

慢性腎臓病患者への薬物至適投与～新たな展開～

平田 純生

Appropriate Pharmacotherapy in Patients with Chronic Kidney Disease—New Approach—

Sumio Hirata

Division of Clinical Pharmacology, Center for Clinical Pharmaceutical Sciences, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kumamoto University; 5-1 Oe-Honmachi, Kumamoto 862-0973, Japan.

(Received November 4, 2011)

The kidney is the most important organ for the excretion of drugs. It was previously thought that appropriate dosages of these drugs could be easily estimated by evaluating the kidney function of patients and the excretion rate of the drug. However, the pharmacokinetic characteristics of patients with kidney disease are as follows: 1) Active metabolites with a higher polarity can accumulate, which can induce unpredictable adverse effects. For example, over sedation with morphine or the development of the fatal toxic syndrome in the case of allopurinol are due to the accumulation of active metabolites derived from these drugs. 2) Although the renal excretion rate of acetoaminophen is only less than 5%, the accumulation of its glucuronide conjugate during multiple dosing in patients with kidney failure may induce high serum acetoaminophen trough levels *via* the entero-hepatic circulation. 3) Although the renal excretion rate of the drugs are negligible, a remarkable increase in the serum levels of certain drugs were observed in patients with end stage kidney disease, suggesting a significant reduction in non-renal clearance probably by the accumulation of uremic toxins. For drugs that are likely to be administered to patients with kidney disease, even including drugs that are not excreted by the kidney, a full pharmacokinetic study should be conducted in patients and the results carefully assessed. Information on dosing adjustments for impaired kidney function based on estimated glomerular filtration rates should then be clearly stated in the package insert of the drugs.

Key words—chronic kidney disease; dosage adjustment; active metabolite; non-renal clearance; cytochrome P450; efflux transporter

はじめに

腎機能が低下すれば腎排泄型薬物の血中濃度が上昇し、中毒症状が起り易くなるため、尿中排泄率の高い薬物ほど、また腎機能が低下している症例ほど腎排泄型薬物の減量又は投与期間の延長を行うという投与設計理論が確立している。しかし、その投与設計理論を適用し難い薬物がある。例えば代謝物に活性がある場合、代謝物は親化合物よりも極性が高いため、腎不全患者では蓄積し易く、腎機能正常者では起り得ない有害事象が発現することがある。また、ある種の薬物は活性のない抱合体となって胆汁排泄された後、腸管内で脱抱合された親化合

物が再び吸収されるという腸肝循環を起こすが、そのような薬物の中には腎機能が低下した患者で消失半減期がさらに延長されるものもある。

さらに、腎外クリアランスが末期腎不全の病態下で変化（主に低下）するので、非腎排泄型薬物でも末期腎不全では血中濃度が上昇することがある。これは尿毒素の蓄積の影響を受け、薬物代謝酵素、排泄トランスポータ、肝取り込みトランスポータの **down regulation** が起こっているためと考えられている。

また患者側の要因として、腎機能を正確に把握できる最適なバイオマーカーがない、あるいは既存の腎機能マーカーの活用方法に問題があることも挙げられる。そのため、今回、腎機能に応じた薬物適正使用をいかに行うべきかについて、最新の情報を踏まえて、まとめてみたい。

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（〒862-0973 熊本市大江本町 5-1）

e-mail: hirata@kumamoto-u.ac.jp

本総説は、日本薬学会第 131 年会シンポジウム S37 で発表したものを中心に記述したものである。

1. 腎排泄により消失する薬物の投与設計の基本

1-1. 薬物の腎排泄過程

腎臓は、異物である水溶性薬物あるいは肝によって極性化反応を受けた代謝物を尿中へと排泄する最も重要な排泄臓器である。尿中への排泄過程は、糸球体ろ過、尿細管分泌による尿細管腔中への排泄及び管腔からの再吸収の3つの過程によって決定され、尿中排泄速度はEq. (1)で表される。

$$\begin{aligned} & \text{尿中排泄速度} \\ & = \text{糸球体ろ過速度 (glomerular filtration rate; GFR)} \\ & \quad + \text{尿細管分泌速度} - \text{尿細管再吸収速度} \quad (1) \end{aligned}$$

一般的に水溶性薬物は、糸球体ろ過された後も尿細管で再吸収されないため、腎排泄型薬物が多いが、ブドウ糖やアミノ酸など生体にとって必要な水溶性物質はトランスポータ（輸送担体）を介して能動的に再吸収される。また、脂溶性薬物は糸球体ろ過された後、近位尿細管の刷子縁膜を通して速やかに再吸収されるため、尿中に排泄されることはなく、再び全身循環に戻る。脂溶性薬物は、肝臓で主にチトクローム P450 (CYP) による第1相反応を受け、水溶性を増した代謝物になる。さらに、第2相反応により非常に極性の高い抱合体となって尿中に排泄され易くなる。このように、脂溶性薬物は活性を持たない代謝物、抱合体として尿中排泄されるものが多いが、消失は肝代謝に負うところが大きい。一般的に腎機能に応じた減量を考慮する必要はない。

1-2. 脂溶性薬物でも腎不全で減量が必要なものもある

糸球体ろ過後に尿中排泄される薬物と異なり、尿細管分泌（主に近位尿細管）され易い薬物はかならずしも水溶性の薬物とは限らない。脂溶性薬物やタンパク結合率が高い薬物であっても、排泄トランスポータの基質になる薬物は、尿中排泄率が高くなることがあるため、要注意である。例えば、パーキンソン病や脳卒中後遺症の治療に用いられることから血液脳関門を通過し易く脂溶性が高いと考えられるアママンタジンや、同様にパーキンソン病に用いられるプラミペキソールは、いずれも有機カチオントランスポータ (OCT1-3) の基質として尿細管分泌されるため、尿中未変化体排泄率は各々 90%、72%と高い。このほかにも、近位尿細管の有機アニオン輸送系、排泄トランスポータの P 糖タンパク質 (P-gp) など、多くのトランスポータが薬物

