

- bule cells. *Kidney Int.* 2009; 75: 1308-15.
- 19) Koral K, Erkan E. PKB/Akt partners with Dab2 in albumin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 302: F1013-24.
 - 20) Tojo A, Endou H. Intrarenal handling of proteins in rats using fractional micropuncture technique. *Am J Physiol.* 1992; 263: F601-6.
 - 21) Tanner GA. Glomerular sieving coefficient of serum albumin in the rat: a two-photon microscopy study. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009; 296: F1258-65.
 - 22) Sarav M, Wang Y, Hack BK, et al. Renal FcRn reclaims albumin but facilitates elimination of IgG. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20: 1941-52.
 - 23) Comper WD, Hilliard LM, Nikolic-Paterson DJ, et al. Disease-dependent mechanisms of albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 295: F1589-600.
 - 24) Weyer K, Nielsen R, Christensen EI, et al. Generation of urinary albumin fragments does not require proximal tubular uptake. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 591-6.
 - 25) Baines RJ, Chana RS, Hall M, et al. CD36 mediates proximal tubular binding and uptake of albumin and is upregulated in proteinuric nephropathies. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2012; 303: F1006-14.
 - 26) Saito A, Kaseda R, Hosojima M et al. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol.* 2010; 2011: 957164.
 - 27) Motoyoshi Y, Matsusaka T, Saito A, et al. Megalin contributes to the early injury of proximal tubule cells during nonselective proteinuria. *Kidney Int.* 2008; 74: 1262-9.
 - 28) Theilig F, Kriz W, Jerichow T, et al. Abrogation of protein uptake through megalin-deficient proximal tubules does not safeguard against tubulointerstitial injury. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18: 1824-34.
 - 29) Perkins BA, Rabbani N, Weston A, et al. Serum levels of advanced glycation endproducts and other markers of protein damage in early diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *PLoS One.* 2012; 7: e35655.
 - 30) Leheste JR, Rolinski B, Vorum H, et al. Megalin knockout mice as an animal model of low molecular weight proteinuria. *Am J Pathol.* 1999; 155: 1361-70.
 - 31) Oyama Y, Takeda T, Hama H, et al. Evidence for megalin-mediated proximal tubular uptake of L-FABP, a carrier of potentially nephrotoxic molecules. *Lab Invest.* 2005; 85: 522-31.
 - 32) Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, et al. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Lett.* 2005; 579: 773-7.
 - 33) Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review. *Inflamm Allergy Drug Targets.* 2011; 10: 260-71.
 - 34) Ogasawara S, Hosojima M, Kaseda R, et al. Significance of urinary full-length and ectodomain forms of megalin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1112-8.
 - 35) Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int.* 2009; 75: 736-45.
 - 36) Chasman DI, Fuchsberger C, Pattaro C, et al. Integration of genome-wide association studies with biological knowledge identifies six novel genes related to kidney function. *Hum Mol Genet.* 2012; 21: 5329-43.
 - 37) Tzur S, Rosset S, Shemer R, et al. Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. *Hum Genet.* 2010; 128: 345-50.
 - 38) Matsusaka T, Niimura F, Shimizu A, et al. Liver angiotensinogen is the primary source of renal angiotensin II. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23: 1181-9.
 - 39) Pergola PE, Raskin P, Toto RD, et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011; 365: 327-36.

多剤耐性菌

Multi drug resistant bacteria

田邊嘉也*

Keywords PRSP, メタロβ-ラクタマーゼ, ESBL, MDRP, MDRAB

はじめに

透析患者は細胞性免疫の低下，食事制限等による低栄養状態，貧血，代謝性アシドーシスに加え，透析導入原疾患としての糖尿病患者の増加や高齢化など，感染症を併発しやすくかつ重症，難治化しやすいといえる。さらに内シャントやカテーテルを介した皮膚由来菌の血流感染が血液透析患者に多くみられるほか，腹膜透析ではカテーテル出口部感染や腹膜炎など，いわゆる透析手技に関連した感染症が多くみられる。そのほか日和見状態の関与による結核も，一般健常人に比して高いことがあげられる。

MRSA，結核その他ウイルス疾患等については別に項目がたてられているため，本稿ではその他の多剤耐性菌感染症として市中感染症の主要な原因菌である肺炎球菌および透析患者ではグラム陰性菌の関与も一般健常人に比して多く，*P. aeruginosa*では難治例もみられることから，主な薬剤耐性グラム陰性桿菌としてESBL産生菌，メタロβ-ラクタマーゼ産生菌，そして多剤耐性緑膿菌，多剤耐性アシネトバクターをとり上げさせていただく。各耐性菌について抗菌療法を記述するが，筆者は透析専門医ではないこともあり，各種透析膜における投与量の個別の調整については成書あるいはマニュアル等を参照していただきたい。今回は，現在の耐性菌の状況から抗菌薬選択における基本的な考え方や，その後の投与計画における

注意点について概説する。

I. ペニシリン耐性肺炎球菌（PRSP）

肺炎球菌は市中における細菌性肺炎の代表的原因菌種である。健常人の上気道に定着していることも多く，肺炎だけでなく耳鼻科領域の感染症の主な原因菌でもある。さらに呼吸器感染のみならず，髄膜炎や皮膚軟部組織・関節などの重症感染症を引き起こすことも知られている。

肺炎球菌の抗菌薬耐性については，βラクタム系抗菌薬の作用点である細胞壁合成酵素（PBP）に構造変化（遺伝子変異による）をきたし，薬剤の親和性が低下したペニシリン耐性肺炎球菌（penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*：PRSP）をあげることができる。PRSPの定義は米国臨床検査標準化委員会（CLSI）の基準を用いており，2008年に改訂されるまでは国内で分離される肺炎球菌の相当数が中等度以上の耐性と定義されていたが，2008年の改訂で髄膜炎と髄膜炎以外に分けた基準となり，髄膜炎以外においてはこれまでPRSPと定義されていたものもペニシリンの高用量で対応できるとされた。髄膜炎以外では，十分量の抗菌薬が投与されれば予後に大きな差がないことが報告¹⁾されているからである。

