

予備審査の学位論文の要旨
（又は，学位論文の要旨）

No.. 1..

論文題名	腎障害の予防と治療における薬剤師の新たな役割とその検証
氏 名 森本 健幹	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; display: inline-block;"> 学籍番号若しくは 独立行政法人 国立病院機構 所 属 機 関 名 京都医療センター 薬剤部 </div>
主 論 文	
<ol style="list-style-type: none"> 1) 森本健幹, 前田晃祐, 神原永長, 大里恭章, 岩井敦志. 低用量のアシクロビル投与によって急性腎不全となった高齢者の1例, <i>日本臨床救急医学会誌</i>, 17, 468-472 (2014). 2) Morimoto T., Nagashima H., Ozato Y., Morimoto Y., Tokuyama S. The Pharmacokinetics of vancomycin calculated using the Sawchuk - Zaske method in patients undergoing continuous hemodiafiltration, <i>J Pharm Health Care Sci</i>, 42, 328-335 (2016). 3) Morimoto T., Nagashima H., Morimoto Y., Tokuyama S. Frequency of acute kidney injury caused by tazobactam/piperacillin in patients with pneumonia and chronic kidney disease: a retrospective observational study, <i>YAKUGAKU ZASSHI</i>, 137, 1129-1136 (2017). 4) 森本健幹, 高橋雄也, 白岩正広, 森本泰子, 徳山尚吾. 看護師および薬剤師の腎機能評価に関する意識調査と意識向上にむけて, <i>日本病院薬剤師会雑誌</i>, 56, 289-297 (2020). 5) 森本健幹, 高橋雄也, 宮脇洋平, 長島裕樹, 森本泰子, 徳山尚吾. 心臓リハビリテーションチームにおける薬剤師の役割 ～脱水予見チェックシートの活用について～, <i>医療薬学</i>, 46, 230-236 (2020). 6) Morimoto T., Takahashi Y., Nagashima H., Yoneda T., Morimoto Y., Tokuyama S. Case of Gitelman syndrome in which hypokalemia was exacerbated by the combination of adrenaline β_2 agonist and theophylline, and drug-induced QT prolongation occurred: initiatives for hypokalemia, <i>Jpn J Nephrol Pharmacother</i>, 10, 357-364 (2021). 	
要 旨	
<p>腎障害は主に急速に進行する急性腎障害（acute kidney injury : AKI）と慢性的に経過する慢性腎臓病（chronic kidney disease : CKD）の2つに分類され、両者は病態レベルとして双方向の関係にある。AKI が CKD の増悪因子となり、またその逆に AKI の発症要因に、CKD が関与している。そして AKI と CKD を合併する場合もある。</p> <p>現在、薬剤師は、腎臓病・透析・CKD などの薬物治療の専門知識を生かして、患者のアドヒアランス向上や有効かつ安全な薬物療法に貢献していくことが求められている。本研究では、腎障害の予防と治療において、薬剤師の果たすべき役割について検討した。</p> <p>薬剤師が、腎障害の予防と治療において関与可能なタイミングは、次の4つの段階に分けることができると考えられる。① AKI を発症する前に対応できることを行う（急性腎障害の予</p>	

防) ② AKI 発症時の診断、特に薬剤性腎障害 (drug-induced kidney injury : DKJ) における原因薬の探索等に関わり、対処法を医師に提案する(薬剤性腎障害の原因探索) ③ AKI の薬物的治療に関わる(急性腎障害の薬物治療) ④ AKI 発症の有無に関わらず、CKD へ進行した場合、進行抑制を目的とする薬物的フォローを行うことである(慢性腎臓病患者の対応)。

本研究は、腎障害の予防と治療において、上記 4 つのそれぞれの段階で、薬剤師の関わりについて検討を加えた。

第一章 急性腎障害の予防

AKI のリスク因子については、2015 年に、およそ 140 万人を対象とした AKI のリスク因子に関するメタ解析¹⁾が報告された。それによると、患者側と病態側のリスク因子がそれぞれあり、患者側では、AKI 発症前の腎機能障害の有無・蛋白尿による影響が強いとされている。また病態に応じたリスク因子としては、敗血症、心不全、心臓手術、薬剤毒性や腎毒性物質 (DKJ) が、特に高いリスク因子であると報告されている。本章では、これらのリスク因子をふまえ、AKI の予防に薬剤師が関わり、AKI の発症を防ぐための検討を行った。

・慢性心不全およびうっ血性心不全で入院した患者は、その 38.9% が AKI を発症する²⁾とされている。本検討は脱水予見チェックシートを作成し、AKI の発症に対する改善効果や脱水予見チェックシートの使用前後における薬学的管理について検討した(使用前 33 名、使用后 32 名)。その結果、薬学的介入が有意に増加し、AKI の発症(使用前 11 名、使用后 3 名、 $p<0.05$)も抑制することができた。チェックシートを使うことによって、食事量、体重の増減、発熱の有無、腎機能、尿量などを経時的に、また輸液量や利尿薬の変化などの多くの項目を漏れなく確認ができるようになったためであると考えられた。

