

腎機能低下時の医薬品安全性

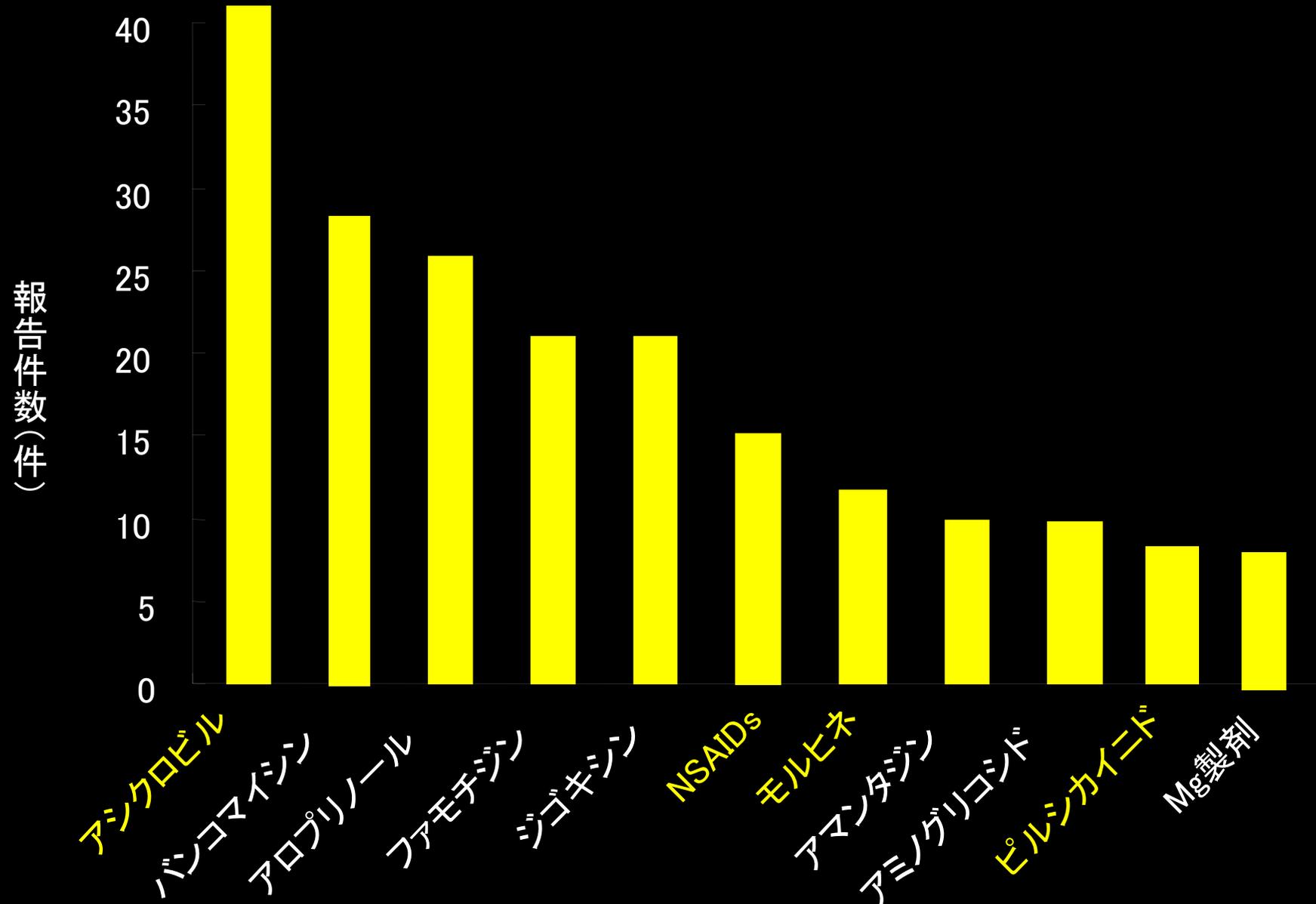
～通常医薬品がハイリスク薬に変わるとき～

eGFR **67.5** mL/min/1.73m²

熊本大学薬学部附属育薬フロンティアセンター
臨床薬理分野 平田純生

CKD患者における副作用経験薬と経験数

和泉 智, 他: 日本病院薬剤師会雑誌. 2010; 46(8) : 989-992.



グリベンクラミドによる低血糖

75歳男性糖尿病性腎症患者、身長168cm、体重47kg、BMI 16.7 グルファスト® 10mgを1日3回投与でもHbA1cが7.8と高値であったため、ダオニール® 2.5mgを1日2回朝夕食後に変更された。

2日後、低血糖で意識消失により緊急搬送されると、血清クレアチニン値が4.5mg/dLと高値であった。

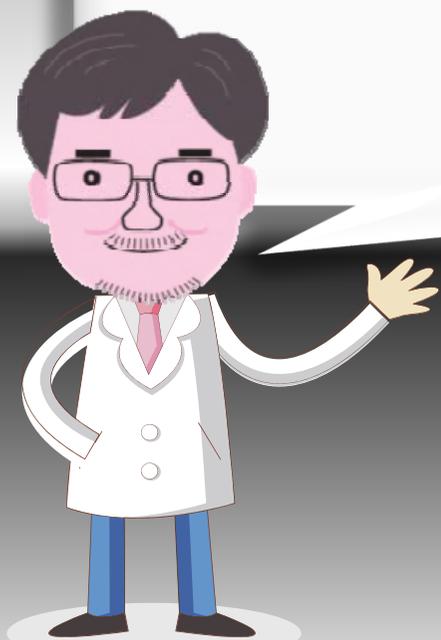
ポイント！

グリベンクラミドはSU薬の中で最も低血糖を起こしやすい薬物であるが腎排泄型ではない。

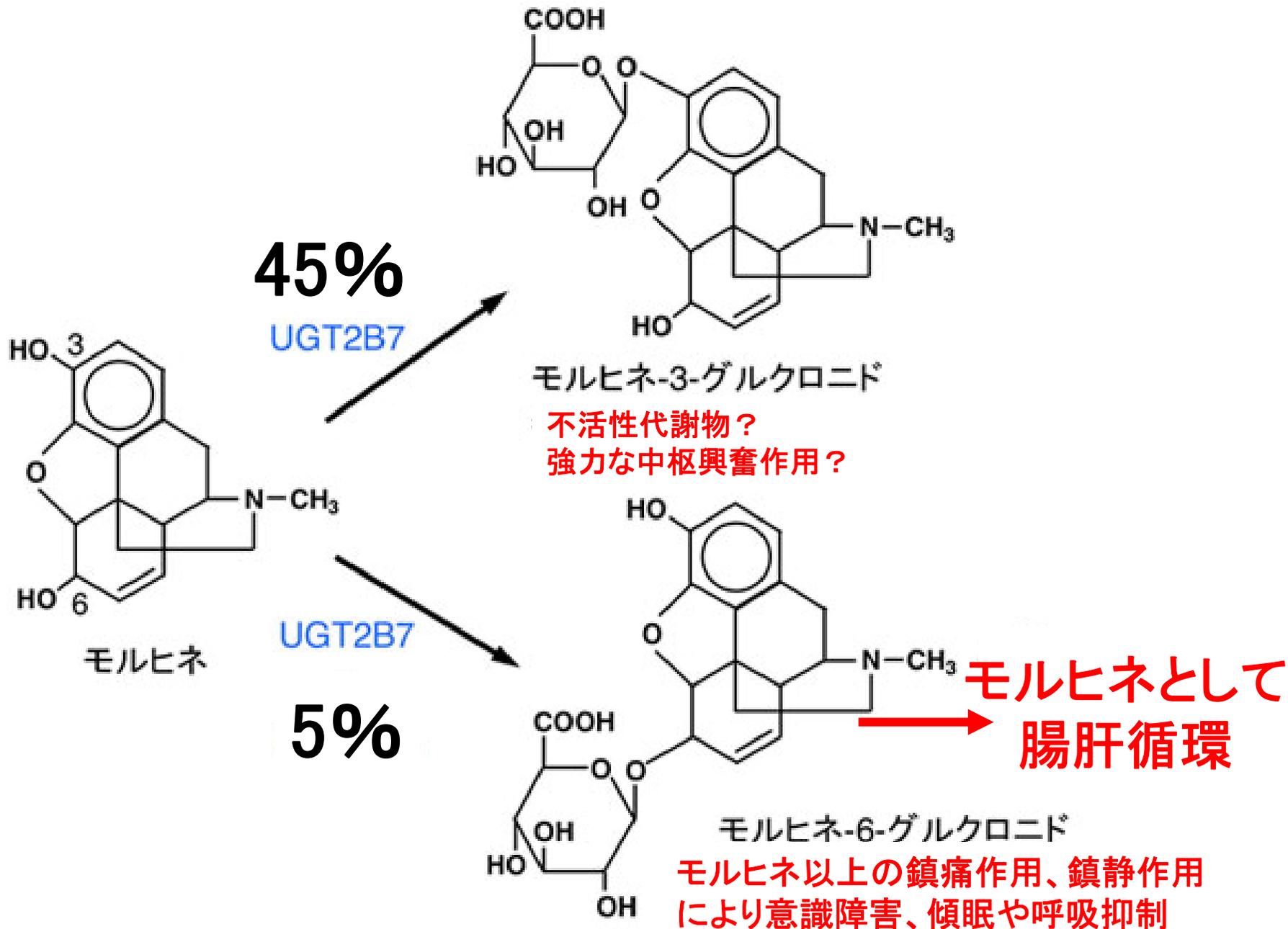
強力な β 細胞によって分泌されたインスリンは腎で代謝

グリベンクラミド、グリメピリド、クロルプロパミド、グリベンクラミド、ナテグリニドには活性代謝物あり。

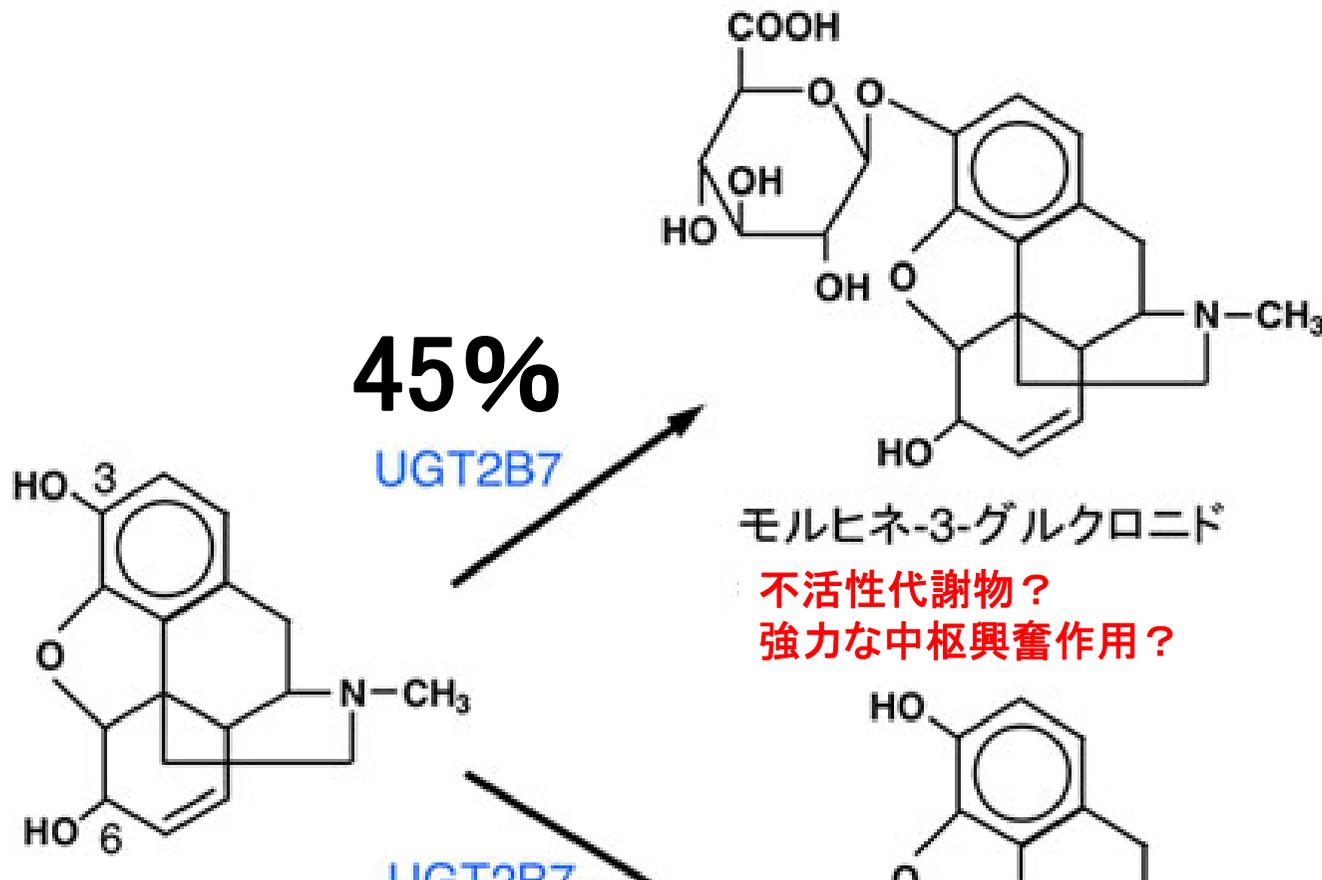
尿中排泄率が低く
ても減量すべき薬



モルヒネの代謝・腸肝循環



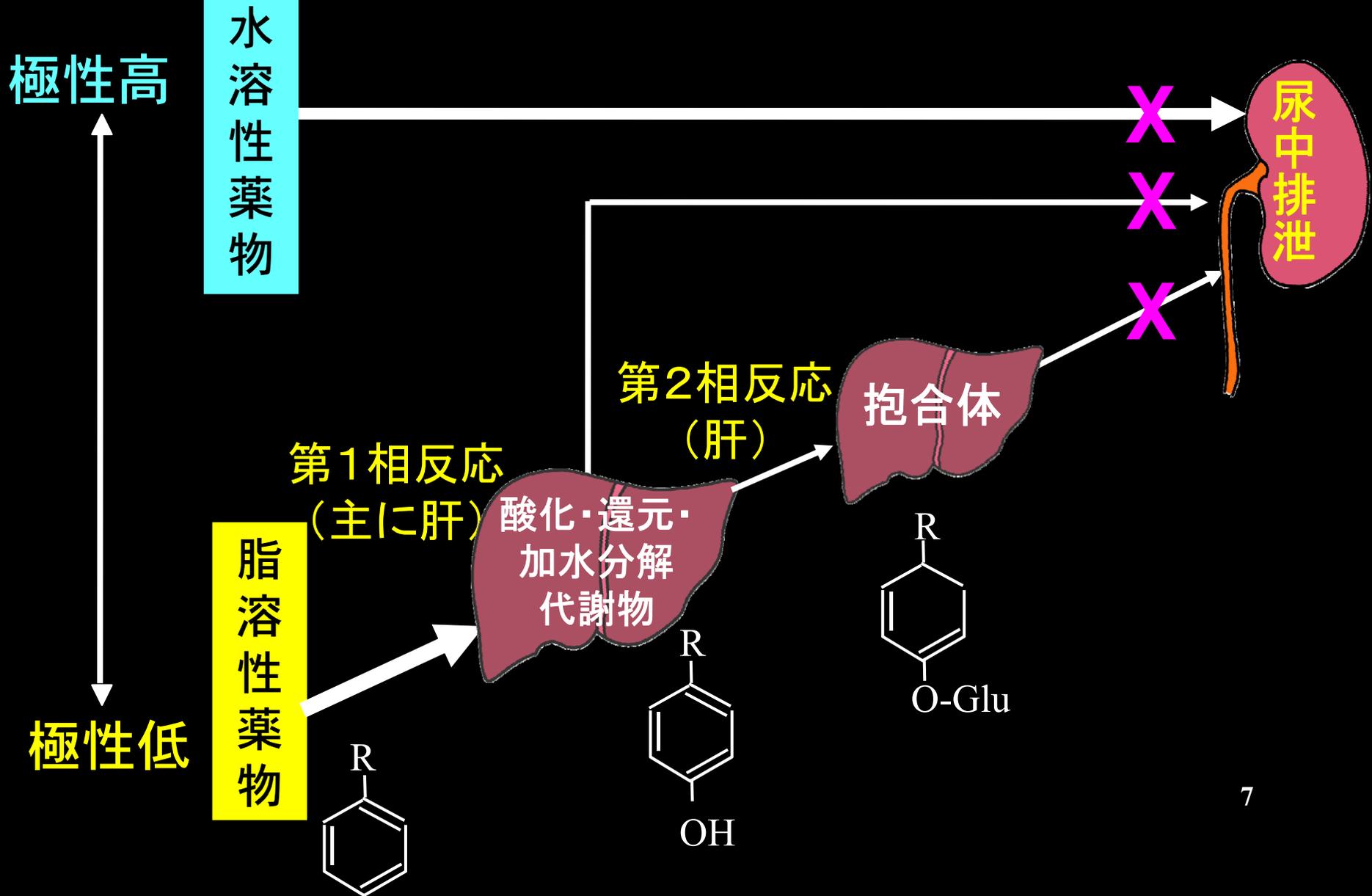
モルヒネの代謝・腸肝循環



親水性のグルクロン酸抱合体のM-6G, M-3Gの血中濃度は腎不全で3~40倍高くなり腸肝循環するため、遷延性の意識障害・昏睡をきたしやすい。腎機能低下症例にはオキシコドン、フェンタニルが推奨される。 Clin Pharmacokinet 40: 485-499, 2001

により意識障害、傾眠や呼吸抑制

薬物の排泄経路



遷延性低血糖を起こす活性代謝物

薬物名	活性代謝物(活性比)
グリベンクラミド	4-OH体(75%), 3-OH体(50%)
グリメピリド	ヒドロキシグリメピリド(1/3)
アセトヘキサミド	ヒドロキシヘキサミド(同等)
クロルプロパミド	不明
ナテグリニド	M1代謝物(1/5だがfe80%)

