

B 医療関係者の皆様へ

薬剤にともなう腎障害は、曝露からの発症までの時間経過により、急性（1-7日）、亜急性（8-90日）、慢性（90日以上）に分類されますが、病態としては重複する部分が多いため、本稿では急性間質性腎炎と慢性間質性腎炎に区分して概説いたします。（文献1）

<急性間質性腎炎>

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる兆候

古典的臨床3徴は「微熱（35-70%）」「発疹（25-40%）」「好酸球増多（25-40%）」であるが、全てが揃うことは10%以下とされている（文献2）。その他腎臓の急性腫脹にともなう「背部痛」や「腰部の張り」が約30%の症例の初発症状になる。肉眼的血尿は5-15%に、関節痛は25%以上に認められる。その他悪心・嘔吐、下痢、などの感冒症状や胃腸炎と区別がつかない症状もあり注意が必要となる。その後に腎機能低下が進行すると尿量減少、浮腫、体重増加などの症状が出現する。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腎臓専門医に紹介することが望ましい。

(2) 副作用の好発時期

原因医薬品を服用後 2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。特にNSAIDsによる間質性腎炎の場合、高齢者で長期間（数ヶ月から数年）にわたって原因薬剤に曝露されてきた患者に発生することがあるので注意が必要である。

(3) 患者側のリスク因子

薬剤性間質性腎炎に年齢、性別の偏りはない。また薬剤の使用量と腎障害の間にも厳格な相関は見られない。以前医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状、腎機能障害、肝機能障害などを認めた既往のある患者には注意して医薬品を使用する。

(4) 推定原因医薬品

主な推定原因医薬品は、抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、解熱消炎鎮痛薬、抗痛風治療薬など広範囲にわたる。アレルギーが関与していると考えら

れており、どのような医薬品でも発症する可能性がある。

(5) 早期診断のポイント

近年は複数の医療機関にかかり多剤服用している場合があり（特に高齢者）、まずは薬剤の副作用の可能性を疑い「お薬手帳」などで服薬内容や開始時期を詳細に確認することが最も有効な診断法である。

2. 副作用の概要

間質性腎炎は病理組織学的概念であり、確定診断には腎生検を行う必要がある。一般的な症状のみでは診断が困難なことも多い。特に最近では複数の薬剤を服用している症例が多いため、常に薬剤の副作用の可能性を疑って対応すべきである。また少しでも本疾患を疑った場合は、早期に検査を行う必要がある。

(1) 頻度

確定診断に腎生検を要するため、とくに腎生検まで至らず改善する様な軽症例を含めた解析が難しい。このため実数より少なく評価されてしまう傾向がある。腎生検をした症例の中では0.5-2.6%が急性間質性腎炎で、急性腎障害（AKI）で腎生検された中で5-18%程度とされる（文献8）。このうち約70%が薬剤性と診断されている。

その割合は近年徐々に増えてきており、世界的に抗菌薬やNSAIDsが頻用されるようになったからとされている。

(2) 自覚症状

持続する微熱、皮疹、肉眼的血尿、側腹部痛、腰の張り、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少（脱水が原因）などの非特異的な症状の後に、腎機能低下に伴い尿量減少、浮腫、体重増加（尿量減少による体液量増加が原因）、呼吸困難などを認める。

(3) 臨床検査値

尿検査 血清クレアチニンやBUNが上昇する前から尿細管機能障害が生じるため、尿量増加、尿比重低下、正常血糖下での尿糖、尿pH5.9以上、FENaの上昇などを認める（文献2）。尿蛋白は軽度で2g/日以下であることが多いが、NSAIDsによる場合はネフローゼを呈することがある。70-80%に顕微鏡的血尿が見られるが赤血球円柱が出ることはほとんどない。75-85%の高頻度で無菌性膿尿を認める。尿中好酸球は診断に頻用されるが感度60%、特異度85%と診断的価値は高くない。

