

1. 球形吸着炭

Points

- CKD ステージ G3b～G4 では、ほかの標準的な治療に加えて球形吸着炭内服療法を併用することにより、CKD 進行の抑制効果が得られる可能性がある。
- 球形吸着炭は、ほかの薬剤とは同時に服用しない。他剤を併用する場合、30分から1時間ずらして服用すること。
- 球形吸着炭により便秘など消化器系合併症を生じることがあり、注意が必要である。

I. 球形吸着炭

- ・球形吸着炭は特殊な活性炭であり、インドキシル硫酸などの尿毒症物質を含むさまざまな物質を吸着し、便として排泄する。
- ・わが国を含めた多施設前向き共同試験において、透析導入や死亡の抑制といったハードエンドポイントの抑制効果は証明されていないが、腎機能低下に関する項目で抑制効果が報告されており、特に CKD ステージ G3b～G4 において、腎機能低下を遅延させる可能性が示されている¹⁾。
- ・球形吸着炭は服薬がやや困難であることや食間に内服することが必要であるため、アドヒアランスが低下しやすい。
- ・アドヒアランスがよい患者群においては、末期腎不全への進展を有意に抑制していることが報告されており¹⁾、服薬アドヒアランスを遵守することにより腎保護効果が期待される。
- ・消化管通過障害を有する患者には投与禁忌である。また、消化性潰瘍、食道静脈瘤のある患者や便秘をしやすい患者では慎重に投与する必要

がある。

- ・基礎疾患に肝障害を有する便秘傾向にある患者の場合には、血中アンモニア値が上昇する場合がある。
- ・球形吸着炭は、従来の細粒あるいはカプセルに加えて速崩錠が上市され、服用が簡便となっている。
- ・球形吸着炭は毒素のみならず、同時に服用したほかの薬剤も吸着する可能性があり、30分から1時間ずらして服用することが望ましい。
- ・上市されている球形吸着炭においては、製造過程における物理化学的性質や吸着特性の違いから、尿素素吸着効果に差があるという報告もある。
- ・処方例：
球形吸着炭 6g を 3 回に分割し経口投与（食後 30 分～1 時間空けて投与）

参考文献

a. Akizawa T, et al. Am J Kidney Dis 2009 ; 54 : 459-467.

引用文献

1. Cha RH, et al. Kidney Res Clin Pract. 2017 ; 36 : 68-78.

2. 代謝性アシドーシス，高カリウム血症

Points

【代謝性アシドーシス】

- CKDのステージが進むと腎機能の低下により，酸排泄低下から代謝性アシドーシスが認められる。
- 代謝性アシドーシスは腎機能悪化，K管理に影響を及ぼす可能性があるため炭酸水素Na投与による補正を考慮する。
- 代謝性アシドーシスの補正は，血清重炭酸イオン濃度 22 mmol/L 以上を目標とする。これは血清 Na- 血清 Cl では概ね 34 以上に当たる。
- 炭酸水素 Na の投与開始量は 1 日当たり 1.0 あるいは 1.5 g を目安とする。

【高カリウム血症】

- CKD患者では，血清クレアチニン値とともに血清カリウム値を測定することが望ましい。薬物（ACE阻害薬，ARB，ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）など）や食事によるK摂取過剰も血清K値上昇に関与する。
- 高カリウム血症による心電図異常を認める場合は，速やかに緊急処置を行ったうえで腎臓専門医に紹介する。
- 緊急処置後や管理困難な慢性高カリウム血症には，強力かつ即効性・持続性が期待できる新規高カリウム血症治療薬（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物，ロケルマ®）の使用も検討する。
- 腎機能正常，想定される原因が存在しない，血清K値と心電図含めたほかの臨床所見が一致しないなどの場合には偽性高カリウム血症の可能性も考慮する。