SU薬は腎不全患者の低血糖リスクとなる

Schejter Y.D. et al. J Am Med Dir Assoc 13:234-238, 2012

遷延性低血糖を起こす活性代謝物

薬物名	活性代謝物(活性比)
グリベンクラミド	4-OH体(75%), 3-OH体(50%)
グリメピリド	ヒドロキシグリメピリド(1/3)
アセトヘキサミド	ヒドロキシヘキサミド(同等)
クロルプロパミド	不明
ナテグリ	0%)

SU薬は

Sulfonylurea Use and Incident Cardiovascular Disease Among Patients With Type 2 Diabetes: Prospective Cohort Study Among Women

なる
2012

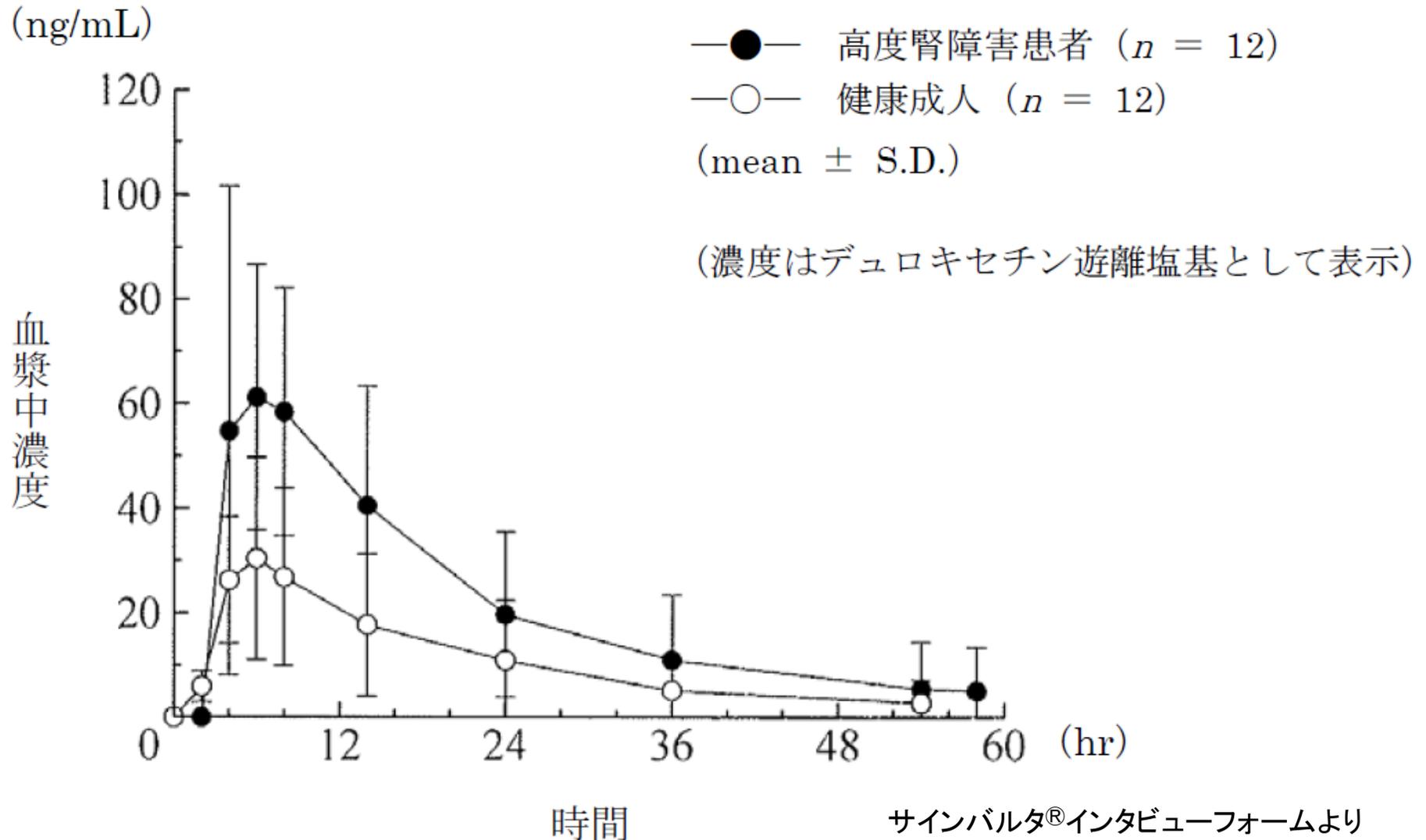
DOI: 10.2337/dc14-1306

腎で代謝される薬物および生体内物質

薬物名(商品名)	生体内物質
アセトアミノフェン	アラキドン酸
イソプロテレノール(イソメニール)	アンジオテンシン I および II
イミペネム(チエナム)	黄体形成ホルモン放出因子(LHRH)
インスリン	オキシトシン
インターフェロン α	ガストリン
インターフェロン β	カルシトニン
エキセナチド(パイエッタ)	グルカゴン
エルカトニン(エルシトニン)	コレシストキニン
グルカゴン	C-ペプチド
サリチル酸	成長ホルモン
シスプラチン(ランダ)	セクレチン
スリンダク(クリノリル)	ソマトスタチン
スルフィソキサゾール(サイアジン)	バソプレシン
セファピリン(販売中止)	25-ヒドロキシコレカルシフェロール
セファロチン(コアキシン)	副甲状腺ホルモン
タゾバクタム(タゾシン)	ブラジキニン
テリパラチド(フォルテオ、テリボン)	プロインスリン
モルヒネ(MSコンチン、アンペック、カディアン)	プロラクチン
	NT-proBNP
	リゾチーム

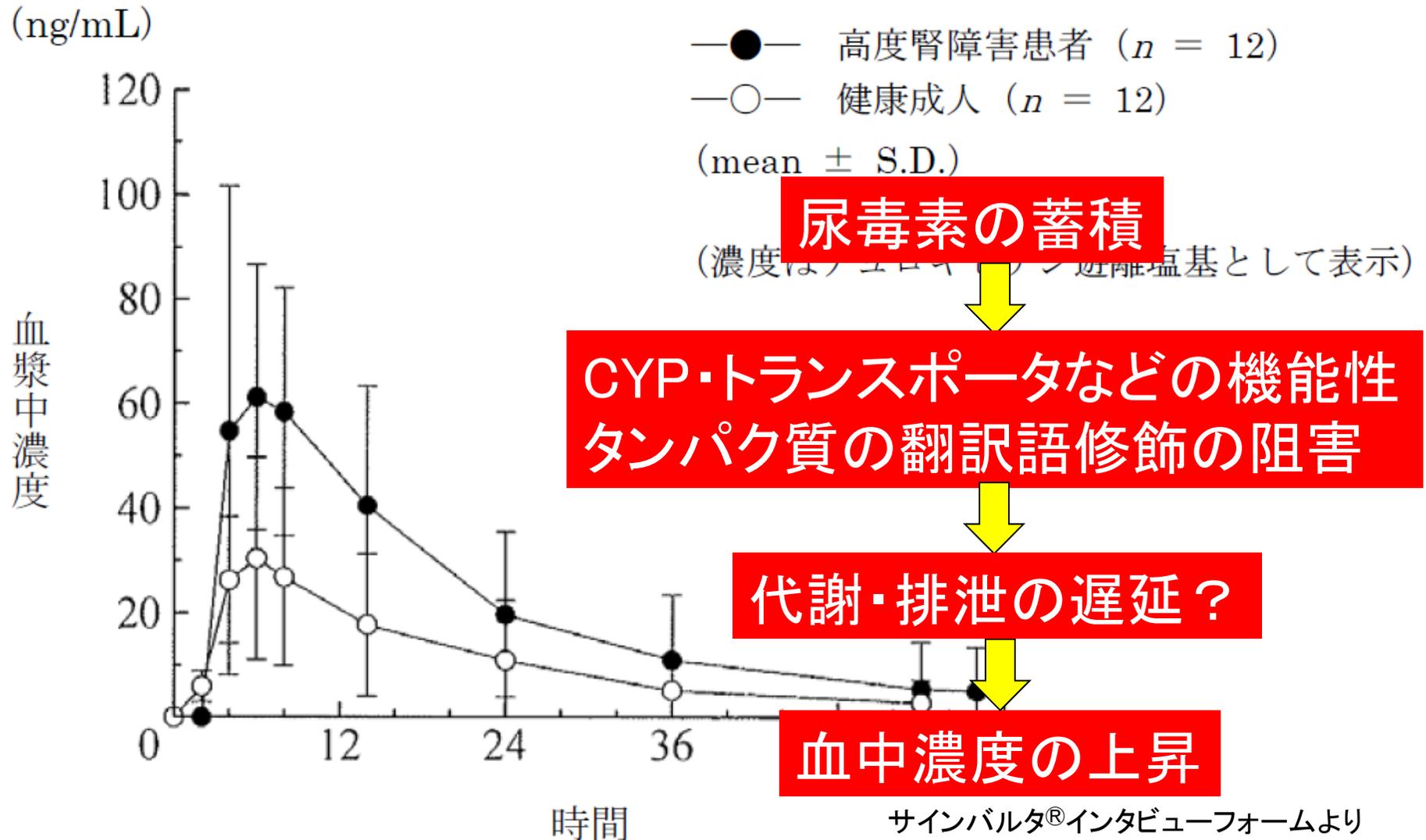
デュロキセチンは高度腎障害には禁忌

高度の腎障害のある患者では血中濃度が上昇することがあるため投与禁忌。
尿中未変化体排泄率0%なのにCmax, AUCが高度腎障害で2倍になる。



デュロキセチンは高度腎障害には禁忌

高度の腎障害のある患者では血中濃度が上昇することがあるため投与禁忌。
尿中未変化体排泄率0%なのにCmax, AUCが高度腎障害で2倍になる。



腎不全で減量すべき薬物

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)

そのほかにも

代謝物に活性のある薬物 アロプリノール、ジソピラミドなど多数

腎で代謝される薬物 インターフェロン・エキセナチド・インスリンなど

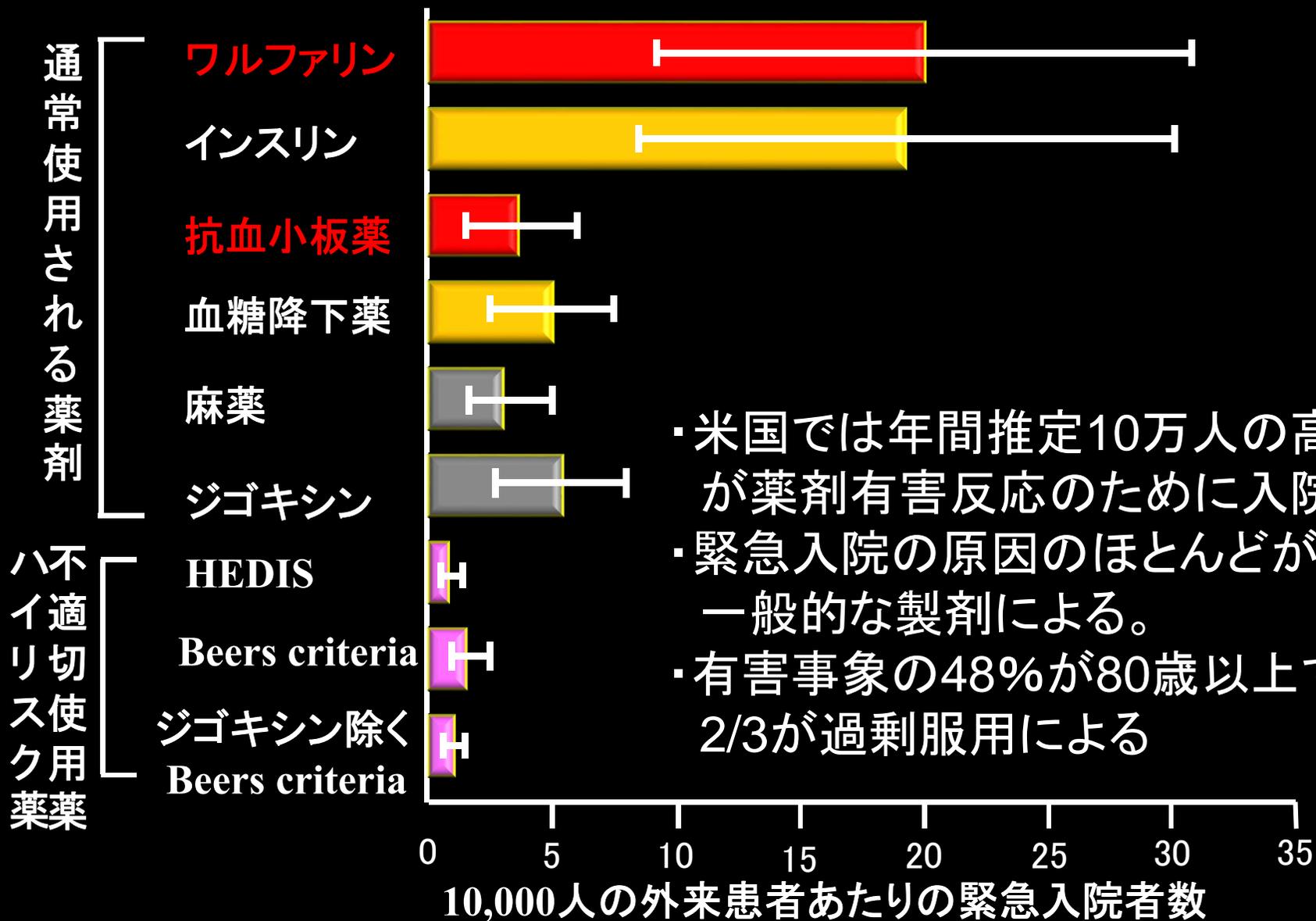
尿毒症性物質の蓄積により機能性蛋白である代謝酵素・トランスポータが正確な翻訳後修飾を受けなかったため、発現量・機能が低下 デュロキサチン・ロスバスタチンなど