その他、NAG、尿 α 1-ミクログロブリン、尿 β 2-ミクログロブリンなどの間質障

害のマーカーの上昇を認める。

血液検査 遷延する薬剤暴露により血清クレアチニンや BUN の増加を認める。その他、電解質異常（高カリウム、低リン、低ナトリウム血症）、低尿酸血症、代謝性アシドーシス（主に遠位尿細管型 RTA）、白血球数増加、好酸球数増加、RIST 増加などを認めることがある。

特殊検査 リンパ球刺激試験（DLST：試験の結果が陽性的場合には、原因医薬品を特定できることがある。）感作された薬剤反応性 T 細胞クローンは 1 年以上にわたり存在するため、腎機能回復後でも薬剤特定のために行う意義がある。

バイオマーカー 近年、AKI の早期診断に有用なバイオマーカーの探索研究が進められているが、急性間質性腎炎も血清クレアチニンや BUN が上昇する前の尿細管機能障害の時期に治療介入が必要となるため、一部のバイオマーカーを流用できないか検討が進められている。その中で、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) の上昇が間質浮腫と炎症細胞浸潤と相関し、NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) が尿細管障害及び萎縮と相関していると報告されている（文献 3）。今後さらなる研究が進められるはずである。

（4）画像検査所見

腹部超音波検査や腹部 CT などにより、急性では両側の腎腫大を認める。⁶⁷Ga（ガリウム）シンチグラムで、約 1/3 の症例で腎への取り込みの増大を認める。

（5）腎病理組織所見（急性）

病変の首座は間質の浮腫と CD4 または CD8 陽性 T 細胞を主体とした細胞浸潤である。好酸球は 10% 以下に認め特に抗生剤による間質性腎炎で著明とされる。一方好中球浸潤はほとんど認めない。炎症反応を反映した非乾酪性肉芽種様病変を認めることもあるが、サルコイドーシスより鮮明でない。間質の炎症に付随して尿細管障害が惹起される。細管上皮の腫大・増生・変性と、上皮内および周囲へのリンパ球浸潤が認められる。炎症が強い場合尿細管基底膜の破壊がみとめられることがある。間質への細胞浸潤、浮腫をさまざまな程度に認めることが特徴である。急性期には糸球体、血管に変化を認めない。一部の症例では、蛍光抗体法にて、尿細管基底膜上に IgG、C3 が線状、顆粒状に沈着を認めることがある。（文献 5）