・アシクロビル (acyclovir : ACV) は、45 ～ 79% が未変化体として排泄される腎排泄性薬剤であるため、CKD 患者へは投与量の調節が必要である。また ACV 自体が腎尿細管に ACV の結晶をつくり、腎後性の AKI を発症させるため、服用に際し十分な水分とともに服用しなければならない。本検討では、ACV による AKI の症例を踏まえ、抗ウイルス薬を投与する際に注意しなければならないポイントを記した薬剤師のためのチェックリストを考案した。

・低カリウム (K) 血症は、K の摂取量の不足、慢性の下痢、薬の副作用(インスリン、利尿薬、アドレナリン β_2 作動薬など)、原発性アルドステロン症の合併症およびクッシング症候群³⁾など様々な原因によって引き起こされる。さらに低 K 血症は、致死性の不整脈や横紋筋融解症の合併に伴い AKI を引き起こす可能性がある。その低 K 血症患者には、禁忌、注意して服用となる薬剤もある。本検討は、ギッテルマン症候群を原疾患にもつ低 K 血症患者の症例を経験し、同様なことを起こさないために、電子カルテ上の監査画面で血清 K 値を容易に把握できるようにした。そして注意すべき薬剤(低 K 血症の患者に注意を要する薬剤一覧)を電子カルテ上で把握できるようにした。

本章で取り上げた AKI は、事前に基本的な注意をすればふせぐことができるが、注意事項が当然のような事柄であるためか確認がおろそかになりがちである。そのため、より注意事項等を明確にしたチェックシートや薬剤一覧を考案した。これは薬剤の特徴を知っている薬剤師であるからこそ注意できる場所であり、「予防」というところに大きく関わることができると考えられた。

第二章 薬剤性腎障害の原因探索

AKI を起こす薬剤の種類やその原因が、不明な薬剤もまだ存在していると考えられる。入院患者に対する病院での病棟活動の 1 つとして、DKJ が突発的に起こることがあり、医師から原因薬の探索依頼は、いずれの施設においてもある。そのような薬剤の 1 つに tazobactam/piperacillin (TAZ/PIPC) が挙げられる。その発生頻度は、添付文書によると AKI で 0.3% とされている。しかしその発症頻度については、実際の臨床の場との相違を感じるこ

とがあった。また TAZ/PIPC の投与量は、CCr が、10 mL/min より大きく 40 mL/min 未満の場合は、1 回 4.5 g を 1 日 2 回投与するか、1 回 2.25 g を 1 日 3 回投与するかの 2 通りの方法が可能とされている。また重症患者においては、1 回 4.5 g を 1 日 3 回投与するか、1 回 2.25 g を 1 日 4 回投与する方法が推奨されている。しかし、それぞれの投与方法による違いが、腎機能にどのような影響を与えるかを検討した報告は見られない。そこで、これらの投与方法の比較検討を行った結果、1 回あたりの投与量が多い場合に、AKI の発症頻度が多く（1 回 2.25 g 1 日 3 回 5.6% vs 1 回 4.5 g 1 日 2 回 25%, NS、1 回 2.25 g 1 日 4 回 0% vs 1 回 4.5 g 1 日 3 回 38.5%, $p < 0.05$ ）、そのため疾患の治療に影響を及ぼすことを明らかにした。よって投与回数よりもむしろ 1 回当たりの投与量を減らすことが、肺炎患者の治療において CKD 患者には好ましいことが示唆された。

第三章 急性腎障害の薬物治療

AKI に関しての根本的な治療薬は現時点でないため、治療の主軸は血行動態の安定化となる。AKI の治療で用いられる持続血液透析濾過法（continuous hemodiafiltration：CHDF）下でのバンコマイシン（vancomycin：VCM）投与についての投与設計の方法について検討を行った。CHDF は、AKI が進行し循環動態が不安定な場合に選択されるが、大きく水分除去等が行われるため、薬物動態に大きく影響を与える。そのため、当院では、CHDF 下での VCM 投与に関して、薬物動態を把握するために、Sawchuk・Zaske 法を用いて薬学的管理を行っていた。しかし、この方法で欠点となるのが、最終消失相を把握するための採血が、CHDF の回路閉塞に伴うことにより CHDF が一時中断してしまうことで、投与設計を行う際の支障となっていた。本検討は、消失相での採血時間を比較的短い 5 ～ 6 時間にした場合（A 群）と、従来通り長時間 17 ～ 18 時間とした場合（B 群）の違いにより、VCM の分布容積やクリアランスに差があるのかを検討した。

