

図4 生活指導(文献1より改変引用)

腎機能	アロプリノール投与量
Ccr>50mL/分	100~300mg/日
30mL/分<Ccr≤50mL/分	100mg/日
Ccr≤30mL/分	50mg/日
血液透析施行例	透析終了時に100mg
腹膜透析施行例	50mg/日

Ccr:クレアチニン・クリアランス

表1 腎機能低下例にアロプリノールを使用する際には、腎機能に応じてアロプリノールの用量を減じる必要がある(文献1より改変引用)

腎不全例では、アロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており、その原因としてアロプリノールの活性代謝物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる20 μ g/mL以下にするためには腎機能の程度に応じてアロプリノールの使用量を減じる必要がある。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として骨髄抑制(血球減少症、再生不良性貧血)、皮膚過敏反応、肝障害には注意を要する。

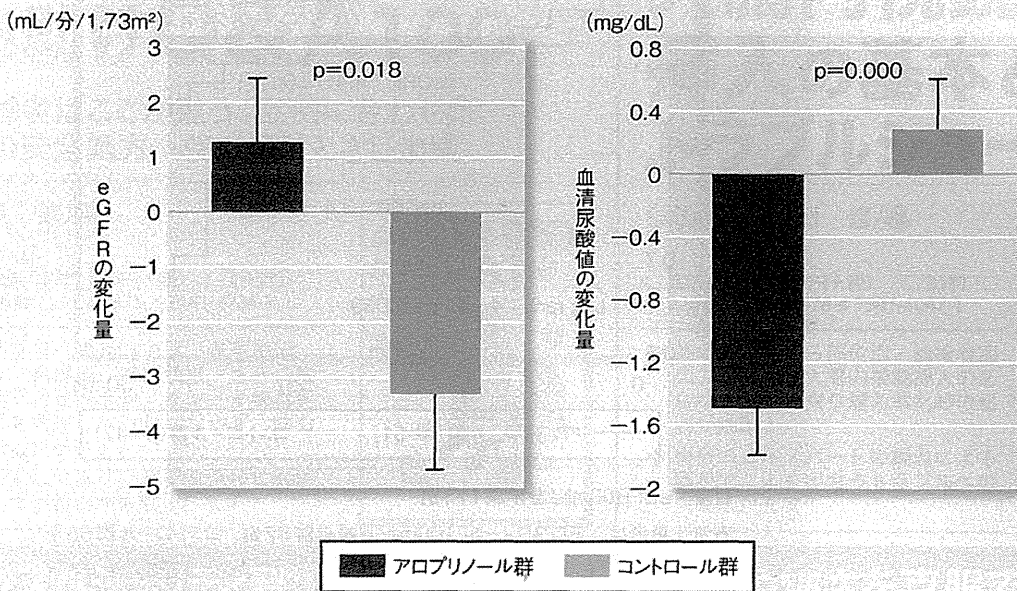
CKD 治療においてしばしば用いられる利尿薬(サイアザイド系、ループ系)は血清尿酸値を上昇させるため、高尿酸血症出現時には注意深く使用し、場合によっては減量・休薬も考慮する。

CKD ステージ4~5において生活習慣改善にもかかわらず血清尿酸値が9.0mg/dLを超える無症候性高尿酸血症では、エビデンスはないものの薬物治療が考慮される場合が多い。

腎機能低下を認める慢性腎臓病(CKD)患者における尿酸低下療法の効果については、2006年

に54例の高尿酸血症患者を対象とした1年間の前向き試験にてアロプリノールによる尿酸降下が腎機能低下阻止に有効であると報告された⁶⁾。また、2010年に、113名のCKD患者を対象としたアロプリノール治療の効果に関する前向きRCTが報告され、2年間の観察期間でアロプリノール治療群においてCRP低下、腎機能低下速度遅延、さらに心血管疾患発症および入院の減少が示された(図5)⁷⁾。これらはいずれも国外の成績であり、また対象症例数も多いとはいえない

試験終了時のeGFRおよび血清尿酸値の変化量



対象：eGFR60mL/分未満113例

方法：患者は、アロプリノール100mg/日投与群57例、コントロール群56例に無作為に割り付けられ、試験終了(24カ月経過)時のeGFRと血清尿酸値の変化量を検討

結果：eGFRは、コントロール群では3.3mL/分/1.73m²低下したのに対し、アロプリノール群では1.3mL/分/1.73m²上昇し、両群間に有意差が認められた。血清尿酸値は、コントロール群では0.2mg/dL上昇したのに対し、アロプリノール群では1.8mg/dL低下した。

図5A CKD進展と心血管リスクに対する尿酸生成抑制薬の効果(eGFRおよび血清尿酸値の変化)(文献7より引用)

い。日本人においても尿酸低下治療が腎不全、心血管病の発症・進行を抑制するか否かをより大規模な試験で検証することは今後の重要な課題である。また、アロプリノール(尿酸産生抑制薬)のみならず、尿酸排泄促進薬(ベンズプロマロンなど)についての検証も必要である。

新たな尿酸生成抑制薬フェブキソスタット(フェブリク®)は、中等度までの腎機能低下例では腎機能に応じた減量は不要であるが、CKDにおけるエビデンスは不十分である。また添付文書上は、女性における使用経験は乏しいとのことであるが、今年の第55回日本腎臓学会学術総

会における複数の報告では、効果、副作用発現のいずれにおいても男女における差はないとのことであり、今後の情報集積が望まれる。

腎機能低下例では、尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬(ベンズプロマロン：ユリノーム®)の少量併用も有効である¹⁾。

尿酸排泄促進薬を処方する場合には、尿酸結石を防ぐために、尿酸の尿中濃度は可能であれば50mg/dL以下に、また尿pHは6.0以上、できれば6.4以上が望ましい。尿量を1.5L程度とすることで、尿中尿酸濃度はおおむね50mg/dL以下となる。

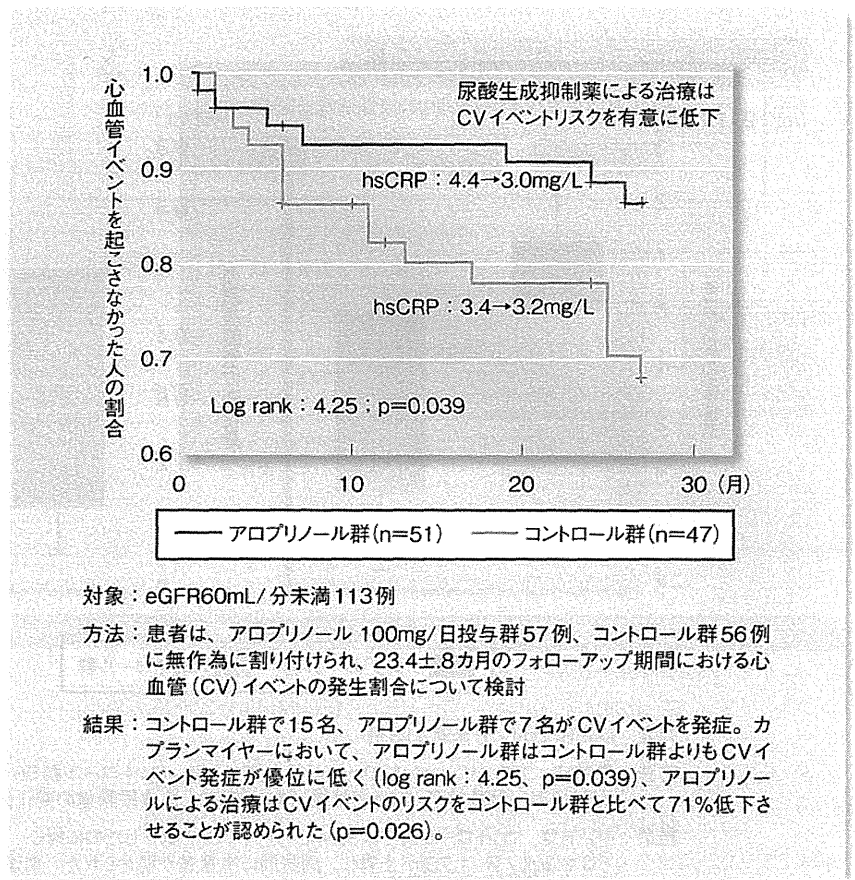


図5B CKD進展と心血管リスクに対する尿酸生成抑制薬の効果(CVイベントリスク)

尿アルカリ化剤としては、重曹もしくはクエン酸ナトリウム+クエン酸ナトリウム(ウラリット®)が用いられる。後者は長時間作用型であり、よ

り適切である。重曹の使用時にはNa 負荷に、ウラリット®使用時にはK 負荷に留意する。

文献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 第2版. 東京: メディカルレビュー社; 2010.
- 2) Ohno I, Ichida K, Okabe H, et al. Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. Intern Med 2005; 44: 706-9, 2005.
- 3) Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. Am J Kidney Dis 2010; 56 (2): 264-72.
- 4) Iseki K, Ikemiya Y, Inoue T, et al. Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. Am J Kidney Dis. 2004; 44 (4): 642-50.
- 5) Perez-Ruiz F, Calabozo M, Herrero-Beites AM, et al. Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. Nephron 2000; 86(3): 287-91.
- 6) Siu YP, Leung KT, Tong MK, et al. Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. Am J Kidney Dis 2006; 47(1): 51-9.
- 7) Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5(8): 1388-93.

