

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

大量の尿蛋白、低蛋白血症・低アルブミン血症に起因する尿の泡立ちの増加、浮腫、体重増加などの非特異的な症状を認めます。高度の場合には、胸水や腹水、尿量減少、腎機能低下などの様々な症状が出現します。

さらに随伴症状として、脂質異常症や凝固線溶系異常とそれらに伴う血栓症、および免疫異常症とそれに伴う感染症などを認めることもあります。

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尿検査（検尿、尿沈渣、尿生化学検査）および血液生化学検査を行い、鑑別診断を行うことが必要です。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様々です。

(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。遺伝学的背景として、二次性膜性腎症をきたしうるブシラミン、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¹⁾。一次性膜性腎症において、M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) に対する抗体（抗 PLA2R 抗体）と HLA-DQA1 の各々の遺伝的多型と発症頻度の関連が報告されています²⁾。しかし、これまで二次性膜性腎症においてはその関連は明らかではありません。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

抗リウマチ薬（DMARDs）	ブシラミン ペニシラミン 金製剤 など
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 アスピリン など
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬	パミドロン酸二ナトリウム水和物 ゾレドロン酸水和物 など
抗がん薬（VEGF や VEGF 受容体シグナルの阻害作用を有するもの）	ベバシズマブ ラムシルマブ パゾパニブ塩酸塩 ソラフェニブトシル酸塩 スニチニブリンゴ酸塩 など
免疫チェックポイント阻害薬	ニボルマブ ペムブロリズマブ イピリムマブ など
抗腫瘍壊死因子抗体	インフリキシマブ エタネルセプト アダリムマブ ゴリムマブ セルトリズマブ ペゴル など
インターフェロン製剤	インターフェロン α インターフェロン β など
気分安定薬	炭酸リチウム

(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タンパク尿出現を疑わせる症状の後に、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・採血検査などを行い、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³⁾。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場合が多く、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]⁴⁾

- ・ 検尿（尿蛋白、尿潜血、尿沈渣）：糸球体障害を反映するものとして、尿蛋白や尿潜血および尿沈渣異常があります。特に 3.5g/日以上 of 蛋白尿はネフローゼ症候群、一方変形赤血球や赤血球円柱を伴う尿潜血では糸球体腎炎の存在を示唆します。ネフローゼ症候群の際は、尿沈渣にて卵円形脂肪体や脂肪円柱を認めることがあります。
- ・ 血液検査：低蛋白血症や低アルブミン血症はネフローゼ症候群の存在を示唆する所見です。血清クレアチニンは最も汎用されている腎障害マーカーであり、早期診断や障害部位特定は困難ですが、現在も重要です。

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⁵⁾。

（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

＜成人ネフローゼ症候群の診断基準＞⁵⁾

1. 蛋白尿：3.5g/日以上が持続する。
（随時尿において尿蛋白／尿クレアチニン比が3.5g/gCr 以上の場合もこれに準ずる）。
2. 低アルブミン血症：血清アルブミン値 3.0g/dL 以下。血清総蛋白量 6.0g/dL 以下も参考になる。
3. 浮腫
4. 脂質異常症（高 LDL コレステロール血症）

注：1）上記の尿蛋白量、低アルブミン血症（低蛋白血症）の両所見を認めることが本症候群の診断の必須条件である。

2）浮腫は本症候群の必須条件ではないが、重要な所見である。

3）脂質異常症は本症候群の必須条件ではない。

4）卵円形脂肪体は本症候群の診断の参考となる。

（４）その他の検査所見⁴⁾

随伴症状として、下記の血液検査異常（脂質異常や凝固線溶異常）を認めることがあります。

- ・脂質異常：低アルブミン血症により肝臓におけるリポタンパク合成が亢進し、総コレステロール、LDL コレステロール、中性脂肪、リポタンパク

(a) などが上昇します。

- ・凝固線溶異常：ネフローゼに伴い、血液凝固の亢進（アンチトロンビンⅢ低下、遊離型プロテインS低下やフィブリノゲン上昇）と線溶能の低下（プラスミノゲン低下）を認めることがあります。

