

特集：薬剤性腎障害

薬剤性腎障害の病理

Pathology of drug-induced nephropathies

城 謙 輔* 小助川英之**

Kensuke JOH and Hideyuki KOSUKEGAWA

はじめに

腎は老廃物の排出、水・電解質代謝や酸・塩基平衡の調節などととも、レニンやエリスロポエチンの産生、そして、ビタミン D₃活性化など内分泌器官としての役割も果たしている。その腎において、治療に用いる薬剤あるいは診断用製剤によって、腎臓に機能的ないしは器質的障害をきたしたとき、薬剤性腎障害と診断される。腎は心拍出量のおよそ 23 %の血流を受け、約 8 m²の広い流床面積を有し、そこで濾過ならびに迅速な物質代謝が行われている。体内に投与された薬剤も多くは腎を通過し、糸球体濾過あるいは尿細管分泌により排出されるため、腎は薬に最も曝露されやすい臓器の一つといえる。さらに、腎本来の生理的機能により、腎内の薬物濃度が血中濃度を上まわり、特に髄質では高度に濃縮されて容易に腎毒性レベルに達するため、障害を招来しやすい。特に、抗癌薬や抗生物質の多剤併用により、それらの薬剤の主たる排出臓器である腎に相乗的な負担がかかり、急性尿細管壊死を介して急性腎不全を併発する症例を経験する一方、毎年多くの新しい薬剤が上梓され、これまでに経験しなかった副作用が出現していることにも留意しなければならない。

本稿では、腎生検にてよく遭遇する薬剤性腎障害の病理について、人体症例を中心に最近の知見を含めて系統的に概説する。個々の文献については、誌面の制限上すべてを引用できないため、詳しくは、過去の特集や教科書を参照されたい^{1~8)}。

総論：発症機序

薬剤性腎障害は、発症機序の観点から三大別される。

第 1 に、薬剤投与量や投与期間に依存して発生する直接型腎障害(量依存性中毒性障害)、第 2 に、アレルギーあるいは免疫学的機序(過敏型を含む)を介する腎障害、そして第 3 に、薬剤の持つ生理学的薬理学的機序により、腎血流動態の変化あるいは尿流障害によって生じる間接的腎障害である。これらの腎障害の機序は単独の場合が一般的であるが、ときに複数の機序が同時に関与する障害もある。

一方、腎障害の発生場所としては、糸球体病変と尿細管間質病変に分けられる。そのそれぞれに関与する薬剤は、発症機序、発生場所に比較的特異性があるとされている。すなわち、薬剤による腎障害は、腎疾患にみられるほとんどすべての腎障害のパターンを取りうるが、薬剤の種類によって起こしやすい障害パターンがある程度決まっているとも言える(表)。腎生検からの情報は、どの範囲の腎障害であるかを見定め、鑑別診断や治療方針の決定に寄与する。しかし、まだ正確な腎障害の発生機序が解明されていない薬剤も多く、分類法についても決まった定式はない。ここでは、その限界を踏まえうえて、できるだけ明確な分類を試みた。

総論：臨床病理相関

薬剤性腎障害は、機能的障害と器質的障害に大別され、後者は腎生検や剖検にて形態変化として認識される。機能的障害の場合は、薬剤の生理的作用によって起こる間接的腎障害で、腎血流動態の変化あるいは尿細管機能の変化による尿流障害(乏尿や多尿)、そして、水・電解質や酸・塩基平衡の異常とこれに伴う高血圧などを呈し、多くは薬剤

* 仙台社会保険病院病理部 ** 同 腎疾患臨床研究センター

表 薬剤性腎障害の分類と関連薬剤

- A. 糸球体障害
- a. 内皮細胞直接障害型(量依存性): 血栓性微血管症
 マイトマイシン C^{9,10)}, カルシニューリン阻害薬¹¹⁾(シクロスポリン A, タクロリムス), 塩酸ゲムシタピン(ジェムザール[®])¹²⁾,
 抗 VEGF 抗体(ペバシズマブ)^{13,14)}, 抗血小板薬¹⁵⁾(チクロピジン, クロピドグレル), インターフェロン α
 - b. 足細胞(podocyte)障害型: 量依存性または過敏性
 - 1) 微小変化型ネフローゼ症候群
 アドリアマイシン¹⁶⁾, ピューロマイシン¹⁷⁾, ダウノマイシン, 幻覚薬, 麻酔薬
 非ステロイド性抗炎症薬^{18~20)}(NSAIDs): フェノプロフェン
 インターフェロン製剤^{21~23)}: インターフェロン α , インターフェロン β
 抗 TNF α 抗体製剤: インフリキシマブ, エタネルセプト
 - 2) 巣状分節性糸球体硬化症 Collapsing focal segmental glomerulosclerosis
 ビスホスホネート系骨吸収抑制薬²⁴⁾: パミドロン酸ナトリウム水和物, ゴレドロン酸水和物
 - c. 免疫学的機序
 - 1) 膜性腎症
 アンジオテンシン変換酵素阻害薬(カプトプリル)²⁹⁾, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB), 塩化水銀(HgCl₂)³²⁾
 抗リウマチ薬: 製剤(金チオリンゴ酸ナトリウム)^{25,26)}, ペニシラミン, プシラミン^{27,28)}
 抗てんかん薬: トリメタジオン, エタジオン, パラメタジオン
 薬剤誘発性ループス腎炎³³⁾: ヒドラジン, プロカインアミド, ヒダントイン
 有機溶剤: ヒドロカーボン³⁴⁾
 - 2) 血管炎症候群(MPO-ANCA 関連腎炎)
 抗甲状腺薬: プロピルチオウラシル³⁵⁾, ベンジルチオウラシル
 降圧薬: ヒドララジン
 抗 TNF α 抗体製剤: エタネルセプト³⁶⁾
- B. 尿細管障害
1. 直接障害型(量依存性)
 - a. 急性障害型
 - 1) 急性尿細管壊死(量依存性)
 アミノ配糖体系抗生物質: ゲンタマイシン³⁷⁾
 セファロスポリン系抗生物質
 抗真菌薬: アムホテリシン B³⁹⁾
 シクロスポリン A^{42,43)}
 抗癌薬: シスプラチン⁴⁰⁾
 - 2) 腎性尿崩症
 抗躁薬: リチウム⁴¹⁾
 - b. 慢性障害型(量依存性), 間質線維化
 鎮痛薬: フェナセチン(乳頭壊死)^{47,48)}
 シクロスポリン A(髄放線域)^{49,50)}
 アリストロキア酸^{51,52)}
 カドミウム⁵³⁾
 2. 間接障害型
 - a. 腎前性急性腎不全(腎血流減少作用)
 NSAIDs⁵⁶⁾, アンジオテンシン変換酵素阻害薬, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬⁵⁴⁾, シクロスポリン A, 活性型ビタミン D₃⁵⁷⁾,
 インターフェロン α ⁵⁵⁾
 - b. 円柱腎症, 尿細管閉塞
 腫瘍溶解症候群(抗腫瘍薬): メトトレキサート^{58,59)}
 横紋筋融解に伴うミオグロビン円柱^{60,61)}: スタチン製剤, 抗ヒスタミン剤: ジフェニルヒドラジン
 ワーファリン⁶²⁾
 3. 浸透圧腎症 Osmotic nephrosis
 造影剤⁶⁴⁾, 大量 γ グロブリン静注⁶³⁾
 4. 低カリウム血症性腎症
 利尿薬(サイアザイド誘導体: フロセミド)^{65,66)}
 下剤(diphenylmethan 誘導体)
 5. ファンコニー症候群
 ストレプトゾシン, イソフォスファミド, テトラサイクリン
 6. 免疫学的機序を介する障害
 - a. 急性間質性腎炎(過敏反応に基づく腎障害)^{67~72)}
 β ラクタム環抗生物質: ペニシリン, 合成ペニシリン, セファロシン
 抗結核薬: リファンピシン
 NSAIDs: フェノプロフェン^{18,78)}
 ニューキノロン系
 抗てんかん薬
 プロトンポンプインヒビター: オメプラゾール⁸⁴⁾
 - b. 慢性間質性腎炎
 抗潰瘍性大腸炎製薬: メサラジン⁸³⁾
 7. その他
 エダラボン(フリーラジカル・スカベンジャー)⁸⁵⁾

の中止により可逆的である。したがって、腎生検で確認できる症例は少ない。一方器質的障害では、免疫学的機序あるいは薬物の直接毒性による機序が関与しており、進行した場合は不可逆的となる。

糸球体障害では、内皮細胞の障害に伴う微小血栓性血管症(thrombotic microangiopathy), 足細胞が障害されて生じる蛋白尿あるいはネフローゼ症候群, そして、糸球体毛細血管炎が生じると血尿を招く。一方、薬剤性腎障害が尿細管・間質に及ぶと腎不全に進展する。薬剤投与後に急速な腎機能低下で発症する急性腎不全と、腎障害が気づかれずに薬剤投与が続けられて慢性腎不全に進展する場合に大別される。急性腎不全はさらに腎前性と腎性に分けられ、腎前性急性腎不全は、機能的には傍尿細管毛細血管の血管内脱水によって生ずるといわれているが、腎生検された場合には、特有の硝子円柱が尿細管管腔を栓塞する、いわゆる尿細管閉塞性腎症(intratubular obstructive nephropathy)が形態的に確認されることが多い。腎性急性腎不全は、溶血性尿毒症症候群、急性尿細管壊死、そして、急性間質性腎炎などに起因する。早期に薬剤性腎障害の鑑別診断がつけば、薬物投与が中止され、適当な治療が施されることにより回復が期待できる。しかし、薬剤投与により尿細管の萎縮と間質の線維化が非可逆性に進行すると慢性腎不全となる。ほぼすべての機能が障害される場合と、特定の腎機能のみが障害される場合がある^{7,8)}。稀に急速進行性糸球体腎炎症候群(数カ月で進行性に腎不全となり尿沈渣異常を伴う)で発症する場合には、半月体形成性糸球体腎炎を併発し、多くの場合非可逆性である。

