

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K13914

研究課題名（和文）大規模医療情報と気象情報の統合による新たな薬剤性腎障害リスク予測モデルの構築

研究課題名（英文）Development of a new drug-induced nephropathy risk prediction model by integrating medical and meteorological real world data

研究代表者

近藤 悠希（Kondo, Yuki）

熊本大学・大学院生命科学研究部（薬）・准教授

研究者番号：90721879

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：薬剤性急性腎障害は頻度が高く、重篤な有害事象の一つである。本研究では、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）やバラシクロビルによる薬剤性腎障害を含む急性腎障害や腎機能に与える季節や温度の影響について検証した。その結果、夏季にはNSAIDsやバラシクロビル関連の急性腎障害が増加する可能性を見出した。また気温と急性腎障害の発症件数、糸球体濾過量の変化と季節の関連性についても検討を行い、それらが関連する可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、本邦において薬剤性腎障害の原因薬剤としてよく報告されているバラシクロビルや非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）を使用している患者における急性腎障害のリスクが季節により異なる可能性を示唆した研究である。

また、同一個人間でも季節によりベースラインの腎機能が変化する可能性も見出した。今後詳細な検討が必要ではあるが、本研究成果は薬剤性腎障害の対策を考える上で有用な基礎情報になると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Drug-induced acute kidney injury is a frequent and severe adverse event. In this study, we examined the association of season and temperature on acute kidney injury, including drug-induced renal injury caused by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and baracyclovir, and renal function. As a result, we found that NSAIDs and valacyclovir-related acute kidney injury may increase in the summer. We also examined the relationship between temperature and the number of cases of acute kidney injury, changes in glomerular filtration rate and seasons, we found the possibility that they are related.

研究分野：医療薬学

キーワード：急性腎障害 薬剤性腎障害 非ステロイド性抗炎症薬 バラシクロビル 季節性

## 1. 研究開始当初の背景

薬剤性腎障害は、入院患者の **2% ~ 15%** に生じる、頻度の高い薬剤有害事象であり、近年では院内発症の薬剤性腎障害のみならず、院外発症の薬剤性腎障害も問題となっている。また、薬剤性腎障害を含む急性腎障害の予後は悪く、急性腎障害では成人の **4 人に 1 人**、小児の **6 人に 1 人** が死亡することや、約 **3 割** は未回復であり、その一部は慢性腎臓病に移行することが報告されている。そのため、薬剤性腎障害の新規予防戦略の開発は、医療上の喫急の課題であるといえる。

これまで薬剤性腎障害に関する様々な研究、特にそのリスク因子として、既存の腎機能低下や高血圧症、慢性心不全など、患者自身が有する身体的要因については多くの研究が行われてきたが、薬剤性腎障害は現在でも年々増加しており、本邦でもその対策は進んでいるとは言い難い。その一方で、身体的要因以外の環境要因が薬剤性腎障害の発症におよぼす影響については、これまでほとんど検討がなされていない。しかし、気温、湿度、気圧の変化といった気象の変化が、各種疾病に影響を及ぼすであろうことは古くから経験的に知られており、これまでに偏頭痛、喘息といった様々な疾患と気象情報の関連が検討され、気象の変化と疾病が関連することは明らかとなりつつあり、薬剤性腎障害のリスク因子として知られている“脱水”は季節の影響を大きく受けることが想定される。特に結晶析出に起因する腎後性急性腎障害の代表的原因薬剤である抗ヘルペスウイルス薬バラシクロビル、腎血流量の低下に起因する腎前性急性腎障害の原因薬剤である非ステロイド性抗炎症薬 (**NSAIDs**)、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (**ACE 阻害薬**) やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (**ARB**) などのレニン・アンジオテンシン系阻害薬 (**RAS 阻害薬**) は、外来でも頻用されるため、季節の影響を大きく受けることが想定されるが、これまで学術的な検証は十分に行われていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究では、薬剤性腎障害の発症に与える季節性をはじめとする環境因子が関与する影響を評価することを目的に、本邦の薬剤有害事象自発報告データベース (**JADER**) を用いた薬剤性腎障害の季節性、**JMDC** レセプトデータを用いた院外発症の **NSAIDs** 関連急性腎障害の季節間変動、**Health Weather**<sup>®</sup> を用いた気温と急性腎障害の関係性、メディカル・データ・ビジョン (**MDV**) のデータセットを用いた糸球体濾過量 (**GFR**) に季節が及ぼす影響について、検証を行った。

