

「Triple Whammy」(レニン・アンジオテンシン系阻害薬, 利尿薬, 非ステロイド性抗炎症薬の3剤併用)による腎機能への慢性的な影響

國津侑貴,^{*,a} 磯野哲一郎,^a 平 大樹,^{a,b} 寺田智祐^a

Chronic Effects on Kidney Function by “Triple Whammy” (Combination of Renin and Angiotensin Type Inhibitor, Diuretic Drug and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug)

Yuki Kunitsu,^{*,a} Tetsuichiro Isono,^a Daiki Hira,^{a,b} and Tomohiro Terada^a

^aDepartment of Pharmacy, Shiga University of Medical Science Hospital; Seta Tsukinowa-cho, Otsu, Shiga 520-2192, Japan: and ^bCollege of Pharmaceutical Sciences, Ritsumeikan University; 1-1-1 Nojihigashi, Kusatsu, Shiga 525-0058, Japan.

(Received April 16, 2019; Accepted July 20, 2019)

Recently, there have been reports that the combination of renin angiotensin inhibitors, diuretics, and non-steroidal anti-inflammatory drugs increases the risk of acute kidney injury (AKI). This combination has been dubbed the “Triple Whammy”. However, there have been no reports about its chronic effects on the kidney. In this study, we investigated the chronic effects of the “Triple Whammy” on kidney function. There were 203 outpatients who were prescribed this combination in our hospital for 5 years. We excluded patients who could also confirm the combination in the previous year and patients for whom laboratory data were unavailable, thus, leaving a target patient group of 95 patients. The average estimated glomerular filtration rate (eGFR) decreased significantly from 62.6 to 58.9 mL/min/1.73 m² immediately after administering the combination ($p < 0.01$). Although no patients were diagnosed with AKI within 90 days after being administered the combination, 7.4% of patients exhibited a $\geq 25\%$ reduction in eGFR compared with that before commencing the combination. Correlation analysis of gender, age, past renal function, and renal function change demonstrated that eGFR before administration of the combination negatively correlated with changes in eGFR ($p < 0.01$). Considering the effects of individual differences, eGFR changes before and after administering the combination were compared using a case-crossover design and eGFR after administering the combination was found to be significantly reduced ($p < 0.01$). Therefore, it appears that the “Triple Whammy” may cause not only AKI but also chronic renal degeneration.

Key words—Triple Whammy; chronic kidney disease; acute kidney injury

緒 言

近年、レニン・アンジオテンシン系阻害薬 (renin-angiotensin-system inhibitor; RASI), 利尿薬, 非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs) の3剤併用による急性腎障害 (acute kidney injury; AKI) のリスクが複数報告されている.^{1,2)} Lapiらの報告によると、2剤併用療法 (RASI + 利尿薬) に比べて、3剤併用では発症率が1.31倍 [95%信頼区間: 1.12-1.53] に上昇し、特に3剤併用の30日以内ではAKIの発症リスクが1.82倍 [95%信頼区間: 1.35-2.46] に

も上昇した.³⁾ このような背景から、これら3剤の併用は「Triple Whammy (三段攻撃)」と呼ばれ、国立医薬品食品衛生研究所が作成している医薬品安全性情報にも複数回にわたって掲載されている.⁴⁻⁶⁾ さらに、2018年5月に厚生労働省より通知された高齢者の医薬品適正使用の指針 (総論編)⁷⁾ や、chronic kidney disease (CKD) 診療ガイドライン2018⁸⁾ において、高齢者やCKDステージG3b以降の患者にこれら3剤の併用を避けることが提唱されている。しかしながら、日本においてTriple Whammyの影響を調査した報告はほとんどなく、またTriple Whammyによる中長期的な腎機能への影響を調査した報告もない。

