症例報告

エタネルセプト投与中に微小変化型ネフローゼ症候群を来した関節リウマチの1症例

竹内孝男^{*1}, 竹川麻衣^{*1}, 伊藤能永^{*1}
岸 史^{*2}, 宮本昌彦^{*2}, 南方 保^{*2}

**Minimal change nephrotic syndrome developing in a rheumatoid arthritis patient under
etanercept treatment**

Takao TAKEUCHI^{*1}, Mai TAKEGAWA^{*1}, Yoshinaga ITO^{*1},
Fumi KISHI^{*2}, Masahiko MIYAMOTO^{*2} and Tamotsu MINAKATA^{*2}

^{*1}Department of Clinical immunology and rheumatology, Osaka Red Cross Hospital

^{*2}Department of nephrology, Osaka Red Cross Hospital

(Received March 6, 2008)

summary

A 67-year-old female patient with rheumatoid arthritis (RA) developed minimal change nephrotic syndrome (MCNS) while under treatment with etanercept (ETN). Histopathological examination of renal biopsy specimens showed minimal-change nephropathy. Almost complete resolution of the MCNS was achieved by discontinuation of ETN and initiation of steroid therapy. There have been no reports from Japan of the occurrence of MCNS caused by ETN administration in RA patients, and only very few cases have been reported from around the world. Therefore, this case was considered to be very uncommon and worthy of reporting, and herein is a report of our patient.

Key words—Adverse effect; Etanercept; Minimal change nephrotic syndrome; Rheumatoid arthritis; Nephrotic syndrome

抄 録

67歳, 女性. Rheumatoid arthritis (RA) 患者の治療として, エタネルセプト (ETN) を投与中に, 微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を発症した. 腎生検後, ETN を中止し, ステロイド剤の投与で, MCNS はほぼ完治した. ETN の投与により, MCNS を来した RA 症例は今迄に本邦では報告が無く, また海外の文献でも数例を認めるに過ぎず, 非常に稀であると考えられ, 症例呈示と共に, その病態メカニズムに考察を加えた.

はじめに

関節リウマチ (RA) の治療として生物学的製剤が主流になりつつある^{1~3)}が, TNF 阻害薬の代表的なレセプター製剤であるエタネルセプト (ETN) を投与中に微小変化型ネフローゼ症候群 (MCNS) を来した1症例を我々は経験した. 腎生検の病理組織学的所見で確定診断後, ETN を中止し, ステロイド剤により, MCNS はほぼ完治した. ETN の投与により, MCNS を来した RA 症例は今迄に本邦では報告がなく, 海外の文献も少なく, 本例は稀有な例であり, ここに症例呈示し, その病態メカ

ニズムに考察を加えた.

症 例

67歳, 女性.

主 訴: 下腿浮腫および蛋白尿

既往歴: 50歳: 気管支喘息. 肺結核の既往はない.

家族歴: 特記すべき事なし.

現病歴: 2005年2月初めより多発性関節痛を来すようになり, 近医を受診した. RA (stage II, class 2) の診断にて5月より MTX 4 mg/週の投与を開始され, 3ヶ月半継続したが症状が改善せず, 中止となった. 8月31日当院リウマチ・膠原病内科を初診し, ETN の適応基準に合致し, 承諾が得られたため, 9月16日より ETN 25 mg/回, 2回/

^{*1}大阪赤十字病院リウマチ・膠原病内科

^{*2}大阪赤十字病院腎臓内科

週の皮下注射を開始した（開始時 DAS28 は ESR (4) 6.22, CRP (4) 4.97）。9 月下旬には DAS28 は ESR (4) 4.69, CRP (4) 3.37 と回復したが、この頃より労作時呼吸困難、尿量減少などの症状が出現。10 月 31 日外来受診時足背に浮腫を認め、低アルブミン血症（血清アルブミン 3.3 g/dl）もあった。11 月 14 日アルブミン 2.9 g/dl と更に低下し、蛋白尿も認め、総コレステロール 339 mg/dl とネフローゼ症候群（NS）の診断基準を満たし、ETN の有害事象の可能性が考えられたため同日より中止。精査加療目的にて 12 月 2 日入院となった。この間の血清アルブミン、尿蛋白、尿潜血の推移を表 1 に示す。

入院後の経過：入院時の主な検査結果は表 2 に示した。

12 月 5 日に腎生検を施行。HE 染色で糸球体は正常で、尿細管間質性線維化も認められなかった（図 1）。Periodic acid silver methenamine (PASM) 染色では double contour や spike はなく（図 2）、蛍光抗体法では、 κ , λ を含め全て染色されず、電顕では広範な足突起の閉鎖（effacement）と上皮細胞における微絨毛の存在が認められた（図 3）。病理学的組織所見としては MCNS であった。

