

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 成田一衛
3. 研究開発の成果

薬剤の多くは、腎排泄性あるいは腎障害性であり、腎機能に応じた投与量や投与間隔の調節、時には中止が必要である。CKD 患者は、腎障害に加えて複数の併発症、合併症を持つことが多いにもかかわらず、必ずしも十分な治療が行われないことが多い。特に、抗菌薬や抗腫瘍薬は、薬効を得るために十分量を使用する必要があるが、CKD 患者ではそれが困難となることが多い。しかも、CKD 症例で薬剤性腎障害が腎不全への進行を早めることは、腎不全原疾患として統計の表面上に顕れてはこないが、高頻度に経験される。過去の調査では、全入院患者のうち、1%が薬剤性腎障害による入院であり、36.5%が非可逆性であったと報告されている。この数は主要診断に基づくものであり、潜在的薬剤性腎障害はさらに多いものと推定される。本研究は、薬剤性腎障害をより早期に診断し、適切な予防・治療を行うため、1) 実態調査を行う。2) 早期診断のためのバイオマーカーの有用性を検証する。3) 薬剤性腎障害ガイドラインを作成することを目的として開始した。主な成果は下記の通りである。

薬剤性腎障害の実態調査：日本腎臓病レジストリーから薬剤性腎障害の病型、原因薬剤、年代による特徴を明らかにした。本邦における急速に進む高齢化社会を考慮すると、疾病構造や使用薬剤などが大きく変化していることが示唆された(Clin Exp Nephrol 2015)。薬剤性腎障害の多くは急性腎障害 (AKI) の臨床像を呈する。高知大学附属病院のデータベースを用いて、急性腎障害の頻度、危険因子を調査した。10年間の全入院患者での急性腎障害は13%に達することがわかり、年代での頻度の差が明らかになった。また血清尿酸値が独立した有意な危険因子であることを報告した(Clin Exp Nephrol 2016)。

腎糸球体障害を起こす原因薬剤としては、一施設30年間の腎生検データベースから、抗リウマチ薬 (ブシラミン) が最も多いことを明らかにした。その予後を調査中である。既報の原発性膜性腎症における抗原 (phospholipase A2 receptor (PLA2R)、Thrombospondin type-1 domain-containing 7A) は腎生検組織上は検出されず、異なる抗原が原因となっている可能性が考えられた。

早期腎障害マーカーの探索と治療法：特にシスプラチンによる腎障害を予測するマーカーとして、尿中メガリンの有用性を明らかにした。すなわち、新潟大学医歯学総合病院において化学療法が行われた肺癌患者50例中、大量輸液を中心とする標準的な予防策を講じても、約30%にAKIが発生した。これらの患者の前向き研究により、化学療法前の尿中A-megalin排泄量は腎機能とは独立してAKIの発生を (早期発見ではなく) 予測するマーカーとなり得ることが分かった。

また、現在まで報告された多くの尿中バイオマーカーは、CKD、AKI共通のものが多く、両者を鑑別するには十分な有用性がない。vanin-1はシスプラチンによる腎障害では発症早期からバイオマーカーとなりうるものの、虚血による急性腎障害では上昇せず、これに対しNGALは双方による急性腎障害のバイオマーカーとなりうる可能性が示された。メガリン拮抗薬により尿細管細胞への薬剤取り込みを阻害すると、腎障害が軽減することを明らかにした。国際特許申請済みであり、今後臨床研究を行う。

Aminolevulinic Acid (ALA) の実験動物レベルでの有効性を検証した。ALA投与でシスプラチン腎症における尿素窒素、クレアチニンの上昇が抑えられ、ミトコンドリア機能の回復を介して改善することがわかった。今後の臨床応用に向けて倫理審査、特許申請など必要な体制整備を行う。

薬剤性腎障害ガイドラインが完成し関連学会の査読およびパブリックコメントによる修正を加え、公表した (日本腎臓学会ホームページ、日本腎臓学会誌2016年5月号)。新規薬剤の腎機能に応じた投与方法の一覧表を付与したものと、実臨床に有用なものとする。