

## トピックス

## III. 急性腎不全の原因と対策

## 1. 薬剤性腎障害

西 慎一 井口清太郎 飯野 則昭 荒川 正昭  
杉山健太郎 坂爪 重明 佐藤 博

## 要 旨

薬剤性腎障害は、日常診療の中で遭遇する薬剤副作用の中の一つである。臨床症状に乏しく、薬剤使用時に尿検査あるいは腎機能検査を行っていないと気が付くことは少ない。薬剤性腎障害の種類は原因薬剤により、幾つかのパターンに分かれる。診断には、臨床経過から疑わしい薬剤があることに気付くことが重要である。更に、正確な診断を行うためには、LST (lymphocyte stimulation test), LMIT (leukocyte migration inhibitory test) など薬剤感受性試験を行うことも必要である。

〔日内会誌 87: 1247~1253, 1998〕

**Key words** : 抗菌薬, 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID), 抗腫瘍薬

## はじめに

近年、最も高頻度で使用される薬剤のなかで腎障害を起こしうる抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、造影剤などは、開発が進み、個々の薬剤の安全性は高まってきた。しかし、新しい薬剤の登場とともに、新しい薬剤性腎障害が出現していることも事実である。特に最近では、多種多様の薬剤が複合的に使用される機会が多く、しかも、その使用対象となっているのが高齢者であるため、薬剤性腎障害は決して減少してはいない。本章では、近年の薬剤事情を踏まえ、薬剤性腎障害による腎不全の原因と対策について解説したい。

にし しんいち：新潟大学附属病院血液浄化療法部  
いぐち せいたろう、いいの のりあき、あらかわ  
まさあき：新潟大学第二内科  
すぎやま けんたろう、さかつめ しげあき、さとう  
ひろし：新潟大学附属病院薬剤部

## 1. 薬剤性腎障害型の種類と原因薬剤

腎臓の構成細胞は、糸球体細胞、尿細管上皮・間質系細胞、腎血管系細胞などに分けられるが、薬剤性腎障害はこれらのどの細胞系にも現れる。中でも、多くの薬剤性腎障害の標的となるのは尿細管上皮細胞である。尿細管上皮細胞は、薬剤も含めた物質再吸収を請け負っており、保有するミトコンドリア数も多くエネルギー消費が高いため、最も障害を受けやすい。

## 1) 薬剤性糸球体障害

表1に薬剤性糸球体障害をまとめた。微小変化群ネフローゼ症候群を引き起こすのは、NSAID、金製剤、リチウム、抗生物質などである。巣状糸球体硬化症はヘロイン中毒の症例で報告がある。膜性腎症については、多くの薬剤性症例が知られているが、金製剤、D-ペニシラミン、プシラミンなどの抗リウマチ薬による報告が多い。特に、プシラミンは本邦で主に

表1. 薬剤性糸球体障害

腎障害型式	原因薬剤
糸球体障害 微小変化群ネフローゼ症候群 巣状糸球体硬化症 膜性腎症	NSAID, gold agents, lithium, antibiotics, heroin heroin gold agents, D-penicillamine, buccillamine, captopril, antibiotics, hydrocarbone
半月体形成性糸球体腎炎	D-penicillamine, buccillamine, propylthiouracil
溶血性尿毒症性症候群	mitomycin C, ciclosporin, tacrolimus, CCl4

使用されている薬剤であり、欧米ではこの薬剤による膜性腎症の報告はほとんどない。半月体形成性糸球体腎炎については、抗リウマチ薬と抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシル (PTU) による報告がある。PTUによる半月体形成性糸球体腎炎の発症機序としては、抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の関与が注目されている<sup>1)</sup>。溶血性尿毒症性症候群に関しては、か

つては、マイトマイシンCによる報告例が目立ったが、近年では、移植後免疫抑制薬であるシクロスポリン、タクロリムスによる症例報告が多い<sup>2)</sup>。

## 2) 薬剤性尿細管間質障害

薬剤起因の尿細管間質障害は、尿細管機能障害、腎皮質壊死または尿細管壊死、尿細管間質性腎炎、尿細管閉塞などに分類される (表2)。

尿細管機能障害には、薬剤による各種の水・電解質異常と酸・塩基平衡障害が知られている。低ナトリウム血症は、表に記載された薬剤が原因となり、SIADH (抗利尿ホルモン分泌異常症候群) 様の病態を引き起こすために出現する。高ナトリウム血症は、利尿薬の過剰使用により脱水となった場合にみられる。その他の電解質異常は、尿細管における電解質の再吸収障害、分泌障害、あるいは再吸収亢進などで発症する。特に、低カルシウム血症は、抗癌薬の連続使用により出現する。高カルシウム血症は、胃切除後やステロイド使用時の骨粗鬆症予