その結果、消失速度定数（A 群 $0.047 \pm 0.007 /h$ vs B 群 $0.045 \pm 0.006 /h$, NS）、分布容積（A 群 $0.8 \pm 0.12 L/Kg$ vs B 群 $0.93 \pm 0.23 L/Kg$, NS）およびクリアランス（A 群 $35.6 \pm 6.0 mL/min$ vs B 群 $38.4 \pm 4.9 mL/min$, NS）などの薬物動態にいずれの時間帯で行ったとしても変化はないことが示唆された。本検討結果から、最終消失相までの時間を短縮しても薬物動態に影響がなく、より短い時間で VCM の投与設計ができることがわかった。

第四章 慢性腎臓病患者の対応

CKD 患者の主な治療目標は、QOL を著しく損なうような末期腎不全（End stage renal disease）への進展を防止または遅らせることである。そのために「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018⁴⁾」には、栄養、血圧管理、貧血、血清リン値、尿酸などの管理について詳細に指針が記載されている。この多くの範囲を患者のためにフォローしていくためには医師のみでは困難であり、薬剤師や看護師、そのほか多職種と連携してフォローして必要がある。特に入院、外来でも多くの患者をみる看護師との協力が不可欠であると考えられた。そこで、本章では「腎機能」という点において、お互いの認識の違いはあるのか、また薬剤師が、新たな病棟活動を行うために、学ぶべきことはあるのかなどを調べるために、薬剤師・看護師にアンケート調査を行った。

本検討より、薬剤師が学ぶことができたこととして、① 透析患者や腎機能障害患者において注意すべき薬剤として、看護師は ADL に関連する解熱鎮痛剤や緩下剤を指摘が多く、薬剤師は、薬自体に腎機能障害の副作用が見られる薬剤を指摘するなど、「薬」に対する認識の違いの理解が深まったこと ② 腎機能の把握に、尿量もチェックすること ③ 現在みている患者の腎機能が、どのような医療行為後であるのかなどを意識して把握するようにしなければならないことである。本検討の結果、腎機能における検査値や中止すべき薬剤に対する意識の違いや看護師と薬剤師間のコミュニケーションの欠如があることがわかった。

このように AKI の予防やその治療から、CKD へ移行する過程やその後のフォロー、また AKI 発症の有無に関わらず CKD の進行の抑制に関して、薬剤師が寄与できることが多いことが示された。第一章については、薬剤師から考えると当然のような注意事項であるが、多職種から見ると意外な注意事項であり、そもそも認識がなかったことなどがよくある。この認識の相違に対して、薬剤師はどのようにアプローチするべきかを常に考えていかなければならないと考えられた。また第二章および第三章は、急性期に関わることができる薬剤師が限られていることが原因とも思われる。薬剤師教育の中で、急性期の患者への介入時期を早い段階から構築することが重要と考えられた。第四章は、第一章とも関連するが、職種間の認識の違いを理解し、お互いを補完できるように積極的に病棟業務に参画する必要があると考えられた。

AKI 発症の原因が一つではないことから、同一患者が AKI を再発することも考えられる。AKI の発症回数と CKD への移行率にも関連があるとされ、AKI 単回発症群と比較して複数回発症群は stage4 CKD への移行率も高く相関があると報告されている⁵⁾。特に AKI の根本的な治療薬などがない現時点においては、発症の予防・進展阻止は重要である。そのため各種薬剤の副作用や特徴(吸収、分布、代謝、排泄)を理解している薬剤師からの視点で、腎障害の予防および治療に大きく貢献できると考えられた。

引用文献

- 1) Grams M.E., Sang Y., Ballew S.H., Gansevoort R.T., Kimm H., Kovesdy C.P., Naimark D., Oien C., Smith D.H., Coresh J., Sarnak M.J., Stengel B., Tonelli M ; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, age, race, and sex with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis.* **66**, 591-601 (2015).
- 2) Li Z., Cai L., Liang X., Du Z., Chen Y., An S., Tan N., Xu L., Li R., Li L., Shi W. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN. *PLoS ONE.* **9**, e0114369(2014). doi: 10.1371/journal.pone.0114369.
- 3) Kardalas E., Paschou S.A., Anagnostis P., Muscogiuri G., Siasos G., Vryonidou A. Hypokalemia: a clinical update. *Endocr Connect*, **7**, R135-R146(2018).
- 4) Evidence-based clinical practice guideline for CKD 2018. *JSN*, **60**, 1037- 1119(2018).
- 5) Thakar C.V., Christianson A., Himmelfarb J., Leonard A.C. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus, *Clin J Am Soc Nephrol*, **6**, 2567-2572 (2011).