

常備薬に潜む，薬剤性腎障害・電解質異常



滋賀医科大学総合内科学講座教授／国立病院機構東近江総合医療センター内科診療部長

杉本俊郎

1989年滋賀医科大学医学部卒業。同第三内科で初期研修を修了後，同助教などを経て，2020年より現職。腎臓内科・水電解質・酸塩基平衡異常の診療を専門とし，現在は，地域中核病院における総合内科医としての活動も行っている。著書に『詳述！学べる・使える 水・電解質・酸塩基平衡異常 Q&A 事典』（日本医事新報社，2019年），『ナトリウム利尿薬・新時代の処方哲学 パラダイム・シフトへの最適解』（日本医事新報社，2026年）などがある。現在は，医学とは何かを考える医学概論に取り組んでいる。

1 はじめに ― 腎臓専門医の総合内科医が語る「腎臓と薬剤」	p02
2 「必ず起こる」を前提とした臨床思考	p03
3 トリプルワーマー（TW）とBRASH症候群	p07
4 ポリファーマシーと減薬の倫理	p12
5 ガイドラインの臨床的解釈とその限界	p16
6 薬剤性電解質異常の死角	p19
7 「処方」について哲学的・倫理的視点から考える	p22
8 おわりに	p25

ご利用にあたって

本コンテンツに記載されている事項に関しては，発行時点における最新の情報に基づき，正確を期するよう，著者・出版社は最善の努力を払っております。しかし，医学・医療は日進月歩であり，記載された内容が正確かつ完全であると保証するものではありません。したがって，実際，診断・治療等を行うにあたっては，読者ご自身で細心の注意を払われるようお願いいたします。

本コンテンツに記載されている事項が，その後の医学・医療の進歩により本コンテンツ発行後に変更された場合，その診断法・治療法・医薬品・検査法・疾患への適応等による不測の事故に対して，著者ならびに出版社は，その責を負いかねますのでご了承下さい。

アイコン説明

-  注意事項／課題・問題点
-  補足的事項／エッセンス
-  お役立ち／スキルアップ
-  [Link](#) 関連情報へのリンク

HTML版

スマホでも読みやすいブラウザ表示です。本コンテンツご購入後、無料会員登録することでご利用いただけます。

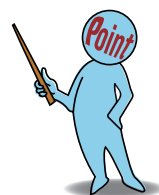
無料会員登録

無料会員登録の手順の解説です。

オリジナルコンテンツ

日本医事新報社のオリジナル Web コンテンツや関連書籍を検索できます。

- 薬剤性腎障害・電解質異常は薬物療法に伴い常に発生しうる有害事象である。
- 薬剤性腎障害・電解質異常は、患者の生理機能に重篤な影響を与える。急性腎障害で発症した場合でも、急性腎臓病を経て慢性腎臓病へ移行することがある。電解質異常は、中枢神経の機能などを含む全身の生理機能に影響しうる。
- 薬剤性腎障害は、病態がある程度進行するまで、現在の血液・尿検査では認識できないことが多い。薬剤性電解質異常は、血液検査（必要に応じて尿検査）を行わないと診断できない。
- 日常診療で頻用する薬剤について、腎臓への影響を把握しておくことが重要である。
- 薬剤性腎障害・電解質異常は、言葉の定義上、薬剤を投与しなければ発症しない。さらに、原因薬剤を早期に中止することで改善する可能性が高い。
- 薬剤性腎障害・電解質異常は、あらかじめ腎機能が低下していると発症しやすい。
- 薬剤性腎障害・電解質異常を予防するには、処方薬数を減らす視点が欠かせない。
- ガイドラインに従う「正誤」の医療よりも、処方する医師と患者が価値観を共有し、「善悪」を重視した医療をめざすことが、薬剤性腎障害・電解質異常に対する倫理的な対応と言える。



1 はじめに — 腎臓専門医の総合内科医が語る「腎臓と薬剤」

腎臓は、体液（細胞内液・細胞外液）の内部環境を調節する臓器である。その機能を発揮するために、糸球体では1日約200Lもの大量の血液を濾過し、その下流に続くネフロン（尿細管）において約199Lを再吸収している。さらに腎臓は、濾過と再吸収だけでなく、腎尿細管からの驚異的な分泌能力を有していることが知られている。つまり腎臓は、摂取した無数の化学物質（薬剤を含む）を、主として近位尿細管において代謝・分泌する能力を有している。

以上のことから筆者は、「薬剤は必ず腎臓の機能に何らかの変容をきたすもの」と考え、日々の臨床を実践している。その影響は、濾過・再吸収・分泌という腎臓の主な機能のいずれかに必ず現れるはずである。薬剤による機能の変容が病的な範囲まで拡大すれば、薬剤性腎障害（drug-induced kidney injury : DKI）・電解質異常という臨床上の問題となる。

