

第 21 章 CKD における薬物療法

他学会による査読意見

日本腎臓病薬物療法学会(理事長・平田純生(熊本大学薬学部臨床薬理学分野))

「生理的食塩水」と「生理食塩水」と「生食」が混在しています。

「Cr」と「クレアチニン」が混在しています。

「重炭酸ナトリウム」と「重炭酸ナトリウム(重曹)」と「重曹」が混在しています。

「NSAID」と「NSAIDs」が混在しています。

1 ページ：NSAID→NSAIDsとして他の章との統一をした方がよいのではないのでしょうか。

1 ページ：クレアチニン→Cr

1 ページ 31 行目：eGFR30-44 で 2.9%、eGFR<30 で→eGFR30-44 mL/分/1.73m² で 2.9%、eGFR<30 mL/分/1.73m² で

3 ページ：「炭酸水素ナトリウム」、「重炭酸ナトリウム」、「重炭酸ナトリウム(重曹)」が混在している。

4 ページ 10 行目：メイロン(1mEq/L) →メイロン静注 8.4% (1000mEq/L)

4 ページ 11 行目：フソウ→フソー

6 ページ：クレアチニン→Cr

回答：修正しました。

CQ4

9 ページ：「NSAID」と「NSAIDs」が混在していますが NSAIDs で統一された方がよいのではないのでしょうか。同様に「生理的食塩水」、「生理食塩水」、「生食」「クレアチニン」、「Cr」も混在しています。

回答：修正しました。(ガイドライン全体を通して、出版社にて修正します。)

9 ページ【背景・目的】

アセトアミノフェン (APAP) は添付文書上では NSAIDs と同等に扱われていますが、抗炎症作用を持たない解熱鎮痛薬 analgesic であり、NSAIDs には分類されません。

一般的には末梢における PG 産生を抑制することなく、中枢の PG の産生を抑制するため、胃障害もなく、OTC 薬のタイレノール®は「空腹時にも飲める」と謳っておりますし、米国では新生児の熱発には鼻腔チューブからアセトアミノフェン懸濁液を投与していることから、胃障害は大量投与しない限り起こらず、COX-2 選択的阻害薬よりも、はるかに胃障害は少ないです。同様にアスピリン喘息 (別の機序で喘息を誘発する可能性があるため勧められませんが)、抗血小板作用による易出血性、腎障害は少ないと一般的に考えられています。

一方、アスピリンは典型的な NSAID です (血小板の COX を不可逆的に阻害することが他の NSAIDs と異なります) が、アスピリンはアセトアミノフェンとともに他の NSAIDs とは区別して腎障害についての検討が行われている理由については分かりかねます。

回答：アセトアミノフェンとアスピリンは解熱鎮痛薬として、このCQで一括して扱っています。両剤の腎機能障害に関する安全性については、現時点で確立されたものとは言い難く、背景および解説の内容は妥当なものと考えます。

9 ページ【背景・目的】の3行目と【解説】の6行目：Cox-2→COX-2

9 ページ【文献検索】

Acetoaminophene and CKD and progression, acetoaminophene and CKD, acetoaminophene and kidney disease でも検索したほうがよいかもかもしれません。

勝手ではありますが、アセトアミノフェンは NSAIDs ではないという観点から書き直した1例を示させていただきます。

CQ4：NSAIDsはCKDの進展に影響を及ぼすか？

CKDにおいてはCOX-2選択性NSAIDsも含め、いずれのNSAIDsも腎機能を悪化させる危険性がある。解熱鎮痛薬のアセトアミノフェン (APAP) も安全性を保証できかねる。

【背景・目的】

日常診療において、解熱または鎮痛の目的でCKD患者に対してNSAIDsおよびAPAPの使用可否についての判断を必要とする場面は多い。比較的安全に使用できると考えられるAPAP、アスピリンやCOX-2選択性NSAIDsに関しても、腎障害との関連を示唆する報告が散見され、その是非に関しては一定した見解は得られていない。最近の報告を含め検索を行った。

【解説】

解熱鎮痛薬のAPAP、NSAIDsの1つであるアスピリンについては、これらの薬剤は中等度または高度腎機能低下患者においても比較的安全に使用可能であるとする報告がある一方で、これら薬剤の使用と慢性腎不全への進行との関連を指摘する報告もあり、現状においてこれらの薬剤のCKDにおける安全性は確立されているとはいえない1-5)。その他の非選択性NSAIDsや、腎機能障害や消化管粘膜障害を軽減する目的で開発されたCOX-2選択性NSAIDsにおいても同様に、腎機能低下との関連を指摘する報告がある一方で、腎機能への影響が少ないとする報告も存在し、一定の見解は得られていない6-12)。初版のCKD診療ガイドラインでは、何れのNSAIDsも腎障害を来す恐れがあり、その使用は最小限にするべきとされているが、その後の報告においても安全性を確立できるほどのエビデンスはない。近年の米国での検討では、CKD患者においても市販薬を含め、NSAIDsの潜在的な使用例は多く、CKDの自覚の有無はCKD患者のNSAIDs使用量に影響しなかったことが報告されており、CKD患者へのNSAIDs使用に関する啓蒙も重要な課題といえる13)。

