
透析患者における薬物治療のポイントと 特に注意すべき薬

古久保 拓
特定医療法人仁真会 白鷺病院 薬剤科

Hazardous drugs in renal failure and appropriate prescription for dialysis patients

Taku Furukubo
Department of Pharmacy, Shirasagi Hospital

<はじめに>

透析患者は薬物の毒性を受けやすいことは知られている。よってできるだけ安全に使用するためには、特に注意すべき薬物を事前に把握しておくこと、注意点を具体的に把握すること、わからない時は確認すること、などが対策となる。ここでは、特に注意が必要な薬物の副作用について、それが「いつ」、「どの程度に」、「なぜ」発現するのかを調査し、ハイリスク群の同定や具体的な対策を行った例などを紹介する。

<腎不全時の薬物治療の注意点>

ステロイドやインスリンなど、一般的にハイリスク薬とされる薬物は、医療者（医師）が患者に教育した上で、患者が納得して治療を受ける。患者は教育を受けているのでアドヒアランスも高まり、イレギュラーなイベント（低血糖など）にも適切に対応することができる。一方、腎機能が廃絶した透析患者に要注意な薬物は、もし誤った処方をしてしまうと、特に真面目に服用した患者において毒性が出現することになる。よって、このタイプの有害作用を防止するためには医療者の教育が必要である。もちろん、透析主治医以外から処方された薬物は、必ず透析施設に確認してから服用するのが望ましいことを患者に教育しておくことも大切である。

このように、透析医療に従事する医療スタッフの教育という視点からみたポイントとして以下のような項目がある。

- (1) 使い慣れた薬（Personal drug）を使う
- (2) わからないことは聞く・調べる
- (3) 患者はもちろんのこと、施設内だけでなく、地域全体の医療スタッフを教育する
- (4) 危険な薬をあらかじめ把握しておく
- (5) 現場で副作用が出現していないかを気づく

今回は特に (4) (5) の項目に着目し、副作用はいつ発現しやすいのか、どのような患者で発現しや

すいのかを知るだけでも対策が取りやすくなり、そして危険な薬について認識しておくのが適正な投薬への近道であることを示すため、以下のような例を示す。

<副作用発現のハイリスク群同定の大切さ>

●ワルファリン

透析患者に対して、抗凝固薬であるワルファリンは投与禁忌であり、実際に血栓塞栓症予防効果と出血リスクをみると毒性が上回るとの解析もあるが、実際には慎重なプロトロンビン時間 (PT)、およびその国際標準比 (PT-INR) のモニタリングを行いつつ投与されることがある。しかしながら、時としてPTが延長し、あわててビタミンK製剤でリバースすることも経験される。ここで、PTが延長した症例 (PT-INR 5.0以上と定義した) においてどのような臨床背景が関与しているのかについて調査したところ、食事摂取量の低下が確認された例や抗菌剤投与例が多いことが明らかとなった。さらに、どの程度の時間でPT-INRが異常値に上昇していたかを調査すると、特に抗菌剤投与例において前値から1週間以内が多かった (図1)。つまり、抗菌剤投与時やそこに食事摂取量の低下が加わっているワルファリン投与患者においては、1週間に1回の定期的PT評価では、その異常値を捉えるには不十分である可能性があり、より頻繁にPTの確認が必要かも知れないと考えられた。このようなデータは、薬剤師が医師に対して血液検査の実施を依頼する際の、「心理的強さ」にも影響を与えようと考えられる。

