

特集：薬剤性腎障害

薬剤性腎障害の疫学・予防・治療

Epidemiology, prevention and treatment of drug-induced kidney injury

金子修三 白井丈一 山縣邦弘

Shuzo KANEKO, Joichi USUI, and Kunihiro YAMAGATA

はじめに

薬剤性腎障害(drug-induced kidney injury : DKI)は、診断や治療目的で投与された薬剤により新たに発生した、あるいは既存の腎障害の更なる悪化を認める腎障害の総称である。近年の人口の高齢化と慢性腎臓病患者数の増加から、DKIの増加が懸念されている。こうした背景のなかで、平成25・26年度厚生労働省科学研究、並びに日本医療開発機構腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」(成田一衛代表)の一研究事業の成果として「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」¹⁾が刊行された。本稿は主に本ガイドラインの内容に基づき、わが国のDKIの疫学、予防、治療、腎機能障害時の薬物投与設計について概説する。

わが国の薬剤性腎障害の疫学

わが国におけるDKIに関する全国規模で行われた調査報告としては、1)腎専門医施設を対象とした新規発生DKI(2007~2009年)に関するアンケート調査²⁾と、2)日本腎生検レジストリー(Japan Renal Biopsy Registry : J-RBR)登録症例(2007~2015年)からの報告³⁾がある。以下にこれら2つの報告の概要を述べる。

1. 腎専門医施設を対象とした新規発生DKIに関するアンケート調査

平成21~23年度厚生労働省科学研究腎疾患対策事業「CKDの早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」(今井圓裕代表)において、「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」が行われた。2007年1月1日~2009

年12月31日の3年間で腎専門医施設(大学および基幹病院)47施設で発生したDKIの実態を明らかにする目的で、アンケート調査を行った(回収率61.7%)。全入院患者のうち、DKIによる入院は0.935%で、183例の解析において原因薬剤の内訳は、非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)25.1%、抗腫瘍薬18.0%、抗菌薬17.5%、造影剤5.7%の順であった。DKIの機序として、「直接型」(「中毒型」)54.6%、「過敏型」19.0%、「混合型」5.7%であった。

2. J-RBRに登録された腎生検例からDKIを抽出した実態調査

平成25・26年度厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」(成田一衛代表)において、Yokoyamaらが、日本腎臓学会のJ-RBRおよび日本腎臓病総合レジストリー(Japan Kidney Disease Registry : J-KDR)の2007~2012年に登録された症例を対象に、DKIに該当する231例[J-RBR(生検あり)224例(97%)、J-KDR(生検なし)7例(3%)]を抽出して解析した疫学研究結果を報告した。さらに2015年までの追加登録と合わせて、J-RBR(生検あり)のみから抽出したDKI症例をまとめて報告している³⁾。2007~2015年のJ-RBR登録26,535例のうち、計328例(1.24%)が臨床病理学的にDKIと診断された。年齢層別では、若年者(10~19歳、0.62%)に比し、高齢者(60~69歳、1.86%)で約3倍の頻度があり、60歳代まで連続して増加した(図1)。主な臨床診断は、DKI150例(45.7%)、ネフローゼ症候群55例(20.1%)、慢性腎炎症候群55例(16.8%)および急速進行性腎炎症候群30例(9.1%)であった。病理組織型は、急性間質性腎疾患87例(26.5%)、慢性間質性腎疾患72例(22.0%)、糸球体疾患105例(32.0%)、硬化性変化18例(5.5%)、その他45例(13.7%)