よって、薬剤性腎障害・電解質異常は、薬剤を処方する限り、医師が日常診療において遭遇しうる事象であると考えるべきである¹⁾。

本稿では、一般内科の外来においてしばしば処方される常備薬（循環器作動薬、利尿薬、代謝改善薬、鎮痛薬など）を中心に、筆者の経験を通じて薬剤性腎障害・電解質異常について解説する。総合内科医としての筆者の近年の診療対象は高齢者が中心であり、本稿は高齢者診療を腎臓の視点から再考することにもなるであろう。



Link 〈Web 医事新報掲載記事〉

薬剤性腎障害 (OncoNephrology を含む、アレルギー性 TIN を除く) [私の治療]



2 「必ず起こる」を前提とした臨床思考

医師の職能（天職）が薬剤を処方することであるならば、腎臓の天職は、その薬剤を代謝して尿中へ排泄することである。薬剤の影響により腎機能の変化が顕性化した状態を、薬剤誘発性急性腎障害（drug-induced acute kidney injury: DI-AKI）として、4つの類型に分類すべきであるという意見がある²⁾。筆者は、この分類が薬剤性腎障害・電解質異常の病態理解、診断および治療に有用であると考えており、以下に概説する。

1 最新の2×2分類（ADQI）と実臨床のギャップ

第23回ADQI（Acute Dialysis Quality Initiative）会議で提唱された新しい分類体系は、従来の血清クレアチニン（sCr）などのGFRマーカーである「機能的指標」と、NGALなどの「損傷マーカー」を組み合わせた2×2分類フレームワークを用いる（表1、図1）。

表1 2×2分類フレームワーク（ADQI分類）における各カテゴリーの特徴

カテゴリー	機能的指標 (sCr, CysC, PENK, BTP)	損傷マーカー (NGAL, KIM-1, L-FABPなど)	病態の解釈
カテゴリー1	変化なし (または偽性上昇)	正常	腎損傷・機能低下なし (偽性AKI)
カテゴリー2	機能低下 (指標の上昇/尿量低下)	正常	腎損傷を伴わない機能低下 (可逆性AKI)
カテゴリー3	正常	上昇	機能低下を伴わない腎損傷 (サブクリニカルAKI)
カテゴリー4	機能低下	上昇	腎損傷と機能低下の合併 (クリニカルAKI)

sCr: serum creatinine (血清クレアチニン)

CysC: cystatin C (血清シスタチンC)

PENK: proenkephalin

BTP: beta-trace protein

AKI: acute kidney injury (急性腎障害)

※機能的指標であるPENK, BTPは研究段階である。損傷マーカーであるNGAL, KIM-1は、わが国の診療への導入が限定的であり、L-FABPは保険診療で測定可能である

図1 2×2分類フレームワーク（ADQI分類）

検出		
損傷マーカー	カテゴリー4 クリニカルAKI	カテゴリー3 サブクリニカルAKI
	カテゴリー1 偽性AKI カテゴリー2 可逆性AKI	
未検出		
	低値	高値

カテゴリー1, 2の鑑別は検査上不可能である。頻度的にカテゴリー2が多いとされているが、分子標的薬などが増加している未知なるカテゴリー1が増加している可能性がある



この分類を用いることで、sCr上昇を待たずに腎損傷をとらえたり、あるいはsCrが上昇していても「腎損傷はない」と判断したりすることが可能になるとされている。ただし実際の診療では、保険診療で利用可能な損傷マーカーの精度の問題から、腎損傷を診断できていない可能性が高い。また、GFRマーカー等の機能的指標の精度から、腎機能低下を診断できていない可能性が高いことを認識すべきである、と筆者は考えている。

ADQI分類の提唱者たちは、この分類への転換が、DI-AKIの診断を「静的な結果」から「動的なリスク評価」へと進化させると考えているようである。この分類の利点として、尿細管障害の新規バイオマーカーの活用により、GFRの変化のマーカーであるsCrの上昇に先立つ「超早期介入」が可能となることが挙げられる。さらに、不要な休薬による主疾患（がんや心不全など）の治療機会損失を防ぐ戦略的判断が可能になることも利点とされている。筆者は、本ADQI分類は、実臨床向けのみならず、「新薬の開発過程での腎障害を覚知することも視野に入れた分類である」と考えている。

ADQI分類の利点

- ✓ sCrの上昇に先立つ「超早期介入」が可能となる
- ✓ 不要な休薬による主疾患の治療機会損失を防ぐ戦略的判断が可能になる
- ✓ 新薬の開発過程での腎障害の覚知に役立つ可能性がある

