

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

腎性尿崩症

平成23年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

富野康日己	順天堂大学医学部腎臓内科教授
谷本 光生	順天堂大学医学部腎臓内科非常勤助教
新田 孝作	東京女子医科大学第四内科教授
武井 卓	東京女子医科大学第四内科助教
木村健二郎	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科教授
山川 宙	聖マリアンナ医科大学腎臓高血圧内科非常勤講師
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
小川 真	千葉大学大学院医学研究院生体情報臨床医学講師
城 謙輔	仙台社会保険病院病理部部长

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部部長補佐
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室准教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座准教授
小川 雅史	大阪大谷大学薬学部臨床薬学教育研修センター実践医療薬学講座教授
大濱 修	福山大学薬学部医療薬学総合研究部門教授
笠原 英城	社会福祉法人恩賜財団済生会千葉県済生会習志野病院副薬剤部長
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
小林 道也	北海道医療大学薬学部実務薬学教育研究講座准教授
鈴木 義彦	国立病院機構東京医療センター薬剤科長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部長
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

秋野 けい子	財団法人日本医薬情報センター理事
飯島 正文	昭和大学病院院長・皮膚科教授
池田 康夫	早稲田大学理工学術院先進理工学部生命医科学教授
市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会委員
犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
岩田 誠	東京女子医科大学名誉教授
上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原 忠	慶應義塾常任理事・薬学部教授
金澤 實	埼玉医科大学呼吸器内科教授
高杉 敬久	社団法人日本医師会常任理事
戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院名誉院長
林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
※松本 和則	獨協医科大学特任教授
森田 寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。

ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 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出来ます。

[\(http://www.info.pmda.go.jp/\)](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。

[\(http://www.pmda.go.jp/\)](http://www.pmda.go.jp/)

腎性尿崩症

英語名 : Nephrogenic diabetes

A . 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるといえるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

腎性尿崩症は1日の尿が3リットル以上と増えてしまう病気で、多尿に伴い、のどの渇きや飲水の増加を認めます。高カルシウム血症、低カリウム血症、慢性腎盂腎炎により起こりますが、躁状態治療薬、抗リウマチ薬、抗HIV薬、抗菌薬、抗ウイルス薬などの医薬品により引き起こされる場合があります。医薬品を使用後に、次のような症状がみられ、その症状が持続する場合には、医師・薬剤師に連絡して、放置せず受診してください。

「尿量の著しい増加」、「激しい口渇」、「多飲」

また、連絡、受診の際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているかなどを医師・薬剤師に伝えてください。

1. 腎性尿崩症とは？

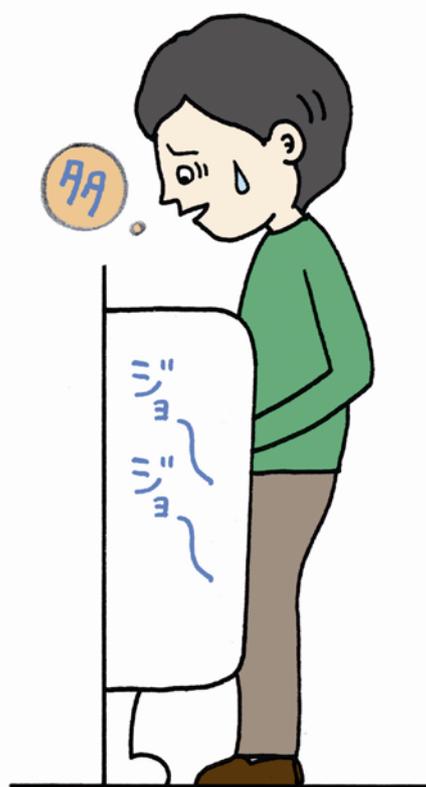
1日の尿が3リットル以上と増えてしまう病気です。多尿に伴いのどの渇きや飲水の増加を認めます。腎臓で抗利尿ホルモン(バソプレシン) (脳の下垂体から分泌されるホルモン) が効かなくなっていることが原因であり、先天性と後天性があります。先天性の原因は遺伝であり、後天性の原因は、高カルシウム血症、低カリウム血症、慢性腎盂腎炎や、医薬品などです。