の尿細管分泌に関与している。そして、糸球体ろ過により腎排泄される薬物も尿細管分泌により腎排泄される薬物も、腎機能に応じてクリアランスが低下し、血中濃度が上昇し易くなる (Fig. 1)。

1-3. 腎機能の推定 正確な腎機能の評価法であるイヌリンクリアランスや 24 時間蓄尿によるクレアチンクリアランス (CLCr) は、結果を得るまでに時間がかかり、実施が困難なことが多く、一般的には以下の Eq. (2), (3) により、血清クレアチニン (Cr) 値から GFR 又は CLCr を推算する。

日本人向け GFR 推算式¹⁾

$$\begin{aligned} \text{eGFR (estimated GFR; mL/min/1.73 m}^2\text{) (男性)} \\ = 194 \times \text{年齢}^{-0.287} \text{ (歳)} \times \text{sCr}^{-1.094} \text{ (mg/dL)} \end{aligned} \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{) (女性)} \\ = \text{GFR (男性)} \times 0.739 \end{aligned} \quad (3)$$

クレアチニン (Cr) は尿細管分泌されるため、

Pramipexole (Substrates of Oct1, Oct2)

fe = 79%

F = 90~93%

Usual Dose : Initial daily dosage : 0.25mg/day

Maximum daily dosage : 4.5mg

CLCr < 30mL/min : Initial daily dosage : 0.125mg × 1 time

Maximum daily dosage : 1.5mg × 1 time

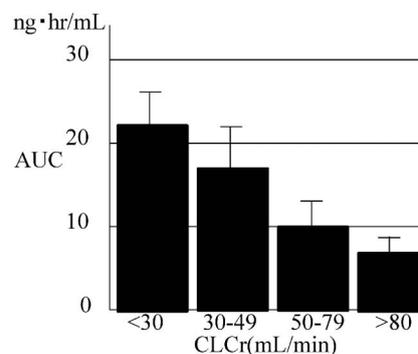
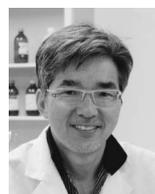


Fig. 1. Relation between Kidney Function and AUC in Renally Excreted Drugs (Pramipexole)

Quoted from Bi-Sifrol™ package insert. fe: urinary excretion rate, F: bioavailability, AUC: area under the serum concentration-time curve.



平田純生

1977 年大阪薬科大学薬学部薬学科卒業。1977 年白鷺病院に入職。2004 年九州大学大学院薬学府医療薬学専攻博士課程で薬学博士取得。2006 年熊本大学薬学部臨床薬学分野教授。現在に至る。日本腎臓病薬物療法学会理事長、日本 TDM 学会理事、日本腎臓財団評議員、日本医療薬学会評議員、日本化学療法学会評議員など。

GFR に比し、CLCr は 20-30% 高めの値になる。そのため eGFR (推定糸球体濾過値) は、従来用いられていた推定 CLCr 予測式である Cockcroft-Gault 法よりも正確な腎機能を予測できると考えられる。ただし eGFR の単位は mL/min/1.73 m² であり、標準体格 (身長 170 cm, 体重 63 kg では 1.73 m² になる) から逸脱する症例に対しては、体表面積を求めするための Du Bois の式 Eq. (4) を用いて体表面積補正なしの eGFR を推算する必要がある。

Du Bois の式²⁾

$$\begin{aligned} & \text{体表面積 (m}^2\text{)} \\ & = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.007184 \end{aligned} \quad (4)$$

標準体格でない症例に対しては、最初から体表面積補正なしの以下の日本人向け GFR 推算式 Eq. (5) を用いてもよい。これらの計算は、「日本腎臓病薬物療法学会」ホームページ <http://jsnp.kenkyuukai.jp/special/?id=4894> を利用すると簡単に計算可能である。

Cockcroft-Gault の式 Eq. (6) は、日本人の場合、若年者に比し高齢者では実測 GFR より低めに推算される。つまり加齢により低下傾向になる。また体重が 2 倍になれば CLCr は 2 倍になるが、肥満度が考慮されていないため、筋肉質の症例に比し、肥満者では高めに推算されるなどの問題がある。体表面積補正なしの eGFR は、加齢による腎機能の低下が Cockcroft-Gault 式に比し緩やかで、体表面積が 2 倍になれば 2 倍になるが、身長を含み肥満度が考

慮されているため、Cockcroft-Gault 式に比し、正確度が高い。

体表面積補正なしの日本人向け GFR 推算式

$$\begin{aligned} & \text{eGFR (mL/min)} \\ & = 0.806 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \\ & \quad \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.739 \text{ (女性)} \end{aligned} \quad (5)$$

Cockcroft-Gault の式³⁾

$$\begin{aligned} & \text{推算 CLCr (mL/min)} \\ & = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85 \text{ (女性)}}{72 \times \text{血清 Cr (mg/dL)}} \end{aligned} \quad (6)$$

1-4. 各種腎機能マーカーの問題点 血清 Cr

値の低下は、腎機能がよいことだけでなく、筋肉量が低下している栄養不良の指標になることにも留意する必要がある。院内感染症は長期臥床の高齢者に発病し易く、その多くは栄養状態が悪化し、筋肉量の低下を伴っている。そのため、院内感染で問題となる MRSA 感染症において尿中排泄率が 90% と非常に高いバンコマイシンの投与設計をする際には eGFR の腎機能予測精度に問題がある症例があるという報告が散見される。⁴⁾ MRSA 罹患者は概して高齢、長期臥床で筋肉量が減少した患者が多く、血清 Cr 値が 0.6 mg/dL 未満の症例では腎機能を高く見積もることが多く、特に eGFR で顕著であり、腎機能の予測には適していない (Fig. 2)。蓄尿による実測 CLCr、血清シスタチン C 濃度による腎機能予測式の方がより正確に腎機能を予測できると思われる。

