

特集：薬剤性腎障害

## 薬剤性腎障害と薬物の適正使用

Drug induced nephropathy and appropriate use of drugs

平田純生 門脇大介 成田勇樹

Sumio HIRATA, Daisuke KADOWAKI, and Yuki NARITA

### はじめに

薬剤性腎障害の危険因子は腎障害起因薬物によって異なるが、既存の腎機能低下は、機能ネフロン数が減少しているのに対して曝露する薬物量が増すため、重要な腎機能悪化因子になる。また、敗血症、心不全、高血圧、糖尿病の合併、利尿薬の併用などは腎血流量を低下させるため、さまざまな薬物に対する腎の脆弱性が増す。

薬剤性腎障害を頻繁に発症させる薬物としては、抗菌薬、NSAIDs が最も多く、併せて 60~70 % を占めるという報告が多い。そのほかに造影薬、抗癌薬、抗リウマチ薬、レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬、抗ウイルス薬、抗てんかん薬などがあげられる。これらの薬剤性腎障害のうち、βラクタム系抗菌薬をはじめとした各種抗菌薬や、アロプリノール、抗てんかん薬などアレルギー性の高い薬物によって発症する急性尿管間質性腎炎は未然に防止することができない。しかし多くの薬剤性腎障害は、細心の注意を払えば防止可能なものが多い(表 1)。

本稿では、臨床薬学の観点から、腎機能評価、他科受診や相互作用によって起こりやすい薬剤性腎障害と薬物適正使用について解説したい。

### バンコマイシンによる腎障害は過大評価されている？

バンコマイシン(VCM)は、薬剤師の経験した薬剤性腎障害のなかでは NSAIDs に次ぎ多く<sup>1)</sup>、近年、その報告数は増加の一途をたどっている。その原因として、VCM のトラフ値を 10 μg/mL の低値にコントロールすることによ

てバンコマイシンヘテロ耐性黄色ブドウ球菌(Hetero VISA)の出現頻度が増加したため、VCM の治療効率を高めるためにトラフ値を 10~20 μg/mL を目標に設定されたことがあげられる。VCM の投与量増加による腎障害が増加し、腎機能の低下によって腎排泄性である VCM 濃度がさらに上昇するという悪循環が問題視されている。

VCM は尿中未変化体排泄率が 90 % と非常に高く、ほとんどが糸球体濾過によって消失する。そのため、クレアチニン(Cr)産生速度の低下した高齢者や衰弱した症例では、糸球体濾過率(GFR)の低下に伴って急速に血清 VCM 濃度が上昇し、その後、血清 Cr 値の上昇、推算 CCr や eGFR の低下を認めるケースが多くあることが予測される。つまり、VCM の消失はほとんど糸球体濾過によるため、敗血症、多臓器不全、昇圧薬や利尿薬投与による腎虚血に伴う腎機能低下によって VCM 濃度が上昇した症例を「VCM による腎障害」と誤って解釈されることが多いと考えられる。VCM による腎障害発生率の上昇は、腎毒性薬物の併用、もともと他の原因による腎障害があること、血行動態の変化の合併によるものと混同されていることが指摘されている<sup>2)</sup>。しかも、MRSA 院内感染の罹患患者のほとんどが低栄養であるため、腎機能の見積もりミスが腎障害をより増加させている可能性がある。

### 腎機能の正しい評価

#### 1. 血清 Cr 値が低い患者の腎機能の評価は要注意

MRSA の院内感染は、栄養状態の不良な長期臥床の高齢者が罹患しやすく、血清 Cr 値が 0.6 mg/dL 未満の場合、体表面積補正を外した eGFR<sup>3)</sup>または Cockcroft-Gault(CG)式<sup>4)</sup>による推算クレアチンクリアランス(CCr)が、後期高齢者であっても 100 mL/min 以上になることがある。これ

