

肝消失型薬と腎障害

一般に肝臓で代謝されて薬効を失う薬物を**肝消失型薬**とよび、**腎障害**があっても未変化体(活性体)の血中濃度は上がり**基本的に減量の必要はない**と言われています。とは言え、これは一般論であり、症例検討をしている時に薬の性質を調べると例外を見つける時があります。

今回は例外的な薬剤を2つ紹介してみます(例によって内容の評価は皆さんにお任せです)。

1) シロドシン (ユリーフ®)

選択的 $\alpha 1 A$ 遮断薬で“前立腺肥大に伴う排尿障害”に適応のある薬です。添付文書の<効能・効果に関連する使用上の注意>を見ますと『**肝機能障害のある患者では血漿中濃度が上昇する可能性があり・腎機能障害のある患者では血漿中濃度が上昇する**・』との記載があり、シロドシンが**肝腎両排泄型**薬剤であることを思わせます。

そこで、この薬の薬物動態を確認してみますと以下のようになっています。

- ・尿中未変化体排泄率：2.3～2.4% ・バイオアベイラビリティ：32%
- ・未変化体の腎排泄依存率 $= (2.3 \sim 2.4) \div 0.32 = 7.2 \sim 7.5\%$

☛肝消失型薬の目安は**30%以下**なのでシロドシンは**肝消失型薬**になります。

次に代謝物の活性が気になるので確認してみますと、主な代謝酵素は CYP3A4 の他、アルコール脱水素酵素、アルデヒド脱水素酵素で、2種類の代謝物には未変化体の 1/8、1/24 程度の活性があるものの尿中への排泄率は 1.6%、4.5% と極めて少なく腎障害時に代謝物が影響を与えることはほぼ無いと考えられます。つまりシロドシンは未変化体や代謝物の動態からみても**完全なる肝消失型薬剤**と考えてよさそうです。にも関わらず、何故、腎機能障害時に血中濃度が上昇するのでしょうか？

腎機能低下者及び腎機能正常者における薬物動態パラメータ

| | Cmax (ng/mL) | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | Tmax (hr) | t _{1/2} (hr) |
|-----------------|----------------------------|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 腎機能低下者 (n=6) | 72.22±44.12 (1.48±1.30) | 305.76±115.38 (6.34±3.43) | 0.67±0.26 (0.83±0.26) | 7.55±1.50 (8.71±3.94) |
| 腎機能正常者 (n=7) | 21.51±8.52 (0.71±0.13) | 94.75±41.28 (2.96±1.09) | 0.86±0.56 (0.86±0.56) | 3.94±1.57 (4.39±1.34) |

Mean±SD ()内の値は血漿中非結合形シロドシン

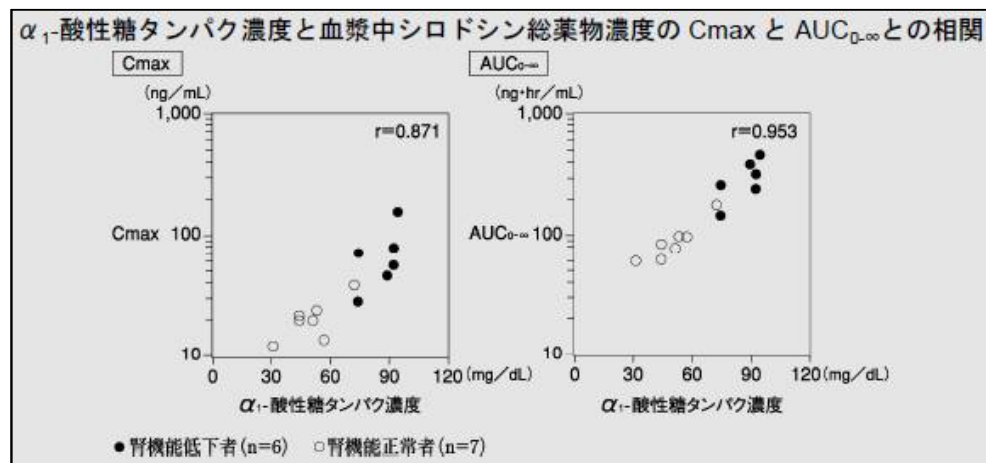
原因は**血清蛋白質の種類と結合率**にあるとされています。ユリーフ®のインタビューフォーム(上表&次図)を参考にしながら解説を進めます。