腎毒性が強い薬物 ヨード造影剤

超ハイリスク薬は 2種類の薬効のみ

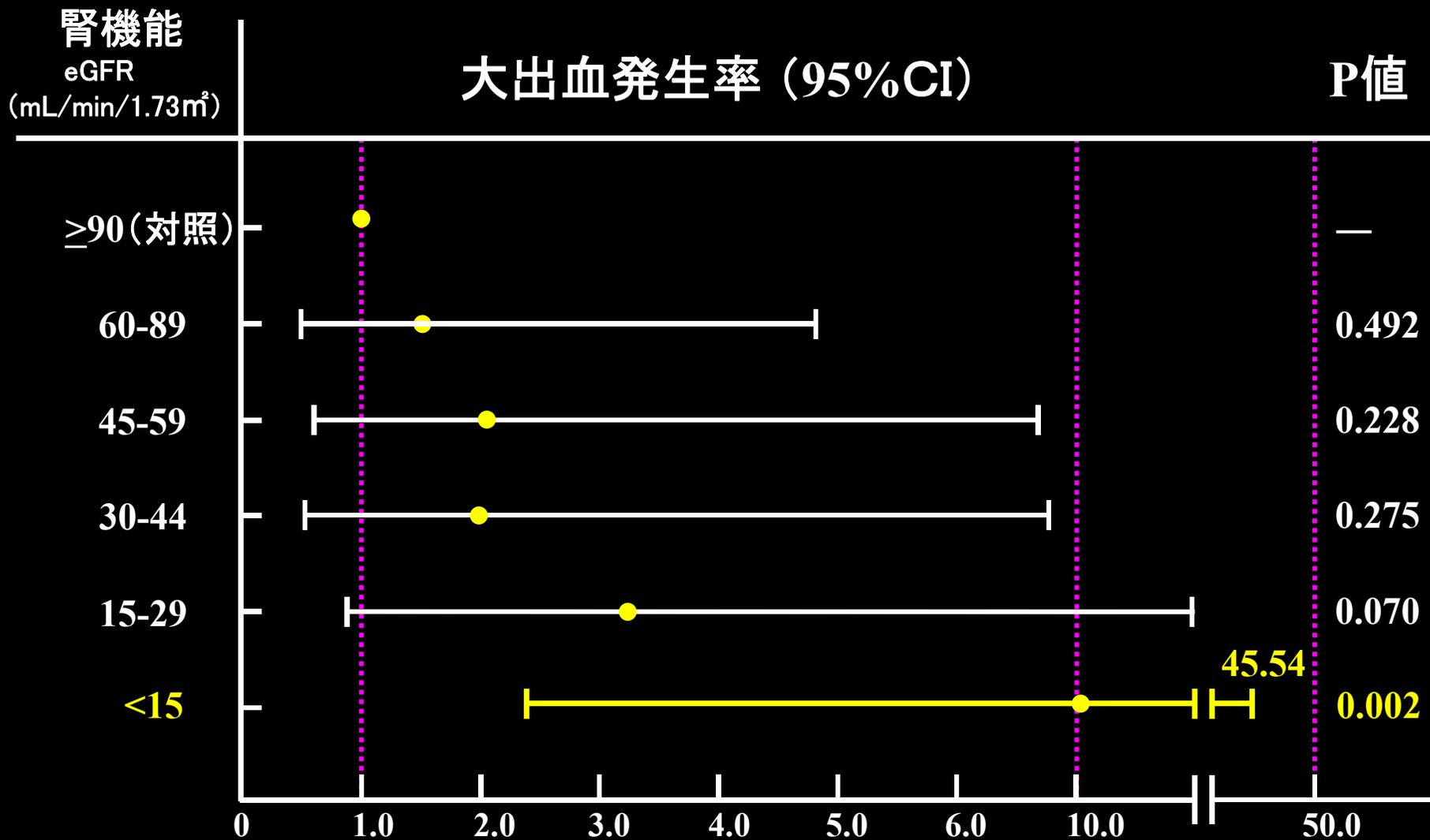


緊急入院の2/3を抗血栓薬、糖尿病薬が占める

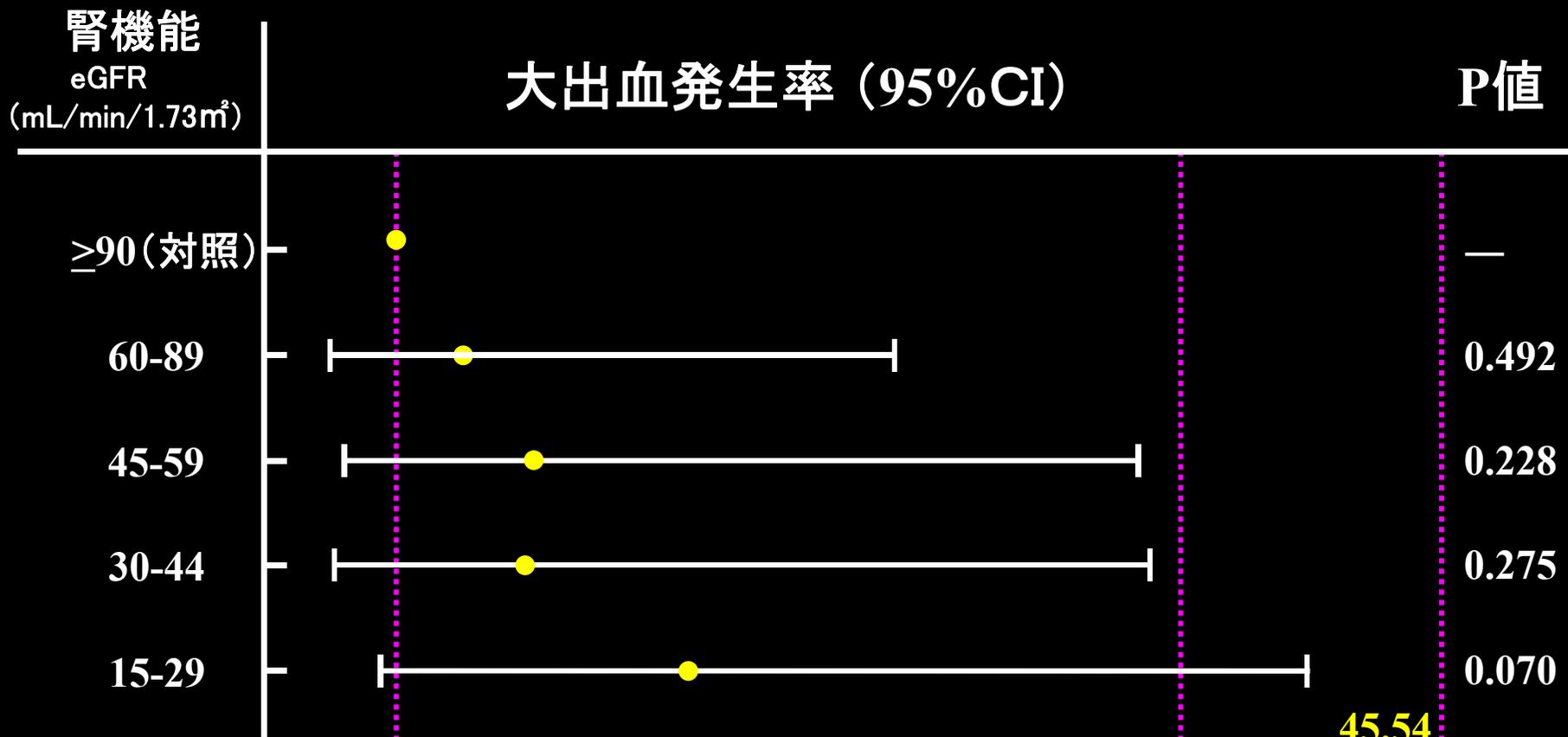


- ・米国では年間推定10万人の高齢者が薬剤有害反応のために入院する。
- ・緊急入院の原因のほとんどが4つの一般的な製剤による。
- ・有害事象の48%が80歳以上でその2/3が過剰服用による

ワルファリン服用者の 大出血発生率と腎機能の関係



ワルファリン服用者の 大出血発生率と腎機能の関係



PT-INRの目標値は通常2.0~3.0だが日本の
高齢者では1.6~2.6、透析患者は2.0以下

ダビガトランによる中毒性副作用症例

80歳代女性で、ワルファリンカリウムから切り替えを行い、1日220mg/日を投与。投与開始から12日目で血痰、鼻出血を認め、15日目（投与中止日）に血痰、呼吸困難を認め、救急外来に搬送され、翌日に死亡している。発症した副作用は、肺胞出血、呼吸不全、鼻出血、喀血、貧血、血尿、タール便。臨床検査値は、血清Crが投与開始50日前に2.21mg/dL、投与中止日は4.2mg/dL、BUNは投与中止日に53.8mg/dL。

ダビガトランの尿中排泄率は85%と高く、70歳以上の患者では1回110mgを1日2回を考慮する。本症例は38.9kgの体重だが85歳と仮定すると、血清Cr2.21mg/dLであればCCrは11.4mL/minなので明らかに投与禁忌の症例。

Cockcroft & Gault 法

$$\text{推算CCr (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85 (\text{女性})}{72 \times \text{血清Cr (mg/dL)}}$$

プラザキサの添付文書からわかること

CL: 110mL/min

Vd: 1.0L/kg

fe: 85%

BA: 6.5%

PBR: 35%

$t_{1/2}$: 11~13hr

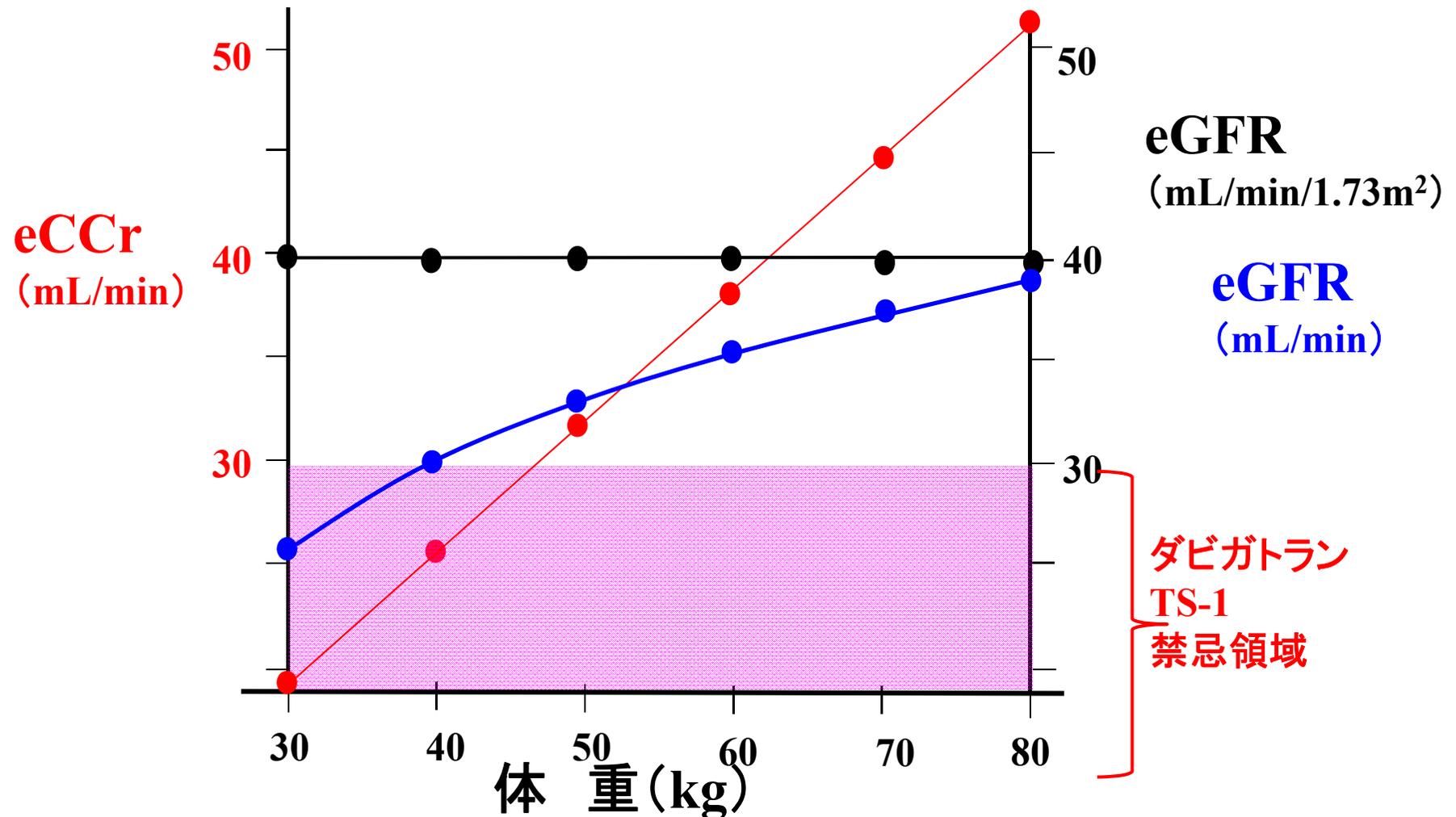
CYPによって代謝されないがP-糖タンパク質基質

常用量は1回150mgを1日2回。ただし中等度の腎障害患者（CCr30-50）、P-糖蛋白阻害薬併用患者、70歳以上の患者、消化管出血の既往のある患者では1回110mgを1日2回を考慮する。

透析患者を含む高度の腎障害（CCr<30）では腎排泄性であり、出血の危険性が増大するため禁忌。

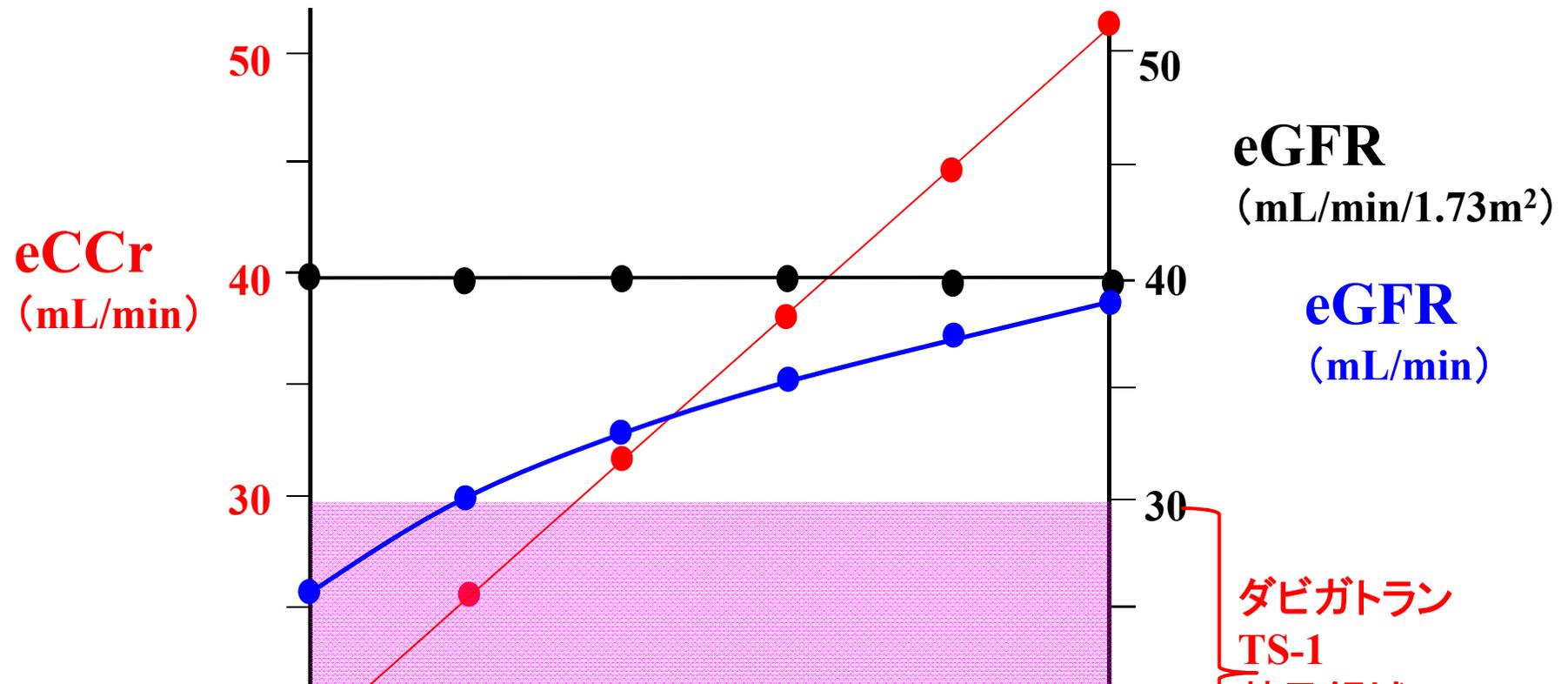
体重とeCCr、eGFRの関係

85歳女性血清Cr値1.0mg/dL、身長150cmの場合



体重とeCCr、eGFRの関係

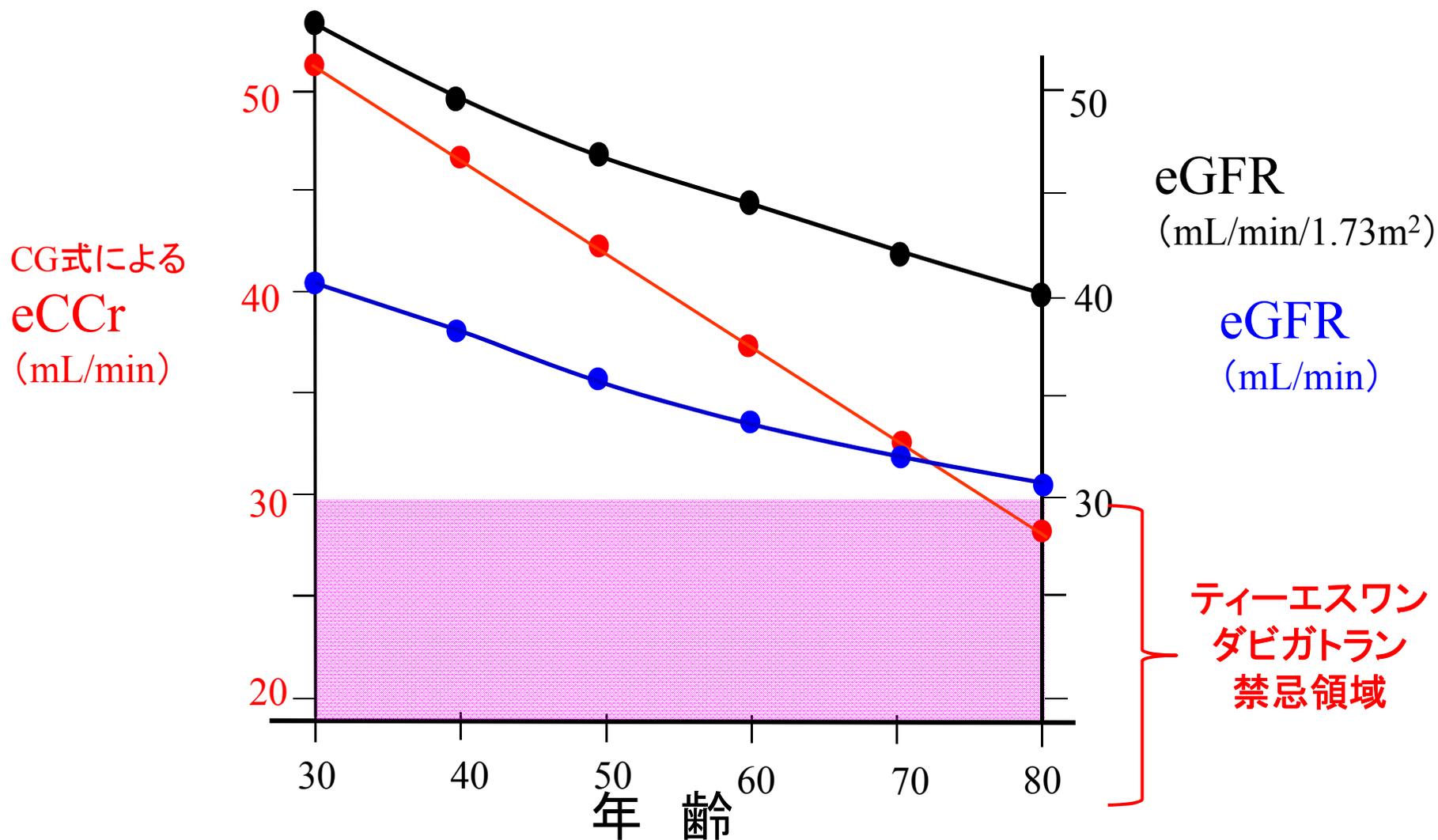
85歳女性血清Cr値1.0mg/dL、身長150cmの場合



本症例の体重が30～40kgであればCG式によるCCrではダビガトランは禁忌のはずだが、50kg以上であれば投与可能になるが、出血のリスクも増大する。

年齢とeCCr、eGFRの関係

体重40kgの女性血清Cr値1.0mg/dL、身長150cmの場合



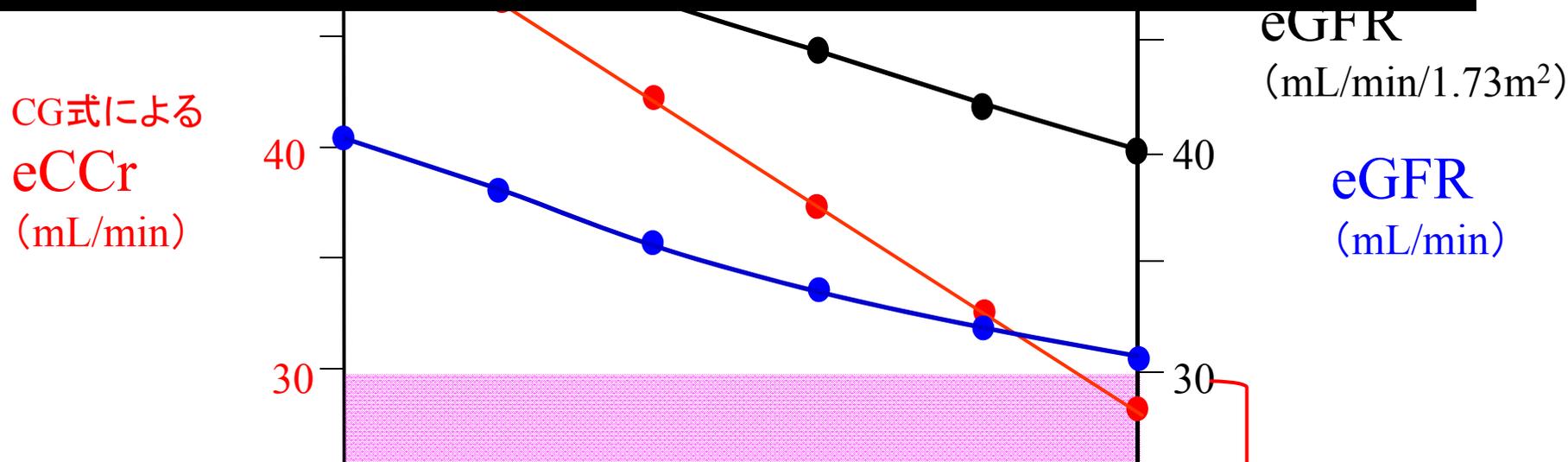
年齢とeCCr、eGFRの関係

体重40kgの女性血清Cr値1.0mg/dL、身長150cmの場合

日本人向けGFR推算式:

$$eGFR \text{ (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739$$

(女性)



