

—Reviews—

腎機能障害を引き起こす薬物とその病態  
—薬物治療における副作用のための安全管理をめざして—

玄 番 宗 一

**Drugs that Induce Renal Dysfunction and Pathological Features  
of Drug-induced Renal Dysfunction**

—Toward Safety Management of Side Effects in Medication—

Munekazu GEMBA

*Osaka University of Pharmaceutical Sciences, 4-20-1, Nasahara, Takatsuki, Osaka 569-1094, Japan*

(Received October 30, 2006)

The kidney is an organ that is very frequently affected by the side effects of many drugs, along with bone marrow and the liver. It is no exaggeration to say that the urine-producing function of the kidney itself, which the human kidney has acquired through evolutionary processes, makes the kidney vulnerable to the side effects of drugs. The kidney must be protected from such known side effects. It is extremely important to detect symptoms of renal side effects as early as possible using appropriate indices. The causative drug must be identified, exacerbation of the symptoms must be prevented before the damage becomes irreversible, and measures must be taken to induce recovery of the renal function. A wide variety of drugs cause various pathological conditions due to impairments of the renal function. Acute renal insufficiency due to drugs is particularly frequent. A wide range of information including pharmacokinetic and histopathological data should be included in information services concerning drug side effects. Compared with knowledge about the causes of pathological conditions and the mechanisms of primary actions of drugs, that concerning the mechanisms of side effects of drugs remains deficient. Undoubtedly, the clarification of the mechanisms of side effects will contribute greatly to their prevention and treatment. It is my hope that pharmacists bear the responsibility for providing side effect information and serve as safety managers in medication.

**Key words**—nephrotoxic drug; pathological features of renal dysfunction; mechanism of renal dysfunction; drug-induced tubular dysfunction; fibrosis; index of renal side effect

## 1. はじめに

2001年9月に我が国で1頭のBSE (bovine spongiform encephalopathy) 感染牛が見いだされて以来、2003年12月に米国でのBSE牛の発見を経て、国内牛のみならず輸入牛肉の安全をめぐって議論されている。内閣府食品安全委員会は

100%安全とは言わないまでも『安全性』についてたいへん妥当な答申をしているが、行政や国民の間では『安心感』の観点からその問題が問われているように思える。薬物治療においても『安全性』と『安心感』について同じような局面に晒されていると言える。患者さん（以下、患者）は、くすりの使用に

際して、必ずしも医師や薬剤師の指示通りに服用しているとは思えない。一つの理由にくすりによる副作用の心配があるからであろう。患者は薬剤師からくすりの服用方法についてよく説明を受けているが副作用の説明についてはほとんど聞いていない、とのアンケート結果がある。薬物治療において、薬剤師が副作用について豊富な知見をもち患者を指導できれば、患者にくすりに対する『安全性』を納得させることができる。しかし、BSE問題におけるように、患者は、くすりの使用に対する『安心感』を求めるかもしれない。『安全性』の説明にさいしては科学的根拠に基づくが、『安心感』に科学的根拠はなく、また個人差も大きい。『安心感』が満たされなければ、『不安感』が芽生える。最近、薬効の毒性学や副作用学の表現を避けて、薬効安全性学との表現を使用する傾向にある。製薬企業で、創薬において副作用評価を研究する組織を『安全性研究所』と呼ぶ。中身は変わらないとしても、患者への印象が異なるかもしれない。くすりの説明は、薬剤師の責任であるが、『安全性』について科学的な評価に基づいて指導できれば良いとおもう。しかし、患者は『安心感』の観点から説明を求めるであろうから、服薬指導において、薬剤師が患者の信頼を得ることは、並大抵の努力ではないことが伺える。

ある製薬企業の安全性研究所の所長からお手紙を頂いたが、その文面のなかで、腎機能障害が原因で化合物の開発中止となったこと、また肝障害や腎障害の発症機序の基礎検討を行っていることが記されていた。これまでに少なからずの製薬企業から類似の内容を伺っている。腎臓はくすりの副作用を被り易いところであることから、本誌発行の機会に腎臓のはたらき、腎臓へ副作用を及ぼす薬とその病態について記したい。

