

# ワルファリン治療中に発症した急性腎障害の 1 例

西尾信一郎 坪井伸夫 倉重真大 田中 舞  
上田裕之 横尾 隆 宮崎陽一 宇都宮保典  
細谷龍男

A case of acute kidney injury during warfarin therapy

Shinichiro NISHIO, Nobuo Tsuboi, Mahiro Kurashige, Mai Tanaka, Hiroyuki Ueda,  
Takashi Yokoo, Yoichi Miyazaki, Yasunori Utsunomiya, and Tatsuo Hosoia

Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine,  
The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

## 要 旨

症例は 82 歳の女性。心臓弁膜症の術後、慢性心房細動に対してワルファリンを内服していた。経過中に顕微鏡的血尿および蛋白尿を伴う進行性腎機能低下を呈したため入院となった。腎生検組織所見上、糸球体には巣状かつ軽度の炎症細胞浸潤とメサンギウム領域の拡大を認めるのみであったが、尿細管管腔内には多数の赤血球充満像と周囲の間質領域の浮腫性拡大、および炎症細胞浸潤が認められた。過剰に延長したプロトロンビン時間の是正により、顕微鏡的血尿の著しい減少とともに腎機能は徐々に改善した。本例で認められた急性腎障害は、巣状糸球体腎炎およびワルファリンの過剰作用による糸球体からの異常出血の結果生じた閉塞性赤血球円柱に起因したものと考えられた。したがって、本例はワルファリンの過剰投与が、並存する糸球体疾患の存在下において、急性腎障害発症の潜在的な危険因子であることを示唆する。

The patient was an 82-year-old female. She had been treated with warfarin for atrial fibrillation that developed after a heart valve replacement operation. She was admitted because of a progressive loss of renal function together with persistent microscopic hematuria and proteinuria. Although the renal biopsy showed only focal mononuclear cell infiltration and mild mesangial expansion in the glomeruli, the occlusive red blood cell casts were remarkable in the tubules and were accompanied by inflammatory and edematous changes in the surrounding interstitial area. After the adjustment of an excessively extended prothrombin time, her renal function gradually improved in parallel with the marked decrease in the microhematuria. It was assumed that an acute kidney injury observed in this case was caused by the occlusive red blood cell casts as a result of abnormal hemorrhage in the glomeruli due to focal glomerulonephritis and a warfarin overdose.

The present case, therefore, suggests that a warfarin overdose is a potential risk factor for acute kidney injury in the presence of coexisting glomerular injury.

Jpn J Nephrol 2013 ; 55 : 966-971.

**Key words** : warfarin, acute kidney injury, red blood cell cast, glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis

## はじめに

抗凝固薬ワルファリンは、多くの慢性疾患に血栓形成予防の目的で使用されてきた。しかしながら、ワルファリンによる出血などの有害事象も多く報告されており、肉眼的血尿や間質性腎炎などを含む腎有害事象も散見されるようになってきている<sup>1-3)</sup>。近年 Brodsky らは、ワルファリン治療と関連して発症した急性腎障害の特徴を報告し、ワルファリン関連腎症という新たな疾患概念を提唱した<sup>4)</sup>。ワルファリン関連腎症の腎病理組織学的特徴として、糸球体ボウマン腔内への出血、赤血球円柱による尿細管閉塞、および急性尿細管間質性腎炎があげられており、各種糸球体疾患の存在下においてワルファリンが過剰に作用することが本症の発症に関与すると考えられている。

今回、ワルファリン治療中に赤血球円柱による尿細管閉塞と急性尿細管間質性腎炎が原因と考えられる急性腎障害の 1 例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

## 症 例

患 者：82 歳，女性

主 訴：下腿浮腫

現病歴：心臓弁膜症の術後、当院心臓外科に通院していた。慢性心房細動に対し 2003 年よりワルファリンを内服していたが、プロトロンビン時間は INR 値で 1.1~3.6 とコントロールは一定していなかった。2009 年 9 月の時点で施行された尿検査では、血尿、蛋白尿は認めていなかった。2010 年 11 月頃より下腿浮腫が出現し、顕微鏡的血尿と蛋白尿に加え、約 1 カ月の経過で血清クレアチニンが 0.68 mg/dL から 1.26 mg/dL へと上昇を認めたため、精査加療目的で同年 12 月に入院となった。

