

特集：薬剤性腎障害

# 抗菌薬による腎障害

Drug-induced kidney injury due to antibiotic agents

成田 一 衛

Ichiei NARITA

## はじめに

日本腎臓病レジストリーの調査によると、薬剤性腎障害 (drug-induced kidney injury : DKI) の原因として、抗菌薬はその 17.5% を占めるとされており、非ステロイド性抗炎症薬 (25.1%)、抗腫瘍薬 (18.0%)、造影剤 (5.7%) とともに、主要な原因薬剤である<sup>1,2)</sup>。近年の生物学的製剤や分子標的治療薬などに代表される他疾患での治療の進歩には目覚ましいものがある一方で、生命予後の改善とともに、多くの合併症を有するハイリスク症例の増加もみられ、また、人口の高齢化も相まって抗菌薬の使用頻度は今後も増え続けるものと思われる。したがって日常臨床での使用頻度から考えても、DKI の対策を論じるうえで抗菌薬は重要な位置を占める。

抗菌薬は、元来、感染症などの原因となる微生物をターゲットとしてヒトに投与されるが、生物の増殖や生存を阻害するものである以上、常に宿主であるヒトに対しても何らかの影響を及ぼす可能性をはらんでいる。

本稿では主な抗菌薬による DKI について、最近公表された「薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016」<sup>3)</sup> に沿って概説する。

## 抗菌薬による腎障害の機序と一般的な注意点

抗菌薬に特有の腎障害機序はなく、あらゆる形の腎障害を呈する可能性がある。直接細胞毒性を発揮する中毒性障害、免疫学的機序を介するアレルギー・免疫学的機序による腎障害のほか、溶解度の低い抗ウイルス薬による尿管閉塞などが代表的なものである (表)。

一般的に、抗菌薬がその効果、すなわち抗菌作用を発揮するためには、一定以上の血中濃度が必要である。この薬物血中濃度の効果は、その薬剤ごとの作用特性によって大きく 2 つに分けられるといわれている。すなわち、βラクタム系抗菌薬に代表される“時間依存性”効果と、ニューキノロン系薬剤やアミノグリコシド系抗菌薬が該当する“濃度依存性”効果である。ひるがえって腎毒性そのものも、ピーク時の血中濃度に依存するもの、あるいは低濃度でも長時間血中に存在することにより腎に蓄積して腎障害を起こすものに分けられると考えられる。抗菌薬投与時には、この薬剤特有の効果特性と腎障害特性との両方を考慮する必要がある。また、未変化体のみならず中間代謝物の腎毒性の有無も考慮する必要がある。

アレルギー性腎障害は、投与の量や期間にかかわらず発症する。アレルギーを示唆する所見 (発熱、皮疹、下痢、関節痛、血中好酸球増多、好酸球尿など) がなく、腎機能低下 (血清クレアチニン値上昇) のみが顕在化する例も少なくな。特に高齢者など、多数の薬剤が併用されている例では、被疑薬の特定が困難な症例も多い。薬剤誘発性リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test : DLST) により特定できる場合があるが、DLST 陰性でも否定はできない。すべての抗菌薬が原因となりうるため、使用前のアレルギー歴を聴取することが重要である。

## 腎機能低下患者における抗菌薬投与時の注意点

腎機能が低下している患者に抗菌薬を投与する際には、正確な腎機能評価に基づいた投与量の調節を行う。特に、代謝排泄経路が腎・尿路排泄の場合は投与薬剤の減量もしくは投与間隔の延長が必要となる。各薬剤の投与量調節の詳細については、「薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016」の

表 主な抗菌薬によるDKIの機序

発症機序	主な臨床病型	病態	主な原因薬剤
中毒性	急性腎障害, 慢性腎不全	直接細胞毒性による尿細管細胞障害	アミノグリコシド系抗菌薬, バンコマイシン, コリスチン
	慢性腎不全	慢性間質性腎炎	
	近位尿細管障害(尿糖, 尿細管性アシドーシス, ファンコニー症候群)	近位尿細管細胞の機能的な異常	アミノグリコシド系抗菌薬
	遠位尿細管性アシドーシス(濃縮力障害, 尿細管性アシドーシス, 高カリウム血症)	集合管における機能的異常	アムホテリシン B, ST 合剤
アレルギー・免疫学的機序	急性腎障害	急性尿細管間質性腎炎	すべての抗菌薬に可能性あり
尿細管閉塞	急性腎障害	結晶形成性薬剤による尿細管閉塞	抗ウイルス薬(アシクロビル, ガンシクロビルなど)

