

薬物による腎機能障害の病態と発症機序

玄番 宗一

要約：ネフロンは、1個の腎臓に約100万個存在し、毛細血管系との共存下で尿の生成における最小単位として機能する。ネフロンは、糸球体とボーマン嚢およびそれにつながる尿細管からなる。尿細管は、近位尿細管、ヘンレ係蹄、遠位尿細管や集合管などの多くの分節からなり、各々が異なる特性をもつため、薬物によって障害部位と病態に特徴がみられる。腎臓は、尿生成を通じて、代謝産物および薬物などの異物を排泄し、細胞をとりまく内部環境（血漿や組織間液）の恒常性を維持する。レニンやプロスタグランジン類を産生することにより血圧の調節などに関わるとともに、ビタミンD₃活性化やエリスロポエチンの産生も担う。薬物による腎機能障害は、内部環境の恒常性維持などにしばしば重大な支障をきたし、生命を脅かすことになる。腎臓において、その構造や機能の特性により、薬物は有害作用発現に必要な濃度に達しやすいことなどのため、副作用を生じやすいところといえる。薬物治療に際して、薬物性腎障害を早期に発見するためには、できるだけ鋭敏な臨床指標が望まれる。薬物性腎障害の防御や軽減のために、その障害の発症機序についての解明が必要である。シスプラチン、アミノグリコシド系抗生物質、シクロスポリンや造影剤などによる腎障害には、活性酸素のようなフリーラジカルや細胞内カルシウム濃度などの因子が関与すると考えられている。薬物性腎機能障害への細胞内シグナル伝達分子や転写因子の関与についての研究も進められており、その障害像の分子機序の解明に新たな進展をもたらすことが期待される。

1. はじめに

腎臓へは、心拍出量の約20%余りの血流量（RBF）が分布するので、血中に存在する薬物の腎到達量も多

くなる。腎尿細管上皮細胞において、腎臓に流入する薬物（血漿タンパクとの非結合体）の約80%が毛細血管側から尿細管基底側細胞膜側に到達するが、約20%は糸球体でろ過され、尿細管刷子縁膜側を原尿とともに流れる。基底側細胞膜と刷子縁膜において、著しく異なる特性をもつことから、薬物の性質に応じて結合や蓄積を招き易く、障害の機会が増す。

このような薬物による腎臓への副作用をできるだけ早期に見いだすことは、極めて大切である。適切な指標により、障害の進展が不可逆的病態に至る前に、腎障害の進行と原因薬物を把握し、その防御に対応しなければならない。例えば、血液中の尿素窒素（BUN, 異常値:30 mg/dl 以上）、クレアチニン濃度（異常値:1.5 mg/dl 以上）および糸球体ろ過値（GFR, 内因性クレアチニンの腎クリアランス値をGFRの指標とし若い健常人の正常値:100-125 ml/min）は、一般的な腎障害の指標として用いられるが、早期発見に際してさほど鋭敏とは言えない。尿細管における障害の指標として、尿中へのマイクロアルブミン、酵素やブドウ糖などの排泄は、たいへん鋭敏といえる。薬物による腎障害の発症およびその障害部位を計るための血中および尿中の臨床検査指標を表1に示す。

尿細管の基底側細胞膜や刷子縁には、有機アニオン性薬物や有機カチオン性薬物の輸送系が存在する。これらの薬物がこのような輸送系を介して能動的に尿細管上皮細胞内に取り込まれることが、腎尿細管障害に関わることもある(1)。

薬物によっては、糸球体ろ過に加えて尿細管で分泌され、その管腔内において原尿の濃縮に伴ってその濃度の上昇が引き起こされる。さらに尿細管遠位部における尿中pHの酸性化が原尿中の薬物の溶解度の低下を引き起こし、生じた析出物が、尿細管の閉塞をきた

表1 薬物による腎障害部位を計るための血中および尿中の臨床検査指標

障害部位	臨床検査指標または検査法
腎血管	尿量および糸球体ろ過値 (GFR, 内因性クレアチニンの腎クリアランス値)
糸球体	尿タンパク排泄量 (ほとんどは血漿アルブミン由来)
近位尿細管	フェノールスルホンフタレイン色素 (PSP) 排泄試験 尿中 β_2 ミクログロブリン排泄量 酵素 (γ -GTP, AAP や NAG など) およびブドウ糖の尿中排泄量 尿量および FENa (尿中へのナトリウム排泄率) 尿円柱 (ムコタンパク質とアルブミンが主成分となり, 尿細管における尿停滞によりゲル化したもの. 尿細管の鑄型を形作ることからガラス円柱といわれる.)
遠位尿細管・集合管	フィッシュバーグ濃縮試験 (ADH の作用が正常である場合の自由水 (ADH 依存性の水) 再吸収能の検査法) による尿比重の測定 尿中の浸透圧および pH の測定 血中カリウム濃度
間質	血液および尿中の好酸球 (増加) および血液中の IgE (増大) (間質の線維化を示し, 同時に尿細管障害を伴う場合が多いので尿細管間質性腎炎 (症) とも呼ばれる)