CG式によるCCrでは若年者の腎機能高値、加齢による腎機能低下が顕著。かつては加齢とともにCCrは1年間に1mL/min低下すると言われていたが、これはCG式によるものであって、実際にはもっと緩徐に低下する。

納得できない 今年の国試問題



第100回薬剤師国家試験問題（2015年）

問334

65歳男性。体重72kg。非弁膜症性心房細動との診断で下記の処方薬を服用していた。数日前から、めまい、ふらつき、冷汗、手の震え、軽度の意識障害にて昨日入院となった。本日病室を訪問した薬剤師は、下記の処方薬を日頃欠かさず服用していたことを付添いの家族から聴取した。また、カルテから入院時検査結果が血清クレアチニン値は2.0mg/dL、BUNは39mg/dL、空腹時血糖は40mg/dLであることを確認した。

シベンゾリンコハク酸塩錠100mg 1回1錠(1日3錠)

ベラパミル塩酸塩錠40mg 1回1錠(1日3錠)

ニコランジル錠5mg1回1錠(1日3錠) 1日3回 朝昼夕食後

ダビガトランエテキシラートカプセル110mg 1日1カプセル(1日2カプセル)

ニフェジピン徐放錠10mg (12時間持続) 1回1錠(1日2錠)1日2回 朝夕食後

担当の薬剤師は、入院時の不快症状と検査値から薬の副作用を疑い、医師に薬剤の変更を提案しようと考えた。該当する薬剤はどれか。1つ選べ。

1 シベンゾリンコハク酸塩錠

2 ベラパミル塩酸塩錠

3 ニコランジル錠

4 ダビガトランエテキシラートメタンサルホン酸塩カプセル

5 ニフェジピン徐放錠

第100回薬剤師国家試験問題（2015年）

65歳男性。体重72kg。非弁膜症性心房細動との診断で下記の処方薬を服用していた。数日前から、めまい、ふらつき、冷汗、手の震え、軽度の意識障害にて昨日入院となった。本日病室を訪問した薬剤師は、下記の処方薬を日頃欠かさず服用していたことを付添いの家族から聴取した。また、カルテから入院時検査結果が血清クレアチニン値は2.0mg/dL、BUNは39mg/dL、空腹時血糖は40mg/dLであることを確認した。

シベンゾリンコハク酸塩錠100mg 1回1錠(1日3錠)
ベラパミル塩酸塩錠40mg 1回1錠(1日3錠)
ニコランジル錠5mg1回1錠(1日3錠) 1日3回 朝昼夕食後
ダビガトランエテキシラートカプセル110mg 1日1カプセル(1日2カプセル)
ニフェジピン徐放錠10mg (12時間持続) 1回1錠(1日2錠)1日2回 朝夕食後

担当の薬剤師は、入院時の不快症状と検査値から薬の副作用を疑い、医師に薬剤の変更を提案しようと考えた。該当する薬剤はどれか。1つ選べ。

- 1 シベンゾリンコハク酸塩錠
- 2 ベラパミル塩酸塩錠
- 3 ニコランジル錠
- 4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル
- 5 ニフェジピン徐放錠

第100回薬剤師国家試験問題（2015年）

65歳男性。体重72kg。非弁膜症性心房細動との診断で下記の処方薬を服用していた。数日前から、めまい、ふらつき、冷汗、手の震え、軽度の意識障害にて昨日入院となった。本日病室を訪問した薬剤師は、下記の処方薬を日頃欠かさず服用していたことを付添いの家族から聴取した。また、カルテから入院時検査結果が血清クレアチニン値は2.0mg/dL、BUNは39mg/dL、空腹時血糖は40mg/dLであることを確認した。

シベンゾリンコハク酸塩錠100mg 1回1錠(1日3錠)

ベラパミル塩酸塩錠40mg 1回1錠(1日3錠)

ニコランジル錠5mg1回1錠(1日3錠) 1日3回 朝昼夕食後

ダビガトランエテキシラートカプセル110mg 1日1カプセル(1日2カプセル)

ニフェジピン徐放錠10mg(12時間持続) 1回1錠(1日2錠)1日2回 朝夕食後

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW} \times 0.85 (\text{女性})}{72 \times \text{SCr}} = \frac{(140 - 65) \times 72}{72 \times 2.0} = 32.5 \text{ mL/min}$$

担当の薬剤師は、入院時の不快症状と検査値から薬の副作用を疑い、医師に薬剤の変更を提案しようと考えた。該当する薬剤はどれか。1つ選べ。

第100回薬剤師国家試験問題（2015年）

65歳男性。体重72kg。非弁膜症性心房細動との診断で下記の処方薬を服用していた。数日前から、めまい、ふらつき、冷汗、手の震え、軽度の意識障害にて昨日入院となった。本日病室を訪問した薬剤師は、下記の処方薬を日頃欠かさず服用していたことを付添いの家族から聴取した。また、カルテから入院時検査結果が血清クレアチニン値は2.0mg/dL、BUNは39mg/dL、空腹時血糖は40mg/dLであることを確認した。

シベンゾリンコハク酸塩錠100mg 1回1錠(1日3錠)

ベラパミル塩酸塩錠40mg 1回1錠(1日3錠)

ニコランジル錠5mg1回1錠(1日3錠) 1日3回 朝昼夕食後

ダビガトランエテキシラートカプセル110mg 1日1カプセル(1日2カプセル)

ニフェジピン徐放錠10mg (12時間持続) 1回1錠(1日2錠)1日2回 朝夕食後

$$eCCr = \frac{(140 - \text{Age}) \times \text{BW} \times 0.85 (\text{女性})}{72 \times \text{SCr}} = \frac{(140 - 65) \times 72}{72 \times 2.0} = 32.5 \text{ mL/min}$$

担当の薬剤師は、入院時の不快症状と検査値から薬の副作用を疑い、医師に薬剤の変更を提案しようと考えた。該当する薬剤はどれか。2つ選べ。

1 シベンゾリンコハク酸塩錠

4 ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩カプセル

まだまだあるCKD 患者のハイリスク薬



リリカ®により呂律困難になった透析患者

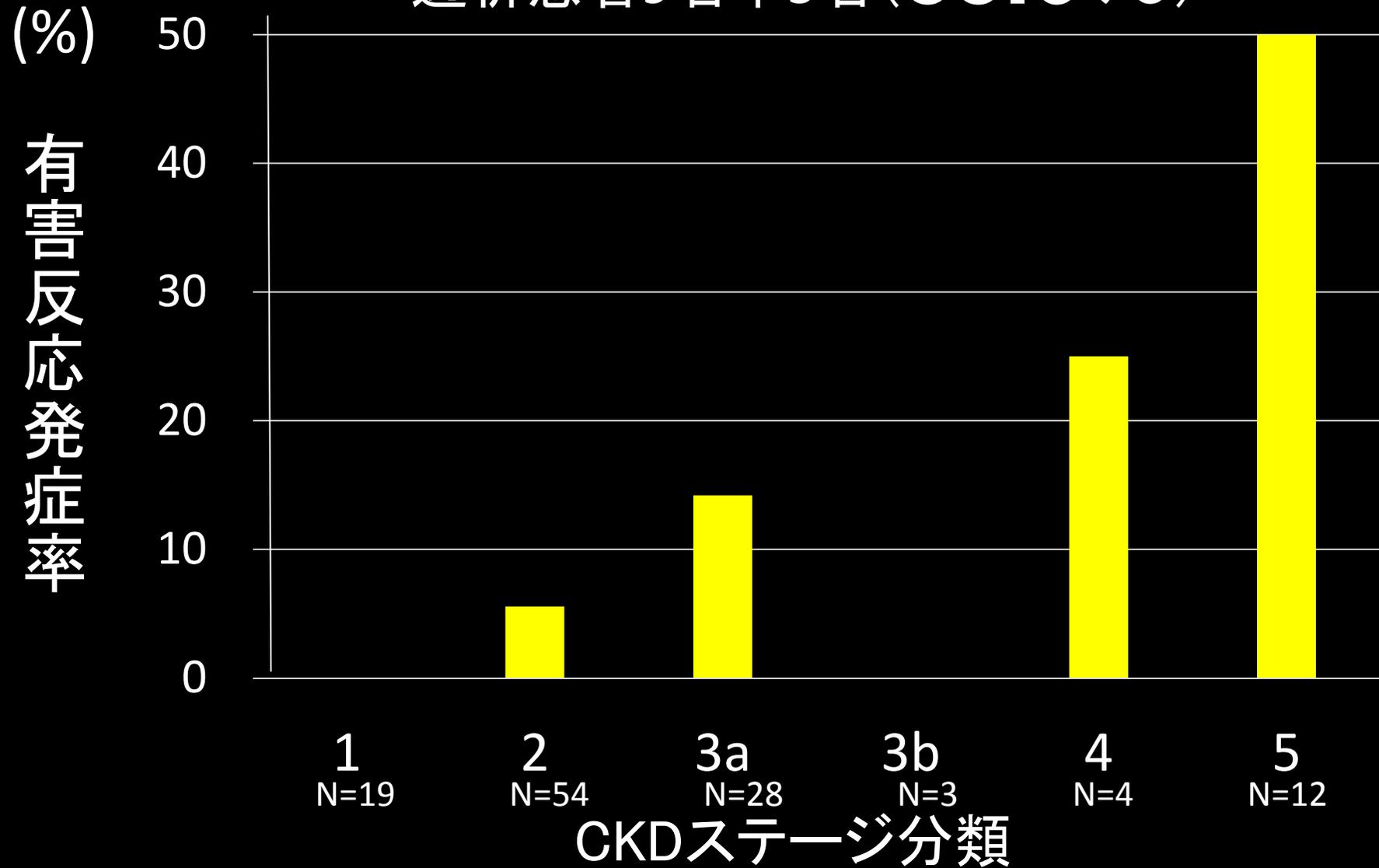
76歳の女性透析患者。150cm、体重46.3kg。帯状疱疹後痛によりリリカ®を添付文書に記載されている透析患者の推奨用量(初期用量:25又は50mg、維持量:50又は75mg、最高投与量:100又は150mg)に則り、1日25mgが投与されたが、開始3日後に呂律困難・意識障害が発症した。

ポイント

添付文書に記載された投与量に従っても、理由は不明だが腎機能が低下すればするほどめまい・傾眠などの副作用発症率が高くなる。体重が軽めの症例が多い傾向にあった。米国のLYRICA®の腎機能別用量設定がわが国のリリカ®の添付文書の神経障害性疼痛の腎機能別用量設定と全く同じことが原因かもしれない。

CKDステージ別有害事象発症率

透析患者9名中5名 (55.6%)

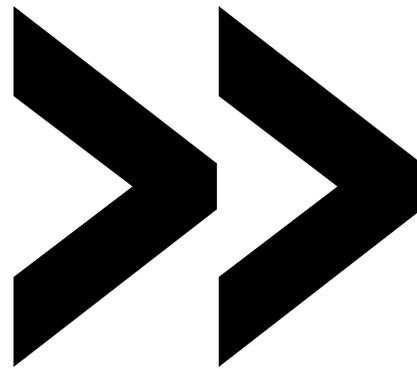
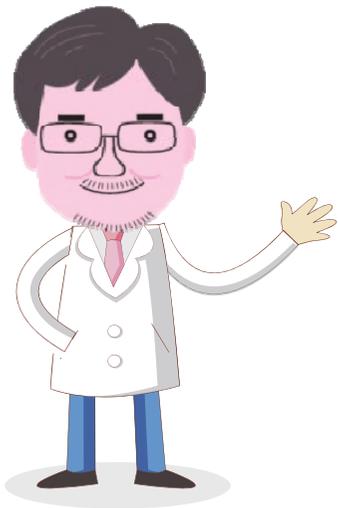


プレガバリンの副作用発生群と非発生群の比較

	発生群 (n=14)	非発生群 (n=109)	P値
年齢	77.0±9.1	68.4±13.9	0.0052
男/女比	5/9	60/49	0.28
BW(kg)	47.84±10.69	57.81±12.75	0.006
維持用量(mg)	64.29±37.61	108.72±67.13	0.00099
S-Cr(mg/dL)	4.30±4.62	1.26±1.92	0.029
eGFR(mL/min/1.73m ²)	32.64±27.95	68.0±25.3	0.00037
DM/non-DM	5/9	38/71	0.95

高齢者で体重の軽い症例で腎機能が低ければ低いほど添付文書よりさらに減量が必要！

オキサロール®軟膏 による急性腎不全



軟膏による急性腎障害？

軽度の腎機能低下 (CCr: 66mL/min) のあった60歳代男性に尋常性乾癬のため、チガソン[®]内服とオキサロール[®]軟膏を併用していたが、全身倦怠感を訴え、血清Cr値11.16mgに上昇し、BUN 158.2mg/dL、血清K値8.1 mEq/L、Ca濃度12.4mg/dLと急上昇し、FE_{Na} (尿中Na分画排泄率) が8%と急性腎性腎不全が疑われ、緊急血液透析を必要とする重篤な急性腎不全に至った。

平山 尚, 他: 透析会誌45: 63-68, 2012.より引用

健康成人男子5例にマキサカルシトール3.3 μ g/回を1回静注投与時のAUCは 354 ± 135 pg·h/mL

尋常性乾癬患者4例にマキサカルシトール軟膏4gを1日1回3日間塗擦1日目のAUCは 4177 ± 2369 pg·h/mL

VD軟膏による高Ca血症とAKI併発例

平山 尚, 他: 透析会誌45: 63-68, 2012より引用

報告者	年齢	性別	既往歴	血清 Ca (mg/dL)	血清 Cr (mg/dL)	使用期間 (日)	使用薬剤・使用量	血中 1,25-(OH) ₂ VD ₃ (pg/mL)
中田ら	83	男	慢性腎不全 (Cr 1.5 mg/dL)	14.8	3.9	17	Maxacalcitol 4 g/day	測定なし
	55	男	慢性腎不全 (Cr 4.4 mg/dL)	12.5	5.3	225	Maxacalcitol 1.4-8 g/day	測定なし
喜田ら	53	男	慢性腎不全 腹膜透析中	14.8	10.56	18	Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
三崎ら	50	男	慢性関節リウマチ (Cr 0.75 mg/dL)	12.1	1.87	40	Maxacalcitol 4 g/day	3.1
高安ら	86	男	心不全, 高血圧	14.3	≒2.0	45	Calcipotriol 70 g/week	271
岩室ら	85	男	慢性腎不全 (Cr 3.67 mg/dL)	15.3	6.69	38	Maxacalcitol 不明	測定なし
	74	男	慢性腎不全 (Cr 2.63 mg/dL)	14.5	3.21	38	Tacalcitol 不明	測定なし
高橋ら	70	男	前立腺肥大症, 狭心症	11.4	2.20	108	Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
	38	男	統合失調症	13.4	2.33	19	Maxacalcitol 8 g/day	測定なし
林ら	81	女	統合失調症, 慢性腎不全 (Cr 1.8~2.3 mg/dL)	14.3	3.5	12	Maxacalcitol 6 g/day	測定なし
岩田ら	63	男	高血圧, 高尿酸血症, 慢性腎不全 (Cr 1.5 mg/dL)	14.3	3.98	34	Maxacalcitol 10 g/day	25.9
	77	女	高血圧, 高尿酸血症, 慢性腎不全 (Cr 2~3 mg/dL)	14.1	4.13	8	Maxacalcitol 6 g/day	52.4
河原ら	85	女	特記事項なし	13.6	2.1	20	Calcipotriol 90 g/week	94.4
政次ら	67	女	特記事項なし	14.4	2.8	42	Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
島津ら	55	女	貧血	14.5	2.08	298	Maxacalcitol 4.2 g/day	48.8

