

重篤副作用疾患別対応マニュアル

急性腎障害（急性尿細管壊死）

平成 1 9 年 6 月

（平成 3 0 年 6 月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

成田 一衛	新潟大学腎・膠原病内科教授
後藤 眞	新潟大学腎・膠原病内科准教授
酒井 行直	日本医科大学腎臓内科准教授
横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科教授
横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座講師
要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授
軽部 美穂	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系腎臓内科准教授
坂井 宣彦	金沢大学腎臓内科助教
大橋 隆治	日本医科大学病理診断部准教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野 能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原 英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
富田 隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長
望月 眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長

犬伏	由利子	一般財団法人消費科学センター理事
今村	定臣	公益社団法人日本医師会常任理事
上野	茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス部会
薄井	紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原	忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤	實	医療法人熊谷総合病院副理事長
木村	健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩	義之	財務省診療所所長
齋藤	嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田	光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川	一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田	寛	お茶の水女子大学名誉教授

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。

ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

急性腎障害（急性尿細管壊死）

英語名： Acute kidney injury （ Acute tubular necrosis）

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

腎臓の働きが短期間に低下する「急性腎障害」は、^{きゅうせいじんしょうがい}解熱鎮痛薬、^{げねつちんつうやく}抗菌薬、造影剤、抗がん薬などの医薬品の使用により引き起こされる場合があります。

医薬品を使用後に、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「尿量が少なくなる」、「ほとんど尿が出ない」、「一時的に尿量が多くなる」、「発疹」、「むくみ」、「体がだるい」

1. 急性腎障害とは？

急性腎障害とは、いろいろな原因で腎臓の機能が短期間に低下することをいいます。腎臓の一番大きな役割は、老廃物や余分なナトリウム、塩素、カリウムなどを尿として体の外に排泄することです。急性腎障害になると、老廃物が血液中にたまり高窒素血症^{こうちっそけっしょう}という状態になり、重い場合、人工透析をしないといけない状態になります。急性腎障害になると、通常尿量が少なくなり（乏尿）、ほとんど出なくなったりします（無尿）が、逆に一時的に増えることがあります（多尿）、尿量のみでは診断できないので、高窒素血症があることを血液検査で確認してから診断することが必要になります。

慢性腎炎や糖尿病性腎症によりゆっくりと進行する慢性腎障害と異なり、急性腎障害になった場合にはその原因を除くことにより、多くの場合進行を止め、改善させることが可能です。早期発見と早期対応が、重症化を防ぐ一番よい方法です。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因と考えられる医薬品を服用・使用して数時間以内に発症することもありますし、数年経ってから発症することもあります。服用・使用している医薬品により、発症する時期がある程度予測できますので、医師・薬剤師等の説明をよく聞いてください。もともと腎臓の機能が正常でない場合（慢性腎不全）、発熱、脱水（飲水量が少ない）、食事の量の減少、複数の医薬品の服用、誤って多量服用した場合などに、急性腎障害を発症しやすくなります。

「尿量が少なくなる」、「ほとんど尿が出ない」、「一時的に尿量が多くなる」、「発疹」、「むくみ」、「体がだるい」などの症状がみられた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡するか、医師の診察をすみやかに受けて下さい。

また、症状なく進行する場合もあるので、早期発見・早期対応の

ため、以下の医薬品を服用している方は、医師の勧める定期的な血液検査・尿検査を積極的に受けることが推奨されます。

- ・ ^{げねつちんつうやく}解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬）
- ・ 高血圧治療薬（特にアンジオテンシン変換酵素阻害薬）
- ・ 抗菌薬（アミノグリコシド系、ニューキノロン系抗菌薬）
- ・ 造影剤（ヨード造影剤）
- ・ 抗がん剤（特にシスプラチン等の白金製剤） 等

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）



ー詳しく知りたい方へー

1. 急性腎障害の原因

急性腎障害は急性腎炎、出血によるショック、O157 の感染による溶血性尿毒症症候群等の多くの原因により起こります。この急性腎障害の原因の一つに医薬品があげられます。医薬品が原因となった急性腎障害を薬剤性急性腎障害といいます。体の中に入った医薬品は主として腎臓から尿中に排泄されるか肝臓から胆汁、さらには大便に排泄されます。多くの医薬品が腎臓から排泄されるため、体の他の部分より腎臓に集まることになり、腎臓に対して害を与えることが多くなります。

2. 医薬品による急性腎障害の分類

1) 「原因がどこにあるか」による分類：腎前性・腎性・腎後性

急性腎障害はその原因がどこにあるかにより、3つの種類に分類されます。まず原因が腎臓そのものでなく、低血圧などにより腎臓に血液が十分に供給されずに腎臓の機能が低下する場合を腎前性急性腎障害といいます。次に腎臓の中の血管の閉塞や、腎臓の中の細胞が障害を受けることにより腎臓の機能が低下した場合を腎性急性腎障害といいます。また、できた尿が通る腎臓から尿道（尿を体の外に排泄するところ）までの経路にできた石などにより尿の流れがせき止められることにより尿が体外にでることができず腎臓の機能が低下した状態になる場合を腎後性腎不全といいます。