I. 代謝性アシドーシス

- ・腎機能低下により腎臓からの酸排泄量が低下すると，血液中の重炭酸イオンが消費され，重炭酸イオン減少による高Cl性の代謝性アシドーシス〔アニオンギャップ（AG）正常〕となる。
- ・さらに腎機能低下が進行し，硫酸やリン酸など内因性の無機酸塩の排泄低下が加わると，代謝性アシドーシス（AG開大性）は悪化する。その場合は，腎臓専門医が診療することが望ましい。
- ・代謝性アシドーシスの診断は動脈血または静脈血の血清重炭酸イオン濃度で行うが，

血清 Na- 血清 Cl < 36（主に血清重炭酸イオン濃度減少を反映）も参考になる。

- ・血液ガスにより重炭酸イオン濃度に加えて pH も測定できる場合には，pHの過補正にならないように努める。
- ・代謝性アシドーシスの補正は，血清重炭酸イオン濃度 22 mmol/L 以上を目標とする。これは血清 Na- 血清 Cl では概ね 34 以上に当たる。
- ・炭酸水素 Na の投与開始量は 1 日当たり 1.0 あるいは 1.5 g を目安とする。
- ・CKDステージ 3b（eGFR 30～45 mL/分/1.73 m²）程度からの炭酸水素 Na 投与による介入は腎機能低下を軽減できる可能性がある。
- ・炭酸水素 Na 投与中は体液貯留（浮腫）の悪化に注意し，必要に応じて投与量調整，塩分制限，利尿薬調整などを検討する。

表● 高カリウム緊急症の対応

心電図をモニタリングしながら下記の治療法を行う。

治療法	処方例
①Caの静注（不整脈の予防）	グルコン酸 Ca 10 mL を 5 分で静注（ジギタリス服用患者では禁忌）
②アルカリ化薬の静注（Kの細胞内移行を促進）	7%炭酸水素 Na 20 mL を 5 分で静注（AG 正常のアシデミアの場合に有効）
③グルコース・インスリン療法（Kの細胞内移行を促進）	10%ブドウ糖 500 mL + インスリン 10 単位を 60 分以上かけて点滴静注（高血糖ではグルコースは不要）
④ループ利尿薬の静注（Kを体外へ除去）	フロセミド 20 mg を静注（尿が出ている場合のみ有効）
⑤血液透析（Kを体外へ除去）	

・代謝性アシドーシスの管理は高カリウム血症の改善にもつながる可能性がある。酸排泄低下およびK排泄低下をもたらすミネラルコルチコイド受容体（MRA）拮抗薬投与中はとりわけ注意が必要である。

II. 高カリウム血症

- ・CKDでステージが進むと、腎機能低下によるK排泄の低下および代謝性アシドーシス合併により血清Kは上昇する。
- ・RAA系阻害薬（ACE阻害薬、ARB、DRI、MRA拮抗薬）は尿中K排泄低下による血清K値上昇に関与する。
- ・腎機能低下患者にこれらの薬剤を投与する際には、少量から開始するとともに、血清KとCr値をモニタリングしながら、血清K値4.0から5.5 mEq/Lを管理目標値として用量調整を行う。
- ・ほかにもβ遮断薬、ジギタリス製剤、NSAIDs、蛋白分解酵素阻害薬の1つであるメシル酸ナファモスタット、ST合剤の成分であるトリメトプリム、ペンタミジンなどでも高カリウム血症が起こる、あるいは悪化することがある。
- ・脱水は高カリウム血症の悪化因子であり、リスクのある薬剤投与中は脱水が起こらないような指導を心がける。

- ・血清K値5.5 mEq/L以上を高カリウム血症といい、血清K値7 mEq/L以上では心停止の危険があり、緊急治療の適応となる。高度の高カリウム血症をみたら、まず心電図をとり、異常所見（T波増高、PQ延長、P波消失、QRS拡大）の有無を確認する。ただし、高度の高カリウム血症でも、典型的な心電図異常を伴わない例があることに注意する。
- ・心電図異常所見や徐脈、低血圧を認めたら、高カリウム緊急症として処置を行ったうえで腎臓専門医に相談することが望ましい。
- ・緊急処置に続けて、強力かつ即効性・持続性が期待できる新規高カリウム血症治療薬（ジルコニウムシクロケイ酸ナトリウム水和物、ロケルマ[®]）の投与も考慮する。
- ・腎機能正常、想定される原因が存在しない、血清K値と心電図含めた他の臨床所見が一致しないなどの場合には溶血を含めた偽性高カリウム血症の鑑別を行う。
- ・便秘の解消はカリウム値の安定につながる。緊急性が高くない、一般診療における慢性的な高カリウム血症治療薬としては、イオン交換化合物製剤（ロケルマ[®]5 g/包）1日1回などの投与を行う。

