

特集：薬剤性腎障害

# 腎機能低下をきたす薬剤性腎障害

Drug-induced nephrotoxicity with impaired renal function

武井 卓 新田 孝作

Takashi TAKEI and Kosaku NITTA

## はじめに

腎臓は体内で産生あるいは吸収されたさまざまな代謝産物、化学物質および薬剤を濃縮し、排泄する主要器官であるが、ときに腎障害をきたす。腎臓が薬物により障害を受けやすい理由としては、1) 豊富な血液量(心拍出量の25%)により薬物の到達量が多い、2) 尿細管上皮の血管側(基底側)細胞膜と尿細管側細胞膜(刷子縁膜)に薬物輸送系が存在するため、薬物が上皮細胞内に取り込まれやすい、3) 尿細管腔内で原尿のpHの変化による薬物非解離型の増大が起こると、受動拡散による薬物の上皮細胞内へ移行促進されやすい、4) 尿細管腔内への薬物分泌と原尿濃縮が起こると薬物濃度が毒性域に上昇しやすい、5) 尿細管腔内遠位部における原尿の酸性化が生じると、薬物によっては溶解度低下による析出を生じ、閉塞性腎障害が誘発されやすい、6) 腎組織中P450による薬物の代謝が毒性の強い代謝物を産生しやすい、7) 薬物代謝により毒性の高い抗酸化システムを凌駕する活性酸素に変換されやすい、などがあげられる。

薬剤性腎障害は機能障害と構造障害に大きく分けられ、機能障害は腎内血行動態や尿細管機能変化による水電解質、酸塩基平衡異常を主体として可逆的である。一方、構造障害は用量依存性の細胞障害(直接型)と非依存性の免疫反応(過敏性)に分けられ、不可逆的である。

臨床形態としては蛋白尿、腎機能低下、水電解質・酸塩基平衡異常があり、本稿では腎機能低下をきたす薬剤性腎障害を取り上げる。薬剤によって開始から発症までの時間が異なり、既存の腎障害がある場合もあり、診断に難渋することが多い。また、高齢者の場合では潜在的腎機能障害

もあり腎機能低下を生じやすい。昨今、使用薬剤数は急激に増加しており、今後、薬剤性腎障害の発症する機会は増加するものと推測される。腎障害の形態から急性腎不全、慢性腎不全に病型を分け、さらに発症機序、代表的な薬剤の予防・治療・予後などについて概説する。

## 急性腎不全(表)

### 1. 発生機序

#### 1) 急性尿細管壊死：尿細管細胞障害

薬剤により尿細管が障害されると、腎機能低下が引き起こされる。腎近位尿細管が直接に障害されやすく、抗生物質(アミノグリコシド、バンコマイシン、イミペネムやセファロsporin系)、抗真菌薬(アムホテリシンB)、抗悪性腫瘍薬(シスプラチンなど)が知られている。カルバペネム系のイミペネムは近位尿細管刷子縁膜に存在するデヒドロペプチダーゼIにより分解され、その代謝産物が尿細管を強く障害する。アミノグリコシドは用量依存性に腎障害を生じさせる。メガリン受容体を介してエンドサイトーシスにより近位尿細管に取り込まれ、最終的にライソゾームに蓄積され、ライソゾームの障害から水解酵素の放出を惹起し、その結果尿細管壊死に陥る。セファロsporin系抗生物質は、近位尿細管基底膜側細胞膜に存在する有機アニオン輸送系により血中から尿細管上皮細胞内に入り、刷子縁膜における透過性が悪いために尿細管腔へほとんど分泌されないため、尿細管上皮細胞内に蓄積し、フリーラジカル(活性酸素)産生を介して近位尿細管を障害する。また、抗悪性腫瘍薬シスプラチンは腎蓄積性が高いことで知られているが、近位尿細管のS3部位尿細管上皮細胞に多く障害が存在する。DNAに直接結合して変性を促すことが主たる原因と考えられるが、ミトコンドリアに作用し、ラジカル産生

