

特集：薬剤性腎障害

薬剤性腎障害：定義，分類，診断

Drug-induced kidney injury : definition, classification and diagnosis

酒井行直 鶴岡秀一

Yukinao SAKAI and Shuichi TSURUOKA

先般、「薬剤性腎障害ガイドライン2016」が出版された¹⁾。本稿ではそのガイドラインに準じて薬剤性腎障害(drug-induced kidney injury : DKI)の定義，分類，および診断を概説する。

はじめに

DKIは，腎機能が正常な患者にも生じる可能性がある。腎機能障害のある患者にはさらに注意が必要であることは，言を俟たない。腎機能障害の可能性のある患者への薬剤投与を行う際には，まず正確な腎機能を評価することが大切である。高齢者では血清Cr値のみでは正確な腎機能の評価はできなく，血清シスタチンC値も参考にすべきである。薬剤を選択する際には，薬物動態や腎毒性，腎機能低下患者に対して禁忌でないかを確認する必要がある。肝代謝の薬剤においても腎機能障害時には蓄積性が認められることがあり，DKIの素地となる。

投与予定薬剤については，データベースやガイドラインなどの資料を参考にして投与量，投与間隔を調整する。腎機能障害患者は他の臓器合併症を有していることも多く，複数の薬剤が投与されており，それらの相互作用も考慮しなければならない。血中濃度の測定が可能な薬剤はできる限り血中濃度を評価し，投与量，投与間隔を調整する。また，活性を有する代謝物の蓄積などにより予期せぬ副作用が現われることがあるため，投与後の患者の状態や臨床検査値を注意深く観察しなければならない。

薬剤の代謝と排泄

通常，薬剤は肝臓で2段階の代謝を受ける。第1相で水溶性を高くし，第2相の抱合反応を受け，最終的に水溶性を高め，腎臓から排泄される。腎機能障害患者では腎代謝，肝代謝が低下し，活性体や活性代謝物の腎排泄が減少する。また，腎機能障害患者ではCYP活性や蛋白発現が低下しているため代謝が遅延することが多い。腎臓は肝臓に比べるとその役割は小さいが，薬物代謝そのものにも寄与している。腎臓で起こる代謝は，主として近位尿細管で行われる。腎機能障害時にはこれらの活性が低下し，DKIを生じやすい¹⁾。

腎臓からの薬剤の排泄は，次の3段階の過程を経る。糸球体濾過，尿細管分泌による管腔側への排出，管腔側からの尿細管再吸収であり，それぞれの過程でDKIが生じる可能性がある。また，薬剤の濾過量は血中濃度，蛋白結合率，GFRに依存している。一般的な薬剤の分子量は小さいため糸球体で濾過される。アルブミンなどの血中蛋白質に結合する薬剤は通常濾過されない。遊離型の薬剤は糸球体で濾過され，その量は遊離型の割合に応じる。蛋白結合型薬剤は糸球体で濾過されないが，一部は尿細管による分泌を受け，排泄される。尿細管分泌は，主として近位尿細管上皮細胞による経細胞輸送により行われる。そのためDKIは近位尿細管で生じやすい。

DKIの定義

DKIとは，「薬剤の投与により，新たに発症した腎障害，既存の腎障害の更なる悪化を認める場合」と定義される。これは，従来の血清Cr値上昇のみで認識されていた腎障害だけでなく，薬剤投与によって生じた蛋白尿などの尿所見

の異常や電解質異常なども含む広義の腎障害を意味している。さらには薬剤による間接的な腎障害も含まれる。

DKI の分類

従来は，DKI は主に薬剤投与後の急性腎不全，急性腎障害が中心となって分類されてきたが²⁾，今回のガイドラインでは，前述の定義の通り，薬剤投与後に生じた新たな腎

障害，あるいは既存の腎障害に薬剤投与後に更なる悪化を認めた場合の，直接，間接を問わずすべてを対象としている。発症機序による分類は以下の通りである(表)。

1. 腎に作用して直接の毒性を示す中毒性腎障害

中毒性腎障害はアミノグリコシド系抗生物質や白金製剤で生じる古典的な急性尿細管壊死がその代表である。同じくアミノグリコシド系抗生物質による Fanconi 症候群も含まれる。それ以外にリチウム製剤やST合剤，カルシニュー