## 3. 研究の方法

### **JADER** を用いた薬剤性腎障害の季節性の検証

**2004 年 1 月** から **2017 年 12 月** までに報告された有害事象を解析対象とし、有害事象発現年月情報、性別情報、年齢情報に欠損がある症例ならびに **20 歳未満** の報告は解析から除外した。急性腎障害の検出には、国際医薬用語集 (**Medical Dictionary for Regulatory Activities; MedDRA**) の基本語 (**Preferred Terms; PT**) を使用し、先行研究と同様に **MedDRA** 標準検索式 (**Standardized MedDRA Queries; SMQ**) において「急性腎不全 (狭義) (**2000003**)」に含まれる **PT** が有害事象名として報告されていた症例を薬剤性の急性腎障害があると定義した。**PT** は、**MedDRA** の日本語版である、**MedDRA/J** バージョン **21.1** に掲載されているものを使用した。

季節の影響をうけやすいと考えられるバラシクロビルならびに季節の影響を受けにくいと想定されるシスプラチンを使用していたそれぞれ症例について、急性腎障害および全有害事象について、各月の報告数の集計を行い、急性腎障害の報告件数ならびに全有害事象に占める急性腎障害の割合の比較を実施した。

### **JMDC** レセプトデータを用いた院外発症の **NSAIDs** 関連急性腎障害の季節間変動の検証

**JMDC** レセプトデータにおいて **2017 年 8 月** から **2018 年 7 月** の間に外来において **1 日** でも **NSAIDs** を使用した患者を **NSAIDs** 使用者として抽出した。レセプト上での急性腎障害の同定には、**ICD-10** コード (**N17, N19, R34**) を使用し、新規発症のみを対象とした。また、**JMDC** データベースの特徴から、**65 歳以上** の患者は少数であったため、対象から除外した。**NSAIDs** 関連急性腎障害は、過去の報告の定義に従い、**NSAIDs** 処方開始日から **NSAIDs** 処方終了予定日 + **30 日** までに発症した場合を **NSAIDs** 関連急性腎障害に該当するものとした。**NSAIDs** 使用者および **NSAIDs** 関連急性腎障害に該当する対象者を月別に集計し、リスク比を算出した。リスク比は、年齢や性別、合併症 (糖尿病、高血圧症ほか) 等の患者背景情報で調整した。

### **Health Weather**<sup>®</sup> を用いた気温と急性腎障害の関係性の検証

日本気象協会が収集している国内の気象データならびに **JMDC** が保有するレセプトデータから集計される **Health Weather**<sup>®</sup> を用いて作成された気温や湿度等の環境情報と急性腎障害の発症件数を紐づけたデータセットから急性腎障害と気温の関係性について、検討を行った。

## MDV のデータセットを用いた GFR に季節が及ぼす影響の検証

MDV が有する DPC 制度導入病院において DPC で算定された外来・入院レセプト、および検査値データから作成されたデータベースから、2020年3月~2021年2月の間に各季節（春：3-5月、夏：6-8月、秋：9-11月、冬：12-2月）においてそれぞれ1回以上血清クレアチニン値を測定している患者を対象として抽出し、各季節間における推算糸球体濾過量(eGFR)の差を検討した。

### 統計解析

すべての統計解析には、JMP14.0 以降を使用した。

## 4. 研究成果

### JADER を用いた薬剤性腎障害の季節性の検証

2004年1月から2017年12月までに報告された有害事象のうち、除外症例を除外した対象症例数は、328,380 症例であった。このうち、バラシクロビルを使用していた 3,045 症例について、薬剤性腎障害の報告件数および全有害事象報告に占める急性腎障害の割合を月別に検討したところ、6-9月に急性腎障害の報告件数および割合の双方ともが明確に増加していた（図1A）。一方、シスプラチンについても同様の検討を実施したところ、各月間での明確な差は観察されなかった（図1B）。バラシクロビル、シスプラチンともに脱水が急性腎障害のリスク因子になることが想定されるにも関わらず、両者でこのような違いが観察されたのは、バラシクロビルが外来患者で多く使用されていることに対し、シスプラチンが本邦においてはほぼ全例が入院患者で使用され、かつ脱水を回避する目的で補液が行われていることに起因すると推察された。（以上の内容は、*Front Pharmacol.* 2019 Aug 8;10:874 に掲載済み）

