

特集：薬剤性腎障害

薬剤性腎障害診断のアプローチ

Diagnosis of drug induced nephropathy

上田 志 朗

Shiro UEDA

薬剤性腎障害の診療指針

すべての薬理作用のある薬には副作用がある。ある薬効を期待して使用する医薬品および一般薬には常に副作用がついてまわる。副作用を周知し、その出現を予防し、出現した際には速やかに早期診断、早期治療することは、臨床に携わる医療人にとって大きな責務とあってよい。

副作用の診断は、患者の基礎疾患から派生した一症状なのか薬の副作用なのかの判断が最も大切となる。例えば、血液疾患の患者には血小板減少症、顆粒球減少症など血液に関する副作用が、腎機能の低下した患者には腎機能悪化が副作用として出現しやすい。現在、1人の患者に使用される薬剤の数は多くなる傾向にあり、医薬品の相互作用などを勘案すると、副作用の診断が困難な例も多くなる。厚生労働省と各学会とが協力して作成した「重篤副作用疾患別対応マニュアル」に記載されている副作用名は75あるが、腎臓に大きく関与する項目として「急性腎不全」、「間質性腎炎」、「ネフローゼ症候群」、「横紋筋融解症」、「急性腎盂腎炎」、「偽アルドステロン症」、「腫瘍崩壊症候群」、「腎性尿崩症」、「悪性症候群」、「播種性血管内凝固」、「尿閉・排尿障害」、「過敏症候群」などがある。新薬が年々次々と臨床に導入され、75の副作用だけでなく次々と重篤な副作用は増加しつつある。

副作用の発症機序は、中毒性とアレルギー性とに大別できる。中毒性とは、薬剤の用量依存的にすべてのヒトに起こりうる副作用である。具体的には、シスプラチンを大量に使用すれば、ヒトによりその量は異なるが、ある一定量以上になると必ず腎機能低下が出現する。中毒性の副作用の危険因子としては、高齢、肝機能障害、腎機能障害、Cyto-

chrome P450などの薬物代謝酵素の機能低下、脱水など多くのものがあげられる。

肝機能あるいは腎機能が低下している患者における薬剤の使用法で基本的に重要な情報は、その薬剤(薬物)が腎排泄性であるか、肝排泄性であるか、肝・腎両臓器により排泄されるかである。腎排泄性薬剤の投与量を適切に他科の医師に指示しうることは、腎臓内科医の大切な資質である。中毒性副作用は一人一人の患者を把握していれば、出現を予測しうると言える。一方、アレルギー性の薬剤性腎障害の代表は間質性腎炎であるが、アレルギー性の副作用は予測が困難であり、既往歴の薬剤アレルギーの有無が予防と診断の助けとなる。早期発見に重要なことは、副作用の初期症状の出現に注意を払うことである。中毒性とアレルギー性に大別する以外に、易感染性という副作用も把握しておく必要がある。易感染性は、多くは一次的副作用の二次的病態として出現する場合が多い。例えば、抗癌薬による中毒性副作用による顆粒球減少症、あるいはアロプリノールなどによるアレルギー性顆粒球減少症の二次的病態として、化膿性扁桃炎、肺炎、急性腎盂腎炎、敗血症などの感染が出現する。これらの感染症もまた医薬品の副作用の範疇に入る。

最近その概念が確立した副作用として薬剤性過敏症候群がある。スティーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症と並ぶ重症型の薬疹である。全身性の紅斑丘疹、多形紅疹、紅皮症などの皮膚病変に加え、肝障害、末梢白血球異常(白血球増多、好酸球増多、異形リンパ球の出現)、HHV-6(突発性発疹の原因ウイルス)の再活性化、急性腎不全などをみる、多彩な病変から成る症候群である。発症機序としては、医薬品に対するアレルギー反応により発症すると考えられる。アレルギー反応に免疫異常が加わって、HHV-6の再活性化が誘導されると推測され、HHV-6が発

