

特集：薬剤性腎障害

NSAIDs による腎障害

—COX-2 阻害薬およびアセトアミノフェンは腎障害を起こすか—

Drug-induced kidney injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs :

Do COX-2 selective inhibitors and acetaminophen induce kidney injury?

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(drug-induced kidney injury : DKI)の原因薬物のワースト 3 は、ほとんどの報告でNASIDs, 抗菌薬, 抗癌薬であり, そのなかでも NSAIDs は抗菌薬と常に 1 位, 2 位を争うほど DKI の原因薬物になる頻度が高い¹⁾。NSAIDs はアラキドン酸に作用してプロスタグランジン(PG)を産生する酵素であるシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase : COX)の働きを阻害する。PG は発熱や痛みの原因になるとともに, 胃や腎臓を守るという重要な役割を果たしている。したがって, NSAIDs により PGE₂, PGI₂ の産生が阻害されることにより主作用である炎症性疼痛・発熱を抑える作用を発揮するが, 同時に胃障害が起こりやすくなるとともに, 糸球体の輸入細動脈が収縮し GFR が低下する。特に高齢の CKD 患者に漫然投与すると, DKI を起こしやすくなる(図 1)²⁾。NSAIDs による DKI 発症のリスク因子として, 既存の腎機能低下, 高齢者や高血圧, 糖尿病, 心不全などの罹患者, あるいは利尿薬, レニン・アンジオテンシン系(RAS)阻害薬, 造影剤, SGLT2 阻害薬などの腎虚血誘因薬物服用者があげられ, 特に夏季に発症しやすい。

NSAIDs による DKI

1. NSAIDs による DKI を鑑別する検査

NSAIDs による DKI の多くは腎血流低下による腎前性 DKI であるが, NSAIDs はアレルギー性の間質性腎炎や糸

球体腎炎, 尿細管壊死などの腎性 DKI の原因薬物にもなる。血清クレアチニン(Cr)値の上昇, 尿量の減少はすべてのタイプの急性腎障害の診断基準であるが, NSAIDs による DKI の大半を占める腎前性 DKI は Na 排泄分画(fractional excretion of sodium : FE_{Na})が 1% 未満になる, あるいは尿中 Na 濃度の低下, 尿浸透圧の上昇などで鑑別できる。また利尿薬併用者では特異度の高い FE_{Na} が信頼できないため, 尿素排泄分画(FE_{urea} : 35% 未満で腎前性, 50% 以上で腎性腎障害を疑う)を測定する。ただし, これらの検査は腎臓内科以外では実施されないことが多いため, 簡易的には BUN/Cr 比が通常は 10~20 未満であるが, 尿細管再吸収時に水, Na とともに尿素が再吸収されることによって 20 以上に上昇すること, 短期間の体重減少や皮膚の張り(skin turgor)

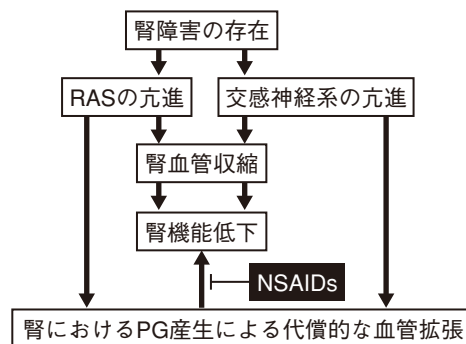


図 1 NSAIDs による腎前性急性腎障害発症のメカニズム
NSAIDs による潜在的な DKI のリスク因子: 既存の腎機能低下, 高齢者や高血圧, 糖尿病, 心不全などの罹患者, あるいは利尿薬, RAS 阻害薬, 造影剤, SGLT2 阻害薬などの腎虚血誘因薬物服用者
RAS : レニン・アンジオテンシン系(文献 2 より引用, 改変)

