

令和 6 年 5 月 28 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06710

研究課題名（和文）薬剤性腎障害の実態解明とそれに基づく発症機序の探索

研究課題名（英文）Elucidation of the clinical features and the pathogenic mechanisms of drug-induced kidney injury

研究代表者

中川 俊作（Nakagawa, Shunsaku）

京都大学・医学研究科・准教授

研究者番号：50721916

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、医療機関の電子カルテ情報を用いて、プロトンポンプ阻害薬の種類や併用される薬剤が急性腎障害の発症リスクに及ぼす影響を検討した。その結果、プロトンポンプ（H<sup>+</sup>、K<sup>+</sup>-ATPase）を阻害する薬物（オメプラゾール、エソメプラゾール、ランソプラゾール、ランソプラゾール及びボノプラザン）はいずれも急性腎障害の原因となることが示唆された。従って、胃上皮細胞におけるプロトンポンプ阻害、又は、その結果起こる胃酸抑制が急性腎障害の原因となり得ることが示唆された。続く検討から、マクロライド系抗菌薬や免疫チェックポイント阻害薬の併用は急性腎障害のリスクに影響を及ぼさないことが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

一般に、腎臓は薬物や毒素による直接的な障害を受けやすい臓器とされる。実際に、臨床現場では、薬物の有害反応として腎障害が高頻度で観察される。そのため、腎障害を誘発し得る薬物を使用する際にはリスク因子に応じた薬物投与設計を行い、服薬中の腎障害発症を発見した際には適切な治療を行うことが重要となる。本研究では、プロトンポンプ阻害薬と急性腎障害発症リスク上昇との関連が明らかとなった。また、このことに影響を及ぼす併用薬は特定されなかった。これらの結果から、プロトンポンプ阻害薬の適正使用の重要性があらためて強調される。また、プロトンポンプ阻害薬による腎障害の機序についても新たな仮説が示唆された。

研究成果の概要（英文）：In this study, we used electronic medical record information database to evaluate the effect of the type of proton pump inhibitor and concomitant medications on the risk of acute kidney injury. The results suggest that drugs that inhibit the proton pump (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPase) (omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, lansoprazole and bonoprazan) were all associated with increased risks of acute kidney injury. Thus, it was suggested that proton pump inhibition in gastric epithelial cells, or the resulting gastric acid suppression, could be a cause of acute kidney injury. Subsequent analyses suggested that concomitant use of macrolide antibiotics or immune checkpoint inhibitors did not affect the risk of acute kidney injury in proton pump inhibitors users.

研究分野：医療薬学

キーワード：急性腎障害 プロトンポンプ阻害薬 免疫チェックポイント阻害薬 マクロライド系抗菌薬

## 1. 研究開始当初の背景

臨床において、プロトンポンプ阻害薬 (Proton Pump Inhibitor, PPI) や抗菌薬が原因と疑われる薬剤性腎障害の発症例は少なくない。近年の海外における大規模な観察研究によって、PPI の使用が急性腎障害 (Acute Kidney Injury, AKI) 間質性腎炎及び慢性腎臓病の発症リスク増加と関連することが報告されている (Nochaiwong S, et al. *Nephrol Dial Transplant*. 2018; 33: 331)。このような状況の下、日本腎臓学会からは2018年1月にPPIと慢性腎臓病に関する注意喚起がなされた。一方で、厚生労働省作成の「重篤副作用疾患別対応マニュアル」では急性腎障害 (尿細管壊死) を引き起こす医薬品の代表例としてフルオロキノロン系抗菌薬が挙げられている。しかし、ゲンタマイシンやバンコマイシンなどの一部の抗菌薬を除くと、抗菌薬や PPI が腎障害を引き起こす生物学的妥当性は未だ示されていない。また、抗菌薬や PPI 投与中における AKI 発症の絶対リスクは小さいことから、これらの医薬品と AKI の関連性を否定する意見も存在する。

我々は以前に、日本の健康保険組合加入者のうち PPI 使用歴のある約 20 万名を対象とした観察研究を行い、PPI 使用期間における AKI 発症の絶対リスクを検討した。その結果、日本人においても、PPI 使用期間中は、それ以外の期間と比較して、AKI 発症率が有意に上昇することが確認された (図 1A, B)。