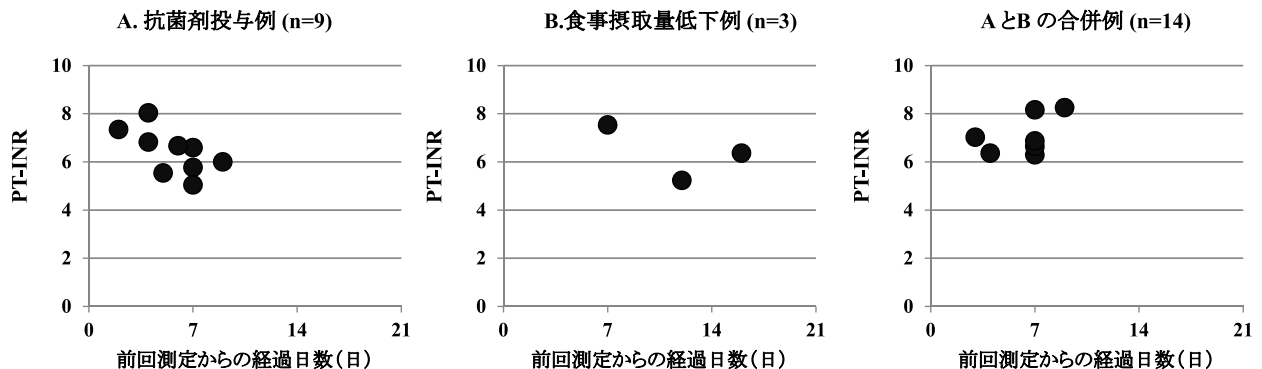


図1 ワルファリン投与透析患者におけるPT-INRの異常高値の背景因子と前回測定からの経過日数

PT-INR値が5.0以上となった透析症例について、その前回測定からの経過日数をみたもの。これらの症例の背景因子としてA. 抗菌剤の全身投与、B. 食事摂取量の低下を確認し、それらの関与を評価した。図に示されたように、特に抗菌剤投与例において、週1回のモニタリングではPT-INRの上昇リスクを回避できない可能性があると思われた。※PT-INRが5.0以上となった27例のうち、投与量の変更があった1例を除いた26例について示した。

吉田拓弥、古久保 拓、松永千春、他：ワルファリン投与透析患者の過度なPT-INR上昇に関する因子の調査、第22回医療薬学会年会の一般演題発表を著者が改変

●シナカルセト

シナカルセトは透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症 (Secondary Hyperparathyroidism ; SHPT) において、血中の副甲状腺ホルモン (i-PTH) 値を低下させる有用な薬剤であり¹⁾、わが国ではSHPTのコントロールを容易にただけでなく、副甲状腺摘出術の実施頻度が低下するな

どの効果をもたらしている。主な副作用は上部消化器症状と血清Ca値の低下である。実際にシナカルセト開始後の血清Ca値は有意に低下し、特に早期の低下度が大きいことが知られている。そこでわれわれは、開始時の血清Ca値で層別解析を行ったところ、開始時の血清i-PTH値が高い群で投与初期の血清Ca値低下度が大きいことが示された²⁾(図2)。よって、そのような例にシナカルセトを開始する際には、たとえ開始時の血清Ca値が高値であっても急激な血清Ca値の低下に注意が必要であり、頻回の検査結果確認と必要に応じた活性型ビタミンD製剤やカルシウム製剤の治療強化を行うべきと考えられた。

このように、薬物の副作用が、「いつ」、「どのような例で」発現しやすいのかについて知ること、適切な対策を行えば副作用を最小限にすることが可能で、結果として薬効という恩恵を得ることにつながると考えている。

