

重篤副作用疾患別対応マニュアル

ネフローゼ症候群

平成22年3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	東京女子医科大学医学部第四内科教授
武井 卓	東京女子医科大学医学部第四内科助教
木村 健二郎	聖マリアンナ医科大学医学部腎臓高血圧内科教授
山川 宙	聖マリアンナ医科大学医学部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	千葉大学医学部附属病院生体情報臨床医学講師
城 謙輔	国立病院機構千葉東病院腎病理研究部部长

(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
大瀨 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

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	東京女子医科大学病院医学部長・神経内科主任教授
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
木下	勝之	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ぼ東京高輪病院名誉院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
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、患者および臨床現場の医師、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。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいていただ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/>)

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/>)

ネフローゼ症候群

英語名 : nephrotic syndrome

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、必ず起こるという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およ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うえでも、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。

腎臓より尿中に大量の蛋白が出て、体内の蛋白が減少することにより体に色々な不都合が出てしまう状態をネフローゼ症候群といいます。糸球体腎炎、糖尿病、膠原病など元々ある病気により起こることが多いのですが、解熱鎮痛薬、抗リウマチ薬、抗生物質、インターフェロン製剤、降圧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た場合には、ネフローゼ症候群になっている可能性があります。放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。薬によるネフローゼ症候群は一般に原因となった薬の服用を中止することにより改善することが多く、糸球体腎炎、糖尿病、膠原病などによるネフローゼ症候群に比較し治療しやすいと考えられます。また、検尿などの検査を定期的に受けていると、早期に発見され、症状が出ないうちに治療できる可能性が大きくなります。

「足がむくむ」、「尿量が少なくなる」、「体がだるい」、「排尿時の尿の泡立ちが強い」、「息苦しい」、「尿が赤い」

1. ネフローゼ症候群とは？

ネフローゼ症候群とは、色々な原因で腎臓の糸球体という血液をろ過する器官より血液中の蛋白が多量に漏出し、血液中の蛋白が減少した状態をいいます。血液中の蛋白が減少すると、通常蛋白の50%以上を占めるアルブミンという蛋白が減少します。アルブミンは色々なものを運ぶ働きがあり（日本の流通の中心となっているトラックと同じです）、多くの薬や水なども運びます。皮膚、腸など多くの組織から余分な水を腎臓まで運んで尿として排泄させる働きがあるのですが、アルブミンというトラックが減少すると、組織に余分な水が残ります。余分な水が組織にあふれる状態が「むくみ」です。また肺などに余分な水があふれると「息苦しさ」が現れます。腎臓に水が十分運ばれないので「尿量が少なくなる」こととなります。また、尿に蛋白が多く含まれると「尿の泡立ちが強い」こととなります。糸球体に起きる障害が強い場合には、血液中の赤血球なども蛋白と一緒に尿中に出ることがあります。そのようなときには「尿が赤い」という現象が起きます。体に余分な水が増えるので、体重が増加します。体が重い、息苦しい、腸がむくむので食欲が落ちるなど多くの症状が知らずに重なり「体がだるい」と感じるようになります。

ネフローゼ症候群の診断基準（1. と 2. は必須です。）

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

基準値を下に示します

蛋白尿：1日0.1～0.15g以下

血清総蛋白：6.5～8.2 g/dL

血清アルブミン：3.9～5.1 g/dL

血清総コレステロール：125～219 mg/dL

<他剤と比較してネフローゼ症候群になる頻度が高い薬>

1. 非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）
通常の痛み止め、解熱薬
2. 主として関節リウマチの治療に用いられる注射用金製剤
金チオリンゴ酸ナトリウム
3. 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
4. 抗腫瘍壊死因子抗体製剤
インフリキシマブ、エタネルセプト
5. インターフェロン製剤
10数種類におよぶ製品があります



