

## 腎臓病患者への薬物療法マネジメント

医薬情報委員会プレアボイド報告評価小委員会

担当委員 大野 能之 (東京大学医学部附属病院薬剤部)

末期腎不全による慢性維持透析患者は毎年約1万人ずつ増加し2009年末で290,675人に達し、また年間の新規透析導入患者も37,573人と増加傾向にあり、国民医療費の増加要因にもなっています。しかし、透析患者は慢性腎臓病 (chronic kidney disease: 以下, CKD) 患者の氷山の一角であり、その背後に約1,330万人のCKD患者の存在が推定されています<sup>1)</sup>。すなわち、成人の8人に1人がCKD患者ということになり、CKDはcommon disease (国民病) です。さらに、CKDは末期腎不全のみならず、心不全や心筋梗塞、脳卒中などの心血管疾患 (cardiovascular disease: CVD) の強力な発症危険因子でもあります。このような状況のなか、薬剤師は、腎機能低下患者への薬物適正使用・中毒性副作用の未然防止、適切な服薬指導による腎機能悪化防止・心血管合併症の予防、透析患者の合併症に対する最適な薬物治療の提供、腎毒性薬物・腎虚血誘引薬物による薬剤性腎障害の防止、などにかかわることが重要です。

そこで、今回のプレアボイド広場では、腎臓病患者への薬物療法マネジメントの事例を紹介します。

### 腎排泄型薬剤の適正使用の事例

#### ◆事例1 (シベンゾリンによる低血糖)

80歳代男性、肺炎のため近医より紹介され、抗菌薬の点滴投与を目的として入院加療となる。絶食で服用していた持参薬は中止となり、メシル酸パズフロキサシン点滴静注液500mg/dayが開始となる。

翌日の早朝に意識レベルの低下があり、低血糖と発汗過多を認めた。昼より食事開始となり全量摂取可能となるが、度々低血糖症状を認めた。担当薬剤師は入院時の血清クレアチニン値が2.06mg/dLであることから、入院日まで服用していたシベンゾリンコハク酸塩錠300mg/dayの過量投与による副作用を疑い、主治医と協議して血中濃度測定 (外注) を依頼した。メシル酸パズフロキサシン点滴静注液の副作用による低血糖の可能性も考えられたが、血糖の厳格なモニターを行うことにより治療を継続した。翌日も低血糖が認められ、ブドウ糖投与により対処したが、メシル酸パズフロキサシン点滴静注液を継続しても入院4日目には低血糖は改善し、7日目には肺炎症状の改善を認めたためメシル酸パズフロキサシン点滴静注液は投与終了となった。

入院10日目、入院時のシベンゾリンコハク酸塩の血中濃度の検査結果が報告され、1,333.3ng/mL (基準トラフ濃度70-250ng/mL) と異常高値であったことがわかった。

入院13日目、全身状態も安定し退院予定となるが、シベンゾリンコハク酸塩錠の再投与は行わず不整脈治療は再評価することとなった。

#### ◆事例2 (酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症)

70歳代男性、神経膠腫にて開頭腫瘍摘出術後の放射線治療中であった。経過中、慢性腎不全 (推定糸球体濾過量 (eGFR) 25-30mL/min程度) による高カリウム血症に対してポリスチレンスルホン酸カルシウム散15g/dayが開始となった。元々、便通はビサコジル坐剤10mgとピコスルファートナトリウム水和物液10-15滴でコントロールされていたが、ポリスチレンスルホン酸カルシウム散服用2週間後より酸化マグネシウム錠1,500mg/dayが開始となった。

担当薬剤師は腎機能低下に伴う高マグネシウム血症に注意が必要であることを主治医に情報提供し、血清マグネシウム値 (以下、血清Mg値) の測定を依頼すると共にD-ソルビトールやラクツロースでの対処を依頼した。