熱、肝障害、中枢神経障害などを引き起こす。この多彩な病変を前もって知らなければ診断に苦慮することになる。

このように、アレルギー反応と免疫抑制という複雑な機序にて発現する副作用の診断・治療は集学的に行う必要がある。副作用の発症機序は、通常の疾患とは全く異なる場合も多く、確定診断に特殊な検査を実施する必要がある場合もある。医薬品副作用学は内科学、外科学などと同じように大きな学問体系であり、現在の医療にとって必須である。また、厚生労働省、医薬品医療機器総合機構のホームページの「重篤副作用疾患別対応マニュアル」を見ることを勧める。これを基に、日本医療情報センター(JAPIC)が発行している「重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集～第5集」¹⁾、「重篤副作用疾患別対応マニュアル総合索引¹⁾」を手元に置いておき、辞書的に使用するのも、副作用に通暁する一つの手段である。副作用の早期診断は「疑う」ことが最も大切である。「この患者に現われた新しい病態は薬によるものではないか?」という疑いを持たなければ、そもそも副作用の診断はできない。疑いを持ったら、その患者に使用されているすべての医薬品の医薬品添付文書の副作用の項を読み返し、どの医薬品が最も疑わしいか選択する。さらに、その副作用が重篤副作用疾患別マニュアルに記載されているれば、それを通読すべきである。

1. 自分で頻用する薬剤の副作用を熟知する

日常臨床において頻繁に処方・使用する薬剤が起因して起こりうる副作用に関しては、十分知っておかなければ副作用の早期発見は望めない。腎臓病専門医はアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)、カルシウム拮抗薬などの降圧薬、副腎皮質ホルモン、シクロスポリンなどの免疫抑制薬、利尿薬に現われやすい副作用に関しては熟知しているべきである。

ARBのカンデサルタンシレキセチルの添付文書により重大な副作用を調べると、①血管浮腫、②ショック、失神、意識消失、③急性腎不全、④高カリウム血症、④肝機能障害、黄疸、⑤無顆粒球症、⑥横紋筋融解症、⑦間質性肺炎、⑧低血糖、とある。日本医療情報センター(JAPIC)の「重篤副作用疾患別対応マニュアル総合索引」にてカンデサルタンシレキセチルを引くと、①横紋筋融解症、②薬剤性貧血、③血管浮腫、④喉頭浮腫、⑤消化性潰瘍、⑥緑内障、⑦急性膵炎、⑧心室頻拍、⑨急性汎発性発疹性膿疱症、⑩低血糖、⑪薬物性味覚障害、⑫急性腎盂腎炎が出てくる。下線部は添付文書にはない副作用名である。以上より、添付文書と日本医療情報センター(JAPIC)の「重篤副作用疾患別対応マニュアル総合索引」とを併用すると広く副作用の情

報が得られることがわかる。

2. 自分の専門とする分野の副作用を起こしうる医薬品を調べる

通常使用しない医薬品の副作用に関してもすべて知るといことは、その膨大な情報量からいっても不可能である。自分で使用する頻度の低い薬、あるいは全く使用しない薬のうち、どのような薬の副作用に関して熟知すべきなのかを考える。腎臓内科医ならば、急性腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、横紋筋融解症、急性腎盂腎炎、腎性尿崩症、腫瘍崩壊症候群、悪性症候群などの医薬品の副作用の発症機序に精通し、その原因医薬品を使用医薬品のなかから選択しうる力が必要になる。もちろん、初期症状を理解し、早期発見、早期治療に貢献する必要がある。これらの副作用を惹起する医薬品をどのような基準で頭の中に整理しておくべきかが大きな課題となる。原因医薬品の探索に役立つ情報として、「重篤副作用疾患別対応マニュアル」の各副作用の最後に、その副作用を惹起したと推測される被疑薬の年度別の例数(厚生労働省への報告件数)が記載されている。急性腎不全を例にとり、各年度頻度3位までを列記する。

