

2018.10.19  
救急部カンファレンス

# 薬剤性腎障害について

～NSAIDsによる腎障害を中心に～



**松山赤十字病院 腎臓内科**

Matsuyama Red Cross Hospital

Kidney Center

福満 研人	岡 英明	七條 聖	近藤 美佳
平島 佑太郎	相原 成志	上村 太郎	原田 篤実

# 薬剤性腎障害 (Drug-induced kidney injury: **DKI**)

## 定義

薬剤の投与により、**新たに発症した腎障害**、  
あるいは**既存の腎障害のさらなる悪化**を認める場合。

## 機序

- ①中毒性腎障害
- ②アレルギー機序(急性間質性腎炎)
- ③間接毒性(電解質異常, 腎血流量減少)
- ④尿路閉塞性腎障害(結晶・結石形成)

## 診断

- ①該当する薬剤の投与後に発生。
- ②中止により腎障害の消失, 進行の停止
- ③他原因が否定できる場合

# DKI

## 疫学

- 腎専門医施設での全入院患者のうち約1%。
- 36.5%が非回復。
- NSAIDs, 抗腫瘍薬, 抗菌薬, 造影剤が主要因。  
25.1%    18.0%    17.5%    5.7%

## 治療

- 被偽薬の中止
- ステロイド療法を考慮※

薬剤性急性間質性腎炎において、被偽薬中止でも腎障害が遷延した場合

発症機序	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	尿細管毒性物質による急性尿細管壊死, 尿細管萎縮	アミノグリコシド系抗菌薬, 白金製剤, ヨード造影剤, パンコマイシン, コリスチン, 浸透圧製剤
	慢性腎不全	慢性間質性腎炎	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), 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薬, マイトマイシンC
	近位尿細管障害 (尿糖, 尿細管性アシドーシス, ファンconi症候群)	近位尿細管での各種障害	アミノグリコシド系抗菌薬
	遠位尿細管障害 (濃縮力障害, 尿細管性アシドーシス, 高カリウム血症)	集合管での各種障害	リチウム製剤, アムホテリシンB, ST合剤, カルシニューリン阻害薬
アレルギー・免疫学的機序	急性腎障害	急性尿細管間質性腎炎	抗菌薬, H2プロックカー, NSAIDs など多数
	ネフローゼ	微小変化型ネフローゼ	金製剤, D-ペニシラミン, NSAIDs, リチウム製剤, インターフェロンα, トリメタジオン
	タンパク尿~ネフローゼ	膜性腎症	金製剤, D-ペニシラミン, プシラミン, NSAIDs, カプトプリル, インプリキシマブ
	急性腎障害~慢性腎不全	半月体形成性腎炎	
ANCA 関連血管炎			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 脱水/血圧低下に併発する急性尿細管障害	NSAIDs, RAS系阻害薬(ACEI, ARB, 抗アルドステロン薬)
		腎血流障害の遷延による急性尿細管壊死	
		横紋筋融解症による尿細管障害→尿細管壊死	各種向精神薬, スタチン, フィブレート系薬
	電解質異常(低ナトリウム血症, 低カリウム血症)	主に遠位尿細管障害	NSAIDs
	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細管障害	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, 尿酸結石により閉塞	抗癌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細管閉塞	溶解度の低い抗ウイルス薬, 抗菌薬の一部, トピラマート