表● ●●●●

種類	一般名	商品名	用法・用量
陽イオン交換樹脂	ポリスチレンスルホン酸 Ca	カリメート®	1日 15～30 g を 2～3 回に分け、その 1 回量を水 30～50 mL に懸濁し、経口投与
		アーガメイトゼリー®	1日 75～150 g (ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして 15～30 g) を 2～3 回にわけ、経口投与
		アーガメイト顆粒®	1日 16.80～33.60 g (ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして 15～30 g) を 2～3 回にわけ、その 1 回量を水 30～50 mL を用いて経口投与
	ポリスチレンスルホン酸 Na	ケイキサレート®	1日量 39.24 g (ポリスチレンスルホン酸ナトリウムとして 1日量 30 g) を 2～3 回に分け、その 1 回量を水 50～150 mL に懸濁し、経口投与
非ポリマー系陽イオン交換無機化合物	ジルコニウムシクロケイ酸 Na 水和物	ロケルマ®	1回 10 g を水で懸濁して 1日 3回、2日間経口投与。以後は、1回 5 g を水で懸濁して 1日 1回経口投与。最高用量は 1日 1回 15 g まで。 血液透析施行中の場合には、通常、1回 5 g を水で懸濁して非透析日に 1日 1回経口投与。最高用量は 1日 1回 15 g まで。

コラム

偽性高カリウム血症

実際には血清 K が高くもないにもかかわらず、採血方法や検体処理あるいは県内そのものなどの影響により検査結果として血清 K が高値となったもの。

細胞内 K 濃度は血清 K 濃度に比べて著しく高いため、溶血により K 値は高くなる。

LDH 上昇があれば溶血を疑う必要がある。また、全血を冷蔵保存した場合も細胞内の K が細胞外に放出され、偽性高カリウム血症の原因となる。

血液が凝固すると、血小板や白血球より K が流出するため、著しい白血球増加症では偽性高カリウム血症となる。血液を凝固させない血漿 K 値の測定は、白血球増加症や血小板増加性における偽性高カリウム血症の診断に有効である。

その他に、輸血やペニシリン G カリウム®などの薬物、抗凝固薬中の K (EDTA カリウムやヘパリンカリウムなど) が検査結果に影響する可能性があるが、一般的には問題になることはない。

3. 糖尿病非合併 CKD 患者に対する SGLT2 阻害薬の投与

Points

- 糖尿病非合併 CKD 患者において、蛋白尿を有する場合、SGLT2 阻害薬は腎機能低下の進展抑制および心血管イベントと死亡の発生抑制が期待できるため、投与を推奨する。
- 蛋白尿を有さない場合や、eGFR 20 mL/分/1.73 m² 未満での SGLT2 阻害薬の開始についてはエビデンスがないため、リスクとベネフィットを勘案して投与を検討する。

I. ●●●●●

糖尿病非合併 CKD 患者を対象患者に含む SGLT2 阻害薬の投与の有用性について検証した大規模ランダム化比較試験 (RCT) は 4 編ある¹⁻⁴⁾。その 4 編のメタ解析の結果、糖尿病非合併 CKD 患者

