



# 新CKD基準に基づく 抗ヘルペスウイルス薬の安全・適正使用

岩月 啓氏 先生 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚科 教授

## ファムシクロビルによる副作用発現事例 および腎機能低下患者への投与方法

既存の経口抗ヘルペスウイルス薬は腎排泄型の薬剤であり、腎機能低下患者への投与には、注意が必要である。ファムシクロビル(FCV)は2008年の発売以降2015年11月までに、腎障害関連(急性腎不全、腎機能障害等)18例、脳症関連(脳症、中毒性脳症等)3例の副作用が報告されている<sup>1)</sup>。これらの副作用は70歳代および80歳代に比較的多く発現しており、帯状疱疹患者数のピークが少し若い60歳代・70歳代であること<sup>2)</sup>を考えると、高齢患者でより副作用が発現しやすいと思われる(表1)。また、腎障害関連の副作用発現症例18例に性差はみられなかったが、併用薬(アスピリンやケトプロフェンを除く)の使用が判明している15例のうち、7例が非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)を併用していた。

FCVはクレアチニンクリアランス(CLcr)を指標に投与間隔をあける減量投与が添付文書に示されているが、最近の臨床現場では腎機能の評価に推算糸球体濾過量(eGFR)を用いることが増えている。eGFRは血清クレアチニン(Scr)値と年齢(Age)より腎機能を推定する指標であり、 $[eGFR(mL/分/1.73m^2) = 194 \times Age^{-0.287} \times Scr^{-1.094}]$ 、女性ではさらに0.739を乗じて算出する。ただし、eGFRは体表面積が1.73m<sup>2</sup>の標準的な体型(170cm、63kg)に補正した場合の数値で算出されるため、患者が標準的な体型と大きく異なる場合には注意が必要である。

クレアチニン(Cr)は糸球体と尿細管の両方から排泄されるため、CLcrは糸球体濾過量(GFR)より20~30%高くなるとされている。eGFRをCLcrに置き換えるにはその分を考慮しないといけないが、安全性を考慮してeGFRをCLcrにそのまま代入し、薬剤投与量を決定する場合もある。

表1 FCV治療中の腎障害関連、脳症関連  
副作用発現症例の年代別発症数

年齢	男性	女性	合計
60歳代	0人	1人	1人
70歳代	5人(1)	4人	9人(1)
80歳代	4人(1)	3人	7人(1)
90歳代	1人(1)	3人	4人(1)
合計	10人(3)	11人	21人(3)

( ): 脳症

2008年7月~2015年11月 マルホ株式会社社内資料より集計

## 外来で行う腎機能評価のポイント

外来での腎機能評価には、Scr、eGFR、蛋白(アルブミン)尿および慢性腎臓病(CKD)危険因子などを指標として用いるが、腎機能を適切に評価するためにはそれぞれの指標の特徴を把握することが重要である。

Scrは最も簡便な腎機能評価の指標である。しかし、ScrはCLcrが正常値の50%程度まで低下しなければ上昇しないため、早期の腎機能障害の判定には適さない<sup>3)</sup>。さらに、Crは筋肉由来の物質であることから、細身の女性や筋肉量が少ない高齢者では腎機能が低下していても上昇しづらく、腎機能を過大評価しかねないため注意が必要である。

eGFRは、前述のとおり最近の臨床現場で多く利用されている指標である。一般的に女性では低く、加齢とともに低下するが、高血圧等の基礎疾患があると低下率が增大する<sup>4)</sup>。

蛋白(アルブミン)尿は日本腎臓学会刊行のCKD診療ガイド2012で新たにCKDの重症度分類に加えられた評価指標であり、eGFRとは独立したCKDの危険因子である<sup>5)</sup>。軽度蛋白尿(0.15~0.49g/日)の場合、GFRが90mL/分/1.73m<sup>2</sup>以上であっても死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクが上昇する(図1)。したがって軽度のGFR低下かつ微量の蛋白尿が認められる場合は、腎機能障害の可能性を想定すべきと考えられる。

