

薬効	薬物名	商品名	尿中排泄率 (%)	副作用
抗ウイルス薬	リバビリン 【禁忌】	レベトール	50	骨髄抑制, 意識障害
	アマンタジン 【禁忌】	シンメトレル	90	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)	悪心, 嘔吐, 幻暈
	インターフェロン $\alpha$	スミフェロン, インترونAなど	腎で代謝される	抑うつ, 間質性肺炎
抗がん薬	メトトレキサート 【禁忌】	メソトレキセート	90	葉酸欠乏, 腎障害
	ギメラシル 【禁忌】	ティーエスワン	52.8	骨髄抑制, 下痢, 口内炎
	カルボプラチン	パラプラチン	70	血小板減少
	シスプラチン 【禁忌】	ランダ	50	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	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ことに留意されたい。\*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型薬物の主なものをあげたが、腎排泄型薬物は全薬物中の1~2割を占めるにすぎない。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

## 2 腎不全患者の投与設計

**POINT!**

腎不全患者の薬物の至適投与量・投与間隔は、患者の腎機能と薬物の活性体（ほとんどの場合親化合物）の尿中排泄率によって算出することができる。

### 1 各種腎機能推算式

腎排泄性薬物は患者の腎機能と薬物の尿中排泄率が分かれば投与設計可能である。腎機能はgold standardであるイヌリンクリアランス、すなわち糸球体濾過速度 (GFR: glomerular filtration rate) を用いるのが理想であるが、わが国の厚労省および米国FDA<sup>7)</sup>ともに、いまだに添付文書の記載は長期間にわたって臨

床で繁用されてきたクレアチニンクリアランス (CL<sub>Cr</sub>) 別の投与量設定が主流である。CL<sub>Cr</sub>の測定は実際には蓄尿が必要なため、血清クレアチニン (Cr) 値が分かればCockcroft-Gaultの式を用いてeCL<sub>Cr</sub> (estimated CL<sub>Cr</sub>: クレアチニンクリアランス予測値) を予測可能である。しかしCockcroft-Gault式では体重が増加すると直線的にeCL<sub>Cr</sub>が増加するため、肥満患者では腎機能が高めに見積られることや、高齢者では若年者に比し、低めに推算されるなどの問題がある<sup>8)</sup>。そのため最近では日本人向けGFR推算式が日本腎臓学会から提唱され<sup>9)</sup>、より正確な腎機能マーカーとして、わが国ではeGFR (estimated GFR: 糸球体濾過速度予測値) が汎用されつつある。

腎機能が一定であれば投与量と血中濃度の相関性は高く、投与量と効果の相関性も高いと考えられる。そのため腎排泄性薬物の投与設計は腎機能を把握すれば容易である。

### ①日本人向けGFR推算式<sup>9)</sup>

$$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} = 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性)}$$

ただし標準体格 (身長170cm, 体重63kgでは1.73m<sup>2</sup>になる) でない症例に対しては体表面積を求めるためのDu Boisの式を用いて体表面積補正なしのeGFRを推算する必要がある。

Du Boisの式<sup>10)</sup>

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

②標準体格でない症例に対しては、最初から体表面積補正なしの次の日本人向けGFR推算式を用いてもよい。

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min)} &= 0.806 \times \text{Age}^{-0.287} \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{体重 (kg)}^{0.425} \\ &\quad \times \text{身長 (cm)}^{0.725} \times 0.739 \text{ (女性)} \end{aligned}$$

### ③Cockcroft-Gaultの式<sup>11)</sup>

$$\text{eCL}_{\text{Cr}} \text{ (mL/min)} = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.85 \text{ (女性)}}{72 \times \text{血清Cr (mg/dL)}}$$

