

薬物相互作用 (57—腎不全の薬物相互作用)

濱野 裕章*, 鍛冶園 誠, 西原 茂樹, 村川 公央, 座間味義人

岡山大学病院 薬剤部

Drug interaction (57. Drug interactions in renal failure)

Hirofumi Hamano*, Makoto Kajizono, Shigeki Nishihara, Kiminaka Murakawa, Yoshito Zamami

Department of Pharmacy, Okayama University Hospital

はじめに

腎臓は、老廃物や過剰な水分を排出し、酸塩基平衡や電解質の恒常性を維持する重要な役割を担っている。さらに、薬物の代謝や排泄にも深く関与しており、腎臓内のトランスポーターが薬物の取り込みや排泄を助ける役割を果たしている。腎機能が低下すると、薬物の代謝や排泄が適切に行われなくなり、体内に薬物が蓄積し、副作用や薬物相互作用のリスクが高まることもある。特に、腎臓に悪影響を及ぼす薬物は、腎障害の患者にとっては避けるべきである。

本論文では、腎臓のトランスポーターの役割や機能、腎障害と薬物の相互作用に焦点を当て、腎臓トランスポーターに対する薬物相互作用が腎障害の発症や進行にどのように影響するかについて議論する。さらに、腎機能低下に伴う薬物の代謝や排泄への影響、腎障害患者における薬物療法の適切な選択や管理について知見を示す。

腎障害と薬物相互作用に関する知識は、腎臓の基本的な生理学や病態生理学だけでなく、薬物動態学や腎臓トランスポーターに関する広範な

理解が必要である。また、患者の年齢や基礎疾患、腎臓の機能状態など、多様な要素を考慮した個別化された治療戦略が求められる。本論文を通じて、腎障害患者に対する薬物治療の適切な選択と管理に関する包括的な知識を提供し、医療従事者や研究者の日常診療や研究活動に役立てることを目指す。

薬剤性腎障害のメカニズム

腎臓は血流が豊富で薬剤が容易に到達する。また尿を濃縮する機能を有するため、局所の薬剤濃度が高く薬剤毒性を受けやすい。薬剤性腎障害は、薬物によって引き起こされる腎臓の機能低下や損傷を指す。薬剤性腎障害のメカニズムは多様であり、一部として以下のようなものが挙げられる^{1,2)}。

腎血管への影響：一部の薬物は腎臓の血流を変化させることがあり、腎血管収縮や拡張を引き起こす。これにより、腎機能が低下し、腎障害が発生することがある。例えば、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）は、プロスタグランジンの産生を抑制し、腎血管収縮を引き起こすことがある。

炎症反応：薬物が免疫系に影響を与えることで、腎臓に炎症反応を引き起こすことがある。これにより、腎組織への損傷や腎機能の低下が生じる。抗生物質や抗てんかん薬

などが、このタイプの薬剤性腎障害を引き起こすことがある。

結晶性腎障害：薬物が腎臓の尿細管内で結晶を形成することがあり、これが尿細管を閉塞し、腎機能が低下することがある。結晶性腎障害の代表的な例は、溶解度が低い抗ウイルス薬やメソトレキセートによるものである。

アレルギー性間質性腎炎：薬物が腎臓の間質組織に対する過敏反応を引き起こすことがある。低分子化合物薬剤（代謝物）は、内在性蛋白の構造を変化させ、抗原性を獲得し免疫反応が生じる。これにより、腎臓の炎症や機能低下が生じる。ペニシリンや免疫チェックポイント阻害薬などが、このタイプの薬剤性腎障害を引き起こすことがある³⁾。

中毒性腎障害：薬物が直接的に腎臓の細胞を傷つけることがある。これにより、腎機能が低下し、腎障害が発生することがある。腎毒性を持つ薬物の代表例は、アミノグリコシド系抗生物質やシスプラチンなどの抗がん剤である。これらの薬物は、腎臓の細胞内に蓄積し、細胞の機能障害や壊死を引き起こすことがある。

腎尿細管障害：薬物が腎臓の尿細管の機能を障害することがある。これにより、尿管管再吸収や分泌が低下し、腎機能が悪化することが

2023年5月8日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7641

FAX：086-235-7974

E-mail：hamano.hirofumi@okayama-u.ac.jp

ある。例えば、糖尿病治療薬の一部である SGLT2 阻害剤は、尿細管での糖の再吸収を阻害することで、腎障害を引き起こすことがある。

これらのメカニズムは、腎障害の発症や進行に大きく寄与しており、薬物療法において注意が必要である。薬剤性腎障害を予防するためには、薬物の選択や用量、投与方法の適切な調整が重要である。また、腎機能のモニタリングや腎障害のリスクファクターの評価が、薬剤性腎障害の早期発見や治療に役立つ。