表

経過	障害機序	種類	薬剤名
急性腎不全	1) 急性尿細管壊死：尿細管細胞障害	(1) 抗生物質 (2) 造影剤 (3) 重金属	アミノグリコシド、バンコマイシン、アムホテリシン B、セファロスポリン系、イミペネム  プラチナ(シスプラチン)、水銀
	2) 前腎性：腎血流量減少	(1) カルシニューリン阻害薬 (2) 造影剤 (3) 非ステロイド系抗炎症薬 (4) RA 系阻害薬  (5) 高張浸透圧液	シクロスポリン、タクロリムス  アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB) D-マンニトール、低分子デキストラン、濃グリセリン
	3) 急性間質性腎炎：免疫学的、炎症性	(1) 抗生物質 (2) 非ステロイド系抗炎症薬 (3) 利尿薬 (4) H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬 (5) その他の薬剤	ペニシリン系、セフェム系、リファンピシン、サルファ剤 フェノプロフェン、インドメタシン、イブプロフェン サイアザイド系、フロセミド シメチジン アロプリノール、カプトプリル、フェニンジオン、フェニトイン、アザチオプリン
	4) 閉塞性：尿細管内閉塞、後腹膜線維症	(1) 高尿酸血症白血病の化学療法時 (2) 胆嚢造影剤 (3) その他	テレパーク メトトレキサート、アシクロビル、メチセルガイド
	5) 急性糸球体腎炎：免疫反応		ペニシリン、ヘロニン、D-ベニシラミン
	6) 動脈周囲炎：免疫反応		アンフェタミン、スルフォナミド、ペニシリン
	7) 溶血性尿毒症症候群：免疫反応		シクロスポリン、マイトマイシン C
慢性腎不全	1) 慢性間質性腎炎	鎮痛薬、リチウム、シスプラチン、鉛、カドミウム、放射線療法、ニトロソ尿素、シクロスポリン	
	2) 閉塞性	カルシウムとビタミン D 過剰投与、アセタゾラミド	

を促し、間接的に DNA を損傷させる機序も考えられる。

## 2) 腎前性：腎血流減少

腎細動脈障害をきたすことで腎血流量および糸球体濾過量(GFR)の低下を引き起こし、腎前性急性腎不全を招く。プロスタグランジン(PG)E<sub>2</sub> や PGI<sub>2</sub> は血管拡張作用を有する。皮質部の細動脈や糸球体で産生される PG(主に PGE<sub>2</sub>)は、腎血流量や糸球体濾過量を調節している。非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は、シクロオキシゲナーゼ(COX)阻害により、PG 産生阻害を介して、血流量を減少させ GFR の低下を招く。またアンジオテンシン II は、血管平滑筋に対して、直接作用と交感神経を介した間接作用により強い収縮を生じる。輸出細動脈を輸入細動脈よりも強く収縮することにより、GFR を調節する。アンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、アンジオテンシン II による AT<sub>1</sub> 受容体への作用を減弱さ

せ輸出細動脈を強く拡張させるため、糸球体濾過圧の減少を介して腎機能を低下させる。カルシニューリン阻害薬は輸入細動脈を収縮させ、血流量を低下させる。これには、エンドセリンなどの血管作用性生理活性物質の活性増大が関与する可能性やレニン・アンジオテンシン系の関与の可能性などが考えられている。

## 3) 急性間質性腎炎

薬剤性急性腎不全の約半数は急性尿細管間質性腎炎の型をとるといわれ、主な発生機序としてはアレルギー機序が考えられている。I～IV型まですべてが関与する可能性がある。I型は血清 IgE が増加し、腎に IgE 産生細胞、好塩基球、好酸球の浸潤を認め、レアギンにより生じた即時過敏反応を示す。II型は薬剤が尿細管からの分泌あるいは再吸収時に尿細管基底膜(TBM)の蛋白と結合し、これが抗原となって抗 TBM 抗体産生へつながり、尿細管障害を生じ



図 薬剤性急性腎不全の診断チャート（薬剤性を疑ったら）

間質へ波及する。III型は薬剤がハプテンとして蛋白と結合し、その抗体による免疫複合体が尿細管や間質に沈着する。IV型は間質に浸潤している感作Tリンパ球が再度、薬物抗原を認識すると速やかに活性化され、種々のリンホカインを産生し組織に炎症が生じる。また、同様に誘導された細

