

透析患者の薬物動態

平田純生

白鷺病院 薬剤科

key words : 透析患者, 薬物動態, 透析性, 代謝, 排泄

要旨

腎臓は薬物が排泄される経路として最も重要な臓器であり、透析患者に腎排泄性の薬物を通常量投与すると排泄遅延により蓄積して、中毒性副作用が起こりやすくなる。尿中未変化体（あるいは活性代謝物）排泄率の高い薬物では蓄積することによって中毒性の副作用をきたしやすいが、薬物の尿中活性体排泄率および患者の腎機能から、至適投与量を求めるノモグラムを利用して、至適投与量を求めることが可能である。

透析患者ではこれらの排泄遅延だけでなく、活性代謝物が蓄積して思わぬ副作用を起こすことがある。ジソピラミドによる抗コリン作用の増強、グリベンクラミドによる低血糖の遷延、モルヒネ、ミダゾラムの傾眠傾向持続、アロプリノールの様々な致死性副作用は活性代謝物の蓄積によって起こると言われている。

また、透析によって除去されやすい薬物は透析中、あるいは透析後に補充を要する場合がある。薬物の透析による除去性を予測するパラメータとしては蛋白結合率（PBR）および分布容積（Vd）が最も重要である。分子量が大きくなれば、拡散が中心である通常の透析では除去されにくくなるのは事実であるが、多くの書物に書かれてあるように「分子量 500 以上の薬物は透析で除去されにくい」というのは high flux 膜が主流の現在では正確ではなく、実際には PBR と Vd のほうがより重要なパラメータである。さらに透析患者では PBR の変動、溢水による Vd の増大が見

られることがあり、薬物中毒に陥りやすくなったり、あるいは逆に期待したとおりの効果が得られないことが多々ある。そのため透析患者に薬物を投与する際には、吸収・分布・代謝・排泄などの薬物動態上の変化について十分把握する必要がある。

透析患者への適切な薬物投与方法は確立されているとは言いがたいが、薬物動態の特性および透析患者特有の病態を把握しておけば薬物投与設計は決して難しいものではない。そのため透析患者に対する中毒性副作用は投与設計可能な薬物を過量投与したために発生した薬物中毒であり、医原病であることを認識する必要があるだろう。

1 薬物動態とは

お酒に強いのか弱いのかは外見からまったく見分けがつかないように、薬物の体内動態の個人差も単に体の大きさだけでは判断できない。同一用量を投与しても人によって作用の出方が異なる原因として、①同じ用量を服用しても薬物血中濃度が同じにならないという薬物動態学（pharmacokinetics; PK）的な個人差、②同じ濃度であっても作用の出方すなわち感受性が異なるという薬物動力学（pharmacodynamics; PD）的な個人差が考えられる。そして多くの場合、前者の薬物動態学的原因によって引き起こされる個人差のほうがより影響が大きいことが臨床薬理学的研究によって明らかにされている。

作用部位の多くは受容体だが、受容体と結合する薬

物の量は受容体近傍の薬物濃度と相関性が高いので、一般的に薬物の薬理作用は投与量よりも薬物血中濃度との相関性はるかに高いと考えられる。しかし薬物血中濃度の変動の原因に薬物の吸収 (absorption)・分布 (distribution)・代謝 (metabolism)・排泄 (excretion) の薬物動態に関わる個人差がある。そのため ADME (吸収・分布・代謝・排泄の頭文字をとって ADME; アドメと呼ぶ) の特性に応じた薬物の血中濃度を治療域内に収まるように投与量を個別化した投与设计を実施することが、より有効かつ安全に薬物投与を行えることになる。