※ 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

初発症状は、被疑薬の服用後の尿の泡立ちの増加、浮腫などの非特異的な症状です。その後、尿量減少、体重増加、悪心・嘔吐、下痢、呼吸困難などの症状が出現します。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められた場合には早急に検尿、生化学検査などの血液検査を行い、鑑別診断を行うこと。また、経過中症状の持続や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必要があります。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品を使用後数週間から 1 年位で発症することが多いのですが、数年以上のこともあります。

(3) 患者側のリスク因子

腎機能障害、高齢者、脱水状態、うっ血性心不全、肝硬変末期などの患者には注意して医薬品を使用する必要があります。遺伝子分析（将来性も含め）：ブシラミン、金製剤では HLA-DR3 陽性例に腎障害の多いことが報告されていますが、現実的に測定はされていません。将来的に遺伝子の差異などでリスクを判断し、予防できる可能性はあります。

(4) 推定原因医薬品

ネフローゼ症候群の副作用が報告されている主な医薬品を表 1 に示しましたが、これ以外にも多くの医薬品にてネフローゼ症候群を惹起する可能性があります。

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) ^{1, 2, 3)}	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 ⁴⁾ オーラノフィン ブシラミン ^{5, 6, 7)} ペニシラミン ⁸⁾
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 ^{9, 10)}	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 ^{11, 12)}	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 ^{13, 14)}	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、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) ¹⁾
注射用金製剤 ^{15, 16, 17)}	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 ^{5, 6, 7)} ペニシラミン ⁸⁾	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る。
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 ^{9, 10)} (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る。
インターフェロン製剤 ^{11, 12)}	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、膜性腎炎もある。
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬 ^{13, 14)}	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る。 腎不全を合併することが多い。