平成16年度：塩酸パラシクロピル 28例、エグラボン 27例、ホスフルコナゾール 12例

平成17年度：塩酸パラシクロピル 48例、エグラボン 26例、ロキソプロフェンナトリウム 14例

副作用による病態を疑ってから、各種情報データを調べることは最も合理的である。腎臓毒性物質の教科書として「Clinical Nephrotoxins²⁾」、およびその日本語訳「臨床医のための腎毒性物質のすべて³⁾」もより深く医薬品による腎臓関係の副作用を理解するために役立つ。

薬剤性腎障害の診断および腎生検の適応

臨床にて問題となる薬剤による薬剤性腎障害は多岐にわたる。まず、蛋白尿、腎機能低下、蛋白尿+腎機能低下、水・電解質異常などがあげられる。また泌尿器科的障害としては、排尿障害、尿路結石、膀胱炎、腎盂腎炎、腎臓癌をはじめとする尿路系の悪性腫瘍などがあげられる。ここでは薬剤による蛋白尿、腎機能低下、蛋白尿+腎機能低下に関して述べる。

1. 蛋白尿が主体となる薬剤性腎症(表参照)

薬剤惹起性ネフローゼ症候群というともまず頭に浮かぶのが、抗リウマチ薬である注射用金製剤の金チオリンゴ酸ナトリウムとブシラミンおよびD-ペニシラミンである。こ

表 薬剤性ネフローゼ症候群の腎組織像

非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)	微小変化型(高頻度に間質性腎炎を合併)
注射用金製剤	膜性腎症 稀に微小変化型, 巣状分節性糸球体硬化症など
関節リウマチの経口治療薬 オーラノフィン(商品名:リドーラ®) ブシラミン(商品名:リマチル®) ペニシラミン(商品名:メタルカブ ターゼ®)	3剤ともに膜性腎症 ブシラミン, ペニシラミンでは稀に微小変化型, 増殖性糸球体腎炎, 他の自己免疫性疾患を発症する ことがある。
抗腫瘍壊死因子抗体製剤	膜性腎症
インターフェロン製剤	微小変化型が多い。他の自己免疫性疾患を発症する ことがある。
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬	Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (CFGs): 巣状分節性糸球体硬化症 1 亜型 HIV 感染症にての発症が知られている。

これらの3剤は主として膜性腎症を組織型とするネフローゼ症候群を発症させるが、メソトレキサートおよび抗TNF α 薬のインフリキシマブとエタネルセプトなどの関節リウマチ治療薬の導入によりその発症頻度は低下しつつある。これは、同剤の使用頻度および1回使用量が減少したことと、使用間隔が延長される傾向にあることを示すものである。

ここで興味あるデータを提示する(田辺製薬提供)。レミケード®使用症例は完全登録制で、症例数千例の使用成績調査を行っているが、登録1~4,000番の患者の併用薬をみると、メソトレキサートの併用は全例(レミケード®の適応基準にメソトレキサートを併用とあるため)にみられるが、メソトレキサートのみで他の疾患修飾抗リウマチ薬(DMARDs)を併用していない患者は64.5%である。また他のDMARDsを1剤併用している患者は31.1%である。その内訳をみると、サラゾスルファピリジン14.0%、ブシラミン8.7%、アクタリット2.1%、ミゾリビン2.0%、D-ペニシラミン1.5%の順であった。このように、金製剤は過去の薬になりつつある。ブシラミンとD-ペニシラミンは構造的にも類似薬であるが、計約10%の患者に併用されていることとなる。さらに、サラゾスルファピリジンとアクタリットはいずれもネフローゼ症候群の原因薬剤になることが知られている。

広い意味での抗リウマチ薬である非ステロイド系鎮痛解熱薬(NSAIDs)もネフローゼ症候群の原因薬剤の代表格である。

最近になり注目を集めているのは、各種インターフェロンとビスホスホネート系骨吸収抑制薬のパミドロン酸二ナ

トリウム水和物である。インターフェロンはB型肝炎ウイルスおよびC型肝炎ウイルス陽性患者における肝炎ウイルス関連腎症によるネフローゼ症候群への治療効果を持つが、逆に、インターフェロン治療を行った肝炎ウイルス感染患者や多発性硬化症患者、腎細胞癌患者にネフローゼ症候群が発症したとの報告も集積し、両刃の剣の典型薬剤と考えられる。