を対象患者に含む場合でも、SGLT2 阻害薬投与により、腎予後の改善を期待できる可能性が示された (図 1, 図 2)。

・メタ解析を行った 4 編の RCT のうち、特に糖尿病非合併 CKD 患者を対象患者に含む SGLT2 阻害薬の有用性を評価する重要な試験である

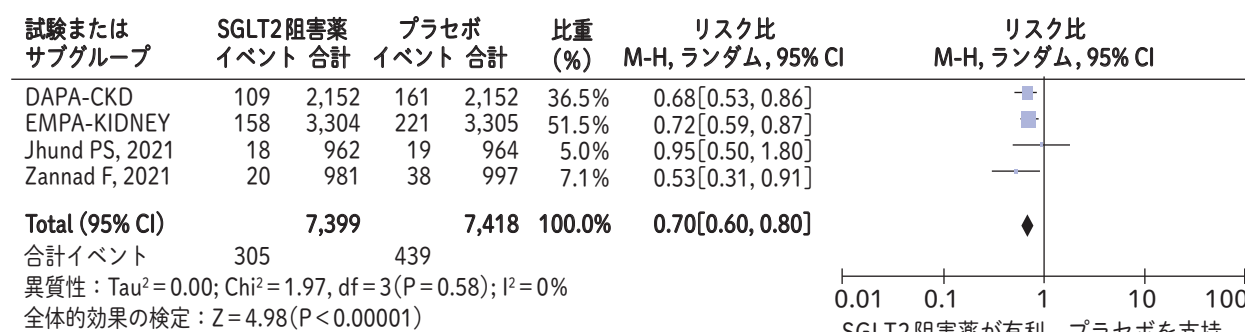


図 1 末期腎不全：腎代替療法 (RRT) の導入もしくは eGFR 15 mL/分/1.73 m² 未満への進行

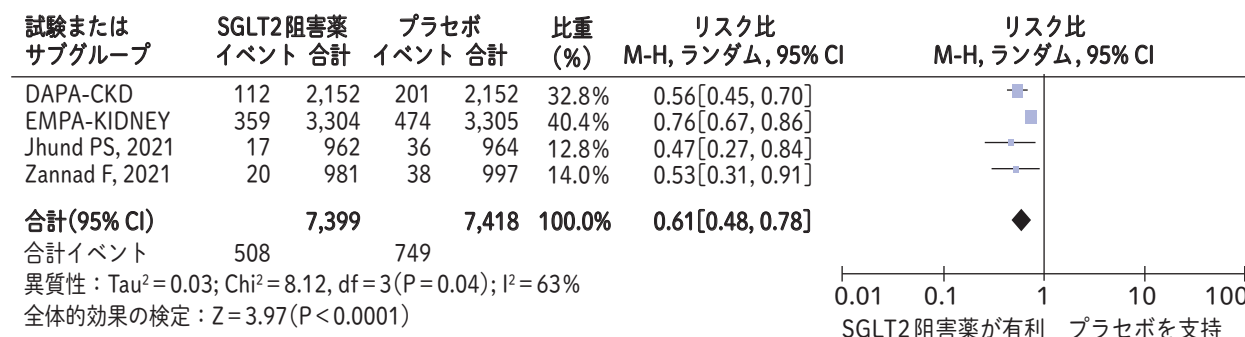


図 2 eGFR の 40%以上の低下もしくは血清 Cr 値の倍化

DAPA-CKD 試験³⁾と EMPA-KIDNEY 試験⁴⁾について以下に紹介する。

1. DAPA-CKD 試験

- ・DAPA-CKD 試験³⁾は、蛋白尿を有する CKD (eGFR 25～75 mL/分/1.73 m²) 患者 4,304 例を対象に行われた RCT である。
- ・糖尿病非合併 CKD 患者が 32%含まれており、SGLT2 阻害薬投与群でプラセボ群と比較して、腎複合アウトカム (eGFR の 50%以上の持続的な低下、末期腎不全への進展または腎臓死) が有意に抑制されていた³⁾。
- ・ベースラインにおける糖尿病合併の有無別でも、SGLT2 阻害薬の有効性は、糖尿病非合併 CKD 患者でも一貫していた⁵⁾。
- ・624 例 (14.5%) の CKD ステージ G4 の患者が含まれており、SGLT2 阻害薬の CKD ステージ G4 における有効性・安全性についても検討された⁶⁾。その結果、CKD ステージ G4 群の SGLT2 阻害薬の有効性は CKD ステージ G2/G3 群と同等で、1 年間の eGFR 低下速度についても SGLT2 阻害薬投与により有意に抑制されていた⁶⁾。有害事象の糖尿病性ケトアシドーシス、腎臓関連の有害事象、重症低血糖、脱水などはいずれも、CKD ステージ G4 の患者の SGLT2 投与群とプラセボ投与群で有意な差は認められなかった⁶⁾。
- ・CKD の原疾患別に、糖尿病性腎症、腎硬化症、糸球体腎炎、その他の 4 群に分けて、SGLT2 阻害薬の有効性が検討されたが、いずれの群でも SGLT2 阻害薬の効果は一貫していた⁵⁾。