透析患者の薬物動態の変化は多様であるが、最も重要な変化は腎による排泄不全である。そのほかにも分布の変化、代謝の変化などもあるが重要度の高い排泄から順に解説する。

2 排泄

1) 腎排泄性薬物の蓄積

薬物には極性の低い脂溶性薬物と極性の高い水溶性薬物がある。脂溶性薬物は肝臓あるいは小腸において代謝され、多くは活性を持たない、より水溶性の高い代謝物となって尿中、あるいは胆汁中に排泄される。一方、水溶性の薬物は肝で代謝を受けることなく、腎から排泄される。つまり透析患者では尿中未変化体 (あるいは活性代謝物) 排泄率の高い薬物は蓄積することによって中毒性の副作用をきたしやすい。添付文書に書かれている尿中排泄率は時として代謝物を含めたものを示すことがあるが、これは正確には尿中回収率を意味するものであるため、腎不全患者の投与设计にまったく役に立たない。活性のない代謝物がいくら蓄積しても中毒性副作用を起こすことはないからである。薬物の尿中未変化体排泄率および患者の腎機能から、至適投与量を求める Dettli のノモグラムがある¹⁾。

具体的な例として体重 50 kg の透析患者に対して尿中未変化体排泄率 80% の抗結核薬エタンブトール (エサンブトール®) を投与する場合を例にあげて考えてみよう。エタンブトールを透析患者に適切な減量をせずに投与すると用量依存性の視神経障害が起こりやすくなる。尿中排泄率が 80% の薬物であれば非腎クリアランスが 20% であるため、無尿患者であれば 20% に減量すれば腎機能正常者が常用量服用したのと同じ血中濃度になるはずである。血液透析は小分子

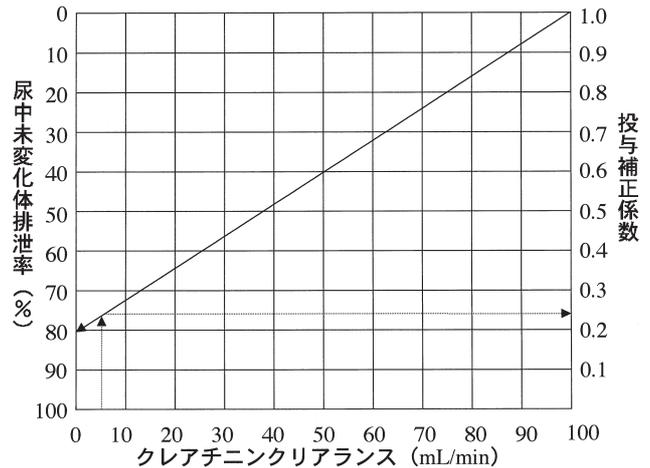


図1 透析患者のエタンブトールの投与设计¹⁾

エタンブトールの尿中排泄率は 80% であるため、①投与補正係数 1.0 から尿中排泄率 80% の Y 軸切片に対角線を引く。② CLCr が 5 mL/min のところから垂線を上げ、③対角線との交点から右に線を延ばすと投与補正係数 $R=0.24$ が得られる。腎機能正常者の結核に対する常用量 1,000 mg に 0.24 をかけると 240 mg となるため、本症例には 1 日 250 mg 錠を 1 錠投与すればよいと考えられる。

量物質に関しては生体腎機能の約 5% を肩代わりしているにすぎない。そのため、透析患者であれば図 1 より得られた投与補正係数 $R=0.24$ から、腎障害者への投与量 = 常用量 $\times R = 1,000 \text{ mg} \times 0.24$ より 240 mg/日となる。実際には抗結核薬はコンプライアンスをよくするため、1 日 1 回 250 mg 錠を 1 錠投与するとよいと考えられる。

つまり、尿中未変化体排泄率が 80% の薬物を透析患者に投与する場合、PBR の低い薬物であれば 5~10 mL/min 足らずの透析クリアランスが得られると仮定すると、常用量の 20~30% の量を、また尿中未変化体排泄率が 70% の薬物の場合、常用量の 30~40% の量を透析患者に投与すれば、腎機能正常者が常用量投与されたときの血中濃度とほぼ等しくなると考えてよい。ただし、本ノモグラムは尿中排泄率が信頼できるデータでないとき正確な投与设计は不可能であり、親化合物以外にも活性代謝物がある薬物では利用しにくいことに留意する必要がある。表 1 に尿中排泄率が高く透析患者では中毒性副作用をきたしやすい薬物を紹介する。