また、急性腎障害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。

- ・検尿：尿潜血陽性、尿沈査にて好酸球や白血球円柱、赤血球円柱を認めることがあります。
- ・尿細管障害マーカー：尿細管間質障害と関連する分子として、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、N-アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ（NAG）があります。いずれも近位尿細管障害により尿中排泄が増加しますが、 $\beta 2$ ミクログロブリンは再吸収障害、NAGは尿細管上皮細胞からの逸脱の結果と考えられています。尿中L-type fatty acid binding protein（L-FABP）は尿細管障害の早期に上昇することで、早期診断に有用である可能性も報告されています。
- ・血液検査：急性腎障害合併の際は、BUN高値、Cr高値、電解質異常（高K・低Na血症）、代謝性アシドーシスを認めることがあります。白血球分画における好酸球増多は、尿中好酸球同様にアレルギー性機序による急性尿細管間質性腎炎を示唆するものです。抗核抗体をはじめとした各種自己抗体（抗ds-DNA抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗好中球細胞質抗体など）の評価により各種自己免疫疾患を鑑別することも重要です。
- ・特殊検査：細胞性免疫（IV型アレルギー）による腎障害では、薬剤誘発リンパ球刺激試験（drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST）により原因薬剤の特定が可能なことがあります。

（５）画像検査所見

超音波検査やCT検査などでは異常所見を認めないことが多いですが、急

性腎障害や間質性腎炎合併症例では両側の腎腫大を認めることがあります。また、超音波検査やCT検査により、腎臓の形態のみならず、全身の悪性腫瘍の有無を鑑別することも重要です。

（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、膜性腎症および微小変化型を呈することが多いとされています。膜性腎症の典型症例では、腎生検光学顕微鏡所見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、免疫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。電子顕微鏡所見では、糸球体基底膜上皮下に高電子密度沈着物を認めます。一方、微小変化型では、光学顕微鏡所見として明らかな糸球体障害は認めず、電子顕微鏡所見にて足突起の消失を認めます。膜性腎症および微小変化型における薬剤による特異的所見は一般的にはなく、一次性糸球体病変との鑑別は難しいと考えられます。微小変化型にくわえて、間質性腎炎の合併を呈している症例も報告されています。

また、近年の分子標的治療薬・生物学的製剤の進歩により、あらたな薬剤性ネフローゼ症候群の発症が報告されています。血管新生や腫瘍増殖・転移の抑制作用を有する抗血管内皮増殖因子抗体（ベバシズマブなど）、抗血管内皮増殖因子受容体抗体（ラムシルマブなど）、チロシンキナーゼ阻害薬（スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩など）は糸球体血管内皮細胞障害を惹起することで、血栓性微小血管障害症によるネフローゼ症候群をきたすことが知られています。免疫チェックポイント阻害薬（ニボルマブ、ペムブロリズマブ、イピリムマブなど）は急性尿細管間質性腎炎が多く糸球体疾患は比較的稀ですが、pauci-immune型腎炎・腎血管炎やC3腎症、微小変化型など様々な報告があります。その中でもネフローゼ症候群の報告は少数ですが、微小変化型や膜性腎症などが報告されています⁶⁾。

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

抗リウマチ薬（DMARDs）	膜性腎症 稀に微小変化型、巣状分節性糸球体硬化症や他の自己免疫性疾患
非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）	微小変化型（間質性腎炎を合併することがある）
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬	巣状分節性糸球体硬化症（collapsing バリエーションを呈することがある）
抗がん薬（VEGF や VEGF 受容体シグナルの阻害作用を有するもの）	血栓性微小血管障害症（糸球体内皮細胞障害に起因する）
免疫チェックポイント阻害薬	微小変化型、膜性腎症
抗腫瘍壊死因子抗体	微小変化型や膜性腎症 稀に他の自己免疫性疾患（ループス腎炎や ANCA 関連腎炎）
インターフェロン製剤	微小変化型、膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎

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) ブシラミン誘発ネフローゼ症候群

60歳代女性。多発関節痛を契機に関節リウマチと診断し、ブシラミン200mg、プレドニゾロン6mgによる治療を開始した。治療開始4か月後に蛋白尿が出現し、同9か月後に1日尿蛋白量4.0g、血清アルブミン2.7g/dLとネフローゼ症候群を認めた。腎生検を施行したところ、光学顕微鏡所見にて糸球体係蹄壁の軽度肥厚を認めた（写真1）。免疫蛍光抗体法では免疫グロブリンIgG（写真2）および補体成分C3の糸球体係蹄壁への沈着を認めた。電子顕微鏡所見では、高電子密度沈着物の上皮下沈着を認めた（写真3）。以上より膜性腎症と診断し、被疑薬としてブシラミンをあげ、以降休薬とした。同薬休薬11か月で蛋白尿は消失した。