2) 「どのようにして起こるか」による分類：アレルギー性・中毒性

急性腎障害はどのようにして起こるかにより、アレルギー性と中毒性の2種類に分類されます。アレルギー性は体質によることが多く予測が困難です。その代表が間質性腎炎で別のマニュアル「間質性腎炎」に記載されています（急性／慢性間質性腎炎のマニュアルをご覧ください）。どのような医薬品でも大量に体の中にたまると毒として働きます。腎臓に医薬品が毒として作用して腎臓の機能が急速に低下する場合を中毒性といいます。

3) 「腎臓のどこがやられるの？」かによる分類：糸球体障害・尿細管間質障害

腎臓はネフロンという尿を作る小さな器官が集まってできています。1つの腎臓は約100万個のネフロンからできています。ネフロンは血液から多量の薄い尿をこし出す糸球体という部分と薄い尿を濃縮し実際の尿を作り出す尿細管間質という部分とでできています。このどちらの部分の機能が主として障害されるかにより、糸球体性と尿細管間質性とに分類されます。

急性腎障害が起きた場合、上の3つの分類法にてあてはまるものを診断すると、原因薬剤が判断しやすく、かつその治療法が明らかとなります。例えば抗がん薬のシスプラチン

による急性腎障害は**腎性・中毒性・尿細管間質障害**と分類されます。

腎前性急性腎障害の原因になりうる医薬品としては高血圧治療薬と解熱鎮痛薬が代表的なものです。腎性急性腎障害の原因になりうる医薬品は種類が多く、抗菌薬、抗がん薬、抗リウマチ薬、痛風治療薬、造影剤などがその代表です。腎後性急性腎障害の原因となりうる医薬品は尿酸結石形成を促す抗がん薬が代表です。

3. 急性腎障害を起こしやすい医薬品

1) 解熱鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬）

痛み止めや解熱剤により腎臓に行く血液の量が急激に落ちることにより、急性腎障害になることがあります。脱水、高齢、腎臓・心臓・肝臓などに慢性の病気などがある方ではリスクが高くなります。

解熱鎮痛薬などを服用後に「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。

2) 高血圧治療薬

降圧薬の中で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受容体拮抗薬などの降圧剤は腎臓の負担を取り、慢性の腎疾患の進行を抑制する良い効果があります。しかし、服用後に血圧が急速に低下し、腎臓にいく血液の量が急激に落ちることにより急性腎障害になることがあります。「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。また定期的に血液検査と尿検査をする必要があります。

3) アミノグリコシド系抗菌薬

感染症の治療の目的で用いられる注射の抗菌薬です。腎臓（特に尿細管）に負担をかけ、腎臓の機能が低下することがあります。そのようにならぬよう、使用量・使用間隔などに十分に気を付けていますが、「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。また定期的に血液検査と尿検査をする必要があります。

4) ニューキノロン系抗菌薬

感染症の治療の目的で用いられる抗菌薬です。腎臓（特に尿細管）に負担をかけ、腎臓の機能が低下することがあります。そのようにならぬよう、使用量・使用間隔などに十分に気を付けていますが、「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。

5) 造影剤（ヨード造影剤）

病気の診断に必要な検査に用いられる薬です。ヨードから作られています。ヨード、ヨード剤でアレルギーがある方には使用できません。過去にアレルギー反応があった方は医師に相談してください。また、この薬は全て腎臓から排泄されますので、腎臓（特に尿細管）に負担をかけ、場合により腎臓の機能を低下させる場合があります。すでに腎臓の機能が低下している場合には使用量を少なくする必要があります。副作用が出ないように、使用量などに十分に気をつけて使用します。脱水状態では副作用が出やすく、使用前後に点滴を行って十分に水分を補給します。

検査後に「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」、「発疹」、「発熱」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。また検査後に血液検査と尿検査をする必要があります。

6) 抗がん薬（特にシスプラチン等の白金製剤）

シスプラチンなどの白金製剤は抗がん薬として大変有用な薬ですが、腎臓（特に尿細管）に大きな負担をかけ、使用量が多いと腎臓の機能が急に低下する場合があります。すでに腎臓の機能が低下している場合には使用量を少なくする必要があります。副作用が出ないように、使用量、使用間隔などに十分に気をつけて使用します。脱水状態では副作用が出やすく、使用前後に点滴を行って十分に水分を補給します。

使用後に「むくみ」、「尿量の減少」、「倦怠感」、「食欲不振」、「吐き気・嘔吐」などが見られた場合には、医師・薬剤師に至急連絡するか、医師の診察を速やかにうけてください。また定期的に血液検査と尿検査をする必要があります。

B. 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

本マニュアルでは、医薬品による急性腎障害を扱ったため、尿細管間質障害（急性尿細管壊死）による急性腎障害を主体に記載している。（急性腎障害は臨床所見により定義される。病理所見により定義される間質性腎炎も急性腎障害を呈することがあり、一部に重複する疾患概念である。「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）。

国際的腎臓病ガイドライン機構（KDIGO）診療ガイドラインによれば、急性腎障害の定義は、1) 48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3mg/dL 以上に上昇、2) 血清クレアチニンの基礎値から 1.5 倍上昇（7 日以内）、3) 尿量 0.5mL/kg/時以下が 6 時間以上持続、の中で 1 つを満たせば急性腎障害と診断される。血清クレアチニン値と尿量により重症度も分類されている。

