

IV 領域別指針

6 腎疾患 腎不全 (CKD)

検索 Key Word

aged、elder、seniler、older、aging、geriatrics、geriatric assessment、chronic kidney disease、CKD、renal failure、angiotensin II receptor antagonist、angiotensin II receptor blocker、ARB、angiotensin converting enzyme inhibitor、ACE inhibitor、ACEI、diuretics、non-steroidal anti-inflammatory drug、NSAIDs、contrast agent、contrast dye、hyponatremia、hyperkalemia、hypercalcemia、hyperuricemia、high uric acid、dehydration/volume depletion、osteoporosis

サマリー

1 CQ：NSAIDs投与は腎機能低下のリスクを高めるか？

高齢者では軽度の腎機能低下を認めることが多く、NSAIDsはさらに腎機能を低下させるリスクが高いため、長期間の使用や常用は避け、使用する場合は低用量とする。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

なお、COX-2選択性NSAIDsやNSAIDsに含まれないアセトアミノフェンについても腎障害に対する安全性は確立していない。いずれも使用量は最小限にとどめるべきである。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

2 CQ：NASIDsは電解質異常のリスクがあるか？

NSAIDsは腎機能低下以外に、自由水クリアランスの低下をきたすため、低Na血症に注意する。(エビデンスの質：低、推奨度：弱)

3 CQ：降圧薬治療中の高齢者は、NSAIDs投与により腎障害のリスクが高まるか？

NSAIDs、RA系阻害薬、利尿薬を併用した場合は、腎機能低下や低Na血症のリスクが増大する。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

4 CQ：高齢者に対するアルドステロン拮抗薬は安全に使用できるか？

高齢者では軽度の腎機能低下を認めることが多く、RA系阻害薬やアルドステロン拮抗薬服用により高K血症や腎機能低下のリスクが上昇する。(エビデンスの質：高、推奨度：強)

5 CQ：高齢心不全患者への利尿薬の投与は腎機能低下のリスクを高めるか？

高齢心不全患者では、高用量のループ利尿薬やアルドステロン拮抗薬により腎機能低下のリスクが増大する。

(エビデンスの質：中、推奨度：強)

IV

領域別指針

6 腎疾患：腎不全(CKD)

6 CQ：高齢心不全患者への利尿薬とRA系阻害薬の併用投与は安全か？

利尿薬を服用している高齢心不全患者では、RA系阻害薬服用により腎機能低下のリスクが高まる。(エビデンスの質：中、推奨度：弱)

薬物リスト

特に慎重な投与を要する薬物のリスト

薬物 (クラス または 一般名)	代表的な一般名 (すべて該当の 場合は無記載)	対象となる 患者群* (すべて 対象となる 場合は 無記載)	主な 副作用・ 理由	推奨される使用法	エビデ ンスの質と 推奨度	参考 にした ガイド ライン または 文献
NSAIDs	すべての NSAIDs		腎機能低下、上部消化管出血のリスク	1. 使用をなるべく短期間にとどめる 2. 中止困難例では消化管の有害事象の予防にプロトンポンプ阻害薬やミソプロストール併用を考慮 3. 中止困難例では、消化管の有害事象の予防に選択的COX-2阻害薬の使用を検討(セレコキシブなど) a. その場合も可能な限り低用量を使用 b. 消化管の有害事象の予防にプロトンポンプ阻害薬の併用を考慮	エビデ ンスの質： 高 推奨度： 強	[1] [2] [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10] [11] [12] [13]
ループ利尿薬	フロセミド など		腎機能低下 起立性低血 圧、転倒、 電解質異常	低用量の使用にとどめ、循環血漿量の減少が疑われる場合、中止または減量を考慮する 適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う	エビデ ンスの質： 中 推奨度： 強	[14] [15] [16] [17] [18] [19] [20] [21]
アルドステロン拮抗薬	スピロノラクトン、エプレレノン		高K血症	適宜電解質・腎機能のモニタリングを行う 特に、K高値、腎機能低下の症例では少量の使用にとどめる	エビデ ンスの質： 中 推奨度： 強	[1] [15] [20] [21] [22] [23] [24] [25]

*対象は75歳以上の高齢者および75歳未満でもフレイル～要介護状態の高齢者(詳細はp. 22参照)

