

平成29年度病院医学教育研究助成成果報告書

報告年月日	平成30年 4 月 1 日
研究・研修課題名	第11回 日本腎臓病薬物療法学会学術集会 腎臓病薬物療法専門薬剤師認定制度 指定講演
研究・研修組織名 (所属)	
研究・研修責任者名 (所属)	村上正樹 (薬剤部)
共同研究・研修実施者名 (所属)	村上正樹 (薬剤部)

目的及び方法、成果の内容

①目 的

慢性腎臓病 (CKD) 患者に腎排泄型薬物を投与して中毒性副作用が発現した症例、あるいは腎機能悪化要因を持っている患者にアミノグリコシド系抗菌薬・造影剤などの腎毒性薬物、あるいは漫然とした NSAIDs の投与・不適切な利尿薬投与などによる腎虚血によって腎機能が悪化した症例は、現在でも多数みられる。また、アシクロビル、ジゴキシンなどの腎排泄型薬物を腎機能に応じて適切に減量することを怠ったため中毒性副作用がみられた症例や、ベザフィブラートなどの腎機能を悪化させる薬物を不適切に投与したために腎機能が低下した症例などもみられる。

さらに CKD 患者においてクラリスロマイシンとコルヒチンを併用した際の相互作用症例が報告されたが、これらの相互作用は、薬物代謝・排泄の知識の知識があれば未然に防ぐことができた可能性があり、薬物動態・薬理作用・相互作用・副作用の知識や病態に精通した薬物療法のエキスパートが求められている。

一方、腎機能は、CKD 患者だけでなく、急性腎障害患者や未熟児、さらには高齢者の多くにおいて低下がみられる。腎機能の低下は、薬物の排泄低下、高血圧、電解質異常、腎性貧血、骨・ミネラル代謝異常などの多くの問題へと進展するおそれがあり、腎機能障害を今以上に進行させないための薬物治療に関する知識も必要とされる。

申請者は腎臓病における適正な薬物療法等の知識を習得し、処方提案や副作用モニタリングなどの薬学的管理、また腎機能低下予防やアドヒアランス向上のための患者指導を通して腎臓病患者や腎機能の低下した高齢者等において有効かつ安全な薬物治療の施行に貢献することを目指している。

腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の資格取得・更新のためには日本腎臓病薬物療法学会が指定する指定講演の受講および学会が認定する講習会等への参加、単年および複数年における規定単位取得が必須である。そのため本講習会や学術集会への参加が必要となる。

②方 法

腎機能障害患者に対する安全で有効な薬物治療の実施に貢献するには腎機能や腎臓病に関する専門的な知識を習得する必要がある、そのためには腎臓病薬物療法専門・認定薬剤師の資格取得が有効である。

腎臓病薬物療法認定薬剤師の資格を取得するには、日本医療薬学会認定薬剤師、日本病院薬剤師会生涯研修履修認定薬剤師 (5 年以上)、日本薬剤師会生涯学習支援システム (JPALS) レベル 5 以上、薬剤師認定制度認証機構により認証された認定制度による認定薬剤師のいずれかであること、日本腎臓病薬物療法学会が示す単位基準の修得単位が、受験年の直近 3 年間で 12 単位以上あること、日本腎臓病薬物療法学会 (日本腎と薬剤研究会も含む)、日本腎臓学会、日本透析医学会、日本医療薬学会、日本薬剤師会学術大会などの全国レベルの学会や関連する国際学会において、腎臓病および透析患者の薬物療法に関する学会発表が、申請年の直近 10 年間で 3 回以上 (うち少なくとも 1 回は筆頭発表者) あること、などの条件がある。

今回は下記の学術集会に参加することで認定薬剤師に必要な単位の取得を目的とする。

- ・第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集会 2017
場所：福岡 日時：平成 29 年 9 月 30 日・10 月 1 日

・指定講演

場所：未定 日時：未定

さらに上記の学術集會に参加後は、研修内容を薬剤部内で報告し、日々の業務において他の医療従事者へ情報提供する。

③成 果

第 11 回日本腎臓病薬物療法学会学術集會に参加し、以下について学んだ。なお当初は腎臓病薬物療法専門薬剤師認定制度 指定講演へも参加予定であったが本学術集會と日程が重複しており参加できなかったため、次回以降に改めて参加する予定である。

まず初めに「心拍数を考慮した降圧薬治療」について学んだことを示す。

腎臓のはたらきが悪くなると余分な塩分と水分の排泄ができなくなり血液量は増加し血圧が上がる。さらに、血圧が上がれば腎臓への負担が増え、ますます腎臓の機能が低下するといった悪循環となるため、腎臓のはたらきを守るためにも血圧をコントロールすることはとても重要である。また、心拍数が高いと死亡率が上がり、その影響は血圧よりも大きいとの報告があり、血圧コントロールだけでなく心拍数コントロールも重要である可能性がある。