2) 透析による除去

透析によって除去されやすい薬物は透析中、あるいは透析後に補充が必要な場合がある。しかしほとんどの薬物では透析直後の血中濃度は低下していても、そ

表 1 腎不全で要注意の薬物とその尿中排泄率

薬効	薬物名	尿中排泄率 (%)	薬効	薬物名	尿中排泄率 (%)
アミノ配糖体	アルベカシン	80	抗不整脈薬	ジソピラミド	50
	イセパマイシン			プロカインアミド	未変化体 55% 活性代謝物 81%
ゲンタマイシンなど	シベンゾリン (禁忌)			60	
カルバペネム系	イミペネム	70		ソタロール (禁忌)	75
グリコペプチド系	バンコマイシン	90		ピルジカイニド	80
	テイコプラニン	55	抗癌剤	メトトレキサート	90
抗結核薬	エタンプトール	85		カルボプラチン	70
	ストレプトマイシン	80		シスプラチン (禁忌)	50
	カナマイシン	80		ブレオマイシン	65
	サイクロセリン	65	ビグアナイド系血糖降下剤	ブホルミンなど (禁忌)	85
ニューキノロン	レボフロキサシンなど	87*		H ₂ 拮抗薬	ファモチジンなど
抗真菌薬	フルシトシン	90	造影剤		イオパミドールなど
	フルコナゾール	70	眼圧降下剤	アセタゾラミド	90
抗ウイルス薬	アシクロビル	80	免疫抑制薬	ミゾリピン	80
	ガンシクロビル	95	抗リウマチ薬	アクタリット	100
	アマンタジン	90		オーラノフィン	60
	オセルタミビル	70		ブシラミン	活性代謝物が蓄積
	インターフェロン α	腎で代謝される	躁病治療薬	炭酸リチウム	95
強心配糖体	ジゴキシン	80	抗うつ薬 (SNRI)	ミルナシプラン	60
	メチルジゴキシン	未変化体 47% ジゴキシン 35%	痛風治療薬	アロプリノール	未変化体 10% 活性代謝物 70%
	デスラノシド	60	高脂血症用剤	ベザフィブラート (禁忌) など	70*
抗コリンエステラーゼ	ジスチグミン	85			

尿中排泄率が報告によって異なる場合にはその平均値を採用した。尿中排泄率は個人差がある事に留意されたい。

*は同一薬効であっても薬物によって尿中排泄率に差がある。

この表には厳密な投与設計を必要とする腎排泄性薬物の主なものをあげたが、腎排泄性薬物は全薬物中の1~2割を占めるに過ぎない。しかもその中の多くが比較的安全域の広い薬物、セフェム系およびペニシリン系抗生物質やACE阻害薬などであり、カルバゾクロム、トラネキサム酸なども腎排泄型であるが安全性は高い。

これらの薬物の透析患者への至適投与量は白鷺病院のホームページ <http://www.shirasagi-hp.or.jp/>を開いて会員登録すると透析患者の投薬ガイドラインが閲覧可能になる。

の後、組織から血中に再分布するリバウンド現象が現れる²⁾。特にバンコマイシンには顕著なりバウンド現象が認められるため、透析直後の濃度から投与設計すると過量投与になる可能性がある。

蛋白結合率 (PBR)、分子量 (MW)、分布容積^(注)の逆数 (1/Vd)、尿中未変化体排泄率を目的変数とし透析性に影響する因子について重回帰分析を実施すると PBR ($\beta = -0.527$, $P < 0.0001$), 1/Vd ($\beta = 0.314$, $P = 0.0001$) が透析性に影響する有意に独立した説明因子となる (表 2)³⁾。このことから PBR が透析性に最も影響する因子であり、Vd もまた重要な因子と考

