

腎不全患者における薬物動態

平田純生*

はじめに：腎不全の薬物動態を知ることの重要性

腎臓は薬物が排泄される経路として最も重要な臓器であり、腎不全患者に腎排泄性の薬物を通常量投与すると排泄遅延により蓄積して、中毒性副作用を起しやすくなる。腎不全患者ではこれらの排泄遅延だけでなく、蛋白結合率の変動、溢水

による分布容積の増大が見られることがあり、薬物中毒に陥りやすくなったり、あるいは逆に期待したとおりの効果が得られないことが多々ある。そのため腎不全患者に薬物を投与する際には、吸収・分布・代謝・排泄などの薬物動態上の変化について十分把握する必要がある(表1)。薬物動態というとな難解なイメージがつかまとうが、要するに薬

表1 腎不全患者の薬物動態の特徴

薬物動態	臨床的重要性	透析患者の特性	例
吸収： Absorption	△	消化管浮腫による吸収低下	フロセミドで報告あり
	△	吸収亢進によるバイオアベイラビリティの上昇	プロプラノロール、エリスロマイシンなどで報告がある。原因は尿毒症毒素の蓄積によるものか？
分布： Distribution	△	酸性薬物の蛋白結合率の低下	フェニトイン、バルプロ酸など酸性薬物で蛋白結合率の高い薬物のほとんど。
	△	塩基性薬物の蛋白結合率の上昇	ジソピラミド、リドカイン、ピルメノールなどの塩基性薬物の一部。
	○	溢水に伴う分布容積の増大	アミノ配糖体系抗生物質、βラクタム系抗生物質など分布容積の小さい水溶性薬物。
	△	分布容積の低下	ジゴキシン、ジドブジンなど一部の薬物で報告あり。
代謝： Metabolism	○	腎で代謝される薬物の代謝障害	ビタミンDの活性化、インスリン、グルカゴン、カルシトニンインターフェロンαなどのペプチドや低分子蛋白。
	△	代謝遅延	β遮断薬の一部、ニカルジピン、エリスロマイシン、ベラパミルなど。原因は明確にされていない。
	△	代謝促進	フェニトイン、バルプロ酸、ワルファリンなど遊離型分率上昇により代謝が促進するものとアンチピリン、ニフェジピンなどのように原因が明確にされていないものがある。
排泄： Excretion	◎	腎排泄性薬物の蓄積	水溶性薬物のほとんど。尿中活性体排泄率の高い薬物のすべて。
	○	活性代謝物の蓄積	アロプリノール、ジソピラミド、プロカインアミド、SU剤の一部、モルヒネ、リドカインなど多くの報告あり
	○	透析によって除去されにくい	蛋白結合率が高いワルファリンなど、分布容積が大きいジゴキシン・アミオダロンなど、分子量が大きい蛋白質製剤など
	○	透析によって除去されやすい	蛋白結合率が低く分布容積が小さく分子量が小さい尿素、エタノール、リチウムなどは拡散による除去率が非常に高い。分子量1000 dalton以上でも蛋白結合率が低く分布容積が小さければ造影剤の様に除去されやすいものもある。

◎：臨床的に非常に重要，○：臨床的に重要，△：臨床的影響は小さい。

の体内での「行方(ゆくえ)」の特性を理解することが重要なのである。腎不全患者特有の病態および薬物動態の特性を把握しておけば、肝不全と異なり腎不全の薬物投与設計は決して難しいものではない。

