

## 22 CKD における薬物治療の注意

- 腎機能が低下しているときには、腎排泄性の薬物は、その血中濃度が上昇し、薬効の増強や副作用の頻度が増大する。
- 腎機能が低下したCKD患者では、原則として腎排泄性の薬物を避け、非腎排泄性の代替薬や腎排泄の寄与の少ない薬物を選択することが望ましい。
- 腎機能が低下した患者に腎排泄性薬物を使用する際には、腎機能を体表面積補正（BSA）をしない推算GFR（eGFR）mL/分で評価して薬物の減量や投与間隔の延長を行う。eGFRが高値の場合には、原則として腎機能に合わせて投与量を増やす必要はない。
- 筋肉量が標準的でない場合には血清シスタチニンC（Cys-C）に基づくGFR推算式で腎機能を評価する。
- CKD患者には腎障害性の薬物の投与を避ける。抗菌薬の一部やNSAIDsなどは、CKD患者や高齢者で腎障害をきたす危険が大きいため注意する。

### 1. CKD における薬物療法の注意点

- 腎機能が低下したCKDでは、腎排泄性の薬物は腎機能に応じて減量や投与間隔の延長を行う必要がある。腎機能が低下すると腎排泄性の薬物は排泄が遅延し、血中濃度が高くなり、薬効の増強や副作用発現のリスクが高くなるため、腎機能に応じて1回投与量を減らすか、投与間隔を延長する必要がある。「腎機能低下時の薬物投与量（100～128）頁」を参考とするが、実際の処方時には、薬剤師や腎臓専門医に相談したり、各製薬会社の添付文書など最新の情報に基づいて検討することが望ましい。
- 腎排泄性の薬物の投与設計には体表面積補正をしない推算GFR（eGFR）mL/分に基づくことが推奨される。腎臓は薬物の排泄経路として最も重要であり、排泄には糸球体濾過、尿細管での分泌・再吸収がかかわる。特殊な病態を除き、一般的に、腎障害は糸球体機能と尿細管機能の障害がほぼ並行して進行するため、薬物投与設計にはGFRを指標とすることが望ましい。eGFR mL/分/1.73 m<sup>2</sup>は標準的な体表面積に

おけるGFRを予測するため、薬物の投与設計では必ず体表面積補正をしないGFR mL/分で腎機能を評価しなければならない（表35, 36）。

- 一般に添付文書や巻末の「腎機能低下時の薬物投与量（100～128）頁」におけるクレアチニクリアランス（CrCl）別投与量はGFR別投与量とみなしてよいが、eGFRは必ず体表面積補正を外してmL/分として評価することに注意する。また高齢で低体重など特殊な条件では、eGFRでは実際の腎機能を過大評価する場合もあるため、eGFRの誤差を考慮して処方設計する。
- 血清Crに基づくGFR推算式による腎機能評価が困難な場合には、Cys-Cに基づくGFR推算式などを活用する。血清Crに基づくGFR推算式は腎機能の簡易評価として優れているが、Crは筋肉代謝にかかわるため著しいいそう、四肢欠損、筋肉疾患などで筋肉量が減少した症例ではGFRが高く推算される。またシメチジンやST合剤などCrの尿細管分泌を抑制する薬物投与時には血清Crが高くなり、GFRは低く推算される。さらに、Crはわずかではあるが食事や運動の影響を受ける。Cys-Cは筋肉量や食

