

## 症例報告

インターフェロン β-1b 長期治療中にネフローゼ症候群を合併した  
多発性硬化症の 2 例

池田 謙輔<sup>1)</sup> 岡本 智子<sup>1)3)\*</sup> 山村 隆<sup>2)3)</sup>  
大澤 勲<sup>4)</sup> 古寺 理恵<sup>5)</sup> 村田 美穂<sup>1)</sup>

要旨：症例 1 は 59 歳の男性で 40 歳時に多発性硬化症を発症，51 歳時からインターフェロン β-1b 治療を開始され，8 年後にネフローゼ症候群を発症した。症例 2 は 33 歳の女性で 15 歳時に多発性硬化症を発症，26 歳時からインターフェロン β-1b 治療を開始され，7 年後にネフローゼ症候群を発症した。両者とも二次性膜性腎症の病理像であり，インターフェロン β-1b による薬剤性ネフローゼ症候群がうたがわれた。インターフェロン β-1b 長期治療中にネフローゼ症候群を合併した 2 症例を報告する。

(臨床神経 2013;53:19-23)

Key words：多発性硬化症，インターフェロン β，ネフローゼ症候群，膜性腎症

## はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に対するインターフェロンベータ (interferon-beta; IFNβ) 治療は再発寛解型 (relapse remitting MS; RRMS) や二次進行型で再発頻度を減少させ，Kurtzke's expanded disability status scale (EDSS) での評価で神経学的後遺症の進行を抑制し，MRI 上の活動性病巣出現率を低下させることが確立されており多くの症例でもちいられている<sup>1)2)</sup>。本邦の臨床試験でも同様な治療効果が確認され<sup>3)4)</sup>，現在 MS で第一選択治療である。副作用としてはインフルエンザ様症状，皮膚潰瘍などの頻度が高く，まれには蛋白尿があり，副作用により治療継続を断念せざるをえない症例が存在する。MS 患者の IFNβ 治療中にネフローゼ症候群を合併した例は散見されるが，多くは治療開始 2 年以内の発症である<sup>5)~8)</sup>。長期使用するにつれ副作用に対する注意を怠りがちであるが，われわれは IFNβ-1b 長期治療中に膜性腎症によるネフローゼ症候群を合併した MS 患者 2 例を経験したので注意喚起をふくめて報告する。

## 症例 1

患者：59 歳 男性

主訴：全身倦怠感

既往歴：32 歳，右足骨折。

家族歴：類症なし，血族婚なし。

現病歴：40 歳，右上肢，下肢の感覚障害が出現。41 歳，腹部に帯状の締め付け感が出現したが自然軽快した。44 歳，歩行障害が出現し，多発性硬化症と診断，ステロイド大量静注療法を施行された。その後，歩行障害が進行し，屋外は車椅子レベルになった。51 歳，IFNβ-1b 治療を開始し，52 歳以降は再発なく経過した。59 歳，労作時息切れ，全身倦怠感が出現。

現症：血圧 86/54 mmHg，脈拍 66 回/分，整，体温 36.8°C，眼瞼結膜正常，呼吸音正常，心音正常，皮疹なし，下腿浮腫なし，意識清明，脳神経領域に異常なし。下肢近位の筋力低下，下肢腱反射亢進，Babinski 徴候陽性。右 L5～S1，左 L5 のレベルに感覚鈍麻あり，両側 L2～S2 に異常感覚あり，Romberg 試験陽性だった。協調運動，自律神経系は正常。EDSS は 7.0 であった。

検査所見：一般生化学検査では TP 5.8 g/dl，Alb 1.5 g/dl，BUN 15.1 mg/dl，Cre 0.89 mg/dl，T-CHO 222 mg/dl，LDL 166 mg/dl，HbA1c 5.1%と低蛋白・低アルブミン血症，高 LDL コレステロール血症をみとめた。免疫学的検査では，抗核抗体 160 倍と高値を呈していた。抗 DNA 抗体，抗 dsDNA 抗体，抗 SS-A/Ro 抗体，抗 SS-B/La 抗体，PR3-ANCA，MPO-ANCA，

