薬剤師と医師の連携による慢性腎臓病患者の薬剤管理

要 旨

診断し、処方箋を書く医師は、薬物動態・相互作用について必ずしも得意なわけではない。それを補うためには、これからの薬剤師は「調剤し服薬指導をする人」から「薬物適正使用を推進する人」に変わっていく必要がある。それによって、①腎機能低下患者の中毒性副作用の未然防止、②適切な服薬指導による腎機能悪化・心血管合併症の防止、③腎毒性薬物による薬剤性腎障害の防止について、医師との緊密な協力によって成し遂げなければならない。

平田 純生

〔日内会誌 107：826～833, 2018〕

Key words 慢性腎臓病, 薬物適正使用, 薬物動態, 相互作用, 薬剤性腎障害

はじめに

腎機能が低下した患者に腎排泄型の薬剤を投与することで、さまざまな有害事象が発生する。神経障害性疼痛治療薬のプレガバリン（リリカ®）による耐え難いめまいや意識消失、同じく腎排泄型の抗不整脈薬のビルシカイニド（サンリズム®）による意識消失、シベンゾリン（シベノール®）による低血糖が腎機能低下症例で起こりやすいことはよく知られている。抗ヘルペスウイルス薬のアシクロビル（ゾビラックス®）やバラシクロビル（バルトレックス®）による呂律困難を伴う意識障害や、溶解度が低いために遠位尿管や集合管で結晶を生じることによって起こる腎後性腎障害は皮膚科から、非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-

inflammatory drugs：NSAIDs）の漫然投与による腎障害や、活性型ビタミンD₃誘導体制剤のエルデカルシトール（エディロール®）とCa製剤の併用による高カルシウム血症から起こる薬剤性腎障害（drug-induced kidney injury：DKI）は整形外科からの処方が多発している。これらの診療科はあまり採血をしないため、腎機能が不明なまま、腎排泄性薬物やDKI起因薬物を投与されることがある。このような中毒性副作用には、薬剤師が十分な注意を払って処方監査し、用量を適正化したうえで、副作用の初期症状への対応を患者に服薬指導することで防げるものもある。

熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター・臨床薬理学分野

Medication Control in Nephrology Field: Remarkable Points. Topics：General remarks：Medication management for the patients with chronic kidney disease by collaboration of pharmacists and physicians.

Sumio Hirata：Division of Clinical Pharmacology, Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University, Japan.

1. 薬物動態・薬物相互作用に強い薬剤師

1例を挙げてみる。例えば、ネフローゼ症候群では血中LDL-C (low density lipoprotein-cholesterol) 値が上昇しやすくなるため、しばしばスタチン系薬剤が併用される。シンバスタチン (リポバス®) のバイオアベイラビリティ (非静注製剤が静脈内に入る割合で、吸収率と初回通過効果によって規定される) は5%以下であるが、グレープフルーツジュースと一緒に飲むことで、活性体のシンバスタチン酸のAUC (area under curve) が7倍にもなる¹⁾。これにより、筋肉痛、横紋筋融解症のリスクが極めて高くなってしまふ。しかも、グレープフルーツジュースは小腸の代謝酵素CYP3A4を不可逆的に阻害するため、朝にグレープフルーツを摂取し、夕食後にシンバスタチンを服用しても相互作用は起こり得る。

ネフローゼを起こしやすい膜性腎症等では、脂質異常症を伴いやすいため、スタチン薬が高頻度で投与されるが、ステロイド抵抗性であることが多く、ステロイドが無効の場合には免疫抑制薬としてシクロスポリンが併用されることがある。シクロスポリンとストロングスタチンであるピタバスタチン (リバロ®)、ロスバスタチン (クレストール®) は併用禁忌となっている。添付文書上では「ピタバスタチン・ロスバスタチンの血漿中濃度が上昇し、副作用の発現頻度が増加するおそれがある。また、横紋筋融解症等の重篤な副作用が発現するおそれがある」と記載されているが、この相互作用はフルバスタチン (ローコール®) 以外の全てのスタチンで起こり、そのメカニズムは有機アニオントランスポーターであるOATP1B1 (OATP-C/OATP2) を介するスタチンの肝取り込みをシクロスポリンが阻害するためといわれている²⁾。つまり、シクロスポリンを服用している患者はスタチンが肝で取り込まれない、つまり、肝代謝されないため、筋毒性の強いスタチンによる

