薬剤性腎障害：最近の話題

三井 亜希子 鶴岡 秀一

要 旨

これまで、薬剤性腎障害（drug-induced kidney injury：DKI）の定義とその予防や治療に関して明確なものはなく、発症頻度の詳細や病態の体系的理解に結び付く報告も少なかった。2016年、我が国で初めて「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」（日本医療研究開発機構 腎疾患実用化研究事業，2016年）が刊行され、具体的な概念の提唱と障害機序をもとに分類・診断する試みがなされた。薬剤性腎障害は、急激に腎機能が悪化する急性腎障害（acute kidney injury：AKI）だけでなく、慢性的に緩徐に腎機能が悪化する慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）やネフローゼを呈する場合もあり、症状・経過は多彩である。発症機序は、予測可能なものと予測不可能な特異体質によるものに大別され、特に前者では投与前にリスクファクターの評価と対策を講じることによって発症を抑制できる可能性がある。また、DKIを疑った場合には、原因薬剤を可能な限り早期に同定・中止することが基本となる。今後は、データ集積、得られたエビデンスの検証、国際比較により薬剤性腎障害診療の確立が進むと考えられる。

〔日内会誌 107：103～109，2018〕

Key words 薬剤性腎障害，診療ガイドライン，急性腎障害，慢性腎臓病

はじめに

薬剤に起因する腎機能障害は、薬剤性腎障害（drug-induced kidney injury：DKI）として日常臨床においてしばしば経験される。近年、急性腎障害（acute kidney injury：AKI）という概念が提唱され、入院中のAKI症例の約15～25%は薬剤が原因であると報告されている^{1,2)}。しかし、薬剤性腎障害は、薬剤投与後に急激に腎機能が悪化するAKIのパターンだけでなく、慢性的に緩徐に腎機能が悪化する慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）や高度蛋白尿によりネフローゼを呈してくるパターンもあり、症状・経過は多彩であることが特徴である。ま

た、全ての薬剤は副作用を引き起こす可能性があり、併用薬剤が複数あった場合、原因薬剤の同定はしばしば困難となる。薬剤性腎障害という言葉はよく使われるが、これまで薬剤性腎障害の定義やその予防・治療に関して明確なものはなく、また、発症頻度の詳細や病態の体系的理解に結び付く報告も少ないのが現状であった。

そのようななか、近年、drug-induced kidney disease(DIKD)やdrug-induced kidney injury(DKI)といった用語と共に具体的な概念が提唱され、薬剤に起因する腎機能障害を障害機序や障害部位をもとに分類し、時間経過も加味して体系的に分類・診断する試みがなされている^{3～5)}。我が国でも、昨年、薬剤投与を受ける患者の医療

日本医科大学大学院医学研究科腎臓内科学分野

The Cutting-edge of Medicine；Recent topics for drug-induced kidney injury.

Akiko Mii and Shuichi Tsuruoka：Department of Nephrology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Japan.

表1 薬剤性腎障害の定義と診断⁴⁾

《定義》 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
《診断》 1) 該当する薬剤の投与後に新たに発生した腎障害であること。 2) 該当薬剤の中止により腎障害の消失、進行の停止を認めること。 上記の1), 2) があって他の原因が否定できる場合に診断できる。また、腎障害の判定は、CKD あるいはAKIの指針に準じる。

に携わる全ての医療者（腎臓専門医だけでなく、一般内科医、かかりつけ医、投薬指導にあたる薬剤師の方々）に向けて「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」（日本医療研究開発機構腎疾患実用化研究事業、2016年）が刊行された^{4,5)}。

我が国において、CKD患者は成人の8人に1人とされ、人口の高齢化により今後さらに増加することが予想されている。CKD患者は、糖尿病や高血圧等の生活習慣病に関連した基礎疾患を複数罹患し、さまざまな薬剤による治療を受けているが、それと共に、悪性腫瘍、感染症、炎症性疾患の罹患率も高く、一般人口に比べて薬剤治療を受ける頻度が高い。また、薬剤の主要な排泄経路である腎臓に機能障害が生じていることから、薬剤による腎機能障害が惹起されやすく、AKIの発症リスク、CKDの進展リスクが高いことが指摘されている。このような観点から、薬剤性腎障害を早期に診断し、適切な予防・治療を行うことは、CKDから末期腎不全への進展を抑制するために非常に重要である。

1. 薬剤性腎障害の診断とその問題点

これまでに薬剤性腎障害の明確な定義や診断基準はなかったが、「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」では、『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、診断基準に関しても明記されている^{4,5)}（表1）。診断に際

