

前文

昨今、CKDをターゲットとした新規治療薬の開発・上市が相次いでいる。従来は原疾患治療に加え、レニン-アンジオテンシン(RA)系阻害薬による降圧治療が主流であったが、最近では2型糖尿病合併CKDへのSGLT2阻害薬やミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、そして、非糖尿病CKDに対するSGLT2阻害薬の有用性が報告されている。ANCA関連血管炎に対しても、選択的C5a受容体拮抗薬が承認され、使用が可能となった。さらに、2型糖尿病合併CKDに対するバルドキシロンメチルの治験が現在進行中であり、その結果が期待される。CKD患者の多くは、糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病を合併し、悪性腫瘍、感染などの罹患リスクも高い。したがって、CKDの経過中に生じる併発症、合併症に対して、薬剤によって治療介入される機会も多い疾患集団であるといえる。本章では、読者が日常診療において重要かつ疑問に思う5つのCQおよび別項4項目を設定した。CKD診療ガイドライン2018^aでは、第15章に「薬物投与」として6つのCQが設定されたが、今回は11章「CKDの薬物治療」として、論文検索と解析が行われた。CQ11-1「CKD患者に球形吸着炭の使用は推奨されるか？」については、CKD診療ガイドライン2018のCQを踏襲し再度解析を行った。CQ11-2「代謝性アシドーシスを伴うCKD患者への炭酸水素ナトリウム投与は推奨されるか？」については、CKD診療ガイドライン2018の第3章「栄養」のCQに「CKD患者の代謝性アシドーシスに対する介入は腎不全進行抑制のために推奨されるか？」と設定されていたが、今回は薬物療法として再度SRを行った。さらに、最近注目されているSGLT2阻害薬の2型糖尿病合併CKD患者に対する有効性については、本ガイドライン第4章CQ4-5「DKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？」で検討されており、本章ではCQ11-3「糖尿病非合併のCKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？」と設定し、非糖尿病CKD患者を対象にSRを行った。また新たに、CQ11-4「CKDステージG4、5の患者にRA系阻害薬の中止は推奨されるか？」を取り上げたが、エビデンスが観察研究2編に限定され、対象患者の背景を揃えることが困難であった。そのため、論文を統合した解析は行わず、2編の論文それぞれについて解説した。また、「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」^b、「がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016」^c、「腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018」^dに記載がなく、かつ日常診療で処方機会が多いプロトンポンプ阻害薬とCKDとの関連について、SRを実施した。

一方、CKD診療ガイドライン2018でCQとして掲載されたが、エビデンスの質・量からSR実施が難しいとワーキンググループで判断した内容については、次の通り別項で記載した。まず、CKD診療ガイドライン2018の第15章「薬物投与」の旧CQ6「CKD患者へ腎排泄性薬物を投与する際に、腎機能に応じた投与方法・量とすることは推奨されるか？」は、「腎機能別薬剤投与量設定に用いる腎機能評価法」として新たに解説した。同じく旧CQ1「疼痛のあるCKD患者にNSAIDsかアセトアミノフェンのいずれが推奨されるか？」、旧CQ3「ヘルペスウイルス感染症に罹患したCKD患者に、腎機能に応じた抗ウイルス薬の減量は推奨されるか？」に関しては、CKD診療ガイドライン2018作成時点で未承認であった新規治療薬を含め、記載内容を更新した。さらに近年、糖尿病診療分野で対応が進むシックデイに関しても、CKD診療の観点から重要なトピックとして別項で取り上げた。本章が日常診療におけるCKD患者への薬物治療の一助となれば幸いである。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2018. 東京医学社, 2018. <https://cdn.jsn.or.jp/data/CKD2018.pdf> 2022年10月25日アクセス
- b. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 日腎会誌2016; 58: 477-555.

- c. 日本腎臓学会, 他編. がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン2016, ライフサイエンス出版, 2016.
- d. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共編. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018, 東京医学社, 2018.

CQ 11-1

CKD 患者に球形吸着炭の使用は推奨されるか？

【推奨】 CKD患者への球形吸着炭の投与による末期腎不全(ESKD)への進展, 死亡の抑制といったハードエンドポイントの抑制効果は明確でないが, 腎機能低下速度を遅延させる可能性があるため使用を考慮してもよい[C2].

【解説】

これまで球形吸着炭の使用による腎機能低下抑制効果に関して多くの研究が報告されており, 試験薬による単一群 (single arm) の試験^{1~3}および後ろ向き観察研究^{4~6}で, 腎機能低下抑制効果^{1~3}または ESKDへの進展遅延効果^{4~6}が報告されてきた. さらに, これまでに多くのRCTが実施されてきた^{7~19}. ESKDへの進展抑制を評価した7編のRCTによるメタ解析では, 有意な ESKDへの進展抑制は認められなかった^{9, 12~14, 16, 18, 19}(**図1**). 代表的なRCTとして, 1,999名のCKD症例(血清Cr値<5.0 mg/mL)を9 g/日の球形吸着炭投与群とプラセボ群に割りつけたEPPIC試験があり¹⁸, 1次評価項目としてESKDへの進展, 腎移植, 血清Cr倍化が評価されたが, 両群に有意差は認めなかった. 韓国で行われたESKD, 血清Cr値倍化, 50%以上のGFR低下を1次評価項目とし

て538例のCKD症例(eGFR 15~59)を6 g/日の球形吸着炭群と非投与群で比較したRCT(K-STAR研究)においても, 両群に有意差は認めなかった¹⁹. わが国で行われた460例のCKD症例(血清Cr値<5.0 mg/dL)を従来の低たんぱく食と降圧薬投与のみを行う対象群と, それに球形吸着炭6 g/日を加えた群に割りつけたRCT(CAP-KD試験)においても, 血清Cr値倍化, 血清Cr値6.0 mg/dL以上への上昇, ESKDへの進展および死亡の1次評価項目で有意差を認めなかった¹⁴. さらに, 死亡を評価した4編のRCT^{14, 16, 18, 19}のメタ解析において, 球形吸着炭による有意な生命予後改善は認められなかった(**図2**). 以上より, 大規模RCTの1次評価項目からは, ESKDへの進展, 死亡の抑制といったハードエンドポイントの抑制効果は示されていない.

また, 腎機能低下抑制を評価した試験でメタ解析

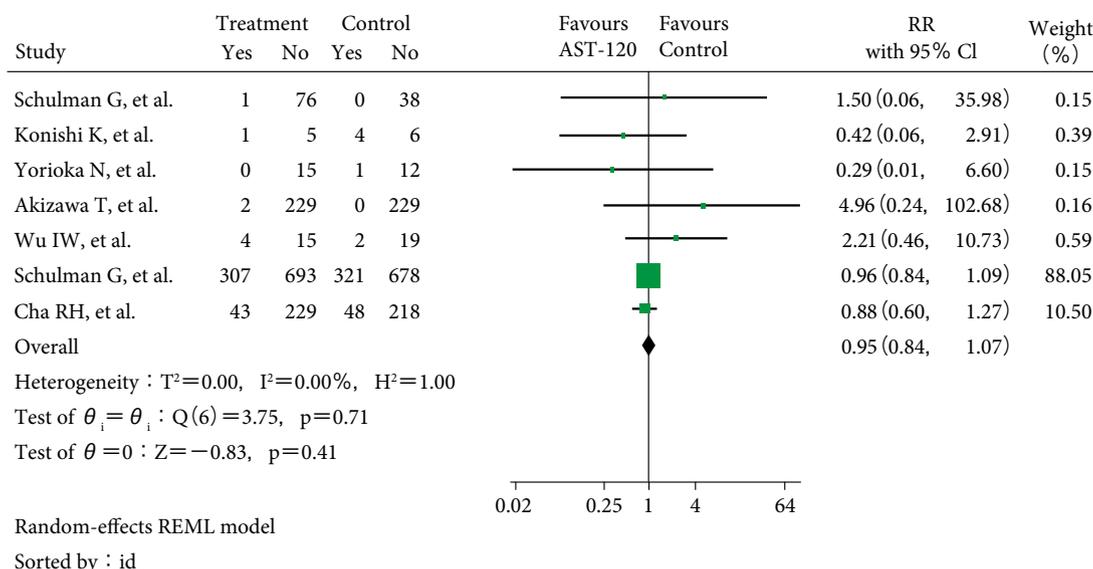


図1 ESKDに関するメタ解析

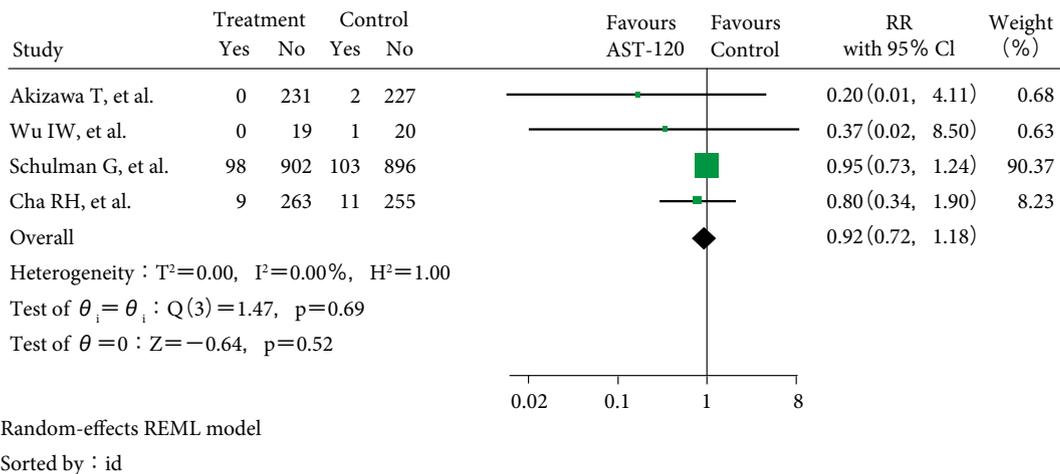


図2 総死亡に関するメタ解析

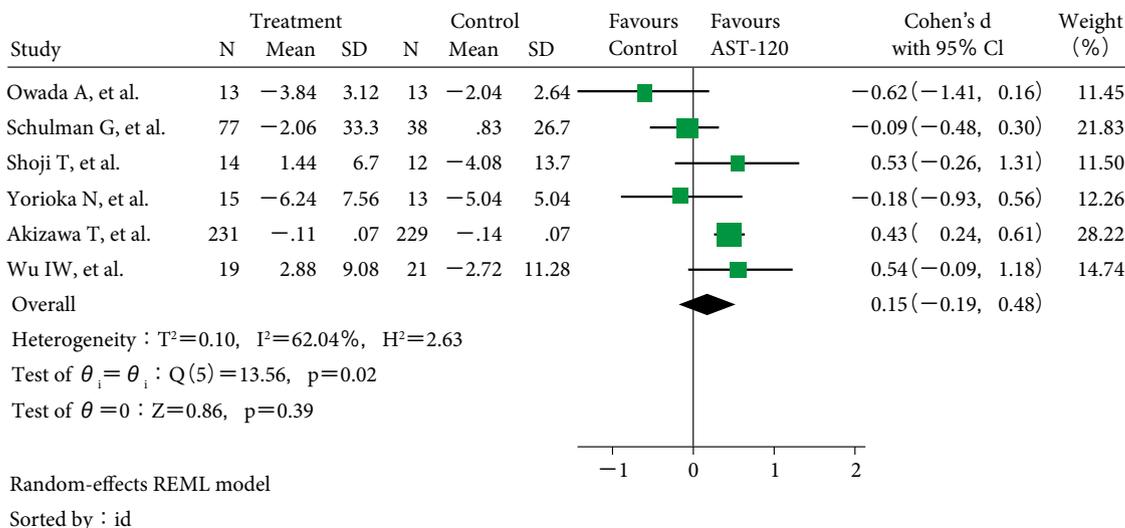


図3 腎機能低下に関するメタ解析

として評価可能であった6編の解析において、有意な腎機能低下抑制は認められなかった^{7, 9, 11, 13, 14, 16} (図3)。しかし、対象論文6編のeGFR中央値による層別解析を行ったところ、eGFRの中央値が19.6 mL/分/1.73 m²より高いRCTのメタ解析では、球形吸着炭の使用による腎機能低下抑制効果が認められた (図4)。さらに、CAP-KD試験において1次評価項目ではなかったが、推定CCr値およびeGFR低下に関する評価で有意な遅延効果が認められたこと¹⁴、そのほかのRCTでも腎機能低下に関する項目(血清Cr値、1/血清Cr値、推定CCr値、eGFRおよびそれらの変化速度)で抑制効果を示したこと^{7, 8, 11~13, 15, 16}、

EPPIC試験のサブ解析において、蛋白尿1 g/gCr以上の群およびACE阻害薬/ARB使用群において、eGFR低下遅延効果が認められたこと²⁰などより、RCTにてESKDへの進展といったハードエンドポイントの抑制効果は証明されていないが、複数のRCTで、特にCKDステージが進行する前において、腎機能低下速度を遅延させる可能性が示されている。

大規模RCTにて球形吸着炭による腎機能低下抑制効果の結果が一定でない理由として、球形吸着炭は食間内服であるため、アドヒアランスが低下しやすいことが影響した可能性がある。EPPIC試験の米国症例の服薬コンプライアンス>67%であった患者

