

まとめ

コリスチン腎症の発症にメガリンが関与する。

メガリンとコリスチンの結合を阻害することによって、コリスチン腎症を緩和するメガリンリガンド拮抗薬を同定した。

この拮抗薬はゲンタマイシン、バンコマイシン、シスプラチンのメガリン結合にも拮抗する。

尿中メガリン測定は、薬剤性腎障害の発症予測に有用である可能性がある。

2014年1月 国内特許出願「メガリン拮抗薬」
(新潟大学、味の素製薬)

2015年1月 PCT(国際特許)出願
(新潟大学、味の素製薬)

味の素製薬、DENKAと、今後、医薬品医療機器総合機構
(PMDA)に相談予定

共同研究者

新潟大学大学院医歯学総合研究科 機能分子医学講座
桑原琢治、青木弘行、金子麗華

新潟大学大学院医歯学総合研究科 病態栄養学講座
細島康宏、伴田亮平、奥田耕一、杉田奈々子

新潟大学大学院医歯学総合研究科 腎・膠原病・呼吸器・感染症内科(第2内科)
堀 好寿、青木信将、田邊嘉也、各務 博、成田一衛

デンカイノベーションセンター 黒澤寛之、平山吉朗、関根盛

味の素製薬 岩田博司

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

研究課題：薬剤性腎障害の診療ガイドラインの作成
診療ガイドライン作成分科会

研究分担者

山縣邦弘 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 教授

研究協力者

臼井丈一 筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学 准教授

共同研究者

筑波大学医学医療系臨床医学域腎臓内科学：臼井俊明、篠崎有希、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、萩原正大、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯

研究要旨

厚生労働省「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班」診療ガイドライン作成分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、ガイドラインのロードマップに則り、各作成メンバー、システムティックレビューメンバーは Minds の関連するガイドライン作成のための講習に参加をしながら、全体構成、CQ を決定し、各分担項目の執筆、システムティックレビューを行っている。来年度の発刊を目標とし、作業を継続する予定である。

A. 研究目的

本分科会では、薬剤性腎障害および腎機能障害時の薬剤投与方法に関する診療指針の作成を立案・計画している。本年度は、ガイドラインのロードマップに則り、ガイドラインの作成を行っている。

B. 研究方法

各作成メンバー、システムティックレビューメンバーは Minds の関連するガイドライン作成のための講習に参加をしながら、全体構成、CQ を決定し（スコープ：付表参照）、各分担項目の執筆、システムティックレビューを行う。

（倫理面への配慮）

特になし。

C. 研究結果

統括委員会・ガイドライン作成分科会の立ち上げ、本ガイドラインは、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等実用化研究事業「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」（平成 25～27 年度）の一環として作成している。研究代表者 1 名、分担研究者 1 名、研究協力者 1 名で統括委員会を結成し、研究代表者 1 名、分担研究者 5 名、研究協力者 2 名をガイドライン作成メンバー（腎臓専門医 7 名、薬剤師 1 名）とし、班会議毎にガイドラインの目的、対象、構成、CQ 案を検討した。各 CQ のエビデンスレビューに関しては、システムティックレビューメンバー（日本腎臓学会サポーターを中心に 10 名）を決定、エビデンスの収集依頼し、エビデンスの吟味、システムティックレビューを行っている。CQ 以外の解説に関しては、各担当者が執筆を進めている。ガイドライン作成メンバー、システムティックレビューメンバーともに、Minds 関係者による診療ガイドライン作成のための講演会を受講した上で、作業を行っている。

作成メンバー会議

平成 25 年 8 月 31 日 平成 25 年度第一回班会議（東京）作成メンバー決定、目的・構成

検討

平成 25 年 11 月 17 日 平成 25 年度第二回
班会議（東京）目的・構成検討

平成 26 年 1 月 26 日 平成 25 年度第三回班
会議（東京）目的・構成検討

平成 26 年 6 月 13 日 平成 26 年度第一回班
会議（神戸）目的・構成検討

平成 26 年 10 月 4 日 平成 26 年度第二回班
会議（神戸）目的, 対象, 構成決定, CQ 案
検討

平成 26 年 10 月 23 日 メール会議 スコー
プの作成

平成 26 年 10 月 25 日 第 44 回日本腎臓学
会東部学術大会（東京）ワークショップ 1「薬
剤性腎障害」 スコープの公表, ガイドライ
ン作成に関して公開討論

平成 26 年 11 月 25 日～同年 12 月 17 日 メ
ール会議 CQ の確定

平成 26 年 12 月 17 日～同年 12 月 22 日 メ
ール会議 各エビデンス（論文）の評価方法
とそれに基づくステートメントの推奨グレ
ードの付け方の決定