表 1 薬剤性腎障害の分類と適正使用のポイント

| 分類                                 | 病態                                 | 原因薬剤   | 適正使用のポイント  |
|------------------------------------|------------------------------------|--|--|
| 腎前性腎障害                             | 腎血流・糸球体血流量低下                       | NSAIDs, ACE 阻害薬, ARB, 利尿薬, インターロイキン2, 造影剤, シクロスポリン, タクロリムス, 血管拡張薬, β 遮断薬   | 薬物の投与中止または減量し、臨床所見に応じて補液する。これらの腎虚血誘引薬物同士の併用を避ける、利尿薬の投与を中止する。                         |
| 急性尿細管壊死 (ATN) (尿細管細胞毒性による用量依存型腎障害) | 急性尿細管壊死 (ATN) (尿細管細胞毒性による用量依存型腎障害) | アミノグリコシド系抗菌薬, アムホテリジン B, 重金属 (シスプラチン, ネダプラチン), バンコマイシン, 造影剤, ニューキノロン, リチウム, ソレドロン酸, D-マンニトール, 低分子デキストラン, NSAIDs, メトトレキサート, タクロリムス, ベンタミジン, カルバペネム (イミペネム, ピアペネム), サルファア剤, メトキシフルラン, カルバマゼピン, 抗 HIV ウイルス薬 (アデフォビル, シドフォビル, テノフォビル, ホスカルネット), コカイン, イボスファミン, コリスチン, ポリミキシン B, アリステキア酸*   | 用量依存性薬物が多いため、薬物の投与を中止または減量し、対症療法を行う。TDM 対象薬は TDM を実施する。アムホテリジン B, シスプラチン, 造影剤では輸液が重要 |
| 腎性腎障害                              | 浸透圧性ナフローゼ                          | 静注イムノグロブリン (安定化剤としてのシヨ糖), シヨ糖, デキストラン, ヒドロキシエチルデンプン, 造影剤   |  |
| 急性尿細管間質性腎炎 (免疫反応が介在するアレルギー性間質性腎炎)  | 急性尿細管間質性腎炎 (免疫反応が介在するアレルギー性間質性腎炎)  | ペニシリン系抗菌薬, セフェム系抗菌薬, カルバペネム系抗菌薬, モノバクタム系抗菌薬, リファンピシン, ニューキノロン (特にシプロフロキサシン), カルバマゼピン, 利尿薬 (チアジド系, フロセミド, フメタニドなどのループ系, トリアムテレン), サルファア剤, マクロライド系抗菌薬, テトラサイクリン系抗菌薬, アミノグリコシド系抗菌薬, NSAIDs, アロプリノール, シクロスポリン, 抗てんかん薬 (フェニトイン, バルプロ酸, ホメオアラゾール, ランソプラゾール, シメチジン, ラニチジン, ファモチジン, アシクロビル, インジナビル, シタラピル, インジナビン, プレオマイシン, インターフェロン, サラゾスルフアピリジン, メキサジン (S-ASA) | 予防不可能であり、高アレルギー性薬物を中心に原因薬物を検索し、被疑薬物の投与を中止し、重症の場合にはステロイドを短期間投与する。以後、類似薬物の投与を控える。      |
| 糸球体腎炎                              | 糸球体腎炎                              | ペニシリン, D-ペニシラミン, NSAIDs, ヘロイン, リチウム, リファンピシン, ヒドラルラジン, 金製剤, アクタリット, プジラミン, ロペサンザリット, インターフェロンα, ハミドロン酸, 水銀,  | 薬物の投与を中止し、対症療法を行う。   |
| 微小変化群                              | 微小変化群                              | NSAIDs, インターフェロン製剤   |  |
| 膜性腎症                               | 膜性腎症                               | 金製剤, チオオボニン, D-ペニシラミン, プジラミン, 抗 TNF-α 製剤 (インフリキシマブ, エタネルセプト, アダリムマブ, ゴリムマブ), ヒドラルラジン   |  |
| 糸球体腎症 (ネフローゼ症候群)                   | 糸球体腎症 (ネフローゼ症候群)                   | パミドロン酸二ナトリウム   | 早期に発見し薬剤中止とプレドニンおよび ACE 阻害薬での治療が奏効するという報告がある。  |
| 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (ANCA 関連腎炎)         | 壊死性半月体形成性糸球体腎炎 (ANCA 関連腎炎)         | プロピルチオウラシル, インフリキシマブ, D-ペニシラミン   |  |
| その他の蛋白尿                            | その他の蛋白尿                            | ビュロマイシン, タウロマイシン, アドリアマイシン   |  |
| 血管障害による腎障害                         | 血管障害による腎障害                         | シクロスポリン, タクロリムス, マイトマイシン C, キニーネ, 結合型エストロゲン, 5-FU, インターフェロン, チクロピジン, クロピドグレレル, ベバシスマブ, ゲムシタピン, ソラフェニブ, スニチニブ   | 薬物の投与を中止し、対症療法を行い、場合により血漿交換を施行する。  |
| 腎後性腎障害                             | 腎後性腎障害                             | ヒドラルラジン  |  |
| 尿管閉塞性腎不全                           | 尿管閉塞性腎不全                           | メトトレキサート, 抗ウイルス薬 (静注アシクロビル, ガンシクロビル, インジナビル, テノフォビル, ホスカルネット), サルファア剤, メキサジン, 白血病化学療法剤による腫瘍溶解症候群, トリアムテレン, リン酸ナトリウム, ビタミン D+Ca 剤の過剰投与, 高用量ビタミン C, エフェドリン   | 腎排泄性薬物の場合、腎機能に依じた減量をし、生食を前投与するが、投与時間を延長する。腎毒性薬物の併用を避ける。                              |
| 慢性腎障害                              | 慢性腎障害                              | メチルドバ, ヒドラルラジン   | 薬物の投与を中止し、腎内ステント・経皮的腎囊増設術による尿管内圧を低下させる。  |
| 急性尿細管・間質性腎炎                        | 急性尿細管・間質性腎炎                        | 炭酸リチウム, シクロスポリン A, ニトロソウレア系抗癌薬 (ニムスチン, ラニムスチン), NSAIDs, アリストトリキア酸  | リチウムの場合、血中濃度上昇に起因するため TDM を実施し、脱水を避ける。   |
| 腎乳頭壊死 (鎮痛薬腎症)                      | 腎乳頭壊死 (鎮痛薬腎症)                      | フェナセチン (製造中止), アセトアミノフェン, アスピリン  | 長期大量運用を避ける   |
| 溶血性尿毒症症候群                          | 溶血性尿毒症症候群                          | マイトマイシン C, シスプラチン, オキサリプラチン, カルボプラチン, ゲムシタピン, エベロリムス, インターフェロン, シクロスポリン, メルファラン, ベントスタチン, ゲムシタピン, リバビリン, キニーネ  | 薬物の投与を中止し、対症療法を行う。   |
| 横紋筋融解症                             | 横紋筋融解症                             | フィブラート系脂質異常症用剤, スタチン系脂質異常症用剤, コルヒチン  | 薬物の投与を中止し、重症の場合は生食輸液により脱水の改善と循環動態の安定を図る。   |
| 原因不明                               | 原因不明                               | エダラポン, オザゲレル, テラプレビル, ワルファリン (Kidney Int 2011; 80: 181-189.)   |  |

