

薬剤性間質性腎障害の最新の知見について

西尾 康英

東京都立多摩総合医療センター 内科：東京都府中市武蔵台 2-8-29 (〒183-8524)

キーワード

薬剤性間質性腎炎, プロトンポンプ阻害薬 (PPI), 尿中好酸球, 尿中有形成分自動分析

はじめに

薬剤性間質性腎障害が近年注目されている。この疾患の問題点は、近年確実に頻度が増加しているがその実態が把握されていないことである。症状が乏しく診断が難しいことにより、見逃されるケースが多いと考えられる。原因となる薬剤の継続使用により、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease：以下, CKD) を引き起こし、その結果として透析患者の増加を招いているのが現状である。高齢化社会におけるポリファーマシー (多剤併用・多剤処方) が、医療経済や副作用の面からも問題視されているが、その中で見逃せないものの一つに薬剤性間質性腎障害がある。これらの問題点の背景と対策を中心に本疾患を解説し、医療関係者がどう取り組むべきかを提言する。

定義と名称

薬剤性間質性腎障害 (または腎炎) は、腎臓の容積の大部分を占める間質と尿細管に炎症細胞が浸潤し、腎機能低下を起こす病態を意味する。間質を構成する細胞には、尿細管細胞、間質細胞、血管内皮細胞があり、腎の重要なはたらきである再吸収と分泌機能を営む他、間質細胞はエリスロポエチンを産生する細胞としても知られている¹⁾。腎の毛細血管は、糸球体とその後に続く尿細管周囲の傍尿細管毛細血管 (Peritubular Capillary：以下, PTC) の2つから構成される。間質には PTC が豊富に存在し、そこから間質に漏れ出した白血球により炎症が引き起こされる。炎症は間質だけでなく尿細管にも及び、正確には尿細管間質性腎炎 (Tubulo-Interstitial Nephritis) であ

るが、略して間質性腎炎と称するのが一般的である。

間質性腎炎は、急性間質性腎炎 AIN (Acute Interstitial Nephritis：以下, AIN) と慢性間質性腎炎 CIN (Chronic Interstitial Nephritis：以下, CIN) に分類される。シクロスポリン、漢方薬 (アリストロキア酸)、カドミウムなど CIN に特化した薬物を除き、同一原因の薬剤により時間的経過とともに AIN から CIN に移行し病理組織が変化する。AIN は薬剤投与から短期間で急性腎障害 (Acute Kidney Injury：以下, AKI) の諸症状を呈し、治療により腎機能が回復する。CIN は発症時期が不明、あるいは AIN からの移行によって、臨床的に CKD の病態を呈し、組織学的にも間質組織の線維化と糸球体の硬化を伴い腎機能が回復しない。いずれの場合も、間質 (Interstitium) だけでなく尿細管 (Tubulus) にも病変を認め、両者を合併する例も多いことから、洋書では ATIN (Acute Tubulointerstitial Nephritis), CTIN (Chronic Tubulointerstitial Nephritis) と表記されることもあるが、我が国における汎用略語として AIN/CIN を用いる。

症例提示

間質性腎炎の症例は当院でも近年増えつつあり、腎生検での診断症例は 2016 年から 2019 年度までの 4 年間に 29 例を数え、それ以前の 4 年間の 2 倍に増加している。しかし典型的な臨床所見の揃った AIN の症例はむしろ稀で、自覚症状に乏しく、検査所見の異常から生検適応となる例や、生検はされず臨床的に AIN/CIN と診断される症例が多い。