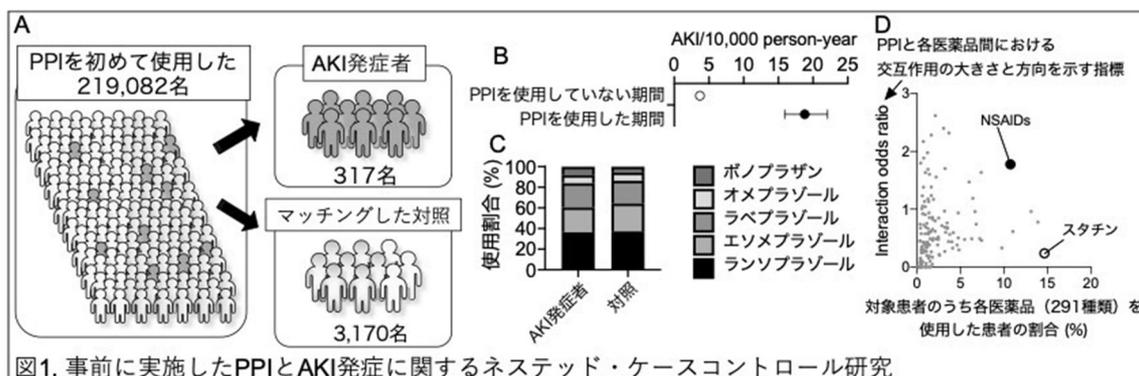


図1. 事前に実施したPPIとAKI発症に関するネステッド・ケースコントロール研究

また、PPI の種類と AKI の発症は相関しない結果となった (図 1C)。すなわち、PPI による AKI の発症には胃酸分泌抑制作用が関与する、という仮説が立てられた。さらに、併用薬に注目したところ、併用薬の種類によって PPI 使用期間中の AKI 発症リスクは変化することが示唆された (図 1D)。

## 2. 研究の目的

以上の背景を踏まえ、本研究では PPI 使用患者において併用薬が AKI 発症リスクに及ぼす影響を探索することを目的とした。特に、PPI の体内動態に影響を及ぼすと考えられるマクロライド系抗菌薬や、PPI と同様の機序で腎障害を引き起こす可能性が示唆されている免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) に注目した。

## 3. 研究の方法

### A. PPI 使用患者におけるマクロライド系抗菌薬の併用が AKI 発症リスクに及ぼす影響に関する検討

2014 年 1 月から 2019 年 12 月までの間に、京都大学医学部附属病院にて PPI およびマクロ

ライド系抗菌薬が処方された患者を対象とした。研究デザインは自己対照 Case Series とした。PPI 使用または PPI とマクロライド系抗生物質の併用に伴う AKI の発生率比 (aIRR) は条件付きポアソン回帰モデルを用いて推定し、観察開始時の eGFR および腎毒性を有する抗菌薬の使用で調整した。

#### B. PPI 使用患者における ICI の併用が AKI 発症リスクに及ぼす影響に関する検討

一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構が提供するデータベースを用いた。2014 年 9 月 1 日より 2022 年 7 月 31 日までに PPI 又は ICI が処方された患者を対象とした。観察開始は PPI 又は ICI が初めて投与された時点とし、各患者について最大 1 年間追跡した。Case は AKI を発症した患者とした。Control の選択は AKI を発症した時点 (Index date) を基にした時点マッチングにより行った。PPI が曝露された患者は、PPI の投与終了日が Index date から 30 日以内である患者と定義した。一方、ICI については Index date 以前に一度でも投与された患者を曝露ありと定義した。条件付きロジスティック回帰分析を用いてオッズ比およびその 95%信頼区間を算出した。また、交互作用の指標として Relative excess risk due to interaction (RERI) を算出した。

### 4. 研究成果

#### A. PPI 使用患者におけるマクロライド系抗菌薬が AKI 発症リスクに及ぼす影響に関する検討

PPI とマクロライド系抗生物質の投与を受けた 3,685 名のうち、ステージ 1 以上の AKI エピソードを有する 232 名が同定された。PPI 曝露期間とそれ以外の期間の AKI の aIRR は 1.62 (95%CI 1.16~2.24) と推定された。マクロライド系抗菌薬と PPI の併用期間では、PPI のみを使用した期間と比較して、ステージ 1 以上の AKI の aIRR は 0.99 (95%CI 0.74~1.33) と推定された。従って、PPI 使用者におけるマクロライド系抗生物質の併用と AKI リスク上昇との関連は検出されなかった。

#### B. PPI 使用患者における ICI の併用が AKI 発症リスクに及ぼす影響に関する検討

50,017 名の解析対象者のうち、6,635 名において AKI が認められた。AKI 発症について、PPI と ICI いずれの曝露がなかった場合に対する PPI のみ、ICI のみ、及び、PPI と ICI 両方の曝露のオッズ比 (95%信頼区間) はそれぞれ 2.92 (2.72~3.14)、1.88 (1.58~2.24)、及び、4.14 (2.96~5.80) と算出された。PPI 及び ICI 使用の組み合わせによる RERI は 0.33 (95%信頼区間: -0.62~1.29) と算出された。本研究より PPI 及び ICI の使用が AKI 発症に関連していることが確認された。また、AKI 発症に及ぼす PPI 及び ICI の影響はそれぞれ独立であることが示唆された。