\* : 中国から輸入された漢方薬に含有されていた成分

NSAIDs は COX-2 選択的阻害薬も含む (引用文献)

Schetz M, et al. Drug-induced acute kidney injury. Curr Opin Crit Care 200; 11: 555-565.

田部井 薫. 薬剤性急性腎不全. 日腎会誌 2010; 52: 534-540.

玄番宗一. 薬物による腎機能障害の病態と発症機序. 日薬誌 2006; 127: 403-440.

Praga M, González E. Acute interstitial nephritis. Kidney Int 2010; 77: 956-961.

Bentley ML, et al. Drug-induced acute kidney injury in the critically ill adult: recognition and prevention strategies. Crit Care Med 2010; 6(Suppl): S169-S174.

Loh AH, Cohen AH. Drug-induced kidney disease-pathology and current concepts. Ann Acad Med Singapore 2009; 38: 240-250.

Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. Am Fam Physician 2008; 78: 743-750.

Choudhury D, Ahmed Z. Drug-associated renal dysfunction and injury. Nat Clin Pract Nephrol 2006; 2: 80-91.

厚生労働省. 重篤副作用疾患別ニュースアル 間質性腎炎 (尿細管間質性腎炎) 平成 19 年 6 月. 2007: 1-17.

Paanu N, et al. An overview of drug-induced acute kidney injury. Crit Care Med 2008; 36 S216-S223.

Perazella MA. Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1275-1283.