VD軟膏による高Ca血症とAKI併発例

平山 尚, 他: 透析会誌45: 63-68, 2012より引用

報告者	年齢	性別	既往歴	血清 Ca (mg/dL)	血清 Cr (mg/dL)	使用期間 (日)	使用薬剤・使用量	血中 1,25-(OH) ₂ VD ₃ (pg/mL)
中田ら	83	男	慢性腎不全 (Cr 1.5 mg/dL)	14.8	3.9	17	③ Maxacalcitol 4 g/day	測定なし
	55	男	慢性腎不全 (Cr 4.4 mg/dL)	12.5	5.3	225	Maxacalcitol 1.4-8 g/day	測定なし
喜田ら	53	男	慢性腎不全 腹膜透析中	14.8	10.56	18	④ Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
三崎ら	50	男	慢性関節リウマチ (Cr 0.75 mg/dL)	12.1	1.87	40	Maxacalcitol 4 g/day	3.1
高安ら	86	男	心不全, 高血圧	14.3	≒2.0	45	Calcipotriol 70 g/week	271
岩室ら	85	男	慢性腎不全 (Cr 3.67 mg/dL)	15.3	6.69	38	Maxacalcitol 不明	測定なし
	74	男	慢性腎不全 (Cr 2.63 mg/dL)	14.5	3.21	38	Tacalcitol 不明	測定なし
高橋ら	70	男	前立腺肥大症, 狭心症	11.4	2.20	108	Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
	38	男	統合失調症	13.4	2.33	19	Maxacalcitol 8 g/day	測定なし
林ら	81	女	統合失調症, 慢性腎不全 (Cr 1.8~2.3 mg/dL)	14.3	3.5	12	② Maxacalcitol 6 g/day	測定なし
岩田ら	63	男	高血圧, 高尿酸血症, 慢性腎不全 (Cr 1.5 mg/dL)	14.3	3.98	34	Maxacalcitol 10 g/day	25.9
	77	女	高血圧, 高尿酸血症, 慢性腎不全 (Cr 2~3 mg/dL)	14.1	4.13	8	① Maxacalcitol 6 g/day	52.4
河原ら	85	女	特記事項なし	13.6	2.1	20	Calcipotriol 90 g/week	94.4
政次ら	67	女	特記事項なし	14.4	2.8	42	Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
島津ら	55	女	貧血	14.5	2.08	298	Maxacalcitol 4.2 g/day	48.8

VD軟膏による高Ca血症とAKI併発例

平山 尚, 他: 透析会誌45: 63-68, 2012より引用

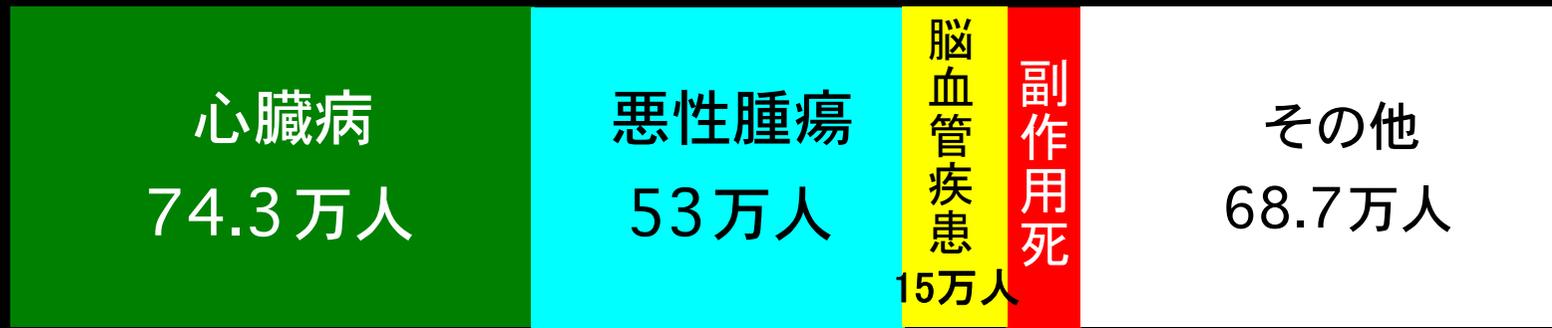
報告者	年齢	性別	既往歴	血清 Ca (mg/dL)	血清 Cr (mg/dL)	使用期間 (日)	使用薬剤・使用量	血中 1,25-(OH) ₂ VD ₃ (pg/mL)
中田ら	83	男	慢性腎不全 (Cr 1.5 mg/dL)	14.8	3.9	17	③ Maxacalcitol 4 g/day	測定なし
	55	男	慢性腎不全 (Cr 4.4 mg/dL)	12.5	5.3	225	Maxacalcitol 1.4-8 g/day	測定なし
喜田ら	53	男	慢性腎不全 腹膜透析中	14.8	10.56	18	④ Maxacalcitol 10 g/day	測定なし
三崎ら	50	男	慢性関節リウマチ (Cr 0.75 mg/dL)	12.1	1.87	40	Maxacalcitol 4 g/day	3.1
高安ら	86	男	心不全, 高血圧	14.3	≒2.0	45	Calcipotriol 70 g/week	271
岩室ら	85	男	慢性腎不全 (Cr 3.67 mg/dL)	15.3	6.69	38	Maxacalcitol 不明	測定なし
	74	男	慢性腎不全 (Cr 2.63 mg/dL)	14.5	3.21	38	Tacalcitol 不明	測定なし
							Maxacalcitol	

たとえ皮膚科であってもビタミンD軟膏投与時には血清Ca濃度および血清Cr濃度の定期的測定が必要。腎機能の低下した症例にはビタミンD軟膏を投与すべきではない。Ca製剤の服用やCa含有サプリメント摂取を避けるよう指導することも大切。

薬物の副作用はこんなに多い !!

米国における年間死亡者数～1994年の推計～

Lazarou, J et al: JAMA 279: 1200-1205, 1998



10.6万人 (総死亡者数221.6万人中6.7%)

日本の年間死亡者数～2011年～

厚生労働省大臣官房統計情報部人口動態・保健統計課「人口動態統計」



NSAIDsによる死亡者

米国では人口の1/3の約1億人が慢性疼痛を抱えていると推定されており、2,500万人はQOLの低下する中等度～重度の疼痛を有する。[2015年1月16日] MT Proより

米国ではNSAIDsによる上部消化管出血などの副作用で、年に10万3千人が入院し、変形性膝関節症に限っても1年に**1万6千人以上が死亡**している。(Singh G: Am J Ther 7: 115-121, 2000)

リウマチに関しては少なくとも**2,000人以上がNSAIDs服用に関連して死亡**している。

(Fries JF: Gastroenterology 96: 647-655, 1989)

米国では**アセトアミノフェンによる過量服用死は年に400人以上**。18th Feb, 2014, American Gastroenterological Association

ワルファリンとNSAIDsを併用した症例

75歳男性のうっ血性心不全、Afのためワルファリンを服用中。腎障害は指摘されていない。

変形性膝関節症のため、2ヶ月前より、整形外科でロルカム[®]4mg×3錠/日を処方される。

ロルカム[®]投与前は通常INRが2.0前後で安定していたため、1ヵ月後のINR検査は行われていなかった。食事内容に著変はなかったが、2ヶ月後突然消化管出血を起こし、入院精査すると血清Cr値は7.2mg/dLに上昇し、透析が必要となった。

本症例の出血、腎機能悪化原因は？

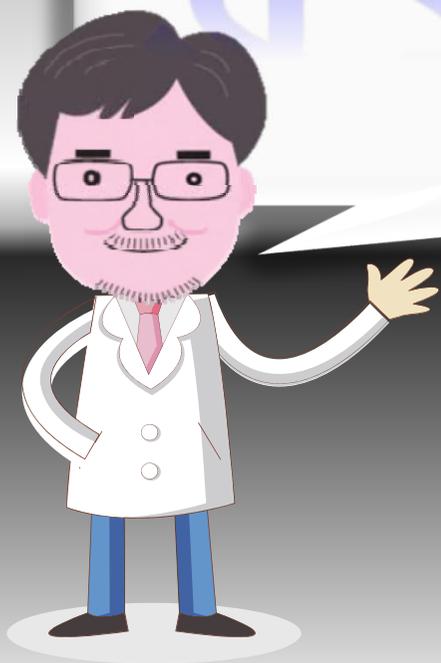
ワルファリン投与による消化管出血のリスクがNSAID投与による胃障害・抗血小板作用により激症化した。

高齢でうっ血性心不全という腎障害悪化因子があるにも関わらずNSAIDが漫然と投与されていた。

ロルノキシカムはCYP2C9阻害薬でありS-ワルファリン濃度(AUC)を1.58倍上昇させる(ラセミ体で1.32倍；Kohl C, Steinkellner M: Drug Metab Dispos 28:161-168, 2000)。

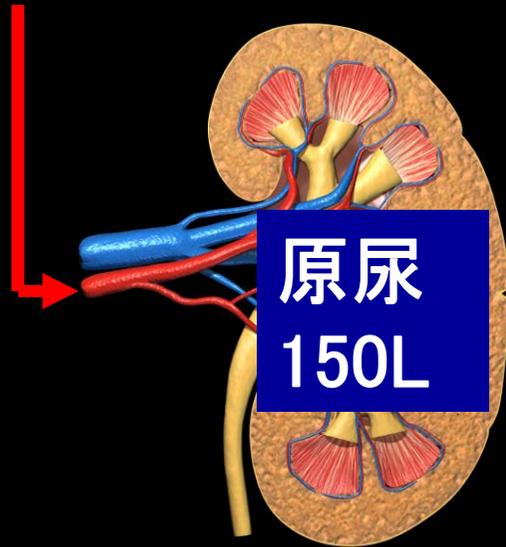
イブプロフェン、インドメタシン、メフェナム酸、ピロキシカム、テノキシカム、セレコキシブもCYP2C9を阻害する。

薬剤性腎障害 を未然に防ぐ



薬剤性腎障害はなぜ起こりやすい？

腎血流1500L



尿量1.5L/日

体重の1%に満たないのに循環血の20%、つまり1500L/日の血流量がある

薬物の曝露量が多い臓器

そのうち10%、つまり150L/日が細動脈から成る糸球体で濾過されて原尿になる

細動脈からなるため虚血の影響を受けやすい

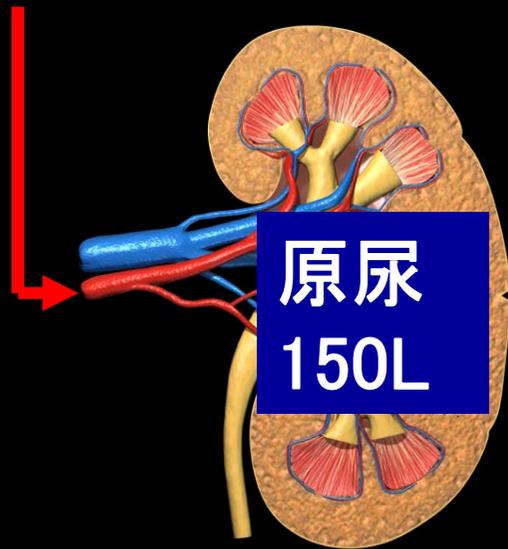
そのうち99%の水分、必要な栄養素を再吸収して1.5L/日の不要な濃縮尿を生産している。

薬物も再吸収され、尿細管上皮細胞に薬物が蓄積

尿細管で水が再吸収され、薬物が結晶化しやすい

薬剤性腎障害はなぜ起こりやすい？

腎血流1500L



体重の1%に満たないのに循環血の20%、つまり1500L/日の血流量がある

薬物の曝露量が多い臓器

そのうち10%、つまり150L/日が細動脈から成る糸球体で濾過されて原尿になる

細動脈からなるため虚血の影響を受けやすい

尿量1.5L/日

さらに……

そのうち99%の水分、必要な栄養素を再吸収して1.5L/日の不要な濃縮尿を

免疫反応が起こりやすい

急性腎不全

再吸収され、尿細管

の5~20%

に薬物が蓄積

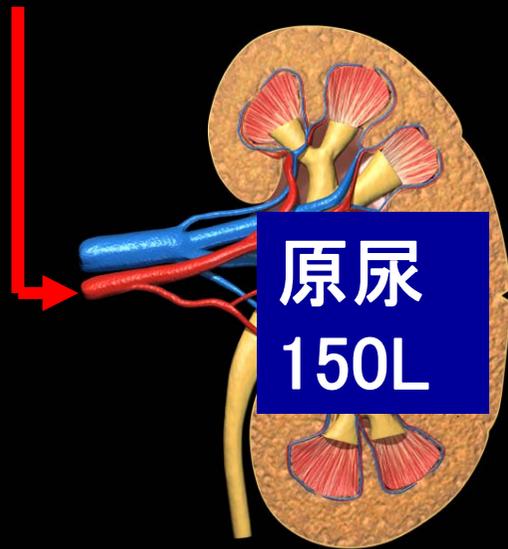
は薬剤性

フリーラジカルによる傷害を受けやすい

水が再吸収され、薬物が結晶化しやすい

薬剤性腎障害はなぜ起こりやすい？

腎血流1500L



体重の1%に満たないのに循環血の20%、つまり1500L/日

腎毒性
薬物

そのうち10%つまり150L/日が細動脈から濾過されて原尿になる

腎虚血
誘引薬物

腎虚血の影響を受けやすい

尿量1.5L/日

さらに……

そのうち99%の水分、必要な栄養素を再吸収して1.5L/日の不要な濃縮尿を

免疫原性
溶解度の低い薬物

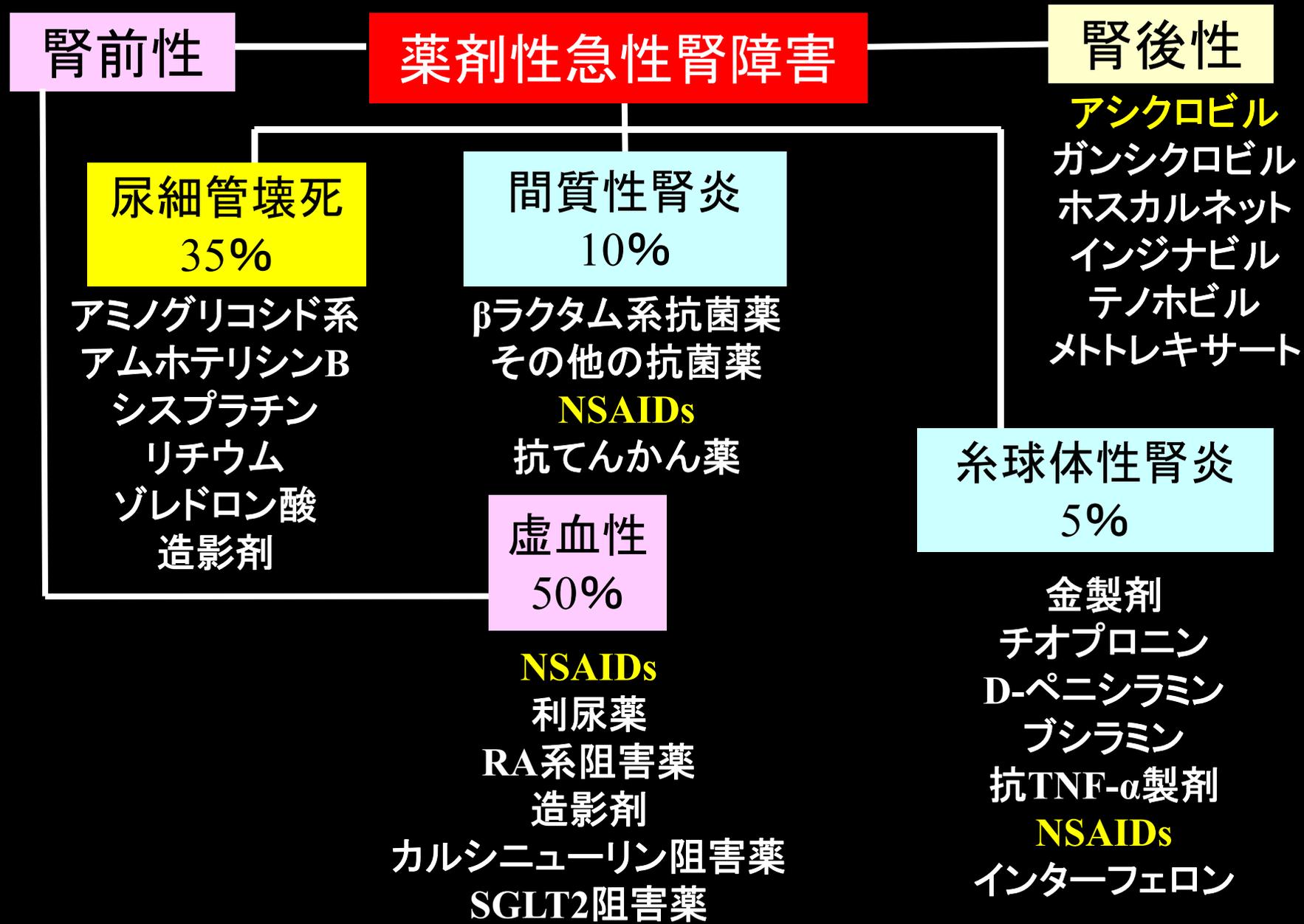
急性腎不全
の5~20%
は薬剤性

再吸収され、尿細管細胞に薬物が蓄積

フリー
を受けやすい
る傷害

水が再吸収され、薬物が結晶化しやすい

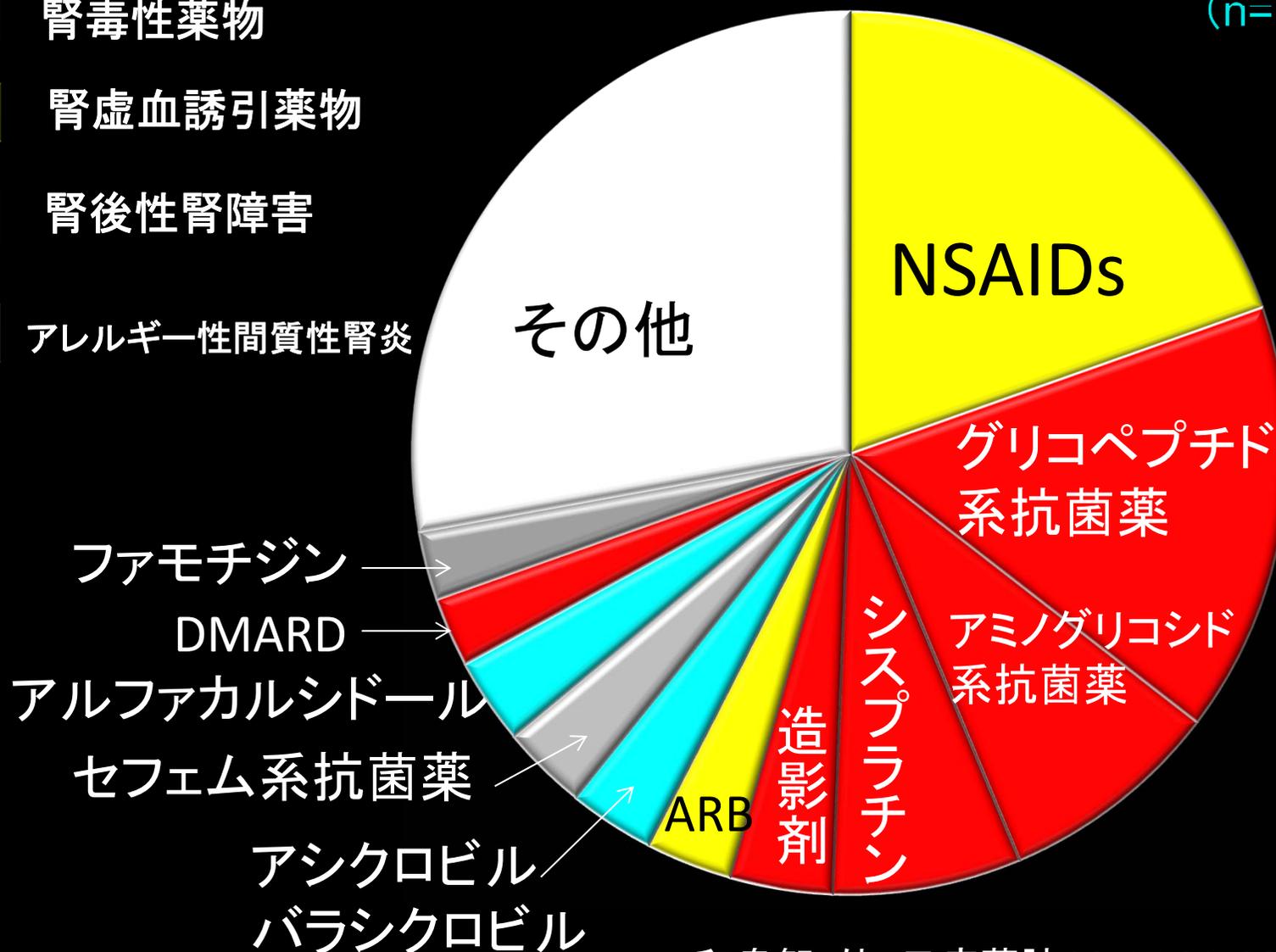
薬剤性急性腎障害の分類と原因薬剤の一部



薬剤性腎障害の発現を経験した薬剤

(n=158)