心拍数高値の患者では総コレステロール増加、HDL-コレステロール低下、トリグリセリド増加、血糖値上昇、空腹時インスリン上昇、血圧上昇、BMI 増加、ヘマトクリット増加等が見られたとの報告がある。また、18 年間の生存・死亡を観察した田主丸研究では、死亡リスク増加の危険因子は、年齢、血圧、心拍数増加、肺活量低下であり、心拍数 90 以上で特に死亡率が高かった。研究開始時の心拍数が高値の人ほど 20 年後に肥満や高インスリン血症、糖尿病を発症する人が多く、死亡率増加の背景としてメタボリックシンドロームがあることが推察される。久山町研究では、慢性腎臓病 (CKD) のある患者では、それがない患者と比べて心疾患罹患率が高かった。また蛋白尿陽性の患者では、陰性の患者と比べ心血管死亡率や総死亡率が有意に高く、GFR 低下と蛋白尿はお互いに独立した機序により、末期腎不全や心血管病 (CVD) の危険因子であるとされている。

シルニジピンは L 型と N 型の Ca チャネルを阻害する Ca 拮抗薬である。バルサルタンにアムロジピンを併用した時と比べ、シルニジピン併用時では血中アルドステロン濃度が有意に低かった。尿中アルブミン排泄量についても、シルニジピン併用時ではアムロジピン併用時と比べて有意に低いことが示されている。単独投与でも、シルニジピンはアムロジピンと比べ尿中アルブミン/クレアチニン比を有意に低下させた。さらにシルニジピンは、ニフェジピン等で見られる反射性頻脈が見られず、むしろ心拍数を下げる傾向がある。

現在、シルニジピンの作用について多くの検討がされており、降圧作用のほかに、尿中アルブミン減少作用、インスリン抵抗性改善、尿酸低下作用、心拍数減少など多くの付加的効果が報告されており、単純な降圧効果ではやや劣るが、CKD をはじめ今後活躍の場が広がっていく Ca 拮抗剤の一つであると考えられる。

次に「透析患者の薬物療法 (CKD-MBD 治療薬の薬学的管理)」について学んだことを示す。

副甲状腺ホルモン (PTH) は腎臓におけるリン (P) の再吸収抑制作用、活性型ビタミン D₃ の産生亢進、腎・腸管からのカルシウム (Ca) の吸収促進作用、および骨代謝促進作用がある。

透析患者では、P の排泄が低下し、また腎臓でのビタミン D₃ 産生低下、Ca 吸収低下により、高 P 血症・低 Ca 血症となる。この状態が続くと、副甲状腺が過形成となり、PTH が過剰分泌されるようになる。これが二次性副甲状腺機能亢進症 (SHPT) である。P の蓄積による繊維芽細胞増殖因子 23 (FGF23) の過剰分泌も PTH 分泌を亢進し、SHPT 発症に関与する。

SHPT になると、骨代謝が促進し、骨脆弱性の増加、高 P 血症、高 Ca 血症による皮膚のかゆみやイライラ感出現、血管石灰化による動脈硬化進展へとつながる。

実際、血管石灰化スコアや PTH が高くなるほど、死亡率が増加することが報告されており、透析療法、食事療法、薬物療法により P, Ca, PTH のバランスを調整することが重要となる。

P 吸着薬は食物中の P を吸着し、高 P 血症を改善する。沈降炭酸 Ca は空腹時に服用すると Ca が増加するため食直後に服用する必要がある。ビタミン D (VD) 製剤は PTH 合成・分泌を抑制するが、Ca および P の吸収も促進する。Ca 受容体作動薬は、Ca 含有 P 吸着剤や VD 製剤で問題となりうる高 Ca 血症を起こすことなく PTH を下げられるというメリットがある。日本透析医学会では、P>Ca>PTH の順に優先して、管理目標値内 (P : 3.5 - 6.0 mg/dL、補正 Ca : 8.4 - 10.0 mg/dL、intact PTH : 60 - 240 pg/mL) に維持することを推奨しており、JSDT ガイドラインでは血清 P, Ca 濃度を基準とした薬剤調節法 (9 分

割図) が示されている。

2017年に新たに発売されたエテルカルセチドはシナカルセト同様、Ca 受容体作動薬であり PTH 分泌を抑制する。両薬剤とも、悪心、嘔吐、食欲低下等の消化器症状の副作用があるが、注射剤であるエテルカルセチドのほうが消化器症状は少ないとの報告もある。シナカルセトの消化器症状は食後投与において多いとされており、空腹時や透析前の投与、透析日のみの投与、消化器運動促進薬と併用することで軽減できると言われている。またシナカルセトは Ca 受容体の膜貫通領域に作用するため、エテルカルセチドと違い、細胞外ドメインが欠失している症例でも効果を発揮する可能性があり、エテルカルセチド抵抗性の症例への有効性が期待される。