

腎機能を正しく評価するための 10 の鉄則改訂 8 版

2019.11.22

熊本大学薬学部生命科学研究部・薬学部 臨床薬理学分野 平田純生

旧版に 5 番目のラウンドアップは「強制栄養をしていない」付け加えました。

今回の改定のポイント

我々の臨床検討において以下の結果が示されました。

- 1) 血清 Cr 値による腎機能推算値を過大評価するのは「痩せた高齢者」ではなく寝たきり患者などの活動度の低いサルコペニア高齢者です。痩せていても筋肉量が少ないとは限らないこと、そしてこのような症例で eGFR の過大評価は著明ですが、推算 CCr はサルコペニア高齢者には意外と合っており、eGFRcys が最も優れていました¹⁾。活動度の指標として Barthel Index などが有用であることも明らかになりました¹⁾
- 2) 血清 Cr 値 0.6 未満の推算 CCr のラウンドアップは推奨されません (unpublished data)。
- 3) 介護不要で歩行可能高齢者の腎機能推算値として eGFRcr は優れていることが明らかになりました²⁾。もちろん、高齢者全般に対して eGFRcys は優れています^{1) 2)}。
- 4) アスリートなど筋肉量の多い人では血清 Cr 値による腎機能推算値では過小評価されますが、シスタチン C の有用性は高くないことが明らかになりました³⁾。

さらに「バルトレックス[®]錠及び顆粒適正使用に関するお願い⁴⁾」において 70 歳以上の患者・体重 40kg 以下の患者、女性の患者は腎機能が低下している可能性があるため、投与量の調節が必要と記載されていることや、ダビガトランによる死亡者 24 名中 21 名が 70 歳以上であったこと⁵⁾、我々の報告でもプレガバリンの副作用は高齢者で体重の軽い症例で腎機能が低ければ低いほど添付文書よりさらに減量が必要ということが明らかになりました⁶⁾。やはり**小柄な高齢者で腎排泄性薬物の副作用発症率が極めて高いという報告が多くあります**。そこで、「腎機能を正しく評価するための 10 の鉄則」もその傾向に則り、高齢者薬物適正使用に的を絞って改訂しました。

ただし「10 の鉄則」はあくまで平田の私見であり、まだまだ解明されていないことも多いですので、今後の臨床検討により少しずつ改善する必要があります。現段階で責任が取れるものではありません。使用される先生方のお考えの参考になればと思って公開しております。

引用文献

- 1) Nakatani S, Maeda K, Akagi J, Ichigi M, Murakami M, Harada Y, Utsumia Y, Fukunaga M, Narita Y, Kondo Y, Ishitsuka Y, Tetsumi Irie T, Kadowaki D, Hirata S: Coefficient of determination between estimated and measured renal function in Japanese patients with sarcopenia may be improved by adjusting for muscle mass and sex: a prospective study. Biol Pharm Bull 42(8): 1350-1357, 2019
- 2) Kawakami M, Hirata S, Mizuta M, Hidaka D, Sano H, Isobe K, Nakatani S, Yuki Narita N: Modified serum creatinine-derived equations with muscle mass-adjusted estimation of renal function and serum cystatin C-derived estimated glomerular filtration rate in elderly individuals. Int J Clin Pharmacol Ther 57(2): 229-239, 2019
- 3) Ichigi M, Narita Y, Saruwatari J, Kondo Y, Ishitsuka I, Irie T, Kadowaki D, Hirata S: Investigation of methods for more accurate estimation of kidney function in people with high muscle mass. Clin Nephrol: under submission.
- 4) グラクソスミスクライン株式会社: バルトレックス錠及び顆粒適正使用に関するお願い 2017 年 3 月
- 5) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社: プラザキサカプセル 75mg プラザキサカプセル 110mg 市販直後調査・最終報告 2011 年 11 月
- 6) 成末まさみ, 杉本悠花, 柴田龍二郎, 大坪俊夫, 平田純生: プレガバリンは腎機能を考慮した推奨用量でも腎機能低下患者の有害事象発生率が高い. 透析会誌 48 (3): 155-161, 2015

