21 薬物投与

ステートメント

1 造影剤

①造影剤の使用頻度と使用量が増えることにより、腎機能障害のリスクが増加する1).

グレードA レベル4

- ②造影剤腎症の予防のため、造影剤の使用量は必要最小限とする1). グレードA レベル4
- ③造影剤腎症の予防のため、造影剤使用前後の輸液療法が推奨される²⁻⁵⁾. グレードA レベル ②
- ④造影剤使用後の血液浄化療法は、造影剤腎症の発症を予防しない^{6,7)}. ブレーFA レベル ①
- ⑤ CKD 患者にガドリニウム含有 MRI 造影剤を用いた場合、腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis)を発症する危険性がある。ステージ 4,5 の CKD 患者には、原則としてガドリニウム含有造影剤の投与は避けるa)、「グレードA」(コンセンサス)

② 消炎鎮痛薬 グレードB ◆コンセンサス・

CKD 患者の腎機能障害の進行に関しては、安全性が確立された消炎鎮痛薬はなく、いずれの薬剤もできるだけ少量短期間の投与とする.

③ 抗菌薬 グレードA コンセンサス

CKD 患者において抗菌薬を使用する際には、腎機能を評価して投与量の調節を行う、アミノグリコシドやグリコペプチドなどの投与に際しては、血中濃度のモニタリングが推奨される.

4 **尿毒素治療薬** グレードC レベル2

経口吸着薬(AST-120)は、CKD 患者の透析導入までの期間を延長させる可能性がある8-14)、

解説

1 造影剤

非イオン性のヨード系造影剤が普及してきた現在においても、すべてのステージの CKD 患者において造影剤投与後の腎機能障害が 10% 以下に

発症する. CKD のステージに応じて発症リスクは高くなるが¹⁾, 健常人にも発症する¹⁵⁾. 糖尿病の合併もリスクであるとされているが、明確なエビデンスはない. 多くの臨床研究では投与後48~72時間以内に血清 Cr 値が投与前より 0.5

mg/dL以上, または投与前値の25%以上上昇した場合に造影剤腎症と定義しているが, 実際はそれ以降に発症することもある. 現在用いられている造影剤は非イオン性の低浸透圧性および等浸透圧性のものが中心であるが, この二者の間に造影剤腎症の発症率に有意差は認めない15-18). しかし, 造影剤の使用頻度と使用量が増えることにより発症リスクが高まるので, すべてのCKD患者において造影剤の使用は必要最小限とすべきである.

造影剤腎症の発症予防に関して, 現時点で最も 推奨されるのは造影剤使用前後の輸液療法であ る^{2,3)}. その組成, 速度, 量についての一致した 意見はないが、用量負荷が禁忌になる病態を除い て. 造影剤使用前後にわたる6~12時間程度の輸 液が有効と考えられる. 輸液剤として等張重炭酸 溶液4), 生理食塩水5)などが推奨される. 利尿薬 の併用に明確なエビデンスはなく、使用を避ける べきという意見もある. また, N-アセチルシス テインの併用は有効であるとする臨床研究も報告 されているが19-22)、メタ解析の結果は相反してい る23-25). 血液透析を含む血液浄化療法は造影剤の 血中レベルを減少させ26)、一部の臨床研究では造 影剤腎症の発症を低下させて生命予後を改善した $が^{27}$, 他の多くの研究結果は否定的であり 6,7 , 造影剤腎症の予防的治療としては推奨されない.

ガドリニウムによる腎毒性は低いとする臨床研究が多いが、使用量が多い場合に腎機能障害が増えるという報告もあり、ヨード系造影剤の代替として安易に用いるべきではないb).特に透析患者において腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis: NSF)との関連が指摘されている。発症率は1,000患者年当たり4.3例という報告があるが28)、NSFはきわめて重篤かつ予後不良の疾患であるため、国内外の関連団体から使用を厳しく制限する勧告がなされている。FDAの2007年5月23日付の警告では、CKDステージ4,5、肝腎症候群による急性腎不全、肝移植周術期の急性腎不全では、造影剤を用いないMRIでは治療上必須の診断情報が得られない場合を除いて、ガドリ

ニウム系造影剤の投与は避けるとしている. またすべての使用例に対して、腎不全の投与前スクリーニングを行うこととしているa). 高いエビデンスがあるとは言えない状況であるが、重篤な合併症であり、今回のステートメントではステージ4,5の CKD 患者への使用は原則的に避けるべきとした.

2 消炎鎮痛薬

アスピリンとアセトアミノフェンが腎機能に及ぼす影響を検討した臨床研究は、それぞれ異なった結果を報告しているが、エビデンスレベルが低くその優劣はつけられない²⁹⁻³¹⁾. またその他のNSAIDs(イブプロフェン、スリンダク、ピロキシカム、ナプロキセン)では、腎機能への影響について一定の見解は得られていない³²⁻³⁶⁾.