生活指導・食事指導：成人

Life style modification/dietary intervention : Adult



守山 敏樹

Toshiki MORIYAMA

大阪大学保健センター，同医学部附属病院腎臓内科

◎生活指導，食事指導は従来，腎疾患の治療において重きをなしてきた。生活指導についてはエビデンスの集積が十分ではなく，いまなおエキスパートオピニオンによるところが大きい。食事指導については，『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン』および『食事療法基準』作成過程で明らかとなってきたエビデンスを積極的に考慮し，今回のCKD診療ガイド改訂においてはこれまでの記載から大きな変更が加えられた。本稿ではCKD診療ガイドにおける生活指導・食事指導のステートメントを提示し，その背景について文献も交えつつ解説を加える¹⁾。



食塩摂取量，蛋白質制限，禁煙，体重管理，不活化ワクチン

● 体重kg当りの“体重”についての考え方

日本では体重kg当りの記述における体重とは，以下に求められる標準体重のことを指すことが一般的である。

$$\text{標準体重(kg)} = [\text{身長(m)}]^2 \times 22$$

標準体重(BMI 22)の根拠は30～59歳の健康診断受診者を対象に，心電図異常や胸部X線の異常陰影といった異常項目の合計数とBMIの単相関をみた1990年の横断研究である。対象はおもに40～50歳であり，CKD人口の多くを占めている60歳以上に対しても結果をあてはめることができるかどうかは不明といわざるを得ない。また，多くの無作為化比較試験(RCT)や海外の診療指針では，栄養指導の際には標準体重ではなく，実体重(BMI 18.5～24.9の範囲である場合)あるいはBMI \geq 25でBMI=25，BMI<18.5でBMI=18.5を用いており，極端な肥満や痩せを認める際には実体重を考慮した調整をする必要がある。

以上から，実際の患者への栄養指導にあたっては年齢・性別や個別の患者の活動度，病態や体格，目標とする体重などを勘案しながら適切な“体重”を選択することが適切であろうと考えられるが，

本稿では慣例的に“標準体重当り”とする。

● 食事指導(表1)

1. 水分摂取

尿の排泄障害がない場合には，水分は健常人と同様に自然の渇感に任せて摂取する。腎機能が低下している場合の水分過剰摂取，または極端な制限は行うべきではない²⁾。

2. 食塩

CKDでは食塩の過剰摂取により高血圧をきたしやすい。GFRの低下した状態では食塩の過剰摂取により細胞外液量の増加を招き，浮腫，心不全，肺水腫などの原因となる。食塩摂取の数値基準についてはこれまで，高血圧学会が推奨する6g未満を正常血圧者も含むCKDに対して推奨してきた。今回，いくつかの観察研究で過度の塩分摂取制限が心血管疾患および腎不全リスクの上昇をもたらすと報告されたため，下限として3g/day以上という数値を導入することとした³⁻⁵⁾。ただし，CKDステージG1～G2で高血圧や体液過剰を伴わない場合には，食塩摂取量の制限緩和も可能である。一方，ステージG4～G5で，体液過剰の徴候

表 1 CKDの生活指導・食事指導：成人のステートメント(CKD診療ガイド2012¹⁾)

<ul style="list-style-type: none"> ・水分の過剰摂取や極端な制限は有害である ・食塩摂取量の基本は3 g/day 以上6 g/day 未満である ・摂取エネルギー量は性別、年齢、身体活動レベルで調整するが、25～35 kcal/kg 体重/day が推奨される。一方、肥満症例では体重に応じて20～25 kcal/kg 体重/day を指導してもよい ・摂取蛋白質量は、CKD ステージ G1～G2 は過剰にならないように注意する ・ステージ G3 では0.8～1.0 g/kg 体重/day の蛋白質摂取を推奨する ・ステージ G4～G5 では蛋白質摂取を0.6～0.8 g/kg 体重/day に制限することにより、腎代替療法(透析、腎移植)の導入が延長できる可能性があるが、実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保と、医師および管理栄養士による管理が不可欠である ・24時間蓄尿による食塩摂取量、蛋白質摂取量の評価を定期的実施することが望ましい ・肥満の是正に努める(BMI<25をめざす) ・禁煙はCKDの進行抑制とCVDの発症抑制のために必須である ・適正飲酒量はエタノール量として男性では20～30 mL/day(日本酒1合)以下、女性は10～20 mL/day 以下である
--

があれば、より少ない食塩摂取量に制限しなければならない場合があり、この場合には腎臓専門医に相談することが望ましい。

1日の食塩摂取量の推定はとくにCKD患者の管理において重要であり、かかりつけ医にもその日常的な実施を推奨しているところである(後述)。

3. 蛋白質

CKD診療ガイド前版では「CKDステージ3以降において蛋白質の摂取制限(0.6～0.8 g/kg 体重/day)は有益である」としていたが、今回の改訂では下記(下線部分)のごとく、蛋白質制限の程度が緩和された。

腎への負荷を軽減する目的で、ステージG3では0.8～1.0 g/kg 体重/dayの蛋白質摂取を推奨する。

この変更の背景としては、現在作成が進行している『エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン』における文献精査から、どのレベルの蛋白質制限でも腎機能低下速度の抑制効果は明らかではなかったことが根拠となった。一方、ステージG4～G5では蛋白質摂取を0.6～0.8 g/kg 体重/dayに制限することにより、おもに尿毒症やアシドーシスの軽減を介して腎代替療法(透析、腎移植)の導入が延長できることを示す報告が複数みられた。なお、その実施にあたっては十分なエネルギー摂取量確保などに配慮が必要である。

また、0.6 g/kg 体重/day 未満という厳しい蛋白質制限が行われる場合もあるが、蛋白質制限の程度が厳しくなればなるほど、特殊食品の使用が不可欠になる。また、特殊食品使用の経験豊富な腎

臓専門医と管理栄養士による継続的な患者指導のための整備された診療システムが必要で、それらが伴わない場合には、透析導入後の生命予後に悪影響を及ぼす可能性があり⁶⁾、かかりつけ医での超低蛋白食指導は原則的には実施すべきではない。

今回の診療ガイド改変はこれまでの栄養指導、とくに“腎機能低下時の腎保護を目的とした蛋白質摂取制限”という常識に異を唱えるものとなっており、今後の活発な議論と共通認識の形成が重要となってくる。

4. エネルギー量

CKDにおける明確なエビデンスがないため、数値の提示にあたっては“腎臓病に対する食事療法基準”作成委員会とも協議を重ね今回の記載に至った。CKD患者のエネルギー必要量は健常人と同程度でよく、年齢、性別、身体活動度によりおおむね25～35 kcal/kg 体重/day が推奨される。肥満症例では20～25 kcal/kg 体重/day としてもよい。摂取エネルギー量の決定後は患者の体重変化を観察しながら、適正エネルギー量となっているかを経時的に評価しつつ調整を加えることが現実的であろう。

5. 24時間蓄尿による食塩摂取量、蛋白質摂取量の評価

前述のように、より正確な食塩摂取量の推定はCKD患者の食事指導において重要である。24時間蓄尿を実施し、下記式によって推算する。

推定食塩摂取量(g/day) = 蓄尿でのNa排泄量(mEq/day) ÷ 17

また、適切な蛋白質摂取はCKD患者にとって

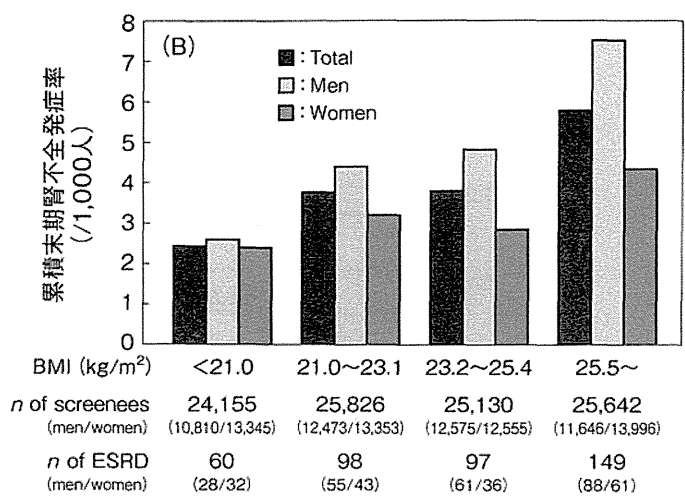
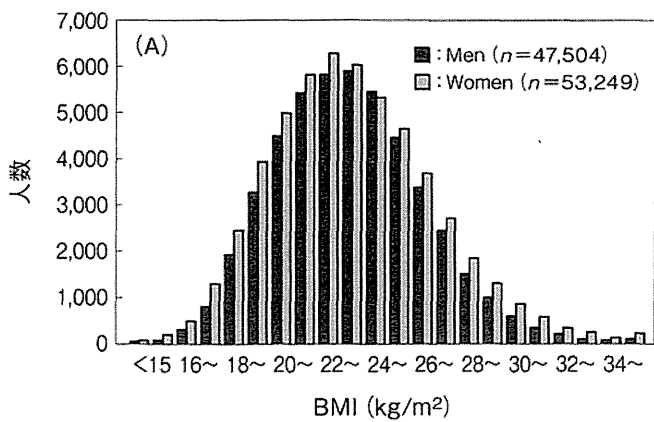


図 1 BMIの分布(A)とおよび末期腎不全発症率(～2000年; B)⁷⁾

末期腎不全の発症予測因子としてのBMIの評価, コホート研究(沖縄県), 対象は1983年沖縄県の住民健診受診者100,753人, 年齢50±16歳, 男性47%, BMI 23.4±3.3 kg/m². BMIは末期腎不全の発症を予測する.