1

固定用量の薬物投与設計には個別 eGFR (mL/min) を使う。血清 Cr は使わない。

標準体型*¹の男性以外では固定用量*²で示された薬物投与設計には標準化 eGFR (mL/min/1.73m²) は使わない。

注1：標準体型：身長 170cm、体重 63kg の人、160cm、体重 70kg の人、身長 180cm、体重 57kg の人も 1.73m² と計算される。

注2：固定用量：体格が考慮されていない用量であり、現在の添付文書のほとんどがこの用量。

バラシクロビルやプレガバリン、ダビガトランなどの腎排泄型薬物による副作用発症症例は小柄な後期高齢女性が圧倒的に多いため、腎機能だけではなく体格を考慮した投与量の減量が必要である。ハイリスク薬を投与する場合には血清 Cr 値が正常値、あるいは低値だからといって小柄な高齢女性に常用量投与しない。

バリシチニブ（オルミエント[®]錠）の腎機能表記は標準化 eGFR (mL/min/1.73m²) だが、ハイリスク薬の場合、個別 eGFR (mL/min) を使わないと小柄な高齢者で副作用が起こりやすくなる。

2

抗投与量が体格用量(抗菌薬・抗がん薬などで mg/kg や mg/m² になっている)の場合には標準化 eGFR (mL/min/1.73m²) を使う。

なぜなら標準化 eGFR (mL/min/1.73m²) は体格データを含まないが個別 eGFR (mL/min) には身長・体重を含んでいるので二重補正し、小柄な人では薬用量が過小になって効果が期待できず、大柄な人には過量投与になって副作用が表れやすくなるため。

3

筋肉量の少ない患者は血清 Cr 値による eGFR_{cr} は腎機能を過大評価する。

寝たきり高齢者や活動度の低い要介護高齢者、四肢欠損患者などの筋肉量の少ないこのように筋肉量の減少した患者には実測 CCr_x×0.715 を GFR として評価するか eGFR_{cys} が適している。推算 CCr は eGFR_{cr} に比し過大評価しにくい。

痩せた高齢者でも筋肉量が少ないとは限らない。Barthel Index などの活動度指標の低い患者の筋肉量は少ないため、血清 Cr を基にした腎機能推算値を過大評価してしまう。

4

若年者あるいは介護不要で歩行可能高齢者の腎機能推算値として eGFR_{cr} は優れている。高齢者では eGFR_{cys} はもっと優れている。

5

強制栄養をしていない症例の推算 CCr のラウンドアップ法は腎機能を過小評価してしまうことが多い。

寝たきり患者などで血清 Cr 値が 0.6mg/dL 未満の場合、血清 Cr 値として 0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を用いると、eGFR による腎機能の過大評価による薬物過量投与を防ぐことができるが、このような症例ではもともと eGFR の値が不正確なためラウンドアップ法によって腎機能の把握が正確になるわけではない。また強制栄養をしていない症例の推算 CCr のラウンドアップは腎機能を過小評価してしまう。

CG 式に 0.06mMol(0.68mg/dL)のラウンドアップは意外とあっているという報告（日腎薬誌 2018; 7: 3-12）があるが、寝たきり症例でも平均 BMI が 20.1±3.33kg/m² なので強制栄養によって体重が増加している方を含んでいるからラウンドアップが良かったという結果になったと考える。

痩せていても活動的な症例の場合、腎機能がよい可能性があるため医療者自身の目で症例の活動度と栄養状態を確認すること。

0.6 代入法によって安全性は高くなるが、有効性を担保することはできない。ラウンドアップ法によって腎機能を過小評価してしまうという報告が多いため、推奨されない。上記症例では実測 CCr_x×0.715 で GFR として評価するか、eGFR_{cys} による腎機能評価が望ましい。

6

肥満患者の推算 CCr 算出のための体重には、補正体重または理想体重を用いる。

理想体重を用いると腎機能を過小評価することが多いため、通常の肥満患者には補正体重が用いられる。極端な脂肪太りでは理想体重を用いた方が良いかもしれない。

補正体重 (Adjusted body weight: kg) = 理想体重 + $[0.4 \times (\text{実測体重} - \text{理想体重})]$

理想体重 (Ideal body weight: kg 男性) = $50 + \{2.3 \times (\text{身長} - 152.4)\} / 2.54$

理想体重 (女性) = $45.5 + \{2.3 \times (\text{身長} - 152.4)\} / 2.54$

7

添付文書の腎機能表記が CCr であっても eGFR を用いてよい。

今までの添付文書記載の腎機能として記載されている CCr は、ほとんど Jaffe 法による血清 Cr 値測定による。CCr_{Jaffe} は GFR に近似するため、eGFR を用いてもよいことを FDA が認めている (<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM204959.pdf>)。