1) 金製剤

金製剤には注射製剤(金チオリンゴ酸ナトリウム)と経口製剤(オーラノフィン)とがあるが、ネフローゼ症候群を起こす頻度は注射用が高い。ヒトでの腎排泄の割合は金チオリンゴ酸ナトリウムで70%以上なのに対し、オーラノフィンは15%以下である⁴⁾。

①金チオリンゴ酸ナトリウム

ネフローゼ症候群を含む蛋白尿は2~10%の同剤投与患者でみられる⁵⁾。このデータは古いもので、最近では金製剤の用量の減少と、投与間隔の延長によりその頻度は低下していることが推測される。高用量投与とHLADR3を持つ患者で頻度が上昇する。蛋白尿の出現は4~6カ月後にピークを迎えるが、1週~39カ月の間ならいつでも出現する⁶⁾。蛋白尿患者の腎機能は通常悪化していない。

蛋白尿患者の腎病理組織所見では、主として膜性腎症がみられる。微小変化型糸球体腎炎、巣状分節性糸球体硬化症、メサンギウム増殖性糸球体腎炎などの報告もある^{7,8)}。糸球体病変に加えて、さまざまな重症度の尿細管萎縮および間質線維化がほとんどの症例で認められる。電顕的には主として尿細管上皮細胞と間質マクロファージの細胞質内に金を含むフィラメント状封入体が認められる⁹⁾。

金製剤によるネフローゼ症候群の治療は薬剤の中止である。Vaamaonde らの 21 症例の検討にては、金療法を中止すると、平均 2 カ月(1~13 カ月)で平均 2.1 g/日(0.7~30.7 g/日)の最大尿蛋白をピーク認め、6 カ月で 8 例、12 カ月で 13 例、24 カ月で 18 例が回復し、39 カ月目にはすべての患者で蛋白尿が陰性となり、その平均は使用中止から 11 カ月であった。腎機能は悪化せず、腎障害による死亡例や治療を必要としたものはなかった¹⁰⁾。

②オーラノフィン

世界的な臨床試験において蛋白尿の発生は 3%であった。中等度から重度の蛋白尿症例の腎組織像を見ると、その多くが膜性腎症と一致する。Katz らの検討では 1,283 例のオーラノフィンを投与された患者の 3%(42 例)に蛋白尿の出現が認められた。そのうちネフローゼ症候群(蛋白尿 3.5 g/日以上)に至ったものは 9 例であった。この 42 例のうち長期に経過を追った 36 例のうち 31 例の蛋白尿は、投与中止後 1 週間から 24 カ月の間に消失している¹¹⁾。

2) D-ペニシラミン

D-ペニシラミンは、ペニシリンの分解産物からアミン体として分離されたため命名された。ジスルフィド鎖の形成、チアゾリジン環の形成、金属複合体やキレート形成という 3 つの性格を持つ。最初に Wilson 病の治療に用いられ、それ以降シスチン尿症、関節リウマチ、全身性硬化症、原発性胆汁性肝硬変、鉛・カドミウム・水銀などによる重度の金属中毒などのさまざまな病気の治療に用いられてきた。蛋白尿は 2~32%の患者で出現する。多くの患者の蛋白尿の出現のピークは治療後 6~12 カ月だが、6 週から 74 カ月の間ならいつでも発症しうる。治療を継続した場合、蛋白尿は長く続くか、徐々にネフローゼ症候群に進行する。重度の蛋白尿のある患者のうち最大 1/3 が、治療を継続した場合ネフローゼ症候群に進行する。

同剤による蛋白尿がみられる患者の腎生検の組織病理は典型的な膜性腎症を呈する。膜性腎症以外にも少数であるが微小変化型、メサンギウム増殖性糸球体腎炎、IgM 腎症などの報告も散見される。