表 2 重回帰分析による薬物の透析性に関わる主要因子

要因	標準回帰係数	P
蛋白結合率	-0.527	$P < 0.001$
1/分布容積	0.314	0.001
尿中未変化体排泄率	0.177	0.0598
分子量	-0.104	0.1603

n=94, R²=0.561

えられる。また

- ① PBR が 90% 未満で Vd が 2 L/kg 未満の薬物 (n=57)
- ② PBR が 90% 以上あるいは Vd が 2 L/kg 以上および PBR が 80% 以上 90% 未満で Vd が 1

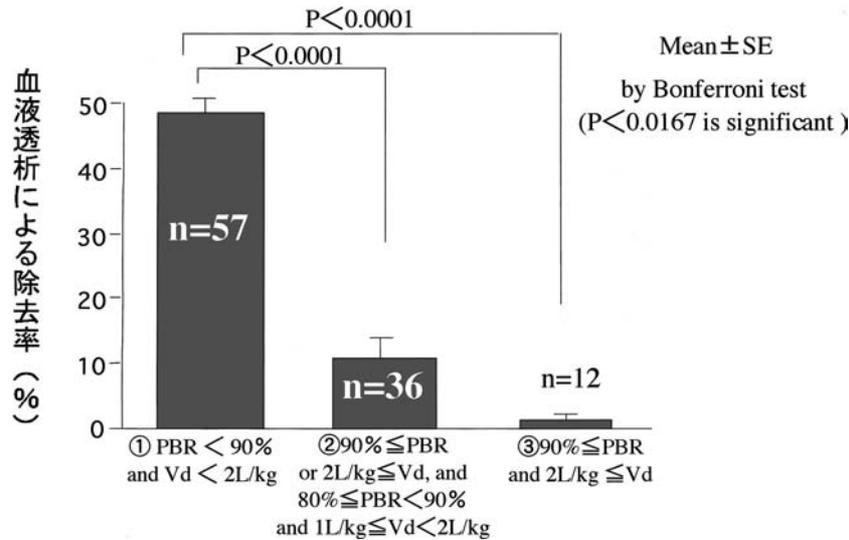


図2 薬物の透析性と蛋白結合率・分布容積の関係

L/kg 以上, 2 L/kg 未満の薬物 (n=36)

- ③ PBR が 90% 以上で Vd が 2 L/kg 以上の薬物 (n=12)

の透析性を比較すると, ①の透析性は $48.1 \pm 19.8\%$ (mean \pm SD) であるのに対し, ②の透析性は $10.5 \pm 16.5\%$ と有意に低く ($P < 0.0001$), ③の透析性は $0.53 \pm 2.1\%$ で①の薬物に比し有意に透析性が低い ($P < 0.0001$; 図2)³⁾. これらのことにより PBR が 90% 以上の薬物, Vd が 2 L/kg 以上の薬物, PBR が 80~90% かつ Vd が 1~2 L/kg の薬物は透析で除去されにくいことが示唆される.

分子量が大きくなれば, 拡散が中心である通常の透析では除去されにくくなるのは事実であるが, 多くの書物に書かれてあるように「分子量 500 以上の薬物は透析で除去されにくい」というのは必ずしも正確ではない. 従来多用されてきた膜孔の小さな再生セルロース膜に代わり, 最近では high flux (透水性の高い) 膜が主流を占めるようになってきているため, PBR, Vd がともに低値であれば分子量 1,000 dalton 以上の薬物も除去可能である. そのため実際には PBR と Vd のほうがより重要なパラメータとなる. Vd が大きい薬物 (2 L/kg 以上) は血液透析をはじめとしたいかなる血液浄化法によっても効率的に除去することは不可能であるため, 日頃から安全かつ有効な投与設計を心がけたい.

