



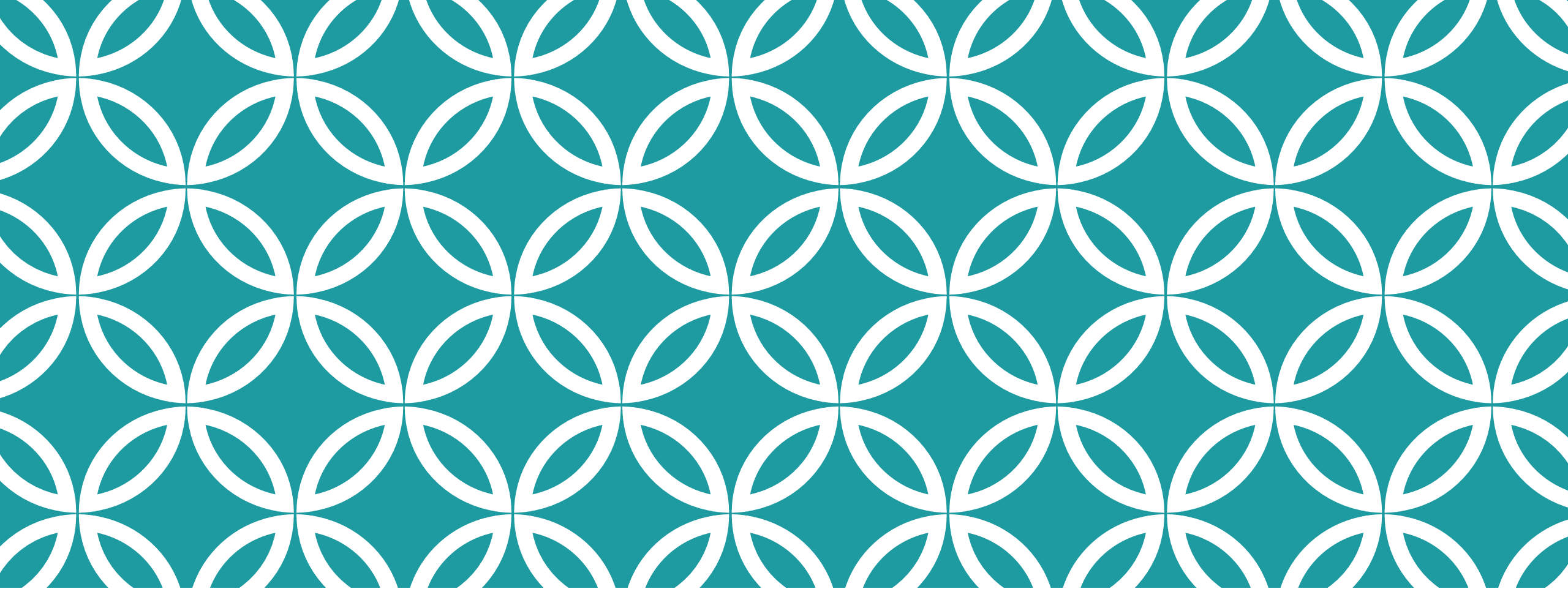
慢性腎臓病の治療薬の 注意点

埼玉メディカルセンター
腎センター 柏真紀

COI 開示

発表者名： 柏真紀

演題発表内容に関連し、発表者らに開示すべき
COI 関係にある企業などはありません。



最近話題の腎保護作用のある薬

最近話題の腎保護作用のある薬

SGLT2阻害薬

エサキセレノン（商品名 ミネプロ）

サクビトリル/バルサルタン（商品名 エンレスト）

SGLT2阻害薬

カナグリフロジン（商品名 カナグル）

ダパグリフロジン（商品名 フォシーガ）

エンパグリフロジン（商品名 ジャディアンス）

SGLT2とは？

ナトリウムグルコース共輸送担体

SGLT2は主に腎臓に出現しており、尿中の糖を再吸収し体内に取り込む
(SGLT 1 は主に小腸に出現して食事からの糖を体内に取り込む)

