

## 急激なeGFR低下症例

私が顧問的な役割と職員の学習会に関わっている富山県にある(一社)ふれあい薬局の豊田薬局には腎プロジェクト(腎PJ)と言うチームがあり患者さんの腎機能低下と処方薬の妥当性について検討しています。日常業務が忙しくて2ヶ月に1回程度しか話し合いの場を設けられないのが現状ですが、先日参加してきた時の一症例について公開できる範囲内で紹介したいと思います。私に提示された内容は症例情報のごく一部でしかないので中途半端な解説になることはご了承ください。

### 1) 症例の紹介「71歳、男性。糖尿病にて治療中」

#### (1) 処方薬と検査値の推移(2020年のある時期から直近の10月迄の推移)

処方薬と検査値	2020/?	2022/11	2022/12	2023/1	2023/4	2023/7	2023/10
フォシーガ	5mg 分1	→	→	→	10mg 分1	→	→
ジャヌビア	25mg 分1	→	→	→	→	→	→
ポクリボース	0.9mg 分3	→	→	→	→	→	→
メトホルミン	1500mg 分3	→	→	中止			
アムロジピン	10mg 分1	→	→	→	→	→	→
ロキソプロフェン			3錠分3				
HbA1c (%)		7.4			10.2	8.2	6.9
BUN (mg/dL)		29.7		22.0		32.6	44.1
Cre (mg/dL)		1.97		2.02		3.36	4.34
CCr (mL/分)		36		35		21	16
標準化 eGFR (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )		27.3		26.5		15.2	11.5

#### (2) 処方薬と検査値の検討

##### ①メトホルミン「ビグアナイド系糖尿病用薬」

腎PJ開始後2022/11でまず注目されたのが「標準化eGFRが27.3と30未満となっている」点で乳酸アシドーシスを起こしやすいため禁忌レベルになっています。前回までの推移が不明のため疑義照会か情報提供か迷うところでしたが患者さんは特に問題なさそうな状態だったため医師への情報提供にしたようです。その結果は2023/1月にメトホルミン中止となって現われました。

##### ②フォシーガ®(ダパグリフロジン)「SGLT2阻害薬」

元々糖尿病治療目的のため1日5mgで投与継続されていたと考えられますが腎機能低下も背景にあり腎保護作用\*による慢性腎臓病(本来の用量は10mg)への対応としても利用されていたと考えられます。2022/11の標準化eGFRが27.3と高度腎機能低下レベルのため糖尿病への治療効果は得られにくいと判断されますが慢性腎臓病への利用であれば標準化eGFR25が継続するかどうかの判断ポイントになっているため、この時は特に情報提供等の対応もせずに様子を見たようです。さらに2023/1での標準化eGFRも26.5と25を上回っていたため様子見としています。

2023/1 にメトホルミンが中止された影響だと思われませんが 2023/4 の HbA1c 値が 10% 台と上昇してきたため 1 日 **10mg** へ増量されました。それに伴い HbA1c は 2023/10 迄に 6.9 迄下がってきました。しかし高度の腎機能低下状態で SGLT2 阻害薬の増量が本当に HbA1c 値低下に効果を示したのかは疑問が残ります。むしろ腎機能低下によって腎排泄型薬ジャヌビア®の血中濃度が上昇してほどよい血糖コントロールにつながったとも考えられます。詳細は略しますが**投与補正係数 G**を利用した計算では eGFR27.3 時のジャヌビア®の投与量を 1 とすると eGFR11.5 時の投与量は 2 倍で**血中濃度は 2 倍増加**していると推測できます。10mg への増量以降の標準化 eGFR の急速な減少に SGLT2 阻害薬増量に伴うイニシャルディップ(initial dip)\*の影響がないかという意見もでしたが、一過性の現象ともされているため本例のように半年もその現象が続くのだろうかという疑問も生じます。

**# SGLT2 阻害薬の腎保護作用とは**：フォシーガ®とカナグル®には「慢性腎臓病」の適応があり、腎保護作用があるとされています。SGLT2 阻害薬を投与すると尿細管での  $\text{Na}^+$  とブドウ糖の再吸収が抑制され尿細管を通る  $\text{Na}^+$  が増えます。すると遠位尿細管の始まり付近にあるマクラデンサ細胞(緻密斑)が  $\text{Na}^+$  の増量を糸球体ろ過が過剰なために  $\text{Na}^+$  が増えているのだと感知して隣接する**輸入細動脈を収縮**させ糸球体内への血液流入量を少なくさせようとします。これが結果的に糸球体内圧を下げて**糸球体の負担を軽減**するため**腎保護**作用が発揮すると考えられています。ただこの効果は腎機能がある程度保たれている場合に成立します。逆に長期的な SGLT2 阻害薬投与における腎への悪影響としては脱水に伴う尿細管細胞自体へのダメージ、高濃度のブドウ糖に晒されることによる尿細管細胞自体への糖毒性などが考えられます。

**\* イニシャルディップとは**：SGLT2 阻害薬投与初期に現われやすい現象で、前項のように SGLT2 阻害薬によって糸球体内に入ってくる**血液量が減少**すると**尿量も減少**し、その結果糸球体ろ過量(GFR)の値も減少します。投与初期の一過性の現象とされていますが程度腎機能低下時の投与では GFR はますます減少して腎機能の悪化につながります。フォシーガ®では標準化 eGFR が 25 未満、カナグル®では 30 未満では慎重もしくは新規に投与しないことになっています。

以上の検討から **SGLT2 阻害薬の腎保護作用**はある程度腎機能が保持された状態で成立すると考えた方が良さそうです。

### ③ロキソプロフェン「非ステロイド性鎮痛消炎薬」

2022/12 に整形外科から 14 日分処方されています。**重篤**な腎機能障害のある患者には**禁忌**となっている薬ですが、これは血管拡張性のプロスタグランジン  $\text{I}_2$  の合成が阻害されることによってアンジオテンシン II による血管収縮系が優位となり糸球体内への血液流入量の減少し、さらにそれによって生じる尿量減少、つまり急性腎障害(AKI)を起こしかねないのが理由です。今回の例では eGFR の経過が分からないため標準化 eGFR27.3 という数値をいきなり高度腎機能低下として判断して良いのかという迷いもあったため様子見と判断したようです。この 14 日処方が実際には頓用利用だったすれば残薬がある可能性があります。直近の数ヶ月の間に頓用として頻回に使ったとすれば急性腎障害まで行かなくとも GFR を急速に悪化させた要因になった可能性もあります。

## 3) 急激な eGFR 低下の原因とは(治療薬の立場から)

SGLT2 阻害薬の腎機能悪化効果が腎機能低下過程で急速に関与してきた、腎機能低下過程の段階で残薬 NSAIDs を患者の自己判断で頻回に使ってしまった等が考えられそうですが、薬剤性とは無関係に急速に腎障害が進んだ可能性が高そうです。これまで慢性腎臓病で起こりうる合併症関連(高K血症、骨ミネラル代謝異常、尿毒症等)の薬が全く処方されていないため今後これらに関連する薬が投与されてる可能性があり、また eGFR が透析レベルであるため近いうちに透析導入にもなるかもしれないという意識で薬学的管理をしていく必要があります。(終わり)