そこで、最近当院で経験した典型的な薬剤性間質性腎炎の症例を腎生検組織所見とともに提示する。

症例は54才女性で一週間前から続く39度の発熱を主訴として入院した。前医で解熱鎮痛薬アセトアミノフェン（以下、カロナール）と抗菌薬クラリスロマイシン（以下、クラリス）の投与を受けた後、血液検査で炎症反応上昇があり、抗菌薬ガレノキサシン（以下、ジェニナック）が投与されていた。発熱が持続し食欲不振もあり、精査加療のため当院に紹介された。入院後3日目に体幹に紅斑がみられた。検査所見では蛋白尿（+）、潜血（-）、尿沈渣で白血球10～19/HPF、細菌（-）、硝子円柱（+）、白血球14,500/ μ L（好酸球は入院時0%、入院後最大8%）Cr 0.99 mg/dL、CRP 26.4 mg/dL、Ccr 26.5 mL/min、NAG 15 IU/L、 β 2MG 12,100 μ g/L、尿細胞診は入院日の検査で好酸球増多なし、第2病日に好酸球は14%に増加、腹部エコー・CT検査で両腎に腫大を認めガリウムシンチグラフィで両側腎に集積を示した。腎生検所見は図1に示すように尿細管、間質に主病変を認め、薬剤性間質性腎炎と診断した。入院後Cr 2.44 mg/dLまで上昇したが、上記の薬物中止とプレドニソロン30 mgの内服により、Cr値は2ヶ月後には正常化した。被疑薬のカロナール、クラリス、ジェニナックはLST（リンパ球刺激試験）を行ったがいずれも陰性であった。

疫学（特にプロトンポンプ阻害薬による間質性腎炎について）

我が国の腎生検レジストリーによると、2007年から2015年の間に登録された26,535例中、328例（1.24%）が臨床病理学的に薬剤性腎障害と診断され、その中でも間質性腎炎は急性と慢性を合わせて159例（0.60%）と少ない²⁾。これは生検が行われた症例だけの統計であり、腎生検されずに臨床的に疑い例として診断される症例や見落とされている症例が多いことによるものと推察される。その典型的な例が、近年注目されはじめたプロトンポンプ阻害薬（以下、PPI）による間質性腎炎である。

PPIが市販されるようになったのは1990年前後からであり、従来のH₂受容体拮抗薬とは異なり、造血障害などの副作用がなく、腎障害患者にも用量調節なしで使える安心な薬とされていた。このため胃十二指腸潰瘍、逆流性食道炎に対して、また、ステロイド剤、アスピリン、消炎鎮痛剤（以下、NSAIDs）などを投与している患者の胃潰瘍予防薬として、世界規模で安易かつ長期に処方されていた。しかし近年、特に2010年代以降副作用報告が様々な分野で発表され、その最たるものが薬剤性間質性腎炎である。PPI投与症例において腎生検で初めて間質性腎炎と診断された1992年以降³⁾、しばらくはさほど問題視されなかった。今世紀に入りオセアニア

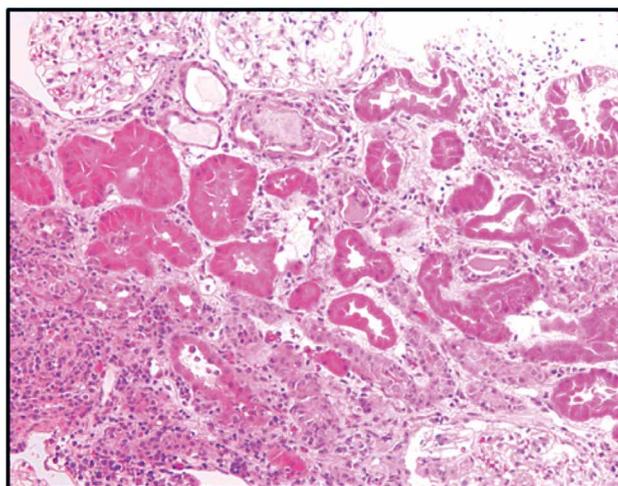


図1. 提示症例の腎生検所見（PAS染色）

糸球体には異常なく、間質全体に高度の細胞浸潤が形質細胞、小円形細胞を中心にあり、好酸球も散在してみられる。尿細管の膨化、変性所見と基底膜破壊の壊死所見もある。糸球体には異常がみられない。

