

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等実用化研究事業）  
分担研究報告書

慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法  
の開発

研究課題：薬剤性腎障害の臨床病理

研究分担者 和田隆志 金沢大学大学院医薬保健学総合総合研究科血液情報統御学，教授

研究協力者 坂井宣彦 金沢大学附属病院血液浄化療法部，助教

研究要旨：1985年1月1日から2014年12月31日までの29年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5319例を対象とし、患者背景（年齢、性別）、原因薬剤および腎生検組織所見を検討した。薬剤性腎障害の頻度は31例（0.58%）であり、このうちブシラミン腎症（13例）の頻度が最も高かった。ブシラミン腎症13例の平均年齢は $60.9 \pm 3.1$ 歳（男性7例、女性6例）であり、蛋白尿発症時期は、ブシラミン投与開始後 $5.4 \pm 1.5$ ヶ月であった。全例で1日1g以上の蛋白尿を認め、13例中10例（76.9%）でネフローゼ症候群を呈した。ブシラミン腎症の腎生検組織所見は、膜性腎症12例、微小変化型ネフローゼ症候群1例（形質細胞腫合併）であった。治療として、全例ブシラミンは中止され、膜性腎症を認めた12例のうち3例にミゾリピンが追加された。尿蛋白の経過では、膜性腎症の全例が完全寛解となった。膜性腎症例のブシラミン投与後蛋白尿消失までの期間として、 $11.0 \pm 1.5$ ヶ月であり、ミゾリピン追加による違いは認めなかった（ミゾリピン追加群 $12.0 \pm 2.4$ ヶ月、ミゾリピン非追加群 $10.6 \pm 2.9$ ヶ月）。今後はさらなる症例の集積により、ブシラミンによる薬剤性腎障害の臨床像や腎組織所見の特徴、ことに phospholipase A2 の沈着様式を明らかにする予定である。

A．研究目的

前年度の調査から、腎生検が施行された薬剤性腎障害において、原因薬剤の種類が年代別に変遷していることが明らかとなった。なかでも、ブシラミンによる薬剤性腎障害（ブシラミン腎症）が多数を占めることが判明した。そこで、ブシラミン腎症の臨床像（患者背景、血液生化学所見）とともに、腎組織所見（phospholipase A2 や免疫グロブリン IgG サブクラスの沈着様式）を明確にすることにより、ブシラミン腎症の予防あるいは診断、治療の確立につなげる。

B．研究方法

1985年1月1日から2014年12月31日までの29年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検例を対象とし、ブシラミン腎症の患者背景や血液生化学所見、および腎生検組織所見を検討した。

（倫理面への配慮）

金沢大学医学倫理委員会承認（1703-1）

「膜性腎症における腎内 phospholipase A2 receptor 発現の腎および生命予後に関する検討」

C．研究結果

C-1．薬剤性腎障害に占めるブシラミン腎症の頻度

1985年1月1日から2014年12月31日までの29年間に金沢大学附属病院で施行された腎生検5319例中、薬剤性腎障害は31例（0.58%）であった。このうち原因薬剤として、抗リウマチ薬（ブシラミン）13例が最多であり、以下非ステロイド系抗炎症薬4例、インターフェロン3例、抗腫瘍薬（マイトマイシンC、ペバシズマブ、シスプラチン）3例、免疫抑制薬（シクロスポリン）2例、抗甲状腺薬（プロピルチオウラシル）2例、抗生物質（ラタモキシフ）1例、抗精神病薬（ジプレキサイデリス）1例、不明2例であった。

#### C - 2 . プシラミン腎症の臨床経過

プシラミン腎症 13 例の平均年齢は 60.9±3.1 歳(男性 7 例,女性 6 例)であった。蛋白尿発症時期は, プシラミン投与開始後 5.4±1.5 ヶ月であり, プシラミン投与量は 1 日 209.1±51.4.mg であった。全例で 1 日 1g 以上の蛋白尿を認め, 13 例中 10 例(76.9%) でネフローゼ症候群を呈した。

プシラミン腎症の腎生検組織所見は, 膜性腎症 12 例, 微小変化型ネフローゼ症候群 1 例(形質細胞腫合併)であった。

治療として, 全例プシラミンは中止され, 膜性腎症を認めた 12 例のうち 3 例にミゾリピンが追加された。尿蛋白の経過では, 膜性腎症を認めた 12 例の全例が完全寛解となった。形質細胞腫を合併した微小変化型ネフローゼ症候群 1 例は不完全寛解 II 型となった。膜性腎症を認めた 12 例の蛋白尿消失までの期間として, 11.0±1.5 ヶ月であり, ミゾリピン追加による違いは認めなかった(ミゾリピン追加群 12.0±2.4 ヶ月, ミゾリピン非追加群 10.6±2.9 ヶ月)。

#### D . 考察

今回の調査においても, 腎生検が施行された薬剤性腎障害において, プシラミンによる薬剤性腎障害(プシラミン腎症)が多数を占めることが明らかとなった。また, その臨床病理学的背景として, 投与開始後半年ほどで蛋白尿を呈し, その多くでネフローゼ症候群(組織学的に膜性腎症)を呈することがわかった。一方臨床経過として, 免疫抑制剤の追加の有無に関わらず, プシラミン中止後 1 年で完全寛解にいたることが判明した。

今後は研究協力施設(新潟大学, 金沢医科大学や筑波大学)の症例も含めて, プシラミン腎症の臨床像とともに, 腎組織における phospholipase A2 や免疫グロブリン IgG サブクラスの沈着様式を検討し, プシラミン腎症の特徴を明らかにしたい。

#### E . 健康危険情報

特記すべきことなし

#### F. 研究発表

なし

#### G. 知的所有権の出願・取得状況

##### 1 . 特許取得

なし

#### 2 . 実用新案登録

なし

#### 3 . その他

なし