一方で，国内における肺炎球菌は7～8割がマクロライド耐性を示している。さらに近年，呼吸器感染症で頻用されるようになったキノロン系抗菌薬についても，地域的な差はあるが耐性を示す

*新潟大学医歯学総合病院感染管理部
(〒951-8520 新潟市中央区旭町通一番町754) TANABE Yoshinari

IV. 多剤耐性緑膿菌 (MDRP)

カルバペネム系薬, フルオロキノロン系薬, アミノグリコシド系薬の抗菌薬すべてに耐性の緑膿菌である (表)。

本菌はときに院内でのアウトブレイクを起こすが, 特に感染防御能の低下した宿主に重篤な感染症を引き起こし死亡の原因となるため, 感染対策上, 非常に重要な菌である。MDRP は国内で使用できる抗菌薬すべてに耐性を示す場合も多く, 発症阻止, そして伝搬をいかに食い止めるかが対策の中心になる。

MDRP は体内に保菌しているだけでは症状も示さず, 治療の適応もない。しかし, 入院後に何らかの原因で抗菌薬の投与を受けると, 抗菌薬感受性の細菌が減少して MDRP への菌交代がみられる。腸管内で菌交代が起これば, バクテリアルトランスロケーションとして腸管内細菌が腸管外組織に移行しときには菌血症として発症することがあり, 咽頭など気道に定着していれば肺炎を, 尿管カテーテルの挿入患者の場合は尿路感染症の場合もある。腹膜透析症例において腹腔内に留置するカテーテル感染の起炎菌として発症することがある。

治療薬としては, 単剤ではほとんど治療効果が期待できないことになり併用療法を検討することになるが, MDRP は菌株間で薬剤感受性に大きな差があるため, 実際に患者から分離された菌株を用いて, 適切な抗菌薬の組み合わせを確認することが治療薬選択のうえで重要である。館田らによるブレイクポイント・チェッカーボード法を用いて, 菌の発育を阻止できる抗菌薬の組み合わせを調べる事が可能である。この方法を用いたキットが BC プレート (栄研化学株式会社) として発売されており, 一般の病院の検査室でも検査可能である。

緑膿菌やアシネトバクターの多剤耐性感染症に対するコリスチンの有効性が注目されている。1950 年に, 小山らとその抗菌活性について報告し日本で臨床応用されたが, その後多くの安全で効

表 多剤耐性緑膿菌 (MDRP) および多剤耐性アシネトバクター (MDRAB) の定義

抗菌薬	感受性 (MIC) ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	ディスク法 (KB) による 阻止円直径 (mm)
IPM	≥ 16	≤ 13
AMK	≥ 32	≤ 14
CPFX	≥ 4	≤ 15

いずれかの測定法により上記の条件をすべて満たした場合に判定する。

果の高い抗菌薬が開発された影響で日本では使用されなくなり, 現在では未承認扱いとなっている。しかし, MDRP や多剤耐性アシネトバクターなどの多剤耐性グラム陰性桿菌感染症に有効な治療薬として見直され, 新たに国内でも承認の手続きが行われている。現時点では, MDRP 用として施設内の倫理委員会の承認を得るなどして個人輸入し, 備蓄して対応しているのが現状である。ただ, 欧米では広く使用されているがそれでも単剤での治療成績は十分でない場合があり, BC プレートを用いてコリスチンとの併用が有効な薬の候補を知ることで治療の可能性が広がると思われる³⁾。

V. 多剤耐性アシネトバクター (MDRAB)

これも前述の MDRP と同様にカルバペネム系薬, フルオロキノロン系薬, アミノグリコシド系薬の抗菌薬すべてに耐性の菌として定義されている (表)。もともと土壌や河川水などの自然環境に生息する菌であり, 病院環境やヒトの健康な皮膚, 便からも検出されることがある。ブドウ糖非発酵のグラム陰性桿菌であるが, 一般のグラム陰性桿菌に比べて乾燥に強く, 一度院内環境に定着してしまうとその除菌が困難である⁴⁾。

アシネトバクター属のなかで *Acinetobacter baumannii* による院内感染は, 海外では 1970 年代から報告されていたが, 国内では 2008 年以降に海外からの輸入例として報告されはじめ, 2009 年には大規模な院内感染事例の報告があり, 国内全般の臨床現場で検出され得る菌であることが明らかになっている。厚生労働省院内感染対策サー

株が報告されるようになってきている。

このことから、基本的に肺炎球菌を疑った場合にはペニシリン系抗菌薬をうまく活用して対応することが重要である。通常、欧米の抗菌薬使用量は国内の使用上限量を超えていることが多く、そのまま適用することが難しい場合もあるが、透析患者の場合は高用量の使用が保険上限量をあまり意識せず使用できる利点がある。ABPCであれば1回1~2gを1日1回ないし2回、透析日は透析後での使用が推奨される。

II. ESBL 産生菌

基質拡張型β-ラクタマーゼ（extended-spectrum β-lactamase）産生菌の略で、最も使用頻度の高いペニシリン系、セフェム系抗菌薬を広く分解する酵素でこれらの系統の抗菌薬が実質使用できない。大腸菌、*Klebsiella* 属、*Proteus mirabilis* などで見いだされる。これらの菌種はヒトの腸管内の常在菌として定着しやすく、無症候性の保菌状態になり得る。保菌者ではESBL産生菌による血流感染症が、非保菌者に比べて有意に多く発生していたとする報告がある²⁾。

近年、同菌による難治性感染症や医療関連感染の報告が増えてきており、エンピリックに抗菌薬を使用する際には注意が必要である。重症度、患者背景（免疫不全の有無、先行抗菌薬の有無、過去のESBL産生菌の検出の有無）によりESBLが起炎菌として関与する可能性が異なることも重要である。