しての注意点として、1) 薬剤投与から発症までの時間が個々の薬剤で異なること、2) 既存の腎障害の存在等により診断に難渋すること、3) 原因と推定される薬剤も複数該当し、確定診断は困難なことが多々あること、4) 時に腎障害が固定して改善しないこと、長期に亘り緩徐に進行する場合があること、以上の4点が挙げられており、薬剤性腎障害の診断ならびに原因薬剤の特定がしばしば困難で予後不良な場合があることが言及されている。また、Mehtaらは、同時期にBradford Hill基準を盛り込んだ診断基準を提唱し、薬剤性腎障害の発症様式・経過には薬剤によって急性のものから亜急性、慢性のものがあることを示している³⁾（図1）。

薬剤性腎障害の診断と後述の分類に関しては、診断の確実性・有用性が高いことが重要と考えられ、今後、より使いやすく、再現性の高いものと改訂されていくことが予想される。薬剤による他の臓器障害を例に考えてみると、薬物性肝障害は、1) 発症までの期間、2) 薬物中止後の経過、3) 危険因子、4) 薬物以外の原因の有無、5) その薬物による過去の肝障害の報告、6) 好酸球増多、7) DLST（drug-induced lymphocyte stimulation test）、8) 偶然の再投与が行われたときの反応、以上8項目についてスコアリングを行ったうえで診断しており、その有用性も示されてきている⁶⁾。薬剤性腎障害の診断においても、再現性が高く、診断の確実性の高い、スコアリングツールの導入が考慮されるべきであろう。薬剤による有害事象に関して

図1 薬剤性腎障害の発症様式³⁾

均一化された記述・記載が行われれば、情報の共有が簡便になり、併せて、電子カルテが採用されていれば、膨大なデータの抽出及び解析も可能となる。

2. 薬剤性腎障害の発症機序

薬剤性腎障害の発症機序は、発症の予測が可能なもの（主に用量依存性・中毒性腎障害）と予測が不可能な特異体質によるもの（主にアレルギー性・過敏性腎障害）と2つに大別される。アミノグリコシド系抗菌薬のような濃度依存性の腎機能障害（用量依存性・中毒性腎障害）を起こす薬剤を投与する際は、発症の予測が可能で、診断も比較的容易なことが多い。また、therapeutic drug monitoring (TDM) による薬剤投与設計や事前の予防策を講じることにより、発症をある程度抑制できる。一方、特異体質による腎障害（アレルギー性・過敏性腎障害）は、発症の予測が不可能で、原因薬剤の特定・確定診断、また、当然のことながら発症の予防も困

難である。

「薬剤性腎障害診療ガイドライン2016」では、主に発症機序に基づいて、臨床病型も加味された分類となっている（表2）⁴⁾。一方で、古くは1977年にDrug-related syndromes in clinical nephrologyと題して、以下のように臨床病型に基づいて、1) acute renal failure, 2) chronic renal failure, 3) nephrotic syndrome, 4) fluid-electrolyte disorders, 5) acid-base disturbances, 6) uremic symptom-complex の6つに分けることができると記載されている⁷⁾。2015年のMehtaらの報告では、発症機序と臨床病型の両方を採用し、表3のように分類している³⁾。さらに、形態学的な所見に基づいて、障害部位により、1) 糸球体障害、2) 尿細管障害、3) 腎間質障害、4) 腎血管障害、に分けて病態を把握するアプローチもある⁸⁾。これらの分類は、必ずしも全てを網羅しておらず、クリアカットに区別できるものではない。

