

特集：薬剤性腎障害

蛋白尿をきたす薬剤性腎障害

Drug-induced proteinuria

小川 真

Makoto OGAWA

はじめに

病的な蛋白尿は、1)血中に異常増加した蛋白が尿細管の再吸収極量を超えて尿中に漏出した場合、2)上皮・基底膜を中心とする糸球体バリアーの機能障害、3)尿細管障害による漏出・再吸収障害、4)尿路系病変からの漏出、などにより生じる。薬剤性蛋白尿も同様に分類されるが、2)+3)など、複数の機序が同時に起こることは珍しくない^{1~3)}。1)としては、激しい溶血に伴うヘモグロビン尿や、横紋筋融解に関連するミオグロビン尿などがあり、3)としては、NAG や β_2 MG などがある。本稿では、上記 2)により比較的大量の蛋白尿、特にネフローゼ症候群(NS)が報告された薬剤を中心に述べる。

非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)

当初報告されたのは微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)で、高頻度に間質性腎炎を合併することが注目された^{3,4)}。NSAIDsによりシクロオキシゲナーゼ(COX)が阻害され、アラキドン酸からプロスタグランジン(PG)E₂ や I₂ の産生が抑制される一方、ロイコトリエンなどリポオキシゲナーゼ代謝産物の産生が亢進し、糸球体基底膜の透過性が亢進することが原因の一つと考えられている^{1,3)}。その後膜性腎症の報告も多くなり⁵⁾、COX-2 選択的抑制薬でも NS 合併が報告されている⁶⁾。

抗菌薬・抗結核薬

アンピシリン⁷⁾、リファンピシン^{8,9)}、セフィキシムなど¹⁰⁾

で NS の報告があり、組織的には間質性腎炎を伴う MCNS の報告が多い。初回使用時には問題がなくても、再投与時に NS を発症する場合が少なくない点⁶⁾が注目される。

金製剤(注射製剤、経口薬)

かつては代表的な関節リウマチ治療薬であったが、他の治療法の進歩により以前ほど使われなくなった¹¹⁾。蛋白尿の出現頻度は注射製剤で約 10 %、経口薬で 3 %である。組織型としては膜性腎症が多く、稀に MCNS、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)などを呈する¹¹⁾。尿細管上皮障害の結果、尿中に逸脱した尿細管抗原が再吸収され、自己抗体の産生、免疫複合体形成に至り腎病変を起こすと考えられている⁶⁾。

ペニシラミン、ブシラミンほか

ペニシラミン使用による蛋白尿の出現頻度は 7~30 %といわれ、膜性腎症を呈する場合が多い。ペニシラミンそれ自身がハプテンとして働く機序、尿細管障害を惹起して尿細管上皮抗原に対する抗体産生が起り免疫複合体が形成される機序、オリゴクローナル B 細胞の産生刺激、T 細胞間のバランスの攪乱、などが関与していると考えられる¹¹⁾。ペニシラミンに構造が類似したブシラミンによる腎障害の発現頻度は 4.5~34.2 %であり、発症機序、腎病変なども含めてペニシラミンに近似していると考えられる^{11,12)}。特発性膜性腎症に比して係蹄上皮下沈着物のサイズが小さいこと、上皮下沈着に加えて mesangial deposit や subendothelial deposit が認められること²⁾、特発性で認められる IgG4 に加え、IgG1, IgG2 などの沈着がみられることが特色である²⁾。さらにペニシラミン/ブシラミンでは、稀に MCNS、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惹起して蛋白尿を呈することがある¹¹⁾。抗リウマチ薬ではないが、シスチン結石の治療薬であるチオプロリン(2-mercaptopyropionylglycine)は構造的にペニシラミンと類似しており、やはり膜性腎症を発症する¹³⁾。

悪性腫瘍治療薬

最近注目されている分子標的治療薬については後述するが、それ以外にも蛋白尿を呈する抗癌薬は数多い。女性ホルモン受容体を持つ乳癌の標準再発予防薬であるタモキシフェン(tamoxifen)でも蛋白尿の報告がある¹⁴⁾。未承認薬中にも蛋白尿を伴う薬剤は多く、なかでもアルキル化剤のニトロソウレア系に属する抗癌薬であるストレプトゾシン(streptozocin)は、多くの患者が副作用として蛋白尿、糖尿、尿細管性アシドーシスなどの腎毒性を示しながら、海外では転移性の膵島細胞癌患者の治療薬として承認されている¹⁵⁾。ストレプトゾシンは言うまでもなく実験的糖尿病誘発薬であり、上皮のアポトーシスを促進することが知られている¹⁶⁾。