どの医薬品による急性腎障害でも、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。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（ACE 阻害薬）、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）による腎前性急性腎障害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、糸球体濾過の後、その一部は尿細管上皮細胞より再吸収される。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障害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障害の予防となる。

（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障害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、誤って多量に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)、抗菌薬(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障害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菌薬、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菌薬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 β 2-ミクログロブリン(β 2-MG)、尿 α 1-ミクログロブリン(α 1-MG)

の一部あるいは複数を定期的に測定する。

2-1. NSAIDs、レニン・アンギオテンシン系阻害薬等による急性腎障害の概要

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400mL以下)あるいは無尿(1日尿量100mL以下)、高カリウム血症、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障害の存在が確認できる。48時間以内に血清クレアチニンの0.3mg/dL以上、あるいは7日以内に1.5倍の上昇があった場合、急性腎障害と診断される。

急性腎障害に遭遇した場合、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障害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。最近、尿中の NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin), L-FABP (liver-type fatty acid-binding protein) が急性腎障害の診断マーカーとして保険収載された。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 (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

腎毒性の急性腎障害に比べ、虚血性の急性腎障害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。

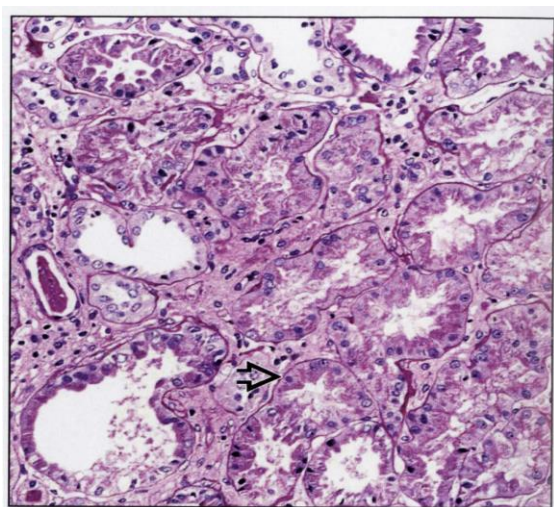


図 1 NSAIDs 関連腎症

63 歳代女性。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)

(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(腎前性急性腎障害)。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 阻害薬ならびに ARB はアンジオテンシンⅡの産生あるいは作用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 阻害薬や ARB 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、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、ロサルタンカリウム、バルサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、イルベサルタン、アジルサルタンなど

3. 中毒性機序：NSAIDs、ACE 阻害薬、ARB 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。

3－1. 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 0.5mg/dL、血清尿素窒素が 1 日 10mg/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)

4－1. 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、ARB による急性腎障害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、ARB の使用を避けるか慎重に使用する。

5－1. 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) 60mL/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 60mL/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 阻害薬ならびに ARB はクレアチンクリアランス (Ccr) 30mL/分以下、または血清クレアチニンが 3mg/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（6 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。

6－1－1 典型的症例概要（NSAIDs）

30 歳代、男性 齲歯痛 ジクロフェナク 25mg 3 錠/日 併用医薬品：なし		
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ク 25mg 3 錠/日 5 日分処方された。	ジクロフェナク 25mg 3 錠/日内服開始
3 日後	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クによる急性腎障害を疑われる。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。 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 と改善した。尿所見も異常なし。	ジクロフェナク内服中止
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。	

6－1－2 典型的症例概要（ACE 阻害薬）

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障害

2-2. 尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎障害の概要

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)、高カリウム血症、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障害の存在が確認できる。

急性腎障害に遭遇した場合、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障害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。尿細管上皮細胞障害性医薬品による急性腎障害の場合、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。

