

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。

2. 副作用の判定基準

医薬品服用後 1~4 週の間、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 以上上昇するか、血清クレアチニン値が前値の 150% 以上に上昇する場合。

確定診断：腎生検

被疑薬確定法：有り リンパ球刺激試験 (DLST) (アレルギー性の場合)

3. 判別が必要な疾患と判別方法

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、膵炎
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

上記を血液検査、画像診断 (X 線・超音波検査など) を用いて除外する。

また上記疾患は NSAIDs、ACE 阻害薬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、ACE 阻害薬の使用を避けるか慎重に使用する。

4. 治療法

予防法：

高齢、循環血漿量低下などのリスク因子のある症例に対しては、慎重に投与する。投与せざるを得ない時は、脱水状態を作らないようにする。

NSAIDs はクレアチンクリアランス (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中止する。Ccr 60 mL/分未満に対しては投与量を減らすか、投与間隔を延ばすなど慎重に投与する。

ACE 阻害薬はクレアチンクリアランス (Ccr) 30 mL/分以下、または血清クレアチニンが 3 mg/dL 以上の場合には、投与量を減らすか、投与間隔を延ばすなど慎重に投与する。

2 週から 1 ヶ月に 1 回程度の血液検査と尿検査を行う。

治療法：

1. 原因医薬品の投与中止
2. 水電解質代謝の維持
カリウム制限食、食塩制限食、水分制限など。アシドーシスの補正。
3. 栄養管理：高カロリー(2000 kcal/日)を目標とし、低蛋白食(40 g/日以下)・減塩食(5 g/日以下)、カリウム制限を基本とする。
4. 透析療法
上記療法でも状態が進行するときは、透析療法を考慮する。

5-1 典型的症例概要 (NSAIDs)

<p>50 歳代、女性 関節痛 ロフェコキシブ(国内未承認) 25 mg/日投与 併用医薬品：メトプロロール 50 mg/日(高血圧の既往あり)</p>		
処方	慢性関節痛にロフェコキシブ 25 mg/日処方され、3 週間半内服。内服開始時血清クレアチニン 1.4 mg/dL、BUN 22 mg/dL、血清 K 3.0 mEq/L。	ロフェコキシブ 25 mg/日内服開始
3 週半後	BUN 47 mg/dL、血清クレアチニン 1.7 mg/dL に上昇。HCO ₃ ⁻ 20 mEq/L、血清 K 5.6 mEq/L となった。FENa は 0.5 であった。身体所見上、明らかな血圧低下や脈拍の上昇、皮膚ツルゴールの低下などは認められなかった。うっ血性心不全を示唆する明らかな所見はみられなかった。尿検査で蛋白 1+ であったが、円柱はみられなかった。	ロフェコキシブ内服中止
投与中止 2 週後	血清 K 4.0 mEq/L と HCO ₃ 24 mEq/L に回復した。	
投与中止 2 ヶ月後	血清クレアチニン 1.3 mg/dL、クレアチニンクリアランスは 36 mL/分であった。	
<p>症例報告参考文献 Gregory L. : Acute renal failure and hyperkalaemia associated with cyclooxygenase-2 inhibitors. Nephrol Dial Transplant (2004) 19; 1149-1153</p>		

5-2 典型的症例概要 (ACEI)

30 歳代、男性。

3 歳時、腎腫瘍のため左腎を摘出している。

約 4 年前から高血圧に対し降圧剤の内服による治療を行ったが血圧は 172/94 mmHg であったため、近医で塩酸エナラプリル 10 mg の処方を開始した。

図

投与開始	塩酸エナラプリル服用開始	
投与後 14 日	全身倦怠感持続するため内服を中断	
投与後 25 日	近医受診。血清尿素窒素 135 mg/dL、血清クレアチニン 15.9 mg/dL、血清カリウム 6.7 mEq/L と腎不全の状態であり入院	塩酸エナラプリル 中止 輸液開始 血液透析施行
投与後 40 日	計 6 回の血液透析施行後、血清尿素窒素 28 mg/dL、血清クレアチニン 1.6 mg/dL まで改善し透析離脱	
投与後 52 日	レノグラムにて排泄遅延あり、腎動脈造影で右腎動脈狭窄を認めたため、経皮経管的腎動脈形成術 (PTR) およびステント留置施行	
投与後 65 日	血清クレアチニン 1.2 mg/dL と改善し、血圧は 126/78 mmHg まで低下した	