以上、薬剤性腎障害は、臨床的には腎機能低下(血清クレアチニンや血中尿素窒素の上昇)、蛋白尿、電解質異常、そして、尿量の異常(乏尿・無尿・多尿)によりその存在が疑われる。薬剤性腎障害を疑う場合、①アレルギー性かあるいは中毒性か? ②糸球体性障害性か尿細管・間質性障害性か? ③腎不全の原因が腎前性、腎性、あるいは腎後性か? などが診断アプローチの着眼点となるであろう。また、患者の持つ潜在的腎機能異常が薬剤性腎障害により顕在化しやすいことを考慮しなければならない。

以下各論に移る。

各論：糸球体病変

1. 直接障害型

1) 内皮細胞(endothelium)障害

主として内皮を障害して糸球体に病変を起こす薬剤とし

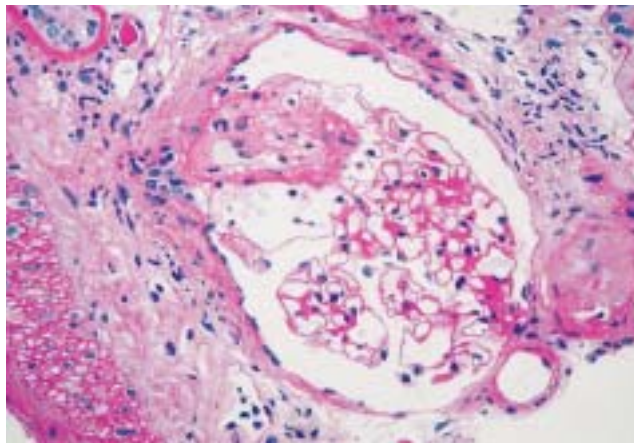


図 1 カルシニューリン阻害薬による血栓性微小血管症
54 歳男性。骨髄移植後。糸球体に分節状のメサンギウム融解を認める。(PAS 染色)

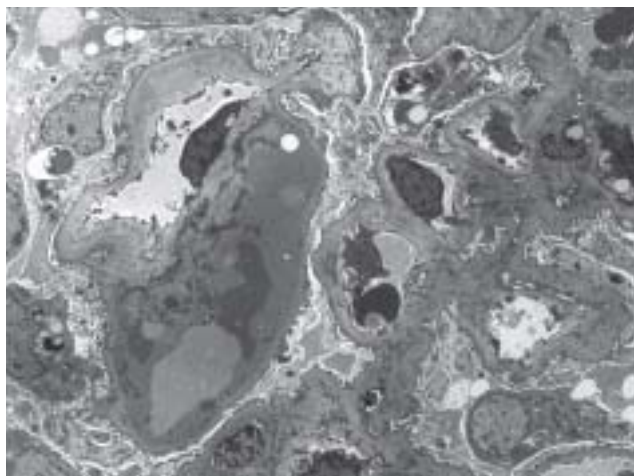


図 2 抗 VEGF 抗体による血栓性微小血管症
70 歳男性。結腸癌からの全身転移に対して、抗 VEGF 抗体(ベバシズマブ)が投与された後、高度の蛋白尿と腎機能障害を発症した。内皮下腔への著明な血漿成分の侵入を認める。(鉛ウラン二重染色, 1,500 倍。聖隷佐倉病院内科藤井隆之先生提供)。

て、マイトマイシン C(mitomycin C: MMC)があげられる。MMC 投与患者の約 8.5%に血栓性微小血管症を起こすといわれる⁹⁾。その機序としては、量依存性蓄積性の内皮細胞障害として作用し、特にプロスタグランジン(PG)_{I2}の産生を抑え、局所の凝固異常を介して血栓性微小血管症を招来するといわれている¹⁰⁾。MMC の場合には薬剤中止後に発症することが稀ではない。腎移植に使用されるシクロスポリン A(CsA)やタクロリムス(FK506)などのカルシニューリン阻害薬も血栓性微小血管症を招来する¹¹⁾(図 1)。血栓性微小血管症では、臨床的に血小板減少や破碎赤血球、そして、トロンボモジュリンなどの内皮細胞障害に

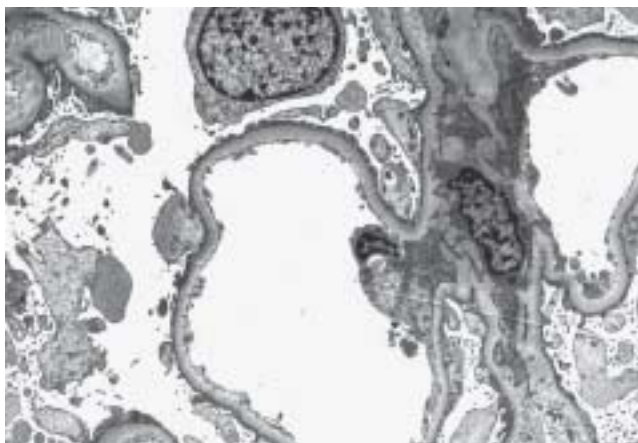


図 3 非ステロイド性抗炎症薬による微小変化型ネフローゼ症候群

19 歳男性。アスピリン 1.5 g を連日服用。60 日目にネフローゼ症候群と腎機能低下。リンパ球刺激試験 289 %。電顕にて脚突起の広範な消失を認める。(鉛ウラン二重染色, 3,000 倍)

関する指標の増加がみられる。肺の進行癌に対して塩酸ゲムシタピンによる積極的な抗癌治療が行われるが、溶血性尿毒症症候群(HUS)を合併した症例が報告されている¹²⁾。また、大腸癌の多発転移に対する抗 VEGF 抗体(ベバシズマブ)投与により血栓性微小血管症を発症した症例の報告がある(図 2)^{13,14)}。チクロピジンやクロピドグレルなどの抗血小板薬も血栓性微小血管症を誘発することがある¹⁵⁾。

2) 足細胞(podocyte)障害

量依存性に足細胞を直接障害するといわれる薬剤として、アドリアマイシン(adriamycin)とピュロマイシン(puro-mycin)がある。ネフローゼ症候群を招来し、形態的には微小変化型ネフローゼ症候群(minimal change nephrotic syndrome: MCNS)を起こす¹⁶⁾。ピュロマイシン腎症の発症機序としては、足細胞からのシアル蛋白(podocalyxin や gly-cocalyx)の産生を減少させることにより、糸球体基底膜の荷電バリアーならびに構造維持に影響し、電顕的には脚突起の消失や微絨毛形成として表われる¹⁷⁾。これらの薬剤は動物実験によりネフローゼ症候群の発生機序の研究に役立つているが、人体症例としての報告はない。同様に、足細胞障害に関与するといわれる薬剤として、幻覚薬や麻酔薬による薬物依存症性腎症(drug addict nephropathy)、そして、非ステロイド性抗炎症薬(nonsteroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)による MCNS があり、そのなかでフェノプロフェン腎症(fenoprofen nephropathy)が有名である¹⁸⁾(図 3)。

NSAIDs によるネフローゼ症候群の発生機序は、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

a|b

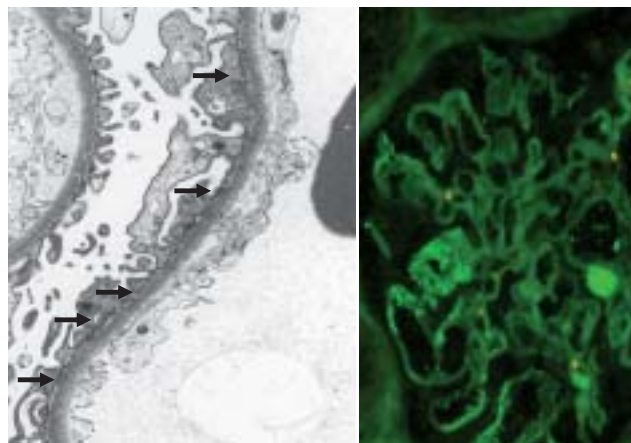


図 4 抗リウマチ薬(ブシラミン製剤)による膜性腎症

68 歳男性。関節リウマチの診断を受け、ブシラミン製剤を服用。4 年後に蛋白尿の増悪。蛍光抗体免疫染色にて IgG1, IgG2, IgG4 が巣状、分節性に糸球体毛細血管係蹄に陽性。電顕にて少量の高電子密度沈着物を上皮下に認める。

a: 鉛ウラン二重染色, 5,000 倍, b: 抗ヒト IgG2 抗体による免疫染色

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, PGI₂, トロンボキサン A₂が減少する一方、白血球走過因子として働くロイコトリエンが産生され、これにより T リンパ球機能が亢進してリンホカインの産生は増加し、それが糸球体基底膜の透過性の亢進をもたらし、尿蛋白を増加させると考えられている²⁰⁾。また、NSAIDs によるネフローゼ症候群のなかで半数以上に間質性腎炎を合併する¹⁸⁾。インターフェロン製剤や抗 TNF α 抗体製剤は、その直接作用よりも免疫系を介した複雑な経路が関与して蛋白尿を促進する^{21~23)}。その 70 %以上は 2~3 カ月で発症するが、腎症の発現が 6 カ月以上遅れる場合もある。原因薬剤の中止により数週以内に回復するが、遷延化する場合もある。ビスホスホネート系骨吸収抑制薬も用量依存性に糸球体上皮細胞を直接毒性により障害し、ネフローゼ症候群を発症させる²⁴⁾。