横紋筋融解症が発症する可能性がある。ピタバスタチン・ロスバスタチンのみがシクロスポリンと併用禁忌になっているため、仕方なくアトルバスタチン (リピートル®) をスタチンと併用する医師が多いが、これによって、多くの患者が筋肉痛を発症している。これに気付かずに放置して横紋筋融解症になれば、筋肉が崩壊してミオグロビンが血中に入り、尿細管が障害されて急性腎不全を引き起こす。今までは、このようなケースは腎炎が急に増悪して腎不全を起こしたと考えられていたが、実は医原病のケースが多いと思われる。薬物動態を知っている薬剤師が適切な処方監査をすれば、このようなことから不幸にして透析導入となるような事態は防げる可能性がある。

実は、アトルバスタチンはOATP (organic anion transporting polypeptide) 阻害に加えて肝代謝酵素CYP3A4の基質であるため、シクロスポリンによるCYP3A4の阻害作用もあるためか、併用禁忌になっているピタバスタチン・ロスバスタチンよりも相互作用が強い (表1)²⁾。これも薬物動態・相互作用の専門家である薬剤師だからこそ防げる相互作用といえるかもしれない。今や、薬剤師は「調剤し服薬指導をする人」から、「薬物適正使用を推進する人」に変わりとつある。

2. 病態を踏まえた服薬指導

薬剤師には、この他にも、薬物の適正使用に地道に貢献する重要な仕事がある。慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) は早期発見し、適切な処置を行えば治療が可能な疾患である。例えば、腎機能はそれほど悪化していないものの、タンパク尿が出ている状態 (ステージ1~2: 表2) では、糖尿病や高血圧、メタボリックシンドローム等のリスクファクターを有する症例の腎機能が悪化する確率が極めて高いことが知られている。そのため、レニン・アンジオテ

表1 シクロスポリンとスタチン薬の相互作用

成分名 商品名	プラバスタチン メバロチン	シンバスタチン リボバス	フルバスタチン ローコール	アトルバスタチン リビトール	ピタバスタチン リパロ	ロスバスタチン クレストール
脂溶性	+	++++	+++	+++	++++	++
バイオアベイラビリティ	18%	5% 以下	30%	12%	60%	20%
主な CYP 代謝酵素 () は基質特異性が低い	(3A4)	3A4, 2C8	2C9	3A4, (2C8)	(2C9)	2C9, (2C19)
グレープフルーツジュースによる血中濃度上昇 (AUC)	—	2-10	—	1-4	—	—
シクロスポリン併用による筋肉痛・横紋筋融解症の発症	Yes (数例)	Yes	No	Yes	Yes	Yes
OATP1B1 の基質	Yes	Yes or No	No**	Yes	Yes	Yes
シクロスポリン併用による血中濃度上昇 (AUC)*	5-10 倍 23 倍 5-12 倍	6-8 倍 2.6~8.0 倍 3-8 倍	2-4 倍 データなし 3 倍	6-15 倍 7.5 倍 6-9 倍	5 倍 4.5 倍 5 倍	5-10 倍 3.8 倍 7 倍
腎機能低下患者への減量の必要性	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	必要なし	減量すべき

*上段は Neuvonen らの報告 a) より, 中段は杉山らの報告 b) より, 下段は平田らの報告 c) より引用

a) Neuvonen PJ, et al : Simvastatin but not pravastatin is very susceptible to interaction with the CYP3A4 inhibitor itraconazole. Clin Pharmacol Ther 63 : 332-341, 1998.

b) 杉山雄一, 前田和哉: 薬物トランスポーターの分子多様性, 組織特異性, 遺伝子多型. 日薬理誌 125 : 178-184, 2005.

c) 平田睦子, 他: シクロスポリンによるスタチン系薬剤の著しい血中濃度増加作用とその機序及び添付文書における情報の解析. Bull Natl Inst Health Sci 123 : 37-40, 2005.

**フルバスタチンが OATP1B1 の基質になるか否かについては統一された見解がないが, 他のスタチン薬に比しフルバスタチンの血中濃度上昇の影響が最も小さく, たとえ OATP1B1 の基質であったとしても, その基質親和性は低いと考えられている。

表2 CKD の重症度分類 (CKD 診療ガイド 2012 より引用)

重症度は原疾患・GFR 区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKD の重症度は死亡, 末期腎不全, 心血管死亡発症のリスクを□のステージを基準に, □, ■, ■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