## 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 Keiko Ikuta, Shunsaku Nakagawa, Chinami Yamawaki, Kotaro Itohara, Daiki Hira, Satoshi Imai, Atsushi Yonezawa, Takayuki Nakagawa, Minoru Sakuragi, Noriaki Sato, Eiichiro Uchino, Motoko Yanagita, Tomohiro Terada	4. 巻 23
2. 論文標題 Use of proton pump inhibitors and macrolide antibiotics and risk of acute kidney injury: a self-controlled case series study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC nephrology	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12882-022-03008-x	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 Shunsaku Nakagawa, Aimi Shimazaki, Taro Funakoshi, Atsushi Yonezawa, Shigeki Kataoka, Takahiro Horimatsu, Daiki Hira, Kotaro Itohara, Satoshi Imai, Takayuki Nakagawa, Takeshi Matsubara, Motoko Yanagita, Manabu Muto, Kazuo Matsubara, Tomohiro Terada	4. 巻 46
2. 論文標題 Effect of Severe Renal Dysfunction on the Plasma Levels of DNA-Reactive Platinum after Oxaliplatin Administration	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological & Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 194-200
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b22-00578	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 Katada Y, Nakagawa S, Nagao M, Yoshida Y, Matsuda Y, Yamamoto Y, Itohara K, Imai S, Yonezawa A, Nakagawa T, Matsubara K, Tanaka S, Nakajima D, Date H, Terada T.	4. 巻 28
2. 論文標題 Risk factors of breakthrough aspergillosis in lung transplant recipients receiving itraconazole prophylaxis.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 J Infect Chemother	6. 最初と最後の頁 54-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jiac.2021.09.020.	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 Matsuda Y, Nakagawa S, Yano I, Masuda S, Imai S, Yonezawa A, Yamamoto T, Sugimoto M, Tsuda M, Tsuzuki T, Omura T, Nakagawa T, Chen-Yoshikawa TF, Nagao M, Date H, Matsubara K.	4. 巻 45
2. 論文標題 Effect of Itraconazole and Its Metabolite Hydroxyitraconazole on the Blood Concentrations of Cyclosporine and Tacrolimus in Lung Transplant Recipients.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biol Pharm Bull	6. 最初と最後の頁 397-402
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1248/bpb.b21-00738.	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 Osada Y, Nakagawa S, Ishibe K, Takao S, Shimazaki A, Itohara K, Imai S, Yonezawa A, Nakagawa T, Matsubara K.	4. 巻 321
2. 論文標題 Antibiotic-induced microbiome depletion alters renal glucose metabolism and exacerbates renal injury after ischemia-reperfusion injury in mice.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Am J Physiol Renal Physiol	6. 最初と最後の頁 F455-F465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1152/ajprenal.00111.2021.	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7件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Keiko Ikuta, Shunsaku Nakagawa, Chinami Yamawaki, Kotaro Itohara, Daiki Hira, Satoshi Imai, Atsushi Yonezawa, Takayuki Nakagawa, Minoru Sakuragi, Noriaki Sato, Eiichiro Uchino, Motoko Yanagita, Tomohiro Terada
2. 発表標題 The risk of acute kidney injury following prescription of proton pump inhibitor and macrolide antibiotic use
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川俊作
2. 発表標題 薬学的視点に基づく腎疾患研究：薬剤師・薬学研究者から質の高い研究を発信するために必要なことを考える 薬剤性腎障害の基礎及び臨床研究.
3. 学会等名 第32回日本医療薬学会年会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石部加奈子, 長田唯香, 中川俊作, 高尾翔太, 島崎愛海, 糸原光太郎, 今井哲司, 米澤 淳, 中川貴之, 松原和夫, 寺田智祐
2. 発表標題 抗菌薬による腸内細菌叢の消失が腎臓の糖代謝へ及ぼす影響
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2022 / 第30回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山脇千波, 中川俊作, 幾田慧子, 今吉菜月, 勝部友理恵, 平 大樹, 山本伸也, 松原 雄, 柳田素子, 寺田智祐
2. 発表標題 プロトンポンプ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬の使用と急性腎障害発症との関連性に関する観察研究
3. 学会等名 医療薬学フォーラム2023/第31回クリニカルファーマシーシンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shunsaku Nakagawa, Atsushi Yonezawa, Kazuo Matsubara, Taro Funakoshi, Yoshitaka Nishikawa, Shigeki Kataoka, Takahiro Horimatsu, Takeshi Matsubara, Motoko Yanagita, Manabu Muto, Tomohiro Terada
2. 発表標題 Pharmacokinetics of anti-cancer drugs in patients with colorectal cancer and end-stage renal disease
3. 学会等名 The 3rd International Congress of the Asian Oncology Society (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shunsaku Nakagawa, Keiko Ikuta, Tomohiro Terada
2. 発表標題 Effect of proton pump inhibitor use on the risk of acute kidney injury
3. 学会等名 第33回日本医療薬学会年会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 幾田慧子, 中川俊作, 山脇千波, 今吉菜月, 勝部友理恵, 平 大樹, 山本伸也, 松原 雄, 柳田素子, 寺田智祐
2. 発表標題 がん患者におけるプロトンポンプ阻害薬及び免疫チェックポイント阻害薬投与と急性腎障害発症との関連性
3. 学会等名 第28回日本薬剤疫学会学術総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
---------	---------