し腎後性障害 (急性腎不全) を生ずることがある。

チトクロム P-450 による薬物の代謝は, 一般には薬物の薬理活性を消失させるが, 毒性の強い代謝物を産生することもある。P-450 の含量は肝臓に次いで腎臓に多く (2), 近位尿細管に多く分布する (3)。抗悪性腫瘍薬アドリアマイシンや除草剤パラコートは, NADPH チトクロム P-450 還元酵素による還元により, 各々がラジカルとなり, フリーラジカル性障害に関与すると考えられている (4)。

以上のように, 腎臓は薬物による副作用を受けやすいといえる。腎機能障害の病態と要因およびその原因となる薬物を表 2 に纏め, 以下に薬物性腎機能障害の病態と発症機序を述べる。

2. 薬物による腎機能障害の病態

1) 腎細動脈障害 (腎前性障害による急性腎不全)

薬物による腎輸入細動脈や輸出細動脈への障害は, 腎血流量 (RBF) や GFR の低下を引き起こし, 腎前性障害と呼ばれ急性腎不全を招く。

非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) は, シクロオキシゲナーゼ (COX) 障害により, 腎血流量調節を担うプロスタグランジン産生障害を介して, 血流量を低下させる。なお, 腎臓においては, COX-2 が常に発現しており, 選択的 COX-2 障害薬も腎障害を引き起こす。アンジオテンシン II は, 腎輸出細動脈を輸入細動脈よりも強く収縮することにより, 糸球体ろ過圧を維持し, GFR を調節する。アンジオテンシン変換酵素障害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は, GFR を低下させる。

2) 尿細管機能障害 (急性腎不全)

多くの薬物により腎近位尿細管が直接に障害されやすく, 抗悪性腫瘍薬, 抗生物質, 抗真菌薬, ニューキノロン系抗菌薬, 免疫抑制薬, NSAIDs や造影剤などが知られている。シスプラチン, セファロリジン, ゲンタマイシンおよびシクロスポリンについては, 以下の第 4 項で詳しく述べる。カルバペネム系抗生物質であるイミペネムは近位尿細管刷子縁膜に存在するデヒドロペプチダーゼ I により分解され, その代謝産物が尿細管を強く障害する。この酵素障害薬シラスタチンとの併用は, イミペネムの腎障害を著しく軽減する。ポリエン系抗生物質アムホテリシン B は, 近位尿細管上皮細胞膜のステロールと結合し, 膜透過性亢進により細胞内成分を漏出させ, 強く尿細管障害を引き起こす。

グリコペプチド系抗生物質バンコマイシンは, 尿管上皮細胞内に蓄積し, 腎臓を障害する。バンコマイシンはグラム陽性菌に作用するが, グラム陰性菌や真菌との混合感染症患者に対するアミノグリコシド系抗生物質やアムホテリシン B などの併用は, 腎障害を増悪する。

3) 尿細管閉塞性障害 (急性腎不全)

薬物が, 糸球体ろ過や尿細管分泌により尿細管腔内に移行後, 尿の濃縮に伴う薬物の濃度上昇などのため析出することがある。その析出物が, 尿細管を閉塞させ, 腎後性障害と呼ばれる急性腎不全を引き起こす。原因薬物として, メトトレキサート, サルファ剤やトリウムテレンなどが知られている。メトトレキサートは, その投与量の 90% 以上は尿中へ排泄され, 尿細