- 腎毒性薬物
- 腎虚血誘引薬物
- 腎後性腎障害
- アレルギー性間質性腎炎



和泉智, 他: 日病薬誌46: 17-21, 2010より引用

バラシクロビルによる急性腎障害

80代、女性、体重36kg ヘルペスのため他院でバルトレックス錠500mg 6錠・分3、ロキソニン60mg 3錠/日開始。

SCr:0.7、BUN:9.8mg/dL

投与4日目にAKIのため、紹介入院。SCr:6.2、BUN:45.7

内服薬はすべて中止。尿量減少。受け答えはできるが、傾眠傾向となりJCS-IIレベル。

中止翌日、透析施行。終了後も意識レベル大きな変化なし。

中止3日後、2回目の透析施行。意思疎通可能になる。

中止4日後、意識レベル改善し「数日前のことは覚えています。」透析不要となり食事再開。SCr:2.9mg/dLに改善。

バラシクロビルによる急性腎障害

80代、女性、体重36kg ヘルペスのため他院でバルトレック
クス錠500mg 6錠・分3、ロキソニン60mg 3錠/日開始。

SCr:0.7、BUN:9.8mg/dL

投与4日目にAKIのため、紹介入院。SCr:6.2、BUN:45.7

内服薬はすべて中止。尿量減少。受け答えはできるが、傾
眠傾向となりJCS-IIレベル。

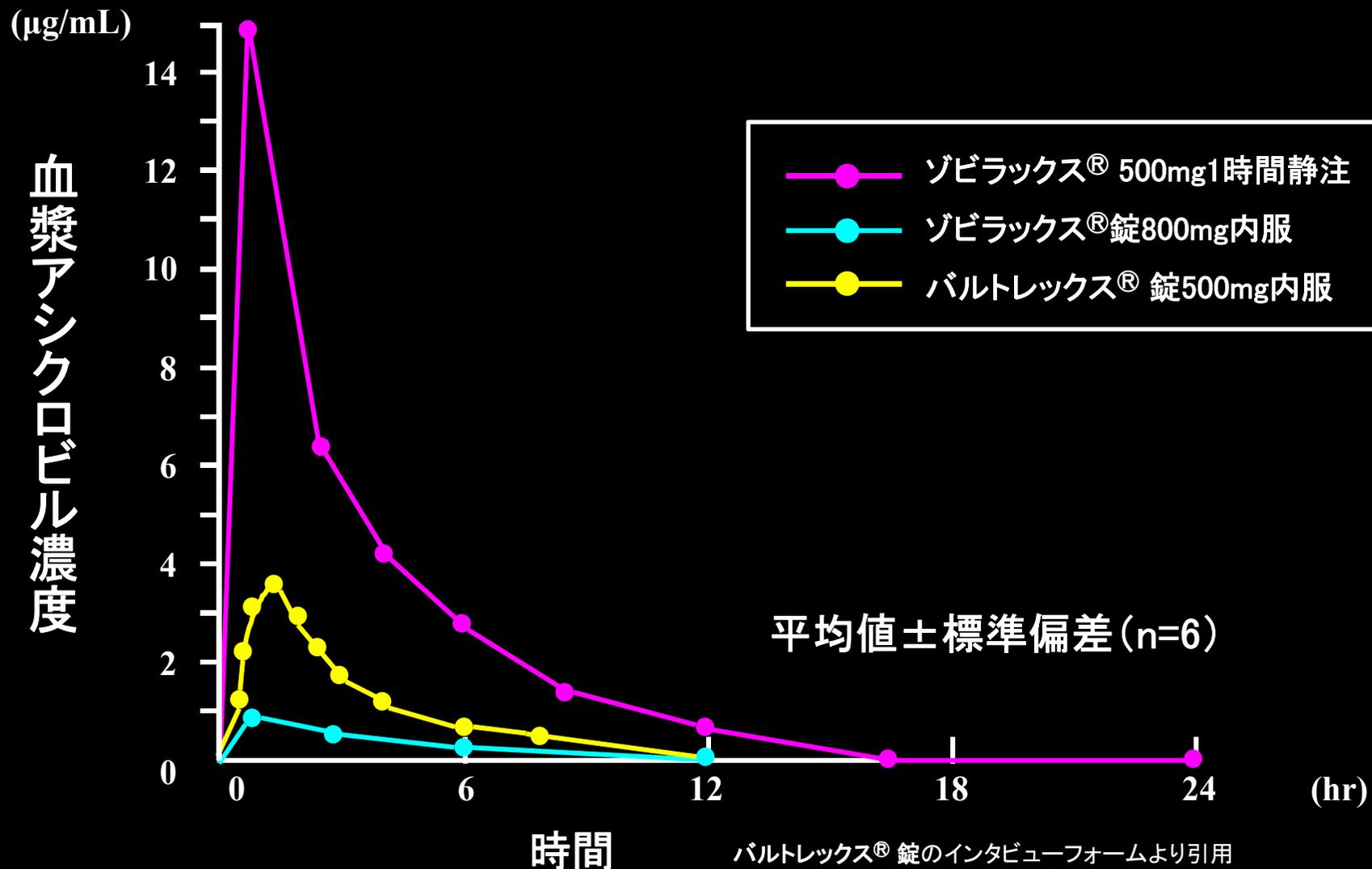
中止翌日、透析施行。終了後も意識レベル大きな変化なし。

中止3日後、2回目の透析施行。意思疎通可能になる。

中止4日後、意識レベル改善し「数日前のことは覚えていま

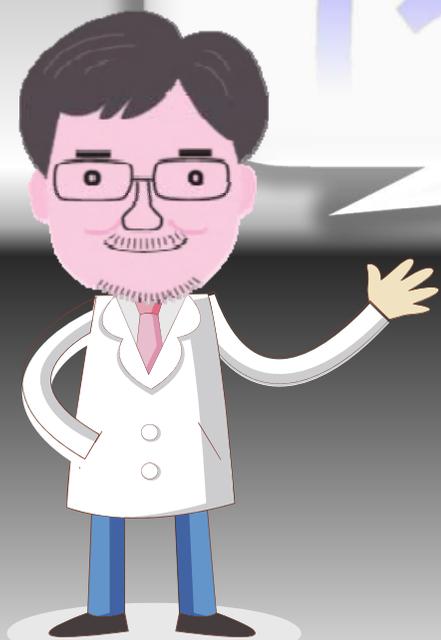
高齢者はS-Crが低くても体格や年齢を考慮して減量。吸収
率の低いアシクロビルのほうが良いかも？鎮痛薬を併用す
る際にはGFRを低下させないアセトアミノフェンを選択し、水
分摂取を促す必要がある。

剤型・プロドラッグの違いによる 血清アシクロビル濃度推移



バルトレックス®錠のインタビューフォームより引用
ゾビラックス®に関してはインタビューフォームの動態パラメータより推算

NSAIDS によるAKI



高齢者へのNSAIDs漫然投与

75歳男性、身長165cm、体重60kg。加齢に伴う膝関節症で整形外科を受診、痛み止めとしてロキソニンを1回1錠×1日3回毎食後服用で30日分投与された。50歳代から内科医を受診しACE阻害薬+利尿薬を服用している155/100mmHgである。血清Cr値1.2mg/dL、BUN 45mg/dL、eGFR 46.03 mL/min/1.73m² (44.13mL/min)と腎機能は低下していた。

NSAIDs服用2か月後に食欲不振・全身倦怠感を訴え内科受診、血清Cr値8.5mg/dLとなり透析導入が必要となった。

慢性糸球体腎炎、糖尿病、腎硬化症などの腎機能を悪化させる疾患の既往はなし。このような腎機能悪化症例は7月、8月に発症することが多い。

高齢者へのNSAIDs漫然投与

75歳男性、身長165cm、体重60kg。加齢に伴う膝関節症で整形外科を受診、痛み止めとしてロキソニンを1回1錠×1日3回毎食後服用で30日分投与された。50歳代から内科医を受診しACE阻害薬+利尿薬を服用している155/100mmHgである。血清Cr値1.2mg/dL、BUN 45mg/dL、eGFR 46.03 mL/min/1.73m² (44.13mL/min)と腎機能は低下していた。

