

重篤副作用疾患別対応マニュアル

間質性腎炎（尿細管間質性腎炎）

平成 1 9 年 6 月

（平成 3 0 年 6 月改定）

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本腎臓学会マニュアル作成委員会

成田 一衛	新潟大学腎・膠原病内科教授
後藤 眞	新潟大学腎・膠原病内科准教授
酒井 行直	日本医科大学腎臓内科准教授
横尾 隆	東京慈恵会医科大学腎臓・高血圧内科教授
寺田 典生	高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科教授
横井 秀基	京都大学大学院医学研究科腎臓内科学講座講師
要 伸也	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科教授
軽部 美穂	杏林大学医学部腎臓・リウマチ膠原病内科講師
臼井 丈一	筑波大学医学医療系腎臓内科准教授
坂井 宣彦	金沢大学腎臓内科助教
大橋 隆治	日本医科大学病理診断部准教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
大野 能之	東京大学医学部附属病院薬剤部助教・副薬剤部長
笠原 英城	日本医科大学武蔵小杉病院薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
富田 隆志	広島大学病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会亀田総合病院薬剤管理部長
望月 眞弓	慶應義塾大学病院薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部付属病院薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文	昭和大学名誉教授
※五十嵐 隆	国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子	一般財団法人消費科学センター理事

今村	定臣	公益社団法人日本医師会常任理事
上野	茂樹	日本製薬工業協会医薬品評価委員会ファーマコビジランス 部会
薄井	紀子	東京慈恵会医科大学教授
笠原	忠	国際医療福祉大学大学院教授
金澤	實	医療法人熊谷総合病院副理事長
木村	健二郎	独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
黒岩	義之	財務省診療所所長
齋藤	嘉朗	国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田	光明	公益社団法人日本薬剤師会常務理事
滝川	一	帝京大学医学部内科学講座主任教授
林	昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田	寛	お茶の水女子大学名誉教授

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。

制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

間質性腎炎

英語名：Interstitial nephritis

同義語：尿細管間質性腎炎

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

腎臓に炎症が起こり機能が低下する「^{かんしつせいじんえん}間質性腎炎」は、主に抗菌薬、^{しょうかせいかいようやく}消化性潰瘍薬、解熱消炎鎮痛薬、炎症性腸疾患治療薬、抗てんかん薬、痛風治療、抗結核薬、薬などの医薬品の服用により引き起こされる場合があります。

医薬品を服用後に、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「^{ほっしん}発熱」、「^{ほっしん}発疹」、「側腹部の痛み」、「腰部のはり」、「血尿」などが典型的とされますが、「節々の痛み」、「はき気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状」など風邪や腸炎に類似した症状を示すことがあります。

また、これらの症状が持続したり、その後に「むくみ」、「尿量が少なくなる」などが見られた場合は、すぐに医療機関を受診してください。

1. ^{かんしつせいじんえん}間質性腎炎とは？

間質性腎炎は、腎臓の尿細管やその周囲の組織（^{かんしつ}間質）に炎症を起こす病気です。全身性のアレルギー反応による発熱、発疹や、腎臓が腫れることによる側腹部痛や腰部の張りを自覚することがあります。ただし関節の痛み、はき気、嘔吐、下痢、腹痛などの症状など、一般的なかぜのような症状もみられることがあり判断が難しくなります。緩徐な経過で発症した場合、無症状で経過し、健康診断で偶然に発覚することもあります。進行すると腎機能が低下して、尿量が減ったりむくんだりします。さらに進んで症状が重くなると、透析療法が必要となる場合があります。

すべての医薬品が原因となる可能性がありますが、主に抗菌薬、消化性潰瘍薬、抗結核薬、解熱鎮痛薬、抗てんかん薬、痛風治療薬で多いとされており、医薬品などに対するアレルギー反応がその発症の原因と考えられています。また、一部の特定な薬剤（鎮痛薬、抗精神病薬、漢方生薬、抗がん薬など）では緩徐な経過で発症することもあります。

治療は、早期の場合は医薬品の服用を中止すれば特別な治療をしなくても治ることがありますが、早期発見と早期治療が重要です。中等度以上の重い場合には、通常、ステロイド薬を使用することがあります。緩徐に発症した場合の治療も、医薬品の服用を中止することですが、腎機能低下の改善が難しい場合がしばしばみられます。間質の線維化に対する根本的な治療法は確立していません。