付表を参照していただきたい<sup>3)</sup>。

腎機能の評価は、同ガイドライン付表中で使用されているクレアチニククリアランス(CCr)の使用が望ましい。実臨床ではeGFRで代用する人が多いと思われるが、eGFRはあくまで各年齢・性における標準的な体格(筋肉量)の患者において糸球体濾過量を推定するものであることが前提となる。また後述するが、血中濃度と毒性(および有効性)が直接関連しているアミノグリコシド系やグリコペプチド系抗菌薬などの投与時には、薬剤の血中濃度をモニタリング(therapeutic drug monitoring: TDM)すべきである。

抗真菌薬のアムホテリシンBも急性尿細管障害を引き起こしやすい薬剤であるが、ハイリスク患者に対しては十分な生理食塩水による補液とともに、リポゾーム製剤のアムホテリシンBの使用が推奨される。抗ウイルス薬(アシクロビル, ガンシクロビルなど)は溶解度が低いため遠位尿細管や集合管で結晶が析出し、尿細管閉塞による腎後性腎障害を起こし、同時に、排泄されない抗ウイルス薬の血中濃度が上昇することによって中枢神経障害が出やすくなる。そのため、投与時には十分な水分負荷が必要である。抗インフルエンザ薬も腎機能に応じて減量を検討する。またCCr 30 mL/分未満の患者では、抗真菌薬のポリコナゾール注、イトラコナゾール注に溶解補助剤として含まれるヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンが蓄積して腎機能の悪化を招くことがあるため、投与禁忌になっている。

また、CKD患者の病態によってもさらに腎障害が惹起されやすくなることもあり、高齢者、循環血漿量の減少、利尿薬の使用、腎障害をきたしやすい薬剤との併用、などに注意する必要がある。

### 治療薬物モニタリング(TDM)の重要性

直接的な細胞毒性機序を介する抗菌薬によるDKIは、各薬剤の化学的特性が影響している。例えば、アミノグリコシド系抗菌薬は、濃度依存性の効果を有する薬剤であり、短時間でも高い血中濃度になることによって抗菌作用を示す。そして、最小発育阻止濃度(MIC)以下の濃度になっても抗菌力が持続するpost antibiotic effectがあるといわれている。したがって、1日の総投与量が同じであれば、複数回投与よりも1日1回投与のほうが濃度依存性の抗菌作用がより高まるとともに、尿細管での取り込みが減少し、急性尿細管障害を抑制することが期待できる。アミノグリコシド系抗菌薬は生体内(中性付近)で陽性に荷電しており、細胞膜の構成成分であり陰性荷電を有するリン脂質と結合する。糸球体濾過されたアミノグリコシド系抗菌薬は、近位尿細管上皮細胞膜に存在する酸性リン脂質から成るトランスポーター、あるいはメガリンと結合し、エンドサイトーシスによって尿細管上皮細胞内に取り込まれる。ライソゾームに運ばれたアミノグリコシドは高濃度になると分解し切れずにライソゾームの破綻をきたし、これが尿細管障害を起こすと考えられている。

アレルギー・免疫学的機序以外のメカニズムによるDKIでは、薬物の濃度と腎障害は関連し、特にトラフ値の上昇と腎障害の発現との関連性が重要とされている。しかし前述のように、十分な抗菌効果を得るためには一定以上の血中濃度が必要である。バンコマイシン(VCM)、テイコプラニン(TEIC)、アルベカシン(ABK)、ダプトマイシン(DAP)などのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する抗菌薬も濃度依存的と考えられ、トラフ値との関連性が示されている。したがって、これらの薬剤の抗菌効果を得つつ

DKIを防止するには、血中濃度(組織内濃度)を一定範囲内にコントロールする必要があるが、この血中濃度は個人差が大きい。特にこれらの薬物は腎排泄性であり、腎機能に応じた投与法の設定が求められており、TDMによるトラフ値測定を行うことが望ましい<sup>4)</sup>。

### バンコマイシンについて

次に、臨床上の重要性が高い問題の一つとして、「薬剤性腎症害診療ガイドライン2016」でもCQとして取り上げたバンコマイシン(VCM)のTDMについて、より具体的な解説を加える。