平成 27 年 2 月 1 日 平成 26 年度成果発表
会議（東京）進捗状況の確認

システマティックレビュー会議

平成 26 年 10 月 8 日 日本腎臓学会サポー
ター制度他によりシステマティックレビュ
ーメンバーの募集を開始

平成 26 年 11 月 30 日 システマティックレ
ビューメンバー募集の締め切り

平成 26 年 12 月 22 日 日本医学図書館協会
に文献検索を打診

平成 26 年 12 月 28 日 システマティックレ
ビューメンバー決定

平成 27 年 1 月 5 日 日本医学図書館協会に
文献検索依頼（覚書）

平成 27 年 1 月 9 日 システマティックレ
ビューメンバーに CQ 案提示

平成 27 年 1 月 13 日 日本医学図書館協会
に文献検索結果を納品

平成 27 年 2 月 1 日 システマティックレ
ビューキックオフ会議（東京）担当 CQ 決定

日本腎臓学会主催の診療ガイドライン作成の ための講演会

平成 26 年 8 月 9 日「ガイドライン作成方法」
聖路加国際病院福井次矢先生（東京）

平成 26 年 10 月 4 日「ガイドライン作成法・
評価法について」京都大学中山健夫先生（神
戸）

平成 26 年 10 月 24 日「ガイドライン作成
法・評価法について」京都大学中山健夫先生
（東京）

平成 27 年 1 月 17 日「ガイドライン改訂の
ための QI 調査に関する勉強会」九州大学中
島直樹先生（東京）

D. 考察

現在、薬剤性腎障害の診療ガイドラインの作
成を行っている。ほぼロードマップ通りに進捗
している。今後は、各 CQ の推奨決定、査読委
員の決定および査読の実施、関連学会への確認
を経て、来年度の発刊を目指している。

E. 結論

作成中の薬剤性腎障害の診療ガイドライン
の進捗状況を報告した。

G. 研究発表

1. 論文発表 英文論文

1. Koganemaru H, Hitomi S, Kai H, Yamagata K. A case of secondary syphilis demonstrating nephrotic syndrome and a solitary intrahepatic mass in a human immunodeficiency virus-1-infected patient. *J Infect Chemother*. 2015 Jan; 21(1):62-4.
2. Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y. Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy. *Am J Nephrol*. 2014; 39(5):449-58.
3. Morito N, Yoh K, Ojima M, Okamura M, Nakamura M, Hamada M, Shimohata H, Moriguchi T, Yamagata K, Takahashi S. Overexpression of MafB in Podocytes Protects against Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014, Nov; 25(11): 2546-57.
4. Nagai K, Ueda A, Yamagata K. Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease. *Ther Apher Dial*. 2014 Apr; 18(2): 210-1.
5. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Hum Pathol* 2014; 45(9): 1918-1927.

和文論文
なし

2. 学会発表

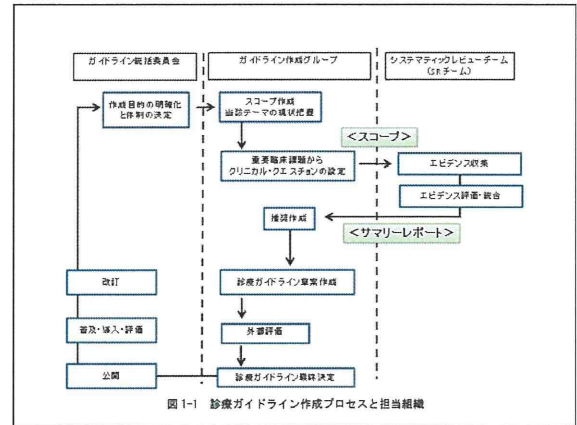
1. 岩瀬茉未子、斎藤知栄、萩原正大、臼井俊明、森山憲明、加瀬田幸司、樋渡昭、甲斐平康、臼井丈一、森戸直記、楊景堯、斎藤知栄、植田敦志、山縣邦弘：メトトレキサート (MTX) による急性腎障害に対して血液浄化療法が奏功した 2 症例. 第 59 回日本透析医学会学術集会・総会. 神戸. 2014 年 6 月 13 日
2. 臼井丈一、山縣邦弘：抗癌化学療法、VEGF 阻害薬関連腎障害の臨床病理学的検討、第 57 回日本腎臓学会学術総会、横浜、2014 年 7 月 5 日
3. 臼井俊明、萩原正大、森山憲明、永井恵、樋渡昭、甲斐平康、森戸直記、臼井丈一、斎藤知栄、楊景堯、山縣邦弘：メソトレキサート中毒に対する血液浄化療法の有効性、第 35 回日本アフェレシス学会学術大会、東京、2014 年 9 月 27 日
4. 臼井丈一：腎炎と免疫抑制剤、妊娠と薬情報センター開設 9 周年記念フォーラム、東京 2014 年 10 月 5 日
5. 臼井丈一、山縣邦弘：ワークショップ 1 薬剤性腎障害の診療ガイドライン、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014 年 10 月 25 日
6. 椎名映里、国府田恵、郡司真誠、大久保裕希、佐藤ちひろ、海老原至、千葉義郎、臼井丈一、山縣邦弘、小林正貴：ACE-I で急性腎不全を呈し血行学的・病理学的評価を行った高血圧の症例、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014 年 10 月 24 日
7. 臼井俊明、臼井丈一、森山憲明、永井恵、樋渡昭、萩原正大、甲斐平康、森戸直記、斎藤知栄、楊景堯、山縣邦弘、小島崇宏、河合弘二、西山博之、及川剛宏：チロシキナーゼ阻害薬関連腎障害発症に関わらず長期薬剤投与・生存可能であった転移性腎細胞癌の 2 症例、第 44 回日本腎臓学会東部学術大会、東京、2014 年 10 月 24 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