の低下、口腔内や腋下の乾燥を伴えば、脱水による腎前性腎障害を疑う。

2. 非選択的 NSAIDs と COX-2 選択的 NSAIDs の違い

COX は COX-1 という常時発現している構成型酵素と、炎症刺激に反応して生成される誘導型酵素 COX-2 に分かれる。COX-2 選択的阻害薬は胃腸障害や易出血性が少ないが、COX-2 は例外的に腎臓と脳では構成型酵素であるため、COX-2 選択的阻害薬でも腎障害が非選択的 NSAIDs と同様に起こると考えられている。「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013」でも、COX-2 選択的阻害薬と非選択的 NSAIDs はともに腎機能を悪化させ、選択的のあるなしでリスクに差がないという 1 つの大規模コホート研究³⁾と rofecoxib を用いた無作為化比較試験²⁾を引用して、「高齢者 CKD において、COX-2 選択的阻害薬は非選択的 NSAIDs と同等に腎機能障害を進行させるため、すべての NSAIDs の使用は必要最小限とする」としている。

しかし、COX-2 選択的阻害薬のセレコキシブに関しては、非選択的 NSAIDs に比し腎障害が少ないという報告は筆者が検索しただけでも少なくとも 5 報あり、600 例を対象にした無作為化二重盲検プラセボ比較試験でジクロフェナクでは有意な血清 Cr 値上昇を認めたと、セレコキシブでは差がなかったという報告⁴⁾、ナプロキセンと比較した無作為化クロスオーバー単盲検比較試験でセレコキシブ群に比しナプロキセン群では有意に GFR が低下したという報告⁵⁾や、19,163 例のコホートスタディで rofecoxib はセレコキシブに比し、末期腎不全に移行するリスクが有意に高かったという報告⁶⁾を含む。そのほかに COX-2 選択的阻害薬同士でも rofecoxib に比し、セレコキシブで腎機能悪化リスク、腎不全になるリスクともに有意に低いという報告⁷⁾、44 例のコホートスタディでセレコキシブ 800mg/日の大量投与でも eGFR に変化がなかったという報告⁸⁾など、レベルが高い報告も含まれており、注目に値する。現時点では DK1 のリスクの高い症例に、セレコキシブの投与を積極的に推奨できるわけではないが、今後の検討が期待される。

アセトアミノフェン含有鎮痛薬複合剤の長期連日服用による鎮痛薬腎症

一般的には、アセトアミノフェンは中枢神経系における PG の合成を阻害して鎮痛効果をもたらす機序が有力視されている。すなわち、脳の体温調節中枢に対する内因性発熱物質の作用を抑制する一方、末梢の PG にはほとんど作用しないとされている。そのため抗炎症作用はほとんど期

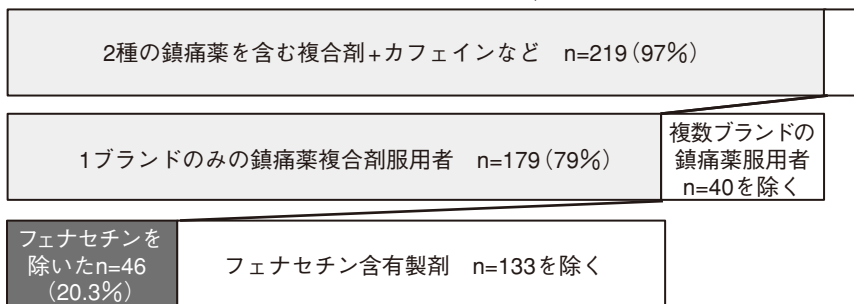
待できない代わりに、NSAIDs に伴う 4 大有害反応である胃腸障害、DKI、抗血小板作用による易出血性、アスピリン喘息はアセトアミノフェン服用者ではほとんど認められない。ただし、いまだに NSAIDs と同様、アセトアミノフェンも腎機能に悪影響を及ぼすという報告が散見されるため、再考してみたい。

鎮痛薬腎症の報告はオーストラリアやベルギーで多く、1970 年代では発症率はオーストラリアが世界で最大 22%まで上昇したが⁹⁾、1979 年に鎮痛薬の店頭販売が規制された後に著明に低下し、1985 年には 15%に、1990 年代までには 11%に低下し¹⁰⁾、1996 年の報告では透析導入患者の 10.2%に及ぶとされる¹¹⁾。鎮痛薬腎症は頭痛ないし腰痛のある中年女性に多く、長年にわたり連日大量服用した症例に発症やすく^{12,13)}、透析導入になった患者 22 例は 2.7~30.8kg の鎮痛薬(NSAIDs は除外)の単剤または複合剤を平均 21.5 年間(6~35 年)服用していたという報告もあり、フェナセチンを含むしない鎮痛薬では末期腎不全のリスクは低いことが示唆されている¹⁴⁾。またアスピリン、アセトアミノフェンの単独長期大量使用ではほとんど発症しないという報告もある^{15,16)}。

