

特集：薬剤性腎障害

# 腎における薬物の排泄機構—腎からの排泄 (水溶性)

Renal excretion of water-soluble drugs

大澤 勲 富野康日己

Isao OHSAWA and Yasuhiko TOMINO

## 要 旨

一般に腎臓に到達した薬物は、水溶性のほうが排泄されやすく、脂溶性薬物は水酸化や抱合などの化学的修飾を受けることで排泄されやすくなる。腎からの薬物排泄機構は、糸球体濾過、近位尿細管での分泌、遠位尿細管による再吸収の三段階に分けられ、特に近位尿細管上皮細胞の基底膜側と管腔側には、有機カチオン系輸送体 OCT (organic cation transporter)、有機アニオン系輸送体 OAT (organic anion transporter)、P 糖蛋白質 P-gp (P-glycoprotein) などの輸送体 (トランスポーター) が存在しており、能動的に薬物の分泌に関与している。いずれの輸送体も、複数の薬物に親和性があることから、薬物の併用時には、輸送体に対する阻害や競合反応が容易に起こる。このことが薬物の相互作用に大きく関与している。

## はじめに

薬物の排泄には、全身クリアランス ( $CL_{total}$ ) という概念がある。 $CL_{total}$  は、種々の薬物代謝臓器および薬物排泄臓器からのクリアランスの総和であり、以下の式で表わすことができる。

$$全身クリアランス (CL_{total}) = 肝クリアランス (CL_{hepatic}) + 腎クリアランス (CL_{renal}) + 肺クリアランス (CL_{pulmonary}) + 他臓器クリアランス (CL_{other})$$

吸入麻酔薬などの揮発性の薬物は肺から排泄される。肝臓、唾液腺、乳腺、汗腺は水溶性の高い薬物をよく排泄するが、唾液腺、乳腺、汗腺からの排泄は単純拡散による。腎では、水溶性で解離 (イオン化) した薬物の排泄が効率良

く行われる。脂溶性薬物の場合は、糸球体から濾過された原尿中の薬物濃度が、その後の水分再吸収により血管周囲腔の濃度よりも高くなり、尿細管の外へ受動的に拡散してしまい、排泄効率が低下する。ヒトでは、脂溶性薬物に対して水酸基の付加 (チトクローム P450 が水酸化酵素の代表) や極性を増大させるために硫酸、グリシン、グルクロン酸などを付加する抱合反応が働き、腎からの排泄を促している。

本稿では、腎臓からの薬物排泄の機序を、①糸球体濾過、②近位尿細管での分泌、③遠位尿細管による再吸収、の三段階のステップに分類して解説する。

## 糸球体濾過 glomerular filtration

糸球体を透過する物質の大きさは、70~100 Å で、糸球体毛細血管係蹄壁の陰性荷電とともに分子量約 68,000 の陰性荷電したアルブミンは透過しにくくなっている。したがって、糸球体での薬物濾過は「蛋白結合率」と原尿を産生する「糸球体濾過量」により影響を受ける。

特に臨床的に頻用される非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs) は、アラキドン代謝を阻害することでプロスタグランジン E の産生を阻害し、結果的に糸球体濾過量を減少させる。NSAIDs と併用することで血中濃度が上昇する薬物の代表が炭酸リチウム、メトトレキサート、ジゴキシンであり、細かな治療薬物モニタリング (therapeutic drug monitoring : TDM) が必要である (表 1)。これらの薬剤を併用する際は、中毒症状の出現および作用・副作用の発現増強に十分に注意する<sup>1)</sup>。