有益であり, そのモニターとして信頼性が高いのは24時間蓄尿による推算である(Maroniの式).

1日の蛋白質摂取量(g/day)=[1日尿中尿素窒素排泄量(g)+0.031×体重(kg)]×6.25

ただし, 高度蛋白尿(あるいはネフローゼ症候群)の患者では, 上式に1日尿蛋白排泄量を加味する考えもある.

24時間蓄尿により上記以外にも尿量, 尿蛋白量, クレアチニンクリアランス, 尿酸排泄量(高尿酸血症における病型決定に有用)などの情報が得られるため, かかりつけ医においても可能なかぎり実施することが重要である.

6. 脂質

動脈硬化性疾患予防の観点よりCKD患者でも健常人と同様に, 脂質の%エネルギー摂取比率は20~25%とする.

7. カルシウム(Ca)とリン(P)

牛乳や小魚でCaの摂取量を増加させようとすると, 蛋白質およびリン摂取量が増加する. したがって, 蛋白質制限が必要な患者ではCaは薬剤で補給することになる. しかし, Ca製剤は腎不全において異所性石灰化や血管石灰化を促進する場合がありますので, 注意を要する. アルブミン濃度で補正した血清総Ca濃度を8.4~10.0 mg/dLに維持すべきことが提唱されている. 血清アルブミン濃度が4 g/dL未満では補正Ca濃度は以下の式で計算する.

補正Ca濃度(mg/dL) = 実測Ca濃度(mg/

dL) + [4-血清アルブミン濃度(g/dL)]

例: Ca 7.8 mg/dL, アルブミンが3.1 g/dLの場合
補正Ca = 7.8 + (4 - 3.1) = 7.8 + 0.9 = 8.7 mg/dLとなる.

腎機能低下を認める場合には, リン負荷の軽減が必要である. リン摂取量も蛋白質摂取量と密接な正の相関関係があるため, 蛋白質摂取が制限されていれば, リン摂取量も同時に制限される. 乳製品やレバー, シラス干し, シシャモ丸干しなどの摂取ではリン摂取が多くなるので注意する. とくに進行したCKD患者において低Ca血症が生じた際に, 患者が自己判断で乳製品を積極的に摂取しているケースがしばしばみられるため, 情報提供, 注意喚起が必要である. 食品添加物として用いられる無機リン(リン酸塩)は有機リンより吸収されやすいといわれており, それを多く含む加工食品やコーラなどの過剰摂取は避けることが望ましい.

運動, 休養, 体重管理

CKDの各ステージを通して過労を避けた十分な睡眠や休養は重要であるが, 安静を強いる必要はない. 個々の患者では血圧, 尿蛋白, 腎機能などを慎重にみながら運動量を調節する必要がある. 体重コントロールについては介入研究はほとんどなく, 観察研究による知見から判断することになる.

わが国のBMIと末期腎不全の関連に関する検

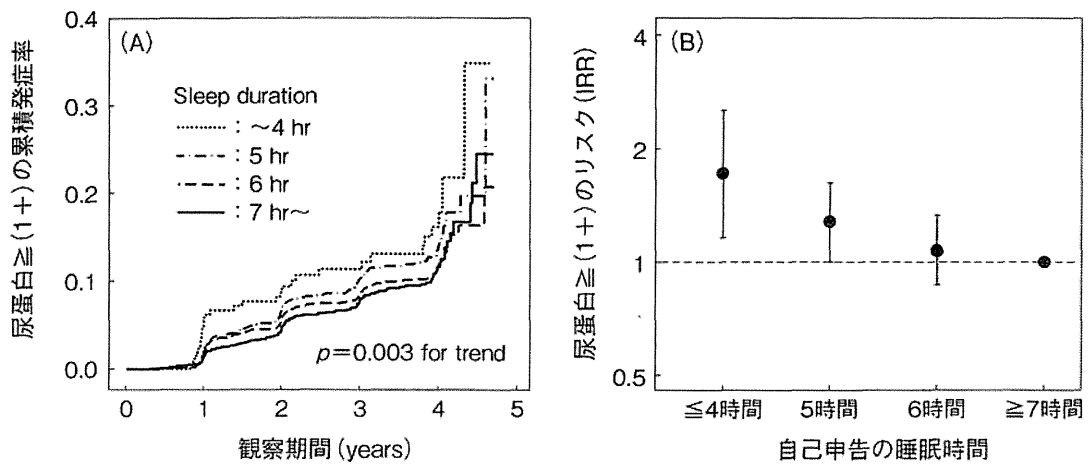


図 2 睡眠時間の長さによる尿蛋白の累積発症率(A)とリスク(B)⁸⁾

尿蛋白 $\geq(1+)$ の予測因子の同定。後方視的コホート研究(観察観察2.5年), 対象はeGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²かつ尿蛋白 $\leq(\pm)$ の大阪大学職員健診受診者6,834人, 年齢中央値32(四分位29~42)歳, 男性50%, 睡眠時間6 \pm 1時間, eGFR90 \pm 15.

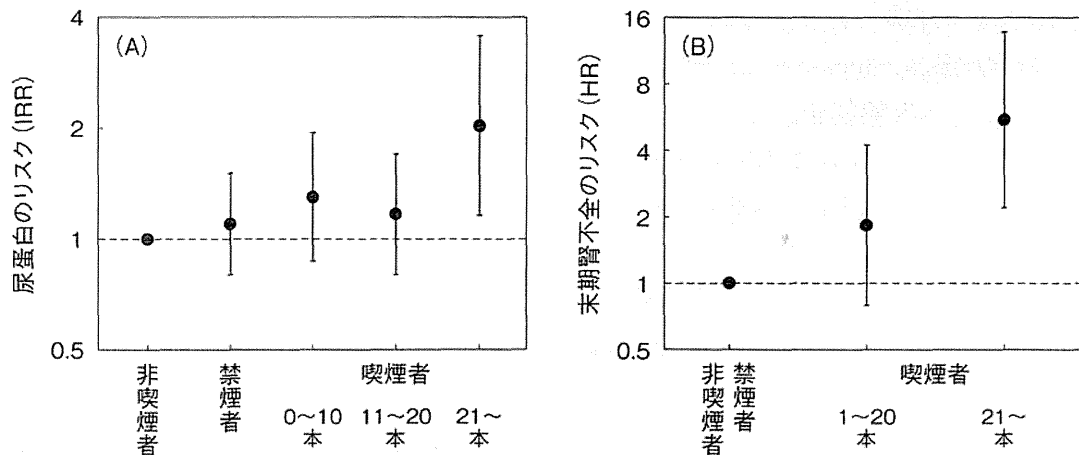


図 3 喫煙本数による尿蛋白のリスク(A)⁸⁾と末期腎不全のリスク(B)⁹⁾

喫煙本数 >20 本は慢性腎臓病の発症・進行因子である。

A: 尿蛋白 $\geq(1+)$ の予測因子の同定。コホート研究(観察観察2.5年), 対象はeGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m²かつ尿蛋白 $\leq(\pm)$ の大阪大学職員健診受診者6,834人。

B: IgA腎症患者(慢性腎臓病患者)の末期腎不全発症予測因子の同定。後方視的コホート研究(観察観察5.8年), 対象はIgA腎症患者978人。

討では井関らによる沖縄県での観察研究の結果がよく知られている⁷⁾。肥満では末期腎不全(ESKD)に至るリスクが高まる(図1)。

睡眠時間とCKDの関連についてはほとんど報告はないものの、最近著者らは、職域における健康診断結果の解析から、短時間睡眠(5時間以下)は蛋白尿のあらたな出現の独立した予測因子であることを見出した(図2)。睡眠時間が短いことがCKDの発症とかかわる可能性を示しており興味深いと考えられるが、さらに検証が必要である⁸⁾。また、すでに存在するCKDの進行に及ぼす睡眠

時間の影響についても今後の検討課題である。

禁煙

喫煙はCKD発症および進行のリスク要因とみなされており、また健康全体にも悪影響がある。喫煙本数が多いほど腎機能低下リスクは高まることが知られている。日本の971人のIgA腎症患者を対象とした後ろ向きコホート研究では、喫煙本数が増えるに従って腎機能増悪リスクが高まることが示されている⁹⁾(図3)。また、職場健康診断での縦断研究から、喫煙(>20 本/day)は蛋白尿出

