

CKDに対する適正な薬物療法

旭川医科大学内科学講座循環・呼吸・神経病態内科学分野

助教 中川 直樹

●CKDは国民病●

慢性腎臓病（Chronic kidney disease : CKD）とは、「腎臓の障害、もしくは糸球体濾過量（GFR）が60未満の腎機能低下が3カ月以上持続するもの」と定義される、比較的新しく確立された概念です。この「腎臓の障害」にはたんぱく尿（アルブミン尿）が含まれ、GFRが60未満とあわせて、この定義を満たすCKD患者は日本の成人人口の約13%、1,330万人もいると考えられています。この背景には、高齢化に加え、糖尿病、高血圧などの生活習慣病関連のCKDが増えてきていることもあります。国民8人に1人はCKDということになり、CKDは現代の国民病といえます。そしてCKDは末期腎不全のみならず、心血管疾患発症リスクが高いことから国民の健康を脅かしており、CKDに対する適正な薬物療法は重要な課題です。

●薬物動態からみたCKDにおける薬物療法の注意点●

さて、腎機能低下時の薬物動態の変化には、

- ① バイオアベイラビリティの変化
- ② たんぱく結合率の変化
- ③ 分布容積の変化
- ④ 代謝の変化
- ⑤ 腎排泄の低下

が存在します。

腎機能低下時には、経口投与時のバイオアベイラビリティの上昇（肝臓における初回通過効果の低下）により、薬物の血中濃度が上昇する薬剤があります。代表的なものにプロプラノロール、エリスロマイシンなどがあります。

またCKDでは、薬物のたんぱく結合率の変化も認められます。これは血清アルブミン濃度が低下していること、尿毒性物質の蓄積により薬物とたんぱくの結合が阻害されることなどが原因として挙げられます。また、薬剤のたんぱく結合率の低下は分布容積の増大に

もつながり、さらには肝代謝にも影響を来します。このようにCKDでは腎排泄低下の問題のみならず、様々な理由により薬物動態が変化していることを理解する必要があります。

CKDにおける薬物療法の注意点ですが、第一に、腎機能が低下したCKDでは、腎排泄性の薬物は腎機能に応じて減量や投与間隔の延長を行う必要があります。腎機能が低下すると腎排泄性の薬物は排泄が遅延し、血中濃度が高くなります。そして、薬効の増強や副作用発現のリスクが高くなるので、原則として腎排泄性の薬物を避け、腎排泄の寄与の少ない薬物を選択することが望ましいです。一般に、添付文書におけるクレアチニクリアランス (Ccr) 別投与量はGFR別投与量とみなしてよいですが、推算GFR (eGFR) は必ず体表面積補正を外してmL/分として評価することに注意が必要です。血清Crに基づくGFR推算式は腎機能の簡易評価として優れていますが、Crは筋肉代謝に関わるため、高齢で低体重など筋肉量が標準的でない場合には血清シスタチンC (Cys-C) に基づくGFR推算式で腎機能の評価します。その際にも体表面積補正は行わずにmL/分で評価して薬物の投与設計をします。実際の処方時には、どの薬剤も推奨される量、間隔が変更になる可能性があるため、各製薬会社の添付文書など常に最新の情報に基づいて検討することが望ましいです。日本腎臓病薬物療法学会のホームページに掲載されている「腎機能低下時の薬物投与量」なども参考になります。そして、処方後も薬効や副作用などを注意深く観察し、適切な処方調整を行うことが重要です。