SGLT2を選択的に阻害することによって尿中に糖を排泄する

こんなうれしい効果が

血糖コントロールの薬ですが、ほかにこんな効果があります

- ・ 痩せる

それまでの糖尿病薬は、糖を貯蔵する方向に働いていたので太りやすくなるものが多かったのですが、SGLT2阻害薬は糖を捨てる方向に作用するので痩せやすくなります

- ・ 中性脂肪が下がる

糖を捨てることで脂肪の利用の促進がおきます

- ・ 血圧が下がる

浸透圧利尿がおきることで血圧が下がりやすくなります

腎保護作用

EMPA-REG OUTCOME試験 エンパグリフロジンの2型糖尿病患者における腎臓に対する長期的作用

CANVAS Program カナグリフロジンの2型糖尿病患者におけるアルブミン尿への影響

CREDESCENCE試験 カナグリフロジンの2型糖尿病患者 (eGFR 30~90, 尿アルブミン 300~500mg/gCre)の腎アウトカム

DAPA-CKD試験 ダパグリフロジンの非糖尿病患者を含めた腎機能と心血管疾患への影響

EMPA-KIDNEY試験 エンパグリフロジンの顕性蛋白尿を伴わない慢性腎臓病患者への新家庭および腎への保護作用

注意することは？

尿路・性器感染症

ケトアシドーシス

脱水

そのほかアンブタリスクの増大、膀胱がんリスクの増大、急性腎障害のリスクなどが指摘されている

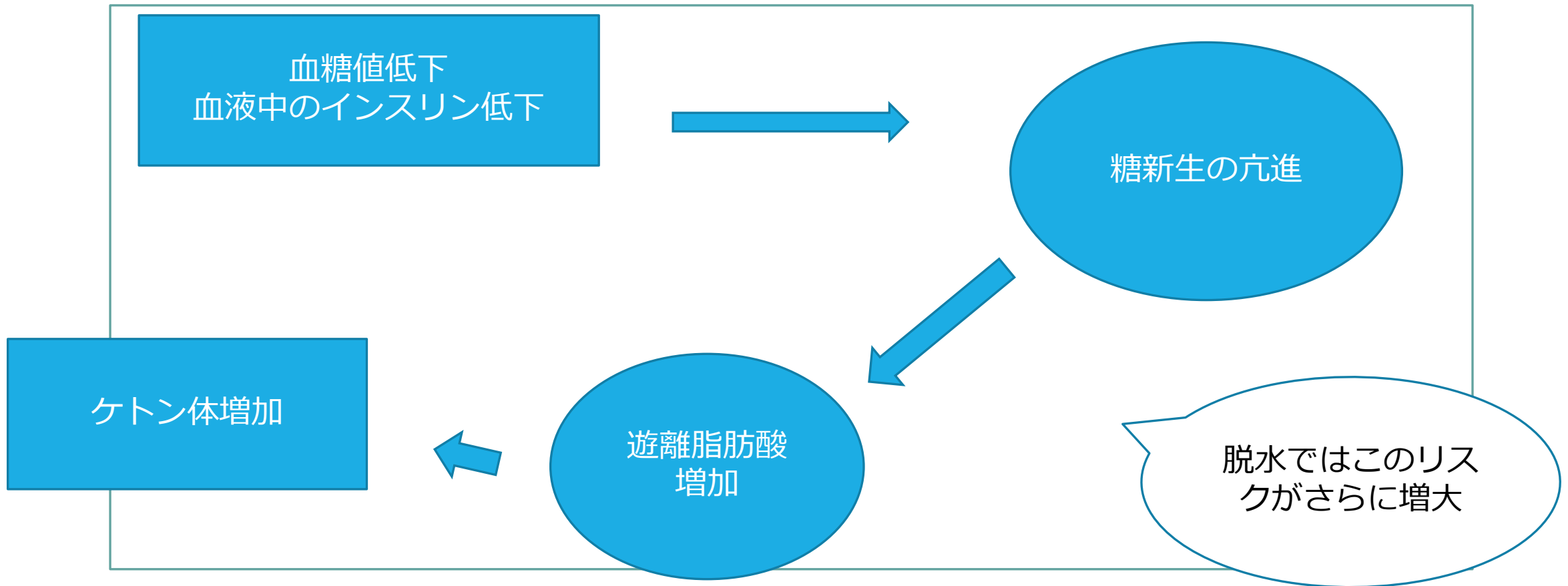
尿路・性器感染症

糖尿病患者の尿路・性器感染症のリスクはもともと高い

- ・尿路上皮への細菌の接着増加
- ・好中球の走化性、貪食能、殺菌能の低下