近年、炎症や痛みの原因となる誘導型 COX-2 を選択的に阻害することにより、腎障害および消化管粘膜障害を軽減させる目的で COX-2 選択性 NSAIDs が開発された。CLASS 研究の CKD 患者を対象としたサブ解析では、従来型の NSAIDs (ジクロフェナック、イブプロフェン) は COX-2 選択性 NSAIDs (セレコキシブ) に比べ、有意に GFRを低下させた³⁷⁾。そのほかにも従来型の NSAIDs に比べ、腎機能障害の進行が軽微であるという報告が散見されるが^{38,39)}、VIGOR 研究を含む最近の検討では、COX-2 選択性 NSAIDs が従来型の NSAIDs と同様に腎機能障害を引き起こすことが報告されている⁴⁰⁻⁴²⁾。

以上より、今回のステートメントでは CKD 患者に推奨される、安全な消炎鎮痛薬はないとした. 併用薬剤、特に利尿薬や抗菌薬には併用禁忌のものもあり、日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」を参照されたい。

3 抗菌薬

抗菌薬を使用する際には、CKD 患者の病態に よってもさらに腎障害が惹起されやすくなること があり、高齢者、循環血漿量の減少、利尿薬の使用、腎障害をきたしやすい薬剤との併用などに注意する必要がある.

CKD 患者への抗菌薬投与時には、腎機能に応じて投与量の減量または投与間隔の延長による調節を行う。各薬剤の投与量調節の詳細は、American College of Physician のガイドライン®、日本腎臓学会編「CKD 診療ガイド」®を参照されたい。この場合、腎機能の指標としては表中で使用されている CCr が望ましいが、実際には eGFR×(体表面積 m^2)*/1.73 で代用する場合が多いと思われる。(*DuBois の式:(体表面積 m^2)=(体重kg) $^{0.425}$ ×(身長 cm) $^{0.725}$ ×7,184×10-6)

また血中濃度と毒性が直接関連しているアミノグリコシドやグリコペプチド(塩酸バンコマイシンなど)の投与時には、薬剤の血中濃度を測定すべきである(therapeutic drug monitoring: TDM). アミノグリコシドは、短時間でも高い血中濃度になることによって抗菌作用が持続する post antibiotic effect がある. 1日の総投与量が同じであれば、投与回数を減らすほど濃度依存性の殺菌作用が高まるとともに、尿細管での取り込みが減少し、高

いトラフ値の持続による急性尿細管障害を予防することができる $^{43-45}$. よって1日1回投与法が推奨される. 塩酸バンコマイシンはトラフ値が $15\mu g/mL$ 以下では腎障害の危険性は低く,またピーク値が $25\mu g/mL$ 以上であると臨床効果が高いという報告がある 46 . 抗真菌薬のアムホテリシンBも急性尿細管障害をきたしやすい薬剤であるが,ハイリスク患者に対しては十分な生理食塩水による補液とともに,lipid form のアムホテリシンBの使用が推奨される 47,48 .

4 尿毒素治療薬

経口吸着薬(AST-120) は CKD 患者のインドキシル硫酸を低下させて透析導入までの期間を延長し $^{8-14}$. また合併する CVD の進行を予防する 49 可能性が示されているが、現在までのところ十分なエビデンスはない。 AST-120 の腎不全進行抑制効果を検討するため、450 例以上の CKD 患者を対象として、わが国で行われた RCT(CAP-KD研究)の解析が進められており e)、その最終結果の報告が待たれる。

アブストラクトテーブル

論文コード	対 象	方 法	結 果
1. McCullough PA, Am J Med 1997 コホート研究 レベル4	冠動脈造影を行った 3,695 例	初期コホート 1,826 例, 検証コホート 1,869 例	初期コホートにおける腎障害の発生は 14.4.%,透析を必要とした症例は0.7%であり、これは検証コホートでも確認された.
2. Bader BD, Clin Nephrol 2004 RCT	低浸透圧性造影剤で 血管造影をした腎機 能正常の39例	造影剤投与中に生食 200 mL 同時 投与 20 例,造影剤使用前後 12 時間に生食 2,000 mL 以上点滴投与 19 例.造影剤使用 48 時間後の腎 機能を評価	2,000 mL 以上輸液をした群で有意に GFR の 低下が少なかった.
3. Trivedi HS, Nephron Clin Pract 2003 RCT	待機的心臓カテーテル術を行った 53 例	自由飲水群 26 例,術前 24 時間に 生食 1 mL/kg/ 時の輸液群 27 例. 術後 24,48 時間後の腎機能を評価	48 時間以内に 0.5 mg/dL 以上の血清 Cr 上昇 を認めたのは輸液群で 1 例,自由飲水群で 9 例 (p = 0.005)
4. Merten GJ, JAMA 2004 RCT	造影検査を行った血 清 Cr 1.1 mg/dL 以上 の患者 119 例	造影剤の投与前後に生食(59例), 重炭酸溶液(60例)を投与し, 24, 48時間後に腎機能を評価	造影後 48 時間以内に造影前よりも血清 Cr が 25% 以上上昇したのは, 生食投与群では 8 例 (13.6%), 重炭酸投与群では 1 例 (1.7%) であった (p=0.02)
5. Mueller C, Arch Intern Med 2002 RCT	冠動脈造影を行った 1,620 例	造影前に生食(809 例)または半生 食(811 例)を投与	造影後 48 時間以内に 0.5 mg/dL 以上の血清 Cr 上昇がみられたのは, 生食投与群では 0.7%, 半生食投与群では 2.0% であった (p=0.04).
6. Cruz DN, Am J Kidney Dis 2006 システマティック レビュー	6 件 の RCT, 2 件 の NRCT における 412 例を解析		0.5 mg/dL 以上の血清 Cr 上昇は透析施行群で 27.8%, 非施行群で 35.2% であり, 有意差を認めなかった.
7. Frank H, Clin Nephrol 2003 RCT	冠動脈造影を行った CKD(血清 Cr 3 mg/ dL以上)患者 17 例	血液透析施行群7例,生食投与群10例.造影後1週,8週の腎機能 を評価	両群でCCrの平均値に有意差を認めなかった. 両群とも8週中2例ずつが慢性透析導入となった.透析により残存造影剤の濃度は有意に低下したが、腎機能には影響しなかった.
8. Owada A, Kidney Int 1997 RCT	コントロール群 13 例, 血清 Cr 4.77 mg/dL. AST-120投与群 13 例, 血清 Cr 5.75 mg/dL	両群とも低たんぱく質食 0.6 g/kg/日. AST-120 を 3~6 g/日投与し, 12~ 24 カ月間追跡	1/血清 Cr の勾配は, AST-120 投与群で有意に 緩やかになった(p < 0.01). コントロール群では変化はなかった.
9. Shoji T, Nephron Clin Pract 2007 RCT レベル②	AST-120 投 与 群(14例),平均年齢:54.1歳, 血清 Cr 2.0 mg/dL. コントロール群(12例), 平均年齢 54.5歳:血清 Cr 1.7 mg/dL	AST-120 を 6 g 投与し, 1 年間追跡	AST-120 投与群で腎機能障害の進行が抑制された(p < 0.001). コントロール群では抑制されなかった.