原疾患	尿蛋白区分		A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量 (mg/日)		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr 比 (mg/gCr)		30 未満	30~299	300 以上
高血圧, 腎炎 多発性嚢胞腎, 移植腎 不明, その他	尿蛋白定量 (g/日)		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白 Cr 比 (g/gCr)		0.15 未満	0.15~0.49	0.50 以上
GFR 区分 (mL/分/1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90		
	G2	正常または軽度低下	60~89		
	G3a	軽度~中等度低下	45~59		
	G3b	中等度~高度低下	30~44		
	G4	高度低下	15~29		
	G5	末期腎不全 (ESKD)	<15		

ンシン系 (renin-angiotensin system : RAS) 阻害薬, つまり ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬や ARB (angiotensin type1 receptor blocker)

の投与を, 血圧低下だけでなくタンパク尿抑制のために開始する。それによって, CKD の進行はかなり抑えられるが, この段階では, 患者に

図1 体重とeCCr, eGFRの関係
85歳女性、血清Cr値1.0 mg/dl、身長150 cmの場合

自覚症状はないため、往々にして服薬アドヒアランスが不良で、再受診しないことが多い。

そこで、薬剤師による服薬指導が不可欠になってくる。「これは血圧を下げる薬と書かれています、実はあなたの腎臓を守るとともに、心臓を守る薬でもあります。CKDは、この薬を飲まなければ、心筋梗塞や脳卒中、心不全等で死亡するリスクが非常に高い病気です。早いうちにCKDが見つかったのはむしろラッキーなことなので、この薬をしっかりと飲んでください。そして、毎月必ず受診してください。そうすれば、腎臓だけでなく、心臓・血管も守ることができます」—このように、「早く見つかった良かったですね」とポジティブに伝えることが肝心であり、それだけで、服薬アドヒアランスの改善につながると思われる。また、ほとんどの患者は重症にならないければ症状が出ないためか、病識を持っていない方が多いため、CKDがどのような病気なのかをしっかりと伝えることも、薬剤師の努めとして大切である。医学部同様、薬学部も6年制となった今、薬剤師は病態に関する知識及び高いコミュニケーション能力もしっかり身につけていく必要がある。

3. 正確な腎機能の把握も大切

添付文書に記載されている腎機能表記の多くがクレアチニンクリアランス（creatinine clearance：CCr）であり、その予測式としてCockcroft-Gault（CG）式の使用が推奨されている。ただし、CG式は体重が2倍になればCCrが2倍に推算され、加齢とともに低下しやすい式であるという特徴を知っておく必要がある（図1）。すなわち、肥満患者では腎機能を過大評価してしまうという欠点があるため、ハイリスク薬であるダビガトラン（プラザキサ®）やTS-1（ティーエスワン®）の投与時には、このような腎機能の見誤りが出血リスクや³⁾、骨髓抑制のリスク増大につながることが想定される。

また、抗がん薬で唯一、腎機能に応じた推奨投与量を計算できるCalvert式は以下のように表される。

投与量（mg）＝設定AUC（mg/ml/分）[GFR（ml/分）＋25]

欧米では、この式のGFRにCCrを代入しても問題なかった。なぜならば、血清Cr値が0.2 mg/dl高めに投与されるJaffe法によって測定していたので、CCr≒GFRとなっていたためである。しか

し、我が国では、正確に測定される酵素法によるため、腎機能が過大評価され、投与量過多になり、血小板減少症等の副作用が多発している。

体表面積補正eGFR (ml/分/1.73 m²) はmg/kg, mg/m²表記の薬物の投与設計には有用であるが、標準体型男性以外では固定用量の薬物投与設計には使えない。図1を見ると、体表面積補正eGFRには体格が全く考慮されていないことがわかる。ただし、身長・体重から体表面積を算出して補正を外したeGFR (ml/分) は血清Cr値を基にした予測式のなかでは正確性が高いものの、痩せた高齢者では過大評価しがちであることも理解しておくべきである。MRSA (methicillin-resistant *staphylococcus aureus*) 等の院内感染では、痩せた長期臥床高齢者のような易感染患者がターゲットとなり、血清Cr値が低値の症例が多い。そのため、腎排泄型抗菌薬であるバンコマイシンの投与設計時には、腎機能の過大評価を避けるため、血清Cr値をもとにした推算式を使用せず、実測CCrの測定あるいはシスタチンCをもとにしたeGFRの推算が推奨される。薬物投与設計には薬物の尿中排泄率と正確な患者の腎機能が必要であり、医師も薬剤師も患者の体格・活動性を評価したうえで、腎機能を正しく評価する必要がある。

