

医療関係者の皆様へ

1. 早期発見と早期対応および予防のポイント

医薬品による急性腎不全の診断チャートを示す（図1）。薬剤性腎不全が疑われる場合には、このチャートを参考に原因医薬品を推定し、腎臓の障害部位を診断し、適切な治療を行う必要がある。本マニュアルでは、医薬品による急性腎不全を扱ったため、尿細管間質障害による急性腎不全を主体に記載している（「間質性腎炎」、「横紋筋融解症」については、それぞれのマニュアルを参照のこと）。

急性腎不全の定義は高窒素血症を基準にして行われ、医薬品服用後1～4週間に「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」、「クレアチンクリアランスが投与前にくらべて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で診断するので、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。アミノグリコシド系抗生物質、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、できれば週2回実施したい。非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）、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）などの使用開始時には2～4週間隔が適切と考えられる。

どの医薬品による急性腎不全でも、危険因子として、高齢・もともとの腎機能低下・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な因子である。NSAIDs、ACEI、ARBによる腎前性急性腎不全は有効循環血液量の減少が大きな危険因子である。有効循環血液量の減少の最も多い原因が脱水である。また腎毒性の医薬品の多くが腎排泄型であり、多くが糸球体ではなく尿細管上皮細胞より排泄される。脱水があると、薬物血中濃度が上昇しやすく、また尿細管上皮に医薬品が高濃度に蓄積され、尿細管上皮細

胞が障害されやすくなる。このことは、造影剤、シスプラチンによる急性腎不全の予防に使用前からの適切な水負荷が大きな役割を示すことより理解される。他の改善できない危険因子、すなわち高齢、慢性の肝腎機能低下時などは、医薬品の使用量を抑えることが急性腎不全の予防となる。

(1) 早期に認められる症状

腎臓の障害部位および発症機序等により症状は異なるが、乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等および血液検査においてクレアチニン、尿素窒素（BUN）の上昇で示される高窒素血症が共通して見られる症状である。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある専門病院に紹介することが望ましい。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品により異なるが、原因と考えられる医薬品を服用して数時間以内に発症することもあるし、数年経ってから発症することもある。

NSAIDs、高血圧治療薬、造影剤、シスプラチン、アミノグリコシドなどによる急性腎不全は使用開始後数日以内に起こりうる。副作用なく服用していても発熱、脱水、食事摂取量の減少、複数の医薬品の服用、誤って多量服用した場合などの危険因子が途中で加わることにより発症することもある。

(3) 患者側のリスク因子

高齢、基礎疾患に慢性腎不全がある、発熱、脱水、食事摂取量の減少、複数の医薬品の服用、肝不全などがあげられる。リスク因子は原因医薬品により異なるので、各論を参照されたい。

(4) 推定原因医薬品

NSAIDs、高血圧治療薬（ACEI、ARB等）、抗生物質（アミノグリコシド系等）、抗菌薬、造影剤、抗がん剤（シスプラチン等）など広範囲にわたり、その他の医薬品によっても発症しうるということが報告されている。