## 2 GFRとCL<sub>Cr</sub>の違い

CL<sub>Cr</sub>の問題点は①測定法 (酵素法とJaffé法) により誤差が生じること、②クレ

アチニンが尿細管分泌されること、③腎不全患者にシメチジンやトリメトプリム併用により、尿細管におけるCr分泌が抑制されるため<sup>12)</sup>、併用薬物によって見かけの腎機能が変化することなどがある。わが国では現在、ほとんどの施設で血清Cr値は酵素法を用いて測定されており、酵素法はJaffe法よりも正確ではあるものの、GFR（イヌリンクリアランス）より20～30%高めの $CL_{Cr}$ が得られる。今まで教科書的にはGFRは腎機能のgold standardであり、その代用として用いられてきた $CL_{Cr}$ は腎機能が低下するとCrが尿細管分泌されやすくなるため、末期腎不全期の腎機能を過大評価することに注意する必要があるとされてきた。しかし近年、GFRと $CL_{Cr}$ を比較したデータによると、腎機能が正常なときからCrは尿細管から分泌されることが明らかになり（図2-1）<sup>13)</sup>、日本腎臓学会では $GFR = 0.715 \times \text{実測}CL_{Cr}$ 、あるいは $GFR = 0.789 \times eCL_{Cr}$ を提唱している<sup>8)</sup>。ただし欧米ではクレアチニン測定法がJaffe法が主流であるため、血清Cr値はわが国で測定される酵素法に比し、20～30%高めに測定されるが、尿中Cr値は酵素法とJaffe法の間に問題となる差がない。つまりJaffe法による実測 $CL_{Cr}$ はGFRに近似することから、 $CL_{Cr}$ は従来よりGFRの代用として用いられてきた。したがってこれま

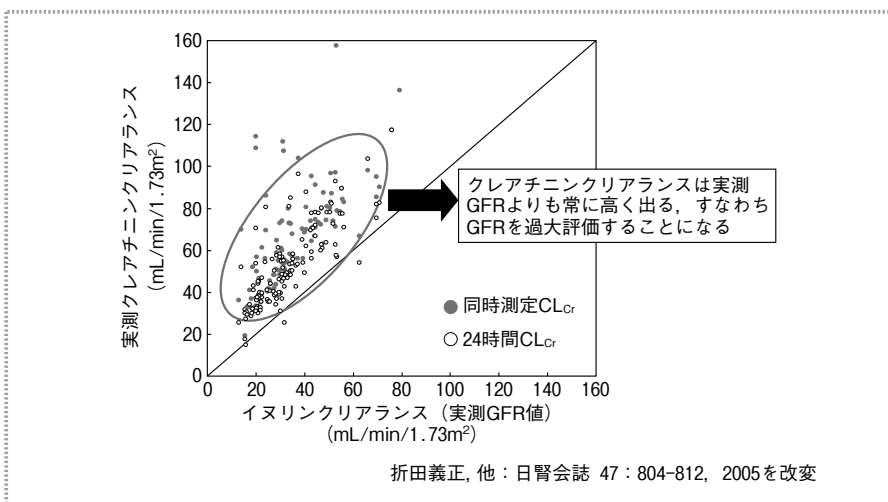


図2-1 日本人における実測GFR値と実測 $CL_{Cr}$ の相関性<sup>13)</sup>

でに海外で開発された薬物の添付文書に書かれている腎機能別推奨投与量のデータはほとんどがJaffe法による $CL_{Cr}$ 別の投与量であるため、GFR別の推奨投与量と言い換えてもよいと考えられる。

### Cockcroft-Gaultの式の問題点

日本人では若年者に比し高齢者ではGFRより低めに推算される。つまり加齢により低下傾向になる。また体重が2倍になれば $CL_{Cr}$ は2倍になるが、肥満度が考慮されていないため、筋肉質の症例に比し、肥満者では高めに推算される。

### eGFRの推奨点、問題点

薬物投与設計時に標準体型でない場合には体表面積補正なしの $mL/min$ に換算する必要がある。年齢に関係なく実測GFRとほぼ一致し、加齢による腎機能の低下はCockcroft-Gault式に比し緩やかで、体表面積が2倍になれば2倍になるが、身長を含み肥満度が考慮されているため、Cockcroft-Gault式に比し、正確度が高