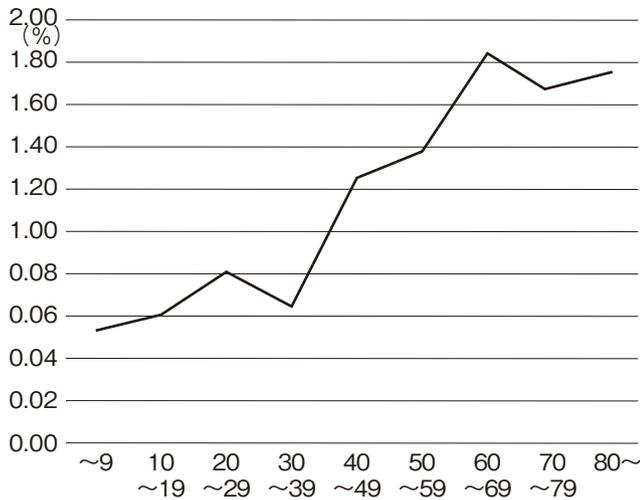


図1 DKIの年齢層別の頻度

J-RBRにおけるDKIの頻度は、年齢が上がるほど増加した(ピークは60歳代)。60歳代は10歳代の約3倍高頻度である(0.06% vs 1.86%) (文献3より引用)

であった(表1)。年齢層別では、急性間質性腎疾患、糸球体疾患および硬化性変化は50~70歳代にピークを認めたが、慢性間質性腎疾患は30~40歳代にピークがみられた(図2)。さらに、急性・慢性間質性腎疾患および糸球体疾患におけるCGA(cause, GFR, albuminuria)分類における高リスク(red zone)の頻度はそれぞれ75.9, 64.9, 33.3%と、間質性腎疾患でより高リスクであった。原因薬剤が判明した102例は、ブシラミンの膜性腎症38例、カルシニューリン阻害薬の27例(糸球体病変14例、慢性尿細管間質病変2例、硬化性病変7例、その他4例)、抗癌薬11例(急性尿細管間質病変2例、慢性尿細管間質病変2例、その他7例)の順に確認された。

薬剤性腎障害の予防・治療

DKIを早期に診断し、病態に基づき早期に介入を行うことで、腎予後改善が期待される。被疑薬剤の中止が治療の原則であるが、DKIの発症機序を考慮して方針を決める。DKIは、1)用量依存性に腎構成細胞障害を惹起する直接毒性(中毒性)、2)用量非依存性で免疫学的機序が関与する腎障害、3)腎血流障害や電解質異常などを介した間接毒性、4)溶解度の低い薬剤の遠位尿細管・集合管での結晶析出、の4つの機序により分類される。2)以外は原因薬剤の特性からDKI発症の予測が可能な病態が多い。

以下に発症機序1)と2)に関して予防・治療方針をまとめた。

表 J-RBR(2007~2015年)のDKI症例の病理組織型

病理診断	症例数	(%)
急性間質性腎疾患	87	26.5
急性間質性腎疾患	76	23.2
急性尿細管壊死	11	3.4
慢性間質性腎疾患	72	22
糸球体疾患	105	32
膜性腎症	63	19.2
微小変化型	14	4.3
メサンギウム増殖性腎炎	12	3.7
半月体形成性糸球体腎炎	8	2.4
膜性増殖性糸球体腎炎 Type I or III	3	0.9
巣状分節性糸球体硬化症	3	0.9
管内増殖性糸球体腎炎	2	0.6
硬化性変化	18	5.5
腎硬化症	14	4.3
硬化性糸球体腎炎	4	1.2
その他	45	13.7
移植腎	1	0.3
計	328	100

(文献3より引用, 改変)

1. 中毒性

腎障害の程度は用量依存性であるが、薬剤投与時の宿主要因(脱水, 利尿薬使用, 高齢者, 感染症, 糖尿病, 季節変動など)の存在によりDKIが発生・増悪する。予防として、薬剤投与時に可能な限りこれらの要因を回避する(例: ヨード系造影剤, シスプラチン製剤: 適正投与量設定と投与前の十分な補液)^{4,5)}、また、抗菌薬などは血中濃度を測定し、至適投与量に調整することが望ましい⁶⁾。治療は被疑薬の中止あるいは減量が基本である。急性尿細管壊死では、被疑薬中止により数日から数週間の経過で腎機能は自然回復することが多い。腎障害が遷延し、乏尿~無尿、著しい高窒素血症や高カリウム血症、肺水腫や尿毒症症状を認める場合は、血液浄化療法により腎機能が回復するまでの期間をサポートする必要がある。

