

## 平成21年度学術委員会学術第1小委員会報告

## 高齢者および慢性腎臓病 (CKD) 患者への

## 適正な薬物療法に関する調査・研究

～CKD患者の副作用および薬剤性腎障害と薬剤師の関与  
に関するアンケート調査～

委員長

医療法人仁真会白鷺病院薬剤科

和泉 智 Satoshi IZUMI

委員

医療法人あかね会土谷総合病院薬剤部

東京薬科大学薬学部医療実務薬学教室

(独労) 中部労災病院薬剤部

鎌田 直博 Naohiro KAMADA

竹内 裕紀 Hironori TAKEUCHI

田中 章郎 Akio TANAKA

(独労) 北海道中央労災病院薬剤部

(社福) 京都社会事業財団西陣病院薬剤科

国家公務員共済組合連合会熊本中央病院薬局

長谷川 功 Isao HASEGAWA

三宅 健文 Takefumi MIYAKE

宮村 重幸 Shigeyuki MIYAMURA

## はじめに

加齢により腎機能は低下するため、高齢者になるほど慢性腎臓病 (chronic kidney disease : 以下, CKD) の占める割合が増加する。特に我が国では65歳以上の男性の約30%, 女性の約40%がCKD患者であると報告されており<sup>1)</sup>, 全CKD患者数も年々増加している。

さらにCKDは、心筋梗塞や脳卒中といった心血管疾患 (cardio vascular disease : CVD) の重大な危険因子であることが明らかになっている。

一方で、高齢者やCKD患者は多くの薬を服用していることが多く、薬剤性の腎障害や腎機能低下による薬剤性の副作用が出現しやすい状態であるといえるため、薬物療法適正化に対する薬剤師のかかわりが大いに期待されている。

学術委員会学術第1小委員会では高齢者およびCKD患者への薬物療法適正化を目指して、平成19～20年度(旧第8, 第7小委員会)には添付文書における「腎障害に投与禁忌」の薬物について実態調査等を行ってきた<sup>2,3)</sup>。

今回はさらに、高齢者およびCKD患者において、臨床現場の薬剤師はどのような副作用を経験しているのか? また、どのように関与していたのか? などについての現状調査が必要だと考えた。そのため、平成21年度は薬剤師の取り組みの現状に加えて、実際に経験した副作用や注意している薬物などについて、任意のWebアンケートを実施した。

## 方法

約3ヵ月間 (2009年7月4日～10月3日), Web上にアンケート専用ホームページを設置し、全国の薬剤師に対して任意のアンケート調査を行った。調査については、日本病院薬剤師会の会員薬剤師に加えて日本腎と薬剤研究会にも協力をお願いし、会員へ広報していただいた。

本調査では、処方監査時の腎機能チェック方法や腎排泄型薬剤の認識方法、高齢者およびCKD患者における薬剤性副作用や、薬剤性腎障害についての経験および注意すべき薬剤について質問し、医薬品名や副作用は自由入力形式で回答していただいた。

## 結果

## 1. 回答者

約3ヵ月間で、40都道府県の薬剤師250名から回答が得られた。回答者の96% (239名) が病院・診療所の薬剤師であり、薬局薬剤師が4% (10名), 大学が0.4% (1名) であった。勤務施設の病床数は19床以下から1,000床以上までであったが、83%が100～999床の施設であった。勤務薬剤師数は2～5名が最も多く、30% (72名) であった。薬剤師の実務経験年数は15年以上が37% (93名) と最も多かった。なお、院外処方せん発行率90%以上の病院・診療所が55%であった。

勤務施設におけるCKD患者への処方割合は、20%未満の施設が55%であったが、腎専門医が勤務する施設は60%であった。薬剤管理指導の経験は97%があり、腎臓

領域の担当者は34%であった。

医師から薬剤師への『高齢者・CKD患者の薬物投与に関する質問』の頻度については、「あまりない(月に数回)」が49%と最も多く、「時々ある(週に数回)」の34%と合わせて83%を占めた。一方、薬剤師から医師への高齢者・CKD患者への過量投与に関する疑義照会については94%が経験しており、疑義照会による処方変更も90%が経験していた。