\*Corresponding author: (独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科 [〒187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1]

<sup>1)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

<sup>2)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

<sup>3)</sup> (独) 国立精神・神経医療研究センター多発性硬化症センター

<sup>4)</sup> 順天堂大学腎臓内科

<sup>5)</sup> 日本赤十字社医療センター腎臓内科

(受付日：2012 年 1 月 4 日)

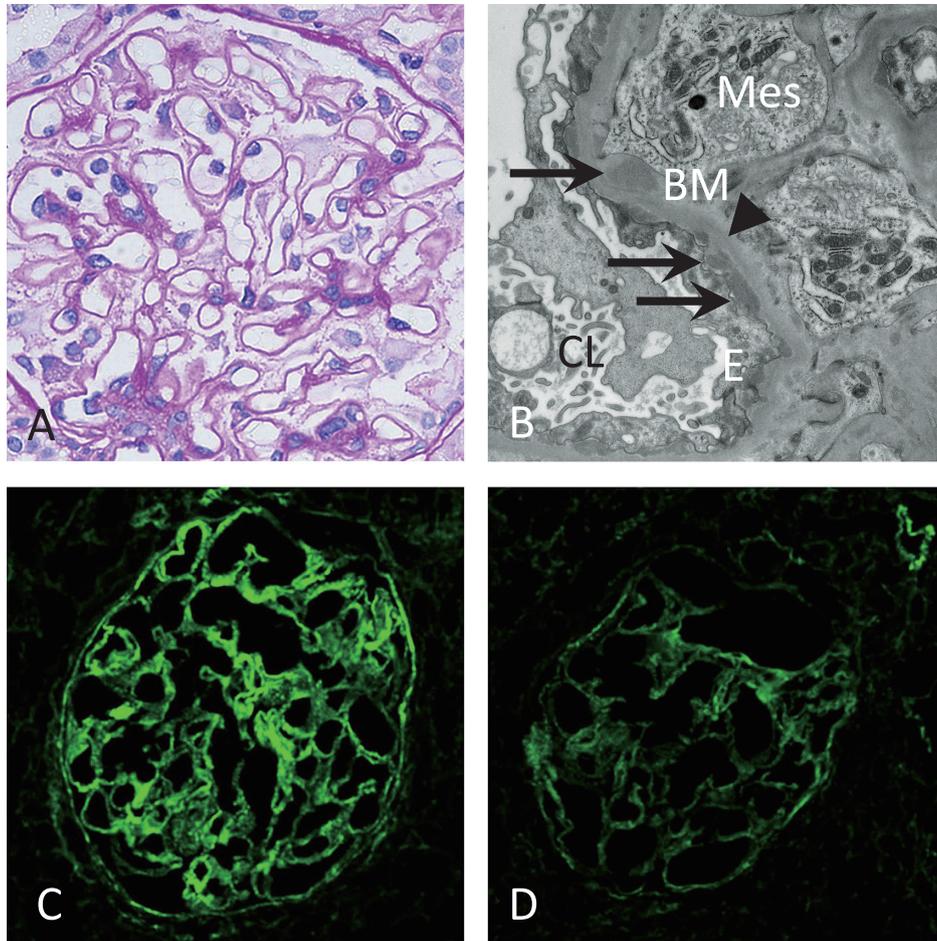


Fig. 1 Renal biopsy specimens of patient 1.

A: Light microscopy shows thickening of the glomerular basement membrane. B: Electron microscopy reveals spike formation and deposits in subepithelial, subendothelial, and paramesangial areas. C, D: Immunofluorescence shows capillary-wall staining for IgG1 (C) rather than IgG4 (D). BM = basement membrane; CL = capillary lumen; E = endothelial; Mes = mesangium; arrow = deposit; arrow head = spike.