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。

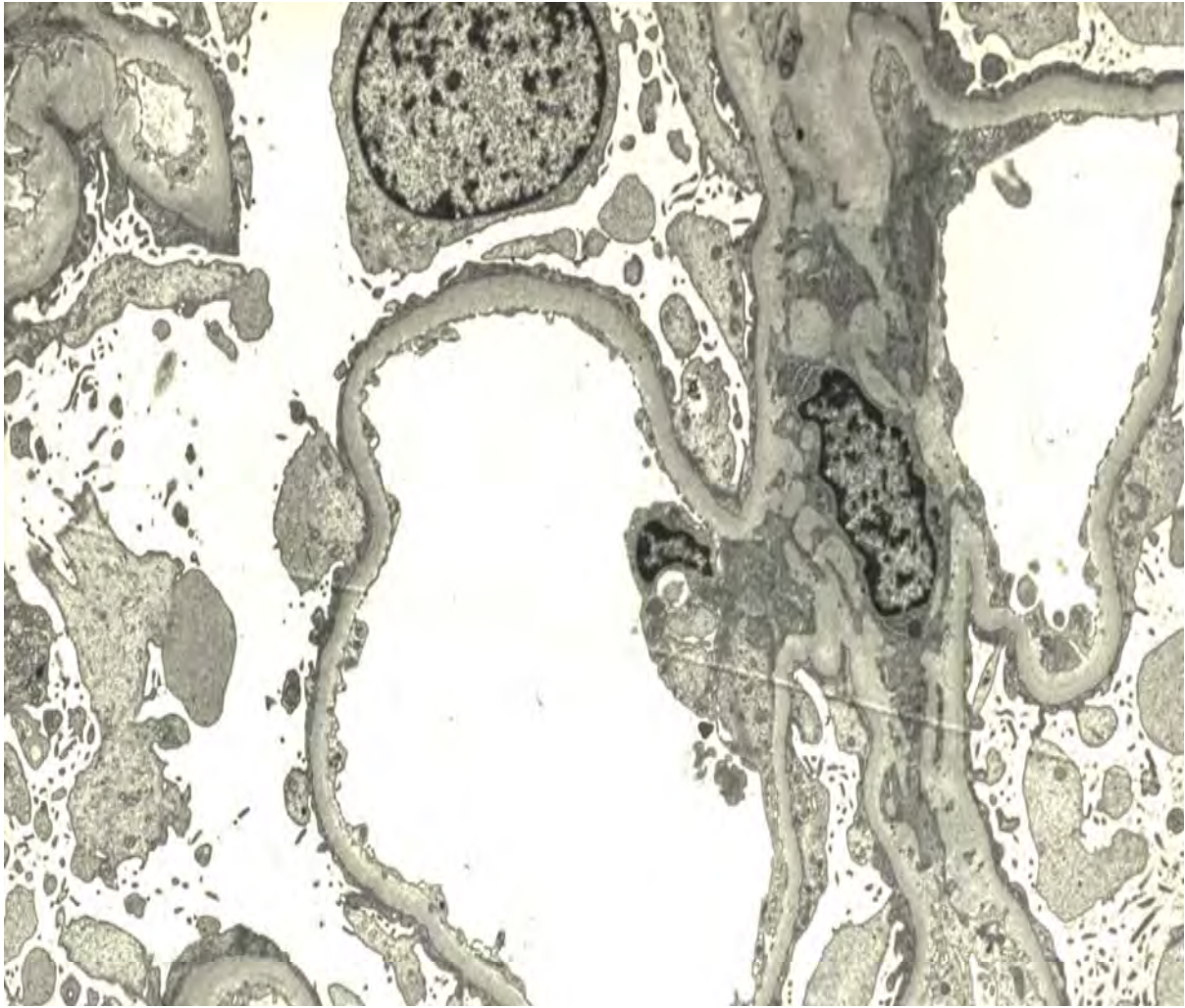


写真-1

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）