表 35 BSA 早見表

体重(kg)/身長(cm)	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
30	0.98	1.01	1.04	1.07	1.10	1.13	1.15	1.18	1.21	1.24	1.26	1.29	1.32	1.34	1.37
35	1.05	1.08	1.11	1.14	1.17	1.20	1.23	1.26	1.29	1.32	1.35	1.38	1.41	1.43	1.46
40	1.11	1.14	1.17	1.21	1.24	1.27	1.30	1.33	1.37	1.40	1.43	1.46	1.49	1.52	1.55
45	1.17	1.20	1.24	1.27	1.30	1.34	1.37	1.40	1.44	1.47	1.50	1.53	1.56	1.60	1.63
50	1.22	1.26	1.29	1.33	1.36	1.40	1.43	1.47	1.50	1.54	1.57	1.60	1.64	1.67	1.70
55	1.27	1.31	1.35	1.38	1.42	1.46	1.49	1.53	1.56	1.60	1.63	1.67	1.70	1.74	1.77
60	1.32	1.36	1.40	1.43	1.47	1.51	1.55	1.59	1.62	1.66	1.70	1.73	1.77	1.80	1.84
65	1.36	1.40	1.44	1.48	1.52	1.56	1.60	1.64	1.68	1.72	1.75	1.79	1.83	1.86	1.90
70	1.41	1.45	1.49	1.53	1.57	1.61	1.65	1.69	1.73	1.77	1.81	1.85	1.89	1.92	1.96
75	1.45	1.49	1.53	1.58	1.62	1.66	1.70	1.74	1.78	1.82	1.86	1.90	1.94	1.98	2.02
80	1.49	1.53	1.58	1.62	1.66	1.71	1.75	1.79	1.83	1.87	1.92	1.96	2.00	2.04	2.08
85	1.53	1.57	1.62	1.66	1.71	1.75	1.80	1.84	1.88	1.92	1.97	2.01	2.05	2.09	2.13
90	1.56	1.61	1.66	1.70	1.75	1.79	1.84	1.88	1.93	1.97	2.01	2.06	2.10	2.14	2.18
95	1.60	1.65	1.70	1.74	1.79	1.84	1.88	1.93	1.97	2.02	2.06	2.10	2.15	2.19	2.23
100	1.64	1.69	1.73	1.78	1.83	1.88	1.92	1.97	2.02	2.06	2.11	2.15	2.20	2.24	2.28

表 36 早見表：体表面積を外す係数

体重(kg)/身長(cm)	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
30	0.57	0.58	0.60	0.62	0.63	0.65	0.67	0.68	0.70	0.71	0.73	0.75	0.76	0.78	0.79
35	0.61	0.62	0.64	0.66	0.68	0.69	0.71	0.73	0.75	0.76	0.78	0.80	0.81	0.83	0.84
40	0.64	0.66	0.68	0.70	0.72	0.74	0.75	0.77	0.79	0.81	0.82	0.84	0.86	0.88	0.89
45	0.67	0.69	0.71	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.90	0.92	0.94
50	0.70	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.91	0.93	0.95	0.96	0.98
55	0.73	0.76	0.78	0.80	0.82	0.84	0.86	0.88	0.90	0.92	0.94	0.96	0.98	1.00	1.02
60	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.92	0.94	0.96	0.98	1.00	1.02	1.04	1.06
65	0.79	0.81	0.83	0.86	0.88	0.90	0.93	0.95	0.97	0.99	1.01	1.04	1.06	1.08	1.10
70	0.81	0.84	0.86	0.89	0.91	0.93	0.96	0.98	1.00	1.02	1.05	1.07	1.09	1.11	1.13
75	0.84	0.86	0.89	0.91	0.94	0.96	0.98	1.01	1.03	1.05	1.08	1.10	1.12	1.15	1.17
80	0.86	0.89	0.91	0.94	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.08	1.11	1.13	1.15	1.18	1.20
85	0.88	0.91	0.94	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.09	1.11	1.14	1.16	1.18	1.21	1.23
90	0.90	0.93	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.09	1.11	1.14	1.16	1.19	1.21	1.24	1.26
95	0.93	0.95	0.98	1.01	1.03	1.06	1.09	1.11	1.14	1.17	1.19	1.22	1.24	1.27	1.29
100	0.95	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.11	1.14	1.17	1.19	1.22	1.24	1.27	1.29	1.32

eGFR (mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) に早見表の係数をかけることで体表面積補正をなくした eGFR (mL/分) を計算できる。

#### 日本人の GFRcreat 推算式 (GFRcreat の推算)

$$\text{eGFRcreat (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{年齢 (歳)}^{-0.287} \times \text{sCr (mg/dL)}^{-1.094}$$

女性は×0.738

$$\text{体表面積を補正しない eGFRcreat (mL/分)} = \text{eGFRcreat (mL/分 / 1.73 m}^2\text{)} \times (\text{体表面積 (m}^2\text{)} / 1.73)$$