抗アクアポリン (AQP) 4 抗体はすべて陰性であった。IFN 中和抗体陽性であった。血清補体は C3 56 mg/dl (65 ~ 135), C4 13 mg/dl (13 ~ 35), CH50 27.3 U/ml (29 ~ 48) であった。尿検査では蛋白定量 4.0 g/日, アルブミン定量 2.4 g/日と蛋白尿をみとめた。クレアチニンクリアランスは 88.0 ml/min と正常であった。

経過: IFN $\beta$ -1b の副作用によるネフローゼ症候群の合併を考え IFN $\beta$ -1b を漸減中止した。腎生検 (Fig. 1) は光顕では軽度の糸球体毛細血管の肥厚をみとめた。蛍光抗体法では糸球体係蹄壁に沿って IgG, C3, C1q が顆粒状に陽性であった。IgG サブクラスの染色では、糸球体係蹄壁に沿って IgG1 に強い沈着をみとめ、IgG2, IgG3, IgG4 は軽度の沈着をみとめた。電顕では上皮下主体に高電子密度の沈着物をみとめ、一部では spike 形成もみられ、膜性腎症 stage I ~ II と診断した。また沈着物は上皮下だけでなく、内皮下および傍メサンギウム領域にもおよび、原発性の膜性腎症とはことなる所見であった。臨床的にはネフローゼ症候群を呈し、腎生検の

結果を合わせて二次性の膜性腎症と診断した。ネフローゼ症候群に対してステロイド大量静注療法 (mPSL 1 g/日, 3日間) を施行し、続いてプレドニゾン内服 (0.5 mg/kg/日) を開始した。全身倦怠感は改善せず、加えて下腿浮腫が出現したため、シクロスポリン 150 mg の内服を開始した。全身倦怠感と下腿浮腫は減退し、発症 6 ヶ月後に消失したが、ステロイド、シクロスポリン減量にともない蛋白尿が出現した。経過中、明らかな MS の再発はみとめなかった。

## 症例 2

患者: 33 歳 女性

主訴: とくになし

既往歴: 気管支喘息。

家族歴: 類症なし, 血族婚なし。

現病歴: 15 歳, 左下肢のしびれと歩行障害が出現。26 歳, 視力低下と左上下肢脱力が出現。多発性硬化症と診断されス

Table 1 Development of nephrotic syndrome during IFN $\beta$  therapy for MS.

Reference	IFN $\beta$	Onset age/sex	Duration of IFN therapy	Histology	Treatment
① Gotsman et al.	$\beta$ -1a	52/F	4 months	FGS	Not described
② Tola MR et al.	$\beta$ -1a	39/M	22 months	MCNS	PSL, AZP
③ Auty A et al.	$\beta$ -1a	28/M	24 months	MN	mPSL pulse, PSL, CYA
④ Kumasaka et al.	$\beta$ -1b	43/F	21 months	MCNS	PSL, AZP
Case 1	$\beta$ -1b	59/M	8 years	MN	mPSL pulse, PSL, CYA
Case 2	$\beta$ -1b	33/F	7 years	MN	mPSL pulse, PSL, Mizoribine

FGS = focal segmental glomerulosclerosis; MCNS = minimal change nephrotic syndrome; MN = membranous nephropathy; PSL = prednisolone; mPSL = methylprednisolone; CYA = ciclosporin; AZP = azathioprine

テロイド大量静注療法を施行された。IFN $\beta$ -1b 治療を開始。27歳～31歳までに計4回再発し、ステロイド内服投与で症状は改善した。33歳9月、健康診断で尿蛋白を指摘され、腎臓内科を受診。血液検査で低アルブミン血症をみとめたため、ネフローゼ症候群がうたがわれた。