腎不全患者の薬物動態の特徴で最も重要なのは腎による排泄不全である。その他にも分布の変化、代謝の変化などもあるが重要度の高い排泄から順に解説する。

排 泄

A. 腎排泄性薬物の蓄積

薬物には極性の低い脂溶性薬物と極性の高い水溶性薬物がある。脂溶性薬物は肝臓あるいは小腸において代謝され、多くは活性を持たない、より水溶性の高い代謝物となって尿中、あるいは胆汁中に排泄される。一方、水溶性の薬物は肝で代謝を受けることなく、腎から排泄される(図1)。つまり腎不全患者では尿中未変化体(あるいは活性代謝物)排泄率の高い薬物は蓄積することによって中毒性の副作用を来しやす。添付文書に書かれている尿中排泄率は多くは代謝物を含めたものを示しており、これは正確には「尿中回収率」を意味するものであるため腎不全患者の投与設計に全く役に立たない。たとえば添付文書によると Ca 拮抗薬のニフェジピンは 24 時間以内の尿中排泄率が 70～

80%と書かれているが、ほとんどが薬理学的活性のない代謝物として尿中に排泄されるため、腎不全患者でも減量する必要はない。

尿中未変化体排泄率が 80%の薬物を無尿患者に投与する場合、常用量の 20%の量を投与すれば、腎機能正常者が常用量投与されたときの血中濃度とほぼ等しくなるが、腎機能の低下に応じて腎排泄性薬物を減量する方法として Giusti-Hayton 法がある¹⁾。

[Giusti-Hayton 法]

投与補正係数(R) =

$$1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{腎不全患者の CLCr}/100)$$

ただし CLCr は患者のクレアチニンクリアランスを示し、正常値を 100ml/min としている。

腎障害者への投与量 = 常用量 × R により投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量する方法、または以下の式によって 1 回投与量を変えずに投与間隔のみを延長する方法がある。

$$\text{投与間隔} = \text{通常投与間隔} \times 1/R$$

ただし 1 回投与量減量法を用いて腎排泄性薬物を腎不全患者に投与する際には半減期延長により、有効治療濃度に達するのに数日を要することがある。そのため腎不全であっても初回投与量まで減量すべきではないことに留意する必要がある。

腎不全患者の投与設計に際して前述の Giusti-Hayton

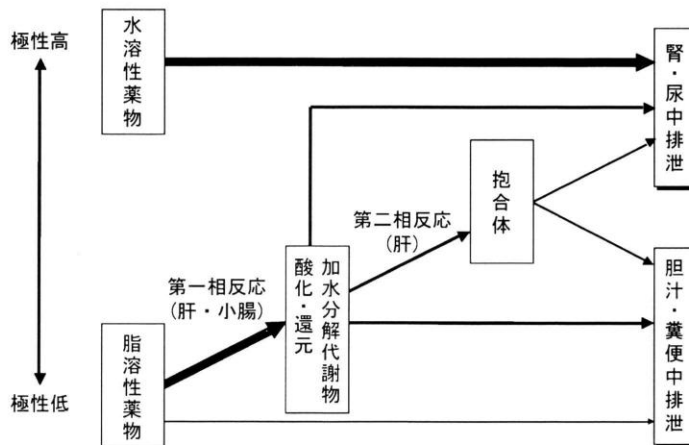


図1 薬物の排泄経路

薬物は第一相反応によってより水溶性の高い代謝物となって尿中排泄されることもあるが、薬物によっては第一相反応の後、第二相反応(合成代謝 synthetic metabolism)によってグルクロン酸抱合(第一相で水酸化された後)、硫酸抱合、アセチル化され、水溶性がさらに高い代謝物になる。グルクロン酸抱合体や硫酸抱合体はほとんど薬理学的に不活性であり容易に尿中に排泄される。脂溶性薬物は糸球体濾過されても近位尿細管によって再吸収されるため腎から排泄されにくい、代謝は極性化反応であるため、肝臓は薬物を無毒化するだけでなく、同時に外来性異物である薬物を腎から排泄されやすい水溶性代謝物に変える働きを持つ。

法を用いる場合、どのようにすべきであろうか？
たとえば消化性潰瘍の患者に対して H₂ 遮断薬のファモチジン(ガスター錠[®])を投与する場合を例にあげてみよう(例題1)。