## 2. 腎機能チェック

処方監査時の腎機能チェックについては98%の薬剤師が行っていたが、「処方内容を見て、CKD患者であることがわかった時」や「CKD患者への投与は要注意と考える薬が出た場合」のみにチェックしていることが多く(表1)、その方法は、カルテ調査や薬剤管理指導、患者インタビューなどであった(表2)。なお、すでに処方せんに腎機能推測可能なマーカーを記載しているという回答も3%(12名)あったが、『処方せんに腎機能が把握できる検査値である血清クレアチニン値(以下、s-Cre)やクレアチンクリアランス、日本人用推定GFR値(以下、eGFR)(日本腎臓学会)<sup>4)</sup>などが記載されていれば、処方監査時に有用か?』という質問に対しては、96%が「思う」と回答している。

## 3. 腎機能評価方法

処方監査に利用している腎機能評価方法については、s-Cre、Cockcroft & Gault式(以下、CG式)、eGFRの順に多く、全体の54%が腎機能評価をよく利用していると回答した。

## 4. 腎排泄型薬剤の認識方法

腎排泄型薬剤の認識方法については、重要な薬剤や使用頻度の高い薬剤のみを覚えてチェックする方法が94%を占めた。また、『どのような医薬品情報があれば、CKD患者への過量投与による副作用や薬剤性腎障害を回避できるか?』という質問に対しては、「腎機能低下時に注意が必要な薬剤のリスト」が52%、「薬剤性腎障害に注意すべき薬剤のリスト」が44%であった。さらに、「腎排泄型薬剤だと視覚的にわかるマークを表示すれば有効(90%)」という意見もあり、「すでに独自で工夫している」という回答も8%(21名)であった。しかし一方で、薬剤リストやマークは「信頼性、メンテナンスの確実性などを担保するのは難しい」「注意が必要でないことの証明が難しい」という意見や、「添付文書を充実させるべき」などの意見もあった。

『CKD患者の処方チェックに欠けているものは何か?』という質問に対しては、「薬剤師の人数・勤務体制の問題」という回答も比較的多かったが、「薬剤師の資質」や「電子カルテやオーダーリングなどのシステムにおける処方時

表1 処方監査時の腎機能チェック

| 回答(複数回答可)                        | 人数  | %   |
|----------------------------------|-----|-----|
| チェックしていない(薬剤管理指導でチェック)           | 125 | 26% |
| 処方内容を見て、CKD患者であることがわかった時だけ行っている  | 116 | 24% |
| CKD患者への投与は要注意と考える薬が出た場合にチェックしている | 93  | 19% |
| 高齢患者の場合にチェックしている(60歳以上の場合など)     | 68  | 14% |
| 腎排泄型の薬がフルドーズ処方されている場合にチェックしている   | 55  | 11% |
| すべての患者で必ずチェックしている                | 21  | 4%  |
| まったくチェックしていない(薬剤管理指導でもチェックしない)   | 9   | 2%  |
| 合計                               | 487 |     |

表2 処方監査時の腎機能チェック方法

| 回答(複数回答可)                                | 人数  | %   |
|--|-----|-----|
| オーダーリングや電子カルテなどのPCから調べている                | 168 | 48% |
| カルテ(紙ベース)で調べている                          | 72  | 21% |
| 薬剤管理指導記録から調べている                          | 46  | 13% |
| 患者への直接のインタビューや患者が病院からもらってくる検査結果などから調べている | 38  | 11% |
| 処方せんに腎機能を推測できるマーカーが記載されている               | 12  | 3%  |
| 調べていない                                   | 11  | 3%  |
| 合計                                       | 347 |     |

のチェック機構の整備が不十分」という意見が33%で最も多かった。

## 5. CKD患者の副作用

『CKD患者における副作用』については55%が経験しており、326件の回答があった(表3)。抗ウイルス薬であるアシクロビル(以下、ACV)・バラシクロビル(以下、VACV)が最も多く、以下、バンコマイシン(以下、VCM)、アロプリノールの順に挙げられた。

『副作用経験はないがCKD患者で特に注意している薬剤』に対する回答については、H<sub>2</sub>ブロッカー、アロプリノール、ACV・VACVという順に多く、表3にはないニューキノロン系抗菌薬やビグアナイド系薬メトホルミンも上位に挙げられた。