治療に際しては、ペニシリン系やセフェム系抗菌薬は、基本的に感受性試験で感受性と示されても臨床効果が得られないことが多く注意が必要である。カルバペネム系薬が重症例において推奨されることが多い。ただ、セファマイシン系、オキサセフェム系薬、β-ラクタマーゼ阻害薬配合β-ラクタム系薬でも効果が期待される。しかし、菌量が増えると感受性が低下するという報告もあり、抗菌薬感受性試験の結果のみならず、臨床経過を注意深く観察し起炎菌判明後の抗菌薬の継続、変更の判断を行う必要がある。また、エンピ

リックに使用する際には薬物動態と薬力学（PK-PD）を考慮して、十分量で投与することが大切である。

また、ESBL産生菌の検出割合や感受性率については地域差が報告されており、自施設ないし地域での動向を把握しておくことも有用である。

III. メタロβ-ラクタマーゼ産生菌

カルバペネムを含むほとんどのβ-ラクタム系薬を分解する酵素をもち、耐性を獲得した菌である。β-ラクタマーゼ阻害薬も無効である。マルトフィリア菌やセレウス菌などのように、もともと染色体上に遺伝子が存在する菌もあるが、臨床的には緑膿菌やアシネトバクター属などでプラスミド性に遺伝子が存在する場合に注意が必要である。プラスミドの伝達により容易に遺伝子が広がる可能性があるからである。

また近年、あらたにNDM-1といわれる新しいメタロβ-ラクタマーゼ産生遺伝子をもった大腸菌、肺炎桿菌などが報告されている。現時点では海外渡航者からの分離が主体であるが、渡航歴のない高齢者での分離も報告されている。これまでもメタロβ-ラクタマーゼを産生する菌は分離されていたことは上述したとおりであるが、それは主に緑膿菌やアシネトバクターなどのいわゆる日和見細菌であった。大腸菌や肺炎桿菌は、これら日和見細菌に比べ病原性が高く、市中の免疫能が保たれた患者の感染症の起炎菌としてしばしば分離されるうえ、大腸菌や肺炎桿菌は腸内細菌としてヒトの腸管内に常在している細菌である。つまり、NDM-1産生菌が院内だけでなく、市中感染として蔓延していくことが危惧されている。

治療に際して、メタロβ-ラクタマーゼ産生菌の場合は基本的にすべてのβ-ラクタムに耐性と考えなければならず、抗菌薬の選択がきわめて少なくなる。アミノグリコシド系薬、キノロン系薬などが代替薬として選択されることになるが、それらに対しても耐性を獲得した菌もみられることもあり、感受性試験の結果を十分検討する必要がある。

ベイランス（JANIS）によると、サーベイランス参加医療機関における、多剤耐性アシネトバクター属菌の検出頻度は2008年に0.24%、2009年度には0.19%と決して高くはない。なお、薬剤耐性アシネトバクター感染症は定点把握5類感染症に指定され、2011年2月から定点の医療機関では報告を行わなければならない。

MDRABではない場合には、分離されても標準予防策による対策以上の特殊な感染対策は不要であるが、MDRABが検出された場合には発症の有無にかかわらず、速やかに厳密な標準予防策および接触予防策を適用し、原則的には個室管理を行い、拡大を防ぐ必要がある。

治療については通常の *Acinetobacter* 属菌についてはカルバペネム系薬が最も感受性が保たれており、第一選択として使用されることが多いが、耐性の場合には抗菌活性をもっている抗菌薬が著しく限定されており、個々の症例に対する治療の選択は、施設レベルでのアンチバイオグラムを参照して薬剤感受性の結果に基づいて決定することが必要である。

併用療法については、アンピシリン/スルバクタムとカルバペネム系薬の併用、リファンピシンとイミペネム、リファンピシンとコリスチンの併用といった報告もあるが、まだ一定の見解は得られていない。

チゲサイクリンが多剤耐性のグラム陰性桿菌感染症の治療薬として承認された。数少ないMDRABに効果が期待できる抗菌薬である。しかし、早期に耐性菌を誘導したという報告や、敗血症での有効性がやや低いというデータも示されており、併用療法についても検討する必要があるかもしれない。MDRPと同様に、環境菌であり病原性も高くない日和見細菌であるということと、治療薬に限られる細菌であるので、保菌と感染症発症者との区別をしっかりと評価し不要な抗菌薬使用を避ける必要がある。

まとめ

・感染症診療を行ううえで培養提出は基本

日常臨床では起炎菌判明を待つ余裕がないことが多く、重症化予防のためにも早期に治療を強力に行うことが必要である。また、多くの透析クリニックが細菌検査部門をもたず外部委託しているのが現状であるため、感染症と判断し抗菌薬を使用する際には、その選択としてはどうしても広くカバーしなければならない。透析患者は耐性菌保菌のリスクの高い集団であることが示唆され、呼吸器感染症においてはNHCAPという概念のなかに透析患者が分類され初期治療時から耐性菌感染を考慮した抗菌薬使用が推奨されている。

発熱時など感染症を疑って抗菌薬を使用する場合には血液培養や喀痰培養など感染症の原因検索を積極的に行い起炎菌の同定に努め、治療開始後に起炎菌が判明した場合は最適な抗菌薬に変更することを考慮していただきたい。それにより治療経過の評価を適切に行うことが可能となり耐性菌感染症の予後を改善させることできるうえ、漫然と広域抗菌薬で治療を継続することによる耐性菌の蔓延を防ぐことができる。

文献

- 1) Yu VL, et al : An International prospective study of pneumococcal bacteremia : correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. Clin Infect Dis 37 : 230-237, 2003
- 2) Ben-Ami R, et al : A multinational survey of risk factors for infection with extended-spectrum β -lactamase-producing enterobacteriaceae in nonhospitalized patients. Clin Infect Dis 42(7) : 925-934, 2006
- 3) Tateda K : 109th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : symposium : 3. Infectious diseases--recent trend and future issues ; 2) Multiple antibiotic resistant Gram-negative bacterial infections. Nihon Naika Gakkai Zasshi 101(9) : 2591-2598, 2012
- 4) Garnacho-Montero J, et al : Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections : epidemiology and management. Curr Opin Infect Dis 23 : 332-339, 2010