- ・神経因性膀胱による尿閉や残尿の増加
- ・尿糖の存在

尿糖を増やす作用のあるSGLT2阻害薬は尿路性器感染症のリスクを増やす

ケトアシドーシス



エサキセレノン（商品名 ミネブロ）

抗アルドステロン作用をもち2019年1月降圧薬として承認された

鉱質コルチコイド受容体に対して高選択的に拮抗作用を有する

それまでの鉱質コルチコイド受容体拮抗薬であるスピロラクトンやエプレレノンに比較して高カリウム血症などの副作用は少なめで効果が高い

微量アルブミン尿を抑制する効果がある

小規模ながらeGFRの低下を抑えたという報告もある

フィネレノン（未承認薬）

糖尿病性腎症の患者の腎機能低下を抑制する

心臓血管疾患も有意に抑制する

高カリウム血症注意

それまでの鉍質コルチコイド受容体拮抗薬に比較すると高カリウム血症のリスクは低いがエサキセレノンについても使用前に比べて有意に血清カリウムは上昇する

- ・ 血清カリウム $>5.0\text{mEq/l}$ だと使用禁忌
- ・ $\text{eGFR}<30$ だと使用禁忌
- ・ カリウム保持性利尿剤、アルドステロン拮抗剤、またはカリウム製剤投与中の患者だと併用禁忌

サクビトリル/バルサルタン (商品名 エンレスト)

サクビトリルはネプリライシン阻害薬。血管作動性ペプチドを分解する作用をもつネプリライシンを阻害する。血管収縮やナトリウム貯留を抑制する

バルサルタンは従来から使われてきたアンギオテンシン受容体拮抗薬

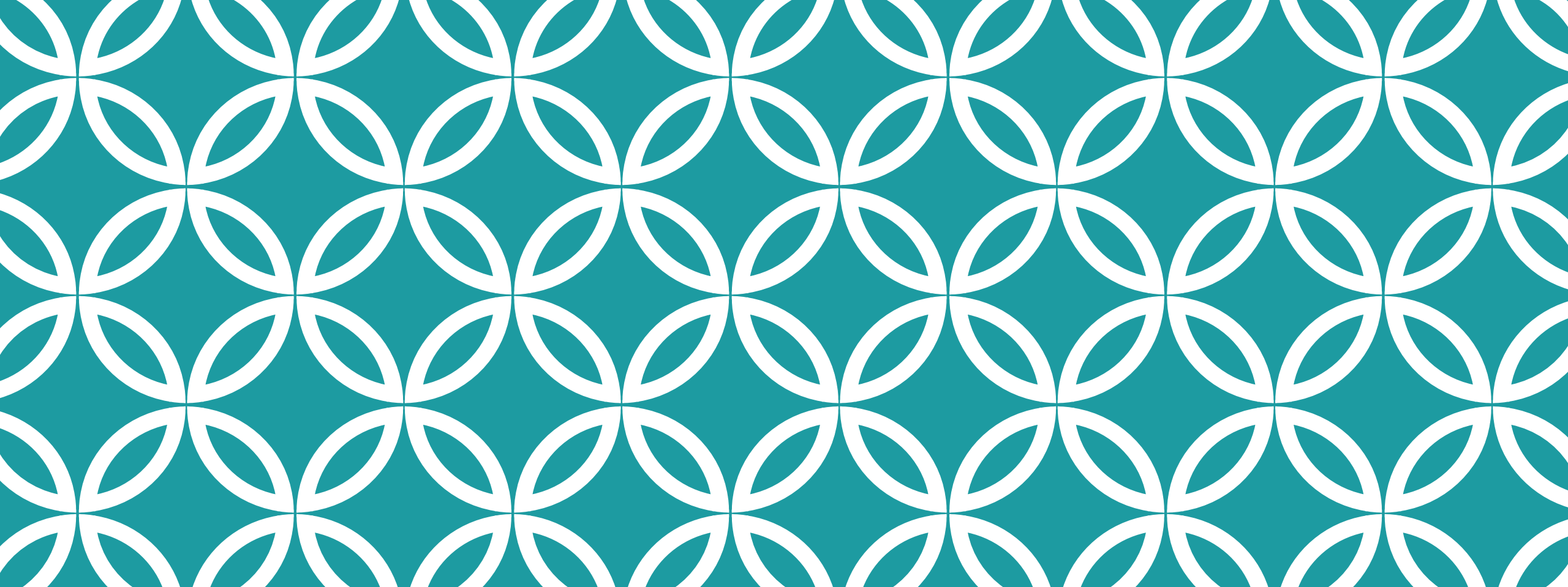
心不全の予後改善効果が注目されているが、微量アルブミン尿を防ぐ効果も注目されている