(注) 分布容積 (volume of distribution; Vd)

分布容積 = 体内量 / 血中濃度で表される. つまり薬物が見かけ上, 血中濃度と等しい濃度で均一に分布するよう

な体液の容積のことで, 体内量と血中濃度を結び付けるために考えられた換算定数である. 分布容積が大きいほど薬物の血中濃度は低くなり, 組織に移行しやすいことを意味する.

3) 活性代謝物の蓄積

透析患者では活性代謝物が蓄積して思わぬ副作用を起こすことがある. ジソピラミドによる抗コリン作用の増強, モルヒネ, ミダゾラム (ドルミカム®) による傾眠傾向の延長⁴⁾など通常では現れにくい副作用が透析患者では起こることがある. またアロプリノール (ザイロリック®) の尿中未変化体排泄率は 10% 前後と低いが, 活性代謝物のオキシプリノールの尿中排泄率が 70% と高いため, オキシプリノールの蓄積による重篤な肝障害, 骨髄抑制, 剥奪性皮膚炎などの致死性中毒症候群が懸念される.

4) 非吸収性薬物の蓄積

通常, 消化管吸収されない水溶性薬物のバンコマイシン散やカナマイシンカプセルは腸炎の悪化により吸収されることがあり, 腎排泄性のため透析患者に長期連用する際には血中濃度が上昇し, 最悪の場合, 不可逆的な聴覚障害を発症する危険性がある⁵⁾.

3 分 布

1) 分布容積 (Vd) の変化

透析患者と正常腎機能者ではほとんどの薬物において Vd には差がない. 溢水によって増加した水分は細

胞間液に貯留するため、ほとんどが細胞外液に分布するような水溶性薬物（アミノ配糖体系抗生物質、 β ラクタム系抗生物質など）はVdが増大する。そのため、溢水の顕著な患者では初回投与量を増加しないと効果が期待できないが、腎排泄性であるため2回目以降は薬物の尿中排泄率に応じた減量、投与間隔延長が必要となる。

逆に透析患者でVdが低下する薬物の報告は少なく、強心配糖体のジゴキシン、抗HIV薬ジドブジン（レトロビル®）などわずかである。通常の薬物投与に際しては腎不全患者でも初回負荷量を減量することはないが、Vdの低下するジゴキシンの場合には通常の負荷量の50~70%に減量しなければならない。ただしジゴキシンは腎排泄性薬物であるため維持投与量も減量すべきであることは言うまでもない。

2) 蛋白結合率（PBR）の変化

酸性薬物ではPBRが低下しやすい。フェニトインやバルプロ酸などでは総血中濃度が有効治療域に入っているにもかかわらず、非結合型分率が高いために中毒を起こすことがある。腎不全患者における酸性薬物のPBRの低下の原因としては諸説あるが主に低アルブミン血症に起因するため、血清アルブミン濃度によって投与設計が可能と思われる。またリドカインやジソピラミドのような塩基性薬物の一部は α_1 酸性糖蛋白と結合するが、腎不全患者では血清 α_1 酸性糖蛋白濃度が上昇することが多く、非結合型分率が低下するため総濃度の測定では期待した効力が得られないことがある。以上のような薬物を腎不全患者に用いる際には遊離型薬物濃度測定が有用である。

4 代謝

腎は酸化や抱合など、薬物代謝の場でもある。in vitroの動物実験による研究では腎皮質にはチトクロームP450が肝の20%足らず含まれているといわれており、グルクロン酸抱合、グルタチオン抱合、硫酸抱合も腎において行われることが知られている。しかし腎重量は肝重量に比しかなり軽いので、代謝全体に対する臨床的寄与は小さい。腎臓で代謝される薬物のうち、最も興味深いのはビタミンDの活性化およびインスリンなどのペプチドあるいは低分子蛋白の代謝である。腎不全ではインスリンの分解能が低下し、こ