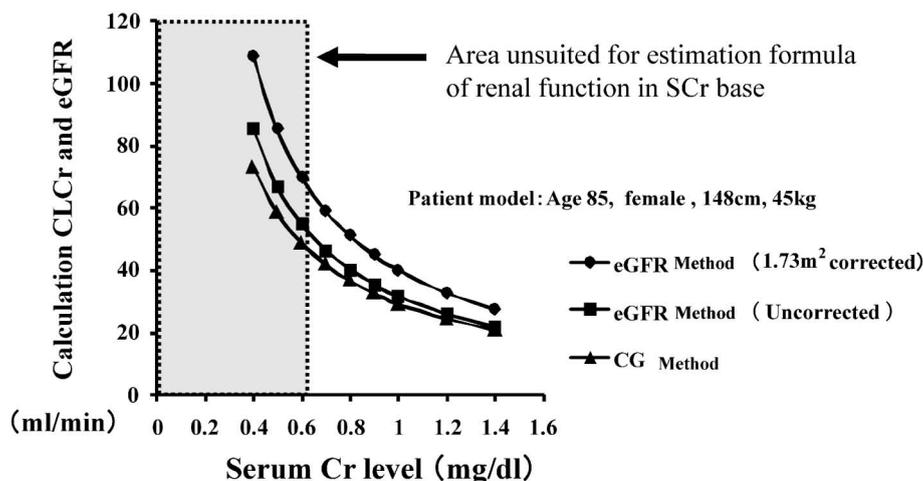


Fig. 2. Simulation of Estimated Renal Function in a Patient Model Using Predictive Equations Based on Serum Cr Levels
 eGFR Method: Method by estimated glomerular filtration rate for Japanese formula, CG Method: Method by Cockcroft-Gault formula, Cr: Creatinine, SCr: Serum creatinine.

また、腎不全患者にシメチジンやトリメトプリムを併用することにより血清 Cr 値が上昇する場合には、尿細管における Cr 分泌が抑制されたと考えられるため要注意である。⁵⁾

1-5. CKD 患者への薬物投与設計 CKD 患者への薬物投与設計において、すべての薬物を減量する必要があるわけではない。腎臓で排泄する割合の低い薬物や肝臓で代謝される薬物、胆汁中に排泄する割合が高い薬物や、それらの代謝物に活性がない場合は、一般的に減量する必要はない。

腎機能に応じた投与設計は、患者の腎機能及び薬物の活性体排泄率によって計算可能である。CKD 患者の至適投与量を求める方法として、Eq. (7) の Giusti-Hayton 法がある。⁶⁾ この式では、CLCr は正常値を 100 mL/min としている。

Giusti-Hayton 法

投与補正係数 (R)

$$= 1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{CKD 患者の CLCr} / 100) \quad (7)$$

また、投与補正係数 (R) を用いた投与設計方法には、以下の Eq. (8), (9) のような方法がある。

投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量する方法

$$\text{腎不全患者への投与量} = \text{常用量} \times R \quad (8)$$

1 回投与量を変えずに投与間隔のみを延長する方法

$$\text{投与間隔} = \text{通常投与間隔} \times 1/R \quad (9)$$

上記のほかにも、消失速度定数 (Kel) の低下の程度、消失半減期 ($t_{1/2}$) の延長の程度に基づいて減量あるいは投与間隔の延長をする下記の Eq. (10), (11) の方法がある。

腎不全患者の投与補正係数 R

$$= \text{腎不全患者の Kel} / \text{健常者の Kel} \quad (10)$$

ただし $\text{Kel} = 0.693/t_{1/2}$ という反比例の関係であるため、

投与補正係数 R

$$= \text{健常者の } t_{1/2} / \text{腎不全患者の } t_{1/2} \quad (11)$$

ただし、1 回投与量減量法を用いて腎不全患者に投与すると、半減期の延長が著しい場合、例えば末期腎不全で半減期が 100 時間前後に延長するバンコマイシンのような薬物では、有効治療濃度に達するのに数日から数週間を要することがある。腎不全患者であっても、バンコマイシンやジゴキシンなど半減期の著しく延長する薬物やテイコプラニンのよう

にもともと半減期の長い薬物で、速やかな効果を期待される薬物は、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。また、腎不全患者では多彩な病態の変化を伴うことがあり、それによって薬物動態の変化も伴うことがある。例えば、吸収率が変化する薬物、タンパク結合率が変化する薬物、尿毒症性物質の蓄積により機能性タンパクである代謝酵素やトランスポータの活性が低下するため非腎クリアランスが変化する薬物などがある (後述)。そのため、上記の Giusti-Hayton 法による減量法が適合しないことも稀にある。それらについては成書を参考にされたい。^{7,8)}

1-6. 透析患者の薬物投与設計の実際 透析患者では薬物の尿中未変化体排泄率から、どのようにして至適投与量を求めればよいのだろうか? H_2 ブロッカーのファモチジンを例に挙げて考えてみよう。ファモチジンを透析患者に常用量 (1 日 40 mg) を投与すると、非常に高い頻度で錯乱、痙攣、全身倦怠といった精神神経症状があらわれる。ファモチジンの尿中未変化体排泄率は 80% だが、腎機能が完全に廃絶した患者にファモチジンを投与する場合、100% から尿中排泄率の 80% を差し引いた 20% の量に減量すれば 20% だけ残されている腎臓以外の排泄経路が働いて正常腎機能が常用量を服用したときと同じくらいの血中濃度になるはずである。ファモチジンの常用量は 1 日 40 mg であるので、 $40 \text{ mg} \times 20\% = 8 \text{ mg}$ 、つまり 1 日 8 mg が腎機能の全くない患者の至適投与量になる。しかし全く腎機能がなければ尿毒症により死亡するため、血液浄化法を行うことによって尿毒症に陥らないようにしている。その血液透析や腹膜透析が健常者の腎機能の何割を肩代わりしているかといえば、わずかに 1/20 程度 (GFR 換算で 5 mL/min) である。そのため、透析によって肩代わりできるわずかの腎機能を加味して透析患者にファモチジンを投与する際には、Giusti-Hayton 法の Eq. (7) の腎機能に 5 mL/min を代入すると、ファモチジンの透析患者の至適用量は 1 日 10 mg になる。各薬物の透析患者への適正投与量に関しては、様々なデータベースが刊行されているので、それらを参照されたい。⁷⁻⁹⁾