2. 免疫学的機序

アレルギー性のため発症予測は困難である。薬剤アレルギーの既往を確認しておく。急性間質性腎炎の場合、中毒性と同様に、宿主要因(高齢者)が発症率や重症度と関連することが報告されている⁷⁾。治療の基本は被疑薬を速やかに中止することである。急性間質性腎炎の場合、被疑薬の中止のみで改善する場合もあるが、遷延例はステロイド療法を考慮する。ただし、被疑薬の中止後2週間以上経過してからのステロイド療法は腎機能改善に与える効果が少ないことが報告されている⁸⁾。糸球体病変においても治療の基本は被疑薬の中止であるが、病理組織型によって回復過

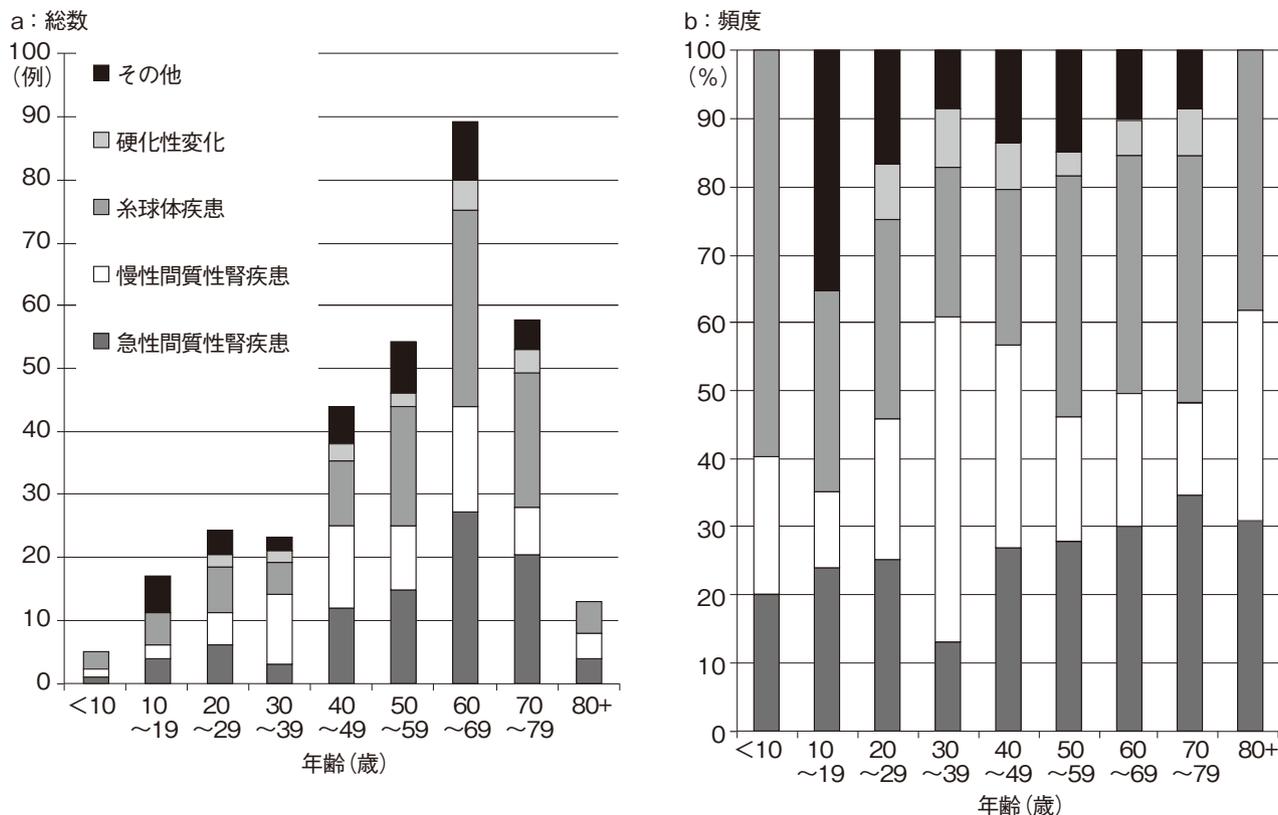


図 2 DKI の年齢層別の病理組織型の頻度

各年齢層における a. 総数, b. 頻度 (%) を示している。慢性間質性腎疾患は 30 ~ 40 歳代にピークがあるが、それ以外の病理型は年齢が上がるにつれ増加する。(文献 3 より引用)

程・期間に差がある(例: ブシラミンによる膜性腎症; 薬剤中止後 6~12 カ月で寛解に至ることが一般的である)。

は次のように GFR 実測値を算出する必要がある。

$$\text{実測 GFR} = \text{eGFR} \times (\text{体表面積} / 1.73)$$

腎機能障害時の薬物投与設計