(5) 医療関係者の対応のポイント

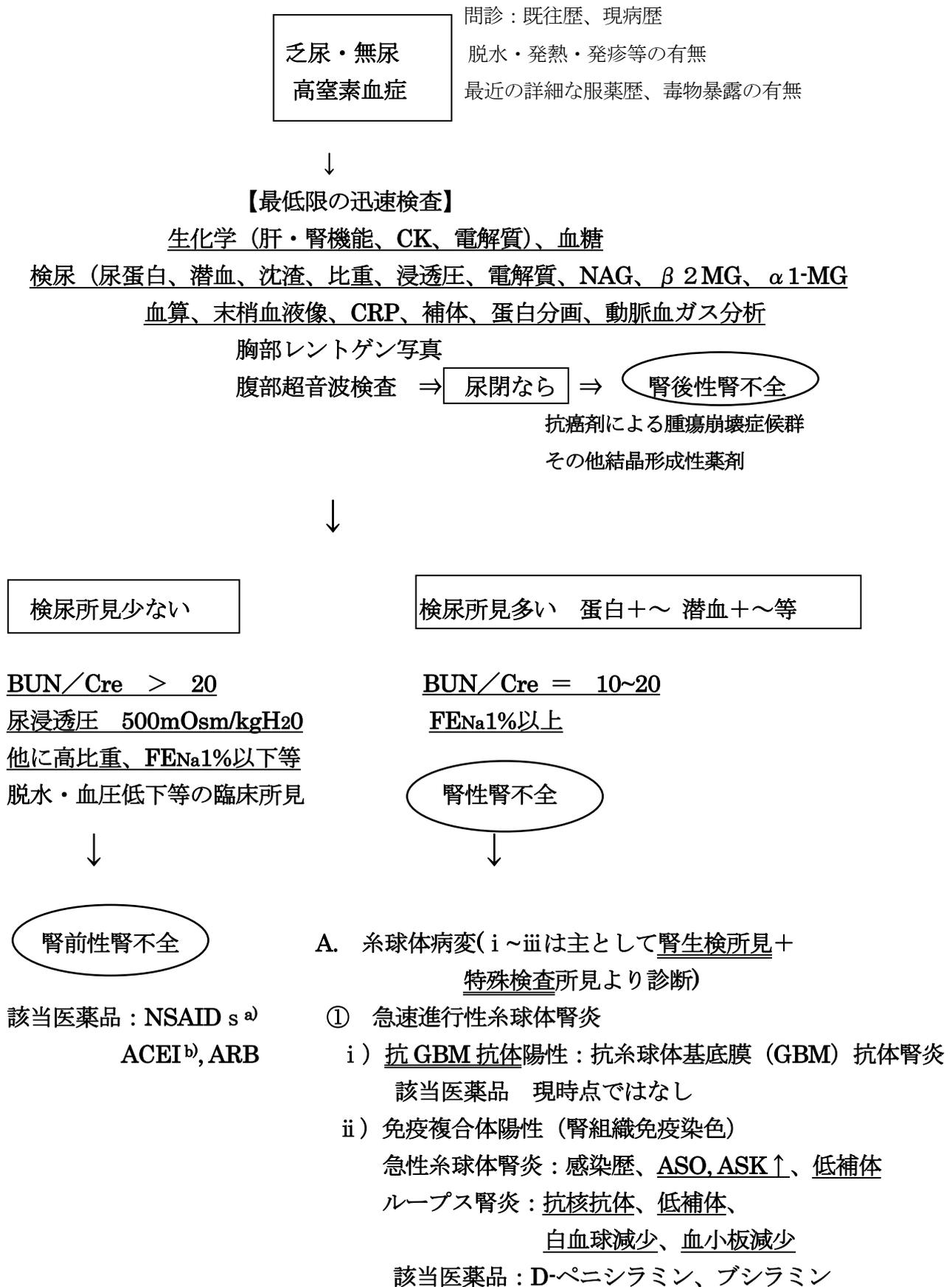
すべての医薬品は急性腎不全の原因となりうることに留意することが重要である。特にシスプラチン、アミノグリコシド系抗生物質、造影剤などの腎毒性が高い医薬品を使用する際には患者の症状を的確に把握し定期的に検査を行うなど十分な観察を行う必要がある。また、アミノグリコシド系抗生物質などは血中濃度のモニターが可能であり、感染症の治療と腎不全の予防の両面より有用であるから、積極的に測定すべきである。

[早期発見に必要な検査]

- ・ 必須定期検査：血清クレアチニン、尿素窒素、一般検尿
- ・ 腎毒性医薬品（シスプラチン、アミノグリコシド等尿細管障害性の医薬品）使用時には尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）、尿β₂-ミクログロブリン（β₂-MG）、尿α₁-ミクログロブリン（α₁-MG）の一部あるいは複数を定期的に測定する。
- ・ 腎機能障害・急性腎不全が疑われた時は、「薬剤性急性腎不全の診断チャート」（図1）を参考に的確な検査をする。

以下、マニュアル中のa)からe)はチャートのa)からf)と共通である。またチャートのg)尿細管間質性腎症（間質性腎炎）は頻度も高く広範囲な医薬品が原因になりうるので別マニュアルとした。

図1 薬剤性急性腎不全の診断チャート（薬剤性を疑ったら）



iii) 蛍光抗体法陰性（腎組織免疫染色）

MPO-ANCA 関連腎炎

該当医薬品：プロピルチオウラシル、
アロプリノール、D-ペニシラミン

② 特殊 溶血性尿毒症症候群：進行性貧血、
血小板減少、破碎赤血球

該当医薬品：シクロスポリン、マイトマイシン C、ペ
ニシリン(AB-PC)

