

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（腎疾患対策研究事業））

## 分担研究報告書

### 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に関する研究

疫学調査（日本腎臓学会レジストリー）報告

研究分担者

横山 仁 金沢医科大学 腎臓内科学 教授

研究協力者

山谷秀喜 金沢医科大学 腎臓内科学 講師

奥山 宏 金沢医科大学 腎臓内科学 講師

#### 研究要旨

我が国における薬剤性腎障害の実態を明らかにする目的で、2007-2012 年末までに腎臓病総合レジストリーに登録された 15,821 例より臨床病理学的に薬剤性腎障害と診断された 231 例（1.42%，うち腎生検 227 例）について検討した。年齢層別では、若年者（10 歳以下，0.65%）に比し、高齢者（70-79 歳，1.83%）で約 3 倍の頻度であり、70 歳代まで連続して増加した。主な臨床診断は、薬剤性腎障害 118 例（51.1%）、その他にネフローゼ症候群 42 例（18.2%）、慢性腎炎症候群 41 例（17.7%）および急速進行性腎炎症候群 19 例（8.2%）であった。病理組織型は、急性間質性腎疾患 60 例（26.0%）、慢性間質性腎疾患 55 例（23.8%）、糸球体疾患 67 例（29.0%）、硬化性変化 18 例（7.8%）、その他 24 例（10.4%）であった。急性および慢性間質性病変では薬剤性腎障害が主な診断であったが、急速進行性・急性腎炎症候群の診断が約 10～20%含まれていた。一方、糸球体疾患では、膜性腎症を主とするネフローゼ症候群が 44.4%を占めた。硬化性変化では男性優位であり、年齢層では、慢性間質性疾患で 30-40 歳代にピークが見られた以外、急性間質性腎疾患、糸球体疾患および硬化性変化は 60-70 歳代にピークを認めた。血清クレアチニン値は、急性および慢性間質性病変で増加した一方、糸球体疾患では血清アルブミン値が低下した。原因薬剤が判明した 68 例において、Bucillamine の膜性腎症 26 例、Gemcitabine の微小血栓性腎症 3 例、Propylthiouracil の抗好中球細胞質抗体陽性腎炎 3 例が確認された。腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者に注意を要する事が示された。

#### A. 研究目的

平成 21-23 年度・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」（今井圓裕代表）における「高齢者における薬物性腎障害に関する研究」では、腎臓専門医施設における全入院患者のうち 0.935%が薬剤性腎

障害による入院で、その 36.5% が非可逆性であったと報告された。また、その中で原因薬剤として、非ステロイド系抗炎症薬 ( Non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs ,25.1% ),抗腫瘍薬( 18.0% ), 抗菌薬 ( 17.5% ) が挙げられ、半数以上 ( 54.6% ) が「直接型腎障害」であった。今回、我が国における薬剤性腎障害 (Drug-Related Kidney Injury, DRKI) について、腎臓病総合レジストリーの登録症例を基に、腎生検を要する症例を中心に臨床病理学的に分類し、その実態を把握することを目的とした。

## B. 研究方法

2007-2012 年末までに日腎臓学会・腎臓病総合レジストリーに登録された 16,383 例より腎生検施行例 ( J-RBR ) および未施行例 ( J-KDR ) に登録された 15,821 例を対象とした。これより臨床診断登録において第 1 選択あるいは第 2 選択として薬剤性腎障害とされた症例と備考欄において薬剤の関与 ( 薬剤性腎障害あるいは Buciillamine などによるネフローゼ症候群などの臨床診断および病理診断的な薬剤性腎障害 ) が記載されていた 231 例 ( 1.42% ) を抽出した ( 図 1 )。これらの臨床診断・病理診断および登録された臨床指標について検討した。

(倫理面への配慮) レジストリー登録に際して、説明と書面による同意を取得した。日本腎臓学会よりデータ使用の許可を受けた(別添資料)。

## C. 研究結果

・薬剤性腎障害における登録数と年齢層・性別頻度 (%)  
臨床病理学的に薬剤性腎障害として抽出

した 231 例において、J-RBR 登録 227 例 (97.0%)、J-KDR 登録 4 例 (3.0%) とほとんどの症例が腎生検による組織学的診断を受けていた。さらに、薬剤性腎障害の各年齢別の割合は、若年者 (10 歳以下, 0.65%) に比べ、高齢者 (70-79 歳, 1.83%) では約 3 倍にその頻度が増加していた。とくに、女性では 80 歳代まで連続して薬剤性腎障害の頻度が増加しており、80 歳代では 2.54% となった (表 1, 図 2)。