や北米の大規模なデータベースを用いた研究で、PPI 処方症例に高頻度に CKD 発症がみられることが続々と明らかにされた。その他、肺炎、骨折、腸管感染症、認知症などの合併症の報告も同時期に相次ぎ、最近では PPI が決して安全な胃薬ではないことが周知の事実となっている。2018 年の最新のメタ解析研究においても、同薬非投与もしくはヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬投与と比較して、PPI 投与は AKI および CKD の発症に有意に関連するとの結論に至っている⁴⁾。国内での大規模な統計調査データはないが症例報告は多く、一般社団法人日本腎臓学会から注意勧告が出されている⁵⁾。

近年、薬剤性間質性腎炎が我が国でも増加していることを示唆する注目すべき統計データがある⁶⁾。一般社団法人日本透析医学会による慢性血液透析症例の全国規模での調査によると、腎不全による新規透析導入患者の中で、間質性腎炎の症例は 2018 年度の統計では 120 例で全導入 38,147 例中 0.3% と少ない。間質性腎炎が原疾患の分類項目に加えられたのは 2017 年以降であり、それ以前の統計では見落とされていたか少数のためその他に含まれていたことによるものと推測される。また、薬剤性以外の間質性腎炎を生じる全身疾患の発症数が増加していることはないことから、この統計に記載された間質性腎炎の近年の増加は、薬剤性間質性腎炎の増加によるものであり、AIN の一部が慢性化し CIN となり進行後、末期腎不全に至っていることがうかがえる。さらに同統計調査で原因不明とされた 5,136 例 (13.5%) の中にも、本来なら間質性腎炎と診断すべ

き例もあると推定される。このように、近年の PPI 投与に関連する AIN/CIN 発症により、専門医の間で間質性腎炎への注意と関心が高まった結果、本疾患は独立した原因と認識されるようになった。また、本統計には現れないが、周知のように糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症の糸球体疾患を主因とする CKD は、薬剤によって急性増悪する。したがって間質性腎炎は、表には出ないものの我が国の 34 万人を上回る透析患者の増加に少なからず影響を与えている疾患であることは疑いない。

原因と病態生理および病理所見

病理組織学的には、サルコイドーシスやシェーグレン症候群など全身性自己免疫疾患や、サイトメガロウイルスなどの感染症、あるいは尿路感染症による腎炎でも間質性腎炎と同様の所見を生じるが、免疫担当細胞が活性化して間質細胞を障害するという点では薬剤性と自己免疫性が同一の機序に分類される。間質性腎炎の中でも薬剤性は 70~85% と大多数を占める。すべての薬剤が理論的には原因になりうるが、現在では従来の二大被疑薬 (NASIDs と抗菌薬) に PPI を加えたものが、三大被疑薬となっている。さらに最近では抗がん剤、特にニボルマブなどの免疫応答調整薬による腎障害も注目されており、PPI 内服症例で特に頻度が高いとの研究報告もある⁷⁾。このことは薬剤性 AIN が、単一の薬剤よりも複数の薬剤によって発症し、かつ重症化しやすいことを示唆している。その他の比較的頻度の高い薬剤を表 1 に記す。

表 1. 間質性腎炎を生じる薬剤

種類	薬剤名
抗菌薬	βラクタム系 (ペニシリン, セファロスポリン) キノロン, エタンプトール, イソニアジド, マクロライド, リファンピシン, スルホンアミド, テトラサイクリン, バンコマイシン
NSAIDs	ほとんどすべての薬剤
胃腸薬	PPI, H ₂ 受容体拮抗薬, メサラジン
利尿薬	フロセミド, サイアザイド, トリアムテレン
抗悪性腫瘍薬	イホスファミド, チロシンキナーゼ阻害薬, ペメトレキセド, 免疫チェックポイント阻害薬
その他	アロプリノール, アムロジピン, ジルチアゼム, カプトプリル, カルバマゼピン, アザチオプリン, クロフィブラート, フェニトイン, プロピルチオウラシル, 合成麻薬, 抗ウイルス薬 (アシクロビル, 他)