2. 早期発見と早期対応のポイント

原因と考えられる医薬品の服用後、2 週間以内に発症することが多いのですが、1 ヶ月以上経ってから起こることもあります。特に高齢者は複数の薬剤を服用している場合が多いので、実際に薬剤の副作用に気がつきにくいのです。さらに典型的な「発熱」、「発疹」、「側腹部の痛み」、「腰部のはり」、「血尿」などは見られることが少なく、「関節痛」、「はき気、嘔吐、下痢、腹痛などの消化器症状」など、風邪や胃腸炎と区別がつかないような症状しか見られないことがあり、発見が遅れることが多いです。まずは新しい薬が始まったら薬剤による副作用の

可能性があることを念頭におくことが早期発見のコツと思われます。その症状が持続し、「むくみ」や「尿量が少なくなる」、「体重減少」などがみられたりする場合は進行した腎障害まで至っていることが考えられますので、そうなる前に、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

また、連絡の際には、お薬手帳など服薬内容や期間がわかるような記録をお持ちいただくようお願いいたします。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

（お問い合わせ先）

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<http://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）



B 医療関係者の皆様へ

薬剤にともなう腎障害は、曝露からの発症までの時間経過により、急性（1－7日）、亜急性（8－90日）、慢性（90日以上）に分類されますが、病態としては重複する部分が多いため、本稿では急性間質性腎炎と慢性間質性腎炎に区分して概説いたします。（文献1）

<急性間質性腎炎>

1. 早期発見と早期対応のポイント

（1）早期に認められる兆候

古典的臨床3徴は「微熱（35－70%）」「発疹（25－40%）」「好酸球増多（25－40%）」であるが、全てが揃うことは10%以下とされている（文献2）。その他腎臓の急性腫脹にともなう「背部痛」や「腰部の張り」が約30%の症例の初発症状になる。肉眼的血尿は5－15%に、関節痛は25%以上に認められる。その他悪心・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。その後に腎機能低下が進行すると尿量減少、浮腫、体重増加などの症状が出現する。医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に腎臓専門医に紹介することが望ましい。

（2）副作用の好発時期

原因医薬品を服用後 2週間以内に発症することが多いが、数日以内あるいは1ヶ月以上のこともある。特にNSAIDsによる間質性腎炎の場合、高齢者で長期間（数ヶ月から数年）にわたって原因薬剤に曝露されてきた患者に発生することがあるので注意が必要である。

（3）患者側のリスク因子

薬剤性間質性腎炎に年齢、性別の偏りはない。また薬剤の使用量と腎障害の間にも厳格な相関は見られない。以前医薬品を服用し、皮疹や呼吸器症状、腎機能障害、肝機能障害などを認めた既往のある患者には注意して医薬品を使用する。

（4）推定原因医薬品

主な推定原因医薬品は、抗菌薬、プロトンポンプ阻害薬（PPI）、解熱消炎鎮痛薬、抗痛風治療薬など広範囲にわたる。アレルギーが関与していると考えら

れており、どのような医薬品でも発症する可能性がある。

(5) 早期診断のポイント

近年は複数の医療機関にかかり多剤服用している場合があり（特に高齢者）、まずは薬剤の副作用の可能性を疑い「お薬手帳」などで服薬内容や開始時期を詳細に確認することが最も有効な診断法である。

2. 副作用の概要

間質性腎炎は病理組織学的概念であり、確定診断には腎生検を行う必要がある。一般的な症状のみでは診断が困難なことも多い。特に最近は複数の薬剤を服用している症例が多いため、常に薬剤の副作用の可能性を疑って対応すべきである。また少しでも本疾患を疑った場合は、早期に検査を行う必要がある。

(1) 頻度

確定診断に腎生検を要するため、とくに腎生検まで至らず改善する様な軽症例を含めた解析が難しい。このため実数より少なく評価されてしまう傾向がある。腎生検をした症例の中では0.5-2.6%が急性間質性腎炎で、急性腎障害（AKI）で腎生検された中で5-18%程度とされる（文献8）。このうち約70%が薬剤性と診断されている。

その割合は近年徐々に増えてきており、世界的に抗菌薬やNSAIDsが頻用されるようになったからとされている。

(2) 自覚症状

持続する微熱、皮疹、肉眼的血尿、側腹部痛、腰の張り、関節痛、悪心・嘔吐、下痢、体重減少（脱水が原因）などの非特異的な症状の後に、腎機能低下に伴い尿量減少、浮腫、体重増加（尿量減少による体液量増加が原因）、呼吸困難などを認める。