表2 腎機能障害の病態と要因およびその原因となる薬物

薬物による腎病態	障害に関わる要因	原因となる薬物分類名	主な薬物名 (一般名)
腎前性障害(急性腎不全)	腎細動脈の血流量 (RBF) 低下	免疫抑制薬 アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬 アンジオテンシンII受容体拮抗薬 非ステロイド抗炎症薬 造影剤 抗血小板薬 血管拡張薬	シクロスポリン, タクロリムス水和物 カプトプリル, エナラプリル, リシノプリルなど ロサルタン, バルサルタン, カンデサルタンシレキセルルなど イブプロフェン, ケトプロフェン, ロキソプロフェン, インドメタシンなど イオプロミド, イオパミドール, イオヘキソールなど チクロピジン ヒドララジン
尿管機能障害(急性腎不全)	薬物による尿管機能への直接的障害	βラクタム系抗生物質 アミノグリコシド系抗生物質 カルバペネム系抗生物質 グリコペプチド系抗生物質 テトラサイクリン系抗生物質 ニューキノロン系抗菌薬 抗真菌薬 抗結核薬 抗悪性腫瘍薬 免疫抑制薬 非ステロイド抗炎症薬 抗ウイルス薬 抗てんかん薬 浸透圧利尿薬 造影剤	アンピシリン, アモキシシリン, セファロチン, セファゾリンなど ストレプトマイシン, カナマイシン, ゲンタマイシン, トブラマイシンなど イミベネム, パニベネム, ビアベネムなど バンコマイシン, テイコプラニン ミノサイクリン ノフロキサシン, オフロキサシン, シプロフロキサシンなど アムホテリシンB, ミコナゾール, フルコナゾールなど リファンピシン シスプラチン, カルボプラチン, メトトレキサート, イホスファミド, テガフル, マイトマイシンCなど シクロスポリン, タクロリムス水和物 インドメタシン, メフェナム酸, イブプロフェン, ロキソプロフェンなど アシクロビル, オセルタミビルなど カルバマゼピン マンニトール イオプロミド, イオメプロール, イオパミドール, イオヘキソールなど
腎後性障害(急性腎不全)	尿管腔内での薬物析出による閉塞性障害	抗悪性腫瘍薬 サルファ剤 カリウム保持性利尿薬 抗ウイルス薬	メトトレキサート サラゾスルファピリジン (スルファサラジン) トリアムテレン インジナビル
電解質代謝異常	遠位尿管障害 ヘンレループ上行脚障害 遠位尿管・集合管障害 近位尿管・集合管障害 近位尿管障害	サイアザイド系利尿薬・サイアザイド系類似薬 ループ利尿薬 カリウム保持性利尿薬 浸透圧利尿薬 炭酸脱水酵素阻害薬	ヒドロクロロチアジド, トリクロルメチアジド, メチ克蘭, メフルシドなど フロセミド, プメタニド, ビレタニド, トラセミド スピロノラクトン, トリアムテレン, カンレノ酸カリウム マンニトール, グリセリン アセタゾラミド
ネフローゼ症候群	糸球体基底膜障害によるタンパク質透過性亢進	抗リウマチ薬 非ステロイド抗炎症薬 アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬	ベニシラミン, 金チオリンゴ酸ナトリウム, オーラノフィン, プシラミン メフェナム酸, イブプロフェン, ケトプロフェン, ナプロキセン, インドメタシンなど カプトプリル, エナラプリル
腎性尿崩症	尿管における抗利尿ホルモン(ADH)の受容体障害	抗躁薬 全身麻酔薬 抗リウマチ薬	炭酸リチウム セボフルラン ロベンザリット二ナトリウム
低ナトリウム(低浸透圧)血症	ADH分泌異常症候群(SIADH)による体内水分の貯留	抗悪性腫瘍薬ビンカアルカロイド 抗てんかん薬 抗悪性腫瘍薬アルキル化薬	ビンクリスチン, ビンプラスチン, ビンデシンなど カルバマゼピン, バルプロ酸ナトリウム イホスファミド, シクロホスファミド (注射剤)
薬物(過敏)性間質性腎炎	アレルギー反応による免疫性機序を介する間質障害	βラクタム系抗生物質 非ステロイド抗炎症薬 サルファ剤 ニューキノロン系抗菌薬 抗結核薬 テトラサイクリン系抗生物質 消化性潰瘍治療薬 抗てんかん薬	アンピシリン, セファロチン, セファゾリンなど イブプロフェン, ケトプロフェン, ロキソプロフェン, インドメタシンなど サラゾスルファピリジン (スルファサラジン) シプロフロキサシン, オフロキサシン, レボフロキサシン, エノキサシン リファンピシン ミノサイクリン オメプラゾール, ラベプラゾール, シメチジン, ラニチジン, ファモチジンなど バルプロ酸ナトリウム
横紋筋融解症による二次性急性腎不全	筋細胞障害により遊出したミオグロビンによる尿管障害	高脂血症治療薬 抗てんかん薬	プラバスタチン, シンバスタチン, クロフィブラート, ベザフィブラートなど バルプロ酸ナトリウム, ゴニキサミド
高カルシウム血症による腎機能障害	腎カルシウム感受受容体刺激による水チャネル抑制および腎実質カルシウム沈着による尿管機能障害	活性型ビタミンD ₃ 製剤	アルファカルシドール, カルシトリオールなど
溶血性尿毒症症候群	腎糸球体におけるフィブリン様物質産生による腎不全	抗悪性腫瘍薬	マイトマイシンC
腎乳頭壊死	腎髄質部における血流量の低下	非ステロイド抗炎症薬	インドメタシン, メフェナム酸, イブプロフェン, ロキソプロフェンなど

管遠位部で、原尿の酸性化により、析出し易くなり閉塞を引き起こす。アセタゾラミドや NaHCO_3 の併用により尿中pHを7.5以上に維持することは、メトトレキサートの溶解度を増し尿細管内析出を妨げる。

4) ネフローゼ症候群

糸球体病変（主に膜性腎症）を引き起こす薬物は、尿中へのタンパク質漏出を増大させ、ネフローゼ症候群を惹起する。この場合、低タンパク（又は低アルブミン）血症（血清タンパク質6.0 g/dl以下、または血清アルブミン3.0 g/dl以下）や浮腫を伴う。これは、薬物による糸球体基底膜のタンパク質透過性亢進のため、主にアルブミンの尿中喪失（尿タンパク3.5 g/day以上持続）に因る。ペニシラミン、金チオリンゴ酸ナトリウムやカプトプリルなどは、ネフローゼ症候群を誘発しやすい。金チオリンゴ酸ナトリウムは、免疫学的機序による膜性腎症を誘発するため、タンパク尿を招く。ペニシラミンも、膜性腎症によるネフローゼ症候群を引き起こす。プロピオン酸系（イブプロフェンやナプロキセンなど）のみならず多くの酸性NSAIDsは、重大な副作用として微小変化群のネフローゼ症候群を引き起こす。

