

## 慢性腎臓病について（その9）

## 16) CKDに伴う症状の治療薬について

8) 項でも触れた内容ですが、ふれあい薬局の学習会ではあまり触れていない内容なので長澤將著書「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」から適宜引用して治療薬の意義について触れてみます。

## ①高カリウム血症

## 1. 高カリウム血症になる危険因子

Kは腎臓から排泄されるため腎機能の低下と共に高K血症になっていきます。さらにCKDの治療で利用される医薬品や患者状況によっても高K血症になるリスクが潜んでいます。

- ・利尿薬(特にループ系やトルバプタン等)やSGLT2阻害薬による脱水
  - ☛体内水分量が減ると共に血液量も減り血清K値も高くなる。
- ・RAS阻害薬やNSAIDsによるGFRの低下
  - ☛Kの排泄も滞るため血清K値も高くなる。GFR低下による水分増加は血液より細胞内に移動し浮腫になり血清K値の上昇につながる。
- ・MR拮抗薬による高K血症発症リスク。
  - ☛アルドステロンのNaと水の貯留、Kの排泄の逆反応が起り高K血症となる。
- ・食事が十分とれない時や運動などで十分な水分補給をしない時の脱水
  - ☛血液量も減少し血清K値が高くなる。
- ・筋肉量の少ない小さな体格の高齢者
  - ☛私は個人的には高齢者では水分保持量が少ないためと思っていましたが、長澤將著書では高齢者は筋肉量が少なく筋肉中に保持できるKに限りがあるためとしています。

## 2. 血清カリウム値の基準値

- ・臨床検査ハンドブックでの基準値では3.5～5.0mEq/Lとなっていますが、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023」では総死亡、脳血管障害(CVD)の発症を抑制するための血清K値は4.0mEq/L以上5.5mEq/L未満の管理を推奨しています。
  - ☛K<sup>+</sup>はほとんどが細胞内に含まれており、血液中では容易に1.0mEq/L程度は上振れされると言われています。
- ・検査時の採血後も直ぐに遠心分離して室温保存が望ましいと言われています。冷所保存だと赤血球内のK<sup>+</sup>が外に漏れ出してくるため検査値に影響するとされます。
  - ☛一般に血液などを保存する際には冷所が良いと思われませんが赤血球は内部のK<sup>+</sup>を細胞外に出さないように細胞膜にKポンプを発現しており常にK<sup>+</sup>を細胞内に戻そうとしています。しかし冷所保存にするとKポンプの機能が低下して細胞外にK<sup>+</sup>が漏れ出すといわれています。なお赤血球内にはDNAは存在していないので新たな蛋白質(酵素や受容体等)は合成できませんが、それまで発現されていた酵素などは分解されるまで効果が続きます。残された機能が全体的に尽きる時が赤血球の寿命となり約120日間とされています。

## 3. 高カリウム血症の症状

脱力感、吐き気・嘔吐、しびれ、感覚障害、動悸、不整脈・失神、重度になると致死的な不整脈を起こします。

## 4. 高カリウム血症の予防

前出の「ガイドライン2023」では高カリウム血症を呈するCKD患者への野菜・果物などに含まれるカリウム摂取を画一的に制限すべきでないとして管理栄養士とも連携して個別化医療を検討

してよいとしています。また長澤將著書においても「適切なエネルギー摂取と栄養バランスのとれた食事を大切にしてK値が上がればK吸着薬を利用するという考え方に今ではなっている」と言及しています。

☛つまり一律に制限せずに患者さんに食の豊かさを取り戻すように奨めるべきとしています。

## 5. 高カリウム血症の治療薬

食事性のカリウムを体内に吸収させない薬になります。

- ・ポリスチレンスルホン酸ナトリウム(ケイサレート<sup>®</sup>など)
- ・ポリスチレンスルホン酸カルシウム(カメート<sup>®</sup>など)
- ・ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物(ロケルマ<sup>®</sup>)

K値があまり下がらないケースではアドヒアランスの悪いケースもあるので薬局での聞き取りが重要とされています。この中でロケルマ<sup>®</sup>が維持用法では1日1回で良いことや、また水で膨潤しないため便秘の副作用も少ないとして推奨されています(長澤將著書)。他の2剤が飲みづらいようであればロケルマへ変更提案もあると言及しています。

## ②腎性貧血

### 1. 腎性貧血とは

CKDつまり腎臓の機能が低下することで起こる貧血になります。腎臓では赤血球の分化・産生を促進するエリスロポエチンが合成・分泌されますが、CKDによって合成・分泌が低下して成熟した赤血球が減少して貧血を起こしやすくなります。検査値としてはヘモグロビン(Hb)値をみることとなります。一般的な基準値は男性で13.5~17.5g/dL、女性で11.5~15.0g/dLとなっていますが、腎性貧血の診断基準は年齢によって区別されています(詳細略)。

