

## 慢性腎臓病(CKD)患者の薬物適正使用

7月12日に富山県病院薬剤師会主催で熊本大学の平田純生教授による「腎臓病患者の薬物適正使用」に関する講演会がありました。平田教授は腎機能と薬物動態に関する専門家で医療薬学会や薬剤師会学術大会などで必ずと言ってよいほど出てくる人物です。私も何回か講演を聞き、著書も持っている一人でもあります。話を引き込ませるため？に結構断定的な話し方をする所が、私は若干気になるのですが、今回、豊富な話題提供の中からいくつかを統合した形で紹介してみたいと思います。

### 1) 腎機能障害患者で問題となる腎消失型薬剤とは

主に腎臓で消失するタイプの薬物は腎機能障害時に排泄されにくくなり血中濃度が高くなって、副作用が出やすくなり、薬物によってはとても危険な状況を引き起こします。過去にも本ニュースで取り上げましたが、腎消失型薬剤を知る基本的な情報は、尿中への未変化体の排泄率になります。

尿中未変化体排泄率は初めに投与された薬の量が、最終的にどれだけ未変化体のままで尿中に排泄されるかを示すものでした。未変化体が薬物活性を持っている場合に尿中未変化体排泄率が大きいほど腎障害時には血中濃度が高くなり副作用を起こしやすいというわけです。しかし、経口投与の場合では薬物の吸収率(正確には生物学的利用率；BA)を考えないと思わぬ落とし穴にはまります。

例えば尿中未変化体排泄率が15%程度の経口剤があったとします。大体70%以上を腎消失型と呼ぶため、この経口剤は明らかに肝臓で代謝を受けて薬効を失う肝消失型薬剤になります。ただし、これはBAが100%に近い時に言える話です。仮にBAが20%程度の薬であれば、消化管吸収後、投与量の20%が未変化体のまま血液中に存在し、投与量の15%が未変化体のまま尿中に出ますから実質的な尿中未変化体排泄率は75%( $15 \div 20 \times 100$ )になります。つまり本剤は腎消失型薬剤となります。

### 2) 活性代謝物の存在

前項では生物学的利用率を考慮した尿中未変化体排泄率が大体70%を超える薬剤は腎消失型薬剤なので腎障害時には注意が必要だという話でしたが、あくまでも未変化体が薬理活性をもっている場合の話でした。では未変化体が肝臓などで代謝を受けて活性代謝物となった場合はどうでしょうか？当然、腎機能低下時にはそれらの尿中排泄率も考慮しなければなりません。次の事にも留意します。

肝臓での薬の代謝は生体にとってみれば解毒反応の一つで異物を体外に排出しやすくするための反応になります。具体的には脂溶性の薬剤を水溶性の薬剤に変化させて腎臓から排泄させやすくします。従って、肝臓で代謝を受けて薬理活性を持つ薬剤は、代謝と共に水溶性薬剤にも変化して腎消失型薬剤となります。

活性代謝物の存在する薬物は腎障害時には血中濃度が高くなる可能性が高くなり、注意が必要になるわけです。この種類でハイリスクと考えられる薬としては下表のものがあります。

薬物名	活性代謝物の作用
ジソピラミド(リスモガン®)	抗コリン作用がIaの中で最強。
グリベンクラミド(ダオール®)	血糖降下作用の増強、遷延
モルヒネ	傾眠傾向・鎮静作用の持続。腎不全時昏睡→オキシコドン、フェンタニルへ変更
ミダゾラム(ドルミカム注射®)	傾眠傾向・鎮静作用の持続。
リスペリドン(リスパダール®)	錐体外路症状
アロプリノール(ザイロリック®)	剝脱性皮膚炎、汎血球減少。活性代謝物；オキシプリノール
アシクロビル	精神神経症状。投与量を落としても起きるという報告あり。

健常者で活性代謝物の血中濃度を見ると、ほとんどピークとして認められないような薬剤であっても重度の腎障害患者では顕著にピークが認められる場合があるので注意が必要です。

