

透析患者における薬剤の適正使用

平田純生

熊本大学薬学部臨床薬理学分野

key words : 薬物動態, 血液透析, 薬物療法, 用量調節

要 旨

透析患者の薬物投与設計では活性代謝物の蓄積, 蛋白結合率の変化, 薬物の透析性を考慮に入れる必要がある。また透析患者の多くが高齢者であり, 加齢による薬物動態の変化も併せて考慮する必要がある。腎排泄性薬物は透析患者では蓄積し, 中毒性副作用を起こしやすいが, 尿中未変化体排泄率によって投与設計が可能である。そのため, 透析患者における中毒性副作用の大多数が医原病であることを認識すべきである。

はじめに

腎臓は, 薬物の排泄経路として最も重要な臓器であり, 腎からの排泄率の高い薬物では排泄が遅延し, 正常腎機能者と同じ用量・同じ間隔で投与すると, 蓄積による中毒性副作用を起こすことがある。ジゴキシンやバラシクロビル (バルトレックス®) などによって痛い思いをされた先生方も多いであろう。しかもジゴキシン, アマンタジン, シベンゾリンは組織移行性が高く, いかなる血液浄化法によってもほとんど除去されないため, 透析患者ではより慎重な投与設計が必要である。しかし, このような薬物の腎不全患者への適切な投与方法は, 患者の腎機能, 薬物の尿中排泄率によって有効かつ安全な投与設計が可能である。そのため, 透析患者で生じる中毒性副作用は医原病と考えなければならない。

1 透析患者の薬物動態の特徴

- 1) 腎排泄性薬物の蓄積～透析患者にバンコマイシンはなぜ1週間に1回の投与でよいのか～
当然のことではあるが透析患者だからといってすべての薬物の投与量を減少させる必要はない。降圧薬の α 遮断薬やCa拮抗薬などは肝代謝によって消失する薬物であるため, 通常用量を用いる。しかし, 全身クリアランスに対する腎クリアランスの寄与の大きい薬物は減量を考慮する必要がある。そのような腎排泄型の薬物は血中消失半減期が延長してくる。その延長の程度にあわせて, 投与間隔を延長させ, そして有効血中濃度内に入るように1回の投与量を設定するのが最も簡単な方法であろう。ただし効果発現時間を遅らせないために, 初回投与量は通常量を投与するのが実際的である。添付文書によるとCa拮抗薬のニフェジピンは24時間以内の尿中排泄率が70～80%と書かれているが, ほとんどが薬理的活性がない代謝物として尿中に排泄されるため, 腎不全患者でも減量する必要はない。減量すべき薬物は尿中未変化体 (または活性体) 排泄率の高い薬物である (表1)。たとえば, バンコマイシンの90%, アセタゾラミドの95%が未変化体として尿中に排泄される。またアロプリノールの尿中排泄率は10%と低いものの, 活性代謝物の尿中排泄率が70%と高いため, 活性代謝物が蓄積することによって中毒性の副作用が発生しやすい。
尿中未変化体 (あるいは活性代謝物) 排泄率の高い