そこで今回、電子カルテを用いてTriple Whammyの処方動向、腎機能への慢性的影響を調査し、解析を行った。

^a滋賀医科大学医学部附属病院薬剤部, ^b立命館大学薬学部

*e-mail: ykunitsu@belle.shiga-med.ac.jp

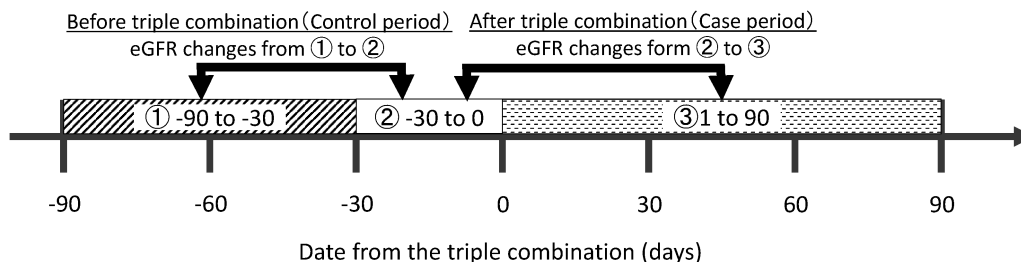


Fig. 1. Diagram for Comparison of Kidney Function between before and after “Triple Whammy”

方 法

1. 定義 今回の調査では中長期的な腎機能の評価として、Triple Whammyとなる併用処方が開始となった日から90日以内の腎機能を調査し、併用開始直前の腎機能と比較を行うことで、その評価を行った。

2. 対象患者とデータ収集 2013年1月から2017年12月の間に、滋賀医科大学医学部附属病院の外来にてRASI（アンジオテンシン変換酵素阻害薬若しくはアンジオテンシンII受容体拮抗薬）、利尿薬、NSAIDsの3剤併用処方が開始となった患者を抽出した。そのうち過去1年間に3剤併用が確認された患者、検査値の測定が併用開始日90-31日前、30日前-開始日、開始1-90日後のいずれかが欠けている患者を除外し、3剤併用前後での腎機能の比較を行った。また、個人差による影響を考慮するため、3剤併用前の期間（Control period）と併用後の期間（Case period）での腎機能変化量の比較をケース・クロスオーバーデザインで行った（Fig. 1）。

3. 統計学的解析 統計学的解析はIBM® SPSS® Statistics Version 22を使用し、併用前後の腎機能比較には対応のある t 検定、併用直近、1-30日後、31-60日後、61-90日後の腎機能についてTukey-Kramer法を用いて比較を行った。腎機能低下とその要因の解析について変数増加法による二項ロジスティック解析、estimated glomerular filtration rate (eGFR) 変化量とその要因の解析については重回帰分析を用いた。また、併用前後のeGFR変化量、検査間隔の比較にはWelchの t 検定を用いた。すべての検定において、有意水準は5%とした。

4. 倫理的配慮 当研究は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づき、滋賀医科大学倫

理審査委員会の承認を得て実施した（承認番号30-089）。

結 果

2013年から2017年の5年間でRASI、利尿薬、NSAIDsのいずれかが処方された患者は26724名、そのうち3剤併用であった患者は203名であった。そのうち、過去1年間に3剤併用が確認された患者、検査値データが取得できなかった患者を除外した結果、併用開始後の腎機能比較が可能な患者は95名となった（Fig. 2）。

対象患者の患者背景をTable 1に示す。平均年齢は71.5歳、併用開始直前のeGFRは平均して62.6 mL/min/1.73 m²であった。また、3剤併用期間の中央値は14日であった。処方されたRASI、利尿薬、NSAIDsをTable 2に示す。RASI、利尿薬は複数種の薬剤を併用していた患者が存在した。

Table 3に3剤併用前後の腎機能の変化を示す。併用直後のeGFRは平均58.9 mL/min/1.73 m²と有意な低下（ $p < 0.01$ ）を示した。3剤併用開始後90日以内にAKIと診断された患者はいなかったが、併用前と比較してeGFRが69.4%低下した患者を始め、25%以上のeGFR低下がみられた患者が7名（7.4%）存在した。併用後30日毎に腎機能を分けた推移をFig. 3に示す。eGFRの平均値は31-60日後まで腎機能は低下、その後上昇しているようであったが、いずれの比較も有意な差は示されなかった。

25%以上のeGFR低下に対して性別、年齢、併用前のCKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m²）との相関を解析した結果、いずれも有意な相関はみられなかった（Table 4）。さらにeGFR変化量に対して同様の要因との相関を解析した結果、併用前eGFR値のみが有意な負の相関を示した（Table 5）。

