

キースティ ハイトン

Giusti-Hayton法と腎排泄型薬

これまでも何度も本ニュースで取り上げてきた話題の再確認ニュースになります。

未変化体に**薬理活性**があり、**代謝物**に**薬理活性**が**ほぼ無い**ような薬剤に限定した話になりますが、尿中へ未変化体のまま排泄される率(**尿中未変化体排泄率**)が**ほぼ7割以上**あるような薬剤は**腎排泄型薬剤**と呼ばれ、腎機能低下と共に血中濃度が上昇して短期的には薬理作用型の副作用が出やすくなるという周辺の話になります。ちなみに尿中未変化体排泄率の略号として **fu**、**fe**、**Ae** などが利用されていますが、ここでは **fu** として統一します。(今日はエイプリルフールですが、中身だけは真剣なつもり・・・)

1) 判断基準となる尿中未変化体排泄率とは

腎排泄型かどうかを判断するには**血液中**に存在した未変化体がどれだけ**腎臓**を介して排泄されやすいかをみなければいけません。添付文書に記載されている**尿中未変化体排泄率**は**投与量**に対する**尿中に排泄された量**の比率なので、静脈注射のようにダイレクトに血液中に投与される場合はその値を信じればよいのですが、内服薬では100%消化管吸収されなかったり、肝臓での初回通過効果を受けたりすると投与量のすべてが血液中に入ってくるとは限らず、添付文書の尿中未変化体排泄率を信じると腎排泄性を過少評価してしまう可能性があります。そこで私は評価の対象となる**真の尿中未変化体排泄率**を**fu(真)**、**添付文書記載**の尿中未変化体排泄率を **fu(添)**と区別して、内服薬が未変化体のまま血液中に入ってきたかを示す指標**バイオアベラビリティ(F)**を利用して、**fu(真)=fu(添)/F**として表現してきました。最近では真も、添付文書も同じく尿中未変化体と言うため言葉で説明する混乱する気がして、fu(真)を未変化体腎排泄寄与率(**Ke**)と勝手に名称を付けて使うようになりました。

現に腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師テキスト(2016年)でも**腎排泄寄与率(Rr)**という用語が利用されているので、以下 **Rr=fu/F**として、fuは単に「添付文書」の表現として扱います。

2) 腎排泄型薬と肝消失型薬

これは菅野先生の書籍・講演等に詳しく紹介され、本ニュースでも何度か出てきますので概略のみ。

腎排泄型 : $0.7 < Rr \leq 1.0$ **混合型** : $0.4 < Rr < 0.6$ **肝消失型** : $0 \leq Rr < 0.3$

ただし、数値の境界はおおまかなものであり、実際の血中濃度の推移に着目しなければならない。

3) 腎機能低下時における腎排泄型薬の用量用法決定

腎機能が下がると腎排泄型薬の血中濃度が上昇してきますから、**投与量の減量**や**投与間隔の延長**が検討されます。この問題を解決する際に利用されるのが、**Giusti-Hayton法**になります(添付文書にクレアチニン・クリアランス(**Ccr**)別の用法用量が記載されていれば、それを利用した方が便利なのは言うまでもありません)。この方法によれば、**補正係数G**を、腎排泄寄与率 **Rr**、患者の**推算 Ccr (Cockcroft-Gaultの式から)**、**腎正常時の Ccr** を 100mL/分として下記式で定義した時

$$G = 1 - \text{腎排泄寄与率}(Rr) \times (1 - \text{患者の推算 Ccr} / 100)$$

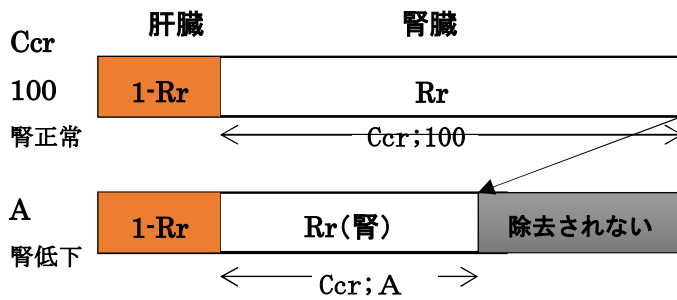
①腎機能低下者の用量 = 腎機能正常者の用量 × **G**

②腎機能低下者の投与間隔 = 腎機能正常者の投与間隔 × **(1/G)**

というように非常に単純に表現することができます。

4) Gの意味がとても気になるというあなたに

血中の未変化体は主に肝臓と腎臓から排泄され、その比率の違いが R_r として表現できます(下図)。



1)腎機能正常時(左図上 Ccr が 100mL/分)、血液中の未変化体量を 1 とした時、腎からの排泄量は腎排泄寄与率 R_r に等しく、肝からの排泄量は $1 - R_r$ となる。

