



図4 60歳代 アミノグリコシド腎症（剖検例）

感染症に対してゲンタマイシン、ペニシリン（SBPC）、セフェム系抗生物質（GEZ）を併用し、量依存的尿管障害に進展した。近位尿管の膨化と空胞化がみられ、刷子縁が尿管腔内に脱落している。間質内炎症細胞浸潤は目立たない。壊死した尿管細胞の胞体内に小球状物（おそらく拡大したライソゾーム）を認める（矢印）（a. Masson 染色）。電顕像では、拡大したライソゾーム内にリン脂質が蓄積している（b. 電顕像、x4800）。

### ③ ニューキノロン系抗菌薬

間質性腎炎の形をとるものが多い。間質は斑状あるいはびまん性の浮腫と炎症細胞の浸潤を認める。炎症細胞は単核球優位である。しばしば好酸球の浸潤が塊状にみられる。慢性となると線維化を伴った変化がみられる。尿管は刷子縁の消失や水胞形成をみとめ上皮は脱落する。尿管上皮にも単核球を主体とした炎症細胞浸潤が認められる。糸球体は基本的には障害されない。

### ④ 造影剤

腎生検が行われた報告がほとんどなく、行われていても腎障害が遷延しているものがほとんどである。尿管上皮細胞の空胞変性、刷子縁の消失、ライソゾーム顆粒の増加、細胞の扁平化、尿管基底膜からの剥離などを

呈する。

## 2. 判別が必要な疾患と判別方法

腎前性急性腎不全（体液量の減少、心拍出量の低下、末梢血管拡張）、腎性急性腎不全（糸球体障害、腎動脈障害、急性尿細管壊死、間質障害、尿細管閉塞）、腎後性腎不全（尿路系、周囲からの圧排）を来たす原因となるすべての急性腎不全の鑑別を行うには、臨床経過、身体所見、尿、血液、血液ガス分析、腹部エコーなどの画像検査などが有用である。また腎前性と腎性の鑑別には尿浸透圧、尿 Na 濃度、FENa、FEUA、腹部エコー下大静脈径などが役に立つ。

## 3. 原因医薬品別の発症機序、予防・治療・予後

### （1）シスプラチン

推定原因医薬品：

シスプラチン等の白金製剤

シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン

発症機序：

シスプラチンによる腎障害は急性腎不全、慢性腎不全、低マグネシウム血症、および多尿という形で臨床的には発現する。薬物動態をみるとシスプラチンの生体内よりの排泄は主として腎臓より排泄される。投与後 24 時間以内に約 20%が尿中に排泄されるが、血中濃度は 2 相性で  $\beta$  相半減期は 100 時間と長い。腎臓におけるシスプラチン濃度は血中および他組織の濃度に比較して数倍あり、その多くは皮質に存在する。さらに、近位尿細管の S3 部位により多く存在し、同部位の尿細管上皮細胞が最も障害を受けやすい。細胞障害は同剤が DNA に直接結合してその変性を促すことが主たる原因と考えられるが、同時にミトコンドリアに作用してラジカル産生を促し間接的に DNA を損傷させるという機序も無視できない。ラットの実験にて、シスプラチン 1 回投与による急性腎不全を惹起させると、3 日目より GFR が低下し、それと同時に尿量が増加すると共に腎臓内の DNA 合成が著しく増加する現象が見られる。S3 部の尿細管を中心に再生による細胞増殖が惹起されることによると考えられるが、この増殖の際に細胞より出される各種サイトカインや増殖因子が血管平滑筋や他の尿細管上皮細胞等に作用し腎血管抵抗を増加、GFR の低下、水・電解質（特にマグネシウム）の再吸収障害などを導くことが推測される。また、同時に慢性炎症を惹起することも考えられる。

予防・治療・予後等：

予防が最も大切である。現在、最も現実的な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 の生食を点滴し、必要に応じてフロセミド、マンニトールなどの利尿剤を使用する。水負荷は経過によっては数日間行う。もちろん、脱水状態の患者には決して投与しないこと。また、忘れてならないことは腎毒性の強いアミノグリコシド等抗生物質や NSAIDs などの併用は極力避けることである。元々、腎機能が低下している患者には、カルボプラチンを始め他の抗癌剤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べきである。また生食ではなく、高浸透圧性の食塩水の点滴も考慮する必要がある。

投与中および投与後は心機能、体重、水の出納等を十分に観察し、嘔吐があった場合には輸液量を増加させる必要がある。血清クレアチニン、電解質を測定しクレアチニンが投与前より 20%以上上昇した場合には輸液を持続しより頻繁にかつ精密に腎機能の測定を行う。以上の予防的処置にもかかわらず腎不全をきたした場合には、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。血清クレアチニン上昇が 2 mg/dL 前後でおさえられると予後は比較的良い。

## (2) アミノグリコシド系抗生物質

推定原因医薬品：

硫酸ゲンタマイシン、硫酸ジベカシン、硫酸ストレプトマイシン、トブラマイシン、硫酸アルベカシン、硫酸アマカシン、硫酸イセパマイシン、硫酸ネチルマイシン、硫酸ベカナマイシン、硫酸ミクロマイシン、硫酸アストロマイシン等

発症機序：

アミノグリコシドは水溶性のため組織移行性は不良であるが、例外的に皮質内濃度は血清濃度の 10~20 倍に達する。尿中に排泄されたアミノグリコシドは、メガリンという受容体を介してエンドサイトーシスにより近位尿細管細胞内に取り込まれ、最終的に細胞内の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、その結果細胞は壊死に陥り、崩壊して、病理組織学的に尿細管壊死の像を呈する。より早期には Na-K-ATPase 活性の阻害、Na 依存性グルコース再吸収の阻止、および ADH によるアデニル酸シクラーゼ刺激作用の阻止等により、Fanconi 症候群に近