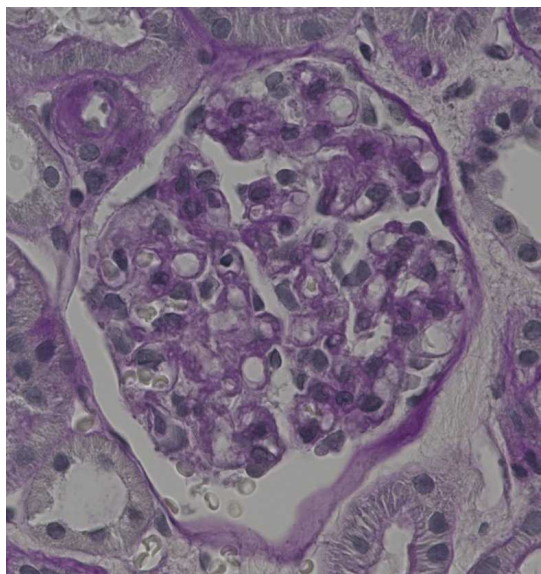


写真 1

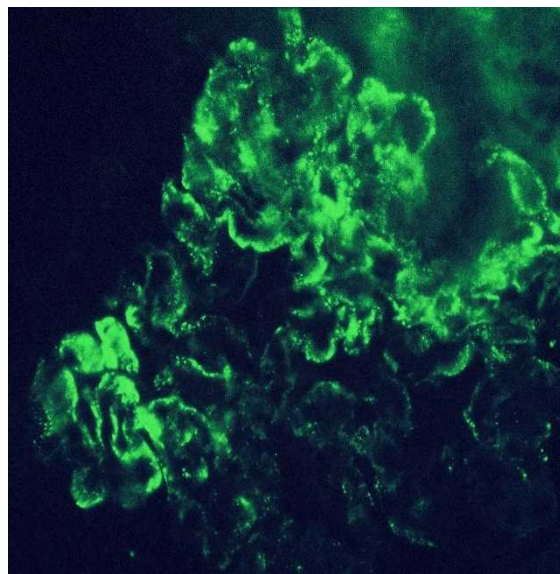


写真 2

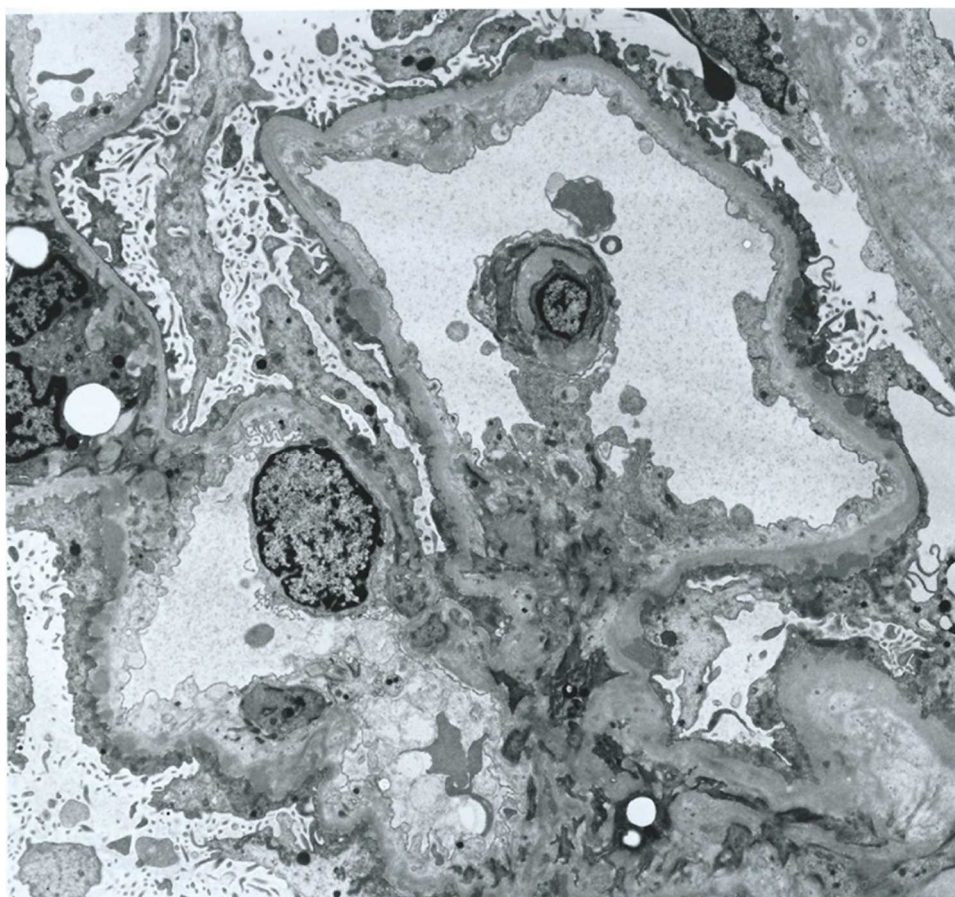


写真 3

病理 症例-2) アスピリン誘発ネフローゼ症候群

10 歳代男性。上気道感染と気管支喘息にてアスピリン 1.5g を連日服用していた。内服開始 60 日目に、ネフローゼ症候群（1 日尿蛋白量 3.6g、血清アルブミン 2.4g/dL）と腎機能低下（血清クレアチニン 1.9mg/dL）を認め、アスピリンに対するリンパ球刺激試験（DLST）は陽性であった。腎生検を実施したところ、光学顕微鏡所見では糸球体は微小変化を示し、電子顕微鏡所見にて、足突起の消失を認めた（写真 4）。免疫蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。以上より微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。アスピリンを被疑薬と考え、休薬とした。同薬休薬 5 か月で蛋白尿は消失した。

