6

腎機能評価と診療のポイント

アドバイザー
帝京大学医学部 内科学講座 客員教授
内田　俊也 先生

帯状疱疹治療に用いられる抗ヘルペスウイルス薬は、いずれも腎排泄型薬剤であるため、腎機能に応じて用法・用量を調節する必要がある。特に高齢者は、生理的な腎機能低下を生じている可能性があり、投与量の減量を考慮すべきと思われる。わが国では、高齢化などを背景に慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）の有病率も増加しており、CKDの推定患者数は1,330万人に達すると言われている。帯状疱疹は高齢者に好発するため、治療の際は、このような社会的背景を考慮し、適切な腎機能の評価と薬剤の適正使用が重要である。

慢性腎臓病の定義・病態と腎機能評価

慢性腎臓病の定義

慢性腎臓病（CKD）は、原疾患を問わず慢性に経過する腎臓病を指す病態概念で、2002年に米国腎臓財団が提唱した。CKDは透析導入が必要な末期腎不全や心血管疾患の主要な危険因子であることから、急速に世界に知れ渡った。わが国では2007年に日本腎臓学会から「CKD診療ガイド」が公表された。その後、2009年、2012年と改訂が重ねられ、「CKD診療ガイド2012」ではCKDは次のように定義されている。

〈CKDの定義〉 ❶尿異常、画像診断、血液、病理で腎障害の存在が明らかである。特に0.15g/gCr以上の蛋白尿（30mg/gCr以上のアルブミン尿）の存在が重要。
❷糸球体濾過量（GFR）が60 mL/分/1.73 m^2未満であること。
❶、❷のいずれか、または両方が3ヶ月以上持続すること。

CKDの重症度分類と腎機能評価指標

CKDの重症度は、原疾患（cause：C）、腎機能（GFR：G）、蛋白尿（アルブミン尿：A）によるCGA分類によって評価する（**表1**）。以前の重症度分類はGFRのみによって分類されていたが、GFRが同じ値でも尿蛋白量によってリスクが異なるため、2012年度版ではGFRと尿蛋白による重症度分類が示された。

血清クレアチニン濃度（Scr）は、最も簡便な腎機能評価指標として広く用いられている。しかしながら、クレアチニンクリアランス（Ccr）が正常値の50 %程度に低下するまでScrは上昇しないため（**図1**）、軽度の腎機能低下を見逃す可能性がある。特に、筋肉量が少ない女性や高齢者ではScrが低値になることがあり、実際の腎機能よりも過大評価してしまう可能性がある。一方、Ccrは実測に蓄尿が必要であるため日常診療では実施が難しく、クレアチニンが糸球体濾過に加えて尿細管からも分泌されるため、最も精度の高いイヌリンクリアランスよりも3割程度高値となる。なお、イヌリンクリアランスは測定法が煩雑であり、一般的には用いられていない。

これらの問題を軽減するため、2008年に日本腎臓学会より、日本人の臨床データから統計的に求められたScrに基づく推算糸球体濾過量（eGFR）が提唱された。eGFRはScrに性別と年齢のファクターを加え、GFR値を推算したものである（**図2**）。CKD診療ガイドには、複雑な計算なしでCKDの病期ステージを簡便に把握することができるよう、性別・年齢ごとのeGFRの早見表が掲載されている（**表2**）。さらに、2012年には、筋肉量や食事、運動の影響が小さい血清シスタチンC値を用いるeGFRが追加された。血清シスタチンC値を用いる推算式は、18歳以上の筋肉量が極端に少ない患者（るいそうや下肢切断者など）、または筋肉量が多い患者（スポーツ選手や運動習慣のある高齢者など）に有用とされる。また、血清シスタチンC値の測定は、新たな腎機能評価指標として3ヶ月に1回の測定が保険適用となっている。

表1. CKDの重症度分類

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病		尿アルブミン定量（mg/日） 尿アルブミン/Cr比（mg/gCr）		正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿
				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） 尿蛋白/Cr比（g/gCr）		正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿
				0.15 未満	0.15～0.49	0.50 以上
GFR区分（mL/分/1.73 m^2）	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「CKD 診療ガイド」2012