また、同一薬剤が異なった機序、異なった部位に作用し、腎障害を発症する可能性があるこ

表 2 薬剤性腎障害の発症機序による分類⁴⁾

発症機序	主な臨床病型	病態	主な薬剤
中毒性	AKI, CKD	ATN	アミノグリコシド系抗菌薬, 白金製剤, ヨード造影剤, バンコマイシン, コリスチン, 浸透圧製剤
		TMA	カルシニューリン阻害薬, マイトマイシン C
	CKD	CIN	NSAIDs, 重金属, アリトロキア酸
	近位尿細管障害 (Fanconi 症候群, RTA)		アミノグリコシド系抗菌薬
	遠位尿細管障害 (尿濃縮障害, RTA, 高カリウム血症)		リチウム製剤, アムホテリシン B, ST 合剤, カルシニューリン阻害薬
アレルギー性・免疫学的機序	AKI	AIN	抗菌薬, H ₂ ブロッカー, NSAIDs 等多数
		半月体形成性腎炎	D-ペニシラミン, プシラミン
		ANCA 関連血管炎	PTU, アロプリノール, D-ペニシラミン
	蛋白尿, ネフローゼ	MCNS	金製剤, D-ペニシラミン, NSAIDs, リチウム製剤, インターフェロン α , トリメタジオン
		MN	金製剤, D-ペニシラミン, プシラミン, NSAIDs, インフリキシマブ
間接毒性	AKI	腎血流量低下 (脱水・血圧低下に伴う糸球体ろ過量の低下, 尿細管障害)	NSAIDs, RAS 阻害薬 (ACEI, ARB, 抗アルドステロン薬)
		横紋筋融解症による尿細管障害	各種向精神薬, スタチン, フィブラート系薬
	多尿, AKI	高カルシウム血症による浸透圧利尿, 脱水による尿細管障害	ビタミン D 製剤, カルシウム製剤
	電解質異常, CKD	主に遠位尿細管障害による低ナトリウム血症, 低カリウム血症	NSAIDs
		慢性低カリウム血症による尿細管障害	利尿薬, 下剤
尿路閉塞	AKI, 尿路結石, 水腎症	腫瘍崩壊症候群による尿管閉塞	抗癌薬
		結晶形成による尿管閉塞	抗ウイルス薬, 抗菌薬の一部, トピラマート

とも留意しなければならない。具体例として、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) が挙げられる。NSAIDsは、解熱鎮痛効果を目的として日常臨床で使用される頻度の高い薬剤である。その薬理作用から、脱水・血圧低下時には容易に腎虚血を起こし、RAS (renin-angiotensin system) 阻害薬との併用によりさらに助長されることが知られている。一方で、表2にもあるように、急性・慢性の尿細管間質障害やネフローゼ症候

群を発症するケースもあり、さまざまな腎障害を起こす可能性がある。

3. 薬剤性腎障害の疫学

薬剤性腎障害の正確な発生率を把握することは困難であるが、海外の報告では、薬剤による有害事象の症状別頻度のデータから、消化器症状 (22.1%) に次いで腎機能障害/電解質異常 (16.7%) が多い結果となっている⁹⁾。

表3 薬剤性腎障害の臨床病型による分類³⁾

臨床病型	AKI	糸球体障害	尿路閉塞	尿細管機能障害
特徴	ATN AIN 浸透圧腎症	血尿 蛋白尿	結晶尿 尿路結石 水腎症	RTA ファンconi症候群 SIADH 尿崩症

臨床病型	AKI		糸球体障害		尿路閉塞		尿細管機能障害		経過	遺伝的機序
発症機序	type A	type B	type A	type B	type A	type B	type A	type B		
アミノグリコシド	○								急性・亜急性	メガリン, カテプシン
アシクロビル					○				亜急性	OAT
シクロスポリン	○	○							急性・亜急性	CYP3A・P糖蛋白
シスプラチン							○		亜急性・慢性	OAT
セファゾリン		○							亜急性	HLA
ヒドララジン				○					亜急性・慢性	HLA
ペバシツマブ			○				○		急性・亜急性	VEGF
リチウム			○						亜急性・慢性	VA受容体

type A：用量依存性・中毒性障害

type B：アレルギー性・過敏性障害（文献では“idiosyncratic”という用語が用いられている）

我が国において、2007～2009年に行われた薬剤性腎障害に関するアンケート調査（厚生労働科学研究腎疾患対策事業）の結果では、腎臓専門医が常駐する施設における全入院患者の0.94%が薬剤性腎障害による入院であった⁴⁾。原因薬剤は、多い順にNSAIDs、抗腫瘍薬、抗菌薬、造影剤が挙げられている。臨床所見では、AKIのパターンが3分の1以上と最も多く、次いで皮疹、尿蛋白であった。予後に関しては、3分の1の症例が回復できず、高齢者（65歳以上）では腎機能回復までの期間が長かったとされている。

また、日本腎臓学会主導による日本腎生検レジストリー（Japan Renal Biopsy Registry：J-RBR）システムの登録症例（2007～2015年）の解析では、1.24%（26,535症例中328症例）が臨床病理学的（腎生検所見を含む）に薬剤性腎障害と診断されている¹⁰⁾。年齢層別の発症頻度は、若年者（10歳代、0.62%）に比べて高齢者（60～69歳、1.86%）が約3倍で、60歳代まで連続して増加しており、これまでの既報と