(3) 臨床検査値

尿検査 血清クレアチニンやBUNが上昇する前から尿細管機能障害が生じるため、尿量増加、尿比重低下、正常血糖下での尿糖、尿pH5.9以上、FENaの上昇などを認める（文献2）。尿蛋白は軽度で2 g/日以下であることが多いが、NSAIDsによる場合はネフローゼを呈することがある。70-80%に顕微鏡的血尿が見られるが赤血球円柱が出ることはほとんどない。75-85%の高頻度で無菌性膿尿を認める。尿中好酸球は診断に頻用されるが感度60%、特異度85%と診断的価値は高くない。

その他、NAG、尿 α 1-ミクログロブリン、尿 β 2-ミクログロブリンなどの間質障

害のマーカーの上昇を認める。

血液検査 遷延する薬剤暴露により血清クレアチニンや BUN の増加を認める。その他、電解質異常（高カリウム、低リン、低ナトリウム血症）、低尿酸血症、代謝性アシドーシス（主に遠位尿細管型 RTA）、白血球数増加、好酸球数増加、RIST 増加などを認めることがある。

特殊検査 リンパ球刺激試験（DLST：試験の結果が陽性的場合には、原因医薬品を特定できることがある。）感作された薬剤反応性 T 細胞クローンは 1 年以上にわたり存在するため、腎機能回復後でも薬剤特定のために行う意義がある。

バイオマーカー 近年、AKI の早期診断に有用なバイオマーカーの探索研究が進められているが、急性間質性腎炎も血清クレアチニンや BUN が上昇する前の尿細管機能障害の時期に治療介入が必要となるため、一部のバイオマーカーを流用できないか検討が進められている。その中で、MCP-1 (monocyte chemotactic protein-1) の上昇が間質浮腫と炎症細胞浸潤と相関し、NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) が尿細管障害及び萎縮と相関していると報告されている（文献 3）。今後さらなる研究が進められるはずである。

（４）画像検査所見

腹部超音波検査や腹部 CT などにより、急性では両側の腎腫大を認める。⁶⁷Ga（ガリウム）シンチグラムで、約 1/3 の症例で腎への取り込みの増大を認める。

（５）腎病理組織所見（急性）

病変の首座は間質の浮腫と CD4 または CD8 陽性 T 細胞を主体とした細胞浸潤である。好酸球は 10% 以下に認め特に抗生剤による間質性腎炎で著明とされる。一方好中球浸潤はほとんど認めない。炎症反応を反映した非乾酪性肉芽種様病変を認めることもあるが、サルコイドーシスより鮮明でない。間質の炎症に付随して尿細管障害が惹起される。細管上皮の腫大・増生・変性と、上皮内および周囲へのリンパ球浸潤が認められる。炎症が強い場合尿細管基底膜の破壊がみとめられることがある。間質への細胞浸潤、浮腫をさまざまな程度に認めることが特徴である。急性期には糸球体、血管に変化を認めない。一部の症例では、蛍光抗体法にて、尿細管基底膜上に IgG、C3 が線状、顆粒状に沈着を認めることがある。（文献 5）

