

維持透析患者における薬剤性消化管障害

— 消化管疾患治療薬の使用上の注意 —

和泉 智*1 平田純生*2

*1 特定医療法人仁真会 白鷺病院薬剤科 *2 熊本大学薬学部 臨床薬理学

key words : 透析患者, 薬剤性消化管障害, 消化管疾患治療薬, 投与方法

要 旨

透析患者の消化管は様々な要因により潰瘍や出血を生じやすいことが知られているが、消化管障害を引き起こすような合併症治療薬を服用する機会も多いため、薬物による消化管障害が発生しやすい。カリウム製剤やビスホスホネート製剤などによる食道潰瘍、非ステロイド系抗炎症薬 (non steroidal anti inflammatory drugs; NSAID) や副腎皮質ホルモンなどによる胃・十二指腸潰瘍、抗生物質による偽膜性大腸炎、イオン交換樹脂などによる便秘および便秘が引き起こす虚血性腸炎などが特徴的である。これらの発症機序を考慮した予防策が重要となる。また、腎排泄性の消化管疾患治療薬なども透析患者への使用時には注意が必要である。

はじめに

透析患者の消化管は脆弱であり、容易に潰瘍や消化管出血を生じやすい¹⁾ことはよく知られているが、その要因は様々である。胃液の分泌異常、胃粘膜防御因子の減少、胃粘膜血流量の低下、肉体的・精神的ストレス、消化管障害を引き起こすような薬剤の服用などが重なって発生すると考えられているが、透析患者の薬剤性消化管障害をまとめた報告はほとんどない。本稿では透析患者における薬剤性消化管障害、および消化管疾患治療薬の透析患者への適正使用について概説する。

1 透析患者における薬剤性消化管障害

1) 薬剤性上部消化管障害

① 食道

薬剤の食道での滞留による食道潰瘍の報告は、非ステロイド系抗炎症薬 (non steroidal anti inflammatory drugs; NSAID)、テトラサイクリン系抗生物質、カリウム製剤、ビスホスホネート製剤によるものが代表的である。

特に透析患者では水分制限、尿毒症性神経障害による蠕動低下、左房拡大による食道圧迫などが薬剤の食道滞留の原因となる²⁾ため、より注意が必要となる。十分な量の水とともに薬剤を服用できない透析患者に対しては「服用後はすぐに横にならない」ように指導することが重要である。食道に通過障害のある患者には特に注意が必要なのは言うまでもない。最近、各メーカーが発売している口腔内崩壊錠の使用が食道潰瘍の予防に有用かもしれない。

● カリウム製剤

透析患者においても CAPD 患者や糖尿病などで下痢を繰り返す患者の低カリウム血症に経口カリウム製剤を使用することがある。K.C.L. 腸溶錠[®]やスローケー[®]などの経口塩化カリウム (KCl) 製剤は自身の持つ局所的な粘膜刺激作用により、食道や胃、小腸などに潰瘍や穿孔をきたすことがある。以前よく使われていた K.C.L. 腸溶錠[®]は小腸で急速に溶解するため、

Drug-induced gastrointestinal complications in patients with maintenance dialysis; precautions for use of gastrointestinal drugs
Department of pharmacy service, Shirasagi hospital
Satoshi Izumi
Department of clinical pharmacology, Kumamoto university, graduate school of pharmaceutical sciences
Sumio Hirata

小腸局所で K^+ が高濃度になり、粘膜を刺激して潰瘍や穿孔を起こす。KClのワックスマトリックス錠(スローケー®)は小腸での急速な溶出を抑制しているが、胃への刺激により胃障害が発生しやすい。よってKCl製剤は消化管狭窄のある患者や消化管運動能の低下した患者では禁忌になっている。

KCl製剤による潰瘍や穿孔の報告は多いが、グルコンサンカリウムは空腸潰瘍の症例報告1例³⁾のみであり、L-アスパラギン酸カリウムにはまったく報告がない(medline検索)。これら有機酸のK塩は胃で溶出するが、有機酸自体に胃内の塩酸を中和する作用があるため胃障害が起りにくいと考えられる。通常の胃内における H^+ 分泌量約4 mEq/hrに対しグルコンサンK®1錠は5 mEqに相当する H^+ を中和できる。しかし、Kの有機酸塩は分子量が大きい分、1錠あたりのK含量がスローケー®の8 mEq/錠に対してグルコンサンK®は5 mEq/錠、アスパラK®は1.8 mEq/錠と少ないのが欠点である。

② 胃・十二指腸

薬剤性の急性胃粘膜病変(acute gastric mucosal lesion; AGML)は一般的にNSAID、副腎皮質ホルモン、抗菌薬、抗がん薬、経口血糖降下薬などで発症率が高い(図1)⁴⁾。そのほか、酸性抗アレルギー薬や

