫大。胸部 X 線上両側軽度胸水貯溜。

処置・転帰 : 薬剤中止および輸液療法、利尿薬投与により一時総蛋白、アルブミン低下するもその後尿量増加、尿蛋白減少し、総蛋白、アルブミンともに上昇。クレアチニンクリアランス 83mL/分まで改善した。経過中施行した腎生検で糸球体は微小変化群であった。

症例-2) : 68 歳、女性 (金チオリンゴ酸ナトリウム症例)

基礎疾患 : 関節リウマチ

問題薬剤 : 注射用金製剤 (金チオリンゴ酸ナトリウム)

使用理由 : 関節リウマチ

投与期間：約2年7ヶ月

経過：関節リウマチに対して金製剤（10mg/週より開始され、約2年7ヶ月投与）。内服開始時、尿蛋白陰性、血清クレアチニン 0.6mg/dL、血清尿素窒素 14mg/dL、血清総蛋白 6.8g/dL、血清アルブミン 3.9g/dL、血清総コレステロール 204mg/dL。

約2年7ヶ月後、下腿に著しい浮腫が出現。尿蛋白 3.7g/日、血清クレアチニン 2.7mg/dL、血清尿素窒素 55.5mg/dL、血清総蛋白 4.4g/dL、血清アルブミン 2.1g/dL、血清総コレステロール 591mg/dL となった。金製剤投与中止。

投与中止1週間後、両下腿の浮腫は軽快した。中止2ヶ月後の検査データは、尿蛋白 0.6g/日、血清クレアチニン 1.3mg/dL、血清尿素窒素 20.4mg/dL、血清総蛋白 6.2g/dL、血清アルブミン 3.4g/dL、血清総コレステロール 236mg/dL であった。

症例-3)：67歳、女性（エタネルセプト症例）

基礎疾患：関節リウマチ

問題薬剤：エタネルセプト

使用理由：難治性関節リウマチ

投与期間：2週間

併用薬剤：メトトレキサート

経過：関節リウマチに対してメトトレキサート 6mg/週より開始され、約3ヶ月投与。症状の改善がないため、エタネルセプト 50mg/週を併用投与。

投与開始時、尿蛋白陰性、血清クレアチニン 0.7mg/dL、BUN 18mg/dL、血清総蛋白 7.2g/dL、血清アルブミン 4.1g/dL、血清総コレステロール 213mg/dL。

投与開始後2週間で両下腿に著明な浮腫を認めた。このときの検査結果は尿蛋白 5.9g/日、血清クレアチニン 0.9mg/dL、血清尿素窒素 22.4mg/dL、血清総蛋白 4.9g/dL、血清アルブミン 2.6g/dL、血清総コレステロール 322mg/dL であった。エタネルセプトがネフローゼ症候群の原因薬剤と推

測し、投与を中止した。

投与中止 1 ヶ月後、両下腿の浮腫は軽快した。

投与中止 3 ヶ月後、特に自覚症状なく、尿蛋白 1.2g/日、血清クレアチニン 0.8mg/ dL 、血清尿素窒素 19.4mg/ dL 、血清総蛋白 6.6g/ dL 、血清アルブミン 3.5g/ dL 、血清総コレステロール 226mg/ dL であった。

症例-4) : 60 歳、女性 (ブシラミン症例 ; 膜性腎症)

基礎疾患 : 関節リウマチ

問題薬剤 : ブシラミン

使用理由 : 関節リウマチ

投与期間 : 約 9 ヶ月

経過 : 20 年前に関節リウマチと診断され、ステロイド治療が開始となった。

関節痛が増悪したため、1 年前にブシラミン 200mg/日の内服が開始された。

3 ヶ月前から顔面と両下腿の浮腫を自覚したため近医を受診し、3kg の体重増加と尿蛋白陽性を指摘された。関節リウマチで経過観察されていた総合病院を紹介受診したところ、利尿薬と抗血小板薬が開始となり、体重増加と浮腫は改善した。しかし、尿蛋白の改善がみられないため、当科紹介受診となった。

身長 151cm、体重 47kg、体温 36.6°C。血圧 130/80mmHg、脈拍 82/分・整。下腿に軽度の浮腫を認めた。尿所見 : 蛋白 3+、潜血 1+。血液生化学検査 : 総蛋白 5.3g/dL、アルブミン 3.0g/dL、血清クレアチニン 0.9mg/dL、血清尿素窒素 9.9mg/ dL 、血清総コレステロール 248mg/dL。ネフローゼ症候群と診断し精査目的で入院となった。

入院後、腎生検を施行し膜性腎症と診断した。二次性膜性腎症の鑑別を行ったが、悪性腫瘍や肝炎などの感染症、他の自己免疫疾患などは否定的であり、関節リウマチに対して投与されたブシラミンによる薬剤性腎症の可能性を考え、ブシラミン内服を中止とした。