5) 腎性尿崩症

尿細管遠位部において、バゾプレシン（ADH、抗利尿ホルモン）が尿細管の V_2 受容体に作用し、自由水の再吸収を促すことにより尿が濃縮される。炭酸リチウムは、ADHの作用を障害することにより、低張性の多尿（腎性尿崩症）を引き起こす。全身麻酔薬セボフルランや抗関節リウマチ薬ロベンザリット二ナトリウムも、ADHへの反応を消失させ、多尿を招くと考えられる。

6) 低ナトリウム（低浸透圧）血症

植物性アルカロイド（ビンクリスチンやビンデシンなど）による低ナトリウム血症や低浸透圧血症は、ADH分泌異常症候群（SIADH）に因る。この場合、ADH分泌が過剰であるため、腎尿細管における自由水再吸収亢進による体内水分量増大がみられる。したがって、他の抗悪性腫瘍薬併用に伴う水分負荷は、低ナトリウム血症を助長するため、注意しなければならない。

7) 薬物（過敏）性間質性腎炎

薬物アレルギーによる薬物過敏性腎障害は、腎組織内の間質部を主な病変の場とすることから、薬物性間質性腎炎と呼ばれる。これには、血中における好酸球やIgEの増加、尿中好酸球増大および発熱や発疹などのアレルギー症状発現から、免疫学的機序が関わると考えらる。同一薬物の再投与により速やかに再発す

ることも特徴である。 β ラクタム系抗生物質、サルファ剤、ニューキノロン系抗菌薬やNSAIDsなどは、アレルギー性腎障害を引き起こしやすい。

8) 横紋筋融解症による二次性急性腎不全

薬物による筋組織障害により、圧挫症候群（crush syndrome）に類似して、筋細胞の壊死や融解（横紋筋融解症）を生ずることがある。このため、筋細胞から遊出したミオグロビンが、腎尿細管を障害し、二次的に急性腎不全を引き起こす。原因薬物として、抗高脂血症薬であるベザフィブラート、シンバスタチンや抗てんかん薬バルプロ酸ナトリウムなどが知られている。

3. 薬物性腎機能障害発症に関わる生化学的因子

以下の薬物性腎障害発症因子は、ひとつの因子が関与するというよりも、お互いに影響を及ぼしあう可能性が高い。例えば、細胞内カルシウム濃度の増大によりフリーラジカルの過剰産生を招くことが考えられる(5)。

1) 活性酸素などのフリーラジカル

腎細胞内における活性酸素の産生部位として、細胞膜のNADPHオキシダーゼ、ミトコンドリアの電子伝達系や細胞質のキサンチンオキシダーゼが考えられる。活性酸素は、タンパク質に対してチオール基の酸化などを起こし、脂質には過酸化反応を亢進するので、強い細胞障害を引き起こす(6)。

腎細胞内には活性酸素や過酸化脂質に対する防御系が存在する。防御をになう酵素としてスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)、グルタチオンペルオキシダーゼやカタラーゼがあり、フリーラジカルを消去する抗酸化物質としてグルタチオン(GSH)、ビタミンEやアスコルビン酸が存在する。薬物によっては、上に述べた活性酸素の生成系を促進したり、防御系を低下させることによりフリーラジカル性腎障害を引き起こす。

2) 生体高分子への共有結合

活性代謝物の生成には、酸化や還元などの薬物代謝第I相の反応、特にNADPHに依存するチトクロムP-450が関与すると考えられる。NADPHチトクロムP-450還元酵素は、近位尿細管、特に S_3 セグメントに高濃度に分布する(3)。タンパク質などの生体高分子への活性代謝物の共有結合は極めて強固である。

3) ミトコンドリア障害

腎臓は、生体内で最も酸素消費量の高い組織・器官のひとつであり、その消費はミトコンドリアにおけるATP産生のためであるといっても過言ではない。近

位尿細管上皮細胞において、ミトコンドリアが占める総体積は細胞体積の約 20% を占める。腎臓においては、ATP の大部分は再吸収や分泌などの輸送系に必要なエネルギー源として利用される。薬物がミトコンドリアを障害すると、酸化的リン酸化反応の阻害や脱共役を生じ、ATP 産生の低下などを引き、ネクローシスやアポトーシスに至る(7)。

4) 細胞内カルシウム濃度

細胞内カルシウム濃度は、約 10^{-7} M であり、細胞外の約 1 万分の 1 の極めて低い濃度に維持されている。これには、細胞膜における細胞内から外への強力なカルシウム輸送系や、小胞体などにおける細胞内カルシウム濃度調節系が関わる。薬物が、このような細胞内カルシウムの恒常性維持機構を障害すると、細胞内カルシウム濃度の上昇を招き、細胞内情報伝達系や酵素活性の異常をきたす。例えば、後者において、ホスホリパーゼ A₂ 活性の増大によるアラキドン酸カスケードの亢進が良く知られている(8)。

4. 薬物による腎機能障害の発症機序

腎尿細管に直接に作用して、尿細管機能障害(急性腎不全)や間質線維化障害を引き起こす薬物の発症機序については、他の薬物性腎障害の病態に比して、これまでの研究における進展がみられるので、以下に主な薬物についての知見を述べる。