現症：血圧128/87 mmHg、脈拍98回/分、整、体温35.9°C、眼瞼結膜正常、呼吸音正常、心音正常、皮疹なし、下腿軽度浮腫あり。意識清明。脳神経領域に異常なし。筋力は正常。下肢の腱反射亢進をみとめたが、Babinski 徴候は陰性だった。感覚系、協調運動、自律神経系に異常なし。EDSSは1.0であった。

検査所見：一般生化学検査ではTP 6.1 g/dl、Alb 2.9 g/dl と低アルブミン血症をみとめた。BUN 10.0 mg/dl、Cre 0.51 mg/dl、T-CHO 164 mg/dl と正常であった。免疫学的検査では、抗核抗体320倍、抗dsDNA抗体34 IU/ml と高値を呈していた。抗Sm抗体、抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA、抗AQP4抗体、IFN中和抗体はすべて陰性であった。血清補体は、C3 143 mg/dl、C4 41.5 mg/dl、CH50 57 mg/dl であった。尿検査では、尿蛋白定量3.9 g/g・Cr と蛋白尿をみとめた。GFR 109.8 mg/dl と正常であった。

経過：IFN $\beta$ -1b の副作用によるネフローゼ症候群の合併を考えIFN $\beta$ -1b を漸減中止した。腎生検は光顕ではメサンギウム基質は一部先端で軽度増加をみとめ、毛細血管は軽度肥厚をみとめた。蛍光抗体法では、びまん性にIgGの陽性所見をみとめた。C3はメサンギウムと毛細血管壁に軽度の陽性所見をみとめた。電顕では、メサンギウム基質の増加をみとめ、上皮下だけでなくメサンギウムにも小さい高電子密度の沈着物をみとめた。Spike形成はほとんどみられなかった。以上の所見から膜性腎症 stage I と診断した。臨床的にはネフローゼ症候群を呈し、腎生検の結果を合わせて二次性の膜性腎症と診断した。ステロイド大量静注療法(mPSL 500 mg/日、3日間)を施行し、続いてプレドニゾロン内服(0.8 mg/kg/日)を開始したが下腿浮腫は改善せず、蛋白尿の減少もみとめないことから、ミゾリビン150 mgの内服を開始した。治療開始8ヵ月後から蛋白尿が減少し、プレドニゾロン、ミゾリビンを中止することができた。経過中、MSの再発は一度みと

めたが、ステロイド大量静注療法(mPSL 1 g/日、3日間)を施行し、改善した。

## 考 察

IFNはMSの再発予防に対する第一選択薬であり、日本で現在使用可能な製剤はIFN $\beta$ -1b (Betaferon<sup>®</sup>)<sup>3)</sup>とIFN $\beta$ -1a (Avonex<sup>®</sup>)<sup>4)</sup>の2種類である。IFNの副作用は、発熱と倦怠感のインフルエンザ様症状がもっとも多く、初期に大半の患者でみられるが、のちに軽減する。約半数で発赤、疼痛、硬結などの注射部皮膚の副作用をみとめる。その他、食欲不振・悪心などの消化器症状、白血球減少、血小板減少、肝機能障害、うつ症状、腎機能障害などが報告されている。MSに対するIFN $\beta$ 治療中にネフローゼ症候群を発症した症例はこれまで4例報告されている(Table 1)<sup>5)~8)</sup>。症例①は52歳女性で、IFN $\beta$ -1a投与開始から4ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>5)</sup>。腎生検では中等度の巣状糸球体硬化症をみとめた。IFN $\beta$ 中止のみで蛋白尿は消失した。症例②はRRMSの39歳男性で、IFN $\beta$ -1a投与開始から22ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>6)</sup>。腎生検では微小変化型をみとめた。IFN $\beta$ -1aを中止し、プレドニゾロン100 mgが開始され、6週間後に蛋白尿は消失した。8ヵ月後にふたたびネフローゼ症候群を発症したため、アザチオプリン200 mgを併用して寛解した。症例③はRRMSの28歳男性で、IFN $\beta$ -1a投与開始から24ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>7)</sup>。腎生検では膜性腎症(stage II)をみとめた。内皮下とメサンギウム領域への沈着はみとめなかった。ステロイド大量静注療法(mPSL 1 g/日、3日間)に続いて、経口メチルプレドニゾロン48 mg、シクロスポリン100 mg内服を開始して蛋白尿の減少をみとめた。症例④は43歳女性で、IFN $\beta$ -1b投与開始から21ヵ月後にネフローゼ症候群を発症した<sup>8)</sup>。腎生検では微小変化型をみとめた。プレドニゾロン40 mgが開始され、約9ヵ月後に蛋白尿は消失した。プレドニゾロンを漸減中止した2ヵ月後にIFN $\beta$ -1bを再投与開始し、少なくとも2ヵ月間はネフローゼ症候群とMSはともに寛解状態であった。4例とも下肢もしくは仙骨部の浮腫をみとめたが、1例は