表1 透析患者で減量すべき薬物

薬効	薬物名	商品名	尿中未変化体排泄率	透析患者の至適投与方法	起こりやすい中毒性副作用
鎮痛解熱薬	アセトアミノフェン【禁忌】	コロナール錠	3~5 (抱合体の腸肝循環により、親化合物の血中濃度が上昇する)	1回 600 mg を 1日 12回、頓用では 1回 600~1,000 mg	肝障害、喘息誘発
鎮静薬	ミダゾラム	ドルミカム	0 (活性を持つ抱合体の蓄積により副作用が現れやすい)	活性代謝物の蓄積により鎮静作用が増強することがあるため常用量の 50% に減量	鎮静作用・昏睡の持続
抗精神病薬	スルピリド	ドグマチール	90~93	1回量を 2~3 日おきに投与	錐体外路症状、アカシジア、嚥下障害
抗てんかん薬	ガバペンチン	ガバペン	100	初日 1 日量 200 mg、以降は透析後に 200~400 mg	傾眠、倦怠感、幻暈、浮腫
抗うつ剤 (SNRI)	ミルナシプラン	トレドミン	60	1/2 に減量	頭痛、排尿障害、錯乱、振戦
躁病治療剤	炭酸リチウム【禁忌】	リーマス	95	25~50% に減量	嘔吐、運動失調、錯乱、振戦
徘徊・せん妄改善薬	チアプリド	グラマリール	72% 以上	1/3 に減量	食欲不振、傾眠、嚥下障害
抗痙縮剤	バクロフェン	ギャバロン、リオレサル	69	1回 10 mg を 1日 1回	傾眠、意識障害、呼吸抑制
パーキンソン病治療薬	プラミベキソール	ビ・シフロール	87.6	本剤の排泄が極めて遅延する恐れがあり、十分な使用経験がないため、状態を観察しながら一層、慎重に投与する	特発性睡眠、傾眠
抗アレルギー剤	ベボタスチン	タリオン	75~90	1回 10 mg を 1日 1回	造血機能障害、精神神経症状
抗リウマチ剤	アクタリット	オークル、モーバー	100	代謝を受けず、ほぼ 100% 尿中へ未変化体として排泄されるため極めて慎重に投与する必要があるものと思われる	腎障害 (ネフローゼ)、汎血球減少、消化器症状
	オーラノフィン【禁忌】	リドーラ	60	投与禁忌だが 1 錠/日で血中の金濃度は健康人の常用量投与時と同程度	
	ブシラミン	リマチル	活性代謝物が蓄積	投与禁忌だが透析日のみ透析後 1 錠という報告あり	
痛風治療剤	アロプリノール	ザイロリック	未変化体 10% 活性代謝物 70%	1日 1回 50 mg または透析後に 1回 100 mg ×週 2~3回、CAPD 患者では 50 mg/日	剥奪性皮膚炎、汎血球減少、肝障害
急性心不全治療薬	ミルリノン	ミルリナー	93~98	0.25 γ から開始するなど少量より投与を開始し常用量の 5%、に減量	心室頻拍、心室細動、血圧低下
強心配糖体	ジゴキシン	ジゴシン	75	内服：1回 0.125 mg を週 3~4 回服用、ただし、筋肉量の少ない患者 (特に女性) では 1回 0.125 mg を週 2 回服用する。	食欲不振、視覚障害、不整脈
	メチルジゴキシン	ラニラピッド	未変化体 47% ジゴキシン 35%	0.05 mg を週 3~4 回服用	
	デスラノシド	ジギラノゲン C	60	減量の必要はあるが、薬物動態が解明されていないため、ジゴキシンを用いた急速飽和療法を行う方がよい	
抗不整脈薬	ジソピラミド	リスモダン	50	内服：カプセル 100 mg 分 2~150 mg 分 3	視覚障害、低血糖
	プロカインアミド	アミサリン	未変化体 55% 活性代謝物 81%	1 回量同じで投与間隔 12~24 hr または 350~400 mg を 12~24 hr おきに投与	心室頻拍、心室細動、血圧低下
	シベンゾリン【禁忌】	シベノール	60	急激な血中濃度上昇により意識障害を伴う低血糖などの重篤な副作用を起こしやすいため禁忌	低血糖、意識障害
	ソタロール【禁忌】	ソタコール	75	重篤な副作用が発現するおそれがあるため禁忌	徐脈、QT 延長、うっ血性心不全
	ビルジカイニド	サンリズム	80	25 mg を 48 hr 毎から開始し、効果が認められなければ (特に体格の大きい患者) 1日 1回 50 mg まで増量する	刺激電導障害、心室細動
高脂血症用剤*	ベザフィブラート【禁忌】など	ベザトール SR	70	横紋筋融解症があらわれることがあるため投与禁忌	横紋筋融解症
眼圧降下剤	アセタゾラミド	ダイアモックス	90	内服：0.85~1 mg/kg/日；ほとんどの患者では 125 mg を週 3 回投与で良好にコントロール可能である	精神錯乱
気管支拡張薬	サルブタモール	ベネトリン	64	報告により尿中未変化体排泄率が 8.8~64.2% と異なるため正確なデータがないと投与設計できない	低カリウム血症
ビグアナイド系血糖降下剤	ブホルミン【禁忌】	ジベトス	85	乳酸アシドーシスを起こしやすいため、高齢者を含む軽度腎障害を含み腎不全には投与禁忌	乳酸アシドーシス
	メトホルミン【禁忌】	グリコラン、メルピン	80~100	乳酸アシドーシスを起こしやすいため、高齢者を含む軽度腎障害を含み腎不全には投与禁忌	
血糖降下剤	インスリン	ペンフィルなど	腎で代謝される	50% に減量	低血糖の遷延
H ₂ 拮抗薬	ファモチジン	ガスター	80, 70	内服：透析後 20 mg、または 1日 1回 10 mg	精神錯乱、汎血球減少
	ラニチジン	ザンタック		内服：1日 75 mg 寝る前	
抗コリンエステラーゼ	ジスチグミン	ウブレチド	85	1/2~1 錠/日	コリン作動性クリーゼ