ただし本法は尿中排泄率が信頼できるデータでないと正確な投与設計は不可能であるし、親化合物以外にも活性代謝物がある薬物では利用しにくいことに留意する必要がある。表2に尿中排泄率が高く透析患者では中毒性副作用を来しやすい薬物を紹介する。

B. 活性代謝物の蓄積

腎不全患者では活性のある代謝物が蓄積して腎

機能正常者では起こりえないような副作用を起こすことがある。ジソピラミドによる抗コリン作用の増強、モルヒネ、ミダゾラム(ドルミカム[®])の傾眠傾向の延長³⁾など、通常では現われにくい副作用が腎不全患者では起こることがある。またグリベンクラミド(オイグルコン[®]、ダオニール[®])には代謝物にも血糖降下作用があるため、腎不全患者では低血糖が遷延してしまう危険性がある。アロプリノール(ザイロリック[®])の場合、尿中未変化体排泄率は10%前後と低い活性代謝物のオキシプリノールの尿中排泄率が70%と高いため、オキシプリノール蓄積による中毒性副作用が懸念される。

例題1：ファモチジンの腎機能に応じた投与設計

患者は80歳、女性で身長155cm、体重45kgである。腎障害があるため、血清クレアチニン(Cr)値は3.5mg/dlである。ファモチジンの投与設計を如何にすべきか？ファモチジンの尿中未変化体排泄率は80%とする。

解答：まずこの症例のクレアチニンクリアランス(CL_{Cr})を推定してみよう。CockcroftとGault法の式

$$\text{推定男性の CL}_{Cr} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清 Cr (mg/dl)}}$$

を用いる。この患者は女性であり筋肉量が少ないため0.85をかける。

CockcroftとGault法の式から推定CL_{Cr}は $(140 - 80) \times 45 \times 0.85 / (72 \times 3.5) = 9.1 \text{ ml/min}$ となる。まず図2²⁾のノモグラムを使っても考え方はGiusti-Hayton法と全く変わらない。ノモグラムを使わずにGiusti-Hayton法によって投与補正係数を算出するには

投与補正係数 = $1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{腎不全患者の CL}_{Cr}/100)$ であるため(ただし正常腎機能者のCL_{Cr}を100ml/minとする)

投与補正係数 = $1 - 0.8(1 - 0.091) = 0.27$ となるため、同様に投与量は常用量40mgに0.27をかけて至適投与量は10.9mgと計算されるため、1日1回10mg投与すればよいと考えられる。

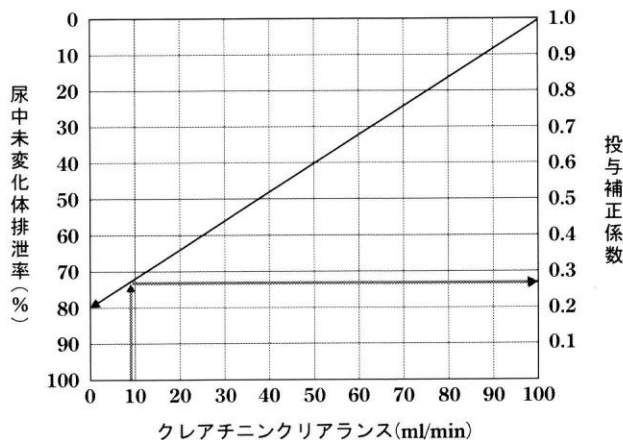


図2 腎不全患者の投与設計用ノモグラム²⁾

①投与補正係数1.0から尿中排泄率80%のY軸切片に対角線を引く。②CL_{Cr}が9.1ml/minのところから垂線を上げ、③対角線との交点から右に線を延ばすと投与補正係数0.27が得られる。この患者の適正ファモチジン投与量は常用量40mgに0.27をかけて10.9mgとなるため、1日1回10mg程度投与すればよいと考えられる。