薬剤性腎障害GL作成

山縣邦弘



【エビデンスレベル】

- レベル1: システマティックレビュー/メタ解析
- レベル2: 1 つ以上のランダム化比較試験 (RCT)
- レベル3: 非ランダム化比較試験
- レベル4: 分析疫学的研究 (コホート研究や症例対照研究) (対照がない) 単群の介入試験
- レベル5: 記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
- レベル6: 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

【推奨グレード】

- 推奨グレード A : 強い科学的根拠があり、行うよう勧められる。
- 推奨グレード B : 科学的根拠があり、行うよう勧められる。
- 推奨グレード C1 : 科学的根拠はない (あるいは、弱い) が、行うよう勧められる。
- 推奨グレード C2 : 科学的根拠がなく (あるいは、弱く)、行わないよう勧められる。
- 推奨グレード D : 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

2014年6月15日: 第1回 ガイドライン統括委員会
ガイドライン作成の大きなスケジュール、概要の決定
2014年10月4日 第2回 ガイドライン統括委員会
ガイドラインの具体的骨格 (目次) の作成
以降メール会議

scopeの作成、確認

CQの作成、確認

2014年12月29日 日本医学図書館協会へ文献検索依頼

2015年1月20日 文献検索終了

2015年2月1日 第3回ガイドライン統括委員会

2015年2月1日 ステマティックレビューチーム全体会議

SR 解説 原稿

2015年4月末日

薬剤性腎障害の定義と分類

定義

『薬剤の投与により、新たに発症した腎障害、既存の腎障害の更なる悪化を認める場合』

薬剤による腎障害の機序として

- 1) 薬物そのものの腎構成細胞に対する直接毒性 (中毒性腎症)、
- 2) 薬剤による腎血流量減少や電解質異常による間接毒性、
- 3) アレルギー性機序・免疫学的機序により惹起される腎障害

が考えられる。

薬剤性腎障害の診断は、

- 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を認めること

以上の2点があれば診断可能。

実際には、以下の問題点がある。

- 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などにより、診断に難渋する
- ③ 原因と推定される薬剤も複数該当し、確定診断は困難。
- ④ ときに腎障害が固定して改善しないこと、長期にわたり緩徐に進行する場合がある

治療の基本は該当薬剤を可能な限り早期に同定し、中止することである

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

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

班員名簿

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

(H25-難治等 (腎) - 一般-001)

区分	氏名	所属等	職名
研究分担者	成田 一衛	新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学	教授
	横山 仁	金沢医科大学医学部 腎臓内科学	教授
	和田 隆志	金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学	教授
	鶴岡 秀一	日本医科大学医学研究科 腎臓内科学	教授
	寺田 典生	高知大学医学部 内分泌代謝・腎臓内科学	教授
	各務 博	新潟大学医歯学総合研究科 呼吸器・感染症内科学	准教授
	田邊 嘉也	新潟大学医歯学総合病院 感染管理部	准教授
	斎藤 亮彦	新潟大学医歯学総合研究科 機能分子医学寄附講座	教授
	山縣 邦弘	筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学	教授
	研究協力者	臼井 丈一	筑波大学医学医療系臨床医学域 腎臓内科学
坂井 宣彦		金沢大学医薬保健研究域医学系 血液情報統御学	助教
河野恵美子		新潟大学医歯学総合研究科 腎・膠原病内科学	医員

厚生労働科学研究費補助金

(難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患等実用化研究事業(腎疾患実用化研究事業)))