B. 尿細管・間質病変

① 急性尿細管壊死：腎前性腎不全の該当薬剤

② 尿細管毒性物質

尿中 NAG, β 2-MG, α 1-MG 上昇

該当医薬品：シスプラチン^o、アミノグリコシド系抗
生物質^d、ニューキノロン系抗菌薬^e、造影剤^o

③ 薬剤性尿細管間質性腎炎^e（アレルギー性）

発疹・発熱・好酸球増加

尿沈渣異常（白血球尿・好酸球尿）

尿中 NAG, β 2-MG, α 1-MG 上昇

該当医薬品：抗生物質、H2 ブロッカー等多数

④ 特殊

横紋筋融解症：CK, AST, ALT, LDH 上昇

赤血球の少ない尿潜血陽性

血中・尿中ミオグロビン

該当医薬品：

i) 低 K 血症をきたす医薬品

甘草等漢方薬、利尿剤等

ii) 悪性高熱をきたす医薬品

iii) 悪性症候群をきたす医薬品

iv) スタチン系薬剤

高カルシウム血症：血清 Ca 上昇

該当医薬品：活性型ビタミン D 製剤

その他 原因不詳：エダラボン等

検査項目：迅速検査、検査項目：迅速さが困難な場合が多い検査

腎前性腎不全

- a) 非ステロイド系抗炎症薬（NSAIDs）による急性腎不全

- b) アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）による急性腎不全

1. NSAIDs、ACEI 等による急性腎不全の概要

臨床症状：

(1) 自覚症状

初期には症状が少ないが、進行すると食欲不振、嘔吐、下痢、体重減少、倦怠感、発熱、全身の紅潮、乏尿、浮腫、手足のむくみ、目が腫れぼったいなどの症状が出現する。

(2) 他覚症状

進行すると、乏尿(1日尿量 400 mL 以下)あるいは無尿(1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)など。

(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[$FENa = (\text{尿中 Na (mEq/L)} \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}) / (\text{血清 Na (mEq/L)} \times \text{尿中クレアチニン (mg/dL)}) \times 100$, $RFI = \text{尿中 Na (mEq/L)} \times \text{尿中クレアチニン (mg/dL)} / \text{血清クレアチニン (mg/dL)}$]。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(主として薬剤性)の存在を疑わせる。尿中の $\alpha 1$ - $\beta 2$ 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。

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 (SUN)/Cr 比は 20 以上となる。

(4) 画像診断所見

超音波検査：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。

(5) 病理組織所見

腎毒性の急性腎不全に比べ、虚血性の急性腎不全では壊死の部位が狭く散在性で、近位尿細管直部(proximal straight tubule; PST)に集中する傾向があるが、まれに曲部(proximal convoluted tubule; PCT)や遠位尿細管にも起こりうる。壊死に陥った尿細管の部位は破綻し tubulorrhexis と称されるが、同時に間質の浮腫や炎症細胞の浸潤を伴うことがある。