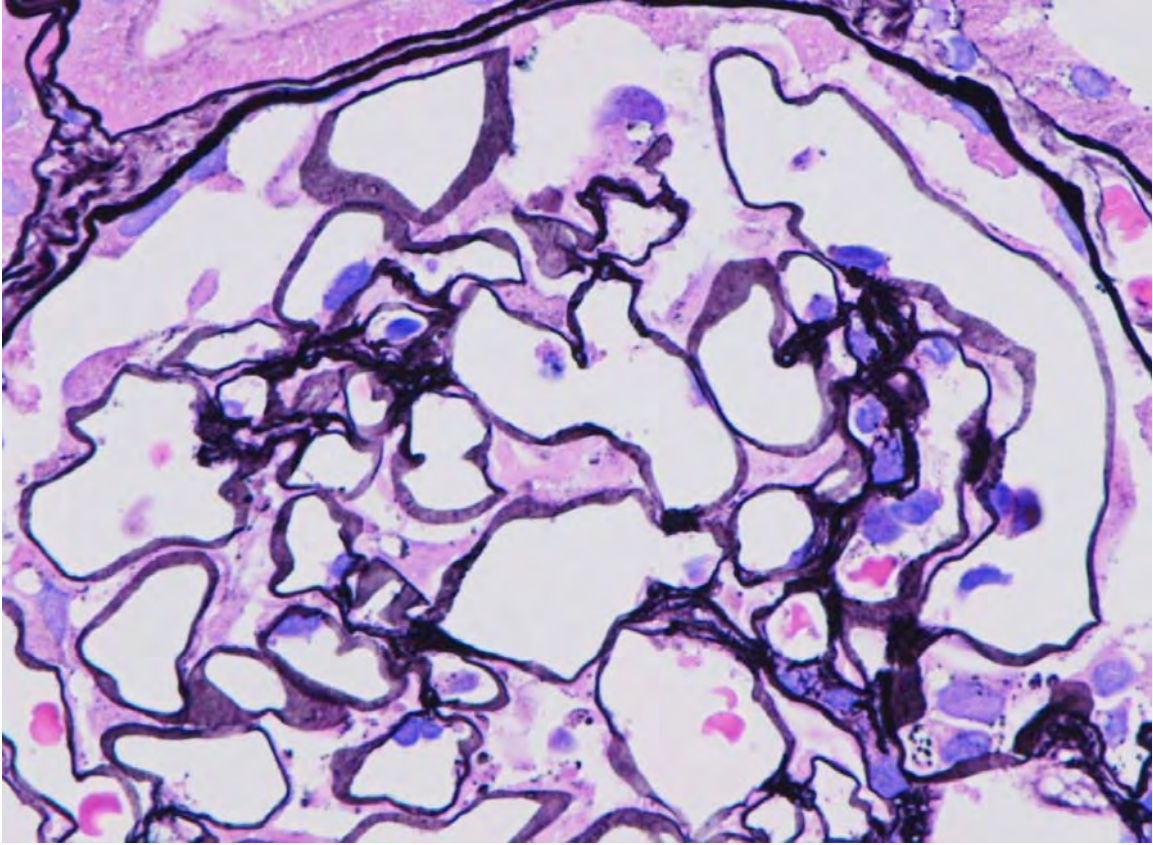


写真-2

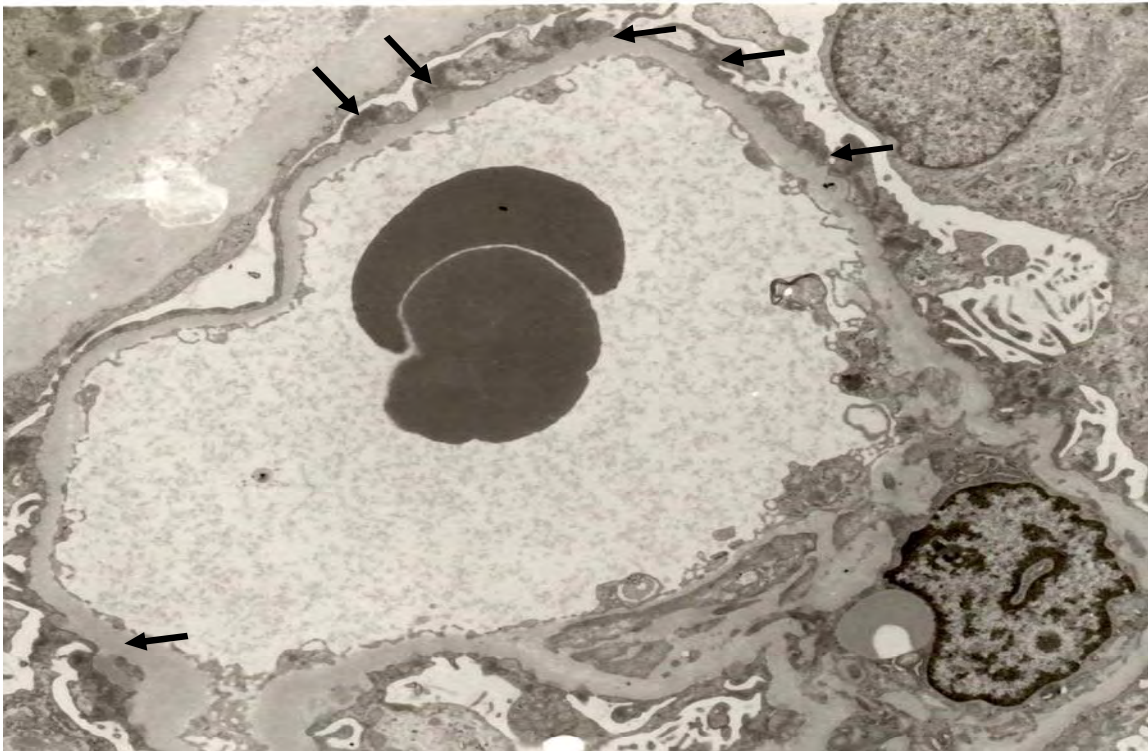


写真-3

病理 症例-3) ブシラミン誘発膜性腎症

68歳男性。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)