図1 CKDの重症度分類(CKD診療ガイド2012)

原疾患	蛋白尿区分	A1	A2	A3
糖尿病	尿アルブミン定量(mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
	尿アルブミン/Cr比(mg/gCr)	30未満	30~299	300以上
高血圧/腎炎 多発性嚢胞腎 移植腎 不明/その他	尿蛋白定量(g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
	尿蛋白/Cr比(g/gCr)	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上
GFR区分 (mL/分/ 1.73m <sup>2</sup> )	G1 正常または 高値	≥90		
	G2 正常または 軽度低下	60~89		
	G3a 軽度~ 中等度低下	45~59		
	G3b 中等度~ 高度低下	30~44		
	G4 高度低下	15~29		
	G5 末期腎不全 (ESKD)	<15		

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、心血管死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。

KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変  
日本腎臓学会 編、CKD診療ガイド2012、p.3

さらに、生活環境におけるCKDの危険因子として、糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、喫煙が挙げられる<sup>4)</sup>。これらの有無を問診によって確認することが必要である。

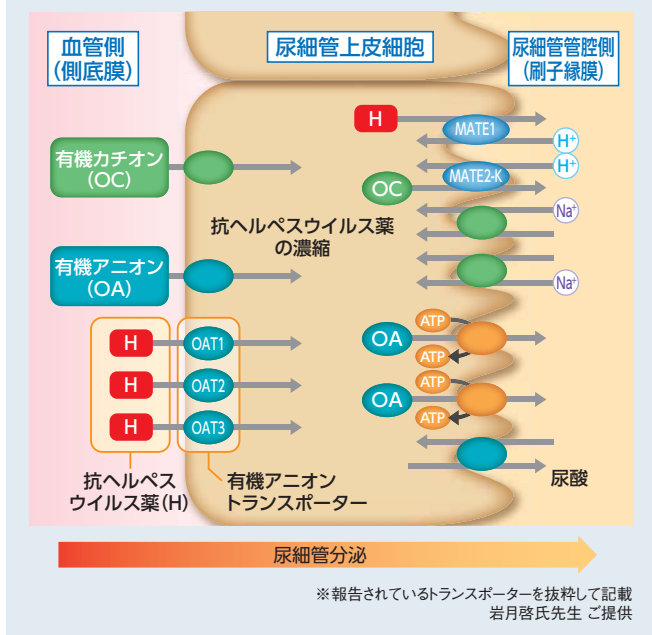
## 抗ヘルペスウイルス薬と薬剤性腎障害、他剤併用の注意点

既存の経口抗ヘルペスウイルス薬の排泄にはトランスポーターが関与することが明らかになっており、糸球体濾過だけでなく、近位尿細管でも分泌される。尿細管分泌の過程で有機アニオントランスポーターを介して血液から尿細管上皮細胞に濃縮的に取り込まれるため、細胞毒性を引き起こす可能性が指摘されている(図2)<sup>6-8)</sup>。また、排泄過程で濃縮された薬物は、薬物濃度が溶解度を超えると結晶化を起こすことがある。これが閉塞性腎不全等の薬剤性腎障害を引き起こす一因となる。

さらに、帯状疱疹の痛みの治療に併用されるNSAIDsが抗ヘルペスウイルス薬による腎機能障害を助長する場合がある。NSAIDsはシクロオキシナーゼを阻害することによりプロスタグランジンの産生を抑制する。その結果、血管拡張が抑制されて腎血流量が減少し、抗ヘルペスウイルス薬の排泄が滞ることで、腎機能障害が生じやすくなると考えられている。したがって、帯状疱疹の痛みの治療にはNSAIDsでなくアセトアミノフェンが適している。ただしアセトアミノフェンは一般的に抗炎症作用がNSAIDsよりも弱いとされているため、十分量を投与する必要がある。私見ではあるが、成人の帯状疱疹の痛みに対するアセトアミノフェンの用法・用量は1,200-1,800mg/日程度\*ではないかと考えている。今後、帯状疱疹の痛みの緩和に対するアセトアミノフェンの至適用法・用量が検討されることが望まれる。

