

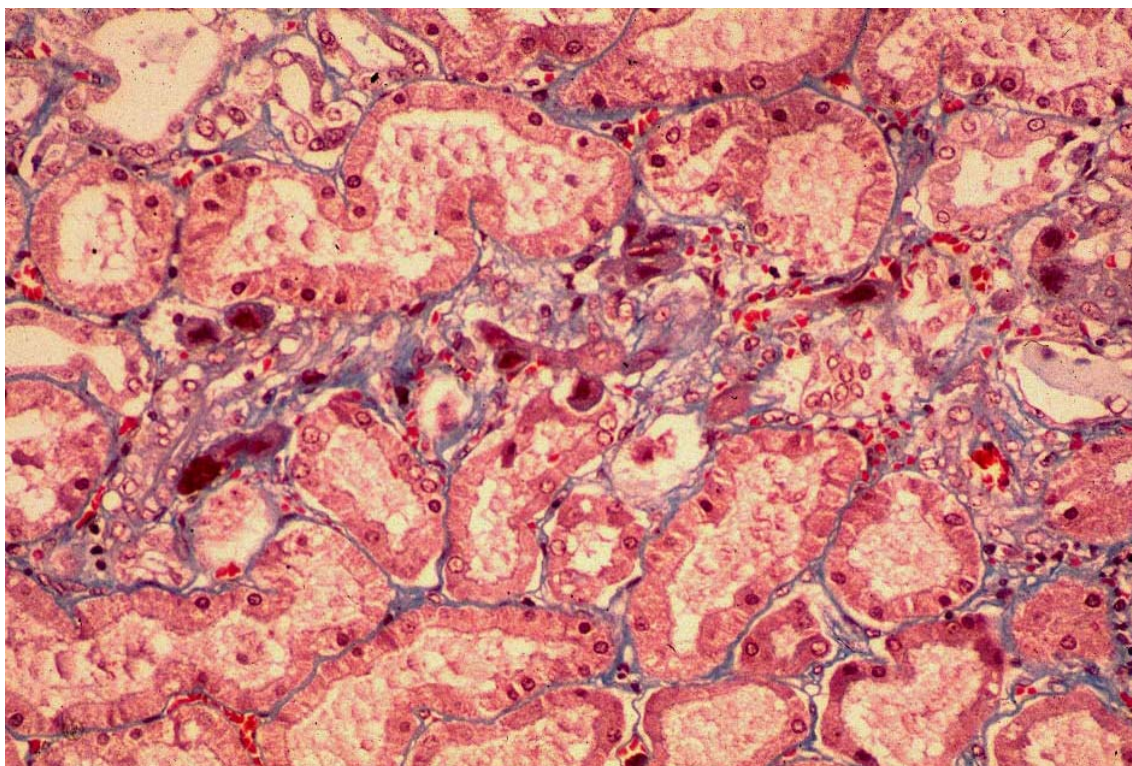


図3 シスプラチン腎症（剖検例）

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。

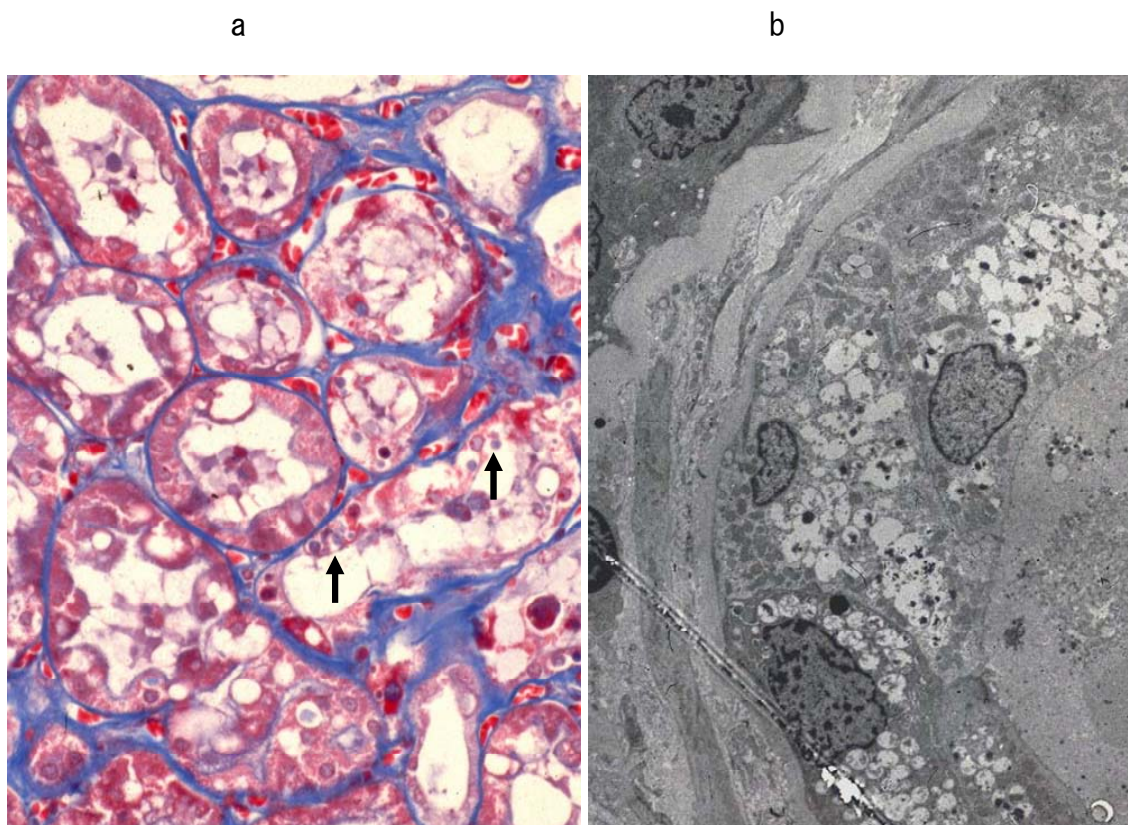


図4 60歳代 アミノグリコシド腎症（剖検例）

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（CEZ）を併用し、量依存的尿細管障害に進展した。近位尿細管の膨化と空胞化がみられ、刷子縁が尿腔内に脱落している。間質内炎症細胞浸潤は目立たない。壊死した尿細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。尿細管は刷子縁の消失や水胞形成をみとめ上皮は脱落する。尿細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。尿細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、尿細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 β 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、硫酸アミカシン、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

似する尿細管障害、腎性 K、Mg 喪失、が見られることもある。尿細管障害により再吸収能が低下しているため、乏尿になることが少ない、と考えられている。

まれに、アレルギー性の間質性腎炎の形を取ることもある。

予防・治療・予後等：

発症早期には症状がないことが多く、身体症候から診断することは困難であるから、可能なかぎり腎障害の発症を防ぐ治療計画を立てることが必要である。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（アミカシンなら 2 週間以内）、2) 少量頻回投与よりも 1 日 1 回投与を行う、3) もともと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ことが必要である。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。また、下記薬剤併用時には、腎機能障害の頻度が高くなる危険性があるので特に注意が必要である。①血液代用剤（デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン等）②ループ利尿剤（エタクリン酸、フロセミド、アゾセミド等）③バンコマイシン、アムホテリシン B 等の抗生物質④白金含有抗悪性腫瘍剤（シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン）等、④その他、シクロスポリン、アンジオテンシン変換酵素阻害剤、ステロイド系抗炎症剤など。