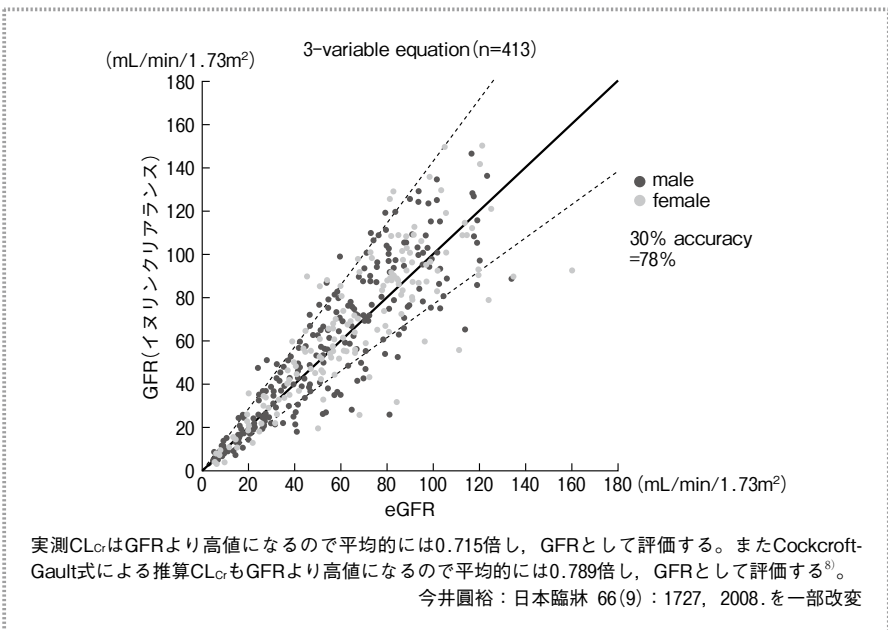


図2-2 日本人における実測GFR値と日本人向け腎機能推算式で推算されたeGFRの関係<sup>13)</sup>

い(図2-2)。しかし体表面積補正なしのeGFRであっても小柄で筋肉量の少ない高齢者では高めに推算され、症例によっては筋肉量による腎機能の推定誤差が大きくなり、薬物投与設計において腎機能を過大評価することがある。

### 3 Giusti-Hayton法を用いた腎機能に応じた薬物投与設計

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方法としてGiusti-Hayton法<sup>\*2</sup>がある<sup>14)</sup>。

#### Giusti-Hayton法

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

CL<sub>Cr</sub>は正常値を100mL/minとしている。CL<sub>Cr</sub>の代わりにGFRを代入しても構わない。

投与補正係数(R)を用いた投与設計方法には以下のような方法がある。

投与間隔を変えずに1回投与量を減量する方法

腎不全患者への投与量 = 常用量 × R

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。

投与間隔 = 通常投与間隔 × 1/R

ただし1回投与量減量法を用いて腎排泄性薬物を腎不全患者に投与する際に半減期の延長が著しい場合、例えば末期腎不全で半減期が100時間前後に延長するバンコマイシンやジゴキシンのような薬物では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。腎不全患者であっても、半減期の著しく延長する薬物は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。

Giusti-Hayton法を用いる場合、たとえば胃潰瘍の腎不全患者に対してH<sub>2</sub>拮抗薬のファモチジン(ガスター®; 常用量40mg/日)を投与する場合を例にあげてみよう。

**例題1** : 症例は80歳, 女性で身長150cm, 体重40kgである。末期腎不全のため, 血清クレアチニン値は4.5mg/dLである。内服薬の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** : 日本人向けGFR推算式によると

$$\begin{aligned} \text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) &= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \times 0.739 (\text{女性}) \\ &= 7.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \end{aligned}$$

となるが、本症例は痩せ型であるため体表面積を求めるためのDu Boisの式を用いて体表面積補正値を基準値に変換する。

$$\begin{aligned} \text{体表面積}(\text{m}^2) &= \text{体重}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身長}(\text{cm})^{0.725} \times 0.007184 \\ &= 40^{0.425} \times 150^{0.725} \times 0.007184 \end{aligned}$$

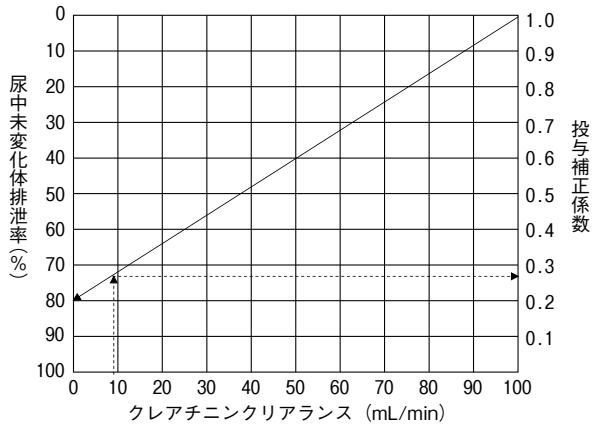
=1.303m<sup>2</sup>を用いて変換するとeGFR=5.9mL/minとなる。念のため、この症例のCL<sub>Cr</sub>を推定してみよう。Cockcroft-Gaultの式を用いてみる。この患者は女性であるためCockcroft-Gault法の式から

$$\text{eCL}_{\text{Cr}} = (140 - 80) \times 40 \times 0.85 / (72 \times 4.5) = 6.3\text{mL}/\text{min} \text{と予測され、eGFRとほぼ、同等の腎機能が示される。}$$