先行して検診で蛋白尿を指摘された。一方で、IFN $\beta$  が投与されていない多発性硬化症に腎症が合併した症例は、Goodpasture 症候群の合併と特発性膜性腎症の合併が報告されている<sup>9)10)</sup>。

二次性膜性腎症の原因としては、B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルス、*Helicobacter pylori*、マラリア原虫、フィラリア、住血吸虫、梅毒などの感染症、薬剤、悪性腫瘍、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、混合性組織結合病、結節性多発動脈炎、ANCA 関連腎炎などの自己免疫疾患が挙げられている。病理組織学的特徴は、蛍光抗体法で IgG 1-3 優位に陽性、電顕では内皮下、メサンギウム沈着であり<sup>11)</sup>、本症例も同様であった。二次性膜性腎症の発症に何らかの自己免疫的な機序が想定され、IFN $\beta$  治療中という点で IFN 中和抗体の関与も考えられるが、症例 1 では陽性であり、症例 2 では陰性である。過去の報告では、IFN $\beta$  による糸球体 charge barrier の障害や何らかの免疫学的機序による透過性亢進が考えられているが、十分に解明されていない。IFN $\alpha$  によるネフローゼ症候群の発症も報告されており、IFN 抗体やマクロファージ活性の促進の関与が考えられているが、十分に解明されていない<sup>12)13)</sup>。薬剤によるネフローゼ症候群は主に以下のとおりである。金製剤を使用している患者の 2 ~ 5% がネフローゼ症候群を呈する<sup>14)</sup>。使用開始 2 週間後から 6 年後に蛋白尿が出現し、約 70% は薬剤開始から 1 年以内である<sup>15)</sup>。組織学的には約 90% が膜性腎症を示した。NSAIDs による膜性腎症では、薬剤開始後 2 週から 18 ヶ月で症状が出現し、薬剤の中止によりすみやかに症状は消失した<sup>16)</sup>。本症例では用量依存性に糸球体が障害されたため膜性腎症が遅れて発症した可能性がある。