1) EMPA-KIDNEY 試験

- ・EMPA-KIDNEY 試験は、蛋白尿の有無にかかわらず eGFR 20～45 mL/分/1.73 m² の CKD 患者、もしくは蛋白尿を有する eGFR 45～90 mL/分/1.73 m² の CKD 患者 6,609 人を対象に行われた RCT である⁴⁾。
- ・糖尿病非合併 CKD 患者が 54%含まれており、SGLT2 阻害薬投与群でプラセボ群と比較して、

腎臓複合アウトカムが有意に軽減されていた⁴⁾。この SGLT2 阻害薬の有効性は、ベースラインにおける糖尿病合併の有無別、eGFR のレベル別に行われたサブグループ解析においても一貫していた⁴⁾。

- ・ベースラインにおける蛋白尿のレベル別のサブグループ解析では、SGLT2 阻害薬投与による腎複合アウトカムの改善は、顕性アルブミン尿を呈する群では認められたが、正常～微量アルブミン尿を呈する群では認められなかった⁴⁾。ただし eGFR の 1 年の減少率は、正常～微量アルブミン尿を呈する群でも、SGLT2 阻害薬投与により、プラセボ投与と比較して緩やかになる傾向がみられた。
- ・以上より、糖尿病非合併 CKD 患者においても、SGLT2 阻害薬は腎保護効果を有すると考えられ、使用可能なクリニカルエビデンスを有する SGLT2 阻害薬の投与を推奨する。
- ・現状、eGFR < 20 mL/分/1.73 m² での SGLT2 阻害薬の新規導入についてエビデンスはない。
- ・薬剤によっては添付文書の効能・効果が“慢性腎臓病 (末期腎不全または透析施行中の患者を除く)”と記載されていることから、eGFR 15 mL/分/1.73 m² 未満では新規に SGLT2 阻害薬を開始すべきではないが、継続投与して eGFR 15 mL/分/1.73 m² 未満となった場合には、副作用に注意しながら継続する⁷⁾。
- ・また、“蛋白尿を有さない”糖尿病非合併 CKD 患者では、SGLT2 阻害薬投与による腎予後の明らかな改善を示すエビデンスはない。EMPA-KIDNEY 試験⁴⁾では、蛋白尿を有さない場合でも、SGLT2 阻害薬により eGFR 減少率が緩徐になる傾向が確認されており、“蛋白尿を有さない”糖尿病非合併 CKD 患者に対する SGLT2 阻害薬の投与は、そのリスクとベネフィットを勘案し、慎重に検討する⁷⁾。
- ・2022 年 11 月に日本腎臓学会は日本糖尿病学会と連携して“CKD 治療における SGLT2 阻害薬

