

慢性腎臓病について（その10）

17) CKDに関する補足事項

これまでCKDの学習会に関連した内容を振り返ってきましたが、ここでは取りこぼした内容や用語の定義について解説してCKDに関する振り返りを終わりたいと思います。

①球形吸着炭(クレメジン®)の必要性

本剤は尿毒症を引き起こす尿毒素を消化管内で吸着させて体内に入るのを抑制し生命並びに腎予後を改善する薬ですが「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」によると「末期腎不全への進展、死亡の抑制効果は明確ではないものの、腎機能低下速度を遅延させる**可能性がある**ので使用を考慮してもよい」とあり、長澤將著書では「CKDのキードラッグをきちんと服用し1日30錠のクレメジンを4年間ほぼ毎日きちんと飲んでいて患者に**ちょっといいのではないか**という臨床効果が得られる」と指摘しています。また服用回数も多く、さらに食間の服用であるため飲み忘れの多い薬でもあり、薬局では必ず残薬確認をして処方医に残薬調整の報告をすると共に処方医には「飲めていないなら中止して、他の必要な薬をしっかりと飲んでもらおう」と思ってもらえるような働きかけが大切だと記述しています(暗に処方医に対する処方批判と誤解されないよう注意しなさいと助言をもらっているようです)。

- ☛尿毒素の多くは腸内細菌で代謝を受けた食物由来のものなので、食事が十分にとれていなければクレメジンの服用は必要がないこととなります。長澤將著書では体重の低下はクレメジンの必要性の有無にも関与すると共にCKDでは脱水や浮腫の状況確認でも必要なこととなりますから、状況にもよりますが随時処方医にトレースレポートなどで知らせることが大切だとしています。さらにクレメジンを頑張って服用することで逆に便秘によるQOLの悪化や他の大切な薬のアドヒアランス低下につながると問題だとも指摘しています。

②骨細胞とは「16)③項で出てきた細胞」

骨芽細胞が骨形成の役割を果たした後、骨形成の作用を失い骨の中に組み込まれた細胞になります。骨細胞はこれまでは隠居したような何も作用を示さないとされていたのですが、実は骨細胞間のネットワークを形成したり、血中リン値を下げるFGF23という線維芽細胞増殖因子を分泌し近位尿管のリンの再吸収抑制やビタミンD3の活性化を抑制する働きがあることが分かってきました。

16)③項の高リン血症でも記載しましたが、ビタミンD3活性化抑制による血清Ca値低下が副甲状腺ホルモンに作用しPTHを分泌し、やがて高Ca血症に転じることでリン酸カルシウムの析出が異所性に起こることが問題となりました。

③CKDの重篤度によっては肝消失型薬剤でも血中濃度が高くなる話

一般に腎機能が低下した場合には「腎排泄型薬から肝消失型薬に切り替えてはどうでしょうか？」という提案をしますが、ここでは例外があるという話になります。

CKDが進行すると尿毒素(8項①や17項①でも言及)が体内に貯留してきますが、その一部が代謝酵素やトランスポーターを遺伝子レベルでそれらの発現を抑制すると考えられています。その典型例として肝消失型の代表的な薬剤であるロスバスタチン(クレストール®:尿中排泄率10%)はG4(CCr<30mL/分)になって初めてAUCが上昇すると紹介されています(腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト2016年)。

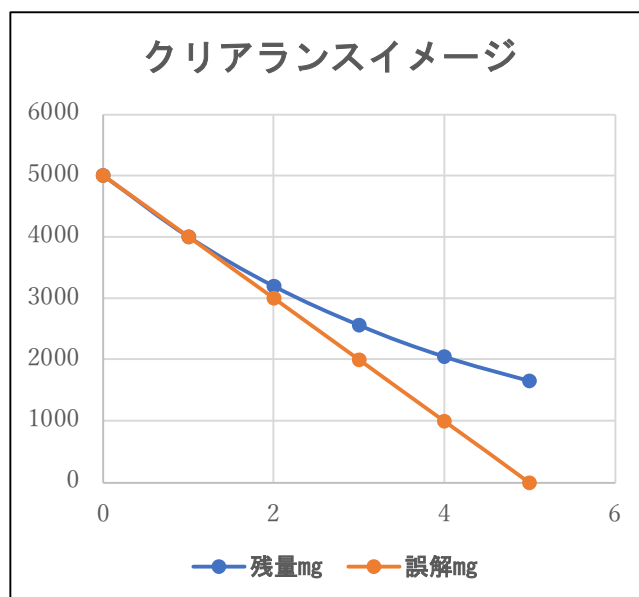
その他詳細は不明ですが、デュロキセチン(サインバルタ®)、ラモトリギン(ラミクタール®)、ワルファリン(ワーファリン®)、ファキソフェナジン(アルグラー®)、ラロキシフェン(エビスタ®)などもGFRの低下によって減量が必要な薬として名前があがっています。

④クレアチニン・クリアランス(CCr)のクリアランスとは

クリアランスとは薬物動態学での定義から「ある薬物を含む血液から単位時間あたり何Lがその薬物を含まなくなるか(血液から除去させるか)」で表せますから単位は「容量/時間」となり、L/hやmL/分として表します。

ここでクリアランスが**1 L/h**の薬物Aがあったとします。そしてその薬物Aを体重60kgの人が飲んだとします。血液量は体重の約8%とされているので薬物Aを飲んだ人の血液量(本来は分布容積で考えます)は**5 L**とします。この時、最高血中濃度(Tmax)に達した時の血中濃度が**1 mg/mL**とするとその時に血液全体に存在する薬物Aは $1 \text{ mg/mL} \times 5000 \text{ mL} = 5000 \text{ mg}$ になります。

ここでクリアランスに関する誤解が生じる場合があるのですが1時間で1L分の血液の中の薬物Aが無くなるのだから血液が5Lの場合、5時間後には体から薬物Aはすっかり無くなっているという考えです(右図の橙色線)。少し考えると分かるのですが1時間経過した時には血液1Lに含まれていた薬物A 1000mgが無くなっているのですから全体としてはまだ4000mg残っており、それが5Lの血液に溶け込んでいますから血中濃度は0.8mg/mLとなっています。2時間経過した時は1L分に含まれる薬物Aの800mg分だけが無くなり3200mgが残っています。つまり血中濃度は0.64mg/mL(3200÷5000)になります。同様にして1時間ごとに計算していくと5時間後には血中濃度は0.33mg/mLとなり残存する薬物A量は1650mgとなります。決して0にはならず計算上は無限時間後に血中濃度は0になります(右図の青色線)。



クリアランスは薬を体から除去する能力を示していますから肝臓で薬理作用を消失して体から除去する場合を肝クリアランス、腎臓で薬理作用をもった薬が排泄され除去される場合を腎クリアランスと呼んでいます。肝クリアランスと腎クリアランスを合計したものが全身クリアランスと呼んでいます。

クレアチニンは腎臓で排泄されるため腎クリアランスの典型例になります。そのため腎機能の低下の指標となっているわけです。

(終わり)

参考資料：

長澤將著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、八田告監修「ここが知りたかった腎機能チェック 2016年」、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023、臨床検査値ハンドブック(第3版)、「添付文書が読める薬物動態学」