症例報告参考文献

1) 鈴木勝雄, 小原史生 他 : ACEI および ARB の投与により急性腎不全を来した 1 例. 日本腎臓学会誌 45(6), 2003, 542

尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎不全

- c) シスプラチン等の白金製剤
- d) アミノグリコシド系抗生物質
- e) ニューキノロン系抗菌薬
- f) ヨード造影剤

1. 尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎不全の概要

臨床症状：

(1) 自覚症状

初期には、自覚症状には乏しいのが一般的で尿量も変わらないことが多い（非乏尿性腎不全）。尿細管障害の程度が著しい場合には、尿量が減少し、頭痛、悪心、嘔吐、食欲不振、倦怠感などの尿毒症症状が出現する。稀に尿細管障害により、多尿を伴い、尿中への電解質喪失による電解質異常、アミノ酸尿などを呈することがある。また中毒性でなくアレルギー性機序により発症した場合には発熱、発疹、関節痛などの症状が見られる（間質性腎炎のマニュアルを参照）

(2) 他覚症状

進行すると、尿量減少、乏尿（一日尿量 400 mL 以下）（非乏尿性も多い）、無尿（一日尿量 100 mL 以下）、高K血症、代謝性アシドーシス、体液過剰（肺うっ血、胸水、腹水、浮腫）、循環器症状（不整脈、うっ血性心不全、高血圧）、消化器症状（悪心、嘔吐、食欲不振、消化管出血）、神経症状（意識障害や痙攣）、血尿、体重変動などが見られる。

(3) 臨床検査値

血清クレアチニン値の上昇により急性腎不全の存在が確認できる。
急性腎不全に遭遇した場合、尿電解質と尿一般検査を行うことが重要である。

① 尿検査

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。

尿一般検査では血尿、強い蛋白尿は認めない場合が多い。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、アレルギー性の間質性腎炎（主として薬剤性）の存在を疑わせる。中毒性の尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎不全の場合には白血球数の増加や白血球円柱は一般には認めない。尿中の α_1 - β_2 -ミクログロブリンや N-アセチル- β -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。

② 血液検査

乏尿期の特徴的所見は、①高窒素血症、②低 Na 血症、③高 K 血症、④代謝性アシドーシス、⑤高尿酸血症である。

尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎不全の場合、血清 UN (SUN) /Cr 比は 20 以下となる場合が多い。

[早期発見に必要な検査]

血液検査 血清クレアチニン、尿酸、尿素窒素、血清シスタチン C、Na, K, Cl などの電解質検査、血中薬物濃度（トラフ値、ピーク値）

尿検査 一般定性検査、尿沈渣、尿中電解質、尿中 β_2 -ミクログロブリン、 α_1 -ミクログロブリン、ライソザイム、NAG、クレアチニンクリアランス

腎生検（可能なら）

（4）画像検査所見

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 ^{67}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。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が必要となる。

（5）病理組織所見

尿細管上皮細胞障害性医薬品の使用歴、臨床症状から腎不全の発生機序が推測可能であり、全身状態等を勘案し通常腎生検は実施されない場合が多い。実施される場合は、腎障害が遷延する場合、副腎皮質ステロイド剤が治療の適応となるアレルギー性の間質性腎炎との鑑別を要する場合などである。

各医薬品による病理所見を以下に示す。

① シスプラチン

近位尿細管の直部 (S3 部位) 中心に尿細管上皮細胞障害が認められる。散在性に障害された近位尿細管上皮の核が大型化し、異型 (bizarre) な形態を呈する、シスプラチン腎症特異的といつてよい。