論文コード	対 象	方 法	結 果
10. Takahashi N, Int J Urol 2005 コホート研究	症例 48 例, 平均年齢 60.7 歳, CGN 41.7%, 血清 Cr 4.3 mg/dL	AST-120 投与前後の 1/血清 Cr の 勾配の変化を調査	腎機能障害の進行が抑制された(p=0.0083).
11. Sanaka T, Ther Apher Dial 2004 コホート研究	糖尿病性腎症 276 例, 平均年齢 61.8 歳. 研究開始前 4.5 カ月で 血清 Cr 3.4 mg/dL から 4.5 mg/dL へ上昇	AST-120 を平均 5.0 g/日投与し, 6 カ月間追跡	Responder 群 (血清 Cr が減少した症例): 82 例. Partial responder 群 (血清 Cr の上昇が 1.5 倍 未満の症例): 144 例. Non-responder 群 (血清 Cr の上昇が 1.5 倍以 上上昇した症例): 50 例
12. Ueda H, Ther Apher Dial 2007 コホート研究 レベル4	AST-120 投 与 群(78 例), 平均年齢 61.7 歲, 糖 尿 病 性 腎 症 50%, 血清 Cr 4.1 mg/dL. 非投与群(78 例), 平均年齢 61.1 歲, 糖 尿 病 性 腎 症 52.8%, 血清 Cr 4.1 mg/dL	通院症例のデータを用いた後ろ向き コホート研究. 50%の症例が透析に至るまでの期間 を比較	24 カ月後に透析導入されていない症例は、AST-120 投与群で 21.8%、非投与群で 1.3% であった (p < 0.001). 50% が透析に至るまでの期間は、AST-120 投与群で 9.0 カ月、非投与群で 4.1 カ月であった.
13. Schulman G, Am J Kidney Dis 2006 RCT レベル②	血清 Cr 3~6.0 mg/dL, インドキシル硫酸 0.5 mg/dL 以上の症例. AST-120 9.0 g 群 (39 例):平均年齢 69.3 歳, 血清 Cr 4.33 mg/dL. 6.3 g 群 (40例): 平均 年齢 66.3 歳, 血清 Cr 4.47 mg/dL. 2.7 g 群 (39例):平均年齢 59.6 歳, 血清 Cr 4.35 mg/ dL. プラセボ群 (39例): 平均年齢 63.1 歳, 血 清 Cr 4.58 mg/dL	AST-120 を 12 週間投与し, 血清 Cr, CCr, インドキシル硫酸などの変化を 比較	12 週後, インドキシル硫酸の低下は 9.0 g 群 (p < 0.001)と 6.3 群 (p < 0.001)に認められた. 6.3 g 群および 9.0 g 群において倦怠感の改善を認めたが, すべての群で血清 Cr や CCr の有意な変化を認めなかった.
14. Yorioka N, J Nephrol 2008 RCT	CKD 患者 28 例	A 群:AST-120(6 g/日) 内服+低 たんぱく質食+RAS 阻害薬(15 例) と B 群:低たんぱく質食+RAS 阻 害薬(13 例) に割り付け、12 カ月 観察	治療開始前の血清 Cr は A 群 2.4 ± 0.8 mg/dL, B 群 2.7 ± 0.8 mg/dL と有意差なし. 12 カ月後, A 群では eGFR の低下率が B 群より有意に減少していた.
15. Solomon R, Kidney Int 2005 メタ解析 レベル①	17 件の RCT のメタ 解析. 造影剤検査を行った CKD 患者 1,365 例		腎障害の発生は 16.8%. 低浸透圧性造影剤と 等浸透圧性造影剤の腎障害発症リスクは同程 度
16. Barrett BJ, Invest Radiol 2006 RCT	造 影 CT を 行 っ た CKD(GFR 60 mL/分/ 1.73 m ² 以下)患者 166 例	低浸透圧性造影剤使用 77 例,等浸透圧性造影剤使用 76 例. 造影後 48~72 時間後の腎機能を評価	0.5 mg/dL以上の血清 Cr 値の上昇がみられたのは低浸透圧性造影剤群では 0 例, 等浸透圧性造影剤群では 2.6% (p=0.2). 25% 以上の上昇を起こす率でも有意差なし
17. McCullough PA, J Am Coll Cardiol 2006 メタ解析 レベル1	16 件の RCT のメタ解析.参加人数は 2,727例.低浸透圧性造影 剤使用 1,345 例,等浸透圧性造影剤 t 1,382 例	患者は CKD 群, DM 群, 両者合 併群に分類された.	造影剤投与3日後の血清 Cr 上昇が最も少なかったのは CKD 群および合併群に等浸透圧性造影剤を投与した群. 投与後72時間以内に0.5 mg/dL以上の血清 Cr 上昇がみられたのは、等浸透圧性群で1.4%、低浸透圧性群で3.5%(p<0.001)