## 2. 生命の進化と腎臓機能

地球の誕生は約46億年前であり、最古の化石は約35億年前のものといわれていることから、生命の誕生はこの間であり、約40億年前とされて

いる。大学に入学して間もなく、いわゆる“第一次安保闘争”で学園が揺れるところに、オパーリン(A.I.Oparin)による『生命の起源』(訳本)を読んだのを思い出す。当時の地球の大気成分の主体はメタン、アンモニア、水素と水であり、原始地球環境下で反応して生じたアミノ酸が原始の海中で重合して、タンパク質に近い高分子化合物が生成されたと記されている。これらがコアセルベート液滴を形成し、細胞の出現を招いたと書かれている。オパーリンよりも約100年近く前にダーウィンが著した『種の起源』には、進化論としてたいへん興味をもったが、その中に生命の起源については全く記載がなかっただけに、オパーリンの説を新鮮な思いで読み耽った。



玄番宗一(げんば むねかず)  
大阪薬科大学教授(嘱託)。  
医学博士。

略歴：1963年(昭和38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助手(薬理学講座)。

1974年(昭和49年)4月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、1989年(平成元年)4月に教授に昇任し、2005年(平成17年)3月定年退職。同年4月に嘱託教授(任期1年)となり現在に至る。

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の発症のしくみについても取り組んでいる。

学会：日本薬理学会名誉会員、日本腎臓学会功労会員、日本トキシコロジー学会理事。

趣味：国内と海外の陸と空の時刻表を調べて旅をしながら、高度差の少ないところを歩く、写真を撮る、温泉を楽しむ、文化や歴史を知る、舞台を観る、食べる。

その後、腎臓学を学ぶなかで、ヒトの体で約 60 兆個の細胞をとりまく環境である細胞外液（血漿および組織間液）の組成（細胞内液に比べてナトリウム濃度がたいへん高く、カリウム濃度は非常に低いなど）が、生命が海から淡水に移行したときの海の組成（塩分濃度）を維持しているとの考え方に、大変興味を抱いている（図 1）。現在の海の組成の和（浸透圧）は、ヒトの細胞外液の浸透圧よりも約 2.7 倍高い。言い換えると大昔の海の各塩分の濃度が、現在までに約 2.7 倍濃縮されたとも言える。ヒトを含む動物のからだの細胞外液の恒常性（水の量、電解質とよばれる塩分の濃度、浸透圧や pH など）を維持するために、腎臓が尿の生成を通じて働いている。現在の海に生息する魚類の中には、腎臓機能（尿生成）の最小単位であるネフロン内で糸球体を欠くものがある。例えば硬骨魚のアンコウである。その尿の生成において糸球体は過はなく尿細管分泌のみであるので、尿の生成量は極めて少ない。生息環境の海の浸透圧が体液よりも高いことから脱水の危険に晒されるので体内の水分の保持のため、腎臓は尿中への水分の排泄を極力制限する機能をもつように

適応している。生命体が、塩分濃度の高い海から、塩分濃度がゼロに近い淡水へ移動すると、体内の細胞外液は希釈される危険に晒されることから、腎臓は尿の希釈（尿中へ水の排泄を増やし電解質の排泄量を減らすことにより薄い尿産生）能力を獲得している。生命体（動物）が進化し、さらに淡水から陸上に移動すると、脱水の危険に晒されるので、腎臓は尿の濃縮（浸透圧が高い尿の生成）能力をもつことになる。このように腎臓は、尿の生成を通じて、体の内部環境（細胞外液）の組成を恒常に維持し続けている。進化の過程で、ヒトの腎臓が獲得した尿生成機能そのものが、実は薬による有害作用を受け易くしていると言える。