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(pamidronate)は、悪性腫瘍による高カルシウム血症ないし乳癌の溶骨性骨転移と対象疾患が比較的狭いが、組織的には、虚脱型 FSGS を呈する NS 症候群が用量依存性に発症することが報告されている¹⁷⁾。免疫複合体は証明されていない。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機序が想定されている¹⁸⁾。NS が可逆性であるという報告もあるが、一般的には虚脱型 FSGS を発症した場合の腎予後は不良と考えられ、早期発見が最も重要である。蛋白尿はゾレドロン酸水和物(zoledronate)注射液でも発症することが報告されている¹⁹⁾。

インターフェロン製剤

MCNS および FSGS の合併が報告され、上皮障害の結果と思われるが^{20~22)}、詳細な発症機序は不明である。最近、内皮に tubuloreticular 封入体を伴う虚脱型 FSGS 合併例が報告された²²⁾。原発性なら予後不良の病型であるが、薬剤の中止と治療により蛋白尿/腎機能が改善する症例もあり注目される²²⁾。

腫瘍壊死因子(TNF α)を標的とした生物学的製剤

近年、リウマチ関節炎(RA)をはじめクローン病や乾癬などで、腫瘍壊死因子(TNF α)を標的とした製剤が広く用いられるようになり、その有効性の一方で多彩な副作用があることが明らかになってきた。頻度は必ずしも高くないが、蛋白尿の報告も散見される^{23~26)}。腎生検では膜性腎症のほかに、MCNS 合併の報告²⁵⁾やループス腎炎に特徴的な変化がみられたとの報告もある²⁶⁾。

その他の分子標的治療薬/生物学的製剤

ベバシズマブ(bevacizumab)は血管内皮増殖因子(VEGF)に対するヒト化モノクローナル抗体であり、主に悪性腫瘍に対して用いられる^{27~36)}。VEGF は糸球体毛細血管内皮細胞の機能維持に関与しており、ベバシズマブが VEGF を阻害することで、糸球体フィルター機能が低下し、蛋白が漏出しやすくなると考えられている^{27,28)}。蛋白尿の出現頻度は 3.2~51.2% と高いが、NS を呈する頻度は 2.5% 以下である^{29,30)}。VEGF レセプターのチロシンキナーゼ活性を阻害して血管新生を抑制するスニチニブ(sunitinib)、ソラフェニブ(sorafenib)などでも蛋白尿が報告されている^{27,28,31,32)}。蛋白尿合併頻度は、スニチニブで 0.5~17.3%、うち NS 頻度は 2.5% 以下である。ソラフェニブは 0.6~7.6%、うち NS は 0.2% と報告されている^{30,31)}。慢性骨髄性白血病細胞のチロシンキナーゼ(Bcr-Abl)阻害薬であるイマチニブ(imatinib)、ニロチニブ(nilotinib)、ダサチニブ(dasatinib)では、蛋白尿合併頻度はそれぞれ 5.7%、2.9% および 9.1% であるが、NS の報告はない^{34,35)}。エベロリムス(everolimus)およびテムシロリムス(temsirolimus)は mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬で共に腎細胞癌に用いられ、蛋白尿合併も報告されている^{35,36)}。抗 VEGF 薬ラニズマブ(ranibizumab)は加齢性黄斑変性症など眼科領域で使用され、硝子体内注射という投与方法から、全身性副作用は稀と考えられているが、蛋白尿を伴う腎障害の報告もある³⁷⁾。

予防接種

以前よりさまざまなワクチン接種後 NS の報告があり³⁸⁾、最近でも、厚生労働省は因果関係の否定できない症例が蓄積されたことから、インフルエンザ HA ワクチンについて、重大な副反応として NS を記載するようメーカー