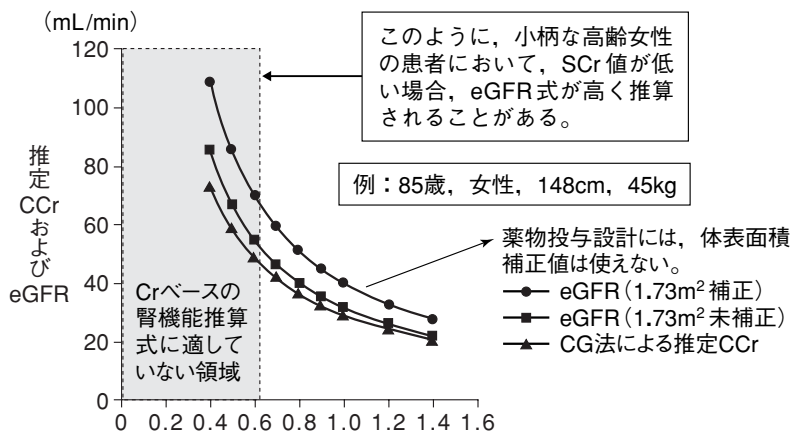


図 1 血清 Cr 値を基にした腎機能予測式の限界

らは、血清 Cr 値を基に推算されており、「血清 Cr 値が低値であることは、腎機能が良くて血清 Cr 値が低いのか」、それとも「栄養状態が悪くて血清 Cr 値が低いのか」を数値のみで見極めるのは困難である。例えば、85 歳の長期入院女性、体重 45 kg、身長 148 cm の患者で血清 Cr 値が 0.4 mg/dL であれば、日本人向け GFR 推算式を用いると約 109 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> という高値になる (図 1)。この腎機能を用いて尿中排泄率の高い VCM、アミノグリコシド系抗菌薬、アシクロビル、メトトレキサートなどの腎排泄性の腎毒性薬物の投与設計を行うと、明らかに過量投与になり、薬剤性腎障害の原因になる。本症例の体表面積未補正の eGFR は 86.5 mL/min になる。ちなみに、CG 式では 73 mL/min になり、いずれも年齢、病態、体格を考慮すると高値である。

## 2. シスタチン C の有用性

MRSA 院内感染に罹患する患者群は、栄養状態が不良の特殊なポピュレーションであると考えられるため、血清 Cr 値 0.6 mg/dL 未満の症例は血清 Cr 値を基にした腎機能推算式は用いるべきではない (図 2)<sup>5)</sup>。蓄尿による実測 CCr の測定が望ましいが、血清 Cr 値が低い症例では、腎機能が著明に低下しているわけではないので実際的ではない。このように、血清 Cr 値が 0.6 mg/dL 未満の場合には血清 Cr 値 0.6 を各式に代入する方法がよく用いられており、一般的に、これで得られた腎機能を基に投与設計すると血中濃度の予測精度が向上するといわれている。本症例の血清 Cr 値に 0.4 ではなく 0.6 を代入すると eGFR は 55 mL/min、推算 CCr は 49 mL/min になるが、科学的な方法とは言い難い。

このようなときに有用な腎機能マーカーがシスタチン C である。シスタチン C の測定キットは 10 社以上から発

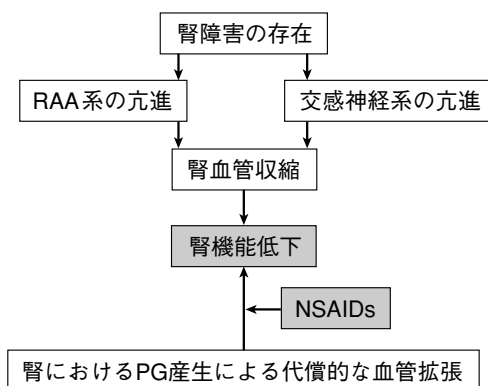


図 2 NSAIDs による腎障害のメカニズム

売されており、メーカーによってそれぞれ異なる社内標準品を基準にしていたため、メーカー間で測定値に差が出るのが問題であった。しかし、2010 年以降、標準物質ができ、メーカー間の測定誤差を揃え、CKD 診療ガイド 2012<sup>6)</sup> では、新たに開発したシスタチン C による新しい日本人向け GFR 推算式が掲載されたので、参照されたい。

## 他科受診による薬剤性腎障害

1. 整形外科で投与される NSAIDs による腎前性腎障害  
腎障害があると、低下した GFR を補うため、RAS および交感神経系が賦活化され、腎血管が収縮し糸球体内圧は上がるものの、糸球体過剰濾過によって機能するネフロン数は漸減し、腎機能は低下し続ける。しかし、腎における血管拡張因子であるプロスタグランジン (PG) が代償的に分泌されることによって腎機能の更なる悪化を防いでいる。このような状態で PG の合成を阻害する NSAIDs を投与すると、腎障害はさらに悪化すると考えられている

(図 2)。脱水は NSAIDs による腎虚血を助長し、うつ血性心不全は腎への酸素供給量を低下させ、高齢、糖尿病、高血圧も NSAIDs による腎障害をさらに悪化させる因子と考えられる。

NSAIDs は GFR を低下させるため<sup>7)</sup>、連続投与せず頓服にする、あるいは腎機能が低下した患者、NSAIDs による腎機能悪化危険因子を持った患者には、GFR を低下させないアセトアミノフェンに変更することが推奨される。COX-2 選択的阻害薬の腎毒性は非選択的 NSAIDs となら変わらない。