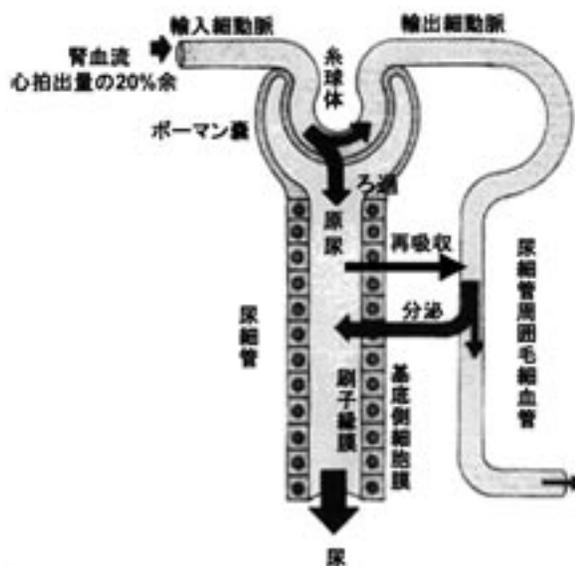
図 1 細胞外液と細胞内液における水の分布率および主要な電解質組成の比較

消化管	
細胞外液 水分量(体重当たり) 20%	ナトリウムイオン 145 mEq/L
	カリウムイオン 4 mEq/L
	クロールイオン 105 mEq/L
	リン酸イオン 2 mEq/L pH 7.4
細胞内液 水分量(体重当たり) 40%	ナトリウムイオン 12 mEq/L
	カリウムイオン 150 mEq/L
	クロールイオン 5 mEq/L
	リン酸イオン 100 mEq/L pH 7.1

### 3. 腎臓の働きと薬による有害作用

腎組織内でネフロンは、左右の腎臓に合わせて約 200 万個存在し、毛細血管系との共存下で尿を生成する。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（図 2）。糸球体では直約 0.1mm の毛細血管の塊から血漿成分がろ過され原尿がボーマン嚢内に生成される。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

図 2 腎ネフロンの部位の主な名称と機能および関連する血管系



の多くの分節からなる。原尿が尿細管腔を流れる間に、水や成分が再吸収や分泌を受け、濃縮され尿となる。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D<sub>3</sub>活性化やエリスロポエチンの産生も担う。このように生命の維持になくしてはならない腎臓機能を薬物が障害すると、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、生命が脅かされることになる。

腎臓へは心拍出量の約20%余りの血液量(RBF)が分布するので、血中に存在する薬物の腎到達量が多い。尿細管上皮細胞において、腎臓に流入する薬物の約80%が毛細血管側から尿細管基底側細胞膜に到達するが、約20%はネフロン糸球体でろ過され、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。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(トランスポーター)が存在する。

表1 腎臓が薬物により障害されやすい主な理由

- 1 豊富な血液量(心拍出量の20%あまり)により薬物の到達量が多い
- 2 尿細管上皮の血管側(基底側)細胞膜と尿細管側細胞膜(刷子縁膜)に薬物輸送系が存在するため薬物が上皮細胞内に取り込まれやすい
- 3 尿細管腔内で原尿のpHの変化による薬物非解離型の増大は受動拡散による薬物の上皮細胞内への移行促進
- 4 尿細管腔内への薬物分泌と原尿濃縮により薬物濃度が毒性域に到達
- 5 尿細管腔内遠位部における原尿の酸性化により薬物によっては溶解度低下による析出を生じ閉塞性腎障害誘発
- 6 腎組織中P450による薬物の代謝が毒性の強い代謝物を産生

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、腎臓細管障害に関わることもある。また、尿細管遠位部における尿の酸性化(溶解度の低下を招く)や濃縮が副作用発現に関わることがある。チトクロムP450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。P450の含量は肝臓に次いで腎臓に多く、主に近位尿細管に分布する。例えば、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P450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。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(表1)。