に指示をしている³⁹⁾。

おわりに

本稿で触れたのは一部の薬剤にすぎない。抗痙攣薬フェニトイン、尿酸治療薬プロベネシド、双極性障害治療薬リチウム製剤、抗甲状腺薬チアマゾールなどに MCNS が合併することは以前より報告されてきた³⁾。当初蛋白尿の報告があったが、その後、むしろ蛋白尿減少効果が確立したカプトプリルのような薬剤や⁴⁰⁾、蛋白同化ステロイドのように、適正に使えば有効でも乱用すれば FSGS の合併が起こる薬剤もある⁴¹⁾。一方、新しい治療薬、特に生物学的製剤/分子標的治療薬では、NS をはじめ種々の腎障害が生じることが注目される。薬剤性蛋白尿は多くは可逆性で、薬剤中止とともに消失するが、なかには進行性腎病変の初期症状である可能性もある。副作用報告に常に注意したうえで、注意深い観察を怠らないことが必要と思われる⁴²⁾。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 横山 仁, 和田隆志. 薬剤性腎障害診断のアプローチ. 松尾清一(編)別冊医学のあゆみ 薬物性腎障害, 東京: 医師薬出版, 2007: 27-31.
2. 木村行宏, 今井裕一. 二次性膜性腎症. 日腎会誌 2011; 56: 697-702.
3. Glasscock RJ. Secondary minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(Suppl 6): vi52-58.
4. Werren GV, Korbet SM, Schwarts MM, Lewis EJ. Minimal change nephritic syndrome with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 127-134.
5. Radford MG, Holly KE, Grande JP, et al. Reversible membranous nephropathy associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *JAMA* 1996; 276: 466-472.
6. Almansori M, Kovithavongs T, Qami MU. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease. *Clin Nephrol* 2005; 63: 381-384.
7. Baum M, Piel CF, Goodman JR. Antibiotic-associated interstitial nephritis and nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 1986; 6: 149-151.
8. Oda H, Takagi N, Tokita Y, Yabana M, Kaneko Y. A case report of rifampicin induced nonresponsiveness to corticosteroid treatment in adult nephrotic syndrome. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1988; 30: 221-225.
9. Kohno K, Mizuta Y, Yoshida T, Watanabe H, Nishida H, Fukami K, Iida S, Haramaki R, Wada Y, Tamai O, Tamaki K, Kato S, Morimatsu M, Okuda S. Minimal change nephrotic syndrome associated with rifampicin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1056-1059.
10. İşlek I, Gök F, Albayrak D, Küçüköyük S. Nephrotic syndrome following cefixime therapy in a 10-month-old girl: spontaneous resolution without corticosteroid treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2527-2532.
11. 大野岩男. 抗リウマチ薬による腎障害. 別冊日本臨床 腎臓症候群(第2版)上. 2009: 715-719.
12. Nagashima K, et al. Bucillamine induces membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 706-712.
13. Lindell A, Denneberg T, Enestrom S, Fish C, Stogh T. Membranous glomerulonephritis induced by 2-mercaptopyruvonylglycine (2-MPG). *Clin Nephrol* 1990; 32: 1108-1115.
14. Lauro S, Lalle M, D'Andrea MR, Vecchione A, Frati L. Nephrotic syndrome and adjuvant treatment with tamoxifen for early breast cancer. Case report and review of the literature. *Anticancer Res* 1994; 14(5B): 2171-2172.
15. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19-38.
16. Menini S, Iacobini C, Oddi G, Ricci C, Simonelli P, Fallucca S, Grattarola M, Pugliese F, Pesce C, Pugliese G. Increased glomerular cell (podocyte) apoptosis in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus: role in the development of diabetic glomerular disease. *Diabetologia* 2007; 50: 2591-2599.
17. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1164-1172.
18. Barri YM, Munshi NC, Sukumalchandra S, Abulezz SR, Bon-sib SM, Wallach J, Walker PD. Podocyte injury associated glomerulopathies induced by pamidronate. *Kidney Int* 2004; 65: 634-641.
19. Gokden N, Zangari M, Elici F, Barlogie B, Kumar J. Potential effect of zoledronate therapy in heavy proteinuria. *Clin Nephrol* 2007; 67: 263-265.
20. Nishimura S, Miura H, Yamada H, et al. Acute onset of nephrotic syndrome during interferon-alpha retreatment for chronic active hepatitis C. *J Gastroenterol* 2002; 37: 854-858.
21. Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, et al. Nephrotic syndrome associated with interferon-beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: 222-225.
22. Markowitz GS, Nasr SH, Stokes MB, D'Agati VD. Treatment with IFN- α , - β , or - γ is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 607-615.
23. Stokes MB, Foster K, et al. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1400-1406.
24. Chin G, Luxton G, Harvey JM, et al. Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2824-2826.
25. Takeuchi T. Minimal change nephritic syndrome in rheumatoid arthritis patient under etanercept treatment. *Jpn J Clin Immunol*