シロドロンは**塩基性薬物**で、血清蛋白質との**結合率が95.6%**とかなり結合性が高く、主に **$\alpha 1$ 酸性蛋白質(AGP)**と結合します。

$\alpha 1$ 酸性蛋白質は分子量44,100のシアル酸を含む糖蛋白質で、**塩基性薬物と強く結合**する性質があります。血清中の存在比率は60%近くを**アルブミン**、30%近くを**グロブリン**で占めますが、 **$\alpha 1$ 酸性蛋白質はわずか3%程度**しかありません。しかし外傷、手術、火傷、心筋梗塞、腫瘍、炎症、感染症などで激増する**急性蛋白質**とされています。つまり**腎臓障害の存在は $\alpha 1$ 酸性蛋白質の量を増や**

します。

右図は○が腎機能正常者、●が腎機能低下者を示していますが、**腎機能低下者では横軸の AGP 濃度が上昇し、それに伴い Cmax と AUC も上昇している**ことが分かります。



腎障害に伴い増加した AGP にシロドシンが結合して血清中濃度が高くなり、それに伴いフリーの血中濃度も上昇しており(前ページ表)、腎障害時にはシロドシンの副作用が増える可能性があるという結論になるわけです。ちなみに AGP が結合しやすい**塩基性薬物**は酸性薬物より数が多いので、量の少ない AGP とは言え状況によっては予期せぬ悪影響を与えるかもしれません。

2) エプレノン (セララ®)

抗アルドステロン薬で“高血圧”と“慢性心不全”に適応をもつ薬です。この薬も薬物動態から見ると**肝消失型薬剤**で、**重度な肝障害で禁忌、軽度～中等度肝障害で慎重投与**と納得の注意になります。エプレノンの薬物動態は以下ようになります。

- ・代謝酵素：主に CYP3A4、代謝物の活性は 1/25 以下でほぼ無視できそう。
- ・尿中未変化体排泄率：2.5%未満
- ・バイオアベイラビリティ：6.9%
- ・未変化体の腎排泄依存率：2.5%未満 ÷ 0.69 = 3.6%未満

☛肝消失型薬剤の目安は**30%以下**なので、エプレノンは**肝消失型薬剤**になります。

一方、腎障害では**Ccr 30 mL/分未満の場合は禁忌、軽度で慎重投与**となっています。

肝障害時も腎障害時のいずれも血中濃度が上昇するためという理由ではなく「**高K血症を引き起こす可能性が高くなるため**」という記載があります。

肝障害の時は肝消失型薬であるエプレノンの血中濃度が高くなるため、本来の**薬理作用型副作用**としての高K血症が出やすくなるのは理解できますが、腎障害の時の高K血症のリスク上昇はどのような機序によるのでしょうか。

鉱質ステロイドのアルドステロンは腎集合管細胞内にある受容体と結合して核内に移動します。特定の DNA 部位に結合して mRNA の転写が始まり、アルドステロン誘導蛋白質(AIP)が合成されて、その蛋白質が「**ナトリウムと水の再吸収とカリウムの排泄**」作用を促進します。この反応は腎臓機能が正常であればうまく進みますが、腎障害があると**アルドステロンに対する反応が低下**してくるはずですが、つまり腎障害があると**カリウムの排泄が鈍りがち**となり、そこに**抗アルドステロン薬を投与するとますますカリウムの排泄が鈍り高カリウム血症**になってしまうという背景がありそうです。

3) まとめ

肝消失型薬は腎障害時にも安心して利用できるという原則はしっかりと把握しておいて、中には例外もある。そして、その背景には**意味のある機序が存在**していることを理解しておく**と薬の副作用の理解もさらに進む**のではないのでしょうか。

(終わり)