#### 4. 薬物による腎障害の指標

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、その快復に対応しなければならない。血液(血漿または血清)中の尿素窒素(BUN, 異常値: 22 mg/dl以上)やクレアチニン濃度(異常値: 1.5 mg/dl以上)が、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いえない。例えば、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、若い健常人の男女平均値: 100 ml/min)が、正常値の50%に低下するまでは、血漿(または血清)クレアチニン濃度は変動(上昇)しない。クレアチニンの腎クリアランス値(Ccr)の測定には、血漿と尿中のクレアチニン濃度に加えて、単位時間の尿量が必要であるので、患者に一定時間の蓄尿を強いることになる。しかし、Ccrを推定する計算式(Cockcroft & Gaultの式)を用いると、血清中のクレアチニン濃度、年齢および体重から計算可能

である（女性の場合，計算値の85%とする）。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見いだすための血中および尿中の臨床検査指標を表2に示し，以下に，薬物による腎機能障害の病態と原因薬物を記す。

## 5. くすりによる腎機能障害の病態

### (1) 腎細動脈障害（急性腎不全）

腎糸球体で血液（正確には血漿）のろ過により原尿が生成されることから，腎臓にとって十分な血流量の維持はたいへん重要である。

薬物による腎細動脈障害は，腎血流量（または腎

表2 腎障害の発症とその腎内部位に関わる血中または尿中の主な指標

腎内障害部位	指標または検査法（〔 〕内に正常値または異常値）
腎障害の一般的指標	血清（血漿）尿素窒素 (BUN) [異常値：22 mg/dl 以上] 血清（漿）クレアチニン [平均正常値：男 1.0、女 0.8 mg/dl]
腎血管（血流量）	フェノールスルホンフタレイン (PSP) 試験 (15 分値) (PSP 注射後 15 分間の排泄率 (正常値 35%) は PAH の腎クリアランス値 (腎血漿流量に相当, RPF) に良く相関する)
糸球体	糸球体ろ過値 (GFR, クレアチニンの腎クリアランス値 (Ccr) として測定) [男女平均正常値:100 ml/min, 50 歳以上では年齢とともに減少傾向] 尿タンパク (正常尿ではタンパク濃度が低い)
近位尿細管	FE <sub>Na</sub> (ナトリウムの糸球体ろ過量に対する尿中への排泄率) PSP 排泄試験 (2 時間値, 正常値:70%) マイクロ (微量) アルブミン尿 (正常値:30mg/日以下) $\beta_2$ -ミクログロブリン尿 (正常値:0.1 mg/日以下) 酵素 ( $\gamma$ -GTP や NAG) 及びブドウ糖の尿中排泄量 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停滞によるゲル化の際に尿細管上皮の剥離物がとりこまれたもの]
遠位尿細管・集合管	Fishberg 濃縮試験 (尿比重または浸透圧) [正常値:尿比重 1.025 以上, 尿浸透圧 850 mOsm/kg 以上] Fishberg 希釈試験 (尿比重または浸透圧) [正常値:尿比重 1.002, 尿浸透圧 40 ~ 80 mOsm/kg]
尿細管間質	慢性型では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。 [血中および尿中の好酸球増加や血中の IgE 増大の場合もあるが、確定には腎生検による病理組織像により診断]

血漿流量、RPF) と GFR の低下 (Ccr 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。

プロスタグランジン (PG)E<sub>2</sub> や PGI<sub>2</sub> は血管拡張作用を有する。皮質部の細動脈や糸球体で産生される PG (主に PGE<sub>2</sub>) は、腎血流量や糸球体ろ過量を調節している。非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害により、PG 産生阻害を介して、血流量を減少させ GFR の低下を招く。なお、腎臓においては、NSAIDs の選択的 COX-2 阻害薬も腎障害を引き起こす。

アンジオテンシン II は、血管平滑筋に対して、直接作用と交感神経を介した間接作用により強い収縮を生じる。アンジオテンシン II は、腎臓において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阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬は、アンジオテンシン II による AT<sub>1</sub> 受容体への作用を減弱させ輸出細動脈を強く拡張させるので、糸球体ろ過圧の減少を介して GFR (Ccr) を低下させる。