アセトアミノフェンのプロドラッグであるフェナセチンは、米国では 1983 年、日本では 2001 年 4 月に、長期大量服用により腎障害、腎盂・膀胱腫瘍の発生リスクが上昇するとして製造中止になっている。海外では 1980 年以降、鎮痛薬腎症は減少し続け、またスイスでは、フェナセチンの毒性代謝物による乳頭壊死と確認された剖検例は 1978~1980 年には約 3%あったが、フェナセチンが製造中止になりアセトアミノフェンに変更されて 7 年以上経過した 2000~2002 年には、616 例の剖検例中、乳頭壊死は 79 歳の男性 1 例のみ(0.2%)に減少した¹⁷⁾という報告があり、乳頭壊死は鎮痛薬中に含まれるフェナセチンの市場からの撤退によって著明に減少したと考察している。

ただし、フェナセチンの製造中止後でも鎮痛薬腎症は起こっており、それらの鎮痛薬腎症はベルギーにおける疫学的調査により、アスピリン単独、あるいはフェナセチン単独の服用量と鎮痛薬腎症発症率の相関性は認められず、鎮痛薬を 2 種含む複合剤でのみ、総服用量と鎮痛薬腎症発症率の間に有意の正相関が認められた($R=0.86, p<0.001$)⁹⁾。また、鎮痛薬複合剤により鎮痛薬腎症に陥った患者 219 例(鎮痛薬単剤による鎮痛薬腎症になった 7 例は除いている)のうち、複数ブランドの鎮痛薬服用者 40 例を除き、さらに製造中止となったフェナセチン含有複合鎮痛薬服用者 133 例を除いた 46 例の内訳は、アスピリンとアセトアミノフェ

鎮痛薬腎症226例中219例(97%)が鎮痛薬2剤+カフェインなどの複合剤を服用でフェナセチンが最多(鎮痛薬単剤+カフェイン n=6, 鎮痛薬単剤のみ n=1を除く)



成分	n=46 の鎮痛薬組成			
アスピリン	●	●		
アセトアミノフェン	●		●	
ピラゾロン系		●	●	●●
乳頭壊死発症者数	18	4	2	22

図 2 単剤ではなく、フェナセチンかアセトアミノフェン、またはピラゾロン系 2 剤を含む鎮痛薬の合剤が鎮痛薬腎症の原因 (文献 18 より作図)

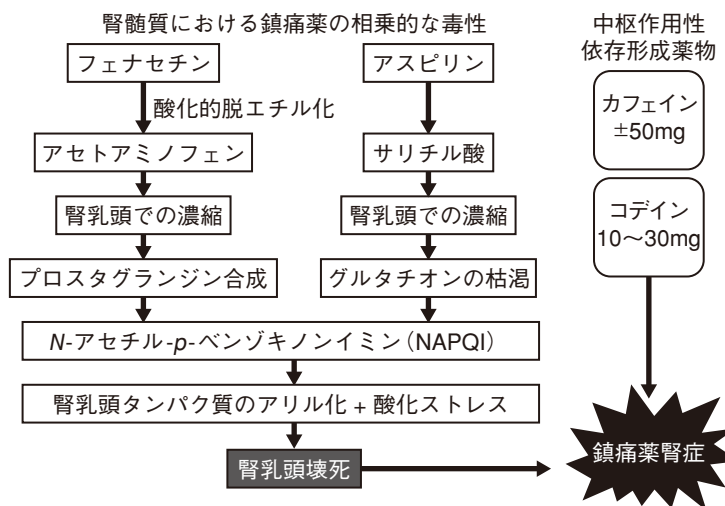


図 3 鎮痛薬腎症の成因(文献 20 より作図)