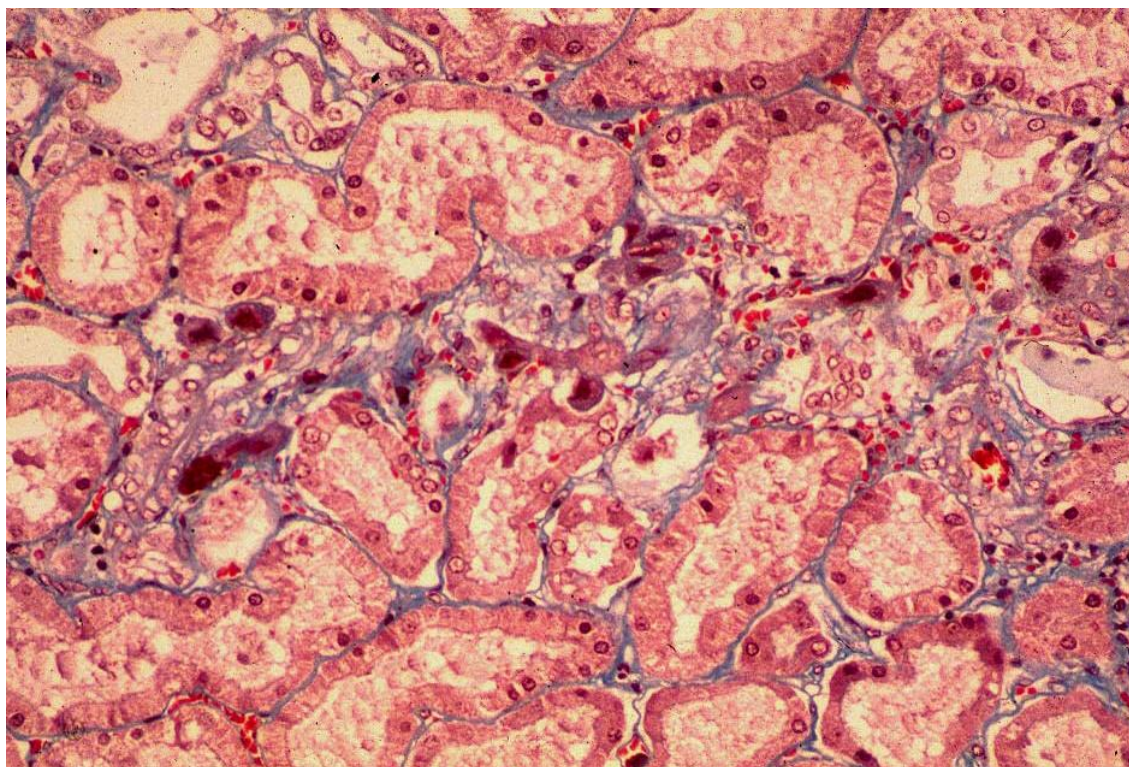


図3 シスプラチン腎症(剖検例) 40 歳代女性。直腸癌に対して、シスプラチンと 5-FU を投与して、急性腎障害に進展した。散在性に障害された近位尿細管上皮の核が大型化し、異型 (bizarre) な形態を呈し、一部は間質内にも同様な細胞が散見される (Masson 染色)。

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

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。電子顕微鏡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。

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

4-2. 判別が必要な疾患と判別方法

腎前性急性腎障害(体液量の減少、心拍出量の低下、末梢血管拡張)、腎性急性腎障害(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障害の鑑別を行うには、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。

5-2. 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高頻度に認められ、がん治療を進めていく上での妨げとなる。50-100 mg/m² の単回投与にて約 3 分の 1 の患者に毒性が認められるとされる。毒性は、投与後 10 日目に発症し、血清クレアチニン値の上昇、糸球体濾過量の低下、マグネシウム・カリウムの減少といった所見を呈する。腎毒性の感受性は個人によって異なり、発症機序は不明である。近位尿細管細胞が、シスプラチンの細胞毒性を受けやすいとされ

ている。酸化ストレス、炎症、アポトーシスが関与していると考えられている。

予防・治療：

がん薬物療法時の腎障害診療ガイドラインによれば、急性腎障害（AKI）の予測因子として、低アルブミン血症、喫煙、女性、高齢者、他の抗がん薬の併用、血清カリウム、心血管系疾患や糖尿病の合併、進行がん、シスプラチン総投与量などが報告されている。さらに、低マグネシウム血症も原因の一つと考えられている。予防として、シスプラチンの投与時の補液は、薬品の添付文書にも記載されており、強く推奨されているが、カルボプラチンを含めた他の白金製剤については、添付文書に記載がないことから、同ガイドラインでは、推奨されていない。通常シスプラチンの補液は、生理食塩水ないし、1/2 生理食塩水の静脈注射を、同薬剤投与前に 2L 前後、投与後 1L 前後行うことがかつてよくおこなわれていたが、補液量を少なくして、経口補水などを活用する short hydration が行われることもある。Short hydration は、従来の生理食塩水の静脈注射で行う方法に比べて、腎障害発現率の増加なく、安全に実施可能であるとされている。補液総量は、約 1600-2000 ml を 4 時間程度かけて投与し、カリウム、マグネシウムの補給と利尿薬による尿量確保を行う方法が用いられている。利尿薬投与については、腎障害予防に明確な推奨ができないものの、長年にわたり広く用いられており、利尿薬を用いたさまざまな治療法のエビデンスが創出されているため、否定する根拠にも乏しいと考えられている。また、マグネシウム投与は、エビデンスとしては不十分ながらも腎障害の予防に有用である可能性がある。シスプラチンによる AKI が発症した場合は、一般的な AKI に準じて、治療を行う。

（２）アミノグリコシド系抗菌薬

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等

発症機序：

薬剤性腎障害の機序分類の中では中毒性腎障害に分類される。血中から糸球体濾過されたアミノグリコシドは近位尿細管上皮細胞膜に存在するメガリン/キュービンあるいは酸性リン脂質からなる受容体と電氣的に結合し、エンドサイトーシスによって尿細管上皮細胞に取り込まれ、細胞内のライソゾームに蓄積される。ライソゾームが取り込んだアミノグリコシドが高濃度

になると分解しきれずにライソゾームは破綻し、リン脂質化を起こすことで尿細管が障害される。エンドサイトーシス依存の経路以外に TRPV1, TRPV4 などの陽イオンチャネルを介してアミノグリコシドが直接細胞質内に入る、チャネル依存の経路の存在も報告されている。障害された尿細管細胞は壊死、崩壊に至り、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。稀に、アレルギー性の間質性腎炎を呈することもある。