投与補正係数(R) = 1 - 尿中排泄率 × (1 - 腎不全患者のGFR/100)にeGFRを代入すると、投与補正係数 = 1 - 0.8(1 - 0.059) = 0.25となり、投与量は常用量40mg/日に0.25をかけて10mg/日となるため、通常用量の1/4の1日10mgを投与すればよい。また図3に示すノモグラム、あるいは表2より得られた投与補正係数を使用する簡便な方法もある。なお、ファモチジンのバイオアベイラビリティは40%と低いため、注射薬を用いる場合には内服薬の1/2量に減量する。H<sub>2</sub>拮抗薬は腎排泄性であるため、腎機能の変動しやすい患者ではオメプラゾール（オメプラール<sup>®</sup>、オメプラゾン<sup>®</sup>）やランソプラゾール（タケプロン<sup>®</sup>）などの肝代謝型薬物を用いてもよい。

ただし、Giusti-Hayton法は①尿中未変化体排泄率が信頼できるデータでないと正確な投与設計は不可能である、②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、③腎障害時に非腎クリアランスと分布容積が変化しないと仮定したときに成立することに留意する必要がある。

\*2) Giusti-Hayton法：腎機能が廃絶した無尿患者に尿中排泄率80%の薬物を投与する際に、非腎クリアランスである20%の量だけを投与すれば腎機能正常者が常用量服用したのと同じ定常状態血中濃度になるであろうと予測できる。ただし腎機能が全く廃絶しては何らかの血液浄化法を施行しないと生命を維持できない。そのため、患者の腎機能あるいは血液浄化法が腎機能に肩代わりしているクリアランスを補正することによって腎機能に応じて投与量を減量したり、投与間隔を延長することによって腎不全患者に対する薬物適正投与を行う方法。



ファモチジンの尿中未変化体排泄率は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 $CL_{Cr}$ が8.85mL/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0.27が得られる。この患者の適正ファモチジン投与量はファモチジンの常用量40mgに0.27をかけて10.8mgとなるため、1日1回10mg投与すればよいと考えられる

図3 腎不全患者の投与設計用ノモグラム

表2 Giusti-Hayton法による腎機能に応じた投与補正係数

尿中活性体排泄率 (%)	$CL_{Cr}$ (mL/min)				
	0	10	30	50	100
10	0.9	0.91	0.93	0.95	1.0
20	0.8	0.82	0.86	0.90	1.0
30	0.7	0.73	0.79	0.85	1.0
40	0.6	0.64	0.72	0.80	1.0
50	0.5	0.55	0.65	0.75	1.0
60	0.4	0.46	0.58	0.70	1.0
70	0.3	0.37	0.51	0.65	1.0
80	0.2	0.28	0.44	0.60	1.0
90	0.1	0.19	0.37	0.55	1.0
100	0	0.10	0.30	0.50	1.0

#### 4 尿細管分泌される薬物の投与設計

薬物によっては糸球体濾過されるだけでなく、前述のファモチジンのように尿細管の有機カチオントランスポーター（OCT）の基質薬物となり、糸球体濾過だけでなく尿細管分泌によっても腎排泄される。ファモチジン同様、ペニシリンやアセタゾラミド、アマンタジン、プラミペキソールなどのように尿細管分泌されるものや、多くの脂溶性薬物のように尿細管で再吸収されるものがある。つまり正確に言うと

$$(\text{尿中排泄速度}) = (\text{糸球体濾過速度}) + (\text{尿細管分泌速度}) - (\text{尿細管再吸収速度})$$

となり、薬物の腎クリアランスがGFRと関連しない場合も考えられ、将来的には分泌や再吸収も考慮に入れた投与設計が必要になるかもしれない。腎排泄性薬物の多くが「水溶性の薬物」であることは総論①で述べたが、アマンタジンやプラミペキソールなどの向精神薬は脂溶性であってもOCTの基質薬物として尿細管分泌されることによって腎排泄される。アマンタジン、プラミペキソールの尿中未変化体排泄率はいずれも約90%と高い。このように尿細管分泌される薬物では尿細管障害によって発症する急性腎障害（AKI：acute kidney injury）時ではGFRが正常であってもこれらの薬物の血中濃度が上昇することが考えられる。しかし慢性腎臓病（CKD）による糸球体障害は多くの場合、蛋白尿、糸球体過剰濾過を伴い、血漿成分が濾過される。糸球体濾過されたサイトカイン、補体、脂肪酸、トランスフェリンなどが尿細管で再吸収される過程で、尿細管障害が起ると考えられる。そのため、CKDではネフロン全体が一様に障害されていると考えてよいと思われる。一般的にCKD患者において薬物の腎クリアランスはGFRに相関することが認められているため、薬物が腎排泄される場合にその腎クリアランスを決定している最も主要な因子はGFRと考えられている。つまりGFRは糸球体濾過過程だけでなく、尿細管能動分泌過程、尿細管再吸収過程を含めた腎臓全体の機能を表していると考えても大過ない<sup>14)</sup>。したがって尿細管分泌される薬物においてもCKD患者の投与設計にはGFRが有用と考えられる。



## 5 混乱を招きやすい添付文書の「尿中未変化体排泄率」

経口製剤と静注製剤の間に添付文書上の記載に差がある場合には要注意である。たとえばゾピラックス<sup>®</sup>錠の添付文書では「健康成人にアシクロビル200mg及び800mgを単回経口投与した場合、48時間以内にそれぞれ投与量の25.0%及び12.0%が未変化体として尿中に排泄された。」と記載されている。一方、ゾピラックス<sup>®</sup>点滴静注用では「健康成人へ5又は10mg/kgを1時間点滴静注した時、48時間以内にそれぞれ68.6%又は76.0%が未変化体として尿中排泄された」となっている。

同じ薬物でも経口剤と注射剤では尿中未変化体排泄率が違うのか？と疑問を感じる人もいるかもしれないが、そんなはずはない。尿中未変化体排泄率は静注投与した場合のデータを採用するのが当然なのに、生体内利用率（バイオアベイラビリティ：ゾピラックス<sup>®</sup>錠の場合、経口投与量のうち何%が血中に移行したか）を記載せずに尿中未変化体排泄率のデータを書いていることが問題である。ちなみに文献データによるとアシクロビル錠のバイオアベイラビリティは15～30%と記載されているため、そのうち12～25%が排泄されるということは完全な腎排泄性薬物である。しかし添付文書の「投与量の25.0%及び12.0%が未変化体として尿中に排泄された」という表現は投与設計に全く役に立たないばかりか、かえって誤解を生じることが危惧される。ちなみにアシクロビルの投与量が高くなればなるほど吸収率が低下するため、小腸におけるアシクロビルの吸収は受動拡散ではなく何らかのトランスポータを介して吸収されるものと考えられる（トランスポータによる吸収は飽和過程がある）。

## 6 eGFRは小柄な高齢者では要注意

**POINT!**

eGFRの30%正確度は76.8%と高いものの、痩せ型の高齢者で血清Cr値が0.6mg/dL未満の症例では日本人向けGFR推算式を用いると腎機能を過大評価することがある

血清クレアチニン（Cr）値やクレアチニンクリアランス（CL<sub>Cr</sub>）は腎機能パラメータとして最も臨床現場で活用されているが、元来、血清Cr値は筋肉量に大

大きく影響され、特に高齢者では正確に腎機能を表しにくい。そのため米国の2002年のKDOQIガイドライン以降、 $CL_{Cr}$ ではなく、GFRで残存腎機能をきちんと追跡すること。それが困難であればMDRD (Modification of Diet in Renal Disease study) の推算式を用いたeGFRで腎機能を追跡することとなった<sup>16)</sup>。わが国でも日本腎臓学会が中心となって日本人向けGFR推算式が公表された<sup>13)</sup>。

しかしこれらのMDRD法によるGFR推算式では骨格筋量の減少した高齢者では従来用いられていた $CL_{Cr}$ 推算式であるCockcroft-Gault法に比し、eGFRは腎機能を過大評価するという報告が散見される<sup>17,18)</sup>。このような差異は低栄養状態で痩せ型、血清Cr値が0.6mg/dL未満の高齢者で腎機能が高めに推算されており、このような低栄養状態の高齢症例に薬物療法が必要になりやすいことが原因かもしれない。しかし本章②で述べたように体表面積補正なしのeGFRでもCockcroft-Gault法に比し、腎機能を過大評価する場合があることに留意する必要があると思われる。

