

# 薬剤性腎障害

2017.5.25 ショートレクチャー  
腎臓内科 長谷川 伸

参考文献：専門医のための腎臓病学 第2版 下條文武監修 医学書院 2009年  
初学者から専門医までの腎臓学入門 海蔵第2版 日本腎臓学会編集委員会 2012年

## はじめに

日常臨床で使用される薬剤の種類は増加の一途  
さらに個々の患者に投与される薬剤もさまざま  
高齢者や生活習慣病を有する患者も増加  
これらの患者は慢性腎臓病（CKD）を合併している場合が多い  
その結果、薬剤の副作用や様々な臓器障害が増えている  
腎臓は肝臓とともに主要な薬剤排泄臓器  
腎臓は老廃物や薬物を濃縮して尿中に排泄するため、高濃度の物質にさらされている  
その結果、糸球体や尿細管・間質、血管が障害され薬剤性腎障害が生じる

## 腎臓が薬剤の障害を受けやすい理由

= 腎自体が障害されやすい

- ① 血流量が豊富
- ② 血管表面積が広い
- ③ 尿濃縮機構を有する
- ④ 物質の再吸収・分泌をおこなっている
- ⑤ 尿酸性化能を有している

## 薬剤性腎障害が生じやすい宿主の要因

= 宿主側のリスクファクター

- ① 年齢的要因
- ② 腎機能低下
- ③ 脱水
- ④ 疾患の種類  
など

## 薬剤性腎障害の機序

発生機序はいくつかに分類できるが、実際の症例では必ずしもそれを特定できないことや、複数の要因が混在することもある。

**容量依存的に腎実質細胞障害や血流障害をきたす場合**  
**アレルギー性機序により腎障害をきたす場合**

## 薬剤性腎障害の診断と治療

可逆性のことが多く、早期に薬剤の投与を中止すれば改善する。したがって、早期診断が治療上重要である。

早期診断のためには、

薬剤使用前後に腎機能（Cr）や尿蛋白、  
尿中 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG、NAGなどの低分子蛋白  
（尿細管性蛋白）の排泄量を測定。

投与中は腎機能や上記マーカーの変動に注意

## 蛋白尿が主体となる薬物性腎障害

### 薬剤惹起性ネフローゼ症候群

代表：抗リウマチ薬

金製剤(=金塩) (注射剤；シオゾール®>経口剤；オーラノフィン®)  
D-ペニシラミン (メタルカプターゼ®)  
ブシラミン (リマチル®)  
サラゾスルファピリジン (アザルフィジン®)  
アクタリット (オークル®)

NSAIDs

最近注目：各種インターフェロン (IFN)

ビスホスフォネート系骨吸収抑制剤  
(パミドロン酸二ナトリウム水和物)

## 薬剤惹起性ネフローゼ症候群の組織像

原因薬剤	組織像
NSAIDs	微小変化型 (高頻度に間質性腎炎を合併)
注射用金塩	膜性腎症 (まれに微小変化型、巣状分節状糸球体硬化症など)
関節リウマチの経口治療薬 オーラノフィン (リドーラ®) ブシラミン (リマチル®) ペニシラミン (メタルカプターゼ®)	3剤ともに膜性腎症 (ブシラミン、ペニシラミンではまれに微小変化型、増殖性糸球体腎炎、他の自己免疫性疾患を発症することがある)
抗腫瘍壊死因子抗体製剤 (抗TNF- $\alpha$ 薬)	膜性腎症
IFN製剤	微小変化型が多い 他の自己免疫性疾患を発症することがある
ビスホスホネート系骨吸収抑制薬	Collapsing focal segmental glomerulosclerosis (巣状分節状糸球体硬化症1重型)