論文コード	対 象	方 法	結 果
18. Solomon RJ, Circulation 2007 RCT	冠動脈造影を行った CKD (GFR20〜59 mL/分/1.73 m²) 患者 414 例	低浸透圧性造影剤使用 204 例,等 浸透圧性造影剤使用 210 例.造影 2~5 日後の腎機能を評価	血清 Cr 0.5 mg/dL 以上の上昇は低浸透圧性 造影剤群で5.1%,等浸透圧性造影剤群で6.7% (p=0.39). 25% 以上の上昇を起こす率でも 有意差なし. 糖尿病患者においてもこの傾向 は同じ. 血清 Cr 値の平均上昇量は低浸透圧 性造影剤群で有意に低かった.
19. Tepel M, N Engl J Med 2000 RCT	非イオン性低浸透圧 性造影剤を用いた CTを行った CKD(平 均血清 Cr 2.4 ± 1.3 mg/dL)患者 83 例	造影前後に N – アセチルシステイン投与 41 例. 対照群 42 例. 造影48 時間後の腎機能を評価	48 時間以内に 0.5 mg/dL 以上の血清 Cr 上昇がみられたのは 10 例(12%). $N-$ アセチルシステイン投与群では 1 例(2%),対照群では 9 例(21%)($p=0.01$)
20. Briguori C, Kidney Int 2005 観察研究 レベル ⑤	CCr 60 mL/分/1.73 m² 以下の CKD で血管造 影を行った 225 例	低浸透圧性造影剤使用 115 例,等 浸透圧性造影剤 110 例.すべての 症例に N – アセチルシステイン投 与	造影後 48 時間以内に 0.5 mg/dL 以上の血清 Cr 上昇がみられたのは低浸透圧性群では 3.5%, 等浸透圧性群では 2.7%
21. Kay J, JAMA 2003 RCT	冠動脈造影を行った中 国人 CKD(CCr 60 mL/ 分/1.73 m ² 以下)患者 200 例	造影前後に N-アセチルシステイン 投与 102 例.対照群 98 例.造影 48 時間後の腎機能を評価	25% 以上の血清 Cr 上昇がみられたのは N-アセチルシステイン投与群で 4%,対照群で 12%(p=0.03)
22. Marenzi G, N Engl J Med 2006 RCT レベル②	低浸透圧性造影剤を 用いて冠血管形成術 を行った CCU 入院患 者 354 例. CCr 75~ 80 mL/分/1.73 m ²	対照 119 例,N-アセチルシステイン通常量(600 mg/日)116 例,倍量119 例	対照群で33%の患者に25%以上の血清 Cr 値上昇を認めたが、通常量では15%、倍量投与では8%の発症にとどまった。入院中の死亡、透析を必要とする急性腎不全の発生は対照群で21%、通常群で7%、倍量投与群で5%であった(p=0.002).
23. Nallamothu BK, Am J Med 2004 メタ解析 レベル①	20 件の RCT のメタ 解析.2,195 例を解析		N-アセチルシステインの投与による,造影 剤腎症発症のリスク比は 0.73(p=0.08) で あった.
24. Zagler A, Am Heart J 2006 メタ解析 レベル①	13 件の RCT のメタ 解析. 血清 Cr 値 1.2 mg/dL 以 上 の CKD 患者を対象. 1,892 例 を解析		N-アセチルシステインの投与により、冠動脈造影後の造影剤腎症発症リスクは下がったが、統計学的な有意差はなく、投与を推奨するだけのエビデンスは提供されていない.
25. Kelly AM, Ann Intern Med 2008 メタ解析 レベル①	41 件 の RCT(う ち N-アセチルシステイ ンを扱ったものは 26 件)のメタ解析. 6,379 例を解析		生食投与に比較し、N-アセチルシステインおよびテオフィリンの投与は、有意に造影剤腎症のリスクを減らした。一方、利尿薬投与はリスクを増やした。
26. Huber W, Invest Radiol 2002 観察研究 レベル 5	造影剤を投与された 腎不全患者(平均血清 Cr 値 4.01 ± 1.83 mg/dL)31 例	造影後, 平均 4.36 時間の血液透析 を行った.	19 例(61%)が7日以内に0.5 mg/dL以上の血清 Cr 上昇を認めた.4 例は再透析が必要となった.48 時間以内の発症は9 例(29%)であった.
27. Marenzi G, N Engl J Med 2003 RCT	冠動脈造影を行った CKD(血清 Cr 2 mg/ dL以下)患者 114 例	造影後血液濾過施行 58 例. 生食輸液 56 例. いずれの処置も造影前 4~8 時間から造影後 18~24 時間に行われた.	25% 以上の血清 Cr 上昇がみられたのは血液 濾過群 5%, 生食輸液群 50% (p<0.001). ま た一時的な腎代替療法を要した症例は血液濾 過群 3%, 生食輸液群 25%. 1 年後の死亡率 は血液濾過群 10%, 生食輸液群 30% (p=0.01)