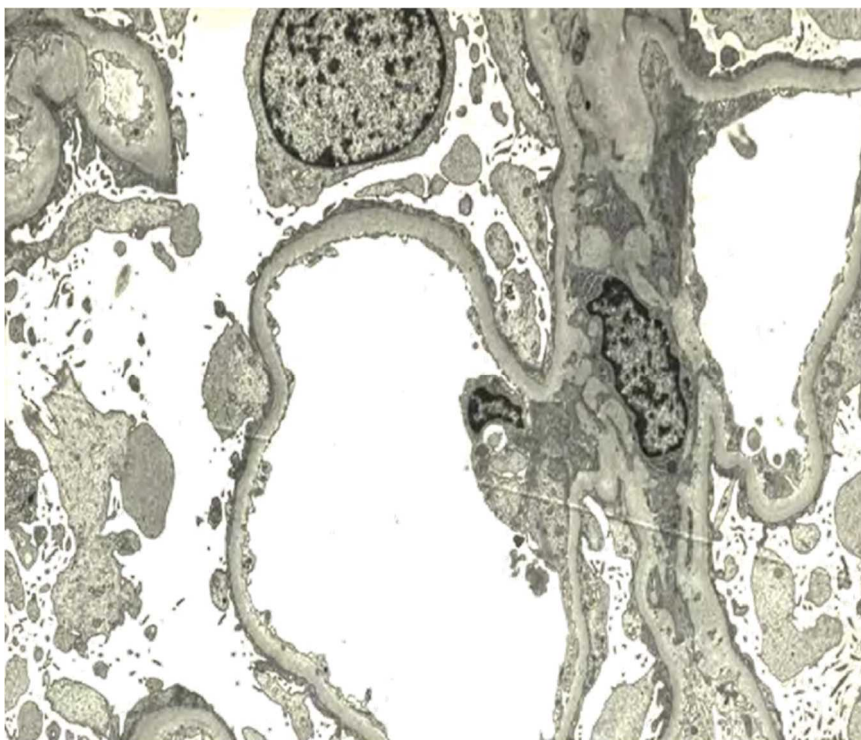


写真4

病理 症例-3) ベバシズマブ誘発ネフローゼ症候群

70 歳代女性。転移性乳がんに対して、ベバシズマブによる治療を開始した。同治療開始 5 か月後より蛋白尿を認め、同 7 か月後に高血圧にくわえてネフローゼ症候群（1 日尿蛋白量 3.8g、血清アルブミン 2.6g/dL）を認めた。腎生検を実施したところ、光学顕微鏡所見（PAS 染色、PASM-HE 染色）にて糸球体係蹄壁の肥厚、二重化および内皮細胞の腫大を認めた（写真 5、6）。電子顕微鏡所見では、内皮細胞の腫大、内皮下腔の開大、内腔の狭小化および足突起消失を認めたものの、高電子密度沈着物を認めなかった（写真 7）。ベバシズマブを休薬したところ、すみやかに血圧は正常化し、同薬休薬後 3 か月で蛋白尿は消失した。

