

薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016

構造化抄録

総論 1. 薬剤性腎障害の定義, 分類, 診療の概論

- CQ1 尿中好酸球は薬剤性腎障害の早期発見に有用な
尿中バイオマーカーか? 1
- CQ2 薬剤性腎障害の診断に腎生検は有用か? 11

総論 3. 薬剤性腎障害の治療

- CQ3 薬剤性急性間質性腎炎の患者にステロイド療法は有用か? 19

総論 4. 腎障害時の薬剤投与方法

- CQ4 薬剤投与量調節のために最適な腎機能評価法として, 蓄尿による内因性
クレアチンクリアランスは推算式(eGFR)より適しているか? 31

各論 1 鎮痛薬による腎障害

- CQ5 疼痛患者への鎮痛において, COX-2 選択阻害薬は
腎機能障害を起こしにくいのか? 50

各論 2 抗菌薬による腎障害

- CQ6 VCMの投与中のメチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症患者は,
定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば,
腎毒性を起こしにくいのか? 60

各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬

- CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は, 定期的な治療薬物
モニタリングに基づく投与量の調整を行えば, 腎毒性を起こしにくいのか? 73

文献番号	6
文献タイトル	Acute renal failure in chronic kidney disease—clinical and pathological analysis of 104 cases
日本語タイトル	慢性腎臓病に合併した急性腎不全, 104 例における臨床病理学的検討
エビデンスレベル	4
著者名	Zhang L, Wang M, Wang H
雑誌・出版年・頁	Clin Nephrol. 2005; 63: 346–350.
目的	慢性腎臓病に合併した急性腎不全の頻度, 原因, 臨床病理学的特徴, 進展予防の対策を検討する.
研究デザイン	後方視的コホート研究
研究施設・組織	単一施設, 北京大学第 1 病院
対象患者	臨床および腎病理学的に慢性腎臓病に合併した急性腎不全と診断された 104 例
介入	なし
主要評価項目	慢性腎臓病に合併した急性腎不全の原因, 頻度, 死亡率
結果	薬剤関連急性尿細管間質性腎炎が 32 例 (30.8%), 薬剤関連急性尿細管壊死が 5 例 (4.8%), 腎前性腎不全が 25 例 (24.0%), ループス腎炎の再燃が 21 例 (20.2%) であった. 原因薬剤はアミノグリコシド 2 例, そのほかの抗生剤 (主に β ラクタム系) 11 例, NSAIDs 7 例, 抗生剤と NSAIDs の併用 8 例, ハーブ 5 例, 利尿剤 2 例, ACE 阻害薬 2 例, その他 2 例であった. 多変量解析において, 高血圧, 透析療法の実施が腎予後不良の予測因子であった. 死亡は 2 例 (1.9%) であった.
結論	慢性腎臓病に合併した急性腎不全において, 薬剤関連が最も多い.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