**NSAIDsはあらゆる機序で腎障害を来しうる**

# NSAIDs

非ステロイド性消炎鎮痛薬：NSAIDs

Non-Steroidal Anti inflammatory Drugs

と

腎障害

# NSAIDsの処方の実際

我が国の売上高は**365億円(46.8億錠)**。全薬剤中**30位**

2017年度医療用医薬品国内売上高より

米国のNSAIDs処方は**300億錠以上**

AJKD 1996; 28: 56-62

入院を要した薬剤性腎障害の**約25%がNSAIDs関連**。

H22年度CKDの早期発見・予防・治療標準化・進行阻止に関する調査研究

どのような機序で腎障害を来す？

# アラキドン酸カスケード

細胞膜リン脂質

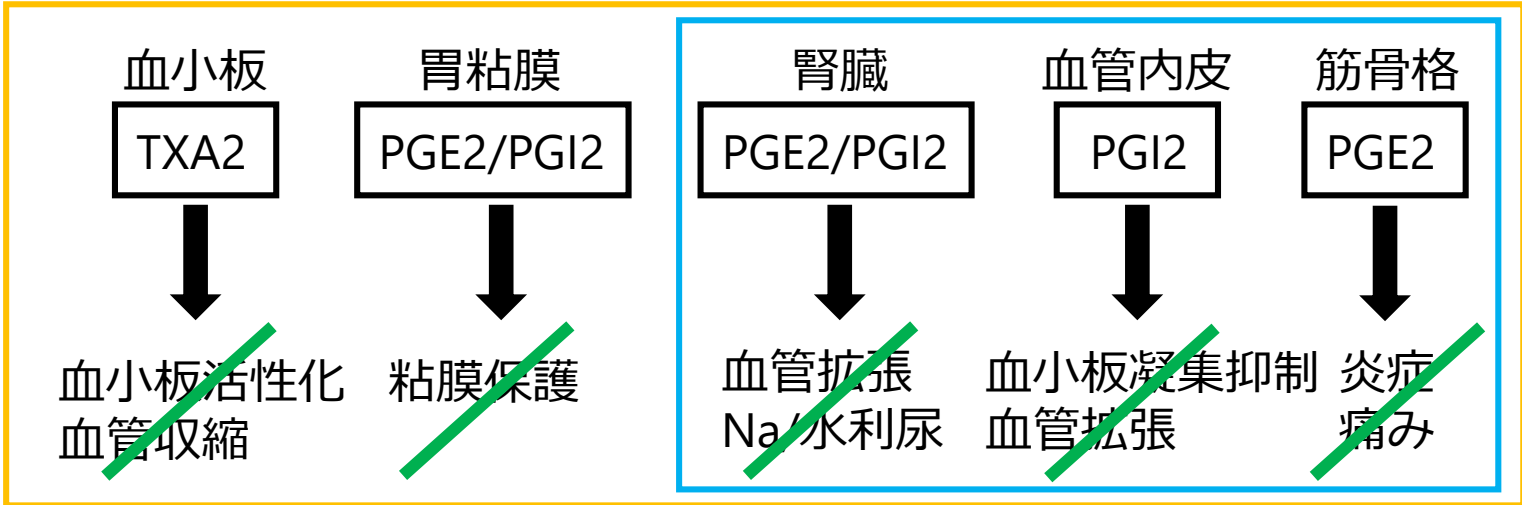


遊離アラキドン酸



PGs合成阻害 =  
血管拡張阻害

NSAIDs



血栓傾向

胃潰瘍

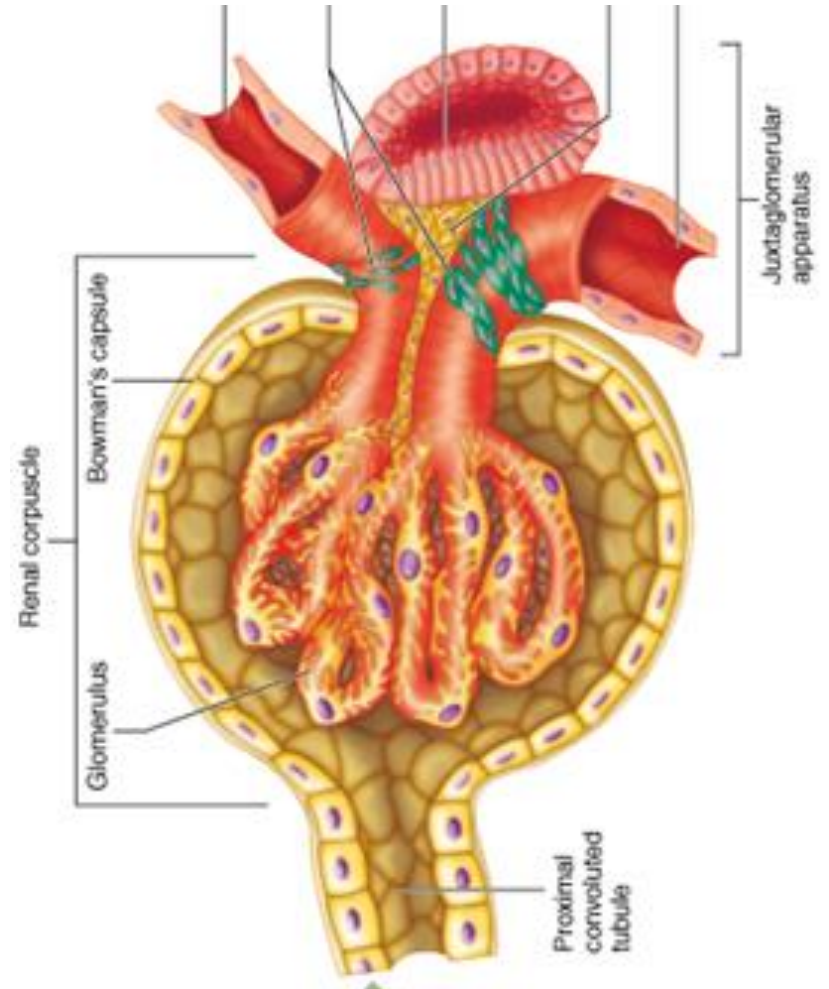
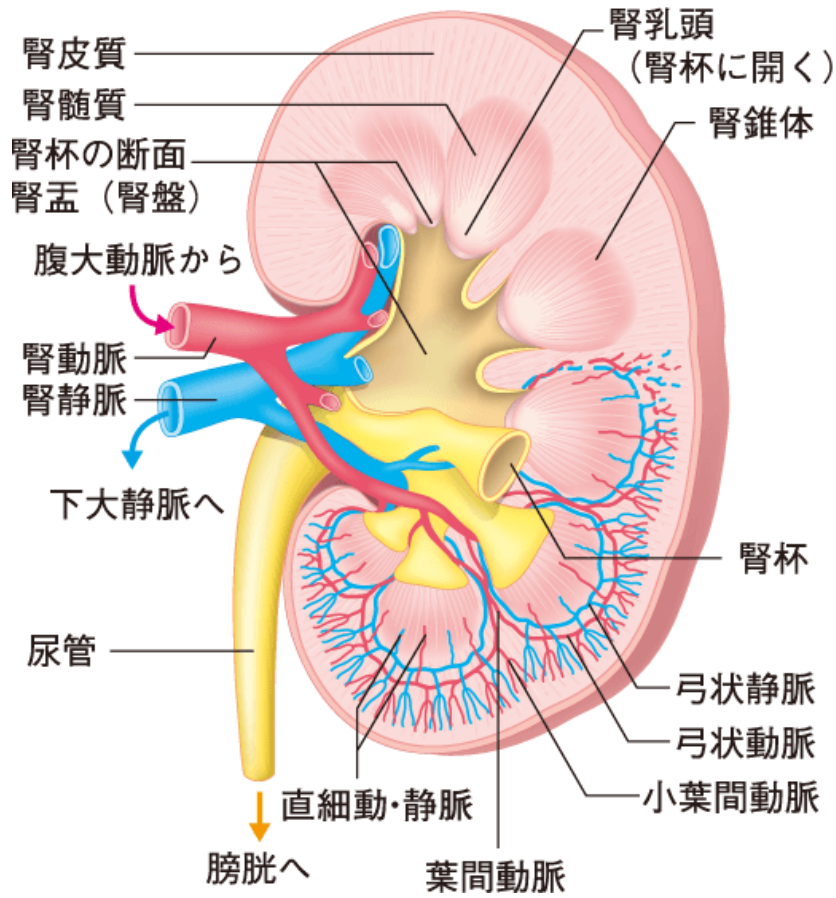
虚血  
浮腫