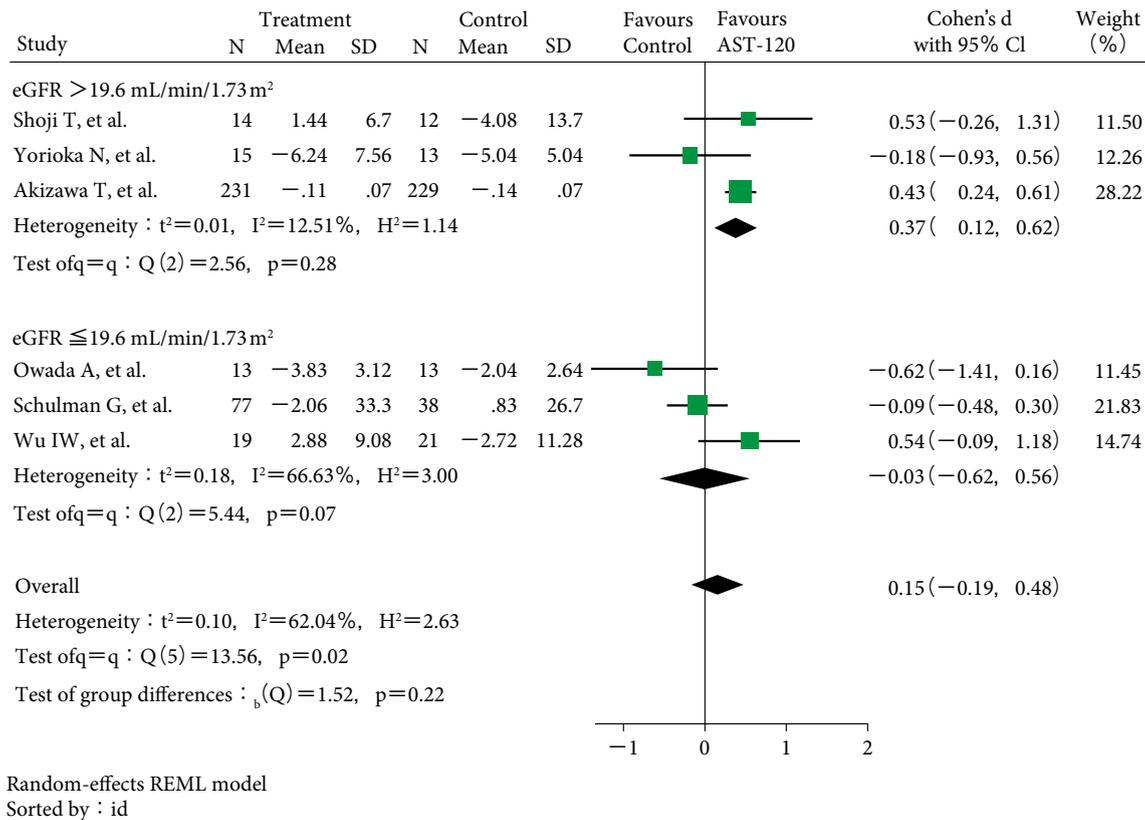


図4 腎機能低下に関するメタ解析, eGFR中央値による層別解析

群によるサブ解析(投与期間8週以上のper protocol population)において, 有意なeGFR低下遅延効果が認められた²¹. さらに, K-STAR研究における服薬コンプライアンス96.5%以上の患者群におけるサブ解析において, ESKDへの進展を有意に抑制した²². このように, 本薬剤のRCTにおいて正確なエビデンスを示すためには, アドヒアランスの評価を正確に行うプロトコル設定が必要である.

費用対効果の点で解析した研究では, 3年間に於ける推定費用は球形吸着炭の使用により減少するとの結果が得られている²³. さらにCAP-KD試験のサブ解析においても, 球形吸着炭の使用により非使用例と比較してQOLがよく, コストの面で優れていた²⁴.

副作用に関しては, 一部のRCTで便秘など消化器症状の頻度上昇が報告されている^{14, 19}.

以上より, ESKDへの進展, 生命予後改善などハードエンドポイントを考慮したCKD患者への球形吸着炭の使用は推奨できないが, 腎機能低下速度を遅

延させる可能性があるため, その使用を考慮してもよい.

文献検索

データベース : ●

期間 : ●年●月●日 ~ 2021年7月●日

検索式 : ((((((Adsorbent*[Text Word]) OR (AST-120[Text Word]) OR (clinical trial[Text Word]) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti] NOT(animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields]) AND "disease*[All Fields]) OR ("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields]

OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields]) AND "disease*" [All Fields])) OR (((("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields]) AND "failure*" [All Fields]) OR (("chronic"[All Fields] OR "chronical"[All Fields] OR "chronically"[All Fields] OR "chronicities"[All Fields] OR "chronicity"[All Fields] OR "chronicization"[All Fields] OR "chronics"[All Fields]) AND ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields]) AND "failure*" [All Fields])) OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "kidney"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]) OR "chronic kidney insufficiency"[All Fields] OR ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR ("renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields] AND "chronic"[All Fields]) OR "chronic renal insufficiency"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "renal"[All Fields] AND "insufficiency"[All Fields]))) OR (("end"[All Fields] AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields]) AND ("kidney"[MeSH Terms] OR "kidney"[All Fields] OR "kidneys"[All Fields] OR "kidney s"[All Fields]) AND "disease*" [All Fields]) OR ("end"[All Fields] AND ("stage"[All Fields] OR "staged"[All Fields] OR "stages"[All Fields] OR "staging"[All Fields] OR "stagings"[All Fields]) AND ("renal"[All Fields] OR "renals"[All Fields]) AND "disease*" [All Fields])) OR ("CKF"[All Fields] OR "CKD"[All Fields] OR "CRF"[All Fields] OR "CRD"[All Fields]) OR ("predialysis"[All Fields] OR "pre-dialysis"[All Fields]))))

上記検索式および参考文献からのハンドサーチで検索

した。

参考文献

- a. Wu HM, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; 10 : CD007861.

引用文献

1. Sanaka T, et al. Am J Kidney Dis 2003 ; 41 : S35-7.
2. Sanaka T, et al. Ther Apher Dial 2004 ; 8 : 232-40.
3. Takahashi N, et al. Int J Urol 2005 ; 12 : 7-11.
4. Ueda H, et al. Ther Apher Dial 2007 ; 11 : 189-95.
5. Hatakeyama S, et al. Int J Nephrol 2012 ; 2012 : 376128.
6. Sato E, et al. Heart Vessels 2016 ; 31 : 1625-32.
7. Owada A, et al. Kidney Int Suppl 1997 ; 63 : S188-90.
8. Nakamura T, et al. Kidney Blood Press Res 2004 ; 27 : 121-6.
9. Schulman G, et al. Am J Kidney Dis 2006 ; 47 : 565-77.
10. Marier JF, et al. Am J Nephrol 2006 ; 26 : 136-141.
11. Shoji T, et al. Nephron Clin Pract 2007 ; 105 : c99-107.
12. Konishi K, et al. Diabetes Res Clin Pract 2008 ; 81 : 310-5.
13. Yorioka N, et al. J Nephrol 2008 ; 21 : 213-20.
14. Akizawa T, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 459-67.
15. Nakamura T, et al. Metabolism 2011 ; 60 : 260-4.
16. Wu IW, et al. Nephrol Dial Transplant 2014 ; 29 : 1719-27.
17. Toyoda S, et al. Int J Cardiol 2014 ; 177 : 705-7.
18. Schulman G, et al. J Am Soc Nephrol 2015 ; 26 : 1732-46.
19. Cha RH, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2016 ; 11 : 559-67.
20. Schulman G, et al. Clin Exp Nephrol 2018 ; 22 : 299-308.
21. Schulman G, et al. BMC Nephrol 2016 ; 17 : 141.
22. Cha RH, et al. Kidney Res Clin Pract 2017 ; 36 : 68-78.
23. Takahashi T, et al. Nephrology (Carlton) 2008 ; 13 : 419-27.
24. Hayashino Y, et al. Diabetes Res Clin Pract 2010 ; 90 : 154-9.

* * *

CQ 11-2

代謝性アシドーシスを伴う CKD 患者への炭酸水素ナトリウム投与は推奨されるか？

【推奨】 代謝性アシドーシスを伴う保存期 CKD (CKD ステージ G3 ~ 5) において、炭酸水素 Na などによる介入は腎機能低下を抑制する可能性があり、浮腫悪化に注意しながら行うよう提案する [B2].

【解説】

文献検索の結果、CKD 患者への炭酸水素 Na (以下、重曹) 投与効果について、死亡や腎代替療法 (RRT) 移行を含む臨床的に重要なアウトカムを検討した RCT が複数ヒットした。今回、SR の対象とした 5 つのアウトカムを含んだ RCT として、死亡リスクの低下 5 編^{1~5}、RRT 移行の遅延 4 編^{3,4,6,7}、eGFR 低下 11 編^{1~4,6~12}、アルブミン尿 (蛋白尿) の抑制 2 編^{6,13}、体液貯留 (浮腫)^{2,6} の悪化 2 編が検出された。それぞれのアウトカムについてメタ解析を行ったところ、サロゲートマーカーとしての eGFR 低下進行を抑制する結果であり、CKD 診療ガイドライン 2018 の SR 結果を再現するものであった。一方、今回新たにメタ解析を追加した、最重要と位置づけられる死亡および RRT 移行といったハードアウトカムについては有意ではなかった。また、アルブミン尿については一定の傾向は認められず、浮腫悪化については有意な結果であった。すべての RCT は Open-label 試験であり、個々の試験のサンプルサイズが 100 例未満のものも半数近く含まれていた。これらを踏まえて、エビデンスレベルは B (中)、そして推奨の強さは 2 (行うことを弱く推奨、あるいは提案する) とした。以下にアウトカム別に解説する。

1. 死亡リスクの低下

1 編の RCT³ にて有意な死亡リスクの低下が認められたが、残る 4 編^{1,2,4,5} はいずれも有意でなく、一定の傾向も認められていない。今回行ったメタ解析でも有意な結果は得られず、現時点で死亡リスクに対する影響については結論づけることはできないと考えられる (図 5)。

2. RRT 移行の遅延

4 編^{3,4,6,7}、計 635 例を対象としたメタ解析では、有意な結果ではなかったものの、RRT 移行リスク低下の傾向が認められた (RR 0.56, 95%CI 0.30 ~ 1.06, p 値 0.08)。採用した RCT のうち、介入時の eGFR < 20 mL/分/1.73 m² であった 2 編^{4,7} は有意でなかった一方、介入時の eGFR が 20 ~ 35 mL/分/1.73 m² 前後と比較的保たれていた 2 編^{3,6} では有意な結果であった (図 6)。

3. eGFR 低下抑制

11 編^{1~4,6~12}、計 855 例を対象としたメタ解析の結果は、コントロール群と比較して重曹投与が有意に eGFR 低下を抑制する結果であった (観察終了時の eGFR 差の平均値 Mean difference +2.64 mL/分/1.73 m², 95%CI 1.09 ~ 4.19, p 値 0.0008)。また解析対象とした RCT 11 編のうち、重曹投与による観察終了時の eGFR 保持効果が最も大きかった 2 編は介入時の eGFR がそれぞれ 30.62 および 42.611 mL/分/1.73 m² であり、介入開始時の腎機能が比較的保たれていた (図 7)。

4. アルブミン尿 (蛋白尿) の抑制

検出された 2 編の RCT はそれぞれアルブミン尿 (蛋白尿) が同等あるいは増加傾向⁶、抑制¹³ の結果であった。2 編、計 99 例のメタ解析においても有意ではなく、一定の傾向は認められなかった (図 8)。

5. 体液貯留 (浮腫) の悪化

2 編^{2,6}、計 161 例を対象としたメタ解析では、コントロール群と比較して有意な体液貯留 (浮腫) の悪化が認められた (RR 1.49, 95%CI 1.04 ~ 2.14, p 値