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

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
渡辺博文、後藤 眞、 成田一衛	マイクロバイオーム研 究の展望	富野康日己 柏原直樹 成田一衛	Annual Review 腎臓 2014	中外医学社	東京	2014	82-88
成田一衛	腎生検 60 周年記念誌“悠 久の流れ” 刊行にあたり	荒川正昭 下条文武 成田一衛 今井直史	腎生検 60 周 年記念誌	日本医学館	東京	2014 年	3-4
山本 卓、成田一衛	疼痛対策	高橋公太 他	腎と透析 臨時増刊号 透析・移植 のすべて	東京医学社	東京	2014 年	362-365
河野恵美子、成田一 衛	腎臓における薬剤の排 泄機構は、どうなってい るのですか？	富野康日己	腎臓病・高 血圧と薬剤 実践 Q&A	中外医学社	東京	2014 年	34-36
河野恵美子、成田一 衛	腎臓が薬物・薬剤によっ て障害を受けやすいの は、どうしてですか？	富野康日己	腎臓病・高 血圧と薬剤 実践 Q&A	中外医学社	東京	2014 年	37-38
河野恵美子、成田一 衛	薬剤性腎障害の発症機 序は、どのように考えら れているのですか？	富野康日己	腎臓病・高 血圧と薬剤 実践 Q&A	中外医学社	東京	2014 年	39-41
井上紘輔、寺田典生	急性尿細管間質性腎炎		腎疾患・透 析最新の治 療 2014-2016	南江堂	東京	2014	207-210
寺田典生	血尿	井上智子/稲 瀬直彦	症状別看護 過程	医学書院	東京	2014	922-927

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Wakasugi M, Kazama JJ, Tokumoto A, Suzuki K, Kageyama S, Ohya K, Miura Y, Kawachi M, Takata T, Nagai M, Ohya M, Kutsuwada K, Okajima H, Ei I, Takahashi S, Narita I.	Association between warfarin use and incidence of ischemic stroke in Japanese hemodialysis patients with chronic sustained atrial fibrillation: a prospective cohort study.	Clin Exp Nephrol	18	662-9	2014
Watanabe H, Goto S, Miyashita A, Maruyama H, Wakasugi M, Yokoseki A, Kuwano R, Narita I	Role of the p.E66Q variant of GLA in the progression of chronic kidney disease.	Clin Exp Nephrol	In press		2014.
Tsuchida Y, Kaneko Y, Otsuka T, Goto K, Saito A, Yamamoto K, Yamamoto T, Narita I	Upregulation of prolactin receptor in proximal tubular cells was induced in cardiac dysfunction model mice.	Clin Exp Nephrol	18	65-74	2014
Wakasugi M, Kazama JJ, Narita I.	Anticipated Increase in the Number of Patients Who Require Dialysis Treatment Among the Aging Population of Japan	Ther Apher Dial	In press		2014
Kiryuluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, et al.	Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens.	Nature genetics	46	1187-1196	2014
Kazama JJ, Yamamoto S, Wakasugi M, Narita I	A hip fracture in a dialysis patient with Abeta2M amyloidosis	Kidney Int	85	214-215	2014
Hayashi N, Akiyama S, Okuyama H, Matsui Y, Adachi H, Yamaya H, Maruyama S, Imai E, Matsuo S, Yokoyama H.	Clinicopathological characteristics of M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R)-related membranous nephropathy in Japanese.	Clin Exp Nephrol			2014 Dec 10. [Epub ahead of print]
Yokoyama H, Sugiyama H, Narita I, Saito T, Yamagata K, Nishio S, Fujimoto S, Mori N, Yuzawa Y, Okuda S, Maruyama S, Sato H, Ueda Y, Makino H, Matsuo S.	Outcomes of primary nephrotic syndrome in elderly Japanese: retrospective analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR).	Clin Exp Nephrol			2014 Sep 18. [Epub ahead of print]

Fujimoto K, Imura J, Atsumi H, Matsui Y, Adachi H, Okuyama H, Yamaya H, Yokoyama H.	Clinical significance of serum and urinary soluble urokinase receptor (suPAR) in primary nephrotic syndrome and MPO-ANCA-associated glomerulonephritis in Japanese.	Clin Exp Nephrol				2014 Dec 13. [Epub ahead of print]
Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T, Fujimoto S, Terada Y	Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease.	Kidney International	86	209-210		2014
Takao T, Horino T, Matsumoto R, Shimamura Y, Ogata K, Inoue K, Taniguchi Y, Taguchi T, Terada Y	Possible roles of tumor necrosis factor- α and angiotensin II type 1 receptor on high glucose-induced damage in renal proximal tubular cells.	Ren Fail	37(1)	160-164		2014
Fukuhara H, Taniguchi Y, Matsumoto M, Kuroda N, Fukata S, Inoue K1, Fujimoto S, Terada Y, Shuin T	IgG4-related tubulointerstitial nephritis accompanied with cystic formation.	BMC Urol				2014
Taniguchi Y, Matsumoto T, Tsugita M, Fujimoto S, Terada Y.	Spondylodiscitis and Achilles tendonitis due to gout.	Mod Rheumatol	24(6)	1026-1027		2014
Taniguchi Y, Karashima T, Yoshinaga Y, Shuin T, Fujimoto S, Terada Y.	Clinical characteristics of Japanese patients with reactive arthritis following intravesical BCG therapy for bladder cancer.	Mod Rheumatol	25(1)	161-163		2014
Taguchi T, Nakajima H, Terada Y.	Graves' dermopathy and acropachy.	Endocrine				2014
Taguchi T, Takao T, Terada Y.	Natural progression of a sporadic pheochromocytoma over 15 years.	Endocrine				2014
Taguchi T, Terada Y.	Images in clinical medicine. Subperiosteal bone resorption.	N Engl J Med	370(21)	e32		2014
Taguchi T, Nakayama S, Fujimoto S, Terada Y.	Lupus nephritis with positive myeloperoxidase/proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic autoantibody that developed after 17 years of propylthiouracil therapy.	Endocrine	46(2)	357-359		2014
Taguchi T, Inoue K, Terada Y.	Concentric-ring sign in adrenal hemorrhage.	Endocrine	47(3)	965-966		2014