4. 薬剤性腎障害を防ぐ

DKIが起こりやすい最大のリスクは、既存の腎機能低下または高齢者であり、腎毒性のある薬剤に関する医師への情報提供・提言も薬剤師の重要な役割である。例えば、高齢者では膝関節痛や腰痛等さまざまな障害を持つ場合が多く、整形外科で漫然とNSAIDsを長期投与されていることがよくある。NSAIDsは腎血流を低下させるため、高血圧や動脈硬化が進行している高齢者では腎障害が進行する危険性が高くなる⁴⁾。また、腎虚血を助長する利尿薬、RAS阻害薬、カルシニューリン阻害薬等の併用でも

NSAIDsの腎障害を悪化させる。そのような場合は、血清Cr値の定期的な測定を医師に依頼し、医師にはNSAIDsの頓服での使用やアセトアミノフェンへの変更を考慮いただきたい。また、重篤な腎障害患者には、シスプラチン (ランダ®)、アミノグリコシド系抗菌薬等の腎毒性の強い薬物の投与を避け、できるだけ他剤を選択すべきである。

5. 何がハイリスク薬か

米国では、年間推定10万人の高齢者が薬剤有害反応のために入院し、緊急入院の原因のほとんどが2つの薬効で占められることが報告されている⁵⁾。1つは抗凝固薬・抗血小板薬による出血、もう1つはインスリン・血糖降下薬による低血糖である (図2)。これら4種の薬剤が薬剤関連の緊急入院の3分の2を占め、これまでに「ハイリスク薬」と指定された薬剤は入院原因のわずか1.2%しかに関わっていないことが報告された。そして、入院のほぼ半数を80歳以上の高齢者が占め、そのほぼ3分の2が意図的でない過剰服薬によるものである。

具体的には、抗凝固薬のワルファリンが緊急入院の33%に、インスリンが14%に、アスピリン及びクロピドグレル (プラビックス®) 等の抗血小板薬が13%に、経口血糖降下薬が11%に関与している。もちろん、抗がん薬は超ハイリスク薬であるという点では、医療従事者の意識は高いと思われるが、症例数が多く、高齢者に投与されることが多いため、抗がん薬等についても、投与後の注意深いモニタリングが必要である。

ワルファリンは、透析患者を含む末期腎不全患者で出血リスクが10.3倍と有意に上昇し⁶⁾、腎機能低下患者に腎排泄性抗凝固薬のダビガトランが投与されたことによって多くの出血による死亡者が出た。スルホニル尿素 (sulfonylurea: SU) 薬は重篤な腎障害には禁忌となつて

図2 緊急入院の2/3を抗血栓薬、糖尿病薬が占める

(Budnitz DS, et al : N Engl J Med 365 : 2002-2012, 2011 より改変)

いるが、HbA1cが非常に高値の症例には投与せざるを得ない場合があるかもしれない。ただし、グリベンクラミド（オイグルコン[®]、ダオニール[®]）、グリメピリド（アマリール[®]）等の代謝物に活性のあるSU薬は、活性代謝物が尿中排泄されやすく、腎不全患者では蓄積して重篤な低血糖を起しやすいため、使用すべきでない。同様に、ナテグリニド（スターシス[®]、ファスティック[®]）も、活性代謝物の蓄積によって重症低血糖が起こったことから、「透析を必要とするような重篤な腎機能障害のある患者」には投与禁忌となった。また、SU薬の投与によって分泌が亢進したインスリンの33%が腎で代謝されるが、腎機能が低下すると、インスリンの腎における代謝が遅延することによって低血糖が遅延しやすく、同様に、腎機能低下患者では低血糖を起しやすいため、SU薬による重篤な低血糖は心血管死亡リスクを上昇させることが報告されている⁷⁾。

ただし、これらの副作用を恐れるあまりに、これらの治療薬が適正に使用されないことになると、前者では血栓症、そして、後者では高血

糖によって、心血管病変の危険性が高まる。これらの薬は必要性が高いものの、有効治療域の狭いハイリスク薬であるため、有効かつ安全な投与設計を行う必要がある。

腎機能正常者に投与されても有害反応が起こらない薬物であっても、腎機能が低下するとハイリスク薬に変わる薬物がある。RAS阻害薬服用者にスピロノラクトン（アルダクトン[®]A）やST合剤（バクタ[®]）を併用すると、高カリウム血症による突然死を招く可能性が高くなる。また、ワルファリンによる大出血発生率は、末期腎不全患者では高くなるため、透析患者のPT-INR（prothrombin time-international normalized ratio）は2.0未満に維持することがガイドラインで推奨されている。重症心不全患者を対象としたRALES（Randomized Aldactone Evaluation Study）試験において、既存の心不全治療薬に抗アルドステロン薬のスピロノラクトンを追加し、死亡率を30%減少できることが明らかになった。RAS阻害薬とスピロノラクトンの併用はRALES study後に増加するとともに、スピロノラクトンによる高カリウム血症による死亡者数