論文コード	対 象	方 法	結 果
28. Deo A, Clin J Am Soc Nephrol 2007 コホート研究	467 例の透析患者	過去 18 カ月に受けた造影検査と NSF 発症状況	467 例中ガドリニウム造影を受けた 87 例のうち 3 例で NSF と確定診断された. ガドリニウム造影を受けない群からは NSF の発症はなかった. 発症率は 1,000 患者・年当たり 4.3 例
29. Perneger TV, N Engl J Med 1994 症例対照研究 レベル 4	末期腎不全患者 716 例とコントロール群 361 例	アセトアミノフェン、アスピリン、 その他の NSAIDs の服薬状況を電 話でインタビューし、服薬量と末 期腎不全との関連を評価	アセトアミノフェンとその他の NSAIDs では 末期腎不全への危険度が増加した(アセトア ミノフェン 5,000 錠以上で 2.4 倍, NSAIDs が 5,000 錠以上で 8.8 倍)が, アスピリンでは 増加しなかった.
30. Rexrode KM, JAMA 2001 コホート研究 レベル④	Physicians' Health Studyでの健康な男性 11,032例	血清 Cr の上昇(1.5 mg/dL 以上)または CCr の低下(55 mL/ 分/1.73 m ² 以下)を腎機能低下とし、アセトアミノフェン、アスピリン、その他の NSAIDs との関連を検討	アセトアミノフェン, アスピリン, その他の NSAIDs において, 腎機能低下に有意差は認 めなかった.
31. Fored CM, N Engl J Med 2001 症例対照研究 レベル④	腎機能低下患者 926 例と腎機能正常者 998 例	鎮痛薬(アスピリンまたはアセト アミノフェン)使用に関連する腎 障害の相対危険度を検討	両薬剤とも、その使用により慢性腎不全の相対危険度が2.5倍に上昇した、総投与量の増加に伴い、相対危険度は上昇し、それは特にアセトアミノフェンで有意に上昇した.
32. Whelton A, Ann Intern Med 1990 RCT	血 清 Cr が 1.5~3.0 mg/dL の女性 12 例	イブプロフェン 800 mg×3/日, ピロキシカム 20 mg/日, スリンダク200 mg×2/日をそれぞれ 11 日投与. トリプルクロスオーバー試験	ピロキシカム、スリンダクの投与は完了したが、イブプロフェン投与時には、8日目で3例が投与中止基準(血清 Cr 1.5 mg/dL 以上、または $K > 6 \text{ mEq/L}$ 以上に上昇)を満たした.
33. Murray MD, Am J Med Sci 1995 RCT	65 歳以上の 29 例	腎機能正常(GFR>70 mL/分/1.73 m²)群と腎機能低下(30 <gfr<70 1="" 1.73="" 20="" 200="" 800="" mg="" mg×2="" mg×3="" ml="" m²)群に分けて比較.="" td="" イブプロフェン="" カ月投与<="" スリンダク="" ピロキシカム="" 分="" 日,="" 日をそれぞれ=""><td>イブプロフェン, ピロキシカム, スリンダクいずれも腎機能正常群, 低下群においてイヌリンクリアランスを低下させた. 腎機能低下群において, イブプロフェンはCCrを低下させなかったが, ピロキシカム, スリンダクは低下させた.</td></gfr<70>	イブプロフェン, ピロキシカム, スリンダクいずれも腎機能正常群, 低下群においてイヌリンクリアランスを低下させた. 腎機能低下群において, イブプロフェンはCCrを低下させなかったが, ピロキシカム, スリンダクは低下させた.
34. Cook ME, J Rheumatol 1997 RCT	骨関節炎に対して NSAIDs を服用していて、高血圧に対してヒドロクロロチアジドとフォジノプリル服用中の56歳以上の女性17例	ナブメトン, スリンダク, イブプロフェンをそれぞれ1ヵ月服用し, 腎機能を評価	イブプロフェンでは4例, ナブメトンでは0例, スリンダクでは1例に腎機能低下を認めた.
35. Simon LS, Br J Rheumatol 1992 観察研究 レベル ⑤	軽度~中等度腎機能 が低下した筋骨格系 に障害のある高齢患 者 45 例	ナプロキセンを2週間服用した前 後の腎機能を評価	ナプロキセンによる 2 週間の加療では,血清 Cr 値に変化はなかった.
36. Temple AR, Clin Ther 2006 RCT レベル②	軽度〜中等度の骨関 節炎の痛みのある患 者 581 例	アセトアミノフェン 4 g/日または ナプロキセン 750 mg/日を 6 カ月 または 12 カ月投与し,比較検討	腎不全に陥ったり、血清 Cr 値が 1.5 倍に上 昇する症例はなかった。それ以外の有害事象 にも有意差はなかったが、ナプロキセン投与 群で1例、重度の消化管出血を認めた。