胞障害性Tリンパ球は細胞免疫性の遅延反応に関与している。

原因薬剤としては、抗生物質、NSAIDs、利尿薬、H<sub>2</sub>受容体拮抗薬、アロプリノール、カプトプリルなど多岐にわたる。急性尿細管間質性腎炎の原因の71%が薬剤であり、そ

のうちの1/3は抗生物質であったという報告もみられる。

#### 4) 閉塞性：尿細管内閉塞性障害

薬剤が原尿に移行し、さらに尿細管で分泌され原尿中の量が增大すると、尿濃縮による尿細管腔内薬物濃度の上昇は血中濃度の100倍に達することがある。さらに、尿細管遠位部における尿中pHの酸性化が原尿中の薬物の溶解度の低下を引き起こし、生じた析出物が、尿細管閉塞性障害を引き起こすことがある。原因薬剤として、メトトレキサート、サルファ剤やトリウムテレンなどが知られている。メトトレキサートは90%以上が原尿中へ移行し、尿細管遠位部で原尿の酸性化により析出しやすくなり、閉塞を引き起こすと考えられている。

#### 2. 診断の進め方(図)

薬剤性急性腎不全の診断の進め方については、厚生労働省重篤副作用疾患別対応マニュアルの診断チャートが参考になる。問診、既往歴、最近の詳細な服薬歴、毒物曝露の有無の聴取は大切である。他覚的には、乏尿、無尿、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、体液過剰、循環器症状、消化器症状、皮膚症状、神経症状などに注意を払う。血清クレアチニン値の上昇により急性腎不全がみられた場合、Na排泄分画(fractional excretion of sodium: FENa)およびrenal failure index (RFI)は、腎前性腎不全と腎性腎不全(急性尿細管壊死)の鑑別に有用である[FENa=(尿中Na(mEq/L)×血清クレアチニン(mg/dL)/血清Na(mEq/L)×尿中クレアチニン(mg/dL))×100, RFI=尿中Na(mEq/L)×尿中クレアチニン(mg/dL)/血清クレアチニン(mg/dL)]。

腎性腎不全では尿細管障害によりNaの再吸収能が低下するため、尿中のNa濃度が上昇しFENaやRFIが腎前性に比べ高値となる。尿中のK濃度は、腎前性では高度の腎血流量の低下に伴うレニン・アルドステロン系の亢進のため上昇する。尿一般検査での血尿、蛋白尿、円柱尿は糸球体性の急性腎不全を疑わせる所見であり、赤血球変形率の高い血尿は糸球体由来の可能性が高い。尿中の白血球数の増加や白血球円柱、尿中好酸球の存在は、尿細管間質性腎炎の存在を疑わせる。尿中の $\alpha_1\cdot\beta_2$ ミクログロブリンやN-アセチル- $\beta$ -D-グルコサミニダーゼ(NAG)は、尿細管間質障害の程度を評価するのに有用である。

血液検査で乏尿期の特徴的所見は、①高窒素血症、②低ナトリウム血症、③高カリウム血症、④代謝性アシドーシス、⑤高尿酸血症である。腎前性の場合、尿細管での尿素窒素の再吸収が増加するため、血清UN/Cr比20以上も参考となる。

超音波検査は尿排泄障害の有無(腎盂・尿管の拡大)や腎

の形状・大きさから慢性腎不全との鑑別が可能である。循環血漿量の低下による腎前性を疑う場合、下大静脈径の測定が有用である。特徴的な画像所見はないが、慢性腎不全、あるいは腎後性腎不全との鑑別のために腹部超音波検査、腹部単純CT検査などが有意義である。アレルギー性間質性腎炎と鑑別する補助診断としては<sup>67</sup>Gaシンチグラムが有用である。腎臓に集積を認める場合はアレルギー性間質性腎炎の大きな診断根拠となる。造影剤を使用する検査は腎障害を増悪させる可能性があり、診断的意義も低い。リンパ球刺激試験(DLST)(アレルギー性の場合)も有用な場合がある。腎機能低下が高度で、尿毒症の合併が疑われる場合には、胸部X線にて、うっ血性心不全などの心肺病変を確認することも重要である。病型によっては腎生検による病理組織所見が必要になる。治療に際して副腎皮質ステロイド薬の必要性や予後の判定に有用であるが、腎生検が不可能な場合も多い。さらに今後、新規のバイオマーカーであるKim-1, NHE-3, Osteopontin, NGAL, Clusterin, L-FABPなどが容易に測定されるようになれば、より正確な診断が可能となろう。