2. 早期発見と早期対応のポイント

医薬品が原因の場合、原因と考えられる医薬品の服用後数日から1年後に発症することが多いのですが、数年以上経ってから起こることもあります。

医薬品の服用後に「尿量の著しい増加」、「激しい口渇」がみられ、その症状が持続する場合には、すみやかに医師・薬剤師に連絡してください。

また、連絡の際には、服用した医薬品の種類、服用からどのくらい経っているかなどを医師・薬剤師に伝えてください。



※ 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出来ます。
(<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/>)

B . 医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる症状

多尿や頻尿とそれに伴い口渴・多飲を認める。尿量は1日3000mL以上である。

1～2時間ごとの夜間頻尿、夜間飲水などの非典型的な症状を訴えることもあるため、注意が必要である。一般的には、生活上の不都合として患者が自覚しやすい。飲水は冷水を好む傾向がある。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続もしくは急激な悪化を認めた場合には早急に入院施設のある専門病院に紹介する。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品を服用後、数日から1年くらいで発症することが多いが、数年以上のこともある。

(3) 患者側のリスク因子

腎機能障害、高齢者、脱水状態（利尿薬の併用）、うっ血性心不全、高カルシウム血症、低カリウム血症などの患者に次項の医薬品を使用する場合は本副作用の発現に注意する。

(4) 推定原因医薬品

推定原因医薬品は、主に躁状態治療薬（炭酸リチウム）、抗リウマチ薬（ロベンザリット二ナトリウム）、抗HIV薬（フマル酸テノホビル ジソプロキシル）、抗菌薬（イミペネム・シラスタチンナトリウム）、抗ウイルス薬（ホスカルネットナトリウム水和物）など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発症しうることが報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

1日尿量が3000mL以上であり、水分制限にても尿量の減少を認めない場合は本症が疑われる。確定診断には、早急に採尿・採血検査等を行い、他の疾患の否定が必要である。

以上の症状・検査により本症が強く疑われる場合は、直ちに入院させた上で、腎臓内科とのチーム医療を行う。

[早期発見に必要な検査]

- 尿検査：1日尿量、尿浸透圧、尿中アクアポリン2(AQP-2)、尿中バソプレシン(AVP)

- 血液生化学：血清クレアチニン(Cr)、血清尿素窒素(BUN)、血清Na、血漿浸透圧、尿酸、血中AVP

2. 副作用の概要

(1) 自覚症状

多尿・口渴・多飲が主症状である。

頻繁な飲水、1～2時間ごとの夜間頻尿など生活上の不都合として患者が自覚しやすい症状である。飲水は冷水を好む傾向がある。

(2) 他覚症状

進行すると体液が減少し、発汗減少、皮膚・粘膜の乾燥、微熱などの症状がみられることがある

(3) 臨床検査値

尿検査 1日尿量は通常3,000mLを超える多尿
尿浸透圧は血漿浸透圧を下回る
典型例では、尿浸透圧100mOsm/kg以下
水制限にても尿量の減少を認めない
尿中アクアポリン2排泄は低下

血液検査 血漿浸透圧は正常ないし軽度上昇
血漿AVP濃度は軽度上昇
脱水が進行するとBUN増加、Cr増加、電解質異常（高Na血症）

画像検査所見 下垂体MRI（矢状断、冠状断）
T1強調画像における後葉の高信号（正常像）
視床下部・下垂体CTまたはMRI
腫瘍像などの病変がない

(4) 病理組織所見（腎臓）

近位尿細管では著しい変化は認められないが、皮質および髄質の遠位尿細管と集合管では扁平上皮細胞が著明に扁平化、空胞化するために、上皮脱落、崩壊が起こり、管腔拡大を形成し、cysts、microcystsを形成する。糸球体の硬化像や間質の線維化も報告されている。