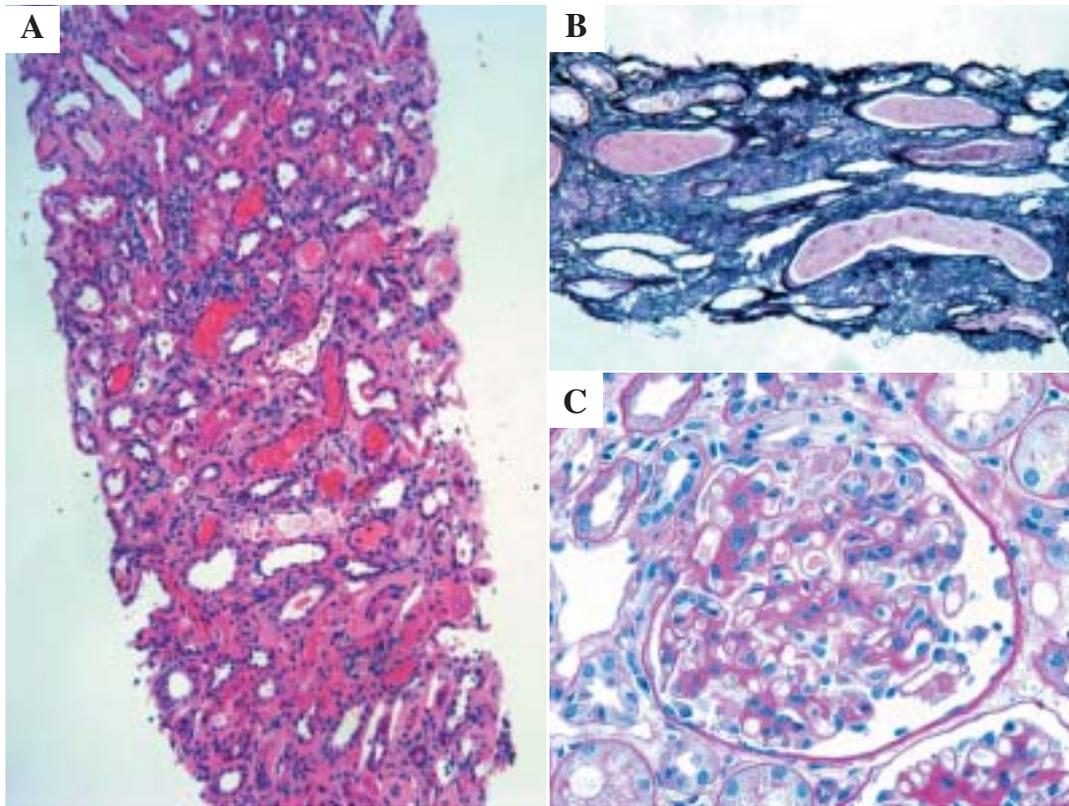
既往歴：2003 年より脂質異常症と高尿酸血症。2009 年 6 月、各種心臓弁膜症(大動脈弁狭窄症、僧帽弁狭窄症、三尖弁閉鎖不全)に対して生体弁による弁置換術施行。2009 年 10 月に完全房室ブロックに対してペースメーカー植え込み術施行