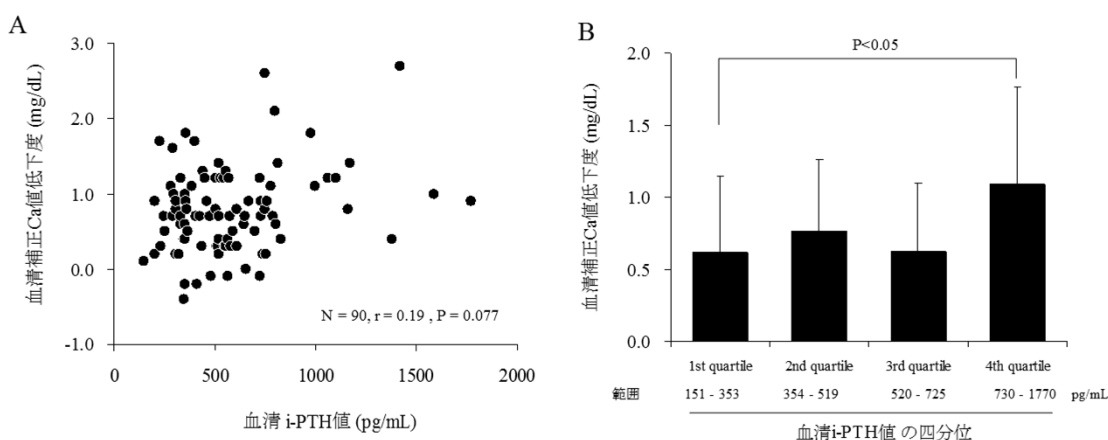


図2 シナカルセト開始時の血清i-PTH値と早期の血清Ca値低下度の関連

シナカルセト内服開始から1週目もしくは2週目までの血清補正Ca値の低下度と、ベースラインの血清i-PTH値の相関は有意ではなかったが(A)、血清i-PTH値を四分位で分けた場合、その最大群は、最小群に比べ、血清Ca値の低下度が有意に大きかった(B)。なお、血清補正Ca値の低下度は、データの得られた90名について評価した。文献2より引用

<腎不全で効き方が変化する薬物の例>

速効型インスリン分泌促進薬であるミチグリニドは、腎排泄型薬物ではないが腎不全患者では消失半減期が延長する。よって、腎不全患者では本来の食後血糖の降下作用だけでなく、その作用が持続して空腹時血糖(FBS)まで低下することが推測される。実際に、腎機能正常者においては30mg/日の12週治療においてFBSが平均8mg/dLしか低下しなかった³⁾。一方で、透析患者にミチグリニドを最大30mg/日[70歳以上の高齢者には最大15mg/日]投与した報告では、24週後のFBSが平均38mg/dL低下したと報告されている⁴⁾。よって、腎機能低下時のミチグリニド投与は、非持続型の血糖降下薬という認識で使用すると低血糖に至るリスクがあるため注意が必要である。このメカニズムについては吸収や排泄における変化が示唆されているが⁵⁾、その研究は当院における1症例の観察から開始されたことより、現場での視点が重要であることを認識した事例である。

<特に要注意な薬～腎排泄型で中枢移行する薬物～>

通常、腎排泄型薬物は水溶性であるため組織移行性はそれほど高くないが、やはり例外がある。

アシクロビル、プレガバリン、ガバペンチン、アマンタジン、スルピリド、チアプリド、アセタゾラムド、イミペネム、セフェピムなどであり、それぞれの尿中排泄率は非常に高く、中枢移行するため中枢毒性が知られている。

プレガバリン（PGL）はシンプルな化学構造のGABA誘導體で、発売当初は帯状疱疹後神経痛にのみ適用されていた。しかしながらその後の検討により、糖尿病性神経障害を筆頭に、末梢神経障害性疼痛に適応が拡大され、鎮痛薬として広く用いられるようになった。つまり処方元が皮膚科やペインクリニックから、整形、外科、一般内科などに広がり、当然腎不全患者にも適用される機会が増えた。PGLは尿中未変化体排泄率が90%と高く、腎機能に応じて初期量、維持量をそれぞれ減量するように、かなりややこしい指示がなされている。高頻度の副作用は「浮動性めまい・ふらつき」、「不眠」、「体重増加・浮腫」である。体重増加は服用後1か月程度経過してから出現するとされているが、めまい・ふらつきは1回服用しただけでも出現する。それは高齢者の転倒の原因になり、ひいては骨折、寝たきり、誤嚥性肺炎、家族の介護疲れ…など、多くの不幸連鎖を引き起こす可能性がある。さらに「めまい・ふらつき」の発現頻度は高齢者で高く、高齢者は転倒しやすく、骨折しやすいため、かなり慎重に適用しなければならない。このような副作用を防止するための重要な基本的注意は、少量からの開始である。高齢者には腎機能による減量基準よりさらに減量して適用すべきと考える。目的は鎮痛であるため、少量で効果があればそれでよいと考える。ところが、透析患者を対象としたわれわれの検討では、カプセルの最小規格である25mgを内服しただけでも、前述のめまい、ふらつきをきたす例が少なくない（発現率26%）ことが示された（図3）。それらの発現時期は1週間以内に多いことも明らかになっており、副作用発現に対して患者教育が大切であるし、より低用量の規格が必要な可能性がある。薬物動態学的に見れば、食後投与に比べて空腹時投与で最高血中濃度（Cmax）が高く、Cmaxに到達する時間（tmax）も速いことが知られており、空腹時投与を避けることも服用後すぐに発現する中枢毒性を回避するために大切かもしれない。現実には、PGLの副作用調査報告（リリカ®カプセル市販後調査2011）によると、内服後