### 3) 腎臓でも代謝される薬剤

薬物の代謝は肝臓が主要な臓器になりますが、その他にも小腸、腎臓、肺が有意な薬物代謝を行う臓器として知られています。腎機能が障害されると腎臓における薬物代謝も抑制されるため、腎臓で代謝されやすい薬物の血中濃度が上昇してきます。特にペプチド類が対象になります。保険薬局で取り扱うものとしては「インスリン」が挙げられます。インスリンは34%が腎代謝、残りが肝臓や筋肉で代謝されます。その他の薬物としてはアセトアミノフェン、インターフェロン $\alpha$  &  $\beta$ 、スリンダク(クリル®)、テリパラチド(フォルテオ、テルボン®)、モルヒネなどがあります。

### 4) 腎消失型薬剤ではないのに血中濃度が上昇する薬剤

添付文書によるとロバスタチン(クレストル®)の尿中未変化体排泄率は4.9%、BAは29%とありますから実質的な尿中未変化体排泄率は17%( $4.9 \div 29 \times 100$ )で肝消失型薬剤と言えます。しかし、クレアチニクリアランス(Ccr)別に血中濃度を測定したところCcrが30mL/min以上では健常人と変わらないのに、それ以下の群での血中濃度上昇率は一気に健常時の3倍にも上昇しています。Ccrが30mL/min以下になるような重篤な腎機能障害例では種々の物質で構成される尿毒素が出現して、それらが代謝系CYP酵素や排泄系P糖蛋白質のDNAレベルでの発現を抑えるために、肝消失型薬剤の代謝や排泄が遅れて血中濃度が増加すると考えられています(但し、胆汁排泄に関わるP糖蛋白質は増加するそうですが、全体としては血中濃度を上昇します)。クレストル®以外では下記の薬物が知られています。重篤な腎障害時には注意が必要な肝消失型薬剤になります。

メトクロプラミド(プリンパレン®)、フェキソフェナジン(アレグラ®)、デュロキセチン(サインバルタ®)、チザニジン(テルネリン®)、ワルファリン、ロキシスロマイシン(リッド®)、モルヒネ、エリスロマイシン、アセトアミノフェン

### 5) 症例からみる副作用例

#### ①ダオニールによる低血糖は遷延化しやすい

原因としてはダオニールは腎消失型ではないが活性代謝物が存在する(2項)、ダオニールにより分泌促進されたインスリンは腎代謝される(3項)などが想定されます。

#### ②透析患者がうつ状態になったために処方されたスルピリド(ドグマチール®; 1回50mg 1日3回)で流涎、ろれつが回らない、手指振戦などが起きた。

一般に向精神薬は血液脳関門を通過するため脂溶性ですがスルピリドは尿中未変化体排泄率90%以上のため腎消失型薬剤です(1項)。透析患者では1日25mg又は週3回透析後50mgが適正量。

#### ③透析患者の持込薬プロパフェノン(プロノン®)が院内薬局に採用されておらず同じIc群で採用薬のピルシカイニド(サリスム®)を投与した所(1回50mg 1日3回)、意識障害を起こし救急搬送された。

プロパフェノンは肝消失型薬剤で減量の必要がありませんが、ピルシカイニドは尿中未変化体排泄率約90%の腎排泄型薬剤です(1項)。透析患者では1日25mgから開始。

#### ④H2拮抗薬ラフチジン(フーチジン®)は肝消失型薬剤で腎障害患者にも安心して使えると宣伝されているが生物学的利用率が分かっておらず、必ずしも安全とは言い切れない。

という講演だったのですが、私はラフチジン以外のH2拮抗薬は腎消失型のためCcrに応じた用量調整が必要でラフチジンは安全と思い込んでいたので今回改めてラフチジンのインタビューフォームを見てみました。尿中未変化体排泄率は10.9%、確かに人での吸収率データは無く、マウスで90%でした。これを使うなら実質12%となり肝消失型となります。又、ほぼ同等活性をもつ代謝物の存在があります。量的には健常人の場合、未変化体の0.1倍程度の微量とあります。更に透析患者では血中濃度が2倍以上となるので透析患者では用量調整が必要の記載もあります。ラフチジンは基本安全ですが、2項と4項の理由で悪影響を与える可能性が示唆されます。(終)