家族歴：特記事項なし

嗜 好：飲酒歴なし。喫煙歴なし

Table. Laboratory findings on admission

Complete blood count	TP	7.9 g/dL	C3	58 mg/dL	Urinarysis		
WBC	5,600/ $\mu$ L	Alb	2.0 g/dL	C4	5 mg/dL	pH 7.0	
Neu	4,800/ $\mu$ L	UN	26 mg/dL	CH50	9.1 U/mL	Specific gravity 1.016	
Lym	600/ $\mu$ L	Cr	1.4 mg/dL	ANA EIA	89.0	Protein (+2)	
RBC	244 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	UA	5.2 mg/dL	Anti-dsDNA-IgG	20 U/mL	Occult blood (+3)	
Hb	7.9 g/dL	Na	139 mEq/L	Cryoglobulin test	( $\pm$ )	Bence-Jones protein (-)	
Ht	15.7 %	K	3.2 mEq/L	RF	63.6 IU/mL		
MCV	98.0 fL	Cl	102 mEq/L	MPO-ANCA	< 10E $\cdot$ U	Urinary sediments	
MCH	29.9 pg	Ca	7.1 mg/dL	PR3-ANCA	< 10E $\cdot$ U	Red blood count many/HPF	
MCHC	30.5 %	IP	2.8 mg/dL	Anti-GBM Ab	< 10E $\cdot$ U	White blood count 5~9/HPF	
Plt	15.7 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	CRP	2.01 mg/dL	IgG4	13.0 mg/dL	Hyaline cast (+1)	
		Fe	82 $\mu$ g/dL	C1q	2.6 $\mu$ g/mL	Epithelial cast (+1)	
Coagulation/fibrinolysis		TIBC	203 $\mu$ g/dL	ASO	413 IU/mL	Granular cast (+1)	
PT	22 %	Ferritin	185 $\mu$ g/dL	ASK	640x	Dysmorphic red blood cells	
PT-INR	3.3	Vit B12	628 pg/mL	Immuno-electrophoresis		30 %	
APTT	43.5 sec	Folic acid	8.0 ng/mL	M-protein (-)			
Fbg	230 mg/dL	Haptoglobin	43 mg/dL (2-1 type)	Coombs test :		Urine biochemistry	
		HbA1c	4.9 %	direct (+), indirect (-)		24 hr-CCr	21 mL/min
Biochemistry		BNP	665 pg/mL	Infection		U-prot	515 mg/day
AST	24 IU/L	Immunology		HBsAg (-)		U- $\beta_2$ MG	21,180 $\mu$ g/L
ALT	9 IU/L	IgG	4,038 mg/dL	HCVAb (-)		NAG	15.4 IU/L
LDH	322 IU/L	IgA	673 mg/dL	TP (-)			
T-bil	0.9 mg/dL	IgM	183 mg/dL	RPR (-)			
ALP	424 IU/L			HIV1-2Ab (-)			
$\gamma$ -GTP	32 IU/L						



**Fig. 1. Renal biopsy findings**

In the renal biopsy specimen, occlusive red blood cell casts were occasionally observed in the lumen of the tubules, and diffuse infiltration of mononuclear cells was also noted in the interstitial area (A, B). The glomeruli showed only focal infiltrations of mononuclear cells and mild mesangial expansion (C). (A : Hematoxylin and eosin stain, original magnification  $\times 100$ , B : Periodic acid-methenamine-silver stain, original magnification  $\times 200$ , C : Periodic acid-Schiff stain, original magnification  $\times 400$ )

**アレルギー歴**：薬物：ペニシリン，食物：なし

**入院時内服薬**：エナラプリル 5 mg/日，アロプリノール 100 mg/日，フロセミド 40 mg/日，プラバスタチン 10 mg/日，アスピリン 100 mg/日，ワルファリン 2 mg/日，ラベプラゾール 20 mg/日，クエン酸第一鉄ナトリウム 100 mg/日

**入院時現症**：身長 153.5 cm，体重 42.0 kg，BMI 17.8 kg/m<sup>2</sup>，意識清明，体温 37.1°C，血圧 130/60 mmHg，心拍数 70/分，整，pO<sub>2</sub> 96% (room air)，頭頸部：眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節腫大なし。頭頸部・体幹・胸腹部：肺雑音なし，収縮期心雑音聴取。体幹・四肢：四肢関節腫大あり，圧痛なし，両側脛骨前面浮腫あり，体表リンパ節触知せず。神経学的有意所見なし。

**入院時検査所見**：入院時検査所見を Table に示す。Hb 7.9 g/dL と正球性正色素性の貧血を認めた。プロトロンビン時間(PT)は 22%，INR 値で 3.3 と延長，活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)も 43.5 秒と延長を認めた。血