1) 抗悪性腫瘍薬シスプラチン

シスプラチンは白金錯体であり優れた抗悪性腫瘍作用を示すが、腎障害のためその使用が制限される。シスプラチンは、腎血管を障害し GFR を低下させることもあるが、尿細管上皮細胞内に移行後蓄積し、主に近位尿細管終末部を障害する。類似薬ネダプラチンは、腎障害の程度においてシスプラチンに比し弱いがその理由として腎内蓄積性の低さがある(9)。シスプラチンの尿細管上皮細胞内への取り込みには、有機カチオン性薬物輸送系の関わりが報告されているが(10)、十分には解明されていない。ラットにおけるシスプラチン腎障害は、抗酸化剤により軽減され(11,12)、腎皮質切片においてシスプラチンは過酸化脂質を増大させる(13)。これらのことから、シスプラチンによる腎障害にスーパーオキシドアニオンのような活性酸素が関与すると考えられる。シスプラチンは、早期に細胞内カルシウム濃度を上昇させることにより、NADPH オキシダーゼの活性化を介して、スーパーオキシドアニオンの産生を促し(14)、ヒドロキシルラジカルとなって腎障害を引き起こすと考えられる(15)。シスプラチンによる腎尿細管機能障害における細胞内カルシウム

濃度と活性酸素の関わりを図 1 に示す。

シスプラチンによる腎障害への細胞内シグナル伝達分子の関与については、p38 MAPK の活性化を介する TNF- α 産生の増大(16)や ERK の活性化(17)が報告されている。急性腎尿細管障害には、ネクローシス(壊死)のみならずアポトーシスも関わる(18)。シスプラチンは、近位尿細管上皮細胞に対して、ミトコンドリアでチトクロム C の遊離を促進させ、アポトーシスを引き起こす(19)。シスプラチンによるアポトーシスが、ラジカスカベンジャー DMTU により軽減される(20)。さらにシスプラチンによるアポトーシスは、Bax 発現やミトコンドリア依存性のアポトーシスシグナルを介することが知られている(21)。

シスプラチン投与に際して、その投与の前日から翌日にかけての等張または高張の電解質輸液による利尿は、シスプラチン腎障害を軽減する。このような軽減のしくみは明らかでないが、シスプラチンの腎蓄積量への影響や、クロール配位子交換による活性代謝体への変換抑制が考えられる。すなわち、輸液などによる尿細管腔内クロールイオン濃度の上昇は、シスプラチンのクロール配位子の H₂O との交換(活性化)を抑制することにより、活性代謝体の生成を低下させ、腎障害を軽減する可能性がある(22)。

実験的には、メチルプレドニゾロン、ジチオカルバメート、プロカインアミド、SOD やアセチルシステイン(23-27)によりシスプラチン腎障害が軽減されるが、これらの臨床応用が今後に期待される。

2) β -ラクタム系抗生物質

β -ラクタム系抗生物質は、尿細管に壊死を誘発するが、間質性腎炎も生ずる。 β -ラクタム系抗生物質のなかで、セファロリジンは前者を、メチシリンは後者を、最も強く引き起こす。メチシリンによる急性間質性腎炎は、アレルギー反応を介する。ほとんどすべての β -ラクタム系抗生物質は、薬物(過敏)性間質性腎炎を引き起こす可能性をもつ。その使用において、用量に関係なく 2 週間程度経過後に、発熱、発疹や血中好酸球増加などの過敏症状を示す。

セファロリジンによる急性尿細管機能障害(急性腎不全)についての報告は多い。セファロリジンは、有機アニオン性薬物輸送系により尿細管上皮細胞内に入るが尿細管腔への移行性が低いため上皮細胞内に蓄積し、フリーラジカル産生を介して腎障害を引き起こす(28,29)。セファロリジンによるフリーラジカル(活性酸素など)の産生部位として、小胞体やミトコンドリアが関わる(30,31)。セファロリジンによるミトコンドリアでの活性酸素の産生には、細胞内シグナル伝