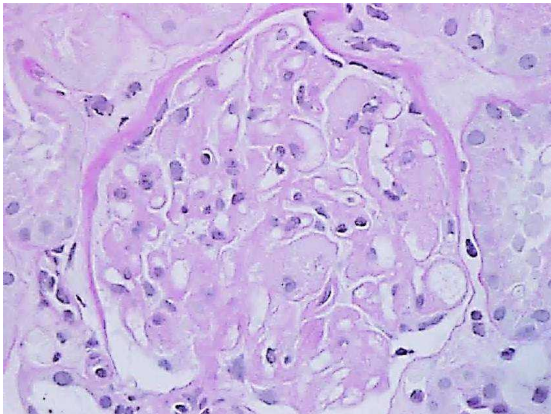


写真5

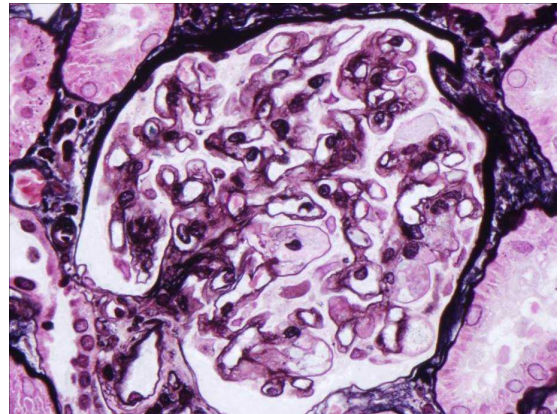


写真6

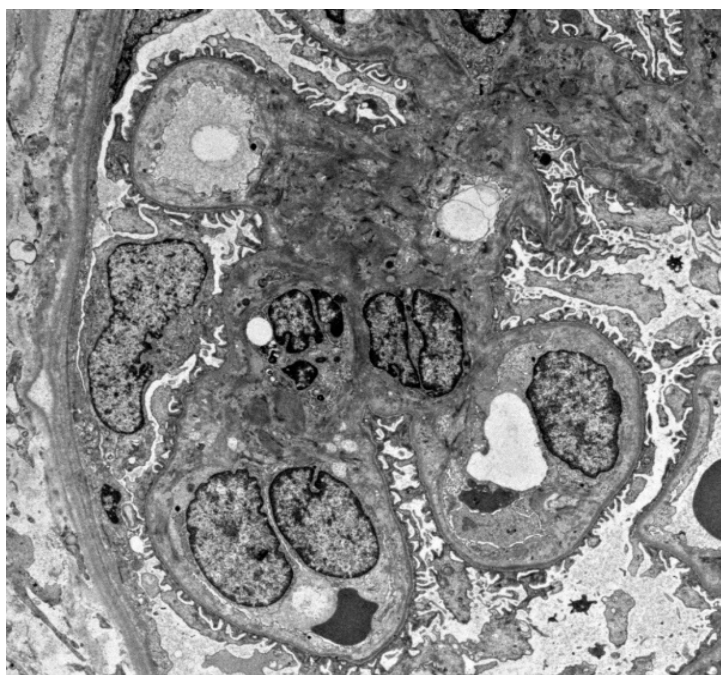


写真7

（7）発生機序

抗リウマチ薬であるペニシラミン、ブシラミンおよび金製剤は疾患修飾抗リウマチ薬（disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs）に分類される薬剤です。これらは膜性腎症を惹起することでネフローゼ症候群に至ることが多いとされますが、微小変化型の症例も存在します^{7,8)}。薬剤性膜性腎症を誘発する共通機序は、免疫複合体の腎糸球体への沈着です。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ています。ブシラミンの構造式は、ペニシラミンに類似し分子内に2個のSH基を有していることから、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。発症時期としては、投薬開始後数か月から1年以内が多いと報告されていますが、数年の経過で発症する症例も認めます。くわえて金製剤は、ハプテンとして作用し自己抗体および免疫複合体が産生される、あるいは薬剤によって障害を受けた尿細管上皮細胞由来因子が抗

原となることで自己抗体および免疫複合体が形成されることが推測されています⁹⁾。

NSAIDs による薬剤性ネフローゼ症候群の代表的組織型は微小変化型であり、尿細管間質性腎炎を伴うことが知られています¹⁰⁾。発症機序として、NSAIDs がシクロオキシゲナーゼ活性を阻害することにより、プロスタグランジン (PG) E₂ や PGI₂、トロンボキサン (TX) A₂ の産生が抑制され、一方白血球走化因子として働くロイコトリエンなどリポキシゲナーゼ代謝物の産生が亢進することによると考えられています。その結果、T リンパ球の機能亢進によるリンフォカイン産生の増加から、糸球体基底膜の透過性の亢進をもたらし、ネフローゼ症候群を来たと考えられています¹¹⁾。

ビスホスホネート系骨吸収抑制薬のパミドロン酸二ナトリウム水和物は悪性腫瘍による高 Ca 血症や乳癌の溶骨性骨転移および骨形成不全症の治療薬として使用されています。同製剤によるネフローゼ症候群の発症は用量依存性があり、長期大量投与後に生じやすいと報告されています¹²⁾。また多くの症例で腎機能障害を伴うネフローゼ症候群となることも特徴とされています。同製剤は糸球体上皮細胞に対して直接毒性をもち、腎組織所見として巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) の collapsing バリエーションを呈します¹³⁾。同じビスホスホネート系骨吸収抑制薬のゾレドロン酸水和物においても、長期使用の場合に FSGS の合併が報告されています¹⁴⁾。