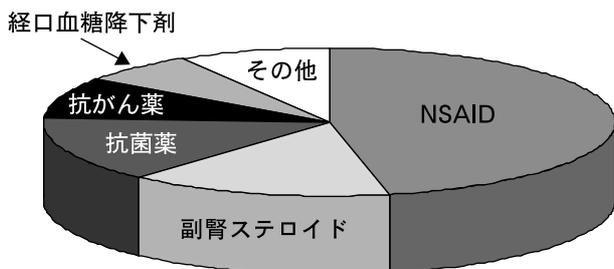


図1 各種薬剤による急性胃粘膜病変の内訳
(文献4を改変)

一般的に安全とされている漢方薬でも牛車腎気丸、温清飲、八味地黄丸のように地黄を含むものは胃腸障害発症率が比較的高いとされている。また、抗結核薬のエチオナミドのように、食欲不振・悪心などの消化器症状が約7割で現れる薬剤もある。

● NSAID

NSAIDは薬物動態的には透析患者でも減量する必要はない(表1)。しかし、適正量投与であっても、透析患者においては胃粘膜防御因子、特に粘液の量的・質的異常のため、バリアー機能が低下しているところにNSAIDによる攻撃が加わることで粘膜病変が多発する傾向にあると考えられている。

NSAIDはシクロオキシゲナーゼ(COX)活性阻害により、種々のプロスタグランジン(PG)の合成を抑制して、抗炎症作用を発揮するが、逆にPG生合成を阻害することによる胃粘膜血流の低下や胃粘液、重碳酸イオン(HCO_3^-)の分泌減少により、消化管障害を引き起こす。加えて、NSAIDは弱酸であり、胃のpH濃度では非イオン性であるため、粘膜層から胃上皮細胞まで自由に浸透し、 H^+ イオンが遊離した所で細胞の損傷を起こすという直接障害も考えられている。

消化管への直接障害のみを防ぐには坐薬を用いる方法もあるが、経口時には「空腹時に服用しないこと」や「なにか軽い物でも口にしてから服用する」というような服薬指導を徹底する。「服用時に水を多めに摂ること」については水分制限のある透析患者には現実的ではない。

全身的な粘膜障害の予防としてはNSAIDを常用せず、頓服として用いる方がよいが、実際には連用せざるをえない症例も多い。

NSAID潰瘍の予防・治療については透析患者に対

表1 主なNSAIDの活性体尿中排泄率

薬物名	活性体の尿中排泄率	製剤の特徴など
ロキソプロフェン	2.2% (未変化体), 2.2% (代謝物)	プロドラッグ
ジクロフェナク	1% 以下 (未変化体)	坐剤, SRカプセルもあり
インドメタシン	10~20% (未変化体)	坐剤もあり
アスピリン	ほとんどなし (未変化体), 10% (代謝物)	ダイアルミネート錠, 腸溶錠
ナプロキセン	5~6% (未変化体)	半減期比較的に長い
スリダク	1% 以下 (代謝物)	プロドラッグ
ピロキシカム	0.2% (未変化体), 5% (代謝物)	半減期長く, 1日1回投与
エトドラク	ほとんどなし (未変化体)	COX-2選択性
メロキシカム	0.2% (未変化体)	COX-2選択性

するものではないが、厚生労働省の研究班が作成した胃潰瘍診療ガイドライン⁵⁾が参考になる。

NSAID潰瘍の予防には、プロスタグランジン (PG) 製剤であるミソプロストール⁶⁾、プロトンポンプ阻害薬 (PPI)⁷⁾、高用量 H₂ 受容体拮抗薬 (H₂RA)⁸⁾ の効果が報告されており、ASTRONAUT study⁹⁾ や OMNIUM study¹⁰⁾ においても、高用量 H₂RA、PPI、ミソプロストールを比較し、同等の有効性であったと報告されている。しかしながら、H₂RA は腎排泄性であるため、透析患者への高用量投与は危険であり、PPI は適応がない。そのため、透析患者に NSAID を投与する場合はミソプロストールを併用するか、NSAID を消化器系の副作用が少ないとされている¹¹⁾ シクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害薬に変更する方法が推奨される。

防御因子増強薬であるスクラルファートは胃潰瘍の予防効果は証明されておらず¹²⁾、透析患者においてもアルミニウムが蓄積するため投与禁忌である。マーロックス[®]も同様に禁忌である。そのほかの制酸薬や防御因子増強薬においても有効性が証明されているものはない。

- 経口 PGE₁ 誘導体制剤：ミソプロストール (サイトテック[®])

胃壁にある PGE 親和性レセプターを介して酸分泌を抑制し、粘膜血流量増加や粘液分泌促進、重炭酸イオンの分泌促進など粘膜防御反応を示す。消化器症状の副作用、特に PG の薬理作用だと考えられる下痢の頻度が高いのが欠点である。しかし、常用量の 200 μg × 1 日 4 回よりも少ない 200 μg × 1 日 2~3 回の投与でも潰瘍を予防できるという報告があり⁶⁾、下痢の頻度も低いという報告がある¹³⁾。