D-ペニシラミンにより惹起される特殊な腎病変として、グッドパスチャー様症候群と腎血管炎とが知られている。グッドパスチャー様症候群 10 例では全例高用量(750~2000 mg)投与を受けていた¹²⁾。うち 3 症例は肺出血にて死亡している。腎組織病理にては、糸球体の 30~100%に半月体が見られる増殖性糸球体腎炎がみられた。直接蛍光免疫抗体法にては糸球体基底膜への線状の IgG の沈着は認めない。腎血管炎に伴う管外増殖性腎炎も同剤の稀な合併

症として知られている。全身性エリテマトーデス(SLE)は D-ペニシラミンで治療されている患者の 2%に誘発される。同剤にて誘発された SLE では、他の薬剤で誘発された SLE と異なり、抗 2 本鎖 DNA 抗体や低補体血症がみられる。また、同剤にての SLE に腎症をみることは稀である。発症した場合にはループス腎炎に類似する。

蛋白尿は通常、同剤の中止後ゆっくと改善する。Hall らは、D-ペニシラミンの投与中に蛋白尿が進行した 33 例のリウマチ患者の長期経過を報告している。14 例は投与開始後 6 カ月以内、27 例は 12 カ月以内に蛋白尿を発症している。同剤投与中止後、蛋白尿は平均 1 カ月(0~7 カ月)でピーク値 4.2 g/日(0.3~15 g/日)にまで達し、12 例の患者が 6 カ月以内、21 例が 12 カ月以内、全員が 21 カ月以内に蛋白尿が陰性化した。腎機能は悪化することなく、副腎皮質ステロイドの必要も認めなかった¹³⁾。

3) プシラミン

プシラミンは D-ペニシラミンと同様ジスルフィド鎖を持ち、膜性腎症の形を取ったネフローゼ症候群を副作用に持つ。D-ペニシラミンと多くの副作用を共有する。適応症は関節リウマチのみであるが、わが国においては薬剤性ネフローゼ症候群の頻度の高い原因薬剤である。発生機序、治療法、腎生検・病理診断適応などは D-ペニシラミンの場合と同様と考える。

4) NSAIDs

NSAIDs による腎障害としては、急性腎不全(腎前性の場合が多い)、急性アレルギー性間質性腎炎、ネフローゼ症候群など多岐にわたり、その使用頻度が高いこともあり常に腎障害を念頭において使用しなければならない。これは、腎臓において糸球体の循環動態および尿細管の機能にプロスタグランジンが大きな役割を果たしていることによる。NSAIDs によるネフローゼ症候群は、一般的には微小変化型を呈することが多い。光顕所見としては明らかな糸球体障害は認めず、電顕にて足突起の癒合を認める。糸球体は微小変化群を呈するが、多くの症例で尿細管間質病変を合併するのが特徴である。また、膜性腎症の形をとる NSAIDs によるネフローゼ症候群もあるが、この場合には尿細管間質病変を伴わないのが一般的である。

以上の金製剤、D-ペニシラミン、プシラミン、NSAIDs などによるネフローゼ症候群と推定される症例において腎生検を実施し、病的検索を行うべきものは以下の条件を満たすものとする。

- A. ネフローゼ症候群を起こしうる被疑薬を複数併用し、いずれによる腎症か確定診断が困難な症例

- B. 被疑薬中止後 1 カ月以上経っても蛋白尿の減少傾向を認めない症例
- C. ネフローゼ症候群以外に尿細管間質病変, 血管炎, 他臓器病変の存在などが疑われる症例
- D. ネフローゼ症候群のみでなく, 腎機能障害が存在するもの, あるいは腎機能障害が進行性である症例

5) インターフェロン製剤

インターフェロン製剤は, C 型肝炎治療を中心に近年使用頻度が増加しており, その多様な副作用に注目が集まっている。肝炎ウイルス感染に合併するネフローゼ症候群や糸球体腎炎の治療に用いられる反面, インターフェロン製剤投与により明らかに発症したと考えられる症例の集積も起こっている^{14,15)}。

