

# 薬剤性腎障害

(DKI ; drug-induced kidney injury)

2019.5.9 ショートレクチャー  
腎臓内科 長谷川 伸

## I 疫学

### 我が国のDKIの疫学

全国規模で行われた調査報告

(1) 腎専門施設を対象とした新規発生DKIに関するアンケート調査  
(2007~2009年 ; 47施設 回収率61.7%)

入院患者のうち **0.955 %** (183 例)

非回復例 **36.5 %**

原因薬剤

**NSAIDs 25.1 %**、抗腫瘍剤 18.0 %、抗菌薬 17.5 %、造影剤 5.7 %

(2) 日本腎生検レジストリー(J-RBR)登録症例より (2007~2015年)

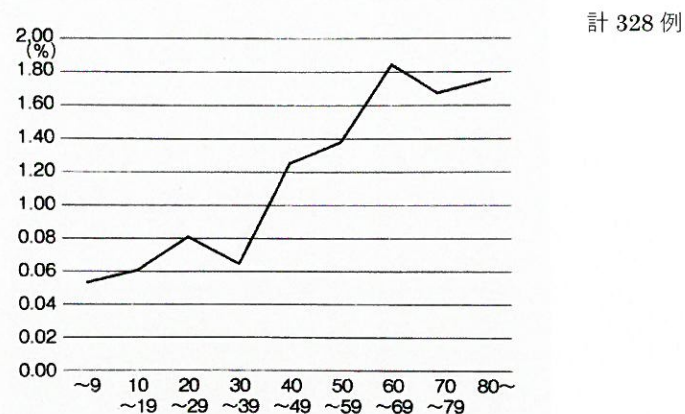


図1 DKIの年齢層別の頻度

J-RBRにおけるDKIの頻度は、年齢が上がるほど増加した(ピークは60歳代)。60歳代は10歳代の約3倍高頻度である(0.62% vs 1.86%) (文献3より引用)

## II-1 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
- 3) **他の原因が否定**できる

### 実臨床におけるDKIの問題点

- 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こと
- 3) 原因と推定される薬剤が複数あり確定診断が困難なことがある
- 4) 時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こと

## II-2 分類 (発生機序による)

| 発生機序        | 主な臨床病型                            | 病態   | 主要薬剤   |
|-------------|-----------------------------------|--|--|
| 中毒性         | 急性腎障害、慢性腎不全                       | 尿管毒性物質による急性尿管壊死、尿管萎縮                               | アミノグリコシド系抗生物質、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      |
|             | 慢性腎不全                             | 慢性間質性腎炎  | NSAID s、重金属、アリストロキア酸                               |
|             | 急性腎障害                             | 血栓性微小血管症   | カルシニューリン阻害剤、マイトマイシンC                               |
|             | 近位尿管障害 (尿酸、Fanconi症候群など)          | 近位尿管での各種障害   | アミノグリコシド系抗生物質                                      |
|             | 遠位尿管障害 (通縮力障害、尿管管性アシドーシス、高カリウム血症) | 遠位尿管での各種障害   | リチウム製剤、アンカテリシンB、SI合剤、カルシニューリン阻害剤                   |
| アレルギー免疫学的機序 | 急性腎障害                             | 急性尿管間質性腎炎  | 抗腫瘍、H2受容体拮抗薬、NSAID s など多数                          |
|             | ネフローゼ症候群                          | 微小変化型ネフローゼ症候群                                      | 金製剤、d-ペニシラミン、NSAID s、リチウム製剤、インターフェロンα、トリメタジオン      |
|             | 蛋白尿～ネフローゼ症候群                      | 膜性腎症   | 金製剤、d-ペニシラミン、プシラミン、NSAID s、カプトプリル、インフリキシマブ         |
|             | 急性腎障害～慢性腎不全                       | 半月体形成性腎炎<br>ANCA関連血管炎                              | d-ペニシラミン、プシラミン<br>プロピルチオウラシル(PTU)、アロプリノール、d-ペニシラミン |
| 間接毒性        | 急性腎障害                             | 腎血流量の低下<br>脱水/血圧低下に伴発する急性尿管障害<br>腎血流障害の遅延による急性尿管壊死 | NSAID s、RAS阻害剤 (ACEI、ARB、抗アルドステロン薬)                |
|             |                                   | 横紋筋融解症による尿管障害→尿管壊死                                 | 各種向精神薬、スタチン類、フィブラート系                               |
|             | 電解質異常                             | 主に遠位尿管障害   | NSAID s  |
|             | 多尿                                | 高カルシウム血症による浸透圧利尿                                   | ビタミンD製剤、カルシウム製剤                                    |
|             | 慢性腎不全                             | 慢性低カリウム血症による尿管障害                                   | 利尿薬、下剤   |
| 尿路閉塞性       | 急性腎障害、水腎症                         | 過剰にプリン体生成の結果、尿酸結石により尿路閉塞                           | 抗痛剤による腫瘍崩壊症候群                                      |
|             | 急性腎障害                             | 結晶形成性薬剤による尿管閉塞                                     | 抗ウイルス薬、抗真菌薬の一部                                     |