表2. 薬剤性尿細管・間質障害

腎障害型式	原因薬剤
尿細管機能障害	
低ナトリウム血症	chlorpropamide, vincristine, cyclophosphamide, tolbutamide, morphine, carbamazepine, indomethacine
高ナトリウム血症	diuretics
低カルシウム血症	amphotericin B, aminoglycosides, cisplatin, glycyron, licorice, diuretics, laxatives, insulin
高カルシウム血症	spironolactone, succinylcholine, amiloride, $\beta$ -blocker, ACE-I, NSAID, ciclosporin, tacrolimus, nafamostat mesilate
低カルシウム血症	anticonvulsants, EDTA, citrate
高カルシウム血症	thiazides, lithium, theophylline, calcium ion exchange resin, vitamine D, vitamin A, calcium agents
高リン血症	vitamine D, phosphate agents
低リン血症	ciclosporin, tacrolimus, cisplatin, ifosfamide, mineralocorticoid, corticosteroid, diuretics, aminopylline
アシドーシス	acetazolamide, amphotericin B, hyperalimentation
アルカローシス	diuretics, glycyron, licorice
Fanconi 症候群	tetracycline, cyclophosphamide
尿崩症	lithium, lobenzarit disodium
腎皮質壊死 または尿細管皮質壊死	antibiotics, NSAID, analgesics, contramediums, anti-cancer agents, aciclovir, bezafibrate, interferon $\alpha$
尿細管間質性腎炎	antibiotics, NSAID, analgesics, lobenzarit disodium, gold, lithium, chinese herb, gelmanium, sodium valproate
尿細管閉塞	methotrexate, sulfonamides, acyclovir

表3. 薬剤性腎血管障害

腎障害型式	原因薬剤
血流障害	
腎血流量低下	NSAID, $\beta$ blocker, contramedium, interleukin 2
輸入細動脈攣縮	ciclosporin, tacrolimus
輸出細動脈拡張	ACE-I
腎血管炎	penicillin, allopurinol, thiazide, phenylbutazone
小・細動脈硝子様硬化	ciclosporin, tacrolimus

防に対してビタミンDとカルシウム製剤を大量に使用した場合などに発生する。臨床症状が出現することは少ないが、シクロスポリン、タクロリムスなどの免疫抑制薬は低リン血症を生じることが多い。これらの機能障害のなかでも、低カリウム血症が長期間持続した場合と、高カルシウム血症が急速に進行した場合は、腎機能低下を招くこともある。

酸・塩基平衡障害については、緑内障で使用する事が多いアセタゾラミドは、使用期間が長くなるとアシドーシスを悪化させる。アンフォテリシンBは、低カリウム血症を伴う尿管性アシドーシスを発症させ、アニオンギャップの増加しない代謝性アシドーシスを引き起こすことがある。昨今話題になっているのは、高齢者の高カロリー輸液を、ビタミン剤、特にビタミンB1の補充なしに行っている最中に強いアシドーシスがおこる問題である。アルカローシスは、利尿薬、甘草を含有している漢方薬の連用で起こることが多い。低カリウム血症も併発しやすく、臨床検査のモニタリングに注意しなければならない。その他稀ではあるが、抗リウマチ薬であるロベンザリットの使用により尿崩症を呈した症例の報告がある。

腎皮質壊死と尿管間質性腎炎を発症させる薬剤性腎障害の多くは、急性腎不全の原因となる。原因薬剤として頻度が高いのは、前者では、抗生物質、NSAID、鎮痛薬、造影剤、抗腫瘍薬であり、後者としては、やはり抗生物質、NSAID、鎮痛薬などが挙げられる。詳細については、以下の各論の部分で述べる。ここ数年、

漢方薬による重篤な急性尿管間質性腎炎が、西日本を中心に発生したが、その原因として、アリストロキア酸を含む漢方薬が使用されていたことが判明した<sup>3)</sup>。アリストロキア酸は、近位尿管を障害するとされている。薬剤の服用を中止しても、不可逆的な例が多いことが問題である。漢方薬は、原料となる薬草をどの地域、季節に採取したかにより、含有される成分に違いが生じる。また、類似の植物が誤って採取されることもあり、薬剤障害の原因として判断する場合も慎重を要する。

排泄薬剤あるいは代謝産物の尿管管腔内への析出あるいは沈着による閉塞型の障害機序もある。このタイプの障害を起こす薬剤としては、メソトレキセート、サルファ薬、アシクロビルが知られている。

