

薬剤性並びに外科手術誘発性の急性腎障害の回避を企図した
腎機能評価と薬剤選択に関する検討

西村文宏

急性腎障害 (AKI) は、薬物あるいは心血管系の手術などにより一過的な尿細管細胞の脱落を伴って腎機能が急激に低下する疾患である。近年の疫学研究により、腎機能が回復した AKI 患者の 25% が慢性腎臓病 (CKD) へと移行することや、AKI の発症回数と重症度が CKD への移行を決定づけることが明らかとなり、AKI は CKD の危険因子として認識されている。CKD 患者では急速な腎機能の低下や、不可逆的な腎機能低下により末期腎不全に発展する症例が散見され、その患者数も人口の高齢化に伴って今後さらなる増加が予想されることから、AKI の適切な評価と予防は、臨床上で極めて重要である。

CKD 患者では、併存疾患に関連した様々な薬剤が処方される場合が多く、特に腎排泄型薬剤が処方される際は、薬剤性腎障害 (DKI) の発現リスクが高くなる。実際に、腎排泄型薬剤であるシスプラチンは腎障害を引き起こす恐れがあることから、腎機能評価に基づいたシスプラチン適応患者の選定ならびに用量調節は、特に CKD 患者の場合で重要となる。そこで本研究では、シスプラチン療法を施行したがん患者を対象に、正確に腎機能を反映し、かつ簡便に測定できる腎機能の評価方法について検討した。また、心臓血管外科手術においては、術前の腎機能低下が術後の AKI 発症と関連していることから、腎機能の過大評価によって術後腎機能の予後予測が不正確になる恐れがある。そこで、心臓血管外科手術を受ける患者について、術後の AKI 予防を企図して、術前に腎機能を過大評価される患者の抽出方法について検討した。最後に、術後に使用される鎮痛薬について、その腎機能に関する安全性を傾向スコアマッチングにより比較することで、DKI を予防するために適した薬剤を抽出した。以下に得られた知見を要約する。

1. シスプラチン療法でのシスタチン C に基づく腎機能評価の有用性の検討

尿路上皮癌 (UC) の薬物治療にはシスプラチンをベースとした化学療法が中心となるが、シスプラチンは腎排泄型薬剤であり、自身も DKI を誘発することから、正確な腎機能評価に基づくシスプラチンの適応患者の選定ならびに用量調節が必要である。そこで、シスプラチン、ゲムシタピンの併用療法を施行された尿路上皮癌 (UC) 患者において、適切な腎機能評価を実現するために、筋肉量等の腎機能以外の患者要因に影響されにくい血清シスタチン C (sCys-C) に着目し、高精度の腎機能マーカーである modified GFR (mGFR) と比較することで UC 治療におけるその臨床的有用性を評価した。その結果、熊本中央病院の UC 患者 18 例を対象に、sCys-C に基づく推定糸球体濾過量 (eGFR_{cys})、一般臨床で頻用される血清クレアチニン (sCr) による推定糸球体濾過量 (eGFR_{cre})、酵素法の推定クレアチニンクリアランス [eCCr_(enz)]、Jaffe 法の推定クレアチニンクリアランス [eCCr_(jaffe)] について、実測のクレアチニンクリアランス (mCCr) から算出した mGFR との一致度を検討したところ、eGFR_{cys} が最も一致していた。したがって、UC 患者において、eGFR_{cys} は 24 時間の蓄尿が必要な mGFR に代わる有用な指標となることが示唆された。

2. 心臓血管外科手術患者における腎機能過大評価に影響する因子の検討

心臓手術関連急性腎障害 (CSA-AKI) は、心臓血管外科周術期の一般的かつ重要な合併症であり、入院期間の延長といった短期的な予後のみならず、死亡率の上昇といった長期予後にも関係する。一方で、術前の腎機能低下は CSA-AKI の発症と関係すると報告されているが、sCr は GFR の低下から数日遅れて上昇するため、sCr に基づく腎機能評価では術前の腎機能を過大評価する可能性がある。そこで、熊本中央病院の心臓血管外科に手術目的で入院した患者 88 例を対象に、心臓血管外科手術前の腎機能評価として eGFR_{cre} ならびに eGFR_{cys} を用いて、sCr に基づく腎機能の過大評価を eGFR_{cre}/eGFR_{cys} 比で評価した。その結果、サルコペニアやフレイルの診断に用いられる下肢機能評価指標 Short Physical Performance Battery (SPPB) スコアが eGFR_{cre}/eGFR_{cys} との間に有意な負の相関を認めたことから、心臓血管外科術前の腎機能過大評価に SPPB スコアが関係することを見出した。また、eGFR_{cre}/eGFR_{cys} >1.2 を腎機能の過大評価と定義すると、腎機能の過大評価に関係する SPPB スコアのカットオフ値は、サルコペニアの診断基準と同等の SPPB スコア 9 点以下であった。したがって、非侵襲的で装置を必要としない SPPB テストを用いることで、サルコペニア患者を適切に抽出して、筋肉量に影響される sCr に基づく腎機能の過大評価、延いては、CSA-AKI の発症を未然に回避できる可能性が明らかになった。

3. 術後疼痛に対するロキソプロフェンとアセトアミノフェンの安全性ならびに有効性の比較検討—傾向スコアマッチング分析—

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は軽度から中等度の術後疼痛に対する第一選択の術後鎮痛薬として使用されているが、AKI を引き起こす危険性がある。アセトアミノフェン (APAP) は慢性腎臓病患者における解熱鎮痛薬として広く使用されているが、NSAIDs が APAP と比較して術後の腎機能に悪影響を与えるか否かについては十分に解明されていない。そこで、熊本中央病院で開腹根治的前立腺摘除術後を施行した患者を対象に、代表的な NSAIDs であるロキソプロフェン (LOX) と APAP の術後鎮痛効果ならびに腎機能に対する安全性について検討した。本検討では、観察研究を無作為割付け試験に近似する傾向スコアマッチングの手法により、LOX 服用患者と APAP 服用患者の各 81 例を抽出して解析した。その結果、前立腺全摘除術後の sCr 上昇率は、LOX 群の方が APAP 群よりも高く、AKI の発現率が LOX 群で高い傾向にあることを明らかにした。また、有効性については、LOX 群は APAP 群と比較して術後の鎮痛効果が強く、硬膜外自己調節鎮痛法 (PCA) の使用率および術後レスキュー薬の使用率は APAP 群の方が LOX 群より有意に高かった。したがって、前立腺全摘除術後の APAP 投与は鎮痛効果を硬膜外 PCA や術後レスキュー薬で補う必要はあるものの、AKI 予防の観点からは臨床的に有用であることが示唆された。

以上、本研究では、入院患者に対する適切な腎機能評価に基づく薬物療法の実践と AKI 予防のために、各疾患群に対する適切な腎機能評価方法ならびに DKI を回避するような薬剤選択の有効性と安全性について明らかにした。今後、本知見を薬剤師による適切な腎機能評価ならびに DKI の回避に役立てることで、入院患者に対する質の高い医療の提供に繋がるものと期待する。