インターフェロン製剤によるネフローゼ症候群の腎組織所見としては, 微小変化型, 増殖性腎炎, 膜性腎炎など広範にわたる。インターフェロン製剤使用中のネフローゼ症候群は病状が許す限り腎病理診断が必要であり, 原病によるものかその治療に用いたインターフェロンによるものかを診断することは, その後の治療法を決定することとなる。また C 型肝炎の治療法として, 従来のペグインターフェロンとリバビリンの併用法に新薬テラプレビツルを追加すると治療効果が劇的に改善することが判明し, 現在盛んに用いられている。この 3 剤併用療法開始後 1~2 週以内に急性腎不全(多くは高尿酸血症を伴う)が出現しうることが確認されている。現在のところその発症機序は解明されていないが, 今後, 腎臓内科医が中心となり, 腎生検を含め詳細に分析を重ねる必要がある。

6) ビスホスホネート系骨吸収抑制薬

ビスホスホネート系骨吸収抑制薬のパミドロン酸二ナトリウム水和物とゾレドロン酸水和物は, 悪性腫瘍に伴う高カルシウム血症治療薬として使用されている。乳癌の溶骨性骨転移, 多発性骨髄腫などの適応が多い。静脈注射にて投与される。この 2 製剤の副作用として急性腎不全が知られている。危険因子として投与時間と投与量が示されている。投与は指示されている通りゆっくりと時間をかけて行い, 投与量および投与間隔を守ることが大切である。さらにパミドロン酸二ナトリウム水和物では, 特殊な腎組織変化を伴うネフローゼ症候群, 間質性腎炎, ファンコニー症候群を発症しうることが最近注目されている。

ここではパミドロン酸二ナトリウム水和物のネフローゼ症候群に焦点を合わせ述べる。同製剤によるネフローゼ症候群は, 長期に大量に使用されたときに起きている。このネフローゼ症候群では, 程度の差はあれ多くの症例で腎機

能低下を伴っている。腎組織所見としては HIV ウイルス感染アフリカ系米国人にみられた collapsing focal segmental glomerulosclerosis (CFSG) と同様な所見が認められる¹⁶⁾。早期に発見し同製剤の中止と, プレドニンおよびアンジオテンシン変換酵素阻害薬にての治療が奏効することが報告されているが, 慢性透析に移行する症例も多い。同剤は腎排泄性で, 未変化体で排泄される。排泄率は GFR より高値で, 尿細管よりの能動輸送が大きな比率を占めることが推測される。腎における障害部位は尿細管上皮細胞と糸球体上皮細胞である。尿細管上皮細胞への障害はゾレドロン酸水和物でも証明されている。ゾレドロン酸水和物の急性腎不全が尿細管壊死によることも知られている。パミドロン酸二ナトリウム水和物の腎不全も尿細管障害も関与していることが推測できる。CFSG の糸球体病変を惹起する主因は糸球体上皮細胞への直接毒性と考えられる。同剤は上皮細胞を障害し, 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可能性がある¹⁷⁾。この独特な毒性が CFSG を発生させることにつながると考えられる。同剤によるネフローゼ症候群への対処は, 予防と早期発見が最も大切である。用量を控えめにし長期投与を避けることと, 定期的な検尿と腎機能検査が必須である。