2. 免疫学的障害型

慢性関節リウマチや天疱瘡に対して用いられる金製剤^{25,26)}(金チオリンゴ酸ナトリウムなど)、抗リウマチ薬^{27,28)}(図 4)、そして、アンジオテンシン変換酵素阻害薬であるカプトプリル²⁹⁾によって膜性腎症が発症する。薬剤投与と中止によりある程度の改善が期待できるが、その際、薬剤を介さず、原疾患によって起こる続発性膜性腎症の可能性を念頭におく必要がある³⁰⁾。金製剤の場合は、金製剤が近位尿細管細胞に集積し細胞を障害した結果、尿細管上皮細胞の成分が遊離し、それに対する抗体が産生されて免

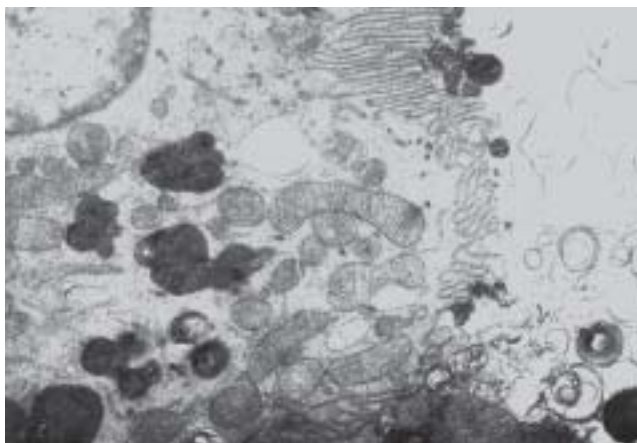


図 5 ミエリン様小体(ゼブラ体)

Chlorphentermine による実験的リン脂質蓄積症(ラット)。ライソソームは腫大し層板状(ミエリン様)構造を認め、一部は尿細管管腔内に放出される。(鉛ウラン二重染色, 20,000 倍)

疫複合体が形成され、この免疫複合体が糸球体基底膜の足細胞下に沈着することによって膜性腎症が発症すると考えられている³¹⁾。金製剤やブシラミンによる膜性腎症の場合、数週から数カ月以上経過してから発現し、薬剤中止後 6 カ月以上も蛋白尿が遷延する場合がある。

実験的に機序の解明が進んでいるのが、塩化水銀(HgCl_2)による腎障害である。塩化水銀のラットへの投与により、膜性腎症や抗糸球体基底膜腎炎が起きる³²⁾。

薬剤に起因するその他の免疫複合体型糸球体腎炎としては、薬剤誘発性ループス腎炎(drug-induced lupus nephritis)があげられる。ヒドララジン、プロカインアミド、ヒダントインなどにより、抗 DNA、抗 DNA-histon、抗核抗体などの自己抗体が血中に出現するが、それらが免疫複合体型ないしは *in situ* 型として糸球体基底膜に定着する³³⁾。ヒドロカーボンなどの有機溶剤は、抗糸球体基底膜抗体性腎炎を起こす³⁴⁾。抗甲状腺薬であるプロピルチオウラシルにより MPO-ANCA 関連血管炎候群が惹起され、腎では壊死性半月体形成性腎炎を呈することがある³⁵⁾。また近年、エタネルセプトなどの抗 TNF α 抗体製剤や降圧薬(ヒドララジン)による MPO-ANCA 関連腎炎も報告されている³⁶⁾。

尿細管病変

1. 直接障害型(量依存性)

1) 急性障害型

ある種の薬剤は用量依存性に尿細管上皮への直接毒性を介して、形態的に急性尿細管壊死(acute tubular necrosis)を

a|b

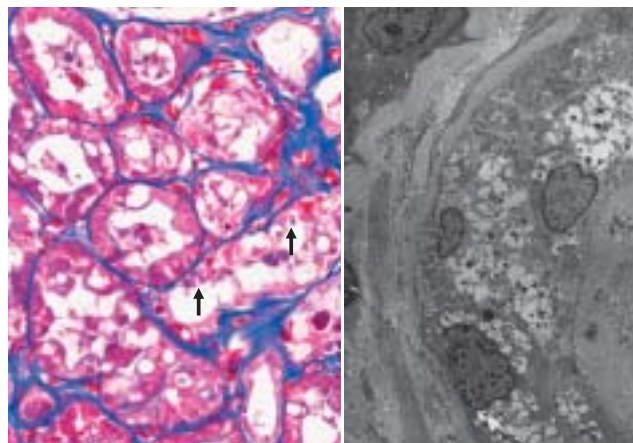


図 6 アミノグリコシド系抗生物質と β ラクタム環抗生物質の併用による量依存性薬剤中毒性尿細管障害

60 歳代男性。アスペルギルス肺炎と診断されず、ゲンタマイシン、ペニシリン、セフェム系抗生物質(セファゾリン)を併用して腎機能障害に進展した。

a : 近位尿細管上皮内に空胞化が見られ、刷子縁を含む尿細管上皮が尿細管腔内に脱落する(矢印)。

b : 電顕像では、拡大したライソソーム内にリン脂質が蓄積している。(鉛ウラン二重染色, 4,800 倍)

起こす。アミノグリコシド系抗生物質、第一世代のセフェム系抗生物質、抗真菌薬(アムホテリシン B)、シスプラチンなどが原因薬剤としてあげられる。ゲンタマイシンに代表されるアミノグリコシド系薬剤は、陽性荷電をもつ薬剤として知られ、陰性荷電の刷子縁に結合し、pinocytosis より尿細管上皮に吸収されライソソームに蓄積される。そこで $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 、ホスホリパーゼなどの薬剤代謝酵素の抑制を介して、薬剤自体のライソソーム内での代謝を抑制し、その結果、後天性リン脂質蓄積症(phospholipidosis)を招来する³⁷⁾。その形態的特徴は、光顕的には急性尿細管壊死(acute tubular necrosis)で、電顕的には尿細管上皮内ライソソームにおけるゼブラ体(Zebra body, myelinoid body と呼ばれる)の出現を特徴とする。ゼブラ体は薬剤投与の早期から出現するが、尿細管上皮細胞はゼブラ体を尿腔内に排出し(defecation)、また、尿細管上皮細胞の尿腔側には bleb 様の突出ができ、そこにミトコンドリアなどの細胞小器官が移動し、続いてそれが尿腔内に遊離する³⁸⁾(図 5)。これらのことから、尿中にはライソソーム関連酵素(N-acetyl-beta-glucosaminidase や lysozyme)が上昇し、上記の薬剤の尿細管上皮への負荷の示標となるが、この段階では尿細管上皮は壊死に至っておらず可逆性である。薬剤投与がなお継続され、蓄積性効果が限度を越えると、ミトコンドリアでの酸化的呼吸系の阻害、あるいは陽イオン物質の膜透過

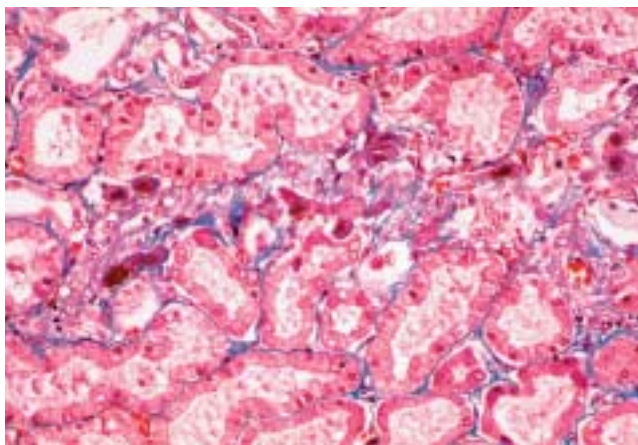


図 7 シスプラチン腎症

40 歳女性。直腸癌に対して、シスプラチンとフルオロウラシル(5-Fu)を投与して、急性腎不全に進展した。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、間質内にも同様な細胞が散見される。(Masson 染色)

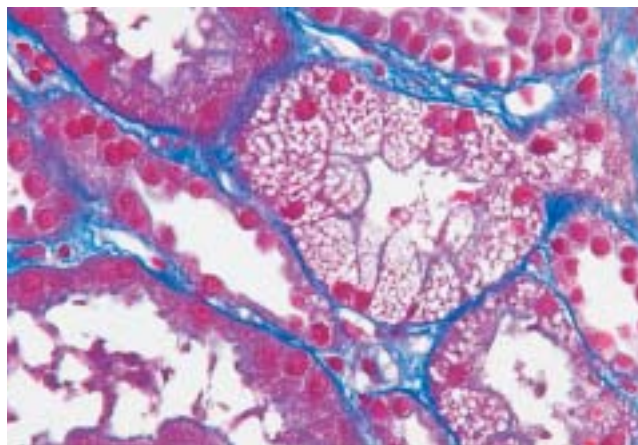


図 8 シクロスポリン A の尿細管上皮への急性毒性(細空胞化)