ミソプロストールは活性体の尿中排泄率が低いが、腎不全患者ではクリアランスが低下し、腹部膨満感や下痢が起こりやすいため、そのような患者では減量が必要となる。腎不全患者への投与量に関する文献は血漿濃度上昇による副作用を回避するため減量すべきという報告¹⁴⁾がある一方で、腎以外の経路で排泄されるため、投与量を減量する必要はないという報告¹⁵⁾がある。透析患者では下痢に注意しながら、200 μg × 1 日 2 回もしくは 100 μg × 1 日 4 回から始めることが推奨される。

- COX-2 阻害薬：エトドラク (ハイペン[®])、メロ

キシカム (モービック[®])

シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) は胃壁細胞で産生され、胃粘膜保護に働いているため COX-1 活性を NSAID でブロックすることによって消化管毒性が発現する。COX-2 は炎症時に産生され、血管透過性亢進、発熱、痛みの発生に関与している。

海外で使用されている選択的 COX-2 阻害薬は炎症抑制作用が従来の NSAID と同等で、胃潰瘍の発生は低率であると報告されている¹⁶⁾。しかしながら、長期投与では従来の NSAID よりも心血管系有害事象の発生率が高いとの報告があり¹⁷⁾、COX-2 選択性の高いロフェコキシブ (国内未発売) は心血管系の有害事象が多発したため発売中止となった。原因は COX-2 による血小板凝集抑制作用が発揮できないためと考えられている。国内で使用可能なエトドラクやメロキシカムはそれほど COX-2 選択性が高くないため、心血管系有害事象の報告は多くないが、逆に胃潰瘍の発生率が低いというメリットも従来の NSAID に比べそれほど大きくないと考えられる。

- *H. pylori* 除菌

H. pylori 感染と NSAID の使用は消化性潰瘍や出血性潰瘍の独立した危険因子で、相乗作用を持つ¹⁸⁾ことや、*H. pylori* 感染のある NSAID 服用者は、*H. pylori* に感染していない人に比較して出血性潰瘍のリスクが 1.8 倍であると報告されている¹⁹⁾。また、NSAID 胃潰瘍の発生予防に対する *H. pylori* 除菌の有効性は報告されている²⁰⁾。

一方、NSAID 継続投与患者では *H. pylori* 除菌により胃潰瘍の治癒が遷延し、再発には影響を与えないと報告されている²¹⁾。そのため、NSAID 投与開始時の除菌は有用であるが、NSAID 継続投与時の除菌の有用性についてはまだ明確ではない。

H. pylori 除菌には、i) アモキシシリン (AMPC)、ii) クラリスロマイシン (CAM)、iii) PPI (ランソプラゾールもしくはオメプラゾール) の 3 剤併用療法が行われる。

透析患者においては尿中排泄率が 50% 以上の AMPC が問題となる。吸収後の体内動態から考えると、1,500 mg/日では過量の可能性があり、500 mg/日への減量が望ましい。しかしながら、*H. pylori* 除菌の目的は胃内での殺菌作用が主となるため、過剰な減量は除菌成功率が低下する可能性もあり、減量せず