### 3) 薬剤性腎血管障害

この障害型式にも幾つかのタイプが存在する。腎血管系の血流を低下させる薬剤としては、NSAID、 $\beta$ ブロッカーなどが挙げられる(表3)。NSAIDは、腎内におけるプロスタグランジンの合成阻害を起こし、腎血流量を低下させる。 $\beta$ ブロッカーは心拍出量を減少させて腎血流量を低下させる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、輸出細動脈の拡張を起こし、糸球体内圧低下と糸球体血流低下を招く。特に、元来レニン分泌が亢進している症例で、急激な糸球体血流低下が起こり、腎機能低下に至る症例がある。シクロスポリン、タクロリムスは、血中濃度が高いと輸入細動脈の攣縮を生じ、腎機能を低下させることがある。長期使用すると腎内

表4. 尿路系薬剤障害

腎障害型式	原因薬剤
尿管閉塞	methotrexate, sulfonamides, acyclovir
後腹膜線維症	methylsergide, hydralazine, methyldopa
腎乳頭壊死	NSAID, analgesic

の小・細動脈の硝子様硬化が起こり腎機能低下の原因となる。適切な血中濃度を保っているにもかかわらず、このような変化を招くこともあり、これらの薬剤の長期使用の経過での動脈硬化防止策が問題になっている。その他、腎血管炎を起こす薬剤が知られており、ペニシリン、アロプリノール、サイアザイド、フェニルブタゾンなどがこれに相当する。

#### 4) 尿路系薬剤障害

尿路系の薬剤障害には、排泄薬剤あるいは代謝産物の直接尿管内閉塞と、後腹膜線維症による尿管閉塞などのタイプがある（表4）。前者については、メソトレキセート、サルファ薬、アシクロビルなどの薬剤が知られ、後者には、メチルセルギド、ピドララジン、メチルドーパなどが報告されている。また、腎乳頭部壊死を起こす薬剤として、NSAID、鎮痛薬がある。

## 2. 薬剤性腎障害の早期診断

薬剤性腎障害で身体所見が確認できるのは、主として尿細管間質性腎炎を呈する薬剤過敏型の場合である。発熱、皮疹、血尿、浮腫などがみられる。検査所見としては、血清クレアチニン、尿素窒素、尿酸値上昇などの腎機能障害の徴候以外に、好酸球増加、高IgE血症が確認されることがある。また、薬剤によっては、電解質異常や酸・塩基平衡障害が出現する。尿検査では、蛋白尿、血尿、白血球尿がみられる。白血球尿では、好酸球尿（5%＞尿中白血球）がみられることが特徴である。尿蛋白量は少なく、1g/日以下であるのが普通である。尿中β2ミクログロブリン、リゾチーム、レチノール結合蛋

白などの尿細管性蛋白の増加と、尿中酵素N-アセチルグルコサミニダーゼ（NAG）、グアニジノ酢酸（GAA）の増加が認められる。画像診断では、急性の薬剤性腎障害の場合は、腎は腫大していることが多い。慢性の場合は萎縮してくる。Gaシンチグラフィーを用いると、急性尿細管間質性腎炎の一部で腎に集積像が認められることがある。他の薬剤性腎障害の早期診断には、血清Crの上昇と尿量の低下を察知することが重要である。

原因薬剤の特定は、臨床経過を第一に重視するが、複数の薬剤を同時に使用している場合は、薬剤感受性試験であるLST（lymphocyte stimulation test）やLMIT（leukocyte migration inhibitory test）を用いるとよい。ただし、ステロイド薬が使用されていると、これらの検査は陽性にでにくいいため注意しなければならない。まず被疑薬に対してLSTを実施し、疑陽性薬剤あるいは最も疑わしい薬剤についてはLMITで確認するのが望ましい。

## 3. 薬剤性腎障害の病理学的診断

病理所見のみから薬剤性腎障害であると診断することは、原則として多くの場合不可能である。しかし、幾種類かの薬剤は、特有の病理所見を呈することが知られており、確定診断の補助となる。

一般的な薬剤性腎障害の病理所見は、1) 尿細管上皮細胞変性・壊死、2) 間質浮腫、3) 間質細胞浸潤、4) 間質線維化である。尿細管上皮細胞の変性所見としては、刷子縁の消失、空胞変性、ライソゾーム顆粒の増加、細胞の扁平化、基底膜陥入の開大、基底膜からの剥離などがみられる。間質には、浮腫と細胞浸潤がみられる。細胞浸潤は、巣状あるいはびまん性にみられる。浸潤している細胞は、Tリンパ球が主体であると言われている。急性期には、好中球や好酸球の浸潤もみられる。浸潤リンパ球は、



図. シスプラチンによる急性腎不全ラット. 遠位系の尿細管の変性がみられる. 尿細管腔内には, 剥離した尿細管上皮細胞がみられる (電顕,  $\times 2,500$ ).