Yokogawa M, Takaishi M, Nakajima K, Kamijima R, Fujimoto C, Kataoka S, Terada Y, Sano S.	Epicutaneous application of toll-like receptor 7 agonists leads to systemic autoimmunity in wild-type mice: a new model of systemic Lupus erythematosus.	Arthritis Rheumatol	66(3)	694-706	2014
Sakai Y, Suzuki A, Mugishima K, Sumi Y, Otsuka Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Tsuruoka S.	Effects of alogliptin in chronic kidney disease patients with type 2 diabetes.	Intern Med.	53 (3)	195-203	2014
Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S.	Febuxostat for treating allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease.	Ren Fail	36 (2)	225-231	2014
寺田典生、井下聖司、吉村和修、安達 進、島村芳子	急性腎障害：診断と治療の進歩. 特集 急性腎障害：診断と治療の進歩	日本内科学会雑誌	103	1153-1169	2014
堀野太郎、寺田典生	急性腎障害 (AKI) の診断と治療	週刊医学のあゆみ	249 (9)	737-742	2014
大出(濱田)佳寿、谷口義典、島村芳子、松本竜季、緒方巧二、井上紘輔、堀野太郎、寺田典生	高血圧と(プロ)レニン受容体	循環器内科	76(4)	410-413	2014
寺田典生	慢性腎臓病 (CKD) 患者における血清遊離型 α Klotho および FGF23 濃度測定による骨粗鬆症の発症リスクと生命予後予測の試み	Osteoporosis Japan 第9回 (平成25年度) リリー研究助成成果報告	22 (3)	564-569	2014
Koganemaru H, Hitomi S, Kai H, Yamagata K	A case of secondary syphilis demonstrating nephrotic syndrome and a solitary intrahepatic mass in a human immunodeficiency virus-1-infected patient	J Infect Chemother.	21(1)	62-4	2015
Hoshino J, Yamagata K, Nishi S, Nakai S, Masakane I, Iseki K, Tsubakihara Y	Carpal tunnel surgery as proxy for dialysis-related amyloidosis: results from the Japanese society for dialysis therapy.	Am J Nephrol.	39(5)	449-58	2014
Morito N, Yoh K, Ojima M, Okamura M, Nakamura M, Hamada M, Shimohata H, Moriguchi T, Yamagata K, Takahashi S	Overexpression of MafB in Podocytes Protects against Diabetic Nephropathy	J Am Soc Nephrol.	25(11)	2546-57	2014

Nagai K, Ueda A, Yamagata K	Successful Use of Tocilizumab in a Case of Multicentric Castleman's Disease and End-Stage Renal Disease	Ther Apher Dial.	18(2)	210-1	2014
Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV	Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature	Hum Pathol	45(9)	1918-27	2014
横山 仁	日本における腎臓病の疫学	医学のあゆみ	249(9)	751-756	2014
細島康宏、斎藤亮彦 成田一衛	肉食の是非- 「非」の立場から	日本抗加齢医学会 雑誌	10	77-81	2014
川村和子、成田一衛	妊娠と腎	医学のあゆみ 腎臓病のすべて	249	840-844	2014
河野恵美子、成田一衛	女性と高血圧	最新医学	84	271-278	2014

Question

12

腎臓における薬剤の排泄機構は、どうなっているのですか？

Answer

腎臓における薬剤の排泄機構は、①糸球体濾過、②近位尿細管での分泌、③近位・遠位尿細管での再吸収、の3段階に分類される。その総和として尿中への排泄量および速度が決定される。

1) 糸球体濾過 (glomerular filtration)

糸球体での濾過は基本的に細孔を通過する限外濾過であり、物質の濾過効率は分子サイズと荷電状態に影響される。分子量が小さく (15,000 以下)、分子の径が小さい (1.8 nm 以下) 粒子は血液中からほとんどすべて濾過される²⁾。一方、グロブリンなど、分子径が 4.4 nm 以上、分子量 80,000 以上の物質は濾過されず、またアルブミン (分子量 69,000) などの陰性荷電した物質は電氣的に中性の物質に比べて濾過されにくい。多くの薬物は血液中でアルブミンなどの血漿蛋白と結合して存在しているため、糸球体では濾過されにくく、血中からの消失が遅い。薬物の糸球体濾過速度は、血漿の糸球体濾過量 (glomerular filtration rate: GFR) と血漿蛋白に結合していない薬物濃度との積で表わされる。