投与開始直後から血液・尿検査を実施して、明らかな腎障害が確認されるか、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。中止後 2 週間以内にクレアチニンレベルの改善が見られるのが一般的であるが、腎機能低下がさらに進行する場合、あるいは発見時すでに高度の腎機能障害が認められる場合には、血液透析の必要性も考え、腎臓専門医にコンサルトし、自院内に透析施設がない場合には適切な施設に紹介することも考慮する。

表 薬物血中濃度の目安

薬物名	有効治療濃度 $\mu\text{g}/\text{mL}$	最大ピーク時 $\mu\text{g}/\text{mL}$	最大トラフ値 $\mu\text{g}/\text{mL}$
アミカシン	15-25	35	5
アルベカシン	9-12	12	2
イセパマイシン	20-40	30	5
カナマイシン	15-30	30-35	5
ゲンタマイシン	6-10	10	2

ジベカシン	6-10	12	2
ストレプトマイシン	20-30	20-25	3-5
トブラマイシン	4-10	10	2
ネチルマイシン	6-12	18	2

医薬品ごとの特徴：

ラットによる動物実験の結果では腎毒性の強さはネオマシン＞ゲンタマイシン＞シソマイシン、アミカシン、カナマイシン＞トブラマイシン、アルベカシン、ジベカシン＞ネチルマイシン＞ストレプトマイシンと報告されており、ミクロマイシン、イセパマイシン、アストロマイシンの腎毒性もトブラマイシンより低いと考えられている。臨床的に薬剤間の差について検討した報告の中には、ゲンタマイシンは 14%、トブラマイシンは 12.9%、ネチルマイシンは 8.7%、アミカシンは 9.4%と薬剤間で差があったとする報告もみられるが、薬剤の使用量の問題もあり、腎毒性に関する個々の薬剤間の差について正確に論ずるのは難しいとする報告もある。

副作用発現頻度：

腎障害の基準が報告により一定せず、また医薬品による差もあるため、報告された発症頻度は数%から 50%以上まで報告はさまざまであるが、Prospective で randomized された報告では 5～10%というのが一般的である。腎障害の年間発生率は不明であるが、2216 人の入院患者のうち、血清クレアチニンが 0.5 mg/dL 以上の上昇をみたのは 4.95%で、アミノグリコシドによるものはそのうち 7 症例だったとする報告がある。

典型的症例概要：

60 歳代、男性 （被疑薬）アミノグリコシド

ネフローゼ症候群（膜性腎症）にて外来通院治療中。少量ステロイド治療（プレドニゾロン 10 mg）投与を受けていた。蛋白尿は 0.3～0.5 g/日程度で安定したが、クレアチニンは軽度上昇（1.4 mg/dL）していた。発熱、咳嗽が出現。胸部 X 線上、急性肺炎と診断され、入院。セフェム系抗生剤が投与され、一度は解熱し、胸部 X 線上も改善がみられたが、入院後 2 週間から再び発熱し、胸部 X 線上も新たな肺炎像が出現。喀痰培養の結果 MRSA が検出され、MRSA 肺炎と診断された。セフェム系抗生剤に加えて、硫酸アルベカシンを追加。発症 3 日後より本剤を 1 回 200 mg、1 日 2 回（1 日量 400 mg）点滴静注し、投与 15 日目に本剤の投与量を通常の投与量（1 日量 200 mg）