## II-3 予防・治療

### 中毒性 (容量依存性)

予防: ① 宿主要因の回避

脱水、利尿剤使用、高齢者、感染症、糖尿病など

② 血中濃度測定による至適投与量の調節

治療: 基本は被疑薬の中止・減量

### 免疫学的機序 (発症予測は困難)

予防: 薬剤アレルギーの既往の確認

宿主要因

治療: 基本は被疑薬の速やかな中止

遷延性ならステロイド療法を考慮

## III 腎機能障害時の薬剤の使い方

## 薬物の排泄経路 (腎臓からの排泄)

### 1) 糸球体での濾過

Key word: 遊離型薬剤(未変化体)、血中濃度、蛋白結合率、GFR

### 2) 尿管分泌による管腔側への排泄

Key word: 蛋白結合型薬剤、能動輸送 (各種担体)、競合 (相互作用)

### 3) 管腔側からの尿管再吸収

Key word: 脂溶性、非イオン型、薬剤のpKa、尿pH

## 腎機能障害時の薬物投与設計 (1)

調整の際には**投与薬物の特徴**を考慮し検討する

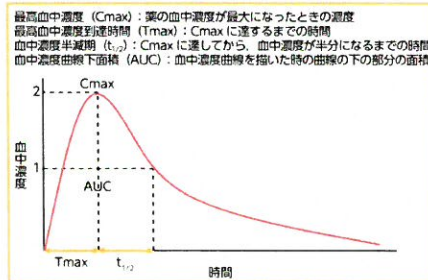
腎機能正常者の場合と同様に、  
**血中濃度時間曲線下面積 (AUC)**  
と**平均血中濃度**が得られるように

**時間依存性の薬剤**なら

⇒ 投与間隔を変えずに1回投与量  
を減量 (初回投与量は通常量を投与)

**濃度依存性の薬剤**なら

⇒ 1回投与量を変えず投与間隔を延長  
(ピークやトラフ濃度)



## 腎機能障害時の薬物投与設計 (2)

**腎機能評価 GFR が重要**

**eGFR** . . . . あくまでも簡易式 ( $194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢 (才)}^{-0.287}$ )  
CCr より GFR に近いとされるが注意が必要。  
(eGFR の正確性: 75% の患者が **実測 GFR ± 30%** の範囲に入る程度)

**eGFR**: 標準化された体表面積 ( $1.73 \text{ m}^2$ ) に対する GFR が計算される  
理論的には、 $1.73 \text{ m}^2$  より大きい患者 ⇒ 実測より小さい値  
 $1.73 \text{ m}^2$  より小さい患者 ⇒ 実測より大きい値