腎臓における薬剤トランスポーター

腎臓における薬物の動態を調節する主な仕組みの1つが、薬剤トランスポーターである。これらのトランスポーターは、薬物の尿細管上皮細胞への取り込みや排泄を担っており、薬物の血中濃度や作用持続時間に大きく影響する。腎臓における薬剤トランスポーターは、ATP 結合カセットトランスポーター (P-gp, ABCB1) や、多剤耐性関連タンパク質ファミリー (MRP1, 2), 乳癌耐性タンパク質 (BCRP), 有機カチオントランスポーター (OCT2, 3), カルニチン有機カチオントランスポーターファミリー (OCTN1, 2), 有機アニオントランスポーターファミリー (OAT1~4), ペプチドトランスポーター (PEPT1, 2) など数多く存在し (図1), 主に以下の2つの大きなファミリーに分類される⁴⁾。

ATP 結合カセット (ATP-binding cassette, ABC) トランスポーター：

このファミリーには、P-glycoprotein (P-gp) や多剤耐性関連タンパク質 (MRP) などが含まれる。これらのトランスポーターは、ATP を利用して薬物を細胞外へ排泄する。主に、腎臓の尿細管上皮細胞の腎細管腹側膜に位置し、薬物の

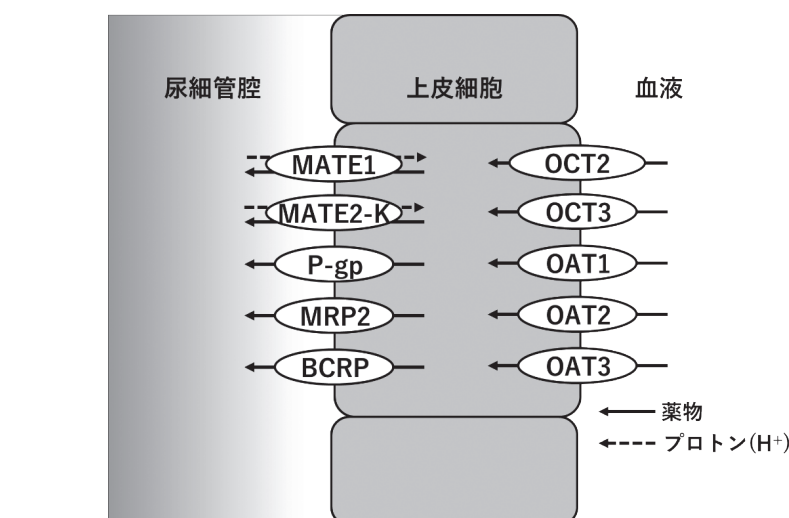


図1 腎排泄に関わるトランスポーターの種類と発現部位

尿細管上皮細胞の血液側膜（側底膜）または管腔側膜（刷子縁側膜）に局在し、薬物の血液から尿細管への分泌（排泄）に働くトランスポーターには、P-gp, OCT ファミリー, OAT ファミリー, MRP ファミリー, MATE などがある。

尿細管腔への排泄を促進する。
有機イオン輸送タンパク質 (Solute carrier, SLC) トランスポーター：
このファミリーには、有機アニオン輸送体 (OAT), 有機カチオン輸送体 (OCT) などが含まれる。これらのトランスポーターは、薬物の細胞内への取り込みや細胞外への排泄を担当する。腎臓の尿細管上皮細胞の基底膜側と腹側膜に位置し、薬物の尿細管腔への移動を調節する。

これらの薬剤トランスポーターは、薬物の腎臓での取り込みや排泄を効率的に行うことで、薬物の血中濃度を適切に維持し、薬物の作用を最大限に発揮させる。しかし、複数の薬物が同じトランスポーターを介して取り込まれる場合、競合的な相互作用が起こることがあり、薬物の腎臓での取り込みや排泄が阻害されることがある。この結果、薬物の血中濃度が上昇し、副作用が増加する可能性がある。また、薬物の腎毒性が増強されることで、腎障害のリスクも高まることがある。逆に、薬物の血中濃度が低下することで、治療

効果が減少することもある。

薬剤トランスポーターに関する知識は、薬物療法の最適化に役立つ。例えば、薬物の投与量や投与間隔を調整することで、薬物相互作用による影響を最小限に抑えることができる。また、薬物相互作用のリスクが高い患者に対しては、代替療法やトランスポーターを介さない薬物を選択することも考慮される。

尿毒症治療薬クレメジン

インドキシル硫酸は、腎機能が低下すると体内に蓄積する尿毒症毒素の一つであり、炎症を惹起することから慢性腎不全の進展や腎性貧血と深く関わっていることが示唆されている^{5,6)}。慢性腎臓病患者や透析患者の場合、尿毒症毒素が蓄積することで様々な健康問題が起こることが知られている。インドキシル硫酸は、トリプトファンというアミノ酸が摂取された後、腸内細菌によってインドールに変換される。その後、肝臓でインドキシルに代謝され、さらに硫酸基が付加されてインドキシル硫酸になる。通常、インドキシル硫酸

は腎臓を通じて排泄されるが、腎機能が低下すると排泄が十分に行われず、血中に蓄積する。インドキシル硫酸の蓄積が引き起こす悪影響には、腎機能の低下、心血管病のリスク増加、骨代謝異常、貧血の悪化などがある⁵⁻⁷⁾。

