

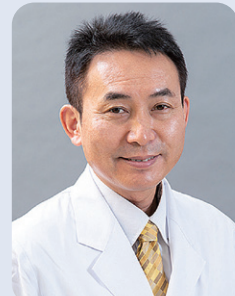
教えて! 安田先生!

「CKD診療ガイド2024」を踏まえた薬物治療のポイント

Stop CKD!

～薬物治療が糸球体に与える影響から考える～

監修：岐阜大学大学院医学系研究科 心腎呼吸先端医学講座 第二内科 腎臓内科学 特任教授 安田 宜成 先生



(2024年12月取材)

CKD患者の治療の概要について教えてください。

慢性腎臓病(chronic kidney disease:CKD)の治療目標は、末期腎不全への進展を阻止する(遅らせる)こと、心血管疾患(cardiovascular disease:CVD)の発症・進展を防ぐことです。しかし、CKDの進行や、CVDの発症・進展には高血圧や糖尿病をはじめとした生活習慣病や、腎機能低下に付随して生じる合併症等、多くのリスク因子が複合的に関与します。CKD患者では、このようなリスク因子を包括的に管理する集約的治療により、疾患の進行を遅らせることが可能です。具体的には、CKDの原疾患の治療に加えて、①糸球体過剰濾過の改善を中心とする腎保護、②腎不全合併症治療などが行われます。CKDは一般に自覚症状が乏しいため、症状がなく安定していても、リスクに応じて3ヵ月～1年に一度は血清クレアチニン(Cr)を含む血液検査、尿検査を行い、経過を観察します。

①糸球体過剰濾過の改善を中心とする腎保護

CKDを発症し、糸球体数が減少すると、その分、残存する糸球体に負荷がかかり過剰濾過の状態となり、腎機能は進行性に低下します。この糸球体過剰濾過を解消するために血圧の管理が重要です。特にレニン・アンジオテンシン(renin-angiotensin:RA)系阻害薬は輸出細動脈を拡張させ、糸球体内圧を低下させることで、腎保護が期待できます。また、血糖の管理も糸球体過剰濾過の是正に必要です。ナトリウム・グルコース共役輸送体(sodium glucose cotransporter:SGLT)2阻害薬は血糖降下作用とは独立した腎保護効果があり、尿管系糸球体フィードバックにより拡張しすぎた輸入細動脈をもとに戻すことができます。SGLT2阻害薬には糸球体過剰濾過の改善以外の腎保護効果もあるため、糖尿病非合併のCKD患者にも使用されるようになってきました。

その他にもCKD患者では食塩・たんぱく質の摂取制限、肥満の是正も糸球体過剰濾過の改善に繋がります。

②腎不全合併症治療

腎臓にはエリスロポエチンの産生やビタミンDの活性化、電解質や体液量の調節、酸塩基平衡の調節などの役割があります。そのため、CKDの進行に伴い様々な合併症が現れますが、このような合併症に対する治療が必要です(図1)。

図1 CKDの主な合併症と治療薬

腎性貧血	● ESA ● HIF-PH阻害薬 ● 鉄剤
骨・ミネラル代謝異常 (CKD-MBD)	● 活性型ビタミンD ₃ 製剤 ● リン吸着薬
尿毒症	● 球形吸着炭
代謝性アシドーシス	● アルカリ化薬
高カリウム血症	● カリウム吸着薬

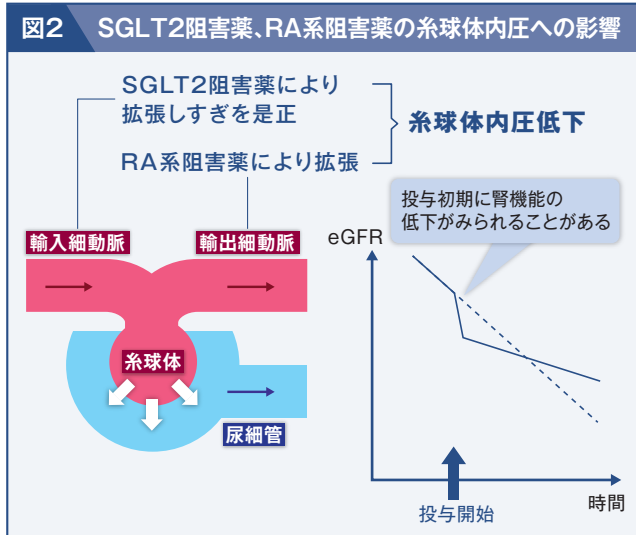
ESA:赤血球造血刺激因子製剤(erythropoiesis stimulating agent)
HIF-PH:低酸素誘導因子-プロリン水酸化酵素(HIF-prolyl hydroxylase)
CKD-MBD:慢性腎臓病に伴う骨・ミネラル代謝異常
(chronic kidney disease-mineral and bone disorder)

安田 宜成先生への取材内容を基に作図

initial dipについて教えてください。

前述の通り、一部のSGLT2阻害薬が糖尿病非合併のCKD患者にも使用されるようになってきました。SGLT2阻害薬

投与初期1ヵ月間にeGFRの低下を認めることがあり、この現象のことをinitial dipと呼びます。これは糸球体過剰濾過の改善によるものと考えられており、eGFRの低下は一般に可逆的です。SGLT2阻害薬投与後は、eGFRの傾き(eGFRスロープ)は投与前と比べて緩やかになります。同様にRA系阻害薬も糸球体内圧を低下させ、過剰濾過を改善します。このため、RA系阻害薬も投与後にeGFRが低下しますが、長期的には腎保護効果が期待できます(図2)。



安田 宜成先生への取材内容を基に作成

したがって、SGLT2阻害薬やRA阻害薬の投与初期にeGFRが低下しても心配ありませんが、患者さんによっては、「せっかく治療を始めたのにさらに病気が進行してしまった」と不安に感じてしまうケースがあります。そこで、このような薬剤を開始する際には、患者さんに「腎臓の過剰な働きを抑える薬です」と伝えるとともに、initial dipが現れた際にも「薬の作用が現れてきたからですね」と説明し、服薬を継続していただけるように心がけています。一方で、投与開始後3ヵ月以内にeGFRが投与前値から30%以上低下する場合は注意が必要です。薬剤によるInitial dip以外の原因を検索する必要がありますから、腎臓専門医への紹介をご検討ください。

CKD患者さんで特に注意が必要な薬剤について教えてください。

CKD患者さんでは急性腎障害(acute kidney injury: AKI)のリスクが高く、薬剤性のAKIを合併しやすいことが知られています。薬剤性AKIの原因薬物には様々なものがありますが、使用頻度が高い薬剤として非ステロイド性抗炎症薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs: NSAIDs)が挙げられます。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ(cyclooxygenase: COX)を阻害することで疼痛の原因となるプロスタグランジン(prostaglandin: PG)の産生を抑制して、優れた鎮痛作用を發揮

しますが、PGは輸入細動脈を拡張させ、腎血流を維持する働きも担っています。したがって、NSAIDs投与時には腎血流が低下してAKIのリスクが高まります。また、CKDでは心腎連関から心不全を合併することも多いですが、治療に用いられるRA系阻害薬や利尿薬はどちらも腎血流を低下させるため、NSAIDsとの併用でさらにAKIのリスクが増大します。この組み合わせはtriple whammy(3段攻撃)と呼ばれており、国立医薬品食品衛生研究所が作成している医薬品安全性情報でも複数回にわたって注意喚起がなされています^{1),2),3)}。

CKD患者への解熱鎮痛薬はアセトアミノフェンが推奨されます。また、貼付剤などの局所療法は内服NSAIDsに比べて安全性が高いです。NSAIDsを処方する際は頓服や、急性期のみの短期間にとどめ、腎機能をモニタリングすることが重要です。NSAIDsはOTC薬としても市販されていますので、「痛み止めの中には腎機能を悪くするものがあります。購入時は薬剤師の先生に相談してください」と患者さんに伝えておくといでしょう。

CKD患者さんのシックデイについて教えてください。

CKD診療ガイド2024⁴⁾では「シックデイにおける薬物の中止」の項が新設されました。脱水状態では血圧が低下し、腎血流量が低下するため、薬剤性腎障害のリスクが高まります。特に高齢者やCKD患者はリスクが高くなります。脱水状態にある場合には速やかに医療機関に受診いただくよう指導してください。

シックデイかどうか、患者さんが判断できるように説明しておくといでしょう。喉が渇く、舌や口の中が乾燥する、尿の量が少ない、尿の色が濃い、食欲が落ちる、疲れやすい、めまい等の症状がある場合には、しっかり飲水して、血圧をチェックするよう指導いただきたいと思います。

シックデイを拡大解釈されてしまうと、「ちょっと胃の調子が悪かったので、薬を飲むのをやめました」と不要な休薬に繋がるという心配があります。休薬が必要な薬物を「腎臓に悪い薬」と誤認して、アドヒアランス不良に陥ってしまうこともあります。このためシックデイ対策を患者さんが適切に行えるよう、医師と薬剤師が協力して繰り返し指導することが重要です。患者さんが正しく理解できているかを確認するために、患者さん自身にシックデイ対策を説明してもらおうと良いでしょう。

参考文献)

- 1) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol.1 No.18, 2003, pp. 7-8:(<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/18030808.pdf>)
- 2) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol.4 No.22, 2006, pp. 9-11:(<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly4/22061102.pdf>)
- 3) National Institute of Health Sciences. NIHS Overseas Drug Safety Information Vol.11 No.16, 2013, pp. 17-21:(<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly11/16130801.pdf>)
- 4) 日本腎臓学会編. CKD診療ガイド2024, 東京医学社, 2024.