

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2年 6月 1日現在

機関番号：16101
研究種目：奨励研究
研究期間：2019
課題番号：19H00347
研究課題名：リチウム誘発腎障害に対する新規予防薬の探索と基礎的検証

研究代表者
坂東 寛 (BANDO, Hiroshi)
徳島大学・病院・薬剤師

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：530,000 円

研究成果の概要：炭酸リチウムは、双極性障害などの治療薬として精神科領域で幅広く使用されている。一方で近年、炭酸リチウム服用患者は腎機能障害のリスクが高いことが懸念されている。本研究では、大規模副作用自発報告データベースを用いた解析により炭酸リチウムとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品として、アリピプラゾールを抽出した。病院診療情報の解析により、アリピプラゾール併用群でリチウム誘発腎障害の発生率が低い傾向があることを明らかにした。また、モデルマウスを用いた検討により、基礎的知見を集積することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リチウム誘発腎障害の治療薬および予防薬は存在せず、炭酸リチウムを安全に使用するために、リチウム誘発腎障害のリスクを軽減するための予防薬の創生は重要な課題である。予防薬候補であるアリピプラゾールは炭酸リチウムと同じ精神疾患に使用されている薬剤であることから、有効性や安全性に問題は少なく、これらの併用療法が副作用対策を考慮した治療戦略のひとつになる可能性がある。

研究分野：医療薬学

キーワード：炭酸リチウム、腎障害、医療ビッグデータ解析

1. 研究の目的

炭酸リチウムは、双極性障害やうつ病、統合失調症など精神科領域で幅広く使用されている。一方で近年、炭酸リチウム服用患者は腎機能障害のリスクが高いことが懸念されている (Shine B, et al. Lancet. 2015.5)。また、炭酸リチウムは腎排泄型薬剤であるため、腎機能障害に伴いリチウムの血中濃度上昇、さらにはリチウム中毒を発症し、重篤であれば死に至る場合もある。研究代表者は、臨床現場において炭酸リチウムによる急性腎不全でリチウム中毒を発症し、救急搬送された症例を何例も経験している。しかし、現在のところ、リチウム誘発腎障害の治療薬および予防薬は存在せず、炭酸リチウムを安全に使用するために、リチウム誘発腎障害のリスクを軽減するための予防薬の創生は重要な課題である。そこで、リチウム誘発腎障害に対する新規予防薬の探索と基礎的検証を行った。

2. 研究成果

大規模副作用自発報告データベース (FAERS : FDA Adverse Event Reporting System) を用いて、リチウム誘発腎障害の発生を抑制する可能性のある薬剤を探索したところ、炭酸リチウムとの併用により腎障害の抑制効果が示唆される既存医薬品として、クエチアピン、アリピプラゾールが抽出された (表 1)。また当院の診療録より、2010. 1~2017. 12 に精神科神経科で炭酸リチウムが投与された患者を対象とし、eGFR、血清リチウム濃度、併用薬などを調査した。その結果、炭酸リチウム服用

表1. FAERSの解析結果

併用薬剤	併用なしの場合の 腎障害発生率 (%)	併用ありの場合の 腎障害発生率 (%)	オッズ比 (95%信頼区間)
クエチアピン併用	550/8021 (6.86 %)	99/2481 (3.99 %)	0.565 (0.454-0.792)
アリピプラゾール併用	565/8913 (6.34 %)	40/1039 (3.85 %)	0.607 (0.438-0.842)
オランザピン併用	521/8702 (5.99 %)	84/1250 (6.72 %)	1.122 (0.885-1.424)

クエチアピン、アリピプラゾール併用により
リチウム誘発腎障害リスクが有意に低下する

患者 186 名のうち、アリピプラゾール併用群と非併用群の 2 群間で比較したところ、アリピプラゾール併用群で腎障害の発生率が低い傾向があった。リチウム誘発腎機能障害モデルマウスを用いて、予防薬候補の腎機能障害抑制作用を評価した結果、リチウムとアリピプラゾールの併用によりリチウム誘発腎機能障害が一部抑制されることが明らかになった。予防薬候補は炭酸リチウムと同じ精神疾患に使用される薬剤であることから、有効性や安全性に問題は少なく、これらの併用療法が副作用対策を考慮した治療戦略のひとつになる可能性がある。

3. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 1 件)

①坂東寛, 合田光寛, 神田将哉, 武智研志, 中馬真幸, 座間味義人, 桐野靖, 中村敏己, 寺岡和彦, 石澤啓介, 医療ビッグデータを用いたリチウム誘発腎障害に対する新規予防薬の探索、第 29 回日本医療薬学会年会、2019 年

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。