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

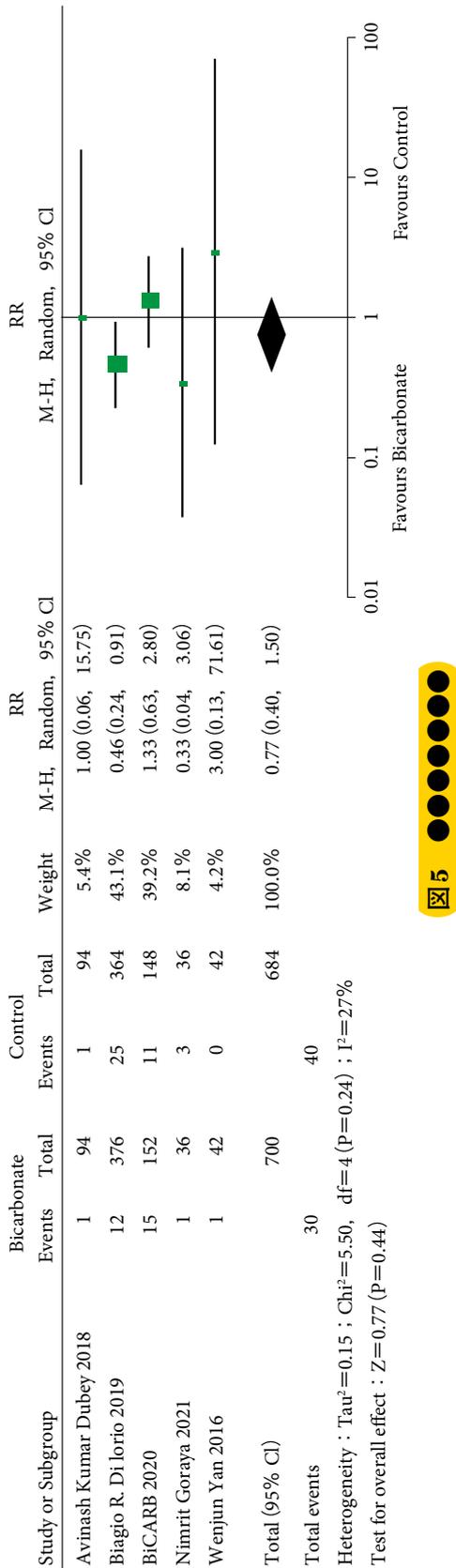


図 5

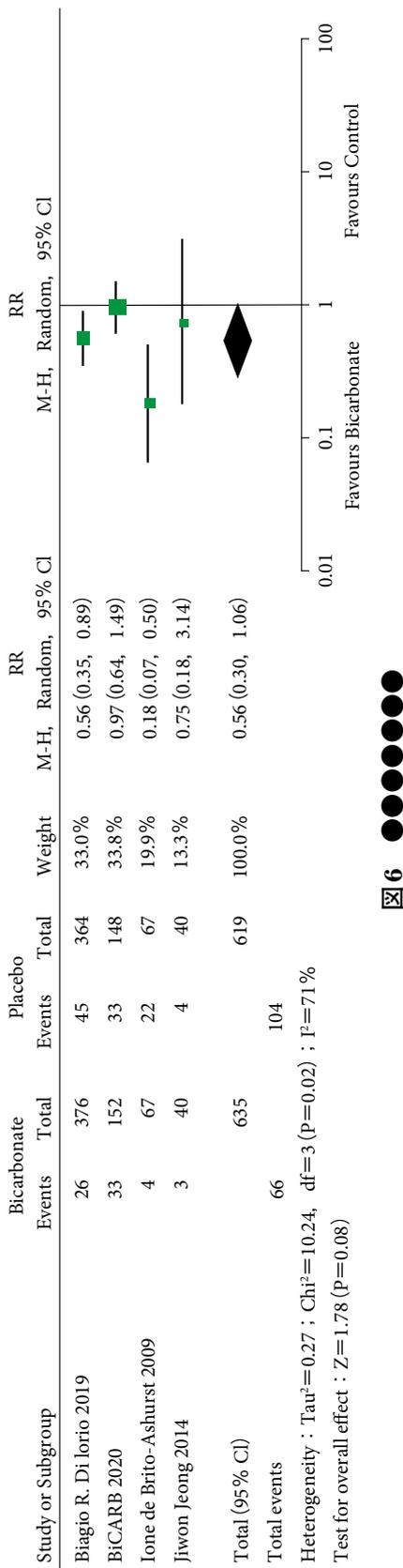


図 6

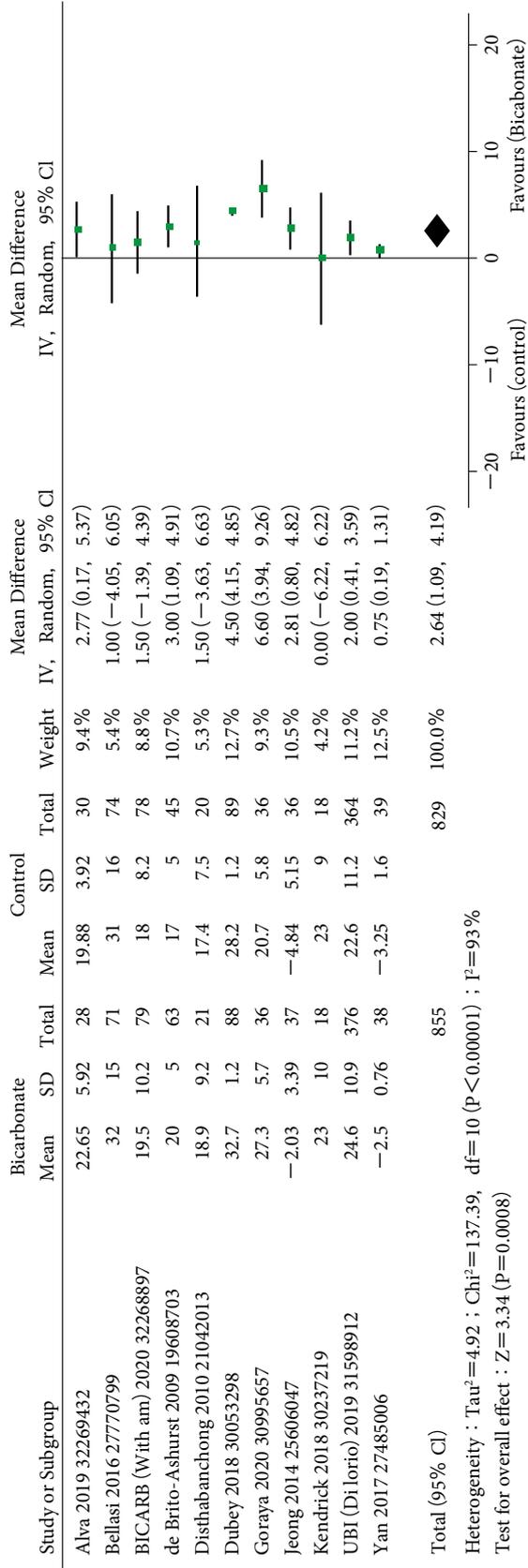


図7 ●●●●●●●●●●

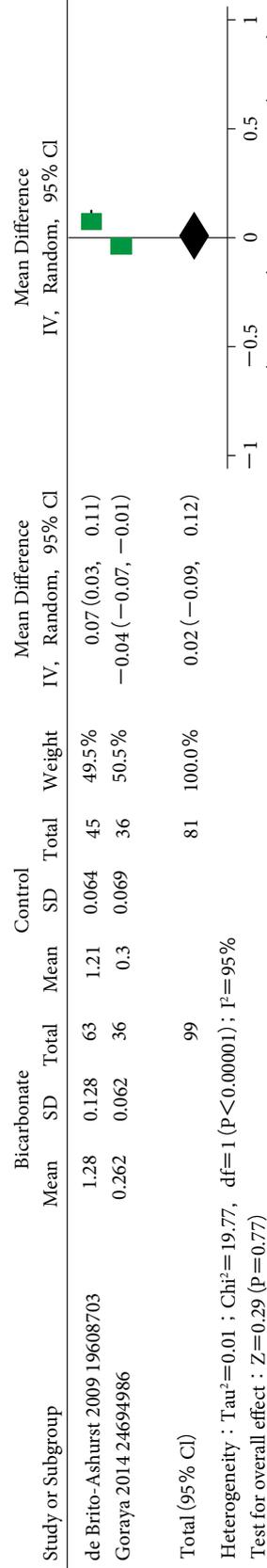


図8 ●●●●●●●●●●

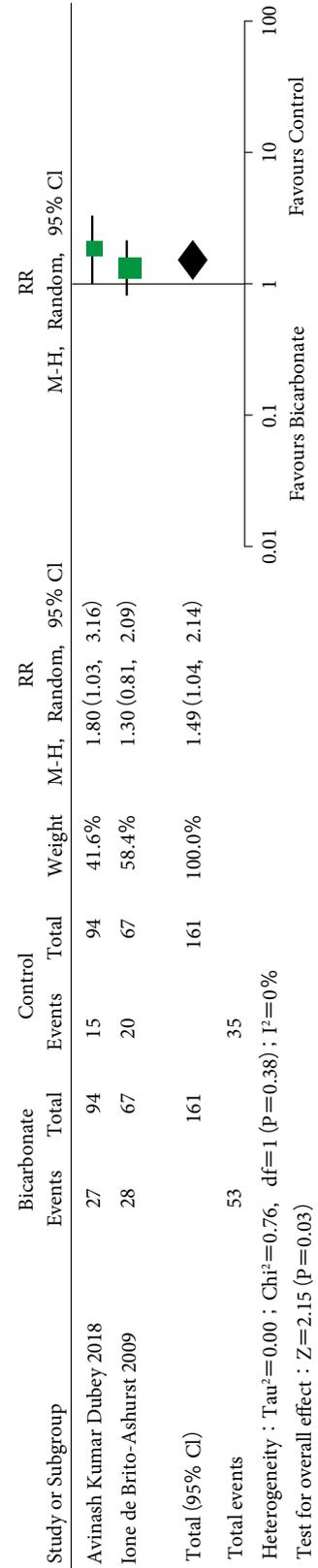


図9 ●●●●●●●●●●

0.03). なかでも高用量の重曹(0.5 mEq/kg/日 \div 42 mg/kg/日)を投与するプロトコルを採用したRCT²において、RRが高い結果であった(図9).

重曹投与の治療開始基準と治療目標については情報が限られている。選択基準としてのHCO₃⁻濃度、あるいは重曹投与による目標HCO₃⁻濃度は目標値が設定されていないものも含めてRCTごとに異なる。しかしながら、多くのRCTにおいて、選択基準HCO₃⁻約21 mmol/L以下、目標値HCO₃⁻22 mmol/L以上であることから、21 mmol/Lを治療開始基準とする。

具体的には、CKDステージG3b期から血液検査に静脈血ガス分析を加え、21 mmol/Lを下回れば重曹1日あたり1.0ないし1.5 g(約12~18 mmol)から治療を開始することを提案する。

ただし、RRT移行、eGFR低下抑制ともに介入開始時のeGFRが比較的保たれている試験において介入群で良好な結果である傾向が認められており、早期介入がRRT移行抑制につながる可能性も期待される。HCO₃⁻濃度が明らかに低下する以前からの早期介入についての意義は現時点で不明であるが、ベネフィットが得られる可能性も否定できず、今後さらなる検討が望まれる。

また、治療目標値の上限については、さらに情報が少ない。HCO₃⁻26 mmol/Lを超えるとうっ血性心不全や死亡リスクと関連したという観察研究はあるが¹⁴、循環血漿量減少によるアルドステロン分泌亢進を介したHCO₃⁻再吸収亢進や利尿薬の使用を反映している可能性もあり、アルカローシスとの因果関係は不明であり、重曹投与の影響については未検討である。ただし、アルカローシスはKやCaなどの電解質バランスに悪影響を及ぼす可能性があるため、基準値の24 mmol/L前後とするのが妥当と考えられる。

今回SR対象のアウトカムには含まれなかったが、代謝性アシドーシスを伴うCKD患者における高カリウム血症管理は重要である。今回の文献検索でヒットしたRCTのうち、高カリウム血症のアウトカムを評価していた論文が4編^{3, 4, 6, 7}含まれていたが、腎機能、観察期間、重曹投与量、さらには併用薬、食

事制限などの条件も異なることから一定の傾向は確認できなかった。しかしながら、介入時の血清K値が約5.9 mEq/L、HCO₃⁻濃度16~20 mmol/Lと比較的強い高カリウム血症および代謝性アシドーシスを呈する患者群を対象としたRCT6においては観察終了時の有意な血清K濃度改善が報告されている。CKD患者における代謝性アシドーシスおよび高カリウム血症の病態、そして、ステージが進行したCKD患者におけるRAA系阻害薬がCVD予後改善に果たす意義(●章参照)、RAA系阻害薬のなかでもMR拮抗薬による酸排泄低下およびK排泄低下の機序などを考慮すると、K管理の観点から重曹などによる代謝性アシドーシスの補正を考慮して診療にあたることは重要と考えられる。

veverimer(別名TRC101; 2022年3月時点、FDA未承認)はCKD患者の代謝性アシドーシス治療を目的として開発中の新規ポリマー薬であり、Na負荷を起こすことなくプロトンおよびクロールイオンを選択的に消化管内で吸着する。eGFR20~40 mL/分/1.73 m²かつHCO₃⁻濃度12~20 mmol/LのCKD患者を対象として行われた第3相試験TRCA-301¹⁵および観察期間を40週延長して実施された試験TRCA-301E¹⁶では、veverimer投与開始翌週より血中重炭酸濃度の増加が認められ、投与期間中を通じて効果が持続していた。加えて身体活動能力の改善も報告されている。

文献検索

データベース: PubMed

期間: ~ 2021年7月29日

検索式: ("renal insufficiency, chronic"[MeSH Terms] OR "CKD"[Title/Abstract] OR "chronic kidney disease"[Title/Abstract] OR "CRF"[Title/Abstract] OR "chronic renal failure"[Title/Abstract] OR "chronic renal insufficiency"[Title/Abstract] OR "chronic kidney insufficiency"[Title/Abstract] OR "chronic kidney failure"[Title/Abstract]) AND ("acidosis, renal tubular"[MeSH Terms] OR "metabolic acidosis"[Title/Abstract]) AND ("bicarbonates"[MeSH Terms] OR "sodium bicarbonate"[Title/Abstract] OR "sodium hydrogen carbonate"[Title/Abstract] OR "NaHCO3"[Title/Abstract] OR "bicarbonate"[Title/Abstract]) AND (("randomized controlled trial"[Publication

Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "trial"[Title]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR "meta analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analysis*"[Title/Abstract] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract])

引用文献

1. Yan W, et al. J Nephrol 2017 ; 30 : 557–65.
2. Dubey AK, et al. Nephrol Dial Transplant 2020 ; 35 : 121–9.
3. Di Iorio BR, et al. J Nephrol 2019 ; 32 : 989–1001.
4. BiCARB study group. BMC Med 2020 ; 18 : 91.
5. Goraya N, et al. J Ren Nutr 2021 ; 31 : 239–47.
6. de Brito-Ashurst I, et al. J Am Soc Nephrol 2009 ; 20 : 2075–84.
7. Jeong J, et al. Electrolyte Blood Press 2014 ; 12 : 80–7.
8. Alva S, et al. Indian J Nephrol 2020 ; 30 : 91–7.
9. Bellasi A, et al. BMC Nephrol 2016 ; 17 : 158.
10. Disthabanchong S, et al. Am J Nephrol 2010 ; 32 : 549–56.
11. Goraya N, et al. Am J Nephrol 2019 ; 49 : 438–48.
12. Kendrick J, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2018 ; 13 : 1463–70.
13. Goraya N, et al. Kidney Int 2014 ; 86 : 1031–8.
14. Dobre M, et al. J Am Heart Assoc 2015 ; 4 : e001599.
15. Wesson DE, et al. Lancet 2019 ; 393 : 1417–27.
16. Wesson DE, et al. Lancet 2019 ; 394 : 396–406.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

CQ11-3

糖尿病非合併のCKD患者に対するSGLT2阻害薬の投与は推奨されるか？

【推奨】 糖尿病非合併CKD患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2阻害薬は腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する【C2】。蛋白尿を有さない場合や、蛋白尿を有するがeGFR>75 mL/分/1.73 m²の場合は明確なエビデンスがない【Dなし】。

【解説】

糖尿病非合併CKD患者を対象患者に含むSGLT2阻害薬を用いたRCTは4編^{1~4}で、そのうち1編(DIAMOND試験)¹はN=53と小規模かつプラセボ投与とSGLT2阻害薬を6週間ずつ投与するクロスオーバー試験で、試験期間が短期間であり、プライマリーエンドポイントが24時間蛋白尿の変化率とソフトエンドポイントであることから除外し、ほか3編^{2~4}についてメタ解析を行った。

3編のRCT^{2~4}について、「ESKD(RRTの導入もしくはeGFR 15 mL/分/1.73 m²未満への進行)」「eGFRの40%以上の低下もしくは血清Cr値の倍化」「CVDイベント(心不全を含む)」「全死亡」のアウトカムに関してメタ解析を行った結果(図10)、糖尿病非合併CKD患者を対象患者に含む場合でも、SGLT2阻害薬投与により、腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制を期待できる可能性が示された。

ただし、今回メタ解析に採用した3編のRCT^{2~4}はいずれも対象患者に糖尿病合併CKD患者が含まれていたこと、特にうち2編^{2,3}は左室駆出率の低下した心不全(HFrEF)患者を対象に、SGLT2阻害薬を用いたRCT(DAPA-HF試験⁵、EMPEROR-Reduced試験⁶)のベースラインにおけるCKDの有無によるサブグループ解析であったことから、対象患者に関して非直接性の問題がある。