米国では 1996 年に National Kidney Foundation の Ad Hoc Committee が、腎臓病患者の疼痛緩和にアセトアミノフェンの使用を推奨し、腎臓病を「医師の指示なしで NSAIDs を服用してはならない疾患」に指定した<sup>8)</sup>。米国老年医学会は 2009 年、「鎮痛療法ガイドライン」において「高齢者の持続的な痛みに対する初期および持続的薬物療法、特に筋・関節痛に対してはアセトアミノフェンを推奨(効果および安全性に関して質の高いエビデンスがあり、強く推奨)し、非選択性 NSAIDs、COX-2 選択的阻害薬は厳重に注意して投与すべきであり、特殊な症例を除いて投与してはならない(質の高いエビデンス、強く推奨)」としている<sup>9)</sup>。わが国の緩和医療でも、腎障害患者に対し、NSAIDs ではなくアセトアミノフェンが優先して用いられてきた<sup>10)</sup>。しかし、上記のようにアセトアミノフェンは腎障害患者、高齢者の鎮痛に優先的に用いられるバイアスが存在するためか、末期腎不全に至るリスクは NSAIDs と比較して、明らかにアセトアミノフェンで少ない、という明確なエビデンスはない。

しかし鎮痛薬腎症に関しては、60 歳以上、女性、2 年間にわたって 1 日 1 g 以上の鎮痛薬服用者に多いため、アセトアミノフェンは長期大量連用を避ければ、腎乳頭壊死による鎮痛薬腎症のリスクを減少できると考えられる。

## 2. 皮膚科で投与されるビタミン D 軟膏による薬剤性腎障害

整形外科で閉経後骨粗鬆症に投与される活性型ビタミン D と Ca 剤の併用は血管石灰化を起し、細動脈から成る糸球体はその影響を受けやすく、薬剤性腎障害の原因薬物としてよく知られている。平山ら<sup>11)</sup>は、軽度の腎機能低下(CCr: 66 mL/min)のあった 60 歳代の男性に対し、尋常性乾癬のためマキサカルシトール(オキサロール<sup>®</sup>)軟膏を使用し、急性腎不全により緊急透析を必要とした症例を報告した。この症例は、オキサロール<sup>®</sup>軟膏によって、血清 Cr 値 11.16 mg/dL、血清 K 値 8.1 mEq/L、Ca 濃度 12.4 mg/

dL と急上昇し、尿中 Na 分画排泄率が 8% と重篤な急性腎不全に至った。

この報告では、オキサロール<sup>®</sup>軟膏などのビタミン D 軟膏による高カルシウム血症によって急性腎不全に至った症例は、わが国だけで 15 例が紹介されており、いずれも血清 Ca 濃度は 11.4~15.3 mg/dL と高値で、血清 Cr 値は全員腎不全レベルまで上昇している。特に既存の腎障害のある症例が 15 例中 8 例と多く、そのうち 3 例では、投与後 8~17 日の早期に腎機能の急速悪化を認めているため、要注意である。

オキサロール<sup>®</sup>注のインタビューフォームによると、健康成人男子 5 例にマキサカルシトール 3.3 μg/回を 1 回静注投与時の AUC は 354±135 pg・h/mL であったと記載されている。一方、オキサロール<sup>®</sup>軟膏のインタビューフォームによると、尋常性乾癬患者 4 例にオキサロール<sup>®</sup>軟膏(マキサカルシトールとして 50 μg/g)4 g を 1 日 1 回 3 日間塗擦した試験(添付文書上の最大用量は 1 日 10 g)では、1 日目の AUC は 4,177±2,369 pg・h/mL であったと記載されており、軟膏の使用量が添付文書上の用量よりもやや多めであるものの、通常用量の静注投与時の 11.8 倍も AUC が高いことがわかる。つまり、高カルシウム血症を起しやすいたことが周知されているオキサロール<sup>®</sup>注よりもオキサロール<sup>®</sup>軟膏のほうがはるかに高カルシウム血症を起しやすく、腎障害の発症リスクも高いことが予測される。したがって、たとえ皮膚科であっても、ビタミン D 軟膏投与時には血清 Ca 濃度および血清 Cr 濃度の定期的測定が必要と考えられ、腎機能の低下した症例ではより厳密なモニタリングが必要になる。ビタミン D 軟膏使用者は Ca 製剤の服用や Ca 含有サプリメントおよびビタミン D サプリメントの摂取を避けるよう指導することも大切である。

## 3. 皮膚科、整形外科、HIV 診療科で投与される尿管閉塞性腎不全原因薬物

皮膚科で投与されるヘルペス治療薬アシクロビル、バラシクロビル(血中ではアシクロビルとして存在)は、水に難溶性であるため、遠位尿管で結晶が析出することによって発症する尿管閉塞性腎不全は静注製剤の急速投与で発症率が高い。そのため、静注製剤を投与する際には投与速度を遅くし、可能であれば溶解する輸液量を多めに投与することが望ましい<sup>12)</sup>。