### 2. 貧血時の症状

労作時の息切れ、動悸、めまい、頭痛、疲労感、食欲不振があるものの腎性貧血の進行は緩やかなため自覚症状が認め難いとされています。

### 3. GFRの低下と腎性貧血頻度

標準化eGFRが30~44では20%程度の患者が腎性貧血を起こし、標準化eGFRが30を下回ると40%近くになるという報告があります。

☛患者さんから十分な聞き取りをしても腎性貧血の進行具合は恐らく分からないので、Hbの検査値を参考にするしかないと思われれます。

### 4. 腎性貧血の治療薬

#### a. HIF-PH阻害薬

遺伝子工学を利用してエリスロポエチンの注射薬が出てきたのが1990年代ですが、2019年にエリスロポエチンの産生を促す低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素(HIF-PH)阻害薬が出てきて内服薬治療が可能になりました。現在次の5種類のHIF-PH阻害薬が利用されています。ロキサデュスタット(エベレンゾ<sup>®</sup>)、ダプロデュスタット(ダブプロック<sup>®</sup>)、パデュスタット(パブセオ<sup>®</sup>)、エナロデュスタット(エナロイ<sup>®</sup>)、モリデュスタット(マスレッド<sup>®</sup>)

これらの薬剤を比較した有用性については今後エビデンスが集積されてくると思われれます。

☛保存期CKDの本剤開始目安はHb11g/dL未満とされています。使用中はHbが4週で2g/dL(週0.5g/dL)と急激に上昇していないかを注意し、またエベレンゾ<sup>®</sup>やマスレッド<sup>®</sup>ではHb13g/dLを超える場合は休薬の指示があります(他の製剤には具体的な数値は記載されていませんが同様の基準で休薬時期を考えて良いと思われれます)。

### ☛ Hb値を上げることでの弊害(副作用)

上記で5種類の内服薬が上げましたが、いずれもヘモグロビン(Hb)値を上げることによる**血栓塞栓症(脳梗塞、心筋梗塞な、肺塞栓など)**に関する**警告**があります。**高血圧**にも注意が必要とされていますので高血圧の変化を追うとHb変化を類推できるかもしれません。

### b. 鉄剤

赤血球の合成の際には鉄が必要となりますが、エリスロポエチン製剤やHIF-PH阻害薬で赤血球が合成されるようになると相対的に鉄分が不足するようになるため上記薬剤との併用は合理的と考えられています。

**乾燥硫酸鉄**(フェロ・グラデエムット<sup>®</sup>)、**フマル酸第一鉄**(フェルム<sup>®</sup>)、**クエン酸第一鉄ナトリウム**(フェロミア<sup>®</sup>)、**クエン酸鉄第二鉄水和物**(リオナ<sup>®</sup>)、**溶性ピロリン酸第二鉄**(インクレミン<sup>®</sup>)

☛**リオナ<sup>®</sup>**はリン吸着薬の適応(後述)も持っていますので服用薬減に有用かもしれません。

### 5. 腎性貧血治療の目的

**生活の質(QOL)の改善が第一目標**としてあげられますが、QOLも何をもって**改善の指標**とするかがポイントのようです。さらに現在のところ腎性貧血を改善することでさらなる腎の予後(CKDの進行)や生命予後が改善されたという十分なエビデンスはないようです。つまり腎性貧血の存在やHbが改善しないと確実に予後は悪いのですが**Hbが改善したからと言っても予後はあまり改善しない**のが現実だそうです(長澤将著書)。

☛**CKDでは血圧や血糖を管理することが重要**であり、それらを最優先にした上で貧血によるQOLの悪化があるようであれば貧血治療をするという順番で、Hb値が基準値を下がっても直ちに貧血治療を開始しない選択肢もあるということです。

### ③高リン血症

#### 1. 高リン血症で起こる現象

8) ④でも記載しましたが、腎機能低下は糸球体でろ過されるリン(P)は減少し**高リン血症**になっていきます。血中Pの上昇は**骨細胞**からFGF23の分泌を促して腎臓でのビタミンD3の活性化を抑制するため血清Ca値が減少します。血清Ca値が減少すると副甲状腺のCa受容体が反応してPTH(副甲状腺ホルモン)を分泌します。このPTH分泌上昇を**二次性副甲状腺機能亢進症**と呼びますが骨からのCaの血中への移行を促進します。血中のP値もCa値も高くなりやがてリン酸カルシウムが析出する異所性石灰化を起こします。特に心血管の石灰化は心血管疾患や死亡につながります。これらの一連の病態を「CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(**CKD・MBD**)」と呼んでいます。