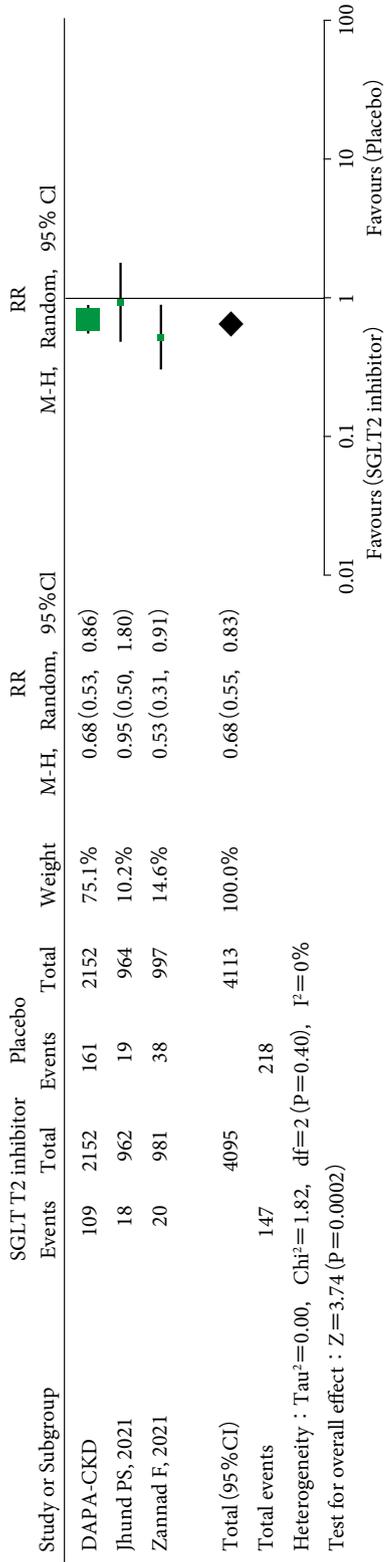
DAPA-CKD試験⁴は、蛋白尿(尿中アルブミン/Cr比200 mg/g以上、5,000 mg/g以下)を有するCKD(eGFR 25~75 mL/分/1.73 m²)患者4,304例を対象に行われた無作為二重盲検プラセボ並行群間試験で、今回のCQの対象となる主要な試験であるため、サ

ブグループ解析を含めて解説する。

DAPA-CKD試験では、糖尿病非合併CKD患者が32%含まれており⁸、SGLT2阻害薬投与群でプラセボ群と比較して、主要複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展、心血管死または腎臓死)、腎複合エンドポイント(eGFRの50%以上の持続的な低下、ESKDへの進展または腎臓死)、心血管複合エンドポイント(心血管死・心不全入院)、全死亡の発生がいずれも有意に抑制されていた⁴。DAPA-CKD試験の解析項目の設定を事前に行ったサブ解析として、ベースラインにおける糖尿病合併の有無別の解析結果も報告されており、SGLT2阻害薬の主要複合エンドポイント、腎複合エンドポイント、**心血管**複合エンドポイントに対する有効性は、糖尿病非合併CKD患者でも一貫していた⁹。また、ベースラインにおけるHbA1cの値で、正常血糖群(HbA1c<5.7%)、前糖尿病群(5.7%≤HbA1c<6.5%)、2型糖尿病群(糖尿病の既往歴あり、またはHbA1c≥6.5%)に分類したサブグループ解析でも、SGLT2阻害薬の主要複合エンドポイントに対する効果は一貫していた(P for interaction=0.19)¹⁰。重篤な有害事象の発生率や有害事象のために試験薬が中止となった被検者の割合についても、糖尿病の有無で差は認めなかった⁹。以上より、サブグループ解析の結果からは糖尿病非合併CKD患者でもSGLT2阻害薬が有用であると考えられる。

DAPA-CKD試験では、624例(14.5%)のCKDステージG4の患者が含まれており⁸、SGLT2阻害薬のCKDステージG4における有効性・安全性についても検討されている¹¹。その結果、CKDステージG4群のSGLT2阻害薬の主要複合エンドポイント、腎複

「ESKD (RRT)の導入もしくはeGFR 15 mL/分/1.73 m²未満への進行」



「eGFRの40%以上の低下もしくは血清Cr値の倍化」

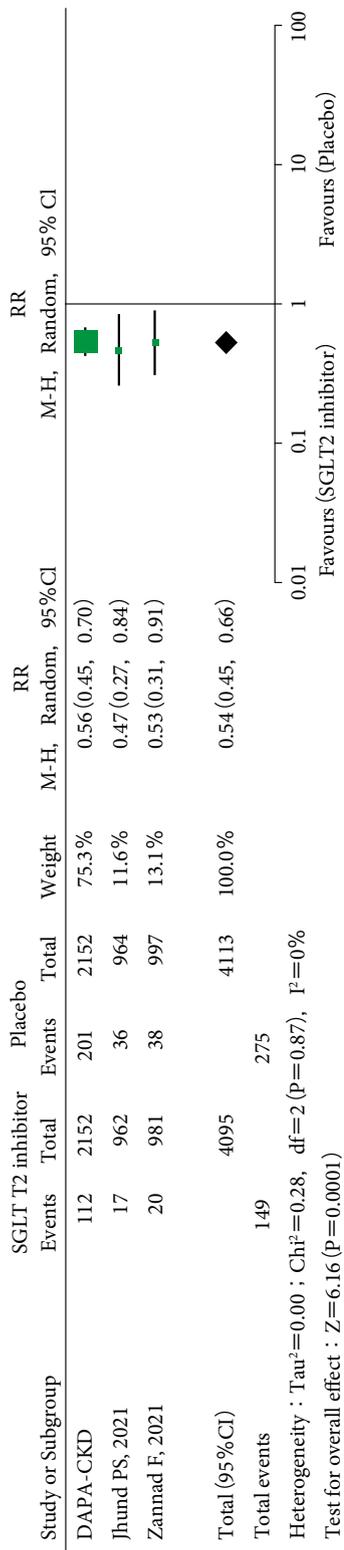


図 10

「CVDイベント（心不全を含む）」

Study or Subgroup	SGLT2 inhibitor		Placebo		Weight	RR		RR	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95%CI	M-H, Random, 95%CI		
DAPA-CKD	100	2152	138	2152	16.9%	0.72 (0.56, 0.93)			
Jhund PS, 2021	191	962	254	964	38.8%	0.75 (0.64, 0.89)			
Zannad F, 2021	219	981	273	997	44.3%	0.82 (0.70, 0.95)			
Total (95%CI)		4095		4113	100.0%	0.78 (0.70, 0.86)			
Total events	510		665						

Heterogeneity : $Tau^2=0.00$; $Chi^2=0.81$, $df=2$ ($P=0.67$), $I^2=0\%$
 Test for overall effect : $Z=4.85$ ($P<0.00001$)

「全死亡」

Study or Subgroup	SGLT2 inhibitor		Placebo		Weight	RR		RR	
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95%CI	M-H, Random, 95%CI		
DAPA-CKD	101	2152	146	2152	28.1%	0.69 (0.54, 0.89)			
Jhund PS, 2021	143	962	168	964	35.5%	0.85 (0.70, 1.05)			
Zannad F, 2021	219	981	168	997	36.3%	0.93 (0.76, 1.13)			
Total (95%CI)		4095		4113	100.0%	0.83 (0.71, 0.97)			
Total events	397		482						

Heterogeneity : $Tau^2=0.01$; $Chi^2=3.30$, $df=2$ ($P=0.19$), $I^2=39\%$
 Test for overall effect : $Z=2.30$ ($P=0.02$)

図10 つづき

合エンドポイント、心血管複合エンドポイントへの効果は、CKDステージ2/3群と同等で、1年間のeGFR低下速度についても、CKDステージG4の患者のSGLT2阻害薬投与群で -2.15 mL/分/ 1.73 m²、プラセボ投与群で -3.38 mL/分/ 1.73 m²と、SGLT2阻害薬投与により有意に抑制されていた($P=0.005$)¹¹。有害事象について、糖尿病性ケトアシドーシス、腎臓関連の有害事象、重症低血糖、脱水などはいずれも、CKDステージG4の患者のSGLT2投与群とプラセボ投与群で有意な差は認められなかった¹¹。したがって、糖尿病合併/非合併CKD患者で蛋白尿を有している場合、CKDステージG4と腎機能低下が進行している患者でもSGLT2阻害薬は治療選択肢として検討してよいと考える。

CKDの原疾患について、DAPA-CKD試験では、多発性嚢胞腎、ループス腎炎、ANCA関連血管炎の患者が除外されており⁴、糖尿病性腎症以外のCKDの原疾患が41.7%含まれていた⁸。CKDの原疾患別に、糖尿病性腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、そのほかの4群に分けて、SGLT2阻害薬の主要複合エンドポイント、腎複合エンドポイント、心血管複合エンドポイントへの効果が検討されたが、いずれの群でもSGLT2阻害薬の効果は一貫していた⁹。

以上より、「糖尿病非合併CKD患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2阻害薬は腎機能低下の進展抑制およびCVDイベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する」とした。しかし、対象となるRCT^{2~4}に非直接性がある点と、対象となるRCTが限られている点から、エビデンスの強さは弱く、弱く推奨する。また、DAPA-CKD試験⁴では、選択基準として“蛋白尿(尿中アルブミン/Cr比200 mg/g以上、5,000 mg/g以下)を有するCKD(eGFR 25 ~ 75 mL/分/ 1.73 m²)患者”とされており、現時点では、“蛋白尿を有さない”あるいは“蛋白尿を有するがeGFR >75 mL/分/ 1.73 m²”の糖尿病非合併CKD患者におけるSGLT2阻害薬の有効性に関するエビデンスは存在しないため、「蛋白尿を有さない場合や、蛋白尿を有するがeGFR >75 mL/分/ 1.73 m²の場合には明確なエビデンスがない」と併記した。糖尿病の有無にかかわらず、CKD患者を対象にSGLT2阻害

薬の腎イベントおよびCVDイベントの抑制効果を検証するRCT(EMPA-KIDNEY試験)¹²は、中間解析で有効性が認められて早期終了となった。本試験の対象患者はeGFR 20 ~ 45 mL/分/ 1.73 m²、またはeGFR 45 ~ 90 mL/分/ 1.73 m²で尿中アルブミン/Cr比200 mg/g以上のCKD患者とされており、合計6,609例が登録された¹²。そのうち54%の患者が糖尿病の既往がなく、eGFRの平均は 37.5 ± 14.8 mL/分/ 1.73 m²、尿中アルブミン/Cr比の中央値は412 (IQR: 94 ~ 1,190) mg/gであり、20%の患者は蛋白尿が陰性であったことから¹²、“糖尿病非合併CKD患者におけるSGLT2阻害薬の有効性に関する新たなエビデンスとして、EMPA-KIDNEY試験の結果の報告が待たれる。

文献検索

データベース：PubMed

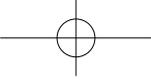
期間：～2021年7月29日

検索式：["Kidney Diseases"[mh] OR "renal insufficiency" [tiab] OR "kidney disease" [tiab] OR "kidney failure" [tiab] OR "renal failure" [tiab] OR "renal disease" [tiab] OR "CKD" [tiab] OR "CRF" [tiab] OR "kidney dysfunction" [tiab] OR "proteinuria" [tiab] OR "albuminuria" [tiab]) AND ("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[mh] OR "sodium-glucose transporter 2 inhibitors"[tiab] OR "sodium glucose co - transporter 2"[tiab] OR "sodium glucose transporter 2"[tiab] OR "SGLT-2 inhibitor" [tiab] OR "SGLT-2" [tiab] OR "sodium glucose transporter 2 inhibitors*" [tiab] OR "sgl2 inhibitor*" [tiab] OR "empagliflozin" [tiab] OR "dapagliflozin" [tiab] OR "canagliflozin" [tiab] OR "gli-flozin*" [tiab]) AND (randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [ti] NOT (animals [mh] NOT humans [mh])

また、ハンドサーチで、2022年1月までの期間でDAPA-CKD試験4のサブ解析の論文を抽出した。

引用文献

1. Cherney DZI, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2020 ; 8 : 582-93.
2. Jhund PS, et al. Circulation 2021 ; 143 : 298-309.
3. Zannad F, et al. Circulation 2021 ; 143 : 310-21.
4. Heerspink HJL, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1436-46.

- 
5. McMurray JJV, et al. N Engl J Med 2019 ; 381 : 1995–2008.
 6. Packer M, et al. N Engl J Med 2020 ; 383 : 1413–24.
 7. Perkovic V, et al. N Engl J Med 2019 ; 380 : 2295–306.
 8. Wheeler DC, et al. Nephrol Dial Transplant 2020 ; 35 : 1700–11.
 9. Wheeler DC, et al. Lancet Diabetes Endocrinol 2021 ; 9 : 22–31.
 10. Persson F, et al. Diabetes Care 2021 ; 44 : 1894–1897.
 11. Chertow GM, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 2352–61.
 12. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Nephrol Dial Transplant 2022 ; 37 : 1317–29.

