

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）
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」

研究課題：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：本邦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 224 例）について、慢性腎臓病 CGA 分類に準拠して検討した。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%）、ネフローゼ症候群 42 例（18.2%）、慢性腎炎症候群 41 例（17.7%）であった。病理組織型は、急性間質性疾患 26.0%、慢性間質性疾患 23.8%、糸球体疾患 29.0%、硬化性変化 7.8%、その他 10.4% であり、高齢者では糸球体疾患と急性間質性疾患が主な診断であった。さらに、急性・慢性間質性疾患および糸球体疾患における CGA 分類高リスク例は、それぞれ 75.0%、75.9%、40.9% と間質性疾患で高率であった。腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者および CGA 分類高リスクを示す間質性病変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登録された腎生検例、特に高齢者および間質性病変例について、臨床病理学的分類およびその予後を推

定する上で慢性腎臓病 CGA 分類に準拠して検討した。

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Bucillamine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)。

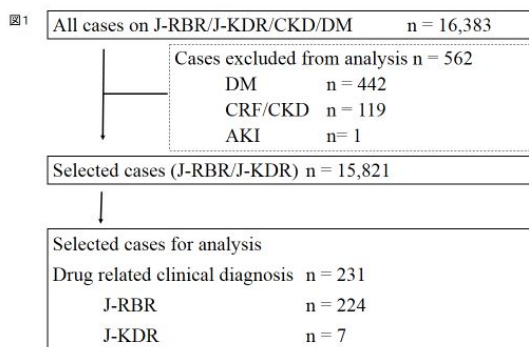


図1:腎臓病総合レジストリー:薬剤性腎障害の解析

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 224 例 (97.0%)、J-KDR 登録 7 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 (表 1)。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。

・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)。

性別で見ると、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糸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)、糸球体疾患 67 例 (29.0%、膜性腎症、微小糸球体変化、メサンギウム増殖性、巣状分節性糸球体硬化、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糸球体腎炎) および、その他 24 例であった。間質性病変が全体の約 55% である一方、糸球体性病変が約 30% に認められた (表 3・付図)。

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、糸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%、糸球体疾患の 56.7%) および微小糸球体変化 8 例 (全体の 3.5%、糸球体疾患の 11.9%) とメサンギウム増殖性腎炎 8 例 (全体の 3.5%、糸球体疾患の 11.9%)、巣状分節性糸球体硬化症 4 例 (全体の 1.7%、糸球体疾患の 6.0%)、半月体形成性腎炎 4 例 (全体の 1.7%、糸球体疾患の 6.0%) であり、薬剤性糸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。

・病理組織分類による主要 3 病型における臨床病理学的特徴と CGA 分類

病理組織診断 (急性間質性腎疾患、慢性間質性腎疾患、糸球体疾患) の臨床指標を検討すると以下の成績であった。

- 1) 急性間質性疾患 (表 4): CGA 分類高リスクが 36 例中 25 例 (75.0%) を占め、特に高齢者において尿蛋白 (1 日定量、尿蛋白・クレアチニン比) の増加が有意であった (それぞれ、 $p=0.049$, $p=0.002$)。
- 2) 慢性間質性疾患 (表 5): CGA 分類高リスクが 29 例中 22 例 (75.9%) を占め、特に高齢者において血清クレアチニン値上昇と eGFR 低下が有意であった (それぞれ、 $p=0.011$, $p=0.001$)。

- 3) 糸球体疾患(表6): CGA分類では, 44例中高リスク18例(40.9%), 中等度リスク22例(50.0%)であり, 非高齢成人において血清クレアチニン値上昇が有意であった($p=0.03$).

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, 急性および慢性間質性疾患において, CGA分類高リスクが75.0~75.9%を占め, 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・病態に関して, 予後調査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た. さらに, 間質性疾患では高リスク例が主体であり, 腎生検を必要とする薬剤性腎障害においても高齢者およびCGA分類高リスクを示す間質性病変に注意を要する事が示された.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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]

- 2) 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]
- 3) 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]

2. 学会発表

- 1) 横山 仁, 成田一衛: ワークショップ「薬剤性腎障害」日本腎臓病総合レジストリーにおける薬剤性腎障害の実際. 第44回日本腎臓学会東部学術大会(東京, 2014.10), 日本腎臓学会誌, 56: 809, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。