整形外科でリウマチ治療薬として多用されるメトトレキサートは、腎排泄性であり、酸性尿(pH<5.5)でメトトレキサートが不溶性となり結晶が析出するため<sup>13)</sup>、メトトレキサート中毒時にはアセタゾラミドなどを併用して、尿の A

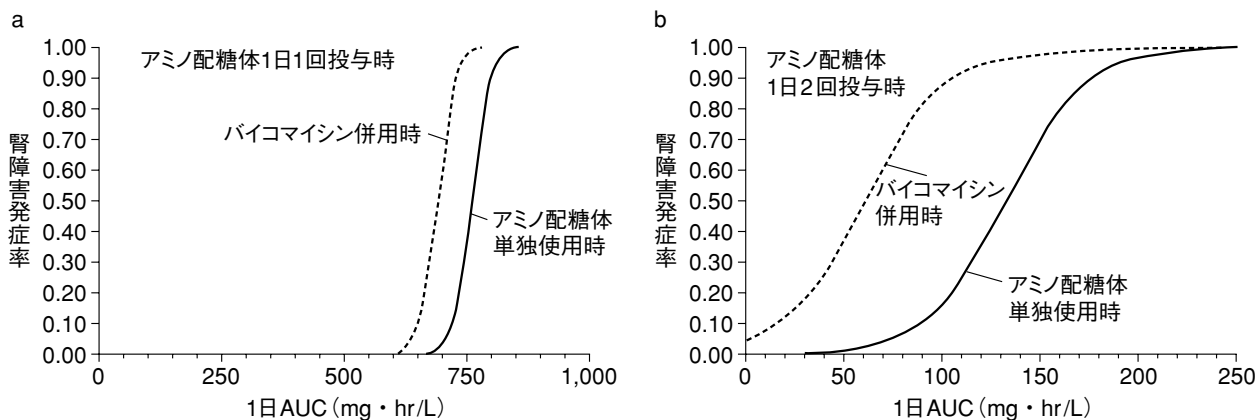


図 3 アミノグリコシドとバンコマイシンの併用による腎障害

- a : アミノグリコシド系抗菌薬の 1 日 1 回投与時では、単独使用時には 1 日 2 回投与に比し AUC が大きくなっても腎障害を起こしにくく、バンコマイシン併用による影響はあるものの、1 日 2 回投与時に比し小さい。
- b : アミノグリコシド系 1 日 2 回投与したとき、単独使用時に比し、バンコマイシン併用の場合、明らかに低濃度で腎障害の発症率が高くなる。(文献 18 より引用)

ルカリ化を行うことにより、メトトレキサートの排泄が促進する。これは、トリウムテレン、スルファジアジンでも同様である。

近年、HIV 感染症患者の生存期間が延長したことによって、HIV 治療薬による腎障害が増加しつつある。最も多いのはインジナビルで、尿中排泄率は 20%と低いが、投与された患者の 2/3 に結晶が析出し、間質性腎炎を伴うことがある。添付文書上では、「腎結石症の発現を防止する目的で、治療中は通常の生活で摂取する水分に加え、さらに 24 時間に少なくとも 1.5 L の水分を補給すること」となっている。次いでテノホビルが多く、治療開始から 5~12 カ月と発症するまでの期間が長く、回復にもテノホビル中止から 2~3 カ月を要する<sup>14)</sup>。ST 合剤、アシクロビルの併用は、インジナビルの結晶誘発リスクといわれている<sup>15)</sup>。

メトトレキサートとは逆に、アルカリ尿(pH>6)および水分摂取の減少でインジナビルの結晶が析出しやすくなる<sup>13)</sup>。アセタゾラミド、トピラマート、ゾニサミドは炭酸脱水酵素阻害による尿アルカリ化により尿細管内でのリン酸 Ca の析出を促進し、腎結石の原因になる<sup>16,17)</sup>。

## 相互作用による薬剤性腎障害を防ぐ

### 1. バンコマイシンによるアミノグリコシド系抗菌薬の腎毒性増強

アミノグリコシド系抗菌薬は、最近の抗菌薬の PK-PD 理論により、最高血中濃度(Cmax)が高ければ高いほど殺菌力が高く、トラフ値が低いほど腎尿細管に取り込まれなくな

り、尿細管障害のリスクが減少することが知られている。つまり、投与間隔を延長するほど腎障害の発症率が低下することが明らかになっており、1 日 3 回投与が推奨されている心内膜炎などの特殊な疾患を除けば、1 日 2~3 回の少量分割投与よりも 1 日 1 回大量投与のほうが殺菌力が高く、腎障害が少ないことから、1 日 1 回投与が推奨されている。