なし。

解説

腎疾患領域では、急性腎障害および水電解質異常に焦点を当ててレビューを行った。高齢者は除脂肪体重および体水分量が減少しており、潜在的に腎機能が低下している。したがって、薬物動態的に薬剤性急性腎障害のハイリスク群であり、その発症の予防および早期発見が重要である。また、高齢者では尿細管機能も低下しており、水電解質異常をきたしやすい。ここでは、レビューの結果を踏まえつつ、高齢者における薬物療法の注意点として、急性腎障害ならびに水電解質異常に対する留意点を述べる。なお、腎機能が低下した高齢者に腎排泄性の薬物を使用する場合は、体表面積補正をしない推算糸球体濾過量[estimate glomerular filtration rate ; eGFR(mL/分)]で評価して、薬物の減量や投与間隔の延長を行う。筋肉量の少ない高齢者では、血清シスタチンCを用いた推算GFRを用いて腎機能を評価する。

非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs ; NSAIDs)は高齢者で使用頻度の高い薬物である。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ(COX)阻害によりプロスタグランジン(PG)産生を抑制する。正常血行動態下の正常腎組織におけるPGの産生量は低いが、脱水等による有効循環血漿量の減少により腎血行動態が悪化すると、交感神経系の活性化、カテコールアミンやレニン・アンジオテンシン系(renin-angiotensin system : RAS)活性化による血管収縮に拮抗する作用を有する血管拡張性PGの産生が腎で亢進し、腎血流量(renal blood flow ; RBF)・GFRが維持されるような代償機構が働く^[26]。しかし、このような病態でNSAIDs服用によりPG産生が低下するとRBF、GFRが低下する。このような変化はNSAIDs服用数時間後に起こるが、中止により前値に回復する。しかし、GFRの低下に気づかず、継続服用していると虚血性の尿細管細胞壊死に陥る。高齢者では軽度の腎機能低下を認めることが多く、NSAIDsはさらに腎機能を低下させるリスクが高いため、長期間の使用や常用は避け、使用する場合は低用量とする。腎機能が正常の高齢者でも常用により腎機能が低下するリスクは高いため、できるだけ低用量とすることが望ましい。なお、高齢者を対象とした臨床研究でCOX-2選択性而非選択性のNSAIDsに腎障害に対する影響に有意差はない^[27]。アセトアミノフェンはNSAIDsには含まれていないが、腎障害に対するアセトアミノフェンの安全性については、一定の見解が得られていない。アセトアミノフェンもNSAIDsと同様に腎障害のリスクが高いという報告もあり^[28]、COX-2選択性NSAIDsやアセトアミノフェンについても使用量は最小限にとどめるべきである。

RA系阻害薬は、同等の降圧レベルであっても、他の降圧薬よりも、尿蛋白減少効果が強く、腎障害の進展を抑制する。これは、RA系阻害薬が糸球体輸出細動脈を拡張させて糸球体内圧を低下させることが大きな要因である。したがって、糖尿病合併CKD患者および軽度以上の蛋白尿を呈する糖尿病非合併CKD患者では、RA系阻害薬が第一選択となる。CKD合併高血圧症の高齢者の大半は、蛋白尿が陰性もしくは軽度でGFRが低下した患者であり、このような患者の腎機能低下の要因は動脈硬化による腎硬化症もしくは虚血性腎症

が多いと推定され、このような患者では必ずしも糸球体内圧は上昇していない。高齢者ではCKD患者の5～22%が動脈硬化性腎動脈狭窄症を合併していると報告されており、過度の降圧では、腎糸球体への灌流圧が低下することにより、急性腎障害をきたす可能性がある。また、血圧低下が軽度であっても、RA系阻害薬の使用により、糸球体内圧の過降圧をきたし、正常血圧急性腎障害をきたすことがあり、注意を要する^[29]。心不全を有する高齢者では、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme；ACE)阻害薬使用により腎機能悪化のリスクが高いことが報告されているが^[30]、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(angiotensinⅡ receptor blocker；ARB)でも同様のリスクがあると考えられ、RA系抑制薬を使用する場合は、低用量から開始することが望ましい。高齢者では、RA系の低下に伴い高K血症をきたしやすい。アルドステロン拮抗薬により高K血症が増加したことや、RA系阻害薬同士の併用やRA系阻害薬と直接的レニン阻害薬の併用により、高K血症のリスクが増加することも報告されている^[31]。

サイアザイド系利尿薬は、高齢者でも有用性が報告され、高齢者でも第一選択薬の1つである。特に、骨粗鬆症を有する患者では積極的な使用が推奨されている。高齢者は低Na血症をきたしやすいが、サイアザイド系利尿薬が作用する遠位尿管は、能動的にNaClが管腔内から間質へと輸送される尿の希釈部であり、かつ、有効循環血漿量低下に伴うADH分泌亢進により、サイアザイド系利尿薬を服用していると、さらに低Na血症になりやすい^[32]。