現のリスクであることも示されている⁸⁾(図3)。以上から、CKD患者においては腎機能低下阻止および心血管リスク低下の両面から禁煙が強く求められる¹⁰⁾。

● 飲酒

長期の飲酒のCKDに及ぼす影響についてはRCTではなく、観察研究によりその影響を推し量ることになる。12万人の日本人の解析では1日飲酒量として純エタノール20g未満では蛋白尿出現のリスクが低下するとの報告がある¹¹⁾。また、少量～中等量のアルコール摂取は推算糸球体濾過量(eGFR)に対して腎保護的に働く可能性を示唆する報告もある¹²⁾。これらを踏まえて一般的な適正飲酒量として知られるアルコール(エタノール)量として、男性では20～30mL/day(日本酒1合)以下、女性は10～20mL/day以下であれば、CKDの発症(具体的には蛋白尿の出現やGFR低下)および既存のCKDの悪化に対して悪影響は明らかではないと考え、ステートメントの記載となった。一方、いうまでもないことであるが過度の飲酒は生命予後が悪く、避けるべきである。高尿酸血症を合併する場合には常習的飲酒は避けるよう指導する。

● ワクチン接種

CKD患者は免疫力が低下しており、感染症罹患リスクが高いとされるため、インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンの接種が勧められる。これらのワクチンは不活化ワクチンであり、CKD患者においてしばしば実施される副腎皮質ステロイド薬や、免疫抑制薬などの治療による免疫抑制状態においても危険性はない。なお、麻疹、風疹、水痘、ムンプスなどに対するワクチンは生ワクチンであり、免疫抑制治療下では重症化の危険性が

あり、禁忌である。CKD患者ではワクチン接種による抗体獲得能と抗体維持能が低下しており、健康人に比べて早期に免疫力を失う可能性があるため、肺炎球菌の抗体価を定期的に確認することも考慮するが、保険適用はない。

文献

- 1) 日本腎臓学会(編):生活指導・食事指導:成人。CKD診療ガイド2012。東京医学社、2012、pp.52-56。
- 2) 守山敏樹:尿のトラブル110番—テレビではしきりに飲水を勧めるけれど、一日に必要な水分量はどのくらいでしょうか?治療, **93**(6):1458-1459, 2011。
- 3) O'Donnell, M. J. et al.: Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*, **306**(20): 2229-2238, 2011。
- 4) Thomas, M. C. et al.: The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, **34**(4): 861-866, 2011。
- 5) Ekinci, E. I. et al.: Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, **34**(3): 703-709, 2011。
- 6) Menon, V. et al.: Effect of a very low-protein diet on outcomes: long-term follow-up of the Modification of Diet in Renal Disease(MDRD) Study. *Am. J. Kidney Dis.*, **53**(2): 208-217, 2009。
- 7) Iseki, K. et al.: Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.*, **65**(5): 1870-1876, 2004。
- 8) Yamamoto, R. et al.: Self-reported sleep duration and prediction of proteinuria: a retrospective cohort study. *Am. J. Kidney Dis.*, **59**(3): 343-355, 2012。
- 9) Yamamoto, R. et al.: Cigarette smoking and progression of IgA nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.*, **56**(2): 313-324, 2010。
- 10) Nagasawa, Y. et al.: Cigarette smoking and chronic kidney diseases. *Hypertens. Res.*, **35**(3): 261-265, 2012。
- 11) Yamagata, K. et al.: Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.*, **71**(2): 159-166, 2007。
- 12) Funakoshi, Y. et al.: Association between frequency of drinking alcohol and chronic kidney disease in men. *Environ. Health Prev. Med.*, **17**(3): 199-204, 2012。

* * *

CKDにおける尿酸管理の重要性

Management of hyperuricemia in CKD patients



守山 敏樹

Toshiki MORIYAMA

大阪大学保健センター

◎慢性腎臓病(CKD)が進行し腎機能が低下すると尿酸排泄能が低下するため、血清尿酸値は上昇傾向を示す。そのため、CKD患者においては高尿酸血症の頻度が高い。一方、高尿酸血症それ自体も腎障害の原因となる。すなわち、高尿酸血症はCKDに対して、原因・結果の両面から関係が深い。さらに、高尿酸血症は動脈硬化を促進することが知られており、心血管疾患(CVD)のリスク因子ともなる。一方、CKDはCVDのリスク因子としての側面を有しており、CVDリスクを低下させる観点からもCKDにおける尿酸管理は重要である可能性がある。しかし、CKD診療における尿酸コントロールについてはいまだ一定の見解は確立しておらず、治療方針もまちまちである。最近、あらたな尿酸低下薬が上市され、腎不全時の高尿酸血症治療の可能性が広がり注目を集めるようになった。これを踏まえて、『CKD診療ガイド2012』において尿酸管理の項目が設けられた。本稿ではCKDと尿酸の関係や、CKDにおける高尿酸血症のマネージメントについて、CKD診療ガイドの内容を踏まえて概説する。



Key word

無症候性高尿酸血症, 痛風, 尿酸生成抑制薬, 尿酸排泄促進薬

今回の診療ガイド改訂にあたって“CKDにおける尿酸管理”が新設された。前版作成時にも尿酸に関する項目を設けるかどうかについて議論されたが、時期尚早との意見が多く、最終的には見送られた。初版『CKD診療ガイド2007』から5年間を経て、CKDの発症・進展に及ぼす高尿酸血症の意義についての知見がより多く集積してきたことと、昨年(2011)よりあらたな高尿酸血症治療薬が使用可能となり、CKDにおける尿酸のマネージメントに注目が集まりはじめ、CKD診療の現場での道標が望まれるようになったことにより、今回“CKDにおける尿酸管理”の新設に至った。

本稿ではCKD診療ガイドのステートメントを中心に、日常臨床におけるCKD診療ガイドの有効利用に資するべく解説する。

尿酸の体内動態

尿酸は核酸(プリンヌクレオチド)代謝で分解系の最終産物であり、尿酸産生はプリンヌクレオチ

ドの生合成系と回収系のバランスで規定される。プリンヌクレオチドは、細胞のエネルギー源であるATP、DNAおよびRNAの素材、細胞内シグナル伝達物質であるcAMP、cGMPなどの素材として重要である。その分解は、ヒポキサンチン、キサンチンを経てキサンチンオキシダーゼによって尿酸へと至る。ヒトでは尿酸をさらに水溶性の高いアラントインへと代謝するウリカーゼが欠損するため、尿酸が最終代謝産物となる。また、食事から摂取されたプリン体はほとんどが尿酸に変化するため、尿酸の産生過剰につながる(図1)。

健常人の生体内には約1,200 mgの尿酸プールがあるとされる。尿酸プールが増加すると高尿酸血症をきたす。また、1日の尿酸産生量は約700 mgであり、そのうち500 mgは腎から尿中に排泄され、200 mgは汗や消化管中に排泄される¹⁾。腎では近位尿細管の管腔側に存在するURAT1(交換輸送体)により尿細管細胞に取り込まれ、血管側に存在する電位駆動性のURATv1(別名GLUT9)

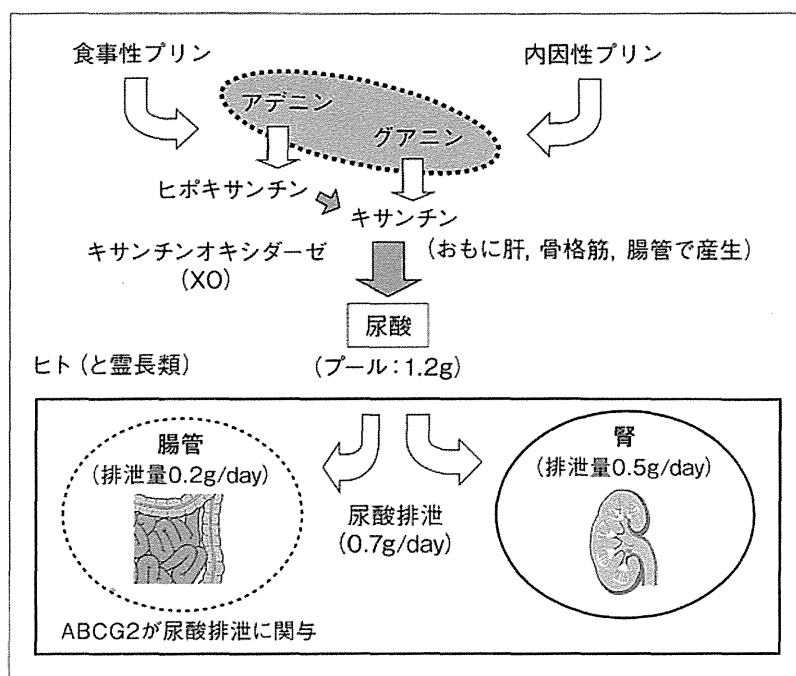


図 1 ヒトにおけるプリン代謝

により細胞から血液に輸送される。すなわち、糸球体濾過を受けた尿酸は、この2つの輸送体の働きで血中へ再吸収されることになる。この2つの輸送体のいずれか一方でも機能が阻害されると、尿酸再吸収低下、すなわち尿酸排泄亢進となり、血清尿酸は低下する方向へと向かう。

