

腎機能に応じた投薬量の設定—eGFR 使用の注意点

委員長：堀尾 勝(大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻)

委員：木村秀樹(福井大学医学部腎臓病態内科学)

高松典通(福島大学病院検査部)

新田孝作(東京女子医科大学第四内科)

星野 忠(日本大学医学部臨床検査医学教室)

安田宜成(名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座腎臓内科)

はじめに

腎排泄性薬剤は腎機能低下に応じて血中濃度の半減期延長が認められる。このため通常量を継続投与すると、血中濃度の上昇により、過大な薬物効果、副作用の頻度の増加をきたすことになる。腎機能低下に応じて投薬量の減量が必要であるが、薬剤の添付文書や一般的な投薬量の設定表などでは、腎機能は Ccr(mL/min)で分類され、Ccr 別の投薬量設定が行われている。近年、慢性腎臓病の重症度分類は GFR で分類され、一般臨床における腎機能の評価も GFR 推算式による推算 GFR(eGFR)により行われている。このため eGFR で腎機能評価を行った場合、投薬量設定の Ccr 分類をそのまま用いてよいか、投薬量はどのように設定すべきかが問題となりうる。ここでは一般的な投薬量設定の方法、実測 Ccr、推算 Ccr、GFR 推算式による eGFR を投薬量設定に用いる場合の注意点について述べる。

薬物動態パラメーターと腎機能評価法

腎排泄性薬剤の投与量の設定には薬物動態パラメーターが重要であり、尿中未変化体排泄率、健常者、保存期腎不全患者、透析患者における血中濃度の半減期などが用いられる。腎機能低下に依存した半減期の延長を検討する場合、厳密には腎機能は体表面積補正 GFR 値(mL/min/1.73 m²)による比較が必要である。しかし、添付文書などでは健常者の腎機能は未測定のことが多く、腎機能(Ccr)測定も実測値(mL/min)での検討が一般的である。投薬量の減量が 1T、2T などの大まかな設定法であり、個体差も含まれることから、投与量の設定方法は厳密なものではなく、臨床上問題ないレベルの誤差を含んだ簡易的なものと捉えることができる。

薬剤投与量の分類に用いられている Ccr と現在の酵素法による Ccr の相違

従来、Cr は Jaffé 法により測定され、Jaffé 法による血清 Cr は現在の酵素法 Cr 値より 0.2~0.3 mg/dL 高めに測定されてきた。尿 Cr に関しては両測定法間の差はなく、このため Jaffé 法による Ccr は真の Ccr より低く計算さ

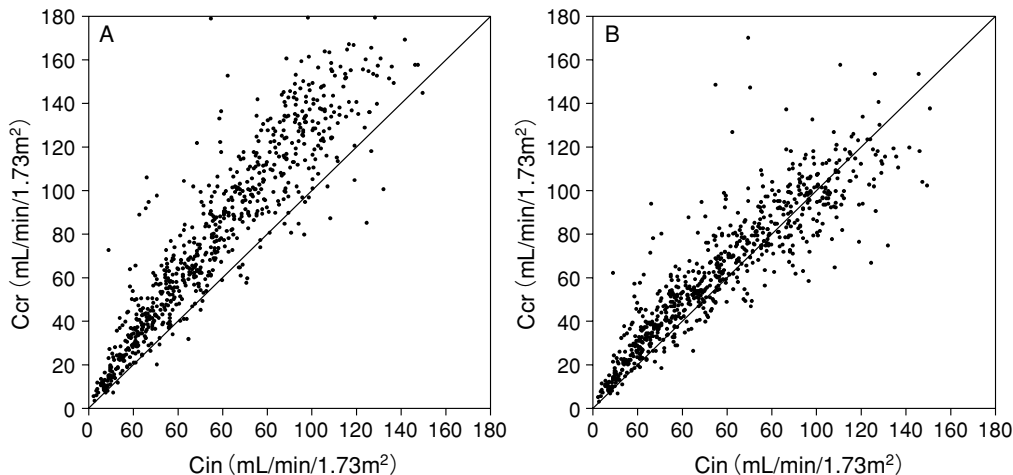


図 Ccr と GFR の相関

A : 757 例のイヌリンクリアランス (Cin) と同時測定 Ccr の相関図。Cr は酵素法で測定している。Ccr は Cin に比較し 20~30 % 高値 ($GFR=0.715 \times Ccr$) である。