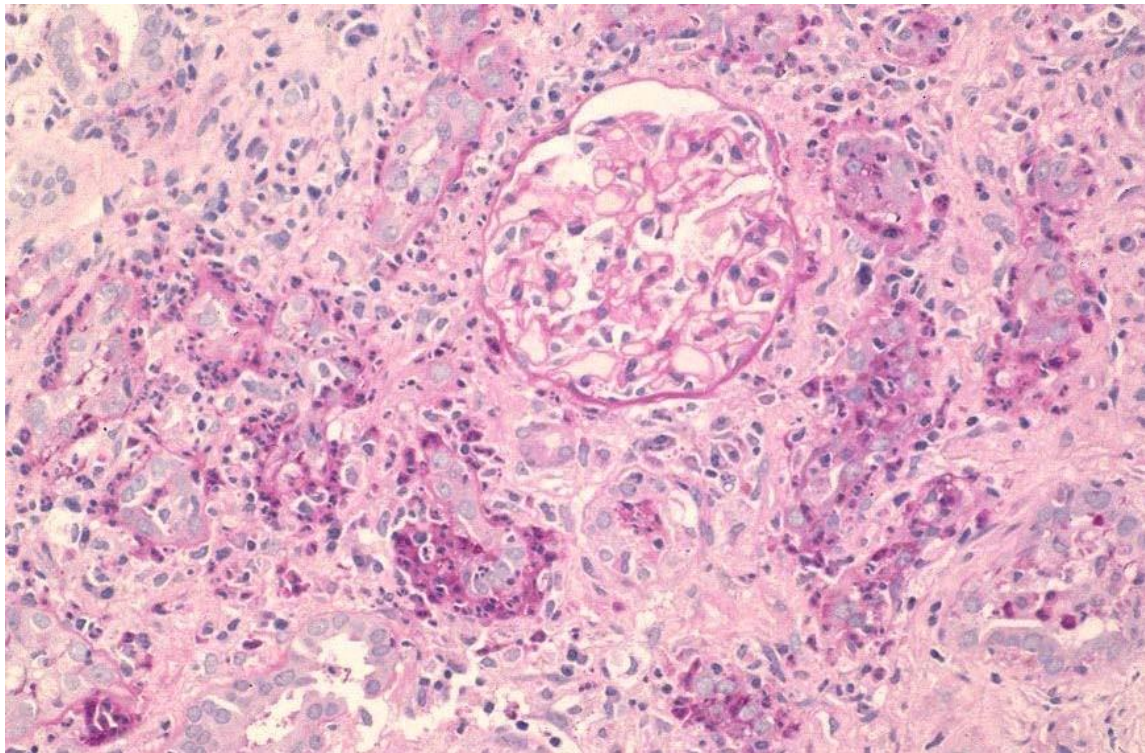


図 1. 間質性腎炎（生検例）

60 歳代女性。高熱で感染症を疑い、アンピシリンを使用したが反応なく、その後セフトキシムナトリウムを 6 日間使用して、腎機能が低下したため腎生検施行。アンピシリンとセフトキシムナトリウムに対する DLST では両剤に陽性を示した。腎生検組織増では、幼若化リンパ球ならびに好中球が尿細管基底膜の内外に浸潤し、尿細管上皮細胞障害を伴い、いわゆる尿細管炎が顕著に見られる。糸球体には異常がなかった。

※東北大学大学院・医科学専攻・病理病態学講座 病理診断学講座 城謙輔氏より提供

（6）発生機序

以前は薬剤に対するアレルギー反応が広く関与していると考えられてきたが、徐々にその詳細が明らかになり、主に Type4b の IgE が介在しない細胞性免疫反応が主体とされている（文献4）。ほとんどの薬剤が 1000kDa 以下でありそれ自体に免疫原性がないが、それ自体（または代謝産物）が別のタンパクと共有結合することにより免疫原性を獲得する（haptenization ハプテン化）。この結合は流血中の特異タンパク、または腎尿細管間質のタンパクのいずれかと生じる。稀なケースではあるが、薬剤が直接新規抗原性を獲得したり、他の抗原物質と類似性により交差反応を惹起する場合がある。抗原提示細胞である腎臓内樹状細胞やマクロファージ、または尿細管上皮細胞がこれらを取り込み MHC classII を発現しヘルパーT細胞を活性化する。活性化したT細胞は、サイトカイン分泌などを介して炎症のカスケードを開始し初期の炎症が生じる。一度急性炎症が始まるとそ

の後は免疫反応に依存せず final common pathway がすすむことにより組織の繊維化におきかわり最終的な間質障害が完成する。

ごく稀にメチシリン、リファンピシン、アロプリノール、フェニトインなど限られた薬剤性間質性腎炎で TBM 上に IgG や補体が染色される場合があるが、この場合は糸球体をろ過した薬剤と尿細管基底膜のタンパクが結合し新たな抗原性を獲得し、自己免疫を惹起することで間質障害が生じるとされるが詳細はまだわかっていない。

3. 予後

薬剤中止や適切な治療により腎機能が回復する症例は60-65%、部分的な改善にとどまる症例が10-20%、回復しない症例が5-10%とされる。その中でも高齢になる程改善率が悪いとされ、特に乏尿、尿毒症症状出現、透析導入した高齢症例は予後が悪い（文献6）

4. 鑑別疾患

他の原因による間質性腎炎（文献7、8）

（1）感染症（5-10%）

細菌感染：*Brucella*、*Campylobacter*、*E. Coli*、*Legionella*、*almonella*、*Streptococcus*、*Staphylococcus*、*Yersinia*など