ポイント！

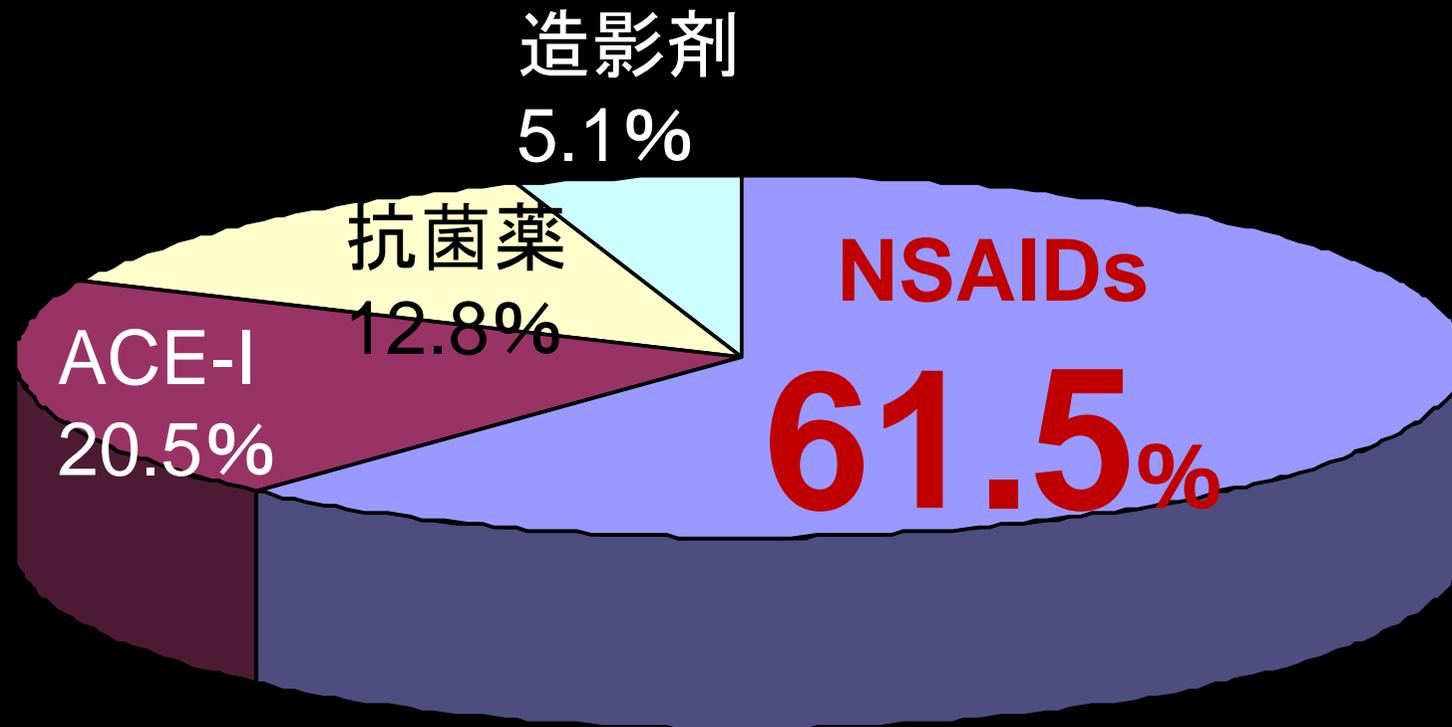
BUN/Cr > 20であり脱水が疑われるため心不全がなければ水分補給が必要

NSAIDsのAKIになるリスクはeGFR < 60mL/min/1.73m²、高齢者、利尿薬などによる脱水、心不全、高血圧など

本症例は高齢、高血圧、ACEI+利尿薬の投与既存の腎障害があるためNSAIDsの漫然投与は腎機能を悪化させやすい。

高齢者における薬剤性腎障害の起因薬物

高齢者のARF194名中、39名(20%)が薬剤性腎障害
NSAIDs服用者のうち5名、抗菌薬投与者のうち2名が死亡
高齢者ほど腎障害を起こしやすい。



NSAIDs投与による急性腎不全発症リスク

心不全の有無

RR[95%CI] 0 2.0 4.0 6.0 8.0 10.0 12.0

非投与
非投与+心不全
NSAIDsのみ
NSAIDs+心不全



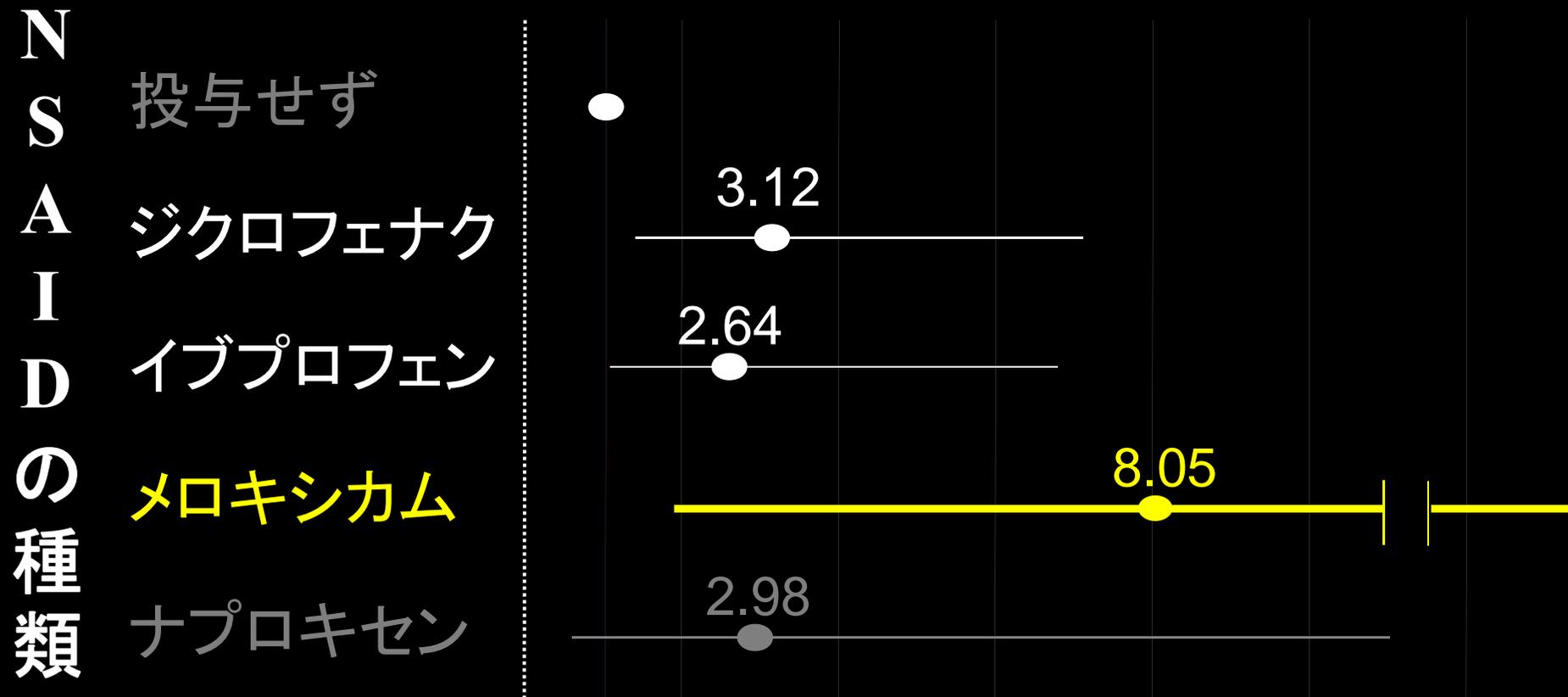
高血圧の有無

非投与
非投与+高血圧
NSAIDsのみ
NSAIDs+高血圧



NSAIDs投与による急性腎不全発症リスク

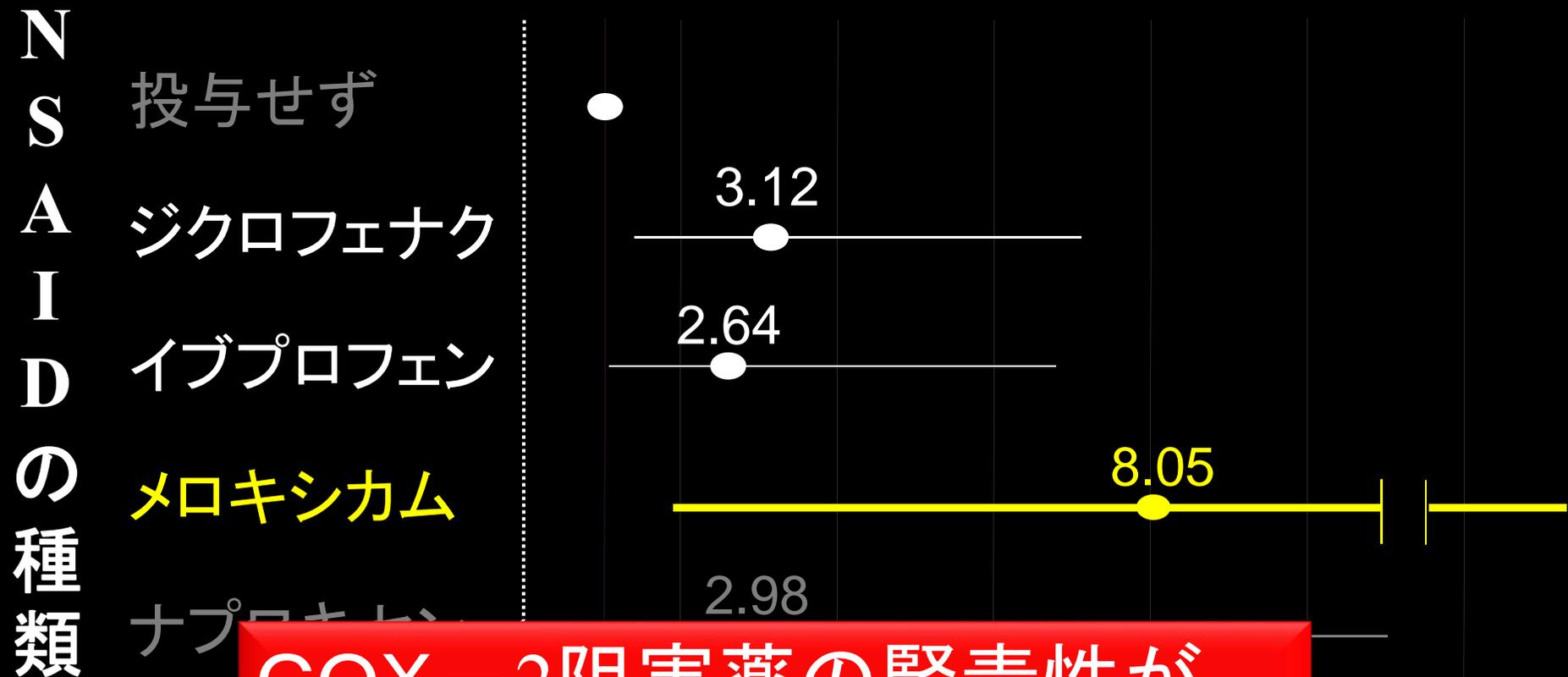
RR[95%CI] 0 2.0 4.0 6.0 8.0 12.0 32.0



Huerta C, et al: Am J Kidney Dis 45: 531-539, 2005より引用

NSAIDs投与による急性腎不全発症リスク

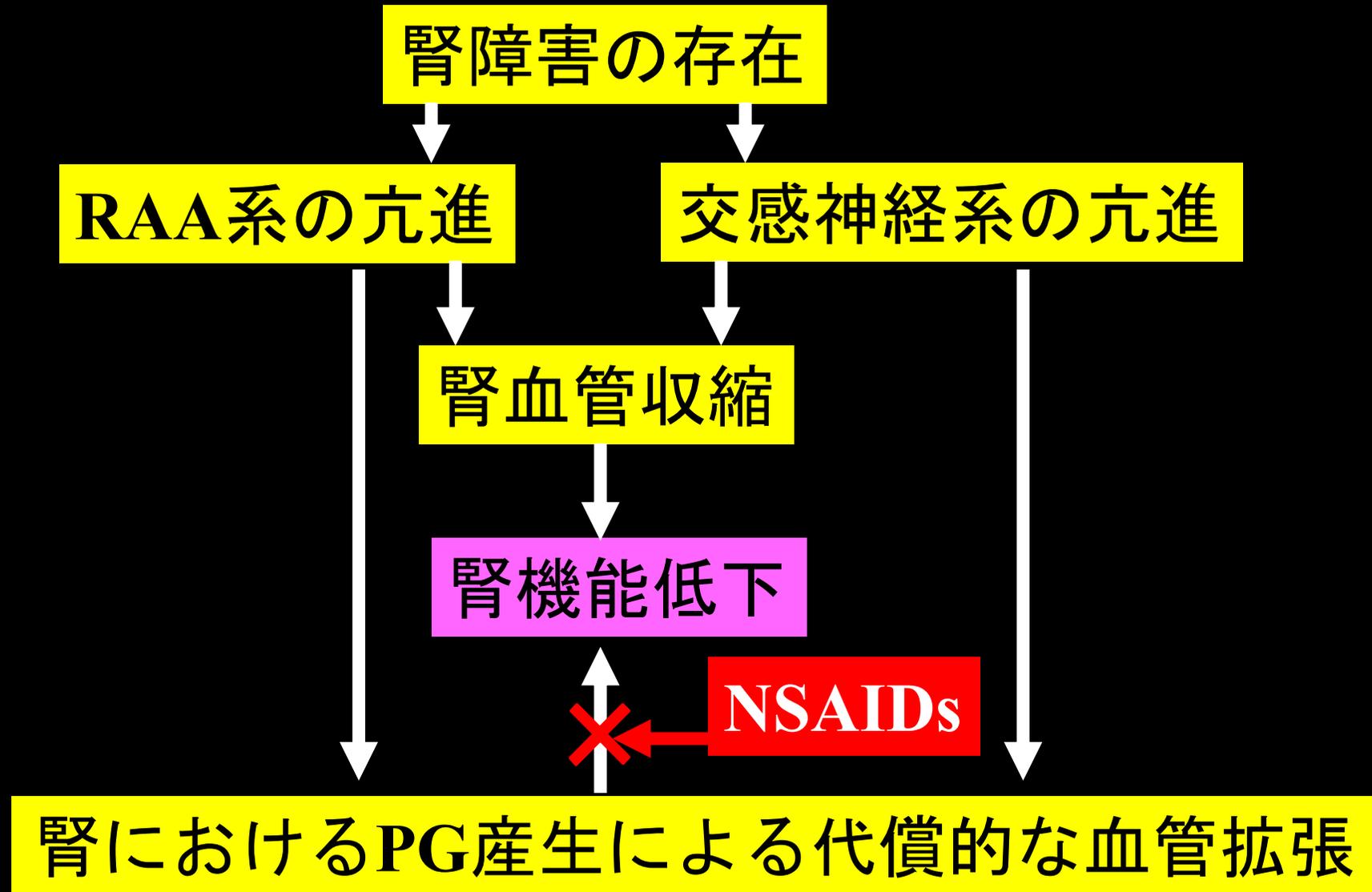
RR[95%CI] 0 2.0 4.0 6.0 8.0 12.0 32.0



COX-2阻害薬の腎毒性が低いというエビデンスはない？

より引用

NSAIDsによる腎障害のメカニズム



NSAIDsによる腎障害のリスク因子

既存の腎機能低下

高齢者

高血圧

糖尿病

心不全

利尿薬、RAS阻害薬、造影剤

夏

BUN/Cr > 20



NSAIDsによる腎障害のリスク因子

既存の腎機能低下

高齢者

高血圧

糖尿病

心不全



非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs) の常用など薬剤投与がCKD 重症化に影響することから、薬剤師に対するCKD に関する教育や啓発を行うことが望ましい。

今後の腎疾患対策のあり方について(腎疾患対策検討会報告書(H20.3))

ではどうする？

鎮痛解熱薬のアセトアミノフェン(APAP)を処方

外用NSAIDsを活用する ± 十分量のAPAP

可能な限り頓服での投与に変更してもらう ± APAP

漫然と投与するなら2週間おきに血清Cr値を測定

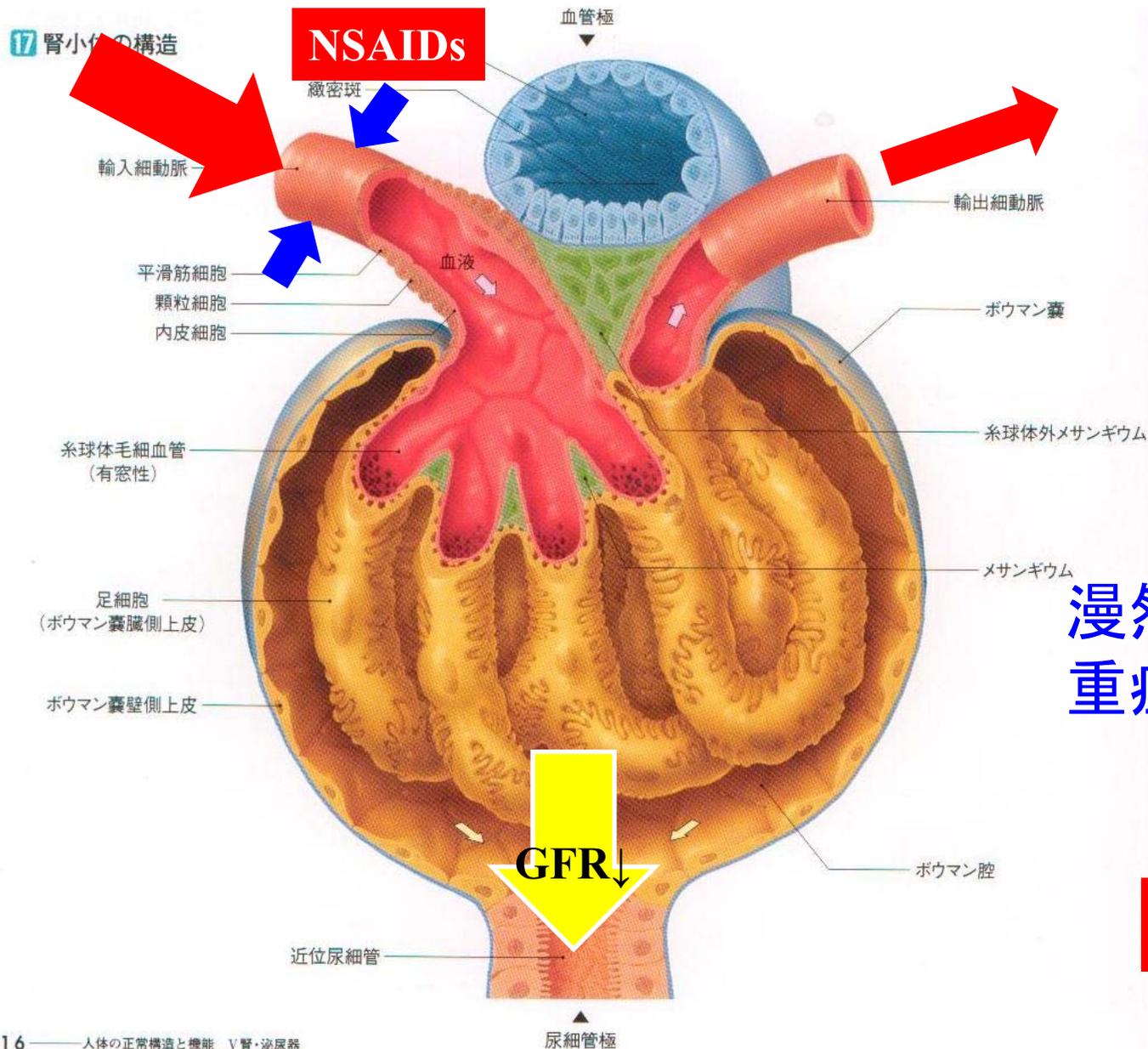
痛くない時には飲む必要がないと指導

鎮痛薬腎症は急性腎障害(AKI)ではなく乳頭壊死による慢性腎不全で原因は生涯にわたる数kgのフェナセチンまたはアセトアミノフェンの服用。

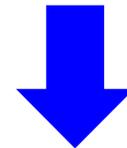
NSAIDs⇒AKI⇒漫然投与(週・月単位)⇒透析導入

アセトアミノフェン⇒GFR維持⇒大量漫然投与(年単位)⇒透析導入

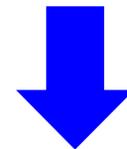
NSAIDsの作用



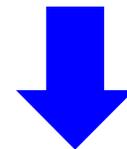
NSAIDs投与



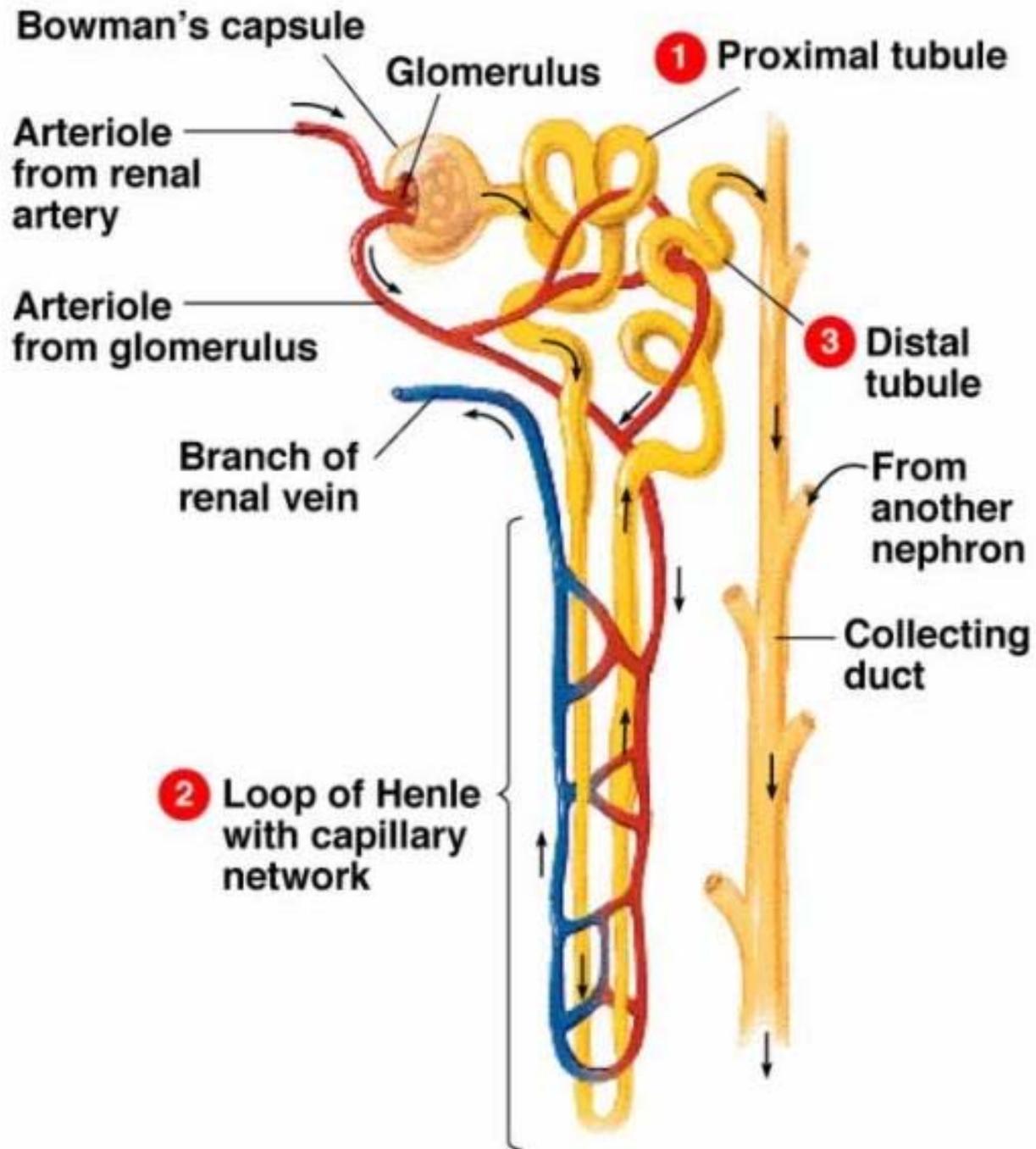
速やかに
虚血による
GFR低下



漫然投与により
重症な尿細管壊死



末期腎不全



生涯にわたる鎮痛薬服用量が3001g以上の患者のみ、 他群に比し6.02倍 有意に透析患者になりやすい

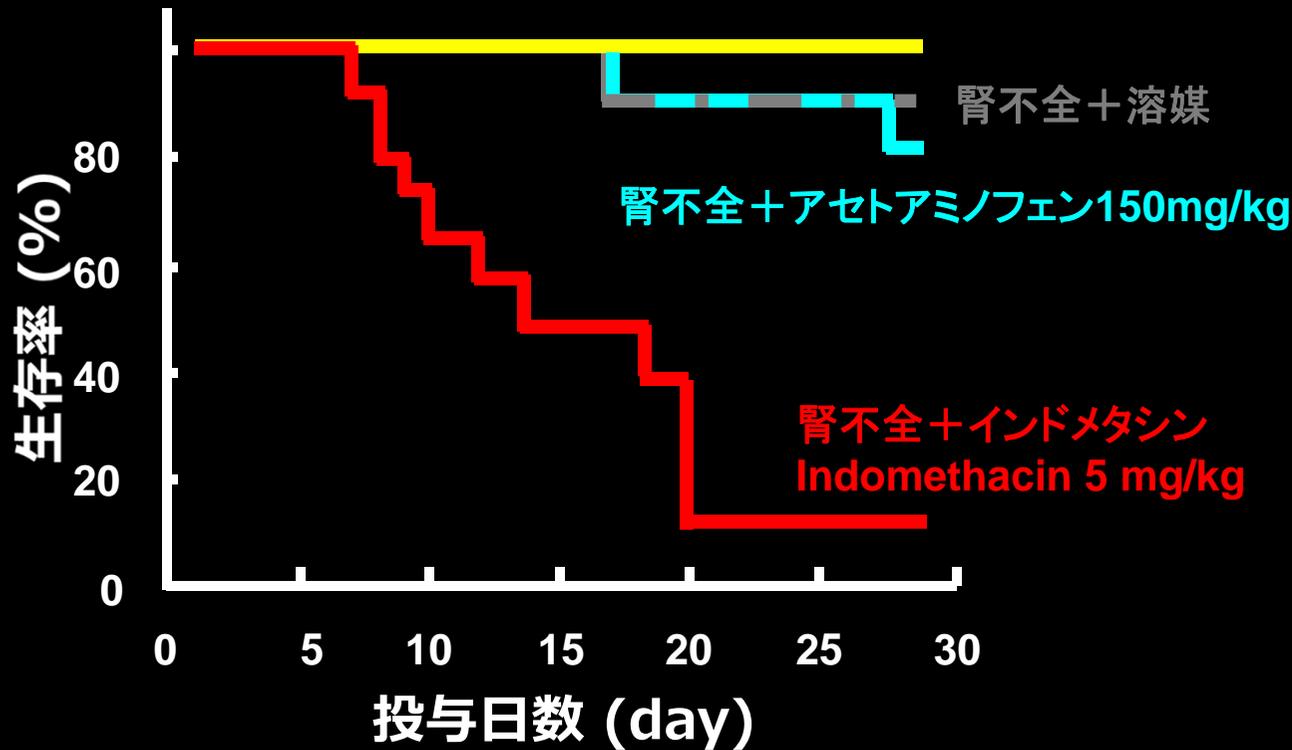
Table 1. Adjusted relative risk of ESRD by increasing cumulative lifetime dose of analgesic use at index date 3 (5 years before ESRD)^a