ンを含んだ鎮痛薬複合剤で 18 例, およびピラゾロン系(ピリン系)鎮痛薬同士の配合剤で 22 例の大多数を占めることが明らかになった(図 2)¹⁸⁾。これらの鎮痛薬の多くにカフェインまたはコデインが含有されており, ピラゾロン系同士の複合剤は日本では全く市販されてないと思われる。これらの鎮痛薬配合剤による鎮痛薬腎症はゆっくりと潜在性に進行するため, 重症になって尿毒症症状が現われてから受診する患者が多い⁹⁾。

アセトアミノフェンとアスピリンの鎮痛薬複合剤による

乳頭壊死のメカニズムは, アスピリンの活性体であるサリチル酸が腎皮質および乳頭部に高濃度に濃縮されることが引き金となる。アセトアミノフェンの毒性代謝物 N-アセチル-p-ベンゾキノニイミン (NAPQI) は薬剤性肝障害の原因となる中間代謝産物であるが, 通常はグルタチオン抱合されることによって速やかに無毒化され, 尿中に排泄される。しかしサリチル酸がグルタチオンを枯渇させることによって NAPQI が蓄積すると, 腎乳頭タンパク質のアリル化および酸化ストレスによって腎乳頭壊死が起こり¹⁹⁾, 不

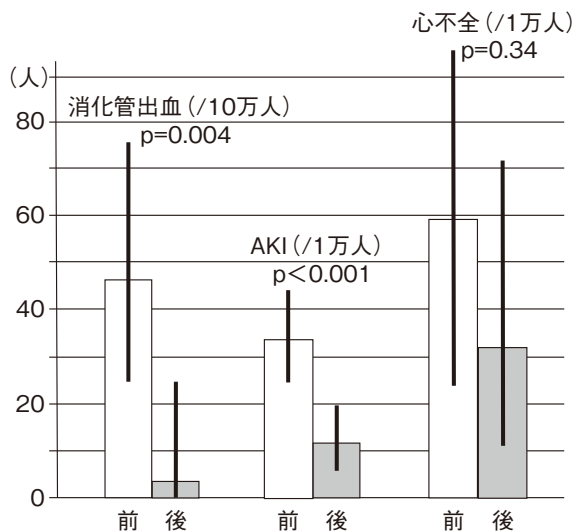


図4 ハイリスク処方に対する介入前後の薬物が原因となる入院数の変化 (文献25より作図)

可逆的な腎機能障害を起こすといわれている(図3)²⁰⁾。

単純CT検査による鎮痛薬腎症の診断(両腎の萎縮および輪郭不整, 乳頭石灰化)により, 乳頭壊死が診断され, これらの複合鎮痛薬を少なくとも5年間連日服用した群で発症し, 5年以上服用しても連日服用しなかった群では発症していない¹⁸⁾。アセトアミノフェンを含む鎮痛薬複合剤の累積服用量が3kg以上²¹⁾, あるいは7.8kg以上¹⁴⁾になると発症率が上昇するなど諸説ある。ただし, アセトアミノフェンが単独で乳頭壊死による鎮痛薬腎症を起こすエビデンスは存在しないという報告もある²²⁾。

1996年に米国腎臓財団のAd Hoc Committeeは, CKD患者の緩和な疼痛に対して鎮痛薬を使用する際はアセトアミノフェンを選択することを推奨した²³⁾。Campoら²⁴⁾は, ケースコントロールスタディなどでアセトアミノフェン服用者の透析導入率が高いという報告が現在でも散見されるのは, 腎機能低下症例にはNSAIDsではなくアセトアミノフェンが選択されやすいという交絡因子を含む recruitment biasがあり, 原因ではなく結果であると主張している。

NSAIDsによるDKIを防ぐために

2016年英国で, NSAIDsにかかわる重篤な副作用である消化管出血, DKI, 心不全による入院頻度が, プライマリケア専門医に対する介入(薬剤師など専門家による講義, 8週間ごとの持続的教育, 情報システムによる支援, NSAIDsを含むハイリスク処方について見直しを行った際に支払う