1-7. 末期腎臓病患者における非吸収性薬物の蓄積 通常は消化管吸収されない水溶性薬物が腸炎の悪化により吸収されることがある。バンコマイシ

ン、カナマイシンの尿中排泄率は各々 90%、80%と高いため、これらを腸炎の炎症所見の強い末期腎臓病患者に内服で長期連用する際には血中濃度が異常上昇することがある。¹⁰⁾ このような場合には、治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring; TDM) の実施が望まれる。

2. 活性代謝物を生じる薬物の投与

脂溶性の薬物は、糸球体ろ過されても近位尿細管から受動拡散によって再吸収されるため、肝での代謝 (= 極性化反応) により水溶性代謝物となって尿中に排泄される。腎機能正常者では代謝物は速やかに尿中に排泄されるが、腎不全患者では代謝物が蓄積し易い。代謝物に薬理活性がなければ蓄積しても中毒作用を起こすことはないが、活性代謝物が蓄積すれば、思わぬ副作用が発現することを考慮しなければならない。

特に、ジソピラミド (強力な抗コリン作用,¹¹⁾ 低血糖)、アロプリノール (汎血球減少, 剥脱性皮膚炎, 肝障害)、プロカインアミド (催不整脈作用増強) などが重要である。一般的に、グルクロン酸抱合体は活性のないものが多いが、モルヒネの 6 位のグルクロン酸抱合体やミダゾラムの水酸化物抱合体はともに鎮静作用を示し、蓄積することによって傾眠を呈することがある。¹²⁾ また、アセトヘキサミ

ド、グリベンクラミドなどのスルホニル尿素剤の一部には、代謝物も血糖降下作用を示すものがあり、CKD 末期腎不全患者に使用すると低血糖が遷延するおそれがある。¹³⁾ CKD 患者ではできるだけインスリンによって治療したいところであるが、やむを得ずスルホニル尿素剤を使わざるを得ない場合には、代謝物に活性のないグリメピリド、グリクラジドなどを選択すべきであろう (Table 1)。

3. 腸肝循環する薬物

アセトアミノフェンは、通常はグルクロン酸抱合や硫酸抱合経路を介して尿中排泄及び胆汁排泄される。抱合体は極性が高く、腎機能正常者では速やかに尿中排泄されるが、腎不全患者では蓄積し易い。また、抱合体は一般に小腸から吸収され難いが、腸内細菌の β グルクロニダーゼにより加水分解されて親化合物に戻ると吸収されるため、腎不全患者では半減期が延長し、トラフ値が上昇し易い。高濃度に胆汁排泄された抱合体が腸内細菌によって脱抱合され、親化合物のアセトアミノフェンとして再び吸収されるため、透析患者では健常者の約 3 倍のトラフ濃度になることが報告されている。¹⁴⁾ また、最終相半減期 $t_{1/2}$ terminal が健常者 4.9 h に比べ 11.7 h に延長するという報告もあることから、¹⁵⁾ 尿中未変化体排泄率は 3-5% と低いにもかかわらず、末期腎

Table 1. Important Issues Related to the Accumulation of Active Metabolites in Kidney Disease

Drug	Active Metabolite	Effects
Disopyramide	Mono-N-Dealkyl Disopyramide	Strong anticholinergic effect・Hypoglycemia
Procainamide	N-acetylprocainamide	Increase antiarrhythmic action
Acetohexamide	Hydroxyhexamide	Increase hypoglycemic action
Glibenclamide	4-trans-OH-Glibenclamide, 3-cis-OH-Glibenclamide	Increase hypoglycemic action
Nateglinide	M1 Metabolite	Increase hypoglycemic action
Morphine	Morphine-6-glucuronide	Last somnolence tendency・Sedative effect
Codeine	Morphine-6-glucuronide	Last somnolence tendency・Sedative effect
Risperidone	9-OH-Risperidone	Increase neurotropic effect
Meperidine	Normeperidine	Low analgesic action, Central stimulant action
Midazolam	α -hydroxy-Midazolam conjugate	Last somnolence tendency・Sedative effect
Ketoprofen	Ketoprofenglucuronic acid conjugate	Increase gastropathy・Nephropathy
Lidocaine	Monoethyl glycinexylidide	CNS disorders (Spasm etc.), Metabolic inhibition of lidocaine
Imipramine	Desmethyylimipramine	Increase antidepressant action
Clofibrate	Chlorophenoxy isobutyric acid	Hypolipidemic action, Skeletal muscles disorder
Mycophenolate Mofetil	Mycophenolic acid glucuronic acid conjugate	Gastrointestinal injury
Sodium Nitroprusside	Thiocyanate	Central toxicity
Allopurinol	Oxypurinol	Hepatopathy, Exfoliative dermatitis, Pancytopenia, Myelosuppression

不全では減量する必要がある。インドメタシンなどの NSAIDs の一部、モルヒネ、コルヒチン、ジゴキシン、ジギトキシン、エリスロマイシンなどの薬物は、グルクロン酸抱合され、肝細胞の胆管側細胞膜からトランスポータを介して胆汁中に移行する。これらのうち、コルヒチン、モルヒネなどでは、腎機能の低下とともに有害事象の発症率が高くなることが知られている。