清クレアチニン 1.4 mg/dL，CRP 2.01 mg/dL，脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)665 pg/mL といずれも上昇を認めた。補体価の低下，クリオグロブリン疑陽性，抗ストレプトリジン 0 抗体(ASO)および抗ストレプトキナーゼ抗体(ASK)の上昇，さらに抗核抗体および抗 ds-DNA 抗体の上昇を認めた。その他，各種自己抗体は検索範囲においてすべて陰性であった。尿沈渣では赤血球を多数/視野認め，赤血球変形率は 30%であった。蓄尿検査では尿蛋白 515 mg/日，尿中  $\beta_2$ ミクログロブリン( $\beta_2$ MG)21,180  $\mu$ g/L，尿中 N-アセチルグルコサミニダーゼ(NAG)15.4 IU/L とそれぞれ高値を認めた。

**入院時画像所見**：胸部 X 線では両側胸水貯留を認めた。腹部 CT では明らかな腎の萎縮や腫大，水腎症を示唆する所見は認めなかった。

**腎生検病理所見**(2011 年 1 月施行)：針生検にて採取された検体は 4 本，総糸球体数 13 個，全節硬化糸球体 1 個であった。尿細管萎縮や間質領域の線維化などの慢性病

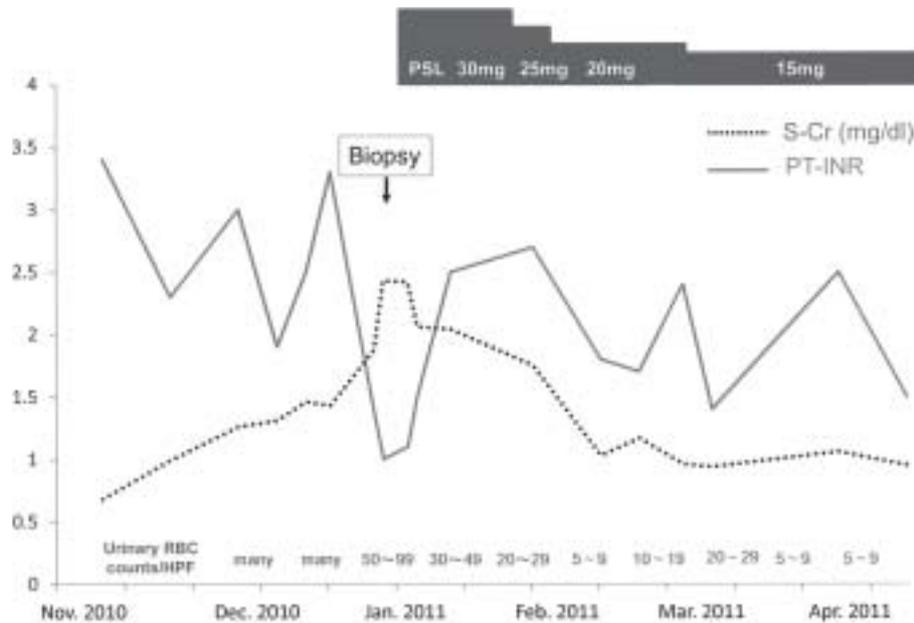


Fig. 2. Clinical course

After the achievement of an appropriate prothrombin time and the initiation of corticosteroid therapy, the serum creatinine concentration drastically decreased in parallel with decreased microscopic hematuria.

変に乏しく、間質領域は広範囲に浮腫性拡大を呈し、単核球を中心とした炎症細胞浸潤を伴っていた。好酸球浸潤は稀であり、肉芽腫の形成は認められなかった。また、尿細管管腔は拡張し、尿細管管腔内には赤血球が充満、一部に円柱を形成し、同円柱による閉塞所見を多数認めた (Fig. 1A, B)。糸球体には軽度の管内増殖性変化とメサンギウム領域の拡大のみが認められ、分節性硬化病変および半月体形成は認めなかった (Fig. 1C)。免疫染色では糸球体メサンギウム領域を中心に IgM、および C3 の顆粒状沈着を認めたが、IgG、IgA、Clq は陰性であった。電顕所見では、明らかな高電子密度沈着物および構造沈着物は同定されなかった。