## 6. 薬剤性腎障害

薬剤性腎障害の発現例については50%が経験しており、219件の回答があった(表4)。グリコペプチド系抗生物質が最も多く報告され、以下、非ステロイド性抗炎症薬(以下、NSAIDs)、アミノグリコシド系抗生物質(以下、AGs)などが上位に挙げられた。

『経験はないが薬剤性腎障害に注意している薬剤』に対する回答については抗がん剤が最も多く、以下、NSAIDs、AGsと続き、表4にないエダラボンやニューキノロン系抗菌薬、βラクタム系抗生物質なども上位に挙げられた。

表3 CKD患者における副作用経験薬とその副作用

| 薬品名                   | 件数 | 報告された主な副作用  |
|-----------------------|----|---|
| ACV・VACV              | 41 | 精神神経障害, 脳症, 中枢神経障害, 急性腎不全, 尿細管閉塞, 悪心・嘔吐, 意識障害, 血小板減少, うつ病 等     |
| VCN                   | 28 | 腎障害, 急性腎不全, レッドマン症候群, 聴覚障害 等                                    |
| アロプリノール               | 26 | 急性肝炎(死亡), 中毒性表皮壊死症, 剥奪性皮膚炎, 無顆粒球症, 血小板減少症, 汎血球減少, 腎障害, 横紋筋融解症 等 |
| ファモチジン                | 21 | 精神神経障害, QT延長, 血小板減少, 白血球減少, 汎血球減少, 腎障害, 不眠 等                    |
| ジゴキシン, メチルジゴキシン       | 21 | 食欲不振, 徐脈, 視覚障害, ジゴキシン中毒, 嘔気・嘔吐, 意識レベル低下 等                       |
| NSAIDs(坐薬含む)          | 15 | 腎障害, 急性腎不全, 腎機能低下, 尿量減少, 血清クレアチニン上昇, 下肢のむくみ                     |
| モルヒネ製剤(内・外・注)         | 12 | 呼吸抑制, 眠気, 意識障害, 吐き気, 傾眠, 意識レベル低下, せん妄, 幻覚 等                     |
| アマンタジン                | 10 | 不穏, せん妄, 傾眠, 精神障害, 幻覚, けいれん 等                                   |
| AGs(ABK, AMK, GM, SM) | 10 | 第8脳神経障害, 腎不全, 腎障害, 腎機能悪化, 尿量減少 等                                |
| ビルジカイニド               | 8  | QT延長, 頻拍, 心電図異常, 心室細動, 不整脈, 意識レベル低下, 意識障害, 精神神経障害 等             |
| 酸化マグネシウム, Mg製剤        | 8  | 徐脈, 低血圧, 高Mg血症, 食欲不振, 傾眠 等                                      |

その他, 多数報告あり, 全326件

表4 薬剤性腎障害を経験した薬剤

| 医薬品名もしくは分類名                     | 件数 |
|---------------------------------|----|
| グリコペプチド系抗生物質(VCM, TEIC)         | 44 |
| NSAIDs                          | 41 |
| AGs(AMK, ABK, GM)               | 17 |
| シスプラチン                          | 14 |
| ARB(利尿剤との合剤含む)                  | 10 |
| 造影剤(イオパミドール, イオヘキソール)           | 7  |
| 抗リウマチ薬(ブシラミン, オーラノフィン, 金チオリンゴ酸) | 6  |
| 免疫抑制剤(シクロスポリン, タクロリムス)          | 6  |
| ACE阻害剤                          | 5  |
| ファモチジン                          | 5  |
| 活性型VD製剤                         | 5  |
| アロプリノール                         | 5  |
| 抗ウイルス薬(ACV, VACV)               | 5  |

その他, 多数回答あり, 全219

TEIC: テイコプラニン, AMK: アミカシン,  
ABK: アルベカシン, GM: ゲンタマイシン,  
ARB: アンジオテンシン受容体拮抗薬

表5 副作用および薬剤性腎障害に対する薬剤師の関与

| 薬剤師の関与                              | CKD<br>副作用 | %   | 薬剤性<br>腎障害 | %   | 合計  | %   |
|-------------------------------------|------------|-----|------------|-----|-----|-----|
| 薬剤師は調剤等で関与していたが、腎機能のチェックはしていなかった    | 83         | 30% | 46         | 30% | 129 | 30% |
| 他院処方や持参薬で気付かなかった                    | 82         | 30% | 24         | 16% | 106 | 25% |
| 緊急薬等で薬剤師は関与していなかった                  | 47         | 17% | 38         | 25% | 85  | 20% |
| 医師に投与量の変更を推奨したが、受け入れてもらえなかった        | 42         | 15% | 21         | 14% | 63  | 15% |
| 薬剤師は調剤等で関与し、腎機能のチェックも行っていたが、気付かなかった | 21         | 8%  | 23         | 15% | 44  | 10% |
| 合計                                  | 275        |     | 152        |     | 427 |     |