- nol 2008 ; 31 : 178-182.
26. Haake H, Köneke J, Amann K, vom Dahl J, Janssen U. Development of systemic lupus erythematosus with focal proliferative lupus nephritis during anti-TNF-alpha therapy for psoriatic arthritis. *Med Klin (Munich)* 2007 ; 102 : 852-857.
 27. 安藤 稔. 分子標的治療薬による特異的な副作用とその対策 腎毒性—蛋白尿と高血圧—. *癌と化学療法* 2008 ; 35 : 1059-1664.
 28. Gurevich F, Perazella MA. Renal effects of anti-angiogenesis therapy : update for the internist. *Am J Med* 2009 ; 122 : 322-331.
 29. Wu S, Kim C, Baer L, Zhu X. Bevacizumab increases risk for severe proteinuria in cancer patients. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1381-1389.
 30. 森永亮太郎, 白尾國昭. 分子標的治療薬別副作用の特徴と対策 1 bevacizumab. 弦間昭彦(編)分子標的薬の副作用マネジメント. 東京 : 南江堂, 2010 ; 38-46.
 31. Akaza H, Tsukamoto T, Murai M, Nakajima K, Naito S. Phase II study to investigate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of sorafenib in Japanese patients with advanced renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 755-762.
 32. Uemura H, Shinohara N, Yuasa T, Tomita Y, Fujimoto H, Niwakawa M, Mugiya S, Miki T, Nonomura N, Takahashi M, Hasegawa Y, Agata N, Houk B, Naito S, Akaza H. A phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma : insights into the treatment, efficacy and safety. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 194-202.
 33. 大野基嗣. 分子標的治療薬別副作用の特徴と対策 3 Sorafenib, Sunitinib. 弦間昭彦(編)分子標的薬の副作用マネジメント. 東京 : 南江堂, 2010 ; 63-71.
 34. 野澤昌弘, 植村天受. 血管新生阻害剤に共通した有害事象とその対策 9 腎障害(腎不全, 蛋白尿など). 西田俊朗, 大津 敦, 土井俊彦(編)血管新生阻害薬のベストマネジメント 癌治療と副作用対策. 東京 : 金原出版, 2011 ; 103-108.
 35. Izzedine H, Boostandoot E, Spano JP, Bardier A, Khayat D. Temsirolimus-induced glomerulopathy. *Oncology* 2009 ; 76 : 170-172.
 36. Diekmann F, Andrés A, Oppenheimer F. mTOR inhibitor-associated proteinuria in kidney transplant recipients. *Transplant Rev (Orlando)* 2012 ; 26 : 27-29.
 37. Pellé G, Shweke N, Duong Van Huyen JP, Tricot L, Hessaïne S, Frémeaux-Bacchi V, Hiesse C, Delahousse M. Systemic and kidney toxicity of intraocular administration of vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2011 ; 57 : 756-759.
 38. Clajus C, Spiegel J, Bröcker V, Chatzikyrkou C, Kielstein JT. Minimal change nephrotic syndrome in an 82 year old patient following a tetanus-diphtheria-poliomyelitis-vaccination. *BMC Nephrol* 2009 ; 10 : 21.
 39. 平成 24 年 7 月 10 日付薬食安発 0710 第 1 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長通知
 40. Materson BJ. Captopril is an unlikely cause of nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001 ; 161 : 2635.
 41. Herlitz LC, Markowitz GS, Farris AB, Schwimmer JA, Stokes MB, Kunis C, Colvin RB, D'Agati VD. Development of focal segmental glomerulosclerosis after anabolic steroid abuse. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 163-172.
 42. 日本腎臓学会マニュアル作成委員会. ネフローゼ症候群 重篤副作用疾患別対応マニュアル第 4 集 東京 : 日本医薬品情報センター, 2010 : 169-187.