また最近、ABCG2(ATP-binding cassette, subfamily G, member2)が近位尿細管管腔側に発現し、尿細管腔に尿酸を分泌する輸送体として働いていることが明らかとなったが、この輸送体は、腸管上皮管腔側、肝細胞毛細胆管細胞膜や胆管上皮にも発現しており、腸管内への尿酸排泄を担うことが明らかとなった。アジア人に頻度の高いABCG2の変異で尿酸輸送活性の低下が認められ、高尿酸血症の病態につながるということが明らかにされている²⁾。

尿酸の化学的特性

尿酸(uric acid)と尿酸塩イオン(urate⁻)の間にはつぎの関係がある。

$$\text{pH} = 5.35 + \log(\text{urate}^- / \text{uric acid})$$

ここでurate⁻は水溶性であり、uric acidは不溶性である。尿酸とはurate⁻とuric acidの和として計測されるが、pH7.4の血清中ではurate⁻/uric acid=100となり、ほぼ水溶性のurate⁻として存

在することになる。一方、尿pHは5.4程度まで低下しうするため、たとえばpH5.4ではurate⁻/uric acid=1であり、不溶性のuric acidが50%を占めることになり、結石の形成につながる。

なお、尿1Lに溶解する尿酸は、pH5で80mg、pH6で220mg、pH7で1,580mgと報告されている。

高尿酸血症の定義

血清尿酸値には明らかな性差が存在する。女性は男性より低値をとるが、その男女差は女性閉経後に小さくなるとされる。ここでいう基準値(正常値)は、みなし健康人集団の分布から決定されるため男女で差を認めるが、尿酸が有害性を発揮するのは溶解度を超過して析出した尿酸塩(urate)の沈着に伴う炎症反応が生じた場合である。血漿中の尿酸溶解の限界値がほぼ7.0mg/dLであることから、このレベルをもって正常上限と考えるのが妥当である¹⁾。

腎機能低下に伴って尿酸排泄が低下するため、腎機能障害のあるCKD患者では高尿酸血症の頻度が高まることが知られている。この点についてはわが国発の論文が見出せなかったために、沖縄県の健康診断データを集計した井関のデータから許可を得て作図したものを示す(図2)。一方、末

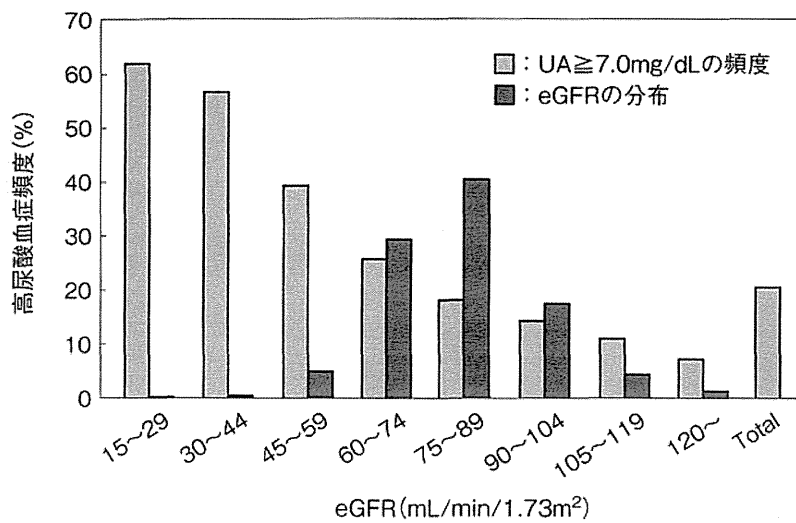


図2 腎機能別の高尿酸血症頻度
 UA \geq 7.0 mg/dL の協会けんぽ健診受診者(男性 32.1%, 女性 2.1%).

期腎不全に至ると痛風関節炎の発症頻度は低いことが経験的に知られていたが、Ohnoらがこれを明確に示した(図3)³⁾。透析導入からさかのぼって痛風発作の頻度を集計したところ、保存期においても透析導入に近づくとも痛風発作の頻度は低下し、透析導入後もその頻度はさらに低下傾向を示した。その背景として、腎不全進行に伴う免疫反応の低下および透析導入後には体内の尿酸プールが減少し、これらが相まって痛風発作の頻度が低下すると考えられている。

高尿酸血症によって招来される腎障害には、①腎結石症、②(acute)uric acid nephropathy、③urate nephropathy、がある。

①のうち、尿酸結石は痛風患者にしばしばみられるが、関節炎がない患者にもみられる。尿酸排泄量が1,000 mg/dayを超えると結石症の有病率は50%に達する。肥満や高尿酸血症は尿酸結石のみならず、カルシウム結石の危険因子と考えられている。

②は、白血病・リンパ腫などの化学療法経過中や、急性転化期にもっとも頻繁にみられ、大量の細胞破壊に伴う急速な尿酸の産生増加により尿酸の糸球体濾過量が増加し、溶解度を越えた尿酸が結晶化して尿細管腔、集合管を閉塞し生じる。急性腎不全をきたすこともまれではない。尿酸結晶の形成促進因子としては脱水症、アシドーシスなどがある。

一方、③は尿細管間質に尿酸塩結晶の析出・沈

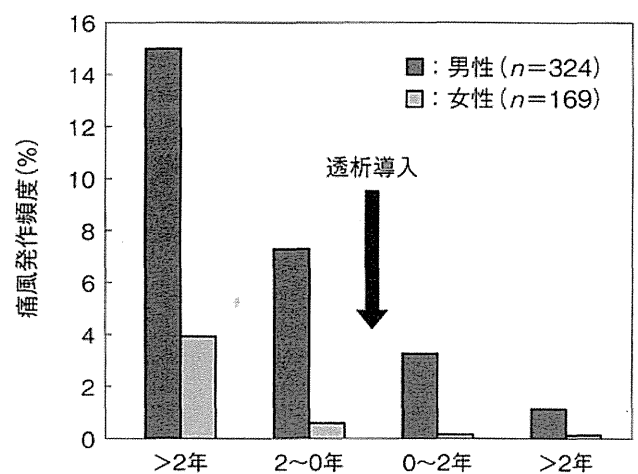


図3 末期腎不全患者の痛風発作頻度³⁾

着して生じる腎障害を指している。痛風腎はurate nephropathyの典型的な表現型であり、ほぼ同義に用いられているといつてよい。Urate nephropathyの発症には高尿酸血症、高尿酸血症、酸性尿がかかわっている。酸性尿はインスリン抵抗性が背景に存在し、これを基盤とした高血圧もしばしば併存し、それによる腎硬化が病態を修飾し、腎障害が形成されると考えられる。

高尿酸血症と腎障害の疫学

2010年に報告された正常血圧、正常腎機能健康常人対象の平均観察期間59カ月の研究で、男性・女性ともに尿酸高値は腎機能低下の独立した危険因子であった⁴⁾。

沖縄県でのコホート研究で、血清尿酸値の平均

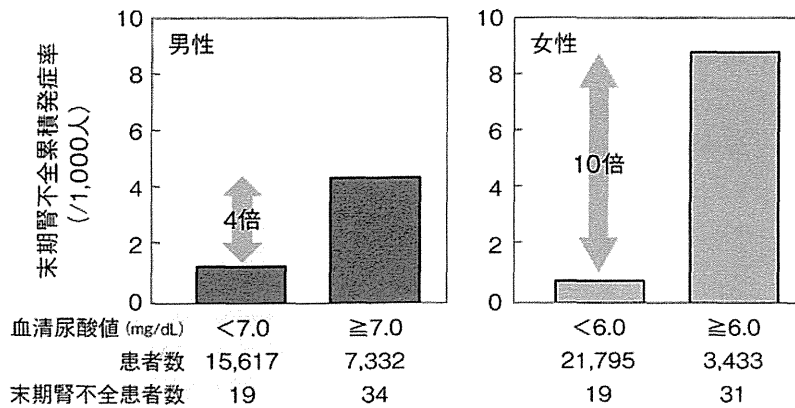


図4 尿酸値と末期腎不全⁵⁾

対象：沖縄県の血清尿酸値の明らかな48,177名，方法：尿酸値別の末期腎不全へのリスクを評価した疫学調査，高尿酸血症は末期腎不全の重要なリスクファクターである。

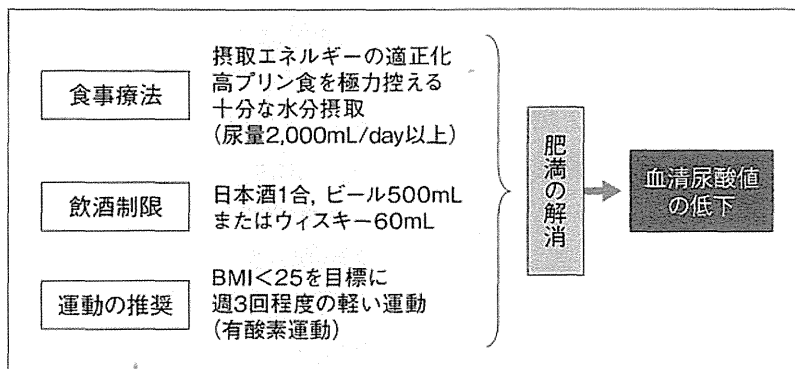


図5 生活指導¹⁾

高尿酸血症・痛風に対する生活指導は食事療法，飲酒制限，運動の推奨が中心となり，肥満の解消は血清尿酸値を低下させる効果が期待される(エビデンス2b，コンセンサス1，推奨度B)。