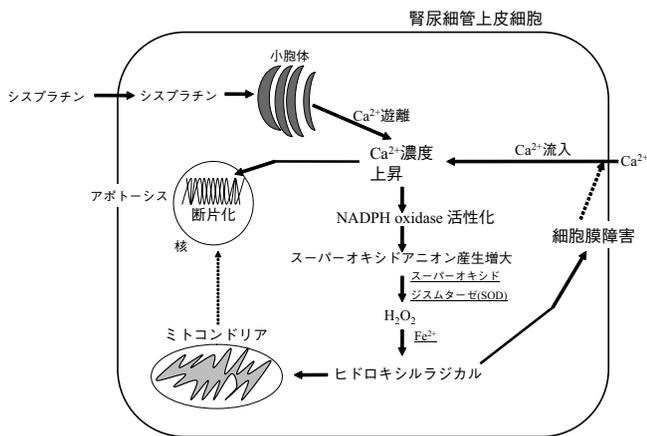


図1 抗悪性腫瘍薬シスプラチンの腎尿管上皮細胞障害における細胞内カルシウム濃度と活性酸素の関わり

達分子プロテインキナーゼ C (PKC) δ のミトコンドリアへのトランスロケーションを伴う (32). ラット腎皮質切片において, 細胞内シグナル伝達分子 MEK の阻害薬は, セファロリジンによる ERK の活性化のみならずフリーラジカルの指標である過酸化脂質増大も抑制し腎細胞障害を軽減する (33). また, 抗酸化剤がセファロリジンによる MAP キナーゼ ERK2 の活性化を抑制することから, セファロリジンは, フリーラジカル産生を介して, ERK2 活性化が関わる腎障害を引き起こすことが考えられる. PKC のみならず cAMP によって活性化されるプロテインキナーゼ A (PKA) も, MAP キナーゼの上流に位置する. セファロリジンによる過酸化脂質量増大および腎細胞障害は, cAMP により抑制される (34). このことは, 選択的アゴニストにより受容体刺激を介して細胞内 cAMP の増大を図ることできれば, セファロリジンなどによるフリーラジカル性腎機能障害を軽減できる可能性を示唆する.

3) アミノグリコシド系抗生物質

アミノグリコシド系抗生物質は, 腎糸球体で過された後, 分子内アミノ基に由来する陽性荷電により刷子縁膜にて陰性荷電をもつ酸性リン脂質と結合する. その後, 尿管上皮細胞内に入り, リソソーム内に蓄積後, 細胞質に放出される (35). 主に近位尿管 S_1 および S_2 セグメントを障害する. アミノグリコシド腎障害においては, 一般に分子内に陽性に荷電するアミノ基が多いほど, 腎障害性が強い. その腎障害は, アミノ基が 6 個のネオマイシン, 5 個のゲンタマイシン・トブラマイシン, 4 個のカナマイシン・アマカシン, 3 個のストレプトマイシンの順であるが, 5 個のネチ

ルマイシンの腎毒性は低いので, アミノ基の数以外にも腎障害因子が考えられる. 乾らは, アミノグリコシド系の LLC-PK₁ 細胞における細胞障害性が, その腎毒性の順と同一であると報告している (36).

アミノグリコシド系の代表であるゲンタマイシンの腎障害メカニズムについて, 刷子縁膜における Na^+/H^+ などの膜輸送阻害, 脂質代謝障害や膜透過性低下など, 多くの報告がある (37). ゲンタマイシンは, ラット腎皮質ミトコンドリアにおいて活性酸素の生成を増大させ, フリーラジカル性腎機能障害を引き起こす (38). しかし, ゲンタマイシン腎障害への抗酸化剤やラジカルスカベンジャーの影響について, 影響されないとの報告 (39) と軽減される報告 (40) がある. ゲンタマイシンが, LLC-PK₁ 細胞における細胞内カルシウム濃度の増大を引き起こすことも知られている (36).

アミノグリコシド系抗生物質の腎障害に関して, これまでの多くの報告にもかかわらず, そのメカニズムや防御の解明には至っていない.

4) 免疫抑制薬シクロスポリン・タクロリムス水和物

カルシニューリンインヒビターとして免疫抑制作用を示すシクロスポリンやタクロリムス水和物 (FK-506) による重大な副作用として腎障害が良く知られており, 両者の障害像は類似する.

シクロスポリンは, 腎血管 (特に輸入細動脈) の収縮による RBF の低下を引き起こす. これには, シクロスポリンによるプロスタグランジン (E_2 や I_2) 産生低下, エンドセリン産生亢進や一酸化窒素 (NO) 合成能低下などが関わる (41, 42). シクロスポリン投与を受ける患者の腎障害が, カルシウム拮抗薬により軽減されるが, 腎血管の拡張によると考えられる (43).

シクロスポリンは, 血管内皮細胞障害 (血栓性微小血管障害), 尿管機能障害や尿管間質線維化も引き起こす.

シクロスポリンは, 腎皮質ミトコンドリアやミクロソームにおける過酸化脂質を増大させる (44). ラットに SOD やカタラーゼを処置すると, シクロスポリンによる腎障害が軽減される (45). これらのことは, シクロスポリン腎障害にフリーラジカルが関与することを示唆する. シクロスポリンが, 培養腎上皮細胞において, 細胞内カルシウム濃度を上昇させることも知られている (46).

シクロスポリンは, 低マグネシウム血症を引き起こす (47). シクロスポリンによる尿管間質線維化には, NF- κ B の活性化が関与するが, マグネシウムの補充により NF- κ B 活性化のみならず腎障害も抑制される (48). タクロリムス水和物によっても腎における

NF- κ B 活性化がみられ、マグネシウムの補充はこの活性化を抑制する(49)．シクロスポリン腎障害の抑制については、抗 TGF- β 抗体の効果も報告されている(50)．シクロスポリン腎障害には、TGF- β がアンジオテンシン II を増大させ、NO 産生を低下させることが関わると考えられている(51)．