バンコマイシンの併用はアミノグリコシド系抗菌薬の腎毒性をより強化させることが知られており、Rybak ら<sup>18)</sup>の報告によると、アミノグリコシド系抗菌薬の単独投与時に比しバンコマイシン併用時のほうがより低い AUC で腎障害を発症し、バンコマイシン併用の影響はアミノグリコシド系抗菌薬 1 日 1 回投与時よりも 1 日 2 回投与時のほうが明らかに大きい(図 3)。米国感染症学会の MRSA の診療ガイドライン<sup>19)</sup>では、MRSA を起炎菌とする人工弁置換術を伴った感染性心内膜炎症例には、バンコマイシンに加えてゲンタマイシン 1 mg/kg を 1 日 3 回 8 時間毎の 2 週間併用を推奨しており、腎毒性には十分注意しなければならない。

### 2. シンバスタチン、アトルバスタチンと CYP3A4 阻害薬併用による横紋筋融解症

HMG-CoA 還元酵素阻害薬(スタチン剤)とフィブラート系脂質異常症治療薬の併用により、横紋筋融解症による腎機能低下を起こすことはよく知られている。スタチン剤のシンバスタチンやアトルバスタチンは、代謝酵素 CYP3A4 の基質特異性が高い薬物であり、小腸の上皮細胞に発現する CYP3A4 によって初回通過効果を受けやすいため、バイオアベイラビリティがそれぞれ 5%以下、12%と低い。こ

表 2 シクロスポリンとスタチン剤の相互作用

| 成分名<br>商品名                | プラバスタチン<br>メバロチン®        | シンバスタチン<br>リポバス®            | フルバスタチン<br>ローコール®     | アトルバスタチン<br>リピトール®       | ピタバスタチン<br>リバロ®     | ロスバスタチン<br>クレストール®     |
|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------------------|--------------------------|---------------------|------------------------|
| 脂溶性                       | +                        | ++++                        | +++                   | +++                      | ++++                | ++                     |
| シクロスポリン併用による筋肉痛・横紋筋融解症の発症 | Yes (数例)                 | Yes                         | No                    | Yes                      | Yes                 | Yes                    |
| OATP1B1 の基質               | Yes                      | Yes or No                   | No                    | Yes                      | Yes                 | Yes                    |
| シクロスポリン併用による血中濃度上昇 (AUC)* | 5~10 倍<br>23 倍<br>5~12 倍 | 6~8 倍<br>2.6~8.0 倍<br>3~8 倍 | 2~4 倍<br>データなし<br>3 倍 | 6~15 倍<br>7.5 倍<br>6~9 倍 | 5 倍<br>4.5 倍<br>5 倍 | 5~10 倍<br>3.8 倍<br>7 倍 |
| 腎不全患者への減量の必要性             | 必要なし                     | 必要なし                        | 必要なし                  | 必要なし                     | 必要なし                | 減量すべき                  |

\*上段は Neurvonen らの報告<sup>a)</sup>より, 中段は杉山らの報告<sup>b)</sup>より, 下段は平田睦子らの報告<sup>c)</sup>より引用。

a. Neuvonen PJ, et al. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 565-581.

b. 杉山雄一, 前田和哉. 日薬理誌 2005; 125: 178-184.

c. 平田睦子, 他. 国立衛研報 2006; 123: 37-40.

\*\*フルバスタチンが OATP1B1 の基質になるか否かについては統一された見解がないが, 他のスタチン薬に比しフルバスタチンの血中濃度上昇の影響が最も小さく, たとえ OATP1B1 の基質であったとしても, その基質親和性は低いと考えられている。

これらの薬物と CYP3A4 を阻害するグレープフルーツ, マクロライド系抗菌薬, コルヒチン, アゾール系抗真菌薬の併用により横紋筋融解症が発症したという報告がある<sup>20,21)</sup>。特に, イトラコナゾールとの併用では, 活性体のシンバスタチン酸濃度が 19 倍に上昇するという報告があるため, 要注意である<sup>22)</sup>。イトラコナゾールだけでなくミコナゾール, アタザナビル, サキナビルもシンバスタチンと併用禁忌になっているが, CYP3A4 阻害強度はポリコナゾール>イトラコナゾール>クラリスロマイシン>サキナビルとなっているため, 併用禁忌となっていないポリコナゾールやクラリスロマイシンの併用も非常に危険と考えるべきである。