予防・治療・予後等：

発症早期には症状がないこともあり、身体症候から診断することは困難であることから、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肝要である。高齢、脱水、低栄養、腎機能低下、腎機能障害を起こす他剤との併用下ではアミノグリコシドによる腎障害の発症頻度が上がるため、特に注意を要する。アミノグリコシドによる腎障害を防ぐには、1) 長期間投与の回避、2) 1 日 1 回投与、3) 腎機能に応じた投与量の減量・投与間隔の延長、4) トラフ値に着目した治療薬剤血中濃度のモニタリング (therapeutic drug monitoring: TDM) などが推奨される。

TDM は 2 回目投与時のトラフ値 (投与前 30 分以内の採血値)、ピーク濃度 (投与開始 1 時間後の採血値。30 分で投与した場合、終了 30 分後。: Cpeak) の測定が实际的であり、初回 TDM 後は少なくとも 1 週間に 1 回の TDM 実施が推奨されている。また、下記薬剤併用時には腎障害の発生頻度が上がるため、特に注意を要する。1) 血液代用薬 (デキストラン、ヒドロキシエチルデンプン等)、2) ループ利尿薬 (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 等の抗菌薬、白金含有抗悪性腫瘍薬 (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、ACE 阻害薬、NSAIDs など。

投与開始直後から血液・尿検査を実施して、アミノグリコシドによる薬剤性腎障害の出現が認められた際は薬剤投与を中止する。中止後、数日から数週間の経過で腎障害からの回復が見られることが多いが、腎障害の増悪・遷延、それに伴う著しい高窒素血症や高カリウム血症、肺水腫や尿毒症症状が認められる場合には、血液透析の必要性も考え、腎臓専門医に相談し、自院内で血液浄化療法が行え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	C _{peak} (μg/mL)	トラフ値 (μg/mL)
アミカシン	50-60	<4
アルベカシン	15-20	<1
ゲンタマイシン	15-20	<1
トブラマイシン	15-20	<1

医薬品ごとの特徴：

臨床的に薬剤間の急性腎障害の発生頻度を検討した報告では、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あるが、薬剤の使用量の問題もあり、腎毒性に関する個々の薬剤の比較は難しいとされる。

副作用発現頻度：

腎障害の基準が報告によって異なり、また薬剤による差異もあるため、報告された発現頻度は数%から 50%以上までとさまざまであるが、Prospective で randomized された報告では 5-10%とされる。小児においては 20-33%とされる。

典型的症例概要：

60 歳代、男性 （被疑薬） アミノグリコシド

膜性腎症によるネフローゼ症候群にて少量ステロイド投与（プレドニゾン 1 日量 10mg）を受けていた。また蛋白尿（尿中蛋白量：0.3-0.5 g/日）、慢性腎臓病（血清クレアチニン値：1.4 mg/dL）を有していた。発熱、咳嗽が出現し、急性肺炎と診断され、入院加療が行われた。入院当初、セフェム系抗生剤が投与され、一時的に肺炎の改善がみられたが、入院 2 週間後から再び肺炎の増悪が認められた。喀痰培養で MRSA が検出されたため、セフェム系抗生剤に加えて、アルベカシン硫酸塩 (ABK) が開始された。ABK は 1 回 200 mg、1 日 2 回点滴静注 (1 日量 400 mg) で投与されたが、投与開始 15 日目から投与量は 1 日量 200mg に半減されたが、腎機能低下した。その際、尿中 $\beta 2$ -ミクログロブリンの上昇は認められたが、尿中好酸球の増加は認められなかった。ABK の投与が中止された上で十分な補液が行われ、経時的に腎機能は軽快傾向を示した。

	ABK投与 1日目	5日目	15日目	44日目	60日目
BUN (mg/dL)	35	38	71	35	32
クレアチニン (mg/dL)	1.6	2.1	3.7	2.2	1.7

(3) ニューキノロン系抗菌薬

推定原因医薬品：

ニューキノロン系抗菌薬

ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、フレロキサシン、メシル酸パズフロキサシン、プルリフロキサシン等

ニューキノロン系抗菌薬での腎障害はアレルギー性の急性腎炎によるものと尿細管腔の閉塞障害によるものとの報告がある。閉塞障害では尿の pH がアルカリでは溶解性が悪く結晶析出による閉塞障害が問題となる。また横紋筋融解症による急性腎障害の報告もあるが横紋筋融解については「横紋筋融解症」のマニュアルを参照のこと。

医薬品ごとの特徴：

医薬品ごとの明らかな特徴はなく詳細は不明である。

副作用発現頻度：

不明。パズフロキサシン注射薬の市販後調査の結果によると 2002 年 9 月から 6 ヶ月間に 4320 の医療機関で使用されたもののうち 2 件に急性腎障害が認められた(日本化学療法学会誌 53:151, 2005)。レボフロキサシン市販後調査(1993-2004)によると 45 例(推定投与例数約 1 億例)に腎機能障害。シプロフロキサシン市販後調査によると錠剤 1 例/13143 例、注射 16 例 /3160 例に腎機能障害。海外での報告では、ニューキノロン系抗菌薬使用にて AKI の発症が使用していない群の 2.18 倍に上昇すること、AKI と RAS 系阻害薬の併用にて 4.46 倍に上昇することが報告されている(Bird ST et al. CMAJ; 2013; 185(10), E475)。