5) 造影剤

近年、画像診断に際して、造影剤の使用が増加している．投与された造影剤のほとんどすべて(約 99%)が、腎臓から排泄される．造影剤は再吸収されないので、尿細管腔内において、尿濃縮に伴いその濃度は上昇する．造影剤は、NO、プロスタグランジンやエンドセリンの産生のバランス異常により、RBF や GFR を減少させるが、直接的に尿細管を障害することも知られている(52)．また、析出による尿細管閉塞をきたすこともある．造影剤腎症には、フリーラジカルが関わると考えられているが、抗酸化剤アセチルシステインによるその軽減効果には、報告により相違がある．造影剤により引き起こされる培養腎上細胞のアポトーシスは、cAMP により抑制される(53)．造影剤による腎障害機序の詳細と防御の可能性については、伊藤らによる優れた総説が、最近の本学会誌に掲載されているので参照されたい(54)．

5. おわりに

腎臓は、骨髄や肝臓とともに、多くの薬物による副作用の発症頻度がたいへん高い組織・器官である．薬物による腎機能障害をできるだけ早期に見つけだし、原因となる薬物の投与計画の見直しが重要である．薬物性腎障害に関する臨床知見について、さらに詳しくは最近の総説を参照されたい(55,56)．

今日、細胞内シグナル伝達の解明が進歩をとげている．それらの中で MAP キナーゼは様々な重要な細胞機能を担っている．ERK の活性化は、細胞の増殖や分化に関わるが、炎症やアポトーシスにも関与する可能性もあることから、どのような機構で細胞保護性が細胞障害性に作用するのかを明らかにしなければならない．このことと薬物性腎障害との関わりについては、十分には解明されていないが、今後進展することと思われる．薬物による尿細管機能障害や間質線維化障害には、発症要因としてフリーラジカルが関わるが、その関与の程度は、薬物により異なるようである．シスプラチンの発症要因へのフリーラジカル関与について、それを含む発症経路のみの説明は困難であり、それ以外の要因が関与する経路の解明も今後検討されなければならない．セファロリジンによる急性腎不全にお

いては、フリーラジカル関与の発症経路でほぼ説明できる．腎臓は、多くの金属イオンにより障害される．亜鉛は、生体微量元素でありサプリメントとしても使用されている．亜鉛による腎障害(急性腎不全)は、フリーラジカルが関与する発症経路でほぼ説明できようである(57)．このような亜鉛によるフリーラジカル性腎障害が薬物性急性腎不全の発症機序に類似する可能性があり、亜鉛の腎障害機序が薬物によるその解明の一助になると思われる．亜鉛の腎細胞障害機序と細胞内シグナル伝達との関わりについて図 2 に示すような成果が得られているが、このことが、今後における薬物性腎障害発症機序の解明に貢献することを期待したい．

薬物を障害因子とすると、修復に関わる因子とのバランスにより障害の程度がきまるといえる．腎障害が可逆的であれば、障害後における修復に関与する因子の誘導や活性化により腎障害が修復に向かう．腎組織におけるこのような因子は、細胞増殖因子やストレスにより誘導されるタンパク質であり、上皮増殖因子(EGF)、インスリン様増殖因子(IGF)、肝細胞増殖因子(HGF)、線維芽細胞増殖因子(FGF)やストレスタンパク質(熱ショックタンパク質、HSP)などが知られている．細胞増殖因子や HSP は、細胞の増殖・分化の調節やストレスへの抵抗性獲得(細胞の保護)などの作用により、腎組織障害後における修復や再生に関与するとされている．急性腎不全を発症させたラットに対して、EGF、IGF や HGF の投与は、腎障害を軽減することが実験的に確かめられている．これらの細胞増殖因子などの投与、またはその生体内での量的発現誘導が、薬物性腎障害に対する防御の手立てとして、治療に応用されることを今後に期待したい．