図1. 血清クレアチニン濃度とクレアチニンクリアランスの関係

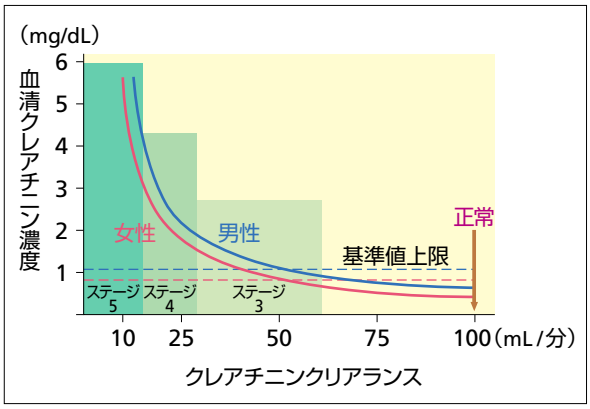

図2. eGFR算出式

男性

$eGFRcreat(mL/分/1.73m^2)=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}$

$eGFERcys(mL/分/1.73m^2)=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢})-8$

女性

$eGFRcreat(mL/分/1.73m^2)=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}\times 0.739$

$eGFERcys(mL/分/1.73m^2)$
$=(104\times Cys\text{-}C^{-1.019}\times 0.996^{年齢}\times 0.929)-8$

Cr：血清Cr濃度(mg/dL)、Cys-C：血清シスタチンC濃度(mg/L)

日本腎臓学会「CKD診療ガイド」2012

CKDの危険因子

CKDの進行の機序は複雑であるが、一度進行し始めると比較的急速に末期腎不全に至ると言われている。そのため、早期発見・早期介入が重要である。危険因子として、高齢、CKDの家族歴、尿異常、腎機能異常、脂質異常、高尿酸血症、高血圧、糖尿病、肥満、特定の薬剤の使用などがあげられる。なかでも高血圧と蛋白尿の影響が大きいため、CKD診療ガイドでは降圧目標が130/80 ㎜Hg以下と規定されている。ただし、高齢者では急激な降圧は腎機能を悪化させる恐れがあるので、まずは蛋白尿の程度に関わらず140/90 ㎜Hgを降圧目標とし、腎機能の悪化や臓器の虚血症状がないことを確認してから、130/80 ㎜Hg以下に慎重に降圧する。その際、収縮期血圧が110 ㎜Hg未満にならないよう注意する。蛋白尿によるCKD進行の機序については、十分に解明されているとはいえない。しかし近年では、高血圧の既往があっても蛋白尿が認められなければ、腎機能は保たれるとも言われており、CKDの危険因子としては、高血圧よりも蛋白尿が重要とする見解もある。また、特定の薬剤の使用もCKDを発症あるいは悪化させる可能性があり、抗菌薬、抗ヘルペスウイルス薬、NSAIDs、ACE阻害薬、ARB、アロプリノールなどがあげられる。したがって、帯状疱疹治療で抗ヘルペスウイルス薬を使用する際は、腎機能に応じて減量して投与する必要がある。また、急性期痛に対するNSAIDsの使用は、その要否を適切に判断する必要がある。

抗ヘルペスウイルス薬による腎障害の機序

抗ヘルペスウイルス薬は主に腎臓から排泄されるため、腎障害が生じる可能性のある薬剤の1つである(**表3**)。腎尿細管で薬剤が濃縮されて薬物濃度が高くなり、再結晶化して尿細管閉塞を来すと考えられている。用量依存的に発現することから、過量投与が腎障害の発現につながる恐れがある。また、出血や脱水等で体内の水分量(血液量)が減少した場合にも、腎尿細管内で薬物濃度が高くなり、腎障害を発現する可能性が高くなると考えられる。2012年現在、わが国で使用可能な経口の抗ヘルペスウイルス薬は、ファムシクロビル、アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩の3種類である。いずれの薬剤も腎排泄であり、腎機能に応じた減量投与が必要である。添付文書には、Ccr(mL/分)に応じた減量の目安が記載されているため(**表4**)、Scr値がわかれば推算式を使用して推定Ccrを求め、減量の目安に従って投与する。eGFRの数値しかわからないときは、表4のCcr値にeGFRをそのまま代入することで用法・用量を求めてもよい。いずれにしても、これらの数値はあくまでも目安であり患者の状態に応じて主治医の判断で投与量を調節してよい。また投与期間中は飲水の指導とともに薬剤の有効性と安全性の両面から十分に観察する。

