

## 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) <sup>1, 2, 3)</sup>	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 <sup>4)</sup> オーラノフィン ブシラミン <sup>5, 6, 7)</sup> ペニシラミン <sup>8)</sup>
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 <sup>9, 10)</sup>	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 <sup>11, 12)</sup>	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 <sup>13, 14)</sup>	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 $\alpha_1$ -ミクログロブリン、尿 $\beta_2$ -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、<br>尿沈渣にて好酸球や白血球円柱や赤血球円柱など、<br>尿中 NAG 増加、尿 $\alpha_1$ -ミクログロブリン増加、<br>尿 $\beta_2$ -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）、<br>代謝性アシドーシス、白血球数増加、好酸球数増加、<br>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) <sup>1)</sup>
注射用金製剤 <sup>15, 16, 17)</sup>	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 <sup>5, 6, 7)</sup> ペニシラミン <sup>8)</sup>	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 <sup>9, 10)</sup> (抗 TNF $\alpha$ 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 <sup>11, 12)</sup>	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 <sup>13, 14)</sup>	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。

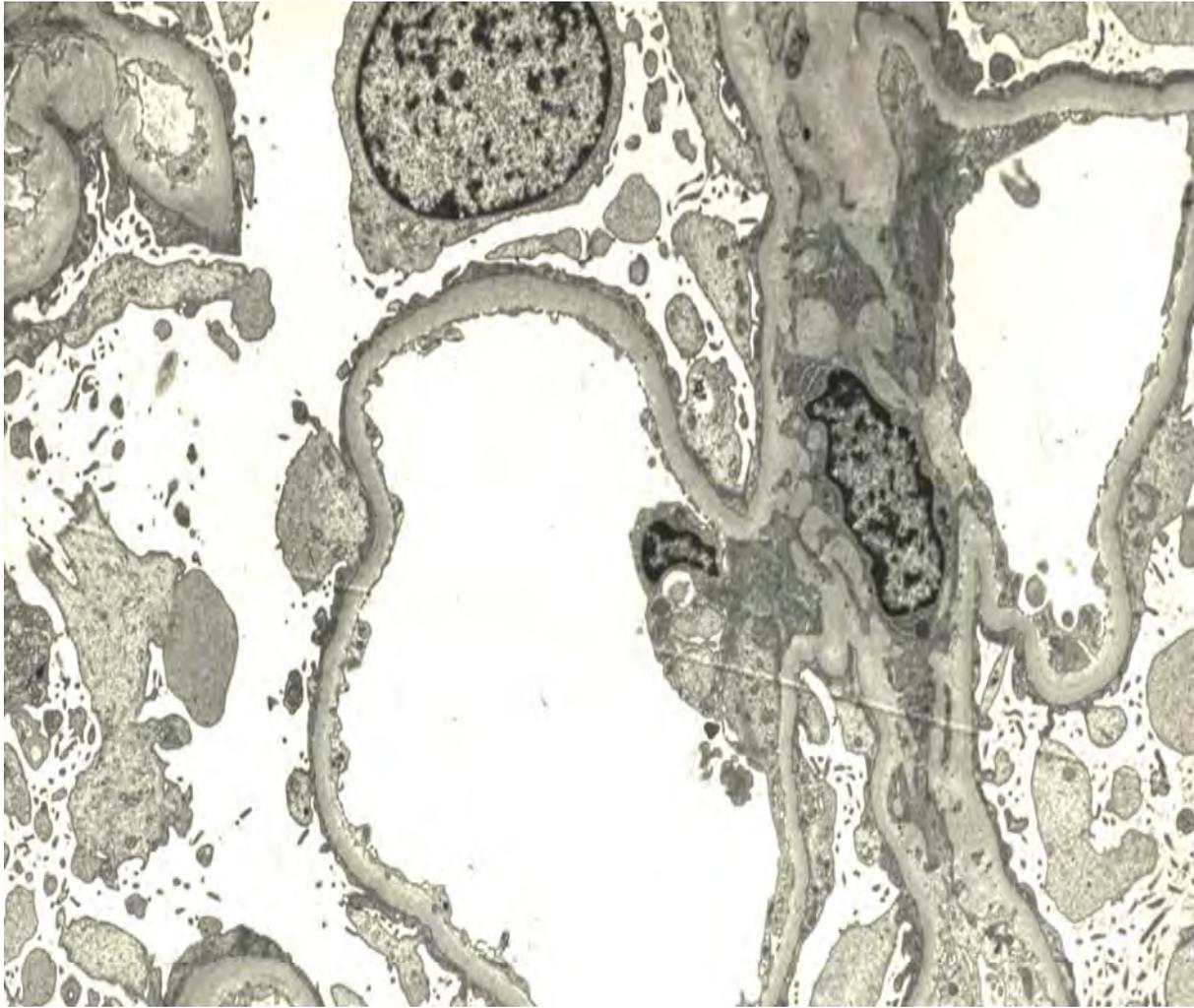


写真-1

