薬物投与における内臓機能への影響

東京薬科大学医療実務薬学准教授
竹　内　裕　紀
（聞き手　池脇克則）

薬物投与における内臓機能への影響についてご教示ください。
日常診療において、肝機能や腎機能への影響を特に注意すべき薬剤と、それらのチェック方法、そのタイミングについてご教示ください。
＜愛知県開業医＞

池脇　竹内先生、薬剤投与における内臓機能への影響を医師の立場からチェックするのは重要なことです。内臓機能、例えば肝障害、あるいは腎障害がある方に対し、我々は気をつけなければいけないのですけれども、先生は薬剤師の立場からそういったことに関してどのようにお考えでしょうか。

竹内　まず肝機能が悪いときの薬物投与という面に関しては、肝機能に応じた薬物投与量というのはなかなか設定が難しくて、医師のさじかげんでやっているのが現状だと思います。実際、マーカー、腎機能の例えばGFRとかクレアチニンクリアランスのような明確な指標もありませんので、本当に重度の肝硬変にならないと薬物の蓄積などは起こってこないということもありまして、特に臨床で投与量調節で重要になるのは腎機能が低下したときの薬物投与量ということになるかと思います。

池脇　確かに、臓器の加齢による影響などを見ますと、肝臓は高齢でも比較的機能が保たれている一方で、腎機能は影響を受けやすい。そういった意味では、薬剤投与の場合には、もちろん肝臓はどうでもいいというわけではないですけれども、やはり腎臓が重要と考えてよろしいですか。

竹内　投与量の設定といううえでは、特に腎臓は高齢になりますと年々、eGFR、クレアチニンクリアランスが低下してきますので、重要になるということになるかと思います。

池脇　質問は、ちょっと広い範囲の質問をいただいています。腎機能とい

う観点で薬物投与を考えていきたいと思うのですけれども、腎機能低下でインシデント、過量投与などのデータがあるのでしょうか。

竹内　我々のところで調査した結果によりますと、約1/4の薬剤師が腎機能低下への過量投与による副作用を経験したということがありまして、その中で約60％の薬剤師が疑義照会をし、そのうち９割は処方変更、いわゆる減量されたという現状はあります。

池脇　そうすると、薬剤師が疑義照会すると、「ああ、そうだった、腎機能障害があるから、ちょっと薬を調整しないといけないね」ということになるわけですね。

竹内　はい。そういうことになります。

池脇　薬局に患者さんが行かれて、薬剤師がどういうことをきっかけにして腎機能障害があるというところを見つけられるのでしょうか。

竹内　これは実際、難しくて、病院の場合ですと、先ほどの疑義照会の頻度が70％というデータがあるのですけれども、薬局薬剤師の場合はわずか30％ぐらいしか疑義照会ができていないということになります。これは実際、薬局では患者さんの腎機能をチェックする手段がなかなか少ないということがあります。患者さんご本人が病院、あるいは医院から検査データを持って薬局に見せていただく以外に今のところ手だてがないということがありまして、十分にできていない現状もあります。

池脇　高齢者は腎機能低下の可能性が高いですし、あるいは複数の薬を同時に投与されているため、さらに血中濃度を上げてしまうということもあります。薬剤師は高齢者に関しては、体形とか体重とか、そういった外見で判断されるのでしょうか。

竹内　高齢になれば腎機能も低下してくるというのはあるのですけれども、特にご病気の方ですと、体格が小さいということ以外に、低栄養など、非常にやせている患者さんですね。そういう方がいますと、筋肉量が少ないために、いわゆる血清クレアチニン（S-Cr）を測った場合に相当低い値が出てしまって、eGFR、クレアチニンクリアランスを算出しますと、非常にいい値として出てしまう、腎機能が過大評価をされてしまうことがあります。

池脇　そういう意味では我々も反省しないといけないのは、ただ単にS-Cr値が正常値だから大丈夫だという前に、患者さんの筋肉量とか、そういうことを考えなければいけないのですね。

竹内　はい。そういうことになります。

池脇　いろいろな薬で腎機能障害の患者さんに副作用が起こるデータがあると思うのですけれども、一般的にどういう系統の薬がそういった副作用の

報告が多いのか。そういったことに関してはどうなのでしょうか。

竹内　これも調査したことがあるのですけれども、腎排泄性の薬の中で、特に抗ウイルス薬、いわゆるアシクロビル、バラシクロビルとか、そういうものが多くあります。あとは、尿酸合成阻害薬のアロプリノールと、H_2ブロッカーのファモチジン、これが臨床では腎機能が悪いのに常用量を投与されたりしてしまいまして、過量投与による副作用が多い薬剤ということになります（**表１**）。

池脇　確認ですけれども、アロプリノール、ファモチジンは長期に投与する。一方、抗ウイルス薬、例えば単純ヘルペスで投与となると、５日ぐらいだと思うのですけれども、そういう比較的限定された投与期間でも副作用というのは出てしまうわけですね。