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（腎疾患対策研究事業）

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

資 料

2013.8.31 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

第1回班会議 議事録

2013.8.31(日)11:00～

東京 海運クラブ 308 会議室

出席者（敬称略、順不同）

成田一衛 新潟大学
和田隆志 金沢大学
寺田典生 高知大学
山縣邦弘 筑波大学
横山 仁 金沢医科大学
斎藤亮彦 新潟大学
田邊嘉也 新潟大学
各務 博 新潟大学
臼井丈一 筑波大学
鶴岡秀一 日本医科大学
坂井宣彦 金沢大学
河野恵美子 新潟大学

1. 班全体の計画と予定 成田一衛

- ・自己紹介、役割分担、研究協力者の確認
- ・班会議の目標の確認

- ① 薬剤性腎障害を、発症機序により再定義する。
- ② 全国的なレジストリーとアンケート調査により、正確な発症頻度を明らかにする。
- ③ 前向き観察研究によりそれぞれの早期診断マーカーを同定し、臨床的な有用性を検証する。
- ④ 薬剤性腎障害の新規ガイドラインを策定し公表する。
- ⑤ 基礎研究を併行して行い、薬剤性腎障害の病態機序の解明と治療実験を行う。
- ⑥ (可能なら)第一相臨床試験を行い、その後の前向き介入試験の体制を確立する。
 - ・3年間で薬剤性腎障害ガイドライン策定の核となるデータの構築、早期診断法の確立と、CKDを基礎疾患とする場合、抗菌薬、抗腫瘍薬を主体に前向き臨床試験の実施、を目標とする。

2. 分担研究の報告と提言（以下要点を箇条書き）

1) 薬剤性腎障害とミトコンドリア障害 寺田典生 (高知大学)

・高知大学における30年間の電子カルテデータベースを調査したところ、AKI(48時間以内にCr 1.5倍以上)の発症頻度は13%と多く、60歳以上の入院患者では14%を占める。

・冠動脈造影検査後のAKIについて、CKD合併例ではすでに知られているバイオマーカーは上昇しているが、IL-18はCKD合併例でもAKIの際にさらに上昇することが判明。

現在、L-FABPとIL-18、N-galで臨床試験を進行中。

・ミトコンドリア障害による近位尿細管障害について、ミトコンドリアのオートファジー(マイトファジー)に関する研究が進行中。

・2012年の報告で、血中・尿中HO-1は低酸素状態で増加するが、AKIでも上昇する。HO-1を利用したAKIの予防薬剤の開発を検討中。

・ALA(5-Aminolevulinic acid;健康食品、膀胱腫瘍・皮膚腫瘍でのレーザー治療のマーカーとしてすでに臨床応用されている)のAKIの保護作用については、論文投稿中。

2. 腎臓病レジストリーから 横山 仁 (金沢医科大学)

(1) 日本腎臓学会レジストリーデータを利用した薬剤性腎障害の調査

2007-2012年末 16,383例を対象とし、J-RBR/J-KDR登録数 15,821例

・臨床診断として薬剤性の記載は 231例(1.5%強)にある。

・(J-RBR 227例 J-KDR 4例)ほとんどが腎生検され、症例登録されている。

備考欄に記載された数例は、ブシラミンなどによるネフローゼ症候群などの薬剤性腎障害である。これらも含めた解析が必要。

・分類として、半分が間質性病変、半分が糸球体性病変として登録されている。

薬剤性腎障害の年齢60歳台がピーク。10歳台は少ない。右肩上がり(高齢になるほど)に増加、男性が多い。女性はなだらかな変化。

・60歳代で最も腎生検が実施されていることも、その理由の一つと思われる。

・年齢層、性別解析、臨床症候群別の解析を今年度中に終了する。

(2) 原因薬剤に関する全国アンケート調査(DPC、アンケート)

・松尾班 渡辺毅教授の報告で、全国の腎疾患について、腎臓病レジストリーは臨床診断として32%を、組織診断として24%をカバーしていることがわかっている。これを利用して薬剤性腎障害の把握を行えないか。

・今回のまとめは、昨年までのデータであり、それ以降、登録数は増加しているため、それらを含めて解析する予定。ただし性別による分布などについては現在のデータ解析と大きな差はないだろう。

3. 薬剤性尿細管障害の機序 斎藤亮彦 (新潟大学)

- 薬剤性尿細管障害の機序について。特にメガリンを介するエンドソーム・リソソームの障害はオートファジーの異常にも関与する可能性がある。
- シラスタチン（イミペネムの合剤）は、イミペネムが近位尿細管上皮細胞にある DHP-1 で水解され腎障害を惹起過程を抑制している。また、イミペネムの尿中排泄を促進するので、OAT 阻害作用も認識されている。
- ある種の腎毒性抗菌薬・抗癌薬はメガリンを介して腎毒性を惹起すること、シラスタチンはその過程を阻害する、との作業仮説を立て、QCM（水晶振動子マイクロバランス法）、DHP-1 非発現培養近位尿細管上皮細胞、腎特異的メガリン KO マウスなどを用いて検討中である。
- さらに尿中メガリン測定系の確立した（細胞外ドメイン型で検出する A-megalin ELISA と、全長型を検出する C-megalin ELISA）。これらの測定系が薬剤性腎障害のマーカーになるかについても検討したい。

4. 抗癌薬等による腎障害について 各務 博（新潟大学）

1) シスプラチン腎症発症の危険因子 retrospective に検討 84 例対象

- 投与前腎機能 Cr 0.71mg/dl、eGFR は 59ml/min 以上。AKI 発症は 18/84 例 (21.4%)。
- 単変量解析で、脂質異常症、冠動脈疾患で有意差があり、CDDP による AKI 発症予測因子となりうる。多変量解析で CKD 危険因子の数と AKI の頻度は相関していた。
- 脂質異常症、高血圧、糖尿病 3 つを有する患者は、シスプラチンによる AKI 発症のリスクが高かった。
- CDDP 投与前 eGFR 値と AKI 発症には有意な相関が認められなかった。