表2 腎不全で要注意の薬物とその尿中排泄率

薬効	薬物名	尿中排泄率 (%)	薬効	薬物名	尿中排泄率 (%)
アミノ配糖体	アルベカシン	80	抗不整脈薬	ジソピラミド	50
	イセパマイシン ゲンタマイシン など			プロカインアミド	未変化体 55% 活性代謝物 81%
カルバペネム系	イミベネム	70		シベンゾリン (禁忌)	60
グリコペプチド系	バンコマイシン	90		ソタロール (禁忌)	75
	テイコプラニン	55		ビルジカイニド	80
抗結核薬	エタンプトール	85		抗癌剤	メトトレキサート
	ストレプトマイシン	80	カルボプラチン		70
	カナマイシン	80	シスプラチン (禁忌)		50
	サイクロセリン	65	ブレオマイシン		65
ニューキノロン	レボフロキサシン など	*87	ビグアナイド系 血糖降下剤	ブホルミンなど (禁忌)	85
抗真菌剤	フルシトシン	90	H2拮抗薬	ファモチジンなど	*80
	フルコナゾール	70	造影剤	イオパミドール など	*90
抗ウイルス薬	アシクロビル	80	眼圧降下剤	アセタゾラミド	90
	ガンシクロビル	95	免疫抑制剤	ミゾリピン	80
	アマンタジン	90	抗リウマチ剤	アクタリット	100
	オセルタミビル	70		オーラノフィン	60
	インターフェロン α	腎で代謝される		ブシラミン	活性代謝物 が蓄積
強心配糖体	ジゴキシン	80	躁病治療剤	炭酸リチウム	95
	メチルジゴキシン	未変化体 47% ジゴキシン 35%	痛風治療剤	アロプリノール	未変化体 10% 活性代謝物 70%
	デスラノシド	60	抗アレルギー剤	ベボタスチン	75~90
抗コリン エステラーゼ	ジスチグミン	85	抗うつ剤(SNRI)	ミルナシبران	60
気管支拡張薬	サルブタモール	64	抗精神病薬	スルピリド	90~93
抗痙縮剤	バクロフェン	69	急性心不全治療薬	ミルリノン	93~98
高脂血症用剤	ベザフィブラート (禁忌)など	*70	パーキンソン病 治療薬	ブラミベキソール	87.6

尿中排泄率が報告によって異なる場合にはその平均値を採用した。尿中排泄率は個人差があることに留意されたい。

*は同一薬効であっても薬物によって尿中排泄率に差がある。

この表には厳密な投与設計を必要とする腎排泄性薬物の主なものをあげたが、腎排泄性薬物は全薬物中の1~2割を占めるに過ぎない。しかもその中の多くが比較的安全域の広い薬物、セフェム系およびペニシリン系抗生物質やACE阻害薬などであり、カルバゾクロム、トラネキサム酸なども腎排泄型であるが安全性は高い。

これらの薬物の透析患者への至適投与量は成書を参考にするか、白鷺病院のホームページ <http://www.shirasagi-hp.or.jp/>を開いて会員登録すると透析患者の投薬ガイドラインが閲覧可能になる。

C. 非吸収性薬物の蓄積

通常、消化管吸収されない水溶性薬物のバンコマイシン散やカナマイシンカプセルは腸炎の悪化により吸収されることがあり、腎排泄性のため腎不全患者に長期連用する際には血中濃度が上昇し、最悪の場合、不可逆的な聴覚障害を発症する危険

性がある⁴⁾。

分 布

A. 分布容積の変化

腎不全患者と正常腎機能者ではほとんどの薬物において分布容積(Vd)には差がない。溢水によつ

て増加した水分は細胞間液に貯留するため、ほとんどが細胞外液に分布するような水溶性薬物(アミノ配糖体系抗生物質, β ラクタム系抗生物質など)は分布容積が増大する。そのため、溢水の顕著な患者では1回投与量を増加しないと効果が期待できないことがあるため要注意である。

NOTE: 分布容積(Vd: volume of distribution)

