

I. 総論

Question 1 血液透析患者における薬物動態の特徴を教えてください

Answer

- 1) 糸球体濾過速度の低下により腎排泄型薬剤の消失は大幅に遅延する。腎障害に伴う低アルブミン血症や炎症性蛋白の増加により薬物代謝にも変化のある場合がある。腎不全により肝血流量が変化することはほとんどないが、尿毒症物質の蓄積により薬物代謝酵素や薬物輸送担体の発現量の低下や活性の低下が起こる場合がある。
- 2) 血液透析による薬の除去は分子の大きさ、蛋白結合率、分布容積などにより決定される。さらに、透析治療により尿毒症成分が除去されることで、薬物代謝は正常化に向かう。血液透析日と非透析日とで薬物代謝がどの程度異なるかは明らかになっていない。
- 3) 一般に薬物血中濃度モニタリングは血漿蛋白結合形と非結合形を合わせた全薬物量に対して行われているが、蛋白結合率の高い薬物については非結合形薬物でのモニタリングが妥当となる場合もある。

■ 1. 腎不全患者の薬物動態の特徴

薬物動態は吸収・分布・代謝・排泄の4つの過程により特徴づけられる。腎不全患者の各過程の特徴を示す。

① 吸収

腎疾患時には薬の消化管吸収が軽度低下・遅延することがいくつかの薬剤で報告されている。この主な原因は腎不全に伴う消化管の浮腫であると考えられている。初回通過効果の大きい薬物では下記の薬物代謝

活性の変化により、その生物学的利用率に変化が生じる場合がある。

②分布

腎疾患では血漿アルブミンの減少により血漿中の非結合形薬物が増加し、**分布容積は増大する**。酸性薬物では尿毒症物質による蓄積によっても蛋白結合率は低下する。プロプラノロールのような塩基性薬物では炎症性蛋白である α_1 酸性糖蛋白の増加に伴い、非結合形が減少することもある。非結合形のみが代謝・排泄されるため、蛋白結合率の変化は全身クリアランスにも影響を及ぼす。

③代謝

一般に、肝代謝型薬物の体内からの消失については**腎不全による影響をほとんど受けない**。尿毒症成分により薬物代謝酵素の活性が低下し、血中濃度が上昇する例も知られている。一方で、蛋白結合率の高い薬物

表 1 ■ 腎疾患時における肝代謝型薬物の薬物動態の変動

薬	クリアランス
アセトアミノフェン	正常
アンチピリン	正常または増加
イソニアジド	減少
キニジン	正常
クリノフィブラート	減少
クロラムフェニコール	正常
サリチル酸	正常
シルデナフィル	減少
ジアゼパム	減少
テオフィリン	減少
トルブタミド	正常
ニカルジピン	減少
ニコチン	減少
ヒドララジン	減少
フェニトイン	増加
フェノバルビタール	正常
プロカイン	減少
プロプラノロール	正常または減少
ペチジン	正常
メロキシカム	増加
リドカイン	正常

では腎不全による血漿蛋白の減少により、クリアランスが増大し血中濃度が低下する（表1）。

④排泄

薬には体内動態が肝に強く依存しているものと、腎に強く依存しているものがある。水溶性の薬は糸球体で濾過されたものが尿細管でほとんど再吸収されず、また尿細管における能動分泌も加わるので、体内動態は腎機能による影響をきわめて受けやすい。尿細管における水溶性薬物の分泌には多くのトランスポーターの関与が報告されている。アルブミンは分子量 66,000 と大きく、アルブミンと結合している薬物は糸球体濾過を免れる。腎疾患による血中アルブミンの減少により薬物の腎クリアランスは増大する。

■ 2. 薬剤の選択

薬の体外への除去（全身クリアランス）については腎クリアランスと腎外クリアランスの和になり、半減期との関係を図1に示す。図1のAのような腎排泄型薬物は腎障害によりその体内動態が大きく影響を受けることから、投与量の調節もしくは投与の回避が好ましい。腎排泄型薬物では腎障害により血漿中濃度が上昇しても、代償的な胆汁中への

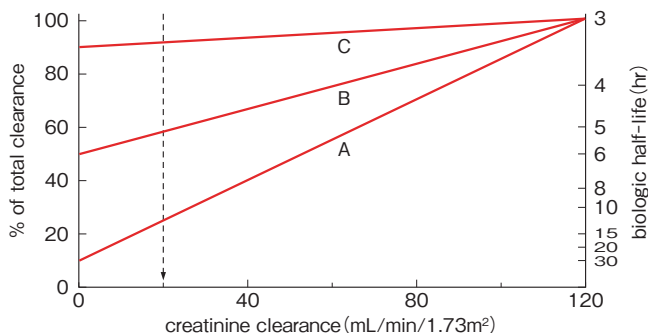


図1 ■ 全身クリアランスに対する腎クリアランス比と半減期との関係

- A: 全身クリアランスに対する腎クリアランスの割合が 90%
- B: 全身クリアランスに対する腎クリアランスの割合が 50%
- C: 全身クリアランスに対する腎クリアランスの割合が 10%

