

## フォース・ワーミー

岡目八目(おかめはちもく)という言葉があります。囲碁から来た用語だそうです。囲碁を打っている当人同士より傍目から見ている人(岡目)の方が冷静に対局を見極めて碁の打ち方の八目先まで読んでいるという意味で一般に「当事者より第三者の方が物事を冷静に見極められている」という意味で利用されます。今回は冷静かどうか不明ですが自分なりの意見を書いてみます。

### 1) 薬局症例カンファレンスの話題から

トリプルワーミーについては本ニュース458号(2023年2月)でも紹介しましたが、今回は日経ドラッグインフォメーションプレミアム版2024年4月号に掲載されていた「症例カンファレンス」の記事の内容からになります。患者さんは**80歳女性**で、現病歴は心肥大、緑内障、白内障、変形性膝関節症、脂質異常症、アレルギー性鼻炎などがあります。処方薬は外用薬も含めて**13成分**で明らかにポリファーマシーです(具体的な薬剤名は著作権の問題にもなりそうなので、その多くは伏せます)。直近の**標準化eGFRは26.4**と低いレベルを推移しています。

カンファレンスの中で相互作用の問題として議論されていた内容の一つに**トリプルワーミー**の話がありました。その処方の組合わせを下記に示すと

- ①**バルサルタン**(②との配合錠、ARBでRAS阻害薬の一つ)：1日1回朝食後
- ②**ヒドロクロチアジド**(①との配合錠、**サイアザイド系**利尿薬の一つ)：1日1回朝食後
- ③**ロキソプロフェン錠**(NSAIDsの一つ)：1日1回朝食後

現在の患者さんの**主訴は膝の痛み**で、腎機能低下も考慮してロキソプロフェンを1日1回朝食後として日中の痛みを軽減していると思われるのと考察しているのですが、朝方3時~4時にトイレに行く時に痛みがあつて足を引きずってトイレに行くというのでNSAIDsではないアセトアミノフェンを夜に追加してはどうかと検討しています。さらにバルサルタンとヒドロクロチアジドの**配合薬**(コディオオ®)ではそれぞれの成分への意識が希薄になるためトリプルワーミーを見落としているのではないかとともに考察しています(一方で配合錠は処方単純化には有用な手段になることは忘れないように)。

### 2) トリプルワーミーについて

本ニュース458号ではRAS阻害薬とループ系利尿薬(一般的な書籍では利尿薬としか表現されていません)とNSAIDsの3剤の組合わせをトリプルワーミーとして取り扱いました。当時のニュースから簡単に復習すると

#### 1. RAS阻害薬

ARBとACEIの総称。糸球体輸出細動脈でアンジオテンシンIIの作用を阻害して血管拡張に作用し糸球体内圧を下げて腎臓保護的に作用する一方で**糸球体ろ過量を減少**する。

#### 2. ループ系利尿薬

ヘンレループの上行脚部のNa-K-Cl共輸送体を阻害して特にNaの再吸収の抑制が水の再吸収の抑制につながる**強力な利尿薬**の位置づけ。その利尿作用が循環血液量を減らし、かつ腎臓内循環血液量までを減らすようになると**糸球体ろ過量が減少**する。

#### 3. NSAIDs

糸球体輸入細動脈を拡張するように作用するプロスタグランジンの合成を抑制するため輸入細動脈が収縮して糸球体に入る血液が減少し糸球体内圧を下げて糸球体ろ過量を減少させる。

- ☛ 以上のように3種類の薬剤を使うと糸球体ろ過量を急激に減少する可能性があり急性腎障害(AKI)を引き起こし兼ねないためトリプルワーマーと呼ぶのでした。

### 3) 今回の症例検討について

今回の記事を読んでいて違和感を覚えたのはトリプルワーマーの構成薬剤の中の②サイアザイド系利尿薬(ヒドロクロロチアジド)の部分です。なぜならサイアザイド系利尿薬はループ系利尿薬と較べると利尿作用は弱く、もっぱら血管拡張作用を期待して高血圧用薬として利用されているイメージしかないからです。私も現役時代にサイアザイド系利尿薬を投与された患者さんに頻尿傾向はないですか?と聞いても無いよとの回答が多かったこともあります(ちなみに降圧効果は添付文書量の半量程度で得られるとされています)。さらにK保持性利尿薬(今ではMR拮抗薬と呼ばれています)も臓器保護薬として利用されて利尿薬としての利用は限定的です。個人的にはそれら2種類の利尿薬をループ系利尿薬と同様にトリプルワーマーの1つの構成薬として挙げて良いのか?と疑問の残るところです。今回参考にした日経ドラッグインフォメーションさんが発行している「長澤将著:慢性腎臓病フォローアップの勘所(2023年)」で紹介されている利尿薬の記事では次のように紹介されています。

#### ①ループ系利尿薬

- ・Naの再吸収を抑えて水分の再吸収を抑える薬。
- ・体液量が減少している状態で利用すると脱水状態となる。
  - ☛ 浮腫、脱水を主目的とした薬と言える。

#### ②サイアザイド系利尿薬

- ・Naの排泄効果が高く、塩分過剰の高血圧患者に降圧目的で使われる薬。
- ・ループ系と較べると体液量を減らす効果はかなり弱く(長澤医師の印象としてループ系の1~2割程度)、脱水にさほど注意を払う必要はない。ただし低Na血症には注意が必要。
  - ☛ Naイオンの排出が目的で血管拡張作用もあり降圧効果を目的とした薬と言える。

#### ③ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(K保持性利尿薬)

- 利尿・降圧効果は弱く、利尿薬としてではなく臓器保護を目的とした薬。
  - ☛ アルドステロンの効果を阻害するため高K血症には注意が必要。

### 4) まとめ

本例は標準化eGFRが30未満と腎機能の低下は明らかなのですが、それでもサイアザイド系利尿薬をトリプルワーマーの一剤として加えて良いのか私には疑問でした。実際にはどうなのでしょう?

なおCKDが進行してくると腎でのビタミンD3の活性化が損なわれ低Ca血症になる場合があります。その際に活性型ビタミンD3製剤を利用して血清Ca値を上げようとしますが、逆に高Ca血症の副作用がでる場合があります。高濃度Caが尿細管にあるCa受容体に作用するとヘンレ上行脚のNa等の再吸収や集合管のアクアポリン発現抑制などが起こり尿の濃縮機能を抑制してしまいます。前述のトリプルワーマーの薬剤に活性型ビタミンD3製剤が加わると脱水症状の悪化リスクが高まります。この4剤併用を脱水症状のフォースワーマー(fourth whammy)と呼ぶそうです。

ところで前回のカンファレンス記事までのオーガナイザーは病院医師でしたが今回からは保険薬局の薬剤師でした。何が目的のカンファレンスなのかにもよりますが、処方意図を臨床の立場で類推できる現場の医師がオーガナイザーの方が良いと個人的には思いました。病院薬剤師から保険薬局薬剤師へと処方医から離れる存在になるほど処方内容の意図が想像の産物になりかねないと思うからです。

(終わり)