血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF) は血管内皮細胞の遊走・増殖を制御し、血管透過性の亢進に関与する増殖因子として知られています。そのため、ベバシズマブ (抗 VEGF 抗体)・ラムシルマブ (抗 VEGF 受容体抗体) や VEGF 受容体シグナル阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬 (パゾパニブ塩酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、ソラフェニブトシル酸塩など) は血管新生や腫瘍増殖・転移の抑制作用を期待して使用されます。一方、これら VEGF を標的とする薬剤は、糸球体内皮細胞障害を惹起することで、血栓性微小血管障害症によるネフローゼ症候群をきたすことが知られています。これらの薬剤の休薬により、蛋白尿は可逆的に改善する場合がありますが、不可逆性の腎不全に進展することもあると報告

されています¹⁵⁾。

関節リウマチ、炎症性腸疾患や尋常性乾癬に広く使用されている腫瘍壊死因子を標的とした生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブ ペゴル）は、機序は不明であるものの微小変化型や膜性腎症を呈することが報告されています。また、抗核抗体や低補体血症をともなったループス腎炎や、抗好中球細胞質抗体陽性の半月体形成性腎炎を認めた報告もあります¹⁶⁻¹⁸⁾。

悪性腫瘍やウイルス肝炎に使用されるインターフェロン製剤は、糸球体上皮細胞障害を誘導することでネフローゼ症候群の原因となります。インターフェロン製剤には α 、 β および γ 製剤がありますが、なかでも α ならびに β 製剤によるネフローゼ症候群の報告がなされています。その組織型としては、微小変化型や膜性腎症、巣状分節性糸球体硬化症、膜性増殖性糸球体腎炎など広範にわたる報告がなされています^{19, 20)}。発症機序はいまだ不明な点が多いですが、インターフェロンに対する自己抗体が産生されることで免疫複合体が産生されることや、免疫系の活性化により各種サイトカインが放出され、直接・間接的に血管透過性を制御することなどが考えられています。

近年悪性腫瘍の治療に使用されるようになった免疫チェックポイント阻害薬は「免疫のブレーキ」をはずすことで腫瘍に対する免疫を促進して抗腫瘍効果を発揮する薬剤群ですが、免疫関連有害事象と呼ばれる副作用を様々な臓器に引き起こすことが知られています。腎臓での有害事象としては急性間質性腎炎の頻度が高いですが、一部にネフローゼ症候群の報告もあります。免疫チェックポイント阻害薬に関連する腎障害のうち、腎生検で診断された糸球体傷害 45 例の系統的レビューによると、Pauci-immune 糸球体腎炎または腎血管炎（12 例）に次いで多かったのが微小変化型または巣状分節性糸球体硬化症（11 例）であり、膜性腎症と診断された症例も 1 例のみですが報告されています⁶⁾。発症機序は明らかではありませんが、薬剤投与による T リンパ球制御の変化が関与している可能性や、薬剤による B7-1 分子への直接的影響などの可能性が検討されています²¹⁾。

（８）医薬品毎の特徴

表2に医薬品毎のネフローゼ症候群の典型的腎組織型を示します。また、治療法の発展とともに新規薬剤が市場に出ることとなり、新たな腎障害の発症も予想されます。近年の分子標的治療薬・生物学的製剤の進歩と普及により、あらたな薬剤性ネフローゼ症候群の発症が予想されます。

（９）副作用発現頻度

近年の分子標的治療薬・生物学的製剤の進歩により、新たな薬剤性ネフローゼ症候群の発症がしばしば報告されるようになりましたが、その発症頻度（割合）についての詳細は不明です。各医薬品の添付文書によれば、副作用としてネフローゼ症候群の発症が以前より知られていたブシラミン（抗リウマチ薬）での発症頻度が0.1%であるのに対し、ベバシズマブ（抗VEGF中和抗体）とパゾパニブ（VEGF受容体シグナル阻害作用を有するチロシンキナーゼ阻害薬）のネフローゼ症候群の発症はそれぞれ0.1%未満、0.1%であると報告されています（一方で副作用として（ネフローゼレベルではない）蛋白尿の発症頻度はベバシズマブ10.5%、パゾパニブ12.5%となっています）。またエタネルセプト（抗腫瘍壊死因子（TNF）阻害薬）でのネフローゼ症候群の発症頻度は0.1%未満、ペムブロリズマブ（免疫チェックポイント阻害薬）では（ネフローゼ症候群の原因となる）糸球体腎炎の発症頻度が0.1%未満と報告されています。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

- ・被疑薬の服用歴（薬剤使用後から数週間～数年）を確認します。
- ・腎生検を含めた検査にて他の腎疾患を否定することが重要です。

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

ネフローゼ症候群のうち、明らかな原因疾患がないものを一次性ネフローゼ症候群、原因疾患があるものを二次性ネフローゼ症候群と呼びます。二次性ネフローゼ症候群の原因として、糖尿病、膠原病、悪性腫瘍など基礎疾患によるものや遺伝性腎疾患があります。薬剤によるものも二次性ネフローゼ症候群に分類されます。そのため、一次性あるいは薬剤と関連のない二次性ネフローゼ症候群を判別する必要があります。