サイアザイド系利尿薬が骨粗鬆症患者で積極的な使用が推奨されているのは、腎でのCa再吸収を亢進させるからである。しかし、高齢者では骨粗鬆症の治療として、多量のビタミンDやカルシウム製剤を処方されていたり、サプリメントとして服用したりすることにより、高Ca血症をきたすことがある。サイアザイド系利尿薬とビタミンDやカルシウム製剤の併用により、高Ca血症による腎機能低下を示すことがあり、注意を要する。

高齢者における低K血症の出現頻度は、若年者に比し明らかに高率である。食欲不振やうつ病によるK摂取不足、吸収不良や下痢・嘔吐による消化管からの喪失などの全身状態に加えて、ループ利尿薬やサイアザイド系利尿薬の連用によるK喪失や、甘草やグリチルリチンなどの長期服用により偽性アルドステロン症が関与する。

引用文献

- [1] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc 2012; 60: 616-31.
- [2] Cooper JW: Adverse drug reaction-related hospitalizations of nursing facility patients: a 4-year study. South Med J 1999; 92(5): 485-90.
- [3] Murray MD, Black PK, Kuzmik DD, et al: Acute and chronic effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on glomerular filtration rate in elderly patients. Am J Med Sci 1995; 310(5): 188-97.
- [4] Henry D, Page J, Whyte I, et al: Consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case-control study. Br J Clin Pharmacol 1997; 44(1): 85-90.
- [5] Simon LS, Basch CM, Young DY, et al: Effects of naproxen on renal function in older patients with mild to moderate renal dysfunction. Br J Rheumatol 1992;31(3): 163-8.

- [6] Griffin MR, Yared A, Ray WA: Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol* 2000; 151(5): 488-96.
- [7] Juhlin T, Björkman S, Höglund P: Cyclooxygenase inhibition causes marked impairment of renal function in elderly subjects treated with diuretics and ACE-inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2005; 7(6): 1049-56.
- [8] Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, et al: Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001; 94(10): 512-4.
- [9] Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000; 284(10): 1247-55.
- [10] Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(4): 241-9.
- [11] Koch M, Dezi A, Tarquini M, et al: Prevention of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal mucosal injury: risk factors for serious complications. *Dig Liver Dis* 2000; 32(2): 138-51.
- [12] Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al: Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369(9573): 1621-6.
- [13] O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, et al: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213-8.
- [14] Ahmed A, Young JB, Love TE, et al: A propensity-matched study of the effects of chronic diuretic therapy on mortality and hospitalization in older adults with heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 246-53.
- [15] Maeder MT, Rickli H, Pfisterer ME, et al: Incidence, clinical predictors, and prognostic impact of worsening renal function in elderly patients with chronic heart failure on intensive medical therapy. *Am Heart J* 2012; 163(3):407-14, 414. e1.
- [16] Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al: Loop diuretic use at discharge is associated with adverse outcomes in hospitalized patients with heart failure: a report from the Japanese cardiac registry of heart failure in cardiology(JCARE-CARD). *Circ J* 2012; 76: 1920-7.
- [17] Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, et al: Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168: 735-40.
- [18] Lim LS, Fink HA, Blackwell T, et al: Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 855-62.
- [19] Sirkin AJ, Rosner NG: Hypertensive management in the elderly patient at risk for falls. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(7): 402-8.
- [20] Cooper JW: Probable adverse drug reactions in a rural geriatric nursing home population: a four-year study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(2): 194-7.
- [21] Furniss L, Craig SK, Burns A: Medication use in nursing homes for elderly people. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(7): 433-9.
- [22] Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al: Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351(6): 543-51.
- [23] Ko DT, Juurlink DN, Mamdani MM, et al: Appropriateness of spironolactone prescribing in heart failure patients: a population-based study. *J Card Fail* 2006; 12(3): 205-10.
- [24] Muzzarelli S, Maeder MT, Toggweiler S, et al: Frequency and predictors of hyperkalemia in patients? 60 years of age with heart failure undergoing intense medical therapy. *Am J Cardiol* 2012; 109(5): 693-8.
- [25] Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al: Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure(EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014; 7: 51-8.
- [26] Ailabouni W, Eknoyan G: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in the elderly. A risk-benefit assessment. *Drugs Aging* 1996; 9(5): 341-51.
- [27] Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, et al: NSAID use and progression of chronic kidney disease.

- Am J Med 2007; 120(3): 280. e1-7.
- [28] Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ: Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(25): 1675-9.
- [29] Abuelo JG: Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007; 357(8): 797-805.
- [30] Knight EL, Glynn RJ, McIntyre KM, et al: Predictors of decreased renal function in patients with heart failure during angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy: results from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Am Heart J* 1999; 138(5 Pt 1): 849-55.
- [31] Makani H, Bangalore S, Desouza KA, et al: Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013; 346: f360.
- [32] Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, et al: Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5(4): 1106-11.