### 3. スタチン剤とシクロスポリン併用による横紋筋融解症

ネフローゼ症候群でステロイド抵抗性の場合, シクロスポリンとスタチン剤が併用されることがあるが, スタチン剤を肝に取り込むトランスポーター OATP1B1 をシクロスポリンが強力に阻害することによって, ほとんどのスタチン剤の血中濃度でほぼ 5~10 倍の上昇が認められる(表 2)<sup>23)</sup>。特に, 膜性腎症ではステロイド抵抗性を示す症例が多く, シクロスポリンが併用されることが多いので要注意である。ピタバスタチン, ロスバスタチンのみがシクロスポリンと併用禁忌になっているが, 他のスタチン剤でも同等の相互作用を起こす。シクロスポリンによる相互作用は, P 糖蛋白質(MDR1)阻害, CYP3A4 阻害も考えられるが, OATP1B1 阻害が最も強力と考えられている。これらによ

る横紋筋融解症の報告は少ないが, 筋症の発症の頻度は高いため, 厳密なモニタリングが必要になる。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

## 文 献

1. 和泉 智, 鎌田直博, 竹内裕紀, 田中章郎, 長谷川 功, 三宅健文, 宮村重幸. 高齢者および慢性腎臓病患者への適正な薬物療法に関する調査・研究 薬剤性副作用および薬剤性腎障害の経験等に関する調査. 日病薬誌 2010; 46: 17-21.
2. Decker BS, Molitoris BA. Vancomycin nephrotoxicity. De Broe ME, Porter GA, Bennet WM, Deray G (eds). Clinical Nephrotoxins, Renal Injury from Drugs and Chemicals. 3rd ed. New York: Springer, 2008: 281-292.
3. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, Yamagata K, Tomino Y, Yokoyama H, Hishida A. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009; 53: 982-992.
4. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31-41.
5. 新留将吾, 草野充裕, 狩野美香, 陣上祥子, 福永栄子, 宮村重幸, 入江英治, 門脇大介, 平田純生. バンコマイシン投与設計における各種腎機能推算式の体格補正の必要性についての検討. TDM 研究 2011; 28: 92-101.
6. 日本腎臓学会(編). 腎機能の評価法: 成人. CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012: 18-21.
7. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL,

- Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000 ; 133 : 1-9.
8. Henrich WL, Agodoa LE, Barrett B, Bennett WM, Blantz RC, Buckalew VM Jr, D'Agati VD, DeBroe ME, Duggin GG, Eknoyan G. Analgesics and the kidney : summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an Ad Hoc Committee of the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 27 : 162-165.
  9. American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2009 ; 57 : 1331-1346.
  10. 木澤義之, 梅田 恵, 新城拓也, 森田達也, 的場元弘(編). ステップ緩和ケア, 緩和ケア普及のための地域プロジェクト(厚生労働科学研究 がん対策のための戦略研究), 平成19年度厚生労働省科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究「緩和ケアプログラムによる地域介入研究」臨床教育プログラム委員会(編), 2008 : 1-168.
  11. 平山 尚, 名和 徹, 浪越為八, 十倉健彦, 下江俊成, 坂口孝作. 活性型ビタミン D3 外用剤により高カルシウム血症をきたし緊急透析を要した急性腎不全の1例. *透析会誌* 2012 ; 45 : 63-68.
  12. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008 ; 36 : S216-S223.
  13. Perazella MA, Brown E. Electrolyte and acid-base disorders associated with AIDS : an etiologic review. *J Gen Intern Med* 1994 ; 9 : 232-226.
  14. James CW, Steinhaus MC, Szabo S, Dressier RM. Tenofovir-related nephrotoxicity : case report and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2004 ; 24 : 415-418.
  15. Daudon M, Estépa L, Viard JP, Joly D, Jungers P. Urinary stones in HIV-1-positive patients treated with indinavir. *Lancet* 1997 ; 349 : 1294-1295.
  16. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Increased propensity for calcium phosphate kidney stones with topiramate use. *Expert Opin Drug Saf* 2007 ; 6 : 547-557.
  17. Wroe S. Zonisamide and renal calculi in patients with epilepsy : how big an issue? *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 1765-1773.
  18. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999 ; 43 : 1549-1555.
  19. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis* 2011 ; 52 : 1-38.
  20. Dreier JP, Endres M. Statin-associated rhabdomyolysis triggered by grapefruit consumption. *Neurology* 2004 ; 62 : 670.
  21. Lee AJ, Maddix DS. Rhabdomyolysis secondary to a drug interaction between simvastatin and clarithromycin. *Ann Pharmacother* 2001 ; 35 : 26-31.
  22. Neuvonen PJ, Kantola T, Kivistö KT. Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1998 ; 63 : 332-341.
  23. Neuvonen PJ, Niemi M, Backman JT. Drug interactions with lipid-lowering drugs : mechanisms and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 80 : 565-581.