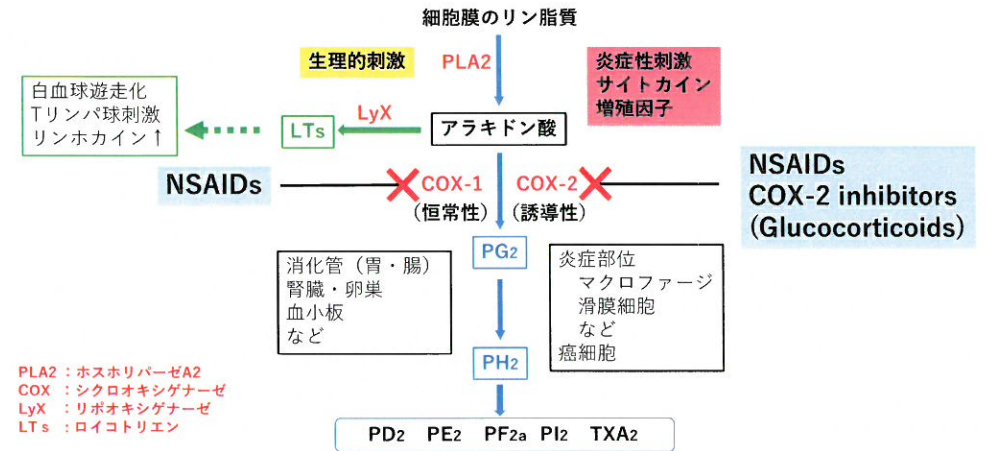
## NSAIDs

薬剤性急性腎不全の原因として最も多い  
使用頻度が高いため、常に腎障害を念頭に置いて使用すべき

- 急性腎不全（腎前性が多い）
- 急性アレルギー性間質性腎炎
- ネフローゼ症候群（微小変化型が多い）

糸球体の循環動態および尿細管の機能にプロスタグランジン（PG）が大きな役割を果たしていることによる

## アラキドン酸代謝経路とNSAIDs



## IFN製剤

- C型肝炎治療を中心に近年使用頻度が増しており、多様な副作用に注目が集まっている
- 肝炎ウイルス感染に合併するネフローゼ症候群や糸球体腎炎の治療に用いられる反面、IFN製剤投与により明らかに発症したと考えられる症例の集積も起こっている
- 組織所見としては、微小変化型、増殖性腎炎、膜性腎炎など、広範にわたる
- 発生機序としては、IFNの直接作用よりも免疫系を介した複雑な経路の関与が考えられているが、今後の解明が待たれる

## ビスホスホネート系骨吸収抑制剤

- パミドロン酸 二Na 水和物（アレディア®）  
ゾレドロン酸 水和物（ゾメタ®）
- どちらも 急性腎不全 が有名  
危険因子は投与時間と投与量
- ネフローゼ症候群 特にパミドロ酸 二Na  
長期に大量に使用された場合に起こる  
腎機能低下を伴う  
Collapsing focal segmental glomerulosclerosisの所見  
早期発見と同薬剤の中止、PSLとACE-Iの投与が有効

## 腎機能低下が主体となる薬剤性腎障害

- I 腎前性腎不全
- II 腎性腎不全
- III 腎後性腎不全

## I 腎前性腎不全

原因薬剤で多いもの

NSAIDs

ACE-I

ARB

腎血流量を減少させ、GFRが低下する

危険因子：高齢、CKD、脱水、発熱

検査所見：BUN/Cr $>$ 20、FENa $<$ 1%などが参考

通常は可逆的で被疑薬中止と補液で改善

## II 腎性腎不全

糸球体障害と尿細管障害に大別

- 1) 糸球体障害による急性腎不全
- 2) 尿細管障害による急性腎不全
- 3) 横紋筋融解症による急性腎不全
- 4) アリストロキア酸腎症

## 糸球体障害による腎不全

### MPO-ANCA関連腎炎

プロピルチオウラシル

アロプリノール

D-ペニシラミン

### 溶血性尿毒症症候群

シクロスポリン

マイトマイシン-C

アンピシリン

## 尿細管障害による急性腎不全

### 中毒性

シスプラチン  
アミノグリコシド系抗菌薬  
ニューキノロン系抗菌薬  
ヨード造影剤

### アレルギー性 = 薬剤性尿細管間質性腎炎

抗菌薬  
H2-ブロッカーなど  
NSAIDs

## 横紋筋融解症による急性腎不全

障害された筋肉（横紋筋）から遊離したミオグロビンにより惹起される尿細管上皮細胞障害

### 薬剤は多彩

HMG-CoA還元酵素阻害剤  
低K血症を引き起こす薬剤  
悪性高熱や悪性症候群を引き起こす薬剤  
など

## アリストロキア酸腎症

### = 漢方薬腎症

#### ウマノスズクサ科由来の生薬

細胞浸潤を伴わない間質の線維化が大きな特徴  
腎不全に陥る症例が多い

## III 腎後性腎不全

### 腎盂から尿道までの閉塞機転によっておこる急性腎不全

薬剤そのものが結晶化して起こる場合  
腫瘍崩壊症候群

腫瘍組織などが大量に壊死に陥り過剰に生体内でプリン体が供給され尿酸が大量に生成され尿酸結石ができることにより起こる