免疫抑制薬シクロスポリンやタクロリムス水和物は輸入細動脈を収縮させ、血流量を低下させる。これには、エンドセリンなどの血管作用性生理活性物質の活性増大が関与する可能性があるが、詳細は不明である。

## (2) 尿細管機能障害 (急性腎不全)

薬物により尿細管が障害されると、BUN や血漿クレアチニン濃度の上昇、Ccr の低下や尿中ナトリウム排泄率の増大が引き起こされる。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 (シスプラチンなど)、抗生物質 (セファロジンやゲンタマイシンなど)、抗真菌薬 (アムホテリシン B)、ニューキノロン系抗菌薬、免疫抑制薬 (シクロスポリンやタクロリムス水和物など)、NSAIDs や造影剤などが知られている。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。この酵素阻害薬

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。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。

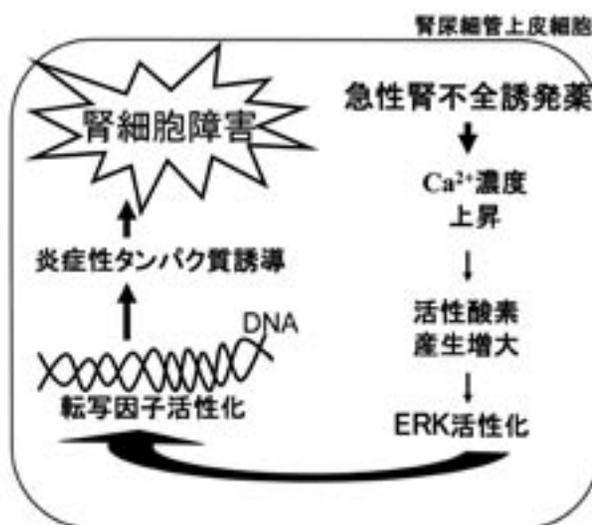
薬物性急性腎不全の発症には、フリーラジカル産生や細胞内カルシウム濃度増大などの因子が関わる。これらの因子が、extracellular signal-regulated kinase (細胞外シグナル調節キナーゼ, ERK) などの細胞内情報伝達分子や転写因子の活性化を介して、炎症誘発性メディエーターの産生を増大させると考えられる (図 3)。

セフェム系抗生物質セファロリジンは、近位尿細管基底膜側細胞膜に存在する有機アニオン輸送系により血中から尿細管上皮細胞内に入る。刷子縁膜における透過性が悪いため尿細管腔へほとんど分泌されないため尿細管上皮細胞内に蓄積し、フリーラジカル (活性酸素) 産生を介して近位尿細管を障害する。

抗悪性腫瘍薬シスプラチンの投与に際して、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

図 3 薬物による急性腎不全の発症機序 (作業仮説)

ERK: 細胞内情報伝達分子, extracellular signal-regulated kinase (細胞外シグナル調節キナーゼ)



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  $H_2O$  との交換（水和反応による活性化）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。

### (3) 尿細管閉塞性障害（急性腎不全）

ヒトの腎臓は、体の状態により尿の濃さ（浸透圧）を変えることができる。最大で血液の4倍にまで濃い（浸透圧が高い）尿を生成する。血中の薬物が、糸球体ろ過され原尿に移行し、さらに尿細管で分泌され原尿中の量が増大すると、尿の濃縮による尿細管腔内薬物濃度の上昇は血中濃度の100倍に達することがある。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、尿細管閉塞性障害を生ずることがある。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%以上は原尿中へ移行し、尿細管遠位部で、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