2 各カテゴリーの詳細と臨床上の真髄

(1)【カテゴリー1】偽性AKI

— 数値の上昇に惑わされて薬を中止しない

sCrは上昇するが、実質的な糸球体濾過量（GFR）の低下や腎組織損傷を伴わない「偽性AKI（acute kidney injury, 急性腎障害）」を識別することは、不必要な不安や治療中断を避ける上で決定的な価値を持つ（表2）。本ADQI分類は、血中シスタチンC（CysC）濃度の測定を推奨している。CysCは筋肉量や年齢の影響を受けにくく、尿細管で分泌されないGFRマーカーであり、その濃度が正常であれば、「真の腎機能低下ではない」と断定できるからである。しかし、CysCもGFR以外の因子（甲状腺機能、炎症、副腎皮質刺激ホルモンなど）の影響を受けることや³⁾、その測定が外注検査であることも多く即時性に欠けることから、実臨床で使用することは現状ではほぼ不可能ではないか、と筆者は考える。

関連コンテンツ



学び直し！ 急性腎障害 (AKI)：原 将之著，B5判，30頁。AKIの基本概念から病態、診断、治療、予後の管理までを体系的に整理。5

ステップでの鑑別法、輸液の考え方や透析の判断、フォローアップ法も解説しています。各種tipsも満載で、臨床で迷わずAKIに対応できる力を養える講義動画付きコンテンツです。



表2 カテゴリー1のメカニズムと主な該当薬剤

要因	メカニズム	主な該当薬剤
クレアチニン産生・代謝の増加（横紋筋融解時など）	筋肉からの流出や代謝プロセスが加速し、血中濃度が上昇する	クレアチンサプリメント、ステロイド、フェノフィブラート
近位尿細管でのクレアチニンの分泌阻害（競合的阻害）	尿細管での「出口」を薬剤がブロックし、排泄を妨げる	シメチジン、トリメトプリム、ドロネダロン、特定の抗癌剤（TKIs（イマチニブ、スニチニブ、ゲフィチニブなど）、PARP阻害薬（オラパリブ、ニラパリブなど）、CDK4/6阻害薬、ALK阻害薬）
測定法（Jaffe法など）への干渉	検査薬が血中の薬剤成分に反応してしまい、数値を誤読する	セフォキシチン（セフェム系）、5-フルシトシン、IVIg（安定剤として含まれるプロリンなどの影響）

TKIs：チロシンキナーゼ阻害薬、PARP：ポリADPリボースポリメラーゼ、CDK4/6：サイクリン依存性キナーゼ4/6、ALK：未分化リンパ腫キナーゼ、IVIg：静注用免疫グロブリン製剤

臨床上のPitfall

セフォキシチンや、延命に寄与する最新のチロシンキナーゼ阻害薬 (TKIs) を、この偽性上昇のみを理由に安易に中止してはならない (GFR マーカー以外の尿検査異常や電解質異常、あるいは、臨床的症状の出現など、薬剤に伴う異変が認められた場合には中止すべきである)。

これは「主疾患の過小治療」という誤判断をまねきかねない重要なカテゴリーである。

筆者は、このような GFR マーカーに影響を及ぼす薬剤の存在自体が、臨床現場ではほとんど認識されていないことを危惧している。

糸球体虚血からの permanent dip とは

レニン-アンジオテンシン系 (RAS) 阻害薬、SGLT2 阻害薬の腎保護効果において、最も強力かつ強固なエビデンスが確立しているのは、原則として顕性蛋白尿を有する症例である。

糖尿病例 (わが国で保険診療上、より早期の腎機能低下の把握が可能な微量アルブミン尿の測定が認められているのは糖尿病関連腎臓病だけである) 以外の慢性腎臓病において、蛋白尿を有していない症例に、「腎保護効果を期待する」と称してこれらの薬剤を頻用することは、有害で永続的な糸球体内圧低下をきたしうることに注意すべきである。この永続的な糸球体内圧低下は、輸出細動脈以後の腎間質への血液灌流圧低下を介して、腎間質の虚血を引き起こしうると筆者は考えている。

(2)【カテゴリー2】可逆性 AKI

— SGLT2 阻害薬による「永続的低下」の脅威

カテゴリー2は、腎血流動態の変化によって GFR が低下する状態であり、早期対応により高い可逆性を持つ病態である (表3)。この点が非常に重要であり、筆者が経験した腎障害のほぼすべてがこのカテゴリーに属する。

表3 カテゴリー2のメカニズムと主な該当薬剤

要因	メカニズム	主な該当薬剤
真の細胞外液減少	全身の循環血漿量が減少し、腎臓への血流 (灌流) そのものが低下する	利尿薬, 全身性血管拡張薬
偽性の細胞外液減少 (糸球体内圧低下)	輸出細動脈をより強力に拡張させ、糸球体内圧を低下させる	(ACEI/ARB)
偽性の細胞外液減少・糸球体内圧低下	尿細管糸球体フィードバック (TGF) を介して輸入細動脈を収縮させ、糸球体内圧を低下させる	SGLT2 阻害薬

ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

臨床上の Tips

一般に「SGLT2 阻害薬導入時の『initial dip (初期の sCr 上昇)』は TGF を介した治療的な反応であり、損傷マーカーが陰性であれば、これを理由に中止する必要はない」と言われている。しかし、糸球体内圧が上昇していない症例 (非肥満、非糖尿病、蛋白尿のない例など) への SGLT2 阻害薬の使用は、糸球体虚血からの permanent dip をまねく道となりうると考えている。筆者は実際に、このような症例の紹介を多数受けており、特に、RAS 阻害薬との併用例でその傾向が顕著である。

臓器保護効果の誤解

腎保護効果を有する薬剤は、糸球体内圧を下げて腎への負荷を減らすことにより、長期的な腎機能維持をめざす薬剤である。この本質を理解しないと、薬剤性 AKI を頻発させることになる。

CKD に対する適応を有する薬剤であっても、投与するのみで自動的に腎機能が改善すると誤解してはいけない¹⁾。

さらに、これらの薬剤は、腎保護効果のエビデンスが確立されている一方で、循環血漿量低下時や高齢者においては腎灌流の脆弱性・変動性を露呈させる。特に腎血流の自己調節能 (autoregulation) が低下している状況 (NSAIDs 併用・肝硬変・心不全など) では、リスク評価が必要である。

こうしたリスクへの対策として「シックデイルール」が知られているが、その有効性を支持するエビデンスは乏しく、現実にはシックデイ後に薬剤が再開されないケースも多い。CKD 患者の腎機能低下に対して、RAS 阻害薬をいったん中止したまま再開しない場合、かえって腎予後が悪化することが、複数の臨床研究で示唆されている。

シックデイルールとは？

感染症や熱中症等の有効循環血漿量の減少時やNSAIDs 使用時に、腎保護薬などの薬剤を一時中止すべきというルールである。臨床的に有効性の高いエビデンスを有しているルールではない。最近では、シックデイ終了後も薬剤が再開されていないことが問題とされている。

(3)【カテゴリー3】サブクリニカル AKI

— 数値に現れない「見えない腎損傷」のとりえ方

sCr が上昇する前の「サブクリニカル AKI」の段階であり、放置すれば重篤な機能不全へ移行する。機能低下を伴わないという定義上、GFR マーカーに変化は認められない。したがって現状では、腎損傷として臨床的に認識することがきわめて困難なカテゴリーと考えるべきである（表4）。

表4 カテゴリー3のメカニズムと主な該当薬剤

要因	メカニズム	主な該当薬剤	臨床上の気づき
急性尿細管損傷	ミトコンドリアのDNAポリメラーゼ- γ を阻害し、細胞レベルのエネルギー枯渇をまねく	アミノグリコシド系、テノホビル	テノホビルによる損傷は、低リン血症や腎性尿糖などを伴うFanconi 症候群様の血液電解質異常・尿化学検査の変化として現れることが多い（放置すると骨軟化症となる）
結晶性腎症（尿細管管腔内閉塞など）	尿細管内での結晶沈着がNLRP3 インフラマソームを活性化し、炎症を増幅させる	スルホンアミド、アタザナビル	検尿異常・尿沈渣の異常で早期に気づく可能性あり
浸透圧性損傷	IVIG に含まれるショ糖による尿細管細胞の空胞化	IVIG	投与する薬剤の浸透圧に注意すべきである
横紋筋融解症	スタチンによるミオグロビン放出	スタチン	筋肉痛の症状、赤褐色尿が早期発見に寄与する可能性あり
急性間質性腎炎（AIN）	免疫媒介反応。アレルギーとして認識されている腎障害	β -ラクタム系、PPI	頻用される薬剤であり、見落とされている可能性が高い

IVIG：静注用免疫グロブリン製剤、PPI：プロトンポンプ阻害薬

実臨床の応用への困難さ

NGAL や KIM-1 などの損傷バイオマーカーは、sCr 上昇という「やや遅れて現れる指標」に先んじて、腎の現在進行形のダメージを検知することが臨床研究で示されている。この「タイムラグの解消」こそが、不可逆的な慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）への移行を防ぐ鍵になるとされている。

一方で逆説的に言えば、精度の高い鋭敏な尿細管マーカーがない現状の実臨床では、腎損傷・障害が進展して顕性化しない限り、診断できないことになる。筆者の経験からも、現時点でこのカテゴリー3を正確に診断できるとは言えない。腎臓の領域においては、循環器領域におけるトロポニンのような、日常臨床で確立されたバイオマーカーがないことが問題となっている。