Grams	Cases	Controls	OR (95% CI)
Low use	546	2030	1.00 (referent)
<500	278	1365	0.75 (0.64–0.88)
501–1000	41	133	1.10 (0.77–1.59)
1001–1500	10	47	0.76 (0.38–1.52)
1501–2000	6	19	1.03 (0.40–2.62)
2001–2500	4	9	1.50 (0.48–4.74)
2501–3000	3	8	1.35 (0.37–4.94)
≥3001	19	11	6.02 (2.83–12.81)

^aData from the SAN study [1]. Reproduced with permission.

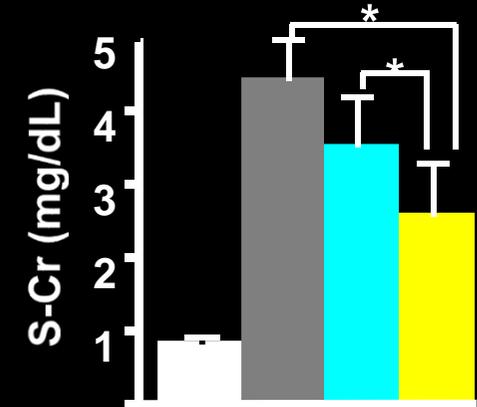
5/6腎摘ラットへのアセトアミノフェン投与は腎機能保護作用を示す

腎不全+アセトアミノフェン750mg/kg)

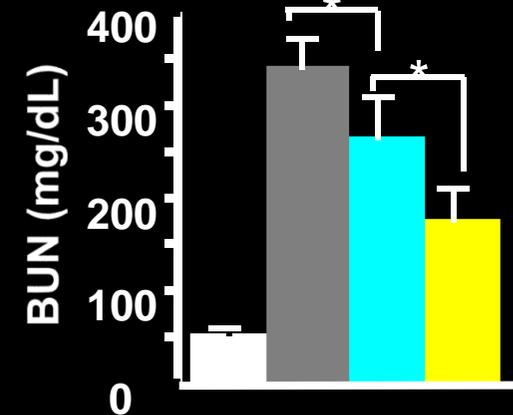


NSAIDのインドメタシンは生存率を低下させたが、アセトアミノフェンは生存率を低下させなかった

血清クレアチニン



血中尿素窒素



投与4週目

第99回薬剤師国家試験問題（2014年）

問185

腎機能が低下している患者において
腎機能を**急激に悪化させる危険性が高い**処置はどれか。
2つ選べ。

- 1 生理食塩液の点滴静脈注射
- 2 アセトアミノフェン錠による鎮痛**
- 3 イオパミドール注射液を用いた胸部CT検査
- 4 プラゾシン塩酸塩錠による降圧
- 5 ゲンタマイシン硫酸塩注射液による感染症治療

解答: 3, 5

第99回薬剤師国家試験問題（2014年）

問208 - 209 61歳男性。2日ほど前から左側腹部に軽度の疼痛があり、皮疹が認められた。帯状疱疹と診断され、以下の薬剤が処方された。なお、検査値を確認したところ、ASTは31 IU/L、ALTは23 IU/L、クレアチニンクリアランスは40mL/minであった。

（処方1）

バラシクロビル塩酸塩錠556mg^{（注）} 1回2錠（1日6錠）
1日3回 朝昼夕食後 7日分

（注：バラシクロビルとして500mg）

（処方2）

アセトアミノフェン錠300mg 1回1錠（1日3錠）
1日3回 朝昼夕食後 7日分

問208（実務）

これらの処方について、提案すべき処方変更として最も適切なのはどれか。1つ選べ。

- 1 バラシクロビル塩酸塩錠556mgの用法を1回2錠（1日4錠）、1日2回、朝夕食後投与に変更する。
- 2 バラシクロビル塩酸塩錠556mgの用法を1回3錠（1日9錠）、1日3回、朝昼夕食後投与に変更する。
- 3 バラシクロビル塩酸塩錠556mgをアシクロビル錠400mgに変更し、用法はそのままとする。
- 4 アセトアミノフェン錠300mgをロキソプロフェンナトリウム水和物錠60mgに変更し、用法はそのままとする。
- 5 アセトアミノフェン錠300mgをチアラミド塩酸塩錠100mgに変更し、用法はそのままとする。

解答1

まとめ～CKD患者に要注意の10の薬物～

ゾビラックス® / バルトレックス®
H2遮断薬 (ガスター® など)
ザイロリック®
リリカ®

副作用発生率頻度
が高い

シンメトレル® (精神錯乱)
シベノール® (低血糖)
ジゴキシン® (ジゴキシン中毒)

透析で抜けない
致死性副作用あり

アルダクトン® A + RAS阻害薬
バクタ® + RAS阻害薬

高カリウム血症による
突然死の危険性

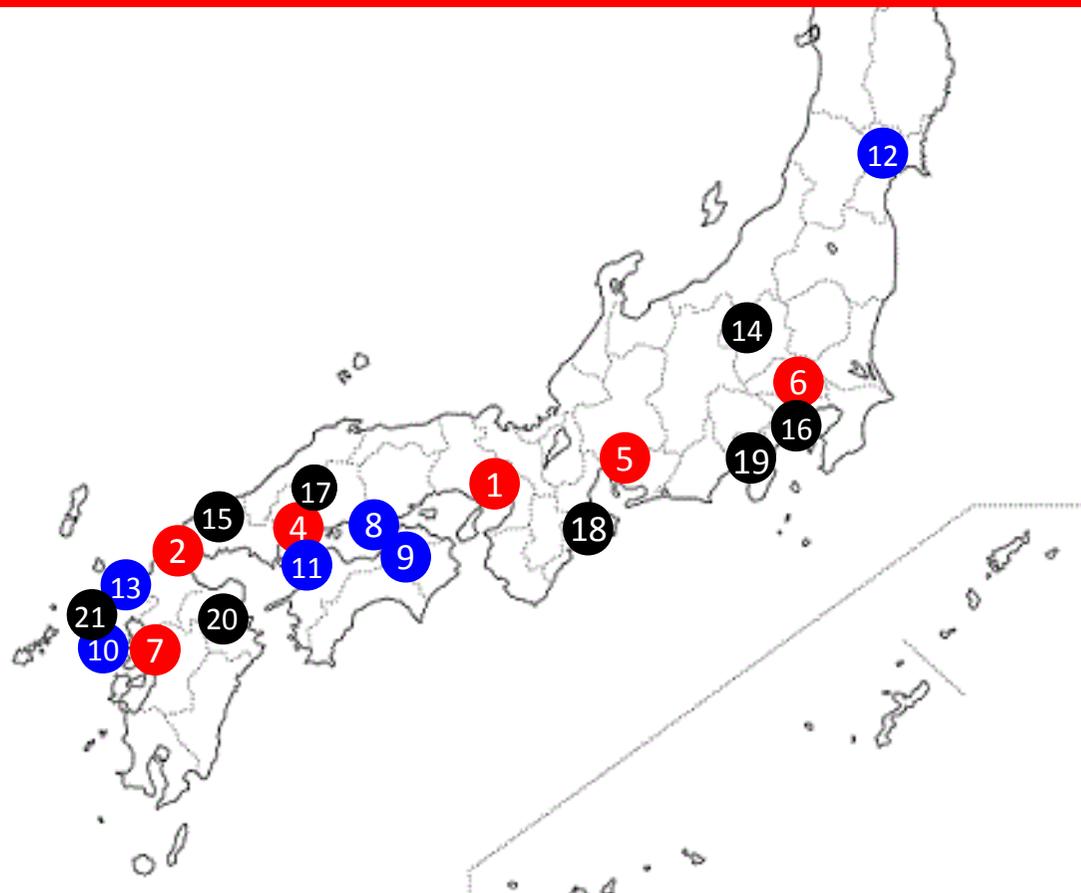
ワルファリン + NSAIDs

出血死

各地の「腎と薬剤研究会」の分布

(山口のみ腎臓病薬物療法学会)

医原病である腎排泄性薬物による中毒性副作用、薬剤性腎障害をなくすために
CKD患者の心血管病変を防ぐために
透析患者を減らすために……………



日本
腎と
薬剤
研究会

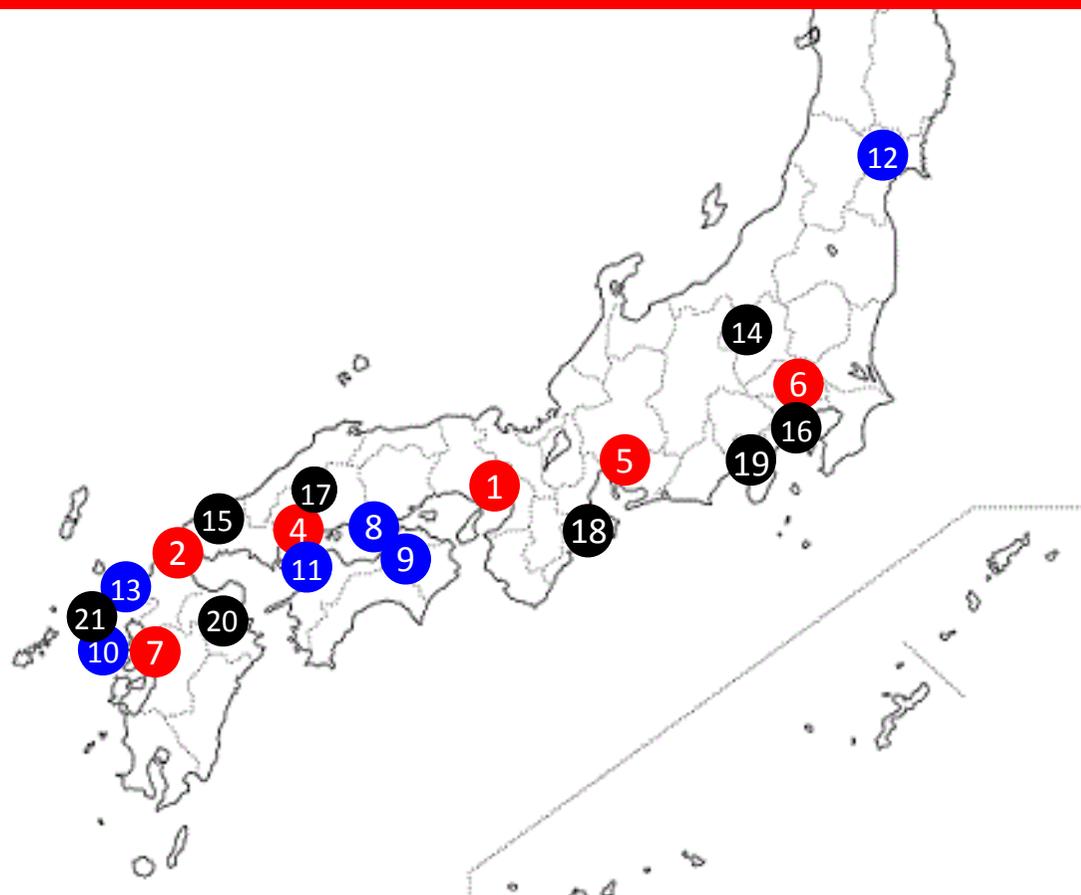
日本腎臓
病薬物療
法学会

- ①1999 関西
- ②2002 北部九州
- ③2005 北海道
- ④2006 広島
- ⑤2006 中部
- ⑥2006 東京
- ⑦2006 熊本
- ⑧2006 香川
- ⑨2007 徳島
- ⑩2009 長崎
- ⑪2010 愛媛
- ⑫2011 宮城
- ⑬2011 福岡
- ⑭2012 群馬
- ⑮2013 山口
- ⑯2013 神奈川
- ⑰2013 広島備北
- ⑱2013 三泗鈴
- ⑲2014 静岡
- ⑳2015 大分
- ㉑2015 佐賀

各地の「腎と薬剤研究会」の分布

(山口のみ腎臓病薬物療法学会)

医原病である腎排泄性薬物による中毒性副作用、薬剤性腎障害をなくすために
CKD患者の心血管病変を防ぐために
透析患者を減らすために……………



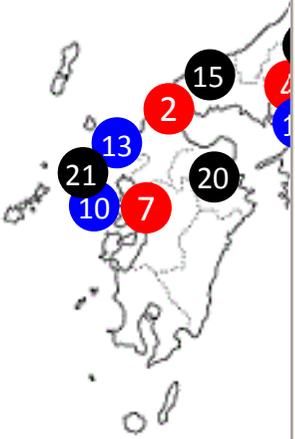
日本
腎と
薬剤
研究会

日本腎臓
病薬物療
法学会

- ①1999 関西
- ②2002 北部九州
- ③2005 北海道
- ④2006 広島
- ⑤2006 中部
- ⑥2006 東京
- ⑦2006 熊本
- ⑧2006 香川
- ⑨2007 徳島
- ⑩2009 長崎
- ⑪2010 愛媛
- ⑫2011 宮城
- ⑬2011 福岡
- ⑭2012 群馬
- ⑮2013 山口
- ⑯2013 神奈川
- ⑰2013 広島備北
- ⑱2013 三泗鈴
- ⑲2014 静岡
- ⑳2015 大分
- ㉑2015 佐賀

各地の「腎」
(山口のみ腎臓)

医原病であ
性副作用、
CKD患者の
透析患者を



JSNP The 9th Annual Meeting of The Japanese Society of Nephrology and Pharmacotherapy

第9回 日本腎臓病薬物療法学会 学術集会・総会2015

薬物療法のimagine ~なぜ、今腎なのか?~

特別講演 | 1 | 腎疾患の治療
~我々の考え方と行ってきたことについて~
田熊 淑男先生 (JCHO仙台病院 院長)

特別講演 | 2 | 慢性腎臓病の高血圧治療
伊藤貞嘉先生 (東北大学大学院腎・高血圧・内分泌学分野 教授)

理事長講演 | 僕がダメ薬剤師から脱皮できた理由(わけ)~イマジンからのメッセージ~
平田 純生先生 (熊本大学薬学部臨床薬理学分野 教授)

会場 仙台国際センター (仙台市青葉区青葉山)

会期 2015年10月24日(土)・25日(日)

一般演習募集 6月2日(火)~30日(火)まで **申請参加登録** 6月15日(月)~9月10日(木)まで

参加費	事前登録	会費 7,000円	非会費 10,000円	学生 3,000円
	当日登録	会費 10,000円	非会費 15,000円	学生 5,000円

- 腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師制度研修単位15単位
- 日本薬剤師研修センター集合研修会認定単位申請中
- 日病薬師院薬学認定薬剤師制度研修単位申請中

大会長 土屋 節夫 (東北大学大学院薬学専攻 教授)

実行委員長 鈴木 英則 (JCHO仙台病院 薬剤師)

大会事務局 JCHO仙台病院 薬剤部 〒981-8501 宮城県仙台市青葉区桜町3-16-1

連絡事務局 名鉄観光サービス東北東京本部内 〒980-0021 宮城県仙台市青葉区中央4-10-3は友生命ビル6F TEL:022-263-1371 FAX:022-225-8774 E-mail:jsnp2015@mwt.co.jp

詳細はこちらのホームページをご覧ください <http://www.mwt.co.jp/jsnp2015/>

- ①1999 関西
- ②2002 北部九州
- ③2005 北海道
- ④2006 広島
- ⑤2006 中部
- ⑥2006 東京
- ⑦2006 熊本
- ⑧2006 香川
- ⑨2007 徳島
- ⑩2009 長崎
- ⑪2010 愛媛
- ⑫2011 宮城
- ⑬2011 福岡
- ⑭2012 群馬
- ⑮2013 山口
- ⑯2013 神奈川
- ⑰2013 広島備北
- ⑱2013 三泗鈴
- ⑲2014 静岡
- ⑳2015 大分
- ㉑2015 佐賀