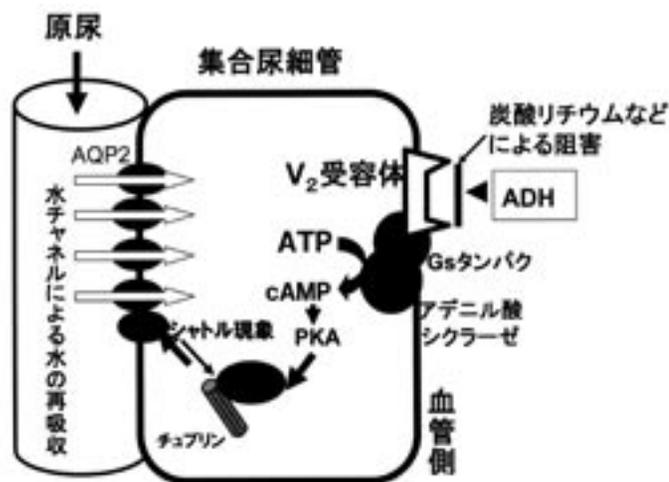
タンパク尿は、糸球体障害における重要な指標である。健常人において、微量のタンパク尿が認められるが、糸球体基底膜に多くのタンパク質を透過（ろ過）させないしくみ（VI型コラーゲンによるサイズバリアーと陰性荷電ヘパラン硫酸による電荷バリアー）がある。これらのバリアーのいずれかまたは両方の障害により、尿中へのタンパク質漏出が増大し、ネフローゼ症候群が引き起こされる。この場合、低タンパク（又は低アルブミン）血症（血清タンパ

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排泄（尿タンパク 3.5 g/日）の持続に因る。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、このような糸球体基底膜障害を引き起こし、ネフローゼ症候群を誘発する。

### (5) 腎性尿崩症

バゾプレシン（ADH、抗利尿ホルモン）は、脳下垂体後葉から分泌され、腎集合尿細管上皮細胞の血管側細胞膜にある  $V_2$  受容体に作用し、水チャネル（アクアポリン2, AQP2）の刷子縁膜への局在を促し、水の再吸収を促すことにより尿の濃縮を引き起こす（図4）。

図4 薬物による腎性尿崩症発症のしくみ



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、プロテインキナーゼ A（PKA）の活性化を介して、水チャネル（アクアポリン2, AQP2）の刷子縁膜への移行を増やし、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、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ニナトリウムなどは、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。

集合尿細管において、抗躁薬炭酸リチウムは、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、抗関節リウマチ薬ロベンザリット二ナトリウムやテトラサイクリン系抗生物質デメクロサイクリンも、ADHの反応を消失させ多尿を招くと考えられている。

#### (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ンシンなど）による低ナトリウム血症（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、集合尿細管における水再吸収の亢進により体内への水貯留がみられる。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) 尿細管間質線維化障害

腎ネフロンを構成する上皮細胞などの実質細胞の間隙には、コラーゲンなどの膠原線維が存在し、間質とよばれる。薬物が腎組織内の尿細管間質にコラーゲンなどの増大を引き起こし、線維化病変を惹起する。原因薬物として、シクロスポリンやタクロリムス水和物などがよく知られている。ラット尿管の片側だけを結紮（UUO）することにより、薬物による間質線維化障害に類似して、尿細管間質線維化が引き起こされる（図5）。UUOによる線維化（コラーゲンなどの産生増大）には、アンジオテンシンIIによるその受容体（AT<sub>1</sub>）刺激を介して、活性酸素産生によるTGFβ1の発現増大が関わる。フリーラジカルスカベンジャーやエナラプリルは、このような腎間質線維化を改善させる。薬物による尿細管間質線維化障害に、このような間質線維化の発症機序が関わると思われる。腎間質線維化障害の進行は、予後をたいへん悪化させる。

#### (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（横紋筋融

図5 尿細管間質線維化障害の発症機序（作業仮説）

TGFβ1：トランスフォーミング増殖因子β1  
(transforming growth factor-β1)



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。

## 6. おわりに

上に記したように腎臓は、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。腎臓への副作用に限らず薬物によるあらゆる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、障害の進行と原因薬物を把握し、その防御に対処しなければならない。

多くの疾患の治療において、薬物の使用は欠かせないが、副作用のない薬はないのが現状である。副作用が発現ないように薬を使うことができれば最良であるが、実際にはたいへん難しい。厚生労働省は、薬の副作用の早期発見と症状の悪化を防ぐために、副作用による重い疾患の初期症状や原因として考えられる薬についての安全対策