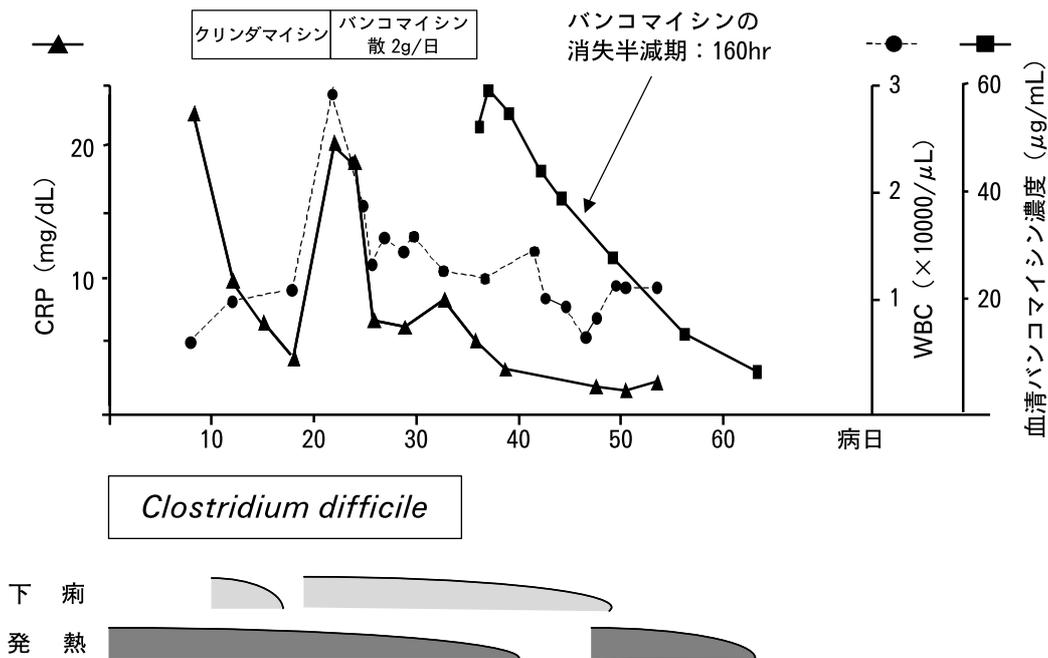


図2 バンコマイシン散経口後の血清濃度上昇例における臨床経過²⁴⁾

に安全に除菌された海外報告もある²²⁾。透析患者も含めた腎不全患者でのさらなる検討が待たれる。

CAMは尿中排泄率が20%程度であるが、1週間の短期投与であるため、400 mg/日以上での減量は必要ないと考えられる。透析患者ではないが、CAM 400 mgと800 mgの除菌率には差がないという報告もある²³⁾。なお、PPIは尿中排泄率が低いため減量の必要はない。

2) 下部消化管障害

① 偽膜性大腸炎

透析患者は細胞性免疫機能が低下しており、抗菌薬が投与されることが多い。特にクリンダマイシンをはじめとした嫌気性菌に強い抗菌薬など（ほとんどの抗生物質が原因となる）を用いると腸内細菌叢が変化し、*Clostridium difficile*が増殖し、毒素を産生することによって偽膜性大腸炎を発症することがある。治療には主にバンコマイシン（VCM）散を経口投与するが、VCM散は内服しても消化管から吸収されないため、透析患者においても1日0.5～2.0 gの常用量を投与する。しかし、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と血中濃度が異常上昇することがある（図2）²⁴⁾。1週間以上の連用時は血中濃度の確認も考慮すべきである。

整腸剤も用いるが、宮入菌（ミヤBM®など）は芽胞形成菌であるため耐酸性であり、抗菌薬併用でも死

滅しない *Clostridium butyricum* に属するため、競合作用により *C. difficile* の菌量が減少する。

一方、PPIやH₂RAの使用は胃酸の殺菌作用を減弱させるため、*Clostridium difficile* 関連疾患のリスク上昇と関連するという報告²⁵⁾もあり、注意が必要である。

② 便秘、虚血性腸炎、腸管穿孔

透析患者の便秘の発生頻度は非常に高く、われわれの調査²⁶⁾でも透析患者の52%は便秘症状があるか下剤が投与されていた。その原因は食物繊維摂取不足、水分制限、腸内細菌叢の変化、運動量の低下、透析での除水、薬剤など様々な要因が考えられている。特に高齢者、糖尿病、女性は便秘の危険因子であり、CAPD患者に比べ、HD患者で多い。

便秘を生じやすい透析患者が汎用する薬剤はカリメート®やケイキサレート®のような陽イオン交換樹脂、陰イオン交換樹脂であるセベラマーやその他、炭酸カルシウム、コレステラミン、ベラパミル、抗コリン剤などがある。

特にイオン交換樹脂による硬結便が生じるような便秘が続くと、結腸の通過障害を起こし結腸が菲薄化しやすい。そこにHDによる結腸虚血などが引き金となって虚血性腸炎による結腸穿孔を引き起こすことがある。また、虚血性腸炎により手術を要した群と虚血性