表3. 薬剤性腎障害の機序

腎障害の種類	薬物
用量依存性(中毒性)腎障害	●アミノ配糖体系抗菌薬 ●NSAIDs ●セフェム系抗菌薬 ●抗ヘルペスウイルス薬
免疫機構を介して生ずる(免疫性)腎障害	●金製剤 ●プロベネシド ●D-ペニシラミン等
薬剤過敏性(アレルギー性)腎障害	●ペニシリン系抗菌薬 ●セフェム系抗菌薬 ●NSAIDs ●感冒薬

表4. 腎機能障害患者における抗ヘルペスウイルス薬減量の目安[注)]
例)帯状疱疹治療・ファムシクロビルの場合

クレアチニンクリアランス(mL/分)	調節した用法・用量
≧60	1回500 mgを1日3回
40～59	1回500 mgを1日2回
20～39	1回500 mgを1日1回
<20	1回250 mgを1日1回

注) 外国人における成績をもとに設定した。　ファムビル錠添付文書より

※アシクロビル、バラシクロビル塩酸塩については製品添付文書をご参照ください。

腎機能低下患者における抗ヘルペスウイルス薬投与のポイント

腎機能低下患者への抗ヘルペスウイルス薬投与で注意すべきポイント

●腎機能低下の存在を予想する

①腎障害の既往を確認する。
②血液透析患者か否かを確認する。
③70歳以上の高齢者の腎機能は非高齢者の50 %以下に低下していると考える。
④必ずScrを測定する。
⑤eGFRを用いて腎機能を評価する。

●新たな腎障害、脳症の発現を予防する

①高齢者などでは、抗ヘルペスウイルス薬の減量を治療開始時から考慮する。
②高齢者などの腎障害ハイリスク患者では、抗ヘルペスウイルス薬服用中の飲水（1.5～2 L/日 程度）を奨励する。
③患者・家族に排尿状況を注意してもらう。
④腎機能低下患者に抗ヘルペスウイルス薬を投与する際は、1回投与量を減らすのではなく投与間隔を延長する。
⑤可能なら入院させ、点滴静注用製剤を使用してもよい。

●抗ヘルペスウイルス薬による腎障害、脳症の発現を早期に感知する

①急性腎不全を感知するためには、患者・家族に急な吐き気、乏尿に注意してもらう。
②脳症を感知するためには、患者・家族に「いつもと違う、おかしい」という事態にいち早く気づいてもらう。
③水痘・帯状疱疹ウイルスによる脳炎、髄膜炎と他の脳炎を鑑別する。
④最終的には髄液検査を実施する。

●腎障害、中枢神経障害の発現を認めた場合

①抗ヘルペスウイルス薬の投与を中止する。
②ある程度排尿が見込める場合には輸液で排泄を促す。
③排尿が認められない場合には透析を実施する。

抗ヘルペスウイルス薬との併用に際して注意する薬剤

急性期帯状疱疹痛に対してNSAIDsは有効であるが、腎血流量低下時の代償性血管拡張を抑制するため、抗ヘルペスウイルス薬と併用すると急性腎不全発症のリスクを増加させる可能性がある。疼痛対策の際は、下記の点に留意する。

①70 歳以上の高齢者ではアセトアミノフェンを第一選択とする。
従来、アセトアミノフェンは急性期帯状疱疹痛には鎮痛効果が不十分と考えられてきたが、2011 年 1 月に用法・用量が変更（増量）となった*1。そのため、適切な用量を投与すれば十分な効果が期待できると考える。