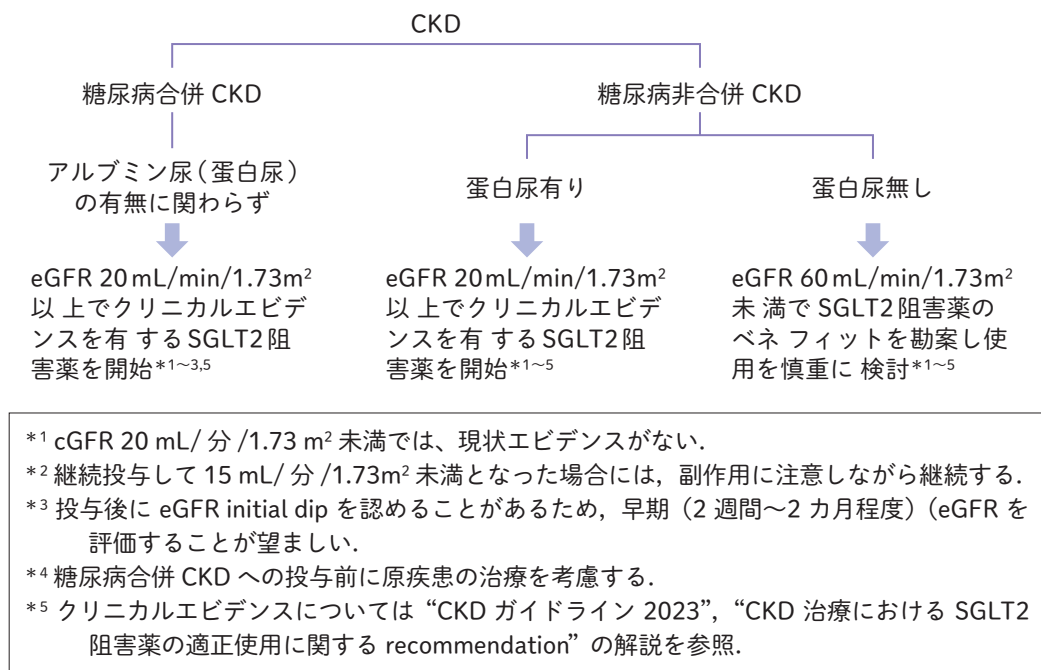


図3 CKD 治療における SGLT2 阻害薬の適正使用に関する recommendation⁷

(文献⁷より、引用・改変)

の適正使用に関する recommendation⁷⁾を发出しており、適宜、参照されたい。以下に、いく

つかのポイントをまとめる。

- ✓ SGLT2 阻害薬投与後に eGFR の低下 (initial dip) を認める場合があり、早期 (2 週間～2 カ月) の eGFR の評価と、過度に低下する場合は腎臓専門医への紹介を考慮することが推奨される。
- ✓ 糖尿病“非”合併 CKD 患者においても、食事摂取量の不足、栄養不良状態、飢餓状態、激しい筋肉運動、過度のアルコール摂取、副腎機能不全、下垂体機能不全、シックデイなどの状況下では低血糖や正常血糖ケトアシドーシスなどの代謝異常を生じる可能性があるため、SGLT2 阻害薬の中止を考慮する。食事摂取ができない手術が予定されている場合には、術前3日前から休薬し、食事が十分摂取できるようになってから再開する。

- ✓ 利尿薬を使用している CKD 患者では、脱水や急性腎障害をきたす可能性があるため注意が必要である。
- ✓ 高齢 CKD 患者への投与の際には、サルコペニアやフレイルの発症・増悪に注意する。
- ✓ SGLT2 阻害薬は糖尿病“非”合併 CKD 患者においても尿路・性器感染症の発症・増悪が懸念されるため、投与後は注意を払う必要がある。
- ✓ 多発性嚢胞腎 (PKD)、ループス腎炎、ANCA 関連血管炎、免疫抑制療法中の患者への SGLT2 阻害薬投与に関しては、現時点で十分なクリニカルエビデンスが存在しないため、これらの症例に対しては、適応について慎重に判断する。

参考文献

1. Jhund PS, et al. *Circulation* 2021 ; 143 : 298–309.
2. Zannad F, et al. *Circulation* 2021 ; 143 : 310–321.
3. Heerspink HJL, et al. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1436–1446.
4. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. *N Engl J Med* 2022 : Online ahead of print.
5. Wheeler DC, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021 ; 9 : 22–31.
6. Chertow GM, et al. *J Am Soc Nephrol* 2021 ; 32 : 2352–2361.
7. 日本腎臓学会. *日腎会誌* 2023 ; 65 : 1–10