表 1 非ステロイド系消炎薬との併用時に血中濃度が上昇する併用慎重薬剤

<ul style="list-style-type: none"> <li>・炭酸リチウム→中毒誘発の危険                     <ul style="list-style-type: none"> <li>フェニルブタゾン(ピラゾロン系)：炭酸リチウムの血中濃度が2倍上昇例</li> <li>ジクロフェナク Na(フェニル酢酸系)：炭酸リチウムの血中濃度が4倍上昇, クリアランスは23%低下</li> <li>インドメタシン(インドール酢酸系)：炭酸リチウムの血中濃度が30~60%増加例, クリアランスは31%低下</li> <li>ピロキシカム(オキシカム系)：炭酸リチウム血中濃度が2倍に上昇例</li> <li>セレコキシブ(COX-2 選択的阻害薬)：炭酸リチウム Cmax, AUC が16%上昇例</li> </ul> </li> <li>・メトトレキサート→作用・副作用増強                     <ul style="list-style-type: none"> <li>ピラゾロン系, サリチル酸系, インドール酢酸系, フェニル酢酸系, プロピオン系：間質性肺炎, 昏睡, 骨髄抑制, 死亡例, 腎分泌抑制, 多剤耐性関連蛋白質(MRP)阻害</li> </ul> </li> <li>・ジゴキシン→作用増強                     <ul style="list-style-type: none"> <li>フェニル酢酸系：ジゴキシン血中濃度が29%上昇例</li> </ul> </li> </ul>
---

Cmax：最高血中濃度, AUC：血中濃度曲線下面積

(文献1より引用, 一部改変)

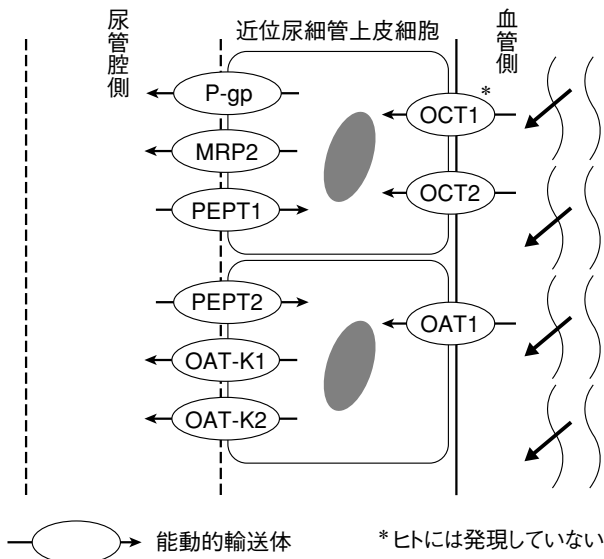


図 近位尿細管上皮細胞の薬物輸送体 (文献1より引用, 一部改変)

近位尿細管での分泌(能動的分泌) proximal tubular secretion

糸球体を通じた薬物は、輸出細動脈から尿細管周囲を取り巻く毛細血管網へ到達する。近位尿細管には、能動的に薬物分泌を行う輸送体(トランスポーター)が複数存在する(図)。しかし、各輸送系の薬物特異性は低く、それぞれ多くの種類の化合物を輸送できるため、同じ輸送体で運ばれる異種の薬物間で容易に競合が起こる。多くの薬物が持つ相互作用の発現は、この輸送体に対する阻害や競合現象が原因である。

表 2 OCT により輸送される薬物

<ul style="list-style-type: none"> <li>・抗菌薬：トリメトプリム</li> <li>・H<sub>2</sub>受容体拮抗薬：シメチジン, ラニチジン, ファモチジンなど</li> <li>・抗不整脈薬：キニジン, プロカインアミド, ジソピラミド, ピルジカイニド, β遮断薬</li> <li>・三環系抗うつ薬：イミプラミン, アミトリプチリン</li> <li>・抗ウイルス薬：アシクロビル, バラシクロビル, ラミブジン, ザルシタピン</li> <li>・抗パーキンソン薬：アマンタジン, プラミベキソール</li> <li>・その他：セチリジン, バレニクリン, アンフェタミン, ドパミン</li> </ul>
---

(文献1より引用, 一部改変)

1. 有機カチオン系輸送体 OCT (organic cation transporter)

OCT は、尿細管上皮細胞基底膜側に発現している輸送体である。OCT には3種類のアイソフォームが存在するが、ヒトの腎臓では OCT2 が発現しており、陽イオン性(塩基性)薬物を毛細血管側から尿細管上皮細胞内へ輸送している。OCT により輸送される塩基性薬物を表2にあげる。特に、トリメトプリムとシメチジンは OCT に対する親和性が強く、同じく OCT により輸送される薬物との併用では、併用された薬物の血中濃度が上昇しやすく注意が必要である。

2. 有機アニオン系輸送体 OAT (organic anion transporter)