排泄はほとんど認められない点に注意が必要である。

■ 3. 透析による薬物動態への影響

一般に透析期間中の薬の除去は促進されるが、その程度は分子の大きさ、水に対する溶解性、蛋白結合率、分布容積、透析膜の種類などにより決定される。また、透析は直接的な薬の除去以外にも薬物動態に影響を及ぼすと考えられる。透析による尿毒症成分の除去により、腎障害により低下していた薬物代謝酵素や薬物輸送担体の発現量の上昇や、活性の阻害消失により薬物代謝は正常化に向かう。

① 透析による薬の除去において考慮すべき点

分子の大きさ：一般に、分子量が 500 以上になると透析により除去されにくくなる。バンコマイシンは分子量 1,486 であるため、蛋白結合率は低いものの透析によりほとんど除去されない。近年では透析膜の性能により除去されるようになりつつある。

蛋白結合率：透析膜を通過するのは非結合形の分子のみのため、蛋白結合率はその除去率に影響する。プロプラノロールは分子量 259 であるものの、蛋白結合率が 90% 以上と高いために、透析により除去され難い。腎不全患者では血漿アルブミンが低下しているため、蛋白結合率が低下し、透析により除去される薬の割合が増える。

分布容積：分布容積の大きい薬は組織に移行しており、血漿中薬物量は相対的に少ない。透析により血漿中薬物を除去しても組織より再分布する。分布容積の大きい薬物ではこの再分布に数時間を要するため、**透析中に組織中薬物はほとんど除去されない。**

透析膜の種類：当初の血液透析膜はカリウムイオン、尿素、クレアチニンなどの除去のために篩サイズが小さく設定されたローフラックス膜が主流であったが、近年は尿毒素を除去するために篩サイズの大きなハイフラックス膜を用いることが主流となっている。そのため、過去の文献を参考にする際には、**除去率について注意が必要**である。一例として、バンコマイシンの使用に際しては、透析後の追加投与は不要とされてきたが、近年ではハイパフォーマンス膜による透析の際には透析除去されることを考慮し、初期量 20 ~ 25mg/kg を投与し、透析後ごとに 7.5 ~

10mg/kg を追加投与する投与法が推奨されている。

■ 4. 注意すべき副作用

代謝物が血液中で不安定な場合，尿中排出される前に分解されて，親化合物へと変換される例もある。クロフィブラート，ジクロフェナク，ロラゼパムなどエステル型グルクロン酸抱合体へと代謝されるものの場合，血中や腎臓中で非酵素的に加水分解されて親化合物に復帰するため，半減期が延長する。

腎機能障害患者に対する腎排泄型薬物の投与については，腎障害が既知である薬物を除き，腎の予後を悪化させることは報告されていない。

■ 5. 他剤との相互作用

血液透析患者では腎臓からの薬物の排泄が期待できないため，アゾール系抗真菌薬やマクロライド系抗菌薬など薬物代謝酵素の阻害薬を用いる場合には，併用薬剤の体外への消失について一層の注意が必要となる。

■ 文献

- 1) Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. Br J Anaesth. 1993; 71: 282-90.
- 2) 齋藤秀之, 乾 賢一. 腎疾患時における薬物投与計画. 臨床薬理. 2002; 33: 25-36.
- 3) Gibaldi M, Levy G. Pharmacokinetics in clinical practice. I. Concepts. JAMA. 1976; 235: 1864-7.
- 4) Chennavasin P, Brater DC. Nomograms for drug use in renal disease. Clin Pharmacokinet. 1981; 6: 193-214.
- 5) 日本化学療法学会抗菌薬 TDM ガイドライン作成委員会 / 日本 TDM 学会 TDM ガイドライン策定委員会—抗菌薬領域—編. 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版. 日本化学療法学会出版; 2016. p.35-58.
- 6) Zelenitsky SA, Ariano RE, McCrae ML, et al. Initial vancomycin dosing protocol to achieve therapeutic serum concentrations in patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis. 2012; 55: 527-33.

 NOTES

薬物代謝酵素や薬物輸送担体の発現量や活性に影響を与える尿毒症物質の本態としてはインドキシル硫酸や3-カルボキシ-4-メチル-5-プロピル-2-フランプロピオン酸が考えられている。

〈川上純一 見野靖晃〉