血清Mg値は2.9mg/dLと軽度高値であり、心筋肥大症の既往もあり電解質コントロールが重要なため酸化マグネシウム錠は中止となり、ラクツロース20-30mL (便秘時) の追加にて排便コントロールされた。酸化マグネシウム錠中止後、血清Mg値は1.7mg/dLに低下した。

#### 《薬剤師のケア》

事例1は腎排泄型の抗不整脈薬であるシベンゾリンコハク酸塩が腎機能低下患者に高用量投与されていました。シベンゾリンコハク酸塩はすでに前日に中止されていたが、薬剤師が副作用による低血糖の可能性を疑い、シベンゾリンコハク酸塩の血中濃度測定を依頼し、異常高値であったことを確認できたことにより、シベンゾリンコハク酸塩の副作用だった可能性がより高いと判断されました。そのため、退院時のシベンゾリンコハク酸塩の再開はしないことになった事例です。



Vaughan Williams分類でClass I aの抗不整脈薬は低血糖の副作用に注意が必要であり、過去のプレアボイド広場（第45巻9号（1191-1194）2009）でも紹介されていますのでご参照下さい。また、抗不整脈薬は主要な消失経路が腎排泄の薬物と肝代謝の薬物が存在するので、それらの代謝排泄経路を把握して注意することが極めて重要です。

持参薬チェックは単なる薬剤鑑別や用法用量チェックではなく、入院を契機に適正な薬物療法がなされているかを評価する最初の段階の重要な業務であることを再認識する必要がある事例ともいえます。

事例2は医薬品医療機器等安全性情報No.252でも注意喚起されている内容です。酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症については、以前から知られており、腎障害のある患者は慎重投与となっていました。2005年4月～2008年8月に酸化マグネシウムとの因果関係が否定できない高マグネシウム血症が15例（死亡例2例）報告されたことから、添付文書の「重大な副作用」の項に高マグネシウム血症およびその初期症状（悪心・嘔吐、口渇、血圧低下、徐脈、皮膚紅潮、筋力低下、傾眠等）が追記され、また「重要な基本的注意」の項には長期投与する場合には定期的に血清マグネシウム濃度を測定するなど特に注意することと追記されました。

酸化マグネシウムは長期にわたり漫然と処方される可能性もある薬剤であり、腎機能低下時の血清Mg値に着目した薬剤師のかかわりが評価できる事例です。

### CKD治療薬のマネジメント事例

#### ◆事例3（リン吸着薬のマネジメント1）

70歳代男性、血液透析施行中の患者。高リン血症の治療として沈降炭酸カルシウム錠1,500mg/dayおよび炭酸ランタン水和物錠750mg/dayを毎食直後に服用していた。また、カルシトリオールカプセル0.25 $\mu$ g/dayも服用していた。血清補正カルシウム値（以下、血清補正Ca値）が10.9mg/dL、血清リン値（以下、血清P値）が3.6mg/dLと、血清補正Ca値が高値であり、血清P値が目標値内のため、主治医に沈降炭酸カルシウム錠の中止を提案した。

翌日より沈降炭酸カルシウム錠は中止となり、中止2日目の血清補正Ca値は10.1mg/dL、血清P値は3.3mg/dL、中止3日目の血清補正Ca値は9.4mg/dL、血清P値は4.0mg/dLと血清補正Ca値は低下し、血清P値も目標値内であった。

#### ◆事例4（リン吸着薬のマネジメント2）

40歳代男性、血液透析施行中の患者。閉塞性動脈硬化症（arteriosclerosis obliterans：ASO）の手術目的にて入院。入院時、炭酸ランタン水和物錠750mg/dayを服用中であるが、血清P値は7.2mg/dLと高値であった。