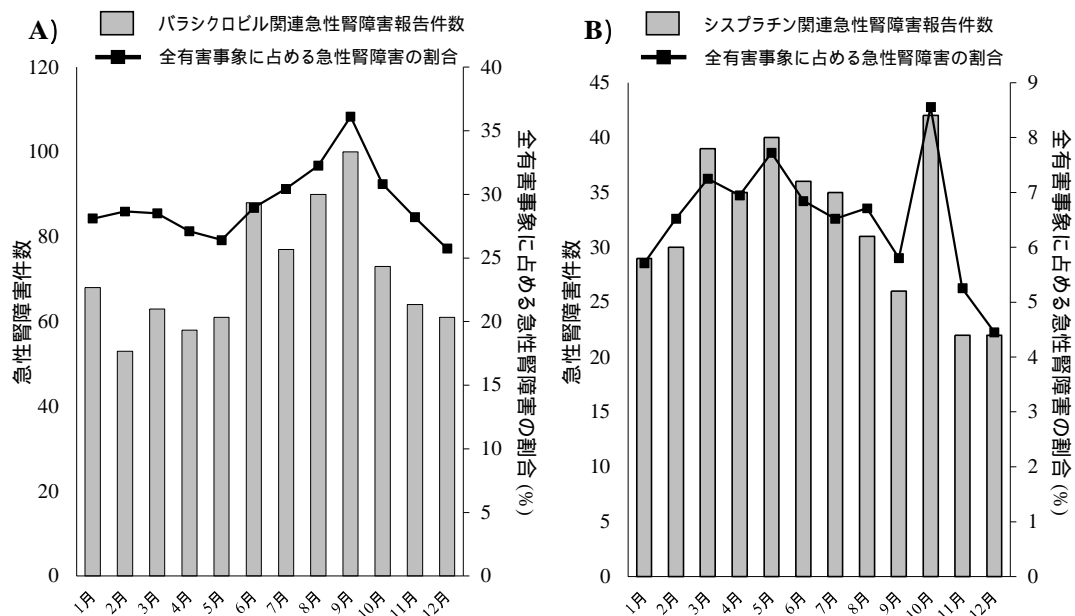


図1 バラシクロビルおよびシスプラチン関連急性腎障害の月別分布

A)バラシクロビル、B)シスプラチン

Inaba I and Kondo Y et al. *Front Pharmacol.* 2019 Aug 8;10:874 より再作図。

### JMDC レセプトデータを用いた院外発症の NSAIDs 関連急性腎障害の季節間変動の検証

JMDC レセプトデータにおいて 2017年8月から2018年7月の間に外来において1日でも NSAIDs を使用した対象患者を除外患者は除いて抽出したところ、734,979 例が対象となった。このうち、NSAIDs 関連急性腎障害と定義されたのは、531 件であった。NSAIDs 関連急性腎障害について、最も NSAIDs 関連 AKI が少なかった2月を基準とした各月の調整リスク比を算出したところ、6月から10月にかけて高いリスク比を示した。特に8月が最も高く、1.879 (95%信頼区間：1.72 - 2.05)であった。

### Health Weather<sup>®</sup>を用いた気温と急性腎障害の関係性の検証

Health Weather<sup>®</sup>には急性腎障害の症例 1,508 件が含まれていた。当日の平均気温毎に急性腎障害の件数について検討したところ、平均気温と急性腎障害の件数の間には相関が認められた。引き続き、気温以外の環境因子（湿度など）を用いて急性腎障害の発症に影響する要因の検

証を行っている。

**MDV** のデータセットを用いた **GFR** に季節が及ぼす影響の検証

**MDV** が有する **DPC** 制度導入病院において **DPC** で算定された外来・入院レセプト、および検査値データから作成されたデータベースから、対象となる患者 **82,177** 人が抽出された。同一患者内における季節間の **eGFR** の検討を行ったところ、他の季節と比較し、夏季に **eGFR** が有意に低下することを確認した。