また、併用薬や病態によって薬物の血漿蛋白結合率が変動し、糸球体濾過量が変動する可能性がある。

糸球体濾過のみで排泄される薬物として、分子量 5,500 で血漿蛋白と結合せず、尿細管での分泌・再吸収を受けないイヌリンが知られており、その腎クリアランスは糸球体濾過量を表す。

$$\text{GFR} = \text{尿中イヌリン濃度} \cdot \text{単位時間あたりの尿量} / \text{血清中イヌリン濃度}$$

臨床的には体内の筋肉で産生されるクレアチニン (Cr) が血漿蛋白と結合せず、かつ尿細管で分泌および再吸収をほとんど受けないことから、GFR を反映する指標としてクレアチニンクリアランス (CCr; 健常成人では 110~130 mL/min) がよく用いられる。しかし、Cr は尿細管でわずかに分泌されることから、腎不全時には過大評価する危険性があることに留意しなければならない。

2) 近位尿細管での分泌 (tubular secretion)

濾過を受けずに糸球体を通過した薬物は、輸出細動脈から尿細管周囲を取り巻く毛細血管網へ到達する。近位尿細管において、薬物が血液中から尿中へ能動的に分泌される過程は、血液中から尿細管細胞内への取り込み (側底膜輸送) と、尿細管細胞内から尿中への分泌 (刷子縁膜輸送) という2段階の膜輸送によって制御される。近位尿細管の上皮細胞膜には、陰イオン (アニオン) 輸送系による酸性薬物の分泌と陽イオン (カチオン) 輸送系による塩基性薬物の分泌を媒介する複数の輸送体 (トランスポーター) が存在する³⁾ (図 1)。

有機アニオントランスポーター (organic anion transporter: OAT) のうち、OAT は側底膜に局在

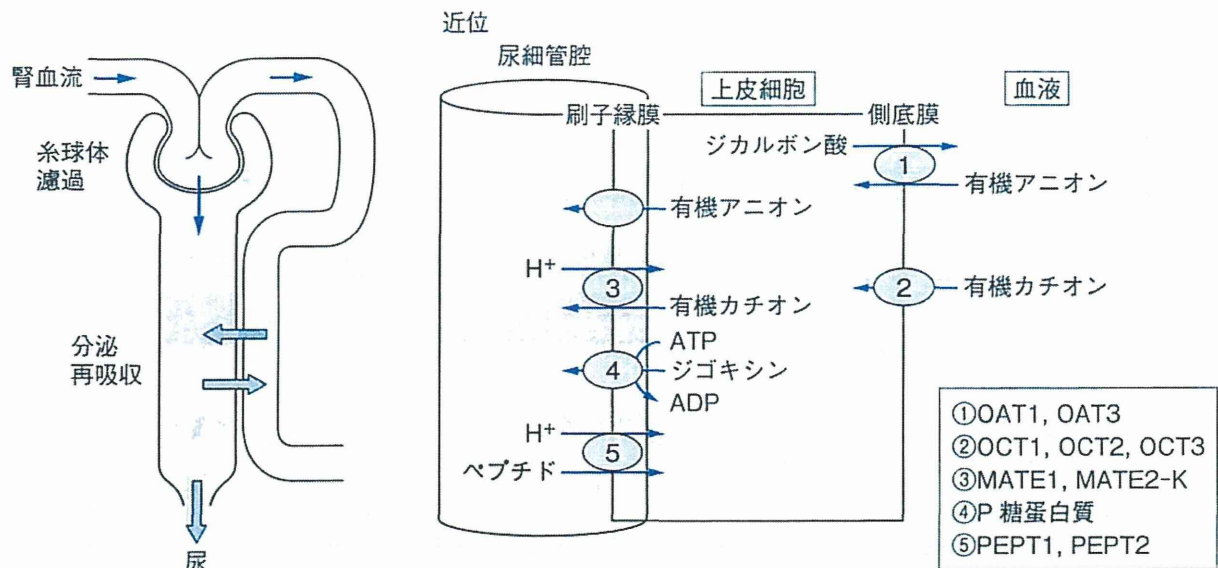


図1 ネフロンにおける薬物挙動と近位尿細管上皮細胞の薬物トランスポーター群
(乾 賢一. 臨床薬理学, 第3版. 医学書院; 2011¹⁾より一部改変)

し、4種類のアイソフォームが同定されている。ヒトにおいて、有機アニオン/ジカルボン酸を交換輸送する OAT 1 や OAT 3 が単離されており⁴⁾、βラクタム系抗菌薬、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、パラアミノ馬尿酸、メトトレキサート、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) などを基質として認識する。よって、これらの薬物を併用する場合には OAT 1 および OAT 3 を介した薬物相互作用による血中薬物濃度上昇に注意が必要である⁵⁾。