薬効	薬物名	商品名	尿中未変化体排泄率	透析患者の至適投与方法	起こりやすい中毒性副作用
ヨード造影剤*	イオパミドールなど	イオパミロン	90	用量を減じ、透析前に造影検査。CAPDでは除去効果が低いため、一時的な血液透析の併用を考慮する	腎障害
MRI 用造影剤	マグネビストなど【禁忌】	ガドベンテト酸メグルミン	91~99	腎性全身性線維症を起こすことがあるため原則禁忌だが、用量を減じ、透析前に造影検査。CAPDでは除去効果が低いため、一時的な血液透析の併用を考慮する	全身性線維症、急性腎不全
免疫抑制剤	ミゾリピン	ブレディニン	80	10~25%に減量	骨髄抑制
アミノ配糖体	アルベカシン	ハベカシン	80	初回量 3 mg/kg を用い、以後は透析後に 2.4 mg/kg 投与する。	聴覚障害、腎障害
	イセバマイシン	エクサシン、イセバシン		初回投与量 2 mg/kg、次回は透析後に 1.6 mg/kg 投与する。投与期間は 2 週間以内とし、必ず TDM を実施する	
	ゲンタマイシン	ゲンタシン		初回 300~400 mg (6~8 mg/kg) 投与、以後は透析後に 200~300 mg (4~6 mg/kg) 投与。	
カルバベネム系	イミベネム	チエナム	70	痙攣が発現しやすいため、他剤を選択するがやむをえないときには 0.25 g を 24 hr 毎	痙攣、意識障害
グリコペプチド系	バンコマイシン	バンコマイシン注	90	初回 30 mg/kg 投与し、2 回目以降は 20 mg/kg を 4~7 日おきに投与	聴覚障害、腎障害
	テイコプラニン	タゴシッド	55% 以上	初回負荷量 800 mg、2・3 日目は 400 mg、4 日目以降は透析後に 200 mg または 5 日ごとに 400 mg 投与。TDM を必ず実施すること	
抗結核薬	エタンブトール	エサンブトール	85	1 日 1 回 250 mg	視覚障害、肝障害
	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	80	1 回 0.5 g を週 2 回、透析後に投与	聴覚障害、腎障害
	カナマイシン	カナマイシン注	80	1 回 0.5 g を 1 週間に 2 回透析後	
	サイクロセリン	サイクロセリン	65	250 mg を 24 時間おきに	精神錯乱
ニューキノロン*	レボフロキサシンなど	クラビットなど	87	4 日までは 1 日 1 回 100 mg 投与、それ以後は 100 mg を隔日投与	意識障害、痙攣
抗真菌剤	フルシトシン	アンコチル	90	透析後に 25~50 mg/kg を 1 回投与	骨髄抑制、肝障害
	フルコナゾール	ジフルカン	70	腎排泄性ではあるが種のカンジダでは MIC が高いため注射・内服ともに透析後に初回投与量 8~16 mg/kg 投与、2 回目以降は週 3 回、透析後に 5~10 mg/kg 投与	痙攣、意識障害、幻覚、肝障害
	ホスフルコナゾール	プロジフ		透析後に通常用量投与する	
抗ウイルス薬	アシクロビル	ゾビラックス	80	注射：初回 5 mg/kg、以後週に 3 回透析後に 5 mg/kg 投与。内服：带状疱疹では体重 55 kg 以上のとき 800 mg 分 1、40 < 体重 ≤ 55 kg のとき 600 mg 分 1、体重 ≤ 40 kg のとき 400 mg 分 1。単純疱疹では带状疱疹の 1/2 量。非透析時半減期が約 20 hr であるから 1 日 1 回投与に	呂律困難、痙攣、精神神経症状
	バラシクロビル	バルトレックス		500~1,000 mg を 48 時間おき（带状疱疹）、500 mg を 24 時間おき（単純疱疹）	
	ガンシクロビル	デノシン	95	注射・内服ともに 500 mg を週 3 回透析後に、維持投与量は 0.625 mg/kg を週 3 回透析後に	骨髄抑制、精神神経症状
	ラミブジン	ゼフィックス、エビビル	85	初回 35 mg、以後 10 mg/日に減量する	過量投与による中毒症状は不明
	エンテカビル	バラクルード	80	0.5 mg を 7 日に 1 回。ラミブジン不応患者には 1 mg を 7 日に 1 回。	代謝性アシドーシス、頭痛
	リバビリン【禁忌】	レバトール	50	投与禁忌	骨髄抑制、意識障害
	アマンタジン【禁忌】	シンメトレル	90	1 回 50~100 mg を 7 日おき	幻覚、不穏、せん妄、幻視
	オセルタミビル	タミフル	70（活性代謝物 99% という説もあり）	1 回 75 mg を単回投与し、以後投与しない	嘔気、嘔吐、幻暈
	インターフェロンα	スミフェロン、イントロン A など	腎で代謝される	300 万単位を週 3 回透析後に投与	抑鬱、間質性肺炎
	抗癌剤	メトトレキサート【禁忌】	メトトレキサート	90	投与禁忌
ギメラシル【禁忌】		ティーエスワン	52.8	重篤な腎障害のある患者ではギメラシルの排泄遅延により血中濃度が上昇するおそれがあるため禁忌になっている	骨髄抑制、下痢、口内炎
カルボプラチン		パラプラチン	70	Calvert 式：推奨投与量 = AUC × (GFR + 25) を用いて投与設計する。ただし、目標 AUC は以前に他の抗ガン剤が用いられていず、本剤を初回投与するときには AUC 7 mg/mL・min を目標に投与設計し、繰り返し投与の時には AUC 4~5 mg/mL・min を目標に投与設計する	血小板減少
シスプラチン【禁忌】		ランダ	50	腎障害を悪化させ、腎からの排泄が遅れ、重篤な副作用が発現するため重篤な腎障害では禁忌になっている	腎障害、嘔吐、聴覚障害、胃腸障害
ブレオマイシン【禁忌】		ブレオ	65	常用量の 50% に減量するが、重篤な腎機能障害時には禁忌	肺線維症、胃腸障害、皮膚肥厚