Q7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	1
文献タイトル	Cyclosporin in idiopathic glomerular disease associated with the nephrotic syndrome : workshop recommendations
日本語タイトル	ネフローゼを呈した特発性糸球体疾患におけるシクロスポリン: ワークショップからの推薦
エビデンスレベル	1
著者名	Cattran DC, Alexopoulos E, Heering P, Hoyer PF, Johnston A, Meyrier A, Ponticelli C, Saito T, Choukroun G, Nachman P, Praga M, Yoshikawa N
雑誌・出版年・頁	Kidney Int. 2007; 72: 1429-1447.
目的	ネフローゼを呈した特発性糸球体疾患の治療におけるシクロスポリンの使用法を提示する.
研究デザイン	レビュー
研究施設・組織	
対象患者	小児と成人の微小変化群 (MCD), 小児と成人の巣状糸球体硬化症 (FSGS), 成人の膜性腎症(MGN)
介入	ステロイドとシクロスポリンの内服
主要評価項目	寛解率
結果	ステロイド感受性 MCD では 80%が蛋白尿は寛解. 寛解導入後も MCD や FSGS で維持療法で長期腎機能維持のための加療が可能. 70~80%の MGN で蛋白尿改善を認めていますが, MCD より時間がかかる. 長期使用による腎毒性は, 容量を必要最低限にすることなどで軽減できる.
結論	シクロスポリンは 70~80%のネフローゼ合併特発性糸球体疾患に対して蛋白尿軽減効果を認める.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	2
文献タイトル	Risk factors for cyclosporine-induced tubulointerstitial lesions in children with minimal change nephrotic syndrome
日本語タイトル	小児のMCNSにおいてシクロスポリンの間質障害を呈する危険因子
エビデンスレベル	4
著者名	Iijima K, Hamahira K, Tanaka R, Kobayashi A, Nozu K, Nakamura H, Yoshikawa N
雑誌・出版年・頁	Kidney Int. 2002; 61: 1801-1805.
目的	シクロスポリンによる間質障害の危険因子の探索的研究
研究デザイン	観察研究
研究施設・組織	本邦の単施設
対象患者	ステロイド依存性ネフローゼ症候群の小児 37 名
介入	CyA (100~150mg/m ² /日を分2投与)をトラフ値が100ng/mLとなるように調節
主要評価項目	再生検時の腎病理組織における特徴的な縞状の間質線維化, 硝子化を示す細動脈病変の出現
結果	縞状の間質線維化を認めた13例と認めなかった24例の比較において, CyAの治療期間が前者で有意に長く(37.9±5.1 vs 26.1±1.7 か月, p=0.003), CyA治療中に2+以上の蛋白尿が続いた期間も有意に長い結果であったが(59.0±13.7 vs 25.7±9.5 日, p=0.024), CyAの平均トラフレベルは有意な差を認めなかった(110±12 vs 95±11ng/mL, p=0.192). ロジスティック回帰分析解析において, 24 か月を超える CyA の治療期間(RR 12.39, p=0.013), 30 日を超える期間続く 2+以上の蛋白尿(RR 9.69, p=0.013)は独立した間質障害の危険因子であったが, 細動脈病変についてはいずれも有意な危険因子ではなかった.
結論	CyA の治療期間および治療中の蛋白尿はシクロスポリンによる間質障害の危険因子であったが, トラフレベルは間質障害の有無によって有意な差を認めなかった.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	3
文献タイトル	Risk factors for cyclosporin A nephrotoxicity in children with steroid-dependant nephrotic syndrome
日本語タイトル	小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群における cyclosporin A 腎毒性のリスク因子
エビデンスレベル	4
著者名	Kengne-Wafo S, Massella L, Diomedi-Camassei F, Gianviti A, Vivarelli M, Greco M, Stringini GR, Emma F
雑誌・出版年・頁	Clin J Am Soc Nephrol. 2009 ; 4 : 1409-1416.
目的	cyclosporin A (CyA) C2を含んだ臨床及び検査データと CsAN nephrotoxicity(CsAN)との関連を明らかにする
研究デザイン	後ろ向き観察研究
研究施設・組織	単施設
対象患者	1990 年以後の CyA で治療した小児ステロイド依存性ネフローゼ症候群患者 53 名(微小変化型 29 名, メサングウム増殖 12 例, Focal Global Glomerulosclerosis 14 例, Focal Segmental Gomerulosclerosis 16 例)
介入	なし
主要評価項目	腎生検で確認された CsAN(尿細管間質病変と小動脈病変)の有無とその重症度
結果	53 名の 71 の腎生検標本のうち, 22 標本(31%)で CsAN を認め, うち 17 標本は軽症 CsAN. 重症と判断された標本はなかった. 重回帰分析では ARB と ACEI の使用のみが CsAN の存在に有意に関与. CyA の C2 が >600ng/mL を超えると CsAN 合併リスクも上昇する.
結論	3年以上治療している3分の 1 の症例で軽症から中等症の CsAN を合併. CsA を高用量必要したこと, 高血圧の治療(ACEIs/ARBs の使用)が CsAN 合併のリスクが高い.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	4