マニュアルの作成を進めている。実際の薬物治療において、だれが、副作用情報に責任をもつのであろうか。医師は、なによりも正確な診断とその後の治療に責任をもつが、医師が薬の副作用情報に造詣が深いとはとても思えない。調剤や服薬指導を含めて薬の管理の責任者である薬剤師に副作用情報の責を委ねたくなる。薬剤師養成教育は薬学部の責任であるので、薬学における教育研究に、副作用学（または薬効安全性評価学）を重点化するのが望ましいと考えるのは無理な話であろうか。創薬での安全性評価や薬物使用における副作用の防御、早期発見と発症後の治療には、極めて高度の職能が求められる。創薬における薬の安全性評価の場では、現在ほとんどの企業で獣医学出身者（特に日本トキシコロジー学会の認定トキシコロジストの資格を有する者）が重要な役割を果たしており、薬学出身者の出番は必ずしも多くない。創薬のみならず患者の薬物治療において副作用情報に貢献できるために、一日も早く薬学教育の場において、副作用（薬効安全性）学に特色を發揮できる日がくることを望んでいる。冒頭にも述べたように、食の安全性の議論は活発であるが、今や患者の薬物治療にとっての「安全性の管理者」が求められている。

副作用情報には、薬物動態学を含めて様々な要因が求められる。薬物の主作用のしくみの解明は進んでいるが、副作用のしくみの解明は、たいへん遅れている。副作用の防御と治療においては、その発症のしくみの解明が、大きな貢献を果たすことは間違いない。

上に副作用が起こりやすい腎臓を取り上げ、多様な腎障害像を記したが、それらの病態の中でも薬物による尿細管機能障害（急性腎不全）や間質線維化障害の発症機序解明に関する研究には進展がみられる。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。今日、細胞内シグナル伝達の解明が進歩をとげている。mitogen activated protein

kinase(マイトジェン活性化プロテインキナーゼ, MAP キナーゼ)ファミリーは様々の重要な細胞機能を担っている。特に 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か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。MAP キナーゼにより活性化された転写因子(DNA 結合物質)が、mRNA の発現を介して炎症性のタンパク質を誘導すると考えられるが、細胞内で情報伝達分子、転写因子や炎症性タンパク質誘導と薬物性腎障害との関わりについては、副作用発症機序の解明において、今後一層の進展が期待できる。

## REFERENCES

薬の腎障害について、さらに詳しくは以下の総説を参照して下さい。

- 1) 玄番宗一, 臨床泌尿器科, **48**, 721-730 (1994)
- 2) 玄番宗一, 腎と透析, **36**, 49-53 (1994)
- 3) 関根孝司, 遠藤仁, 腎と透析, **44**, 221-226 (1998)
- 4) 上田典司, 腎と透析, **48**, 203-208 (2000)
- 5) 玄番宗一, 非臨床試験マニュアル, エル・アイ・シー, 473-485 (2001)
- 6) 杉本哲朗, トキシコロジー, 朝倉書店, 258-268 (2002)
- 7) 幸田祐佳, 玄番宗一, 腎と透析, **54**, 739-743 (2003).
- 8) Itoh Y, et al., *J. Pharmacol. Sci.* **97**, 473-488 (2005)
- 9) 柴崎敏昭, 他, 医学のあゆみ, **215**, 489-598 (2005)
- 10) Choudhury C, et al., *Nature Clin. Practice Nephrol.* **2**, 80-91 (2006)
- 11) 玄番宗一, 医薬品トキシコロジー, 南江堂, 128-138 (2006)
- 12) 玄番宗一, 日薬理誌 (*Folia Pharmacol. Jpn.*), **127**, 433-440 (2006)
- 13) 玄番宗一, 薬局, **58**, 195-200 (2007)

原著論文については、上の総説から検索して下さい。