VCM腎症は10~40%の頻度で起こるといわれているが、その理由の一つは、安全域、すなわち抗菌作用を得るための有効血中濃度と、毒性が発症する中毒濃度の差が狭いことである。VCMの治療効果を得るためには低感受性株の増殖を抑制することが重要であり、そのためトラフ値を10 ng/mL以上にする必要がある。一方、トラフ値が20 ng/mL以上では腎障害が起こりやすくなる。したがって、安全性と有効性の両面からTDMが必要と考えられている<sup>5,6)</sup>。一方では、ピーク値を測定しても腎毒性を防げないことも示されている<sup>5)</sup>。VCM使用時のTDMによる有益性に関しては、システマティックレビューで、“TDMありの群”のほうが“TDMなしの群”に比し、有意に臨床有効性が高く、さらに腎毒性も抑えることが示されている。また、メタ解析からは、“TDMを施行した群”が“施行しない群”に比べ、有意に臨床的有效性が高く(OR=2.62, 95%CI 1.34~5.11, p=0.005)、さらに腎毒性も抑制する(OR=0.25, 95%CI 0.13~0.48, p<0.0001)ことが示されている。ただし、VCMによる治療期間、入院期間については両群で有意差を認めていない(p=0.74)<sup>7)</sup>。

一般的なVCM腎症の危険因子として、腎毒性薬剤(アミノグリコシド、ループ利尿薬など)との併用、高用量(4 g/日以上)使用、トラフ値高値(20 ng/mL以上)、ICU患者、治療期間1週間以上、などが報告されている<sup>8)</sup>。

さらに、他の腎毒性の独立した予測因子として、15日以上のVCM投与期間、体重100 kg以上、年齢52歳以上、なども知られている。これらの危険因子を有する症例では、さらに注意深い観察が必要である。

以上より、VCM使用時は、腎毒性の抑制および臨床有効性を保つための定期的なTDM、特にトラフ値のモニタリングが勧められる。特に腎機能が安定しない症例や治療が3~5日以上と長期化することが予想される場合にはTDM

を行うべきである。その際に勧められる計画は、まず2回目投与前にトラフ値を測定し、初回投与後10日以内は細かくモニタリングを行う。トラフ値は15~20 ng/mLを目標とすることが推奨されている。

### おわりに

近年さまざまな分野・疾患の研究が進歩し、新たな治療薬が登場している。それらのなかには、例えば免疫チェックポイント阻害薬などのように、いわゆる“destructive innovation”と呼ばれる、医療現場の診療実態を大きく変えつつあるものもある。一方、感染症や腎臓病の分野では、そのような新たな治療薬は現在のところなく、アンメットメディカルニーズ(Unmet Medical Needs)が最も顕著な分野といわれている。疾患の病態解明と創薬が重要なことは当然であるが、現実的には、現時点で臨床で使用できる薬剤をより有効かつ安全に使う取り組みが重要であることは言うまでもない。抗菌薬によるDKIの予防・対策も、その観点で重要であり、この分野の診療・研究がますます進歩することを期待している。

#### 利益相反自己申告:

講演料: 持田製薬, 協和発酵キリン, ジェンザイム・ジャパン, 大塚製薬  
 奨学寄付金: 帝人ファーマ, バクスター, ジェンザイム・ジャパン, 大日本住友製薬, 日本ベーリンガーインゲルハイム, 中外製薬, 大塚製薬, 第一三共, MSD, 鳥居薬品工業, アステラス製薬, 協和発酵キリン, 武田薬品工業, 田辺三菱製薬

#### 文献

1. 横山 仁, ほか. 疫学調査(日本腎臓学会レジストリー)報告厚生労働省科学研究費補助金「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」平成25年度総括・分担研究報告書, 2014.
2. Usui J, Yamagata K, Imai E, Okuyama H, et al. Clinical Practice Guideline for Drug-Induced Kidney Injury in Japan 2016: digest version. Clin Exp Nephrol 2016; in press.
3. 薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン2016. 日腎会誌 2016; 58(4): 477-555.
4. 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.
5. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, Moellering R Jr, Craig W, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Therapeutic monitoring of

- vancomycin in adult patients : a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 2009 ; 66 : 82-98.
6. Hall RG 2nd, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, Forcade NA, Bell T, Bedimo RJ, Alvarez CA. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia : a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013 ; 14 : 12.
  7. Ye ZK, Tang HL, Zhai SD. Benefits of therapeutic drug monitoring of vancomycin : a systematic review and meta-analysis. *PloS One* 2013 ; 8 : e77169.
  8. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohammadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity : mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2012 ; 68 : 1243-1255.