2) シスプラチン腎症発症のメカニズムと CKD で患者における発症予防法の開発

- 尿細管細胞への CDDP 取り込みには、OCT2 および Ctr1 の関与が示されている。
- 近年、シラスタチンが CDDP 腎症、内耳障害に予防効果を有することが報告されている。そこで、CDDP の尿細管細胞への取り込みにメガリンがトランスポーターとしての役割を果たしていること、シラスタチンの CDDP 腎症予防効果はメガリンを介した CDDP とり込み阻害によるという作業仮説を立てた。
- 今後の検討課題は培養近位尿細管細胞（Mprox）を用いた細胞障害実験、マウス/ラットを用いた腎障害実験・薬物動態の検討である。
- その手法として、Electron Probe Micro Analyzer（EPMA）を用いた金属元素分析と病理組織マッピングにより、尿細管細胞内のプラチナ元素を直接同定することを検討している。

5. 抗菌薬等による腎障害について 田邊嘉也（新潟大学）

- CKD 増悪因子として抗菌薬が注目され、抗菌薬は薬剤性腎障害の 17.5% を占める。今後 VCM、COL-M に注目して研究を進める。VCM は MIC の上昇傾向 (MIC creeping)

が進んでいる。したがって、投与量を増やさないと効かないため、腎障害のリスクが上がる。コリスチン (COL) は多剤耐性緑膿菌、NDM1 耐性菌へのほぼ唯一の治療薬として注目されている。日本では未承認である。その理由は、腎障害 (43%)・神経障害が起りやすいためである。以上のことから、耐性菌治療は腎障害への対応を考えながら実施しなくてはならない。

- COL とメガリンの結合はシラスタチンで容量依存的にブロックされる。これにより腎障害が軽減できる可能性がある。
- 今後尿細管由来培養細胞を用いた *in vitro* の実験と、メガリン KO マウスを用いた腎障害の発症確認を行う。臨床では IPM/CS+VCM 併用治療群における腎障害発症の低下の確認と前向き試験を検討する。
- 上記臨床試験の根拠として、ラット腎において VCM とシラスタチンを併用で細胞内の VCM 濃度が下がること、尿中 VCM の排泄上昇が報告されていることを挙げる。

薬剤性腎障害の臨床病理

和田隆志 (金沢大学) 資料

- 金沢大学において 1985-2013 年 8 月の間に腎生検が施行された薬剤性腎障害は 0.34% (18/5212 例)、平均年齢 55.5 歳 (11-79 歳)、性別は男性 11 例、女性 7 例であった。
- 最近では、アバスタチンなど蛋白尿が増えるものが多い。
- レジストリーで日本全体の傾向がみることができると、本研究では腎生検例に絞り各施設のデータを統合し、大きな集団として詳細に検討する。
アンケートについて、経時的・経年的な集計に意義があると思われる。ここ数年で薬剤の種類が変化していることや、高齢化社会への急速な転換も背景にある。そのため数年毎に新たに集計する方が良いと思われる。
- 薬剤性腎障害の定義づけを本研究班では行う必要があるのではないかと。各生検例の個別な調査とともにアンケート調査を進めるのはどうか提案したい
- アンケート調査は 1 年目に内容をブラッシュアップし、2 年目に実施、3 年目にデータをまとめるのがひとつの方策と考える。
- 腎生検を実施するような薬剤性腎障害は、臨床で多く遭遇する薬剤性腎障害と原因薬剤、病態が多く異なり実態を反映しなくなるのではないかと。
- 本研究班の目標として、診断基準、ガイドラインを作成するのであれば、全国規模の調査で、診断基準案を提示するべきだろう。
- 診断基準案を提出し、各関連学会にはかり、定義を確立する方向になると考える。

ガイドライン（GL）等の状況について

山縣邦弘（筑波大学）

- CKD 診療ガイドに薬剤性腎障害に関するコメントが記載されており、造影剤に関するガイドラインは上梓されている。以下検討課題として議論した。

対象（専門医、かかりつけ医、一般住民向け）

項目

腎機能障害時の腎排泄薬剤の調節法

薬剤の選択

腎障害頻度の高いものを選ぶ、アンケート調査結果を参考にする。

- GL 作成の体制と形式 Minds 掲載を意識する。JSN のガイドラインに組み込む。
- 日本腎臓学会や臨床薬理学会との協調
- 他学会、他の研究班との共同作業

次回会議：1 月末頃を予定。

2013. 11. 17 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

第2回班会議 議事録

2013. 11. 17 (日) 13:00~15:00

ステーションコンファレンス東京 501S

出席者 (敬称略、順不同)

成田一衛 新潟大学

寺田典生 高知大学

横山 仁 金沢医科大学

各務 博 新潟大学

臼井丈一 筑波大学

坂井宣彦 金沢大学

河野恵美子 新潟大学

*次回班会議 2014年1月26日(日) 午前9時より 場所:未定

1. 疫学調査 (日本腎臓学会レジストリー) 横山 仁

- ・2007-2012年末 16,383例を対象とし、J-RBR/J-KDR登録数 15,821例
- ・臨床診断として薬剤性の記載は 231例 (1.5%強)にある。
- ・J-RBR(腎生検がされているもの) 227例, 腎生検未施行例 (J-KDR) 4例で、ほとんどが腎生検され、症例登録されている。
- ・薬剤性腎障害としての登録は 118例 (51.1%)であった。
- ・備考欄に記載されたブシラミンなどによるネフローゼ症候群などを薬剤性腎障害として抽出した。
- ・レジストリーに登録されている薬剤性腎障害の各年齢別の割合は、若年者(=<10歳, 0.65%)に比べ、高齢者(70-79歳, 1.83%)が約3倍の頻度が増加する。
- ・女性のほうが80歳までは右肩上がりである。
- ・背景になる組織型は、4つあり、糸球体障害、急性腎障害、慢性腎障害、その他に分類される。それぞれ尿蛋白などの統計は出してある。その他には、腎硬化症など別の病名がついている。
- ・報告されていない薬剤性腎障害が多数あると予想される。レジストリーには腎生検で薬剤性と診断されたものが登録されているが、NSAIDsやRA系阻害薬などによる機能的腎障害は登録されていない。実際、AKIの登録は、利用されていない。
- ・高知大では電子カルテ内の保険病名とリンクさせることで薬剤性腎障害、AKIを拾