金銭的インセンティブ)によって改善するか否かについて検討された。DKIに関しては, RAS阻害薬と利尿薬併用患者へのNSAIDs処方, CKD患者に対するNSAIDs処方がハイリスク処方として評価された。ハイリスク処方による入院頻度は, 心不全に関しては有意ではなかったものの消化管出血($p=0.004$), DKI($p<0.001$)はともに有意に減少した。ちなみに, DKIによる入院は介入前34.6件/1万患者/年から11.1件/1万患者/年へと, 1/3以下に減少した($p<0.001$)(図4)²⁵⁾。これらのことから, NSAIDsは適正使用によってDKIの発症率を減少させることができるはずである。特にDKIの発症リスクがもともと高い症例に対するNSAIDsの漫然投与は避けなければならない。また, 高齢CKD患者へのNSAIDsの代替薬としては十分量のアセトアミノフェンの投与が推奨される。アセトアミノフェンは, 他の鎮痛薬との複合剤によるOTC薬の連日大量服用症例での鎮痛薬腎症の報告が海外であるが, アセトアミノフェン単剤を適正に投与している限り, NSAIDsに比し腎障害を起こさない安全な鎮痛薬と言える²³⁾。

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. 日病薬師会誌 2010; 46: 17-21.
2. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, et al. 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.
3. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, Frank C, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med* 2007; 120: e1-7.
4. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scand J Rheumatol* 2001; 30: 11-18.
5. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1465-1470.
6. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Liu YC, Lee IM, Yang CY. Analgesic use and the risk for progression of chronic kidney disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19: 745-751.
7. Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowitz J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Centre safety database. *Clin Ther*

- 2001 ; 23 : 1478-1491.
8. Benson P, Yudd M, Sims D, Chang V, Srinivas S, Kasimis B. Renal effects of high-dose celecoxib in elderly men with stage D2 prostate carcinoma. *Clin Nephrol* 2012 ; 78 : 376-381.
 9. Elseviers MM, Schwarz LA, Broe ME. 鎮痛薬とアミノサリチル酸, “臨床家のための腎毒性物質のすべて”, De Broe ME, Porter GA, Bennet WM, Verpooten GA (編), 東京:シュブリンガー・ジャパン, 2008 : 214-226.
 10. Nanra RS. Analgesic nephropathy in the 1990s--an Australian perspective. *Kidney Int Suppl* 1993 ; 42 : S86-S92.
 11. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure : a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996 ; 50 : 811-818.
 12. Stewart JH, McCarthy SW, Storey BG, Roberts BA, Gallery E, Mahony JF. Diseases causing end-stage renal failure in New South Wales. *Br Med J* 1975 ; 1 : 440-443.
 13. van der Woude FJ, Heinemann LA, Graf H, Lewis M, Moehner S, Assmann A, Kühl-Habich D. Analgesics use and ESRD in younger age : a case-control study. *BMC Nephrol* 2007 ; 5 : 8-15.
 14. Michielsen P, Heinemann L, Mihatsch M, Schnülle P, Graf H, Koch KM. Non-phenacetin analgesics and analgesic nephropathy : clinical assessment of high users from a case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2009 ; 24 : 1253-1259.
 15. Barrett BJ. Acetaminophen and adverse chronic renal outcomes : an appraisal of the epidemiologic evidence. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28(1 Suppl 1) : S14-19.
 16. Gault MH, Barrett BJ. Analgesic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998 ; 32 : 351-360.
 17. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy--an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 3139-3145.
 18. Elseviers MM, De Broe ME. Combination analgesic involvement in the pathogenesis of analgesic nephropathy : the European perspective. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : S48-55.
 19. Duggin GG. Combination analgesic-induced kidney disease : the Australian experience. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : S39-S47.
 20. Elseviers MM, De Broe ME. Analgesic nephropathy : is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? *Drug Saf* 1999 ; 20 : 15-24.
 21. Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyrén O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 1801-1808.
 22. Blantz RC. Acetaminophen : acute and chronic effects on renal function. *Am J Kidney Dis* 1996 ; 28 : S3-S6.
 23. 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.
 24. Campo A. Acetaminophen, aspirin, and renal failure. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 1588-1589.
 25. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, Hapca A, McCowan C, Guthrie B. Safer prescribing--a trial of education, informatics, and financial incentives. *N Engl J Med* 2016 ; 374 : 1053-1064.