

高齢者の薬物動態

どんぐり工房

代表取締役 菅野 彊

●クレアチンクリアランスを概算する●

加齢による薬物動態の変化の要因として最大のものは、クレアチンクリアランス（以下、CLcrと表記）の低下でしょう。加齢によって腎機能が低下し、血清クレアチニン値は上昇し、CLcrは低下します。したがって、腎排泄型の薬は蓄積し、思わぬ薬効の増強や副作用に見舞われることとなります。それを防ぐためには高齢者の薬物投与量を減らす必要が出てきます。今回は、CLcrの低下に伴い、薬の投与量をどう合理的に決めたらいいかについてお話しします。

CLcrを測るには患者さんの1日の尿量を必要とすることから、外来では測定が困難です。そこで、CLcrの推測、つまりe-CLcrの計算が発達しました。“e”はestimateの“e”で「概算する」という意味です。最初に提供されたのはCockcroft-Gaultの式です。これは患者さんの血清クレアチニン値がわかった場合のe-CLcrで精度が高くなります。男性e-CLcrは、 $(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}$ を、 $72 \times \text{血清クレアチニン値 (mg/dL)}$ で割った値として表されます。女性の場合、血清クレアチニン由来の筋肉量が少ないことから男性の0.8とします。

しかし、必ずしも患者さんの血清クレアチニンがわかっているとは限らないことから、年齢だけからCLcrを推測できる式が提供されました。それは「26歳からCLcrは1%/年で減衰していく」というデータから生まれました。つまり、若齢者のCLcrを100mL/minとすると、e-CLcrは100mL/minから、 $(\text{年齢} - 25) \times 1.0\text{mL/min}$ を引いた値になります。

投与設計1. 高齢者CLcrの変化を推測する。

- ①性別、年齢、S-Cr値、体重がわかる場合
Cockcroft-Gault式

$$\text{男性CLcr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン(mg/dL)}}$$

$$\text{女性} = \text{男性CLcr} \times 0.8$$

- ②年齢しかわからない場合

$$100\text{mL/min} - [(\text{年齢} - 25) \times 1.0\text{mL/min}]$$

●加齢あるいは腎機能の低下によって体内に蓄積される薬物量を計算する●

早速症例に入ってみましょう。患者さんは70歳の男性45kgで糖尿病です。ボグリボース錠0.2mg 3錠が投与されていましたが、HbA1c7.5でコントロールが悪く、今回アログリプチン錠25mgが追加投与されました。血清クレアチニンは1.2mg/dLです。投与量は適切でしょうか。

症例：70歳男45kg、糖尿病

Rp)

1. ボグリボース錠0.2 3錠
1日3回毎食前服用 14日分
2. アログリプチン錠25mg 1錠
1日1回朝食後服用14日分

血清クレアチニン1.2mg/dL、HbA1c7.5でアログリプチン錠25mg追加投与。アログリプチン錠投与量は適切だろうか？

さて、どう考えたらいいのでしょうか。ここで、高齢者や腎機能低下者の薬物投与量を決定するGiusti-Hayton法を思い出してください。それは「これらの患者さんの適切な投与量は腎機能正常な若齢者の投与量から、加齢あるいは腎機能の低下によって体内に蓄積される薬物量を引けばいい」という、極めて単純明快な理論です。すなわち、高齢者・腎障害者投与量＝腎正常者投与量－腎機能低下による蓄積量、です。ここで問題は、加齢や腎機能低下による蓄積量をどうやって求めるかです。それは、アログリプチン錠の尿中未変化体排泄率 f_u 値と患者さんの CL_{Cr} から、求めることができます。

D：腎正常者投与量、 f_u ：尿中未変化体排泄率、 CL_{Cr} ：腎正常者クレアチニンクリアランス、 $CL_{Cr}(r)$ ：腎障害者クレアチニンクリアランスとすると、蓄積量は、

$$D \times f_u \times (CL_{Cr} - CL_{Cr}(r)) / CL_{Cr}$$

で求められます。したがって、これを正常者の投与量Dから引けばいいのです。

つまり、高齢者・腎障害者投与量 $D(r)$ は、

$$D(r) = D - D \times f_u \times (CL_{Cr} - CL_{Cr}(r)) / CL_{Cr}$$

となります。

投与設計2. 高齢腎機能低下者の投与量を決定する。

Giusti-Hayton法により

$$D(r) = D - D \times f_u \times \left[\frac{CL_{Cr} - CL_{Cr}(r)}{CL_{Cr}} \right]$$

腎障害者投与量＝腎正常者投与量－腎機能低下による蓄積量

D(r)：腎障害者投与量、D：腎正常者投与量、
 f_u ：尿中未変化体排泄率
 CL_{Cr} ：腎正常者クレアチニンクリアランス
 $CL_{Cr}(r)$ ：腎障害者クレアチニンクリアランス

道筋は見えました。早速、具体的に計算してみましょう。

70歳男45kg、Scr1.2mg/dLのe-CLcrをCockcroft Gault法で計算してみましょう。

$$\begin{aligned} e\text{-CLcr} &= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}} \\ &= \frac{(140 - 70) \times 45\text{kg}}{72 \times 1.2\text{mg/dL}} \\ &= 36.5\text{mL/min} \end{aligned}$$

この患者さんのe-CLcrは36.5mL/minであることがわかります。

①クレアチンクリアランスCLcrの推測

70歳男45kg、Scr1.2mg/dL⇒Cockcroft Gault法

男性CLcr = $\frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清クレアチニン (mg/dL)}}$

= $\frac{(140 - 70) \times 45\text{kg}}{72 \times 1.2\text{mg/dL}}$ = 36.5mL/min

●適切な投与量を求める●

この患者さんのe-CLcr=36.5mL/minをGiusti-Hayton法にあてはめることとします。

アログリプチン錠尿中未変化体排泄率 f_u : 0.7、若齢・腎機能正常者CLcr : 100mL/min、アログリプチン錠常用量25mg/dayとすると、

$$\begin{aligned} D(r) &= 25\text{mg} - 25\text{mg} \times 0.7 \times \frac{(100 - 36.5) \text{ mL/min}}{100\text{mL/min}} \\ &= 13.9\text{mg} \end{aligned}$$

となります。

②Giusti-Hayton法による投与量の決定

クレアチニンクリアランスCLcr : 36.5mL/min
アログリプチン錠尿中未変化体排泄率 fu : 0.7
腎機能正常者CLcr : 100mL/min
アログリプチン錠常用量 : 25mg/day

$$25\text{mg} - 25\text{mg} \times 0.7 \times \frac{(100 - 36.5)\text{mL/min}}{100\text{mL/min}}$$

= 13.9mg ⇒ 12.5mg錠選択が合理的か

現在は血糖コントロールがうまくいっていないので、アログリプチン錠25mg投与で問題はありますが、やがて血糖値が基準値に入ると、そのまま25mg錠/日の投与を続けたとしたら、確実に低血糖が待っています。これは避けたいことです。したがって、その時点で12.5mg錠投与への変更を推薦することが必要となります。

加齢による高齢者の薬物動態の変化について、最も頻繁に起こり、最も危険な腎排泄型薬物のCLcrの推測と投与量の変更について述べました。