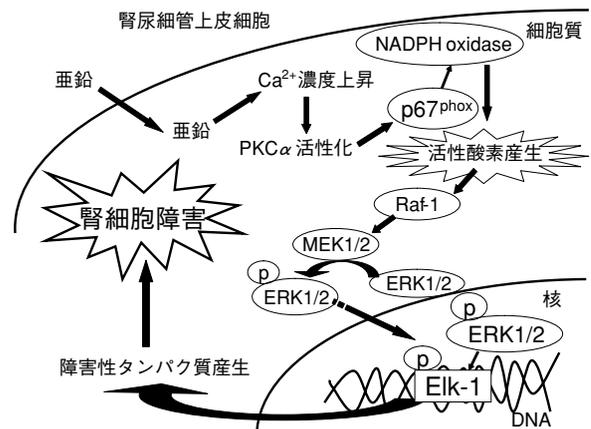


図 2 亜鉛による腎尿管障害(急性腎不全)発症の分子機序

文 献

- 1) Sekine T, et al. Pflügers Arch-Eur J Physiol. 2000;440:337-350.
- 2) Imaoka S, et al. J Biochem. 1989;105:939-945.
- 3) Endou H. Jpn J Pharmacol. 1983;33:423-433.
- 4) Ghersi-E JF, et al. Toxicol Appl Pharmacol. 1991;110:107-117.
- 5) Orrenius S, et al. Trends Pharmacol Sci. 1989;10:281-285.
- 6) 玄番宗一. 腎と透析. 1994;36:49-53.
- 7) Nowak G. J Biol Chem. 2002;277:43377-43388.
- 8) Humes HD. Am J Physiol. 1986;250:F579-F589.
- 9) Kawai Y, et al. Biol Pharm Bull. 2005;28:1385-1388.
- 10) Safirstein R, et al. Kidney Int. 1984;25:753-758.
- 11) Sugihara K, et al. Jpn J Pharmacol. 1986;40:353-355.
- 12) Dobyanc DC, et al. Lab Invest. 1986;55:557-563.
- 13) Sugihara K, et al. Jpn J Pharmacol. 1987;44:71-76.
- 14) Kawai Y, et al. J Pharmacol Sci. 2006;100:65-72.
- 15) Kameyama Y, et al. Jpn J Pharmacol. 1991;57:259-262.
- 16) Ramesh G, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2005;289:F166-F174.
- 17) Kohda Y, et al. Biochem Pharmacol. 2005;70:1408-1416.
- 18) 上田典司. 腎と透析. 2000;48:203-208.
- 19) Park MS, et al. J Am Soc Nephrol. 2002;13:858-865.
- 20) Tsuruya K, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2003;285:F208-F218.
- 21) Kim YK, et al. J Appl Toxicol. 2005;25:374-382.
- 22) 玄番宗一. 腎と透析. 1991;31:421-425.
- 23) Uozumi J, et al. J Pharmacobio-Dyn. 1992;15:693-697.
- 24) Shimada H, et al. Biol Pharm Bull. 1993;16:368-371.
- 25) Viale M, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2000;293:829-836.
- 26) Davis CA, et al. J Am Soc Nephrol. 2001;12:2683-2690.
- 27) Dickey DT, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2005;314:1052-1058.
- 28) Tune BM. Toxicology of the Kidney. Raven Press, 1993. p.257-281.
- 29) Takeda M, et al. Kidney Int. 1999;56:2128-2136.
- 30) Cojocel C, et al. Biochim Biophys Acta. 1985;834:402-410.
- 31) Kohda Y, et al. Biochem Pharmacol. 2002;64:543-549.
- 32) Kohda Y, et al. J Pharmacol Sci. 2005;98:49-57.
- 33) Kohda Y, et al. Toxicol Lett. 2003;143:185-194.
- 34) Kohda Y, et al. Jpn J Pharmacol. 2001;85:54-59.
- 35) Sandoval RM, et al. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286:F617-F624.
- 36) Inui K, et al. Am J Physiol. 1988;254:C251-C257.
- 37) 小島良二, 他. 腎と透析. 1991;31:410-416.
- 38) Walker PD, et al. Am J Physiol. 1987;253:C495-C499.
- 39) Ramsammy LS, et al. Biochem Pharmacol. 1987;36:2125-2132.
- 40) Pedraza-Chaverri J, et al. BMC Clin Pharmacol. 2004;4:5.
- 41) Benigni A, et al. Transplantation. 1992;54:775-780.
- 42) Moutabarrak A, et al. Transplantation. 1992;54:1041-1047.
- 43) Bunke M, et al. Transplantation. 1988;46:919-921.
- 44) Walker RJ, et al. Transplantation. 1990;50:487-492.
- 45) Wolf A, et al. Toxicol Lett. 1992;Suppl:97.
- 46) Gordjani N. Pflügers Arch-Eur J Physiol. 2000;439:627-633.
- 47) Miura K, et al. Transplantation. 2002;73:340-347.
- 48) Asai T, et al. Transplantation. 2003;75:1040-1044.
- 49) Tamada S, et al. J Pharmacol Sci. 2006;100:17-21.
- 50) Islam M, et al. Kidney Int. 2001;59:498-506.
- 51) Shihab FS, et al. Kidney Int. 2000;58:1174-1185.
- 52) Persson PB, et al. Kidney Int. 2005;68:14-22.
- 53) Yano T, et al. Kidney Int. 2003;64:2025-2063.
- 54) Itoh Y, et al. J Pharmacol Sci. 2005;97:473-488.
- 55) 柴崎敏昭, 他. 医学のあゆみ. 2005;215:489-598.
- 56) Choudhury C, et al. Nature Clin Practice Nephrol. 2006;2:80-91.
- 57) Matsunaga Y, et al. J Toxicol Sci. 2005;30:135-144.

著者プロフィール

玄番 宗一 (げんば むねかず)

大阪薬科大学薬理学教室 教授, 医学博士.

◇1963年3月大阪市立大学理学部生物学科卒業後, 同年4月大阪市立大学医学部薬理学教室助手, 山本研二郎先生(現日本薬理学会名誉会員)に師事し, 腎臓薬理学の道を歩む. '74年に大阪薬科大学講師(薬理学担当)に着任. その後, 助教授を経て, '89年に教授に就任し, 現在に至る. ◇研究テーマ: 薬物により引き起こされる急性腎不全の成り立ちと防御, 特に腎障害発症機序におけるフリーラジカルと細胞内シグナル伝達の関わり. また, 慢性腎疾患における尿細管間質線維化発症のしくみについても取り組んでいます. ◇趣味: 陸と空の時刻表を調べて実践. 妻とサスペンスドラマをみながら推理を競う.