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・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。

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。添付文書に書かれている尿中排泄率は時として活性のない代謝物を含めたものを示すことがあるが、この場合の尿中排泄率は尿中回収率を意味するものであり、透析患者の投与設計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には、次式で示される Giusti-Hayton 法がある¹⁾。

$$\text{投与補正係数 (R)} = 1 - \text{尿中排泄率} \times (1 - \text{腎不全患者の CLCr}/100)$$

CLCr は患者のクレアチニンクリアランスを示し、正常値を 100 mL/min としているが、CLCr の代わりに GFR を用いればより正確な投与設計が可能である。

$$\text{CKD 患者への投与量} = \text{常用量} \times \text{R}$$

上記の式により投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量する方法、または以下の式によって 1 回投与量を変えずに投与間隔のみを延長する方法がある。

$$\text{CKD 患者の投与間隔} = \text{通常投与間隔} \times 1/\text{R}$$

ただし 1 回投与量減量法を用いて腎排泄性薬物を透析患者に投与する際には、半減期延長により、有効治療濃度に達するのに数日～数週間を要することがある。透析患者であっても初回投与量まで減量すべきではないことに留意する必要がある。

透析患者ではほぼ腎機能が廃絶していると考えてよいが、血液浄化法による腎機能の代償は薬物によって異なるが、ほぼ 0～10% 程度と考えてよい (表 2)。Giusti-Hayton 法における CLCr には透析患者の場合、筆者は便宜上 5 mL/min を代入しているが、0 を

代入しても 10 を代入しても得られる値に大差はない。そのため尿中排泄率 90% のバンコマイシンであれば、無尿患者であれば 10% の投与量を持続するか、1 日用量を 10 日おきに投与すればよいと考えられる。ただし無尿患者では血液浄化法が腎機能の 5% を肩代わりしていると考えたと

投与補正係数 (R) = $1 - 0.9 \times (1 - 5/100) = 0.145$ となり、その投与間隔は

$$1/\text{投与補正係数} = 1/0.145 = 6.9 \text{ (日)}$$

になる。このことにより透析患者ではバンコマイシンを 1 日量投与したら、1 週間おきに投与すればよい理由が理解できるであろう。

ただしバンコマイシンの殺菌効果は AUC (血中濃度下面積)、つまり投与量と相関し、腎毒性のある薬物の腎毒性を増強するものの、バンコマイシン単独での腎障害はきわめてまれということが明らかにされている²⁾。そのため最低血中濃度 (トラフ値) を、従来の 5～10 μg/mL よりも 15～20 μg/mL と高めに投与設計すると臨床効果も上がることが期待されるため³⁾、1 週間おきよりも投与間隔をやや短縮すべきかもしれない。

透析患者で尿中排泄率の高い薬物は半減期も著明に延長する。バンコマイシンの場合、非透析時半減期は 200 時間以上、透析を含めた全体の半減期は約 100 時間に延長している。薬物を連続投与した場合、血中薬物濃度は上がり続けるわけではなく、半減期の 4～5 倍程度の時間で定常状態に達する。そのため、1 回投与量減量法では血中薬物が有効治療濃度域内に入るのにバンコマイシンの場合、約 2 週間の長期間を要するため、初回 20 mg/kg を負荷投与し、投与間隔をあける方法が推奨される。