②三環系抗うつ薬*2、オピオイドなども疼痛対策の選択肢とする。
非高齢者においてもNSAIDs の併用には注意が必要で、少なくとも酸性 NSAIDs の使用は避けるべきと考える。さらに筆者の臨床経験からは、COX-2 選択的阻害薬でも、腎障害の発現が抑制されるとは限らないという印象を持っている。

*1：製品によっては、用法・用量が変更になっていない
*2：一部承認外を含む

腎機能評価と診療のポイント　～まとめ～

- 日本の成人人口の約 13%（1,330 万人）が CKD であるため、腎排泄型の薬剤投与にあたっては、日常診療においても一層の配慮が求められる。
- 日本腎臓学会により提唱されたGFR 推算式は、簡便で有用な腎機能評価の指標である。
- 抗ヘルペスウイルス薬は主に腎臓から排泄されるため、腎障害を惹起する可能性がある。
- 抗ヘルペスウイルス薬による腎障害の発症は用量依存的であるため、腎機能低下患者へは腎機能に応じた減量投与と飲水指導が必要である。
- 抗ヘルペスウイルス薬とNSAIDsの併用は、急性腎不全の発現リスクを増加させる可能性がある。

表2. eGFR男女・年齢別早見表

G1+2　G3a　G3b　G4　G5

注）GFR 区分は小数点以下2 桁で考慮していますので、
30mL/分/1.73m²でもG4、15.0mL/分/1.73m²でもG5としている部分があります。

男性用 | eGFR値早見表（mL/分/1.73m²）

$eGFRcreat=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}$

血清Cr (mg/dL)	年齢（歳）													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	143.6	134.7	127.8	122.3	117.7	113.8	110.4	107.4	104.8	102.4	100.2	98.3	96.5	94.8
0.70	121.3	113.8	108.0	103.3	99.4	96.1	93.3	90.7	88.5	86.5	84.7	83.0	81.5	80.1
0.80	104.8	98.3	93.3	89.3	85.9	83.1	80.6	78.4	76.5	74.7	73.2	71.7	70.4	69.2
0.90	92.1	86.4	82.0	78.5	75.5	73.0	70.8	68.9	67.2	65.7	64.3	63.1	61.9	60.8
1.00	82.1	77.0	73.1	69.9	67.3	65.1	63.1	61.4	59.9	58.5	57.3	56.2	55.2	54.2
1.10	74.0	69.4	65.9	63.0	60.6	58.6	56.9	55.3	54.0	52.7	51.6	50.6	49.7	48.8
1.20	67.3	63.1	59.9	57.3	55.1	53.3	51.7	50.3	49.1	48.0	46.9	46.0	45.2	44.4
1.30	61.6	57.8	54.9	52.5	50.5	48.8	47.4	46.1	45.0	43.9	43.0	42.2	41.4	40.7
1.40	56.8	53.3	50.6	48.4	46.6	45.0	43.7	42.5	41.5	40.5	39.7	38.9	38.2	37.5
1.50	52.7	49.4	46.9	44.9	43.2	41.8	40.5	39.4	38.4	37.6	36.8	36.1	35.4	34.8
1.60	49.1	46.1	43.7	41.8	40.2	38.9	37.7	36.7	35.8	35.0	34.3	33.6	33.0	32.4
1.70	46.0	43.1	40.9	39.1	37.7	36.4	35.3	34.4	33.5	32.8	32.1	31.4	30.9	30.3