表6 腎機能チェックがなく、副作用が発生した薬剤

| 医薬品名もしくは分類名                   | 件数 |
|-------------------------------|----|
| グリコペプチド系抗生物質(VCM, TEIC)       | 11 |
| H <sub>2</sub> ブロッカー(ファモチジン等) | 8  |
| 尿酸合成抑制剤(アロプリノール)              | 8  |
| 抗ウイルス薬(ACV, VACV)             | 7  |
| 抗不整脈薬                         | 5  |
| モルヒネ製剤                        | 5  |
| NSAIDs(ロキソニン, ジクロフェナク等)       | 4  |
| AGs(AMK, ABK, GM)             | 4  |
| 全82件                          |    |
| 医薬品名もしくは分類名                   | 件数 |
| グリコペプチド系抗生物質(VCM, TEIC)       | 12 |
| NSAIDs(ロキソプロフェン, ジクロフェナク等)    | 8  |
| AGs(AMK, ABK, GM)             | 4  |
| アロプリノール                       | 4  |
| ARB                           | 2  |
| ニューキノロン系抗菌薬                   | 2  |
| 抗リウマチ薬                        | 2  |
| 全46件                          |    |

CKD  
患者  
副作用

薬剤性  
腎障害

表7 他院処方や持参薬で薬剤師が気付かず副作用が発生した薬剤

| 医薬品名もしくは分類名                    | 件数 |
|--------------------------------|----|
| 抗ウイルス薬(ACV, VACV, アマンタジン)      | 21 |
| ジギタリス製剤(ジゴキシン)                 | 12 |
| 尿酸合成抑制剤(アロプリノール)               | 7  |
| H <sub>2</sub> ブロッカー(ファモチジン等)  | 5  |
| NSAIDs(ロキソプロフェン, ジクロフェナク等)     | 5  |
| 抗不整脈薬(ビルジカイニド, シベンゾリン, ジソピラミド) | 5  |
| 抗糖尿病薬(Su薬, ビグアナイド系, ビオグリタゾン)   | 4  |
| グリコペプチド系抗生物質(VCM, TEIC)        | 3  |
| フィブラート系薬(ベザフィブラート)             | 3  |
| 全85件                           |    |
| 医薬品名もしくは分類名                    | 件数 |
| NSAIDs(ロキソプロフェン, ジクロフェナク等)     | 11 |
| 抗ウイルス薬(VACV)                   | 3  |
| グリコペプチド系抗生物質(VCM)              | 3  |
| フィブラート系薬(ベザフィブラート)             | 3  |
| 全26件                           |    |

CKD  
患者  
副作用

薬剤性  
腎障害

## 7. 薬剤師の関与

CKD患者の副作用および薬剤性腎障害に対する薬剤師の関与(表5)については、「薬剤師は調剤等で関与していたが、腎機能のチェックをしていなかった」が30%で最も多く、該当薬はCKD患者の副作用、薬剤性腎障害とも、グリコペプチド系抗生物質が最も多かった(表6)。次いで、「他院処方や持参薬で気付かなかった」が25%で、最多報告薬は、CKD患者の副作用が抗ウイルス薬(ACV, VACV, アマンタジン)、薬剤性腎障害がNSAIDsであった(表7)。以下、「緊急薬等で薬剤師は関与してなかった」が20%で続いた。

