

慢性腎臓病について（その3）

8) ステージG4以降(標準化eGFR30未満)での病態と治療薬について

腎機能が高度に低下していくと腎臓自体が障害されて様々な症状が出てきます。今回は高度腎機能低下時の主な病態と対応する治療薬ならびに前回に引き続き注目すべき検査値を列記していきます。

①尿毒症

腎機能が高度に障害された結果で生じる症状を総称して「**尿毒症**」と呼び、その尿毒症を引き起こす物質を総称して「**尿毒素**(又は尿毒症毒素)」と呼びます。多くは体内の老廃物が尿毒素となり、その排泄が滞り蓄積すると尿毒症が起こります。代表的な尿毒素には食物蛋白質由来のインドキシル硫酸、窒素代謝産物(尿素、クレアチニン、尿酸)等がありますが、その他多くの種類が知られています。

- ▶尿毒素の一部がCYPやP糖蛋白質の発現を遺伝子レベルで抑制する報告もあり高度腎障害では肝消失型薬剤であっても血中濃度が上昇して副作用につながる場合があります。

【治療薬】

- 球形吸着炭製剤**：腸内細菌が産生する、または胆汁排泄されてきた尿毒素を消化管内で吸着し体外へ排泄させますが、その臨床効果の**エビデンスは乏しい**とされます。

②水排泄低下

水、Naの排泄低下や腎血流量低下によってレニン・アンジオテンシン系亢進が生じ体液過剰や高血圧を来たして浮腫、肺水腫、心不全などが現われます。

【治療薬】

- 降圧薬**：血圧を下げるために利用。
- ループ系利尿薬**：浮腫の改善のために利用。

③カリウム排泄低下（注目検査値：血清K値）

血清K値の上昇につながり、不整脈や心停止につながる可能性があります。

【治療薬】

- ポリスチレンスルホン酸Ca**(カリメート[®]等)：腸内で食事性Kを吸着し体内移行を抑える。
- ジクロニウムシクロケイ酸Na**(ロケルマ[®])：腸内でKを吸着し体内移行を抑える。従来薬より維持投与が1日1回で良いや便秘などの副作用が少ないが高薬価である点が短所。

④リン排泄低下（注目検査値：血清P値、PTH値）

リン排泄低下で高P血症になります。血中P値が上昇すると**骨細胞**(骨芽細胞としての役割を終えた細胞)から**繊維芽細胞増殖因子23(FGF23)**が分泌され尿細管からのPの再吸収を阻害し血中P値を下げようとします。さらにFGF23は腎臓でのビタミンD3活性化を抑制して血中Ca値を下げようとするため、P値が上昇するとCa値が減少していきます。血中のCa値が減少すると副甲状腺ホルモン(PTH)が分泌されるため(二次性副甲状腺機能亢進症)、骨からのCa遊離を促進してCa値を上げようとします。当初は**Ca・P積値**はほぼ一定を保ちますが、やがてPの排泄阻害が大きくなりCa・P積値が一定値(60)を超えると**リン酸カルシウム**の析出が起こり、**異所性石灰化**が起こりやすくなっていきます。血管が石灰化すると動脈硬化を進展させてしまい危険です。

【治療薬】

- リン吸着薬**：沈降炭酸Ca、セベラマー(フォス[®]ロック[®]等)、炭酸ランタン(ホスノール[®])、ビキサロマー(キックリン[®])、クエン酸第二鉄(リ村[®])、スクロオキシ水酸化鉄(ピートル[®])

⑤低カルシウム血症（注目検査値：血清Ca値、PTH値）

不活性型のビタミンD3は肝臓で25位の水酸(OH)化を受けた後、腎臓で1α位のOH化を受け

て完全な活性型ビタミンD3になりますが、腎臓機能が低下していると完全活性型ビタミンD3が産生されないために消化管からのCa吸収や尿細管でのCa再吸収が十分できず血中Ca値が減少し低カルシウム血症になります。すると副甲状腺からのPTH分泌が促進され血中Ca値が上昇するようになります。前項で示した高P血症と関連した病態（**ミネラル代謝異常(MBD)**）になります。

【治療薬】

a. **Ca受容体作動薬**：シナカルセト(レグパラ®)、エボカルセト(オルゲイア®)

b. **活性化ビタミンD3製剤**：マキサカルシトール(オキサロール®注)、カルシトリオール(カルトリール®注)、
ファレカルシトリオール(フルスタ®錠)。

☛「維持透析下での二次性副甲状腺機能亢進症」に適応のあるビタミンD3製剤は上記のみで注射薬の間欠、大量投与が実施されています。

⑥酸の排泄障害

酸の排泄と重炭酸イオンの再吸収が阻害されるため体内の血液が酸性に傾きます。本来なら血中の酸(H⁺)を中和する重炭酸イオン(HCO₃⁻)が反応し二酸化炭素と水になり過剰なH⁺は中和されますが、腎機能低下時では重炭酸イオン自体がより消費されるため血中の陽イオンと陰イオンがバランスを保とうとして塩素(Cl⁻)が代償的に増加してきます。H⁺はCl⁻と解離しながら存在するため血液は酸性となります。これを**代謝性アシドーシス**や高クロル性代謝性アシドーシスと呼んでいます。

【治療薬】

a. **炭酸水素ナトリウム製剤**(経口：重曹、注射：メイロン®注射)

⑦エリスロポエチン産生低下(注目検査値：ヘモグロビン(Hb)値、血清フェリチン値)

赤血球の分化に関わるホルモンであるエリスロポエチンは腎臓で産生されますので腎障害が進むとエリスロポエチン合成が低下し赤血球の産生が抑制され、尿毒素も赤血球の寿命短縮に関与する言われていますので**腎性貧血**の症状が現われます。またCKD患者では鉄代謝障害が起こりやすく鉄欠乏性貧血も起こりやすいとされています。貧血は日常生活(QOL)に影響を与えると共に心血管疾患の増悪因子にもなりますから治療が必要になります。

【治療薬】

a. **赤血球造血刺激因子製剤(ESA)**：注射薬

エリスロポエチン(エポ®注射、エポジン®注射)、ダルベポエチン(ネブ®注射)、エポエチンベータベゴル(ミレラ®注射)

b. **低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素阻害薬(HIP-PH阻害薬)**：経口薬(飲むエリスロポエチンとも)

ロキサチュスタット(エパレゾ®)、ダプロデュスタット(ダプロック®)、パダデュスタット(パフセ®)、エナロデュスタット(エロイ®)、モリデュスタット(マスレット®)

☛これらの薬はQOLの改善に有用ですが、逆にHbや血圧を上げすぎて血栓形成などの心血管疾患の発症リスクを高めるので注意が必要です(警告あり)。

c. **鉄欠乏性貧血治療薬**

クエン酸第一鉄(フェロミア®等)、含糖酸化鉄(フェジソ®注射)

☛赤血球数を増加する a.薬や b.薬の投与中は相対的に鉄欠乏になるため鉄欠乏対策として有用になります。(続く)

参考資料：過去のCKD学習会資料、薬物療法専門薬剤師集中講義(2017年)資料、長澤將著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、処方わかる医療薬理学2022→2023、臨床検査値ハンドブック(2017年)、CKDガイドライン(2023年版、2012年版)など