薬剤性の腎障害には様々な機序がある。尿細管が障害される場合に限っても、水銀などの重金属、リチウム、アミノグリコシド系抗菌薬、抗がん剤のシスプラチンなどは直接尿細管細胞を障害する。NSAIDsはプロスタグランジン系の阻害により、腎血流低下が起こり尿細管壊死 (Acute Tubular Necrosis: 以下, ATN) を生じることから、直接毒性を持つ。また、NSAIDsにはATNとAINの両方の障害型式を持つ薬剤も多い。直接毒性の場合は比較的急速に腎機能低下が生じるので、薬剤投与開始と発症時期から臨床的に診断されやすい。一方、βラクタム系抗菌薬やPPIのように専らAINの型式で障害する場合は、急性であっても投与開始から早いもので4、5日、長いもので数ヶ月後に発症するものもあり、発症時期を特定しにくい。その理由はAINの発症機序がATNなどの直接毒性の型式と異なり、Gell and Coombs分類のIV型アレルギー反応に属する遅延型過敏反応の機序によるためである。即ち薬剤が直接尿細管細胞を障害するのではなく、免疫細胞を介して用量非依存的に、時間的経過を経て腎障害を生じる。初回投与では問題なくても2回目の投与でAINを生じる場合もある。

内因性の自己免疫疾患に伴う間質性腎炎と外因性の薬剤性間質性腎炎では、原因は異なるが機序は同様である。自己免疫疾患では正常組織である尿細管細胞が標的になる一方、薬剤性の場合には薬剤そのものが抗原になるわけではない。薬剤の分子量は小さいのでそれ自体は抗原にならないが、他の物質と結合することで抗原となり (ハプテン化)、活性化した免疫担当細胞により攻撃を受け、尿細管細胞が破壊されるという機序である。したがって自己免疫疾患による間質性腎炎も薬剤性間質性腎炎も病理組織上は同様な所見を呈する。

AINでは間質を中心にリンパ球、単核球、形質細胞を中心とする炎症細胞の浸潤と、間質の浮腫が特徴的所見であり、傷害が尿細管まで及ぶと尿細管細胞の脱落壊死、間腔構造の破壊、閉塞に至る。単核球だけでなく多核白血球や好酸球も浸潤し、時にはマクロファージが集簇して作られる肉芽腫を呈するものもある。CINでは間質の膠原線維による線維化と尿細管の萎縮を特徴とし、二次的に糸球体も硬化

する。AINとCINの両方の組織所見が共存する例も多い。

診断 (特に尿沈渣の異常所見について)

薬剤性AINの診断については、臨床所見として発熱、発疹、好酸球増多の古典的臨床3徴があるが、これはペニシリンやセファロスポリンのβラクタム系抗菌薬によるAINで認められた所見であり、一般的ではない。特に近年問題となっているPPIによるAINでは、これらの症状の発現率が少ないことから、発売後20年近く経ちCKD症例が増加するにつれ、ようやくその意外な副作用が認識されるに至ったわけである。それぞれの発生頻度は、微熱35～70%、発疹25～40%、好酸球増多25～40%で、すべての症状が揃うことは10%以下とされている。その他、腎の急性腫脹に伴う背部痛や腰部の張りが約30%の初発症状になる。肉眼的血尿は5～15%、関節痛は25%以上に認められる。悪心、嘔吐、下痢などの感冒症状や胃腸炎と区別がつかない症状もあり注意が必要となる。その後、腎機能低下が進行しCr値が上昇すると、尿量減少、浮腫、血圧上昇などCKDに特徴的な所見が認められる。検尿所見の異常値として、蛋白尿は軽度で2g/日以下であることが多い。70～80%に顕微鏡的血尿がみられるが赤血球円柱が出ることはほとんどない。75～85%の高頻度で、尿沈渣の細菌は陰性だが白血球が陽性の無菌性膿尿を認める。