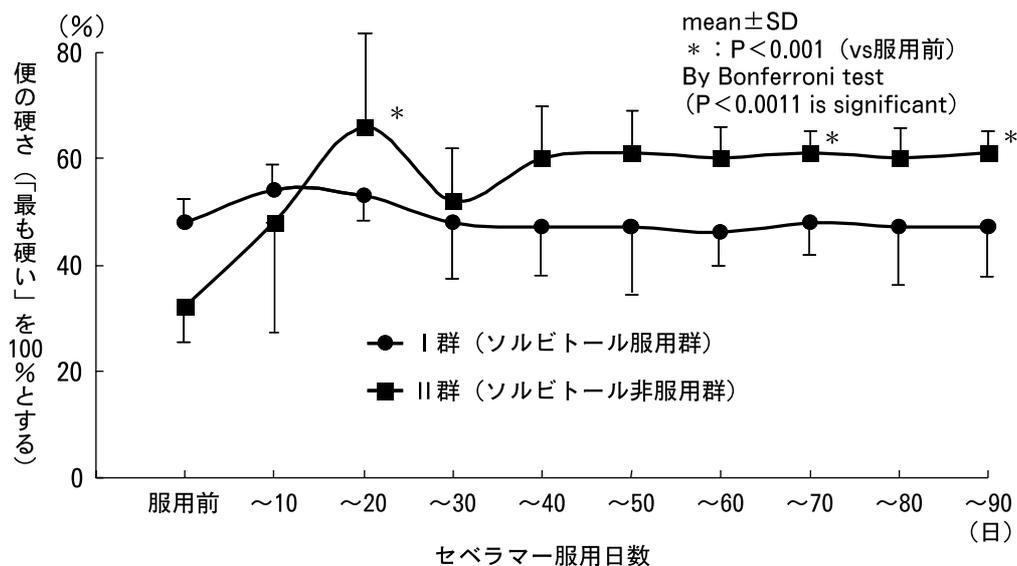


図3 セベラマー服用前後の便の硬さの経時的変化 (VAS 調査)²⁸⁾

腸炎を発症していない群を比較したわれわれの調査²⁷⁾では、虚血性腸炎を発症の危険因子として

- i) 陽イオン交換樹脂服用による便秘
- ii) 昇圧薬服用による腸管膜動脈の収縮
- iii) ヘマトクリット値高値による循環不全
- iv) 除水量過多による腸管虚血

の4項目が統計学的に有意な危険因子であった。

これら虚血性腸炎手術例の死亡率は非常に高いため、透析患者の常習便秘は「単なる便秘」と軽視するべきではない。そのためにも日常の便秘対策が重要となる。

● 下剤の適正使用

イオン交換樹脂などによる硬結便が生じる便秘や食物繊維不足による便秘には便を軟らかくする浸透圧性下剤が適している。一般的に用いられている酸化マグネシウムは腎不全患者で高Mg血症を引き起こすことがあるため用いず、ソルビトールやラクツロースなどの糖類下剤を用いる。

ただし、用法には注意が必要である。陽イオン交換樹脂とソルビトールの注腸は以前よく使用されていたが、腸管壊死を引き起こした報告があり、禁忌となった。また、陽イオン交換樹脂のソルビトール懸濁液を経口投与し、小腸の穿孔、腸粘膜壊死、大腸潰瘍、結腸壊死等を起こした症例が報告されているが、これらは硬結便による通過障害があるところにソルビトールを投与し、腸管内圧が上昇したためと考えられる。ソルビトールは硬結便ができないように日頃から少量頻回投与を行うことが重要である。特にセベラマー併

用時には投与開始時期から便秘予防として併用することが推奨される (図3)²⁸⁾。硬結便がある場合はまず摘便により取り除いてから使用する。なお、ソルビトールはほとんど吸収されないため糖尿病患者でも使用可能である。

センナやダイオウなどの刺激性下剤は長期連用により耐性が現れるので頓用で用いることが望ましい。ピコスルファートナトリウムは刺激作用以外に水分吸収抑制作用も併せ持つため、耐性が生じにくい利点がある。

そのほか、ゲルのように膨潤するポリカルボフィルカルシウムは自然の便通に近く、透析患者も使用できる可能性があるが、エビデンスがない。また、ソルビトールと同様、使用方法を誤ると危険であり、高Ca血症の副作用にも注意する。カルボキシメチルセルロース (CMC) は大量の水分を必要とするため透析患者では使えない。

便意を催さない蠕動運動が弱いタイプの便秘には、刺激性下剤以外にパントテン酸や大建中湯なども使用される。

食物性繊維の不足に対しては健康食品ではあるが、透析患者向けにカロリーオフ、K・Pフリーとした「セルリーハイ」という食物繊維も有用である。

2 消化管疾患治療薬の透析患者への適正使用

消化管疾患治療薬で腎排泄性薬物は多くのH₂RA (表2)²⁹⁾と、主に精神科領域で使用されているスルピ

表2 H₂受容体拮抗薬の薬物動態パラメータと透析患者の投与方法²⁹⁾

成分名	O/W 係数 ^{†1}	経口剤尿中排泄率(%)	バイオアベイラビリティ(%)	尿中未変化体排泄率(%)	腎機能に応じた投与設計	透析患者の投与方法(経口) ^{†2}	透析患者の投与方法(注射)
ラフチジン	35.50	10.9	不明	不明	不可能	不明 ^{†4}	—
ロキサチジン	29.60	55.0	73.0	75 ^{†3}	可能	37.5 mg/日	37.5 mg/日
シメチジン	1.50	59.8	85.0	70	可能	200 mg/日	200 mg/日
ラニチジン	0.33	47.0	67.0	70	可能	75 mg/日	50 mg/日
ニザチジン	0.20	65.0	72.0	87 ^{†3}	可能	75 mg/日	—
ファモチジン	0.15	35.0	44.0	80	可能	10 mg/日	5 mg/日

†1 O/W 係数：n-オクタノール/水分係数。ただしラフチジンのみは pH 8 でその他は pH 7 で測定

†2 記載した倍量を HD 後に週 3 回投与する方法もあるが、コンプライアンスの良好な方法を選択した。

†3 経口剤尿中排泄率/バイオアベイラビリティから算出された推測値

†4 半減期が延長するため減量が必要だと思われる。

(文献 29 を改変)