本研究で得られた成果は、薬剤性腎障害に対する気象情報の影響を明らかにしたものであり、急性腎障害対策を考える上での有用な基礎情報になると考えられる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 荻野 彰子、近藤 悠希、佐藤 浩二、酒巻 利行、富永佳子	4. 巻 48
2. 論文標題 保険薬局における腎機能低下患者に関する薬学的管理の現状と課題:全国調査	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 医療薬学	6. 最初と最後の頁 59-69
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 内海 紗良、入江 徹美、門脇 大介、平田 純生、前田 圭介、久保田 丈太、中谷 咲良、原田 義彦、成田 勇樹、猿渡 淳二、近藤 悠希、石塚 洋一	4. 巻 10
2. 論文標題 サルコペニア患者の腎機能予測における血清クレアチニン値0.6 mg/dLへのround upの妥当性評価	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本腎臓病薬物療法学会誌	6. 最初と最後の頁 3~10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24595/jjnp.10.1_3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Murakami Marina, Narita Yuki, Urata Motoki, Ichigi Misato, Nakatani Sakura, Kondo Yuki, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi, Hirata Sumio	4. 巻 50
2. 論文標題 Improved Formula for Predicting Hemodialyzability of Intravenous and Oral Drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Blood Purification	6. 最初と最後の頁 865~875
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513152	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Inaba Ichiro, Kondo Yuki, Iwasaki Shinya, Tsuruhashi Satoko, Akaishi Ayano, Morita Kazuya, Oniki Kentaro, Saruwatari Junji, Ishitsuka Yoichi, Irie Tetsumi	4. 巻 10
2. 論文標題 Risk Evaluation for Acute Kidney Injury Induced by the Concomitant Use of Valacyclovir, Analgesics, and Renin-Angiotensin System Inhibitors: The Detection of Signals of Drug-Drug Interactions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 874
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2019.00874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Uchida Mayako, Kondo Yuki, Suzuki Shinya, Hosohata Keiko	4. 巻 53
2. 論文標題 Evaluation of Acute Kidney Injury Associated With Anticancer Drugs Used in Gastric Cancer in the Japanese Adverse Drug Event Report Database	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Annals of Pharmacotherapy	6. 最初と最後の頁 1200 ~ 1206
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/1060028019865870	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計17件 (うち招待講演 10件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 吉田優汰, 近藤悠希, 富士川雅子, 入江徹美, 石塚洋一
2. 発表標題 害事象自発報告データベースを用いたミゾリピン関連急性腎障害リスクに対する併用薬ならびに患者背景の影響解析
3. 学会等名 第38回日本薬学会九州山口支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田まやこ, 高野碧, 近藤悠希, 鈴木真也, 細畑圭子
2. 発表標題 医薬品副作用データベースにおける胃がんで使用される抗がん薬に関連する急性腎障害の評価
3. 学会等名 第31回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 誰でもすぐに利用できる! NDBオープンデータの概要と研究例
3. 学会等名 第15回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2021 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内海紗良, 前田圭介, 久保田丈太, 中谷咲良, 原田義彦, 成田勇樹, 猿渡淳二, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美, 門脇大介, 平田純生
2. 発表標題 筋肉量低下患者に対する腎機能過大評価の是正を目的とする血清クレアチニン値 0.6 mg/dLへのround up法の妥当性の検討
3. 学会等名 第15回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 腎機能低下患者における外来投薬後フォローのエッセンス
3. 学会等名 第15回日本薬局学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 医療ビッグデータ解析による薬物相互作用研究
3. 学会等名 第31回日本臨床精神神経薬理学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 データベース研究から見る薬局薬剤師が注意すべき薬物間相互作用と薬剤有害事象の季節性
3. 学会等名 第11回日本アプライド・セラピューティクス学会学術大会 日本社会薬学会第39年会合同大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 外来における高齢者の腎機能を考慮した薬物療法
3. 学会等名 第7回日本医薬品安全性学会学術大会シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 井上彰夫, 近藤悠希, 鶴橋智子, 入江徹美, 石塚洋一
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いた活性型ビタミンD3外用薬使用例における高カルシウム血症のリスク因子解析
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 [6]近藤悠希, 岩崎満子, 堀和子, 古依美穂, 村瀬英樹, 荒木隆一, 角野雅之, 入江徹美, 石塚 洋一
2. 発表標題 保険薬局における腎排泄型薬剤の処方状況および腎機能確認状況に関する多施設共同研究
3. 学会等名 療薬学フォーラム2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 高齢者の急性腎障害を防ぐ-薬剤性腎障害を中心に-
3. 学会等名 第14回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年



1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 「Team 薬学」で取り組む腎臓病薬物療法の適正化
3. 学会等名 第14回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2020（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 薬物治療管理の合理性と社会システムの発展～現在と未来～
3. 学会等名 第65回日本透析医学会学術集会・総会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 外来における腎機能を考慮した医薬品適正使用を俯瞰する
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 丸山加名, 近藤悠希, 山門慎一郎, 加治屋忠一, 山本健, 古川綾, 石塚洋一, 岩元正義, 山本美智子, 入江徹美
2. 発表標題 医薬品等情報の収集における糖尿病患者のインターネット利用実態
3. 学会等名 第14回日本ファーマシューティカルコミュニケーション学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 近藤悠希
2. 発表標題 外来における腎機能を考慮した医薬品適正使用を俯瞰する - 薬局薬剤師の視点を中心に -
3. 学会等名 第13回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鶴橋智子, 近藤悠希, 石塚洋一, 入江徹美
2. 発表標題 有害事象自発報告データベースを用いた活性型ビタミンD3外用薬による腎関連有害事象に与える併用薬剤の影響
3. 学会等名 第13回日本腎臓病薬物療法学会学術集会・総会2019
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 近藤 悠希	4. 発行年 2021年
2. 出版社 じほう	5. 総ページ数 240
3. 書名 腎と薬のファーストレッスン	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関