① 一次性

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

② 二次性

- ・ 糖尿病性腎症
- ・ ループス腎炎
- ・ 血管炎症候群
- ・ アミロイドーシス
- ・ 遺伝性腎疾患

(Alport 症候群、Fabry 病、など) 他

(2) 急性尿細管壊死

用量依存性に直接的に尿細管上皮細胞障害を惹起することでおこる中毒性腎障害です。抗菌薬（アミノ配糖体系、セフェム系）、抗真菌薬（アムホテリシン B）、抗がん薬（シスプラチン）などで惹起されることがあります。

(3) 腎血流低下

薬剤による腎血流低下による腎前性急性腎障害の経過をとります。NSAIDs、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、カルシニューリン阻害薬（シクロスポリン、タクロリムス）で誘発さ

れることがあります。また利尿薬（サイアザイド利尿薬、ループ利尿薬、カリウム保持性利尿薬など）や SGLT2 阻害薬によっても体液量が減少し腎血流低下による腎前性腎障害の原因となります。

（４）尿細管間質性腎炎

免疫学的機序により、尿細管や間質に炎症をきたし、腎障害にくわえて発熱や皮疹などの全身症状を呈することもあります。NSAIDs によるネフローゼ症候群は微小変化型を呈することが多いとされていますが、尿細管間質性腎炎を合併することが報告されています。

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 ヶ月以内に自然寛解、あるいは寛解に向かうことが多いと考えられます。
- 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、尿細管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あります。プレドニゾロ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です。

6. 典型的症例概要

【症例 1】

（被疑薬）ブシラミン

（臨床経過）40 歳代女性。両手関節痛を契機に関節リウマチと診断した。プレドニゾロン 4mg およびブシラミン 200mg にて治療を開始したところ、治療開始 11 か月後より尿蛋白を認めた。治療開始 12 か月後には下腿浮腫も認め

たため、精査加療目的に入院となった。

(入院時検査成績) 1 日尿蛋白 10g、尿沈渣にて卵円形脂肪体を認めた。血液生化学検査では TP4. 1g/dL、Alb2. 0g/dL、BUN11mg/dL、Cr0. 6mg/dL であった。

(入院後経過) 腎生検にて膜性腎症と診断した。ブシラミンを被疑薬と考え休薬したところ、13 か月後に蛋白尿は消失した。

【症例 2】

(被疑薬) イブプロフェン

(臨床経過) 60 歳代男性。頭痛に対してイブプロフェンを連日服用していた。服用開始 5 か月後に全身倦怠感、浮腫および乏尿を認め精査加療目的に入院となった。

(入院時検査成績) 1 日尿蛋白 9. 1g、尿沈渣にて卵円形脂肪体を認めた。血液生化学検査では TP4. 8g/dL、Alb1. 6g/dL、BUN47. 6mg/dL、Cr2. 3mg/dL であった。

(入院後経過) 腎生検にて微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。イブプロフェンを被疑薬と考え休薬したところ、蛋白尿の消失とともに腎機能も正常化した。

【症例 3】

(被疑薬) パミドロン酸二ナトリウム水和物

(臨床経過) 70 歳代女性。多発性骨髄腫の診断にて、メルファランおよびプレドニゾンによる治療にくわえて末梢血幹細胞移植を併用した全身放射線照射にて寛解した。しかし 1 年後再燃し、パミドロン酸二ナトリウム水和物による治療を開始した。開始時は、尿蛋白陰性、血清 Cr1. 2mg/dL であった。次第に尿蛋白の増加にくわえて腎障害の進行を認めたため、治療開始 18 か月後に精査加療目的に入院となった。

(入院時検査成績) 1 日尿蛋白 12g、尿沈渣にて卵円形脂肪体を認めた。血液生化学検査では Alb2. 3g/dL、Cr4. 2mg/dL であった。

(入院後経過) 腎生検にて巣状分節性糸球体硬化症(collapsing バリエント)

と診断した。パミドロン酸二ナトリウム水和物の休薬後も腎機能は改善せず、1 か月後に血液透析導入となった。

【症例 4】

(被疑薬) パゾパニブ塩酸塩

(臨床経過) 70 歳代女性。転移性子宮がんの診断にて、パゾパニブ塩酸塩による治療を開始した。開始時は、血圧 124/76mmHg、尿蛋白陰性ならびに血清 Cr0.8mg/dL であった。治療開始 2 か月後より血圧上昇にくわえて尿蛋白の増加を認めたため、治療開始 3 か月後に精査加療目的に入院となった。