安全域の広い薬物であれば CCr_{Jaffe} の代わりに CCr_{Enz} を用いても大過ない。カルボプラチンなどのハイリスク薬で治験が CCr_{Jaffe} によって行われていることが明らかな場合は Cockcroft-Gault (CG) 式の血清 Cr に患者の血清 Cr_{Enz} に 0.2 を加えた値を代入して求めた推算 CCr が適しているという報告がある (Ando M, et al: Clin Cancer Res 6: 4733-4738, 2000)。

8

60 歳末で全身炎症 (SIRS) により ICU 管理下にて血管作動薬・輸液の投与を受けている患者では、過大腎クリアランス (ARC) により腎機能が高くなっていることがある。

ICU の若年者では標準化 eGFR が 150 mL/min/1.73m² 程度に上昇することがある。ARC の場合、血清 Cr 値は 0.6mg/dL 未満になることがあるが、本当に腎機能が高くなっているため、0.6 mg/dL を代入するラウンドアップ法を使わない。ARC では腎排泄性抗菌薬の過小投与が危惧される。

9

シスタチン C は軽度腎機能低下の感度は血清 Cr 値に優るが、末期腎不全では頭打ちになるので、血清 Cr 値の方が優れている。

シスタチン C は万能ではない。eGFR_{cys} は筋肉の減少した症例には適しているが、**筋肉量の多いアスリートの腎機能は予想に反し予測性は低い**。甲状腺機能亢進症、高用量ステロイド投与、高度蛋白尿、2 型糖尿病などで血清シスタチン C 値は上昇し、腎機能を過小評価することが報告されている。甲状腺機能亢進症・高用量ステロイドでは筋肉量が減少することがあり、血清 Cr 値では腎機能を過大評価されると、実測 CCr を測定するしか腎機能を評価できないこともある。

10

ST 合剤、シメチジン、コビシスタットは尿細管におけるクレアチニンの尿細管分泌を阻害するため、腎機能の悪化がなくても血清 Cr 値がわずかに上昇する。

これらの薬物の血清 Cr 値に及ぼす影響は最大で 30% であるが、実際にはそれより低く、トリメトプリムで 10~20% 以下である (Br J Clin Pharmac 1981; 12: 701-703)。クレアチンサプリメントの影響は 10~40% 程度の上昇 (Lugaresi R, et al: J Int Soc Sports Nutr 2013; 10: 26 および Br J Sports Med 2000; 34: 284-288)。

附則 1

ネフローゼ症候群などによる低アルブミン血症や糖尿病患者ではクレアチニンの尿細管分泌が増加し、腎機能を過大評価してしまうことがある？

糖尿病患者で臨床試験をやっていますが、今のところ腎機能を過大評価する傾向は認められていません。

附則 2

畜尿 CCr は蓄尿忘れがないよう、「蓄尿忘れがあれば必ず伝えてください。連絡ミスがあると薬が効かなくなる恐れがあります」と指導する。

附則 3

若年者の推算 CCr には 0.789 をかけて個別 eGFR として評価するが、高齢者の推算 CCr には 0.789 をかけない。

用語解説

クレアチニンクリアランス (CCr)

推算 CCr: Cockcroft-Gault (CG) 式による推算 CCr (mL/min) **実測 CCr:** 実測 CCr (mL/min)

血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR

標準化 eGFR: 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m²) **個別 eGFR:** 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

血清シスタチン C 値をもとにした推算 GFR

標準化 eGFR_{cys}: 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m²) **個別 GFR_{cys}:** 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

血清シスタチン C 値をもとにした推算 GFR か血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR か混同しそうになるときに限り、血清クレアチニン値をもとにした推算 GFR を以下のように示す。

標準化 eGFR_{cr}: 体表面積補正 eGFR (mL/min/1.73m²)

個別 GFR_{cr}: 体表面積未補正 eGFR (mL/min)

クレアチニン測定法による違いについて、酵素法か Jaffe 法か判別しにくい時には以下のように記載する場合がある。

酵素法の場合

推算 CCr_{Enz}: クレアチニン測定法が酵素法による CG 式による推算 CCr (mL/min)

実測 CCr_{Enz}: クレアチニン測定法が酵素法による実測 CCr (mL/min)

Jaffe 法の場合

推算 CCr_{Jaffe}: クレアチニン測定法が Jaffe 法による CG 式による推算 CCr (mL/min)

実測 CCr_{Jaffe}: クレアチニン測定法が Jaffe 法による実測 CCr (mL/min)