2)腎障害時(左図下) : Ccr が A mL/分になると R_r も下がり、腎から除去されない分(右端部)が血中濃度を上げる。

3)この患者は肝臓と残された腎の排泄能力

($R_r(\text{腎})$)の和で血液中の未変化体量を除去するようになるので、逆に言えば、この量の相当分を投与しておけば過剰分(図中の除去されない分)が生じることがない。

4)残された腎の排泄能力「 $R_r(\text{腎})$ 」はクレアチニンクリアランスの比で $R_r \times (A/100)$ と表現できるので、全体の薬物排泄能力は肝臓での排泄分を合せて

$$\begin{aligned} \text{Ccr が } A \text{ の時の正常時に対する排泄能力比} &= \text{肝臓分}(1 - R_r) + \text{腎臓分}(R_r \times (A/100)) \\ &= 1 - R_r \times (1 - A/100) \end{aligned}$$

となって G と定義した式ができました。排泄能力の大小は用量の大小と比例するので

腎機能正常用量 $\times G$ の式で腎機能低下時の用量が計算できるわけです。

5) もう一つの解釈と「まだ $1/G$ が残っているぞ!」と思っているあなたに

ここで定常状態のある薬を考えてみます。定常状態は投与間隔(τ)中に血液に入ってくる薬の量と出て行く量が同じになった時に現われます。さらに1回投与量 D 、バイオアベイラビリティ F 、投与間隔 τ 、定常状態の平均血中濃度 C_{ssave} 、分布容積 V_d 、消失速度定数 K_{el} とした時、次の等式が成立します。

$$\text{単位時間に血中に入る量「} F \times D / \tau \text{」} = \text{単位時間に血中から出て行く量「} C_{ssave} \times V_d \times K_{el} \text{」}$$

腎機能低下者に薬を投与する際には腎機能正常者と同じ C_{ssave} でないといけませんから、腎機能正常者(正)と腎機能低下者(腎)の血中濃度を C_{ssave} で合わせると下記の等式が出来上がります。

$$C_{ssave} = \frac{F \times D(\text{正})}{\tau(\text{正}) \times V_d \times K_{el}(\text{正})} = \frac{F \times D(\text{腎})}{\tau(\text{腎}) \times V_d \times K_{el}(\text{腎})} \quad (\text{ここで } F \text{ と } V_d \text{ は定数になります})$$

①投与間隔(τ)を腎機能正常者と腎機能低下者で同じにした時

上の式に当てはめて整理すると、 $D(\text{正})/K_{el}(\text{正}) = D(\text{腎})/K_{el}(\text{腎})$ となり、さらに整理すると

$$D(\text{腎}) = D(\text{正}) \times \frac{K_{el}(\text{腎})}{K_{el}(\text{正})} \quad \text{となって腎機能低下時の用量設定ができます。}$$

かつ $K_{el}(\text{腎})/K_{el}(\text{正})$ は Giusti-Hayton 法の補正係数 G と同じだということも分かります。

②投与量(D)を腎機能正常者と腎機能低下者で同じにした時

同様に当てはめて整理すると、 $1/(\tau(\text{正}) \times K_{el}(\text{正})) = 1/(\tau(\text{腎}) \times K_{el}(\text{腎}))$ となり、さらに整理すると

$$\tau(\text{腎}) = \tau(\text{正}) \times \frac{K_{el}(\text{正})}{K_{el}(\text{腎})} \quad \text{となって、腎機能低下時の投与間隔設定もできてしまいます。}$$

そして $K_{el}(\text{腎})/K_{el}(\text{正})$ は補正係数 G と同じでしたから、今回は逆数となって

$$3 \text{ 項の②の腎機能低下者の投与間隔} = \text{腎機能正常者の投与間隔} \times (1/G)$$

という関係式も証明できました。

(終わり)