1.80	43.2	40.5	38.4	36.8	35.4	34.2	33.2	32.3	31.5	30.8	30.1	29.5	29.0	28.5
1.90	40.7	38.2	36.2	34.6	33.3	32.2	31.3	30.4	29.7	29.0	28.4	27.8	27.3	26.9
2.00	38.5	36.1	34.2	32.8	31.5	30.5	29.6	28.8	28.1	27.4	26.8	26.3	25.8	25.4
2.10	36.5	34.2	32.5	31.1	29.9	28.9	28.0	27.3	26.6	26.0	25.5	25.0	24.5	24.1
2.20	34.7	32.5	30.9	29.5	28.4	27.5	26.6	25.9	25.3	24.7	24.2	23.7	23.3	22.9
2.30	33.0	31.0	29.4	28.1	27.1	26.2	25.4	24.7	24.1	23.5	23.0	22.6	22.2	21.8
2.40	31.5	29.6	28.0	26.8	25.8	25.0	24.2	23.6	23.0	22.5	22.0	21.6	21.2	20.8
2.50	30.1	28.3	26.8	25.7	24.7	23.9	23.2	22.5	22.0	21.5	21.0	20.6	20.2	19.9
2.60	28.9	27.1	25.7	24.6	23.7	22.9	22.2	21.6	21.1	20.6	20.2	19.8	19.4	19.1
2.70	27.7	26.0	24.7	23.6	22.7	21.9	21.3	20.7	20.2	19.8	19.3	19.0	18.6	18.3
2.80	26.6	25.0	23.7	22.7	21.8	21.1	20.5	19.9	19.4	19.0	18.6	18.2	17.9	17.6
2.90	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
3.00	24.7	23.2	22.0	21.0	20.2	19.6	19.0	18.5	18.0	17.6	17.2	16.9	16.6	16.3
3.10	23.8	22.3	21.2	20.3	19.5	18.9	18.3	17.8	17.4	17.0	16.6	16.3	16.0	15.7
3.20	23.0	21.6	20.5	19.6	18.9	18.2	17.7	17.2	16.8	16.4	16.1	15.7	15.5	15.2
3.30	22.2	20.9	19.8	18.9	18.2	17.6	17.1	16.6	16.2	15.9	15.5	15.2	14.9	14.7
3.40	21.5	20.2	19.2	18.3	17.6	17.1	16.5	16.1	15.7	15.3	15.0	14.7	14.5	14.2
3.50	20.9	19.6	18.6	17.8	17.1	16.5	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8
3.60	20.2	19.0	18.0	17.2	16.6	16.0	15.5	15.1	14.8	14.4	14.1	13.8	13.6	13.3
3.70	19.6	18.4	17.5	16.7	16.1	15.5	15.1	14.7	14.3	14.0	13.7	13.4	13.2	13.0
3.80	19.1	17.9	17.0	16.2	15.6	15.1	14.7	14.3	13.9	13.6	13.3	13.0	12.8	12.6
3.90	18.5	17.4	16.5	15.8	15.2	14.7	14.2	13.9	13.5	13.2	12.9	12.7	12.4	12.2
4.00	18.0	16.9	16.0	15.3	14.8	14.3	13.9	13.5	13.1	12.8	12.6	12.3	12.1	11.9