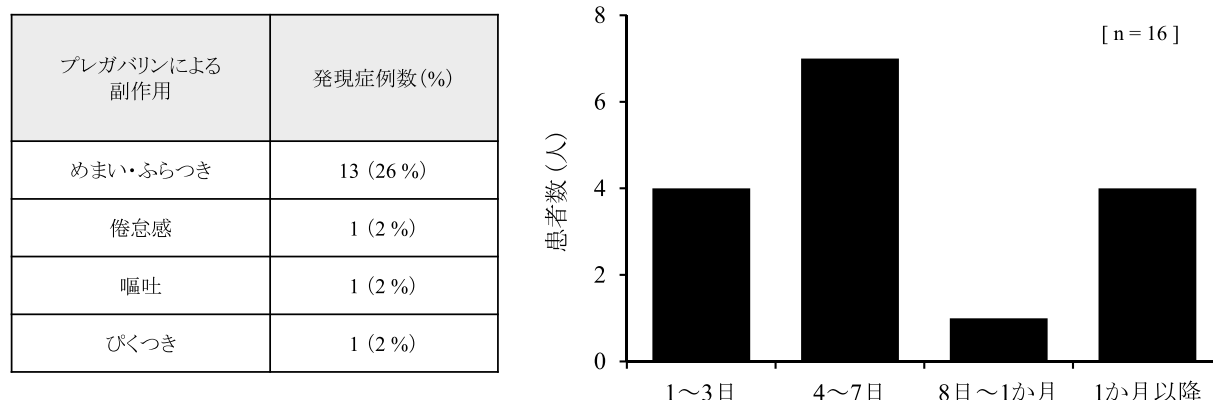


図3 透析患者におけるプレガバリンの副作用発現率と発現時期

プレガバリンを1回25mg（25mg/日以下）で開始した血液透析患者50名を調査した。副作用発現率はおよそ3割で、めまい、ふらつきが最も多く、それらは投与初期に認められることが多い。（1か月以降に認められる副作用は、増量時が多い）隅野和美、吉田拓弥、三宅瑞穂、他：血液透析患者におけるプレガバリン（リリカ®）の副作用発現状況の調査、第8回日本腎臓病薬物療法学会の一般演題を著者が一部改変

の有害作用として、転倒だけでなく、骨折、交通事故、脳挫傷、脊椎損傷などが報告されており、それらは80歳代に最多であったという。鎮痛を目的に投与された薬物により、このようなより痛い思いをする結果になることは避けたいのである。

アシクロビル（ACV）は抗ヘルペスウイルス薬であり、透析患者では主に帯状疱疹の治療に適用されている。腎機能が正常であれば選択毒性が高く安全性にも優れるまさに特効薬であるが、腎機能障害患者にはいくつかの注意点がある。それは急性（腎後性）腎障害と精神神経障害（ACV脳症）である。透析患者には急性腎障害は発現しないので、後者の中枢神経障害がしばしば問題となる。ACVは腎排泄型薬物であり、腎機能に応じた減量方法が添付文書に指示されており、透析患者にも減量して用いられる。しかしながら、減量された用量によっても、透析患者でACV脳症を発現した報告が数多く報告されている。そこでわれわれは、透析患者にACVを安全に投与するためにどうすればよいかについて、薬物動態学的に検討を行い、投与量の減量のみならず、投与間隔の延長や体格に応じた製剤の選択などが重要である知見を得た⁶⁾⁷⁾。詳細はここでは省くが、例として、透析患者にバラシクロビルを適用する際は体重60kg以上なら週3回HD後に500mg、60kg未満ならファミシクロビルを選択し週3回HD後に250mgとする案を提示し、実際に処方誘導した（図4）。つまり、透析患者への薬物動態学的見地からの個別投与設計により、有効性を（おそらく）犠牲にすることなく安全性を得ることが可能になったと考えている。