い上げることは可能であり、それについて解析中。

- ・ AKI の定義は、検尿が実施されていないことが多いため、48 時間以内に 2 回採血を行い、血清 Cr 1.5 倍化、もしくは 0.3mg/dl 以上の上昇という基準で進める。
- ・ JKDR の備考欄から特定の薬剤はピックアップしている（例：ブシラミンなど）
- ・ 高齢者、および特定の薬剤に関して、統計をまとめる。

2. 薬剤性腎障害、AKI とミトコンドリア障害 高知大学 寺田典生

1) AKI の臨床的検討

・ 医療情報部との共同研究で、高知大学医学部附属病院における 30 年間の電子カルテデータベースの調査より、1981 年～2010 年の入院患者データ 8 万人程度を検討したところ、AKI の発症頻度は 13.11% であり、70 歳台をピークとし、60 歳以上では 14% 以上を占める。

・ 尿酸値と AKI の頻度は J カーブをたどる。尿酸 4 台が最も AKI 頻度が低い。低尿酸血症では運動後急性腎障害が発症しやすい。高尿酸血症では酸化ストレスやアンギオテンシンに作用し、AKI を起こしているとおもわれる。また、高尿酸血症で NSAIDs などの薬剤を使用すると AKI のリスクが上昇すると思われる。

・ 性別と、50 歳を区切り、4 つの群に分けると、女性の 50 歳以下では、少しでも尿酸が高くなると、AKI のリスクが高くなることがわかった。

2) 尿中バイオマーカー

- ・ N-gal, IL-18, L-FABP での臨床研究を継続中。
- ・ CKD 患者における AKI のリスクについて、L-18 と L-FABP を合わせると感度、特異度がともに上昇する。

3) ミトコンドリア障害による近位尿細管障害（ラットによる実験）

・ ALA (5-Aminolevulinic acid ; 健康食品、膀胱腫瘍・皮膚腫瘍でのレーザー治療のマーカーとしてすでに臨床応用されている) の AKI の保護作用について研究が進んでいる。

・ 低酸素化でミトコンドリア障害が起こるとアポトーシスが起きるが、ALA がそれを抑制する。

・ シスプラチン (CDDP) 投与 (8mg/kg) によるミトコンドリア障害によるアポトーシスは、ALA 投与による抑制される。

・ ラットにおいて、ALA 投与で CDDP 腎症における BUN, Cr の上昇が抑えられる。 → Plos One に accept された。

・ CDDP による腎障害は、ALA によるミトコンドリアの回復で改善することがわかった。

・ ALA と鉄剤の併用により、ミトコンドリアの保護と抗アポトーシス作用が起こり、尿細管障害が抑制される。

・ 免疫不全ラットに膀胱癌の細胞を生着させて大きさの拡大をみる実験において、

CDDP+ALA 投与で抗癌作用は変わらず→臨床応用を検討中。

- ・鉄による活性酸素の増加が考えられるが、鉄代謝が複雑であり、現時点で詳細は不明。ただ、Protoporphyrin に鉄が入らないと、Heme の合成系に進まず、HO-1 も合成されない。
- ・今回の実験で使用した鉄剤は、ヒトに換算するとフェロミア 2 錠程度であり、ヒトにおいても生理的な投与量である。ヘプシジンなどとの関連は不明。
- ・培養細胞において、ALA に加えて鉄の投与下で腎保護作用が高い。
- ・血清鉄の濃度とミトコンドリア内の鉄濃度は比較していないが、今後文献検索を検討。
- ・CDDP 腎症は臨床的に Mg 投与で予防できるとされている。Mg と ALA との関連は不明。
- ・AKI の場合、一旦クレアチニンが上昇したものはアポトーシスを起こすため、造影剤腎症や CDDP 腎症など、予め AKI が発症することが予想できる場合、ALA はその予防薬として使用できる可能性がある。
- ・N-gal も鉄をキレートする効果があると思われるが、ALA との関連は不明。

3. 抗癌剤による腎障害について 新潟大学 各務博

1) シスプラチン腎症発症の危険因子 retrospective に検討 84 例対象

- ・投与前腎機能 Cr 0.71mg/dl、eGFR は 59ml/min 以上。AKI 発症は 18/84 例 (21.4%)。
- ・単変量解析で、脂質異常症、冠動脈疾患で有意差があり、CDDP による AKI 発症予測因子となりうる。多変量解析で CKD 危険因子の数と AKI の頻度は相関していた。
- ・脂質異常症、高血圧、糖尿病 3 つを有する患者は、シスプラチンによる AKI 発症のリスクが高かった。
- ・糖尿病に関しては、先行文献でそのリスクを下げると報告されている。

2) シスプラチン腎症発症のメカニズムと CKD で患者における発症予防法の開発

- ・尿細管細胞への CDDP 取り込みには、OCT2 および Ctr1 の 2 つの関与が示されている。
- ・近年、シラスタチンが CDDP 腎症、内耳障害に予防効果を有することが報告されている。そこで、CDDP の尿細管細胞への取り込みにメガリンがトランスポーターとしての役割を果たしていること、シラスタチンの CDDP 腎症予防効果はメガリンを介した CDDP とり込み阻害によるという作業仮説を立てた。
- ・培養近位尿細管細胞 (Mprox) を用いた細胞障害実験を開始した。まず assay が評価できるかどうかについて検討するため、ゲンタマイシン、CDDP、コリスチン、シラスタチンを用いて実施したところ、濃度依存性に細胞障害が起こることが確認された。
- ・シラスタチン濃度を濃くしたところ、ゲンタマイシンでは障害を抑制できなかったが、シスプラチンに対しては、シラスタチンにその保護作用があると示された。
- ・今後、メガリン KO マウスを用いた腎障害実験・薬物動態の検討を検討中である。