分布容積=体内薬物量/血中薬物濃度で表わされる。つまり薬物が見かけ上、血中濃度と等しい濃度で均一に分布するような体液の容積のことで、体内量と血中濃度を結び付けるために考えられた換算定数である。分布容積が大きいほど薬物の血中濃度は低くなり、組織に移行しやすいことを意味する。Vdを理解するために例にあげてみよう。

松野ら⁵⁾によるとアルベカシン(ABK: ハベカシン[®])の有効率は血清ピーク濃度が $7\mu\text{g/ml}$ 以下では53%, $7\sim 9\mu\text{g/ml}$ では80%, $9\mu\text{g/ml}$ 以上では93%と濃度依存性の殺菌力を示すため、Cmaxを推奨濃度 $9\sim 12\mu\text{g/ml}$ となるように投与設計を行うべきであるとされている。そのためアルベカシンのピーク値を $10\mu\text{g/ml}$ を目標として投与設計を考えてみよう(例題2)。

B. 蛋白結合率の変化

腎不全では酸性薬物の蛋白結合率が低下しやす

いためフェニトイン(アレピアチン[®])やバルプロ酸(デバケン[®])などでは総血中濃度が有効治療域に入っているにもかかわらず、非結合型分率が高いために中毒を起こすことがある⁶⁾。腎不全で蛋白結合率が低下する原因は、主に、①血漿アルブミン濃度の低下、②尿毒症性物質が蓄積し、薬物との蛋白結合を競合的に阻害する、③アルブミンの構造変化の3点が主原因と考えられている⁷⁾。しかし蛋白結合率が低下し遊離型分率が上昇すると薬物の組織移行性が増し、血清総薬物濃度は低下する。一方、遊離型薬物濃度にはほとんど変化がないため腎不全患者で蛋白結合率が低下しても薬効が増強することはほとんどない。むしろ腎不全患者での蛋白結合率の変化が临床上、重要な問題を及ぼすのは血中薬物濃度を総濃度で測定した際の血中濃度の過小評価である。

一方、リドカイン(キシロカイン[®])やジソピラミド(リスモダン[®])のような塩基性薬物の一部は α_1 酸性糖蛋白と結合するが、腎不全患者では血清 α_1 酸性糖蛋白濃度が上昇することが多く、非結合型分率が低下するため総濃度が有効治療域に入っても期待した効力が得られないことがある(表1)。以上のように薬物を腎不全患者に用いる際には遊離型薬物濃度測定が有用である。

例題2: 溢水時のアルベカシンの投与設計

通常体重が50kgのネフローゼ患者がMRSA敗血症になった。本症例は尿量減少による全身浮腫のため、体重が65kgに増加している。この患者はグリコペプチド系抗生物質にアレルギーがあったため、本来ならば腎毒性が強いため腎障害患者には使用を避けるべきアルベカシン(ハベカシン[®])を使用せざるを得なくなった。アルベカシンのピーク値を有効な $10\mu\text{g/ml}$ (アルベカシンのピーク目標値は $7\sim 12\mu\text{g/ml}$)に設定するにはアルベカシンを1回に何mg投与すればよいか? 感染症患者のアルベカシンのVdは 0.3L/kg とする。ただし有効性・安全性を期してTDMを実施する必要があることは言うまでもない。

解答: アルベカシンのように水溶性の高い抗菌薬はほぼ細胞外液のみに分布するため分布容積は小さい。本症例のアルベカシンの分布容積は $0.3\text{L/kg} \times 65\text{kg} = 19.5\text{L}$ と計算されるが、195mg投与時のピーク値は $195\text{mg}/30\text{L} = 6.5\mu\text{g/ml}$ と理論上、かなり低くなり、濃度依存性の抗生物質である本剤の殺菌力が十分発揮できかねる(図3)。本症例では全身浮腫のため細胞外液量のみ15L増加しており、分布容積は通報体重時の分布容積 $15\text{L} + 15\text{L} = 30\text{L}$ と予測される。血中薬物濃度=体内薬物量/Vdから、初回投与量= $30\text{L} \times 10\mu\text{g/ml} = 300\text{mg}$ と算出されるため、本症例に目標値の $10\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を得ようとすると1回300mgの投与量が必要となる。ただし腎機能が低下している患者であれば投与間隔は腎機能に応じて延長する必要がある。CLCr < 10ml/min で2~4日に1回、CLCr $10\sim 50\text{ml/min}$ で1.5~2日に1回、CLCr > 50ml/min で1~1.5日に1回投与する。