(入院時検査成績) 1 日尿蛋白 4.6g、尿沈渣にて卵円形脂肪体を認めた。血液生化学検査では Alb2.6g/dL、Cr1.1mg/dL であった。

(入院後経過) 腎生検を施行したところ、糸球体内皮細胞腫大、係蹄壁の二重化、内皮下腔の開大にくわえて血管内腔狭小化、足突起消失をみとめ、糸球体内皮細胞障害によるネフローゼ症候群と診断した。被疑薬としてパゾパニブ塩酸塩を考え休薬したところ、3 週後に蛋白尿は陰性化した。

【症例 5】

(被疑薬) インターフェロン β

(臨床経過) 30 歳代男性。多発性硬化症の診断にて、インターフェロン β による治療を開始した。開始時は尿蛋白陰性であったが、開始 4 か月後に蛋白尿を認めるようになり次第に増悪した。そのため、開始 5 か月後に精査加療目的に入院となった。

(入院時検査成績) 1 日尿蛋白 4.5g、尿沈渣にて卵円形脂肪体を認めた。血液生化学検査では Alb2.7g/dL、Cr1.1mg/dL であった。

(入院後経過) 腎生検にて巣状分節性糸球体硬化症と診断した。インターフェロン β の休薬により蛋白尿は次第に減少し、休薬 6 か月後には 1 日尿蛋白 0.3g まで改善した。

7. 引用文献・参考資料

- 1) 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.
- 2) Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, Hou P, Zhao M, Zhang H. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:1323-9.
- 3) 坂井宣彦、和田隆志 (薬剤性腎障害 発症を疑った時の実践的アプローチ) 薬剤性腎障害の鑑別とその評価 薬局 68:2431-2436,2017
- 4) ネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014 厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班
- 5) ネフローゼ症候群診療指針完全版 I.ネフローゼ症候群の定義と治療効果判定基準 厚生労働省難治性疾患克服事業進行性腎障害に関する調査研究班
- 6) Kitchlu A, Jhaveri KD, Wadhwani S, Deshpande P, Harel Z, Kishibe T, Henriksen Wanchoo R. A Systematic Review of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Glomerular Disease. *Kidney Int Rep* 2021;6:66-77
- 7) Habib GS, Saliba W, Nashashibi M, Armali Z. Penicillamine and nephrotic syndrome. *Eur J Intern Med* 2006;17:343-8.
- 8) 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.
- 9) 清水芳男、富野康日己 病態からみた薬の副作用 腎臓系 (ネフローゼ症候群、腎不全、尿細管・間質性腎炎) 医学のあゆみ 251:757-762,2014
- 10) Abraham PA, Keane WF. Glomerular and interstitial disease induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Nephrol* 1984;4:1-6.
- 11) Warren GV, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ. Minimal change glomerulopathy associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989;13:127-30.
- 12) Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008;74:1385-93.
- 13) Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1164-72.
- 14) Szeto CC, Chow KM. Nephrotoxicity related to new therapeutic compounds. *Ren Fail* 2005;27:329-33.
- 15) Izzedine H, Massard C, Spano JP, Goldwasser F, Khayat D, Soria JC. VEGF signalling inhibition-induced proteinuria: Mechanisms, significance and management. *Eur J Cancer* 2010;46:439-48.
- 16) Gupta A, Pendyala P, Arora P, Sitrin MD. Development of the nephrotic syndrome during

treatment of Crohn's disease with adalimumab. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:e30-3.

- 17) Leong J, Fung-Liu B. A case report of nephrotic syndrome due to intake of certolizumab pegol in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:234.
- 18) Dumitrescu G, Dahan K, Treton X, Corcos O, Bouhnik Y, Stefanescu C. Nephrotic syndrome after infliximab treatment in a patient with ulcerative colitis. *J Gastrointestin Liver Dis* 2015;24:249-51.
- 19) Tsai MS, Chen JH, Fang YW, Yang AH, Chang CH. Membranous nephropathy induced by pegylated interferon alpha-2a therapy for chronic viral hepatitis B. *Clin Nephrol* 2012;77:496-500.
- 20) Wallbach M, Grone HJ, Kitze B, Muller GA, Koziolk MJ. Nephrotic syndrome in a multiple sclerosis patient receiving long-term interferon beta therapy. *Am J Kidney Dis* 2013;61:786-9.
- 21) Kitchlu A, Fingrut W, Avila-Casado C, Chan CT, Crump M, Hogg D, Reich HN. Nephrotic Syndrome With Cancer Immunotherapies: A Report of 2 Cases. *Am J Kidney Dis*. 2017;70:581-585