

クレアチニン・クリアランスについて

今回は 106 号でも紹介した腎機能の指標になる検査値クレアチニン・クリアランスを取り上げます。腎機能は年齢と共に低下してきますが、腎機能低下は肝機能の低下と比べますと薬物排泄への影響が大きいと言われています。また腎機能検査値を利用した推定式によって薬物投与量のある程度決められますが、肝機能検査値の場合はそのような推定式がありません。

以上のような状況もあり、患者さんの腎機能低下と副作用出現の可能性を探るのは薬局での副作用チェックで役立てやすいツールの一つではないかと思えます。詳細は 106 号近辺を見ていただくとして、今回は単純に用語の解説になります。

1) クレアチニンとは

骨格筋には窒素化合物の一つであるクレアチン・リン酸という物質が存在しています（クレアチニンではないのでご注意ください）。これには ADP にリン酸を付加させて ATP にする役割があります。ATP は骨格筋の収縮に必須の物質ですから、クレアチン・リン酸は骨格筋にとっては非常に大切な物質になります。クレアチン・リン酸はリン酸を ADP に供給した後は、単なるクレアチンになります。

クレアチン自体は肝臓で合成されて血流にのって筋肉に運ばれます。そして、筋肉の中でクレアチンキナーゼという酵素によってリン酸化を受けてクレアチン・リン酸になり筋肉に貯蔵されます。もともと筋肉の中にも ATP は存在しているのですが、急激な運動で筋肉内の ATP が不足状態になった時に ATP の供給源として重要な役割を果たすわけです。

ところが、このクレアチン・リン酸もそれほど蓄えがあるわけではないので、あとはグリコーゲンを分解してブドウ糖を生じさせ、そのブドウ糖の代謝から ATP を供給するシステム（解糖系・TCA 回路）にバトンタッチします。

さて、クレアチン・リン酸からクレアチンとなった後ですが、①再びクレアチン・リン酸に戻る経路と②脱水作用を受けてクレアチニンに代謝される経路があります。ここではクレアチニンを取り上げていますので、②の経路を見ます。クレアチニンは筋肉を出て、血流にのり腎臓に運ばれます。

そして、腎臓の糸球体からろ過されて、尿中に排泄されるのですが、糸球体の先にある尿細管では再吸収されずに、そのまま体外へ排泄されるという特徴があります。

適切な例えではないですが・・・家にたくさんのお客さんがいて、帰る時間になると玄関(糸球体)から全員が出ていくのですが、中には黙って窓(尿細管)から家に戻ってくるお客さんがいたとします。ブドウ糖は玄関から全員出ていきますが、ほぼ全員が窓から家に戻ってくるタイプのお客さんです。“糖尿病ではない人では尿にブドウ糖が出てこない”に相当します。最近の糖尿病の新薬では、窓にカギをかけてブドウ糖を家に入れなくする薬がありますね。一方でクレアチニンは玄関から出て行ったら最後、窓には興味を示さず、そのまま全員が家に帰ってしまうタイプのお客さんになります。

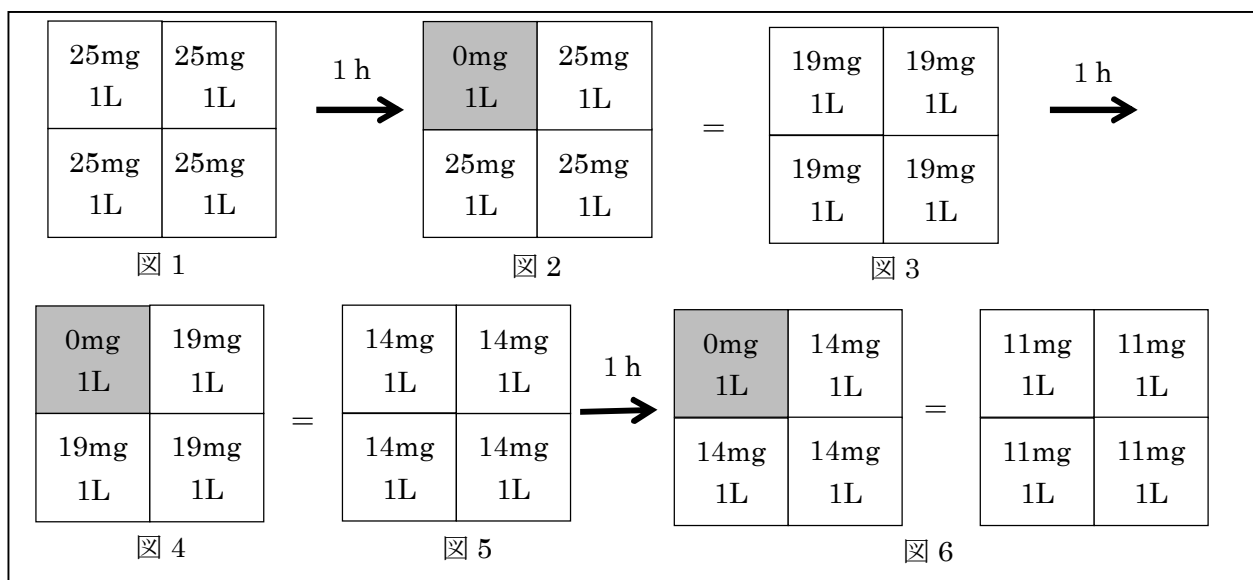
何が言いたいかというと、腎機能が低下して糸球体ろ過の能率が悪くなると、つまり玄関の開きが悪くなりお客さんが少しずつしか出ていけない状態では、家の中にお客さんが中々減りません。薬でいうと血中濃度が高くなります。ブドウ糖のように外に出たけれども、すぐに窓から全員戻ってくるタイプですと、実際に出て行った客と戻ってきた客の区別がつかなくなり、玄関の不具合がどの程度なのか分かりません。しかし、外へ出たきりで窓からの戻りが無いタイプだと、残った客の人数の多さが玄関の不具合の程度と相関しますから、玄関の不具合の程度を知るには非常に都合の良いわけです。従ってクレアチニンは窓からの戻りのないタイプなので、腎機能の程度を知るのに都合のよい物質となるわけです。ほとんどが糸球体からろ過され、かつ尿細管から再吸収のないタイプであれば良い指標にな