血栓傾向

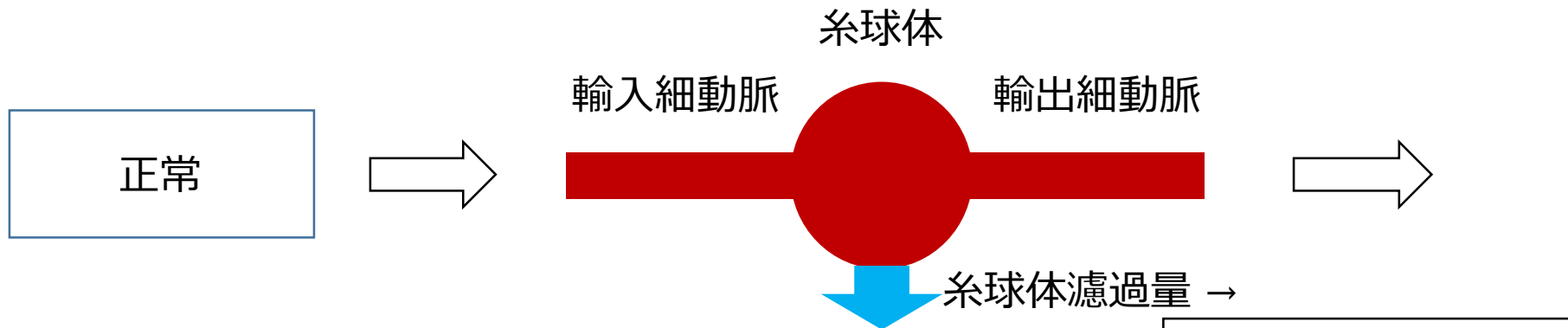
鎮痛



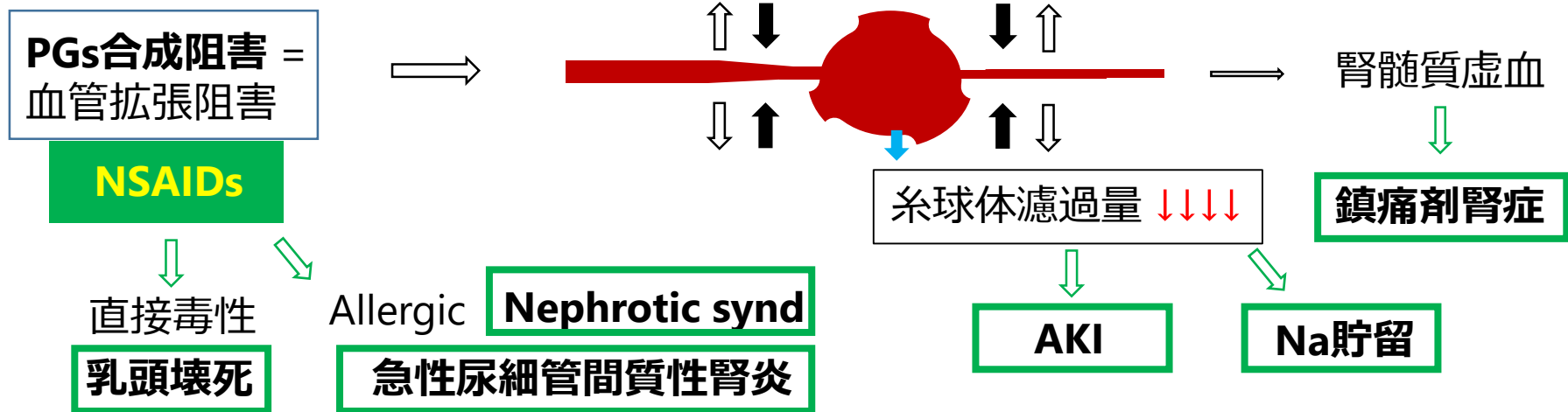
# 腎臓の解剖



# NSAIDsによる腎障害の機序



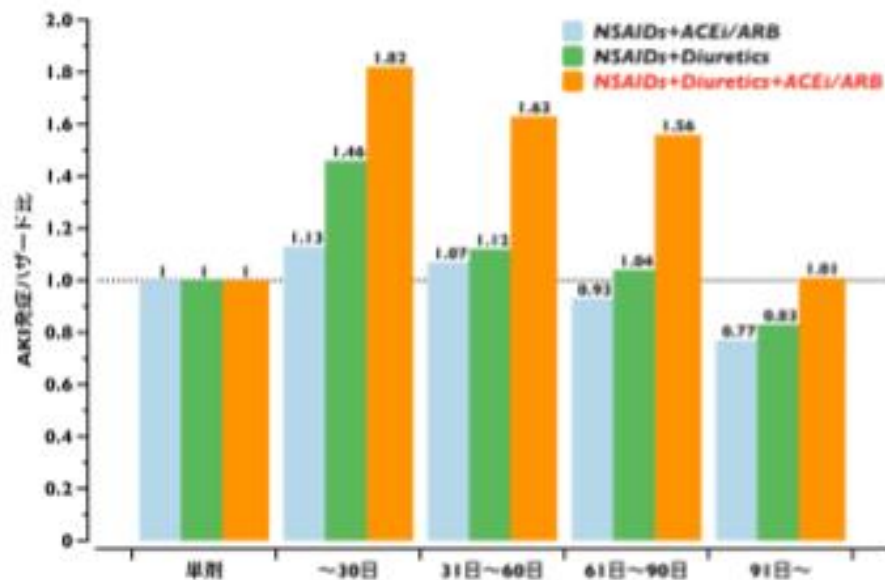
虚血が長期間に及ぶと、  
**尿細管壊死**を来し**不可逆性の腎障害**となる。



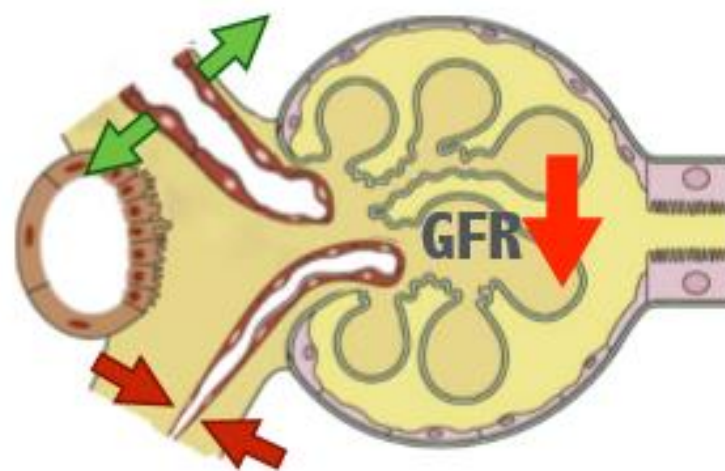
# 利尿剤+RA系抑制薬+NSAIDs併用は急性腎障害リスク

Concurrent use of Diuretics, ACEi, and ARB with NSAIDs and risk of AKI

BMJ 2013;346:e8525より作図



★ ACEi / ARB  
輸出細動脈拡張 (AT-2遮断)



★ 利尿薬  
腎血流を低下

★ NSAIDs  
輸入細動脈を収縮 (PGs合成阻害)

# 高齢者の安全な薬物療法ガイドライン2015

## 1 CQ：NSAIDs投与は腎機能低下のリスクを高めるか？

高齢者では軽度の腎機能低下を認めることが多く、NSAIDsはさらに腎機能を低下させるリスクが高いため、長期間の使用や常用は避け、使用する場合は低用量とする。（エビデンスの質：高、推奨度：強）