55 歳男性。腎移植後。尿細管上皮胞体内に均等な細空胞化(isometric vacuolization)を認める。(Masson 染色)

性の変化をきたして、近位尿細管上皮は急性尿細管壊死に陥る³⁹⁾(図 6)。急激に腎機能が低下するが、薬剤投与を中止すると数日から数週間の経過で腎機能の自然回復が期待できる。尿細管上皮の壊死脱落が頻発しても尿細管基底膜が保存される限り尿細管上皮は再生することができ、間質内に炎症が拡がることは稀である。

上記の障害は量依存性であるが、障害の程度に個体差が著しく、多剤併用(特にセフェム系抗生物質、抗癌薬、抗真菌薬との併用)、脱水、糖尿病、高尿酸血症などの基礎疾患の併発により、腎障害がさらに促進される。臨床的には、多くの症例で低張性多尿期を呈した後、非乏尿性の急性腎不全に陥る。抗真菌薬ならびに白金製剤は、近位尿細管と遠位尿細管、さらに集合管を障害し、円柱の石灰化(carcinosis)が目立つのに比して、アミノグリコシドならびにセフェム系薬剤は、近位尿細管障害が主体である³⁹⁾。抗癌薬の多量投与によっても尿細管上皮障害を起こすが、特に核酸代謝に影響するシスプラチンの直接障害においては、尿細管上皮が変性萎縮するほかに、障害された尿細管上皮内の核が大型、異型化(bizarre)する(図 7)。尿細管障害は数日以内(多くは 72 時間以内)に観察され、障害の程度にもよるが、回復に 2~3 週間を要する⁴⁰⁾。また、リチウムの長期大量投与により遠位尿細管の抗利尿ホルモンへの感受性を低下させ腎性尿崩症を招来することがある⁴¹⁾。

近年、臓器移植の増加に伴い、新しい強力な免疫抑制薬であるシクロスポリン A(CsA)の使用が増加し、その腎毒性についての形態的分類法が定着している^{42,43)}。CsA の機能的腎毒性は、CsA で治療されている限り必発し、血清ク

レアチニンの上昇、高血圧症状を呈するが、CsA の薬理作用、すなわち、レニン・アンジオテンシン系、プロスタグランジン系、交感神経系、そして、内皮細胞からのエンドセリン産生系への影響を介して、間接的に輸入細動脈を選択的に収縮させる^{44,45)}。尿細管への形態的急性腎毒性変化としては、巨大ミトコンドリア、細空胞化(isometric vacuolization)(図 8)、微小石灰化の三徴候として現われる⁴⁵⁾。また、抗ウイルス薬投与によっても尿細管上皮は直接に障害され、臨床的には、急性腎不全やファンコニー症候群を起こす。さらに、遠位尿細管の円柱に結晶が沈着する場合は結晶腎症(crystal nephropathy)とも呼ばれる⁴⁶⁾。

2) 慢性障害型(間質線維化)

量依存性中毒性ではあるが慢性に尿細管障害を起こす原因薬剤としては、鎮痛薬のフェナセチンがあげられる。乳頭壊死や慢性間質線維症を招来し、鎮痛薬腎症(analgesic nephropathy)と呼ばれる。ヨーロッパで多く、日本、米国では症例は少ない。その機序としては、腎内に薬剤が蓄積し、薬剤の直接作用ないしはその代謝産物の作用により、プロスタグランジンの産生低下と、それによる腎髄質血流量の低下、さらには虚血性乳頭壊死を起こすといわれる⁴⁷⁾。また、形態的には髄質血管(vasa recta)基底膜の年輪状肥厚と硬化が目立ち、一種の毛細血管症を介して慢性間質線維症を起こすともいわれる⁴⁸⁾。

一方、CsA 誘発性の慢性腎毒性障害は、CsA の使用頻度の上昇とともに近年注目される。慢性 CsA 誘発性腎毒性障害では、間質と血管に形態的に現われ、その原因に血栓性微小血管症が重要な役割を演ずるといわれる⁴⁹⁾。尿細管間

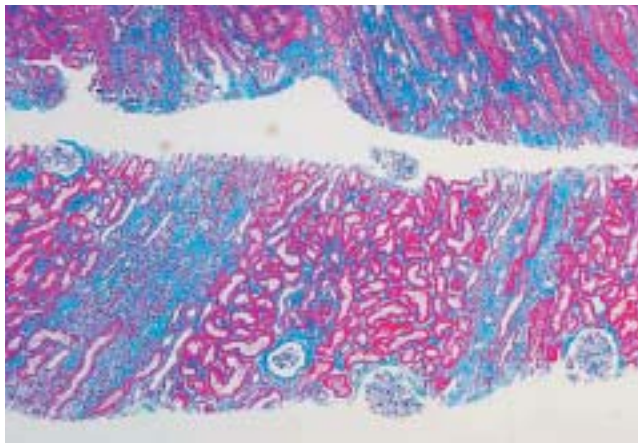


図 9 シクロスポリン A の慢性毒性：縞状線維化

54 歳女性。腎移植後 18 カ月にて腎機能低下を認めた。腎間質の線維化が帯状に皮質の髓放線に進展している。縞状線維化(striated interstitial fibrosis)と呼ばれる。(Masson 染色)

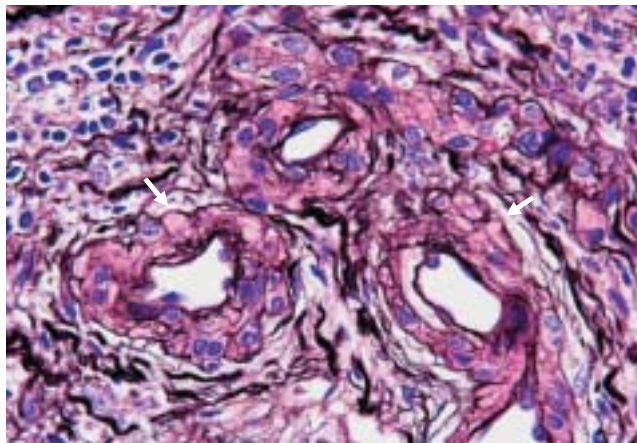


図 10 シクロスポリン A の慢性毒性：輸入細動脈の硝子化

51 歳男性。腎移植後。末梢の小葉間動脈から輸入細動脈の中膜壁(平滑筋層)に全層性の平滑筋細胞壊死と硝子化病変とが見られ、硝子様蛋白質物質の結節状の沈着を外膜に認める(矢印)。

質の線維化では、帯状のパターンが髓質から始まり、皮質の髓放線に進展するような組織像によって特徴づけられ、縞状線維化(striated interstitial fibrosis)と呼ばれる(図 9)。通常、ある程度の腎機能障害を誘発する。慢性 CsA 腎症では同時に小動脈から細動脈の中膜(平滑筋層)に特徴的な変性がみられる。この障害は、輸入細動脈壁の全層性の硝子化病変と関連し、内膜のムコイド肥厚とともに硝子化蛋白質物質の結節状、花冠状の沈着、そして、中膜平滑筋細胞の壊死を示す⁵⁰⁾(図 10)。

アリストロキア酸による間質線維化を伴った慢性腎不全が世界的に報告されたことは記憶に新しい⁵¹⁾。アリストロキア酸を含む漢方薬では、不可逆性の間質線維化により比較的早期に慢性腎不全に進行する⁵²⁾(図 11)。間質線維化が顕著な場合には、二次的現象であるボウマン囊の囊状拡大を認める。カドミウムも尿細管上皮に直接作用して再吸収障害が起こり、血液中のリンやカルシウムなどが過剰に尿中に排出される。尿細管の萎縮と間質の線維化はカドミウム中毒(イタイイタイ病)でもみられる⁵³⁾。

2. 間接障害型

1) 腎血流減少作用による腎前性腎機能障害

腎前性腎機能障害とは、腎血流量の減少など、腎血行動態が可逆性的変化を受けて糸球体濾過値(GFR)が減少した状態をさす。薬物による腎前性腎不全は、体液量を減少させ、その結果、腎血流量が減少する場合と、腎血管に作用して GFR を減少させる場合とがある。利尿薬は、脱水を介して体液量を減少させ腎前性腎不全を起こす代表例である。一方、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテ

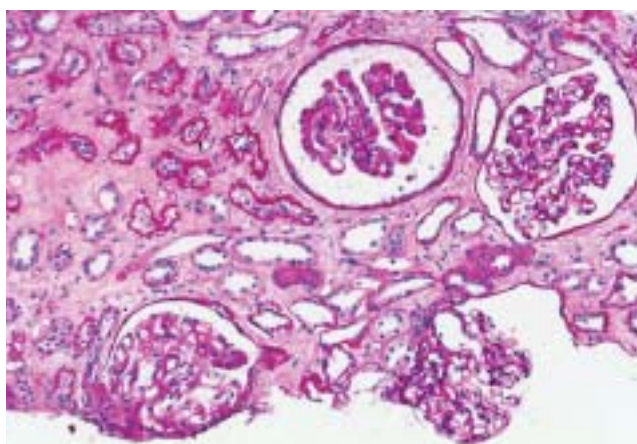


図 11 アリストロキア酸腎症

46 歳女性。Chinese herb 服用の既往あり。腎機能低下を指摘される。近位ならびに遠位尿細管上皮の著明な萎縮と間質の線維化を認める。糸球体には、毛細管係蹄の虚脱とボウマン囊腔の拡大を伴う。(PAS 染色)