以上より、本症例は病理組織学的に、巣状糸球体腎炎および急性尿細管間質性腎炎 (中等度) と診断された。

**入院後経過：**入院後経過を Fig. 2 に示す。ワルファリンの過剰作用の是正のため投与量の調整を行った。その結果、PT-INR は入院時には 3 前後と高値であったが、その後 2 前後と比較的良好なコントロールが得られた。また本例では、急速な腎機能低下を伴っており、急性尿細管間質性腎炎、巣状糸球体腎炎および糸球体出血の治療を促進する目的で、プレドニゾロンを 30 mg/日から経口投与で開始した。血清クレアチニンは最高で 2.42 mg/dL まで上昇したが、これらの治療開始後、尿沈渣赤血球の著明な減少とと

もに、血清クレアチニン値は徐々に低下し、治療開始約 2 カ月後には 1.0 mg/dL 前後となった。また、治療開始約 3 カ月後には尿中  $\beta_2$ MG 1,601  $\mu$ g/L、尿中 NAG 7.1 IU/L と低下を認めた。さらに、治療開始約 7 カ月後には血清免疫グロブリン値、血清補体価は正常化を認めた。

## 考 察

本例で認められた腎組織病変の首座は尿細管間質領域であり、本例における急性腎障害の原因と考えられた。特徴的所見として、尿細管内に多数の赤血球充満像を伴い、周囲の間質領域には浮腫性拡大および炎症細胞浸潤が認められた。尿細管萎縮や間質領域の線維化などの慢性病変に乏しく、尿細管間質性腎炎は新規かつ急性に発症した病変と考えられた。直近において薬物の変更はなく、薬物性間質性腎炎の可能性は低いと考えられ、各種検査所見から逆行性尿路感染による機序を示唆する所見にも乏しかった。一方で、本例では糸球体病変も認められたが、巣状かつ軽度の炎症細胞浸潤とメサンギウム基質の拡大のみの巣状糸球体腎炎であり、また、IgA 腎症の肉眼的血尿発作時にみられるような糸球体基底膜の断裂を伴う壊死性血管炎や細胞性半月体形成などの組織像は認められず、糸球体病変のみで糸球体出血や急性腎障害の原因を説明することは困難と

考えられた<sup>5)</sup>。組織所見上ボウマン腔内への出血像は同定されなかったが、他の出血源として尿細管結石なども否定的であり、巣状糸球体腎炎とワルファリンの過剰作用の存在も合わせ、尿細管内腔に多数認められた赤血球円柱の出血源が糸球体であることに矛盾しないと考えられた。Brodsky らによるワルファリンの過剰作用と関連して発症した急性腎障害の報告においても、ボウマン腔への出血像が同定された症例は全 9 例中 4 例のみであった<sup>4)</sup>。したがって、本例で認められた急性尿細管間質性腎炎の原因として、糸球体出血および閉塞性赤血球円柱に伴う腎組織障害の可能性が考えられ、一連の臨床および病理組織学的所見は、近年提唱されているワルファリン関連腎症の疾患概念のそれらに合致するものと考えられた。

本例では血清中の抗核抗体および抗 ds-DNA 抗体が高値であり、臨床検査所見から全身性エリテマトーデス (SLE) も疑われたが、組織所見からはループス腎炎を積極的に疑う所見に乏しく、SLE の臨床的診断基準も満たさなかった。巣状糸球体腎炎の鑑別疾患として、クリオグロブリンテスト疑陽性や低 C4 血症などの所見からクリオグロブリン腎症の可能性も考えられたが、電子顕微鏡所見上特徴的な構造物を同定できず、確定診断には至っていない。また、血清 ASO, ASK の上昇や補体 C3 の糸球体沈着からは急性溶連菌感染後糸球体腎炎 (APSGN) も考えられた。腎生検所見上、典型的な管内増殖性変化に乏しく、特徴像としての hump の沈着を認めなかったものの、APSGN の可能性は否定できない。したがって、本例における巣状糸球体腎炎の原因は明らかではなかった。本症例では、急性尿細管間質性腎炎および巣状糸球体腎炎を改善する目的で副腎皮質ステロイド薬の投与を行い、腎機能および顕微鏡的血尿の改善が認められた。したがって、本症例のごとくある程度ネフロン構造の保持された症例において、ワルファリン関連腎症に対する副腎皮質ステロイド薬の投与は有用である可能性がある。