* * *

CQ11-4

CKD ステージ G4, 5 の患者に RA 系阻害薬の中止は推奨されるか？

【推奨】 RRT への移行リスクに対する影響は不確定であるが、生命予後を悪化させる可能性があるため、CKD ステージ G4, 5 では使用中の RA 系阻害薬を中止しないことを弱く推奨する **【C2】**。

【解説】

RA 系阻害薬は、高血圧、尿蛋白を伴う CKD、**駆出率低下型心不全**、冠動脈疾患などの治療において重要な薬剤であるが¹⁻⁶、急激な腎機能の低下や高カリウム血症などのリスクも知られている^{4,7,8}。

KDIGO ガイドラインにおいては、GFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満で重篤な疾患を合併している場合には AKI のリスクが高まるため、RA 系阻害薬の一時的な中止を推奨している。一方、腎保護作用などの観点から GFR 30 mL/分/1.73 m² 未満における慣習的な RA 系阻害薬の中止を行うべきではないとも強調している⁹。

RA 系阻害薬が尿蛋白を伴う CKD の進展抑制に有効であることは、多くの臨床研究で示されてきたが⁹⁻¹⁵、進行した CKD における有効性や安全性については、明確な結論が得られていなかった。

これらを背景として、今回 CKD ステージ G4, 5 患者における RA 系阻害薬の中止に関する文献を検索したところ、適切な RCT はなく、本 CQ では 3,909 名の後ろ向きコホート¹⁶および 10,254 名の後ろ向きコホート研究¹⁷のみを採用した。前者では傾向スコアマッチングにより背景因子の調整が行われ、後者は cloning, censoring, weighting により背景因子の調整が行われていたため、それぞれの観察研究の結果を個別に記述し評価した。両論文ともサンプルサイズは十分であったが、バイアスリスクとして、観察研究であること、欧米の多施設データであり日本人を対象にしていないこと、RA 系阻害薬の投与量や期間が一定ではないことがあげられた。最も重大なアウトカムである全死亡、および RRT への移行、CVD イベントについてそれぞれの文献で評価した。

Fuらの報告では RA 系阻害薬中止により全死亡は絶対リスク差 13.6% (7.0~20.3) (継続群 40.9%

(38.9~42.8) vs. 中止群 54.5% (48.5~61.2)) とリスクが増大した。CVD イベント発症についても絶対リスク差 11.9% (5.7~18.6) (継続群 47.6% (45.9~49.4) vs. 中止群 59.5% (53.8~66.1)) であり、害の影響が示唆された。RRT への移行については、絶対リスク差 -8.3% (-12.8~-3.6) (継続群 36.1% (34.7~37.7) vs. 中止群 27.9% (23.5~32.5)) と RA 系阻害薬中止によりリスクが軽減することが示唆された¹⁶。**Qiao**らの報告では RA 系阻害薬中止により全死亡は HR 1.39 (1.20~1.60) とリスクが増大し、CVD イベント発症も HR 1.37 (1.20~1.56) と害の影響が示唆された。RRT への移行については HR 1.19 (0.86~1.65) と両群間で有意差を認めなかった¹⁷。

このように、われわれが最も重大なアウトカムとした全死亡、および CVD イベントについては 2 編の結果は一致しており、RA 系阻害薬中止により害の影響が示唆された。一方、重大なアウトカムの 1 つとした RRT への移行については、2 編でアウトカムが異なっており影響は不確定であると判断した。

以上から、生命予後や CVD イベントの観点から CKD ステージ G4, 5 において RA 系阻害薬は中止しないことを提案する。ただし、RRT への移行リスクについての影響は不確定であり、高カリウム血症のコントロールが困難な場合や、過度な降圧など RA 系阻害薬を中止せざるを得ない状況も想定されるため、継続にあたってはリスクも含めた総合的な判断が必要である。

なお、多施設共同 RCT である “STOP-ACEi trial” の結果が 2022 年に報告予定となっており、その結果にも十分留意する必要がある。

文献検索

データベース：PubMed

- 1
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17

期間：～ 2021年8月24日

検索式：(Renal insufficiency, chronic[mh] OR Advanced CKD[tiab] OR Advanced chronic kidney disease*[tiab] OR advanced kidney disease*[tiab] OR advanced renal disease*[tiab] OR end stage kidney disease[tiab] OR end stage renal disease[tiab] OR CKD stage 4[tiab] OR CKD stage 5[tiab] OR CKD stage G4[tiab] OR CKD stage G5[tiab] OR chronic kidney disease stage 4[tiab] OR chronic kidney disease stage 5[tiab] OR chronic kidney disease stage G4[tiab] OR chronic kidney disease stage G5[tiab] OR severe renal impairment*[tiab] OR ESRD[tiab] OR ESKD[tiab] OR predialysis[tiab] OR pre-dialysis[tiab]) AND ((angiotensin receptor antagonists[mh] OR angiotensin-converting enzyme inhibitors[mh] OR angiotensin II receptor blocker*[tiab] OR ACE Inhibitor*[tiab] OR Angiotensin Converting Enzyme Antagonist*[tiab] OR Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor*[tiab] OR Angiotensin I Converting Enzyme Inhibitor*[tiab] OR Angiotensin II Type 1 Receptor Blocker*[tiab] OR Angiotensin II Type 1 Receptor Antagonist*[tiab] OR Renin angiotensin system inhibitor*[tiab]) AND (discontinuation*[tiab] OR withdrawal*[tiab] OR cessation*[tiab] OR reduction*[tiab] OR reduct*[tiab] OR taper*[tiab] OR stop*[tiab]))

参考文献

a. National Kidney Foundation. Kidney Int Suppl 2013 ;

* * *

3 : 136–50.

引用文献

1. Agodoa LY, et al. JAMA 2001 ; 285 : 2719–28.
2. Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 851–60.
3. Marin R, et al. J Hypertens 2001 ; 19 : 1871–6.
4. Whelton PK, et al. J Am Coll Cardiol 2018 ; 71 : e127–e248.
5. Ponikowski P, et al. Rev Esp Cardiol 2016 ; 69 : 1167.
6. Ferrari R, et al. Cardiovasc Drugs Ther 2010 ; 24 : 331–9.
7. Ahuja TS, et al. Am J Nephrol 2000 ; 20 : 268–72.
8. Tomlinson LA, et al. PLoS One 2013 ; 8 : e78465.
9. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Lancet 1997 ; 349 : 1857–63.
10. Brenner BM, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 861–9.
11. Jafar TH, et al. Ann Intern Med 2001 ; 135 : 73–87.
12. Kent DM, et al. J Am Soc Nephrol 2007 ; 18 : 1959–65.
13. Lewis EJ, et al. N Engl J Med 2001 ; 345 : 851–860.
14. Maschio G, et al. N Engl J Med 1996 ; 334 : 939–45.
15. Ruggenenti P, et al. Lancet 1998 ; 352 : 1252–56.
16. Qiao Y, et al. JAMA Intern Med 2020 ; 180 : 718–26.
17. Fu EL, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 424–35.

第11章 薬物治療—CKDに対する薬物治療

CQ 11-5

消化管潰瘍、逆流性食道炎の治療や低用量アスピリン投与時におけるその再発抑制を目的としたプロトンポンプ阻害薬治療はCKD発症・進展のリスクとなるか？

【推奨】 プロトンポンプ阻害薬(PPI)の使用はCKD発症・進展のリスクとなる可能性があり、治療上必要な場合のみ使用することを提案する【C2】。

【解説】

PPIは急性間質性腎炎の原因薬剤としては有名であるが、CKDとの関連については、長らく指摘されていなかった。しかし近年、PPIとCKDの関連について多く報告されている。

今回のSRではRCTはなく、観察研究が19編^{1~13,15~20}(後ろ向き17編, 前向き2編)であった。

各研究はCKD発症やeGFRの低下、ESKDなどをアウトカムとしていた。対照群としては、非PPI使用群を置く研究とH₂受容体拮抗薬(H2RA)を対照に置く研究に大きくわかれた。

まずは、対照に非PPI使用群を置く研究について報告する。

アウトカムをCKD発症にした研究には以下のようなものがあった。非CKD患者84,600名を対象としたコホートでは、PPI内服群は対照群と比べてCKD発症リスクが補正OR 1.2倍であった¹。ニューヨーク州北部の退役軍人健康管理ネットワークシステムを使用した非CKD患者76,462名を対象としたコホートでは、PPI内服群はCKD発症のOR 1.10であった²。10,482名の非CKD患者を対象とした研究では、PPI使用群は非PPI使用群(H2RAの使用の有無は問わず)に比して、CKD発症とHR 1.45で関連していた³。台湾で20歳以上の新規CKD患者群16,704名と、16,704名の対照群と比較したケースコントロール研究ではCKD発症に対するPPI内服のOR 1.41であった⁴。台湾での5,994名の新規に糖尿病と診断され、かつPPIを内服していない非CKD患者を対象にした後ろ向きコホートでは、PPIを内服開始した群でCKD発症リスクの増加が報告された⁵。

アウトカムをESKDにした研究もある。AKIによる透析療法を受け、その後、透析療法を離脱した患者を対象に、PPI使用群とPPI非使用群でESKDの

リスクを比較した研究では、サブHR 1.40とPPI使用群でESKDのリスクは高かった⁶。

アウトカムをeGFRの低下やCKDステージの進行とした報告もある。高齢152名(平均年齢74.5歳)の検討では、高用量PPI内服群では3年間でeGFRの低下を認めしたが、低用量PPI内服群はPPI非内服群と差を認めなかった(低用量群はオメプラゾール10 mg, エソメプラゾール10 mg, ランソプラゾール15 mg, ラベプラゾール5 mg or 10 mgとなっている)⁷。低用量であれば、eGFR低下を起こさない可能性はあり、今後の追加検証が待たれる。

アウトカムが蛋白尿やアルブミン尿となると、有意差を認めた報告は探索範囲であげられなかった。日本人糖尿病患者レジストリで、アルブミン尿のない1,711名のうち599名が4年間のフォローアップでアルブミン尿を発症し、微量アルブミン尿を有する1,279名では、4年間で290名にアルブミン尿の進行、3.8年間で257名にeGFRの低下を認めしたが、PPI使用はこれらのいずれとも関係せず、糖尿病患者におけるPPI使用とアルブミン尿の発症・進行やeGFR低下との関連性は指摘できなかった⁸。前向き研究となるが、2型糖尿病患者におけるPPI使用の腎障害やCVDに対する影響をPPI非使用群686名、PPI使用群174名、PPI開始群109名、PPI中止群67名で5年間追跡した。PPI内服は尿中アルブミン/Cr比の変化には影響しなかった。しかし、PPI開始は腎障害進展に関係していた⁹。この報告の注意点としては脱落例の多さがあげられる。ACE-I/ARB内服開始や中止などによる脱落で1,551名から1,016名まで症例が減っている。

次に、PPIとH2RAを比較した研究について報告する。新規に酸分泌抑制薬を処方された患者214,467名を対象として、PPI内服群とH2RA内服群

を比較した試験では、CKDによる死亡率が増加することが報告された¹⁰。AKI発症のないPPI内服患者125,596名、H2RA内服患者18,436名を5年間の経過で観察すると、PPI内服群でeGFR 60 mL/分/1.73 m²未満への低下、CKDの発症、eGFR 30%以上の低下、ESKDあるいはeGFR 50%以上低下のHRはそれぞれ1.19、1.26、1.22、1.30であった¹¹。前述の10,482人の非CKD患者を対象とした研究ではCKD発症のリスクをH2RA内服群と比較した場合、HR 1.39倍であった³。また、新規にPPIあるいはH2RAを処方された非CKD患者を対象とした研究では、PPI群はH2RA群と比較してCKD発症のHR 1.22であり、Cr₂倍化、ESKDについてはそれぞれ1.53、1.96であった¹²。また、ビッグデータとして、FDA副作用報告システムに集積された1,000万件以上の報告の解析から、PPI内服群とH2RA内服群でCKD発症リスクを比較した研究もある¹⁶。PPI群でOR 28.4にもなることも報告されているが、多変量解析がなされているわけではないので、結果の解釈には注意が必要である¹³。

わが国の消化性潰瘍診療ガイドライン2020では、基本的にPPIによる消化性潰瘍の治療・予防を推奨しており、H2RAによる治療も併記されている¹⁴。例えば、低用量アスピリンによる上部消化性潰瘍の再発抑制に、PPIまたはボノプラザンを推奨しており、H2RAは提案という形で記載されている。消化性潰瘍の予防・治療の面でPPIに比してH2RAは劣るものの、症例によってはCKD管理も含めた観点から、H2RAを選択することが推奨される場合もあろう。

以上より、観察研究が中心ではあるが、PPIの使用はCKD発症・進展のリスクとなる可能性があり、治療上必要な場合のみ使用することを提案する。

文献検索

データベース：PubMed

期間：～2021年7月

検索式：「proton pump inhibitors」[TIAB] OR “proton pump inhibitor”[TIAB] OR PPI[TIAB] OR PPIs[TIAB] OR timoprazole[TIAB] OR rabeprazole[TIAB] OR lansoprazole[TIAB] OR omeprazole[TIAB] OR

pantoprazole[TIAB] OR dexlansoprazole[TIAB] OR esomeprazole[TIAB] OR vonoprazan[TIAB] OR benatoprazole[TIAB] OR tenatoprazole[TIAB] OR leminoprazole[TIAB] OR picoprazole[TIAB] OR saviprazole[TIAB] OR linaprazan[TIAB] OR revaprazan[TIAB] OR soraprazan[TIAB]) AND (“kidney diseases”[MeSH] OR glomerul*[TIAB] OR kidney*[TIAB] OR nephr*[TIAB] OR pyel*[TIAB] OR renal*[TIAB] OR “tubular atrophy”[TIAB] OR “tubular necrosis”[TIAB] OR “tubular changes”[TIAB] OR tubulopathy[TIAB] OR TIN[TIAB] OR AIN[TIAB] OR AKI[TIAB] OR CKD[TIAB] OR ESRD[TIAB] OR “ESKD”[TIAB]) AND (humans[Filter]) NOT (casereports[Filter] OR review[Filter]) AND humans[Filter] AND english[Filter] NOT (allchild[Filter] OR newborn[Filter] OR allinfant[Filter] OR infant[Filter] OR child[Filter] OR adolescent[Filter] OR preschoolchild[Filter])」

引用文献

1. Hart E, et al. *Pharmacotherapy* 2019 ; 39 : 443–53.
2. Arora P, et al. *BMC Nephrol* 2016 ; 17 : 112.
3. Lazarus B, et al. *JAMA Intern Med* 2016 ; 176 : 238–46.
4. Hung SC, et al. *Fam Pract* 2018 ; 35 : 166–71.
5. Yang H, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2019 ; 147 : 67–75.
6. Tsai IJ, et al. *Clin Pharmacol Ther* 2020 ; 107 : 1434–45.
7. Wakabayashi T, et al. *J Int Med Res* 2021 ; 49 : 3000605211006653.
8. Hayashino Y, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2018 ; 138 : 1–7.
9. Davis TME, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 2985–93.
10. Xie Y, et al. *BMJ* 2019 ; 365 : 11580.
11. Xie Y, et al. *Kidney Int* 2017 ; 91 : 1482–94.
12. Yan Xie, et al. *J Am Soc Nephrol* 2016 ; 27 : 3153–63.
13. Makunts T, et al. *Sci Rep* 2019 ; 9 : 2282.
14. 日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン2020改訂第3版. 南江堂, 2020.
15. Yen-Chun Peng, et al. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 : e3363.
16. Guedes JVM, et al. *PLoS One* 2020 ; 15 : e0229344.
17. Klepser DG, et al. *BMC Nephrol* 2013 ; 14 : 150.
18. Leonard CE, et al. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012 ; 21 : 1155–72.
19. Klatte DCF, et al. *Gastroenterology* 2017 ; 153 : 702–10.
20. Grant CH, et al. *QJM* 2019 ; 112 : 835–40.