ビスホスホネート系骨吸収抑制薬によるネフローゼ症候群は, わが国においてはまだ症例報告もなく, それが疑われる場合には必ず病理診断が必要と考える。

2. 腎機能低下が主体となる薬剤性腎障害

薬剤性急性腎不全の定義は高窒素血症を基準にして行われ, 薬剤服用後 1~4 週の間に「血清クレアチニン値が 1 日 0.5 mg/dL, 血清尿素窒素が 1 日 10 mg/dL 以上上昇する」, 「血清クレアチニン値が前値の 150 % 以上に上昇する」, 「クレアチニークリアランスが投与前に比べて 15~50 % 以上低下する」, などの基準がある。まだ確定した定義は存在しないが, 「血清クレアチニン値が前値の 150 % 以上に上昇する」を基本と考えると簡潔である。もちろん, クレアチニン値が上昇傾向にあり, 前値の 150 % 以上に達する可能性が大きい場合も急性腎不全と考えるのが早期診断のポイントである。基本的に血清クレアチニン値にて診断するので, 定期的に血液検査をする必要があるが, その間隔は医薬品により異なる。造影剤使用時には使用後 12 時間から 24 時間以内に 1 回目を, 上昇傾向があればその後連日行う必要がある。アミノグルコシド系抗生物質, シスプラチンなど腎毒性の明らかな医薬品の使用時には週 1 回は最低, できれば 2 回実施したい。NSAIDs, ACEI, ARB などの使用開始時には 2~4 週間隔が適切と考えられる。



図 薬剤性急性腎不全の診断チャート（薬剤性を疑ったら）

薬剤による急性腎不全の診断チャート（図：厚生労働省，重篤副作用疾患別対応マニュアル「急性腎不全」より）をまですす。薬剤性腎不全を疑ったならば，このチャートを参考に原因薬剤を推定し，腎臓の障害部位を診断し，適切な治療を行う。

腎排泄性薬剤の約9割は尿細管上皮細胞より尿中に排泄されることより，薬剤性急性腎不全の障害部位は尿細管となる頻度が高い。

1) 腎前性腎不全

腎前性急性腎不全の原因薬剤は，ジクロフェナクナト

リウムなどの NSAIDs, および ACEI, ARB などの降圧薬である。NSAIDs も降圧薬も著しく腎血流量を減少させることにより、糸球体濾過量が減少することで急性腎不全が引き起こされる。危険因子として、高齢、元々の腎機能低下、脱水、発熱などがある。なかでも脱水予防は医療行為によりコントロールできる最大因子である。検査所見としては BUN/Cr $>$ 20, FENa $<$ 1%などが参考となる。通常は可逆的で、被疑薬を中止し補液などを適切に実施すると急速に改善する。しかし、腎血流量の減少が著しく、虚血状態が重篤であると、尿細管壊死が起こり一過性の透析療法が必要になる場合がある。また、基礎疾患として何らかの原因による慢性腎不全があると、不可逆的な腎不全に陥り慢性透析に移行する場合もある。このように、腎前性急性腎不全が腎性腎不全になってしまうことがある。

腎前性腎不全の軽症症例には病理診断は必要ないと考えられるが、透析移行例や基礎疾患に慢性腎臓病(CKD)がある例では、治療方針や予後を推測するためにも病理診断が必要になると考える。

2) 腎性腎不全

腎性腎不全は障害部位により、糸球体障害による腎不全と尿細管障害による腎不全とに分かれる。プロピルチオウラシル、アロプリノール、D-ペニシラミンなどによる MPO-ANCA 関連腎炎、シクロスポリン、マイトマイシン C, AB-PC などによる溶血性尿毒症症候群が糸球体障害として分類される。治療は被疑薬の中止と通常の MPO-ANCA 関連腎炎あるいは溶血性尿毒症症候群の治療を行う。

尿細管障害による急性腎不全は大きく中毒性とアレルギー性の2つに分かれる。中毒性薬剤としては、シスプラチン、アミノグリコシド系抗生物質、ニューキノロン系抗菌薬、ヨード造影剤などが知られている。用量依存性があり、年齢、腎機能などより発症の予測が可能である。これらの薬剤を重複して用いるとさらに発症頻度が上昇するため、十分な注意が必要である。アレルギー性のものとしては薬剤性尿細管間質性腎炎がある。確定診断は腎生検により行われる。組織像としては、間質への細胞浸潤と尿細管障害で、慢性期には間質の線維化が見られる。薬剤がハブテンとなり、アレルギー反応が起こり、発熱、薬疹などの全身性の反応を伴うことが多い。アレルギー性でありアレルギー歴以外、被疑薬を投与する以前にその発症を予測することは困難である。尿細管間質性腎炎を惹起する可能性の高い薬剤としては、抗生物質、H₂受容体拮抗薬など多数が知られている。