ワルファリン関連腎症のこれまでの報告例においても、いずれも何らかの糸球体疾患の存在が病理組織学的に証明されており、かつ多くの症例において PT-INR が 3 を超えるワルファリンの過剰作用が認められている<sup>4,7)</sup>。しかし、ワルファリン関連腎症の疾患概念は提唱されて間もなく、その病態には不明な点も多い。Brodsky らの報告において、赤血球円柱の存在は採取された腎組織中の 2.3~20.9% に認められたにすぎず<sup>4)</sup>、われわれの症例でも同様に、赤血球円柱の存在は採取された腎尿細管領域の一部に認められるのみであった。この程度の巣状の尿細管閉塞によつてい

かにして急性腎障害を生じうるのか、さらにその機序については今後の検討課題と考えられる。

Brodsky らは、ワルファリン関連腎症の発症には何らかの基礎疾患の存在が重要であり、ワルファリンの過剰作用のみでは本症が発症する可能性は低いと考察している。このような仮説を基に、同グループは 5/6 腎摘ラットによる腎障害モデルにワルファリンを過剰作用させることによって、ヒトのワルファリン関連腎症に類似する病態を再現しえたと報告している<sup>6)</sup>。この動物モデルでは、糸球体内皮細胞の細胞死 (アポトーシス) が高頻度に観察されていることから、ある条件下においてはワルファリンが細胞死を誘導し、直接的に糸球体出血に関与する可能性も考えられている。これまでの報告例においても、何らかの基礎腎疾患を有する高齢者に好発している傾向があり、ワルファリンと関連する腎障害の発症には、加齢や慢性腎障害の結果生じた機能ネフロン数の減少、腎血行動態の異常、内皮細胞障害などが背景因子として関与する可能性が考えられる。これらの実験的または臨床的知見は、ワルファリン関連腎症の発症に寄与する危険因子の存在を示唆し、われわれの症例でも、高齢であったこと、貧血があったこと、心臓弁膜症術後の心機能低下があったことなどが急性腎障害の発症に寄与したかもしれない。ワルファリン投与下において PT 値が一定しない高齢患者などでは、ワルファリン関連腎症を併発する可能性も考慮し、腎機能と尿所見を頻回にモニタリングする必要がある。また、本症例のように短期間で腎機能の悪化を認める患者では、腎生検による組織学的評価を行うことが重要である。さらに最近では、ワルファリンの過剰作用が慢性腎臓病患者の腎機能の増悪と関連し、その長期腎予後のみならず、生命予後の悪化にも寄与する可能性が示されている<sup>7)</sup>。慢性腎臓病患者において、ワルファリンは比較的高頻度に併用される薬物であることを考えると、このような病態を有する膨大な数の患者が潜在的に存在する可能性があり、留意を要する。

## 結 語

ワルファリン治療中に赤血球円柱による尿細管閉塞と間質性腎炎が原因と考えられる急性腎障害の 1 例を経験した。本症例で認められたように、何らかの糸球体疾患を有する患者においてワルファリンを使用する際には、その過剰作用が急性腎障害を惹起する可能性があり、留意が必要と考えられた。

## 謝 辞

本論文の要旨は第 41 回日本腎臓学会東部学術集会(平成 23 年 10 月)で発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000 ; 55(1) : 22-24.
2. Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 35(3) : 533-536.
3. Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis* 2000 ; 43(4) : 757-760.
4. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, Hebert L, Calomeni E, Nadasdy T. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts : a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009 ; 54(6) : 1121-1126.
5. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Toldos O, Blanco-Colio LM, Praaa M, Ortiz A, Egido J. AKI associated with macroscopic glomerular hematuria : clinical and pathophysiologic consequences. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012 ; 7(1) : 175-184.
6. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, Rovin BH, Bhatt U, Von Visger J, Hebert LA, Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22(10) : 1856-1862.
7. 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(2) : 181-189.