3) 尿中メガリンに関する臨床研究

- ・シスプラチン投与後 2 週間連日、尿中 L-FABP、IL-18、Ngal、A-megarin, C-megarin を測定する。
- ・高知大学にある尿検体を使用し、造影剤腎症の尿中メガリンを測定することを検討。
- ・シラスタチンは OAT1 阻害作用があるといわれているが、OCT 阻害作用は報告されていない。
- ・チエナムやバンコマイシンなど腎障害を起こしやすい薬剤は、メカニズムが似ていると思われる。アミノグリコシド、バンコマイシンなど、薬剤性腎障害に関する臨床的事実を検討する。
- ・ベタミプロン（カルベニン）には OAT1,3 阻害作用があり、シラスタチンと同様の腎保護作用があると思われる。

4. 薬剤性腎障害ガイドラインの策定 筑波大学 臼井丈一

- ・CKD ガイドライン 2012, エビデンスに基づく CKD ガイドライン 2009 および 2013 で、それぞれ薬物療法の注意点は取り上げられている。
- ・しかし、これらの説明では、薬剤性腎障害と、腎障害時の薬剤投与の注意点が明確に分けられていない。
- ・将来のガイドライン策定において、どのような方向性にするか。
- ・ヨード造影剤、Gd 造影剤ガイドラインはすでに存在しており、抗癌剤ガイドラインは現在作成中である。これらと連携する必要がある。
- ・上記を踏まえ、作成するガイドラインの構成を検討中である
 - 例 1. 「腎障害患者における消炎鎮痛薬使用に関するガイドライン」
 - 例 2. 腎機能別薬物投与方法まで含めた「腎障害患者における薬剤使用に関するガイドライン」
- ・今回の研究班を立ち上げた理由として、抗癌剤や抗菌薬の使用において、腎障害のある患者で十分な薬剤投与がなされていない現状があると思われるため、それを含めて腎障害の評価方法も踏まえた CQ 形式のガイドライン策定を目指す。
- ・抗菌薬、消炎鎮痛剤を中心に、他のガイドラインで触れていないものをより深く記述した内容にする。
- ・ガイドラインの目次立て(CQ 案)を今年度中に提出し、論文選定を開始する。
- ・高齢者に focus をあてる、ブシラミンなど特定薬剤の事例報告を上げるなど、臨床ニーズに答えるガイドラインを目指す。

5. 薬剤性腎障害の臨床病理学的検討 金沢大学 坂井宣彦

- ・金沢大学で腎生検をされている 5000 例中、薬剤性腎障害は 18 例である。NSAIDS はなく、ブシラミン、PTU は含まれている。

- ・ブシラミン腎症など特定薬剤の予後調査について、金沢大学、新潟大学、筑波大学で協力して、今年度中はデータベースからの記述統計だけでもまとめる。

2014. 1. 26 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

成田班 第3回全体会議 議事録

2014. 1. 26 (日) 9:00~10:00

一ツ橋 学術総合センター 特別会議室 102

出席者 (敬称略、順不同)

成田一衛、山縣邦弘、和田隆志、寺田典生、横山 仁、各務 博、鶴岡秀一、田邊嘉也、
臼井丈一、坂井宣彦、河野恵美子

1. 挨拶 (成田一衛)

今後の予定について

2. シスプラチン腎症について (各務博)

①シスプラチン投与時の尿中バイオマーカーの変動について

尿中メガリンとシスプラチン投与の関連を肺癌患者でに前向き検討。A-megalin が e-GFR の低下を予測する因子として、N-gal, 尿中アルブミン、 $\beta 2$ MG などと比較しても良い予測因子となっていた。今後症例を増やして検討する。

②マウスでのシスプラチン腎症モデル

- ・CDDP 投与後の元素(プラチナ)分析にて、腎組織へのプラチナを観察可能。
- ・今後このモデルの解析を進める。治療実験なども行う。

3. 薬剤性腎障害の臨床病理学的検討 (和田隆志)

- ・金沢大学において腎生検 5220 例中、薬剤性腎障害は 25 例(0.48%)。
- ・ブシラミン腎症は 11 例。最近ビスフォスフォネート製剤など、被疑薬が変化してきている。

平成 26 年度の課題として、①レジストリーとの相違 ②アンケート調査 ③ブシラミン腎症の症例集積と解析 (予後について、現在まで十分な知見はない。今後アンケート調査を行う。)

4. レジストリー調査に基づく薬剤性腎障害の全国調査 (横山仁)

・急性尿細管間質性腎炎 26%、急性尿細管壊死慢性間質性腎炎 23.8%、糸球体病変 29% (膜性腎症 16.5%、MGA 3.5%)などの病理所見が多い。

・高齢化のため、糸球体疾患、硬化性病変、急性間質性病変は 60 代に多く、慢性間質性腎炎のピークが 30-40 代に多い。⇒発症年齢と病型のパターンに特徴があることが示唆される。

5. 抗菌薬による薬剤性腎障害 (田邊嘉也)

- ・ 抗菌薬：VCM、コリスチン（多剤耐性緑膿菌に対して使用）を対象とする。
- ・ VCMによる腎障害をシラスタチン（CS）で予防できる可能性が指摘されている。
- ・ 実際、臨床データから後ろ向きに検討したところ、VCM+IPM/CS、VCM単独 or 他剤でみたところ、CS併用で腎障害は抑えられている(患者背景のバイアスの可能性あり)。
- ・ コリスチンの腎障害を組織学的に観察：Apo-E cre megalin KO マウスを用いた実験で観察した。今後、DHP-1非発現培養近位尿細管細胞における毒性試験や、VCM+IPM/CS併用例による前向き臨床試験行う。

6. 急性腎障害のリスクファクターとミトコンドリア障害 (寺田典生)

- ・ 高知大学病院の30年間のAKI症例の検討。尿酸値とAKI頻度がJカーブを呈する。
- ・ 閉経前女性だけがピークが異なる、尿酸5mg/dlでリスクが上昇。尿酸トランスポーターに女性ホルモンが関与。
- ・ 高尿酸血症患者群におけるAKIの早期発見指標としての尿酸動態の調査
- ・ 入院患者におけるAKI発症の事前予測モデルの構築（AUC 0.827、感度72.6%、特異度77.9%）
- ・ 26年度の計画：①薬剤性腎障害頻度の詳細な解析、高リスク群への腎障害性薬剤投与時のアラームの開発 ②ALAのAKI治療薬としての可能性を臨床試験で検討する(膀胱癌モデル)。