尿細管上皮細胞間にまで浸潤する, いわゆる尿細管炎を呈することもある. 間質においては, 時に肉芽腫形成や巨細胞の出現も確認される. 肉芽腫形成は, サルコイドーシスでみられることが有名であるが, 薬剤性腎障害でも観察されることを忘れてはならない. 長期化した薬剤性腎障害では, 間質の線維化が目立つようになる. 蛍光抗体法では, 時に, 基底膜に沿ってIgG, C3の沈着が認められることがある. 電顕では, 光顕で観察される所見に加え, 刷子縁の腫大, 短縮化, ミトコンドリアの膨化, 変性などがみられる. また, 慢性の薬剤性尿細管間質性腎炎では, 間質の毛細血管基底膜の層状肥厚がみられることもある.

薬剤により尿細管上皮細胞の変性・壊死所見が出現しやすい部位が異なる. 抗生物質, NSAIDは主として近位尿細管系に障害を生じる. 一方, 抗真菌薬であるアンフォテリシンB, 抗腫瘍薬であるシスプラチン, 除草剤農薬であるパラコートは, 遠位尿細管系に障害を与えや

すい (図).

薬剤性腎障害に特異的な病理所見としては, 次のようなものがある. 抗リウマチ薬として使用される金製剤では, 金粒子の細胞内沈着が電顕で直接観察される. 金粒子は, 独特のひげ状構造をしており, 糸球体上皮細胞, メサングウム細胞, 尿細管上皮細胞, 間質細胞などほとんどの種類の細胞に沈着がみられる. 抗梅毒薬として使用されるビスマスでは, 核や細胞質に黄褐色の封入体が認められる. 免疫抑制薬であるシクロスポリン, タクロリムスの急性腎毒性所見として, 尿細管上皮細胞のisometric vacuolizationが出現する. これは, 尿細管上皮細胞の小胞体の変性である. 慢性毒性としては, 間質細動脈や, 小動脈の血管周囲平滑筋細胞の空胞変性, 脱落がみられる. また, 平滑筋を置換するような形で, 全周性の硝子化が出現するのも特徴である. さらに, 縞状線維化といわれる縞状に広がる間質の線維化が観察される.

#### 4. 薬剤性腎障害の対策

薬剤性腎障害の対策は、予防と治療に分けられる。薬剤性腎障害が発症しやすい背景因子として、高年齢、先行腎機能障害、血圧低下、脱水、電解質異常、アシドーシス、多種薬剤の併用などが挙げられる。薬剤使用時には、これらの背景因子の排除に気を付ける。治療としては、直ちに原因薬剤と考えられる薬剤を中止する。ただし、原因薬剤が特定できない時には、すべての服用薬剤を中止する。薬剤性腎障害は、非乏尿性急性腎不全を呈することが比較的多い。この場合は、輸液により1日3000ml以上の尿量を確保するようにする。同時に存在する電解質異常や酸・塩基平衡異常も是正する。乏尿性急性腎不全を示した場合は、血液透析により水・電解質の調節をし、利尿期の出現まで待機する。

過敏型と血管炎型の薬剤性腎障害が疑われる時は、できるだけ腎生検を行う。それぞれ、尿細管間質性腎炎と血管炎の組織像が確認されれば、副腎皮質ステロイド薬を使用する。

#### 5. 各種薬剤性腎障害

最近使用される各種薬剤のなかで、いくつかの問題点を指摘したい。

##### 1) 抗菌薬

抗菌薬には、抗生物質と化学療法薬がある。両者とも腎皮質壊死と尿細管間質性腎炎を発生することがある。腎皮質壊死では、腎排泄性の抗生物質が原因薬剤となる。その中では、アミノ配糖体による腎障害は名高いが、ペニシリン系、セフェム系、カルバペネム系でも起こる。近年、薬剤耐性菌であるMRSA（メチシリン耐性黄色ブドウ球菌）や緑膿菌に対して、アミノ配糖体系のアルベカシンやトブラマイシンを使用することが臨床の現場では多くなっている。