・薬剤性腎障害における臨床診断  
主診断を薬剤性腎障害として 118 例 (51.1%) が登録された。他の 99 例 (42.9%) は、薬剤性腎障害を第 2 選択病名としていた。薬剤性腎障害の病名登録のないものも含めて、臨床症候群が登録されていた症例では、ネフローゼ症候群 42 例 (18.2%)、慢性腎炎症候群 41 例 (17.7%) および急速進行性腎炎症候群 19 例 (8.2%) が主な臨床診断であった (表 2)。

性別でみると、男性で薬剤性腎障害を主とするものが約 60% に比して、女性では約 40% と少なかった。他の臨床症候群診断において、急速進行性あるいは急性腎炎症候群と急性系球体障害を示すものが、男性では 6.5% であったのに比して女性では 15.6% と 2.4 倍に増加していた。とくに、60-70 歳代女性において、それぞれ 60 歳代 23 例中 5 例 (21.7%) と 70 歳代 23 例中 6 例 (26.0%) であり、同年代男性の 34 例中 1 例 (2.9%) と 20 例中 2 例 (10.0%) および 60 歳未満年齢層の 4.5% ~ 16.1% に比してその頻度が高かった。一方、ネフローゼ症候群の頻度は、男性 17.3%、女性 19.2% と同等であった。

・病理組織診断からの検討  
病理組織診断は 4 つに大別された。その内訳は、急性間質性腎疾患 60 例 (26.0%)、急

性間質性腎炎および急性尿細管壊死),慢性間質性腎疾患 55 例(23.8%,慢性間質性腎炎),系球体疾患 67 例(29.0%,膜性腎症,微小系球体変化,メサンギウム増殖性,巣状分節性系球体硬化,半月体形成性,膜性増殖性,管内増殖性),硬化性変化 18 例(7.8%,腎硬化症および硬化性系球体腎炎)および,その他 24 例であった(表 3).間質性病変が全体の約 55%である一方,系球体性病変が約 30%に認められた(図 3).臨床診断では,急性および慢性間質性病変では薬剤性腎障害が主な診断であったが,急速進行性あるいは急性腎炎症候群と診断されたものが約 10~20%含まれていた.一方,系球体疾患ではネフローゼ症候群が 44.4%を占めていた.さらに,病理診断では膜性腎症 38 例(全体の 16.5%,系球体疾患の 56.7%)および微小系球体変化 8 例(全体の 3.5%,系球体疾患の 11.9%)とメサンギウム増殖性腎炎 8 例(全体の 3.5%,系球体疾患の 11.9%),巣状分節性系球体硬化症 4 例(全体の 1.7%,系球体疾患の 6.0%),半月体形成性腎炎 4 例(全体の 1.7%,系球体疾患の 6.0%)であり,薬剤性系球体障害の特徴として膜性腎症が主であり,臨床診断のネフローゼ症候群に一致していた(図 3,表 4).

.病理組織分類による主要 4 病型の臨床病理学的特徴

病理組織診断(急性間質性腎疾患,慢性間質性腎疾患,系球体疾患,硬化性変化)の臨床指標を比較すると以下の成績であった(表 5).

1)性別:間質性病変において男女比に差はなかったが,硬化性変化では男性優位であった(表 5-1).

2)年齢層分布では,慢性間質性疾患において 30-40 歳代にピークが見られたが,それ以外の 3 群では 60 歳代にピークを認めた(図 4).

3)検尿所見では,間質性病変群はいずれも尿蛋白は定性で 2+以下,定量では平均 1.0g/日前後,尿潜血も半数は陰性であったが,一部の症例で尿中赤血球の増加を認めた.一方,系球体病変および硬化性病変では,尿蛋白の増加と尿潜血 2+以上が観察された(表 5-2).