担当薬剤師が炭酸ランタン水和物錠の服用方法を確認したところ、噛み砕かずに服用していたこと、食後しばらくしてからほかの薬剤と一緒に服用していたことが判明した。患者によく噛み砕いて食直後に服用しないと効果が得られないこと、血管が脆くならないようにするためにもリンのコントロールが重要なことを説明し、以後必ず噛み砕いて食直後に服用することの理解が得られた。また、その旨を主治医に報告して、薬剤の追加や変更はせずに経過観察することになった。その後、入院中の血清P値は良好な値で推移し、退院時に再度服用方法の説明をすると共に、管理栄養士から食事療法の指導も受け退院となった。

#### 《薬剤師のケア》

CKDでは骨病変が起こるだけでなく、血管を含んだ全身の石灰化を介して生命予後に影響することが明らかとなり、近年、全身疾患としてのCKD-mineral and bone disorder（以下、MBD）という概念が提唱されています。CKD-MBDの病態には、低カルシウム血症、高リン血症や腎臓でのビタミンD活性化障害が複雑に絡んでいます。CKDの進行とともに血清カルシウム値（以下、血清Ca値）は低下し、血清P値は上昇し、副甲状腺ホルモン（以下、PTH）が上昇します。CKD-MBDの概念から、生命予後を第1と考えた場合、血清P値、血清Ca値、PTHの順に寄与度が高いと考えられています。

本邦ではリン値が高い場合には低たんぱく質食でリンのコントロールを図り、効果不十分であれば炭酸カルシウムなどのリン吸着薬が投与されます。また、ステージ5D（透析患者）であれば、セベラマー塩酸塩錠や炭酸ランタン水和物錠といったリン吸着薬も適応となります。

日本透析医学会の「慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン（案）」（以下、ガイドライン）では、原則として、血清P値、血清Ca値を管理したうえで、血清PTH値を管理目標内に保つよう活性型ビタミンD製剤もしくはシナカルセト塩酸塩の投与を調整することが望ましいとされています。なお、透析患者における管理目標値は血清P値が3.5-6.0mg/dL、血清補正Ca値が8.4-10.0mg/dLであり<sup>1)</sup>、通常の基準値とは異なることに留意する必要があります。

事例3では血清P値が比較的目標低値域で、血清Ca値が高値であったため、沈降炭酸カルシウム錠を中止して



経過を観察することは妥当な対応であったと考えられます。

一方、事例4では入院時にリン吸着薬の炭酸ランタン水和物錠が処方されていたにもかかわらず血清P値が高値でコントロールできていなかった症例です。原則として血清P値が高い場合は十分な透析量の確保およびリン制限の食事指導を基本として薬物療法を検討しますが、すでにリン吸着薬を使用している場合にはその服薬アドヒアランスを確認することも重要です。炭酸ランタン水和物錠に関しては食直後に必ず噛み砕いて服用することを徹底することが必要な薬剤です。

リン吸着薬の本事例に限らず、CKD患者では様々な薬剤の服用を必要とすることが多く、それらの薬剤の適切な服薬指導により、腎機能悪化防止と心血管合併症の予防に寄与することが薬剤師の重要な役割となります。

### CKD患者の相互作用マネジメントの事例

#### ◆事例5（シナカルセトのCYP2D6阻害作用）

40歳代女性、透析施行中であり、乳がん術後の乳房再建術目的で入院。乳がん術後の再発予防のためタモキシフェンクエン酸塩錠20mg/dayを服用しており、また、二次性副甲状腺機能亢進症に対しシナカルセト塩酸塩錠を服用していた。タモキシフェンはcytochrome P-450（以下、CYP）2D6による代謝で活性体になり、CYP2D6の強力な阻害剤であるパロキセチンの併用では活性体の濃度が低下し、乳がん死のリスクが上昇することが知られており、ガイドラインでも併用すべきでないとなっている。透析カンファレンスにおいて、本患者が服用しているシナカルセトは添付文書では注意喚起されていないものの、パロキセチンと同程度のCYP2D6阻害作用があり、この組み合わせの相互作用の報告はないが、パロキセチンと同様の相互作用が生じると予測されるため、シナカルセトの使用は可能であれば避けたほうが良いと薬剤師から情報提供した。