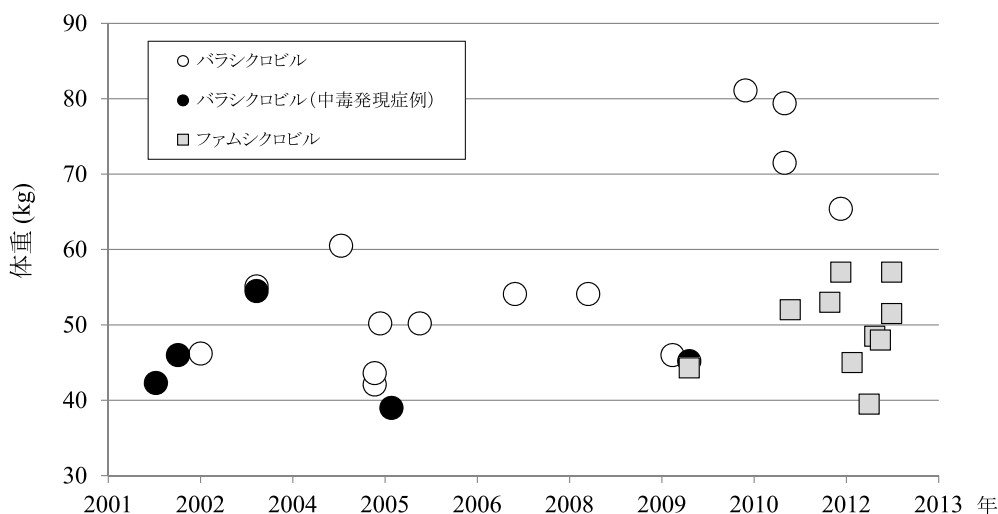


図4 透析患者に対する経口アシクロビル製剤の使い分け（自験例）

2001年から2012年途中まで、バラシクロビル製剤とファミシクロビル製剤の投与症例について体重別にプロットした。バラシクロビル製剤による中枢神経毒性発現症例はすべて体重60kg以下であった。ファミシクロビルが発売後、体重60kg未満の症例にはバラシクロビル製剤を選択しないように処方誘導した。その結果、中毒症例は経験されなくなっている。投与量の減量だけでなく、製剤の使い分けも重要であることを示唆している。

<おわりに>

薬物治療を安全に適用できなければその有効性が打ち消されるため、どのような副作用に、「いつ」、「どのように」注意するのかを具体的に提示することが必要になってくる。「慎重投与」とは心の持ち方ではなく、「具体的な対策」なのである。筋弛緩薬を投与する際には人工呼吸器でサポ

ートするように、透析患者に危険な薬を適用する際にはその対策を考えておくのが当然であり、さらにはその毒性を発見し有効な対策を開発するのが医療現場の人間の役割であろう。

<文献>

- 1) Akiba T, Akizawa T, Tsukamoto Y, et al : Dose determination of cinacalcet hydrochloride in Japanese hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Ther Apher Dial 12 : 117-125, 2008.
- 2) 高津千裕、古久保 拓、松永千春、他：透析患者の二次性副甲状腺機能亢進症に対するシナカルセト塩酸塩投与時の副作用発現状況の調査、透析会誌 42 : 931-938、2009.
- 3) グルファスト®錠インタビューフォーム p19、2015年9月（改訂第9版）.
- 4) Abe M, Okada K, Maruyama T, et al : efficacy and safety of mitiglinide in diabetic patients on maintenance hemodialysis. Endocr J 57 : 579-586, 2010.
- 5) Urashima Y, Kayano E, Kato R, et al : Effects of Gastric pH on Mitiglinide Absorption (Cmax and Tmax). Jpn J TDM 29 : 41-46, 2012.
- 6) 古久保 拓、和泉 智、平田純生、他：透析患者におけるアシクロピル体内動態と精神神経系の有害作用発現の関連性、大阪透析研究会会誌 22 : 153-157、2004.
- 7) 古久保 拓：透析患者のアシクロピル中毒はなぜなくなるらない？、透析会誌 41 : 175-176、2008.