* * *

11.1 腎機能別薬剤投与量設定に用いる腎機能推算式

【解説要旨】

- ・患者腎機能推算式は添付文書の腎機能別投与量設定に使用されている腎機能評価法(治験時の評価法)を用いることが原則である(ただし、腎機能別投与量設定がeCCrjaffeの場合は患者腎機能にはeGFRを使用)。
- ・特殊な体格(サルコペニアや肥満など)の患者では、より影響が少ない腎機能評価法の使用を考慮する。
- ・腎機能別投与量設定は目安であり、極端に過量・過小投与にならないことが重要である。ハイリスク薬や特殊な体格では、より慎重に腎機能評価を行い、個々の患者の体格、病態を加味した投与量の設定が必要である。

【解説】

1. 腎機能別薬剤投与量に用いる腎機能推算式

患者のより正確な腎機能評価には糸球体で濾過され、尿細管で分泌も再吸収もされないインスリンを用いた実測 GFR(mGFR)が適しているが、mGFRの測定は非常に煩雑であるため、日常臨床において腎機能別薬剤投与量設定のために実施することはなく、CKD患者や腎移植ドナーなどで厳密な腎機能評価が必要な場合に用いられる。また、実測による腎機能評価法としてはCCr(mCCr)が古くから使用されている。CCrではCrが尿細管からも分泌されるためGFRよりも20~30%高い値となり¹、GFRの正常値は100 mL/分であるが、CCr_{enz}(酵素法)は120~130 mL/分となる。mCCrはmGFRよりは簡便であるがやはり手間を要するため、腎機能別投与量設定のために測定することは少ない。一般的には、腎機能別薬剤投与量設定のためには推算式を使用する。

腎機能別薬剤用量設定に使用するSCrを用いた推算式は、現在、わが国では日本人のGFR推算式(eGFR)、または以前から使用されているCockcroft-Gault(CG)式によるCCrの推算式(eCCr)が用いられる¹。eCCr式はeGFRより加齢や体格による影響を受けやすい²。また、eGFRはるい瘦患者では高値になりやすい特徴がある。

日本人のeGFR式は日本腎臓学会が日本人のインスリンクリアランスとSCr(isotope dilution mass spectrometry traceable(IDMS)標準Crを用いた校正を経たシステムによる中央測定値)、CCr測定をもとに開発された³。

SCrを用いる推算式以外にシスタチンC(CysC)を用いた日本人のGFR推算式(eGFRcys)がある⁴。SCrによる腎機能評価法では筋肉量の影響を受けるが、eGFRcysは筋肉量の影響を受けないため、筋肉量が標準から外れる患者の腎機能の評価に適している。

表 1 ●●●●●●●●

CCr推算式(eCCr) (Cockcroft-Gault式)	$eCCr(\text{mL/分}) = (140 - \text{年齢}) \times \text{体重} / (72 \times \text{SCr}) (\times 0.85 : \text{女性の場合})$
SCrによる日本人のGFR推算式 (eGFR)	$eGFR_{cr}(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{SCr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} (\times 0.739 : \text{女性の場合})$ 腎機能別投与量の腎機能評価が標準化(mL/分)の場合: $\times \text{BSA}/1.73$
シスタチンCによる日本人のGFR推算式 (eGFRcys)	$eGFR_{cys}(\text{mL/分}/1.73 \text{ m}^2) = \{(104 \times \text{CysC} - 1.019 \times 0.996 \text{ 年齢} (\times 0.929 : \text{女性の場合})) - 8\}$ 腎機能別投与量の腎機能評価が標準化(mL/分)の場合: $\times \text{BSA}/1.73$

日本人のeGFRは75%の症例が実測GFR \pm 30%の範囲に入る程度の正確度とされるが、SCrおよびシスタチンCを用いたさまざまな推算式の多くが30%以上異なることが報告されている⁵。

腎機能別投与量は治験時の薬物動態試験で実施された腎機能評価法を用いた腎機能に応じたAUCの上昇率(クリアランスの低下度)に基づき、有効性・安全性も考慮に入れ投与量が設定されている。したがって、個々の患者腎機能をより正確に評価することは重要であるが、腎機能別投与量の設定においては、投与量設定の根拠となった添付文書に記載されている腎機能評価法(治験時の評価法)を用いることが原則である。

2. 添付文書などの腎機能別投与量設定におけるeGFRとCCrの混在に関する注意点

薬剤投与量設定を行う際にGFRとCCrの推算式(体格補正の有無を含む)が混在している状況では、選択する推算式により腎機能別投与量に違いが生じる可能性があり、複雑な臨床的判断および補正などが必要になるため、腎機能別投与量設定に用いる腎機能評価法は患者の体格を考慮した個別化eGFR(mL/分)をベース⁶に統一することが望ましい。しかし、いまだ新たに承認されている薬剤の腎機能別投与量設定は引き続きCCrとeGFRが混在しているため、各々の推算式の特徴や違いを理解したうえで、腎機能の評価に注意を払う必要がある。

1) 添付文書の腎機能別投与量設定がCCr(mL/分)の場合

以前の添付文書のCCrは現在の酵素法よりSCrが0.2 mg/dL程度高いJaffe法によるCCr_{jaffe}⁷であった。現在の酵素法によるCCr_{enz}は、尿細管分泌分だけGFRより20~30%高いため、CCr_{jaffe}ではそれらが相殺されてGFRとほぼ近似する。したがって、明らかに古くからある薬ではeGFR(患者腎機能) \div CCr_{jaffe}(添付文書表記)とみなすことができる。以上より、患者の標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)の体表面積補正を外して(\times 体表面積(BSA)/1.73)、個別化eGFR(mL/分) \div 添付文書CCr_{jaffe}(mL/分)として、

腎機能に応じた用量を設定する。カルボプラチンのCalvert式ではeCCr_{jaffe}で設定された投与量算出式のため、現在のeCCr_{enz}+0.2値を用いてCCr_{jaffe}を算出する方法もある⁸。ただし、Jaffe法から酵素法への変更の過渡期においては、Jaffe法か酵素法か不明なものも多く、両法が混在してCCrが算出されていた薬もあると推測される。不明な場合は多いと考えられるので、eGFRとCCr_{enz}の両方で評価したうえで、投与量を判断する。

CCrの場合はほとんどがeCCrを用いた個別化腎機能(mL/分)表記であるが、アシクロビル⁹のように実測値で試験している薬では、添付文書には標準化腎機能CCr_{jaffe}(mL/分/1.73 m²)で表記されている。この場合は、CCr_{jaffe} \div eGFRなので患者の標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)をそのまま当てはめて投与量設定をする。

現在の新薬では添付文書の腎機能別投与量設定はeCCr_{enz}値となっており、ダビガトラン(プラザキサ[®])においても発売時期から考えてeCCr_{enz}と考えられる。市販直後調査で重篤な出血事象が発現した症例では腎障害を有していた患者が多く、22例は投与禁忌である高度腎障害患者であった。このなかでは15名はeCCr_{enz}(mL/分)では30 mL/分未満で禁忌となるが、高齢で小柄な患者が多く、標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)では30 mL/分/1.73 m²以上と禁忌とはならない値になっていた。本来添付文書に記載されている個別化eCCr_{enz}(mL/分)を使用すべきところを、標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)をそのまま当てはめてしまったか、または筋肉量が少ないこれらの患者にそのままSCrに基づく推算式を当てはめたことなどが要因として考えられている。現在の新薬では添付文書の腎機能別投与量設定にはeCCr_{enz}が使用されるため、患者の腎機能評価はeCCr_{enz}(mL/分)をそのまま使用することを原則とする。

2) 添付文書の腎機能別投与量設定がeGFR(mL/分/1.73 m²)の場合

現在、添付文書の腎機能別投与量設定にeGFRが使用される場合は一部を除いて、標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)で表記されている。この場合は1.73 m²

表2 添付文書などの腎機能別投与量のSCrによる患者腎機能推算式の選択

		添付文書の腎機能別投与量の腎機能評価法		
		GFR	CCr***	
		eGFR mL/分/0.73 m ²	eCCr _{jaffe} mL/分	eCCr _{enz} mL/分
患者	eGFR (mL/分/0.73 m ²)	そのまま適応*	× BSA/1.73	—**
腎機能	eCCr _{enz} (mL/分)	—**	—**	そのまま適応
薬剤例		バリシチニブオ、マリグリブチンなど	酵素法が普及する前の薬：ファモチジン、ガンシクロビル、バルガンシクロビルなど	酵素法が普及してからの薬：ミロガバリン、ダビガランなど

*体格が標準から離れている場合は体格補正を考慮

**補正值や係数を利用することも可能だが、原則、腎機能別投与量を設定した腎機能評価法を用いる

***eCCr_{jaffe}かeCCr_{enz}か不明なものは両方で評価し判定する

eCCr_{jaffe}：Jaffe法によるeCCr

eCCr_{enz}：酵素法によるeCCr

の体格にした場合の腎機能別投与量が示されているため、そのまま患者腎機能は標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)を使用する。固定用量(例：mg/回，mg/日など)の薬剤では、体格に関係なく同じ用量で投与されているため、体格が標準から外れている患者では、体格に応じた減量がされていなかった点を考慮し、投与量調節を考慮する必要がある。これは固定用量の場合は腎機能正常患者においても、もともとが体格を考慮した投与量となっていないためであり、腎機能に関係なく常に体格を考慮した用量調節を行う必要がある。また、新型コロナウイルス感染症治療薬のニルマトレルビル・リトナビル(パキロビッド®パック)では腎機能別投与量設定において個別化GFR(mL/分)が用いられている。個別化GFR(mL/分)の場合は標準化eGFR(mL/分/1.73 m²)にBSA/1.73を掛けた個別化腎機能(mL/分)を用いる。近年FDAでは薬物投与量設定を行う場合、腎機能別用量設定に個別化eGFR(mL/分)を使用することを推奨している¹⁰。体格用量(mg/kgやmg/m²)で用量が定められている薬でも同様で、添付文書の腎機能別投与量設定に使用されている腎機能評価法を用いることが原則である。

3. 患者の体格、筋肉量および肥満を考慮した腎機能評価

1) 特殊な体格の患者

標準化と個別化の腎機能評価は、体格(BSAなど)に応じて腎機能(GFR)が比例するという前提に基づいている¹¹。一方で、GFRはBSAの線形関数として増加しないとする報告や¹²、BSAとmGFRの相関性は低く¹³、糸球体数¹⁴とは相関していないとの報告もある。体表面積補正の根本的な問題として、体格に応じて腎機能が線形比例するかに関しては今後のさらなるエビデンスの蓄積が必要である。サルコペニアや長期臥床患者など筋肉量の少ない患者や肥満患者など標準体型から外れる特殊な体格の患者では、推算値は実測値と誤差が大きくなる。そのため、添付文書と同じ評価法(推算式)をそのまま腎機能別投与量に適用すること自体に問題がある。このような場合には、特殊な体格による誤差を少なくする対応を考慮する必要がある。eGFRcrとeGFRcysの平均値¹⁵やeGFRとeCCrの両方法、かつ標準化、個別化の両方¹⁶を算出しておき、その値の一致性や解離性を評価し、患者個々で評価するのもよいと考えられる。

2) 筋肉量が標準から外れる患者

Crが筋肉で産生されるため、SCrを用いた推算式

は筋肉量に影響する¹⁷。サルコペニアやフレイル、四肢切断患者、痩せた高齢者、長期臥床患者など筋肉量が極端に少ない患者では、GFRおよびCCrが過大評価される傾向が高くなり、反対にボディビルダーやアスリートなど筋肉量の多い患者では過少評価される。eGFRcysは筋肉量の影響を受けただけでなく、食事、運動、年齢、性差、炎症などの影響も受けにくいいため、SCrによるeGFRでは評価が困難な場合に有用である。しかし、血清シスタチンCは早期の腎機能マーカーとして有用である一方で腎機能が低下しすぎると頭打ちになるため、進行した腎不全における腎機能評価では正確に反映できない⁴。また、3カ月に1回の測定しか保険診療で認められていないため、使用する機会は限られる。ダビガトランでは高齢で小柄な患者で重篤な出血症例が多かったことから、CCrの過大評価も要因として考えられる。このような筋肉量が標準から外れる患者では、実測CCrを用いるか、シスタチンCによるeGFRで腎機能を評価することが推奨される。

3) 肥満患者

肥満患者では標準化GFRでより誤差が大きいとする報告がある¹⁸。CCr推算式の場合、肥満患者では、脂肪分の増加による体重増加では腎機能は体格に応じて増大しないにもかかわらず、推算式では高くなるため¹⁹、補正体重または理想体重を用いることも提案されている²⁰。一方で、理想体重を使用することにより、腎機能を過小評価することも報告されている²¹。肥満ではGFR、腎血漿流量の増加があり、糸球体過剰濾過が報告されており、GFRが上昇する要因も存在する²²。また、シスタチンCはヒト脂肪細胞で産生が増加するため、シスタチンCがBMIと関連していることも示唆されている²³。このようなことから、肥満患者ではシスタチンCを含むさまざまな推定式においても実測値の予測性は低い。また、標準化GFRは、個別化GFRより腎機能の過小評価につながっているため²⁴、肥満患者では標準化eGFRよりも個別化eGFRのほうが薬物投与量設定を適正化できる可能性が報告されている^{24,25}。わが国では海外のような肥満患者は少ないが、肥満患

者では推算式の予測性が低いことを認識したうえで投与量を設定する必要がある。

まとめ

薬物投与量設定における腎機能評価は、以上の内容が複雑に絡み合っているため、極めてわかりにくくなっている。そのため、日常診療ではこれらを厳密に考慮して評価していくことは困難である。患者の腎機能評価があくまで推定式であり、予測性も必ずしも高くない。また、腎機能別投与量の設定を行った臨床試験自体も、被験者は少なく、必ずしも厳密なものではない。さらに腎機能別投与量は本来連続的に減量すべきものを、GFRやCCrを30や60 mL/分といったカットオフ値で段階的に区切っているに過ぎないなど、ある部分だけを厳密に設定することの意味は大きくはない。したがって、腎機能別投与量設定はあくまで目安であり、極端に過量投与や過小投与にならないことが重要(体内動態学的補正を行う)で、特にハイリスク薬や標準体格から極端に外れている患者では厳密に管理し、常に個々の患者の病態や状態を加味した投与量の設定が必要である。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009, 東京医学社, 2009.
- b. 日本ベーリンガーインゲルハイム. プラザキサ®市販直後調査・最終報告. https://www.bij-kusuri.jp/information/attach/pdf/pxa_cap_info_201111.pdf 2022年4月24日アクセス
- c. ファイザー. パキロピッド®パック インタビューフォーラム(第1版), 2022.