値は男性で 6.4 ± 1.4 mg/dL，女性で 4.8 ± 1.1 mg/dLであり，高尿酸血症(男性7.0 mg/dL以上，女性6.0 mg/dLと定義)の頻度は男性で31.9%，女性で13.6%であったという。Cox解析では高尿酸血症の末期腎不全(ESRD)に対する補正ハザード比は，男性で2.004(95%CI: 0.904-4.444, NS)，女性で5.770(95%CI: 2.309-14.421, $p=0.0002$)であり，女性においてのみ有意の独立した危険因子であった(図4)⁵⁾。

高尿酸血症の治療

無症候性高尿酸血症の治療では，高尿酸血症の背景因子でもあり，さらに予後にも関係する肥満，高血圧，糖・脂質代謝異常などの合併症とも関連が深い生活習慣の改善が最も重要となる。具

体的には，過食，高プリン・高脂肪・高たんぱく質食嗜好，常習飲酒，運動不足などの生活習慣を是正する(図5)。それに加えて，血清尿酸値が8.0 mg/dL，とくに9.0 mg/dLを超えて持続すると痛風関節発作のリスクが有意に高まるため，その予防および，腎障害の進行抑制を期待して薬物療法を考慮する。

CKDにおける尿酸管理方針

基本的には前述した高尿酸血症の治療・管理方針を実行する。痛風発作時にはNSAIDsの短期間比較的大量パルス療法が行われるが，腎機能低下症例におけるNSAIDs使用はさらなる腎機能低下のリスクが高いため，尿酸値管理による痛風発作回数減少は腎機能保持に有効であるとされる⁶⁾。

表 1 腎機能低下例にアロプリノールを使用する際には腎機能に応じてアロプリノールの用量を減じる必要がある¹⁾

腎機能	アロプリノール投与量
Ccr>50 mL/min	100~300 mg/day
30 mL/min<Ccr≤50 mL/min	100 mg/day
Ccr≤30 mL/min	50 mg/day
血液透析施行例	透析終了時に 100 mg
腹膜透析施行例	50 mg/day

Ccr：クレアチニンクリアランス。

腎不全例ではアロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており、その原因としてアロプリノールの活性代謝物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる 20 μg/mL 以下にするためには、腎機能の程度に応じてアロプリノールの使用量を減じる必要がある。腎機能低下時に認められるアロプリノールの重篤な副作用として骨髄抑制(血球減少症、再生不良性貧血)、皮膚過敏反応、肝障害には注意を要する。

CKD 症例における痛風発作時の対応においては、腎機能正常時に実施される NSAIDs 短期間大量投与方法(NSAIDs パルス)は腎機能低下時には避けることが望ましい。痛風発作時の治療法として副腎皮質ステロイド薬(プレドニゾロンで 15~30 mg)を経口投与して関節炎を沈静化させ、1 週間ごとに 1/3 量ずつ減量し、3 週間で中止する方法がある¹⁾。

コントロール不良の高尿酸血症が長期間持続する例では末期腎不全に至り、透析導入の原疾患のうち 0.4%程度は痛風腎とされる。腎不全例ではアロプリノールの重篤な副作用の頻度が高いことが報告されており、その原因としてアロプリノールの活性代謝物である血中オキシプリノール濃度の上昇が考えられる。血中オキシプリノール濃度を安全域とされる 20 μg/mL 以下にするためには、腎機能の程度に応じてアロプリノールの使用量を減じる必要がある(表 1)¹⁾。

CKD 治療においてしばしば用いられる利尿薬(サイアザイド系、ループ系)は血清尿酸値を上昇させるため、高尿酸血症出現時には注意深く使用し、場合によっては減量・休薬も考慮する。

CKD ステージ 4~5 において生活習慣改善にもかかわらず血清尿酸値が 9.0 mg/dL を超える無症候性高尿酸血症では、エビデンスはないものの薬物治療が考慮される場合が多い。

腎機能低下を認める CKD 患者における尿酸低下療法の効果については、2006 年に 54 例の高尿

酸血症患者を対象とした 1 年間の前向き試験にて、アロプリノールによる尿酸降下が腎機能低下阻止に有効であると報告された⁷⁾。また 2010 年に、113 名の CKD 患者を対象としたアロプリノール治療の効果に関する前向き RCT が報告され、2 年間の観察期間でアロプリノール治療群において腎機能低下速度遅延、CRP 低下、さらに心血管疾患発症および入院の減少が示された(図 6, 7)⁸⁾。これらはいずれも国外の成績であり、また対象症例数も多いとはいえない。日本人においても尿酸低下治療が腎不全、心血管病の発症・進行を抑制するかどうかをより大規模な試験で検証することは、今後の重要な課題である。また、アロプリノール(尿酸産生抑制薬)のみならず、尿酸排泄促進薬(ベンズブロマロンなど)についての検証も必要である。

● 尿路結石合併例での尿酸管理

尿路結石合併高尿酸血症治療においては、とくに尿路管理が重要となる。あらたな尿路結石の発生予防がその中心となる。尿酸結石の危険因子として尿量低下、尿中尿酸排泄量の増加、酸性尿の存在があげられ、これらのリスクを低下させることが治療にあたっての留意点となる。そのため、尿量を 2,000 mL/day 以上確保できるような飲水指導を実施する。水分の補給源としてはアルコール、糖分、プリン体の含量が多いものは避けるべきである。

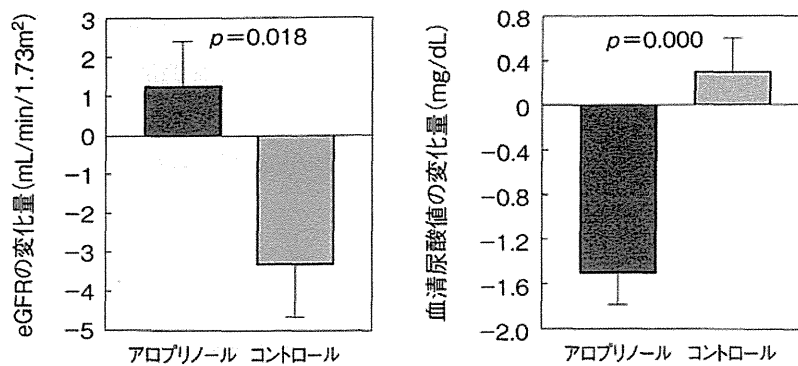


図 6 CKD進展と心血管リスクに対する尿酸生成抑制薬の効果：eGFRと血清尿酸値の変化⁸⁾

試験終了時の eGFR および血清尿酸値の変化量。

対象：eGFR 60 mL/min 未満 113 例。

方法：患者は、アロプリノール 100 mg/day 投与群 57 例，コントロール群 56 例に無作為に割り付けられ，試験終了(24 カ月経過)時の eGFR と血清尿酸値の変化量を検討した。

結果：eGFR はコントロール群では 3.3 mL/min/1.73 m²低下したのに対し，アロプリノール群では 1.3 mL/min/1.73 m²上昇し，両群間に有意差が認められた。血清尿酸値はコントロール群では 0.3 mg/dL 上昇したのに対し，アロプリノール群では 1.6 mg/dL 低下した。

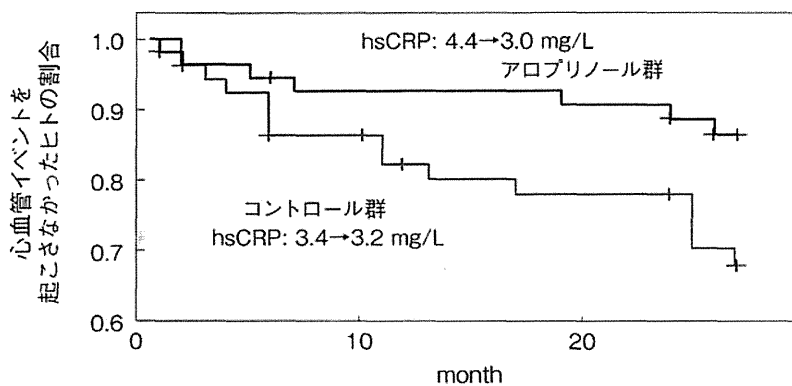


図 7 CKD進展と心血管リスクに対する尿酸生成抑制薬の効果：CV イベントリスク⁸⁾

対象：eGFR 60 mL/min 未満 113 例。

方法：患者は，アロプリノール 100 mg/day 投与群 57 例，コントロール群 56 例に無作為に割り付けられ，23.4±7.8 カ月のフォローアップ期間における心血管(CV)イベントの発生割合について検討。