ンシン II 受容体拮抗薬は、腎血管に作用し、GFR を減少させて腎前性腎機能障害を誘発する⁵⁴⁾。すなわち、アンジオテンシンは糸球体の輸出細動脈を収縮させ、GFR を高めを保つことで腎機能維持に重要な役割を果たすが、その作用を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 受容体拮抗薬が阻害することにより、腎血流量を減少させる。腎血行動態変化は数日から約 1 週間で生体の適応が生じ、血行動態の回復と尿中への Na 排泄の正常化が認められる。インターフェロン α も輸入細動脈の障害をきたし、不可逆性の腎機能低下を惹起することがある⁵⁵⁾。

NSAIDs は Na 貯留、高血圧、下腿浮腫とともに、とき

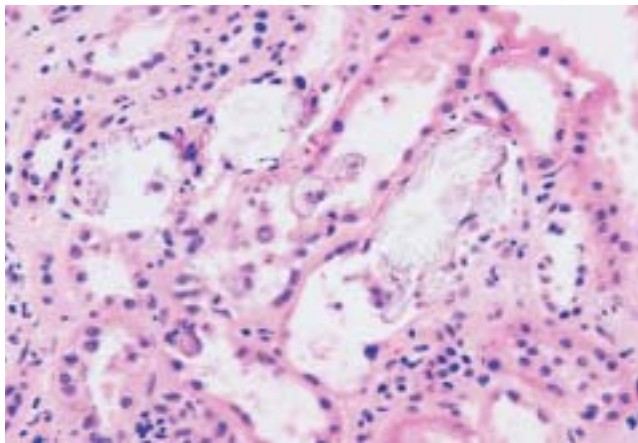


図 12 腫瘍崩壊症候群による円柱内尿酸結晶の析出

59 歳男性。胃癌のリンパ節への多発性転移に対して全身化学療法を開始したところ、腎機能障害が進行した (Cr 5.95 mg/dL)。尿細管管腔内の円柱に尿酸結晶を認める。(HE 染色)

に腎血流量を減少させて急性腎不全をきたすので注意が必要である⁵⁶⁾。この機序としては、NSAIDs によるシクロオキシゲナーゼ (COX)-1 や COX-2 の抑制によりプロスタグランジン産生の低下が生じ、腎皮質血流が低下する。プロスタグランジンやアンジオテンシンは、腎機能が低下する病態でその働きが強くなるため、健常人ではこれらの薬剤を服用しても腎機能は低下しないが、発熱や下痢、食欲不振など脱水に傾く病態や、腎機能障害者、心不全患者などに用いられると腎機能低下が強く現われる。活性型ビタミン D₃は高カルシウム血症 (通常は 11~13 mg/dL 以上) を誘発し、その結果急性期には、尿濃縮力障害と GFR の低下を特徴とし、基本的に可逆性である。病理学的には急性尿細管壊死を伴う。一方、高カルシウム血症が長期に持続すると腎実質内のカルシウム沈着 (nephrocalcinosis) を起こし、慢性尿細管機能障害と GFR の低下が進行する⁵⁷⁾。これらの糸球体前性腎不全による機能的な変化は、薬剤を中止すれば数日以内に速やかに改善されるが、ときに尿細管壊死を伴った場合には回復に 2~3 週間を要する。

2) 円柱腎症 (cast nephropathy)

尿細管閉塞 (intratubular obstructive nephropathy)

腎から排泄される薬剤では、尿の濃縮により尿細管内での薬物濃度が高くなると結晶として析出し、尿細管閉塞をきたし、腎機能低下をきたすことがある。薬物の溶解度は尿細管内での pH にも依存するため、尿の酸性度も発症に関与する。こうした薬剤としてはサルファ剤、メトトレキサートなどがある⁵⁸⁾。腫瘍崩壊症候群 (tumor lysis syndrome) も結晶の析出による尿細管閉塞により急性腎不全

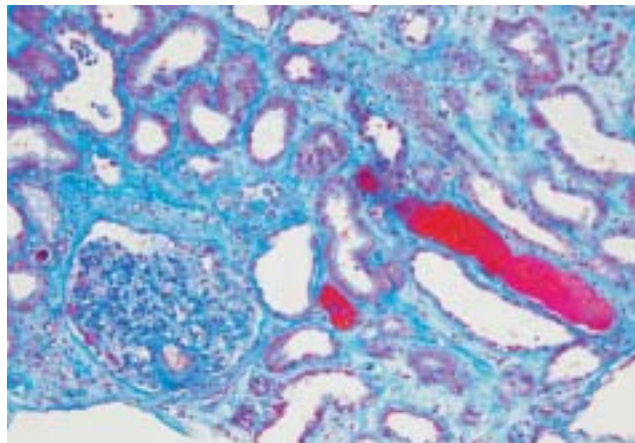


図 13 ワーファリン関連腎症

69 歳男性。心サルコイドーシス、発作性心房細動、心室性期外収縮にて通院中。ワーファリンを 9 年前から内服。横紋筋融解症の治療後も、血清クレアチニンが 1.2 mg/dL から 6.4 mg/dL まで上昇。尿細管管腔内に多量の赤血球円柱を認める。(Masson 染色, 写真: 岡山医療センター腎臓内科 福岡晃輔先生提供)

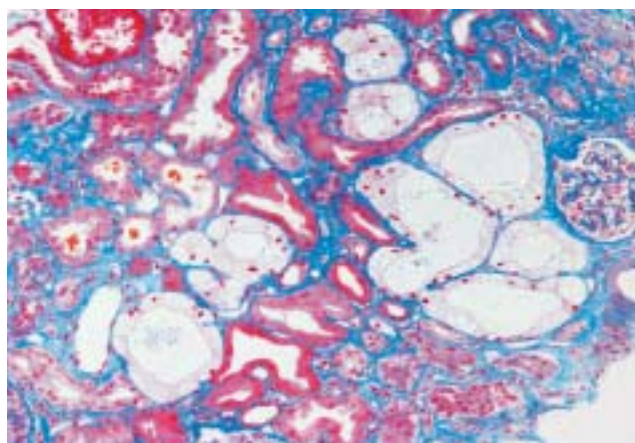


図 14 浸透圧腎症 (osmotic nephrosis)

52 歳男性。移植後。尿細管上皮に水腫様変性を認め、核の濃縮を伴う。シクロスポリン A の毒性に見られる細空胞化の所見とは区別される。(Masson 染色)

をきたす。すなわち、白血病やリンパ腫などの化学療法後に発症するもので、大量に崩壊した腫瘍細胞から造出した尿酸が尿細管内で析出することによって生じる⁵⁹⁾ (図 12)。スタチンやジフェニルヒドラジンによって横紋筋融解症が誘発されることがあるが、血中に流出したミオグロビンが急性腎不全を誘発することがある^{60,61)}。その際、遠位尿細管に抗ミオグロビン抗体陽性の円柱形成を認め、同部の尿細管上皮障害を伴う。テトラサイクリンも尿細管壊死を介して腎内尿路閉塞を起こし、急性腎不全を招来するが、比

a|b

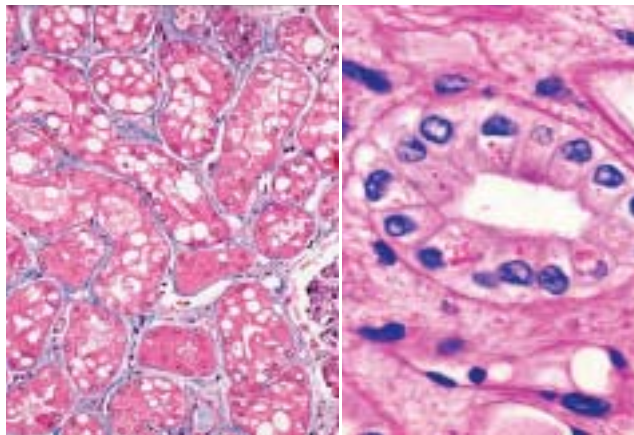


図 15 低カリウム血症性腎症

- a : 尿細管上皮, 特に近位尿細管上皮内に大きな空泡を認め、脂肪染色やグリコーゲン染色が陰性である。(Masson 染色)
 b : 集合管上皮内に、PAS 陽性、ジアスターゼ消化抵抗性の顆粒を認める (PAS 染色ジアスターゼ消化後)

較的早期に腎機能の改善が期待できる。また、抗凝固薬のワーファリンを慢性腎臓病患者に使用する場合、腎機能低下が進行する症例があり、腎生検にて遠位尿細管管腔内に大量の赤血球円柱による閉塞が確認され、ワーファリン関連腎症 (warfarin-related nephropathy) として報告されている (図 13)⁶²⁾。

3. 浸透圧腎症 (osmotic nephrosis)