引用文献

1. Cockcroft DW, et al. Nephron 1976 ; 16 : 31-41.
2. Park EY, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 25 : 1347-50.
3. Matsuo S, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-92.
4. Horio M, et al. Am J Kidney Dis 2013 ; 61 : 197-203.
5. Porrini E, et al. Nat Rev Nephrol 2019 ; 15 : 177-90.
6. Hudson JQ, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2018 ; 25 : 14-20.
7. Pifer TB, et al. Kidney Int 2002 ; 62 : 2238-45.
8. Ando M, et al. Clin Cancer Res 2000 ; 6 : 4733-8.

9. de Miranda P, et al. J Antimicrob Chemother 1983 ; 12 Suppl B : 29–37.
10. FDA. Pharmacokinetics in patients with impaired renal function-study design, data analysis, and impact on dosing and labeling, 2020. <https://www.fda.gov/media/78573/download> ●年●月●日 アクセス
11. Holt JP, et al. Am Heart J 1976 ; 92 : 465–72.
12. Turner ST, et al. Am J Physiol 1995 ; 268 : R978–88.
13. Dooley MJ, et al. Cancer Chemother Pharmacol 2000 ; 46 : 523–6.
14. Nyengaard JR, et al. Anat Rec 1992 ; 232 : 194–201.
15. Inker LA, et al. N Engl J Med 2012 ; 367 : 20–9.
16. Matzke GR, et al. Kidney Int 2011 ; 80 : 1122–7.
17. Nankivell BJ, et al. EClinicalMedicine 2020 ; 29–30 : 100662.
18. Delanaye P, et al. Nephrol Dial Transplant 2009 ; 24 : 3593–6.
19. Bouquegneau A, et al. Br J Clin Pharmacol 2016 ; 81 : 349–61.
20. Pai MP, et al. Advances in Chronic Kidney Disease 2010 ; 17 : e53–e62.
21. Brown DL, et al. Ann Pharmacother 2013 ; 47 : 1039–44.
22. Chagnac A, et al. J Am Soc Nephrol 2003 ; 14 : 1480–6.
23. Knight EL, et al. Kidney Int 2004 ; 65 : 1416–21.
24. López-Martínez M, et al. Int J Obes(Lond)2020 ; 44 : 1129–40.
25. Chang AR, et al. Adv Chronic Kidney Dis 2018 ; 25 : 31–40.

* * *

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17

11-2

ヘルペスウイルス感染症に罹患したCKD患者への抗ウイルス薬選択

【解説要旨】 単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症治療薬である、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルは、AKI発症頻度が1%前後であり、腎機能に基づく薬物投与設計が必要である。加えて、特に注意深く有害事象モニタリングを行うことが望ましい。肝代謝型薬物であるアメナメビルは、腎機能に基づく薬物投与設計が不要であり、薬物相互作用に留意したうえで、CKD患者への投与が可能である。

【解説】

単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症に対する治療薬として、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルが汎用されているが、CKD患者では、排泄遅延による血中濃度上昇^{1,2}および有害事象の発現リスクが高まる^{3~5}。特に、AKI発症は、精神神経症状を誘発する可能性もあり⁶、CKD患者の腎予後を悪化させる⁷。上記薬物を使用した患者に対し、CKDの有無が与える影響を解析したRCTおよびメタ解析は実施されていない。また、単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス感染症を罹患するCKD患者の多くは高齢者であるが、同様にRCTおよびメタ解析は実施されておらず、観察研究のみ報告されている。

成人のCKD患者を対象としたコホート研究では、ウイルス感染が腎予後増悪因子であること、抗ウイルス薬の投与剤形により、腎障害リスクが異なることが示されている⁷。65歳以上の高齢者(CKD患者を含む)を対象とした、アシクロビルもしくはバラシクロビル群とファムシクロビル群間における、AKI発症頻度を比較した観察研究では、1%前後のAKI発症率(アシクロビルまたはバラシクロビル群1,174例、ファムシクロビル群1,555例)であり、薬物間で発症頻度に差がないことが報告されている⁸。また、腎機能に応じた投与量調節を行い、高用量群-低用量群間で比較を行ったところ、脳症発症頻度に有意差は認められず、CKDの有無による影響も軽微であった⁹。CKD患者を含む、自発報告データベースを用いた解析では、バラシクロビル関連AKIの発症は夏場に報告件数が増加することが示されている¹⁰。また、CKD患者を対象としていない報告ではあるが、アシ

クロビル投与後にハイドレーションを実施することで、その後の腎障害が軽減されることも示されている¹¹。以上より、アシクロビル、バラシクロビル、ファムシクロビルについては、腎機能に基づく薬物投与設計が必要であること、投与量調整を行った場合でも、AKI発症予防を目的とした飲水の励行、ハイドレーションも考慮した適切な補液、有害事象モニタリングを行うことが望ましい。

アメナメビルは、ヘリカーゼ・プライマーゼ阻害薬であり、わが国では2019年に上市された。従来の治療薬とは異なり、アメナメビルは肝代謝型薬物である。CKD患者を対象とした、第1相オープンラベル試験では、健常人(CCr>80 mL/分)と比較して、CKD患者(CCr<30 mL/分)では、20%程度の半減期延長(8.1±1.6時間→9.8±1.4時間)および最高血中濃度の上昇(1,612±537→1,890±684)が認められた¹²ものの、従来の抗単純ヘルペス/帯状疱疹ウイルス薬に比して、腎機能が薬物動態パラメーターに与える影響は軽微であった。以上より、アメナメビルは腎機能に応じた投与量調整を行うことなく、投与が可能である。ただし、CYP3Aで代謝されるため、ケトコナゾール(CYP3A阻害薬)併用による血中濃度増加およびリファンピシン(CYP3A誘導薬)併用による血中濃度低下が認められる¹³。そのため、リファンピシンは併用禁忌となっている。加えて、ミダゾラム(CYP3A基質)、シクロスポリン(CYP3A基質および阻害薬)およびリトナビル(CYP3A阻害薬)との相互作用も報告されている¹⁴。上記薬物相互作用のみならず、CYP3A阻害活性を有するフラノクマリンを含む柑橘類との相互作用を避ける指導も必要であ

る。また、特に高齢者ではアメナメビルの薬物クリアランスが低下するため¹⁵、アメナメビルとの相互作用が認められる上記薬物を併用する場合、モニタリングの実施もしくは他剤への変更を検討する。

引用文献

1. Laskin OL, et al. *Am J Med* 1982 ; 20 : 197–201.
2. Boike SC, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1994 ; 55 : 418–26.
3. Eck P, et al. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1178–9.
4. Yoshimura T, et al. *Intern Med* 2018 ; 57 : 3213–6.
5. Helldén A, et al. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 1135–41.
6. Carlon R, et al. *Intensive Care Med* 2005 ; 31 : 1593.
7. Lin SY, et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2014 ; 33 : 1809–15.
8. Lam NN, et al. *Am J Kidney Dis* 2013 ; 61 : 723–9.
9. Lam NN, et al. *BMC Pharmacol Toxicol* 2014 ; 15 : 48.
10. Inaba I, et al. *Front Pharmacol* 2019 ; 8 : 874.
11. Kim S, et al. *Biol Res Nurs* 2015 ; 17 : 55–61.
12. Kusawake T, et al. *Adv Ther* 2017 ; 34 : 2612–24.
13. Kusawake T, et al. *Adv Ther* 2017 ; 34 : 2466–80.
14. Adeloye T, et al. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018 ; 7 : 844–59.
15. Kusawake T, et al. *Adv Ther* 2017 ; 34 : 2625–37.

* * *

1

2

3

4

5

6

7

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

【解説要旨】 CKD患者に対する鎮痛薬の選択・使用量や期間は、個々の患者の状態に応じて副作用の発現に注意しつつ、必要最小限に調整することが望ましい。

【解説】

成人CKD患者の疼痛に関するSRによると60% (95%CI 56～64%)が疼痛を有し¹、41% (95%CI 35～48%)が何らかの鎮痛薬を使用している²とされる。しかし、長期的な使用に関し安全性が確立されている鎮痛薬はない。また、腎機能障害に伴う薬物代謝速度の低下がみられるため、血中濃度の上昇を招きやすく³、治療有益性を考慮し投与量・期間を検討する。本項ではCKD患者の非がん性慢性疼痛に対する鎮痛薬^a使用時の注意点に関して概説する。

1. 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)

NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することで疼痛の発現増強因子であるプロスタグランジン(PG)産生を抑制し、鎮痛効果を発揮する。しかし、消化管出血や鎮痛薬として使用しない低用量アスピリンを除く多くのNSAIDsは、心筋梗塞・脳卒中といった心血管系の有害事象発生の危険性⁴があり使用は最小限に留めることが望ましい。さらに、腎関連合併症としてPGの1つであるプロスタサイクリンの産生阻害による糸球体血流の減少や尿細管細胞への毒性などにより、急性および慢性の腎機能障害、高カリウム血症、低ナトリウム血症、体液貯留、高血圧の原因となり得るが、NSAIDsの使用量増加およびCKDステージの進行により発生リスクが増大する可能性がある⁵。KDIGOのガイドライン^bではeGFR<30 mL/分/1.73 m²の症例およびRA系阻害薬、利尿薬、リチウム製剤使用中にはNSAIDsの投与を避け、eGFR<60 mL/分/1.73 m²の症例では継続的な投与を避けることが提案されている。したがって、NSAIDsを使用する際は併用薬に注意するとともにできる限り短期間にとどめ、常用としないことが望ましい。

COX-2の選択性と腎障害に関する疫学研究結果は、成人で関節痛を有する患者を対象としたセレコキシブとイブプロフェンのRCTの副次アウトカムに限定されるが、セレコキシブ投与群において腎イベント(血清Crの上昇もしくは高カリウム血症)発症頻度は低い結果であった(HR 0.61, 95%CI 0.44～0.85)⁶。ただし、有害事象の発生率を検討した報告の多くはCKDが除外されており、CKD患者における有害事象の詳細な発生率は不明であり、今後の研究が待たれる。

2. アセトアミノフェン

アセトアミノフェンは鎮痛作用を有するものの、COXを阻害しないため、糸球体血流は減少させない。このため、腎血流やGFRの減少している患者では、鎮痛薬としてNSAIDsよりアセトアミノフェンが使用されている。かつてわが国を含む諸外国で供給されていたフェナセチンは体内で代謝され、アセトアミノフェンとなる薬剤であるが、長期投与時には腎間質障害や、腎乳頭壊死が報告されていた。フェナセチンの供給停止以降、鎮痛薬による腎乳頭壊死の報告は減少しているが、鎮痛薬腎症自体は減少していないとされる。しかし、他剤との併用や常用した場合の長期安全性に関する大規模臨床試験は存在せず、明確なエビデンスはない^{7,8}。

3. ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液

ワクシニアウイルス接種家兔炎症皮膚抽出液は持続性電位依存性カリウムチャネル電流の増強を介して疼痛の発生を抑制すると考えられている⁹。神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版^cでは、神経障害性疼痛に対する第2選択薬に位置づけられているが、CKD患者に対する大規模試験は過去に実

施されていない。

4. ガバペンチノイド

ガバペンチノイドにはガバペンチン、プレガバリン、ミロガバリンが含まれる。これらは浮動性めまいや傾眠といった中枢神経に対する副作用が起りやすいが、少量から開始し漸増することで発現率が低下する可能性がある¹⁰。また、腎からおもに排泄されるため、腎機能に合わせて用量調節が必要である。ガバペンチノイドは脊髄後角に発現する電位依存性Ca²⁺チャンネルに結合し、シナプス前終末へのCa²⁺の流入を阻害することで、興奮性神経伝達物質の放出量を減少させ鎮痛効果を発揮する¹¹。ガバペンチンは投与量により生体利用率が変化する(200 mg, 70.1%/400～800 mg, 約40%)^d、プレガバリンでは一定(83.9～97.7%)である^e。またミロガバリンは、神経障害性疼痛にかかわる受容体への選択性がプレガバリンよりも高く、中枢神経に対する副作用が少ないことが予測される¹²。透析患者を対象としたガバペンチンとプレガバリンのRCT¹³では、末梢神経痛に対する効果は同等であったと報告されている。

5. オピオイド

オピオイド製剤のなかで、トラマドール、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠、ブプレノルフィン貼付剤、モルヒネ速放剤、フェンタニル貼付剤、オキシコドンが、わが国で慢性疼痛に対し保険適用となっている。なかでも、モルヒネ、フェンタニル、オキシコドンはオピオイド鎮痛薬(強度)に該当し、投与には乱用・依存に対する高い知識が必要とされる^{a,f}。

トラマドール、トラマドール・アセトアミノフェン配合錠はCKD患者においてトラマドールの血中半減期およびAUC 0～∞が健常性腎と比較しそれぞれ最大で1.5倍および2倍になるため用量調整が必要であり、忍容性の観点から少量からの開始が必要とされる^{14,g}。さらに、慢性背部痛を有する成人患者に対するトラマドールとプラセボを比較したRCTのメタアナリシスによると、トラマドール群において代表

的な副作用である嘔気(9%, 95%CI 5～13%)、便秘(5%, 95%CI 2～9%)、傾眠(6%, 95%CI -1～13%)はプラセボ群と比較して高い頻度で出現を認めたと報告されている¹⁵。CKD患者では血中濃度の上昇によりさらに高い頻度で副作用を呈する可能性があり、処方開始後は慎重な経過観察が望ましい。

一方、ブプレノルフィンはおもに肝臓でCYP3A4により代謝され、胆汁排泄されるため、腎機能に応じた用量調整は不要である¹⁶。

CKD患者を対象としたメタアナリシスでは、モルヒネ換算で50～60 mg/日以上継続的なオピオイド使用が、死亡(HR 1.89, 95%CI 0.9～3.94)や、入院(HR 1.38, 95%CI 1.32～1.54)と関連することが示されており²、投与量および期間には注意する必要がある。

6. 抗てんかん薬、抗うつ薬、抗不安薬、中枢性筋弛緩薬

上記の薬剤も鎮痛薬として使用され、神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版^cではデュロキセチン、アミトリプチン、ノルトリプチリン、イミプラミンはガバペンチノイドとともに神経障害性疼痛に対する第1選択薬となっている。しかし、CKD患者に限定した効果や副作用を検討した比較対象試験は実施されていない。デュロキセチンは、肝でCYP1A2およびCYP2D6で代謝され、72%が尿中に、18.5%が糞中に排泄される^hが、CCr 30 mL/分未満のCKD患者では、CCr 70 mL/分以上の健常者と比較し、AUCが9倍、血中半減期が2.1倍に延長する¹⁷ため、高度腎機能障害を有する際は禁忌となっている。チザニジンは腎排泄であるためCKDでは血中濃度が上昇しやすく、添付文書上、慎重投与となっている。