表 発症機序による DKI の主な臨床病型，病態と原因薬剤

発症機序	主な臨床病型	病態	主要薬剤
中毒性	急性腎障害，慢性腎不全	尿細管毒性物質による急性尿細管壊死，尿細管萎縮	アミノグリコシド系抗生物質，白金製剤，ヨード造影剤，バンコマイシン，コリスチン，浸透圧製剤
	慢性腎不全	慢性間質性腎炎	NSAIDs，重金属，アリストロキア酸
	急性腎障害	血栓性微小血管症	カルシニューリン阻害薬，マイトマイシン C
	近位尿細管障害(尿糖，尿細管性アシドーシス，Fanconi 症候群)	近位尿細管での各種障害	アミノグリコシド系抗生物質
	遠位尿細管障害(濃縮力障害，尿細管性アシドーシス，高カリウム血症)	集合管での各種障害	リチウム製剤，アムホテリシン B，ST合剤，カルシニューリン阻害薬
アレルギー・免疫学的機序	急性腎障害	急性尿細管間質性腎炎	抗菌薬，H ₂ 受容体拮抗薬，NSAIDs など多数
	ネフローゼ症候群	微小変化型ネフローゼ症候群	金製剤，d-ペニシラミン，NSAIDs，リチウム製剤，インターフェロンα，トリメタジオン
	蛋白尿～ネフローゼ症候群	膜性腎症	金製剤，d-ペニシラミン，ブシラミン，NSAIDs，カプトプリル，インフリキシマブ
	急性腎障害～慢性腎不全	半月体形成性腎炎 ANCA 関連血管炎	d-ペニシラミン，ブシラミン プロピルチオウラシル(PTU)，アロプリノール，d-ペニシラミン
間接毒性	急性腎障害	腎血流量の低下 脱水/血圧低下に併発する急性尿細管障害 腎血流障害の遷延による急性尿細管壊死	NSAIDs，RAS 阻害薬(ACEI，ARB，抗アルドステロン薬)
		横紋筋融解症による尿細管障害→尿細管壊死	各種向精神薬，スタチン類，フィブラート系
	電解質異常(低ナトリウム血症，低カリウム血症)	主に遠位尿細管障害	NSAIDs
	多尿	高カルシウム血症による浸透圧利尿	ビタミン D 製剤，カルシウム製剤
	慢性腎不全	慢性低カリウム血症による尿細管障害	利尿薬，下剤
尿路閉塞性	急性腎障害，水腎症	過剰にプリン体生成の結果，尿酸結石により尿路閉塞	抗癌剤による腫瘍崩壊症候群
	急性腎障害	結晶形成性薬剤による尿細管閉塞	抗ウイルス薬，抗菌薬の一部

NSAIDs：非ステロイド系抗炎症薬

(「薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016」から許可を得て転載，一部改変)

リン阻害薬による遠位尿細管障害も中毒性腎障害に分類され、尿細管性アシドーシスや高カリウム血症などの電解質異常を生じる。代謝性アシドーシスや高カリウム血症は中等度以上のGFR低下の際に生じやすいが、薬剤が直接尿細管に作用を及ぼし、GFRの低下を伴わずにそれらの障害を惹起することがあるので注意が必要である。NSAIDsや重金属、アリストロキア酸による慢性間質性腎炎も中毒性腎障害である。

2. アレルギー機序による急性尿細管間質性腎炎(過敏性腎障害)

このタイプが最も頻度が高いと考えられ、多くの薬剤で生じる急性尿細管間質性腎炎(acute tubulo-interstitial nephritis: AIN)がその代表である。他に抗リウマチ薬やNSAIDsなどで生じるネフローゼ症候群(微小変化型、膜性腎症など)やプロピルチオウラシル(PTU)によるANCA関連血管炎などがある。