4. 非腎クリアランスが低下する薬物

4-1. 腎不全患者のバイオアベイラビリティ 腎不全患者における薬物の吸収低下はピンドロール¹⁶⁾ やフロセミドで報告されており¹⁷⁾ 吸収低下は腎不全に伴う消化管の浮腫などによると考えられている。特にフロセミドでは吸収率が約 1/2 に低下するため、浮腫の著しい患者には注射薬の方が適しているかもしれない。しかし、このようにバイオアベイラビリティ (F) が腎不全で低下することは普遍的なものではなく、薬物によって様々である。逆に、プロプラノロール¹⁸⁾ エリスロマイシン、ジヒドロコデイン、タクロリムス、ジドブジンなどの肝代謝型薬物の F が腎不全患者で上昇することが知られている。¹⁹⁻²¹⁾

4-2. 消化管における排泄トランスポータ Veau²²⁾ らは、慢性腎不全ラットでは尿毒素 uremic toxin が蓄積することにより消化管における P-gp の機能や発現量が低下し、P-gp 基質の排泄が低下することを報告している。Nolin ら²³⁾ は、P-gp 基質であるフェキソフェナジン単回経口投与後の AUC は末期腎不全群で 2.84 倍になっており、これには小腸の P-gp の減少、小腸における OATP1A2 の増加による F の上昇が影響していると考察している。

Nolin らと同じカナダの Pichette のグループの Naud ら²⁴⁾ は、*in vitro* でラットの小腸及び Caco-2 細胞に正常及び慢性腎不全ラットから得られた血清を加えてインキュベートし、排泄トランスポータの down-regulation のメカニズムを解明した。慢性腎不全ラットでは正常ラットに比し、消化管の排泄トランスポータである P-gp と MRP2, MRP3 の発現量が 40% 以上減少し ($p < 0.01$)、P-gp と MRP2 の活性は各々 30%、25% 低下していた ($p < 0.05$)。これらの排泄トランスポータの小腸における発現量、活性の低下は、末期腎不全患者におけるある種の薬物の血中濃度上昇に係わっていると考えられる。

4-3. 尿毒症性物質の蓄積による肝代謝酵素誘導及び阻害など 腎不全患者では尿毒症血清中に酵素誘導物質が蓄積する可能性が考えられており、タンパク結合率が 10% 程度しかないアンチピリンの腎外クリアランスが上昇するのは、酵素誘導によって代謝が亢進しているためと考えられる。²⁵⁾ また透析患者では、アザチオプリンや 6-メルカプトプリンを代謝する赤血球中チオプリンメチル転移酵素 (TPMT) 活性は透析前の方が透析後より高いことが報告されている。²⁶⁾ 透析後の活性は健常者に匹敵するため、尿毒症患者では透析で除去されるなんらかの尿毒症性因子が TPMT を活性化していることが考えられる。²⁶⁾ しかし最近の Nolin の報告²⁷⁾ では、透析患者の透析前後のエリスロマイシン呼吸試験によって、CYP3A4 活性 (N-demethylation) が透析前に比し透析後に有意に上昇することが示されている ($p = 0.002$)。腎不全モデルによる動物実験では、尿毒症の血中に薬物代謝阻害因子が存在することが示唆されており、低下した代謝能は透析によって改善することから、生体に存在する薬物代謝阻害因子は透析によって除去されると考えられている。^{28,29)} このように、腎不全患者では代謝酵素によって up-regulate されるか down-regulate されるかは全く異なることを示唆しており、最近の報告の多くで腎不全では様々な CYP 分子種の down regulation が報告されている。この正確なメカニズムはいまだ不明であるが、Sun ら³⁰⁾ は、末期腎不全患者ではエリスロマイシンの肝クリアランスは 31% 低下し、経口剤の F は末期腎不全患者で 36% 上昇するが小腸での初回通過効果ではないことを報告している。また、末期腎不全患者では代表的な尿毒素であるフラン環化合物の 3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furan propionate (CMPF) 濃度やインドキシル硫酸濃度は健常者に比し有意に上昇しているものの、エリスロマイシンの肝 CL との相関は認められなかったことも報告している。CMPF やインドキシル硫酸はタンパク結合率が高いため、透析では除去されず、腎不全で蓄積するその他の様々な尿毒素が複合して代謝酵素の活性や発現量を変化させていることが想定される。一方、その後 2009 年に Nolin ら³¹⁾ は、CYP3A4 の代表的な基質薬物で、P-gp や OATP の基質ではないミダゾラムを単回経口投与後の各種動態パラメータについて健常者と末期腎不

全患者の間に全く差が認められなかったことから、腎不全で小腸及び肝 CYP3A4 の down regulation が生じていないことを示した。これらのことから、以前の彼らの報告におけるエリスロマイシン呼吸検査では、CYP3A4 だけでなく OATP による肝取り込み、P-gp による胆汁排泄の影響も受けていたのではないかと推察している。

続いて同じグループの Michaud ら³²⁾は、*in vitro* で正常ラット肝細胞に透析前尿毒症血清を添加すると CYP のタンパク発現量が正常血清添加時に比し各々、CYPIA で 44%，2C で 27%，3A で 35%，有意に減少したが、透析後血清の添加は正常人血清添加時の 80% 以上に改善したことを報告している。

一方、グルクロン酸抱合や硫酸抱合などのような第 II 相反応は、第 I 相反応に比し変化は少ないといわれている。しかし、腎排泄型のプロカインアミド、スルホンアミドのアセチル化反応が腎不全で低下することを始め、^{33,34)} 多くの薬物で腎外クリアランスの低下が認められている。また、腎不全ラットのチトクローム P450 (CYP) の総量は一般的に低下しており、各分子種の酵素量も CYP2E1 を除きほぼ減少している。しかし、腎不全ラットではどのようなメカニズムによって薬物代謝酵素が減少するのかについては明確な結論は得られておらず、肝での薬物代謝が腎不全によりどのような影響を受けるかも十分には解明されていない。

4-4. 胆汁排泄の変化 腎不全になると、本来尿中に排泄されるべき薬物が排泄されないことから、薬物の胆汁排泄の寄与率が上昇する。すなわち、腎クリアランスの低下により血中濃度が上昇すると、胆汁クリアランスは不変であっても、胆汁への薬物排泄量は増加すると考えられるが、腎不全になると胆汁クリアランスが上昇するか否かは、いまだ明確になっていない。