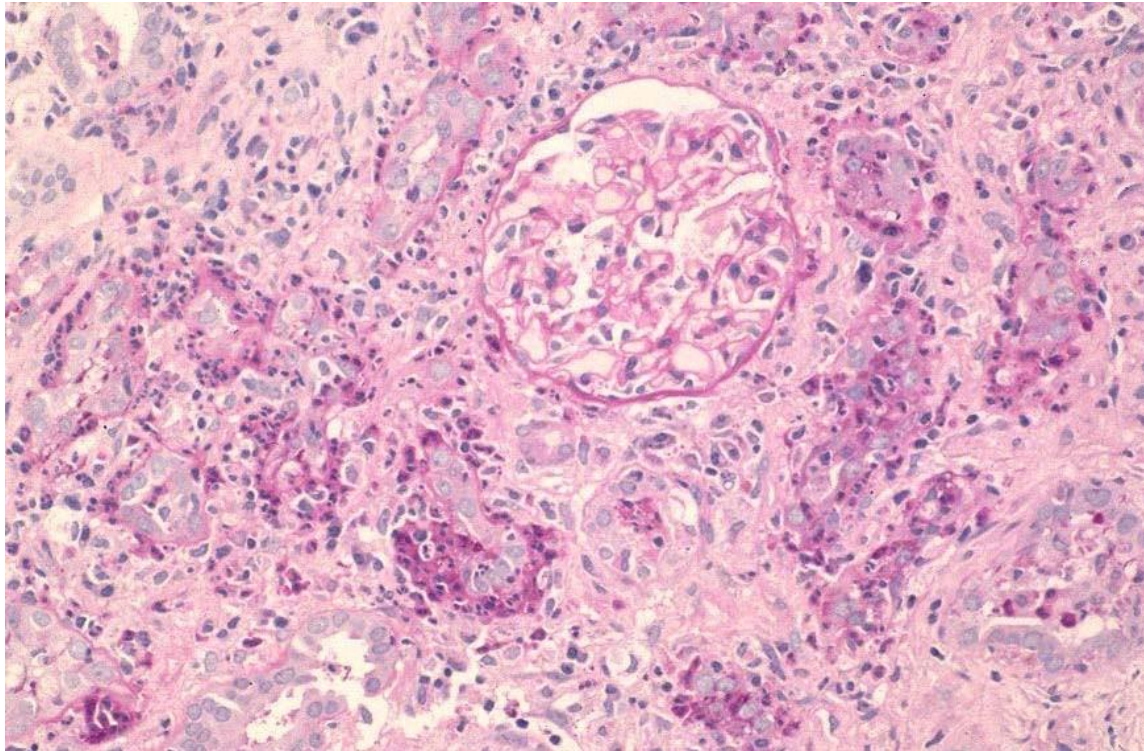


図 1. 間質性腎炎（生検例）

60 歳代女性。高熱で感染症を疑い、アンピシリンを使用したが反応なく、その後セフトキシムナトリウムを 6 日間使用して、腎機能が低下したため腎生検施行。アンピシリンとセフトキシムナトリウムに対する DLST では両剤に陽性を示した。腎生検組織増では、幼若化リンパ球ならびに好中球が尿細管基底膜の内外に浸潤し、尿細管上皮細胞障害を伴い、いわゆる尿細管炎が顕著に見られる。糸球体には異常がなかった。

※東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座 病理診断学講座 城謙輔氏より提供

（6）発生機序

以前は薬剤に対するアレルギー反応が広く関与していると考えられてきたが、徐々にその詳細が明らかになり、主に Type4b の IgE が介在しない細胞性免疫反応が主体とされている（文献4）。ほとんどの薬剤が 1000kDa 以下でありそれ自体に免疫原性がないが、それ自体（または代謝産物）が別のタンパクと共有結合することにより免疫原性を獲得する（haptenization ハプテン化）。この結合は流血中の特異タンパク、または腎尿細管間質のタンパクのいずれかと生じる。稀なケースではあるが、薬剤が直接新規抗原性を獲得したり、他の抗原物質と類似性により交差反応を惹起する場合がある。抗原提示細胞である腎臓内樹状細胞やマクロファージ、または尿細管上皮細胞がこれらを取り込み MHC classII を発現しヘルパーT細胞を活性化する。活性化したT細胞は、サイトカイン分泌などを介して炎症のカスケードを開始し初期の炎症が生じる。一度急性炎症が始まるとそ

の後は免疫反応に依存せず final common pathway がすすむことにより組織の繊維化におきかわり最終的な間質障害が完成する。

ごく稀にメチシリン、リファンピシン、アロプリノール、フェニトインなど限られた薬剤性間質性腎炎で TBM 上に IgG や補体が染色される場合があるが、この場合は糸球体をろ過した薬剤と尿細管基底膜のタンパクが結合し新たな抗原性を獲得し、自己免疫を惹起することで間質障害が生じるとされるが詳細はまだわかっていない。

3. 予後

薬剤中止や適切な治療により腎機能が回復する症例は60-65%、部分的な改善にとどまる症例が10-20%、回復しない症例が5-10%とされる。その中でも高齢になる程改善率が悪いとされ、特に乏尿、尿毒症症状出現、透析導入した高齢症例は予後が悪い（文献6）

4. 鑑別疾患

他の原因による間質性腎炎（文献7、8）

(1) 感染症(5-10%)

細菌感染：*Brucella*、*Campylobacter*、*E. Coli*、*Legionella*、*almonella*、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Yersinia*など

ウイルス感染：サイトメガロウイルス、EBウイルス、ハンタウイルス、HIV、ポリオーマウイルスなど

その他の感染：*Leptospira*、結核、マイコプラズマ、リケッチア、トキソプラズマなど

(2) 特発性(5-10%)