OAT は尿細管上皮細胞の基底膜側に発現している陰イオン輸送体である。OAT には4種類のアイソフォームが存在し、ヒトの腎臓では OAT1 が発現しており、陰イオン性薬物を毛細血管側から尿細管上皮細胞内へ輸送している。OAT-K1 が輸送する薬物は、葉酸やメトトレキサートなど

表 3 OAT により輸送される薬物

- ・糖尿病治療薬：ナテグリニド、シタグリブチンリン
- ・尿酸排泄促進薬：スルフィンピラゾン、プロベネシド
- ・尿酸合成阻害薬：アロプリノール、オキシプリノール
- ・利尿薬：フロセミド、エタクリン酸、トリクロルメチアジド、スピロラクトン、アセタゾラミド
- ・抗菌薬：サルファ剤、セフェム系、酸性ペニシリン系、キノロン系
- ・抗結核薬：ピラジナマイド
- ・抗ウイルス薬：アシクロビル、バラシクロビル、オセルタミビルリン酸、ジドブジン、ガンシクロビル、ザルシタビン、アデホビルピボキシル
- ・免疫抑制薬：ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート
- ・抗悪性腫瘍薬：ノギテカン
- ・ハンセン病治療薬：ジアフェニルスルホン、ラロキシフェン
- ・ビタミン薬：パントテン酸カルシウム
- ・その他：フェノフィブラート、ワルファリン、バルピツール酸系、サリチル酸系、フェニルブタゾン

(文献 1 より引用, 一部改変)

表 4 OAT への競合による分泌阻害を受ける薬物の組み合わせ

- ・アロプリノールと
  - スルフォニル尿素類→半減期延長
  - ナテグリニド→半減期延長
  - シクロホスファミド→半減期延長
- ・ペニシリン系もしくはキノロン系と
  - メトトレキサート→毒性増強
- ・ミコフェノール酸モフェチルと
  - アシクロビル→AUC 増加
  - バラシクロビル(アシクロビルに変化後)→AUC 増加

AUC：血中濃度曲線下面積

(文献 1 より引用, 一部改変)

が報告されているが<sup>2)</sup>, その働きは解明に至っていない。OAT により輸送される薬物を表 3 にあげる。OAT に関連し薬物相互作用を起こす機序は、以下の 2 つである。

1) OAT の阻害：プロベネシドは強い OAT 阻害作用を有し、NSAIDs, スルフォニル尿素類, ナテグリニド, メトトレキサート, セフェム系・ペニシリン系・キノロン系抗菌薬, サルファ剤, 抗ウイルス薬(ジドブジン, アシクロビル, バラシクロビル, オセルタミビルリン酸, ザルシタビン), ワルファリンなどとの併用時は、血中濃度上昇の可能性がある。

2) OAT への競合による分泌阻害：さまざまな薬物の組み合わせで OAT に対する親和性の低い薬物の血中濃度が上昇する(表 4)。特に、スルフォニル尿素類とナテグリニドは OAT に対する親和性が低く、OAT を介して排泄される表 3 に記された薬剤との併用時は、作用の増強に注意する。

表 5 P-gp への競合や発現誘導により分泌に影響を受ける薬物の組み合わせ

1. P-gp の阻害
  - ・マクロライド系と
    - フェキソフェナジン→AUC 増加
  - ・バルプロ酸と
    - 三環系抗うつ薬→血中濃度上昇
  - ・イトラコナゾールと
    - シメチジン→AUC 増加
  - ・ピルジカイニドと
    - セチリジン→相互に血中濃度が上昇
2. P-gp の誘導
  - ・リファンピシン, フェノバルビタール, フェニトイン, カルバマゼピンと
    - オランザピン, パクリタキセル, フェニトイン, フェノチアジン系, グリベンクラミド, キニジン, リドカイン, アミオダロン, HIV プロテアーゼ阻害薬など→排泄促進
  - ・甲状腺ホルモン製剤と
    - ジゴキシン→排泄促進
  - ・セイヨウオトギリソウ(St. John's wort)
    - ジゴキシン, シクロスポリン→排泄促進

AUC：血中濃度曲線下面積 (文献 1 より引用, 一部改変)