当初、尿中好酸球はAINに特徴的な所見として注目され、小規模の特定の薬剤によるAINでは感度の高い検査項目とされていた⁸⁾。しかし、その後腎生検によりAINの診断が確定された症例を対象に大規模な検討を行った結果、感度60%、特異度85%と診断的価値はそれほど高くないことがわかり⁹⁾、最近では参考所見程度とされている。感度や特異度が低い背景としては、他の感染症や膠原病などの腎疾患でも尿中好酸球を認めること、初期の場合では検尿所見そのものが正常であることが挙げられる。また好酸球の検出には検尿の沈渣検体を特殊染色しなければならないことが、スクリーニング検査に不向きな理由である。一方、血液尿生化学では様々なバイオマーカーが研究されているが、AINに特異的なもの

のではない。画像診断としては、急性期に腹部超音波やCT検査で腎の腫大を認め、ガリウムシンチグラフィで陽性所見がみられるが、いずれもAINに特異的なものでない。そこで一時は否定的だった尿中好酸球および白血球の定量検査について再考したい。

当院で近年行った臨床研究で、過去10年間に臨床的にAINと診断された症例を対象に、臨床検査技師の観察により尿中好酸球の定量が厳格に行われた例において、尿中好酸球の定量の診断的意義を調べた¹⁰⁾。尿中好酸球分画の閾値を5%に設定した場合が最も診断性能が高かったが、感度48.5%、特異度83.7%、ROC曲線下面積0.65であり、スクリーニング検査としては不向きであった。しかし膿尿に限定した検討では、閾値を6%に設定した場合が最も

診断性能が高く、感度80.0%、特異度80.9%、ROC曲線下面積は0.83であり、AINが疑われる症例に限定すれば尿中好酸球の定量は有益な検査方法と考えられる。先に述べた尿中好酸球の有用性に否定的な研究では、好酸球数の定量が臨床検査技師の目視による1%以上あるいは5%以上という半定量的な測定であり、好酸球数の異常域値を厳格に設定したものではなかった。さらに無菌性膿尿の定量にも注目し、近年我が国で導入が進んでいる全自動尿中有形成成分分析装置を用いて尿中白血球と細菌数を正確な定量によって異常域値を設定することでAINの簡便かつ精度の高いスクリーニングが可能ではないかと考えられ、そのフローチャートアルゴリズムを図2に提唱する。