結果：コントロール群で 15 名，アロプリノール群で 7 名が CV イベントを発症。 Kaplan-Meier においてアロプリノール群はコントロール群よりも CV イベント発症が有意に低く (log rank: 4.25, $p=0.039$)，アロプリノールによる治療は CV イベントのリスクをコントロール群と比べて 71% 低下させることが認められた ($p=0.026$)。

ついで，高尿酸血症の薬物治療についてはまず，尿酸排泄を低下させることをめざすために，尿酸生成抑制薬を選択することになる。もし，副作用などのやむをえない事情で尿酸排泄促進薬を選択する場合には，尿のアルカリ化および十分な尿量の確保がきわめて重要となる。なお，尿酸結石のみならず高尿酸尿を伴う尿酸カルシウム結石

の再発予防にあたっては，上記のアプローチが有効であることが報告されている。

● 高尿酸血症治療薬のあらたな展開

あらたな尿酸生成抑制薬フェブキソスタット(フェブリク[®])は中等度までの腎機能低下例では腎機能に応じた減量は不要であるが，CKDにお

けるエビデンスは不十分である。また、添付文書上は女性における使用経験は乏しいとのことであるが、2012年の第55回腎臓学会学術総会における複数の報告では効果、副作用発現のいずれにおいても男女における差はないとのことであり、今後の情報集積が望まれる。

腎機能低下例では尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬(ベンズブロマロン：ユリノーム[®])の少量併用も有効である¹⁾。尿酸排泄促進薬を処方する場合には尿酸結石を防ぐために、尿酸の尿中濃度は可能であれば50 mg/dL以下に、また尿pHは6.0以上、できれば6.4以上が望ましい。尿量を1.5L程度とすることで、尿中尿酸濃度はおおむね50 mg/dL以下となる。

尿アルカリ化剤としては、重曹あるいはクエン酸カリウム＋クエン酸ナトリウム(ウラリット[®])が用いられる。後者は長時間作用型であり、より適切である。重曹の使用時にはNa負荷に、ウラリット[®]使用時にはK負荷に留意する。

また、CKD診療における降圧薬として重要な位置を占めるアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)のうち、ロサルタンカリウムは前述した近位尿細管管腔側のURAT1を、また、イルベサルタンはURA1と近位尿細管血管側のURATv1(GLUT9)を抑制することで血清尿酸値を低下させることが知られており、高尿酸血症を有する

CKD症例で有用性が期待されるとともに、上述した腎機能低下例での尿酸生成抑制薬と尿酸排泄促進薬の少量併用、という観点から、尿酸生成抑制薬使用例でも有効な選択肢のひとつと考えられる。

文献

- 1) 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会：高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン，第2版。メデイカルレビュー社，2010。
- 2) Ichida, K. et al.: Decreased extra-renal urate excretion is a common cause of hyperuricemia. *Nat. Commun.*, **3**: 764, 2012.
- 3) Ohno, I. et al.: Frequency of gouty arthritis in patients with end-stage renal disease in Japan. *Intern. Med.*, **44**: 706-709, 2005.
- 4) Bellomo, G. et al.: Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am. J. Kidney Dis.*, **56**(2): 264-272, 2010.
- 5) Iseki, K. et al.: Significance of hyperuricemia as a risk factor for developing ESRD in a screened cohort. *Am. J. Kidney Dis.*, **44**(4): 642-650, 2004.
- 6) Perez-Ruiz, F. et al.: Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron*, **86**(3): 287-291, 2000.
- 7) Siu, Y. P. et al.: Use of allopurinol in slowing the progression of renal disease through its ability to lower serum uric acid level. *Am. J. Kidney Dis.*, **47**(1): 51-59, 2006.
- 8) Goicoechea, M. et al.: Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **5**(8): 1388-1393, 2010.

* * *

CKD と薬剤

守山敏樹^{*,**}

要旨

- ・腎機能が低下している時には、腎排泄性の薬物は、その血中濃度が上昇し、薬効の増強や副作用の頻度が増大する。
- ・腎機能が低下したCKD患者では、原則として腎排泄性の薬物を避け、非腎排泄性の代替薬や腎排泄の寄与の少ない薬物を選択することが望ましい。
- ・腎機能が低下した患者に腎排泄性薬物を使用する際には、腎機能を体表面積補正(BSA)をしない推算GFR(eGFR)ml/分で評価して薬物の減量や投与間隔の延長を行う。
- ・筋肉量が標準的でない場合には血清シスタチンC(Cys-C)に基づくGFR推算式で腎機能を評価する。
- ・CKD患者には腎障害性の薬物の投与を避ける。抗菌薬の一部やNSAIDsなどは、CKD患者や高齢者で腎障害をきたす危険が大きいため注意する。
- ・CKD患者の痛風発作時にはNSAIDsではなく副腎皮質ステロイド薬を推奨する。
- ・新規抗凝固薬が複数登場したが、いずれも腎機能低下時には用量調節が必要である。

はじめに

日常臨床において、腎機能低下時の薬剤投与は神経を使うもののひとつである。薬剤の代謝・排泄にはさまざまな経路があるが、腎排泄性の薬物は、腎機能が低下したCKDでは排泄が遅延し、血中濃度が高くなり、薬効の増強や副作用発現のリスクが高くなるため、腎機能に応じて1回投与量を減らすか投与間隔を延長する必要がある。

本稿では、腎機能低下症例に対する腎排泄性薬物投与にあたっての留意点を解説し、その後日常臨床で頻用されるNSAIDsの腎機能に及ぼす悪影響と、その代替策としてのアセトアミノフェンの

有用性について述べる。また、新規抗凝固薬のCKDにおける注意点についても触れる。

薬物投与量決定における腎機能の評価

腎臓は薬物の排泄経路として重要であり、排泄には糸球体濾過、尿細管での分泌・再吸収がかかる。通常のCKDにおいて、腎障害は糸球体機能と尿細管機能の障害がほぼ並行して進行するため、薬物投与設計には糸球体濾過量(GFR)を指標とすることが一般的である。表1に現在用いられる腎機能評価法を示す¹⁾。

*大阪大学 保健センター [〒560-0043 豊中市待兼山町 1-17], **同 医学部附属病院腎臓内科 MORIYAMA Toshiki

表1 GFR 推算式¹⁾

推算 GFR (eGFR) は以下の血清クレアチニンの推算式 (eGFR_{creat}) で算出する。あるいはまたは下肢切断者などの筋肉量の極端に少ない場合には血清シスタチン C (eGFR_{cys}) の推算式がより適切である。

男性

$$eGFR_{creat}(\text{ml/分}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287}$$

$$eGFR_{cys}(\text{ml/分}/1.73\text{ m}^2) = (104 \times Cys - C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$$

女性

$$eGFR_{creat}(\text{ml/分}/1.73\text{ m}^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times \text{年齢}^{-0.287} \times 0.739$$

$$eGFR_{cys}(\text{ml/分}/1.73\text{ m}^2) = (104 \times Cys - C^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$$

表2 早見表：体表面積を外す係数¹⁾

体重(kg)/ 身長(cm)	120	125	130	135	140	145	150	155	160	165	170	175	180	185	190
30	0.57	0.58	0.60	0.62	0.63	0.65	0.67	0.68	0.70	0.71	0.73	0.75	0.76	0.78	0.79
35	0.61	0.62	0.64	0.66	0.68	0.69	0.71	0.73	0.75	0.76	0.78	0.80	0.81	0.83	0.84
40	0.64	0.66	0.68	0.70	0.72	0.74	0.75	0.77	0.79	0.81	0.82	0.84	0.86	0.88	0.89
45	0.67	0.69	0.71	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.90	0.92	0.94
50	0.70	0.73	0.75	0.77	0.79	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.91	0.93	0.95	0.96	0.98
55	0.73	0.76	0.78	0.80	0.82	0.84	0.86	0.88	0.90	0.92	0.94	0.96	0.98	1.00	1.02
60	0.76	0.78	0.81	0.83	0.85	0.87	0.89	0.92	0.94	0.96	0.98	1.00	1.02	1.04	1.06
65	0.79	0.81	0.83	0.86	0.88	0.90	0.93	0.95	0.97	0.99	1.01	1.04	1.06	1.08	1.10
70	0.81	0.84	0.86	0.89	0.91	0.93	0.96	0.98	1.00	1.02	1.05	1.07	1.09	1.11	1.13
75	0.84	0.86	0.89	0.91	0.94	0.96	0.98	1.01	1.03	1.05	1.08	1.10	1.12	1.15	1.17
80	0.86	0.89	0.91	0.94	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.08	1.11	1.13	1.15	1.18	1.20
85	0.88	0.91	0.94	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.09	1.11	1.14	1.16	1.18	1.21	1.23
90	0.90	0.93	0.96	0.99	1.01	1.04	1.06	1.09	1.11	1.14	1.16	1.19	1.21	1.24	1.26
95	0.93	0.95	0.98	1.01	1.03	1.06	1.09	1.11	1.14	1.17	1.19	1.22	1.24	1.27	1.29
100	0.95	0.97	1.00	1.03	1.06	1.09	1.11	1.14	1.17	1.19	1.22	1.24	1.27	1.29	1.32

eGFR (ml/分/1.73 m²) に早見表の係数をかけることで体表面積補正をなくした eGFR (ml/分) を計算できる。

GFR を推測するために開発され現在普及してきた eGFR は ml/分/1.73 m² として算出されるが、これは体格の違いを標準化し比較をするため、標準的な体表面積 (1.73 m², 例: 身長 170 cm, 体重 63 kg) における GFR を予測している。一方、腎機能薬物の投与設計では、腎機能の真の実力を知るために、体表面積補正をしない GFR ml/分で

