

腎機能低下と副作用の発現（2）

前回は腎機能低下した患者さんでは、腎消失型薬剤が蓄積しやすく、その副作用が出やすくなるという話と腎消失型薬剤の見分け方について記載しました。今回は腎機能低下の指標についての話です。

1) 糸球体ろ過量 (GFR)

血液が糸球体の血管を通ると、水分や小分子物質がろ過されて、尿として体外に排泄されます。そのろ過の能力程度を表わしたものが糸球体ろ過率で、1分間に何mLの血液をろ過できるかという数値で表現します。

一見、1分間当たりの尿の生成量のように見えますが、尿量は飲水量や発汗、糞便の質・量などによって日々増減しますから、糸球体ろ過機能の指標とするには不都合です。単純にある一定時間貯めておいた尿量をその一定時間で割り算した値では正確な評価はできないということです。

そこで、ある物質を含んだ血液を1分間あたり何mLきれいにする能力(クリアランス)があるかで考えます。

それにはイヌリンという物質を外から持続点滴しておきます。点滴開始してからある一定の時間(min)の尿量(mL)を測定して、単位時間当たりの尿量 $V(\text{mL}/\text{min})$ を算出しておきます。さらに、その時の尿中イヌリン濃度 $U(\text{mg}/\text{dL})$ とイヌリンの血清中濃度 $P(\text{mg}/\text{dL})$ を測定しておきます。

ここで、 $U \times V$ は、1分間に尿中に出てきたイヌリン量(mg)を表わします(容量の次元がdLとmLでおかしいですが最終的に合うのでよしとしましょう)。さらにその値をPで割ると、尿中のイヌリン量(mg)がその時のイヌリンが含まれる血液の何ml相当になるか・・・つまり1分間あたりイヌリンを含む血液を何mLきれいにできるか(糸球体ろ過できるか)を表わす指標となります。この値だと尿量は式の途中で消えるため、尿の多い少ないに関わりなく糸球体ろ過能を評価できるわけです。

さらにこの値に(体表面積の標準値 $1.73 /$ 被検者の体表面積)を掛けた標準化した値をGFRとします。これはイヌリン・クリアランス(Cin)でもあり、単位は $\text{mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ となります。

イヌリンは糸球体からろ過されるだけで、尿細管からの分泌や再吸収もないので、クリアランスを評価する上では最適と言えます。

基準値は $100 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 前後ですが、 $90 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$ 以上であれば正常とされます。

2) 推算糸球体ろ過量 (eGFR)

イヌリンを用いた測定には点滴したりと手間がかかるため、血清クレアチニン値(Cr : mg/dL)と年齢を用いたGFRの推算式も用いられます。これは18歳以上に適合する推算式になります。

男性： $e\text{GFR}_{\text{creat}}(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$

女性： 男性式 $\times 0.739$

- 標準体表面積は 170 cm^2 、 63 kg の体型に合わせた値のため、体格の小さな症例で薬物投与量を設定する場合にeGFRを利用すると過剰投与の危険があるため、体表面積を補正しない値に変換しなおします。この時は対象者の体重と身長が必要になります。

$$e\text{GFR}_{\text{creat}}(\text{mL}/\text{分}) = e\text{GFR}_{\text{creat}}(\text{mL}/\text{分}/1.73 \text{ m}^2) \times \text{BSA} / 1.73 \quad \dots \text{①式}$$

$$\text{体表面積の式} : \text{BSA} = (\text{体重 kg})^{0.425} \times (\text{身長 cm})^{0.725} \times 0.007184$$

- 筋肉低下例や筋肉発達例ではクレアチニン値に変動があるため、筋肉量に影響されないシスタチンCを用いた推算糸球体ろ過率測定も保険適応になっています(詳細は略します)。

3) クレアチニン・クリアランス (Ccr)