注意すべき点

血管浮腫及び脱水、さらに過剰な降圧が起きることがある。アンギオテンシン変換酵素阻害薬が投与されている場合は本剤投与開始36時間前に中止する。またアンギオテンシン変換酵素阻害薬を投与する場合は本剤投与を中止してから36時間以上たってから。

高カリウム血症のリスクあり

アフェレーシスの時の使用は危険



従来の慢性腎臓病の薬 |

従来 of 慢性腎臓病 of 薬

1. ステロイド、免疫抑制剤
2. 腎保護作用のある薬
3. 腎不全に伴う症状のコントロール

ステロイド、免疫抑制剤

副作用のリスクの強い薬であることは周知のとおりだが、以下のことにも注意

- ・日和見感染症の予防薬であるST合剤やサムチレールによる肝障害や血小板減少が出現することがある
- ・骨粗しょう症の予防薬であるビスホスホネートによる低カルシウム血症や顎骨壊死がおきることがある。使用開始時に歯科治療中でないことを確認していても、使用中に顎骨壊死のリスクのある歯科治療を開始することがある
- ・生ワクチン接種時に注意が必要
- ・免疫抑制剤についてはほかの薬の血中濃度を上昇させるものが多い

腎保護

血圧

脂質

血糖値

尿酸値

抗血小板薬

トルバプタン

降圧薬

1. カルシウムブロッカー
2. アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン受容体拮抗薬
3. ベータブロッカー
4. アルファブロッカー
5. 利尿薬
6. 直接的レニン阻害薬
7. 中枢性・末梢性交感神経抑制薬
8. 血管拡張薬

カルシウムブロッカー

カルシウムチャンネルを抑制する作用あり

L型抑制、N型抑制、T型抑制に分けられる。L型チャンネル抑制作用のある薬は効果が強い

しかし腎臓においては輸入細動脈がT型、N型、L型のチャンネルを有するのに対して、輸出細動脈についてはN型、T型のチャンネルしか有しない。その結果L型チャンネル抑制型だけだと糸球体内圧が上昇する結果になるが、N型やT型のチャンネルも抑制する作用があれば糸球体内圧を下げ尿蛋白を減らす作用がある