ブシラミン中止後も尿蛋白は持続していたが、徐々に減少し 1 年後に陰性化した。

症例-5) : 51 歳、女性 (ブシラミン症例、血管炎)

基礎疾患 : 関節リウマチ

問題薬剤 : ブシラミン

使用理由 : 関節リウマチ

投与期間 : 約 2 ヶ月

経過 : 尿所見異常の既往なし。関節リウマチと診断され、ステロイドと NSAIDs が開始されたが、発症 4 年後、関節痛が悪化し、ブシラミンの投与が開始された。その一ヶ月後に腎症を発症し、入院となった。

尿検査では尿蛋白 2+ および尿潜血 3+ であり、腎生検を施行した。腎生検施行時、総蛋白 7.0g/dL、アルブミン 3.0g/dL、血清クレアチニン 0.7mg/dL、血清尿素窒素 17mg/dL、クレアチンクリアランス 56ml/min、一日尿蛋白 0.1g、RF 1440mg/dL、RAHA 2560、C3 70mg/dL、C4 28mg/dL、CH 50 29.0、ANF (-)、抗 DNA 抗体 (-)、HBsAg (-) であった。腎生検の結果は Minor glomerular abnormality であった。ブシラミン投与後、関節痛は改善していた。

その 1 年後、尿蛋白と尿潜血の増加、腎機能低下がみられ、再び腎生検が施行された。再生検時、総蛋白 5.7g/dL、アルブミン 2.8g/dL、血清クレアチニン 1.6mg/dL、血清尿素窒素 11.4mg/dL、クレアチンクリアランス 33ml/min、一日尿蛋白 3.6g、RF 395mg/dL、CRP 2.8mg/dL、C3 49mg/dL、C4 24mg/dL、CH50 33U/ml、抗 DNA 抗体 (-)、ANF (-)、Wa 氏 (-)、c-ANCA (-)、クリオグロブリン (-) であった。再生検の結果は 20 個の糸球体のうち半数に細胞性半月体形成と細胞増殖、フィブリノイド壊死、癒着がみられた。細動脈の血管炎と間質への細胞浸潤も認められた。蛍光抗体法は、すべて陰性であった。腎生検後、プレドニゾロン 40 mg/日とシクロホスファミド 100 mg/日で治療を開始し、ブシラミンを中止した。さらに、血漿交換を 4 回施行し、ステロイドパルス療法を行った。腎機能は回復し、尿蛋白は減少したが、2 ヶ月後敗血症性ショックとなり死亡した。

症例－6) : 57 歳 女性 (インターフェロン－α 症例)

基礎疾患 : 慢性活動性 C 肝炎

問題薬剤 : インターフェロン - α - 2b

使用理由 : 慢性活動性 C 肝炎

投与期間 : 約 3 ヶ月

既往歴 : 27 歳 全身性エリテマトーデス (37 歳にて完治、ステロイド治療中止)

経過 : 2000 年 6 月 14 日慢性活動性 C 型肝炎 (genotype 1b) に対してインターフェロン - α - 2b (初期 2 週間連日 1000 万単位、その後同量週 3 回) 治療開始。開始前の検尿では全く異常なし。経過中軽度の吐気と下痢があるも治療継続可能であった。同年 9 月 6 日、突然 3 日前に発現した乏尿とめまいにて主治医受診。プレシヨック状態で即時入院。総蛋白 5.1g/dL、アルブミン 1.5g/dL、血清クレアチニン 0.7mg/dL、血清尿素窒素 12mg/dL、一日尿蛋白 16.8g、CRP 0.1mg/dL、C3 180mg/dL、C4 26mg/dL、CH50 33U/ml、抗 DNA 抗体 (-)、ANF (-) とネフローゼ症候群であるが SLE の再発は認めず。腎生検では、間質に T 細胞中心の細胞浸潤を認めるものの、Minor glomerular abnormality であった。プレドニゾロン 45mg/日 (1mg/kg) で急速に改善。翌年の 1 月の検査にて、全く蛋白尿認めないものの、C 型肝炎ウイルス RNA は再度陽性となっていた。

7. 引用文献・参考資料

【NSAID s】

James L.Porile. et al. : Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents. *J.Clin.Pharmacol.* 1990,30: 468-475,

高井正秀他 : 医薬ジャーナル. 1993, 29 (2) : 257-260,

医薬品副作用情報. No. 120, 厚生省薬務局, 1993

副島正典 : 臨床と研究. 1994, 71 (1) : 185-188,

倉田典之 : 腎と透析. 1994, 36 : 91-93,

若杉博子他 : 月刊薬事. 1998, 40 (4) : 1139-1145,

野川聖子他 : 内科. 2000, 85 : 774-776,

町田博文他 : 臨床と薬物治療. 2003, 22(9) : 804-807,

横山仁他 : クリニカルプラクティス. 2007, 26 (8) : 606-610,

【金製剤】【エタネルセプト】

中村和久、鳥山貞宜 他 : 慢性関節リウマチにおける金療法の副作用, 整形外科,

1990 41; 716-720

竹内孝男、伊藤能永 他 : エタネルセプトの投与中にネフローゼ症候群を来した関節リウマチの1症例, 日本臨床免疫学会誌, 2006; 29: 286

Stokes MB, Foster K et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 ;20:1400-6.