TINU 症候群、抗 TBM 病

(3) 全身疾患に伴うもの

サルコイドーシス、IgG4 関連疾患、DRESS 症候群、SLE、シェーグレン症候群

5. 治療方法

いち早く薬剤性の可能性を考え、被疑薬の中止を行うことが最重要である。薬剤中止のみで腎機能回復する症例があるが、十分に反応しない場合もある。その場合のステロイドの可否については以前から議論されてきたが現在結論が分かれる。理由は前向き無作為試験ができないため、すべて後ろ向き試験となっているからである。この場合ステロイド投与群はより重症例であることから、有意差がない場合の評価ができない。ただしステロイドを使用する場合は早期

に使わなければ効果が乏しいことは明らかとなっている（文献9）。特に間質の線維化がすすむと不可逆的になるため、それ以前（休薬から7日以内）に開始することが推奨されている。ステロイド反応群はステロイド開始から比較的早期に改善を認めるため長期に使用することは避けるべきであり、4-6週で漸減中止とする。ステロイドに反応しない場合ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の使用が検討されているが、その効果については不明である。

6. 典型的症例概要

【症例】19歳の男性。生来健康で健診でも尿異常を指摘されたことはない。感冒症状および発熱のため、近医にて抗生剤（βラクタム系）および解熱鎮痛剤（NSAIDs）を長期にわたり処方変更されながら内服していた。経過中に腎機能障害を認めたため、精査のため紹介・入院となった。

検査所見：血液尿素窒素 26mg/dl、血清クレアチニン 2.2mg/dl、血清総蛋白 8.4g/dl、血清アルブミン 4.8g/dl、尿蛋白排泄 787mg/日、尿β2-マイクログロブリン 20861 μg/L、尿N-アセチル-β-グルコサミニダーゼ 20.9 U/L、尿沈渣にて好酸球を認める。

腎生検病理組織所見：腎間質領域にはびまん性に浮腫性拡大と炎症細胞浸潤を認め、一部の尿細管には尿細管炎を伴っていた。浸潤細胞はリンパ球に加え、形質細胞や好酸球を認めた。糸球体には有意な所見は認められなかった。以上より、急性間質性腎炎と診断された。

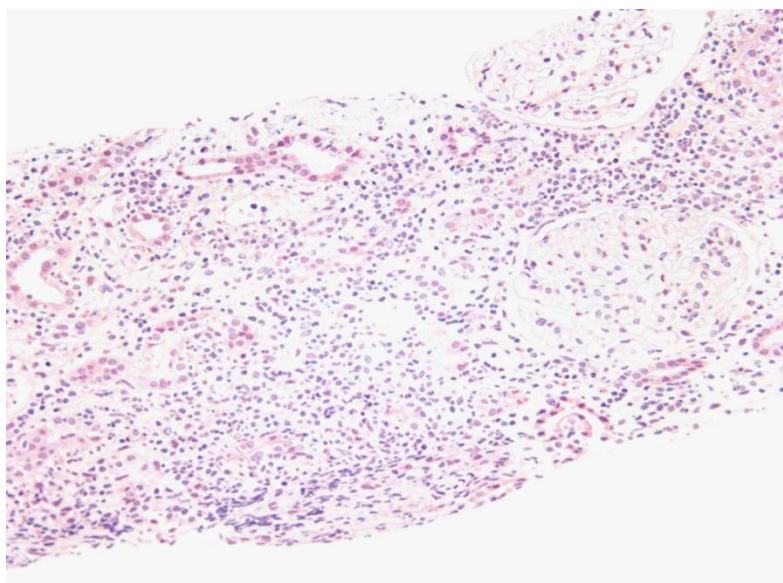


図2.
(HE x100)

本例は感冒に対して投与された抗菌薬および解熱鎮痛薬によって発症したと考えられる急性間質性腎炎の一例である。臨床所見および病理組織所見より比較的重症と判断され、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 500mg X 3 日間）に続き、ステロイド薬の内服（プレドニゾン 50mg 分1）による治療を行った。その後、ステロイド薬は漸減、尿中尿細管性蛋白の減少とともに腎機能は正常範囲まで改善した。（文献10）

＜慢性間質性腎炎＞

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる兆候

多くの症例は無症状で経過し、健診での腎機能検査で偶然に発覚する。全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲低下、呼吸困難、多飲・多尿などの症状が出現することがある。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