アゼルニジピン T型、L型
シルニジピン N型、L型

アンギオテンシン変換酵素阻害薬、 アンギオテンシン受容体拮抗薬

尿蛋白を減らして腎保護作用

eGFR低下や高カリウム血症をもたらすことがある

脂質異常症に対する治療薬

慢性腎臓病に対してはスタチン、魚油は推奨されている
フィブレート系は推奨されていないが、必要性があれば使用可

フィブレート系薬剤はクレアチニンを上昇させる

- ・クレアチニンの産生を増やす
- ・血管拡張作用
- ・スタチンとの併用で横紋筋融解のリスク増大

ベザフィブレート 血清クレアチニン $>$ 2.0mg/dlで禁忌

フェノフィブレート 血清クレアチニン $>$ 2.5mg/dlで禁忌

糖尿病薬

腎機能障害のある患者には使用しにくい薬剤

- ・メトホルミン
- ・ピオグリタゾン
- ・SU（スルホニルウレア）剤

腎機能障害のある患者にも使用しやすい薬剤

- ・DPP-4阻害薬
- ・GLP-1製剤
- ・グリニド製剤
- ・アルファグルコシダーゼ阻害薬

尿酸値

アロプリノールは腎機能障害があると減量する必要がある。

アロプリノールの代謝物であるオキシプリノールは腎排泄なので、腎機能障害のある患者では副作用がしやすい。

- ・ 汎血球減少
- ・ 腎機能低下
- ・ 表皮壊死（Stevens-Johnson症候群）
- ・ 好酸球増多
- ・ 肝炎

トルバプタン

多発性嚢胞腎の進行を抑制する作用がある

主な副作用は脱水に関連したもの（ふらつき、高ナトリウム血症）

一部に肝機能障害（使用開始して1年以上たっても出現することがあるので注意）

腎不全に伴う症状のコントロール

腎性貧血

体液貯留傾向

高カリウム血症

カルシウムリン代謝の異常

アシドーシス

尿毒症

腎性貧血

ESA製剤 (erythropoiesis stimulating agent)

高血圧、悪性腫瘍の増大を促進するなどの有害事象が報告されている

HIF-PH阻害薬

悪性腫瘍の増大の促進、血管新生の促進による網膜症のリスク、血栓のリスク

HIF-PH阻害薬と併用注意の薬剤

多価陽イオン含有製剤・リン吸着性ポリマーとの併用により吸収が低下して効果が減弱する

- ロキサデュスタット（エベレンゾ）、バダデュスタット（バフセオ）、エナロデュスタット（エナロイ）、モリデュスタット（マスーレッド）

HMG-CoA還元酵素阻害薬との併用でHMG-CoA還元酵素阻害薬の血中濃度が上昇する

- ロキサデュスタット（エベレンゾ）、バダデュスタット（バフセオ）

CYP2C8により代謝されるためCYP2C8阻害剤（クロピドグレル、トリメトプリムなど）で作用が増強し、CYP2C8誘導作用のある薬剤（リファンピシン）で作用が減弱する

ダブロデュスタット（ダーブロック）

UGT1A1で代謝されるためUGT1A1阻害作用のある薬剤（HIVプロテアーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害薬、トラニスト）により血中濃度が上昇する

モリデュスタット（マスーレッド）

HIF-PH阻害薬と食事の影響

エナロデュスタット（エナロイ）、モリデュスタット（マスーレッド）
食後内服の場合、 C_{max} と AUC_{inf} が空腹時に比べて低下する

腎性貧血のコントロールが困難な場合に注意

鉄欠乏性貧血

葉酸欠乏性貧血

ビタミンB12欠乏性貧血

亜鉛欠乏性貧血

銅欠乏性貧血

慢性炎症

カルニチン欠乏症

副腎皮質機能低下症

甲状腺機能低下症

治療抵抗性の場合はこれらの病態がないかを確認

鉄欠乏に注意

鉄が欠乏して鉄結合蛋白が増加した状態は血栓症のリスクになる

特にHIF-PH阻害薬を使用中は急に鉄欠乏の状態になることもあるので、鉄補充を必要とする

血清鉄、TIBC、フェリチンのフォローが行われていることを確認

亜鉛の補充

亜鉛を含む製剤

- ・ポラプレジンク
- ・ノベルジン

亜鉛は銅の吸収阻害をきたすので亜鉛製剤投与中は銅もフォロー

ポラプレジンクは胃薬として使われているので、胃の具合が悪くない場合や、ほかのより強力な胃薬（プロトンポンプ阻害薬など）を使っている場合には患者様が自己判断で中止してしまうことがあるので注意