Chin G, Luxton G, Harvey JM. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 ;20:2824-6.

富野康日己 : 中毒性腎症, 図解腎臓内科学テキスト. 2004, 241-245

大野岩男 : 薬剤性腎障害, 日本医事新報. 2003, 21-27

富野康日己 : ネフローゼ症候群, エクセルナース(腎・泌尿器編). 2001, 82-93

富野康日己 : 抗炎症薬、抗リウマチ薬、鎮痛薬, 腎機能低下患者への薬の使い方. 2002,

富野康日己 : 腎生検アトラス. 2004, 86-90

【ブシラミン、ペニシラミン】

Hoshino J, Ubara Y, Hara S, Suwabe T, Sawa N, Tagami T, Katori H, Takemoto F, Hara S, Takaichi K. Outcome and treatment of bucillamine-induced nephropathy.

Nephron Clin Pract. 2006; 104 (1): c15-9.

Obayashi M, Uzu T, Harada T, Yamato M, Takahara K, Yamauchi A. Clinical course of bucillamine-induced nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Nephrol*. 2003; 7: 275-8

Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 706-12.

Isozaki T, Kimura M, Ikegaya N, Arai T, Fujigaki Y, Hishida A, Kaneko E. Bucillamine (a new therapeutic agent for rheumatoid arthritis) induced nephrotic syndrome: a report of two cases and review of the literature. *Clin Investig*. 1992; 70: 1036-42.

Van der Zee JS, van Swieten P, Aalberse RC. Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies. *Clin Exp Immunol*. 1986; 64: 415-22.

Wooley PH, Griffin J, Panayi GS, Batchelor JR, Welsh KI, Gibson TJ. HLA-DR antigens and toxic reaction to sodium aurothiomalate and D-penicillamine in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1980; 303: 300-2.

福岡利仁、中林公正 抗リウマチ薬による薬物性腎障害、医学のあゆみ、2005; 215: 541-8

【インターフェロン製剤、ビスホスホネート系骨吸収抑制薬】

Nishimura S, Miura H, Yamada H, et al : Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 37:854-8. 2002

Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, et al : Nephrotic syndrome associated with interferon-beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 10:222-5. 2006

Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al: Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 12:1164-1172, 2001

Barisoni L, Kriz W, Mundel P, et al: The dysregulated podocyte phenotype: A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 10:51-61, 1999

参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 12.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成19年度	ネフローゼ症候群	ブシラミン	16
		シクロスポリン	12
		アミノ酸・糖・電解質	10
		エタネルセプト（遺伝子組換え）	7
		インターフェロン ベータ	3
		メサラジン	2
		タクロリムス水和物	2
		その他	27
		合計	79
平成20年度	ネフローゼ症候群	ブシラミン	5
		シクロスポリン	3
		トシル酸ソラフェニブ	2
		タクロリムス水和物	2
		インフルエンザHAワクチン	2
		リバビリン	2
		ソマトロピン（遺伝子組換え）	2
		バルサルタン	2
		その他	29
		合計	49

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](http://www.info.pmda.go.jp/)

また、薬の副作用により被害を受けた方への救済制度については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページの「健康被害救済制度」に掲載されています。<http://www.pmda.go.jp/index.html>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.12.1 における主な関連用語一覧

日米EU医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記にMedDRAのPT (基本語) である「ネフローゼ症候群」とそれにリンクするLLT (下層語) を示す。

また、MedDRAでコーディングされたデータを検索するために開発されたMedDRA標準検索式 (SMQ) では、「ネフローゼ症候群」に相当するSMQは現時点では提供されていない。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) ネフローゼ症候群	Nephrotic syndrome
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) ネフローゼ ネフローゼ症候群増悪 浸透圧性ネフローゼ 腎病理所見不明のネフローゼ症候群 増殖性糸球体腎炎の病変を伴うネフローゼ症候群 微小病変糸球体腎炎を伴うネフローゼ症候群 膜性糸球体腎炎の病変を伴うネフローゼ症候群 膜性増殖性糸球体腎炎の病変を伴うネフローゼ症候群	Nephrosis Nephrotic syndrome worsened Nephrosis osmotic Nephrotic syndrome with unspecified pathological lesion in kidney Nephrotic syndrome with lesion of proliferative glomerulonephritis Nephrotic syndrome with lesion of minimal change glomerulonephritis Nephrotic syndrome with lesion of membranous glomerulonephritis Nephrotic syndrome with lesion of membranoproliferative glomerulonephritis