文献タイトル	Effective and safe treatment with cyclosporine in nephrotic children: a prospective, randomized multicenter trial
日本語タイトル	小児ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン治療の有効性と安全性の検討:ランダム化多施設共同
エビデンスレベル	2
著者名	Ishikura K, Ikeda M, Hattori S, Yoshikawa N, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Yata N, Honda M
雑誌・出版年・頁	Kidney Int. 2008; 73: 1167-1173.
目的	小児ネフローゼ症候群における、シクロスポリンの効果と安全性を検討する.
研究デザイン	前方視的ランダム化多施設トライアル
研究施設・組織	多施設
対象患者	56人の小児ネフローゼ患者
介入	6 か月はシクロスポリン(全血トラフ 80ng/mL and 100ng/mL). その後, Group A (全血トラフ 60~80 ng/mL で維持), Group B は 2.5mg/kg/分の固定容量で 18 か月.
主要評価項目	2年後の寛解維持率, 再発率, 腎生検所見.
結果	Group A で寛解維持はより高く再発率はより低い. 軽度細動脈硝子化は Group A でより多いが, 縞状間質線維化と尿細管萎縮は診断されていない.
結論	特定のトラフレベルを保ったシクロスポリン投与は小児頻回再発型ネフローゼ症候群の治療においてより効果的であり, 比較的安全である.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	5
文献タイトル	Renal biopsy findings in children receiving long-term treatment with cyclosporine a given as a single daily dose
日本語タイトル	シクロスポリンを小児に1日1回長期投与した腎組織所見の検討
エビデンスレベル	4
著者名	Tanaka H, Tsugawa K, Suzuki K, Ito E
雑誌・出版年・頁	Tohoku J Exp Med. 2006; 209: 191-196.
目的	組織学的観点から、ピーク値で調節する1日1回投与方法の安全性を検討
研究デザイン	後ろ向き観察研究
研究施設・組織	本邦の単施設
対象患者	7名のネフローゼ症候群, 1名のX連鎖免疫調節異常の小児
介入	CyAを朝食前に1日1回2.0mg/kgで開始し, 投与後1~2時間のピーク値が800ng/mL付近になるように調節
主要評価項目	腎組織におけるネオオールの腎障害
結果	シクロスポリンは平均 $1.9 \pm 0.6 \text{ mg/kg}$ を投与され, C1-C2血中濃度は $803.8 \pm 117.2 \text{ ng/mL}$, トラフ値は $36.1 \pm 12.7 \text{ ng/mL}$ であった. CyA治療開始後の9~36か月(平均20か月)で腎生検を施行したが, 縞状の線維化を伴う尿細管の萎縮といった典型的な根オールの腎障害の所見は1例も認めず, 細動脈の硝子化も認めなかった.
結論	CyAを朝食前に1日1回投与し, 投与1~2時間後に800ng/mLとなるように調節する方法は, 腎組織所見においても安全と思われる.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	6
文献タイトル	Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial
日本語タイトル	小児頻回再発型ネフローゼ症候群におけるシクロスポリン C2 モニタリングの検討: 多施設共同無作為化比較試験
エビデンスレベル	2
著者名	Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N; Japanese Study Group of Kidney Disease in Children
雑誌・出版年・頁	Clin J Am Soc Nephrol. 2014; 9 : 271-278.
目的	小児頻回再発型ネフローゼ症候群における C2 モニタリングを利用したプロトコールの検討
研究デザイン	ランダム化比較試験
研究施設・組織	日本の 14 施設・Japanese Study Group of Kidney Disease in Children
対象患者	1～18 歳の頻回再発型ネフローゼ症候群 85 名
介入	開始 6 か月は C2 を 600～700ng/mL, その後 18 か月は 450～550ng/mL で調整 開始 6 か月は C2 を 450～550ng/mL, その後 18 か月は 300～400ng/mL で調整
主要評価項目	無再発生存(主要評価項目), 無増悪生存(頻回再発型, ステロイド依存性, ステロイド抵抗性までの期間), 再発率
結果	無作為化を行った 93 名の内, 8 名はシクロスポリンの血中濃度測定ができない施設であったため除外された. C2 を高く設定した群に 43 名が, 低く設定した群に 42 名が割り付けられ, 24 か月後の無再発生存は 64.4% vs 50.0%と有意差を認めなかった(HR 0.57 [95%CI, 0.29-1.11]; P=0.09). 無増悪生存は, 88.1% vs 68.4%(HR 0.33 [95%CI, 0.12-0.94]; P=0.03), 再発率は 0.14 vs 0.95 回/人年(HR 0.43 [95%CI, 0.19-0.84]; P=0.02)と前者が優っていた. 副作用について, 24 か月後の eGFR 中央値(25-75%tile)は, 前者が 116.0 (106.9-129.0), 後者が 121.3 (109.9-134.3)であり有意な差を認めなかった. 23 か月以降に前者で 31 名, 後者で 30 名が腎生検を施行され, シクロスポリンによる腎毒性は, 前者の 2 例のみに認め, 縞状線維化に加え, 1 例には軽度から中等度の細動脈硝子化を認めたが, 両群間に有意差を認めなかった.
結論	無再発生存期間に有意差を認めなかったが, C2 を高く設定した群で無増悪生存期間の延長, 再発率の低下を認めた. 副作用に両群間の優位差を認めなかった.