B : 酵素法 Cr を Jaffé 法で測定したと仮定したときの Cin と Ccr の相関図。

酵素法 Cr = $0.977 \times \text{Jaffé 法 Cr} - 0.199$ の関係式¹⁾を用いた。

Jaffé 法 Cr による Ccr は Cin に近似している。

れる。実測イヌリンクリアランスと同時測定の Ccr (酵素法) を比較すると Ccr は 20~30 % 高値であり、GFR への補正には $\times 0.715$ の係数補正が必要である (図 A)。しかし同じ Ccr データを Jaffé 法を想定して求めると、図 B に示すように GFR に近似してプロットされる。この血清 Cr の測定誤差のため、従来、Ccr は GFR の代わりに用いられてきた。

健常者の腎機能を $Ccr=100 \text{ mL/min}$ と設定している場合は、Ccr は Jaffé 法 Ccr であり、GFR を想定して用いている。このような設定条件における Ccr 別投薬量は GFR 別投薬量と考えてよい。反対に現在の酵素法 Cr 値による実測 Ccr、推算 Ccr は設定当時の Jaffé 法 Ccr より高くなり、若干ではあるが投薬量は多めに設定されうる。多くの場合、誤差の範囲内と考えられるが、現在の実測 Ccr、推算 Ccr は高めに計算されることに注意すべきである。

投薬量の設定方法

腎機能低下症例の投薬量設定には補正係数が利用される。通常投薬量に補正係数を掛けるか、投薬量は同じで投与間隔を (1/補正係数) 倍に延長する方法が選択される。薬物濃度が重要な場合 (抗生物質など) は後者が選択される。補正係数の推定には以下の方法が用いられる。

1. Giusti-Hayton の式²⁾

一定時間の採尿を行い、薬物投与量と尿中排泄の割合から尿中未変化体排泄率を求める。経口薬物は吸収の問題があるので使用できない。半減期の 7 倍の時間の採尿が理想的であるが、しばしば採尿期間が不十分な場合がある。尿中未変化体排泄率が 0.85 であれば、85 % は腎排泄、15 % は腎外排泄とみなすことができる。Giusti-Hayton の式により補正係数は以下の式で算出できる。

$$\text{補正係数} = 1 - \text{尿中未変化体排泄率} (1 - \text{患者の腎機能} / \text{健常者の腎機能})$$

通常、健常者の腎機能は未測定であり $Ccr=100\text{ mL/min}$ と設定されている。尿中未変化体排泄率が 0.85 で $Ccr=50\text{ mL/min}$ の場合、補正係数は $1-0.85\times(1-50/100)=0.575$ となり、投薬量は通常量の $\times 0.575$ 倍と計算される。 Ccr は GFR を想定しており、この方法で得られた Ccr 別の投与量はそのまま GFR 別の投与量と考えてよい。

例 1：フルマリン

フルマリンの添付文書では尿中未変化体排泄率は 0.8~0.9 である。

0.85 とすると

$GFR=30\text{ mL/min}$ では補正係数は $1-0.85\times(1-30/100)=0.405$

と計算される。

投薬量を 40% に減量するか、投与間隔を 2.5 倍に延長する必要がある。

2. Dettli の方法³⁾

透析患者の半減期(H)と健常者の半減期(N)のみが得られている場合は、健常者の腎機能は $Ccr=100\text{ mL/min}$ 、透析患者では $Ccr=0\text{ mL/min}$ と設定し、2 点を用いて腎機能(Ccr)に応じた補正係数が得られる。

補正係数 $= N/H + Ccr/100 \times (1 - N/H)$

この方法においても健常者の腎機能を $Ccr=100\text{ mL/min}$ と設定しているの、 Ccr 別の投与量はそのまま GFR 別の投与量と考えてよい。

例 2：バルトレックス

バルトレックスの添付文書によると、健常者半減期は 3.6h、HD 患者で半減期は 5 倍に延長すると記載されている。

補正係数 $= 0.2 + GFR/100 \times (1 - 0.2)$ であり、補正係数は $GFR=50\text{ mL/min}$ で 0.6、 $GFR=20\text{ mL/min}$ で 0.36 となる。