Naud ら²⁴⁾は、正常ラットに比し慢性腎不全ラットの肝における P-gp のタンパク発現量及び mRNA レベルは各々、25%，40% 上昇し ($p < 0.01$)、MRP2 の mRNA レベルは慢性腎不全ラットで 35% 上昇したものの、タンパク発現量に差は認められなかったことを報告している。また、OATP など薬物取り込みに係わる肝トランスポータは減少し、薬物の胆汁排泄に係わるトランスポータの増加が認められたことを明らかにしている。

Huang ら³⁵⁾によれば、急性腎不全ラットでは P-gp の機能が全身的に抑制されており、慢性腎不全ラットでは胆管に発現している薬物排泄に係わるトランスポータ MRP2 の肝における発現が 1.7-3 倍上昇している。後者はおそらく急性腎不全ラット血清中に蓄積する尿毒素 uremic toxin による誘導の結果であるとされており、薬物蓄積に対する生体の適応反応と考えられるかもしれない。

一方、肝における MRP2 の mRNA は上昇しているものの、発現量や活性に変化がないという報告^{36,37)}もあり、P-gp や MRP2 ともに、意見の一致が得られているわけではない。最近の Nolin らの総説によると、腎不全では、腎や消化管のトランスポータ及び肝や消化管の薬物代謝酵素が薬物の血中濃度を上げる方向に働くのに対し、肝における P-gp は mRNA、タンパク発現量、活性ともに上昇しており、胆汁排泄の促進を介して血中薬物濃度を唯一下げる方向に働いている。^{36,37)}しかし全身 CL に及ぼす影響は小さく、多くの薬物では非腎クリアランスは末期腎不全で低下している (Table 2)。重度腎障害患者でクリアランスが著明に低下する非腎排泄型薬物を Table 3 に示す。

まとめ

これまで腎機能に応じた腎排泄型薬物の投与設計では、主に患者の腎機能及び薬物の尿中未変化体排泄率を基に Giusti-Hayton 法により決定されることが多く、一般的に尿中活性体排泄率の低い薬物では減量の必要がないといわれていた。しかし、これら

Table 2. Transporters, Metabolizing Enzymes of Small Intestine and Liver in End-stage Kidney Disease Model

Intestine	Protein	mRNA	Activity	Effect
P-gp	↓ 65%	↔	↓ 60%	↑ F
MRP2	↓ 60%	↔	↓ 35%	↑ F
CYP3A2	↓ 70%	↓ 36%	↓ 25%	↑ F
Liver	Protein	mRNA	Activity	Effect
P-gp	↑ 20%	↑ 50%	↑ 45%	↑ Biliary Excretion
MRP2	↔	↑ 40%	NA	↔ Biliary Excretion
CYP3A2	↓ 45%	↓	↓ 35%	↓ Metabolic CL
OATP2	↓ 40%	↔	NA	↓ Metabolic CL ↓ Biliary Excretion

Quated and modified from Nolin TD, *et al.*: Clin Pharmacol Ther 83: 898-903, 2008 and Dreisbach AW: Clin Pharmacol Ther 86: 553-556, 2009. CL: Clearance, CYP: Cytochrome P450, F: Bioavailability, MRP2: multi-drug resistance protein-2, OATP2: Organic anion transporting peptide2, P-gp: P-glycoprotein.

Table 3. Drugs in Which Reduced Dosing Should Be Considered, Even When They Are Not Excreted by the Kidney

Therapeutic category	Drug	Urinary excretion rate	Rate of change of clearance for ESKD	Appropriate dose for ESKD
Analgesic agent	Acetaminophen	2% (enterohepatic circulation)	unknown	contraindication
SNRI	Duloxetine	0%	-62%	contraindication
Anti-dopamine receptor agent	Metoclopramide	20-30%	-66%	25%
Anticoagulation agent	Warfarin	<2%	-50%	contraindication
Antiallergic agent	Fexofenadine	11%	-65%	25-33%
HMG-CoA reductase inhibitor	Rosuvastatin	10%	-67%	25%
Macrolide antibiotic	Roxithromycin	7.5-10%	-42%	50%
Macrolide antibiotic	Erythromycin	12-15%	-31%	50-75%
Ketolide antibiotic	Telithromycin	21%	-32%	50%
Antiviral agent	Interferon Alfa	metabolized by kidney	unknown	20%
Antineoplastic/Immunosuppressive agent	Cyclophosphamide	5-25%	-30%	50-75%
Narcotic agent	Morphine	2-6% (M-6G 5%)	-40%	50%

ESKD: end stage kidney disease, SNRI: Serotonin & norepinephrine reuptake inhibitor.

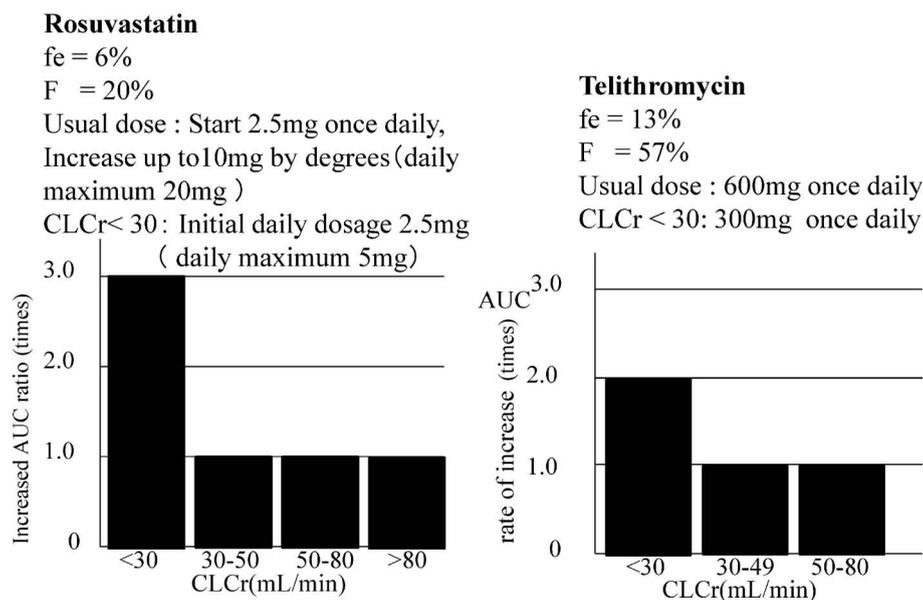


Fig. 3. Relation between Kidney Function and AUC in Non-renal Excreted Drugs (Rosuvastatin and Telithromycin)
 Quoted and modified from Huang SM, *et al.*: Clin Pharmacol Ther 86: 475-479, 2009 and Ketek™ package insert.