これらの問題を解決するために、インドキシル硫酸の蓄積を抑制する治療法が研究されている⁸⁾。例えば、腸内細菌の代謝を制御するプロバイオティクスや、インドキシル硫酸の吸収を阻害する球形吸着炭（クレメジン）投与による腸管でのインドールの吸着作用によってインドキシル硫酸の生成量を低下させることが重要である（図2）。一方で、球形吸着炭は他剤を吸着して効力低下の可能性があるため、他の薬剤との同時服用は避けるよう指導する。一般的には食間投与を指導することが多いが、他の薬剤の服用がない場合には食後の服用でも問題はない。また、球形吸着炭は分子量100～1,000の低分子量物質に選択的吸着特性を示し、ビタミンやホルモン等の生体内における恒常性については影響しない。難点としては1日当たりの服用

量が6gと非常に多く（海外の適応量は更に多い9g）、飲みにくい薬であることから、口に水と球形吸着炭を含んで一気に飲みこむことを指導する。水分量が制限されている患者では、オブラートを勧めることもある。

おわりに

腎臓は、体内の恒常性を維持するために多様な機能を果たしており、その機能低下は患者に多くの問題を引き起こす。特に、腎機能低下に伴い薬物の代謝や排泄が適切に行われなくなると、副作用や薬物相互作用のリスクが高まる。本論文では、腎臓のトランスポーターに焦点を当て、腎障害患者に対する薬物治療の適切な選択や管理について説明し、尿毒症治療薬クレメジンを例に挙げた。

医療従事者や研究者は、腎臓の基本的な生理学や病態生理学だけでなく、薬物動態学や腎臓トランスポーターに関する広範な理解が求められる。また、患者の個別化された治療戦略を立てるために、年齢や基礎疾患、腎臓の機能状態などの多様な要

素を考慮することが重要である。さらなる研究や臨床試験が進むことで、腎臓トランスポーターや薬物相互作用に関する理解が深まり、腎障害患者の薬物治療がより適切に行われることが期待される。

今後も腎臓の研究が進むことにより、より効果的で安全な治療法の開発や、薬物相互作用の予防につながる知識が増えることが期待される。本論文が、医療従事者や研究者の皆様の日常診療や研究活動において参考になることを願っている。

文 献

- 1) 酒井行直, 鶴岡秀一: 薬剤性腎障害: 定義, 分類, 診断. 日腎会誌 (2016) 58, 1051-1054.
- 2) 三井亜希子, 鶴岡秀一: 薬剤性腎障害: 最近の話題. 日内会誌 (2018) 107, 103-109.
- 3) Franzin R, Netti GS, Spadaccino F, Porta C, Gesualdo L, et al.: The Use of Immune Checkpoint Inhibitors in Oncology and the Occurrence of AKI: Where Do We Stand? Front Immunol (2020) 11, 574271.
- 4) 前田和哉: 薬物トランスポーター: 臨床医療での意義と in vitro 実験からの予測の留意点. 薬剤学 (2007) 67, 46-58.
- 5) Niwa T, Ise M: Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. J Lab Clin Med (1994) 124, 96-104.
- 6) Hamano H, Ikeda Y, Watanabe H, Horinouchi Y, Izawa-Ishizawa Y, et al.: The uremic toxin indoxyl sulfate interferes with iron metabolism by regulating hepcidin in chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant (2018) 33, 586-597.
- 7) Niwa T: Indoxyl sulfate is a nephrovascular toxin. J Ren Nutr (2010) 20, S26.
- 8) Sanaka T, Sugino N, Teraoka S, Ota K: Therapeutic effects of oral sorbent in undialyzed uremia. Am J Kidney Dis (1988) 12, 97-103.

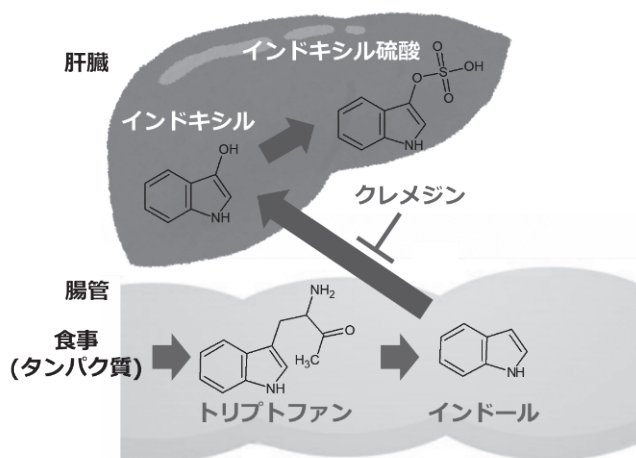


図2 クレメジンによる尿毒物質の腸管吸収抑制
インドキシル硫酸は生化学的前駆体インドールが肝臓で代謝されることで生成するが、クレメジンは用量依存的にインドールの消化管吸収を抑制し、糸球体硬化症、尿細管間質性損傷を減少させる。