### 3. P 糖蛋白質 P-gp(P-glycoprotein)

P-gp は尿細管上皮細胞の管腔側に発現し、細胞内に取り込まれた薬物を管腔側に分泌する。抗癌薬に対する癌細胞の薬物耐性の発現にも P-gp が関与している<sup>3)</sup>。臨床的には、蛋白結合率が低く(23%), P-gp に対する親和性も低いジゴキシン中毒によく遭遇するが、P-gp を競合的に阻害する併用薬として、カルシウム拮抗薬, 抗不整脈薬(キニジン, アミオダロン, プロバフェノン, フレカイニド), 抗菌薬(イトラコナゾール, アジスロマイシン), リトナビル, ト

**表 6 尿 pH の変化により再吸収が低下する薬物の組み合わせ**

1. 尿アルカリ化剤
  - ・水酸化 Al・Mg 含有剤, 乳酸 Na, クエン酸 K, クエン酸 K/クエン酸 Na 配合薬, 炭酸水素 Na・炭酸脱水素阻害薬と
  - バルビツール酸系→再吸収低下
  - アスピリン→再吸収低下
2. 尿酸性化剤
  - ・ビタミン C, アスピリン製剤と
  - アセタゾラミド→再吸収低下
  - メキシチレン→再吸収低下

(文献 1 より引用, 一部改変)

リメトプリム, シクロスポリン, スピロノラクトン, アトルバスタチンなどに注意が必要である。このほかにも, P-gp に競合することで血中濃度が上昇する薬物と, P-gp の発現を誘導することで排泄促進が起こる薬物を表 5 にあげる。

グレープフルーツ果汁によって薬物の作用が増強するのは, チトクローム P450 の一種「CYP3A4」の活性阻害によることが知られているが, 尿細管上皮細胞の P-gp の mRNA の転写抑制が起こること<sup>4)</sup>も原因である可能性が指摘されている。

#### 4. その他

Multidrug resistance-associated protein (MRP)2 は, 尿細管上皮細胞の管腔側に発現している陰イオン性(アニオン)の脂溶性薬物の分泌に関与する輸送体である。前述のように, 脂溶性薬物が尿細管で原尿から再吸収されるのを抑制している可能性がある。peptide transporter (PEP)1 と PEP2 は尿細管上皮細胞の管腔側に発現していて, 小分子ペプチドを管腔側から再吸収する。

### 遠位尿細管における再吸収 distal tubular reabsorption

脂溶性薬物(非解離型)は糸球体で濾過され, 遠位尿細管

に向かって移動するに従い, 水分の吸収によって生ずる濃度勾配によって再吸収される。一方, 解離型のもは, 薬の解離定数と尿の pH によって解離度が変化し再吸収量が変わる。この原理を利用して, 解離型薬物については, 尿細管腔の解離型薬物の割合を増加させて再吸収をできるだけ少なくし, 有害な薬物を排泄する目的で, 尿 pH を操作することがある(表 6)。

### おわりに

現代医療では, 単一の薬物で治療が行われることは少なくなってきた。2 種類の併用であれば, 個々の薬剤の添付文書を参考にできるが, 3 種類以上の併用となると, 薬物排泄機構の理解なくして相互作用を調べることは困難である。薬物排泄機構については, 今後も新たな輸送体の発見や役割の解明とともに, これを利用したドラッグデリバリーシステムをもつ新薬の開発も進むはずであり, 薬物相互作用の理解はますます複雑になっていくと考えられる。薬剤による腎障害を起こさないようにするためには, 今後も腎における薬物排泄機構の知識を深めていく必要がある。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし

### 文 献

1. 杉山正康 編著. 薬の相互作用としくみ第 9 版. 東京: 医歯薬出版, 2010: 113-135.
2. Takeuchi A, Masuda S, Saito H, Doi T, Inui K. Role of kidney-specific organic anion transporters in the urinary excretion of methotrexate. *Kidney Int* 2001; 60: 1058-1068.
3. Zhang D, Fan D. Multidrug resistance in gastric cancer: recent research advances and ongoing therapeutic challenges. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 1369-1378.
4. Romiti N, Tramonti G, Donati A, Chieli E. Effects of grapefruit juice on the multidrug transporter P-glycoprotein in the human proximal tubular cell line HK-2. *Life Sci* 2004; 76: 293-302.