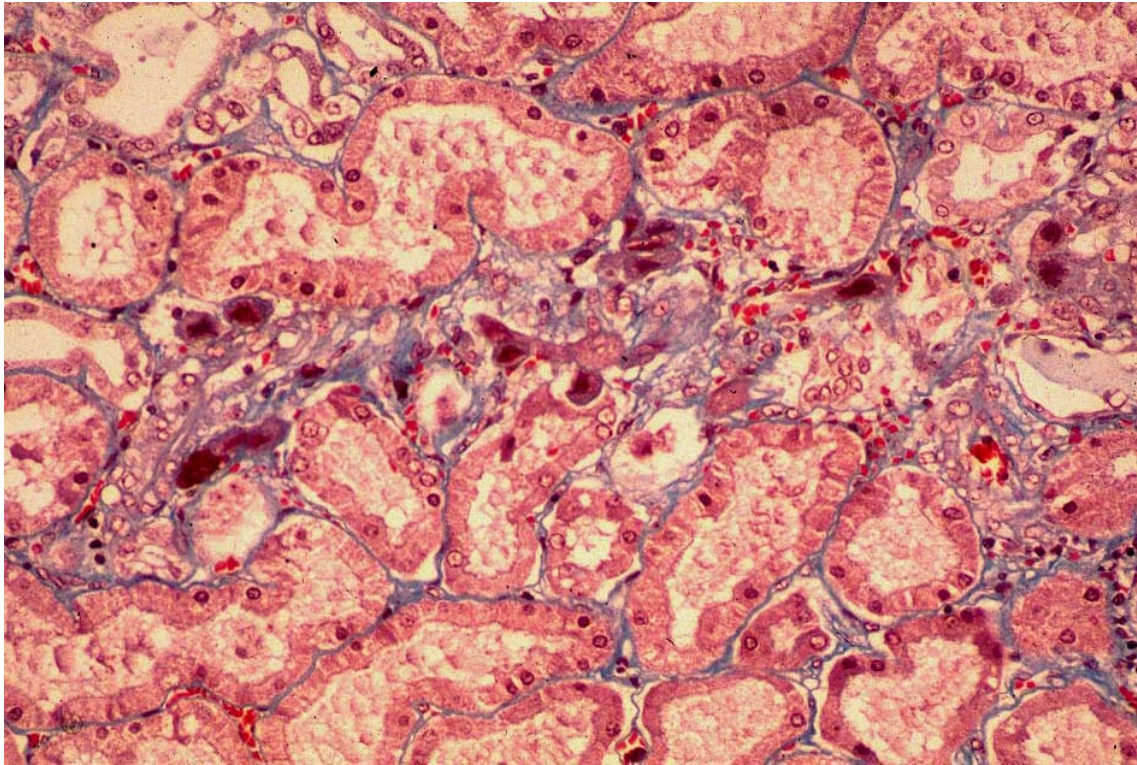


図3 シスプラチン腎症（剖検例）

40歳代女性。直腸癌に対して、シスプラチンと5-FUを投与して、急性腎不全に進展した。散在性に障害された近位尿細管上皮の核が大型化し、異型（bizarre）な形態を呈し、一部は間質内にも同様な細胞が散見される（Masson染色）。

② アミノグリコシド

発症から生検までの時期により異なるが、腎生検では、尿細管上皮に対する直接障害と虚血性変化に対する障害がみられる。障害の程度は薬物量によって異なるが、1) 尿細管障害の膨化、2) 近位尿細管の刷子縁・基底陥入の消失、頂側の水泡形成、3) 上皮細胞の封入体（巨大ミトコンドリアを含む）4) 広範な尿細管壊死、5) 脱落細胞による壊死組織片と円柱による閉塞、6) 尿細管腔の拡張、7) 尿管腔への穿破などがみられる。炎症性細胞浸潤は乏しいのが一般的である。電顕ではミエリン小体といわれる電子密度の高い同心円状の膜用構造物がライソゾーム内にみられ、特徴的所見とされる。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。