ウイルス感染：サイトメガロウイルス、EB ウイルス、ハンタウイルス、HIV、ポリオーマウイルスなど

その他の感染：*Leptospira*、結核、マイコプラズマ、リケッチア、トキソプラズマなど

（2）特発性（5-10%）

TINU 症候群、抗 TBM 病

（3）全身疾患に伴うもの

サルコイドーシス、IgG4 関連疾患、DRESS 症候群、SLE、シェーグレン症候群

5. 治療方法

いち早く薬剤性の可能性を考え、被疑薬の中止を行うことが最重要である。薬剤中止のみで腎機能回復する症例があるが、十分に反応しない場合もある。その場合のステロイドの可否については以前から議論されてきたが現在結論が分かれる。理由は前向き無作為試験ができないため、すべて後ろ向き試験となっているからである。この場合ステロイド投与群はより重症例であることから、有意差がない場合の評価ができない。ただしステロイドを使用する場合は早期

に使わなければ効果が乏しいことは明らかとなっている（文献9）。特に間質の線維化がすすむと不可逆的になるため、それ以前（休薬から7日以内）に開始することが推奨されている。ステロイド反応群はステロイド開始から比較的早期に改善を認めるため長期に使用することは避けるべきであり、4-6週で漸減中止とする。ステロイドに反応しない場合ミコフェノール酸モフェチル（MMF）の使用が検討されているが、その効果については不明である。

6. 典型的症例概要

【症例】19歳の男性。生来健康で健診でも尿異常を指摘されたことはない。感冒症状および発熱のため、近医にて抗生剤（ β ラクタム系）および解熱鎮痛剤（NSAIDs）を長期にわたり処方変更されながら内服していた。経過中に腎機能障害を認めたため、精査のため紹介・入院となった。

検査所見：血液尿素窒素 26mg/dl、血清クレアチニン 2.2mg/dl、血清総蛋白 8.4g/dl、血清アルブミン 4.8g/dl、尿蛋白排泄 787mg/日、尿 β 2-マイクログロブリン 20861 μ g/L、尿N-アセチル- β -グルコサミニダーゼ 20.9 U/L、尿沈渣にて好酸球を認める。

腎生検病理組織所見：腎間質領域にはびまん性に浮腫性拡大と炎症細胞浸潤を認め、一部の尿細管には尿細管炎を伴っていた。浸潤細胞はリンパ球に加え、形質細胞や好酸球を認めた。糸球体には有意な所見は認められなかった。以上より、急性間質性腎炎と診断された。

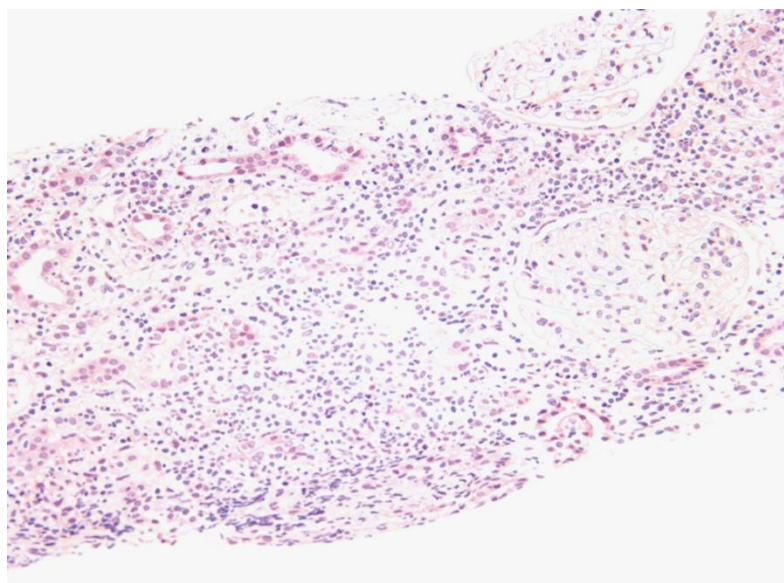


図2.
(HE x100)

本例は感冒に対して投与された抗菌薬および解熱鎮痛薬によって発症したと考えられる急性間質性腎炎の一例である。臨床所見および病理組織所見より比較的重症と判断され、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム 500mg X 3 日間）に続き、ステロイド薬の内服（プレドニゾン 50mg 分 1）による治療を行った。その後、ステロイド薬は漸減、尿中尿細管性蛋白の減少とともに腎機能は正常範囲まで改善した。（文献 10）

