

薬剤性慢性腎障害？



4月の症例検討では症例1「腎機能低下患者への腎排泄型薬プレガバリンの投与例」、症例2「腎保護作用のある薬で腎機能が低下か？の例」と腎機能低下の結果と原因の2例(実施薬局法人は別)を取り上げたのですが、前号は症例1関連の話題でしたので、今回は症例2関連の話題になります。

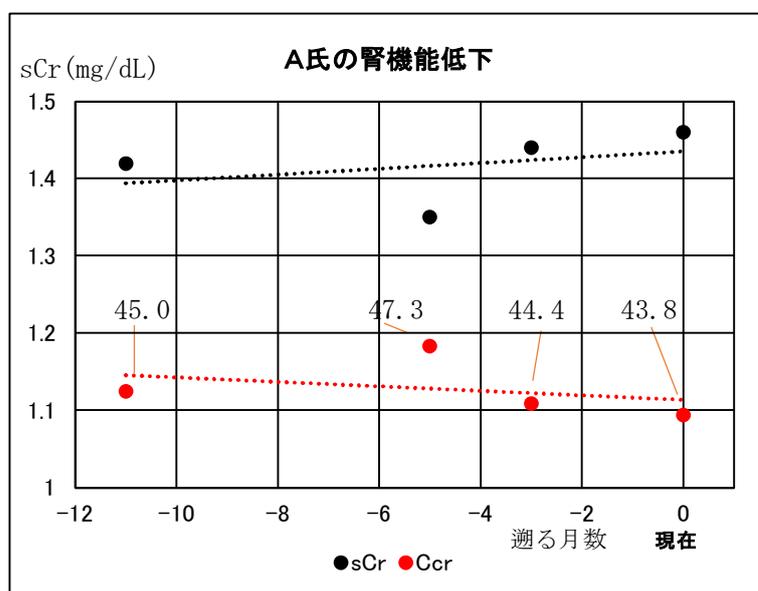
1) 67歳男性A氏、体重63kg。高血圧、糖尿病、高尿酸血症にて治療中

・本例は糖尿病腎症の可能性もありますが、徐々に腎機能が低下している患者さんです。

・腎機能は11カ月前に遡ってみると右図のようにある程度の上下はありますが、徐々に悪化しているようです。

・5カ月前のCcrが47.3mL/分で直近0カ月のCcrが43.8mL/分と5カ月で3.5mL/分の下降です。

・以前、菅野彊先生の研修会で加齢による概算の腎機能低下は40歳を過ぎると毎年1mL/分ずつ低下すると教わりましたが、Aさんは5カ月で3年半分の年をとった計算になります。つまり加齢以外の腎機能を低下させる要因があると言えるでしょう。



2) クレアチンクリアランス(Ccr)の推算式 Cockcroft-Gault の式の意味

・今回のCcrも次のCockcroft-Gaultの式で求めましたが、この式の意味とはそもそも何でしょう。

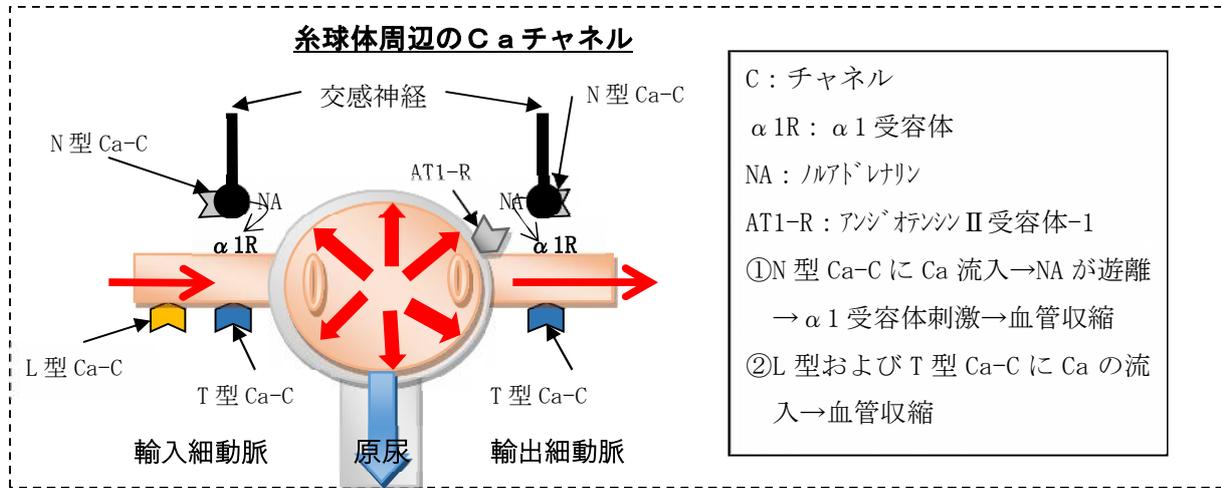
$$\text{男性 Ccr (mL/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}}{72 \times \text{sCr}} \quad \text{女性 Ccr} = \text{男性 Ccr} \times 0.85$$

