

5 腎機能に応じた投与设计方法

POINT!

腎不全患者の投与设计を行う場合、腎機能に応じた投与量、投与間隔を算出するGiusti-Hayton法、血清クレアチニン値からクレアチニンクリアランスを推定する日本人向け腎機能推測式がある。

1 腎機能に応じた投与量、投与間隔を算出するGiusti-Hayton法

総論②で述べた、Kelの低下の程度、 $t_{1/2}$ の延長の程度により、投与量、投与間隔を求めるGiusti-Hayton法³⁾についてこの章では詳しく解説する。

(1) 腎障害時の半減期の延長の程度によって求める方法

投与補正係数(R) = (腎不全患者のKel) / (腎機能正常者のKel)

ただしKel = $0.693/t_{1/2}$

という反比例の関係であるため、

投与補正係数(R) = (健常者の $t_{1/2}$) / (腎不全患者の $t_{1/2}$)

という式でも表すことができる。

(2) 薬物の尿中未変化体排泄率と患者の腎機能から求める方法

投与補正係数(R) = $1 - \text{尿中未変化体排泄率} \times (1 - \text{腎不全患者の} \text{CL}_{\text{Cr}}/\text{CL}_{\text{Cr Normal}})$

$R = 1 - fe(1 - kf)$

ただしR：投与補正係数，fe：尿中未変化体排泄率，kf：腎障害の度合い = $\text{CL}_{\text{Cr RF}}/\text{CL}_{\text{Cr Normal}}$ [一般的に100mL/minとしてよい]

このようにして得られた投与補正係数(R)を利用すると、腎不全患者への投与量は

投与量 = 常用量 × 投与補正係数

$D_{\text{RF}} = D \times R$

ただし D_{RF} ：腎不全患者の投与量，D：腎機能正常者の投与量

一方、投与量を変えずに投与間隔を変更する際には、

投与間隔 = 正常腎機能者の投与間隔 / 投与補正係数

で算出する。

$$I_{RF} = I_{\text{normal}} \times (1/R)$$

ただし I_{RF} ：腎不全患者の投与間隔， I_{normal} ：正常腎機能者の投与間隔

例題 1：ジゴキシンの維持投与量設計

腎不全患者の CL_{Cr} と薬物の尿中未変化体排泄率を用いた投与補正法（Giusti-Hayton法）により， CL_{Cr} が10mL/minの患者のジゴキシンの投与設計を行いなさい。ただし正常腎機能者のジゴキシンの維持量は0.25mg/日，尿中未変化体排泄率は80%とする。

解答： $R = 1 - 0.8 \times (1 - 10/100) = 0.28$

補正投与量 $= 0.28 \times 0.25\text{mg} = 0.07\text{mg} = 0.07\text{mg/日}$ となり，0.07mgを毎日投与する方法か，あるいは，投与間隔 $= \text{通常投与間隔} \times 1/R = 24\text{hr}/0.28 = 85.7\text{hr}$ となり，85時間おき ≈ 3.5 日おき，つまり週2回0.25mgを投与する方法となる。しかしジゴキシンは有効治療域の狭い薬物であるため，安全かつ有効に用いるにはピーク値とトラフ値の幅を狭くし，0.125mgを週4回投与するほうがよいであろう。ジゴキシンは半減期が長く，定常状態に達するのに時間がかかるため，初回投与量は通常用量を用いる。あるいは心房細動などですみやかな効果を期待する場合には急速飽和療法が有効であるため，総論②.5例題3を参照されたい。

2 血清クレアチニン値からGFRを推定する日本人向け腎機能推算式⁴⁾

上記のGiusti-Hayton法には腎機能を表すマーカーとしてGFRが必要であるが，日常臨床では蓄尿の必要なGFRの測定が頻繁に行われることはなく，通常，血清クレアチニン（Cr）値が測定されている。そのため患者の血清Cr値からGFRを推定する方法について説明する。患者のGFRが不明の場合には血清Cr値，年齢，性別からGFRを推定する。その推定式で最も信頼性の高い日本人向け腎機能推算式⁴⁾を紹介する。

日本人向け腎機能推算式：

$$eGFR(\text{mL}/\text{min}/1.73^2) = 194 \times Cr^{-1.094} \times Age^{-0.287} \times 0.739(\text{女性})$$

女性は筋肉量が少ないため，0.739をかける。

ただし標準体格（身長170cm，体重63kgでは 1.73^2 になる）でない症例に対しては体表面積を求めるためのDu Boisの式を用いて体表面積補正をする必要がある。

Du Boisの式⁵⁾

$$BSA(\text{m}^2) = \text{体重}(\text{kg})^{0.425} \times \text{身長}(\text{cm})^{0.725} \times 0.007184$$

総論②で示したように小柄な高齢者では腎機能を過大評価してしまうことがあり、Cockcroft-Gault法⁶⁾を用いるとより正確な投与設計が可能になる場合がある。

$$\text{推定CL}_{\text{Cr}}(\text{mL}/\text{min}) = \frac{(140 - \text{年齢}) \times \text{体重}(\text{kg}) \times 0.85(\text{女性})}{72 \times \text{血清Cr}(\text{mg}/\text{dL})}$$

女性の場合は筋肉量が少なくクレアチニンの産生量も低いため、0.85をかける。また肥満患者の場合は除脂肪体重(LBW)を用いるべきである。

男性の場合：LBW(kg) = 50 + (身長 - 152.4) × 0.89

女性の場合：LBW(kg) = 45.4 + (身長 - 152.4) × 0.89

ただしここでの身長はcmで表す。

血清Cr値が男性では1.5mg/dL以下、女性では1.0mg/dL以下(年齢・体格により異なる)の場合はブライント領域(第1章図15参照)で、GFRを正確に予測しがたい。このように軽度腎障害の場合には血清Cr値ではGFRが低下する初期段階を正確に捉えることができないのが問題である。そのため早期の腎機能診断マーカーとして注目されているのが血清シスタチンC^{*5)}値である。血清Cr値のブライント領域では、GFRが30mL/min以下にならないと血清Cr値の顕著な上昇は認められないが、シスタチンCはGFRが70mL/min以下の場合、ほぼ全例で上昇するため、血清シスタチンC値よりGFRを推算するSjöström式が用いられている⁷⁾。

血清シスタチンCを用いたSjöström式⁷⁾：

$$\text{eGFR}(\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2) = 124/\text{血清シスタチンC値} - 22.3$$

*5) シスタチンC：分子量13,000の塩基性小分子蛋白質でcystein proteaseの機能を抑制するanti-proteaseとして働き、酵素による細胞・組織障害を抑制し、生体防御機構にも関係している。血清濃度は0.8(0.5~1.0)mg/Lで、全身の有核細胞から常に一定の速度で産生され、複合体を形成せず完全に糸球体濾過されるため、血清濃度が腎機能マーカー(GFR予測物質)になる。シスタチンCは近位尿細管で再吸収されるためクリアランスのマーカーにはならないが、GFRが70mL/min以下の早期に上昇するため、血清Cr値よりも優れた腎機能マーカーになると考えられる。