7. 薬剤性腎障害に関するガイドライン策定 (山縣邦弘、臼井丈一)

- ①CKDガイド2012 22章 CKDにおける薬物療法の注意点
 1. NSAIDs/アセトアミノフェン、2. 抗菌薬、3. H2 blocker/PPI、4. 抗悪性腫瘍薬、抗
 5. 凝固薬の5種が取り上げられている。1, 2, 4で薬剤性腎障害の記載あり。
- ②エビデンスに基づくCKDガイドライン2009 21章 薬物投与
 1. 造影剤、2. 消炎鎮痛薬、3. 抗菌薬、4. 尿毒素治療薬の4種が取り上げられ1,2,3で薬剤性腎障害の記載あり。
- ③エビデンスに基づくCKDガイドライン2013 21章 CKDにおける薬物投与CQ形式 造影剤、NSAIDsの記載あり。
他、④ヨード造影剤、⑤ガドリニウム造影剤、⑥抗がん化学療法について、別途ガイドラインが存在、もしくは作成中とのこと。
- ・ 上記を踏まえ、重複が生じないように考慮する必要あり。腎機能別薬剤投与方法まで含めた「腎障害患者における薬剤使用に関するガイドライン」
- ・ 特記すべき薬剤としては、抗癌薬、抗リウマチ薬、免疫抑制薬（個別・総論）が挙げられる。

- ・26年度はWG(研究班構成員+他のガイドライン担当者)発足、日本腎臓学会との連携WGにてガイドライン(案)の作成、他の学会と連携も考慮する。
- ・27年度は査読者選定、査読・パブリックコメント、ガイドライン発表を行う。
- ・当グループからは総論を作成。

腎臓病総合レジストリー：薬剤性腎障害の解析

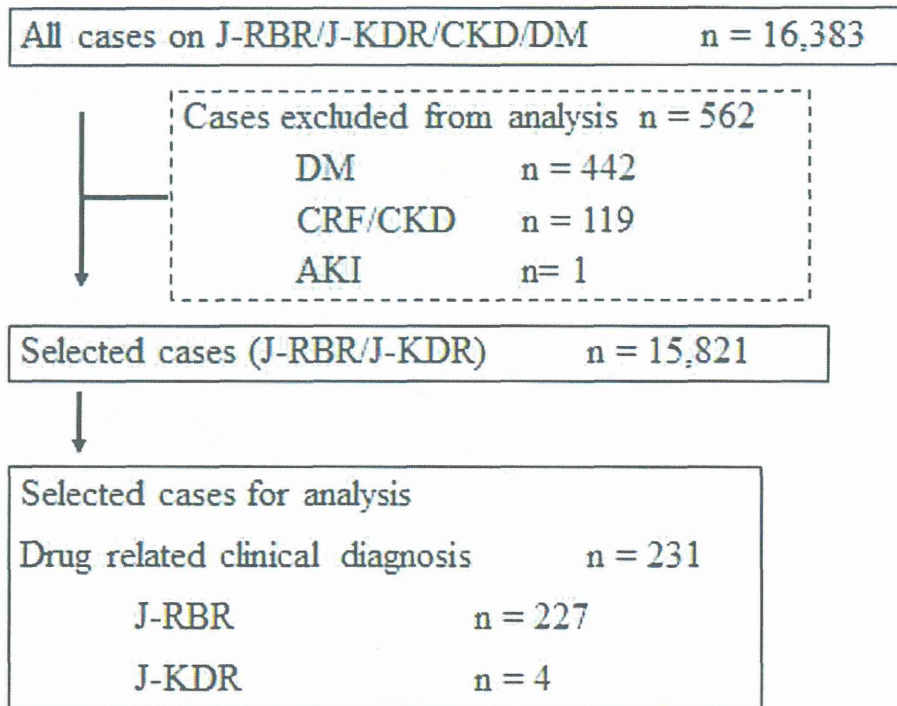


図1：薬剤性腎障害の解析のための抽出方法

図2-1

薬剤性腎障害の解析：J-RBR登録年齢層別分布

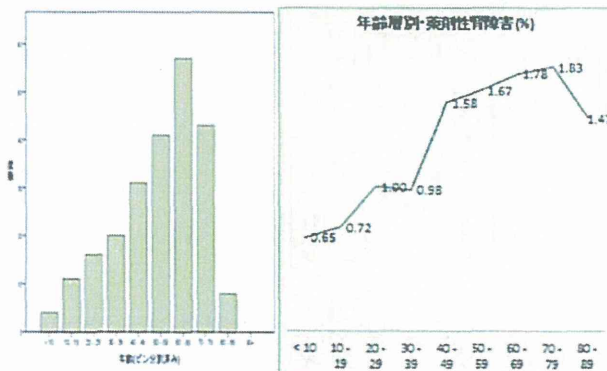


図2-2

薬剤性腎障害の解析：J-RBR登録年齢層・性別分布

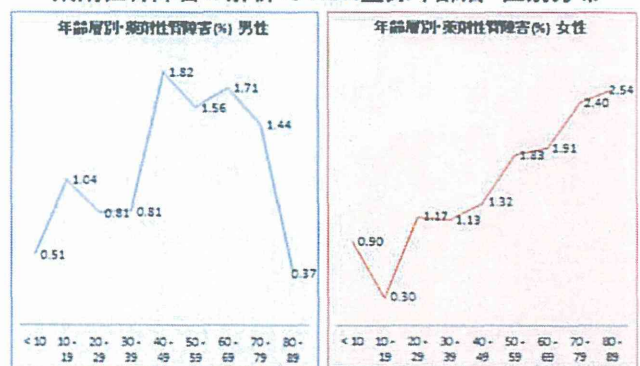


図2：薬剤性腎障害の年齢層・性別頻度の比較図