例えば、筆者らが実際に経験した90歳の長期入院男性、体重37.7kg、身長150cm、血清Cr0.34mg/dL、BUN15.1mg/dL、血清アルブミン1.7g/dLという非常に栄養状態の悪化したMRSA敗血症患者に対し、バンコマイシン1,500mg×2回/日を投与し、バンコマイシン解析支援ソフトSHIONOGI-VCM-TDM Ver. 2009 for Windowsを用い、腎機能データとして $CL_{Cr}=eGFR/0.789$ または $eCL_{Cr}$ を入力した場合について考えてみると

①日本人向けGFR推算式によると

$$\begin{aligned} eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) &= 194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Age}^{-0.287} \\ &= 173.6\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2 \end{aligned}$$

のような高値が算出されるが、体表面積補正值であることから、

②Du Boisの式を用いて体表面積補正值を基準値に変換すると

$$\text{BSA}(\text{m}^2) = \text{体重}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身長}(\text{cm})^{0.725} \times 0.007184 = 1.27\text{m}^2$$

となり、 $173.6\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ を $1.27\text{m}^2$ で体表面積補正なしのeGFRに変換すると $127.4\text{mL}/\text{min}$ となり、これによって算出された予測濃度は $2.4\mu\text{g}/\text{mL}$ と低く、実測血清バンコマイシン濃度の $15.1\mu\text{g}/\text{mL}$ を差し引いた予測誤差は $-12.7\mu\text{g}/$

mLと無視できないほどの差となった。

③ Cockcroft-Gault法を用いると

$$\begin{aligned} \text{推定男性のCL}_{\text{Cr}} &= \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重 (kg)}}{72 \times \text{血清Cr (mg/dL)}} \\ &= 77.0 \text{ mL/min} \end{aligned}$$

となり、血清バンコマイシン濃度の予測誤差が $-6.2 \mu\text{g/mL}$ とやや小さくなった。血清Cr値を $0.6 \text{ mg/dL}$ 未満の症例には $0.6$ を代入するCr補正Cockcroft-Gault法を用いると $46.6 \text{ mL/min}$ となり、予測誤差は $+2.4 \mu\text{g/mL}$ と最小値になった。

④ ただし栄養状態を考慮した下記のeGFR 5項目式を用いると

日本人向けGFR推算式 5項目式

$\text{eGFR (mL/min/1.73m}^2) = 142 \times \text{Cr}^{-0.923} \times \text{Age}^{-0.185} \times \text{Alb}^{0.414} \times \text{BUN}^{-0.233} \times 0.772 \text{ (女性)}$   
 本症例のeGFR $= 142 \times 0.34^{-0.923} \times 90^{-0.185} \times 1.7^{0.414} \times 15.1^{-0.233} = 110.6 \text{ mL/min/1.73m}^2$ 、  
 体表面積補正なしでは $81.2 \text{ mL/min}$ となった。さらにeGFR 5項目式の血清Cr値に $0.6 \text{ mg/dL}$ を代入したCr補正eGFR 5項目式は $65.5 \text{ mL/min}$ となり、予測誤差は $-3.5 \mu\text{g/mL}$ と低値になった。

わずか1症例の腎機能予測値の比較に過ぎないため、今後の検討が必要ではあるが、このように感染症に罹りやすい低栄養状態で痩せ型、血清Crが $0.6 \text{ mg/dL}$ 未満の症例に関しては本章②で述べたようにeGFR 3項目式では体表面積補正後もCockcroft-Gault法に比し、腎機能を過大評価することがある。そのため、場合によっては日本人向けeGFR推算式5項目式を用いる、あるいは筋肉量による腎機能推定誤差が大きいと考えられる場合には、血清クレアチニン値 $0.6 \text{ mg/dL}$ を代入する方法を取るなどの工夫が必要になるかもしれない。ただし $0.6$ 以下はすべて $0.6$ に補正する、ということに関しての議論は十分なされていない。

いずれにしても、今後の検討が必要ではあるが、このように低栄養状態で痩せ型の高齢者の場合、病態をよく観察した上で血中薬物濃度の測定によって個別の投与設計を行う必要があると考えられる。一方、腎機能が低下するほどeGFRは $\text{eCL}_{\text{Cr}}$ よりも正確な腎機能を表し、CKD stage 4および5で、投与設計の問題となる末期腎不全患者の投与設計に最も適した方法と考えられる。