リド(尿中未変化体排泄率：約 90%) ぐらいしかない。

H₂RA は中毒症状として精神錯乱などの精神神経症状が起りやすく、骨髄造血幹細胞の細胞膜表面には H₂ 受容体があり、H₂RA の濃度依存的に分化・成熟が抑制されるため、中毒症状として汎血球減少症を発症することがある³⁰⁾。腎排泄性の H₂RA の透析患者への投与設計は尿中未変化体排泄率などから推測可能であり³¹⁾、添付文書にも記載されていることが多い。しかし、ラフチジンの添付文書に記載されている尿中未変化体排泄率 10.9% はバイオアベイラビリティが不明であるため、真の尿中排泄率とはいえない。そのため、投与設計は難しいが、透析患者で消失半減期が延長していることや血中濃度上昇による精神錯乱などの副作用が報告²⁹⁾されていることから減量が必要だと考えられる。

一方、スルピリドは過量投与によりアカシジアなどの錐体外路症状を発症しやすく、透析患者では消失半減期が延長するため大幅な減量が必要である。

このように尿中未変化体(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。腎機能に応じて投与量を減量するには尿中排泄率を参考にすが、医薬品添付文書に書かれている尿中排泄率は活性を持たない代謝物を含めたものが多い。これは本来、尿中回収率と呼ぶべきものであり、腎不全の投与設計にはまったく役立たない。腎不全の投与設計に有用なデータは尿中活性体(多くの場合未変化体)の排泄率である。

3 透析患者で禁忌または慎重投与の消化器用薬

1) アルミニウム (Al) 剤

かつて透析患者の高リン血症に対してアルミゲル[®]

が長期大量投与されていたが、Al の排泄不全により重篤な骨軟化症 (Al 骨症)³²⁾ や、Al 脳症 (透析痴呆症) を引き起こした³³⁾。また、小球性低色素性貧血の原因にもなる。そのため、Al を多く含有する薬剤は透析患者には禁忌となっている。スクラルファート (アルサルミン[®]) には 1 g あたり 153~189 mg、コランチル[®] には 1 g あたり 105.6 mg、アルミゲル[®] には 1 g あたり 264 mg と多量の Al が含まれている。しかしバファリン[®] 81 mg 錠は 1 錠あたりの Al 含量が 1.74~2.2 mg (水分の量によって異なる) と少量であり、WHO の専門委員会が設定している「一生涯、とり続けても健康に影響のない Al 最大摂取量 7 mg/kg/週」をはるかに下回っており、アルサルミン[®] 1 日量 3 g の 1/300 にすぎないため、透析患者でも使用可能だと考えられる。ちなみにアルミ鍋でも 4~6 mg/日の Al が摂取される。

OTC 薬として販売されている胃腸薬にも制酸剤の有効成分として Al を含有するものが多く、透析患者には投与禁忌となっているが、2002 年 4 月より添加物もすべて表示されるようになった。添加物の含有量は特許の問題があり記載されていないが、OTC 漢方薬の中には添加物として大量ではないが、無視できない量の Al を含有していることが最近のわれわれの検討で明らかになった (表 3)³⁴⁾。医療用医薬品についても添加物の検討が必要かもしれない。もちろん、Al を含有していない OTC もあるので、購入時には薬剤師にその旨を伝え、それらを選択したい。

2) マグネシウム (Mg)

透析患者を含む腎不全患者に Mg 剤は慎重投与とされており、2~3 週間のみ続けるだけで血清 Mg 濃

表3 各種薬剤中のアルミニウム含量³⁴⁾

対象	測定値($\mu\text{g/L}$)			平均値($\mu\text{g/L}$)	1回服用量あたりのAl含有量(mg)
大正漢方胃腸薬	84	96	96	92	9.2
武田漢方胃腸薬 K 末	165	150	155	156.7	15.7
カネボウ漢方胃腸薬 H	98	96	98	97.3	9.7
コランチル顆粒	920	810	850	860.0	86.0
サクロン顆粒	<10	<10	15	<10.0	<1.0
武田漢方胃腸薬 A 末	<10	<10	<10	<10.0	<1.0