ETN を中止したところ蛋白尿は減少傾向となったが、入院時に血清アルブミンが 2.3 g/dl と低値で

表 1 入院前血清アルブミン、尿蛋白、尿潜血の推移

表 2 入院時検査成績

Laboratory test data on admission			
WBC	5190/ul	RF	269 IU/ml
Hb	10.0 g/dl	MMP-3	121 ng/ml
Ht	30.5%	C3	141 mg/dl
Plt	12.0×10^4	CH50	59.6 mg/dl
CRP	<0.2 mg/dl	IgG	1315 mg/dl
TP/Alb	5.0/2.3 g/dl	IgA	421 mg/dl
AST/ALT	38/24 IU/l	IgM	435 mg/dl
ALP	265 IU/l	ANA 80X (homogeneous, speckled pattern)	
Na	138 mEq/l	Anti-ds-DNAIgGAb (-)	
K	3.7 mEq/l	C-ANCA (-)	
Cl	105 mEq/l	P-ANCA (-)	
Ca	7.3 mg/dl	Urinalysis :	
(correct value : 9.0 mg/dl)		Specific gravity : 1.019	
BUN/Cre	31.4/0.9 mg/dl	PH : 5.5	
UA	8.7 mg/dl	Occult blood : 3+ RBC : 6-10/HPF	
		Urinary protein 659 mg/dl (5 g/g · Cr)

図1 腎生検 HE 染色
糸球体は正常で、尿細管間質性線維化も認められなかった。

図2 腎生検 Periodic acid silver methenamine (PASM) 染色
基底膜の肥厚、二重化、スパイク形成は認めなかった。

図3 腎生検電顕

広範な足突起の閉鎖 (effacement) (矢印) と上皮細胞における微絨毛の存在を認めた。また糸球体基底膜には著変なく、デポジットも見られなかった。

あったこと、当科初診の8月31日に血清クレアチニンが 0.6 mg/dl であったのに、 1.0 mg/dl とやや上昇傾向にあることを考慮して、12月12日よりプレドニゾロン (PSL) 40 mg/日 の内服を開始した。

その後も蛋白尿は順調に漸減傾向にあり12月19日より PSL 30 mg/日 へ減量し、12月27日退院となった。なお、現在も外来にて follow up 中であり、PSL 5 mg/日 内服にて2006年9月現在尿蛋白 40.1 mg/dl ($0.21 \text{ g/g} \cdot \text{Cre}$)、血清アルブミン 3.8 g/dl である。(表3に2006年2月10日迄の血清アルブミン、尿蛋白の推移を示した。) また RA の治療は、サラゾスルファピリジン 1 g/日 の投与のみで、その後 RA の活動性を認めていない。

考 察

RA における腎障害としては一般には DMARDs, NSAIDs による薬剤性のもの⁴⁾と続発性アミロイドーシスによるもの⁵⁾が多い。RA 以外の膠原病が RA に合併しているいわゆるオーバーラップ症候群では、SLE 合併例ではループス腎炎、強皮症合併例では強皮症腎といった腎障害を認める場合⁶⁾もある。

本症例では発症してから半年しか経過していない RA であるため、RA そのものによる MCNS とは考えにくい。薬剤性の可能性としてはジクロフェナクナトリウムと ETN しか投与していないためこの両者を考えるが、前薬剤の投与前より蛋白尿が出現していることから、同剤が本症例における MCNS

表3 入院後の血清アルブミン、尿蛋白の推移

の発症原因であるとは考えられない。ETN の投与開始後から蛋白尿が出現し、中止により軽減していったことを考慮すると、本症例における MCNS の発症が ETN による有害事象である可能性が十分に考えられる。その病態メカニズムに関しては、McCarthy らが、ラットの糸球体で、TNF α によってアルブミン透過性が増加し、抗 TNF α 抗体を添加することによりそうした作用が消失したといった興味深い研究を発表しているが⁷⁾、生物学的製剤によって NS が如何に発症するかといった病態解明に関しての研究は検索した限りでは一つも見当たらなかった。

ETN の市販後全例調査の結果、2005 年 12 月 31 日迄の 5519 例での副作用発現状況を見る限り、腎障害は、NS を来した本症例の他に、腎出血 1 例、血尿 2 例、蛋白尿 4 例が認められるのみで、ETN は比較的腎障害の少ない薬剤である⁸⁾。このことは、2006 年 3 月 31 日迄に ETN の投与が開始され、6 ヶ月の観察期間が終了した 7091 例の登録時合併症として NS が 14 例も報告されているにもかかわらず⁹⁾、投与中にどの症例でも NS の増悪が認められなかった事実からも肯定できる。

海外の文献では、Mor らが ETN 投与中に増殖性ループス腎炎および白血球破碎血管炎を来した 22 歳の若年性 RA の女性例を報告しており¹⁰⁾、これは ETN による自己免疫機序の誘発といった意味で、興味深い症例である。本例では ETN 投与前に抗核抗体が陽性だったものの、いかなる疾患標識抗