なお、COX-2選択性NSAIDsやNSAIDsに含まれないアセトアミノフェンについても腎障害に対する安全性は確立していない。いずれも使用量は最小限にとどめるべきである。（エビデンスの質：低、推奨度：弱）

## 2 CQ：NSAIDsは電解質異常のリスクがあるか？

NSAIDsは腎機能低下以外に、自由水クリアランスの低下をきたすため、低Na血症に注意する。（エビデンスの質：低、推奨度：弱）

## 3 CQ：降圧薬治療中の高齢者は、NSAIDs投与により腎障害のリスクが高まるか？

NSAIDs、RA系阻害薬、利尿薬を併用した場合は、腎機能低下や低Na血症のリスクが増大する。（エビデンスの質：中、推奨度：弱）

- ・ 高齢者は除脂肪体重，水分量減少しており潜在的に腎機能が低下している
- ・ NSAIDsは高齢者の間で使用頻度が上がる

## 高齢者にはNSAIDsは推奨しない (米国老年学会)

### Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons

American Geriatrics Society Panel on the Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons

J Am Geriatr Soc. 2009 Aug;57(8):1331-46

- アセトアミノフェンは効果と安全性から筋骨格系疼痛の初期～継続薬物治療に推奨。
- 中等度以上の痛み、機能障害の痛み、痛みによるQOL低下にはオピオイドを推奨。
- NSAIDs (COX選択性によらず) は、最大限の注意で厳選された患者にのみ使用。

### American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults

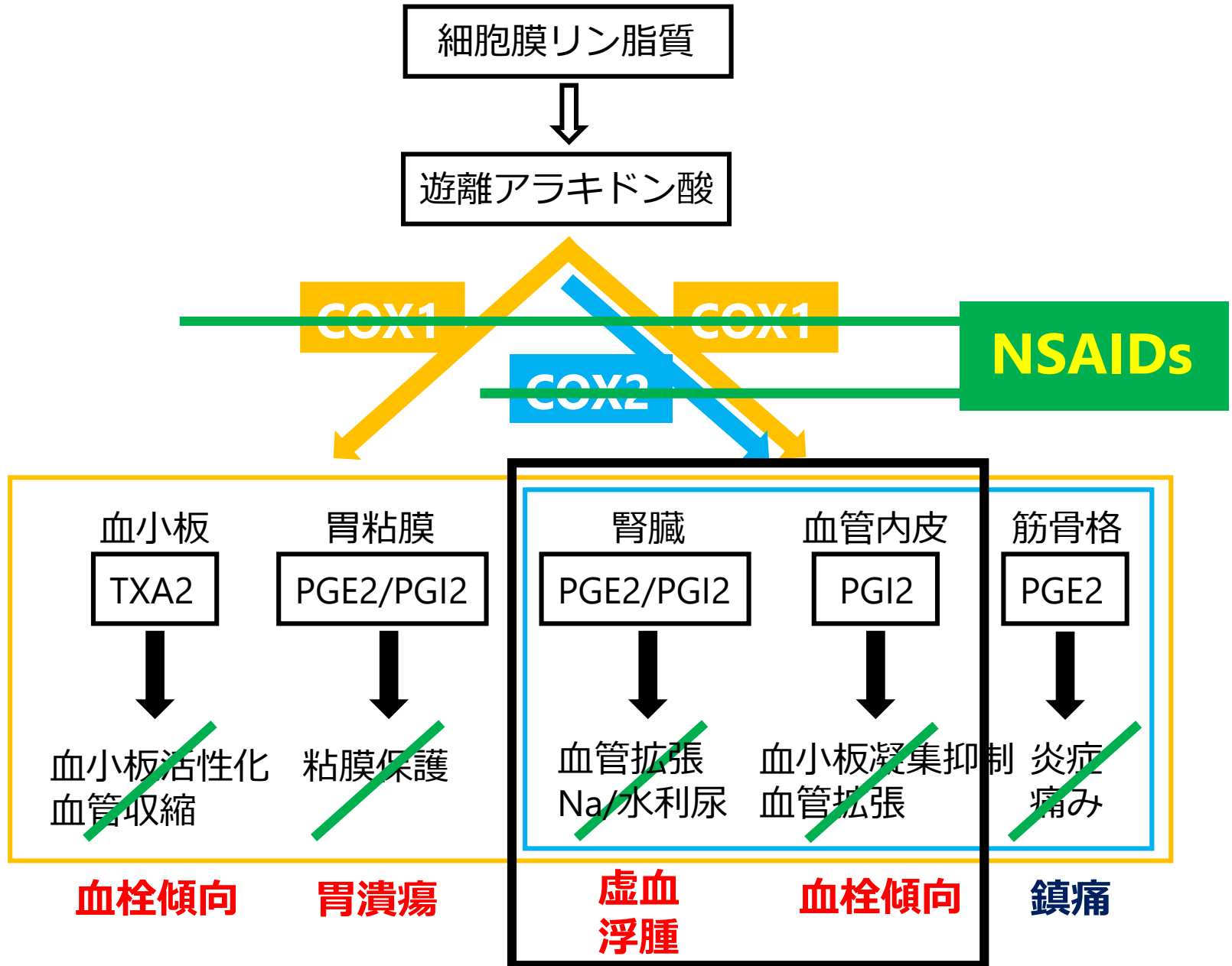
The American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel

薬剤	根拠	推奨	根拠の質	推奨度
COX非選択性 NSAIDs	高リスク群での消化管出血と消化性潰瘍の増加 ・ >75歳 ・ ステロイド ・ 抗凝固、抗血小板剤 【頻度】 ◎ 3-6ヶ月の治療で1% ◎ 12ヶ月の治療で2-4% 【予防】 PPIやミソプロストールでリスクは減らせるが排除できない	有効な他剤がある場合は長期処方は避ける	中等度	強い

J Am Geriatr Soc. 2012;60(4):616-631

COX-2阻害薬は安全？？

# アラキドン酸カスケード



# COX-2阻害薬は安全??

Q:疼痛患者への鎮痛において、COX-2 選択阻害薬は腎障害を起こしにくいのか

①COX-2選択阻害薬とCOX-2非選択阻害薬は**同等に急性腎障害を発症させる**ため、COX-2選択制に限らずNSAIDs使用の際には虚血性腎障害の発症に注意すべき。

推奨：弱い推奨 エビデンス：強い

②COX-2選択的阻害薬とCOX-2非選択阻害薬で**長期的な腎機能低下を同等に発症**

推奨：弱い推奨 エビデンス：中等度

COX-2 は腎臓に恒常的に発現しているため、COX-2選択阻害薬は**COX-2 非選択薬と同様に虚血性腎障害を発症**する。

(セレコシキブは腎障害を発症しにくい**かも**もしれない)

薬剤性診療ガイドライン2016

## COX-2阻害薬は**心血管系合併症のリスクを高める**

**Risk factor** ①75歳以上 ②高血圧症 ③脂質異常症 ④喫煙者 ⑤低用量アスピリン

Cardiovascular Risk of **Celecoxib** in 6 Randomized Placebo-Controlled Trial

The Cross Trial safety Analysis



# Take home message

- ・ NSAIDsは、腎障害だけでなく心血管系イベントや消化性潰瘍のリスクにもなる
- ・ 高齢者、とくに腎障害のある患者には NSAIDsの使用は可能な限りは避けるべき



# シックデイに服用を控えるべき薬剤の例

成分名(先発品名)

## 降圧薬・利尿薬

※配合剤にも注意が必要です

### ARB(アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬): “~サルタン”

アジルサルタン(アジルバ), イルベサルタン(イルベタン),  
オルメサルタン(オルメテック), カンデサルタン(プロプレス),  
テルミサルタン(ミカルティス), バルサルタン(ディオバン),  
ロサルタン(ニューロタン)

### ACE阻害薬(アンギオテンシン変換酵素阻害薬): “~プリル”

イミダプリル(タナトリル), エナラプリル(レニベース),  
テモカプリル(エースコール), ペリンドプリル(コバシル),  
リシノプリル(ロンゲス)

## 利尿薬

アゾセミド(ダイアート), インダパミド(ナトリックス), エプレレノン(セララ),  
スピロラクトン(アルダクトンA), トラセミド(ルブラック),  
トリクロルメチアジド(フルイトラン), トルパロタン(サムスカ),  
フロセミド(ラシックス)

## NSAIDs(非ステロイド性消炎鎮痛剤)

イブプロフェン(ブルフェン), インドメタシン(インテパン, インフリーS),  
エトドラク(ハイベン), ジクロフェナク(ボルタレン), スリンダク(クリノリル),  
セレコキシブ(セレコックス), ナプロキセン(ナイキサン),  
メフェナム酸(ボンタール), メロキシカム(モーピック),  
ロキソプロフェン(ロキソニン),