典型的症例：

80 歳代、男性 (被疑薬) 塩酸シプロフロキサシン

発熱、腹痛を生じ、WBC 9400/ μ L、CRP 3.6 mg/dL で急性胃腸炎の診断のため塩酸シプロフロキサシン 600 mg (200 mg $\times$ 3) 内服開始。2 日後の採血にて BUN 35.3 mg/dL、Cr 1.7 mg/dL (投与前は 0.9 mg/dL) と上昇。尿量は 800 mL であった。発熱、腹痛は軽快、CRP 1.4mg/dL と改善。塩酸シプロフロキサシンを 200 mg $\times$ 2/日に減量。3 日目乏尿となったため利尿薬を静注したが 1 日尿量 510 mL/日と反応は乏しかった。4 日目塩酸シプロフロキサシンを中止。その後、5 日目より利尿が得られ尿量 2400 mL/日となったが血清 Cr 2.9 mg/dL、BUN 47 mg/dL であった。6 日目尿量 3800 mL となり補液を開始。Cr 3.3 mg/dL、BUN 46.6 mg/dL であった。7 日目尿量 4200 mL、Cr 2.6 mg/dL、BUN 40.0 mg/dL と改善。塩酸シプロフロキサシン中止 7 日後に BUN 14.5 mg/dL、Cr 1.0 mg/dL と正常化した。

(4) ヨード造影剤

推定原因医薬品：

造影剤の種類：

イオン性：アミドトリゾ酸ナトリウムメグルミン、イオキサグル酸、イオタラム酸ナトリウム、イオタラム酸メグルミン、イオトロクス酸メグルミン

非イオン性：イオキシラン、イोजキサノール、イオトロラン、イオパミドール、イオプロミド、イオヘキソール、イオベルソール、イオメプロール

発症機序：

血管内に投与された造影剤は約 99%が尿中へ排泄されるため投与方法や投与量にかかわらず腎臓に何らかの負荷がかかる。直接的な尿細管上皮細胞への毒性と腎髄質虚血の相互作用の結果として起こると考えられている。造影剤による尿細管の障害は主として髄質の尿細管に起こるとされている。造影剤の高浸透圧性や尿細管腔へ流出した近位尿細管由来の酵素が直接、尿細管上皮細胞を障害すると考えられ、加えて造影剤による尿酸、シュウ酸の分泌亢進による尿細管の閉塞が原因となる。造影剤の投与直後には数秒間、一過性に腎血流が増加し続く数分後に腎血流は急速に低下し始める。その後、腎血流の低下は長時間持続する。この腎血流低下には造影剤自体の高浸透圧性だけではなく様々な mediator が関与しており血管内皮細胞から放出されるエンドセリンやアデノシンなどの血管収縮因子の分泌増加や一酸化窒素 (NO)、プロスタグランジンなどの血管拡張因子の減少が考えられている。腎髄質は酸素分圧が低いことより酸素摂取率が高くなり酸素

予備能が小さいことが知られている。つまり、造影剤使用に伴う血流低下によりさらに酸素分圧が低下した結果、腎髄質虚血により尿細管壊死が誘導され腎機能が低下すると考えられている。

予防・治療・予後等：

・ 具体的予防法

不要な造影剤検査は行わない。用量依存的に急性腎障害の発症頻度が上昇する。最も高いリスクファクターは既存の腎機能低下であるので、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、高齢者はリスクファクター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方が急性腎障害の発症が多かったとする報告もあり (Kidney Int 47:254, 1995)、リスクファクターを有する患者ではイオン性造影剤の使用は出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 (N Engl J Med 348:491, 2003)。造影剤の前後に十分に補液を行うことが有意に発症を抑制する (Arch Intern Med 162:329, 2002)。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。生理的食塩水にフロセミドやマンニトールを併用すると逆に血清クレアチニンが上昇するので使用を避ける (N Engl J Med 331:1416, 1994)。過去、重炭酸ナトリウムやアセチルシステインが造影剤による腎機能障害の予防に効果的であると報告されたが、近年の大規模臨床試験では、生理食塩水による予防効果に対して優位性は認められなかった (N Engl J Med 378:603, 2018)。予防的血液透析あるいは血液濾過透析は造影剤腎症の発症リスクを軽減するエビデンスが無いため、造影剤投与後に施行することは推奨されていない (腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012)。

・ 具体的治療法

造影剤腎症に対して特殊な治療法はなく一般的な急性腎障害の治療を行う以外にない。多くは補液を行い、体液、電解質バランスを調整し腎機能の回復を待つが乏尿や電解質異常、代謝性アシドーシスがみられるような重症の場合は血液透析療法を考慮する。急性腎障害の回復期には利尿期がおとずれるため体液、電解質バランスに留意する。造影剤による急性腎障害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。

典型的症例：

60 歳代、女性 （被疑薬）造影剤

40 歳頃関節リウマチが発症し、ステロイド、ペニシラミン、NSAIDs にて治療が開始された。その後、症状は軽減し、ステロイドは減量され、ペニシラミンと頓用の NSAIDs で経過観察されていた。55 歳頃から尿蛋白 1+ 程度が出現したが、腎機能は血清クレアチニン 0.8 mg/dL 程度で変化はみられなかった。最近、尿潜血が出現し、結石や腫瘍の鑑別のため静脈性尿路撮影が行われた。検査一週間後、下腿に軽度の浮腫が出現し外来受診した。血清クレアチニン値 3.5 mg/dL と上昇し、急性腎障害の診断で入院した。尿量は一日 500 mL と乏尿傾向にあり、FENa 1.8 で腎性急性腎障害であった。補液、利尿薬で利尿は得られず乏尿が続き、造影剤使用 10 日後に血清クレアチニン値 7.3 mg/dL、高カリウム血症、代謝性アシドーシスがみられたため血液透析が導入された。血液透析 3 回施行後より一日 2000 mL 以上の尿量が得られるようになり、造影剤使用 25 日目に血清クレアチニン値は正常範囲に低下し退院した。