体も認められず、未分化型結合組織病といった状態であったが、Mor らの症例と同様な機序の可能性も全く否定は出来ない。また、Stokes らは 2005 年に TNF α 阻害薬治療後に糸球体腎炎を来した 5 症例について報告している¹¹⁾。そのうち ETN 治療中のものは 3 例で、1 例目は、7 歳時より重症 RA に罹患している 30 歳の女性で、ETN 使用開始して 30 ヶ月後、NS を発症し、抗 ds-DNA 抗体が陽性化した。腎生検の結果は、ループス腎炎(class IV、びまん性糸球体腎炎)であった。ETN 中止後 16 ヶ月で、PSL 投与により、軽快した。その 2 例目は、45 歳時より重症 RA に罹患している、腎障害の既往のない 55 歳、男性例である。ETN 使用開始から 4 ヶ月後に NS を発症した。この症例は抗核抗体と P-ANCA が共に陽性で、腎生検の組織学的診断は P-ANCA 関連巣状分節性壊死性および半月体形成性糸球体腎炎であった。治療としては、シクロホスファミドを開始し、ETN はその後も 4 ヶ月間継続した。肺血管炎を併発し、この時点で ETN を中止した。中止 5 ヶ月後帯状疱疹と敗血症性関節炎など重症感染症に罹患し、結局死亡されたが、剖検は行われなかった。最後の症例は、23 歳から RA に罹患していた 53 歳、女性で、ETN 使用開始より 6 ヶ月後、NS が発症した。腎生検の組織学的診断は、糸球体腎炎と免疫複合体性腎血管炎で、ETN を中止して 3 ヶ月後、PSL、シクロスポリンの併用投与により、尿蛋白は減少したという。

以上 Stokes らの 3 例と本例との比較から、本例

はこれら 3 例と異なり, RA 発症間もない症例であり ETN の直接作用で NS が発症したという可能性が示唆される。

Stokes ら, Den Broeder ら, Chin らはこの他に adalimumab, infliximab 投与中の腎障害発症症例も呈示しており¹¹⁻¹³⁾, NS は ETN に特有なものではなく, 抗 TNF α 療法そのものによる有害事象であると考えられる。一般的には生物学的製剤では腎障害を来す頻度は低いと考えられているが, 稀に本症例のように MCNS を来す場合もあり, 生物学的製剤を投与している症例では, 臨床経過 (腎機能, 血清アルブミン, 抗核抗体, ANCA などの経時的な検査も含めて) を観察することが必要であると思われる。

あ と が き

ETN を投与中に MCNS を来した 1 症例を報告した。本論文の要旨は第 34 回日本臨床免疫学会総会 (2006 年) にて発表した。

文 献

- 1) Klareskog L., et al. : Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis : double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. **363** : 675-681, 2004.
- 2) van der Heijde D., et al. : Comparison of etanercept and methotrexate, alone and combined, in the treatment of rheumatoid arthritis : two-year clinical and radiographic results from the TEMPO study, a double-blind, randomized trial. *Arthritis Rheum*. **54** : 1063-1074, 2006.
- 3) Lipsky PE., et al. : Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med*. **343** : 1594-1602, 2000.
- 4) Nakano M, et al. : Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis, *Clin. Nephrol*. **50** : 154-160, 1998.
- 5) Obana M, et al. : Clinical studies on amyloidosis complicated with rheumatoid arthritis—with particular reference to nephropathy. *Jpn J Med*. **29** : 274-282, 1990.
- 6) Takeuchi T, et al. : An autopsied case with a 21-year history of rheumatoid arthritis in which lupus nephritis and fatal cerebral bleeding developed. *Clin Immunol*. **15** : 744-751, 1983.
- 7) McCarthy ET, et al. : TNF- α increases albumin permeability of isolated rat glomeruli through the generation of superoxide. *J Am Soc Nephrol*. **9** : 433-438, 1998.
- 8) Information about the proper use. Vol. 4. Situation of manifestations of side effects according to a surveillance in all users. Enbrel® (etanercept) Japan prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals. Issue date June, 2006.
- 9) Information about the proper use. Vol. 6. Situation of manifestations of side effects according to a surveillance in all users. Enbrel® (etanercept) Japan prescribing information. Wyeth Pharmaceuticals. Issue date June, 2007.
- 10) Mor A., et al. : Lupus nephritis and leukocytoclastic vasculitis during treatment with etanercept. *J Rheumatol* **32** : 740-743, 2005.
- 11) Stokes M B., et al. : Development of glomerulonephritis during anti-TNF- α therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant*. **20** : 1400-1406, 2005.
- 12) Den Broeder A. A., et al. : Nephrotic syndrome as a complication of anti-TNF α in a patient with rheumatoid arthritis. *Neth J Med*. **61** : 137-141, 2003.
- 13) Chin G., et al. : Infliximab and nephrotic syndrome. *Nephro Dial Transplant*. **20** : 2824-2826, 2005.