

《抄録》第 28 回 日本臨床薬理学会年会 2007 年 11 月 28 日～12 月 1 日 宇都宮
教育講演 6

慢性腎臓病 (CKD) 患者の薬物療法

平田 純生*

1. なぜ今、CKD が重要視されているのか？

CKD とは慢性腎臓病 chronic kidney disease の略である。2002 年に米国 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) が作成した CKD の定義とステージ分類によると糸球体濾過速度 (GFR) が 60 mL/min 未満の患者だけでなく、腎機能が低下していなくても蛋白尿などの検査所見などで腎臓病が明らかなものも含めてすべて CKD となった (Table)¹⁾。CKD の中に「腎機能の正常な蛋白尿」を含んだ意図は、蛋白尿のある症例ではレニン-アンジオテンシン (RA) 系が亢進しており、腎機能が正常であっても高い確率で心血管病変を合併しやすいことを問題視したことによる。つまり腎障害に起因する RA 系亢進は心機能悪化・腎機能悪化の悪循環を生じ (Fig.1)、腎障害の進行は医療費上昇の原因となる透析患者数の増加だけでなく、透析導入前であっても心血管病変発症、入院、死亡のリスクが著しく高くなることが問題視されている。わが国では CKD の定義である GFR が 60 mL/min 未満は成人人口の 18.7%、1,926 万人を占めていると推算されており²⁾、健康診断などによる CKD の早期発見、早期治療するシステムの確立が求められている。CKD 患者の薬物療法において留意する点は腎機能に応じた薬物投与と設計の確立による中毒性副作用の防止だけでなく、腎障害の進行を防止する薬物療法を考慮する必要がある。

2. RA 系阻害薬の適正使用

アルブミン尿は糖尿病や腎炎患者で見られる腎障害初期の危険因子となる糸球体内圧の上昇を表している。糸球体内圧の上昇は RA 系の亢進に起因するところが大きく、腎障害および心血管病変を進行させる原因となるため、早期腎症のアルブミン尿に対して RA 系阻害薬を投与することによって腎障害・心血管障害の悪化を防止できると考えられる。RA 系阻害薬の投与は輸出細動脈を拡張し、糸球体内圧を低下させるため、糸球体濾過速度 (GFR) は一時的に低下するが、早期の腎症であればあるほど透析導入までの期間を延長できる (Fig.2)。そのため血清クレアチニン (Cr) 値はある程度上昇する。むしろ初期に血清 Cr 値が

Table K/DOQI ガイドラインによる慢性腎臓病 (CKD) の定義と病期分類

病期	定義	GFR (mL/min/1.73m ²)	
1	腎症はあるが、機能は正常以上	≥ 90	
2		60 - 89	
3		30 - 59	
4		15 - 29	
5	D	腎不全・透析期	< 15

定義:
下記の1、2のいずれか、又は両方が3カ月間以上持続する
1. 腎障害の存在が明らか
(1)蛋白尿の存在、または
(2)蛋白尿以外の異常病理所見、画像診断、検査(検尿/血液)等、で腎障害の存在が明らか
2. GFR < 60mL/min/1.73m²

各ステージにおいて移植患者の場合にはTを、またステージ5においては透析患者にDを付す。つまり腎移植患者はすべてCKDと考える。

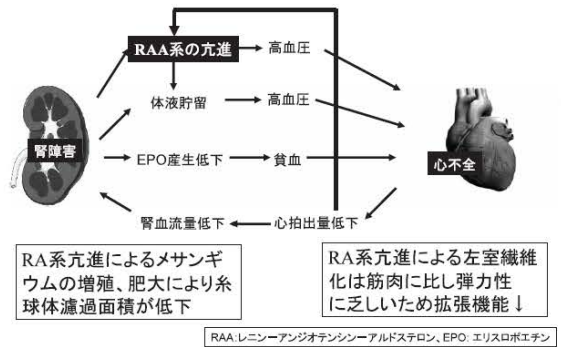


Fig. 1 腎障害と心不全の密接な関係

上昇する症例ほど RA 系阻害薬の最大の効果を得られると考えられるため、血清 Cr 値の上昇が 30% 以内なら効いていると判断し継続すべきだが、30~50% 以上上昇、または血清 Cr 値が 1 mg/dL 以上の上昇または血清カリウムが 5.5 mEq/L 以上であれば減量または中止するなど、より慎重に投与する必要性がある。

3. 動脈硬化性疾患の進行防止

糖尿病や高血圧に起因する腎硬化症などの動脈硬化性疾患の存在は著しく腎機能を悪化させる。糖尿病に関しては微量アルブミン尿の段階で強化インスリン療法による厳密な血糖管理によって腎症への進行を防止できることが大規模スタディで証明されている³⁾。また高血圧を伴う CKD