☛付け加えるならばCaが骨から溶出するため骨脆弱化がおこり骨折のリスクも高まります。

#### 2. 目標とする血清P値と血清Ca値

血清P値 : 3.5 ~ 6.0 mg/dL

血清補正Ca値 : 8.4 ~ 10.0 mg/dL

- ・血清P値の上昇は標準化eGFRが20を切った頃から始まることが多いとされています。
- ・血清Ca値には補正された値が使われます。低アルブミン血症があるとアルブミンと結合しているCa分が減少して実測したCa値が低めに出るため一定量存在する薬理作用のあるCa<sup>2+</sup>量を反映させられません。そこで下記のような補正が必要になりました。

補正Ca濃度(mg/dL) = 実測Ca濃度(mg/dL) + (4 - 血清アルブミン濃度(g/dL))

#### 3. リン吸着薬

高リン血症の治療薬には消化管内での食事性のリンを吸着する薬が利用されます。

**(1) Ca含有型**

**沈降炭酸カルシウム** (カルタン<sup>®</sup>) : Caを含み血中Ca濃度を上げ血管石灰化のリスクの可能性。

**(2) Ca非含有型**

**炭酸ランタン** (ホスノール<sup>®</sup>) : カルタン<sup>®</sup>と同様の作用だが高Ca血症の恐れなし。

**ゼベラマー塩酸塩** (フォスブロック<sup>®</sup>等) : 透析患者のみ。消化器系副作用多い。服用量が多い。

**ビキサロマー** (キックソ<sup>®</sup>) : 服用量が多くなる。水が入り混みにくい特徴。

**クエン酸第二鉄** (リ村<sup>®</sup>) : 非ポリマー性、鉄欠乏性貧血にも適応あり。

**スクロオキシ水酸化鉄** (ビートル<sup>®</sup>) : 非ポリマー性、鉄補充効果はほとんどない。透析患者のみ。

☛ 食事のリンの吸収阻害薬なので服用時間は食事とのタイミングが重要になるので食直後や食直前の服用をする指示が必要になります。

☛ 前出の「ガイドライン 2023」ではCa非含有型の方が死亡、末期腎不全のリスク、血管石灰化の進行を軽減する可能性があることからCa非含有型の使用を提案しています。

**(3) リン制限食について**

前出の「ガイドライン 2023」では「**リン制限食**」については**生命予後に及ぼす効果は明らかでは無かった**としており、長澤将著書でも食事制限は栄養不良になってフレイル、サルコペニアを誘発しかねないとしてリン制限は「ほどほどに」としています。

**④高カルシウム血症****1. CKD・MBDの復習**

高リン血症と高カルシウム血症により血管石灰化が問題となりましたが、その際にPTH(副甲状腺ホルモン)上昇に伴って高Ca血症になるとしていました。CKD・MBDの治療ではまず血清P値を適正化したのちに血清Ca値の適正化をはかるのが一般的とされています。

**2. PTHの産生抑制薬**

**(1) 抗甲状腺ホルモン剤**⇒副甲状腺のCa受容体に結合しPTH分泌を抑制します。

**シナカルセト** (レグパラ<sup>®</sup>)、**エボカルセト** (オルケティア<sup>®</sup>) : CKD関連ではいずれも**透析時**の適応

**(2) 活性型ビタミンD3剤**

活性型ビタミンD3は直接副甲状腺の遺伝子レベルに作用して**PTHの合成を抑制**します。

一方で**消化管からのCa吸収、尿細管からのCaの再吸収を促進**するため前出の「ガイドライン 2023」では「適応を症例ごとに検討し投与を考慮して良いとするが、**高カルシウム血症**を認めた場合は減量・中止すること」が提案されています。低Ca血症を伴う「慢性腎不全」に適応をもつ活性型ビタミンD3剤は**アルファカルシドール** (アルファドール<sup>®</sup>等)や**カルシトリオール** (カルトロール<sup>®</sup>等)になりますがCKD・MBDによる高Ca血症への治療薬は一部の注射薬に限定されます。

☛ **活性型ビタミンD3剤による脱水** : 高カルシウム血症を引き起こすと尿細管による尿の濃縮機能が低下し脱水が起こりやすくなります。これはヘンレ上行脚や集合管に存在するCa受容体に高濃度のCa<sup>2+</sup>が作用するとそれぞれの部位でNa再吸収やアクアポリンの発現の阻害が起きて水分の再吸収が抑制されるためとされます。従って1) 2) 項で触れたトリプルワーミーに活性型ビタミンD3剤を加えて「**フォースワーミー** (fourth whammy)」と呼ばれることもあるそうです。

(続く)

参考資料 : 長澤将著「慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」、エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023、中原保裕編集「処方わかる医療薬理学 2022・2023」、日本内科学会雑誌第88巻第8号72p、臨床検査値ハンドブック(第3版)など。