3. 薬剤による電解質異常, 腎血流量減少などを介した間接毒性

腎血流量低下による間接的な腎障害を生じる薬剤の代表は、NSAIDsとRAS阻害薬である。夏場の利尿薬との併用の際に生じるAKIがその典型であり、ここでは腎毒性物質としてRAS阻害薬が重要である。また、スタチンによる横紋筋融解症で生じる尿細管壊死もこれに含まれる。さらにはビタミンD製剤やカルシウム製剤による高カルシウム血症によって生じる浸透圧利尿, ひいては多尿, 脱水もこれに含まれる。また、利尿薬などの長期使用による慢性低カリウム血症が間質障害による腎障害を発症することもこれに該当する。

4. 薬剤による結晶形成, 結石形成による尿路閉塞性腎障害

このタイプは原因薬剤, 頻度ともに限られるが、各種抗癌剤による腫瘍崩壊症候群の際に生じる尿酸結石による尿路閉塞があげられる。また、一部の抗ウイルス薬などでも結晶形成が生じて尿細管閉塞をきたすことが知られている。

以上の4タイプを概説したが、腎の障害部位に基づき、以下のようにも分類できる。

- ①薬剤性糸球体障害型
- ②薬剤性尿細管障害型
- ③薬剤性腎間質障害型
- ④薬剤性腎血管障害型

このうち、臨床的に最も高頻度に遭遇するDKIは、尿細管および間質の障害により発症する尿細管障害型, 腎間質障害型である。このタイプは急性腎障害(AKI)を呈するこ

とが多い。一方、血尿, 蛋白尿などの尿異常, 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群などで発症する, 糸球体係蹄壁や糸球体細胞の障害による糸球体障害型も存在する。また、薬剤性のANCA関連腎炎, 血栓性微小血管症(thrombotic microangiopathy: TMA)などAKIと同様の臨床経過をたどる糸球体障害型も存在する。

日常臨床的には、薬剤投与に伴う急性のGFRの低下, すなわちAKIが問題となるが、中毒性腎障害として慢性の尿細管間質の変性から線維化を呈し、徐々に慢性腎臓病, 慢性腎不全へ進行する症例も少なくない。さらに利尿薬とRAS阻害薬併用による脱水から生じるAKIはもとより、ビタミンD製剤とカルシウム製剤併用による高カルシウム血症が原因の浸透圧利尿による多尿をきたしAKIを生じる症例など、多種多様の腎障害が薬剤投与に伴い惹起されることがある。

DKIの診断

DKIの診断で最も大切なことは、「DKIを疑う」ことである。患者の病歴, 薬歴を詳しく聴取し、身体所見, 検査結果に注意深くあることが望まれる。その診療のなかでDKIが疑われるときに共通の見解としての診断基準が求められる。今回のガイドラインで示された診断基準は以下の通りである。

- 1) 該当する薬剤の投与後に新たに発生した腎障害であること
- 2) 該当薬剤の中止により腎障害の消失, 進行の停止を認めること

上記の1), 2)があつて他の原因が否定できる場合にDKIと診断できるとしている。ただし、実臨床における問題点として以下の点があげられている。

- 1) 薬剤投与から発症までの時間が個々の薬剤で異なること
- 2) 既存の腎障害の存在などにより, 診断に難渋すること
- 3) 原因と推定される薬剤が複数あり, 確定診断は困難なことが多々あること
- 4) ときに腎障害が固定して改善しないこと, 長期にわたり緩徐に進行する場合があること