論文コード	対 象	方 法	結 果
37. Whelton A, Kidney Int 2006 RCT レベル②	関節リウマチまたは 変形性関節症と診断 され、3カ月以上 NSAIDs で加療歴の ある 18歳以上の患者 8,059 例	セレコキシブ 400 mg×2/日, イブ プロフェン 800 mg×3/日, ジクロ フェナック 75 mg/日の3群に分け, 腎機能などの変化を検討	全患者では、セレコキシブとイブプロフェン群の腎機能の変化に差はなかったが、ジクロフェナック群では有意に低下した。さらに腎前性腎不全の症例に限定してみてみると、セレコキシブでは腎機能の低下は認められなかったが、イブプロフェン、ジクロフェナックでは有意に腎機能が低下した。
38. Whelton A, Arch Intern Med 2000 クロスオーバー試験 レベル4	65~80 歳で健康な高 齢者 29 例	セレコキシブ 200~400 mg×2/日, ナプロキセン 500 mg×2/日を 10 日間投与にてクロスオーバー試験 をし, 腎機能を評価	ナプロキセン投与群で GFR の低下を認めたが、セレコキシブ投与群では GFR は保たれた.
39. Silverstein FE, JAMA 2000 CLASS 研究 RCT	骨関節炎または関節 リウマチの患者 7,986 例	セレコキシブ投与群 3,987 例、イ ブプロフェン投与群 1,985 例、ジ クロフェナック投与群 1,996 例に 対し、上部消化管潰瘍、潰瘍合併 症、その他の合併症について検討	セレコキシブ投与群では、NSAIDs 投与群に 比べて腎毒性が少なかった.
40. Bombardier C, N Engl J Med 2000 VIGOR 研究 RCT	50 歳以上または 40 歳以上でも長期のグ ルココルチコイド加 療を受けている関節 リウマチ患者 8,076 例	ロフェコキシブ 50 mg/日投与群と ナプロキセン 500 mg ×2/日投与 群で、上部消化管合併症、その他 合併症を比較	ロフェコキシブ投与群は、ナプロキセン投与群に比し、有意に上部消化管障害が少なかったが、腎機能増悪に関する危険性に関しては、ナプロキセン投与群と同等であった.
41. Swan SK, Ann Intern Med 2000 RCT	60〜80 歳の高齢者 75 例	ロフェコキシブ 250 mg, インドメタシン 75 mg, プラセボの 3 period, single dose. ロフェコキシブ12.5 mg, 25 mg, インドメタシン50 mg, プラセボの 3 period, multiple dose. 以上腎機能を評価	いずれの研究においても、GFR は低下したが、 ロフェコキシブ投与群とインドメタシン投与 群間の GFR の低下には有意差はなかった.
42. Chan FKL, N Engl J Med 2002 RCT	関節炎に対して NSAIDs を服用し, 潰瘍出血をきたし治 癒した287例	セレコキシブ服用群 144 例とジクロフェナック + オメプラゾール服用群 143 例. 潰瘍出血の再燃をエンドポイント	潰瘍出血の再燃に関して両群で差がなく、腎 毒性についても両群に差はなかった.
43. Barza M, BMJ 1996 メタ解析 レベル 1	21 件の RCT. 3,091 例の細菌感染患 者	アミノグリコシド1日総投与量が 同じで、1日1回投与群と複数回 投与群で治療効果、腎毒性などを 検討	アミノグリコシドの1日1回投与群は複数回 投与群と同様に効果があり、かつ腎毒性を低 減することができた.
44. Prins JM, Antimicrob Agents Chemother 1996 RCT	アミノグリコシドを 用いた加療が必要な 患者 179 例	ゲンタマイシンまたはトブラマイシンを 4mg/kg で $1 \text{日} 1 \text{回静注し,}$ 検討	トラフレベルではなくて、投与期間、その他の腎毒性のある抗菌薬の使用、高用量のフロセミド使用が有意な危険因子であった.
45. Bartal C, Am J Med 2003 非ランダム化比較試験 レベル③	グラム陰性菌感染症 患者 81 例	全例にゲンタマイシンまたはアミカシンを投与した. Pharmacokinetic group(ピーク濃度をゲンタマイシン 20 μ g/mL, アミカシン 60 μ g/mL) と once-daily group に分けて、腎毒性を検討	Pharmacokinetic group において,腎毒性は低かった.死亡率に有意差はなかった.

論文コード	対 象	方 法	結 果
46. Iwamoto T, Biol Pharm Bull 2003 コホート研究 レベル 4	MRSA 感 染 症 患 者 184 例	TDM を行った群と行わなかった 群, さらにはピーク値が 25 μ g/mL以上の群(A 群)と以下の群(B 群)に分け、腎毒性、臨床効果を 検討	TDM 非施行群で CCr が有意に低下した. A群で治療期間が短く,総バンコマイシン投与量も少なかった.
47. Walsh TJ, N Engl J Med 1999 RCT	抗真菌療法が必要な 患者 702 例	抗真菌療法が必要な患者に対し、 従来のアムホテリシンBとlipid formのアムホテリシンBを投与 し、腎毒性を検討	lipid form のアムホテリシン B のほうが腎毒性は低かった.
48. Llanos A, Kidney Int 1991 RCT	粘膜皮膚リーシュマ ニアと診断され, ア ムホテリシンで加療 が必要な患者 20 例	生食 1L 投与群, 5% デキストロース投与群 各群アムホテリシン B 投与は, 週 3 回で 10 週間. 両群間の腎機能に与える影響を検討	生食投与群では血清 Cr 濃度に変化はなかったが,デキストロース投与群では血清 Cr 0.6から 1.0 mg/dL に上昇した.
49. Nakamura T, Kidney Blood Press Res 2004 RCT	非糖尿病性 CKD 患者 50 例を対象. AST-120 6.0 g/日投与群 (30 例), 平均年齢 53.5 歳, 血清 Cr 3.2 mg/dL. 無投与群(20 例), 平均年齢 52.0 歳, 血清 Cr 3.5 mg/dL	AST-120 を 24 カ月投与し、頸動脈内膜厚(IMT)と脈波速度(PWV)の変化を比較	24 カ月後, AST-120 群では有意な IMT と PWV の減少(p < 0.05) が認められたが, 無 投与群では IMT に有意な変化はなく, PWV は軽度に増加した.