4)血清クレアチニン値は,急性および慢性間質性病変で有意に増加していた( $p<0.001$ ).一方,血清アルブミン値は,系球体疾患で有意に減少した( $p<0.001$ )(表 5-3).

#### .原因薬剤と背景疾患登録

備考欄等で原因薬剤・背景疾患が記載されていた 68 例について検討すると Bucillamine による膜性腎症が 26 例で記載されていた(表 6,図 5).その他の関節リウマチ関連治療薬(DMARDs)を含めると薬剤が特定された 38%を占めた.さらに移植関連・ネフローゼ症候群・関節リウマチ等に使用されているシクロスポリンあるいはタクロリムスが 16 例(24%)を占めた.次に抗腫瘍薬の記載が 11 例にありプラチナ製剤が主体であったが,Gemcitabine による微小血栓性腎症が 3 例に認められた.さらに非ステロイド性消炎鎮痛薬や抗生剤が認められた.くわえてプロピルチオウラシル(Propylthiouracil,PTU)による抗好中球細胞質抗体陽性系球体障炎が 3 例報告されていた.今回の報告の主体は,原因解明のためと考えられる腎生検施行例が主体であり,これまでの臨床観察を主体とする報告と異なる臨床背景が示唆される.

## D. 考察

これまでの研究から腎臓専門医施設における薬剤性腎障害による入院が全患者

の 0.94% を占め、その原因薬剤として NSAIDs、抗腫瘍薬、抗菌薬が挙げられていた。また、その半数以上が直接型腎障害であったと報告されている。今回の登録例では、これらに加えて抗リウマチ薬や免疫抑制薬によるネフローゼ症候群を主体とする糸球体疾患あるいは硬化性病変が認められ、被疑薬により惹起される異なった病型を示し、改めて薬剤性腎障害の多様性が確認された。さらに先の検討では、36.5% が非可逆性であり、高齢者(65 歳以上)では腎機能回復までの期間の延長が観察されている。今回の検討では、高齢者ほど登録に占める割合が増加しており、予後の不良が推測される。今後の課題として、高齢者および特定の薬剤に関して、予後調査を含めたより詳細な統計が必要と考えられた。

## E. 結論

腎生検を必要とする薬剤性腎障害は、高齢者ほどその比率が増加した。臨床病理的には、急性間質性腎障害、慢性間質性腎障害、糸球体性疾患および硬化性疾患に大別され、被疑薬により惹起される病型は異なった。慢性間質性腎疾患は 30-40 歳代が中心であったが、それ以外の 3 病型では 60 歳代に最も多く認められ、腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者に注意を要する事が示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sugiyama H, Yokoyama H, Sato H, Saito T,

Kohda Y, Nishi S, Tsuruya K, Kiyomoto H, Iida H, Sasaki T, Higuchi M, Hattori M, Oka K, Kagami S, Kawamura T, Takeda T, Hataya H, Fukasawa Y, Fukatsu A, Morozumi K, Yoshikawa N, Shimizu A, Kitamura H, Yuzawa Y, Matsuo S, Kiyohara Y, Joh K, Nagata M, Taguchi T, Makino H; Committee for Standardization of Renal Pathological Diagnosis; Committee for Kidney Disease Registry; Japanese Society of Nephrology. Japan Renal Biopsy Registry and Japan Kidney Disease Registry: Committee Report for 2009 and 2010. Clin Exp Nephrol. 2013; 17(2):155-73.

2) 横山仁：高齢者ネフローゼ症候群 日本内科学会雑誌 102：1172-1179, 2013.

3) 杉山斉, 佐藤博, 上田善彦, 横山仁：腎疾患の疫学(レジストリーから)日本内科学会雑誌 102：1183-1191, 2013.

### 2. 学会発表

1) 杉山 斉, 佐藤 博, 上田善彦, 横山仁：腎臓病総合レジストリー(J-RBR/J-KDR)の 2012 年次報告と経過報告.第 56 回日本腎臓学会学術総会,(東京,2013.5),日本腎臓学会誌, 55：272, 2013.

2) 横山 仁：高齢者腎臓病：ネフローゼ症候群を中心に.第43回日本腎臓学会西部学術大会,(松山,2013.10),日本腎臓学会誌, 55：1172, 2013.

## H. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし