

特集：腎臓病療養指導とチーム医療

## II. 腎臓病療養指導チームの確立に向けて 薬剤師の立場からみた腎臓病療養指導

CKD management from the viewpoint of the pharmacist

木村 健

Takeshi KIMURA

### はじめに

平成 22 年 4 月 30 日に厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」<sup>1)</sup>が発出された。そのなかでは、医療技術の進展とともに薬物療法が複雑化していることを背景に、医療の質の向上および医療安全確保の観点から、チーム医療において薬の専門家である薬剤師が主体的に薬物療法に参画することが非常に有益とされている(表 1)。

日本腎臓学会の疫学調査によれば、日本の慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)患者は 1,330 万人であり、ますます進む高齢化や、その発症に高血圧症や糖尿病などの生活習慣病が関与していることから、今後さらに増加すると予測されている。CKD 患者は、薬物の排泄機能低下に伴い、薬効の増強のみでなく副作用の発現リスクも高い。また、CKD 患者は複数の薬剤が投与されることが多いことから、薬物間相互作用を含めた医薬品の適正使用には十分な注意が必要である。このような観点からも、CKD 患者の管理において薬剤師の関与が強く求められている。

### CKD 患者への処方提案

CKD 患者に薬剤を投与する際に留意しなければならないことは、薬物またはその代謝産物が排泄されずに体内に蓄積されることによって起こる副作用を回避することと、腎機能障害を起こしさらに腎機能を悪化させる薬剤の投与を避ける

表 1 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について

#### 1) 薬剤師を積極的に活用することが可能な業務

- ① 薬剤の種類、投与量、投与方法、投与期間等の変更や検査のオーダーについて、医師・薬剤師等により事前に作成・合意されたプロトコールに基づき、専門的知見の活用を通じて、医師等と協働して実施すること。
- ② 薬剤選択、投与量、投与方法、投与期間等について、医師に対し、積極的に処方提案すること。
- ③ 薬物療法を受けている患者(在宅の患者を含む)に対し、薬学的管理(患者の副作用の状況の把握、服薬指導等)を行うこと。
- ④ 薬物の血中濃度や副作用のモニタリング等に基づき、副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに、医師に対し、必要に応じて薬剤の変更等を提案すること。
- ⑤ 薬物療法の経過等を確認した上で、医師に対し、前回の処方内容と同一の内容の処方提案すること。
- ⑥ 外来化学療法を受けている患者に対し、医師等と協働してインフォームドコンセントを実施するとともに、薬学的管理を行うこと。
- ⑦ 入院患者の持参薬の内容を確認した上で、医師に対し、服薬計画を提案するなど、当該患者に対する薬学的管理を行うこと。
- ⑧ 定期的に患者の副作用の発現状況の確認等を行うため、処方内容を分割して調剤すること。
- ⑨ 抗がん剤等の適切な無菌調製を行うこと。

#### 2) 薬剤に関する相談体制の整備

薬剤師以外の医療スタッフが、それぞれの専門性を活かして薬剤に関する業務を行う場合においても、医療安全の確保に万全を期す観点から、薬剤師の助言を必要とする場面が想定されることから、薬剤の専門家として各医療スタッフからの相談に応じることができる体制を整えることが望まれる。

表 2 日本人の GFR 推算式 (eGFR<sub>creat</sub>)

$$eGFR (\text{mL/分}/1.73\text{m}^2) = 194 \times S\text{-Cr}^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \quad (\text{女性は} \times 0.739)$$

\* S-Cr : 血清クレアチニン濃度

体表面積補正をしない GFR 推算式

$$eGFR (\text{mL/分}) = eGFR (\text{mL/分}/1.73\text{m}^2) \times \text{体表面積} (\text{m}^2) / 1.73$$

$$\text{体表面積} (\text{m}^2) = (\text{体重 kg})^{0.425} \times \text{身長} (\text{cm})^{0.725} \times 0.007184$$

表 3 腎排泄寄与率

腎排泄寄与率 = fe/F

fe : 投与量に対する薬物の未変化体(あるいは薬理活性体)としての尿中排泄率

F : 薬物のバイオアベイラビリティ  
(投与量に対する全身循環血に移行した割合)

表 4 Giusti-Hayton 法

投与補正係数 (R) = 1 - 尿中排泄率 × (1 - Ccr/100)

投与間隔を変えずに 1 回投与量を減量する方法 :

$$\text{投与量} = \text{常用量} \times R$$

1 回投与量を変えずに投与間隔のみを延長する方法 :

$$\text{投与間隔} = \text{通常投与間隔} \times 1/R$$

ことである。これらの薬物動態の知識や薬剤情報の提供は薬剤師の専門性を活かせる分野であり、薬剤師が積極的に患者個々に応じた適切な処方提案を行うことで薬物治療の質を向上させることができる。

### 1. 腎排泄型薬物

CKD 患者に腎排泄型薬物を常用量投与すると、尿中未変化体物質や活性代謝物が蓄積し、薬効の増強のみでなく副作用の発現リスクが高まる。そのため CKD 患者に薬剤を投与する場合は、腎排泄型薬物を避けて代替薬を提案する必要がある。また、腎排泄型薬物を投与しなければならない場合には、腎機能に応じて薬剤の減量や投与間隔の延長を行わなければならない。そのためには投与する薬剤が腎排泄型薬物であるかどうかを把握しておくと同時に、患者の腎機能を正確に評価しておかなければならない。

CKD 患者の薬物投与設計には腎機能の把握が必要不可欠であり、そのためには日本腎臓学会による日本人の GFR 推算式<sup>2)</sup>(表 2)が有用である。ただし、腎排泄型薬物の投与設計には体表面積補正をしない推算 GFR (eGFR) mL/分を用いなければならない。しかし、この GFR 推算式は、血清クレアチニン濃度に依存していることから、小柄な高齢者や長期臥床の高齢者では腎機能が高く推算されてしまうことがあるため注意が必要である。

腎機能の評価には、そのほか日本腎臓学会による年齢別早見表や、eGFR 推定のためのノモグラフを利用する。これまでは血清クレアチニン値を基にクレアチニークリアランス (Ccr) を推算する Cockcroft-Gault の式が汎用されてきたが、肥満例では高めに推算され、低体重、高齢者では低めに推算されること、外国人母集団であること、わが国では血清クレアチニン濃度の測定法の主流は酵素法であるが、Jaffé 法で測

定されていることなどから、日本腎臓学会では日本人母集団による GFR 推算式を腎機能の評価に用いることとしている。また、血清シスタチン C は新たな GFR マーカーとして保険適用となっており、筋肉量や食事、運動の影響を受けにくく、血清シスタチン C を用いる GFR 推算式は有用である。しかし、シスタチン C の血中濃度は腎機能が低下すると頭打ちになるため注意が必要である。

腎排泄型薬物は、活性を持ったまま未変化体として尿中に排泄されるか、活性代謝物が主に尿中に排泄される薬物である。薬物の生体内からの消失における腎臓の寄与率(腎排泄寄与率)(表 3)が大きいほど、腎機能低下時には消失されにくくなる。一般的に、腎臓から消失する薬物は尿中に排泄される(腎臓で代謝され消失する薬剤もあるので注意)。したがって腎排泄寄与率は、投与した薬物の全身循環から尿中への排泄率に等しくなる。

未変化体、活性代謝物の尿中排泄率が 40% を超えると薬物が蓄積しやすいとされている。尿中排泄率は、添付文書やインタビューフォームに記載されているが、その排泄率に未変化体以外も含まれている場合や、半減期が長い薬剤は排泄率の観察時間が短いと尿中排泄率を過少に見積もってしまう可能性が高く注意が必要である。腎機能低下時の薬剤投与量については、薬剤の添付文書を参考にするか、添付文書に記載がない場合はそれについてまとめた書籍などで調べることができる。しかし、添付文書やインタビューフォームに尿中排泄率が記載されていない場合も少なくない。すべての薬剤に関して情報があるわけではなく、腎機能低下患者への至適投与量が不明な場合には、薬物の尿中未変化体排泄率および患者の腎機能から Giusti-Hayton 法(表 4)などにより至適投与量を求めることができる。

表5 CKDで注意が必要な薬剤と病態

NSAIDs	腎血流低下, 間質性腎炎, 急性尿細管壊死, ネフローゼ症候群
アムホテリシン B	尿細管壊死, 腎血流低下, 尿細管アシドーシス
シスプラチン	尿細管壊死
シクロスポリン	腎血流低下, 慢性尿細管・間質性腎炎
アミノ配糖体	尿細管壊死
イホスファミド	尿細管壊死
ヨード系造影剤	腎血流低下, 急性尿細管壊死
メトトレキサート	閉塞性腎不全, 尿細管壊死
マイトマイシン C	糸球体障害, 溶血性尿毒症症候群
リチウム	腎性尿崩症
D-ペニシラミン	糸球体障害
フィブラート	横紋筋融解症
ゾレドロネート	尿細管壊死
パミドロネート	ネフローゼ症候群

(文献2より引用, 改変)

抗菌薬やH<sub>2</sub>受容体拮抗薬は腎排泄型薬物が多く, CKD患者では減量や投与間隔の延長などの処方調整が必要である。しかし, テトラサイクリン系抗菌薬やリンコマイシン系抗菌薬, H<sub>2</sub>受容体拮抗薬のラファジンは, CKD患者でも処方調整せずに腎機能正常者と同じ投与設計でよい場合もある。

また, 血中濃度と毒性が直接関連しているアミノグリコシド系抗菌薬やグリコペプチド系抗菌薬投与時には, 薬物の血中濃度を測定すべきである。CKD患者では, 腎排泄型薬物やその活性代謝物が蓄積しやすいため, 血中濃度モニタリングはより有用であり, 医師に血中濃度の測定を依頼する。薬剤師による血中濃度測定を可能としている施設もあり, 薬剤師は薬物の血中濃度や副作用のモニタリングなどにに基づき, 副作用の発現状況や有効性の確認を行うとともに, 安全かつ有効な薬剤投与のための投与設計を医師に提案する必要がある。また, 血中濃度を測定する場合には, 採血時間, 採血場所, 最終服薬時間, 投与速度などにより, 血中濃度の評価が変わるため, 医師や看護師, 検査技師などへの啓蒙を行い, 正確な評価を行うことのできる体制を構築することも必要である。

保存期CKD患者では, 個々の患者の腎機能に応じて蓄積しやすい薬剤の処方調整が必要であるが, 透析患者の場合, 腎機能が廃絶しているため腎臓からの排泄は非常に少なく, 患者間で差がなくなりほぼ一定となる。しかし, 透析性の有無などを考慮し, 投与量, 投与間隔, 透析後の補充投与の必要性を検討する必要がある。

そのほか, 腎排泄型薬物ではないのに腎機能が低下すると

表6 造影剤腎症のハイリスク群

<ul style="list-style-type: none"> <li>腎機能低下</li> <li>脱水状態</li> <li>糖尿病</li> <li>高齢者</li> <li>心不全</li> <li>多発性骨髄腫</li> <li>薬剤使用(利尿薬, NSAIDs, 降圧薬, ジピリダモール, ボセンタン, アミノグリコシド, バンコマイシン, アムホテリシン B など)</li> </ul>
---

(文献2より引用, 改変)

血中濃度が上昇する薬物(ロスバスタチンカルシウムなど)がある。そのため, 腎機能に応じた用法・用量を記載した「CKD診療ガイド2012」付表や専門書, 文献, 学会ホームページなどを参考にし, 薬剤師は情報を吟味して患者個々に応じた処方調整の提案を行う。

## 2. 腎機能障害をきたす危険が高い薬剤

多くの薬剤で急性腎不全を起こすことがあり, 抗菌薬, 非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs), 抗悪性腫瘍薬, 造影剤, 抗リウマチ薬で薬剤性腎障害が多い。CKD患者の投与薬剤のなかで, 腎機能障害を起こす可能性がある薬剤(表5)が処方されている場合には, 他剤への変更を行う。継続する必要がある場合には血清クレアチニン値やBUN値, 血清カリウム値の上昇や, 尿量減少, 浮腫, 食欲低下, 悪心・嘔吐, 意識障害, けいれんなどの自覚症状の発現に注意する。

ヨード系造影剤を使用した画像検査は日常行われる検査であるが, 腎機能障害(GFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)は, 造影剤腎症(contrast medium-induced nephropathy: CIN)の最も重要な危険因子である(表6)。そのため造影剤を使用する画像検査の前には, 必ず腎機能などの造影剤腎症発症リスクの評価を行う。ビグアナイド系糖尿病薬の服用患者は, ヨード造影剤を用いた検査を行うことにより乳酸アシドーシスを起こすことがあるので, 造影剤検査前後48時間はビグアナイド系糖尿病薬を中止する必要がある。患者の投与薬剤についても十分に確認する必要がある。造影剤腎症の予防法として, 生理食塩水または重炭酸ナトリウム(重曹)液を造影前6~12時間に1mL/kg/時で, 終了後4~12時間程度も1mL/kg/時で投与を継続することが推奨されている。

## 3. その他の注意すべき薬剤

腎機能の低下が進むと, 薬剤の排泄低下, 高血圧, 電解質異常, 腎性貧血, CKDに伴う骨・ミネラル代謝異常(CKD-mineral and bone disorder: CKD-MBD)などが出現するた



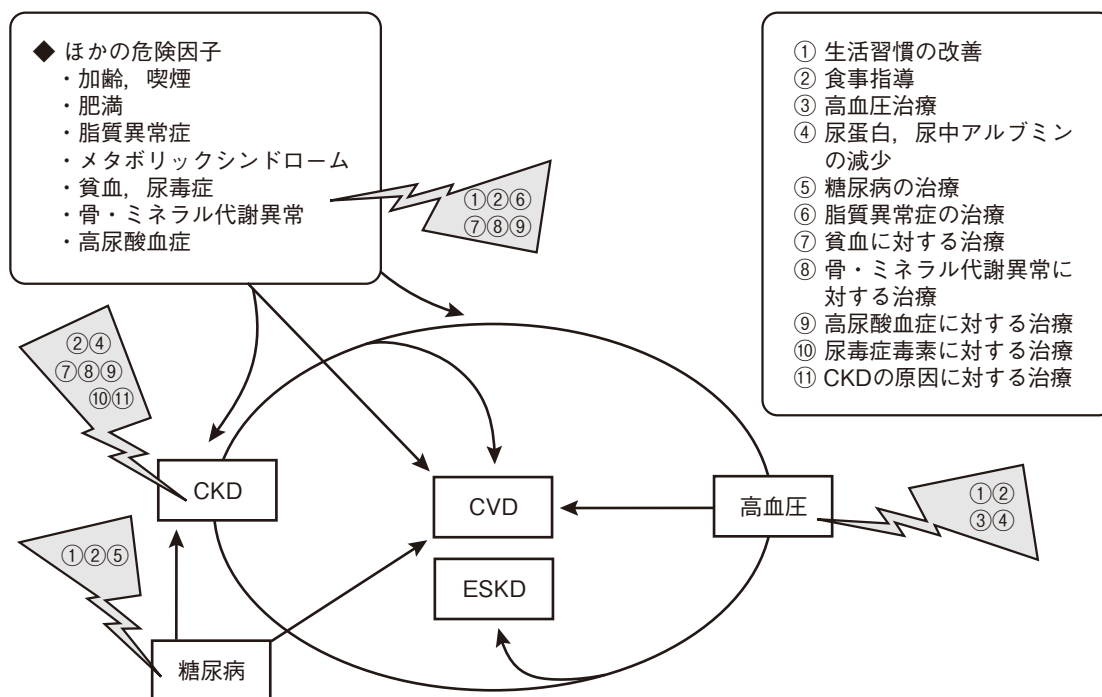


図1 CKDの2つのエンドポイント(ESKDとCVD)をめぐる病態の連鎖と治療的介入  
(文献2より引用, 改変)

め、治療薬の見直しや新たな治療が必要となる。

CKD患者ではインスリンの半減期が延長し、低血糖を起こす可能性があるため、糖尿病治療薬の見直しを行う。腎機能が低下すると血清カリウム値が上昇するため、投与されている薬剤のなかでカリウム値を上昇させる薬剤がないかどうかを確認する必要がある。また、腎機能低下に伴って尿酸排泄が低下するため、血清尿酸値が9.0mg/dLを超える場合には薬物治療が考慮されることが多いが、CKD治療においてしばしば用いられる利尿薬は、血清尿酸値を上昇させることがあるため、症例によっては減量、休薬を検討する。高カルシウム血症によって腎機能が急激に低下する場合もあるため、骨粗鬆症の治療や予防のためにカルシウム製剤を服用しているかどうかを確認する必要がある。

またCKD患者では、高血圧症や糖尿病、脂質異常症などの慢性疾患を罹患している場合が多く、慢性疾患に対する投薬内容の見直しが行われないうまま、前回処方と同一内容の処方継続されることも少なくないため、薬剤師が検査結果などを確認し、腎機能低下の程度に応じた積極的な処方提案を行う必要がある。

## 薬学的管理

CKDの治療目的は、末期腎不全(end-stage kidney disease: ESKD)と心血管疾患(cardiovascular disease: CVD)の発症・進展抑制であり、そのためには、生活習慣の改善、食事療法、薬物療法など病態の連鎖を断ち切る集学的治療が必要である(図1)。

CKD患者の薬学的管理を行う場合には、診療録、診療情報提供書、患者や患者家族との面談、持参薬、お薬手帳、薬剤情報提供書、血圧手帳、糖尿病手帳などから情報収集を行う。また、食事制限と実施状況、透析処方なども確認し、患者の状態に応じた薬物治療評価を行い、必要に応じて処方提案を行う。また、透析導入により中止できる治療薬があるため、透析が開始された場合には必ず処方薬を確認し見直さなければならない。

### 1. 高血圧症の薬学的管理

原則として血圧が130/80mmHg以上であれば、生活習慣の改善とともに直ちに薬物療法を開始する。降圧目標を達成するためには多くの場合降圧薬の併用療法が必要であり、臨床試験では降圧目標を達成するために3~5剤の降圧薬の併用療法が行われている。しかし、急激な降圧は腎機能を悪化させる危険があり、2~3カ月をかけて降圧目標を達成する。

表7 CKD患者における降圧目標と第一選択薬

		降圧目標	第一選択薬
糖尿病(+)		130/80mmHg未満	RA系阻害薬
糖尿病(-)	蛋白尿 無	140/90mmHg未満	RA系阻害薬, Ca拮抗薬, 利尿薬
	蛋白尿 有	130/80mmHg未満	RA系阻害薬

- ・蛋白尿：軽度尿蛋白(0.15g/gCr)以上を「蛋白尿有り」と判定する。
- ・GFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満，高齢者ではRA系阻害薬は少量から投与を開始する。
- ・利尿薬：GFR 30mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上はサイアザイド系利尿薬，それ未満はループ利尿薬を用いる。
- ・糖尿病，蛋白尿(+)<sup>1</sup>のCKDでは，130/80mmHg以上の場合，臨床的に高血圧と判断する。

(文献3より引用，改変)

また，過度の降圧(収縮期血圧110 mmHg未満)は腎機能を悪化させる恐れがあるため注意が必要である(表7)。

レニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)は，他の降圧薬に比べて尿蛋白の減少効果に優れている。糖尿病合併CKD，糖尿病非合併CKDでは，軽度以上の蛋白尿合併症例においてRA系阻害薬を第一選択薬とする。ACEIの多くは腎排泄型薬物であり，ARBはすべて肝排泄型薬物のため，CKD患者にはARBのほうが比較的使用しやすい。尿蛋白の減少が十分でない場合には，血圧値や副作用に注意しながらACEI，ARBを最大投与量まで増量することが推奨されている。CKD患者にACEIやARBを投与すると血清クレアチニン値が上昇することがあるため，投与開始後は，血清クレアチニン値や血清カリウム値を2週間～1カ月以内に測定し，その後もモニタリングを行う。血清クレアチニン値が前値の30%以上の上昇，1mg/dL以上の上昇がみられる場合には，減量あるいは投与を中止する。

CKD患者でACEIやARBのみでは降圧目標が達成できない場合，Ca拮抗薬の併用が勧められるが，体液過剰な場合には利尿薬の併用を優先する。2剤併用しても降圧目標が達成できない場合には，RA系阻害薬とCa拮抗薬，利尿薬の3剤併用，RA系阻害薬とCa拮抗薬の増量を行う。

Ca拮抗薬は病態にかかわらず強力な降圧効果があり，糖代謝や脂質代謝にも悪影響はなく，RA系阻害薬と降圧作用の機序が異なるため，併用療法によって相加・相乗効果を発揮する。また一部のCa拮抗薬(シルニジピン，エホニジピン，ベニジピン，アゼルニジピン)は尿蛋白の減少効果が示されている。利尿薬は循環血流量を減少させて降圧効果を示すため食塩感受性高血圧を呈するCKD患者の降圧に優れ，またRA系阻害薬と併用することで，RA系阻害薬の副作用である血清カリウムの上昇を抑えることができる。ただし，サイアザイド系利尿薬は血清クレアチニン値が2mg/dL以

上では無効であり，脱水に伴う一時的な腎機能低下や低カリウム血症，高尿酸血症には十分な注意が必要である。利尿薬は無尿の患者には投与禁忌であるが，透析導入後も利尿薬を継続することにより1日数百mLの尿量が確保できる場合には，飲水制限の緩和や1回の透析除水量の減少，リンの排泄などの利点があるため投与を継続する。ただし，尿量が低下しているにもかかわらず利尿薬の投与を継続することは副作用のリスクを高める原因となるため，尿量，副作用のモニタリングを行う。

直接的レニン阻害薬(DRI)であるアリスキレンフマル酸塩は，ARB投与中高血圧合併2型糖尿病腎症患者に追加投与することで腎保護作用が示されている。しかしCKD患者では，血清カリウム値および血清クレアチニン値が上昇する恐れがあり，糖尿病合併およびeGFR 60mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者においてはACEIまたはARBとの併用を避けることが推奨されている。

透析患者では，体液量依存性の血圧上昇を是正し，降圧薬は，作用機序だけではなく排泄経路，透析性，作用持続時間などを考慮して選択する。また，透析中の血圧低下を助長しないように透析日の朝の服用を控える，非透析日のみの服用とする，短時間作用型の降圧薬と長時間作用型の降圧薬とを組み合わせる，などの工夫が必要である(図2)。

## 2. 糖尿病の薬学的管理

CKDでは腎機能低下による糖尿病薬の副作用の出現や，インスリンの半減期が延長することによる低血糖の発現，生活習慣の改善や体重の減少などによる血糖コントロールの改善などから処方の見直しが必要となる。またCKDで血糖管理が十分でない場合は，積極的なインスリン治療が望ましいとされているが，患者本人の理解度や日常生活動作の程度，家族などの社会的状況，そのほかさまざまな要因からインスリン療法の導入が見送られ，経口糖尿病薬のままで継続されることも少なくない。

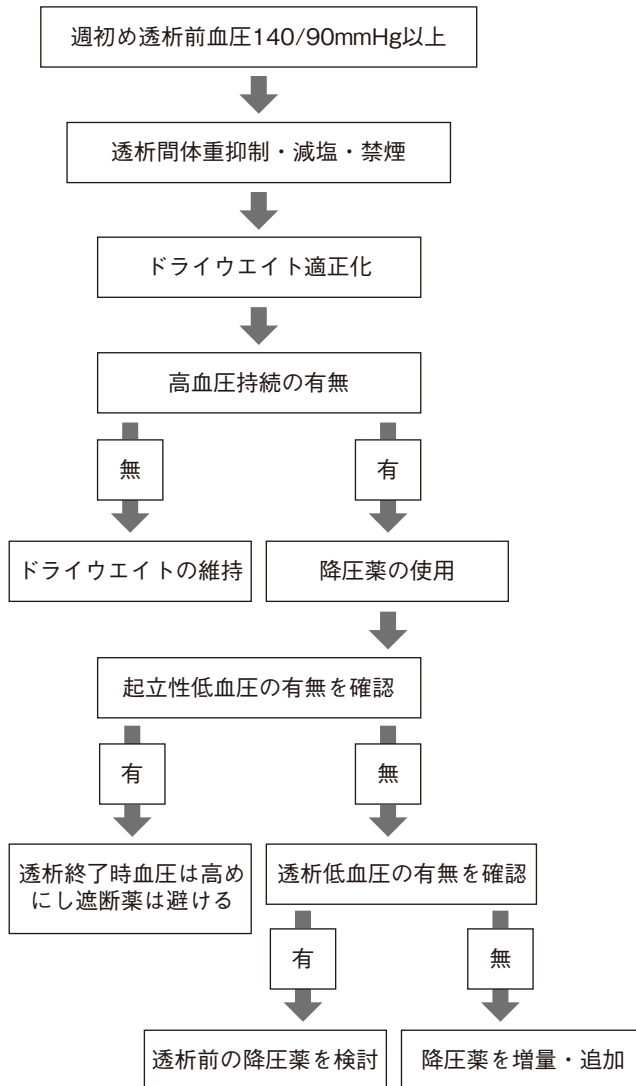


図2 血液透析患者における高血圧治療のアルゴリズム  
(文献4より引用, 改変)

CKD ステージG3以降では糖尿病治療薬による低血糖に対する注意が必要となり、スルホニル尿素薬、速効型インスリン分泌促進薬、持続型インスリン製剤が処方されていないか確認する。ビグアナイド薬は腎排泄型薬物のためCKD ステージG3b(GFR 30~44mL/分/1.73m<sup>2</sup>)で慎重に投与する必要があり、CKD ステージG4(GFR30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満)では投与禁忌となる。SGLT2 阻害薬は、投与中に血清クレアチニンの上昇またはGFRの低下がみられることがあり、また腎機能低下に伴い十分な効果が期待できなくなるため、腎機能を定期的に検査し、継続的にeGFRが45mL/分1.73m<sup>2</sup>未満に低下した場合は投与の中止を検討する。チアゾリジン誘導体のピオグリタゾン、GLP-1 アナログのエキセナチドは、重篤な腎機能障害(CKD ステージG4・G5(GFR30mL/分

/1.73m<sup>2</sup>未満))では投与禁忌である。DPP-4 阻害薬のリナグリプチンとテネリグリプチンは減量する必要はないが、その他のDPP-4 阻害薬は腎機能に応じた用量調整が必要である。CKD ステージG4・G5ではインスリン治療が原則であり、インスリンの投与設計に薬剤師は積極的に関与する必要がある。

透析液のブドウ糖濃度は、0, 100, 125, 150mg/dLの4種類がある。濃度勾配から透析中の血糖変動を防止するために、ブドウ糖濃度が100~150mg/dLの透析液を使用することが望ましい。透析時に血糖が低下した反動で、透析後の食事によって血糖が大きく上昇する透析起因性高血糖を起こすことがあるので、血糖管理を厳密に行う必要がある。

### 3. 脂質異常症の薬学的管理

スタチンには、CKD における尿蛋白減少効果や腎機能障害の進行抑制効果を示されているため、特に蛋白尿を有するCKD では積極的にスタチンを投与することが勧められる。スタチンは概ね腎機能に応じた減量が必要ないが、ロスバスタチンカルシウムではCcrが30mL/分/1.73m<sup>2</sup>未満の患者に投与するとAUCが約3倍に上昇するため、1日最大投与量が通常量より低用量に制限されている。小腸コレステロールトランスporter阻害薬は腸管循環を伴う胆汁排泄であり、減量する必要はない。

CKD 発症のリスクファクターである糖尿病では、脂質異常の特徴として高トリグリセライド血症と低HDLコレステロール血症があげられる。そのため、高トリグリセライド血症に対して最も効果的なフィブラート系薬が選択される場合が少なくない。しかし、フィブラート系薬は腎排泄型薬物であり、中等度以上の腎機能障害のある患者は投与禁忌となる。また、スタチンやフィブラート系薬投与による横紋筋融解症の報告例の多くが腎機能障害を有する患者であり、また、横紋筋融解症に伴って急激な腎機能の悪化が認められている。そのため投与中は、筋肉痛、赤褐色尿、クレアチニンキナーゼ値、ミオグロビン値、クレアチニン値などのモニタリングを行い、横紋筋融解症の早期発見や適正使用に努める。

### 4. 貧血に対する薬学的管理

CKD ステージG3a~G5では、貧血の有無、貧血の成因を確認する。

CKD 患者ではヘモグロビン濃度10g/dL以下で赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent: ESA)の投与を開始し、治療目標はヘモグロビン値10~12g/dLとし、12g/dLを超えないように配慮することが推奨<sup>2)</sup>されている。ESA療法時には、血清鉄、総鉄結合能、血清フェリチン値などをモニタリングし、適切な鉄補充を行う。鉄補充療法の開



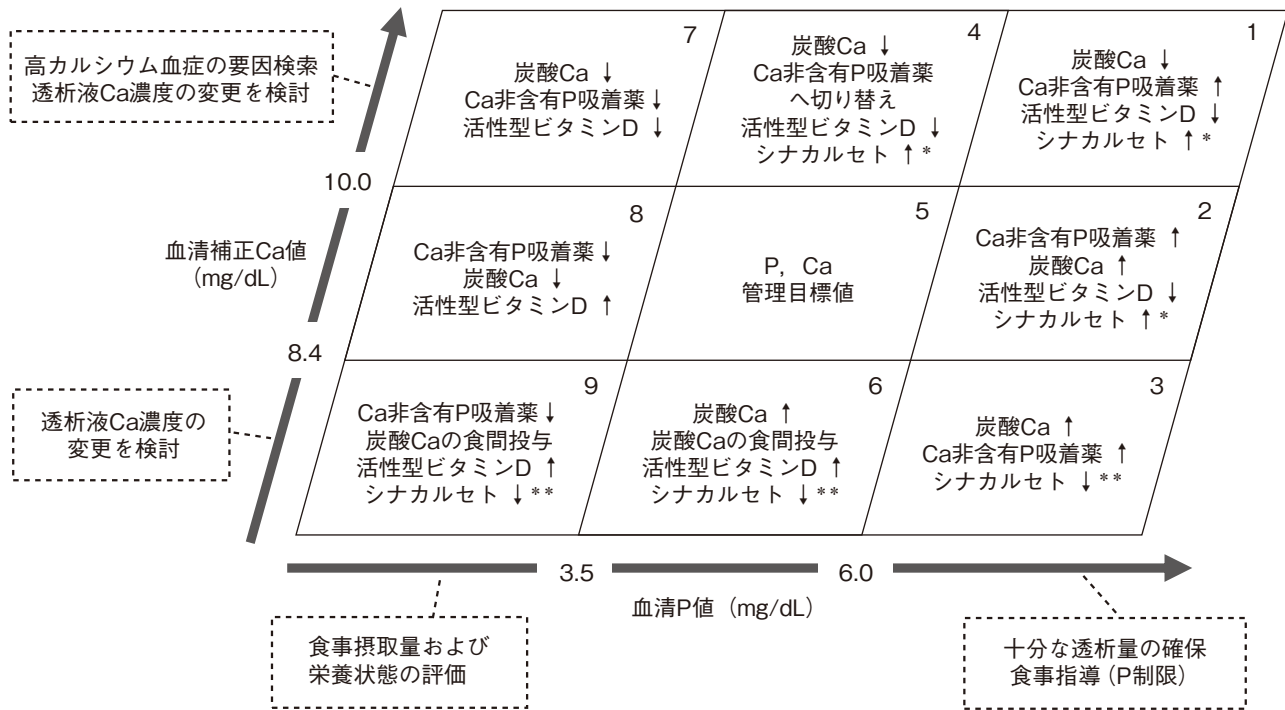


図3 P(リン), Ca(カルシウム)の治療管理法「9分割図」  
(文献6より引用, 改変)

始基準は、トランスフェリン飽和度20%以下および血清フェリチン濃度100 ng/mL以下である。保存期CKD患者の場合、経口鉄剤を鉄として1日当たり100~200mg投与し、鉄欠乏状態やヘモグロビン値の改善が認められない場合は、静注鉄剤に変更する。透析患者での鉄剤の静脈投与は、日本透析医学会ガイドラインでは最大で週1回3カ月間、ないしは毎透析時に計13回を目安としている。

### 5. 骨・ミネラル代謝異常に対する薬学的管理(図3)

高リン血症の場合、低蛋白食でリンのコントロールを図り、効果不十分であればリン吸着薬を投与し、リン、カルシウム、副甲状腺ホルモン(PTH)の順に優先して治療薬を選択する。現在、保存期で使用可能なリン吸着薬は、沈降炭酸カルシウム、炭酸ランタン水和物、クエン酸第二鉄水和物である。沈降炭酸カルシウムは、カルシウム含有率が40%であり、食欲低下時には高カルシウム血症を引起する原因になりやすい。また、胃酸分泌抑制薬との併用によりその効果が減弱するため、併用薬を必ず確認する。塩酸セベラマーはLDLコレステロール低下作用があるが、腹部膨満、便秘の副作用があり、服用錠数が多い。炭酸ランタン水和物はリン吸着能に優れているが、チュアブル錠では十分に噛み砕いて服用する必要がある。噛み砕くことが困難な場合には顆粒分包剤への変更を検討する。ピキサマローは、エラナプリルマレイン

酸塩(ACEI)、アトルバスタチンカルシウム(スタチン)、バルサルタン(ARB)の血中濃度を低下させるため、併用薬を確認し、薬物相互作用に注意が必要である。クエン酸第二鉄水和物は、主要な臨床試験において主な副作用は下痢が10.1%、便秘が3.2%と、従来のリン吸着薬に比べ便秘を起こしにくい可能性がある。また、クエン酸第二鉄水和物の成分である鉄が一部吸収されるため、血清フェリチン値やヘモグロビン値などを定期的に測定し、鉄過剰やESA療法時の過剰造血に注意する。

PTHが高値でリンもしくはカルシウム値が正常もしくは高値の場合にはシナカルセトを考慮し、リンもしくはカルシウム値が正常もしくは低値である場合には活性型ビタミンDの投与を考慮する。シナカルセト服用後PTH濃度は4~8時間で、カルシウム濃度は8~12時間で最低になることを考慮して評価する。また、吐気、嘔吐などの消化器症状が比較的高率にみられるため、少量からの投与や服用時間の工夫など、処方調整の検討が必要である。

### 6. 高尿酸血症に対する薬学的管理

尿酸降下薬は病型によって選択することが基本原則であるが、中等度以上の腎機能障害がある場合には尿酸生成抑制薬の適応となる。尿酸生成抑制薬のアロプリノールは腎排泄型薬物であり、腎機能が低下している患者に投与する場合に

は、副作用が出現しやすいため腎機能に応じて用量を減量する。フェブキソスタットとトピロキソスタットは肝臓で代謝される尿酸生成抑制薬であり、軽度から中等度腎機能が低下している場合においても用量調節を必要としない。重度の腎機能低下患者に対するフェブキソスタットとトピロキソスタット投与の安全性は十分に確立していないため、慎重に投与する。

また中等度以下の腎機能障害例では、アロプリノール(50~100mg/日)と尿酸排泄促進薬であるベンズブロマロン(25~50mg/日)の少量併用療法も有効である。ベンズブロマロンは、劇症肝炎などの重篤な肝機能障害を起こすことがあるので注意が必要である。

尿アルカリ化薬であるクエン酸カリウム・クエン酸ナトリウム水和物配合剤は、胃部膨満感やナトリウム負荷による血圧上昇の副作用は少ないが、カリウムを含むため腎機能低下例では注意する。炭酸水素ナトリウム(重曹)は1g中にナトリウムを12mEq 含んでいるため、心不全、高血圧、腎機能低下例では注意が必要である。

## 7. 尿毒症毒素に対する薬学的管理

CKD ステージ G4・G5 の患者は、経口吸着薬を服用することによって尿毒症症状の改善と透析導入を遅らせる効果が期待できる。経口吸着薬は毒素だけではなく、同時に服用した他の薬剤も吸着させる可能性があるため、30分から1時間、他の薬剤と時間をずらして服用する必要がある。経口吸着薬の副作用として、便秘、食欲不振、悪心・嘔吐、腹部膨満感などの消化器症状が現われることがある。また、便秘によって二次的に高アンモニア血症が引き起こされる可能性があるため、十分な注意が必要である。

## 8. CKD の原因に対する薬学的管理

CKD の原因が糖尿病や高血圧であればその治療を、糸球体腎炎やネフローゼ症候群、膠原病による腎機能障害などではステロイドや免疫抑制薬の投与が必要となる。

ネフローゼ症候群ではステロイドが第一選択薬であり、一般的に初期投与はプレドニゾロン 30~60mg/日(0.5~1.0mg/kg/日)程度(最大 60mg/日)で開始し、尿蛋白の反応をみながら継続後、減量する。ステロイドの中止は寛解導入後1年以内のことが多いが、最少量で1~2年継続する場合もある。治療効果の判定の時期は、治療開始後1カ月目、6カ月目であり、初期治療で十分量のステロイド治療により効果がみられる時期である4週目(1カ月目)で効果がない場合にはステロイド抵抗性とされる。また、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群にステロイドによる治療に加えて免疫抑制薬による治療を行った場合、6カ月目にその治療反応性を確認し、

表 8 ステロイドの副作用と対応

副作用	対応
誘発感染症, 感染症の増悪	手洗い・うがい, リスク因子の把握, 適正な抗菌薬の使用
骨粗鬆症	ビスホスホネート製剤, ビタミンD, ビタミンK
糖尿病	インスリン
血栓症	ヘパリン, ワルファリン
骨頭無菌性壊死	ステロイド減量, 外科的治療
精神変調	ステロイド減量, 抗うつ薬, 抗精神病薬, 抗不安薬
消化管潰瘍	H <sub>2</sub> 受容体拮抗薬, PPI
緑内障, 後囊白内障	点眼薬, 外科的治療
続発性副腎皮質機能不全	ステロイド増量
高血圧	塩分制限, 降圧薬
ミオパチー	ステロイド減量
<b>&lt;軽症な副作用&gt;</b>	
ざ瘡, 多毛, 満月様顔貌, 食欲亢進, 体重増加, 中心性肥満, 皮下出血斑, 浮腫, 多汗, 不眠, 心悸亢進, 月経異常, 低カリウム血症	

この時点で尿蛋白が減少しない場合を難治性ネフローゼ症候群と定義されている。そのためネフローゼ症候群の治療効果判定を、尿蛋白量, 血清アルブミン値, 血清総蛋白量, 浮腫の有無, LDL コレステロール値, および血清クレアチニン値などにより行い、投与量や減量間隔を確認する必要がある。また、ステロイドの投与によって軽症から重症までさまざまな副作用が出現するため、副作用のモニタリングと対応を行う(表 8)。

シクロスポリン, ミゾリピン, エベロリムス, ミコフェノール酸モフェチルは血中濃度モニタリング対象薬であり、血中濃度をモニタリングしながら処方調整を行う。血中濃度目標値は疾患や投与期間などによって異なるため、注意が必要である。シクロスポリン製剤であるサンディミュン® は血中濃度が不安定であり、有効血中濃度の目安として服用前のトラフ値を使用してきた。これに対して同じシクロスポリン製剤であるネオーラル® は、食前に服用した場合にはその吸収は安定しており、ピーク値(C<sub>max</sub>)となる服用後1~2時間の血中濃度(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)と AUC<sub>0-4</sub> が相関するため、投与後2時間値(C<sub>2</sub>)や AUC<sub>0-4</sub> を用いて評価することが望ましい。また、免疫抑制薬には多くの薬物相互作用があるため、併用薬の確認を行い、血中濃度測定頻度を上げるなど、注意深く用量調節を行う必要がある。

## 9. 高カリウム血症に対する薬学的管理

CKD ステージ G3 から高カリウム血症が認められることが



多い。そのため、投与されている薬剤のなかでカリウム値を上昇させる薬剤がないかどうかを確認する。特にRA系阻害薬(ACEIやARB、スピロラクトン)はCKDにおける高カリウム血症の主な原因薬剤であり、投与中は血清カリウム値のモニタリングを行う。利尿薬(K保持性利尿薬を除く)は、RA系阻害薬と併用することで血清カリウム値の上昇を抑えることができる。その他、 $\beta$ 遮断薬、NSAIDs、メシル酸ナファモスタットなども高カリウム血症を引き起こす恐れがある。

高カリウム血症の原因薬剤を中止できない場合には、陽イオン交換樹脂を投与する。陽イオン交換樹脂の投与により腸管穿孔、腸閉塞が現われることがあるため、高度の便秘、持続する腹痛などに注意し、糖類下剤のD-ソルビトールなどを用いて硬結便を予防することも重要である。陽イオン交換樹脂はきわめて服用しにくい薬剤であるため、薬剤師は服薬状況を確し、ドライシロップや経口液、ゼリーへの剤形変更や、フレーバーを使用するなど、患者個々に応じた対応を行う必要がある。また、高度の高カリウム血症では陽イオン交換樹脂の注腸投与を行う場合があるが、D-ソルビトールとの併用で結腸壊死を起こした報告があり、注腸時は併用禁忌である。

CKDにおける高カリウム血症の主な原因としてカリウムの過剰摂取もあげられるため、食事内容を確認し、高カリウム血症を評価して、治療薬の処方調整を行う。

#### 10. 代謝性アシドーシスに対する薬学的管理

腎機能低下により酸の排泄量が低下すると代謝性アシドーシスとなる。代謝性アシドーシスによって高カリウム血症が助長されるため、代謝性アシドーシスが認められれば、炭酸水素ナトリウム(重曹)で補正を行う。炭酸水素ナトリウムによる補正は、血清重炭酸イオン濃度20mEq/L以上を目標とし、これは血清ナトリウム-血清クロールでは概ね32mEq/L以上に相当する。

#### 11. 輸液や経口栄養剤の薬学的管理

CKD患者では、たんぱく質摂取制限や塩分制限、高カリウム血症予防のための野菜や果物の摂取制限などにより栄養不良となる患者が少なくなく、薬剤師は輸液処方設計や経口栄養剤の選択など、CKD患者の栄養管理に関与することが必要である。

エネルギー必要量はCKD患者でも健常人と同程度の25~35kcal/kg標準体重/日が推奨される。しかしたんぱく質量は、CKDステージG3では0.8~1.0g/kg体重/日、CKDステージG4・G5では0.6~0.8g/kg体重/日の制限が推奨され、血液透析導入後は1.0~1.2g/kg体重/日、腹膜透析では0.9~1.2g/kg体重/日に増えるなど、病態によって異なる。また、

腎機能が低下している場合には水分の過剰摂取は血圧上昇、心不全、肺水腫などの原因となり、過剰制限により脱水を起こし腎機能を悪化させる要因となるため、病態を把握することが重要である。

CKD患者では、体重や水分のINとOUT、各種電解質、栄養状態、CKDステージなどを確認し、輸液や電解質製剤を選択し、投与量、投与速度、投与間隔、投与ルートなどを決定する。また、CKD患者では蛋白異化が亢進しており、必須アミノ酸が主体の腎不全患者用のアミノ酸製剤を用いる。低栄養患者や透析患者ではカルニチンが欠乏している可能性があり、必要に応じてレボカルニチンの投与を提案する。

総合的な栄養成分を補給できる半消化態医薬品は、特にCKDの病態に合わせた組成ではない。そのため、成分調整のされた半消化態流動食の使用や輸液との組み合わせも考慮して、栄養管理の処方を検討する。

#### 12. 総合的な薬学的管理

CKD患者では、降圧薬、糖尿病治療薬、脂質異常症治療薬などが多くの症例で投与され、腎機能の低下に伴い、リン吸着薬や経口吸着薬、高カリウム血症治療薬、貧血治療薬など多数の薬剤を処方されることが少なくない。そのため、処方薬剤の薬物間相互作用に注意が必要である。薬剤師は他科、他の医療機関での処方の確認や持参薬について管理を行い、医師や他の医療スタッフへの薬剤に関する情報提供だけでなく、代替え薬や服用時間などについての提案を行う。

保険薬局では、患者に医療機関から検査結果を文書により提供されているかを確認し、その検査データを参照して腎機能などを評価し、薬物の適正使用に努めなければならない。しかし、全患者に検査結果が渡されているわけではなく、医療機関から患者に検査結果を文書にて提供されていたとしても、保険薬局で確認できない場合もある。そのため、院外処方箋に検査値を併せて記載したり、お薬手帳にCKDであることを記すなどして、CKD患者に対する薬物治療を適正に行う取り組みを行っているという報告もある。病院薬剤師は、保険薬局薬剤師とも連携し、患者個々の治療方針や目標を医師に確認し、それに応じた適正な薬物治療の提供に寄与しなければならない。

### 患者への服薬説明

#### 1. アドヒアランスの向上

CKD患者では、服用薬剤数が多くなりがちであり、服用薬の種類や服用方法の煩雑さから起こる服薬アドヒアランスは治療効果に大きな影響を及ぼす。CKD患者に対して

処方される薬剤のなかには、服用しにくい剤形のものや、食間や食直前といった服用を忘れやすい用法の薬剤、自覚する副作用が多い薬剤もあるため、服薬が遵守されなくなることがある。また、水分摂取が制限されている場合は、服薬アドヒアランスの低下だけでなく、大きな錠剤が食道に引っかかり食道潰瘍の発生につながるため、口腔内崩壊錠(OD錠)や貼付薬への剤形変更、乾燥した皮膚に貼付することによる掻痒の出現など、薬剤師は患者の服薬状況を確認し、服薬できていない原因に応じた対策を検討して、服薬アドヒアランスの向上に寄与する必要がある。

透析患者は、家庭血圧の測定を習慣にしている人も多く、また食事の内容によって、自己判断で薬剤の服用を調整している場合も少なくない。そのため薬効、用法・用量を説明するだけでなく、食事内容や生活リズム、患者の思いなどを十分に聴取し、服薬時の注意点や効果発現時間、作用持続時間、服薬の必要性などを説明し、患者のアドヒアランスを高めることが重要である。また、罹病期間の長い糖尿病患者や高齢者は、低血糖症状を自覚できない、自覚したとしてもうまく表現できない、これまで血糖値が高いといわれていたため低血糖症状が発現しても低血糖だと認識できないことが多い。そのため、低血糖症状が発現していないかどうかを確認するとともに、低血糖時の対処方法について再度説明する。また、低血糖に関する説明を糖尿病治療薬の作用機序や効果発現時間、作用持続時間などに関連づけて説明する。CKD患者では、長期にわたり同じ薬剤が処方されている場合であっても、患者が正しく理解しているかを確認し、服薬に関する説明・指導を行う。また、腎機能低下の進行に伴い、新たに説明・指導しなければならない項目もあり、患者個々に応じた説明・指導を詳細に行う。

近年、ARBと利尿薬、ARBとCa拮抗薬の配合剤だけでなく、Ca拮抗薬とスタチン、糖尿病薬2剤、抗血小板薬2剤を組み合わせた配合剤や、同じ薬剤の組み合わせであっても薬剤の含有量が異なるなど、多種の配合剤が販売されている。配合剤は、単剤よりも効果や副作用を抑え安全性を高めたり、服薬錠数を少なくし処方をも単純化したりすることによって、アドヒアランスの改善に有用である。また、単剤同士の併用よりも薬価が低く抑えられており、患者側にとって、薬剤費の自己負担額が軽減されるといった経済的メリットもある。しかし、配合剤の投薬によって副作用が生じた場合、どの成分によるものなのか原因の特定が難しくなること、患者が配合剤と気づかずに同効薬を重複して服用してしまう可能性がある。そのため、薬剤師は処方