注 : sCr は酵素法で測定する。日本人の GFR 推算式は 18 歳以上に適応する。

#### DuBois 式

$$\text{体表面積 (m}^2\text{)} = \text{体重 (kg)}^{0.425} \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 7184 \times 10^{-6}$$

#### Cockcroft の式

$$\text{推算 Ccr (mL/分)} = [(\text{140} - \text{年齢 (歳)}) \times \text{体重 (kg)}] / [\text{sCr (mg/dL)} \times 72]$$

女性は×0.85

#### 日本人の GFRcys 推算式 (GFRcys の推算)

$$\text{男性 : eGFRcys (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996 \text{ 年齢 (歳)}) - 8$$

$$\text{女性 : eGFRcys (mL/分/1.73 m}^2\text{)} = (104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996 \text{ 年齢 (歳)} \times 0.929) - 8$$

$$\text{体表面積を補正しない eGFRcys (mL/分)} = \text{eGFRcys (mL/分 / 1.73 mL)} \times (\text{体表面積 (m}^2\text{)} / 1.73)$$

表 37 CKD で注意が必要な薬物と病態

CKD では注意して使用すべき薬物
・ NSAIDs (腎血流低下, 間質性腎炎, 急性尿細管壞死, ネフローゼ症候群)
・ アムホテリシン B (尿細管壞死, 腎血流低下, 尿細管アシドーシス)
・ シスプラチニ (尿細管壞死)
・ シクロスボリン (腎血流低下, 慢性尿細管・間質性腎炎)
・ アミノ配糖体 (尿細管壞死), イホスファミド (尿細管壞死)
・ ヨード系造影剤 (腎血流低下, 急性尿細管壞死)
・ メトトレキサート (閉塞性腎不全, 尿細管壞死)
・ マイトマイシン C (糸球体障害, 溶血性尿毒症症候群)
・ リチウム (腎性尿崩症), D-ペニシラミン (糸球体障害)
・ フィブラー (横紋筋融解症)
・ ゾレドロネート (尿細管壞死), パミドロネート (ネフローゼ症候群)

事, 運動に影響されず腎機能を評価できるため参考となる。Cys-Cに基づく GFR 推算式も, 体表面積補正は行わずに mL/分で評価して薬物の投与設計をする。必要に応じて蓄尿による Ccr やイヌリンクリアランスにより腎機能を実測して評価する。

●腎機能が低下した CKD 患者では, 原則として腎排泄性の薬物を避け, 非腎排泄性の代替薬や腎排泄の寄与の少ない薬物を選択することが望ましい。GFR 推算式の誤差に加え, 患者個々において薬物の吸収や分布・代謝には個人差があることから, 腎機能に応じた薬物投与設計を行っても安心であるとはいえない。腎排泄性の薬物は, 腎機能に応じた薬物投与設計を行って処方し, 処方後も薬効や副作用などを注意深く観察し, 適切な処方調整を行うことが重要である。

●CKD 患者には腎障害性の薬物の投与を避ける。やむを得ず使用する場合には, 慎重に腎機能などをモニタリングすることが必要である。また急性腎障害 (acute kidney injury : AKI) の原因として薬物が関連する場合も少くないため, 腎機能の急性増悪時には薬物投与との関連を注意深く検討することが大切である。CKD で注意

する薬物と腎機能障害の病態を表 37 にまとめた。

● CKD 患者では複数の薬物を処方されることが多い。CKD 患者に限った問題ではないが, 多種の薬物を処方されている場合には, 薬物相互作用に注意する。必要に応じて薬剤師に相談する。

例) リン吸着剤として頻用される炭酸カルシウムや炭酸ランタンはニューキノロン系やテトラサイクリン系の抗菌薬と併用すると, キレートを形成することで吸収を抑制し, 薬効が低下する。