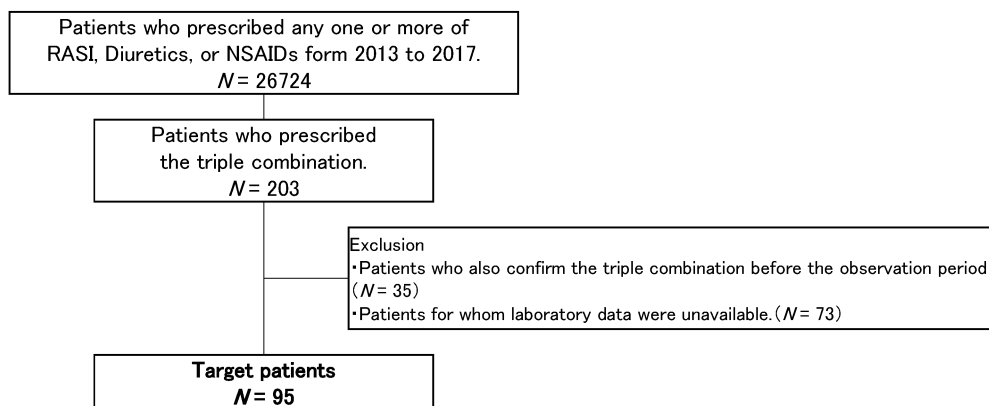


Fig. 2. Flowchart of Patient Selection

Table 1. Patient Characteristics

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Number of patients (<i>n</i>) | 95 |
| Male (<i>n</i>) | 57 (60.0%) |
| Age (years)—Mean ± S.D. | 71.5 ± 9.5 |
| —Median [Range] | 72.7 [41.2–90.0] |
| Period of the triple combination (d) —Median [Range] | 14 [1–987] |
| eGFR before the triple combination (mL/min/1.73 m ²)—Mean ± S.D. | 62.6 ± 21.0 |
| —Median [Range] | 60.3 [17.5–133.6] |
| Days at laboratory test before starting the triple combination day (d)—Mean ± S.D. | 5.7 ± 9.2 |
| Additional medicine on starting the triple combination (<i>n</i>) | |
| NSAIDs added | 62 |
| Diuretics added | 14 |
| RASIs added | 0 |
| Two or three medicine added the same time | 19 |

3剤併用前後でのeGFR変化量を比較した結果Fig. 4に示す。

併用前と比較して併用後の期間のeGFR変化量は有意な低下がみられた ($p < 0.01$)。検査間隔は併用前 35.9 ± 21.6 日間, 併用後 43.0 ± 15.5 日間であり, 有意な差がみられた ($p < 0.05$)。

考 察

3剤併用となった対象患者のうち, AKIと診断された患者はいなかったが, 併用前後でeGFRの有意な低下が認められた。また, 併用前後の腎機能変化量を比較した結果でも, 併用後でその低下が示さ

れた。したがって, Triple Whammyは急性腎機能障害だけでなく, 慢性的な腎機能低下をもたらす可能性が危惧される。

Triple Whammyによる腎機能低下は, 利尿薬による循環血流量減少, RASIによる輸出細動脈収縮抑制, NSAIDsによる腎動脈収縮といった, 3剤それぞれの腎臓への作用が腎虚血を誘引し, 引き起こされると考えられている。⁹⁾ 今回, 3剤を併用した患者における腎機能低下は, 併用となる前の腎機能推移と比べて有意であった。一般的に腎機能は加齢により低下することが知られており, 腎機能低下患者ほどその低下速度は大きいとされる。¹⁰⁾ そのため, Triple Whammyが行われていない状態でも腎機能は経時的に低下していた可能性が考えられる。そこで本研究では, これらの影響を補正するために同一患者におけるTriple Whammy処方前後の期間での腎機能推移を評価するケース・クロスオーバーデザインを用いた。その結果, 検査間隔に1週間程度の有意な差がみられたものの, 腎機能の変化量として併用前後で有意な差があり, 併用後の腎機能は低下していた。この腎機能低下はTriple Whammyが一因と考えられる。これまでの報告では, Triple WhammyによるAKIの発症率は, 年間1%に満たず,^{1,2)} 今回の調査ではAKIと診断された患者はみられなかった。しかしながら, 患者の中にはeGFRが最大で69%低下した患者を始め, 25%以上の低下がみられた患者が7.4%存在した。AKIの診断基準では, 48時間ないし7日以内の血清クレアチニン, GFR, 尿量の変化が用いられ, RIFLE基準では25%を超えたGFR低下を“Risk”と分類している。¹¹⁾ 今回の調査では, 併用後7日以内に腎機能の