腎臓病患者の薬剤投与設計において、投与患者の正確な腎機能評価、一般的には GFR での評価が必須である。近年かかりつけ医を中心に日常診療に用いられている eGFR はあくまで簡易式であり、75% の患者が実測 GFR \pm 30% の範囲に入る程度の正確度であることに注意が必要である⁹⁾。日本人の eGFR 式で推算した場合、標準化された体表面積に対する GFR が計算される。理論的には、体表面積が 1.73 m² より大きい患者では eGFR は実測 GFR より小さく、1.73 m² より小さい患者では大きく計算される可能性がある。薬物投与量調整のために腎機能の評価する際には、個別の糸球体機能実測値またはそれに準じるものを使用すべきである。実際の薬物のインタビューフォームには、体表面積非補正のクレアチンクリアランス実測値を基に投与量や投与間隔の変更点が記載されていることが多い。日本人の eGFR の式は体表面積補正值であり、薬物投与量の評価に

腎機能障害患者では GFR に基づき投与設計を行い、治療薬物モニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)で薬物の用法・用量を調整することが可能である。薬物の尿中未変化体排泄率(urinary excretion of free drug: fu)が 70% 以上の薬物を腎排泄型薬物と呼び、腎機能障害患者への薬剤投与に際し fu が 40% 以上の多くの薬剤で投与量や投与間隔の補正が必要となる。この fu が既知の場合、Giusti-Hayton 法を用いて投与調整を行う¹⁰⁾。

GFR に応じて投与量を減量する場合:

$$\text{補正投与量} = \text{通常投与量} \times G$$

投与間隔を延長させたい場合:

