

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。

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。

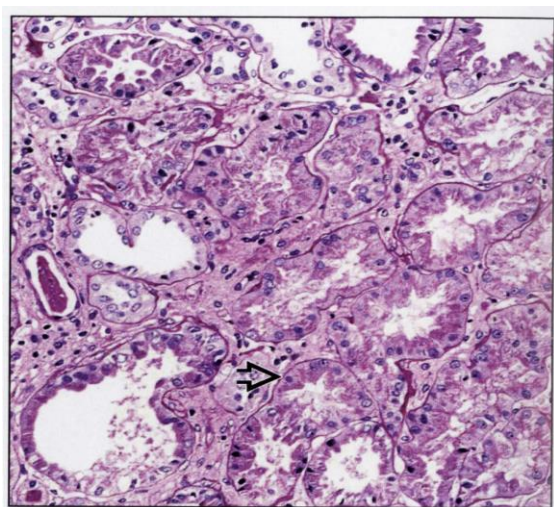


図 1 NSAIDs 関連腎症

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 週の間に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 齦歯痛 ジクロフェナク 25mg 3 錠/日 併用医薬品：なし		
処方	急性に発症した齦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 日間は齦歯痛のため、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、齦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。

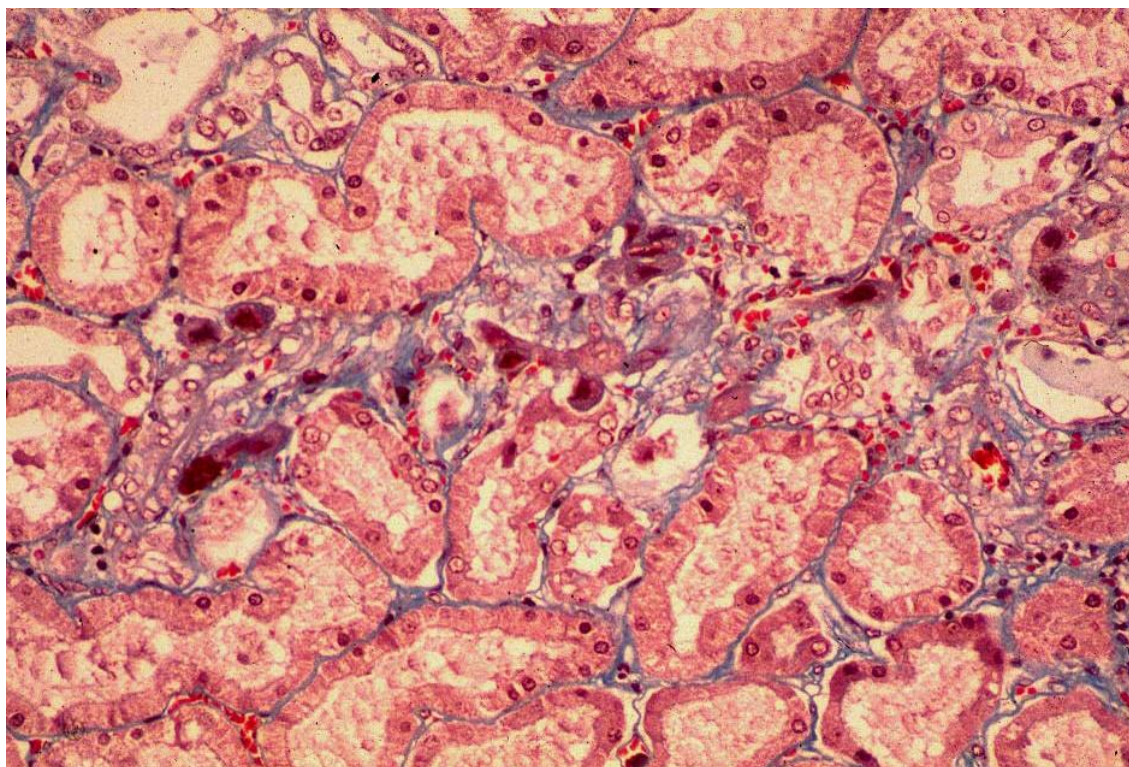


図3 シスプラチン腎症(剖検例) 40 歳代女性。直腸癌に対して、シスプラチンと 5-FU を投与して、急性腎障害に進展した。散在性に障害された近位尿細管上皮の核が大型化し、異型(bizarre)な形態を呈し、一部は間質内にも同様な細胞が散見される(Masson 染色)。

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。