## 2. 非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) とアセトアミノフェン

● CKD 患者では NSAIDs はできるだけ内服しないことが推奨される。NSAIDs はプロスタグランジン (PG) 合成阻害作用により優れた解熱鎮痛作用を有するが, PG の低下から腎虚血となり腎前性急性腎不全 (ARF), 重症となると急性尿細管壞死をきたす。薬物アレルギーとして急性間質性腎炎をきたすこともあり, まれではあるがネフローゼ症候群を呈することもある。さらに NSAIDs は消化器系の副作用を高率に合併

表 38 NSAIDs による腎障害の危険を増大させる因子

腎血流の低下	循環血漿量の低下
高齢者	うっ血性心不全
高血圧	ネフローゼ症候群
CKD	肝硬変
脱水	細胞外液量低下
糖尿病	利尿薬投与

し、ときに致死的な消化管出血を引き起こすことが知られている。

- NSAIDs による腎障害の危険を増大させる因子が知られている（表 38）。NSAIDs を使用せざるを得ない場合には、短期投与にとどめることができほしい。スリンダク（クリノリル<sup>®</sup>）による腎障害が少ないという明確な根拠はない。NSAIDs の局所投与は一般的に腎障害のリスクとはならないため、腰痛などでは、まず湿布薬などの局所療法を行うべきである。NSAIDs は坐剤も内服と同様に腎障害のリスクとなる。
- COX-2 阻害薬であっても急性腎障害をきたすという報告がある。また、COX-2 阻害薬は心血管イベントのリスクを増大させるとの報告もあるため注意する。
- NSAIDs 処方時には腎機能をモニタリングする。NSAIDs による腎障害を認めた場合には、直ちに薬物を中止し、腎機能の推移を慎重にフォローアップする。必要に応じて腎臓専門医に相談する。
- CKD 患者への解熱鎮痛薬はアセトアミノフェンが推奨される。アセトアミノフェンは中枢神経系で PG 合成を阻害して解熱鎮痛作用をもたらすが、末梢の PG 合成にはほとんど作用しない。このため、NSAIDs のような消化性潰瘍や腎虚血、抗血小板作用がなく安全性が高い。
- わが国ではアセトアミノフェンは高度腎障害の場合は禁忌とされている。一方、米国では CKD 患者に対する解熱鎮痛薬としてアセトアミノ

フェンを推奨している。

- 十分な鎮痛効果を得るために、アセトアミノフェンは1回投与量は400 mgを目安に適宜増減する。アセトアミノフェンの最大投与量は4 g/日であるが、鎮痛効果が得られれば、できるだけ少ない量で投与することが望ましい。
- アセトアミノフェンは急性腎不全を引き起こすリスクは低いが、長期高用量使用により腎機能低下、慢性腎不全のリスクとなるため、できるだけ短期間少量での投与とすることが望ましい。また肝でグルタチオンが枯渇するとアセトアミノフェンの代謝が遅延し副作用が発現しやすくなるため、投与間隔を6~8時間とすることが望ましい。アルコール中毒や肝機能障害では副作用が多くなるため注意する。高度の肝障害ではアセトアミノフェンは禁忌である。
- 非麻薬性鎮痛薬であるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤（ドラマドール塩酸塩37.5mg、アセトアミノフェン325mg 配合錠：トラムセット<sup>®</sup>）は慢性疼痛と抜歯後疼痛で保険適用があり、腎障害は少ないと期待される。腎障害患者では腎機能正常者の半分を目安に減量する。
- 低用量のアスピリンは腎機能に対する悪影響が少ないとされる。

### 3. 抗菌薬

- 抗菌薬は腎排泄性薬物が多いため、GFR 低下例では薬物の減量が必要である。
  - 中毒域と治療域の近い薬物を使用する場合は、薬物血中濃度モニタリング（therapeutic drug monitoring : TDM）を行うことが望ましい。
- 1) 代表的な TDM を要する抗菌薬
- (1) アミノグリコシド  
急性尿細管壊死が知られており、投与患者の10~20%に発症する。
  - (2) バンコマイシン  
急性尿細管壊死や間質性腎炎が知られているが、腎障害の機序については十分に解明されてい