4. RA 系阻害薬

Points

- レニン-アンジオテンシン系（RA）系阻害薬は尿蛋白を伴う CKD の進展抑制に有効である
- 腎機能障害増悪や高カリウム血症には注意が必要である。
- 進行した CKD（30 mL/分/1.73 m² 未満）において、RA 系阻害薬を中止しても腎予後は改善しないため一律的に中止する必要はない。
- RA 系阻害薬の中止は心血管系イベント発症や生命予後悪化のリスクとなる可能性があるため慎重に判断する。

I. RA 系阻害薬中止が腎予後へ与える影響（表）

- ・ RA 系阻害薬は、腎保護作用や心保護作用があることが知られており高血圧、蛋白尿を伴う CKD、駆出率低下型心不全、冠動脈疾患などの治療において重要な薬剤である。
- ・ RA 系阻害薬を開始した場合には、2～4 週間後に血清クレアチニン値と血清カリウム値を測定する。その後も定期的な測定が必要である。CKD 患者に RA 系阻害薬を投与すると、血清クレアチニン値が上昇することがある。しかし、前値から 30% 未満の上昇なら、そのまま継続投与してよい。
- ・ RA 系阻害薬の投与による蛋白尿減少や GFR 低下は、いずれも糸球体血圧の低下を反映してい

るので、結果として糸球体に対する負荷を軽減して、長期的にみれば、その後の進行を抑制する。

- ・ 血清 K5.5 mEq/L 以上の高カリウム血症をきたした場合、休薬や専門医への紹介を検討する。
- ・ 高カリウム血症は、カリウム摂取制限の指導やアシドーシスの補正、陽イオン交換樹脂または非ポリマー系陽イオン交換無機化合物の投与などにより RA 系阻害薬を中止することなく対応できる場合も多く、臓器保護作用を期待して継続することも考慮する。
- ・ GFR が 60 mL/分/1.73 m² 未満で重篤な疾患を合併している場合には AKI のリスクが高まるため RA 系阻害薬の一時的な中止が考慮される。
- ・ 進行した CKD（30 mL/分/1.73 m² 未満）における RA 系阻害薬の中止は、心血管系イベント発症や生命予後悪化のリスクとなることが 2

表 1 CKD における RA 系阻害薬の効能・有害事象と対応

効能	有害事象	対応
<ul style="list-style-type: none"> ・ 降圧作用 ・ 尿蛋白を伴う CKD の進展抑制 ・ 心保護作用（駆出率低下型心不全、冠動脈疾患など） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 開始時の腎機能低下 ・ カリウム上昇 ・ 重篤な疾患合併の際に AKI リスク増大 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 休薬を考慮（Cre の上昇が 30% 未満であれば継続可能） ・ 食事療法、アシドーシスの補正、陽イオン交換樹脂または非ポリマー系陽イオン交換無機化合物投与 ・ コントロールが難しい場合は休薬 ・ 一時的な休薬を考慮

編の観察研究で示された¹。

- ・ 2022年11月に発表された多施設共同 RCT である“STOP-ACEi trial”は、過去6カ月に RA 系阻害薬を服用し、eGFR が年間 2 mL/分/1.73 m² 以上低下している eGFR : 30 mL/分/1.73 m² 未満の CKD 患者がエントリーされた。主要評価項目とした3年後の eGFR や腎代替療法移行リスクは有意差を認めず、進行した CKD において RA 系阻害薬を中止しても腎予後は改善しな

かった。

- ・ 進行した CKD における RA 系阻害薬の中止は、腎予後を改善しないばかりか、心血管系イベント発症や生命予後悪化のリスクとなる可能性があるため慎重に判断する。一旦休薬した後、可能であれば RA 系阻害薬を再開する。

引用文献

1. Qiao Y, et al. JAMA Intern Med 2020 ; 180 : 718-726.
Fu EL, et al. J Am Soc Nephrol 2021 ; 32 : 424-435.