6－2．その他、早期発見・早期対応に必要な事項

（1）早期発見に必要な検査項目

血清尿素窒素、血清クレアチニン、電解質、尿中 α_1 - β_2 -ミクログロブリン、尿中 NAG、FENa、血清シスタチン C、胸部 X 線検査、血液ガス検査、心電図

（2）その他

NSAIDs は両側腎動脈狭窄、片腎、多発性骨髄腫、脱水では投与を避ける。ACE 阻害薬は両側腎動脈狭窄、片腎、多発性骨髄腫、脱水では投与を避ける。

7. 引用文献・参考資料

【NSAIDs、ACE 阻害薬】

- 1) 富野康日己：腎不全，*図解腎臓内科学テキスト*. 286-291 (2004)
- 2) 清水直容：急性腎不全，*有害事象の診断学*. 192-195 (2003)
- 3) 日本病院薬剤師会：急性腎不全，*重大な副作用回避のための服薬指導情報集*. 61-64 (2001)
- 4) 二瓶宏：虚血性急性腎不全，*腎と透析*. 385-389 (1991)
- 5) 大野岩男：薬剤性腎障害，*日本医事新報*. 21-27 (2003)
- 6) 富野康日己：急性腎不全，*エクセルナース(腎・泌尿器編)*. 183 (2001)
- 7) 富野康日己：*抗炎症薬、抗リウマチ薬、鎮痛薬、腎機能低下患者への薬の使い方*(2002)
- 8) 安田元，塩之入洋：ACE 阻害薬. *腎と透析* 57(7), 68-71 (2004)
- 9) 高木章乃夫，岩田康義，佐藤千景 他：アンギオテンシン変換酵素阻害剤投与中に発生した急性腎不全症例の検討. *ICU と CCU* 26 別冊号, S150-152 (2002)
- 10) 山崎肇，秋山史大，坂井邦彦 他：アンジオテンシン変換酵素阻害薬による急性腎不全で発見された片側腎主幹動脈狭窄の一例. *日本腎臓学会誌* 43, 540 (2001)

【シスプラチン】

- 1) Litterst CL, Torres IJ, Guarino AM : Plasma levels and organ distribution of platinum in the rat. Dog, and dog fish following intravenous administration of cis-DDP(II). *J Clin Hemat Oncol* 7:168-78 (1977)
- 2) Safirstein RL, Winston J, Moel D et al: Cisplatin nephrotoxicity insights into mechanism. *Int J Andrology* 10: 325-46 (1987)
- 3) Racz I, Tory K, Gallyas Jr F et al: BGP-15 – a novel poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor – protects against nephrotoxicity of cisplatin without compromising its antitumor activity. *Biochem Pharmacol* 63:1099-1111 (2002)
- 4) Safirstein RL and Deray G: Anticancer: Cisplatin/carboplatin. In: De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, and Verpooten GA, editors. *Clinical Nephrotoxin*. Dordrecht/Boston/London Kluwer Academic Publishers 261-271 (1998)

【アミノグリコシド】

- 1) Kahlmeter G and Dahlager J.I.: Aminoglycoside toxicity-a review of clinical published Between 1975 and 1982. *J Antimicrobial Chemotherapy* 13 Suppl A: 9-22 (1984)
- 2) Buring JE, Evans DA, Mayrent SL, Rosner B, Colton T, Hennekens CH. :Randomized trials of aminoglycoside antibiotics: quantitative overview. *Rev Infect Dis.* 10:951-7 (1988)
- 3) Mingeot-Leclercq M.P, et al: Aminoglycoside nephrotoxicity *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 43: 1003 (1999)
- 4) Bertino JS Jr, Booker LA, Franck PA, Jenkins PL, Franck KR, Nafziger AN. :Incidence of and

significant risk factors for aminoglycoside-associated nephrotoxicity in patients dosed by using individualized pharmacokinetic monitoring. J Infect Dis. 167:173-9 (1993)

- 5) Crorin RE: Aminoglycoside nephrotoxicity: pathogenesis and prevention. Clin Nephrol 11:251-256 (1979)
- 6) Scmitz C et al: Megalin deficiency protects from renal aminoglycoside accumulation. J Biol Chem 277:618-22 (2002)
- 7) Nagai J et al: Entry of aminoglycosides into renal tubular epithelial cells via endocytosis-dependent and endocytosis-independent pathways. Biochem Pharmacol 15;90(4):331-7 (2014)
- 8) McWilliam SJ et al: Aminoglycoside-induced nephrotoxicity in children. Pediatr Nephrol 32(11):2015-2025 (2017)
- 9) 薬剤性腎障害 診療ガイドライン 2016 日腎会誌 58(4):477-555(2016)
- 10) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—. 抗菌薬 TDM ガイドライン 2015 Executive summary

【ニューキノロン】

- 1) 日本化学療法学会誌 53:151 (2005) 2) 腎不全時の薬物使用、臨床透析、増刊号(1998) 3) 薬剤性腎障害、医学のあゆみ 215(6)(2005) 4) Toxic nephropathy, 1680-1692 (1996)
- 2) Bird ST et al: Risk of acute kidney injury associated with the use of fluoroquinolones. CMAJ. 2013;185:E475-82.