の方法では対応ができかねる薬物がある。

腎臓病患者に対して減量すべき薬物は、1)尿中への活性体の排泄率の高い薬物(ほとんどの場合、尿中未変化体排泄率の高い薬物)、2)代謝物に活性のある薬物、3)腸肝循環する薬物、4)尿毒症性物質の蓄積により機能性タンパクである代謝酵素・トランスポータが翻訳後修飾を受け、機能が低下する薬物であり、特に4)に関しては最新の情報が蓄積されつつある。具体的にこれらの薬物に関する最近の報告をまとめると以下のようなになる。

小腸における P-gp, MRP2 の mRNA レベルは末期腎不全で変化しないものの、これらのタンパク発現量及び活性は低下し、F 上昇の原因になる。また、ラットの CYP1A1 及び CYP3A2 の mRNA レベル、タンパク発現量及び活性は低下し、F 上昇の原因になる。肝における P-gp はタンパク発現量、mRNA レベルともに上昇し、胆汁排泄が上昇する。

肝・小腸における代謝によって消失、あるいは胆汁排泄によって排泄される非腎排泄型薬物においても、腎障害によってそれらの経路が阻害あるいは促

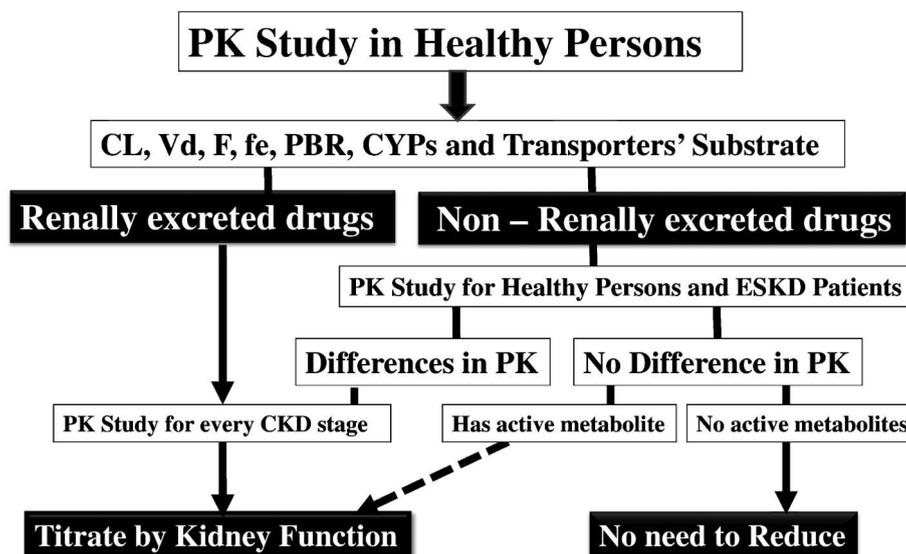


Fig. 4. What Drugs Should Be Titrated?

It's possible to make administration plans of the drugs with urinary excretion rate of parent drugs to some extent, but it's impossible without pharmacokinetic data. CL: Clearance, Vd: Volume of distribution, F: Bioavailability, fe: Fraction of the dose excreted unchanged, PBR: Protein binding rate, CYP: Cytochrome P450, PK: Pharmacokinetics.

進されることがあるため、単回投与される薬物以外のものでは精密な薬物動態試験が必要となる。薬物によっては腎機能の低下の程度に伴って一定の割合で血中濃度が上昇するとは限らない薬物もある。そのため、米国食品医薬品局 (FDA) は 1998 年に研究デザイン、データ解析、用量とその表示の重要性に関する「腎障害に関する動態研究ガイダンス」を公表し、腎機能に応じた推奨用量が添付文書に記載される薬物数が著増した。³⁸⁾ これらのデータにより Zhang ら³⁹⁾ は、なんと 1/4 の非腎排泄型薬物の血漿 AUC が重度腎障害患者ではほぼ 2 倍上昇することを報告している。これらの代表的薬物としてロスバスタチンとテリスロマイシンを例示するが、重度腎障害 ($CLCr < 30 \text{ mL/min}$) になって初めて AUC が上昇する特性が認められる (Fig. 3)。そのため、腎不全患者 (ESKD) だけでなく、低度腎障害 ($GFR: 60\text{--}89 \text{ mL/min}$)、中等度腎障害 ($GFR: 30\text{--}59 \text{ mL/min}$)、重度腎障害 ($GFR: 15\text{--}30 \text{ mL/min}$)、末期腎障害 ($15 \text{ mL/min} < GFR$)、透析患者への薬物投与後の血中濃度の推移をみる動態研究、つまり full PK study が必要と考えられる。

REFERENCES

- 1) Matsuo S., Imai E., Horio M., Yasuda Y., Tomita K., Nitta K., Yamagata K., Tomino

Y., Yokoyama H., Hishida A., *Am. J. Kidney Dis.*, **53**, 982–992 (2009).