女性用 | eGFR値早見表（mL/分/1.73m²）

$eGFRcreat=194\times Cr^{-1.094}\times 年齢^{-0.287}\times 0.739$

血清Cr (mg/dL)	年齢（歳）													
	20	25	30	35	40	45	50	55	60	65	70	75	80	85
0.60	106.1	99.5	94.5	90.4	87.0	84.1	81.6	79.4	77.4	75.7	74.1	72.6	71.3	70.0
0.70	89.6	84.1	79.8	76.3	73.5	71.0	68.9	67.1	65.4	63.9	62.6	61.3	60.2	59.2
0.80	77.5	72.7	68.9	66.0	63.5	61.4	59.5	57.9	56.5	55.2	54.1	53.0	52.0	51.1
0.90	68.1	63.9	60.6	58.0	55.8	54.0	52.3	50.9	49.7	48.6	47.5	46.6	45.7	45.0
1.00	60.7	56.9	54.0	51.7	49.7	48.1	46.6	45.4	44.3	43.3	42.4	41.5	40.8	40.1
1.10	54.7	51.3	48.7	46.6	44.8	43.3	42.0	40.9	39.9	39.0	38.2	37.4	36.7	36.1
1.20	49.7	46.6	44.2	42.3	40.7	39.4	38.2	37.2	36.3	35.4	34.7	34.0	33.4	32.8
1.30	45.5	42.7	40.5	38.8	37.3	36.1	35.0	34.1	33.2	32.5	31.8	31.2	30.6	30.1
1.40	42.0	39.4	37.4	35.8	34.4	33.3	32.3	31.4	30.6	29.9	29.3	28.7	28.2	27.7
1.50	38.9	36.5	34.7	33.2	31.9	30.9	29.9	29.1	28.4	27.8	27.2	26.6	26.2	25.7
1.60	36.3	34.0	32.3	30.9	29.7	28.8	27.9	27.1	26.5	25.9	25.3	24.8	24.4	24.0
1.70	34.0	31.9	30.2	28.9	27.8	26.9	26.1	25.4	24.8	24.2	23.7	23.2	22.8	22.4
1.80	31.9	29.9	28.4	27.2	26.1	25.3	24.5	23.9	23.3	22.7	22.3	21.8	21.4	21.1
1.90	30.1	28.2	26.8	25.6	24.6	23.8	23.1	22.5	21.9	21.4	21.0	20.6	20.2	19.8
2.00	28.4	26.7	25.3	24.2	23.3	22.5	21.9	21.3	20.7	20.3	19.8	19.5	19.1	18.8
2.10	26.9	25.3	24.0	23.0	22.1	21.4	20.7	20.2	19.7	19.2	18.8	18.4	18.1	17.8
2.20	25.6	24.0	22.8	21.8	21.0	20.3	19.7	19.2	18.7	18.3	17.9	17.5	17.2	16.9
2.30	24.4	22.9	21.7	20.8	20.0	19.3	18.8	18.2	17.8	17.4	17.0	16.7	16.4	16.1
2.40	23.3	21.8	20.7	19.8	19.1	18.5	17.9	17.4	17.0	16.6	16.3	15.9	15.6	15.4
2.50	22.3	20.9	19.8	19.0	18.3	17.6	17.1	16.7	16.2	15.9	15.5	15.2	15.0	14.7
2.60	21.3	20.0	19.0	18.2	17.5	16.9	16.4	16.0	15.6	15.2	14.9	14.6	14.3	14.1
2.70	20.5	19.2	18.2	17.4	16.8	16.2	15.7	15.3	14.9	14.6	14.3	14.0	13.8	13.5
2.80	19.7	18.5	17.5	16.8	16.1	15.6	15.1	14.7	14.4	14.0	13.7	13.5	13.2	13.0
2.90	18.9	17.8	16.9	16.1	15.5	15.0	14.6	14.2	13.8	13.5	13.2	13.0	12.7	12.5
3.00	18.2	17.1	16.2	15.5	15.0	14.5	14.0	13.6	13.3	13.0	12.7	12.5	12.3	12.0
3.10	17.6	16.5	15.7	15.0	14.4	13.9	13.5	13.2	12.8	12.5	12.3	12.0	11.8	11.6
3.20	17.0	15.9	15.1	14.5	13.9	13.5	13.1	12.7	12.4	12.1	11.9	11.6	11.4	11.2
3.30	16.4	15.4	14.6	14.0	13.5	13.0	12.6	12.3	12.0	11.7	11.5	11.2	11.0	10.9
3.40	15.9	14.9	14.2	13.5	13.0	12.6	12.2	11.9	11.6	11.3	11.1	10.9	10.7	10.5
3.50	15.4	14.5	13.7	13.1	12.6	12.2	11.8	11.5	11.2	11.0	10.8	10.5	10.4	10.2
3.60	14.9	14.0	13.3	12.7	12.2	11.8	11.5	11.2	10.9	10.7	10.4	10.2	10.0	9.9
3.70	14.5	13.6	12.9	12.4	11.9	11.5	11.1	10.8	10.6	10.3	10.1	9.9	9.7	9.6
3.80	14.1	13.2	12.5	12.0	11.5	11.2	10.8	10.5	10.3	10.0	9.8	9.6	9.5	9.3
3.90	13.7	12.8	12.2	11.7	11.2	10.8	10.5	10.2	10.0	9.8	9.6	9.4	9.2	9.0
4.00	13.3	12.5	11.9	11.3	10.9	10.6	10.2	10.0	9.7	9.5	9.3	9.1	8.9	8.8

※ 酵素法で測定した血清Cr 値を用いてください。18 歳以上にのみ適用可能です。小児には使用できません。

出典：日本腎臓学会「CKD診療ガイド」2012