上記のように、DKIの診断ならびに原因薬剤の特定はしばしば困難であり、注意深く患者を観察し、問診をするこ

とが求められる。

しかし一方、客観的な指標も従来から実地において求められており、そのなかでも早期診断への有用性が期待されているものもある。尿中好酸球がそれに該当し、ガイドラインのCQに詳述されている。DKIのなかでアレルギー性機序で起こるAINは、腎機能検査異常とともに発熱、皮疹、関節痛、肝障害など他臓器のアレルギー反応を示唆する所見を伴うことがあり、この場合、ステロイド治療が選択されることが多い。しかし、これらの腎外症状は必発ではなく、尿中好酸球の検出を診断の補助としていることも実臨床ではしばしば見受けられる³⁾。しかし、これまでの報告を検討したところ、尿中好酸球は、早期マーカーとしての有用性は現時点で証明されず、今後の検討課題となった。また、尿中好酸球の検出方法の質的(沈渣/細胞診、染色法)および量的(尿白血球内の%)判定基準にもコンセンサスに基づく数値がまだないのが現状である。

以上より、ガイドラインのステートメントは以下の通りとなっている。

- 1) 尿中好酸球が陽性である場合には、急性尿細管壊死の除外に有用である。〔エビデンスグレードC(弱), 推奨レベル2〕
- 2) 尿中好酸球は、薬剤のアレルギー性・免疫学的機序によるAINで検出される場合があるが、偽陰性率が高く、診断に有用なバイオマーカーとはいえない。〔エビデンスグレードC(弱), 推奨レベル2〕

ガイドラインではもう一つのCQとして「DKIの診断に対する腎生検の有用性」があげられている。腎生検は、一般的には腎病理組織を正確に評価することで、治療方針の決定や長期予後の推定が可能になることが想定される際に推奨されている⁴⁾。DKIにおいては、その診断に腎生検が必要とされるのは、当該薬剤中止後も回復しない腎機能障害例、あるいは何らかの理由により当該薬剤が中止不可能な場合である。その適応は一般の腎生検の適応と同様であるが、腎生検のDKIの治療方針決定への寄与度は現在のところ明らかではない。腎生検の実施が難しい患者では、薬剤によるリンパ球幼弱試験(DLST)や炎症(ガリウム)シンチグラフィが代替検査として用いられることもある。

具体的に腎生検が有用とされている疾患は、白金製剤による急性尿細管壊死、シクロスポリンやNSAIDsによる腎前性腎障害、プロトンポンプ阻害薬によるアレルギー性の

間質性腎炎、メソトレキサートによる腎後性(結晶性)尿細管障害などであり、病変の部位や組織病変は薬剤それぞれの特徴を有する。その場合、確定診断には腎生検が有用である。また、抗リウマチ薬などによる血尿や蛋白尿に対しての膜性腎症や、抗甲状腺薬服用に対する半月体形成性腎炎など、当該薬剤による典型的な糸球体病変と一致する場合には、腎生検所見は診断の根拠となる⁵⁾。

上記より、ガイドラインのステートメントには以下のように記載されている。

- 1) DKI症例に腎生検を実施することにより腎組織障害の程度を把握することは、腎機能予後の推測とその後の治療方針の決定に有用である。〔エビデンスグレードC(弱), 推奨レベル2〕
- 2) 薬剤性の尿細管・間質障害の診断に腎生検を実施することは、薬剤性と他の原因との鑑別に有用である。〔エビデンスグレードC(弱), 推奨レベル2〕
- 3) 薬剤性糸球体障害に対し腎生検を実施することは、糸球体病変の評価を可能にし、薬剤性を疑わせる根拠となる。〔エビデンスグレードC(弱), 推奨レベルなし〕

以上、DKIの定義、分類、診断について簡単に述べてきた。詳細はガイドラインを参照していただきたいが、内容はほぼガイドラインに沿って記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016; 58(4): 477-555.
2. Anders MW. Metabolism of drugs by the kidney. *Kidney Int* 1980; 18: 636-647.
3. Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 80-91.
4. Nolan CR 3rd, Anger MS, Kelleher SP. Eosinophiluria--a new method of detection and definition of the clinical spectrum. *N Engl J Med* 1986; 315: 1516-1519.
5. 日本腎臓学会(編). エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2013. 東京: 東京医学社, 2013.
6. Bhaumik SK, Kher V, Arora P, et al. Evaluation of clinical and histological prognostic markers in drug-induced acute interstitial nephritis. *Ren Fail* 1996; 18: 97-104.