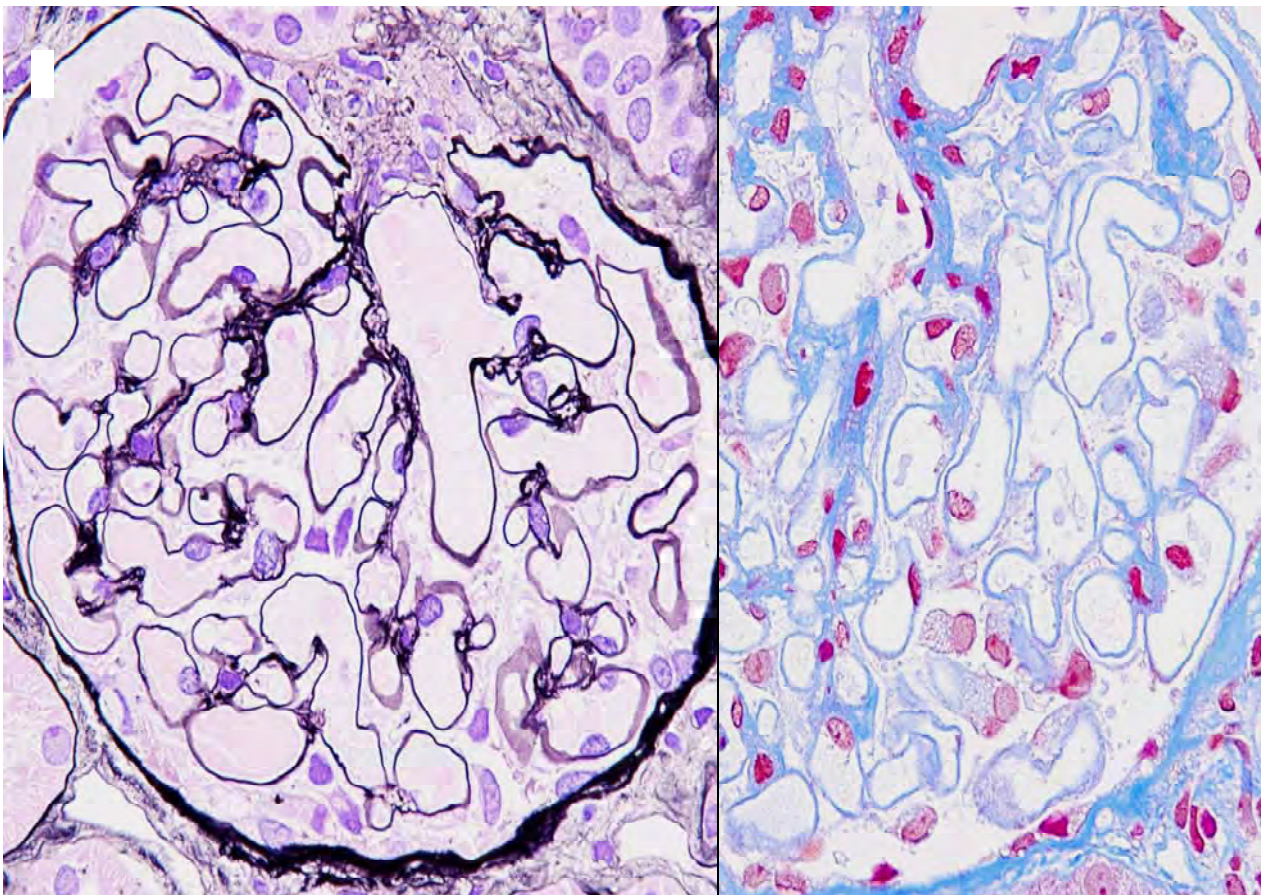


写真-4

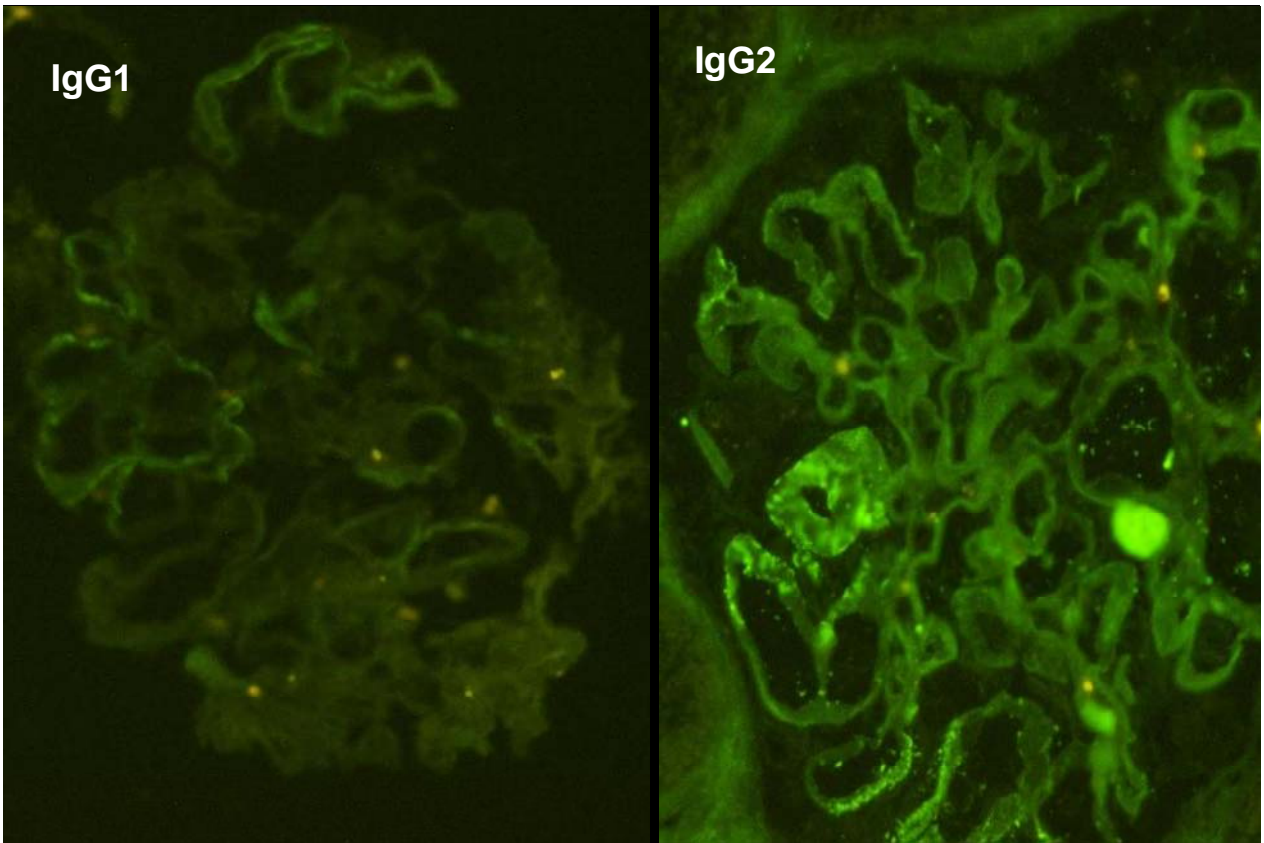


写真-5

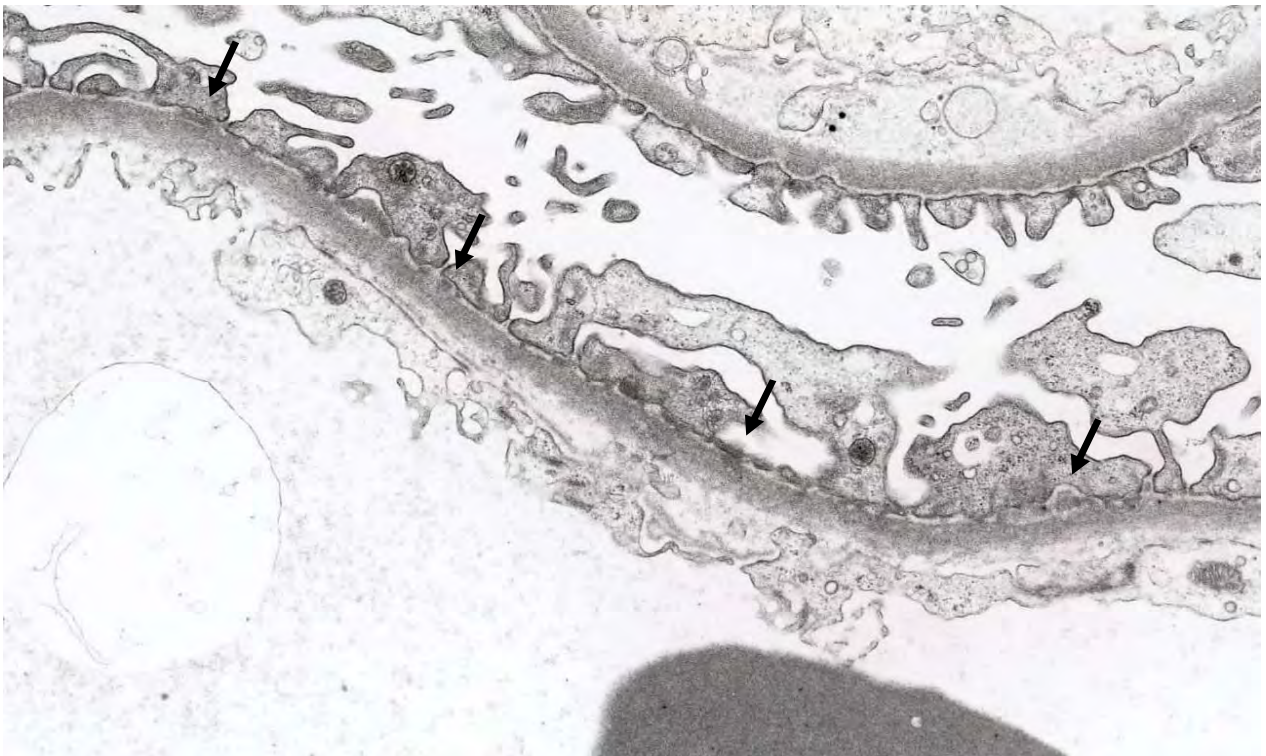


写真-6

(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の減少や白血球走化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¹⁸⁾。

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¹⁹⁾。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。

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。腎不全をとまなう症例では、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。
- 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。

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、RF1440mg/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

- 1) James L.Porile. et al. : Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents. J.Clin.Pharmacol.,30: 468-475, 1990