Table 2. Details of “Triple Whammy” Concomitant Medicines

| | RASIs | <i>n</i> | | Diuretics | <i>n</i> | NSAIDs | <i>n</i> |
|-------|-------------------------|----------|-----------------------------|---------------------|----------|---------------------------|----------|
| ARBs | Telmisartan | 18 | Loop diuretics | Furosemide | 33 | Loxoprofen Sodium Hydrate | 52 |
| | Olmesartan Medoxomil | 14 | | Azosemide | 13 | Celecoxib | 25 |
| | Candesartan Cilexetil | 13 | | Torsemide | 6 | Tiaramide Hydrochloride | 6 |
| | Azilsartan | 12 | Thiazide diuretics | Trichlormethiazide | 18 | Etodolac | 5 |
| | Losartan Potassium | 11 | | Hydrochlorothiazide | 14 | Naproxen | 4 |
| | Irbesartan | 4 | Potassium-Sparing diuretics | Spironolactone | 20 | Diclofenac Sodium | 2 |
| | Valsartan | 4 | | Eplerenone | 3 | Sulindac | 1 |
| ACEIs | Perindopril Erbumine | 11 | Other | Tolvaptan | 4 | | |
| | Enalapril Maleate | 8 | | | | | |
| | Imidapril Hydrochloride | 1 | | | | | |

Some patients used multiple RASIs or Diuretics in a combination.

Table 3. eGFR before and after “Triple Whammy”

| | Before triple combination | After triple combination |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------|
| eGFR (mL/min/1.73 m ²) | | |
| —Mean ± S.D. | 62.6 ± 21.0 | 58.9* ± 20.7 |
| —Median [Range] | 60.3 [17.5–133.6] | 58.8 [12.9–140.4] |
| Days at laboratory test before or after starting the triple combination day—Mean ± S.D. | 5.7 ± 9.2 days before | 30.3 ± 20.2 days after |

**p* < 0.01.

検査を行っていた患者 11 名のうち、eGFR が 25% 以上低下していた患者は 27% (3 名) 存在した。これら患者の検査値変化は感染症や炎症、肝疾患の増悪と診断されており、AKI とは診断されなかった。しかしながら、今回の研究では外来患者が対象であったため、患者の受診間隔や患者状態により診断基準に合致せず、AKI の診断に至らなかった例が存在した可能性がある。また、有意差はなかったものの、Fig. 3 で eGFR の V 字推移がみられたことから、診断に至らない AKI の発生が、eGFR 低下として現れていた可能性も考えられる。このように、今回の Triple Whammy 開始後の腎機能変化は AKI による影響の可能性を否めないものの、中長期的な腎機能低下につながることを示唆する結果であった。また、AKI がその後の CKD や末期腎不全へ移行するリスクについては既によく知られており、¹²⁾ Triple Whammy となる 3 剤が併用された患