7. 引用文献・参考資料

1. Mehta RL, et al. Phenotype standardization for drug induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015; 88(2) 226-234
2. Raghavan R, and Eknayan G. Acute interstitial nephritis –a reappraisal and update. *Clin Nephrol* 2014; 82: 149-162
3. Wu Y et al. Pathological significance of rpanel of urinary biomarkers in patients with drug-induced tubulointerstitial nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1954-1959
4. Krishnan N and Perazela MA. Drug-induced acute interstitial nephritis. Pathology, Pathogenesis, and Treatment. *Iranian Journal of Kidney Disease.* 2015; 9: 3-13
5. Heptinstall's Pathology of the Kidney. 7th Edition (edited by Jennette JC, Olson JL, Silva FG, D'Agati VD) Wolters Kluwer, 2015
6. Muriithi AK, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. *Kidney Int.* 2015; 87: 458-464
7. Praga M et al., Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 1472-1479
8. Praga M and Gonzalez E. Acute Interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 77: 956-961
9. Gonzalez E et al., Early steroid treatment improves renal function recovery in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int.* 2008; 73: 940-946
10. 坪井伸夫、大野岩男 薬剤性腎障害 「腎臓病薬物療法ガイド」初版 丹羽利充 編 中山書店 2013;381-391

＜慢性間質性腎炎＞

1. 早期発見と早期対応のポイント

(1) 早期に認められる兆候

多くの症例は無症状で経過し、健診での腎機能検査で偶然に発覚する。全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲低下、呼吸困難、多飲・多尿などの症状が出現することがある。医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備のある専門病院に紹介することが望ましい。

(2) 副作用の好発時期

長期服用の経過の中で発症する。

(3) 患者側のリスク因子

明らかではない。

(4) 推定原因医薬品

主な推定原因医薬品は、鎮痛薬、抗精神病薬、漢方生薬、抗がん薬などが挙げられる。

(5) 早期診断のポイント

多くの症例は無症状で経過し、健診での腎機能検査で偶然に発覚する。全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲不振、呼吸困難、多飲・多尿などの症状が出現した場合は本症を疑う。確定診断は腎生検によるが、本症を疑った場合には、早急に採尿・採血検査等を行い、他の腎機能障害の原因となる疾患の否定が必要である。以上の症状・検査により本症が強く疑われる場合は、直ちに入院させた上で、腎臓内科とのチーム医療を行う。

2. 副作用の概要

尿細管間質性腎炎は病理組織学的概念であり、確定診断には腎生検を行う必要がある。一般的な症状のみでは診断が困難なことも多い。少しでも本疾患を疑った場合は、早期に検査を行う必要がある。

(1) 自覚症状

多くの症例は無症状である。

(2) 他覚症状

全身倦怠感、尿量減少、浮腫、体重増加、食欲不振、呼吸困難、多飲・多尿など。

(3) 臨床検査値

尿検査 尿蛋白陽性あるいは陰性（2 g/日以下であることが多い。）、尿潜血陽性あるいは陰性、尿糖陽性、尿 α 1-ミクログロブリン増加、尿 β 2-ミクログロブリン増加、汎アミノ酸尿（近位尿細管障害の場合、ファンコニー症候群を呈する。）、希釈尿（集合管障害の場合）