表 2 生体腎と各種血液浄化法のクリアランス (mL/min)

物質名 分子量	小分子量物質		中分子量物質	
	尿素 60	クレアチニン 113	ビタミン B ₁₂ 1,355	イヌリン 5,500
生体腎	59.9	110	100.0	109.9
HD×1/14	13.4	9.2	3.0	0.5
HF (20 L 置換)×1/14	5.9	5.9	5.9	5.9
CAPD (2 L×4 回/日)	7.0	6.7	4.8	3.6

透析療法合同専門委員会：血液透析療法ハンドブック，1997 を加筆修正。

HF：血液濾過 HD，HF は 1 回 4 時間×週 3 回のため、生体腎と比較するため、1/14 とした。

[例題]

患者は55歳、男性で身長170cm、体重60kgの透析歴5年の無尿の透析患者である。ファモチジンの投与設計を如何にすべきか？ ファモチジンの尿中未変化体排泄率は80%とする。

[解答]

この症例は無尿であることからCLCrはゼロと考えられる。投与補正係数=1-尿中排泄率×(1-腎不全患者のCLCr/100)であるが、血液浄化法によるクリアランスは健常者の腎機能の5%とし、健常者のCLCrを100mL/minとし、Giusti-Hayton法の考え方を透析患者に当てはめると、投与補正係数=1-0.8×(1-5/100)=0.24となる。投与量は常用量40mgに0.24をかけて9.6mgとなるため、通常量の1/4の1日10mgあるいは透析後に20mgを投与してもよい。ただしファモチジン錠のバイオアベイラビリティは約40%と低いため、1回5mgを1日1回あるいは1回10mgを週2回、注射薬の場合、透析後に投与する。

2) 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、グリベンクラミド、アセトヘキサミド、ナテグリニド（経口血糖降下剤ではミチグリニドのみ透析患者で投与可能）による血糖降下作用の増強、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。ただし最近になり、アロプリノールで多発し、時として致死性に進行する中毒性表皮壊死症はHLA-B*5801の遺伝子多型によるという報告があり⁴⁾、日本人でのHLA-B*5801などの一塩基変異多型(SNP)を有する人口比は不明であり、このSNPを有する人が必ずしも発症するとはかぎらないものの、今後、注目すべきであろう。

モルヒネ、ミダゾラムの傾眠傾向の延長は活性を持ったグルクロン酸抱合体が蓄積することに起因するため、透析患者ではモルヒネやコデイン（モルヒネの前駆体として鎮痛療法に用いられる）の使用を避けてオキシコドンやフェンタニルを使用すべきであるといわれている⁵⁾。

また添付文書に記載されている腎機能に応じた用量調節を行っても、意識障害などの副作用報告の絶えないアシクロビル（ゾビラックス®）、バラシクロビル（バルトレックス®）による副作用は、活性代謝物が蓄積するためという説もある（表3）⁶⁾。

3) 抱合体の蓄積と腸管循環による血中濃度上昇

アセトアミノフェンの尿中未変化体排泄率は3~5%と低いため、透析患者でも減量の必要はないように思われがちだが、透析患者に連続投与すると血清アセトアミノフェン濃度は健常者の約3倍に上昇し⁷⁾、半減期も2倍以上に延長する⁸⁾。これは非常に水溶性の高いグルクロン酸抱合体・硫酸抱合体が健常者であ

表3 腎不全で問題となる活性代謝物の蓄積

薬物名	活性代謝物	活性代謝物の作用
ジソピラミド	モノ-N-デアアルキルジソピラミド	強力な抗コリン作用・低血糖
プロカインアミド	N-アセチルプロカインアミド	抗不整脈作用の増強
アセトヘキサミド	ヒドロキシヘキサミド	血糖降下作用の増強
クロルプロマミド	2-ヒドロクロロクロルプロマミド	血糖降下作用の増強
グリベンクラミド	4-trans-OH体, 3-cis-OH体	血糖降下作用の増強
ナテグリニド	M1代謝物	血糖降下作用の増強
モルヒネ	モルヒネ-6-グルクロニド	傾眠傾向・鎮静作用の持続
コデイン	モルヒネ-6-グルクロニド	傾眠傾向・鎮静作用の持続
メペリジン	ノルメペリジン	弱い鎮痛作用, 中枢刺激作用
ミダゾラム	αヒドロキシミダゾラム抱合体	傾眠傾向・鎮静作用の持続
ケトプロフェン	ケトプロフェングルクロン酸抱合体	胃障害・腎障害の増強
リドカイン	グリシネクスリダイド	痙攣などの中枢障害
イミプラミン	デスメチルイミプラミン	抗うつ作用の増強
クロフィブレート	クロロフェノキシイソブチル酸	脂質低下作用, 直接骨格筋を障害
ミコフェノール酸モフェチル	ミコフェノール酸グルクロン酸抱合体	胃腸障害(用量制限副作用になる)
ニトロプルシドNa	チオシアネート	中枢毒性
アロプリノール	オキシプリノール	キサンチンオキシダーゼの抑制, 剥脱性皮膚炎・汎血球減少など