長期服用の経過の中で発症する。

(3) 患者側のリスク因子

明らかではない。

(4) 推定原因医薬品

主な推定原因医薬品は、鎮痛薬、抗精神病薬、漢方生薬、抗がん薬などが挙げられる。

(5) 早期診断のポイント

多くの症例は無症状で経過し、健診での腎機能検査で偶然に発覚する。全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲不振、呼吸困難、多飲・多尿などの症状が出現した場合は本症を疑う。確定診断は腎生検によるが、本症を疑った場合には、早急に採尿・採血検査等を行い、他の腎機能障害の原因となる疾患の否定が必要である。以上の症状・検査により本症が強く疑われる場合は、直ちに入院させた上で、腎臓内科とのチーム医療を行う。

2. 副作用の概要

尿細管間質性腎炎は病理組織学的概念であり、確定診断には腎生検を行う必要がある。一般的な症状のみでは診断が困難なことも多い。少しでも本疾患を疑った場合は、早期に検査を行う必要がある。

(1) 自覚症状

多くの症例は無症状である。

(2) 他覚症状

全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲不振、呼吸困難、多飲・多尿など。

(3) 臨床検査値

尿検査 尿蛋白陽性あるいは陰性（2 g/日以下であることが多い。）、尿潜血陽性あるいは陰性、尿糖陽性、尿 α 1-ミクログロブリン増加、尿 β 2-ミクログロブリン増加、汎アミノ酸尿（近位尿細管障害の場合、ファンコニー症候群を呈する。）、希釈尿（集合管障害の場合）

血液検査 BUN 増加、Cr 増加、電解質異常（高カリウム、低ナトリウム血症）、代謝性アシドーシス

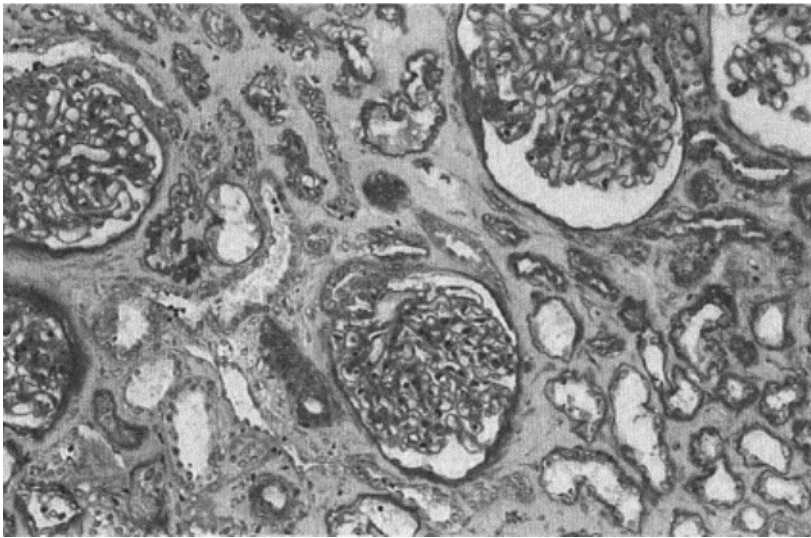
(4) 画像検査所見

腹部超音波検査や腹部 CT 検査で、両側の腎萎縮を認めることがある。腎乳頭の石灰化がみられることがある。

(5) 腎病理組織所見（慢性）

慢性期の所見として、間質線維化、尿細管萎縮を認め、急性と比較して間質の浮腫は軽度である。急性尿細管間質性腎炎より少ないものの、間質への炎症細胞浸潤を巣状に認める。尿細管上皮細胞の腫大・増生・扁平化などと、上皮内および周囲への炎症細胞の浸潤（尿細管炎）が認められる。尿細管腔内には Tamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在する。炭酸リチウムによる腎障害では、遠位尿細管拡張・微小嚢胞形成をしばしば認める。一般に急性尿細管間質性腎炎では糸球体に変化は認めないが、慢性尿細管間質性腎炎では虚血性変化や Bowman 嚢の肥厚などを認め、進行例では糸球体硬化を呈し、病理組織所見から糸球体疾患による二次的な尿細管間質障害との鑑別が困難な場合もある。