* 熊本大学薬学部臨床薬理学分野
〒 862-0973 熊本市大江本町 5-1

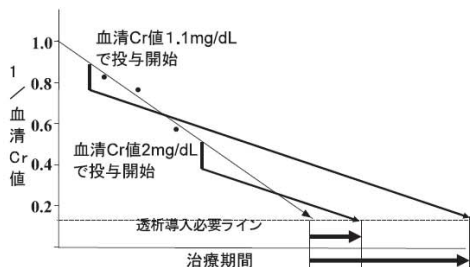


Fig. 2 RA系阻害薬の投与時期と透析導入までの期間

患者に対してはRA系阻害薬を第一選択薬として血圧を130/80 mmHg未満に、また蛋白尿のある場合には125/75 mmHg未満に血圧を維持する必要がある。またLDLの上昇も腎機能悪化要因であるため⁴⁾、薬物療法が必要となり、スタチン剤は抗酸化作用による血管内皮細胞障害を防ぐことが期待できる。

4. 薬剤性腎障害の回避

1) NSAIDsとacetaminophen

高齢者へのNSAIDsの濫用は、腎におけるプロスタグランジン(PG)産生による代償的な血管拡張を阻害し腎血流量低下を起こし、腎虚血はCOX-2阻害薬によっても回避できない。さらにNSAIDsは間質性腎炎、急性尿細管壊死、ネフローゼの原因にもなる。一方、NSAIDsではなく下熱鎮痛薬であるacetaminophenは中枢のPG産生を阻害するものの、末梢のPG産生にほとんど影響しないため、下熱、鎮痛に有効で、腎障害、胃障害、抗血小板作用による出血の心配が少ない点ではNSAIDsよりも優れている。わが国の添付文書では重篤な腎障害のある患者だけでなく、消化性潰瘍のある患者、重篤な血液の異常がある患者、重篤な心機能不全のある患者、アスピリン喘息のある患者のある患者にはNSAIDsだけでなくacetaminophenもすべて禁忌になっているのは不可思議である。CKD患者の鎮痛療法にはNSAIDsよりも腎毒性の少ないacetaminophenを優先して用いるべきであると考えられる。

2) 造影剤腎症

造影剤腎症はアデノシン・エンドセリンなどの血管収縮物質の増加、またNOやPGなどの血管拡張物質が減少することによる腎動脈収縮による腎虚血およびフリーラジカルによる腎障害などが考えられている⁵⁾。優れた造影剤の開発により、腎症の発症頻度は低下しつつあるものの、すでに腎障害を有している患者や心不全患者など腎障害を悪化させるリスクファクターを有する症例ではその発症頻度が50%にまで上昇し、ときに不可逆的な腎不全に陥るケースもある⁶⁾。腎血流低下を防ぐには腎虚血を防ぐには利尿

薬+生理食塩水(生食)の補液よりも生食のみのほうが腎障害発症リスクを軽減できること⁷⁾、生食+5%ブドウ糖液の1/2等張液よりも生食の補液のほうが腎障害発症リスクを軽減できること⁸⁾が明らかにされている。また造影剤による腎障害にはフリーラジカルが関与しているため、抗酸化作用を持つN-acetylcysteine+輸液により輸液単独に比し56%腎障害の発症が低いこと⁹⁾、さらにN-acetylcysteineは抗酸化作用だけでなく血管拡張作用、血小板凝集抑制作用が期待でき、用量依存的に造影剤腎症を防止することも明らかにされている¹⁰⁾。そのため腎障害の先行する症例やうっ血性心不全、脱水、糖尿病患者などに造影剤を投与する際には上記のようなN-acetylcysteine+生食の補液によって腎障害防止を考慮する必要がある。造影直後の血液浄化法による造影剤除去に関しては賛否両論あり、さらなる検討が必要と思われる。

3) その他の腎毒性薬物の投与

Ciclosporinによる腎障害の機序は、おもに輸入細動脈の収縮による腎血流量低下に起因し、腎血管収縮作用は用量依存的であるため、腎機能の悪化は血中ciclosporin濃度と相関することが多く、TDMを実施し、トラフ値のモニタリングをすれば急激な腎機能悪化を防止できる¹¹⁾。

骨粗鬆症に対する活性型ビタミンD₃製剤とカルシウム剤の不適切使用はいずれも腎機能を悪化させる。さらにamphotericin B, cisplatin, アミノグリコシド系抗菌薬などの強力な腎毒性薬物は腎疾患の既往のある患者、うっ血性心不全、高血圧、糖尿病などの腎障害の進行しやすい患者に投与してはならない。アミノグリコシド系抗菌薬の多くは添付文書上では1日2回投与になっているが、腎毒性は近位尿細管細胞のアミノグリコシドへの暴露時間をできるだけ少なくすることが重要である。そのため1日1回投与のほうが腎毒性は低く、濃度依存性の抗菌特性による殺菌効果は高くなる。

文 献

- 1) National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: S1-S66.
- 2) 菱田明. *日腎会誌* 2006; 48: 688-91.
- 3) The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-86.
- 4) Fried LF, et al. *Kidney Int* 2001; 59: 260-69.
- 5) Rudnick MR, et al. *Semin Nephrol* 1997; 17: 15-26.
- 6) Marenzi G, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
- 7) Solomon R. *Kidney Int* 1998; 53: 230-42.
- 8) Mueller C, et al. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
- 9) Birck R, et al. *Lancet* 2003; 362: 598-603.
- 10) Marenzi G, et al. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-82.
- 11) 三牧祐一ほか. *TDM研究* 2001; 18: 27-34.