鑑査を行う際には注意が必要であり、また患者にも薬剤に関する十分な説明を行う必要がある。

また、後発医薬品の使用が勧められ、一般名称での院外処方箋の発行により、処方医療機関と薬を受け取る保険薬局とでは薬剤の銘柄が異なる場合も少なくない。そのため、患者が同じ医療機関の外來から入院となった場合でも薬剤の銘柄が異なり、また、かかる保険薬局によっても銘柄が異なる可能性がある。同成分の薬剤であっても銘柄が異なり外観が異なることによって患者の服薬アドヒアランス低下につながったり、患者は薬剤に関する疑問を抱いたまま服薬を継続している場合もある。病院薬剤師は退院時薬剤情報管理指導の際に、患者に対して薬剤の説明だけでなく、お薬手帳の役割やかかりつけ薬局を持つことの重要性についても説明を行う。保険薬局薬剤師もまた、後発医薬品に関する情報提供を患者に行い、患者が不安なく服薬を継続できるように支援する必要がある。

## 2. OTC 医薬品・健康食品に関する説明

近年、セルフメディケーションの勧めや健康に対する意識の高まり、スイッチ直後品目や劇薬以外のOTC(over the counter)医薬品のインターネット購入が可能になったことなどから、今後ますますOTC医薬品や健康食品の使用が増えていくと考えられる。

H<sub>2</sub>受容体拮抗薬を含有したOTC医薬品が市販されており、それらはすべて腎排泄型薬物であるため、CKD患者が添付文書に示された用法・用量通りに使用すると血中濃度が上昇し、顆粒球減少症や汎血球減少症などの副作用が発現する可能性がある。また、OTC医薬品の胃腸薬のほとんどすべてに透析患者が服薬してはいけない成分(アルミニウム、マグネシウム)が含有されており、服用前に必ず医師や薬剤師に相談するよう指導する必要がある。また、総合感冒薬や解熱鎮痛薬にはNSAIDsが含有されており、腎機能障害をきたす危険が高い薬剤の一つである。漢方薬エキス顆粒中のカリウム含有量を測定した報告<sup>7)</sup>によると、1包中のカリウム含有量は4.7~50.2mgであり、漢方薬のみで問題となるほどの量ではないが、カリウム摂取量に上乘せされることになるため注意が必要である。また、甘草含有漢方薬の服用により起こりうる副作用の一つである偽アルドステロン症により、血清カリウム値が低下することもある。葛根湯などの麻黄が入った漢方薬によって、不眠や動悸、血圧上昇、胃部不快感などが現われることがある。骨粗鬆症の予防としてカルシウムやビタミンDを含有する健康食品をCKD患者が使用すると、高カルシウム血症となり腎機能が急激に低下する可能性がある。そのため、他院

を受診する場合だけでなく、OTC 医薬品や健康食品を購入する場合には、必ず医師や薬剤師に相談するよう患者を指導する。

### チーム医療のなかでの役割

CKD の治療においては、医師、看護師、薬剤師、臨床検査技師、栄養士などによるチーム医療が求められている。病棟薬剤師はカンファレンスや回診に積極的に参加し、治療方針や患者の状態などに関する情報を収集し、専門性を活かした情報提供や助言、処方提案を行い、適正な薬物療法の提供に貢献する。また、腎臓病に関連したクリニカルパス作成時には、使用薬剤の選択、投与スケジュール、患者への説明内容などに関与する必要がある。腎臓病教室といった集団指導にも薬剤師は積極的に関与する必要がある。糖尿病透析予防指導管理料の算定要件の透析予防診療チームに、現在、薬剤師は含まれていないが、他院薬や OTC 医薬品、健康食品を含めた薬歴の確認と処方評価、お薬手帳の有効活用、副作用の説明と早期発見、他のチームスタッフとの情報共有、今後の治療方針や対応の協議、他職種からの相談対応など、薬剤師の役割は大きい。

また、各専門職種が勉強会などを開催し、知識を向上させ、信頼関係を構築し、チーム医療を実践する必要がある。薬剤師は腎機能低下患者への薬物の適正使用に関する情報提供を行い、処方調整が必要な薬剤や、腎機能を評価するための検査や体重測定が必要であることを他職種のスタッフに認識してもらうことも必要である。また、腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師が中心となり、部署内の薬剤師の教育、地域の保険薬局薬剤師との交流や情報共有を行うことも必要である。

### おわりに

平成 26 年 4 月 12 日に日本病院薬剤師会から、厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」の日本病院薬剤師会による解釈と実践事例 (Ver.2.0)<sup>8)</sup> が示された。そのなかで、高リン血症治療薬の適正使用推進チームの事例が紹介されている。その取り組みは、薬剤師、医師、看護師、栄養士と協力してリンのコントロールが不十分な患者を抽出し、栄養指導や服薬指導を通じて良好なリンのコントロールを行い、さらに予後の改善を目的としたものである。薬剤師はリン吸着薬

チェックシートを用いた食事摂取状況および服薬状況の確認、食事の量に見合った高リン血症薬の服薬指導に関与している。その具体的な成果・効果として、患者個々の食事に見合った服薬指導を行うことにより、患者自身が食事および服薬について考えアドヒアランスが向上したこと、服薬指導により血清中のリンおよび i-PTH の改善が確認されたことが報告されている。

しかし、厚生労働省医政局長通知「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」では、後発医薬品の種類が増加するなど、薬剤に関する幅広い知識が必要とされているにもかかわらず、病棟や在宅医療の場面において薬剤師が十分に活用されておらず、注射薬の調製 (ミキシング) や副作用のチェックなどの薬剤の管理業務を医師や看護師が行っている場面も少なくないと記載されている。腎臓病薬物療法において、腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師は、病棟・外来薬剤師との連携はもちろん、保険薬局薬剤師とも連携を取り、シームレスな薬物療法の提供に寄与する必要がある。また、薬剤師は、医師、看護師、栄養士などの他職種のスタッフと連携を図り、情報や目的を共有し、互いに信頼関係を構築して、職能を発揮して患者に有効で安全な薬物治療を提供する役割がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

### 文献

1. 厚生労働省医政局長. 医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について, 医政発 0430 第 1 号. 2010.
2. 日本腎臓学会 (編). CKD 診療ガイド 2012. 東京: 東京医学社, 2012.
3. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 (編). 高血圧治療ガイドライン 2014. 日本高血圧学会 2014; 70.
4. 日本透析医学会. 血液透析患者における心血管合併症の評価と治療に関するガイドライン. 日透析医学会誌 2011; 44 (5): 360.
5. 日本透析医学会. 慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン 2008 年版. 日透析医学会誌 2008; 41 (10): 684.
6. 日本透析医学会. 慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常の診療ガイドライン. 日透析医学会誌 2012; 45 (4): 311.
7. 桜井 寛, 他. 漢方製剤エキシ顆粒 (医療用) 中のカリウム含量 (第 2 報). 透析会誌 1995; 28: 1081-1085.
8. 日本病院薬剤師会. 厚生労働省医政局長通知 (医政発 0430 第 1 号) 「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」日本病院薬剤師会による解釈と実践事例 (Ver.2.0). 2014.