$$\text{補正投与量} = \text{通常投与量} / G$$

$$\text{投与補正指数}(G) = 1 - \text{fu} \times (1 - \text{患者の GFR} / 100)$$

※腎機能正常者の GFR を 100mL/分として考える。

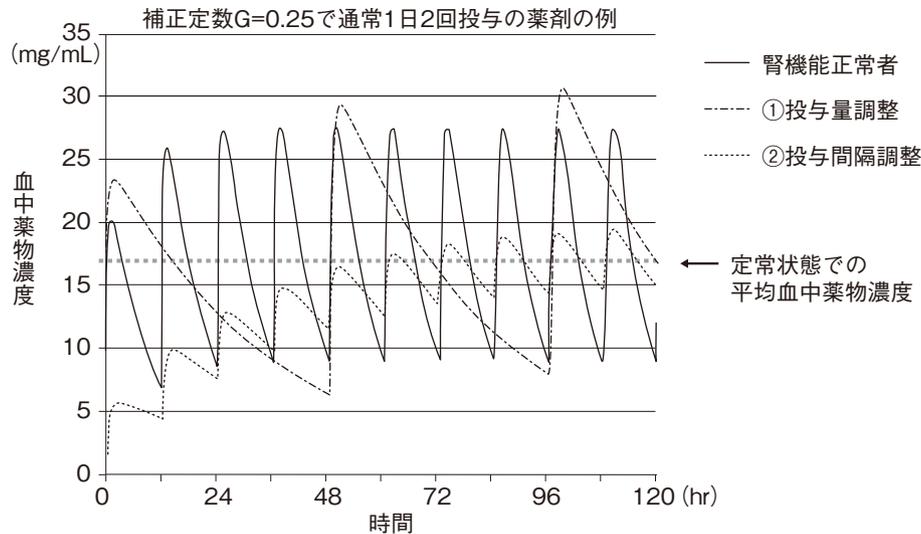


図3 腎機能低下患者に投与量・投与間隔の調整をして投与した場合の血中薬物濃度推移の例
Giusti-Hayton 法による補正係数 G が 0.25 の場合：腎機能正常患者では 1 日 2 回投与すればよい薬物であれば、①投与量を 1/4 にする。②投与間隔を 4 倍の 2 日に 1 回にする。のいずれにおいても正常状態での平均血中濃度を同様に維持できることになる。(文献 11 より引用)

投与量や投与間隔の調整の際には、投与薬剤の特徴を考慮し検討する(図 3)¹¹⁾。例えば、投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量し調整したい場合(時間依存性の薬物)、理論的に投与量を減量することで、腎機能正常者の場合と同様の血中濃度時間曲線下面積(AUC)と平均血中濃度が得られる。腎機能障害が高度な場合は投与間隔の延長も必要となる。投与量を減量した場合、有効血中濃度に達するのに時間がかかるため、初回投与量は通常量(または通常量の 75% 程度)を投与する。一方、1 回投与量を変えずに投与間隔を延長して調整したい場合(濃度依存性の薬物)、理論的に投与間隔を延長することで、腎機能正常者の場合と同様の AUC と平均血中濃度が得られる。また、ピーク濃度やトラフ濃度も同様に保つことが可能である。ただし、本法を適応するには、信頼できる fu データが存在する、腎機能障害時に腎外クリアランスおよび分布容積(V_d)が変化しないと仮定する、などの注意が必要である。なお、各薬剤の具体的な投与量に関する情報は、種々の書物(文献 1 巻未付表)や日本腎臓病薬物療法学会ホームページ(<http://jsnp.kenkyukai.jp/information/>)などを参照することができる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文献

1. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 2016 ; 58 (4) : 477-555.

2. 細谷龍雄, ほか. 高齢者における薬物性腎障害に関する研究. 厚生労働科学研究腎疾患対策事業「CKD の早期発見・予防・治療標準化・進展阻止に関する調査研究」(研究代表者 今井圓裕)平成 21~23 年度総合研究報告書. 2012 ; 24-25.
3. Yokoyama H, et al. Drug-induced kidney disease: a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. Clin Exp Nephrol 2015. in press.
4. 日本腎臓学会, 日本医学放射線学会, 日本循環器学会(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 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
5. 日本腎臓学会, 日本癌治療学会, 日本臨床腫瘍学会, 日本腎臓病薬物療法学会(編). がん薬物療法時の腎障害診療ガイドライン 2016. 東京: ライフサイエンス出版, 2016.
6. 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会, 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—. 抗菌薬 TDM ガイドライン. 日化療会誌 2012 ; 60 : 393-445.
7. Muriithi AK, et al. Clinical characteristics, causes and outcomes of acute interstitial nephritis in the elderly. Kidney Int 2014 ; 87 : 458-464.
8. Gonzalez E, et al. Early steroid treatment improves the recovery of renal function in patients with drug-induced acute interstitial nephritis. Kidney Int 2008 ; 73 : 940-946.
9. Matsuo S, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am J Kidney Dis 2009 ; 53 : 982-992.
10. Giusti DL, et al. Dosage regimen adjustments in renal impairment. Drug Intell Clin Pharm 1973 ; 7 : 382-387.
11. 大野能之, ほか. 薬物動態学理論に基づいた血液浄化療法時の薬物投与設計. 透析会誌 2012 ; 45 : 117-119.