カリウムのコントロール

- ・ イオン交換樹脂製剤
- ・ ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（商品名 ロケルマ）
- ・ 炭酸水素ナトリウム
- ・ 利尿薬

イオン交換樹脂製剤

ポリスチレンスルホン酸カルシウム

(商品名 アーガメートゼリー、カリメートなど)

ポリスチレンスルホン酸ナトリウム

(商品名 ケイキサレートなど)

カリウムとカルシウムまたはナトリウムを交換してカリウムを排泄する作用があるので、血液中のカルシウムやナトリウムが上昇することがある

便秘とイオン交換樹脂製剤

イオン交換樹脂製剤の副作用として頻度が高いのが便秘

「セメントのような」便になってしまうということもあり、下剤とセットで処方することも多い

以下のことが起きることがある

- ・下剤としてソルビトールを使用すると腸管穿孔のリスクになる
- ・便秘対策として食物繊維を食べようとするのがしばしばある。そしてさらに高カリウム血症になり、イオン交換樹脂製剤の処方が増えるという悪循環にいたることもある

ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物（商品名 ロケルマ）

非ポリマーの無機結晶であり、カリウムイオンを選択的に捕捉してナトリウムイオンと水素イオンを放出する

高カリウム血症の患者に本剤を10gを1日3回投与した場合1時間後にはカリウムが低下し始め、24時間後には83.3%がカリウムは基準値内になる。

有害事象としてはうっ血性心不全（0.5%）、低カリウム血症など

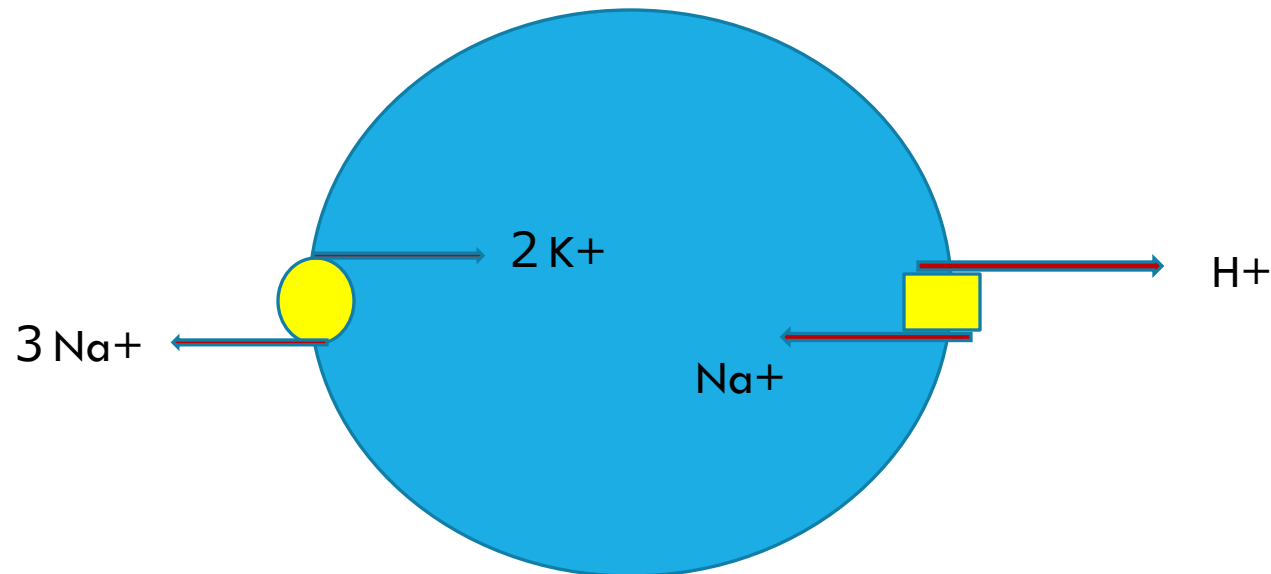
また便秘が10%未満に報告されている

従来の有機ポリマー樹脂ポリスチレンスルホン酸ナトリウムだと92%膨張するが、本剤は17%縮む。

体液アルカリ化

アルカローシスでは細胞外液の水素濃度の低下に対してナトリウムプロトン交換輸送体が活性化され、細胞内からプロトンを放出してナトリウムを取り込む。

Na/K ATPaseの活性化でカリウムが細胞内に取り込まれる



炭酸水素ナトリウムなどによるアルカリ化が血液中のカリウム濃度を下げる作用をもつ

利尿薬

利尿薬のうちカリウムを下げる作用のあるもの

- ・ループ利尿薬

ヘンレループの太い上行脚にあるNa-K-2Cl輸送系の阻害。尿中にナトリウム、カリウム、塩化物イオン、カルシウムを排泄するのを促進する。