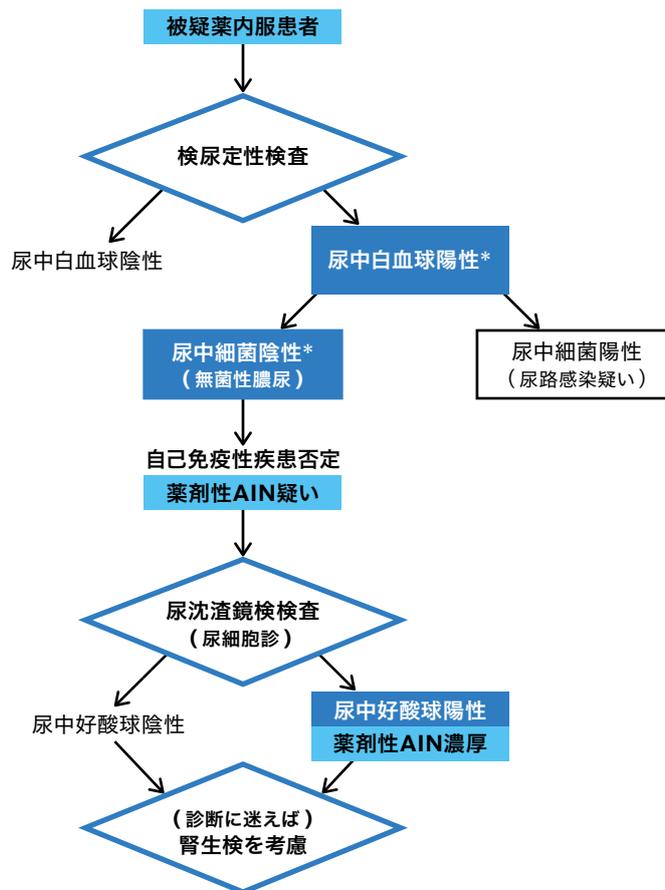


図2. 薬剤性 AIN 診断フローチャート

* 可能なら全自動尿中有形成成分分析装置で域値を設定

フローチャートを解説すると、PPIなどの被疑薬を長期に内服している症例に対し定期的に検尿検査を行う。尿定性検査で白血球と細菌の有無を調べるが、可能なら全自動尿中有形成分分析装置により陽性の域値を設定する。当院での分析装置を用いた検討では、膿尿の定義として白血球28個/ μL 以上(白血球5個/HPFに相当)、細菌は100個/ μL 以上を陽性とした。次に、細菌尿陽性例を尿路感染に伴う検尿異常例として除外し、細菌陰性・白血球陽性の無菌性膿尿の症例を選別する。その中から膠原病などの症例を臨床診断により除外し、残った症例がAIN/CINの疑い症例と考え、可能なら被疑薬を中止し検尿所見の改善の有無を評価する。また、被疑症例の検尿の尿沈渣を特殊染色して好酸球数を測定すれば、さらにAINの診断確率が上昇するが、好酸球陰性症例であっても否定はできない。このような診断に迷う症例や腎機能低下が進行している症例に対しては腎生検適応を考える。

現在ではAINの確定診断は腎生検に頼らざるをえないが、リスクを伴う検査ですべての被疑症例への適応は難しい。現実的には、薬剤性間質性腎炎を疑う症例に対して、被疑薬を中止し腎障害や検尿所見が改善することが最も有用で簡便な診断方法といえる。腎生検は他の腎障害との鑑別診断に迷う症例や、次に述べるステロイド剤の適応が望ましいかどうかを判断したい例に限定して行われている。

治療と予後

AIN/CINは糸球体疾患と比べて診断が困難であるが、治療に関しては逆である。間質性腎炎は、進行が急速な糖尿病性腎症や標準的な治療がない腎硬化症と比べるとはるかに治療しやすい疾患で、AINから完全に回復することが可能であり、診断後、約65%が元の腎機能に回復し、末期腎不全に進行する例は12.5%とされている。CINになった後も腎不全の進行速度は緩やかである。CKDの予後分類は糸球体濾過量(以下、GFR)と蛋白尿の程度により二次元的に分類され、同一レベルのGFRであっても蛋白尿量が多いものは予後が悪い。間質性腎炎はCINの場合でも糸球体疾患によるCKDと比べて蛋白尿量が少ないため、腎不全の進行が緩徐で予後が比較的良

好である。これは細胞の特徴からもいえることであり、糸球体の構成細胞と比較すると尿細管細胞は再生しやすい組織であり、原因を除去し炎症が終息すれば元の腎機能に回復することが可能である。

治療薬としては自己免疫疾患の治療と同様にステロイド剤が有効である。しかし多くの症例は薬剤の中止のみで回復し、AINに対するステロイド剤の有効性に関する無作為化比較試験はなく後ろ向き研究のみである。サルコイドーシスや自己免疫疾患に伴うAINにはステロイドが絶対適応であるが、薬剤性AINでは相対的適応であり、以下のような場合に限定される。①薬剤の中止によっても腎機能の回復が認められない、②急速に腎機能が低下している、③腎生検組織所見で瀰漫性の細胞浸潤が認められ、線維化の割合が少ない。