協議の結果、この患者に関してはシナカルセトの使用を避ける方針とし、退院後の透析クリニックに対しても本内容を情報提供することとなった。

#### 《薬剤師のケア》

事例5は強力なCYP2D6の阻害剤であるシナカルセトの相互作用についてマネジメントした事例です。シナカルセトはCYP2D6の典型的な基質であるデキストロメトर्फァンの血中濃度AUCを約11倍にも増加させることから、CYP2D6の基質薬である三環系抗うつ薬やブチロフェノン系抗精神病薬、フレカイニド塩酸塩などは併用注意とされています。

一方、タモキシフェンはCYP2D6の強力な阻害剤であるパロキセチンの併用により活性代謝物のエンドキシフェンの血漿中濃度が64%低下することが報告されています<sup>2)</sup>、また、タモキシフェン服用患者の乳がん死リスクはパロキセチンの併用により上昇することが、カナダ・オンタリオ州での調査結果（n=2,430）として報告されています<sup>3)</sup>。このため、添付文書やガイドラインでは本相互作用について注意喚起されています。本患者の服用していたタモキシフェンもシナカルセトの併用により、タモキシフェンのCYP2D6の代謝により生成される活性代謝物のエンドキシフェンのAUCが低下することが考えられますが、シナカルセトとタモキシフェンのいずれの添付文書にも、これらの相互作用の可能性について記載されていません。予測される相互作用が添付文書で十分に注意喚起できていない原因の1つとして、臨床での相互作用試験などで相互作用の十分なエビデンスがないことがあります。しかし、タモキシフェンとシナカルセトの相互作用のように、実際に併用される事例が多くないと予測されるケースでは相互作用試験を行うことは現実的でなく、またパロキセチンのような大規模な症例数によるレトロスペクティブな調査結果も得られにくいと考えられます。しかし、例え稀なケースであっても予測されるアウトカムが重大なケースであると考えられる場合には個々の症例で適切に対応することが求められます。

また、本事例に限らず、CKD患者では多数の薬剤を服用していることが多く、また腎機能の低下により、薬物の消失過程における代謝の寄与が相対的に高くなっている場合もあることから、薬剤師が相互作用のリスク評価を適切に行うことにより、有効かつ安全な薬物療法のために患者個別にかかわることが重要です。薬物間相互作用は組み合わせの可能性が多く、現在得られている情報が不十分なために科学的考察が必要になる場合も生じます。その相互作用に関しての臨床報告がなく、添付文書でも明確ではない場合でも、相互作用が問題となるCYP分子種への薬剤の*in vivo*での寄与率あるいは阻害や誘導の強度などを評価することが重要です<sup>4~6)</sup>。

#### 引用文献

- 1) 綿谷博雪, 前島洋平ほか: CKDとその治療管理の歴史とガイドライン, *Medical Practice*, **28**, 972-977 (2011).
- 2) V. Stearns, M.D. Johnson *et al.*: Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine, *J Natl Cancer Inst*, **95**, 1758-1764 (2003).



- 3) C.M. Kelly, D.N. Juurlink *et al.* : Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen : a population based cohort study, *BMJ*, **340**, c693 (2010).
- 4) Y. Ohno, A. Hisaka *et al.* : General framework for the quantitative prediction of CYP3A4-mediated oral drug interactions based on the AUC increase by coadministration of standard drugs, *Clinical pharmacokinetics*, **46**, 681–696 (2007).
- 5) Y. Ohno, A. Hisaka *et al.* : General framework for the prediction of oral drug interactions caused by CYP3A4 induction from in vivo information, *Clinical pharmacokinetics*, **47**, 669–680 (2008).
- 6) A. Hisaka, M. Kusama *et al.* : A proposal for a pharmacokinetic interaction significance classification system (PISCS) based on predicted drug exposure changes and its potential application to alert classifications in product labelling, *Clin Pharmacokinet*, **48**, 653–666 (2009).