血液検査 BUN 増加、Cr 増加、電解質異常（高カリウム、低ナトリウム血症）、代謝性アシドーシス

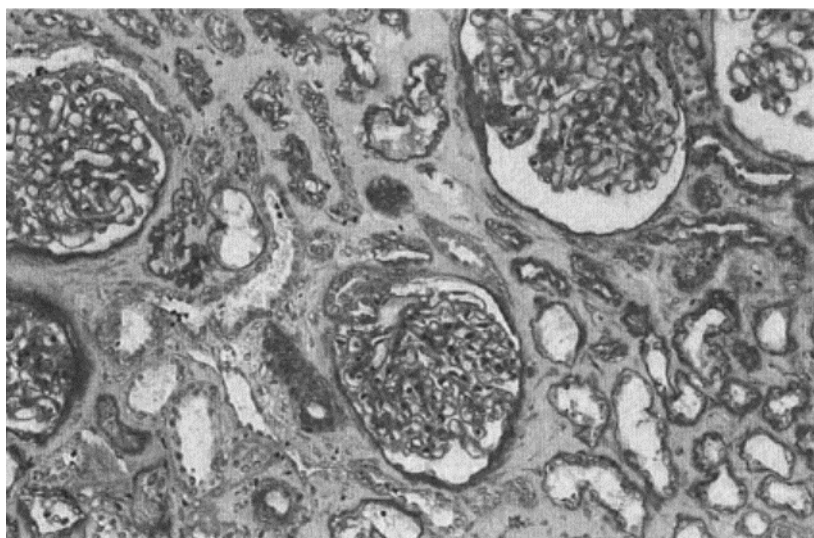
(4) 画像検査所見

腹部超音波検査や腹部 CT 検査で、両側の腎萎縮を認めることがある。腎乳頭の石灰化がみられることがある。

(5) 腎病理組織所見（慢性）

慢性期の所見として、間質線維化、尿細管萎縮を認め、急性と比較して間質の浮腫は軽度である。急性尿細管間質性腎炎より少ないものの、間質への炎症細胞浸潤を巣状に認める。尿細管上皮細胞の腫大・増生・扁平化などと、上皮内および周囲への炎症細胞の浸潤（尿細管炎）が認められる。尿細管腔内には Tamm-Horsfall (TH) 蛋白を含む硝子円柱や顆粒円柱が散在する。炭酸リチウムによる腎障害では、遠位尿細管拡張・微小嚢胞形成をしばしば認める。一般に急性尿細管間質性腎炎では糸球体に変化は認めないが、慢性尿細管間質性腎炎では虚血性変化や Bowman 嚢の肥厚などを認め、進行例では糸球体硬化を呈し、病理組織所見から糸球体疾患による二次的な尿細管間質障害との鑑別が困難な場合もある。

図3. 慢性間質性腎炎（生検例）※藤村敏子他、日腎会誌、47（4）：474-480、2005より転載



（6）発生機序

非アレルギー性の慢性尿細管間質性腎炎の場合、尿細管上皮細胞内への薬剤やその代謝産物の蓄積とそれに伴う低酸素状態や活性酸素の関与が示唆されている。鎮痛薬による腎障害の正確な病態機序は不明であるが、遠位ネフロンを中心に障害を認める。有名である腎乳頭壊死の発症仮説として、複数の鎮痛薬（多くはアスピリンとアセトアミノフェンなどの複数薬の服薬、合剤の服用）の代謝産物の濃度が腎髄質深部である腎乳頭で濃縮されることにより発症する、相乗毒性と考えられている。アミノサリチル酸（5-aminosalicylic acid、5-ASA）による腎障害はサリチル酸（アスピリンの代謝産物）に関連する腎障害に類似している。リチウムは直接的に遠位尿細管、集合管へ影響を与え、慢性間質性腎炎を呈する。アリストロキア酸による腎障害は、近位尿細管を含む広範囲のネフロンが障害される。シスプラチンによる腎障害は、急性期には近位尿細管終末部および遠位ネフロンを中心に直接的に障害を受け、その後遺症として慢性的な尿細管萎縮、間質線維化に移行する。アレルギー性の慢性尿細管間質性腎炎についての詳細は急性尿細管間質性腎炎の項目を参照のこと。

（7）医薬品ごとの特徴

複数の鎮痛薬の併用〔フェナセチン（国内販売中止）が有名であるが、フェナセチン単剤と腎障害との関連性は確定していない。〕、リチウム、漢方生薬（正確にはアリストロキア酸を含む生薬を含有した漢方生薬）、アミノサリチル酸の長期使用により慢性尿細管間質性腎炎を発症する。シスプラチンによる急性尿細管壊死後に慢性尿細管間質性腎炎に移行することが知られている。

(8) 副作用発現頻度

本邦での正確な発症頻度は明らかではない。薬剤ごとの検討では、本邦を含め近年の鎮痛薬による腎障害の正確な発症頻度は明らかではないが、各国の鎮痛薬販売の規制により減少していることが示唆されている。また、リチウムに関して、リチウム服用患者を無作為に抽出した腎生検の検討では、多尿を有する 12 人中 9 人に病変を認め、一方で多尿ではない患者では異常はみられなかったとの報告があるが、潜在的な腎障害の発症もあるされており正確な発症頻度は明らかではない。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

(1) 主要所見

- ・尿細管間質障害を疑わせる検査所見
- ・画像検査にて両側腎萎縮・腎乳頭石灰化を認めることがある
- ・腎生検にて慢性尿細管間質性腎炎の確認

(2) 参考所見

特になし。

4. 鑑別疾患

急性尿細管間質性腎炎の項目を参照のこと。

5. 治療方法

- ①腎機能障害が軽度（検査値異常など）であれば、原因医薬品の中止を行う。
- ②一部の慢性尿細管間質性腎炎で副腎皮質ステロイドの有効性の報告がある。
腎不全状態では透析療法を行うことが望ましい。