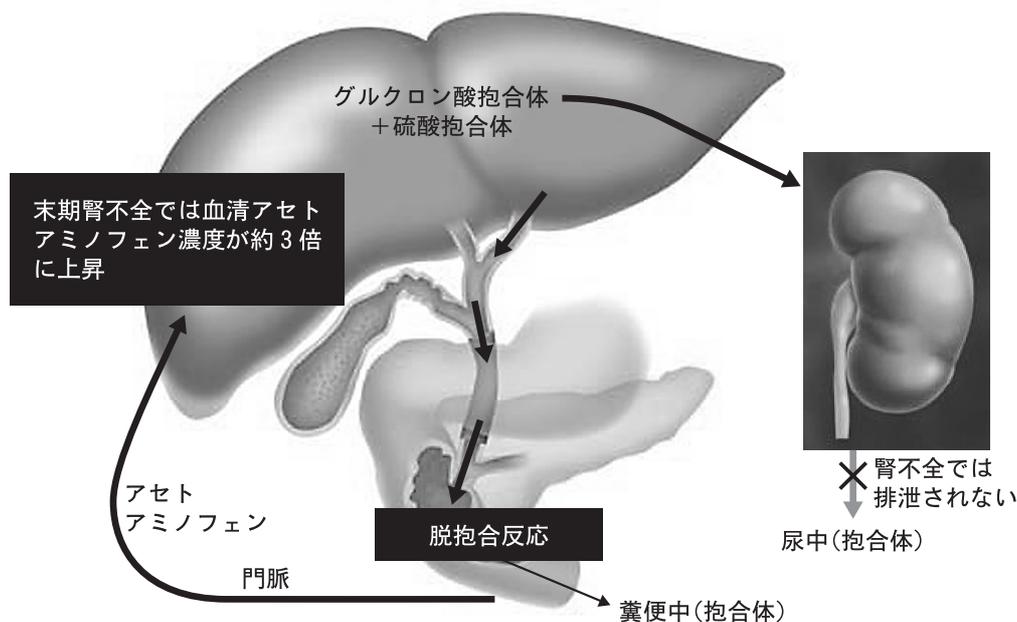


図1 腎不全患者におけるアセトアミノフェンの腸肝循環

末期腎不全患者ではアセトアミノフェンの抱合体が蓄積して胆汁に排泄され、腸内で脱抱合を受けて再び吸収されるため、連続投与により血清アセトアミノフェン濃度は約3倍に上昇する。
(臓器のイラストは、持田製薬(株)の許可を得て<http://www.mochida.co.jp/dis/material/illust/shokaki.html>より引用, 改変)

れば速やかに尿中に排泄されるはずであるが、末期腎不全では蓄積し、血中濃度はそれぞれ三十数倍、十数倍に上昇する⁷⁾。おそらく蓄積した抱合体は胆管に存在する排泄トランスポーターによって能動的に高濃度で胆汁中に排泄され、十二指腸から小腸、結腸に移行する過程で、腸内細菌あるいは腸管に存在する脱抱合酵素によって、再び活性体(親化合物)になることが想定される。その結果、アセトアミノフェンとして再吸収され、腎不全患者の血清アセトアミノフェン濃度は健常者の約3倍に上昇し、半減期も2倍以上に延長すると考えられる。つまり腎不全患者では腸肝循環によって血清アセトアミノフェン濃度が上昇するものと考えられる(図1)。

当然、末期腎不全患者にアセトアミノフェンを投与する場合には1/3に減量、あるいは投与間隔を2~3倍に延長すべきであろうが、わが国の添付文書の用量(1,500 mg/日が上限に対し、米国では4 g/日、英国では6 g/日まで投与可能)では鎮痛効果が十分に得られないため、日本人でも単回投与では1,000 mgを推奨する報告があり⁹⁾、連続投与する場合には末期腎不全患者でも1,500 mg分3、あるいは1,200 mg分2投与が適正と考えられる。ちなみにアセトアミノフェン