図3. 慢性間質性腎炎（生検例）※藤村敏子他、日腎会誌、47（4）：474-480、2005より転載



（6）発生機序

非アレルギー性の慢性尿細管間質性腎炎の場合、尿細管上皮細胞内への薬剤やその代謝産物の蓄積とそれに伴う低酸素状態や活性酸素の関与が示唆されている。鎮痛薬による腎障害の正確な病態機序は不明であるが、遠位ネフロンを中心に障害を認める。有名である腎乳頭壊死の発症仮説として、複数の鎮痛薬（多くはアスピリンとアセトアミノフェンなどの複数薬の服薬、合剤の服用）の代謝産物の濃度が腎髄質深部である腎乳頭で濃縮されることにより発症する、相乗毒性と考えられている。アミノサリチル酸（5-aminosalicylic acid、5-ASA）による腎障害はサリチル酸（アスピリンの代謝産物）に関連する腎障害に類似している。リチウムは直接的に遠位尿細管、集合管へ影響を与え、慢性間質性腎炎を呈する。アリストロキア酸による腎障害は、近位尿細管を含む広範囲のネフロンが障害される。シスプラチンによる腎障害は、急性期には近位尿細管終末部および遠位ネフロンを中心に直接的に障害を受け、その後遺症として慢性的な尿細管萎縮、間質線維化に移行する。アレルギー性の慢性尿細管間質性腎炎についての詳細は急性尿細管間質性腎炎の項目を参照のこと。

（7）医薬品ごとの特徴

複数の鎮痛薬の併用 {フェナセチン（国内販売中止）が有名であるが、フェナセチン単剤と腎障害との関連性は確定していない。}、リチウム、漢方生薬（正確にはアリストロキア酸を含む生薬を含有した漢方生薬）、アミノサリチル酸の長期使用により慢性尿細管間質性腎炎を発症する。シスプラチンによる急性尿細管壊死後に慢性尿細管間質性腎炎に移行することが知られている。

(8) 副作用発現頻度

本邦での正確な発症頻度は明らかではない。薬剤ごとの検討では、本邦を含め近年の鎮痛薬による腎障害の正確な発症頻度は明らかではないが、各国の鎮痛薬販売の規制により減少していることが示唆されている。また、リチウムに関して、リチウム服用患者を無作為に抽出した腎生検の検討では、多尿を有する 12 人中 9 人に病変を認め、一方で多尿ではない患者では異常はみられなかったとの報告があるが、潜在的な腎障害の発症もあるされており正確な発症頻度は明らかではない。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 主要所見

- ・尿細管間質障害を疑わせる検査所見
- ・画像検査にて両側腎萎縮・腎乳頭石灰化を認めることがある
- ・腎生検にて慢性尿細管間質性腎炎の確認

(2) 参考所見

特になし。

4. 鑑別疾患

急性尿細管間質性腎炎の項目を参照のこと。

5. 治療方法

- ①腎機能障害が軽度（検査値異常など）であれば、原因医薬品の中止を行う。
- ②一部の慢性尿細管間質性腎炎で副腎皮質ステロイドの有効性の報告がある。腎不全状態では透析療法を行うことが望ましい。

6. 典型的症例概要

症例；48 歳男性。主訴：筋痙攣を伴う高度腎不全。病歴：高尿酸血症に対して漢方生薬（漢ボウイ）を 9 ヶ月間服薬していた。検尿では、軽度蛋白尿、軽度血尿、尿糖がみられたが、円柱尿は認めなかった。血液検査では、高度腎不全、高クロール性代謝性アシドーシス、高度貧血がみられた。治療として、血液透析が開始され、腎不全症状は改善した。腎生検が施行され、高度の尿細管上皮細胞の変性や萎縮、間質線維化が観察された。一方、糸球体は一部に虚血性変化を認めるものの、比較的良好に保たれていた。服用していた漢方生薬は高濃度のアリストロキア酸を含有しており、腎生検組織所見と併せて、アリストロキア酸腎症と診断した。

（藤村敏子他、日腎会誌、47（4）：474-480、2005、英語抄録を日本語翻訳）