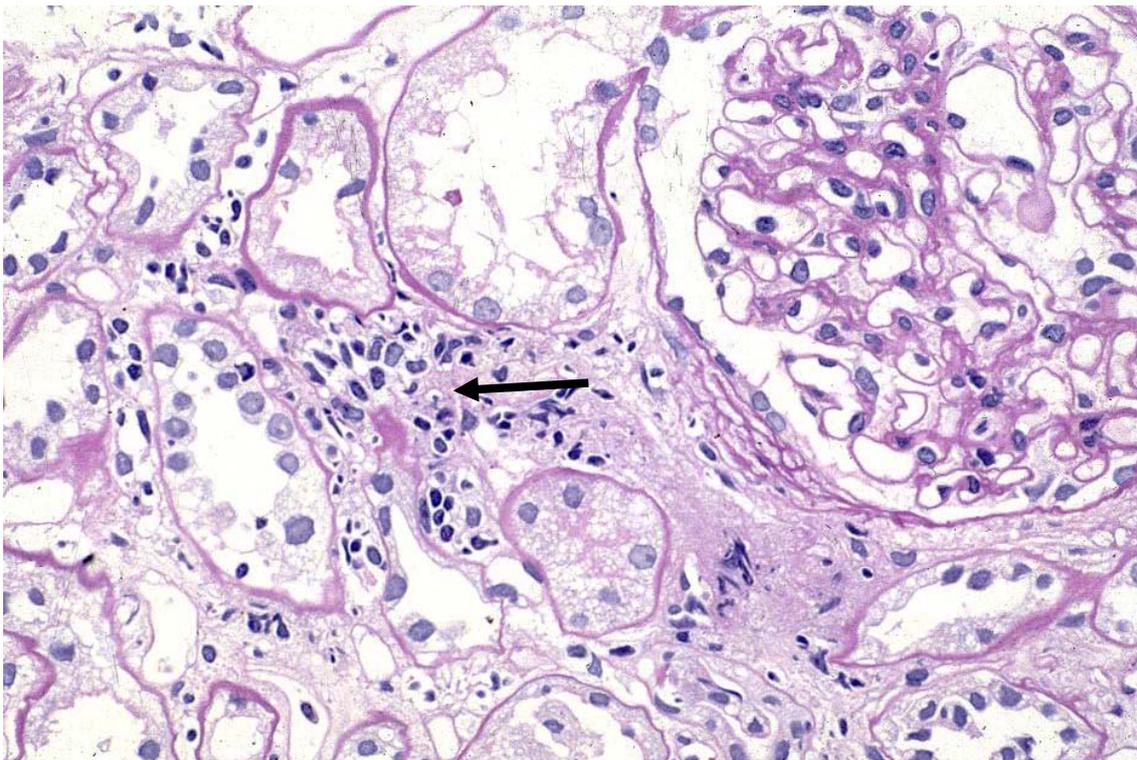


図2 NSAIDs 関連腎症

50 歳代男性。関節リウマチにてインドメタシンとアスピリンを投与された後、徐々に BUN、血清クレアチニンの上昇と蛋白尿を認め、腎生検となった。近位尿細管上皮の壊死と尿細管基底膜の一部が破壊され、幼若化したリンパ球が基底膜周囲に浸潤している(矢印)。炎症細胞浸潤は小巣状で軽度である。糸球体は、光顕上異常を認めない。(PAS)

※ 急性腎不全のマニュアルの全ての組織写真とその説明は、国立病院機構千葉東病院臨床研究センター免疫病理研究部長 城謙輔氏提供。

(6) 発生機序

1. 虚血性機序－1：NSAIDs はアラキドン酸代謝経路において、シクロオキシゲナーゼ (COX) を阻害することによりプロスタグランジン (PG) 産生を抑制する。PGE₂ や PGI₂ などによる腎血管拡張系が低下し、アンジオテンシンⅡやノルエピネフリンなどの腎血管収縮系が優位になることにより腎動脈が収縮し腎血流を減少させると考えられている(腎前性急性腎不全)。重症例においては腎組織に虚血性の変化を引き起こす。

原因医薬品：

代表的な医薬品 ジクロフェナクナトリウム

その他起こしうる医薬品 ロキソプロフェンナトリウム、インドメタシン、スルピリン、メフェナム酸など

2. 虚血性機序－2：ACE 阻害薬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 ACE 阻害薬を投与すると、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。

原因医薬品：

代表的な医薬品 マレイン酸エナラプリル

その他起こしうる医薬品 リシノプリル、カプトプリル、塩酸イミダプリル、シラザプリル、ペリンドプリルエルブミン、塩酸テモカプリル、トランドプリル、塩酸ベナゼプリルなど

年間推定患者数：

マレイン酸エナラプリル 3例

リシノプリル 1例

計4例(2004年4月1日～2005年3月厚生労働省報告分)

3. 中毒性機序：NSAIDs、ACE 阻害薬いずれも稀であるが、薬物が腎細胞に直接作用して用量依存性に細胞機能を障害する場合もある。
- 予後：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。

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>30 歳代、男性 齲歯痛 ジクロフェナック 25mg 3 錠/日 併用医薬品：なし</p> | | |
| 処方 | 急性に発症した齲歯痛に対してかかりつけ歯科医にジクロフェナック 25mg 3 錠/日 5 日分処方された。 | ジクロフェナック 25mg 3 錠/日内服開始 |
| 3 日後 | <p>金曜日の服用開始後 3 日間は齲歯痛のため、摂食が通常より 1/3 以下に減少。また水分摂取も著しく減少。月曜日になり全身倦怠感強く、尿量が著しく減少していることを主訴として、患者（検査技師）の勤めている病院の腎臓内科受診。顔面蒼白、血圧 120/70 mmHg、経過よりジクロフェナックによる急性腎不全を疑われる。緊急検査にて血清クレアチニン 2.30mg/dL（酵素法）、BUN56mg/dL、血清 K5.2 mEq/L。一般尿検査で蛋白（±）であったが、円柱はみられなかった。FENa は 0.5 であった。1 ヶ月前の検査では、血清クレアチニン 0.76mg/dL、BUN16mg/dL と正常であった。</p> <p>さいわい、齲歯痛は治まり水分摂取が可能であったことより、生食 500mL を外来にて点滴静注し、水分・食事摂取を十分にすることを指示し自宅療養とした。2 日後には自覚症状は消失し、検査では、血清クレアチニン 1.30mg/dL、BUN20mg/dL、血清 K4.0 mEq/L</p> | ジクロフェナック内服中止 |

| | | |
|-----------|--|--|
| | と改善した。尿所見も異常なし。 | |
| 投与中止 1 週後 | 血清クレアチニン 0.82mg/dL (酵素法)、BUN16mg/dL と正常にもどり今後の薬剤服用時の飲水等の重要性を再度指導し、終診とした。 | |

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。

| | | |
|----------|---|----------------------------------|
| 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。