も他のNSAIDs同様、添付文書上では重篤な腎障害には禁忌となっているが、中枢神経系におけるプロスタグランジンの合成を阻害して鎮痛・解熱効果をもたらす一方、末梢のプロスタグランジンには作用しないため、抗炎症作用はほとんど期待できない。その代わりにNSAIDsに伴う消化性潰瘍・消化管出血、腎障害、抗血小板作用による出血リスク増大のNSAIDsに共通する3大副作用がほとんどないため、CKD患者にはNSAIDsにとって代わるべき鎮痛薬となるべきであると考えられる。ただし、アセトアミノフェンには大量投与により肝障害が発症しやすいため、連続投与する場合にはAST、ALTなどの肝機能のモニタリングは必須である。

4) 蛋白結合率の変化

透析患者では酸性薬物の蛋白結合率が低下しやすい。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。透析患者における酸性薬物の蛋白結合率の低下の原因としては

- ① 低アルブミン血症
- ② 尿毒症性物質が蓄積によって薬物とアルブミン

との結合を競合する

③ 尿毒症性物質の蓄積によるアルブミンの構造変化によって薬物と正常に結合できない

など諸説ある。しかし透析患者では、尿毒症性物質の蓄積よりも最も大きな変動要因と思われる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¹⁰⁾。

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、透析患者では血清 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。今回例にあげた薬物はすべてTDM（治療薬物モニタリング）の対象薬物であるため、TDMを実施することによって誤った投与設計を行う可能性がある。以上のような薬物を透析患者に用いる際には遊離型薬物濃度測定が有用である。

5) 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る。バンコマイシン、カナマイシンの尿中排泄率は各々90%、80%と高いため、腸炎の炎症所見の強い透析患者に長期連用する際には血中濃度が異常上昇することがある¹¹⁾。このような場合には例外的に血中濃度測定による治療薬物モニタリング（TDM）の実施が望まれる。

2 加齢に伴う薬物療法の変化

透析患者の平均透析導入年齢は66歳と導入時から高齢化しており、「透析患者の薬物療法≒高齢者の薬物療法」といえる。以下に高齢透析患者における薬物療法について考えてみたい。

1) 加齢による薬物分布の変化

高齢者では体重と臓器重量の減少、脂肪組織の増加および除脂肪体重（lean body weight）の減少が認められる。体内水分量は通常成人60%に比し約50%と低下するため、セフェム、ペニシリンなどの β ラクタム系抗菌薬や、アミノグリコシド系抗菌薬のような水溶性薬物の体内水分への移行量が若年者に比し低下している（分布容積が小さくなっている）が、透析患者では溢水になりがちなため、通常はこの程度の変化では血中濃度の異常上昇は認められない。しかし、脱

水を伴う場合には血中濃度が上昇し、アミノグリコシド系抗菌薬では不可逆的な聴覚障害、イミベネムでは痙攣などの中毒性副作用が起こりやすくなる。

逆に高齢者では脂溶性薬物の脂肪内組織への分布が増加し、分布が平衡に達する時間も延長する。つまり高齢透析患者がジアゼパムのような脂溶性薬物を服用すると、血中濃度は見かけ上、低下するが、服用を続けることにより、脂肪組織へ薬物が蓄積し、消失半減期の延長とともに作用時間が延長することが考えられる¹²⁾。一方、分布容積の低下する水溶性薬物では消失半減期は一般透析患者に比し短縮する。腎排泄性薬物であるジゴキシンは透析患者では減量すべきである。さらに骨格筋に高濃度で分布する薬物であるため、高齢者、特に筋肉量が少ない高齢女性では血中濃度が上昇するため、さらなる減量が必要である¹³⁾。

2) 加齢による薬物代謝の変化

加齢とともに肝重量と肝血流量は低下し、肝細胞そのものの減少、代謝酵素活性が低下することが報告されている。代謝の中心的な臓器は肝臓であり、多くの薬物はチトクロームP-450（CYP）によって酸化、還元、あるいは加水分解を受ける（第I相薬物代謝）。CYPによる多くの薬物の肝代謝能は加齢により全般的に低下するため、多くの薬物のクリアランスは高齢者で低下する。

加齢による肝血流量の低下は、肝血流依存型薬物の肝臓における薬物の消失に大きく影響する。例えば、高いクリアランスをもつ抗不整脈薬リドカイン（キシロカイン®）、 β 遮断薬プロプラノロール（インデラル®）、麻薬性鎮痛薬モルヒネなどの肝血流依存型薬物を静脈内投与した場合、最大血中濃度は大きく増加するが、血中半減期はやや延長するのみであるため1回投与量を減量する必要がある。

第I相薬物代謝に次いで多くの薬物はグルクロン酸抱合、アセチル化、硫酸抱合などの修飾を受ける（第II相薬物代謝）ことによって代謝物の水溶性が増し、腎機能正常者では主に尿中に、透析患者では透析によって排泄される。抱合による代謝はCYPによる代謝と異なり加齢による影響をほとんど受けないことが知られている¹⁴⁾。