\*一部承認外

図2 尿細管における抗ヘルペスウイルス薬の挙動



## 患者背景を考慮した抗ヘルペスウイルス薬投与のポイント

副作用発現を防止するためにも、抗ヘルペスウイルス薬投与前の腎機能把握および投与時の併用薬の選択に加え、患者背景を考慮することは重要なポイントとなる。基礎疾患に全身性エリテマトーデスを有するがコントロール良好であり、eGFRも正常であった女性の帯状疱疹患者で腎機能障害が疑われる所見を経験したことがある。この患者では、抗ヘルペスウイルス薬およびNSAIDs投与開始1週間でScr値の上昇およびeGFRの急激な低下が確認された。投与前にはすでに脱水傾向にあったと推測され、そこに抗ヘルペスウイルス薬と、NSAIDsが加わって腎機能が低下したものと考えられる。このような症例では、腎機能障害を防ぐために、脱水状態の把握とともにNSAIDsではなくアセトアミノフェンを投与し、早い段階で腎機能をチェックすべきであったと考える。また、脱水傾向がなくても、帯状疱疹による痛みから摂食・飲水量が減少することもあり、そのようなケースなどで水分補給が難しい場合には、抗ヘルペスウイルス薬の点滴静注も考慮しなければならない。

抗ヘルペスウイルス薬を投与する場合には、十分な問診が重要である。年齢や体格、基礎疾患の把握だけでなく、尿の回数・量、摂食・飲水状況も聞き取り、お薬手帳等による服用中の薬剤のチェックも欠かせない。さらに、前医、健康診断等の検査データや尿検査結果等を参考に、腎機能を総合的に判断する必要がある。その上で、初回投与量や投与間隔を調整し、腎機能障害・脳症の身体的・検査値モニターを適切な時期に必要なに応じて行うことが大切である(表2)。

表2 高齢・基礎疾患を有する帯状疱疹患者への抗ヘルペスウイルス薬の投与

### 1 問診

- 年齢確認、体格チェック(痩せ、肥満)、尿回数・量、食事摂取
- 疼痛の程度、帯状疱疹発症からの日数
- 皮膚・理学所見:抗ヘルペスウイルス薬が必要か?血圧、脱水の有無
- 糖尿病、高血圧、脂質異常症、肥満、メタボリック症候群、喫煙
- お薬手帳で、内服薬を確認し、基礎疾患を把握する

### 2 可能な限りの臨床検査データ情報収集

- 前医、健康診断などの検査データ
- 尿検査(尿検査テープ:蛋白尿・尿糖・尿潜血のチェック)
- SCr、eGFRを参考にして、総合的に把握

### 3 抗ヘルペスウイルス薬の用法・用量選択

- 内服・点滴静注か、入院・外来か
- 初回投与量・投与間隔
- 腎障害・脳症の身体的・検査値モニター
- 起こり得る合併症とその対応を説明・文書に残す

岩月啓氏先生 ご提供

- 1) マルホ株式会社 社内資料
- 2) 外山望. 日臨皮会誌. 29 (6) 799 (2012)
- 3) Shimizu-Tokiwa A et al. Nephron. 92 (1) 224 (2002)
- 4) Yamagata K et al. Kidney Int. 71 (2) 159 (2007)
- 5) Levey AS et al. Kidney Int. 80 (1) 17 (2011)
- 6) 増田智先 他. 臨牀と研究. 90 (5) 635 (2013)
- 7) 鬼頭朋子 他. 薬事. 55 (13) 2355 (2013)
- 8) Cheng Y et al. Drug Metab Dispos. 40 (3) 617 (2012)