尿細管上皮の水腫様変性は浸透圧腎症 (osmotic nephrosis) と呼ばれる (図 14)。高張の蔗糖液やある種の造影剤の静注、そして、最近では大量の γ グロブリン静注療法 (IVIG) の合併症として報告されている⁶³⁾。基本的に可逆性である。また、造影剤投与時に急性腎不全を招来する場合があるが、個人の感受性、脱水、高齢、他の腎毒性薬剤との併用の有無などにより、腎障害の程度が影響される。造影剤ならびに多剤併用により尿腔内尿成分が変化し、さらに粘稠度 (viscosity) に変化が生じ、尿細管内尿流が機能的に閉塞し、さらに円柱内での結晶析出により、腎尿細管の虚血性障害に結びつく⁶⁴⁾。近年、コレステロール塞栓症による腎不全が造影検査によっても発症することが知られており、造影剤投与時に、急性腎不全においてその鑑別が問題となる。

4. 低カリウム血症性腎症 (hypokalemic nephropathy)

多量の利尿薬、例えばフロセミド投与により起こる尿細管障害で、形態的には近位尿細管上皮内の著明な空胞化 (脂肪染色、グリコーゲン染色陰性)、集合管上皮内での PAS 陽性、ジアスターゼ消化抵抗性顆粒が出現し、糸球体では傍糸球体装置が肥大するといわれる (図 15)。その作用機序と

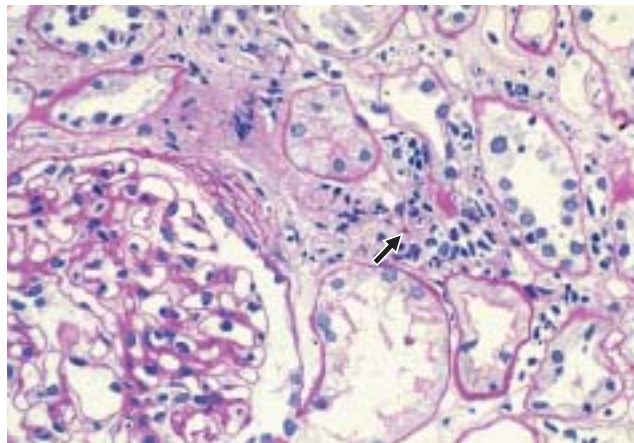


図 16 NSAIDs 関連腎症

50 歳男性、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た。幼若化したリンパ球が尿細管基底膜周囲に小巣状に浸潤している (矢印)。糸球体は光顕上異常を認めない。(PAS 染色)

しては、長期の利尿薬投与に伴う持続性低カリウム血症の腎に及ぼす影響によるとされる⁶⁵⁾。利尿薬の乱用による持続性の低カリウム血症による腎障害は、偽性 Bartter 症候群とも呼ばれる。利尿薬による電解質異常は緩徐に経過し、数か月からときに数年を経て気づかれ、髄質を中心に腎石灰化症に進展することがある⁶⁶⁾。

5. 免疫学的機序を介する障害型

薬剤に対するアレルギー機序が原因となって急性間質性腎炎を起こし急性腎不全に至る場合がある。薬剤過敏性間質性腎炎 (drug-induced hypersensitivity nephritis : DIHN) と呼ばれ、原因薬剤としては、ペニシリン系抗菌薬 (メチシリンが有名) やセフェム系抗菌薬など、 β -ラクタム環を持つ抗生物質が一般的であるが、NSAIDs、COX-2 阻害薬、抗癌薬 (ヒダントイン)、抗結核薬 (リファンピシン) なども原因薬剤となる^{67~72)}。腎生検で確認された急性尿細管間質性腎炎の 75 % 以上は薬剤が関連しているといわれる⁷³⁾。一方、アミノグリコシド系抗生物質、抗真菌薬、抗癌薬 (白金製剤を含む) の DIHN 症例はないとされる。臨床的には、正常量の上記の薬剤を投与後、3 日~3 週間後に、薬疹、発熱、関節痛などのアレルギー徴候が出現し、血中尿中の好酸球増多症、高 IgE 血症を合併することもあり、その後、乏尿性ないしは非乏尿性急性腎不全に進展する⁷⁴⁾。発熱、発疹、好酸球増加などの全身のアレルギー反応を伴わない場合もあるが、メチシリンでは、発熱、皮疹などの全身アレルギー反応を含む腎外症状ならびに好酸球増多が高率にみられる。尿細管間質の変化が主体となるため、近位尿細

a|b

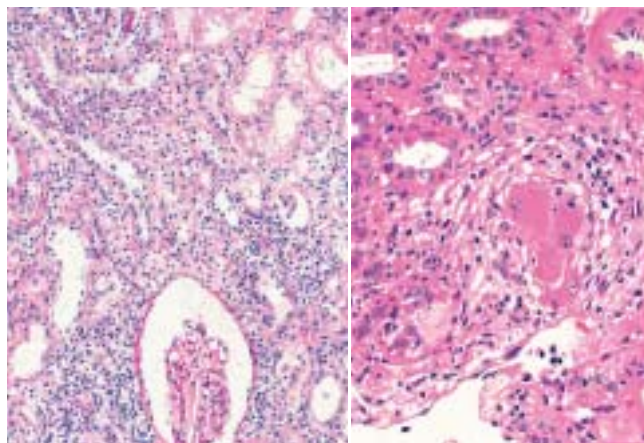


図 17 薬剤過敏性急性尿細管間質性腎炎(リンパ球主体型)
45 歳男性。セフェム系抗生物質(セファゾリン)に対するリンパ球刺激試験陽性

a : 間質ならびに尿細管上皮内にリンパ球が浸潤し, 尿細管炎と尿細管上皮の壊死, 再生像を伴う。(PAS 染色)

b : 過敏性肉芽腫形成(HE 染色)

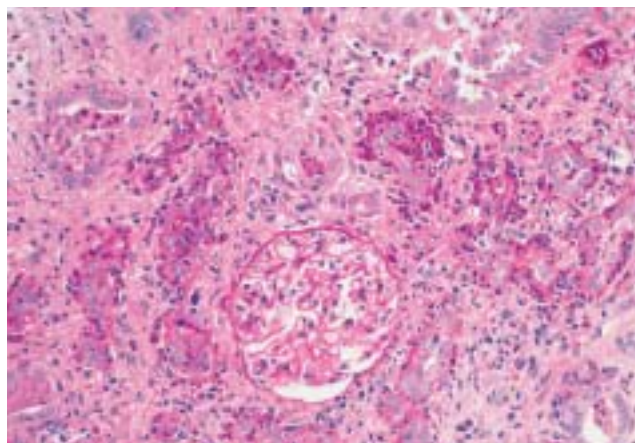


図 18 薬剤過敏性急性尿細管間質性腎炎(好中球優位型)

65 歳女性。高熱で感染症を疑い, アンピシリン(ABPC)を使用した反応なく, セフェム系抗生物質(セフォタキシム(CTX))を 6 日間使用して, 聴力低下, 腎機能も低下して腎生検施行。ABPC と CTX に対する DLST 陽性。腎生検では, 好中球ならびに幼若化リンパ球が尿細管基底膜の内外に浸潤し, 尿細管炎が顕著に見られる。(PAS 染色)

管での低分子蛋白や糖などの再吸収障害など, 尿糖や尿細管性蛋白尿(尿中 β_2 ミクログロブリン, α_1 ミクログロブリン, N-アセチルグルコサミニダーゼ)の尿の出現が診断のきっかけとなることが少なくない。また, NSAIDs による間質性腎炎では糸球体にも作用し, MCNS を同時に発症することがある^{18,74,75)}(図 16)。

DIHN の組織像は, 急性間質性腎炎(acute interstitial nephritis : AIN)で, 尿細管炎(tubulitis)を特徴像とする(図 17a)。糸球体病変は稀である。間質内ならびに尿細管基底膜周囲の炎性細胞は, ①急性期においてもリンパ球が主体であること, 稀に好中球優位の症例もある(図 18), ②過敏性肉芽腫(hypersensitivity granuloma)(図 17b)が出現することがあること, ③尿細管基底膜上に IgG, C3 の沈着する症例が非常に少ないこと, ④臨床的に薬剤に対するリンパ球刺激試験(lymphocyte stimulation test)が陽性の症例があること, ⑤抗 TBM 抗体の検出率が低いこと, などの理由から, DIHN の発症には細胞性免疫が主に関与しているといわれる⁷⁶⁾。ごく少数の症例ではあるが, 尿細管基底膜上に薬剤の存在が証明され, 同時に尿細管基底膜上に IgG, C3 が定着し, 患者血清中の IgG が正常腎の尿細管基底膜に親和性が証明されたという報告がある⁷⁷⁾。間質内に浸潤するリンパ球については, CD4 優勢という報告と CD8 優勢という報告があり, 一定の見解はない^{78~80)}。また, MHC Class II 抗原(HLA-DR)が DIHN 症例の尿細管上皮に発現しているという報告がある^{81,82)}。炎症性腸疾患に対して投与されるメサラジン⁸³⁾による慢性尿細管間質性腎炎が報告されて