- 2) 倉田典之：腎と透析. 36 : 91-93, 1994
- 3) 若杉博子他：月刊薬事. 40 (4) : 1139-1145, 1998
- 4) 中村和久、鳥山貞宜 他：慢性関節リウマチにおける金療法副作用, 整形外科, 1990 41; 716-720
- 5) 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.7: 275-8, 2003
- 6) Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. Am J Kidney Dis. 39: 706-12., 2002;
- 7) 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*.70: 1036-42. 1992
- 8) 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*. 303: 300-2. 1980
 - 9) 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, 日本臨床免疫学会会誌, 29: 286. 2006
 - 10) Stokes MB, Foster K et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*20:1400-6. . 2005
 - 11) 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
 - 12) 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
 - 13) 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
 - 14) 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
 - 15) 富野康日己 : 中毒性腎症, 図解腎臓内科学テキスト. 241-245. 2004
 - 16) 富野康日己 : 腎生検アトラス. 86-90. 2004
 - 17) 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*. 104 (1): c15-9. 2006
 - 18) Ueda S, Wakashin M, Wakashin Y, et al: Experimental gold nephropathy in guinea pigs: Detection of autoantibodies to renal tubular antigens. *Kidney Intern* 29:539-548, 1986
 - 19) Kirby JD, Dieppe PA, Huskisson EC, Smith B. D-penicillamine and immune complex deposition. *Ann Rheum Dis* 38: 344-346. 1979

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

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