腎機能を評価しなければならない。そのために有用な体表面積を外す係数を示す (表 2)。

一般に添付文書や CKD 診療ガイド 2012 巻末の「腎機能低下時の薬剤投与量」におけるクレアチンクリアランス (Ccr) 別投与量は、GFR 別投与量とみなしてよいが、eGFR は上述したように体表面積補正を外して ml/分として評価することに注

表3 CKDで注意が必要な薬物と病態

CKDでは注意して使用すべき薬物

- ・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)

意する。また超高齢や極端な低体重など特殊な条件では、eGFRでは実際の腎機能を過大評価する場合もあるため、安全性を意識して、実際のGFRが低いと予想されるケースでは調整することを考慮する。

血清クレアチニン(Cr)に基づくGFR推算式は、腎機能の簡易評価として一般的となっているが²⁾、生体内でのCr産生は筋肉量により規定されるため、著しいいそう、四肢欠損、筋肉疾患などで筋肉量が減少した症例ではGFRが高く推算される。このような場合には、蓄尿によるCcrやイヌリンクリアランスの実測は腎機能評価に有用である。また、シメチジンやST合剤などCrの尿細管分泌を抑制する薬物投与時には血清Crが高くなりGFRは低く推算される。

血清Crに基づくGFR推算式による腎機能評価が困難な場合には、Cys-Cに基づくGFR推算式などを活用する(表1)³⁾。Cys-Cは筋肉量や食事、運動に影響されず腎機能の評価できるため参考となる。Cys-Cに基づくGFR推算式も、体表面積補正は行わずにml/分で評価して薬物の投与設計をする。

腎障害をきたす代表的な薬物とその病態

腎障害をきたしうる薬物の代表例と、その薬物による腎障害の機序を表3に示す。これらの腎障害性薬物をCKD患者に使用することは必要最小限とすべきであり、また使用中は腎機能のモニタリングを厳格に行う必要がある。

事前に把握されているCKD患者でなくとも、高齢者では加齢に伴う腎機能低下が背景にあり、それに加えて筋肉量の低下によりCrが一見正常にみえても腎機能が想定以上に低下していることや、動脈硬化、脱水などの影響で腎血流量が容易に低下することから、薬物による腎障害のハイリスク群となる。急激な腎機能低下(acute kidney injury: AKIを含む)をみた時には、特に高齢者においては、薬物による腎障害の可能性を念頭に置いて診療にあたることが重要である。

NSAIDsによる腎障害

薬物による腎障害に関する注意点を述べたが、ここでは、日常診療において遭遇する頻度が高い、NSAIDsによる腎障害に関する注意点を解説

する。NSAIDsはプロスタグランジン(PG)合成阻害作用により優れた解熱鎮痛作用を発揮するが、腎臓内PGの低下から腎血流低下をきたし、腎前性急性腎不全(ARF)や、その持続により急性尿管壊死を招来することがある。薬物アレルギーとして急性間質性腎炎の原因薬剤としても知られ、また微小変化型ネフローゼ症候群を呈することも。NSAIDsによる腎障害の危険を増大させる因子を表4に示す。

NSAIDsを使用せざるを得ない場合には、短期投与にとどめることが望ましい。NSAIDsはセルフメディケーションでもよく用いられており⁴⁾、例えば発熱時には、特に高熱であるほど、発汗や経口摂取低下による脱水を伴っており、NSAIDs(OTCでも簡単に手に入る)による安易な解熱を行うべきではないことをよく患者に説明しておく。また、高齢者でしばしば合併する腰痛、膝痛などの慢性疼痛に対して、整形外科などで漫然とNSAIDsが処方されることもあるため、注意を要する。NSAIDsの局所投与は一般的に腎障害のリスクとはならないため、腰痛などではまず湿布薬などの局所療法を行うべきである。なお、CKD患者における痛風発作の治療には、通常行われるNSAIDs短期大量投与(パルス)ではなく、副腎皮質ステロイド投与(プレドニゾロンで15 mgから開始し、1週間ごとに1/3ずつ減量)が推奨される¹⁾。

しばしば語られる「スリダク(クリノリル[®])は腎障害が少ない」に明確な根拠はない。NSAIDsは坐薬も内服と同様に腎障害のリスクとなる。また、COX-2阻害薬でも腎障害は発生しうるので、通常のNSAIDsと同様の注意が必要である。

NSAIDsの代替策としてのアセトアミノフェンの有用性

アセトアミノフェンは中枢神経系でPG合成を阻害して解熱鎮痛作用をもたらすが、末梢のPG合成にはほとんど影響せず、NSAIDsのような消

表4 NSAIDsによる腎障害の危険を増大させる因子¹⁾

腎血流の低下	循環血漿量の低下
高齢者	うっ血性心不全
高血圧	ネフローゼ症候群
CKD	肝硬変
脱水	細胞外液量低下
糖尿病	利尿薬投与

化性潰瘍や腎虚血、抗血小板作用がなく安全性が高い⁵⁾。わが国ではアセトアミノフェンは高度腎障害の場合は禁忌とされているが、米国ではCKD患者に対する解熱鎮痛薬としてアセトアミノフェンを推奨している。十分な鎮痛効果を得るためにはアセトアミノフェンは1回投与量は400 mgを目安に、最大投与量は4 g/日まで可能であるが、鎮痛効果が得られればできるだけ少ない量を用いる。

アセトアミノフェンは急性腎不全を引き起こすリスクは低いが、長期高用量使用により腎機能低下、慢性腎不全のリスクとなる⁶⁾。また、肝でグルタチオンが枯渇するとアセトアミノフェンの代謝が遅延し副作用が発現しやすくなるため、投与間隔を6~8時間と延長することが望ましい。アルコール中毒や肝機能障害では副作用が多くなるため注意する。高度の肝障害ではアセトアミノフェンは禁忌である。非麻薬性鎮痛薬であるトラマドールとアセトアミノフェンの合剤(トラマドール塩酸塩37.5 mg, アセトアミノフェン325 mg配合錠:トラムセット[®])は慢性疼痛と抜歯後疼痛で保険適用があり、腎障害は少ないと期待される。腎障害患者では、腎機能正常者の半分を目安に減量する。

また、血栓予防のための低用量アスピリンは腎機能に対する悪影響が少ないとされる。

抗凝固薬について

最近新たな抗凝固薬が相次いで登場した。日本

では、ダビガトラン(プラザキサ[®])、リバーロキサバン(イグザレルト[®])は非弁膜症性心房細動に対して、エドキサバン(リクシアナ[®])は下肢の整形外科手術後のDVT発症予防目的で用いられる。これら薬物の腎機能低下時の使用上の注意について述べる。

まず、ワルファリンカリウム(ワーファリン[®])は重篤な腎障害で禁忌とされているが、尿中の未変化体排泄率はごく微量であり、腎機能に応じた投与量調整は一般には必要ない。

トロンビン阻害薬ダビガトラン(プラザキサ[®])は主に腎臓を介して排泄されるため、透析患者を含む高度の腎障害(Ccr<30 ml/分)では禁忌である。また、中等度の腎障害(Ccr 30~50 ml/分)でも血中濃度が上昇することが報告されており、腎

機能を適切に評価して投与量を調節し、慎重に経過を観察する必要がある。

Xa因子阻害薬エドキサバン(リクシアナ[®])は約1/3が腎排泄され、腎障害患者では血中濃度が上昇する可能性があり、腎機能に応じた投与量調整が必要である。また、高度の腎機能障害(Ccr<30 ml/分)では禁忌である。Xa因子阻害薬であるリバーロキサバン(イグザレルト[®])は尿中未変化体排泄率が約1/3であり、(Ccr 15~29 ml/分では)血中濃度が上昇することが示唆されるため、腎機能に応じた投与量調整が必要である。また、腎不全(Ccr<15 ml/分)では禁忌である。

新規経口凝固薬はいずれもP糖蛋白質との相互作用があるため、P糖蛋白質を阻害する薬物との併用時には注意を要する。

文 献

- 1) 日本腎臓学会編：CKD診療ガイド2012，東京医学社，東京，2012
- 2) Matsuo S, Imai E, Horio M, et al ; Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR : Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* **53** : 982-992, 2009
- 3) Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al ; Collaborators Developing the Japanese Equation for Estimated GFR : GFR Estimation Using Standardized Serum Cystatin C in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2012 Aug 11.[Epub ahead of print]
- 4) Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U, et al ; CDC CKD Surveillance Team : Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med* **9** : 423-430, 2011
- 5) Evans M, Ford CM, Bellocco R, et al : Acetaminophen, aspirin and progression of advanced chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* **24** : 1908-1918, 2009
- 6) Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ : Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* **331** : 1675-1679, 1994