3. 保存期腎不全患者の腎機能(Ccr)と半減期が実測されている場合

消失速度定数 $= 0.693/\text{半減期}$ とし、腎機能(Ccr)を X 軸、消失速度定数を Y 軸にプロットすると、直線回帰により腎機能から消失速度定数を求める回帰式が得られる。この場合は Ccr は実測値であり、 GFR との相違が問題となるが、Jaffé 法 Ccr は実測 GFR に近似しており、 Ccr 別の投与量はそのまま GFR 別の投与量となる。新しい薬剤で、酵素法 Cr 値による実測 Ccr を用いて半減期を検討している場合などは、 $Ccr > GFR$ であり、必要に応じて補正($GFR=0.715 \times Ccr$)が必要となる。

例 3：ブレディニン

添付文書には上記の方法による計算式と、 Ccr 別の半減期が記載されている。

回帰式：排泄速度定数 $= 0.0036 \times Ccr + 0.0052$

健常人の排泄速度定数 $= 0.693/2.2$

補正係数 $= (0.0036 \times Ccr + 0.0052) \times 2.2 / 0.693$

$Ccr=50\text{ mL/min}$ では補正係数は 0.588

$Ccr=10\text{ mL/min}$ では補正係数は 0.131

補正係数が1.0(健常者)となる Ccr は 86 mL/min と計算され、Ccr は GFR と考えてよい。

GFR の単位について

薬剤の吸収、蛋白結合率などを無視すると、薬剤の投与量は体格(体重、体表面積)と総クリアランス(代謝・排泄能力)により調節されるべきと考えられる。

しかし通常、成人では前者は考慮されないことが多い。抗癌薬であるカルボプラスチンの投薬量設定には以下の Calvert の式が用いられる⁴⁾。

$$\text{投与量(mg)} = \text{設定 AUC} \times (1.2 \times \text{GFR} + 20)$$

AUC はカルボプラスチンの血中濃度下面積、式中の GFR の単位は mL/min である。Calvert らは体表面積補正值(mL/min/1.73 m²)を用いて腎機能に関して投薬量を補正し、さらに体重などで体格に応じた投薬量の調節を行うより体表面積未補正の GFR(mL/min)を用いて同時に両者を補正したほうが簡便であるとしている。この場合、腎機能(mL/min/1.73 m²)正常で GFR(mL/min)が低い場合、体格が小さいことを意味し、体表面積に応じた減量が可能となる。

一般臨床での腎排泄性薬剤の使用においても、体格による補正が行われないと想定され、このため投薬量設定の GFR 分類は mL/min で行うのが安全である。GFR 推算式の eGFR は体表面積補正值(mL/min/1.73 m²)で算出されるので、体格が標準体型から大きく異なっている場合は、以下の式により体表面積未補正の GFR に変換する。

$$\text{体表面積(m}^2\text{)} = \text{体重(kg)}^{0.425} \times \text{身長(cm)}^{0.725} \times 7184 \times 10^{-6}$$

$$\text{体表面積未補正 GFR(mL/min)} = \text{eGFR(mL/min/1.73 m}^2\text{)} \times \text{体表面積/1.73}$$

腎機能低下症例の薬物使用にあたっては、GFR 推算式による eGFR 値を従来の Ccr とほぼ同等とみなして使用できる。ただし、体格が極端に小さいなどの場合は体表面積補正值を未補正值に変換して用いる。

まとめ

腎機能低下症例の薬物使用にあたっては、標準体型の場合は GFR 推算式による eGFR 値(mL/min/1.73 m²)を従来の Ccr(mL/min または mL/min/1.73 m²)とほぼ同等とみなして使用できる。ただし、体格が極端に小さいなどの場合は eGFR 値を体表面積未補正の eGFR(mL/min)へ変換して用いる。

文 献

1. Horio M, Orita Y. Comparison of Jaffé rate assay and enzymatic method for the measurement of creatinine clearance. *Jpn J Nephrol* 1996 ; 38 : 296-299.
2. Giusti DL, Hayton WL. Dosage regimen adjustments in renal impairment. *Drug Intel Clin Pharmacy* 1973 ; 7 : 382-386.
3. Dettli L. Drug dosage in renal disease. *Clin Pharmacokinet* 1976 ; 1 : 126-134.
4. Calvert AH, Newell DR, Gumbrell LA, et al. Carboplatin Dosage : Prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* 1989 ; 7 : 1748-1756.