れは肝によっても代償されない。そのため、透析患者のインスリン必要量は減少し、投与量を減量できる。インスリンだけでなく、グルカゴンやカルシトニンなどのペプチドホルモンの多く、あるいはインターフェロン α などの低分子蛋白も腎で代謝される。またフロセミド（ラシックス®）の20%が⁶⁾、またモルヒネの50%が腎でグルクロン酸抱合される⁷⁾という報告がある。

腎不全では薬物代謝を阻害する物質の蓄積により、薬物によっては代謝活性が低下するという報告が散見される⁸⁾が、一般的に腎機能が低下しても非腎クリアランス（ほとんどは肝クリアランス）は変化しないと考えるのが通常である。しかし腎機能が低下することによって非腎クリアランスの寄与は大となる。

5 吸収

消化管浮腫によってフロセミドの吸収が低下することが報告されている⁹⁾。逆にプロプラノロールの吸収は腎不全では亢進しており¹⁰⁾薬物によって相反する報告がある。また透析患者ではBUNの上昇に伴い尿素が胃内ウレアーゼによって分解されアンモニアが発生するため胃内のpHが上昇し薬物の吸収に影響するとされる。しかし一般的に薬物の消化管吸収は透析患者と腎機能正常者の間には大きな差はないと考えてよいであろう。

おわりに

シベンゾリン（シベノール®）による低血糖、ベザフィブラート（ベザトール®SR）による横紋筋融解症、ジゴキシンによる食欲不振・不整脈やバンコマイシン、アミノグリコシド系抗生物質による聴覚障害、腎障害、 H_2 受容体拮抗薬による精神神経症状などは、透析患者で起こりやすい親化合物の蓄積による中毒性副作用の代表例である。また透析患者が他科受診した場合、精神科でアマンタジン（シンメトレル®）が、眼科でアセタゾラミド（ダイアモックス®）が、皮膚科でアシクロビル（ゾビラックス®）が常用量で投与されることも珍しくない。これらはすべて腎排泄性であり、いずれも数日以内に精神錯乱や呂律困難、けいれんなどの中毒症状が現れる。広範囲の薬物の薬物動態を把握している薬剤師が処方監査しない限り、このような中毒性副作用を機能的に防ぐことはできないで

あろう。

文 献

- 1) Dettli L: Drug dosage in renal disease. Clin Pharmacokinet, 1; 126, 1976.
- 2) Böhrer J, Reetze-Bonorden P, Keller E, et al.: Rebound of plasma vancomycin levels after hemodialysis with highly permeable membranes. Eur J Clin Pharmacol, 42; 635, 1992.
- 3) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓, 他: 血液透析による薬物除去率に影響する要因. 透析会誌, 37; 2004 (印刷中).
- 4) Bauer TM, Ritz R, Haberthur C, et al.: Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. Lancet, 346; 145, 1995.
- 5) Hirata S, Matoba M, Izumi S, et al.: Elevated Serum Vancomycin concentrations after oral administration in a hemodialysis patient with pseudomembranous colitis. Jpn J Clin Pharmacol Ther, 34; 87, 2003.

- 6) Smith DE, Lin ET, Benet LZ: Absorption and disposition of furosemide in healthy volunteers, measured with a metabolite-specific assay. Drug Metab Dispos, 8; 337, 1980.
- 7) Jacqz L, Lin ET, Benet LZ: Extrahepatic glucuronidation of morphine in the dog. Drug Metab Dispos, 14; 627, 1986.
- 8) Leeblood FA, Giroux L, Villeneuve JP, et al.: Decreased in vivo metabolism of drugs in chronic renal failure. Drug Metabolism and Disposition, 28; 1317, 2000.
- 9) Maher JF: Pharmacological considerations. Replacement of renal function by dialysis; Maher JF (ed.), Kluwer Academic Publishers, Boston, p. 1019, 1989.
- 10) Biachetti G, Granziani G, Brancaccio D, et al.: Pharmacokinetics and effect of propranolol in terminal uraemic patients and in patients undergoing regular dialysis treatment. Clin Pharmacokinet, 1; 373, 1976.