クレアチニンは筋肉へのエネルギー供給物質クレアチリン酸の代謝産物で、糸球体ろ過後にほとんど再吸収されず尿中に排泄されるため、イヌリンの代わりに糸球体ろ過率の指標となります。ただ、イヌリンと違いクレアチニンは尿細管からも少しながら分泌されるので、イヌリンでの実測GFRより約30%高い値を示すとも言われています。Ccr も実測するのは手間なので血清クレアチニン(Cr)値、年齢、体重を利用した推定式が用意されています (Cockcroft-Gault 式)。

$$\text{男性: Ccr(mL/分)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重(kg)}}{72 \times \text{Cr}} \quad (\text{女性: 男性式} \times 0.85)$$

4) 腎障害時の投与量調整

患者Aさんが、最近頭痛がし始めて治らないと訴えます。普段より ガスター錠 20mg 錠® を 1 日 2 錠朝食後、寝る前に服用していましたが、勝手に止めてみたら頭痛が治ったとのこと。ちなみにこの患者さんは73歳男性、身長 160cm、体重 56kg、血清クレアチニン値は 1.5 mg/dL だったとします。ガスターによる副作用の可能性を探ってみます。

(1) 副作用の可能性は？

前 105 号からガスター錠®は腎排泄型で、Ccr に応じた投与量設定があると記載していました。ではこの患者さんの Ccr はどのレベルでしょうか？ここでは体格的にみて小柄なので 2) 推算 eGFR で体表面積を補正しない推算式で計算してみましょう。

2)の①式に各数値を入れて、エクセル等を利用して $eGFR_{creat}(mL/分) = 33.1$ となりました。eGFR_{creat}(mL/分)が Ccr とほぼ同値としますと、添付文書の用法用量に関する使用上の注意より、クレアチニン・クリアランスが $60 > Ccr > 30$ では 1 回 20mg を 1 日 1 回か、1 回 10mg を 1 日 2 回と なっていますから、1 日 40mg では過量投与で副作用の頭痛が出ていた可能性が考えられました。

(2) 腎障害時の投与量は？

ある人が腎障害時の薬物量を決めるための投与量補正指数 G というものを定義しました。Giusti-Hayton 法というのだそうですが、健常者の投与量に G を掛ければ良いというものです。

$$\text{Dose(腎障害)} = G \times \text{Dose(健常者)} \quad \dots \text{②式}$$

G は以下のような式になります。

$$G = 1 - fu \times \left(\frac{Ccr(\text{健常者}) - Ccr(\text{腎障害})}{Ccr(\text{健常者})} \right) \quad \dots \text{③式}$$

fu は尿中未変化体排泄率、Ccr(腎障害)は腎障害の Ccr、Ccr(健常者)は健常者の Ccr 式の意味：() 内は、腎排泄能の低下した分の割合を現わす。それに fu をかけることで初めの投与量 に対してどれだけ腎で排泄不能になるかがわかる。それを 1 (健常な状態の肝・腎の排泄 能)から引くことによって、現状の全体(肝と弱った腎)の排泄可能な率を知ることができる。

(3) 患者Aさんの $eGFR_{creat}(mL/分) = 33.1$ の事例ではどうなるか？

ここでも Ccr は eGFR_{creat} と同等と考えて、健常者の eGFR_{creat} を 100 とします。

ガスター内服の未変化体排泄率は前 105 号より、0.95 とします。各々を③式に代入して、

$$G = 1 - 0.95 \times \left(\frac{100 - 33.1}{100} \right) = 0.364 \quad \text{となり、これを②式に代入して、}$$

$$\text{投与量 (腎障害)} = G \times \text{投与量 (健常者)} = 0.364 \times \text{1 日量 } 40 \text{ mg} \doteq \underline{\underline{15 \text{ mg}}}$$

☛ガスター錠は 10mg 錠と 20mg 錠の二種類しかありませんから、ちょうど中間のいやな値 15mg が算出されてきました。散剤で対応する手もありますが、とりあえず効果減弱も気になるので、少し量は多めですが 20mg 錠を 1 日 1 回 1 錠で様子を見るというのではいかがでしょうか？ (という疑義照会になります)。添付文書の用量設定とも一致する結果をだせました。