6. 典型的症例概要

症例；48 歳男性。主訴：筋痙攣を伴う高度腎不全。病歴：高尿酸血症に対して漢方生薬（漢ボウイ）を 9 ヶ月間服薬していた。検尿では、軽度蛋白尿、軽度血尿、尿糖がみられたが、円柱尿は認めなかった。血液検査では、高度腎不全、高クロール性代謝性アシドーシス、高度貧血がみられた。治療として、血液透析が開始され、腎不全症状は改善した。腎生検が施行され、高度の尿細管上皮細胞の変性や萎縮、間質線維化が観察された。一方、糸球体は一部に虚血性変化を認めるものの、比較的良好に保たれていた。服用していた漢方生薬は高濃度のアリストロキア酸を含有しており、腎生検組織所見と併せて、アリストロキア酸腎症と診断した。

（藤村敏子他、日腎会誌、47（4）：474-480、2005、英語抄録を日本語翻訳）

7. 引用文献・参考資料

1. Renal disease. Classification and atlas of tubulo-interstitial diseases. In: Seshan SV, et al, editors. Williams & Wilkins (1999)
2. Diagnostic pathology kidney diseases. 1st Edition. In: Colvin RB, et al, editors. Amirsys Publishing, Inc. (2011)
3. 臨床家のための腎臓毒性物質のすべて、De Bore ME ら編、杉崎徹三監訳、シュプリンガー・ジャパン (2003)
4. 別冊日本臨床、腎臓症候群 上、第2版、日本臨床社 (2012)
5. 臨床腎臓内科学、安田隆ら編、南山堂 (2013)
6. 藤村敏子：日腎会誌. 47 (4) : 474-480 (2005)
7. 御手洗哲也：日内会誌. 97 (9) : 319-324 (2008)

参考 1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第 68 条の 10 に基づく副作用報告件数（医薬品別）（医薬品別）

○注意事項

- 1) 医薬品医療機器等法 第 68 条の 10 の規定に基づき報告があったもののうち、PMDA の医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 10 位）を列記したもの。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1 症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害 1 件・肺障害 1 件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらないことに留意。

- 2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。
- 3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。
- 4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成 27 年度 (平成 30 年 3 月集計)	尿細管間質性腎炎	ロキソプロフェンナトリウム水和物	21
		グリメピリド	8
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	8
		アトルバスタチンカルシウム水和物	5
		ジクロフェナクナトリウム	5
		解熱鎮痛消炎剤（一般薬）	5
		アセトアミノフェン	5
		アロプリノール	5
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	4
		ポラプレジンク	4
		レバミピド	4
		セフジトレン ピボキシル	4
		その他	84
		合 計	162
平成 28 年度 (平成 30 年 3 月集計)	尿細管間質性腎炎	ロキソプロフェンナトリウム水和物	30
		バラシクロビル塩酸塩	9
		ベニジピン塩酸塩	8
		タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム	7
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	6
		メサラジン	5
		メロペネム水和物	5
		アロプリノール	5
		プレガバリン	4

	レバミピド	4
	アセトアミノフェン	4
	総合感冒剤（一般薬）	4
	その他	87
	合計	177

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.0 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集（MedDRA）」は、医薬品規制等に使用される医学用語（副作用、効能・使用目的、医学的状态等）についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第 0325001 号・薬食審査発第 0325032 号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式（SMQ）ではこの対象は現在開発されていない。

名称	英語名
PT：基本語（Preferred Term） 尿細管間質性腎炎	Tubulointerstitial nephritis
LLT：下層語（Lowest Level Term） 間質性腎炎 尿細管炎 尿細管間質性腎炎 急性間質性腎炎 慢性間質性腎炎 腎間質障害	Nephritis interstitial Renal tubulitis Tubulointerstitial nephritis Nephritis interstitial acute Nephritis interstitial chronic Renal interstitium disorder

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成24年度～平成28年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 20.0に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成24～28年度 (平成29年5月集計)	尿細管間質性腎炎	解熱鎮痛消炎剤(114)	18
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	11
		消化性潰瘍用剤(232)	8
		総合感冒剤(118)	5
		その他の消化器官用薬(239)	4
		その他	18
		合計	64

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書 等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>