本症例は、IFN $\beta$ -1b 治療開始からネフローゼ症候群の発症まで 7 ~ 8 年経過していた。過去の報告では投与開始から 2 年以内の発症であったが、IFN $\beta$  を長期使用中でもネフローゼ症候群を合併しうることを考慮し、すみやかに腎生検で診断を確定し、治療を開始すべきである。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Paty D, Li D. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:662-667.
- 2) IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993;43:655-661.
- 3) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005;64:621-630.
- 4) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, et al. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions. *Mult Scler* 2012 Apr 4 Epub.
- 5) Gotsman I, Elhallel-Darnitski M, Friedlander Z, et al. Beta-interferon-induced nephrotic syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Clin Nephrol* 2000;54:425-426.
- 6) Tola M, Caniatti L, Gragnaniello D, et al. Recurrent nephrotic syndrome in patient with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a. *J Neurol* 2003;250:768-769.
- 7) Auty A, Saleh A. Nephrotic syndrome in a multiple sclerosis patient treated with interferon beta 1a. *Can J Neurol Sci* 2005;32:366-368.
- 8) 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.
- 9) Henderson R, Saltissi D, Pender M. Goodpasture's syndrome associated with multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1998;98:134-135.
- 10) Campos A, Gieron M, Gunasakeran S, et al. Membranous nephropathy associated with multiple sclerosis. *Pediatr Neurol* 1993;9:64-66.
- 11) Ferverza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:905-919.
- 12) Markowitz G, Nasr S, Stokes M, et al. Treatment with IFN- $\alpha$ , - $\beta$ , or - $\gamma$  is associated with collapsing focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:607-615.
- 13) Dimitrov Y, Heibel F, Marcellin L, et al. Acute renal failure and nephrotic syndrome with alpha interferon therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:200-203.
- 14) Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, et al. Drug-induced glomerulopathies. *Expert Opin Drug Saf* 2006;5:95-106.
- 15) Hall C, Fothergill N, Blackwell M, et al. The natural course of gold nephropathy: long term study of 21 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:745-748.
- 16) Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999;106:13S-24S.

## Abstract

**Nephrotic syndrome in multiple sclerosis patients who had undergone long-term interferon  $\beta$ -1b therapy**

Kensuke Ikeda, M.D.<sup>1)</sup>, Tomoko Okamoto, M.D., Ph.D.<sup>1,3)</sup>, Takashi Yamamura, M.D., Ph.D.<sup>2,3)</sup>,  
Isao Ohsawa, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>, Rie Furutera, M.D.<sup>5)</sup> and Miho Murata, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>2)</sup>Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>3)</sup>Multiple Sclerosis Center, National Center of Neurology and Psychiatry

<sup>4)</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Juntendo University School of Medicine

<sup>5)</sup>Department of Nephrology, Japanese Red Cross Medical Center

A 59-year-old man (case 1) with multiple sclerosis (MS) presented with shortness of breath and general fatigue. He had been treated using interferon  $\beta$ -1b (IFN $\beta$ -1b) since he was 51 years of age. Laboratory test results showed hypoproteinemia and hypoalbuminemia, proteinuria, and absence of hematuria. He was diagnosed with nephrotic syndrome, and the administration of IFN $\beta$ -1b was stopped. Percutaneous renal biopsy was performed, and the histology revealed membranous nephropathy. A 33-year-old woman (case 2) with MS, who had been treated using IFN $\beta$ -1b for 7 years, was diagnosed with proteinuria during a medical checkup. She was referred to a nephrologist and was found to have hypoalbuminemia and proteinuria. A diagnosis of nephrotic syndrome was made, and IFN $\beta$ -1b therapy was stopped. The patient underwent percutaneous renal biopsy, and the histology revealed membranous nephropathy. Both patients were treated using intravenous methylprednisolone followed by oral prednisolone. Case 1 was administered ciclosporin orally, and his clinical symptoms and laboratory test results improved at first, but his laboratory test results subsequently showed recurrence of proteinuria. Case 2 was administered mizoribine orally, resulting in improvement in clinical symptoms and laboratory test results. Case 2 showed relapse of multiple sclerosis, but the symptoms were mild and were alleviated after steroid therapy. IFN $\beta$  therapy has several complications including nephropathy. Previously, several cases of nephrotic syndrome associated with IFN $\beta$  within 2 years of therapy were reported, but drug-induced nephropathy could appear after several years of the therapy as our cases. We should pay attention to nephrotic syndrome under using long-term IFN $\beta$ .

(Clin Neurol 2013;53:19-23)

**Key words:** multiple sclerosis, interferon- $\beta$ , nephrotic syndrome, membranous nephropathy

---