ない。重症感染など、症例に応じて投与量を判断する。

## 2) そのほか注意が必要な抗真菌薬、抗ウイルス薬

### (1) アムホテリシンB

腎otoxic性が強いがリポソーム製剤は腎otoxic性が低い。

### (2) 抗ウイルス薬（アシクロビル、ガンシクロビルなど）

中枢神経障害や腎障害が出やすく減量が必要である。抗インフルエンザ薬も腎機能に応じて減量を検討する。

## 4. H<sub>2</sub>受容体拮抗薬(H<sub>2</sub>ブロッカー)/プロトンポンプ阻害薬(PPI)

- 胃潰瘍、慢性胃炎治療薬であるH<sub>2</sub>ブロッカーは腎排泄性薬物である。減量せずに使用すると腎機能低下により血中濃度が上昇する。このため、CKD患者では顆粒球減少、汎血球減少症などの副作用を起こす可能性があるので注意をする。
- ラフチジンは主に肝臓で代謝を受け、そのほとんどが代謝物として胆汁中へ排泄されるため、腎機能低下例でも減量の必要はないと考えられる。またプロトンポンプ阻害薬(PPI)は腎排泄性ではない。特に高度腎障害では腎排泄性のH<sub>2</sub>ブロッカーの使用は避け、ラフチジンやPPIに変更することが望ましい。

## 5. 抗悪性腫瘍薬

- 多くの抗悪性腫瘍薬は体表面積に応じて投与量を調節するが、腎機能が低下している場合には投与量の考慮が必要な場合もある。一部にはGFRに応じて投与量の調節を行う必要がある。
- シスプラチンなどの抗悪性腫瘍薬では、腎障害を引き起こす可能性が高く、慎重な腎機能のモニタリングが必要である。
- カルボプラチニンは、一般的にGFRから投与量を決定する「Calvertの式」を用い、これに従い投与量を決定する。GFRの代用としてCcrを用

いると過剰投与となり、重篤な副作用をきたす危険があるため、日本人のGFR推算式などから体表面積未補正GFR(mL/分)を算出し投与量を計算することが重要である。

## Calvertの式

カルボプラチニン投与量(mg/body)=血中濃度時間曲線下面積(AUC, mg/mL・分)×[GFR(mL/分)+25]

## 6. 抗凝固薬

- ワルファリンカリウム(ワーファリン<sup>®</sup>)は重篤な腎障害で禁忌とされているが、尿中の未変化体排泄率はごく微量であり、腎機能に応じた投与量調整は一般には必要ない。
- トロンビン阻害薬ダビガトラン(プラザキサ<sup>®</sup>)は主に腎臓を介して排泄されるため、透析患者を含む高度の腎障害(Ccr<30mL/分)では禁忌である。また、中等度の腎障害(Ccr30~50mL/分)でも血中濃度が上昇することが報告されており、腎機能を適切に評価して投与量を調節するとともに、慎重に経過を観察する必要がある。特に高齢者など筋肉量が低下した患者では、eGFRcreat推算式では腎機能を過大評価する懸念があり、必要に応じてCys-Cでの腎機能評価を検討する。血清CrでもCys-Cでも体表面積補正を外して腎機能をmL/分で評価する必要がある。ダビガトラン(プラザキサ<sup>®</sup>)はbioavailabilityがかなり低く、P糖蛋白(P.100参照)の影響を受けるため注意する。
- Xa因子阻害薬エドキサバン(リクシアナ<sup>®</sup>)は約1/3が腎排泄され、腎障害患者では血中濃度が上昇することが示唆されるため、腎機能に応じた投与量調整が必要である。また、高度の腎機能障害(Ccr<30mL/分)では禁忌である。エドキサバン(リクシアナ<sup>®</sup>)はP糖蛋白(P.100参照)の影響を受けるため、注意する。
- Xa因子阻害薬であるリバーオキサバン(イグザ

レルト<sup>®</sup>) は尿中未変化体排泄率が約 1/3 であり、(Ccr 15~29 mL/分では) 血中濃度が上昇することが示唆されるため、腎機能に応じた投与量調整が必要である。また腎不全 (Ccr<15

mL/分) では禁忌である。リバーオキサバン(イグザレルト<sup>®</sup>) は P 糖蛋白 (P.100 参照) の影響を受けるため注意する。