有機カチオントランスポーター (organic cation transporter: OCT) のうち、OCT は側底膜に局在し、3種類のアイソフォーム (OCT 1, OCT 2, OCT 3) が同定されている。薬剤ではシメチジン、プロカインアミドなどカチオン性薬物を認識することが明らかになっている。さらに Cr は OCT によって輸送される。

一方、刷毛縁膜型の有機カチオンアンチポーターの実体として H⁺/有機カチオンアンチポーター (MATE 1, MATE 2-K) が同定されている。

P 糖蛋白質 (P-glycoprotein) は尿細管刷毛縁側に発現し、ジゴキシンの分泌に関わることが明らかにされている。

3) 近位・遠位尿細管での再吸収 (reabsorption)

電解質、グルコース、アミノ酸などの生体必須物質は、近位尿細管刷毛縁膜に存在する H⁺/ペプチド共輸送体 (H⁺/peptide transporter: PEPT 1, PEPT 2) を介して能動的に再吸収される。この能動輸送によって、ペプチド様構造をもつ βラクタム系抗菌薬、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬や抗腫瘍薬ベスタチンが再吸収されることがわかっている。一方、異物である薬物の再吸収は、pH-分配仮説に従い遠位尿細管から受動輸送によって再吸収される。受動輸送による再吸収では消化管からの吸収と同様に、脂溶性物質が再吸収されやすい。また、尿中に分子型で存在する薬物が再吸収されやすいため、その規定因子である尿 pH にも影響される。さらに、尿中・血中の濃度勾配も受動輸送に影響するため、尿量による薬物濃度の変化も再

吸収に関与する。

文献

- 1) 乾 賢一. 4. 薬物の排泄. In: 日本臨床薬理学会, 編. 臨床薬理学, 第3版. 東京: 医学書院; 2011. p.112-6.
- 2) 灘井雅行, 長谷川高明. 腎における薬物の排泄機構—腎における薬物トランスポーターを介する輸送. 医学のあゆみ. 2005; 215: 495-500.
- 3) Inui KI, Masuda S, Saito H. Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney Int.* 2000; 58: 944-58.
- 4) Sekine T, Miyazaki H, Endou H. Molecular physiology of renal organic anion transporters. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006; 290: F251-61.
- 5) Uwai Y, Taniguchi R, Motohashi H, et al. Methotrexate-loxoprofen interaction: involvement of human organic anion transporters hOAT1 and hOAT3. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19: 369-74.

〈河野恵美子, 成田一衛〉

Question

13

腎臓が薬物・薬剤によって障害を受けやすいのは、
どうしてですか？

Answer

腎臓は体内で産生あるいは吸収された様々な代謝産物、化学物質および薬物を濃縮し、排泄する主要器官である。腎臓が薬物によって障害を受けやすい理由は腎臓における薬剤排泄の過程を理解することにつながる。腎臓が薬物により障害を受けやすい理由として、以下の事項があげられる^{1,2)}。

1) 豊富な腎血流量により薬物の到達量が多い

糸球体で血漿の濾過による原尿が生成されることから、十分な腎血流量の維持が重要である。実際、腎臓には心拍出量の約25%の血液が流れている。薬剤による腎細動脈障害は、腎血流量や糸球体濾過量の低下を引き起こし、腎前性の急性腎障害を招く。例えば、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害により、腎血流量調整を担うプロスタグランジン (PG) 産生阻害を介して、腎皮質血流が低下することで、急性腎障害を引き起こす。

2) 尿細管上皮細胞に薬物輸送系が存在するため薬物が上皮細胞内に取り込まれやすい

近位尿細管上皮細胞には側底膜輸送、刷子縁膜輸送の2段階の膜輸送が存在するため、薬物が上皮細胞内に取り込まれ、直接障害されやすい。例えば、カルバペネム系抗菌薬であるイミペネムは近位尿細管刷子縁膜に存在するデヒドロペプチダーゼ I (DHP-I) により分解され、その代謝産物が尿細管を強く障害する。この酵素阻害薬であるシラスタチンナトリウムはイミペネムの尿中排泄を増加させる³⁾ことから、臨床ではイミペネム・シラスタチンナトリウムの合剤 (商品名: チエナム[®]) が広く使用されている。また、アミノグリコシドは用量依存性に腎障害が生じる。尿細管刷子縁にあるメガリン受容体を介してエンドサイトーシスにより近位尿細管に取り込まれ、最終的にライソゾームに蓄積され、ライソゾームの障害から水解酵素の放出を惹起し、その結果尿細管壊死に陥る。よって、血中濃度 (特にトラフ値) を測定し、一定以上を超えないよう投与量を調整する。

3) 薬物代謝により毒性の高い抗酸化システムを凌駕する活性酸素に変換されやすい

セファロスポリン系抗菌薬は、近位尿細管側底膜にある有機アニオントランスポーターであるOATにより血液中から尿細管上皮細胞内に取り込まれ、刷子縁膜の透過性が悪いため、尿細管腔へほとんど分泌されず、活性酸素産生を介して、近位尿細管を障害する⁴⁾。また、抗癌剤シスプラチンは近位尿細管のS3部位尿細管上皮細胞に障害が多くみられ、これは有機カチオントランスポーターであるOCTとの関わりが報告されている。シスプラチンによる腎障害の機序として、活性酸素やミトコンドリアを介したアポトーシスの関与が知られている。