このような場合は、腎機能に応じた薬剤量の減量、使用間隔、使用期間の調節が必要である。

尿細管間質性腎炎に関しては、従来はペニシリン系薬剤による報告が多かったが、最近では、セフェム系、キノロン系の報告が多い。このタイプの腎障害の発症は、薬剤使用量とは無関係であり、また、薬剤使用から腎障害発生までの期間は、1～2週間程度のことである。キノロン系では、シプロフロキサシン（CPFX）、ノルフロキサシン（NFLX）、エノキサシン（ENX）、オフロキサシン（OFLX）による尿細管間質性腎炎の報告がある。腎排泄性薬剤でないマクロライド系でも、尿細管間質性腎炎の報告がある。

##### 2) 抗腫瘍薬

抗腫瘍薬の中では、シスプラチンによる腎毒性が最も一般的に知られている。腎毒性などの副作用が少ないという点で開発されたカルボプラチンでも腎毒性が出現することには変わらない。腎毒性の予防法としては、一日3000ml以上の十分な利尿をつけて薬剤を使用することである。利尿効果が十分得られていないと急性毒性は出現しやすい。その他、動物実験ではホスフォマイシン、チオ硫酸ナトリウムなどの併用も腎毒性を軽減すると言われているが、臨床的にはその効果は確認されていない。

生体応答調節物質であるインターフェロンやインターロイキン2なども、最近では、腫瘍治療薬として使用されるが、これらにも腎障害の報告がある。インターフェロンでは、尿蛋白の増加が知られており、なかにはネフローゼ症候群に至った症例の報告もある。インターロイキン2は、腎血流量の低下を招くことが知られている。大量使用すると腎前性腎不全を引き起こすことがある。

##### 3) NSAIDと鎮痛薬

NSAIDは、シクロオキシゲナーゼ（COX）の活性を抑制し、プロスタグランジン合成を阻害し強力な抗炎症作用を示す。COXは、組織

の恒常性維持に働くCOX-1と炎症部位で働くCOX-2の2種に分かれる。近年、COX-2抑制選択性の高いNSAIDが開発され、これらの薬剤は腎機能障害が少ないと言われている。エトドラク、ナブメトンなどがこれに相当する。腎機能障害が既に先行してある症例では、従来最も腎保護的と言われていたスリダク以外にも、これらの薬剤の選択が推奨される。また、腎機能低下が先行して存在する症例に対しては、半減期の長いNSAIDを使用すると、薬剤の蓄積により急速に腎機能を低下させる事がある。

鎮痛薬の腎障害は、慢性のものが多く、フェナセチンの主な代謝産物であるアセトアミノフェンを大量に使用すると急性腎不全に至ることがある。特徴は、服用後1週間程度遅れて急性腎不全が出現する点である。特に、アルコール飲用者に起こりやすい。

#### 4) 造影剤

近年、造影剤は、低浸透圧かつ非イオン性の薬剤が普及し、かつてより腎障害は減少した感がある。しかし、造影剤による急性腎不全の発症には、幾つかの危険因子が知られており、これらを有した症例では、使用に際し慎重な対応が必要である。その危険因子とは、疾患背景として、多発性骨髄腫、糖尿病、腎疾患、心疾患、高血圧症などの疾患を有していること。病態背景として、蛋白尿、腎機能低下、脱水、低血圧、高齢などが挙げられる。急性腎不全の予防には、

造影剤使用前より、十分な利尿をつけることが一番の対策である。

#### 5) 抗リウマチ薬

抗リウマチ薬の中でも、金製剤、D-ペニシラミンによる膜性腎症の頻度が腎障害のなかでは高い。頻度は少ないが、D-ペニシラミン、プシラミン、ロベンザリットなどにより急速性進行性糸球体腎炎や急性腎不全を呈することがある。組織学的には、D-ペニシラミン、プシラミンは、半月体形成性糸球体腎炎を発症することがあり、ロベンザリットは、急性間質性腎炎を引き起こすことがある。私たちも幾例かの経験があり報告している<sup>4)</sup>。これらの抗リウマチ薬を使用する時は、尿蛋白の出現だけでなく、血清クレアチニンの変動にも注意しなければならない。

#### 文 献

- 1) Vogt BA, et al: Antineutrophil cytoplasmic autoantibody-positive crescentic glomerulonephritis as a complication of treatment with propylthiouracil in children. *J Pediatr* 124:986, 1994.
- 2) 両角國男, 武田朝美: IV外因性物質, 1. 医療品 3) 免疫抑制薬. *日本内科学会誌 特集 中毒性腎症* 83: 1740, 1994.
- 3) 田中敬雄, 他: 関西地方におけるChinese herbs nephropathyの多発状況について. *日本腎臓学会誌* 39:438, 1997.
- 4) 佐藤健比呂, 他: Lobenzarit disodium (CCA) による腎障害の検討. *腎と透析* 23:283, 1990.