■ 各論 3. 糸球体腎炎・ネフローゼ症候群に使用する免疫抑制薬 ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■

CQ7 シクロスポリン投与中のネフローゼ症候群患者は、定期的な治療薬物モニタリングに基づく投与量の調整を行えば、腎毒性を起こしにくいのか？

文献番号	7
文献タイトル	Significance of combined cyclosporine-prednisolone therapy and cyclosporine blood concentration monitoring for idiopathic membranous nephropathy with steroid-resistant nephrotic syndrome: a randomized controlled multicenter trial
日本語タイトル	ステロイド依存性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症におけるプレドニゾロンとシクロスポリンの併用療法に関する多施設共同無作為化比較試験
エビデンスレベル	2
著者名	Saito T, Iwano M, Matsumoto K, Mitarai T, Yokoyama H, Yorioka N, Nishi S, Yoshimura A, Sato H, Ogahara S, Shuto H, Kataoka Y, Ueda S, Koyama A, Maruyama S, Nangaku M, Imai E, Matsuo S, Tomino Y; Refractory Nephrotic Syndrome Study Group
雑誌・出版年・頁	Clin Exp Nephrol. 2014; 18: 784-794.
目的	成人のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対するシクロスポリンエマルジョン製剤(CyA-MEPC)の至適治療法の検討
研究デザイン	ランダム化比較試験
研究施設・組織	日本の 50 施設・難治性ネフローゼ症候群治療研究会
対象患者	特発性膜性腎症でステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する 50 名
介入	CyA-MEPC 1 日 1 回(2~3mg/kg 体重)朝食前経口投与+プレドニゾロン, 48 週間 CyA-MEPC 1 日 2 回(計 3mg/kg 体重)朝夕食前経口投与+プレドニゾロン, 48 週間
主要評価項目	蛋白量, 腎機能
結果	48 週時点の完全寛解(尿蛋白<0.3g/日)は, 分 1 投与 vs 分 2 投与が 56.5% vs 44.0%, 完全寛解+不完全寛解 I 型(尿蛋白<1.0g/日)は, 60.9% vs 64.0% といずれも有意差を認めなかった. 累積寛解率は, 完全寛解については前者が有意に優っていたが(p=0.0282), 完全寛解+不完全寛解 I 型については有意差を認めなかった(p=0.314). 各プロトコールにおいて, C2 \geq 600ng/mL と C2<600ng/mL の 2 群で比較すると前者で有意に完全寛解が多く, 累積寛解率は, 分 2 投与の C2 低値群と比較して, C2 高値群は両プロトコールにおいて有意に高値であった. 血清クレアチニンは両プロトコールで軽度の上昇を認めたが有意差を認めなかった.
結論	ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群を呈する特発性膜性腎症に対して, C2 \geq 600ng/mL を目標としたシクロスポリンとステロイドの併用療法は有効である.