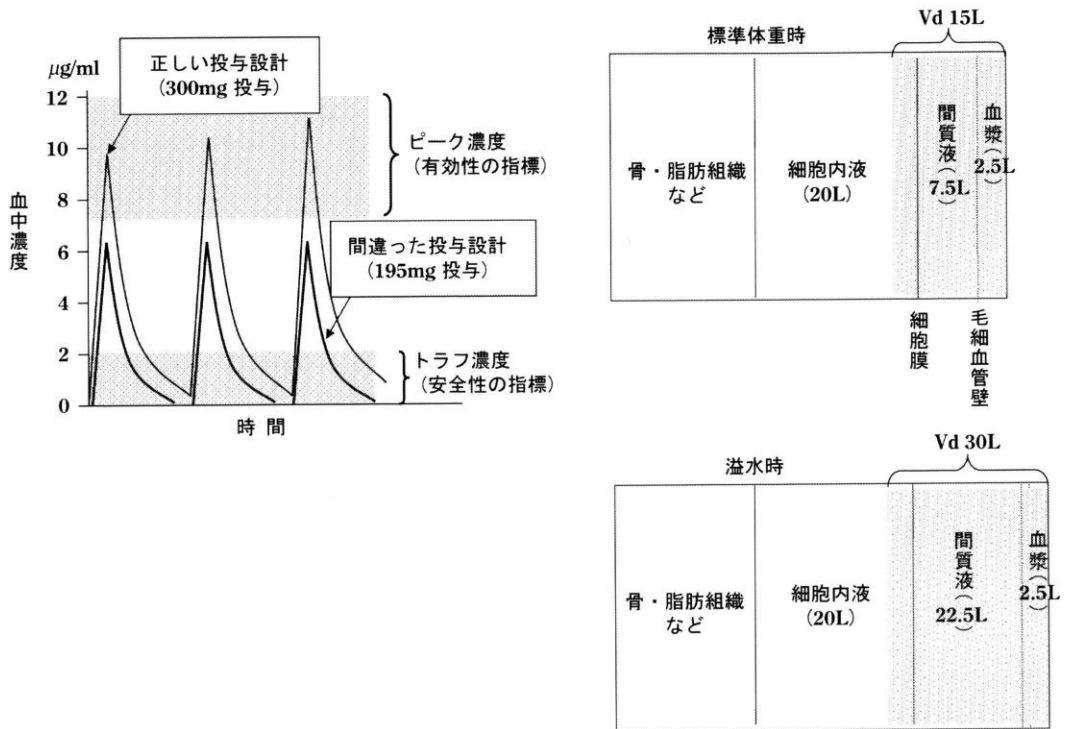


図3 通常体重時と溢水時の血中アルベカシンの濃度推移

アミノ配糖体はピーク濃度が高ければ高いほど抗菌効果が高い濃度依存性の抗生物質であるため、ピーク濃度が有効性の指標となる。なお、トラフ値は安全性の確認のために測定する(左図)。標準体重時にはアルベカシンの分布容積(Vd)は15Lであるが、溢水によりVdが2倍になれば(右下図)、体重65kg×0.3L/kgで計算したVdから算出された投与量195mgではピーク濃度は6.5μg/mlにしかならないため、十分な殺菌効果を期待できない。