特殊な型の急性腎不全としては横紋筋融解症がある。薬剤が直接腎臓に悪影響を与えるのではなく、薬剤により筋肉(横紋筋)に与えられた障害により障害筋細胞より遊離したミオグロビンにより惹起される尿細管上皮細胞障害により急性腎不全に至る。原因薬剤は多彩で、HMG-CoA 還元酵素阻害薬、低カリウム血症を引き起こす薬剤、悪性高熱および悪性症候群の原因薬などが知られている。

腎性腎不全と推測される症例では、明らかな中毒性腎症以外は、全身状態などに問題がない限り、病理診断が必要とされる。また特殊な例であるが、最近報告の多いエダラボンによる急性腎不全に関して、病理診断が少なく、被疑薬と急性腎不全の因果関係も含め病理的検討が望まれる。

3) 腎後性腎不全

腎盂から尿道までの閉塞機転にて起こる急性腎不全である。薬剤そのものが結晶化して起こる場合と、抗癌薬により腫瘍などが大量に壊死に陥ることにより過剰に生体内でプリン体が供給され、尿酸が大量に生成され、尿細管を尿酸結晶が閉塞することにより起こる場合(腫瘍崩壊症候群)とがある。病理的診断の必要性は低いものとする。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集(平成19年), 第2集(平成20年), 第3集(平成21年), 第4集(平成22年), 第5集(平成23年), 重篤副作用疾患別対応マニュアル総合索引(平成23年), 発行(財)日本医薬品情報センター(JAPIC), 発行協力 日本病院薬剤師会.
2. Clinical Nephrotoxins—Renal Injury from Drugs and Chemicals. Third ed. Marc E De Broe, George A (eds). Porter: Springer, 2008.
3. Marc E De Broe, George A(編), 杉崎徹三(監訳). 臨床医のための腎毒性物質のすべて. 東京:シュプリンガー・ジャパン, 2008.
4. Blocka K. Auranofin versus injectable gold: Comparison of pharmacokinetic properties. Am J Med 1983; 75(6A): 114-122.
5. Silverberg DS, Kidd EG, Shnitka TK, et al. Gold nephropathy. A clinical and pathological study. Arthritis Rheum 1970; 13: 812-825.
6. Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG. Proteinuria in gold treated rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 1984; 101: 176-179.
7. Hartfall SJ, Garland HG, Goldie W. Gold treatment of arthritis. A review of 900 cases. Lancet 1937; 9: 838-842.
8. Katz A, Little AH. Gold nephropathy. An immunopathologic study. Arch Pathol 1973; 96: 133-136.

9. Silverberg DS, Kidd EG, Shnitka TK, et al. Gold nephropathy. A clinical and pathological study. *Arthritis Rheum* 1970 ; 13 : 812-825.
10. Vaamaonde CA, Hunt FR. The nephritic syndrome as a complication of gold therapy. *Arthritis Rheum* 1970 ; 13 : 826-834.
11. Katz WA, Blodgett RC Jr, Pietrusko RG. Proteinuria in gold treated rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1984 ; 101 : 176-179.
12. Sternlieb I, Bennet B, Scheinberg IH. D-penicillamine induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1975 ; 82 : 673.
13. Hall CL, Jawad S, Harrison PR, et al. Natural course of penicillamine nephropathy : A long-term study of 33 patients. *Br Med J* 1988 ; 296 : 1083-1086.
14. 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.
15. 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.
16. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, et al. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1164-1172.
17. Barisoni L, Kriz W, Mundel P, et al. The dysregulated podocyte phenotype : A novel concept in the pathogenesis of collapsing idiopathic focal segmental glomerulosclerosis and HIV-associated nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1999 ; 10 : 51-61.