

## 薬剤性腎障害

薬剤性腎障害とは「薬剤の投与により新たに発症した腎障害、あるいは既存の腎障害のさらなる悪化を認める場合」である。

腎障害を起こす薬剤としては、抗菌剤、ACE阻害薬、NSAIDs、抗がん剤、造影剤が高頻度の原因としてあげられるが、その他の多くの薬剤も急性または慢性に腎機能障害を起こす可能性がある。

以下に発生機序・臨床の病態に基づいて原因薬剤を分類した。

発症機序	臨床病態		主要薬剤
中毒性 直接障害型 (用量依存性)	急性障害	尿細管毒性物質による急性尿細管壊死	アミノグリコシド系抗生物質: ゲンタマイシン 抗真菌剤: アムホテリシン B セファロスポリン系抗生物質、バンコマイシン シクロスポリン 抗がん剤: シスプラチン
		浸透圧性腎症(高浸透圧による近位尿細管上皮空洞化)	ヨード造影剤 大量 $\gamma$ グロブリン静注
		腎性尿崩症	抗うつ剤: リチウム
	慢性障害(間質線維化)		シクロスポリン
	近位尿細管障害(Fanconi 症候群)		アミノグリコシド系抗生物質: ゲンタマイシン、ストレプトマイシン 抗がん剤: イホスファミド
	遠位尿細管障害(集合管での各種障害、尿細管性アシドーシス、高 K 血症)		リチウム製剤、ST 合剤、アムホテリシン B カルシニューリン阻害薬: シクロスポリン・タクロリムス
アレルギー・免疫学的機序	急性尿細管間質性腎炎		$\beta$ ラクタム環抗生物質: ペニシリン 抗結核薬: リファンピシン H2 ブロッカー: ファモチジン ニューキノロン系抗菌剤 NSAIDs、抗てんかん薬
	慢性尿細管間質性腎炎		抗潰瘍性大腸炎: メサラジン
間接障害型	腎前性急性腎不全(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		NSAIDs ACE 阻害剤・ARB シクロスポリン 活性型ビタミン D3 インターフェロン $\alpha$
	尿細管閉塞	横紋筋融解症による尿細管障害 →尿細管壊死	スタチン、フィブラート系製剤 抗ヒスタミン薬: ジフェンヒドラミン
		結晶形成による閉塞	溶解度の低い抗ウイルス薬: アシクロビル 抗菌薬の一部
	電解質異常(低 Na/K 血症)による尿細管障害		利尿剤: サイアザイド誘導体、フロセミド 下剤: ジフェンヒドラミン誘導体
	高 Ca 血症による浸透圧利尿		ビタミン D 製剤、カルシウム製剤

・患者側の危険因子:

高齢者、生活習慣病患者(糖尿病・高血圧・動脈硬化)、脱水、感染症、利尿剤使用など

・早期に認められる症状:

乏尿・無尿、浮腫、倦怠感等 血液検査でのクレアチニン・BUNの上昇

・副作用の好発時期:

NSAIDs、降圧剤、造影剤、シスプラチン、アミノグリコシドなどによる急性腎不全は使用開始後数日以内に起こりうる。副作用なく服用していても発熱、脱水、食事摂取量の減少、複数の医薬品の服用、あやまって多量服用した場合などの危険因子が途中で加わることにより発症することもある。

# 脱水に注意

NSAIDs・ACE 阻害薬・ARB による腎前性急性腎不全は有効循環血液量の減少が大きな危険因子であり、その最も多い原因が脱水である。脱水があると、薬物血中濃度が上昇しやすく、また尿細管上皮に医薬品が高濃度で蓄積され、尿細管上皮細胞が障害されやすくなる。

**NSAIDsによる腎障害**

- ・COX 阻害のため血管拡張作用のあるプロスタグランジン(PG)の産生が抑制されて発症する虚血性腎障害である。  
使用開始から1ヶ月以内に発症することが多く、糸球体濾過量の低下に加え、Na貯留・浮腫・高K血症を伴うことがある。虚血が持続した場合は急性尿細管壊死を呈する。
- ・他に、アレルギー機序による急性間質性腎炎、間質性腎炎を併発したネフローゼ症候群等を発症することがある。
- ・重篤な腎障害のある患者での NSAIDs使用は、禁忌となっている。

**抗菌剤による腎障害**

- ・抗菌剤による腎障害は、未変化体だけでなく代謝物の腎毒性についても考慮が必要である。
- ・アミノグリコシド系薬・VCM では、薬物濃度と腎障害との関連性、特にトラフ値の上昇が関連しており、投与時は TDM によるトラフ値測定を行うことが望ましい。
- ・ゲンタマイシン腎症では、クレアチニンの上昇に先行して近位尿細管障害に特徴的なアミノ酸尿・腎性糖尿・大量リン排泄などの Fanconi 症候群に加え、低 K 血症・低 Mg 血症・腎性尿崩症などの腎障害を呈する。
- ・抗真菌剤のアムホテリシン B も急性尿細管障害をきたしやすいため、ハイリスク患者に対しては十分な補液がのぞましい。低 K 血症・低 Mg 血症および遠位尿細管性アシドーシスを認めることが特徴的である。
- ・抗ウイルス剤(アシクロビル、ガンシクロビルなど)は溶解度が低いため遠位尿細管や集合管で結晶が析出し、腎後性腎障害を起こし、同時に排泄されなかった抗ウイルス薬の血中濃度が上昇することによって中枢性障害が出やすくなる。そのため、投与時には十分な水分負荷が必要である。

参考資料

- ・薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016
- ・月刊薬事 2013.12 薬剤性腎障害のとらえ方
- ・添付文書、インタビューフォーム