・この推算式はカナダ人被験者を基に作られましたので日本人には合わないという意見もあり日本人に合わせたeGFRの推算式も利用されているのは皆さんご存知のところですが、「腎機能別薬剤投与量POCKETBOOK第2版」によると、分子の(140-年齢)は140歳になると腎機能が途絶することを意味し、分母の72はカナダ人被験者の平均体重kgを、sCrはJaffé(ヤフエ)法で測定した血清クレアチニン値を示します(日本の90%以上の医療機関では酵素法で測定されていますので、正確にはJaffé法sCr=酵素法sCr+0.2で補正する必要があるようです)。ここで体重が72kg、sCr値が正常上限の1.0mg/dL、年齢が40歳の人を想定しますとCcrは丁度100mL/分になり正常値のほぼ下限になります。つまり40歳から1年たつたびにCcrは1mL/分ずつ減少していくという1)項の概算と合致します。さらに「実体重/72」を乗じるとより正確な年齢のみによるCcr低下を概算できそうです。

ともあれA氏は糖尿病がありますから、加齢以上の腎機能低下が見られるのだらうなという結論になりそうです。しかし症例検討会では併用薬について注目しました。

3) 腎保護作用を示す降圧薬とは

腎保護作用を示す降圧薬として有名なのはARBとACE阻害薬というアンジオテンシンⅡの作用を減弱する薬があります。またいくつかの種類のジヒドロピリジン系Ca拮抗薬も腎保護作用を示すとされています。腎臓の糸球体周辺のこれらの薬剤に関連しそうな受容体やCaチャンネルを図示すると下記のようにになります。



- ARB(オルメサルタン等)とACE阻害薬は輸出細動脈に多くあるアンジオテンシンⅡ受容体の刺激を抑制するため輸出細動脈を拡げて糸球体内圧を下げて腎への刺激を和らげ、腎保護作用を示します。しかし効果がありすぎると尿量が減少して薬剤性の腎機能低下を招きかねません。
- ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬はL型Caチャンネルを共通して阻害します。輸入細動脈により多く存在するL型Caチャンネルの阻害は血管拡張に作用し糸球体への血液の流入を増やすため糸球体に負荷をかけます。しかしN型CaチャンネルやT型Caチャンネルへの阻害はそれぞれノルアドレナリン分泌抑制により、腎細動脈への直接作用により、輸入・輸出細動脈を拡張するため糸球体への負荷を軽減し腎保護作用に作用するとされます。N型抑制作用をもつ薬にはシルニジピン、T型抑制作用をもつ薬にはエホニジピン、アゼルニジピン、ニルバジピン、N型T型両方の抑制作用をもつ薬にベニジピンが報告されています。これらも効果がありすぎると薬剤性の腎機能低下を招きかねません。

4) A氏の高血圧治療薬について

シルニジピン 10mg錠とオルメサルタン 20mg錠をそれぞれ1回1錠、1日2回処方でした。いずれも

1日量は最大量で本来は1日1回ですが2回投与になっています(疑義照会してもこの通りでとのこと)。いずれも腎保護作用をもつ降圧薬で糖尿病腎症を意識した処方のようにです。1日量を同じにして1日1回投与と1日2回投与で血中濃度推移をシミュレーションすると右図(シルニジピンのみ)のようになります。いずれも平均血中濃度は同じになりますが、1日2回投与の上下動が少なく安定した血圧低下作用を期待できそうです。一方の1日1回投与ではかなり振幅が大きいことが分かります。しかし糸球体ろ過への影響を考えるとどうでしょうか?血中濃度の低い時間帯(赤点線区間)のある1日1回投与の方が、少し糸球体内圧をかけて尿量を確保する時間帯ができて腎機能にはよいのではないのでしょうか?腎機能が徐々に低下する主原因は糖尿病かもしれませんが、2種の腎保護降圧薬の分2処方が慢性的に腎機能を低下させてはいないのでしょうか?そういう問題点もありそうだねと症例検討会は終わりました。(終わり)