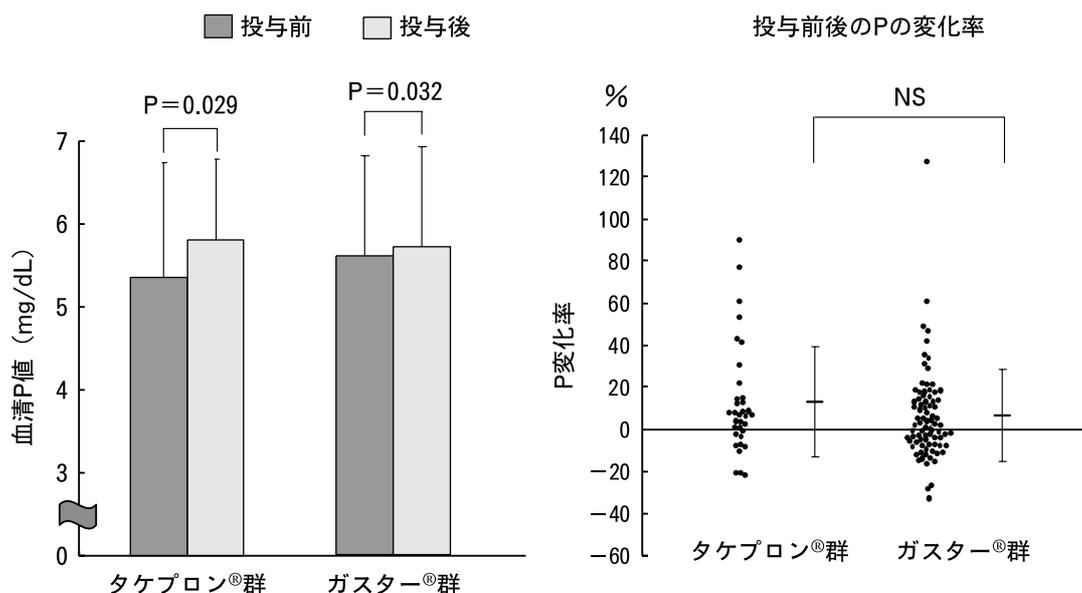


図4 胃酸分泌抑制薬投与前後の血清リン値の変化

度は目に見えて上昇しはじめる。血清 Mg 濃度をモニターすれば使えないことはないが、便秘への使用なら同じ浸透圧下剤のソルビトールを用いる。

Mg は神経や筋肉の興奮やエネルギー代謝の調節などの働きをしており、高 Mg 血症になると、深部腱反射の障害や四肢麻痺、低血圧、呼吸麻痺、言語障害、嚥下困難、心電図変化などが現れる。初期症状は消化器症状や全身倦怠感として経験される。治療には腎臓が十分に機能していれば利尿薬を用い、そうでなければ透析療法が最適である。

4 消化管疾患治療薬の相互作用

消化管疾患治療薬の相互作用として CaCO_3 と胃酸分泌抑制薬について述べる。

透析患者において汎用されているリン (P) 吸着薬の炭酸カルシウム (CaCO_3) は胃酸によりイオン化され P を吸着するため、 H_2RA 併用により、胃酸分泌が抑制され、P 吸着能が低下すると報告されている³⁵⁾。

われわれの研究では H_2RA (ファモチジン 10 mg/日) や PPI でも同様に、 CaCO_3 と併用することにより血清 P 値は有意に上昇している (図 4)。したがって、これらの胃酸分泌抑制薬併用時に血清 P 値のコントロールがうまくいかない場合は、 CaCO_3 よりも pH による影響をあまりうけない塩酸セベラマーが有用だと考えられる。

おわりに

以上のように、透析患者への薬剤投与には十分な注意が必要であり、特に中毒性副作用は透析患者の薬物動態を十分に理解していれば防げることが多い。また、他科受診時には薬剤師とともに処方監査を十分に行うことが必要である。個々の薬物の透析患者における薬物動態、適正投与方法は白鷺病院のホームページ (<http://www.shirasagi-hp.or.jp/>) にて医療関係者のみの登録制で無料公開しているため、参考にされたい。