●腎機能低下時に処方を注意すべき薬剤●

腎機能障害がある場合に処方を注意すべき薬剤には、大きく3つに分けて、

- ① 減量して処方すれば比較的安全な薬剤
- ② 減量して処方してもリスクのある薬剤
- ③ 処方が禁忌である薬剤

があります。

減量して処方すれば比較的安全な薬剤としては、抗菌薬があります。抗菌薬は腎排泄性薬物が多いため、腎機能低下例では薬物の減量・投与間隔の延長が必要です。中毒域と治療域の近い薬物を使用する場合は、薬物血中濃度モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) を行うことが望ましいです。TDMを要する代表的な抗菌薬としては、アミノグリコシド、バンコマイシンがあります。また、抗ウイルス薬のアシクロビル、ガンシクロビルなどは中枢神経障害や腎障害が出やすく減量が必要ですし、抗インフルエンザ薬も腎機能に応じて減量が必要です。脱水状態がないように飲水を励行する必要もあります。

減量して処方してもリスクのある薬剤としては、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) があります。NSAIDsは、肝排泄性のものがほとんどですが、アラキドン酸カスケード阻害がある薬剤であり、腎血流量を低下させることがあります。NSAIDsはプロスタグランジン (PG) 合成阻害作用により優れた解熱鎮痛作用を有しますが、PGの低下から腎虚血となり腎前性急性腎障害、重症となると急性尿細管壊死を来すことがあります。薬物アレルギーとして急性間質性腎炎を来すこともあり、まれではありますがネフローゼ症候群を呈する

こともあります。さらにNSAIDsは消化器系の副作用を高率に合併し、ときに致死的な消化管出血を引き起こすことが知られています。

シクロオキシゲナーゼ2 (COX2) 阻害薬でも腎機能障害が出現することが報告されていますので、腎機能低下例に対するNSAIDsの処方としてはアセトアミノフェンが推奨されます。アセトアミノフェンは中枢神経系におけるPG合成阻害により解熱鎮痛作用をもたらし、末梢のPG合成にはほとんど作用しません。このため、他のNSAIDsのような消化性潰瘍や腎虚血、抗血小板作用がほとんどないため、CKDでも使いやすい薬剤といえますが、重篤な腎障害のある患者では禁忌となっており注意が必要です。

腎機能低下時に処方禁忌である薬剤としては、次に挙げるものが代表的な薬剤です。

まず、抗不整脈薬のコハク酸シベンゾリンは薬剤性低血糖が出現するため透析患者では処方禁忌です。パーキンソン病治療薬の塩酸アママンタジンは意識障害などの重篤な副作用が出現するため、高度の腎機能障害患者では禁忌です。

また、脂質異常症治療薬のフィブラート系薬剤は横紋筋融解症が出現することがあるので禁忌ですし、抗Xa活性、抗トロンビン作用を有する薬剤は腎機能が低下した場合は重篤な出血合併症が出現するため処方が禁忌になっています。

●ビタミンDにも注意が必要●

最後に、最近長寿ホルモンとしても注目されている「ビタミンD」の使用にも注意が必要であることをお伝えしたいと思います。活性化ビタミンD製剤は骨粗鬆症の治療で使われる薬剤であり、常用量で高カルシウム (Ca) 血症となることは少ないものの、高齢者で脱水やNSAIDsの服用で高Ca血症による腎機能障害を来すことがあるため注意が必要です。さらに処方薬以外にもビタミンDやCa含有のサプリメントを内服している場合もあるので確認が必要です。

血清中のCaのうち約40%がたんぱく（主にアルブミン）と結合しているため、血清アルブミン濃度が低い場合には、補正したCa値を計算する必要があります。補正Ca濃度＝実測のCa濃度 (mg/dl) + (4-Alb (g/dl)) で計算されますので、血清アルブミン値が低い場合は、一見カルシウム値が正常であっても補正すると高カルシウム血症を呈していることがあるので注意が必要です。

また最近では、全国の大学病院を中心に院外処方箋に検査値を記載する取り組みが広まっています。処方箋に検査値の記載があることで、薬局では確認しにくかった腎機能や肝機能検査値などによる服用量の調節や副作用の確認、CKDで変動しやすいカリウム、カルシウム値の確認などを行いやすくなり、薬剤師による副作用の早期発見や医師への疑義照会などに役立つことが期待されます。