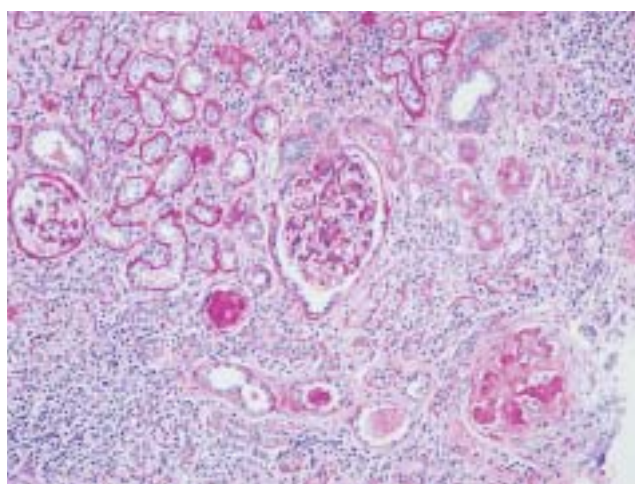


図 19 メサラジンによる間質性腎炎

45 歳女性。潰瘍性大腸炎に対してメサラジンの内服を開始し, 6 カ月の間に血清クレアチンが正常から 2.8 mg/dL まで上昇した。間質内に著明なリンパ球浸潤。尿細管炎は軽度。(PAS 染色)

いるが, その発症機序として, 量依存性直接障害と薬剤過敏による免疫学的機序の複合的機序がいわれている(図 19)。また, プロトンポンプ阻害薬(オメプラゾール)による急性尿細管間質性腎炎も報告されている⁸⁴⁾。

6. その他

エダラポンはフリーラジカル・スカベンジャーとして脳梗塞急性期に脳保護の目的に頻用されるが, 急性腎障害としての副作用が多く, 今後の病理学的検討が望まれる⁸⁵⁾。

おわりに

薬剤性腎障害発症に対する予防法の進歩や、腎障害を起こさないための薬剤の開発により、薬剤性腎障害の原因薬剤は変遷していると言える。 β ラクタム環を持つ抗生物質による急性腎不全や抗リウマチ薬によるネフローゼ症候群は少なくなった一方、非ステロイド性抗炎症薬や最近開発された抗TNF α 抗体製剤、インターフェロン製剤、造影剤による腎障害が増加しつつある。しかし、従来型の薬剤アレルギーの症例がなくなったわけではなく、蛋白尿や血尿などの検尿異常、血液検査による高窒素血症などの腎機能異常、あるいは低カリウム血症などの電解質異常、そして、高血圧や腎外症状として不明熱などを認めた場合は、薬物の関与を疑い腎生検を行うことが診断過程の第一歩であることには変わらない。腎生検は薬剤性腎障害に対して早期発見と早期の適正治療に重要な役割を持つ。本稿で扱った薬剤性腎障害の病理に関する文献は古典的なものから新しいものまでを網羅した。診断のアプローチから再発の予防まで、腎生検からの十分な情報を生かして薬剤性腎障害の発生と不可逆的な腎障害への進展が少しでも回避されることを期待する。

謝 辞

本稿は厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究研究費、文科省科学研究補助金ならびに全社連共同臨床研究費の支援を受けた。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 松尾清一(編). 薬物性腎障害. 別刷 医学のあゆみ. 東京：医歯薬出版, 2007：1-105.
- 富野康日己, 木村健二郎, 上田志朗, 新田孝作(編). 薬剤性腎障害, ケーススタディ. 診療に活かす 33 の症例. 東京：南江堂, 2010：1-200.
- 城 謙輔. 薬剤性障害の病理—その 1—薬剤性腎・泌尿器障害. b)病理. 病理と臨床 2009；27：748-758.
- 重松秀一, 城 謙輔, 田口 尚(監訳). 腎疾患の病理アトラス—尿細管間質疾患と血管疾患の WHO 分類. 東京：東京医学社, 2005：1-295.
- 重篤副作用疾患別対応マニュアル 第 1 集(2007), 第 4 集(2010), 第 5 集(2011). 財団法人日本医薬情報センター(JAPIC).
- Perazella MA, Moeckel GW. Nephrotoxicity from chemotherapeutic agents : clinical manifestations, pathobiology, and prevention/therapy. Semin Nephrol 2010；30：570-581.
- 菱田 明. 薬物性腎障害の種類. 松尾清一(編)別刷 医学のあゆみ. 薬物性腎障害. 東京：医歯薬出版, 2007：17-21.
- Fillaster JP, Goldin M. Drug-induced nephropathy. Cameron S, et al(eds) Oxford Textbook of Clinical Nephrology. Oxford：Oxford Medical Publication, 1992：159-173.
- Valavaara R, Nordman, E. Renal complication of Mitomycin C therapy. Special reference to the total dose. Cancer 1985；55：47-50.
- Mistry B, Kimmel PL, Hetzel PC, Phillips TM, Braden GL. The role of circulating immune complexes and biocompatibility of staphylococcal protein A immunoadsorption in mitomycin C-induced hemolytic uremic syndrome. Am J Kidney Dis 2004；44：e50-58.
- Pham PT, Peng A, Wilkinson AH, Gritsch HA, Lassman C, Pham PC, Danovitch GM. Cyclosporine and tacrolimus-associated thrombotic microangiopathy. Am J Kidney Dis 2000；36：844-850.
- Fung MC, Storniolio AM, Nguyen B, Arning M, Brookfield W, Vigil J. A review of hemolytic uremic syndrome in patients treated with gemcitabine therapy. Cancer 1999；85：2023-2032.
- 藤井隆之, 篠崎英司, 杉本佳世子, 森本真有, 田中宏明, 鈴木理志, 城 謙輔. 大腸多発転移に対し抗 VEGF 抗体投与でネフローゼ症候群を発症し, 血栓性微小血管症の腎生検像を呈した 1 例. 日腎会誌 2011；53：912.
- Eremina V, Jefferson JA, Kowalewska J, Hochster H, Haas M, Weissstuch J, Richardson C, Kopp JB, Kabir MG, Backx PH, Gerber HP, Ferrara N, Barisoni L, Alpers CE, Quaggin SE. VEGF inhibition and renal thrombotic microangiopathy. N Engl J Med 2008；358：1129-1136.
- 福迫俊弘, 山下博史, 尾本雅俊, 松田万幸, 篠原健次, 藤村吉博. 塩酸クロピドグレルにより血栓性血小板減少性紫斑病をきたした脳梗塞の 1 例. 臨床神経学 2007；47：635-638.
- Grond J, Weening JJ, Elema JD. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long-term effects of adriamycin and aminonucleoside. Lab Invest 1985；51：277-285.
- Kerjaschki D, Vernillo AT, Farquhar MG. Reduced sialylation of podocalyxin. The major sialoprotein of the rat kidney glomerulus in aminonucleoside nephrosis. Am J Pathol 1985；118：343-349.
- Finkelstein A, Fraley DS, Stachura I, Feldman HA, Gandy DR, Bourke E. Fenoprofen nephropathy ; Lipoid nephrosis and interstitial nephritis. A possible T lymphocyte disorder. Am J Med 1982；72：81-87.
- Bennett WM, Henrich WL, Stoff JS. The renal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs : summary and recommendations. Am J Kidney Dis 1996；28(Suppl 1)：S56-S62.
- Porile JL, Bakris GL, Garella S. Acute interstitial nephritis with glomerulopathy due to nonsteroidal anti-inflammatory agents : a review of its clinical spectrum and effects of steroid therapy. J Clin Pharmacol 1990；30：468-475.