実際の Drug Information では

**体表面積非補正のクレアチニン・クリアランス実測値**を  
基に投与量や投与間隔が記載されていることがほとんど

薬物投与量の評価には **患者個別の GFR** を算出する必要がある  
**個別 GFR = eGFR × (患者の体表面積 / 1.73)**

## 腎機能障害時の薬物投与設計 (3)

**個別 GFR に基づき投与設計を行う**

**治療薬物モニタリング (TDM)** で薬物の用法用量を調節する

**腎排泄型薬物**: 薬物の尿中未変化体排泄率 (**fu**) > 60 %

**fu** が 40 % 以上の薬剤 ⇒ 投与量や投与間隔の調整が必要

投与調整: Giusti-Hayton 法による投与調整法

GFR に応じて投与量を減量する場合

**補正投与量 = 通常投与量 × G**

GFR に応じて投与間隔を延長させたい場合

**補正投与間隔 = 通常投与間隔 / G**

**G: 投与補正指数 =  $1 - fu \times (1 - GFR / 100)$**

**例題 1)** 尿中排泄率 80% の ファモチジン (常容量 40mg/日) を GFR 6 mL/min の透析導入前の患者に投与

ファモチジン: 通常 1回 20 mg × 1日 2回

**G: 投与補正指数 =  $1 - fu \times (1 - GFR / 100)$**

補正投与量 = 通常投与量 × G

補正投与間隔 = 通常投与間隔 / G

**G: 投与補正指数 =  $1 - 0.8 \times (1 - 6 / 100) = 0.248$**

補正投与量 = 40 mg × 0.25 = 10 mg

補正投与間隔 = 12 hr / 0.25 = 48 hr

**1回 10 mg × 1日 1回**

**1回 20 mg × 48時間おき**

**(1回 5 mg × 1日 2回)**

例題2) mg/kg<sup>\*1</sup>で表記された塩酸バンコマイシンの個別腎機能と体表面積による投与量設定

※1 体格別容量設定の薬剤である（他にkg/m<sup>2</sup>などもある）  
これに対し（mg/日）は固定容量設定

Aさん：70才女性、身長160cm、体重60kg、Cr 0.7 mg/dL  
標準化eGFR：62.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
個別eGFR<sup>\*</sup>：58.7 mL/min  
推算CCr<sup>\*</sup>：70.8 mL/min

Bさん：70才女性、身長150cm、体重40kg、Cr 0.7 mg/dL  
標準化eGFR：62.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
個別eGFR<sup>\*</sup>：47.1 mL/min  
推算CCr<sup>\*</sup>：47.2 mL/min

※2 体表面積補正した（日本腎臓病薬物療法学会HPを利用）  
※3 Cockcroft-Gault式

バンコマイシンの腎機能別の体重換算による投与設計  
（抗菌薬TDMガイドライン2016）

| eGFR<br>(mL/分/1.73m <sup>2</sup> ) | 負荷投与（初回のみ）  | 1日VCM投与量           |
|------------------------------------|-------------|--------------------|
| ≥ 120                              | 30 mg/kg    | 20 mg/kg × 2 回     |
| 90～120                             | 25 mg/kg    | 15 mg/kg × 2 回     |
| 80～90                              | 15 mg/kg    | 12.5 mg/kg × 2 回   |
| 60～80                              |             | 20 mg/kg × 1 回     |
| 50～60                              | —           | 15 mg/kg × 1 回     |
| 30～50                              |             | 12.5 mg/kg × 1 回   |
| < 30                               | 適応としない      |                    |
| HD                                 | 20～25 mg/kg | 透析後に7.5～10 mg/kg   |
| CHDF                               | 20～25 mg/kg | 7.5～10 mg/kg × 1 回 |

例題2) mg/kg<sup>\*1</sup>で表記された塩酸バンコマイシンの個別腎機能と体表面積による投与量設定

Aさん：70才女性、身長160cm、体重60kg、Cr 0.7 mg/dL  
標準化eGFR：62.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
個別eGFR<sup>\*</sup>：58.7 mL/min  
推算CCr<sup>\*</sup>：70.8 mL/min

20mg/kg × 60kg = 1,200mg 1日1回 投与

Bさん：70才女性、身長150cm、体重40kg、Cr 0.7 mg/dL  
標準化eGFR：62.6 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
個別eGFR<sup>\*</sup>：47.1 mL/min  
推算CCr<sup>\*</sup>：47.2 mL/min

20mg/kg × 40kg = 800mg 1日1回 投与

例題3) セフォチアム（CTM）の投与量設定

設定：重症尿路感染症の高齢患者にCTMの点滴投与をする。  
CRP 24mg/dLで食欲なく脱水もありそう

89才女性、身長140cm、体重43kg、Cr 5.66 mg/dL  
標準化eGFR：5.93 mL/min/1.73m<sup>2</sup>  
個別eGFR：4.4 mL/min  
推算CCr：4.6 mL/min

G：投与補正指数 =  $1 - 0.6 \times (1 - 4.4 / 100) = 0.426$

補正投与量 = 2g × 0.4 = 0.8g

補正投与間隔 = 12 hr / 0.4 = 30 hr

CTM：1回1g × 1日1回  
（1回0.5g × 1日2回）

# 体重とeCCrとeGFRの関係

85歳 女性 : Cr 1.0 mg/dL、身長 150 cm