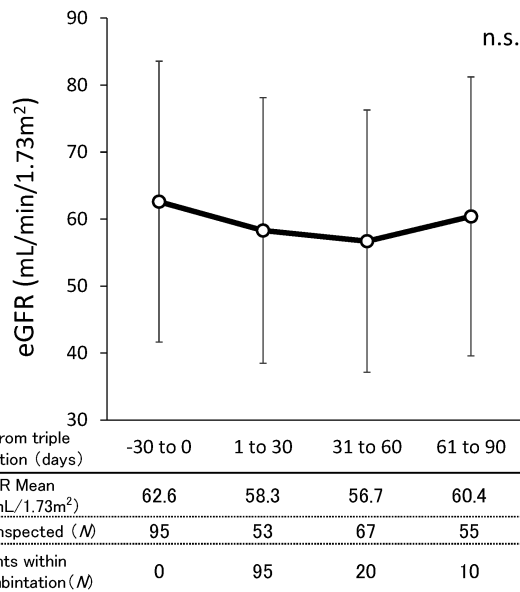


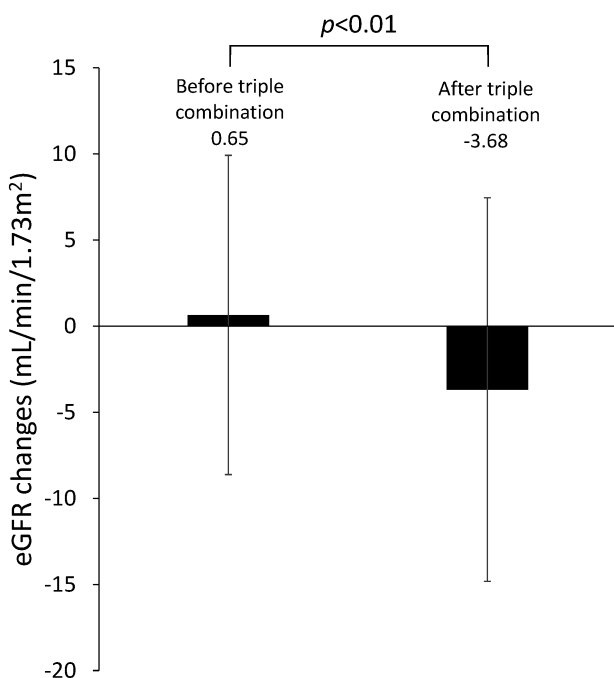
Fig. 3. Time Dependent Changes in eGFR before and after “Triple Whammy” (mean ± S.D.)

Table 4. Logistic Regression Analysis on eGFR Reduction of 25% or More

| | Odds ratio [95% Confidence interval] | <i>p</i> |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------|
| Sex (male) | 0.46 [0.10–2.20] | 0.333 |
| Age (> 75) | 1.37 [0.28–6.69] | 0.695 |
| eGFR before triple combination < 60 mL/min/1.73 m ² | 0.72 [0.15–3.46] | 0.677 |

Table 5. Multiple Linear Regression Analysis on eGFR Changes

| | Standardization factor | <i>p</i> |
|--------------------------------|------------------------|----------|
| Sex (male) | 0.042 | 0.678 |
| Age (>75) | -0.064 | 0.533 |
| eGFR before triple combination | -0.302 | 0.004 |

Fig. 4. Comparison of eGFR Changes between before and after Administering “Triple Whammy” (mean \pm S.D.)

者に対しては、AKI 発生時の早期対処のためにも、より頻回な受診や検査が推奨される。今回は腎機能に関する検査値のみを調査し、臨床症状の調査を行っていない。過去の調査では、0.3 mg/dL 程度の血清クレアチニン値増加が生命予後や臨床経過に影響を与えることが報告されており^{13,14} AKI と診断されなくとも、浮腫や倦怠感など、腎機能低下に関するなんらかの症状や副作用が出現していた可能性が考えられる。

今回の結果では、RASI と利尿薬を服用していた患者に NSAIDs が追加処方され、Triple Whammy となった例が 65.3% 存在した。Triple Whammy の 3 剤の中でも、NSAIDs は AKI、長期的な腎機能低下への関連が特に報告されている。薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016¹⁵ では注意の必要性を掲載しており、アメリカ腎臓学会は、CKD 患者に

NSAIDs を使用すべきでないと提言している。¹⁶ NSAIDs は RASI や利尿薬の処方元とは別の医療機関、診療科にて処方されることも多くみられる。そのため、NSAIDs が処方開始となる際は、腎機能だけでなく、RASI、利尿薬といった降圧薬を服用していないかを確認し、服用開始後の腎機能をフォローしていく必要があると思われる。