21. Kumasaka R, Nakamura N, Shirato K, Fujita T, Murakami R, Shimada M, Nakamura M, Osawa H, Yamabe H, Okumura K. Nephrotic syndrome associated with interferon-beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Clin Exp Nephrol* 2006 ; 10 : 222-225.
22. Stokes MB, Foster K, Markowitz GS, Ebrahimi F, Hines W, Kaufman D, Moore B, Wolde D, D'Agati VD. Development of glomerulonephritis during anti-TNF-alpha therapy for rheumatoid arthritis. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 1400-1406.
23. Abramowicz D, Meyer M, Florquin S, Goldman M. 免疫調整物質：インターロイキン，インターフェロン，OKT3 モノクローナル抗体. DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA (eds), 杉崎徹三(監訳)，城 謙輔(訳)臨床家のための腎毒性物質のすべて，東京：シュプリング・ジャパン，2008：373-392.
24. Markowitz GS, Appel GB, Fine PL, Fenves AZ, Loon NR, Jagannath S, Kuhn JA, Dratch AD, D'Agati VD. Collapsing focal segmental glomerulosclerosis following treatment with high-dose pamidronate. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1164-1172.
25. Plaza JJ, Herrero G, Barat A, Loutaif JJ, Hernando L, Vallado P, Oliva H. Membranous glomerulonephritis as a complication of oral gold therapy. *Ann Int Med* 1982 ; 97 : 563-564.
26. Hall CL, Fothergill NJ, Blackwell MM, Harrison PR, MacKenzie JC, MacIver AG. The natural course of gold nephropathy : long term study of 21 patients. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987 ; 295 : 745-748.
27. Ross JH, McGinty F, Brewer DG. Penicillamine nephropathy. *Nephron* 1980 ; 26 : 184-186.
28. Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 706-712.
29. Sturgill BC, Shealock KT. Membranous glomerulopathy and nephrotic syndrome after captopril therapy. *JAMA* 1983 ; 250 : 2343-2345.
30. Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Sato T, Maruyama Y, Arakawa M. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 1998 ; 50 : 154-160.
31. Druet P, Bernard A, Hirsch F, Weening JJ, Gengoux P, Mahieu P, Birkeland S. Immunologically mediated glomerulonephritis induced by heavy metals. *Arch Toxicol* 1982 ; 50 : 187-194.
32. Hirsch F, Coudere J, Sapin C, Fournie G, Druet P. Polyclonal effect of HgCl₂ in the rat, its possible role in an experimental autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1982 ; 12 : 620-625.
33. Eldredge NT, Robertson WB, van Miller JJ. The interaction of lupus inducing drugs with deoxyribonucleic acid. *Clin Immunol Immunopathol* 1974 ; 3 : 263-271.
34. Zimmerman SW, Groehler K, Beirne GJ. Hydrocarbon exposure and chronic glomerulonephritis. *Lancet* 1975 ; 2 : 199-201.
35. Kudoh Y, Kuroda S, Shimamoto K, Iimura O. Propylthiouracil induced rapidly progressive glomerulonephritis associated with anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies. *Clin Nephrol* 1997 ; 48 : 41-43.
36. Doulton TW, Tucker B, Reardon J, Velasco N. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated necrotizing crescentic glomerulonephritis in a patient receiving treatment with etanercept for severe rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 2004 ; 62 : 234-238.
37. Kaloyanides GK, Pastoriza-Munoz E. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Kidney Int* 1980 ; 18 : 571-582.
38. Joh K, Furusato M, Aizawa S, Shibasaki T, Ishimoto F, Miyahara T. Clinical and pathological study on drug induced nephropathies in biopsy cases. *Jikeikai Med J* 1986 ; 33 : 345-363.
39. Joh K, Furusato M, Aizawa S, Shibasaki T, Ishimoto F, Miyahara T. Clinical and pathological study on drug induced nephropathies in autopsy cases. *Jikeikai Med J* 1986 ; 33 : 365-377.
40. Array I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 460-464.
41. Garofeanu CG, Weir M, Rosas-Arellano MP, et al. Causes of reversible nephrogenic diabetes insipidus : a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 626-637.
42. Mihatsch MJ, Antonovych T, Bohman SO, Habib R, Helmenchen U, Noel LH, Olsen S, Sibley RK, Kemény E, Feutren G. Cyclosporin A nephropathy : standardization of the evaluation of kidney biopsies. *Clin Nephrol* 1994 ; 41 : 23-32.
43. Mihatsch MJ, Thiel G, Basler V, Ryffel B, Landmann J, von Overbeck J, Zollinger HU. Morphologic patterns in cyclosporine A treated renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1985 ; 17(Suppl 1) : S101-S116.
44. Burdmann EA, Yu L, Andoh TF, Perico N, Bennett WM. カルシニユーリン阻害薬とシロリムス. DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA (eds), 杉崎徹三(監訳)，城 謙輔(訳)臨床家のための腎毒性物質のすべて，東京：シュプリング・ジャパン，2008：325-371.
45. 両角國男，山口 裕(編). 移植腎臨床病理アトラス. カルシニユーリンインヒビターと腎. 東京：東京医学社，2005：1-343.
46. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis* 2005 ; 45 : 804-817.
47. Nanra RS, Chirawong P, Kincaid-Smith P. Medullary ischemia in experimental analgesic nephropathy ; The pathogenesis of renal papillary necrosis. *Aust NZJ Med* 1973 ; 3 : 580-586.
48. Mihatsch MJ, Hofer HO, Gudat F, Knüsli C, Torhorst J, Zollinger HU. Capillary sclerosis of the urinary tract and analgesic nephropathy. *Clin Nephrol* 1983 ; 20 : 285-301.
49. Mihatsch MJ, Morozumi K, Strøm EH, Ryffel B, Gudat F, Thiel G. Renal transplant, morphology after long-term therapy with cyclosporine. *Transplant Proc* 1995 ; 27 : 39-42.
50. Mihatsch MJ, Kyo M, Morozumi K, Yamaguchi Y, Nickleit V, Ryffel B. The side effects of cyclosporine-A and tacrolimus. *Clin Nephrol* 1998 ; 49 : 356-363.

51. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al. Rapidly progressive interstitial fibrosis in young women. Association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993 ; 341 : 387-391.
52. Tanaka A, Nishida R, Yoshida T, Koshikawa M, Goto M, Kuwahara T. Outbreak of Chinese herb nephropathy in Japan. Are there any differences from Belgium? *Intern Med* 2001 ; 40 : 296-300.
53. Gonick HC. Nephrotoxicity of cadmium & lead. *Indian J Med Res* 2008 ; 128 : 335-352.
54. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 685-693.
55. Shah M, Jenis EH, Mookerjee BK, Schriber JR, Baer MR, Herzig GP, Wetzler M. Interferon-alpha-associated focal segmental glomerulosclerosis with massive proteinuria in patients with chronic myeloid leukemia following high dose chemotherapy. *Cancer* 1998 ; 83 : 1938-1946.
56. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD, Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. *Am J Med Sci* 1995 ; 310 : 188-197.
57. 谷口正智, 平方秀樹. ビタミン製剤による腎障害. 松尾清一(編)別刷 医学のあゆみ. 薬物性腎障害. 東京: 医歯薬出版, 2007 : 81-86.
58. Kintzel RE, Dorr RT. Anticancer drug renal toxicity and elimination : dosing guidelines for altered renal function. *Cancer Treat Rev* 1995 ; 21 : 33-64.
59. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome : an evidence-based review. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 2767-2778.
60. Eiser AR, Neff MS, Slifkin RF. Acute myoglobinuric renal failure. A consequence of the neuroleptic malignant syndrome. *Arch Intern Med* 1982 ; 142 : 601-603.
61. Khosla U, Ruel KS, Hunt DP. Antihistamine-induced rhabdomyolysis. *South Med J* 2003 ; 96 : 1023-1026.
62. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, Bhatt UY, Hebert LA. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011 ; 80 : 181-189.
63. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis : Acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 491-503.
64. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography : contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism : a critical review. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 713-727.
65. Riemenschneider Th. Drug-associated nephropathy, part II ; Tubulo-interstitial lesions B ; hypokalemic alterations. In : Grundmann E (ed) *Drug-Induced Pathology* vol 69, Current Topics in Pathology 1980 : 217-239.
66. Kim YG, Kim B, Kim MK, Chung SJ, Han HJ, Ryu JA, Lee YH, Lee KB, Lee JY, Huh W, Oh HY. Medullary nephrocalcinosis associated with long-term furosemide abuse in adults. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 2303-2309.
67. Laberke HG, Bohle A. Acute interstitial nephritis ; correlation between clinical and morphological findings. *Clin Nephrol* 1980 ; 14 : 263-273.
68. Toto RD. Acute tubulointerstitial nephritis (Review). *Am J Med Sci* 1990 ; 299 : 392-410.
69. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 804-817.
70. Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 1313-1317.
71. Smith WR, Neill J, Cushman WC, Butkus DE. Captopril-associated acute interstitial nephritis. *Am J Nephrol* 1989 ; 9 : 230-235.
72. Sakai N, Wada T, Shimizu M, Segawa C, Furuichi K, Kobayashi K, Yokoyama H. Tubulointerstitial nephritis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody following indomethacin treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 2774.
73. Praga M, Gonzalez E. Acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 77 : 956-961.
74. Joh K, Aizawa S, Yamaguchi Y, Inomata I, Shibasaki T, Sakai O, Hamaguchi K. Drug-induced hypersensitivity nephritic ; Lymphocyte stimulation testing and renal biopsy in 10 cases. *Am J Nephrol* 1990 ; 10 : 222-230.
75. Kleinknecht D, Landais P, Goldfarb B. Pathophysiology and clinical aspects of drug-induced tubular necrosis in man. *Contr Nephrol* 1987 ; 55 : 145-158.
76. Joh K. Cationic antigen : a possible role in the pathogenesis of allergic tubulointerstitial nephritis. *Jikeikai Med J* 1999 ; 46 : 55-68.
77. Border WA, Lehman DH, Egan JD, Sass HJ, Glode JE, Wilson CB. Anti-tubular basement membrane antibodies in methicillin-associated interstitial nephritis. *N Engl J Med* 1974 ; 291 : 381-384.
78. Stachura I, Jayakumar S, Bourke E. T and B lymphocyte subset in fenoprofen nephropathy. *Am J Med* 1983 ; 75 : 9-16.
79. Husby G, Tung KSK, Williams RC Jr. Characterization of renal tissue lymphocytes in patients with interstitial nephritis. *Am J Med* 1981 ; 70 : 31-38.
80. Boucher A, Droz D, Adafer E, Noël LH. Characterization of mononuclear cell subsets in renal cellular interstitial infiltrates. *Kidney Int* 1986 ; 29 : 1043-1049.
81. Cheng HF, Nolasco F, Cameron JS, Hildreth G, Neild GH, Hartley B. HLA-DR display by renal tubular epithelium and phenotype of infiltrate in interstitial nephritis. *Nephrol Dial Trans-*

- plant 1989 ; 4 : 205-215.
82. Neilson EG. Pathogenesis and therapy of interstitial nephritis. *Kidney Int* 1989 ; 35 : 1257-1270.
83. Tadic M, Grgurevic I, Scukanec-Spoljar M, Bozic B, Marusic S, Horvatic I, Galesic K. Acute interstitial nephritis due to mesalazine. *Nephrology (calton)* 2005 ; 10 : 103-105.
84. Thomson AB, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahara H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 2323-2330.
85. Hishida A. Determinants for the prognosis of acute renal disorders that developed during or after treatment with edaravone. *Clin Exp Nephrol* 2009 ; 13 : 118-122.