### 慢性腎不全(表)

#### 1) 慢性間質性腎炎

慢性間質性腎炎は亜急性あるいは慢性の経過をとり、腎機能障害により発見される。初期には尿細管障害の症状であるが、進行すると糸球体障害、血管障害も伴って、腎機能低下をきたす。薬剤による慢性間質性腎炎の発生頻度は定かではないが、末期腎不全の18%が鎮痛薬性腎症であったとの報告もある。薬剤性慢性間質性腎炎としては鎮痛薬、リチウム、シスプラチン、鉛、カドミウム、放射線療法、ニトロソ尿素、シクロスポリン、タクロリムスなどがある。臨床症状として初期は近位尿細管機能障害(尿糖、アミノ酸尿、尿細管性アシドーシス)と集合尿細管障害(多尿、尿濃縮力低下)、軽度蛋白尿、血尿などがあり、進行期では高血圧、浮腫、尿毒症症状が出現する。確定診断は腎生検による。治療は対症療法となるが、腎機能が進行性ならば透析療法へ移行させることが必要である。

### 各 論

#### 1. 非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)

NSAIDsによるAKIは脱水状態で起こることから、解熱剤として使用する場合には脱水を解除してから投与しなけ

ればならない。高齢、循環血漿量低下などの危険因子のある症例に対しては、慎重に投与する。投与時は、脱水状態を作らないように配慮する。NSAIDs はクレアチニンクリアランス (Ccr) 60 mL/分以上では常用量投与可能であるが、副作用出現時は直ちに投与を中止する。Ccr 60 mL/分未満では減量や投与間隔を延ばすなど慎重に投与する。治療法は投与中止、水電解質代謝の維持、栄養管理を基本とするが、腎機能低下が進行するときは、透析療法を考慮する。一般に、投薬中止により 3~6 週で腎機能は回復する。発見が遅れた場合や腎機能低下が高度な場合には、腎機能が完全に回復しないことがある。3 週以上腎不全状態が続く場合には、予後不良であることが多い。

1) 体液の減少：下痢，嘔吐，出血，火傷，利尿薬の過剰投与

2) 有効循環血漿量の減少：肝硬変，ネフローゼ症候群，肺炎

3) 心拍出量の減少：心筋梗塞，心筋症，心タンポナーデ，不整脈

4) 末梢血管拡張：敗血症，アナフィラキシー

5) 腎血管収縮：肝腎症候群

上記は NSAIDs による急性腎不全の危険因子でもあり，上記疾患を有する患者には NSAIDs の使用を避けるか慎重に使用する。

### 2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)

ACEI はアンジオテンシン II の産生を抑制することで輸出細動脈の収縮を抑制し，降圧効果を得る。また，糸球体内圧を下げ尿中アルブミンを減少させると考えられている。腎動脈狭窄や脱水で腎血流量が低下している患者や血清クレアチニンが高い患者に通常量の ACEI を投与すると，急激に輸出細動脈の収縮が抑制されるため，腎虚血による腎機能低下を起こすと考えられている。重症例においては腎組織に虚血性の変化を起こす。一般に投薬中止により 3~6 週で腎機能は回復する。発見が遅れた場合や腎機能低下が高度な場合には，腎機能が完全に回復しないことがある。3 週以上腎不全状態が続く場合には，予後不良であることが多い。ACEI による急性腎不全の危険因子は NSAIDs の場合と同様である。