文 献

- McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. Am J Med 1997: 103: 368-375.
- Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, Erley CM. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? Clin Nephrol 2004: 62:1-7.
- Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, Hewett J. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract 2003; 93: C29-34.
- 4. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowal-chuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA III, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. JAMA 2004: 291: 2328-2334.
- Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, Marsch S, Roskamm H. Prevention of contrast mediaassociated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. Arch Intern Med 2002: 162: 329-336.
- Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, Corradi V, de Cal M, Kuang D, Ocampo C, Nalesso F, Ronco C. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. Am J Kidney Dis 2006; 48: 361-371.
- Frank H, Werner D, Lorusso V, Klinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. Clin Nephrol 2003: 60: 176-182.
- Owada A, Nakao M, Koike J, Ujiie K, Tomita K, Shiigai T. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled study. Kidney Int 1997; 63 (Suppl): S188-S190.
- Shoji T, Wada A, Inoue K, Hayashi D, Tomida K, Furumatsu Y, Kaneko T, Okada N, Fukuhara Y, Imai E, Tsubakihara Y. Prospective randomized study evaluating the efficacy of the spherical adsorptive carbon AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function. Nephron Clin Pract 2007; 105: 99-107.
- Takahashi N, Kawaguchi T, Suzuki T. Therapeutic effects of longterm administration of an oral adsorbent in patients with chronic renal failure: two-year study. Int J Urol 2005: 12:7-11.
- Sanaka T, Akizawa T, Koide K, Koshikawa S. Protective effect of an oral adsorbent on renal function in chronic renal failure: determinants of its efficacy in diabetic nephropathy. Ther Apher Dial 2004; 8:232-240.
- Ueda H, Shibahara N, Takagi S, Inoue T, Katsuoka Y. AST-120, an oral adsorbent, delays the initiation of dialysis in patients with chronic kidney diseases. Ther Apher Dial 2007; 11: 189-195.
- 13. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, doseranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. Am J Kidney Dis 2006: 47: 565-577.
- Yorioka N, Kiribayashi K, Naito T, Ogata S, Yokoyama, Y, Kyuden Y,
 Ogawa T, Wada K, Hayashi K, Hirabayashi A. An oral adsorbent, AST-

- 120, combined with a low-protein diet and RAS blocker, for chronic kidney disease. J Nephrol 2008: 21: 213-220.
- 15. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-in-duced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. Kidney Int 2005: 68: 2256-2263.
- 16. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, Chen N, Sahani D, Soulez G, Heiken JP, Lepanto L, Ni ZH, Nelson R. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. Invest Radiol 2006: 41:815-821.
- McCullough PA, Bertrand ME, Brinker JA, Stacul F. A meta-analysis
 of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 692-699.
- 18. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, Sharma SK, Staniloae CS, Katholi RE, Gelormini JL, Labinaz M, Moreyra AE. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. Circulation 2007: 115: 3189-3196.
- Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. N Engl J Med 2000; 343: 180-184.
- Briguori C, Colombo A, Airoldi F, Morici N, Sangiorgi GM, Violante A, Focaccio A, Montorfano M, Carlino M, Condorelli G, Ricciardelli B. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: impact of N-acetylcysteine. Kidney Int 2005: 68: 2250-2255.
- 21. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 289: 553-558.
- 22. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbiocchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med 2006: 354: 2773-2782.
- Nallamothu BK, Shojania KG, Saint S, Hofer TP, Humes HD, Moscucci M, Bates ER. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. Am J Med 2004; 117: 938-947.
- 24. Zagler A, Azadpour M, Mercado C, Hennekens CH. N-acetyl-cysteine and contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 13 randomized trials. Am Heart J 2006: 151: 140-145.
- 25. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. Ann Intern Med 2008: 148: 284-294.
- 26. Huber W, Jeschke B, Kreymann B, Hennig M, Page M, Salmhofer H, Eckel F, Schmidt U, Umgelter A, Schweigart U, Classen M. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. Invest Radiol 2002; 37:471-481.
- Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattoni D, Fabbiocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL. The prevention

エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009

- of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. N Engl J Med $2003 \ ; \ 349 \ : \ 1333-1340.$
- 28. Deo A, Fogel M, Cowper SE. Nephrogenic systemic fibrosis: a population study examining the relationship of disease development to gadolinium exposure. Clin J Am Soc Nephrol 2007; 2: 264-267.
- 29. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1994: 331: 1675-1679.
- Rexrode KM, Buring JE, Glynn RJ, Stampfer ML, Youngman LD, Gaziano JM. Analgesic use and renal function in men. JAMA 2001; 286: 315-321.
- Fored CM, Ejerblad E, Lindblad P, Fryzek JP, Dickman PW, Signorello LB, Lipworth L, Elinder CG, Blot WJ, McLaughlin JK, Zack MM, Nyren O. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. N Engl J Med 2001: 345: 1801-1808.
- 32. Whelton A, Stout RL, Spilman PS, Klassen DK. Renal effects of ibuprofen, piroxicam, and sulindac in patients with asymptomatic renal failure. A prospective, randomized, crossover comparison. Ann Intern Med 1990: 112:568-576.
- 33. Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, Haag KM, Manatunga AK, Mullin MA, Hall SD, Brater DC. Acute and chronic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995; 310: 188-197.
- 34. Cook ME, Wallin JD, Thakur VD, Kadowitz PJ, McNamara DB, Garcia MM, Lipani JA, Poland M. Comparative effects of nabumetone, sulindac, and ibuprofen on renal function. J Rheumatol 1997; 24: 1137-1144.
- 35. Simon LS, Basch CM, Young DY, Robinson DR. Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. Br J Rheumatol 1992; 31: 163-168.
- 36. Temple AR, Benson GD, Zinsenheim JR, Schweinle JE. Multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, parallel-group trial of the long-term (6-12 months) safety of acetaminophen in adult patients with osteoarthritis. Clin Ther 2006: 28:222-235.
- 37. Whelton A, Lefkowith JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. Kidney Int 2006; 70: 1495-1502.
- 38. Whelton A, Schulman G, Wallemark C, Drower EJ, Isakson PC, Verburg KM, Geis GS. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. Arch Intern Med 2000: 160: 1465-1470.
- 39. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A, Makuch R, Eisen G, Agrawal NM, Stenson WF, Burr AM, Zhao WW, Kent JD, Lefkowith JB, Verburg KM, Geis GS. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for os-

- teoarthritis and rheumatoid arthritis: The CLASS study: A rand-omized control trial. JAMA 2000: 284: 1247-1255.
- 40. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000: 343: 1520-1528.
- 41. Swan SK, Rudy DW, Lasseter KC, Ryan CF, Buechel KL, Lambrecht LJ, Pinto MB, Dilzer SC, Obrda O, Sundblad KJ, Gumbs CP, Ebel DL, Quan H, Larson PJ, Schwartz JI, Musliner TA, Gertz BJ, Brater DC, Yao SL. Effect of cyclooxygenase-2 inhibition on renal function in elderly persons receiving a low-salt diet. A randomized controlled trial. Ann Intern Med 2000: 133: 1-9.
- 42. Chan FKL, Hung LCT, Suen BY, Wu JCY, Lee KC, Leung VKS, Hui AJ, To KF, Leung WK, Wong VW, Chung SCS, Sung JJY. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. N Engl J Med 2002; 347: 2104-2110.
- Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. BMJ 1996; 312: 338-345.
- 44. Prins JM, Weverling GJ, de Blok K, van Ketel RJ, Speelman P. Validation and nephrotoxicity of a simplified once-daily aminoglycoside dosing schedule and guidelines for monitoring therapy. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 2494-2499.
- Bartal C, Danon A, Schlaeffer F, Reisenberg K, Alkan M, Smoliakov R, Sidi A, Almog Y. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. Am J Med 2003: 114: 194-198.
- Iwamoto T, Kagawa Y, Kojima M. Clinical efficacy of therapeutic drug monitoring in patients receiving vancomycin. Biol Pharm Bull 2003; 26:876-879.
- 47. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, Hiemenz J, Schwartz C, Bodensteiner D, Pappas P, Seibel N, Greenberg RN, Dummer S, Schuster M, Holcenberg JS. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. N Engl J Med 1999: 340: 764-771.
- Llanos A, Cieza J, Bernardo J, Echevarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch RA. Effect of salt supplementation on amphotericin B nephrotoxicity. Kidney Int 1991: 40: 302-308.
- 49. Nakamura T, Kawagoe Y, Matsuda T, Ueda Y, Shimada N, Ebihara I, Koide H. Oral adsorbent AST-120 decreases carotid intima-media thickness and arterial stiffness in patients with chronic renal failure. Kidney Blood Press Res 2004; 27: 121-126.

参考にしたガイドラインなど

- a . FDANews(2007/5/23). http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01638.html
- b. Penfield JG, Reilly RF Jr. What nephrologists need to know about gadolinium. Nat Clin Pract Nephrol 2007: 3:654-668.
- c. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド. 東京:東京医学社, 2007.
- d. Aronoff GR, Bennett WM, Berns JS, Brier ME, Kasbekar N, Mneller BA, Pasko DA, Smoyer WE. Drug Prescribing in Renal Failure:
- Dosing Guidelines for Adults and Children, Fifth ed, Philadelphia : American College of Physicians, 2007.
- e. 浅野 泰, 秋澤忠男, 福原俊一, 下條文武, 松尾清一, 頼岡徳在, 森田智視, 脇田貴文, 大西良浩, 黒川 清. 慢性腎不全における 経口吸着炭素製剤の腎不全抑制効果に関する RCT ―慢性腎臓病 における吸着炭素療法(CAP-KD) 試験結果―. 日腎会誌 2008; 50:528-531.