ご不明な点がございましたら薬局や主治医、看護師にお尋ね下さい



ご清聴ありがとうございました



# 補足資料

# PGsは水-Na利尿に寄与、NSAIDsは体液貯留を来す

## 《糸球体》

IP受容体、EP4受容体

- ・緩やかな糸球体血管の拡張
  - ・緩やかにレニン分泌を促進
- 糸球体血流の増加

## 《尿細管》

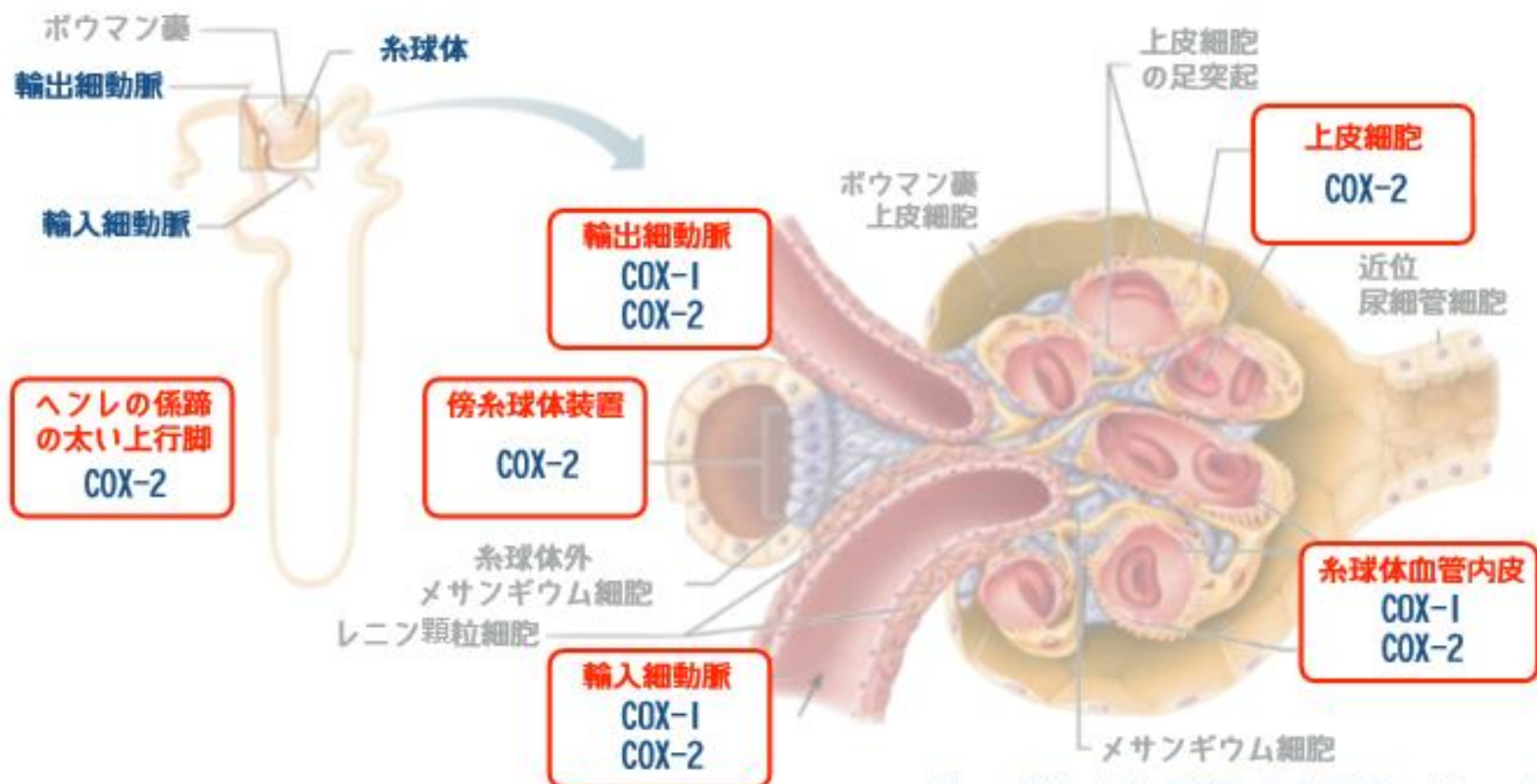
EP3受容体(CI輸送体の機能促進)

- ・NaCl再吸収を緩やかに抑制
- Na利尿促進

## 《集合管》

EP1受容体:Na再吸収抑制

- EP3受容体:水再吸収抑制
  - EP4受容体:水再吸収促進
- 水,Na利尿促進



透析で除去されにくい理由	代表的な薬物例 (主な商品名)	蛋白結合率 (%)	分布容積 (L/kg)	分子量 (dalton)
蛋白結合率が高い薬物	ワルファリンカリウム (ワーファリン)	99	0.15	346
	フェニトイン・フェニトインナトリウム (アレピアチン)	90	0.6	252
	バルプロ酸ナトリウム (デパケン)	90	0.2	166
	ニフェジピン (アダラート)	99	1.0	346
	オルメサルタンメドキシミル (オルメテック)	99.6	0.24	559
	エソメプラゾールマグネシウム水和物 (ネキシウム)	97	0.3	767
	ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン)	99	0.15	318
	ジアゼパム (セルシン/ホリゾン)	98	1.1	285
蛋白結合率が高く 分布容積が大きい薬物	アミオダロン塩酸塩 (アンカロン)	98	70	682
	クロルプロマジン塩酸塩 (ウインタミン)	98	21	355
	アトルバスタチンカルシウム水和物 (リピトール)	95~99	10	1203
	アミトリプチリン塩酸塩 (トリプタノール)	95	15	314
分布容積が大きい薬物	ジゴキシシン (ジゴシン)	25	5~8	781
	アマンタジン塩酸塩 (シンメトレル)	55	6.8	188
	シベンゾリンコハク酸塩 (シベノール)	65	4~10	380
	シタグリプチリンリン酸塩 (ジャヌビア/グラクティブ)	38	3~4	523
	プロメタジンメチレンジサリチル酸塩 (ピレチア)	80	13	321
分子量が大きい薬物	エポエチンアルファ (エスポー)	不明	0.06	36,000
	レノグラスチム (ノイトロジン)	不明	0.05	20,000
	デキストラン (低分子デキストラン糖注)	不明	不明	40,000
	ベパシズマブ (アバスチン)	0	0.06	149,000
	インフリキシマブ (レミケード)	不明	0.05	149,000
	トラスツズマブ (ハーセプチン)	0	0.05	148,000