(5) 発生機序

AVP感受性アデニル酸シクラーゼの障害により、細胞内cAMP産生が低下することが腎臓でAVPが働かない原因である。AVPの作用により調節される水チャンネル

ルであるAQP-2 発現障害も見られる。

- (6) 医薬品ごとの特徴
医薬品ごとの明らかな特徴はなく詳細は不明である。
- (7) 副作用発現頻度
不明

3. 副作用の判別基準（判別方法）

- (1) 主要所見
 - ・原因薬剤の服用歴。
 - ・検査（腎生検を含めた）にて他の腎疾患の否定。
- (2) 参考所見
特記事項なし

4. 判別が必要な疾患と判別方法

- (1) 多尿を示す他の疾患
 - ① 中枢性尿崩症
AVP 負荷試験により尿量は減少し、尿浸透圧は 300mOsm/kg を超えて上昇する
 - ② 心因性多飲症
低張尿を示す疾患には飲水過剰状態である心因性多飲症があるが、高張食塩水負荷時の AVP 分泌反応は正常を示す。
 - ③ 糖尿病
高張尿を示す多尿（浸透圧利尿）の代表は糖尿病であるが、尿中ブドウ糖の定量により、鑑別できる。

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。少なくとも 1 ヶ月で自然寛解することが多い。
- ② 原因薬の中止でも回復が遷延するときは、チアジド系利尿薬を使用する。チアジド系利尿薬による尿量減少効果は、有効循環血液量の減少による近位尿細管でのナトリウム・水の再吸収の増加による。チアジド系利尿薬使用時

- は、血清カリウムの低下やカルシウムの上昇に注意する。
③ 緊急時や薬剤耐性時には、NSAIDs を併用することもある。

6. 典型的症例概要

症例：60 歳代、女性。

被疑薬：炭酸リチウム

使用理由：躁うつ病の治療

投与期間：約 15 年

既往歴：躁うつ病(23 歳～)、下行結腸癌(64 歳)

家族歴：特記事項なし

現病歴：1962 年(23 歳時)に躁うつ病と診断され、1989 年(50 歳時)から 15 年間にわたり炭酸リチウムを投与されていた。この間、リチウムの投与量、血中濃度ともに適正範囲内であった。2004 年 7 月に下行結腸癌に対して、結腸左半切除術施行された際、多尿が認められたため、大量輸液およびDDAVP点鼻(25 μ g/日)が開始された。水分出納は輸液約 5000mL/日、飲水約 2000mL/日、尿量約 9000mL/日であった。炭酸リチウム投与中止後も、尿量 3500~5000mL/日、飲水 2500~4000mL/日と、多尿多飲状態が続いていたため、精査・加療目的にて当科紹介入院となった。

入院時現症：身長 146cm、体重 45kg、血圧 144/76mmHg、脈拍 65/分、体温 37.0°C、意識は清明、瞳孔は正円同大、対光反射は正常に認められた。結膜に貧血、黄疸なく、口腔粘膜や皮膚の乾燥はなかった。心肺に異常なく、腹部には正中に手術痕を認め、腸雑音は正常であった。神経学的には両上下肢深部腱反射がやや亢進していた。

検査所見：血算では、WBC 4820/ μ l (NEUT 72.1%、LYMP 19.6%、MONO 4.8%、EOSI 1.1%、BASO 0.3%)、RBC 376 万/ μ l、Hb 12.1g/dl、Ht 36.8%、PLT 20.2 万/ μ lであった。尿検査では、比重 1.004、pH7.0、蛋白(-)、糖(-)、尿浸透圧 159mOsm/kg、尿中Na32mmol/l、尿中Cl32mmol/l、クレアチニンクリアランスは 49.2mL/minであった。血清生化学検査では、総蛋白 7.5g/dl、アルブミン 4.7g/dl、AST 21mU/mL、ALT 16mU/mL、LDH 158mU/mL、CK 48mU/mL、AMY 111mU/mL、CRP 0.07mg/dl、電解質はNa 150mmol/l、K 4.0mmol/l、Cl 113mmol/l、Ca 8.9mg/dl、IP 2.9mg/mL、