要因解析では、性別（男性）、年齢（75 歳以上）、併用前の CKD（eGFR として 60 mL/min/1.73 m² 未満）は eGFR 低下と有意な相関はみられなかった。Dreischulte らの報告¹⁾ では、Triple Whammy による AKI の発症率は 75 歳以上の高齢者、併用前の腎機能低下（体表面積未補正の eGFR として 30–59 mL/min）により上昇していたが、今回の結果では高齢者及び併用前の CKD と併用後の eGFR 低下の間に相関はみられなかった。一方、eGFR 変化量と元の eGFR との間には負の相関がみられ、高齢者や CKD 患者のみならず、元の腎機能が比較的よい患者においても、腎機能の大幅な低下が起こる可能性が十分存在することが示された。薬剤の詳細については Table 2 に示した通り、RASI では ARB、利尿薬ではループ利尿薬、NSAIDs ではロキソプロフェンがそれぞれ多く使用されていたが、対象症例数が限られていたことから解析は行えなかった。また、本研究では患者の個人差による影響を考慮して、ケース・クロスオーバーデザインによる比較を行ったが、後ろ向き研究であることから、検査の日程や RASI、利尿薬、NSAIDs の詳細な組み合わせを揃えることができなかった。

今回の結果から、Triple Whammy の 3 剤併用となった患者において、AKI の診断に至らなくても、腎機能低下へつながる可能性が示唆された。今後、これら 3 剤併用による腎機能への影響について更なる調査が求められる。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

REFERENCES

- 1) Dreischulte T., Morales D. R., Bell S., Guthrie B., *Kidney Int.*, **88**, 396–403 (2015).
- 2) Camin R. M., Cols M., Chevarria J. L., Osuna R. G., Carreras M., Lisbona J. M., Coderch J., *Nefrologia*, **35**, 197–206 (2015).

- 3) Lapi F., Azoulay L., Yin H., Nessim S. J., Suissa S., *BMJ*, **346**, e8525 (2013).
- 4) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol. 1 No.18, 2003, pp. 7–8: (<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/18030808.pdf>), cited 24 January, 2019.
- 5) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol. 4 No. 22, 2006, pp. 9–11: (<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/22061102.pdf>), cited 24 January, 2019.
- 6) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol. 11 No. 16, 2013, pp. 17–21: (<http://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/16130801.pdf>), cited 24 January, 2019.
- 7) Ministry of Health, Labour and Welfare. “Koureisha no Iyakuhin Tekiseishiyou no Shishin (souronhen)”’: (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-11121000-Iyakushokuhin-kyoku-Soumuka/0000209384.pdf>), cited 24 January, 2019.
- 8) CKD Shinryou Guide Guidelines Kaitei Iinkai, “Evidence-based Clinical Practice Guideline for CKD 2018,” ed. by Japanese Society of Nephrology, Tokyo-igakusha Co., Ltd., Tokyo, 2018, p. 28.
- 9) Miki A., Sawada Y., *Yakkyoku*, **65**, 304–306 (2014).
- 10) Imai E., Horio M., *Jpn. J. Nephrol.*, **48**, 703–710 (2006).
- 11) “Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury 2016,” ed. by AKI (Kyuseijinshougai) Shinryou Guideline Sakusei Iinkai, Tokyo-igakusha Co., Ltd., Tokyo, 2016, pp. 2–3.
- 12) Sawhney S., Mitchell M., Marks A., Fluck N., Black C., *BMJ Open*, **5**, e006497 (2015).
- 13) Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M., Bachmann L. M., Druml W., Bauer P., Hiesmayr M., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**, 1597–1605 (2004).
- 14) Chertow G. M, Burdick E., Honour M., Bonventre J. V., Bates D. W., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 3365–3370 (2005).
- 15) Yakuzaiseijinshougai no Shinryou Guideline Sakusei Iinkai, *Jpn. J. Nephrol.*, **58**, 477–555 (2016).
- 16) American Society of Nephrology, “Avoid non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in individuals with hypertension or heart failure or CKD of all causes, including diabetes.”: (<http://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-society-nephrology-nsaids-in-individuals-with-hypertension-heart-failure-or-chronic-kidney-disease/>), The ABIM Foundation Web, cited 24 January, 2019.