順位	製品名 領域・薬効	社名	17年度売上高		18年度売上高予想	
			(億円)	前年比	(億円)	前年比
1	リリカ* 疼痛 ★	ファイザー	937	8.7	—	—
2	アバステン がん ★	中外製薬	931	1.1	920	▲ 1.2
3	オブシーボ がん 用	小野薬品 工業	901	▲ 13.3	900	▲ 0.1
4	ネキシウム 消化性潰瘍 特	第一三共	865	3.0	760	▲ 12.2
5	アジルバ (含配合剤) 高血圧症 ★	武田薬品 工業	730	9.1	—	—
6	イグザレルト* 抗凝固薬	バイエル 薬品	708	5.3	—	—
7	ジャヌビア* 糖尿病 ★	MSD	672	▲ 5.2	—	—
8	レミケード リウマチ	田辺三菱 製薬	646	▲ 3.2	555	▲ 14.1
9	ネスブ 腎性貧血 ★	協和発酵 キリン	563	▲ 0.2	524	▲ 6.9
10	タケキヤブ (含バック製剤) 消化性潰瘍 特	武田薬品 工業	551	61.6	—	—
11	サインバルタ* 抗精神病薬 再	イーライ リリー	541	30.0	—	—
12	アイリニア 加齢黄斑変性	参天製薬	515	14.1	545	5.8
13	モーラステープ群 消炎鎮痛薬	久光製薬	497	▲ 5.7	460	▲ 7.5
14	フォルテオ* 骨粗鬆症 ★	イーライ リリー	493	0.8	—	—
15	メモリー 認知症	第一三共	486	3.6	510	5.0
16	プログラフ (含グラセプター) 免疫抑制剤	アステラス 製薬	483	▲ 1.1	463	▲ 4.1
16	セレコックス 消炎鎮痛薬 ★	アステラス 製薬	483	1.6	494	2.1
18	リュープリン がん	武田薬品 工業	476	▲ 2.1	—	—
19	ハーボニー* C型肝炎 ★	ギリアド サイエンシズ	470	▲ 71.5	—	—
20	ミカルディス (含配合剤) 高血圧症	アステラス 製薬	463	▲ 50.3	177	▲ 61.7

№

21	リクシアナ 抗凝固薬 ★	第一三共	453	81.4	540	19.1
22	オルメテック (単剤) 高血圧症	第一三共	446	▲ 35.8	190	▲ 57.4
23	サイラムザ* がん ★	イーライ リリー	439	52.1	—	—
24	ヒュミラ リウマチ	エーザイ	434	15.2	450	3.8
25	サムスカ 利尿薬 ★	大塚HD	410	34.5	480	17.1

26	トラゼンタ* 糖尿病	ベーリンガー インゲルハイム	406	5.5	—	—
27	シムビコート 喘息・COPD ★	アステラス 製薬	395	0.6	—	—
28	エンブレル リウマチ ★	武田薬品 工業	387	▲ 4.4	—	—
29	マヴィレット* C型肝炎 ★	アッヴィ	372	—	—	—
30	ロキソニン 消炎鎮痛薬	第一三共	365	▲ 2.6	310	▲ 15.0
31	ソバルディ* C型肝炎 ★	ギリアド サイエンシズ	347	▲ 51.4	—	—
32	アリムタ* がん ★	イーライ リリー	342	▲ 8.2	—	—
33	イーケブラ てんかん ★	大塚HD	338	18.6	375	10.9
34	ハーセブチン がん	中外製薬	336	▲ 1.5	266	▲ 20.8
35	リツキサン がん 再	中外製薬	334	4.0	234	▲ 29.9
36	アクテムラ リウマチ ★	中外製薬	331	9.6	352	6.3
37	ロトリガ 高脂血症	武田薬品 工業	321	16.6	—	—
37	シンボニー リウマチ	田辺三菱 製薬	321	29.0	350	9.2
39	フェブリック 痛風・高尿酸血症 ★	帝人 ファーマ	307	15.8	—	—
40	ネシーナ (含配合剤) 糖尿病 ★	武田薬品 工業	301	▲ 8.5	—	—