【造影剤】

- 1) 重大な副作用回避のための服薬指導情報集 1、株式会社じほう、p61 (1997)
- 2) 有害事象の診断学、デジタルプレス p192
- 3) Toxicology of the kidney, second edition Jerry B, Robin S. Goldstein. Raven Press, Ltd. New York (1993)
- 4) 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン 2012 東京医学社
- 5) Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, VanFossen DB. :Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. Kidney Int. 47:254-61 (1995)
- 6) Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. :Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. N Engl J Med. 348:491-9(2003)
- 7) Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. :Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med. 162:329-36 (2002)
- 8) Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. :Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med. 331:1416-20 (1994)
- 9) Weisbord SD, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med. 378:603-614 (2018).

参考１ 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第６８条の１０に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第６８条の１０の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位１０位）を列記したもの。
注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、１症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害１件・肺障害１件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。
- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 27 年度 (平成 30 年 3 月集計)	急性腎障害	バラシクロビル塩酸塩	121
		シスプラチン	20
		エルデカルシトール	19
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	16
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	11
		アシクロビル	10
		ポマリドミド	10
		メトトレキサート	10
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	9
		バンコマイシン塩酸塩	8
		その他	312
		合 計	546
平成 28 年度 (平成 30 年 3 月集計)	急性腎障害	バラシクロビル塩酸塩	126
		シスプラチン	33
		エルデカルシトール	16
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	14
		オムビタスビル水和物・パリタプレビル水和物・リトナビル	12
		メトトレキサート	11
		エダラボン	11

		プレガバリン	10
		アルファカルシドール	10
		ロキソプロフェンナトリウム水和物	9
		レボフロキサシン水和物	9
		その他	380
		合 計	641

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 27 年度 (平成 30 年 3 月集計)	腎尿細管壊死	タクロリムス水和物	2
		ゲンタマイシン硫酸塩	2
		ミコフェノール酸 モフェチル	1
		ベバシズマブ (遺伝子組換え)	1
		ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	1
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	1
		ゾレドロン酸水和物	1
		ジクロフェナクナトリウム	1
		カペシタビン	1
		エベロリムス	1
		アビラテロン酢酸エステル	1
		アデホビル ピボキシル	1
		アシクロビル	1
		合 計	15
平成 28 年度 (平成 30 年 3 月集計)	腎尿細管壊死	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	3
		フルオロウラシル	2
		乾燥 B C G 膀胱内用 (日本株)	1
		ラニナミビルオクタン酸エステル水和物	1
		ドセタキセル水和物	1
		タクロリムス水和物	1
		セレコキシブ	1
		シスプラチン	1
		ゲムシタビン塩酸塩	1
		アデホビル ピボキシル	1
		合 計	13

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 21.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状態等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「SMQ: 急性腎障害」が提供されており、これを用いると MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
PT: 基本語 (Preferred Term) 急性腎障害	Acute kidney injury
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 急性腎前性腎不全 急性腎不全 尿細管壊死病変を伴う急性腎不全 急性腎不全、詳細不明 低血圧性急性腎不全 急性虚血性腎不全 慢性腎不全の急性増悪 尿酸性急性腎不全 急性腎機能停止 腎機能停止 急性腎機能不全 横紋筋融解症による腎不全 腎前性高窒素血症 急性乏尿性腎不全 ステージ1 急性腎障害 ステージ2 急性腎障害 ステージ3 急性腎障害 非乏尿性急性腎不全	Acute prerenal failure Acute renal failure Acute renal failure with lesion of tubular necrosis Acute renal failure, unspecified Renal failure acute hypotensive Renal failure acute ischaemic Renal failure acute on chronic Renal failure acute uratic Renal shutdown acute Shutdown renal Acute renal insufficiency Rhabdomyolysis-induced renal failure Azotaemia prerenal Acute oliguric renal failure Stage 1 acute kidney injury Stage 2 acute kidney injury Stage 3 acute kidney injury Acute nonoliguric renal failure
PT: 基本語 (Preferred Term) 腎尿細管壊死	Renal tubular necrosis

LLT：下層語 (Lowest Level Term)	
急性腎尿細管壊死	Acute tubular necrosis
下部ネフロンネフローゼ	Lower nephron nephrosis
尿細管壊死	Tubular necrosis

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成24年度～平成28年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による 健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成24～28 年度 (平成29年 5月集計)	急性腎障害	抗ウイルス剤(625)	33
		解熱鎮痛消炎剤(114)	26
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの (613)	26
		合成抗菌剤(624)	6
		抗てんかん剤(113)	5
		消化性潰瘍用剤(232)	5
		その他の化学療法剤(629)	5
		その他	45
	合計		151
	腎尿細管壊死		0

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考 4 医薬品副作用健康被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和 55 年 5 月 1 日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成 16 年 4 月 1 日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成 26 年 11 月 25 日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合

（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の人が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)