以上より、いずれのNSAIDsあるいはAPAPも腎機能に悪影響を及ぼす危険性があり、使用は最小限に留めるべきと考えられる。

回答：ご意見を参考に、適宜修正しました。

日本薬剤師会（常務理事・宮崎長一郎）

第21章 CKDにおける薬物投与

CQ2の解説中

「ボラス投与」→「急速静脈内投与」と訳した方が意味は通じます。

回答：修正しました。

2009版で言及されていた抗菌薬の投与については、CKD患者の薬物投与のなかでも重要な領域であり2013でも取り上げた方が良く考える。

回答：投与量の調整が必要である点には疑問がなく、CQとして成り立たないため今回は取りあげておりません。

【指定査読者による査読意見】

小松康宏：聖路加国際病院

コメント

文献レビュー方法、結果の解釈、記述内容に問題ありません。ただし、CQ3、4に対する回答の表現が誤解をまねきうるため修正したほうがよいと思います。

CQ3 血液浄化療法は造影剤腎症を抑制するため、推奨されるか？

造影剤腎症の発症を予防しないため、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない

「予防しないため」は「造影剤腎症の発症を予防させないため、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない」、すなわち、「予防することを防ぐため」とも読めます。そこで、「造影剤腎症発症の予防効果は認められていないので、造影剤使用後の血液浄化療法は推奨しない」のような表現のほうがよいかもしれません。

回答：修正しました。

CQ4 NSAIDはCKDの進展に影響を及ぼすか？

というCQは、

「CKD患者に対するNSAIDs投与は、腎機能を一過性に悪化させるのか、その後の腎不全進行を加速するのか？」あるいは、「急性増悪は一過性か、その後の腎不全進行速度（あるいはCr倍加時間）を加速させたり、透析にいたる率を高めるか？」という意味に読めます。

それに対して、

「CKDにおいては、いずれのNSAIDsも腎機能を悪化させる危険性がある。」との表現は、急性増悪を指すのか、長期的な腎機能に対する影響を述べているのかが不明瞭です。

NSAIDsに限定しない研究では、CKD患者のAKI発症がその後の腎不全進行速度や透析にいたる率を高めるとの研究がありますが(注1)、NSAIDsに関しては不明です。

「CKDにおいては、いずれのNSAIDsも腎機能を悪化させる危険性がある。腎機能悪化が長期的な進展に影響を及ぼすかどうかは現時点では不明である」等の表現がよいのではないでしょうか。

注 1

1) Jones J. Association of Complete Recovery from AKI with Incident CKD stage 2 and all-cause mortality. Am J Kidney Dis 60:402, 2012

2) Coca S. CKD after AKI: a systematic review and meta-analysis. Kidney International; 81:442-448, 2012

回答：NSAIDsによる腎障害が長期的なCKDの進展に影響を及ぼすかは、現時点では明らかではないことを、回答および解説の最後に記載しました。

堀尾 勝:大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻機能診断科学講座

CQ1

囲みの中

G3b 以降 (eGFR<45ml/分/1.73m²) → G3b 以降 (GFR<45ml/分/1.73m²)

G3a 以降 (eGFR<60ml/分/1.73m²) → G3b 以降 (GFR<60ml/分/1.73m²)

解説の2~5行目

また24時間以内に…と報告されている²⁾

の部分は削除が良いように思います。2の論文は腎機能はCIN発症に関与していないとする結果で、この文章には合わないと思います。

解説の7行目

1.21mg/dl → 1.20mg/dl

Abstract table

論文3 Crの単位のmmol/Lはμmol/L

回答：修正しました。

CQ2

背景

他のCQの背景と異なり、腎障害を軽減する機序が記載されているので、「CINを予防するため、輸液などが検討されてきた」などの内容が良いように思います。

解説 3行目

確立された → 報告された

解説 4 行目

低浸透圧性造影剤 → 低浸透圧造影剤 (直前の高浸透圧造影剤に語句を一致)

解説 16 行目

6 つ報告されており → 7 つ報告されており (論文が 7 つ引用されています)

解説 18 行目

有意差がなかった。の後ろに引用文献を追加

解説次ページの 10 行目

メイロン (1mEq/L) → メイロン静注 8.4% (1000mEq/L)

解説次ページの 11 行目

1.26%炭酸水素ナトリウム (フソウ) (152mEq/L)

→炭酸水素 Na 静注 1.26%バッグ「フソー」(150mEq/L)

Abstract table

論文 9 右端の透析導入(OR0.50…は論文 10 の内容がコピーされています。

回答：修正しました。

CQ3

解説次ページの 1 行目

Ccr30ml/分/1.73m²未満の → 血清 Cr>2mg/dl の

回答：修正しました。

CQ4

「背景・目的」 他の CQ は「背景」のみになっているので統一を。

背景・目的の 4 行目

その是非 → 使用の是非

解説の 5 行目

非選択性 NSAID s → COX 非選択性 NSAID s

解説の 10 行目

とされているが → としたが

解説の 11~14 行目

近年の...課題といえる¹³⁾ は CQ と関係ないので削除が良いと思います。

回答：文献 13 の内容は重要なため残し、その他は修正しました。

CQ5

解説の 7 行目

腎機能（推定 Ccr 値）の低下はコントロール群でより顕著だった¹¹⁾
→推算 Ccr、eGFR 低下速度は AST-120 群で有意に改善がみられた¹¹⁾

解説の 9 行目

血清 Cr 値から算出される → 血清 Cr 値や、Cr に基づく

回答：修正しました。

パブリックコメント(日本腎臓学会会員)

石川英二：三重大学血液浄化療法部・腎臓内科

CQ4 解説、下から 3 行目「啓蒙」は不適切用語（差別的意味合いがある）との意見もあります。「啓発」のほうがよいと思います。

回答：修正しました。