竹内　そうですね。やはり出てしまいます。

池脇　その点に関しては、特に先生から見て、こういった薬も注意すべきだという薬剤はほかにありますか。

竹内　腎排泄性の薬で、その他、多く処方されるニューキロノン、カマ（酸化マグネシウム）とか、フィブラート系の高脂血症薬のベザフィブラートなどがあると思います。

池脇　感冒様症状で抗菌薬も出すことがあると思うのですけれども、抗菌薬の中で腎機能に関してちょっと注意という薬はありますか。

表１　腎排泄性薬剤の例

- 抗菌薬（アミノグリコシド系、ニューキノロン、グリコペプチド系、カルバペニム系、セフェム系、ペニシリン系）
- 抗真菌薬（フルコナゾール）
- 抗ウイルス薬（デノシン、ゾビラックス）
- 強心配当体（ジゴキシン）
- 抗不整脈薬（リスモダン、アミサリン、シベノール、サンリズム）
- 抗がん薬（メトトレキサート、シスプラチン、ブレオマイシンetc.）
- H_2ブロッカー（タガメット、ガスター、ザンタック）
- 免疫抑制薬（ブレディニン）
- 抗躁薬（リーマス）
- 尿酸合成阻害薬（アロプリノール）
- 高脂血症治療薬（ベザトールSR）

竹内　抗菌薬の中ですと、一番有名なのがアミノグリコシド系と、あとバンコマイシンです。これは入院しているときに処方されるものなので、バンコマイシンは内服薬がありますけれども、内服では吸収されません。アミノグリコシドも同じなのですけれども、入院のときにはそういう注射で使われるような薬が有名かと思います。

池脇　薬の種類によっては、肝臓代謝性か、あるいは腎排泄性か、だいたい分かれているような傾向にあるように聞きましたけれども、同一の作用機序で肝臓、腎臓というふうに薬によっ

て違うといったものもあるのでしょうか。

竹内　抗不整脈薬のピルメノールは肝代謝性で、同じくピルジカイニドが腎排泄性なので、例えば入院のときにピルメノールを患者さんが持ってきて、同一の作用機序の薬にかえようとしたが、院内の採用薬がピルジカイニドしかなくて、そちらにかえてしまって、患者さんが腎機能が悪かったため、過量投与になって副作用が出たという事例はあります。

池脇　βブロッカーも同じようなケースがあるのですか。

竹内　βブロッカーのほうは、例えばカルベジロールは肝代謝性なのですけれども、アテロノールが腎排泄性でして、腎機能が低下したときにはアテロノールは投与量の減量が必要ということになります。

池脇　そうすると、そういった腎機能を配慮した投与計画というのでしょうか、投与量も含めた、こういったことに関して最後にまとめていただきたいのですけれども。

竹内　まず、ぜひやっていただきたいのは、とにかく患者さんの腎機能をS-Cr値だけでみるのではなく、必ずクレアチニンクレアランス、あるいはeGFRで出してから薬物の投与量を設定してほしいということがあります。そのとき処方中の薬の中に腎排泄性の薬剤があるか否か。腎排泄性の薬というのは、すなわち腎機能が低下したときに投与量の調節が必要な薬か否かというのを調べていただきたいと思います。これは添付文書に書いてあるものもありますし、添付文書に書いていない薬もけっこうあります。専門書、あるいはホームページにも掲載しているところがありますので、それらを参考にしていただきたいと思います(**表2**)。

そしてこれらは計算でも尿中排泄率と患者さんの腎機能から求めることもできるのですけれども、先ほど言った

表2

腎機能低下患者の薬剤投与に関する書籍

①透析患者への投薬ガイドブック
平田純生：じほう
②腎不全と薬の使い方Q&A
平田純生：じほう
③腎機能別薬剤使用マニュアル
乾　賢一 他：じほう
④腎機能低下患者への薬の使い方
富野康日己：医学書院
⑤透析室薬剤の選び方と使い方
甲田　豊 他：南江堂
⑥臨床透析増刊号「腎不全時の薬物使用」　日本メディカルセンター
⑦腎臓病薬物療法　専門・認定薬剤師テキスト　平田純生 他：じほう

腎機能低下患者の薬剤投与に関するHP

①白鷺病院HP：
透析患者に対する投薬ガイドライン
②日本腎臓病薬物療法学会：
腎機能低下時の主な薬剤投与量一覧

いろいろな書籍に腎機能に応じた投与量が書かれていますので、それを参考に行っていただきたいなと思います。

池脇　腎機能の悪い方では減量をする、あるいは投与間隔を延ばすということについてはいかがでしょうか。

竹内　薬剤によって投与量の減量あるいは投与間隔の延長、どちらかにしたほうがいいものもあるのですけれども、どちらでもいいというものもありますので、それはその薬剤の血中濃度と効果と副作用の特徴に合わせてどちらかにしていただければと思います。

池脇　ありがとうございました。