## 考察

回答者の多くは病院・診療所に勤務する比較的経験年数の長い薬剤師であり、特に腎臓領域には偏らず、幅広い分野から意見を聞くことができたと思われる。

処方監査時に、ほとんどの薬剤師は何らかの方法で腎機能をチェックしていたが、その方法がカルテ調査や薬剤管理指導時のチェックであっては、発見の遅れや業務量過多などが懸念される。最も効果的な対策は処方せんに腎機能マーカーを記載することだと考えられるが、その必要性・有効性を明確に示さないと実現は難しい。まずは、院内処方せんやおくすり手帳、薬・薬連携などを利用し、腎機能マーカー記載の有効性を示すデータを蓄積していく必要があるだろう。なお、腎機能マーカーとして利用しているeGFRやCG式は、その差異や正確度などをよく理解したうえで使う必要がある<sup>9)</sup>ことは言うまでもない。

腎排泄型薬剤の認識方法については、CKD領域で重要とされる薬剤やよく処方される薬剤だけを覚えて対応している場合が多いこともわかった。しかしながら、現在の添付文書ではその判別が難しいため、「処方監査時に腎機能をチェックすべき薬剤」や「薬剤性腎障害に注意すべき薬剤」のリスト作成を検討したが、リストの信頼性確保やメンテナンスの確実性などの問題に加え、リスト作成による悪影響(リストにない薬剤は安全と安易に考える等)の可能性も危惧された。また、最近のFDA調査では、腎[外]排泄型薬剤においても腎機能低下による薬物動態の変化が確認され、用量調節の必要性が再認識されたところである<sup>9)</sup>。添付文書の記載方法の統一も有効ではあるが、その情報を読み取る薬剤師の力が重要であることには変わりないと思われる。

CKD患者の副作用経験薬においては、ACV・VACVの件数が特に多かった。これらの薬は以前からCKD患者の要注意薬として認識されているが、他院処方薬や持参

薬で最も多い結果であったため、薬剤師の更なる積極的な関与・注意喚起が必要だと思われる。

薬剤性腎障害の経験については、グリコペプチド系抗生物質、NSAIDsの回答が特に多かった。十分に注意しているはずの薬剤とはいえ、対策は十分ではないのかもしれない。

薬剤師の関与という面から見ると、システム改善以外に、薬剤師の意識改革や知識向上、関与強化の必要性が再認識された。医師に投与量の変更を受け入れてもらえない原因は調査できなかったが、医師からの信頼度が低い、医師にエビデンスを示すことができていない、もしくは示すエビデンスが不足している等の原因が推測された。

今回は薬剤師の経験した副作用や現状の取り組みという面から調査したため、薬剤師への注意喚起資料になったと思われる。しかし、実際には薬剤師により副作用を予防できた症例も数多く存在するはずである。今後は、薬剤師の職能がアピールできるような調査や職能を發揮するために役立つ資料作成などの活動をしていきたいと考えている。

## 謝辞

今回のアンケート調査にご協力いただいた皆様に厚く御礼申し上げます。今回の調査結果は、臨床現場の薬剤師に役立つような活動に利用したいと思います。

## 引用文献

- 1) E. Imai, M. Horio *et al.* : Prevalence of chronic kidney disease (CKD) in the Japanese general population predicted by the MDRD equation modified by a Japanese coefficient, *Clin. Exp. Nephrol.*, **11**, 156-163 (2007).
- 2) 平田純生, 和泉 智, 三宅健文, 鎌田直博, 宮村重幸, 竹内裕紀, 長谷川功 : 学術委員会学術第8小委員会報告 高齢者および慢性腎疾患患者への適正な薬物療法に関する調査・研究～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第1報, 日本病院薬剤師会雑誌, **44**, 1162-1163 (2008).
- 3) 平田純生, 和泉 智, 三宅健文, 鎌田直博, 宮村重幸, 竹内裕紀, 長谷川功 : 学術委員会学術第7小委員会報告 高齢者および慢性腎疾患患者への適正な薬物療法に関する調査・研究～「重篤な腎障害」に関する禁忌薬物に関する調査～第2報, 日本病院薬剤師会雑誌, **45**, 27-30 (2009).
- 4) 社団法人日本腎臓学会編 : “CKD診療ガイド2009”, 東京医学社, 東京, 2009, pp. 1-129.
- 5) 堀尾 勝 : 薬物投与設計におけるeGFRの有用性, 日本病院薬剤師会雑誌, **46**, 179-182 (2010).
- 6) Y. Zhang, L. Zhang, *et al.* : Assessment of the impact of renal impairment on systemic exposure of new molecular entities : evaluation of recent new drug applications, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **85**, 305-311 (2009).