4) 尿細管腔内への薬物分泌と尿細管閉塞性障害

薬物が糸球体で濾過され原尿に移行し、さらに尿細管で分泌され原尿中の量が増大すると、尿の濃縮による尿細管腔内薬物濃度の上昇率は血中濃度の100倍に達することがある。

加えて、尿細管遠位部における尿pHの酸性化が原尿中の薬物溶解度の低下を起こし、生じた析出物が尿細管閉塞性障害を引き起こすことがある。メトトレキサートは、その投与量の90%以上は尿中に排泄され、遠位尿細管で原尿の酸性化により、析出しやすくなり閉塞を引き起こす。アセタゾラミドや重曹の併用による尿アルカリ化はメトトレキサートの溶解度を増し、尿細管内析出を防ぐ。

以上の複数の理由から、腎臓は多くの薬物による副作用が起こりやすい器官である。腎臓への副作用を早期に見出し、不可逆的病態に至る前に、障害の進行と原因薬物を把握し、その回復に対応しなければならない。

文献

- 1) 武井 卓, 新田孝作. 腎機能低下をきたす薬剤性腎障害. 日腎会誌. 2012; 54: 985-90.
- 2) 玄番宗一. 薬物による腎機能障害の病態と発症機序. 日薬理誌. 2006; 127: 433-40.
- 3) Verpooten GA, Verbist L, Buntinx AP, et al. The pharmacokinetics of imipenem (thienamycin-formamidine) and the renal dehydropeptidase inhibitor cilastatin sodium in normal subjects and patients with renal failure. Br J Clin Pharmacol. 1984; 18: 182-93.
- 4) Kiyomiya K, Matsushita N, Matsuo S, et al. Roles of oxygen radical production and lipid peroxidation in the cytotoxicity of cephaloridine on cultured renal epithelial cells (LLC-PK1). J Vet Med Sci. 2000; 62: 977-81.

〈河野恵美子, 成田一衛〉

Question

14

薬剤性腎障害の発症機序は、どのように考えられているのですか？

Answer

薬剤性腎障害は、機能障害と構造障害に大別される。機能障害の多くは、腎内血行動態や尿細管機能変化による水電解質・酸塩基平衡異常が主体であり、可逆的である。一方、構造障害は用量非依存性の免疫・アレルギー反応（過敏性）、用量依存性の細胞障害（直接型）などに分類される¹⁾。以下にそれぞれの原因別に概説する。

1) 免疫・アレルギー反応（過敏性）

急性腎不全の約半数は急性尿細管間質性腎炎の型をとるといわれ、主な発症機序としてアレルギーが考えられている。I～IV型まですべてが関与する可能性がある。I型は血清IgEが増加し、腎にIgE産生細胞、好塩基球、好酸球の浸潤を認め、レアギンにより生じた即時過敏反応を示す。II型は薬剤が尿細管からの分泌あるいは再吸収時に尿細管基底膜の蛋白と結合し、これが抗原となって抗TBM (tubular basement membrane) 抗体産生へつながり、尿細管障害を生じ間質へ波及する。III型は薬剤がハプテンとして蛋白と結合し、その抗体による免疫複合体が尿細管や間質に沈着する。IV型は間質に浸潤している感作Tリンパ球が再度、薬物抗原を認識するとすみやかに活性化され、種々のリンホカインを産生し組織に炎症が生じる。また、同様に誘導された細胞障害性Tリンパ球は細胞免疫性の遅延反応に関与している。

原因薬剤は、抗菌薬、非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)、利尿薬、抗てんかん薬など多岐にわたる。

2) 尿細管細胞障害（直接型）

薬剤の用量依存的にすべてのヒトに起こりうる。近位尿細管が直接障害されやすい。

バンコマイシンは、尿細管上皮細胞内に蓄積し、単独で腎障害を引き起こす。さらにバンコマイシンをアミノグリコシド系抗菌薬と併用すると、アミノグリコシド系抗菌薬の腎毒性をより強める。アミノグリコシド系抗菌薬はPK-PD理論により、最高血中濃度が高ければ高いほど殺菌力が強く、トラフ値が低いほど尿細管に取り込まれず、尿細管障害のリスクが減少する。つまり、投与間隔を延長するほど腎障害の発症率が低下する²⁾。バンコマイシン併用時はアミノグリコシド系抗菌薬の単独投与時よりも低い薬物血中濃度-時間曲線下面積 (area under the blood concentration time curve: AUC) で腎障害を発症し、バンコマイシン併用の影響はアミノグリコシド系抗菌薬1日1回投与よりも1日2回投与のほうが明らかに大きい。