おわりに

今世紀になりCKDの概念が提唱され、全世界的に早期発見、早期介入を目指す対策が進められているが、新規透析導入患者数は年々増加し抑制しきれていないのが現状である。CKDは静かに密かに進行し、末期の腎不全に至るまで自覚症状に乏しいことが見逃されやすい原因である。糸球体腎炎や糖尿病性腎臓病では、検尿検査、血液検査を行えば早期発見が可能である。しかし間質性腎炎は、初期の場合は検尿所見でも異常が認められず、より発見しづらい疾患である。糖尿病や高血圧の生活習慣病の予防がCKD対策の原点であり、公衆衛生的にも取り組みが進められている。一方、薬剤性間質性腎炎の原因であるPPIなどの被疑薬処方数の削減に向けた取り組みは普及していない。

透析導入患者の平均年齢が年々上昇していることから、服用薬剤数の多い高齢者においてその潜在的蔓延が危惧される。知らず知らずのうちに透析患者を増やしているこの不気味な疾患の早期発見には、腎臓病の検査の基本に立ち返ることが重要である。即ち、検尿検査で尿沈渣の白血球と細菌数に注目し、あるいは早期にCr値の上昇に気づけば、腎生検をしなくても診断することが可能となる。検査技師、薬剤師、医師だけでなくすべての医療従事者はこの疾患の認識を深め、診断能力の向上に努めることが望まれる。

参考文献

- 1) 中田紘介, 柳田素子. 腎疾患とEPO産生細胞 日本内科学会雑誌. 2014; **103**: 160–165.
- 2) Hitoshi Yokoyama, Ichie Narita, Hitoshi Sugiyama, et al. Drug-induced kidney disease : a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015 Clin Exp Nephrol. 2016; **20** (5): 720–730.
- 3) Ruffenach SJ, M S Siskind, Y H Lien. Acute interstitial nephritis due to omeprazole. Am J Med. 1992; **93** (4): 472–473.
- 4) Jing Sun, Hongjun Sun, Meiyu Cui, et al. The use of anti-ulcer agents and the risk of chronic kidney disease : a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2018; **50** (10): 1835–1843.
- 5) 岡田浩一, 柏原直樹. プロトンポンプ阻害薬 (PPI) と慢性腎臓病 (CKD) の関連性について 一般社団法人 日本腎臓学会.
https://www.jsn.or.jp/member/news/_3378.php
- 6) 新田耕作, 政金生人, 花房規男 他. わが国の慢性透析療法の実況 (2018年12月31日) 日本透析医学会雑誌. 2019; **52** (12): 679–754.
- 7) Frank B Cortazar, Zoe A Kibbelaar 3, Ilya G Glezerman, et al. Clinical Features and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated AKI : A Multicenter Study J Am Soc Nephrol. 2020; **31** (2): 435–446.
- 8) Charles R Nolan III, Michael S Anger, Stephen P Kelleher. Eosinophiluria — A New Method of Detection and Definition of the Clinical Spectrum. N Engl J Med. 1986; **315** (24): 1516–1519.
- 9) Angela K Muriithi, Samih H Nasr, Nelson Leung. Utility of Urine Eosinophils in the Diagnosis of Acute Interstitial Nephritis. Clin J Am Soc Nephrol. 2013; **8** (11): 1857–1862.
- 10) 飯田禎人, 鈴木聡一郎, 鈴木恒平 他. 薬剤性尿細管性間質性腎炎の診断における尿中好酸数値の閾値の検討 日本腎臓学会誌. 2018; **60** (3) 416.

Drug Induced Tubulo-interstitial Nephritis, New Insight for Diagnosis

Yasuhide NISHIO

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, 2-8-29 Musashidai, Fuchu-shi, Tokyo 183-8524, Japan

Key Words

Drug Induced Tubulo-interstitial Nephritis, Proton Pump Inhibitor, Eosinophiluria, Automated Urine Cytometry Analysis