高齢者に睡眠薬や抗不安薬を使用する際には、CYP3A4発現量の低下による代謝能低下によって蓄

積を起こしやすいので、半減期の短いものを使用したほうがよいが、超短時間型では常用量でも記憶障害や行動異常などの精神神経症状や、ふらつきによる転倒などが危惧されるため、常用量の半量程度から始めるなど投与量に注意する。ただし催眠薬のロルメタゼパム（エバミール®、ロラメット®）、抗不安薬のロラゼパム（ワイパックス®）はもともと構造中に水酸基を有しているため、CYPによる代謝を受けることなく直接グルクロン酸抱合される。そのため高齢者でも減量を必要とせず、より安全と考えられる¹²⁾(図1)。高齢者では筋弛緩作用による転倒事故も考えられるので、筋弛緩作用の少ない非ベンゾジアゼピン系のゾルピデム（マイスリー®）、ゾピクロン（アモバン®）も選択枝として考えられる。

3 薬物の透析性

～透析による除去性は予測可能か～

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する必要がある場合がある。しかし、薬物によっては透析直後の血中濃度は低下していても、その後、組織から血中に再分布するリバウンド現象が現れることがある。バンコマイシンには顕著なリバウンド現象が認められることはよく知られているが¹⁵⁾、強弱に違いはあるもののすべての薬物でリバウンド減少は認められる。そのため透析直後の血中薬物濃度から投与设计すると過量投与になる可能性がある。

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、①蛋白結合率、②分布容積、③分子量、の三つが最も重要である。最近のわれわれの検討によって、 $(1 - \text{蛋白結合率}/100) / \text{分布容積}$ が薬物の透析による除去性を予測する最良のパラメータであり、この式を様々な透析条件によって補正することによってさらに予測性が高くなることが明らかになった。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く、実際には蛋白結合率と分布容積のほうがより重要なパラメータである。蛋白結合率が90%以上の薬物、分布容積が2 L/kg以上の薬物、あるいは蛋白結合率が80%以上でかつ分布容積が1 L/kg以上の薬物は透析によって除去されないと判断できる¹⁶⁾。

文 献

- 1) Giusti DL, Hayton WL: Dosage regimen adjustment. *Drug Intel Clin Pharmacy*, 7; 382-387, 1973.
- 2) 緒方宏泰, 越前 宏, 俊増原慶壮, 編: 薬剤性腎機能不全. *アプライドセラピューティクス4*; テクノミック, 東京, pp. 78・9-17, 2001.
- 3) Craig WA: Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of beta-lactams, glycopeptides, and linezolid. *Infect Dis Clin North Am*, 17; 479-501, 2003.
- 4) Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al.: HLA-B* 5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA*, 102; 4134-4139, 2005.
- 5) Dean M: Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage*, 28; 497-504, 2004.
- 6) Hellden A, Lycke J, Vander T, et al.: The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother*, 57; 945-949, 2006.
- 7) Martin U, Temple RM, Winney RJ, et al.: The disposition of paracetamol and the accumulation of its glucuronide and sulphate conjugates during multiple dosing in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*, 41; 43-46, 1991.
- 8) Prescott LF, Speirs GC, Critchley JA, et al.: Paracetamol disposition and metabolite kinetics in patients with chronic renal failure. *Eur J Clin Pharmacol*, 36; 291-297, 1989.
- 9) Shinoda S, Aoyama T, Aoyama Y, et al.: Pharmacokinetics/pharmacodynamics of acetaminophen analgesia in Japanese patients with chronic pain. *Biol Pharm Bull*, 30; 157-161, 2007.
- 10) Liponi DF, Winter ME, Tozer TN: Renal function and therapeutic concentrations of phenytoin. *Neurology*, 34; 395-397, 1984.
- 11) 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.
- 12) Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI: Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. *Therapeutic considerations (Part II)*. *Clin Pharmacokinet*, 21; 262-273, 1991.
- 13) Cusack B, Kelly J, O'Malley K, et al.: Digoxin in the elderly: pharmacokinetic consequences of old age. *Clin Pharmacol Ther*, 25; 772-776, 1979.
- 14) Cusack BJ: Pharmacokinetics in older persons. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2; 274-302, 2004.

- 15) Böhler J, Reetze-Bonorden P, Keller E, et al.: Rebound of plasma vancomycin levels after haemodialysis with highly permeable membranes. *Eur J Clin Pharmacol*, 42; 635-639, 1992.
- 16) 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; 1893-1900, 2004.