参考文献

- a. 慢性疼痛診療ガイドライン作成ワーキンググループ編. 慢性疼痛診療ガイドライン, 真興交易医書出版部, 2021.
- b. Stevens PE, et al. Ann Intern Med. 2013; 158: 825-30.
- c. 日本ペインクリニック学会 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂版作成ワーキンググループ編. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第2版, 真興交易医書出版部, 2016.
- d. 富士製薬工業. ガバペン®錠インタビューフォーム(第

- 1版), 2019.
- e. エーザイ. リリカインタビューフォーム(第1版), 2021.
 - f. 日本ペインクリニック学会 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン作成ワーキンググループ編. 非がん性慢性疼痛に対するオピオイド鎮痛薬処方ガイドライン 改訂第2版, 真興交易医書出版部, 2017.
 - g. 薬剤性腎障害診療ガイドライン作成委員会. 日腎会誌 2016 ; 58 : 477-555.
 - h. 日本イーライリリー, 塩野義製薬株式会社. サインバルタ®カプセルインタビューフォーム(第15版), 2020.
- 5. Baker M, et al. Am J Kidney Dis 2020 ; 76 : 546-57.
 - 6. Nissen SE, et al. N Engl J Med 2016 ; 375 : 2519-29.
 - 7. Mihatsch MJ, et al. Nephrol Dial Transplant 2006 ; 21 : 3139-3145.
 - 8. McCrae JC, et al. Br J Clin Pharmacol 2018 ; 84 : 2218-30.
 - 9. Kawai H, et al. J Pharmacol Sci 2018 ; 137 : 313-316.
 - 10. Ishida JH, et al. J Am Soc Nephrol 2018 ; 29 : 1970-78.
 - 11. Finnerup NB, et al. N Engl J Med 2019 ; 380 : 2440-8.
 - 12. Kitano Y, et al. Nihon Yakurigaku Zasshi 2019 ; 154 : 352-61.
 - 13. Biyik Z, et al. Int Urol Nephrol 2013 ; 45 : 831-7.
 - 14. Dolati S, et al. Anesth Pain Med 2020 ; 10 : e105754.
 - 15. Chaparro LE, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; 8 : CD004959.
 - 16. Plosker GL. Drugs 2011 ; 71 : 2491-509.
 - 17. Lobo ED, et al. Clin Pharmacokinet 2010 ; 49 : 311-21.

引用文献

- 1. Lambourg E, et al. Kidney Int 2021 ; 100 : 636-49.
- 2. Lambourg E, et al. Br J Anaesth 2022 ; 128 : 546-61.
- 3. Muhlberg W, et al. Gerontology 1999 ; 45 : 243-53.
- 4. Tacconelli S, et al. Expert Opin Drug Saf 2017 ; 16 : 791-807.

* * *

11.4 CKD 患者のシックデイにおける薬物の中止

【解説要旨】

- ・高齢者やCKD患者はAKIのリスクが高く、薬剤性のAKIを合併しやすい。体調が不良なシックデイには薬剤性を含むAKIリスクが高くなる。このため、CKD患者は著しい体調不良時には、速やかに医療機関を受診し、薬物の減量や一時的休薬を含めた適切な治療を受ける必要がある。
- ・さまざまな疾患や病態でシックデイ・ルールが提唱されているが、CKD患者に対するシックデイの定義や、シックデイ・ルールは確立されていない。脱水状態では、血圧が低下し、腎血漿流量が低下するなどして腎機能が低下し、薬剤性腎障害のリスクが高くなるため、腎排泄性薬や腎障害性のある薬物の一時休薬や減量を検討する。
- ・脱水状態では、NSAIDsはAKIリスクが高くなり、また、ビグアナイドは乳酸アシドーシスのリスクが高くなるため休薬する。糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬は、脱水状態ではケトアシドーシスのリスクが高まるため休薬する。慢性心不全治療を目的としたSGLT2阻害薬のシックデイにおける一時休薬は、医療機関で病態に応じて判断する。
- ・利尿薬やRA系阻害薬は、脱水状態でAKIリスクが高くなるが、休薬により心不全の増悪やCVDリスクが高まる可能性があるため、医療機関において病態に応じて休薬を判断する。
- ・著しい食思不振や脱水状態では、高カルシウム血症やAKIの発症予防と重症化抑制を目的として、活性型ビタミンD(VitD)薬の一時休薬を考慮してもよい。

【解説】

AKIは罹患率と死亡率が高く、AKIに対する特異的な治療が確立していないため、早期発見と発症予防が重要である。高齢者や腎機能が低下したCKD患者ではAKIリスクが高く、AKIの原因として致命的な疾患、循環ショックや腎障害性薬物があげられる¹。

薬剤性腎障害は「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」と定義される²。CKD患者に多く処方され、AKIリスクが高い薬物としてRA系阻害薬、利尿薬、NSAIDsがある^{1~4}。NSAIDs、RA系阻害薬などによるAKIには、腎血流の低下、脱水/血圧低下に併発する急性尿細管壊死、腎血流障害の遷延による急性尿細管壊死がかかわるため²、利尿薬とRA系阻害薬、NSAIDsの併用はtriple whammy(3段攻撃)として、特にAKIリスクが高くなる。高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編)では、これらの併用はなるべく避けるべきとされている⁵。

体調不良なシックデイには、腎機能が低下し、腎排泄性薬物は血中濃度が上昇して過量投与となる可

能性があり、腎障害性の薬物ではAKI発症リスクが高まる。そこで海外のガイドラインではシックデイに一部の薬物を中止することを提案している。KDIGOのガイドラインでは、GFR60 mL/分/1.73 m²未滿(CKDステージG3a~5)のCKD患者において、AKIリスクが高くなるような重篤な併存疾患がある場合には、腎毒性をきたし得る薬物と腎排泄性の薬物の一時的な中止を推奨しており、具体的な薬物として、RA系阻害薬(ACE阻害薬、ARB、抗アルドステロン薬、直接的レニン阻害薬)、利尿薬、NSAIDs、メトホルミン(ビグアナイド薬)、リチウムとジゴキシンが示されている⁴。CKD患者は、著しい体調不良時には、速やかに医療機関を受診し、薬物の減量や一時的休薬を含めた適切な治療を受ける必要がある。ヨード系造影剤を使用したCT検査などでは、腎機能が低下して造影剤腎症のリスクがあるため、ビグアナイド薬は休薬し、NSAIDsの使用は推奨しない、としている⁶。CKD患者では造影CT検査など造影剤腎症リスクが高まる状態が予想されれば、薬物の一時的な休薬を具体的に指導する。

さまざまな疾患において、シックデイ・ルールが示され、シックデイには患者自身が薬物の中止や増量などを行えるように指導する場合がある。糖尿病患者ではシックデイに際しての血糖降下薬の使い方の例として、ビグアナイド薬は中止するよう普段から指導しておくこと、SGLT2阻害薬はシックデイの間は中止するよう指導しておく、とされている⁷。しかしCKD患者に対するシックデイ・ルールは確立されていない。AKI予防を目的としたCKD患者へのシックデイ対策として、英国では①嘔吐や下痢(軽症でも)、②発熱や多汗と戦慄時をシックデイと定義し、ACE阻害薬とARB、NSAIDs、利尿薬の一時休薬を患者に指導することを提唱している⁸。日本でもメトホルミンでは、脱水状態が懸念される下痢、嘔吐などの胃腸障害のある患者、特に脱水に対する注意が必要と注意喚起されており⁹、SGLT2阻害薬は、発熱・下痢・嘔吐などがあるときないしは食思不振で食事が十分に摂れないような場合をシックデイとしており、必ず休薬する、とされている¹⁰。CKD患者におけるシックデイの確立された定義はないが、脱水症が疑われる状態では一部の薬剤の休薬を検討する。しかしCKD患者自身が、予め指導したシックデイ・ルールを正しく実践できなかったと報告されており¹¹、CKD患者はシックデイには速やかに医療機関を受診し、治療を受けることが重要である。休日などで速やかに受診できない場合に、シックデイのセルフマネジメントとして一部の薬物の中止や減量を指導する場合には、CKD患者が正しく実践できるような十分な対策を講じる。

シックデイにおける薬物中止のAKI予防効果に関する3編のRCTと3編の前向き観察研究のメタ解析では、薬物の中止によりAKIリスクが低下するものの、有意差を認めなかった¹²。しかしこの研究の対象者は入院患者で、冠動脈造影検査5編と心臓外科手術1編であり、外来診療でのシックデイ患者ではなかった。また中止する薬物は5編がRA系阻害薬で、1編はNSAIDsであった。一方で、シックデイにおける薬物の一時休薬では併存疾患などの悪化が懸念される。CKD患者ではRA系阻害薬の中止によりESKDリスクは低下したが、死亡とCVDのリスクが

高まったと報告された¹³。この研究におけるRA系阻害薬の中止はシックデイの休薬とは異なることに注意が必要であるが、シックデイにおける薬物の一時休薬ではメリットとデメリットのバランスを考慮する必要がある。

シックデイにおける一時的な薬物休薬のエビデンスは乏しいが、AKI予防のために実践的な対策が必要である。NSAIDsは腎障害性薬剤であり、特に脱水状態ではAKIリスクが高く、利尿薬やRA系阻害薬との相互作用によるAKIリスクが懸念される。一方で、NSAIDsを使用しなくとも、アセトアミノフェンなどの代替薬による治療が可能な場合が多いため、NSAIDsはシックデイには休薬する。ビグアナイド薬は腎排泄性であり、腎機能が低下したCKD患者では乳酸アシドーシスのリスクが高く、GFR30 mL/分/1.73 m²未満では禁忌であり、GFR45 mL/分/1.73 m²未満では慎重投与とし、750 mg/日までに減量する必要がある。シックデイで腎機能が低下した場合には、乳酸アシドーシスのリスクが高まること、乳酸アシドーシスは致死的な場合が少なくないことから、ビグアナイド薬はシックデイには休薬する。SGLT2阻害薬は、シックデイにはケトアシドーシスのリスクが高まり、また脱水状態をさらに悪化させる懸念があるため、糖尿病患者では休薬する。SGLT2阻害薬のうちダパグリフロジンは、CKDと慢性心不全患者に適用があるが、非糖尿病患者におけるシックデイ対策は確立されていない。心不全症状が悪化に伴うシックデイでは、SGLT2阻害薬の休薬による心不全の悪化が懸念されるため、病態に応じて休薬を判断すべきである。利尿薬は脱水状態ではAKIリスクが高くなるが、利尿薬の中止による体液過剰の悪化が懸念される。RA系阻害薬は一時的な休薬による死亡やCVDリスクが高まる懸念がある。シックデイにおける利尿薬とRA系阻害薬の休薬は、医療機関で慎重に判断すべきである。

日本では活性型VitD薬は骨粗鬆症治療薬として広く用いられており、活性型VitD薬に関連した高カルシウム血症やAKIがしばしば経験される。医薬品医療機器総合機構(PMDA)の医薬品副作用データベース(JADER)に登録される活性型VitD薬による有害

事象の多くは、高カルシウム血症とAKIである。単施設の後方視的観察研究では、69例の高カルシウム血症によるAKIのうち、32件(46.4%)がエルデカルシトールによるAKIであった¹⁴。なお、この研究においては活性型VitD薬とシックデイの関連は検討されていない。保存期CKD患者に対する活性型VitD治療については第10章CQ10-3に記載されている通りであるが、高齢者やCKD患者に対して活性型VitD薬を使用する場合には、高カルシウム血症やAKIを防ぐために十分な対策を講じる必要がある。

脱水状態では腎機能が低下して、活性型VitD薬による高カルシウム血症やAKIリスクが高まる。さらに、高カルシウム血症では腎濃縮力障害から脱水症が悪化し、高カルシウム血症による腎動脈攣縮から腎血流が低下するなどして、さらに腎機能が低下する悪循環を生じ得る。シックデイに関連したと考えられる活性型VitD薬に関連した高カルシウム血症やAKIの症例は多く報告されている。このためシックデイには、活性型VitDを一時休薬することで高カルシウム血症やAKIの発症予防や重症化を抑制できる期待がある。また高カルシウム血症では、食思不振や脱水症をきたし得るため、シックデイの症状が高カルシウム血症に起因していないか注意する必要がある。エビデンスはないが、活性型VitD薬の一時休薬に伴うリスクは低いと考えられるため、著しい食思不振や脱水状態では、活性型VitD薬の一時休薬を考慮してもよい。

参考文献

- a. 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013, 東京医学社, 2013.
- b. 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2012, 東京医学社, 2012.
- c. Susantitaphong P, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2013 ;

8 : 1482–93.

- d. Perazella MA, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2022 ; 17 : 1220–33.
- e. Lea-Henry TN, et al. Aust Prescr 2017 ; 40 : 168–73.
- f. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2015年版, 日本骨粗鬆症学会, 他, 2015.

引用文献

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012 ; 2 : 1–138.
2. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 日腎会誌 2016 ; 58 : 477–555.
3. Tomlinson L, et al. PLoS One 2013 ; 8 : e78465.
4. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl (2013) 3 : 1–135.
5. 厚生労働省. 高齢者の医薬品適正使用の指針(総論編), 2018. https://www.mhlw.go.jp/content/11121000/kourei-tekisei_web.pdf ●年●月●日 アクセス
6. 日本腎臓学会・日本医学放射線学会・日本循環器学会共編. 腎障害患者におけるヨード造影剤使用に関するガイドライン2018, 東京医学社, 2018.
7. 日本糖尿病学会編著. 糖尿病診療ガイドライン2019, 南江堂, 2019.
8. Griffith K, et al. “Sick day rules” in patients at risk of Acute Kidney Injury : an interim position statement from the think kidneys board. Think Kidneys 2015 ; 6.
9. ビグアナイド薬の適正使用に関する委員会. メトホルミンの適正使用に関する Recommendation, 2020年3月18日改訂.
10. SGLT2阻害薬の適正使用に関する委員会. 糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の適正使用に関する Recommendation, 2020年12月25日改訂.
11. Doerfler RM, et al. Clin J Am Soc Nephrol 2019 ; 5 : 583–5.
12. Whiting P et al. BMJ Open 2017 ; 7 : e023674.
13. Fu EL, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 424–35.
14. Aihara S, et al. Ren Fail 2019 ; 41 : 88–97.