- 2) Du Bois D., Du Bois E. F., *Nutrition*, **5**, 303–313 (1916).
- 3) Cockcroft D. W., Gault M. H., *Nephron*, **16**, 31–41 (1976).
- 4) Tajiri C., Yuasa S., Kabeya M., Aoki Y., Kawai M., Kusafuka H., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **26**, 103–110 (2009).
- 5) Niidome S., Kusano M., Karino M., Jingami S., Fukunaga E., Miyamura S., Irie E., Kadowaki D., Hirata S., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **28**, 92–101 (2011).
- 6) Giusti D. L., Hayton W. L., *Drug Intel. Clin. Pharm.*, **7**, 382–387 (1973).
- 7) “Brenner and Rector’s The Kidney,” 8th ed., ed. by Brenner B. W., Elsevier Inc., Philadelphia, 2008.
- 8) Brater D. C., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**, 483–489 (2009).
- 9) Aronoff G. R., Bennett W. M., Berns J. S., Brier M. E., Kasbekar N., Mueller B. A., Pasko D. A., Smoyer W. E., “Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults and Children,” 5th ed., American College of Physicians, Philadelphia, 2007.
- 10) Hirata S., Matoba M., Izumi S., Furukubo T., Ota M., Fujita M., Okuno S., Yamakawa T.,

- Jpn. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **34**, 87–90 (2003).
- 11) Hirata S., Tanaka K., Ueno K., Izumi S., Matsuduki N., Hamasawa M., Horiuchi N., Kosaka H., Yamamoto T., Kim M., *Jpn. J. Ther. Drug Monitor.*, **7**, 316–320 (1995).
 - 12) Bauer T. M., Ritz R., Haberthür C., Ha H. R., Hunkeler W., Sleight A. J., Scollo-Lavizari G., Haefeli W. E., *Lancet*, **346**, 145–147 (1995).
 - 13) Rydberg T., Jönsson A., Røder M., Melander A., *Diabetes Care*, **17**, 1026–1030 (1994).
 - 14) Prescott L. F., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **36**, 291–297 (1989).
 - 15) Brater D. C., “The Kidney: Physiology and Pathophysiology,” 2nd ed., eds. by Seldin D. W., Giebisch G., Raven Press, Ltd., New York, 1992, pp. 3671–3695.
 - 16) Maher J. F., “Replacement of Renal Function by Dialysis, Pharmacological considerations for renal failure and dialysis,” ed. by Maher J. F., Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989, pp. 1018–1076.
 - 17) Smith D. E., Lin E. T., Benet L. Z., *Drug Metab. Dispos.*, **8**, 337–342 (1980).
 - 18) Bianchetti G., Graziani G., Brancaccio D., Morganti A., Leonetti G., Manfrin M., Sega R., Gomeni R., Ponticelli C., Morselli P. L., *Clin. Pharmacokinet.*, **1**, 373–384 (1976).
 - 19) Talbert R. L., *J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 99–110 (1994).
 - 20) Matzke G. R., *Drug Saf.*, **16**, 205–231 (1997).
 - 21) Okabe H., Hashimoto Y., Inui K., *J. Pharm. Pharmacol.*, **52**, 1467–1472 (2000).
 - 22) Veau C., Leroy C., Banide H., Auchere D., Tardivel S., Farinotti R., Lacour B., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **16**, 1607–1614 (2001).
 - 23) Nolin T. D., Frye R. F., Le P., Sadr H., Naud J., Leblond F. A., Pichette V., Himmelfarb J., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 2269–2276 (2009).
 - 24) Naud J., Michaud J., Boisvert C., Desbiens K., Leblond F. A., Mitchell A., Jones C., Bonnardeaux A., Pichette V., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **320**, 978–985 (2007).
 - 25) Iyun A. O., Tucker G. T., *Afr. J. Med. Med. Sci.*, **11**, 7–9 (1982).
 - 26) Weyer N., Kröplin T., Fricke L., Iven H., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **57**, 129–136 (2001).
 - 27) Nolin T. D., Appiah K., Kendrick S. A., Le P., McMonagle E., Himmelfarb J., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 2363–2367 (2006).
 - 28) Gibson T. P., *Am. J. Kidney Dis.*, **8**, 7–17 (1986).
 - 29) Lam Y. W. F., Banerji S., Hatfield C., Talbert R. L., *Clin. Pharmacokinet.*, **32**, 30–57 (1997).
 - 30) Sun H., Frassetto L. A., Huang Y., Benet L. Z., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **87**, 465–472 (2010).
 - 31) Nolin T. D., Frye R. F., Le P., Sadr H., Naud J., Leblond F. A., Pichette V., Himmelfarb J., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 2269–2276 (2009).
 - 32) Michaud J., Nolin T. D., Naud J., Dani M., Lafrance J. P., Leblond F. A., Himmelfarb J., Pichette V., *J. Pharmacol. Sci.*, **108**, 157–163 (2008).
 - 33) Kim Y. G., Shin J. G., Shin S. G., Jang I. J., Kim S., Lee J. S., Han J. S., Cha Y. N., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **54**, 612–620 (1993).
 - 34) Gibson T. P., Atkinson A. J. Jr., Matusik E., Nelson L. D., Briggs W. A., *Kidney Int.*, **12**, 422–429 (1977).
 - 35) Huang Z. H., Murakami T., Okochi A., Yumoto R., Nagai J., Takano M., *Eur. J. Pharmacol.*, **406**, 453–460 (2000).
 - 36) Nolin T. D., Naud J., Leblond F. A., Pichette V., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **83**, 898–903 (2008).
 - 37) Dreisbach A. W., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**, 53–56 (2009).
 - 38) Huang S. M., Temple R., Xiao S., Zhang L., Lesko L. J., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **86**, 475–479 (2009).
 - 39) Zhang Y., Zhang L., Abraham S., Apparaju S., Wu T. C., Strong J. M., Xiao S., Atkinson A. J. Jr., Thummel K. E., Leeder J. S., Lee C., Burckart G. J., Lesko L. J., Huang S. M., *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**, 305–311 (2009).