- ・サイアザイド系利尿薬

遠位尿細管におけるNaCl共輸送を阻害して利尿効果をもつ。ナトリウム、カリウム、塩化物イオンの排泄は促進するが、カルシウムの排泄は抑制する

その他利尿薬

トルバプタン バソプレシンV2受容体選択的アゴニスト。水チャネルであるアクアポリン2の誘導を阻害することで水再吸収を抑制。水を選択的に排泄促進。

カリウム保持性利尿薬 鉍質コルチコイド受容体拮抗薬とナトリウムチャネル遮断薬がある。遠位部ネフロンに作用する利尿薬。

浸透圧利尿薬 未変化体で糸球体からほぼ完全にろ過され尿細管での再吸収も受けないので、浸透圧利尿をきたす。

カルペリチド（商品名 ハンプ） 心房から分泌されるナトリウム利尿ペプチド

利尿薬にはそれぞれ特徴がある

体液貯留傾向のある慢性腎臓病患者にループ利尿薬を処方すると低カリウム血症、低ナトリウム血症などの電解質異常をきたすことがある。

→カリウムやナトリウムの排泄、アルカローシスが原因

→カリウム保持性利尿薬との併用により低カリウム血症改善。さらにトルバプタンとの併用により低ナトリウム血症も改善

同じ「利尿薬」を複数の種類使うことを嫌がる患者様はしばしばいらっしゃいますが、副作用を回避するために、利尿薬を数種類併用することがあります

治療抵抗性高血圧

十分な降圧薬を処方していない

内服コンプライアンスが低い

肥満、塩分過剰摂取

精神的な動揺、不眠

二次性高血圧

体液貯留

利尿薬により血圧コントロールが改善することがある



利尿薬に共通した副作用、脱水

酸塩基平衡や電解質の異常については利尿薬の複数の組み合わせで改善することがある

しかし利尿薬に共通して脱水（およびそれに伴う急性腎障害や立ちくらみや血圧低下）はある

→浮腫の原因のアセスメントが行われていないと利尿薬を過剰に投与することになることがある

浮腫の鑑別診断

肝機能障害

腎機能障害

心機能障害

甲状腺機能低下症

血栓

リンパうっ滞

血管性浮腫

薬剤性

浮腫の原因のアセスメントを行わずに利尿薬を処方した結果、脱水をきたしていることがあります

慢性腎臓病に伴うミネラル骨代謝異常 (CKD-MBD)

8. 4

10. 0



炭酸カルシウム Caを含まないリン吸着薬		カルシウム受容体作動薬 Caを含まないリン吸着薬	
			6. 0
ビタミンD製剤 炭酸カルシウムの食間投与			3. 5