Mg 2.4mg/mL、腎機能はBUN 10mg/dl、クレアチニン 0.92mg/dl、尿酸 3.9mg/dl、総コレステロール 247mg/dl、中性脂肪 125mg/dl、空腹時血糖 121mg/dl、血漿浸透圧 307mOsm/kgであった。内分泌学的検査では、血清TSH 0.615IU/mL (0.47~4.71)、血清LH 26.4mIU/mL、血清FSH 69.9mIU/mL、血清GH 0.22ng/mL (0.28~8.70)、血漿ACTH 36.0pg/mL (7.4~55.7)、血清PRL 48.8ng/mL (1.4~14.6)、血漿AVP 12.4pg/mL (0.8~6.3)であった。DDAVP負荷試験を施行したが、尿量、尿浸透圧はともにDDAVP 10 μ gの投与に反応せず、尿浸透圧が血漿浸透圧を上回ることはなかった。また、脳下垂体MRI施行したが、視床下部・下垂体茎に異常はなかった。

入院後経過：すでに前医にて炭酸リチウムの投与は約2週間前に中止されていたが、入院時、尿量 4500mL/日、飲水量 4200mL/日と多尿を認めていた。検査所見では、血漿浸透圧は 307mOsm/kgと上昇し、血漿AVPIは 12.4pg/mLと増加していたが、尿量の減少はなく、尿浸透圧は 159mOsm/kgと低値であった。DDAVP負荷試験においても、尿量・尿浸透圧の変化はみられなかった。以上より腎性尿崩症と診断した。炭酸リチウムの投与中止継続およびヒドロクロロチアジド 25mg/日(後に 12.5mg/日)投与にて、2日後には尿量は 2500mL/日程度まで減少し、多飲傾向も消失した。ヒドロクロロチアジドの副作用と考えられる低カリウム血症が生じたが、カリウム製剤投与にて基準値域に維持できた。入院 17日経過良好にて転院となった。

7. 引用文献・参考資料

- Camelia G. et al. : Causes of Reversible Nephrogeic Diabetes Insipidus: A Systematic Review. American Journal of Kidney Diseases, Vol.45, No.4 (April): 626-637, 2005
- 渡辺昌祐：リチウム—基礎と臨床。医歯薬出版：239-283, 1983
- 江原嵩他：臨床精神医学. 12：295-302, 1983
- 齊藤寿一：尿崩症の診断と治療. 日内会誌 83：2105-2109, 1994
- 江原嵩他：精神医学. 24 (2)：167-176, 1998
- 日薬医薬品情報 Vol.1 No.5 (日本薬剤師会雑誌 Vol.50, No.8：18-20, 1998) チエナムの添付文書改訂に関する記述：尿崩症／多尿
- 西田宏二他：日本消化器病学会雑誌 100 巻臨増大：A774、2003
- 西田宏二他：Gastroenterological Endoscopy 47 巻3：348-353、2005
- 塩田勝利他：精神科治療学. 22：210-213, 2007
- 齊藤智之他：ホルモンと臨床. 54：67-70, 2006
- P Naaz. et al. (大竹剛晴他訳)：臨床家のための腎毒性物質のすべて、シュプリンガー・ジャパン. 2008
- 今日の診療プレミアム Vol.18 (C)2008 IGAKU-SHOIN

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20年度	腎性尿崩症	炭酸リチウム	1
		ホスフルコナゾール	1
		合計	2
平成21年度	腎性尿崩症	炭酸リチウム	6
		コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム	1
		テイコプラニン	1
		合計	8

※ 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/>）

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.14.1 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「腎性尿崩症」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、「腎性尿崩症」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) 腎性尿崩症	Nephrogenic diabetes insipidus
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 腎性糖尿病 (糖尿を除く)	Diabetes nephrogenic (excludes glycosuria)
○PT : 基本語 (Preferred Term) 先天性腎性尿崩症	Congenital nephrogenic diabetes insipidus