同様に年齢の上昇がリスクファクターになることが推測される（図2）。病理組織型では、糸球体疾患105例（32.0%）、急性間質性腎疾患87例（26.5%）、慢性間質性腎疾患72例（22.0%）が上位を占めていた。急性・慢性間質性疾患及び糸球体疾患におけるCGA（cause, GFR, albuminuria）分類の高リスク群（末期腎不全）の頻度は、それぞれ75.9%、64.9%、33.3%と間質性疾患で高率であり、間質障害が予後不良であると予測される。

4. 薬剤性腎障害の予防と治療

薬剤性腎障害は、発症機序の観点から予測が可能なものと予測が不可能な特異体質によるものとに分けられる。投与前にリスクファクターの評価を行い、対策を講じることで、特に用量依存性・中毒性腎障害は発症を抑制できる可能性がある。このことから、薬剤投与時には以下のような評価を行う⁴⁾。

図2 薬剤性腎障害年齢別発症頻度¹⁰⁾

薬剤投与時のチェック項目

- 1) 基礎疾患の確認
- 2) 薬剤の排泄経路（腎排泄型か、肝代謝・胆汁排泄型か）の確認
- 3) 腎機能の確認
- 4) 年齢
（特に高齢者では、潜在的な腎機能低下の可能性）
- 5) 全身状態の評価（特に脱水はないか）
- 6) 併用薬の確認
- 7) 薬剤アレルギー歴の確認

これらの評価と共に、腎血流量、尿量を確保するため、必要に応じて、細胞外液の補充を行う。また、治療としては、薬剤性腎障害を疑った場合には、原因と考えられる薬剤を可能な限り早期に同定・中止するのが基本である。薬剤性急性間質性腎炎に関しては、被疑薬を中止しても腎機能障害が遷延する場合には、ステロイド治療が考慮されるが、現時点で大規模な二重盲検の前向き研究等はなく、今後の検討が必要である。

おわりに

主に我が国における薬剤性腎障害の最近の動向について概説した。医学・薬学の進歩により、多種多様な薬剤が病態に応じて複数用いられ、それに伴い、薬剤による有害事象も多くなることが予想される。薬剤性腎障害は、AKIだけでなくCKDへと進展し、最終的に末期腎不全へと移行することが考えられ、診断基準・治療法の確立が重要である。診断の再現性・客観性を高めるために、スコアリングシステムの導入やバイアスリスクの低い第三者による客観的な評価等が考慮されるべきである。また、近年では、遺伝子解析により薬剤性腎障害発症と関連する因子の探索も進んできている。有害事象に関与する遺伝子変異を解析することは、リスクのある患者集団を特定することにつながり、より安全な薬剤を開発するうえで重要と考えられる。今後は、データの集積、得られたエビデンスの検証、国際比較等により、診断基準、予防及び治療法の標準化が進むと考えられ、医療者はこれ

らの情報のアップデート，薬剤による有害事象や薬剤間相互作用についての新しい知識の修得が益々必要となる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：鶴岡秀一；講演料（第一三共，大日本住友製薬，田辺三菱製薬，中外製薬，日本ケミファ），研究費・助成金（大塚製薬），寄附金（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，中外製薬，鳥居薬品）

文献

- 1) Mehta RL, et al : Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit : the PICARD experience. *Kidney Int* 66 : 1613-1621, 2004.
- 2) Hoste EA, et al : Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients : the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 41 : 1411-1423, 2015.
- 3) Mehta RL, et al : Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int* 88 : 226-234, 2015.
- 4) 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. *日腎会誌* 58 : 477-555, 2016.
- 5) Usui J, et al : Clinical practice guideline for drug-induced kidney injury in Japan 2016 : digest version. *Clin Exp Nephrol* 20 : 827-831, 2016.
- 6) 滝川 一：薬物性肝障害の診断と治療. *日内会誌* 104 : 991-997, 2015.
- 7) Bennett WM, et al : Drug-related syndromes in clinical nephrology. *Ann Intern Med* 87 : 582-590, 1977.
- 8) Loh AH, Cohen AH : Drug-induced kidney disease—pathology and current concepts. *Ann Acad Med Singapore* 38 : 240-250, 2009.
- 9) Gurwitz JH, et al : Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 289 : 1107-1116, 2003.
- 10) Yokoyama H, et al : Drug-induced kidney disease : a study of the Japan Renal Biopsy Registry from 2007 to 2015. *Clin Exp Nephrol* 20 : 720-730, 2016.