代謝

腎は酸化や抱合など、薬物代謝の場でもあるが、腎重量は肝重量に比しかなり軽いため、代謝全体に対する臨床的寄与は小さい。腎臓で代謝される薬物のうち、最も興味深いのはビタミンDとインスリンである。VD₃はまず肝で25位が水酸化され、さらに腎で1α位が水酸化され、1α, 25(OH)₂-VD₃となつてはじめてVD₃としての作用(腸管からのCaの吸収および腎尿細管からのCa再吸収促進)を現わす。腎不全患者では腎におけるVDの活性化障害が起こり、それに伴う血清Ca濃度の低下は、高リン血症を助長して腎性骨症の原因になる。そのため腎不全患者では通常のVD₃製剤では効果がなく、アルファカルシドール(アルファロール®)やカルシトリオール(ロカルトロール®)などの活性型VD₃製剤を用いる必要がある。また腎は肝、骨格筋と並んでインスリンを分解する主要臓器の一つである。腎不全ではインスリンの分解能が低下

し、これは肝によっても代償されない。そのため、腎不全患者のインスリン必要量は減少し、投与量を減量できる。インスリンだけでなく、グルカゴンやカルシトニンなどのペプチドホルモンの多く、あるいはインターフェロンαなどの低分子蛋白も腎で代謝される。

吸収

消化管浮腫によってフロセミドの吸収が低下することが報告されている⁸⁾。逆にプロプラノロールの吸収は腎不全では亢進しており⁹⁾薬物によって相反する報告がある。また腎不全患者ではBUNの上昇に伴い尿素が胃内ウレアーゼによって分解されアンモニアが発生するため胃内のpHが上昇し薬物の吸収に影響するとされる。しかし一般的に薬物の消化管吸収は腎不全患者と腎機能正常者の間には大きな差はないと考えてよいであろう。

おわりに

シベンズリン(シベノール®)による低血糖, ベザフィブラート(ベザトール®SR)による横紋筋融解症, ジゴキシンによる食欲不振・不整脈やバンコマイシン, アミノグリコシド系抗生物質による聴覚障害, 腎障害, や H₂ 受容体拮抗薬による精神神経症状などは腎不全患者で起こりやすい親化合物の蓄積による中毒性の副作用の代表例である。また腎不全患者が他科受診した場合, 精神科でアマンタジン(シンメトレル®)が, 眼科でアセタゾラミド(ダイアモックス®)が, 皮膚科でアシクロビル(ゾピラックス®)が常用量で投与されることも珍しくない。これらはすべて腎排泄性であり, いずれも数日以内に精神錯乱や呂律困難, けいれんなどの中毒症状が現われる。広範囲の薬物の薬物動態を把握している薬剤師が処方監査しない限り, このような中毒性副作用を機能的に防ぐことはできないであろう。

文 献

- 1) Giusti DL, Hayton WL: Dosage regimen adjustment. *Drug Intel Clin Pharmacy* 1973; 7: 382.
- 2) Dettli L: Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 126-34.
- 3) Bauer TM, Ritz R, Habertur C, et al: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 346:145-7.
- 4) Hirata S, Matoba M, Izumi S, et al: Elevated serum vancomycin concentrations after oral administration in a hemodialysis patient with pseudomembranous colitis. *Jpn J Clin Pharmacol Ther* 2003; 34: 87-90.
- 5) 松野恒夫, 鈴木成二, 河井重明ら: アルベカシン(ABK)の有効な投与方法. *TDM 研究* 1998; 15: 309-13.
- 6) Reidenberg MM, Affrime M: Influence of disease on binding of drugs to plasma proteins. *Ann NY Acad Sci* 1973; 226: 115-26.
- 7) 辻本雅之, 平田純生, 和泉 智ら: 尿毒症血清中の蛋白結合阻害因子の影響について. *透析医会雑誌* 2001; 16: 190-5.
- 8) Replacement of renal function by dialysis. Boston: Kluwer Academic Publishers; 1989. p.1019-76.
- 9) Bianchetti G, Granziani G, Brancaccio D, et al: Pharmacokinetics and effects of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. *Clin Pharmacokinet* 1976; 1: 373-84.