は6.7倍になったことが報告されている⁸⁾。また、スピロラクトンとST合剤併用により、他の抗菌薬併用者の12.4倍(7.1~21.6倍)、高カリウム血症による入院リスクが上昇するという報告がある⁹⁾。このように、高カリウム血症は、腎機能低下時に発現する可能性が高くなる致命的な副作用の1つであり、外来においては、高齢者で心不全患者の場合は特に、検査を十分に行う必要があるものと考えられる。このため、致命的な副作用を来す恐れのあるハイリスク薬による有害反応を防ぐことも医師・薬剤師の重要な役割と思われる。

前述のように、2011年には新規抗凝固薬であるダビガトラン(プラザキサ[®])服用患者で出血性副作用による死亡例が、発売半年で24例報告された。多くは、CCrが30 ml/分未満の投与禁忌の高齢者であった¹⁰⁾。ダビガトランは尿中排泄率が85%と高い腎排泄性薬物であり、P-糖タンパク質の基質薬物であるため、心房細動でレートコントロールに併用されるベラパミル(ワソラン[®])によって血中濃度が上昇し、出血リスクが高まる相互作用に配慮する必要がある。実際にベラパミルが投与されているにもかかわらず、ダビガトラン300 mg/日・5日間投与で脳出血を起こし、意識回復を認めていない80歳代男性の報告もある。

他の直接経口抗凝固薬(direct oral anti-coag-

ulants: DOAC)は腎排泄性薬物ではないとはいえ、いずれも代謝酵素のCYP3A4の基質であり、薬物排泄トランスポータのP-糖タンパク質の基質でもあるため、イトラコナゾール(イトリゾール[®])等の阻害薬による出血リスク増大はもちろん、リファンピシン(リファジン[®])等の代謝酵素誘導薬による血栓症リスク増大等の相互作用にも厳重な注意が必要である。これらの点については、薬物動態・相互作用を専門とする薬剤師との連携及び薬剤師による処方監査が非常に重要である。

まとめ

薬剤師は薬物動態や相互作用の知識に長けており、医師の異なった視点から処方を見て、より有効かつ安全で、目の前の患者さんに配慮した最高の薬物療法を責任をもって提供できるようにする役割を担っていると考える。2018年には看護師、管理栄養士とともに薬剤師も腎臓病療養指導師に認定されることから、今後、慢性腎臓病の薬剤管理を多職種連携を充実させるためのリーダーシップを医師とともに担っていく必要性がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Lilja JJ, et al : Grapefruit juice-simvastatin interaction : effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* 64 : 477-483, 1998.
- 2) 平田純生, 門脇大介 : 緊急提言 : CKDを腎不全に進行させない薬物療法 腎毒性薬物の投与忌避. *薬局* 58 : 3010-3121, 2007.
- 3) 平田純生, 他 : 患者腎機能の正確な評価の理論と実践. *日腎薬誌* 5 : 3-18, 2016.
- 4) 平田純生, 他 : NSAIDsによる腎障害 : COX-2阻害薬およびアセトアミノフェンは腎障害を起こすか. *日腎誌* 58 : 1059-1063, 2016.
- 5) Budnitz DS, et al : Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 365 : 2002-2012, 2011.
- 6) Jun M, et al : The association between kidney function and major bleeding in older adults with atrial fibrillation starting warfarin treatment : population based observational study. *BMJ* 350 : h246, 2015.
- 7) Schejter YD, et al : Characteristics of patients with sulphonurea-induced hypoglycemia. *J Am Med Dir Assoc* 13 : 234-238, 2012.
- 8) Juurlink DN, et al : Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 351 : 543-551, 2004.
- 9) Antoniou T, et al : Trimethoprim-sulfamethoxazole induced hyperkalaemia in elderly patients receiving spironolactone : nested case-control study. *BMJ* 343 : d5228, 2011. doi : 10.1136/bmj.d5228.
- 10) 高橋尚彦 : 市販後調査に学ぶ. *心臓* 47 : 130-134, 2015.