ビタミンD製剤

骨粗しょう症の薬としてエルデカルシトールが処方されていることも多いですが、しばしば高カルシウム血症による脱水と腎機能障害出現で紹介になることも多いです

→血清カルシウム（血清アルブミンも同時に測定）の測定がなされているかを確認する必要があります

リン吸着薬

炭酸カルシウム

塩酸セベラマー（商品名 レナジェル、フォスブロック）

炭酸ランタン（商品名 ホスレノール）

ピキサロマー（商品名 キックリン）

便秘しやすい

クエン酸第二鉄水和物（商品名 リオナ）

スクロオキシ水酸化鉄（商品名 ピートル）

下痢しやすい

一石三鳥

鉄欠乏性貧血＋便秘＋高リン血症の患者様

→クエン酸第二鉄水和物（商品名 リオナ）を処方

- ・鉄分を補給する
- ・排便を促進する
- ・リン吸着薬

リン吸着薬ごとに特徴があるので、特徴に応じた薬剤の選択をします

患者様の自己中断の例

補正血清カルシウム 8.2 血清リン 6.0 PTHインタクト 320の維持透析患者様

補正血清カルシウムと血清リンは透析患者様の目標値だけどPTHインタクトが高いので、ビタミンD製剤またはカルシウム受容体作動薬を処方したいと考えました。カルシウムが低め、リンが高めなので、ビタミンD製剤を処方すれば高リン血症、カルシウム受容体作動薬を処方すれば低カルシウム血症になることが予想されました。

→炭酸Caでカルシウムを増やしてリンを下げたうえで、ビタミンD製剤またはカルシウム受容体作動薬のいずれかを開始したいと考えました

→一か月後 補正血清カルシウム 9.2 血清リン 5.6

→少量からカルシウム受容体作動薬を開始したところ補正血清カルシウム7.8まで低下

カルシウム受容体作動薬の効きすぎ？

しかし問診したところ

「そんなにリンは高くないみたいだし、自分で頑張って食べる量を制限してみようと思ったので、リン吸着薬を中止してみました」

炭酸カルシウムは通常「リン吸着薬」ですが、カルシウム補充の目的も兼ねています
低カルシウム血症は時に致命的なので、患者様の自己判断が危険なこともあります

尿毒症、アシドーシス

倦怠感、嘔気、食欲不振など非特異的な症状がでます

尿毒症

経口吸着炭素製剤（商品名 クレメジンなど）

アシドーシス

クエン酸カリウム/クエン酸ナトリウム水和物（商品名 ウラリット）

炭酸水素ナトリウム

※尿毒症やアシドーシスが問題になるほど腎機能障害が進行した例では通常はカリウムを含む製剤は使わないので、炭酸水素ナトリウムを使うことが多いです

内服コンプライアンスに注意

飲み忘れの多い患者様が何らかのきっかけ（家族や訪問看護師が管理するようになったなど）で処方通りの内服を始めたときにも、有害事象がおりうるので、処方通りの内服ができているかどうかを普段から確認する必要があります

高カリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症など致死的不整脈を起こしうる薬の場合特に注意が必要

処方通りの内服をしていない場合、薬が効いていないと判断されて、用量が増える
→処方通り内服した場合に有害事象が起きる

サプリメント・健康食品に注意

ビタミンDやカルシウムを含有するサプリメントがある

→高カルシウム血症をきたすことがあるので注意。また血清カルシウムが高めで経過している場合はCKD-MBD管理の目的で副甲状腺機能を抑制する薬が処方されていることもあるので、サプリメント中止により急に低カルシウム血症をきたすこともある。

カリウムを含有するサプリメントがある

→むくみとりなどの効能があるとしているサプリメントがあるので、腎機能障害がある場合注意が必要

カリウムの多い健康食品もある（スイカ、トウモロコシのひげ、スギナ茶、青汁などカリウムの多い食品を健康のために積極的に摂取している人がいるので注意）

まとめ

1. SGLT2阻害薬、エサキセレノン、サクビトリル/バルサルタンは最近期待が高まっている薬だが、それぞれ有害事象も起こりうるので注意が必要
2. 患者様には「・・・の薬」と説明されていても、そのほかの効果も期待して出していることもあり、患者様の自己判断が有害事象につながることもあるので、処方通りに内服できているかどうかの確認が必要