### 3. シスプラチン

予防法は生理食塩水を中心とした水負荷である。投与 12 時間前より投与終了後 24 時間までの間，最低 1.5 mL/kg/hr の生理食塩水を点滴し，必要に応じてフロセミド，D-マンニトールなどの利尿薬を使用する。水負荷は経過によっては数日間行う。また，腎毒性のあるアミノグリコシ

ドや NSAIDs などの併用は極力避ける必要がある。腎機能低下患者には，カルボプラチンをはじめ他の抗癌薬の使用を考慮すべきであるが，使用する場合には腎機能に合わせた投与量を設定する必要がある。投与中および投与後は心機能，体重，水の出納などに留意する。クレアチニン値が投与前より 20% 以上上昇した場合には輸液を継続し，より頻繁にかつ精密に腎機能の測定を行う。腎不全を生じた場合には，低蛋白・高カロリー食，血圧の管理，高尿酸血症の改善，脱水の予防，日常生活の指導など，一般の保存期慢性腎不全の治療に準じた治療を行う。

### 4. アミノグリコシド系抗生物質

アミノグリコシドの腎への蓄積を防ぐには，1) 漫然と長期投与をしない，2) 少量頻回投与よりも 1 日 1 回投与を行う，3) 元々腎機能が低下している場合には，さらに投与量を減ずるか，投与間隔をあけて使用する，4) 血中濃度，特にトラフレベルを測定し，これが一定以上を超えないようにする，などの点に注意する必要がある。血中濃度は，単回測定なら投与 3 日目のトラフ値，ピーク値の測定が推奨されるが，週 2 回測定すると腎障害の早期発見に有用であるという報告がある。薬剤のトラフレベルが上限の 2 倍を超えたら，薬剤投与を中止することが推奨される。また，薬剤性腎障害を生じやすい薬剤との併用は腎障害の頻度が高くなる危険性があるので注意が必要である。

### 5. ヨード造影剤

造影剤使用前には必ず腎機能評価を行う。既存の腎疾患を有する患者，腎機能障害，糖尿病，重症心不全，多発性骨髄腫，腎毒性医薬品併用，高齢者は危険因子となるので留意しておく。イオン性造影剤と非イオン性造影剤を使用した場合に，イオン性造影剤を使用した場合のほうが急性腎不全の発症が多かったとする報告もあり，危険因子を有する患者ではイオン性造影剤の使用はできる限り避け，非イオン性等浸透圧造影剤を使用すべきとしている。造影剤の前後に十分に補液を行うと有意に発症を抑制することが知られており推奨される。生理的食塩水を 1 mL/kg/hr の速度で前後 12 時間持続投与する方法が一般的である。アセチルシステインの抗酸化作用が予防法として有用であるとする報告もあり，メタ解析において，慢性腎不全患者における造影剤腎症の相対的リスクが，輸液療法にアセチルシステインを加えると輸液療法のみよりリスクが低下したとしている。

しかし，最近，否定的な報告もあり，有用性は確立されておらず，わが国において保険適用はない。cAMP のアナログ (dibutyryl-cAMP) やプロスタサイクリンのアナログで

あるベラプロストナトリウムが保護作用を示すことが報告されているが、実用化はされていない。造影剤投与後の血液透析については、60～90%造影剤が除去されることから有効であると考えられたが、予防効果が認められないとする報告が多い。造影剤による急性腎不全の予防には、造影剤投与前後の生理的食塩水輸液が信頼しうる方法であり、かつ治療法となる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

#### 文 献

1. 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, 間質性腎炎)  
<http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1e.html>
2. 田部井 薫. 薬剤性急性腎不全. 日腎会誌 2010; 52: 534-540.
3. 柴崎敏昭. 薬剤による腎障害のメカニズム. 医学のあゆみ 薬剤性腎障害. 東京: 医歯薬出版, 2007: 5-10.
4. 急性腎不全 AKI ハンドブック. 薬剤による急性腎不全. 東京: 中外医学社, 2010: 54-87.
5. Fuchs TC, Hewitt P. Biomarkers for drug-induced renal damage and nephrotoxicity—an overview for applied toxicology. AAPS J 2011; 13: 615-631.