文 献

- 1) Boyle JM, Johnston B: Acute upper gastrointestinal hemorrhage in patients with chronic renal disease. *Am J Med*, 75; 409-412, 1983.
- 2) 寺岡 慧: 透析患者における食道病変. *透析*, X VI; 3-5, 1984.
- 3) Warr OS, Nash JP: Jejunal ulceration. Report of a case apparently associated with potassium gluconate. *JAMA*, 199; 217-218, 1967.
- 4) 原田一道, 並木正義: 薬剤による AGML. 最新内科学体系 41; 井村裕夫, 尾形悦郎, 高久史磨, 他編, 中山書店, 東京, pp.138-144, 1993.
- 5) 科学的根拠 (evidence) に基づく胃潰瘍診療ガイドラインの策定に関する研究班: NSAID 潰瘍. EBM に基づく胃潰瘍診療ガイドライン; 菅野健太郎編, じほう, 東京, 2003.
- 6) Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, et al.: Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrosc Osteoarthritis Study Group. J Rheumatol*, 25; 1602-1611, 1998.
- 7) Bianchi PG, Lazzaroni M, Petrillo M, et al.: Prevention of gastroduodenal damage with omeprazole in patients receiving continuous NSAIDs treatment. A double blind placebo controlled study. *Ital J Gastroenterol Hepatol*, 30; 43-47, 1998.
- 8) Taha AS, Hudson N, Hawkey CJ, et al.: Famotidine for the prevention of gastric and duodenal ulcers caused by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*, 334; 1435-1439, 1996.
- 9) Yeomans ND, Tulassay Z, Juhasz L, et al.: A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with non steroidal anti inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 338; 719-726, 1998.
- 10) Hawkey CJ, Karrasch JA, Szczepanski L, et al.: Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with non steroidal anti inflammatory drugs. *N Engl J Med*, 338; 727-734, 1998.
- 11) Katori M, Majima M: Cyclooxygenase-2: its rich diversity of roles and possible application of its selective inhibitors. *Inflamm Res*, 49; 367-392, 2000.
- 12) Miglioli M, Porro GB, Vaira D, et al.: Prevention with sucralfate gel of NSAID-induced gastroduodenal damage in arthritic patients. *Am J Gastroenterol*, 91; 2367-2371, 1996.
- 13) Raskin JB, White RH, Jackson JE, et al.: Misoprostol dosage in the prevention of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastric and duodenal ulcers: a comparison of three regimens. *Ann Intern Med*, 123; 344-350, 1995.
- 14) Foote EF, Lee DR, Karim A, et al.: Disposition of misoprostol and its active metabolite in patients with normal and impaired renal function. *J Clin Pharmacol*, 35; 384-389, 1995.
- 15) Gladziwa U, Koltz U: Pharmacokinetic optimisation of the treatment of peptic ulcer in patients with renal failure. *Clin Pharmacokinet*, 27; 393-408, 1994.
- 16) Emery P, Zeidler H, Kvien TK, et al.: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet*, 354; 2106-2111, 1999.
- 17) Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ: Risk of cardiovascular events associated with selective COX-2 inhibitors. *JAMA*, 286; 954-959, 2001.
- 18) Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH: Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet*, 359; 14-22, 2002.
- 19) Aalykke C, Lauritsen JM, Hallas J, et al.: *Helicobacter pylori* and risk of ulcer bleeding among users of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a case-control study. *Gastroenterology*, 116; 1305-1309, 1999.
- 20) Chan FK, Sung JJ, Chung SC, et al.: Randomised trial of eradication of *Helicobacter pylori* before non-steroidal anti-inflammatory drug therapy to prevent peptic ulcers. *Lancet*, 350; 975-979, 1997.
- 21) Hawkey CJ, Tulassay Z, Szczepanski L, et al.: Randomised controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication in patients on non-steroidal anti-inflammatory drugs; HELP NSAIDs study. *Helicobacter Eradication for Lesion Prevention. Lancet*, 352; 1016-1021, 1998.
- 22) Mak SK, Loo CK, Wong AM, et al.: Efficacy of a 1-week course of proton-pump inhibitor-based triple therapy for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with and without chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 40; 576-581, 2002.
- 23) Asaka M, Sugiyama T, Kato M, et al.: A multi-center, double-blind study on triple therapy with lansoprazole, amoxicillin and clarithromycin for eradication of *Helicobacter pylori* in Japanese peptic ulcer patients. *Helicobacter*, 6; 254-261, 2001.
- 24) 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; 87-90, 2003.
- 25) Dial S, Delaney JA, Barkun AN, et al.: Use of Gastric Acid-Suppressive Agents and the Risk of Community-Acquired *Clostridium difficile*-Associated Disease. *JAMA*, 294; 2989-2995, 2005.

- 26) 西原 舞, 平田純生, 和泉 智, 他: 透析患者の便秘症についての実態調査. 透析会誌, 37; 1887-1892, 2004.
- 27) 西原 舞, 平田純生, 和泉 智, 他: 血液透析患者における虚血性腸炎の発症因子に関する検討. 透析会誌, 38; 1279-1283, 2005.
- 28) 平田純生, 和泉 智, 古久保拓, 他: Sevelamer hydrochloride 投与による便秘発症予防のための下剤併用法の検討. 透析会誌, 37; 1967-1973, 2004.
- 29) 原田敬子, 平田純生, 奥平由子, 他: ラフチジンによって精神神経症状を発現した2透析症例. 透析会誌, 38; 213-217, 2005.
- 30) 川上美由希, 平田純生, 和泉 智, 他: Famotidine の蓄積による白血球減少症, 血小板減少症が疑われた透析症例. 臨床薬理, 30; 745-747, 1999.
- 31) 平田純生: 透析患者の薬物動態. 日透医誌, 19; 505-510, 2004.
- 32) Malluche HH, Faugere MC: Aluminium-related bone disease. Blood Purif, 6; 1-15, 1988.
- 33) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD: The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. N Engl J Med, 294; 184-188, 1976.
- 34) 太田美由希, 平田純生, 和泉 智, 他: 医薬品添加物におけるアルミニウム (Al) 含有量に関する検討. 透析会誌, 38; 1337-1339, 2005.
- 35) Takahashi N, Shoji T, Matsubara K, et al.: Effect of histamine H₂-receptor antagonist on the phosphorus-binding abilities of calcium carbonate and calcium lactate in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 10; 1090-1094, 1999.