ります。このような物質にはクレアチニンの他に体外物質のイヌリンがあります。

2) クリアランス(clearance)とは

クリアランスは分かるようで今一つ分かりにくい言葉ではないでしょうか。クリアという言葉があるように「澄んでいる」「取り除かれている」という意味があり、薬の場合は「血液中から薬が無くなってきれいになる」という意味で使われます。具体的な定義でいうと「体が、ある薬を含んだ血液を1時間で何L分その薬を含まないようにきれいにできるか？」になります。血液がきれいになるとは、薬が肝臓で代謝されて薬効を無くしたり、薬が腎臓で体外へ排泄されるという意味です。

例えばクリアランスが1L/hrの薬Aとは、Aを含む血液が1時間あたり1L分だけAを含まなくなるという意味になります。ここに血液が4Lの人(体重が52Kg程度)がいて、体内で1Lずつ血液量を区切れるとします(図1)。そして100mgのAを直接血液の中に投与したとします。すると図1のように最初は1Lずつの区分けに25mgずつのAが入ります。1時間経つと1L分のAがクリアになるので図2のようにになります。血液が無くなるわけではないので残りの75mgが4Lに希釈されて全体で約19mg/Lとなります(図3)。次の1時間経つと再び1L分のAがクリアになって同様に全体の濃度が14mg/Lになります(図5)。以下、同様にして時間経過と共にAは体から消失していくこととなります。



これがクリアランスの概念で、ある薬の体内からの消えやすさ具合を示します。実はクリアランスを数式に現わすと、同じく薬の消失を示す血中濃度半減期とも関連していることが分かります。

クレアチニン・クリアランス(Ccr)も同様で、前の例と単位が異なりますがクレアチニン(Cr)を含む血液を1分間あたり何mLきれいにするか、つまりクレアチニンが体内から消失する程度を現わします。成人男子のCcrの基準値は90~120mL/分で、これよりも小さい値をとると消失する能力が低下している、つまり腎機能が低下しているのが分かります。またCcrは腎臓の排泄処理能力を反映しているので、他の腎排泄されやすい薬物の投与量を減らす目安にも利用できます。実際にCcrを測定するには手間がかかるため、血清Cr値と年齢、体重を利用した推定式(Cockcroft-Gault式)が用いられます。

但し、クレアチニンは筋肉から絶えず出てくる生体内物質のため、先ほどの薬Aのように減少していかず、ほぼ一定の値をキープします。男性では血清クレアチニン値は0.6~1.2mg/dLですが、女性は筋肉量が少ないため基準値は男性より低めに設定されます。この値より高めだと薬の腎臓からの排泄がうまく行かず血液中にたまり始めているかもしれないと思えばよいわけです。

しかし、クレアチニンは糸球体からばかりでなく尿細管からも少し分泌されるため、Ccrは腎臓の排泄能力を高めに評価してしまう欠点があります。その意味ではイヌリンを利用した糸球体ろ過量(GFR)の方がより正確な値になると言われています。イヌリンを用いた検査法も手間がかかるため、これまた推定式で求めた推算糸球体ろ過量(eGFR)が利用されているわけです。

(終わり)