**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）

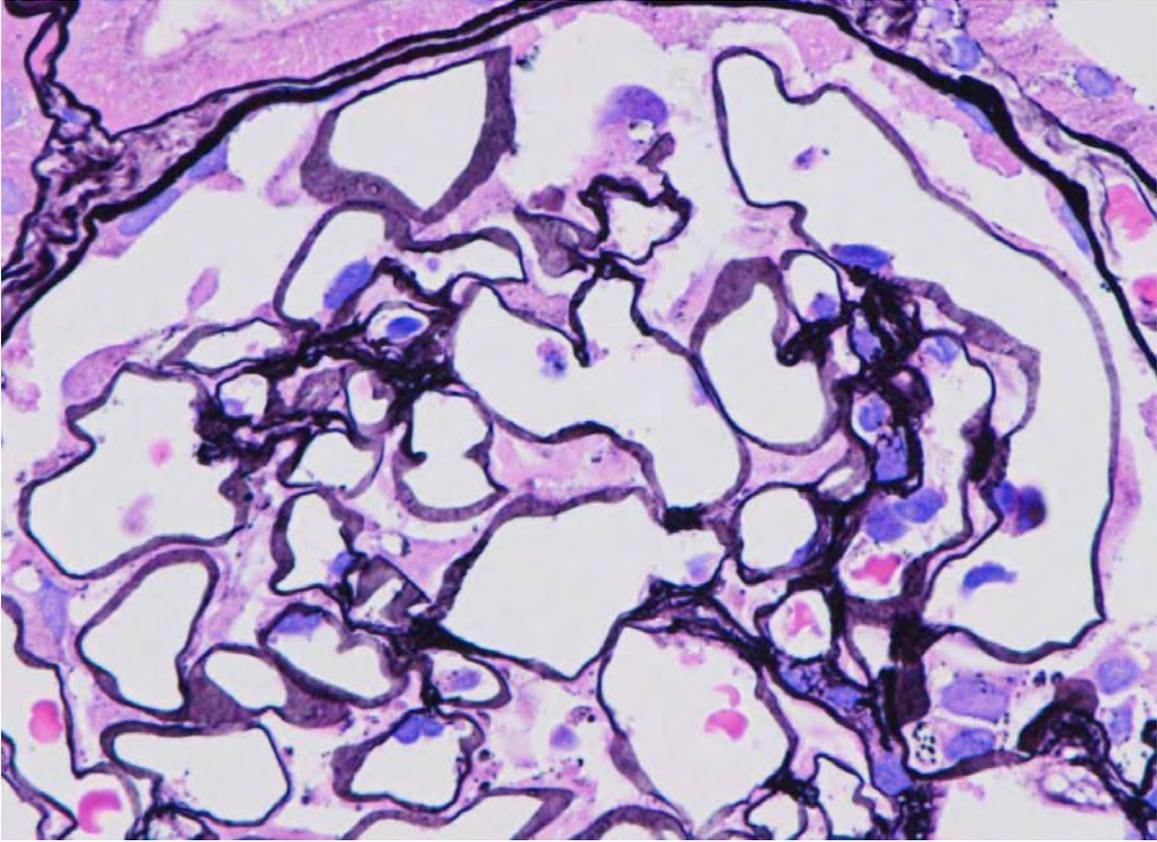


写真-2

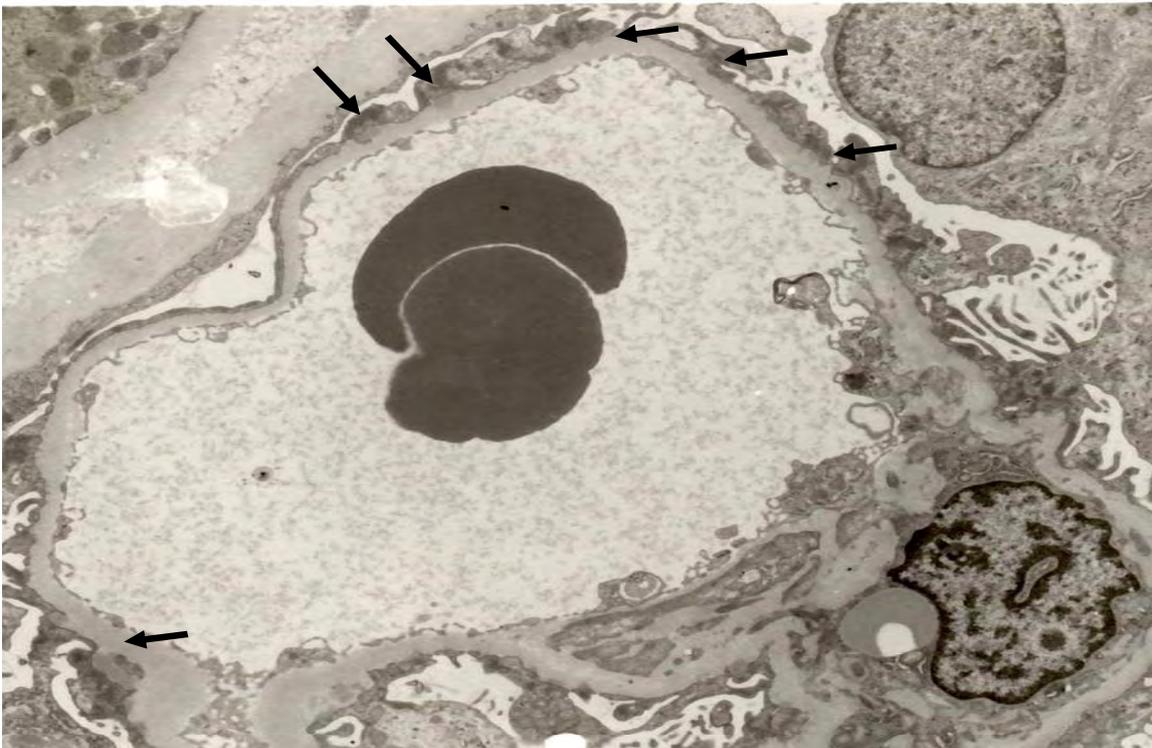


写真-3

### 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)

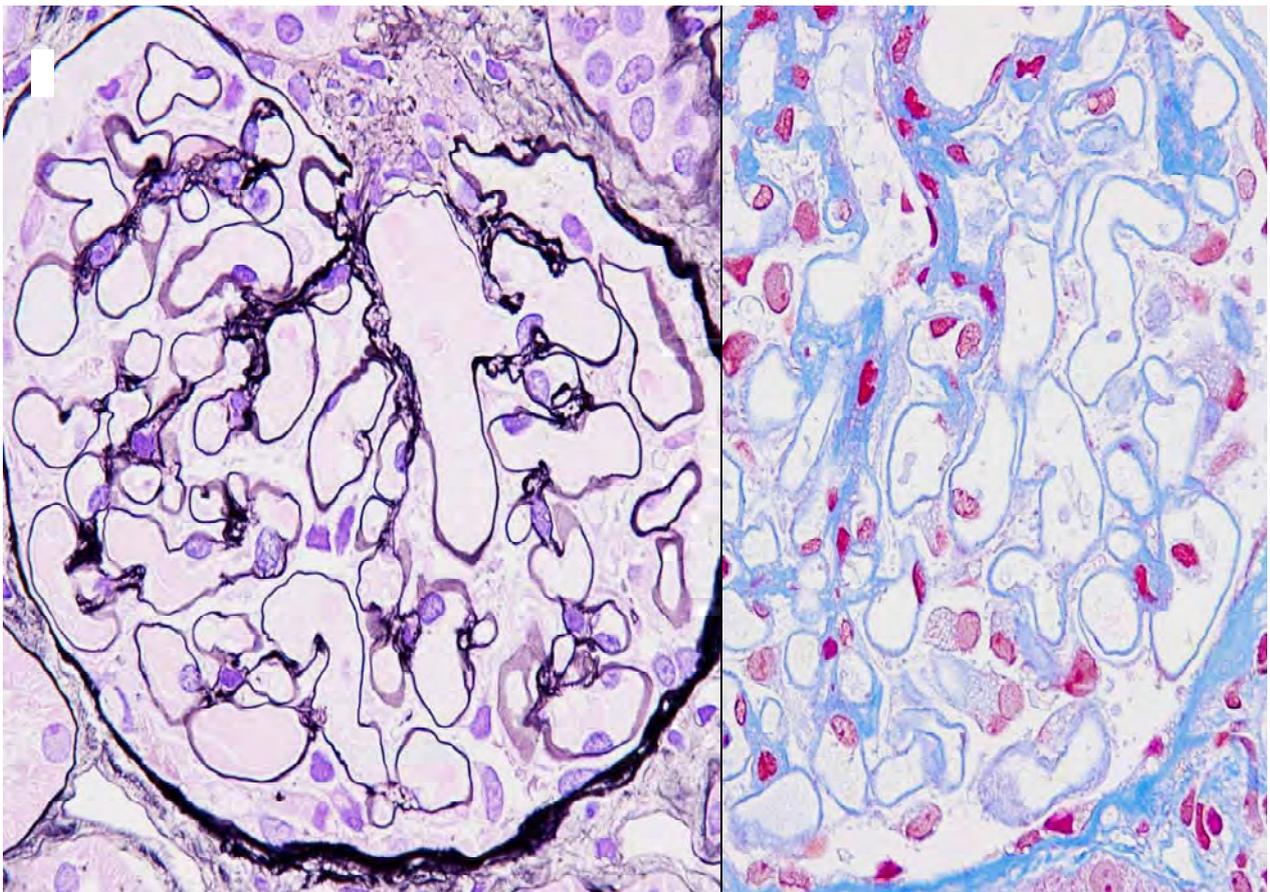


写真-4

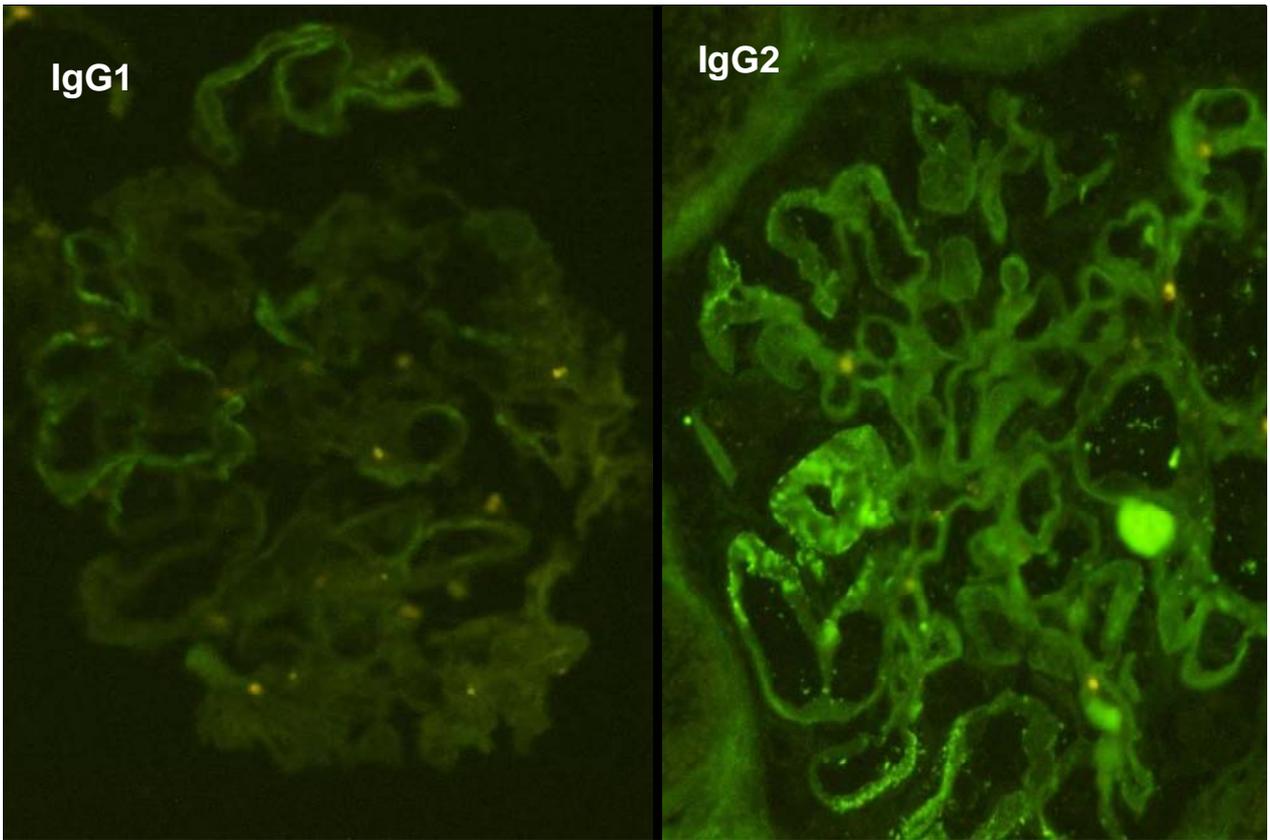


写真-5

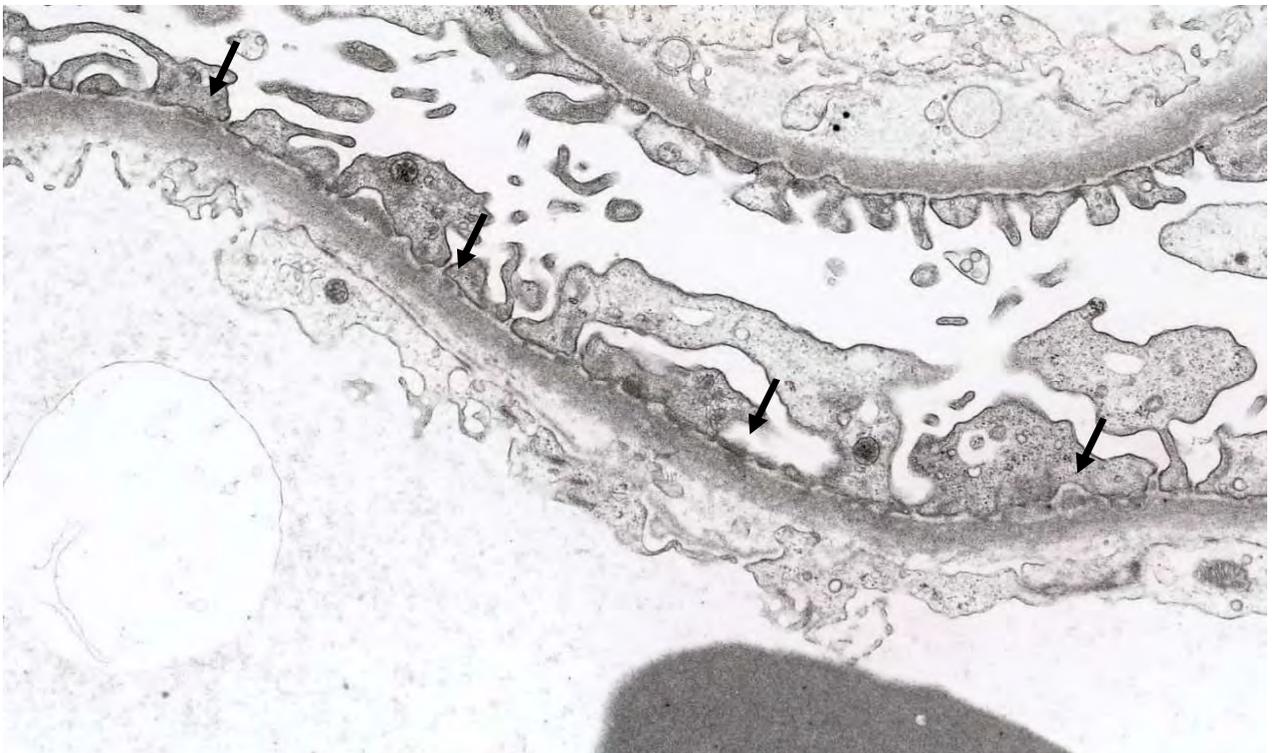


写真-6

## (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。PGE<sub>2</sub>やPGI<sub>2</sub>やトロンボキサン(TX)A<sub>2</sub>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<sup>18)</sup>。

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<sup>19)</sup>。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  $\alpha$  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  $\alpha$  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。
- 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