

総説

# 慢性腎臓病の病態と薬物治療

八田 告\*

医療法人 八田内科医院

全国 1300 万人とされる慢性腎臓病 (CKD) は、超高齢社会において大変重要な疾患の一つである。生活習慣病によって悪化し、腎代替療法が必要になるばかりか、脳心血管病を合併する頻度が高いことから医療費の高騰に拍車をかけている。一方、治療面では CKD の治療薬として SGLT2 阻害薬も認可され、新しい貧血治療薬も加わるなど、明るい兆しが見えてきた。

腎機能の指標として、eGFR が浸透しているが、この捉え方や薬物投与設計における腎機能評価については、十分に理解されていないところもあり、詳しく解説する。さらに腎不全時の薬物動態、薬剤による腎障害などについても日常使用する薬を例に挙げて解説する。

CKD のチーム医療には、服薬アドヒアランスの向上、他科からの禁忌薬、併用薬のチェックなど、薬剤師をはじめとするメディカルスタッフの助けが必要である。日本腎臓病協会 (JKA) の腎臓病療養指導士 (CKDE) を一人でも多くの薬剤師に取得して頂きたい。本文が皆様の理解の一助になれば幸いである。

キーワード：慢性腎臓病 (CKD)、腎機能低下、薬物動態、腎臓病療養指導士

受付日：2022 年 2 月 1 日，受理日：2022 年 3 月 3 日

## 1. はじめに

去る 2021 年 5 月 16 日に奇しくも亡き母の母校でもある京都薬科大学で「慢性腎臓病の考え方と腎機能低下時の薬物投与について」、卒後教育の一環として取り組まれている教育講座で発表させて頂いた。貴重な機会を与えて頂いた生涯教育センター長である楠本正明先生はじめ関係者の皆様に感謝の意を表したい。

薬物は肝臓で代謝され、腎臓で排泄される。超高齢社会において老化現象、生活習慣病の側

面が強い CKD は、薬物を投与する際でも避けて通れない大変重要な疾患の一つである。本稿では、腎機能指標としての eGFR や薬物投与設計における腎機能評価のとらえ方、腎不全時の薬物動態、電解質異常と薬剤、薬剤による腎障害、CKD に認可された sodium glucose cotransporter (SGLT) 2 阻害薬や新たな腎性貧血治療薬である低酸素誘導因子プロリン水酸化酵素 (hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase: HIF-PH) 阻害薬などの展望についても解説する。

## 2. 慢性腎臓病 (CKD) の概要

慢性腎臓病は、**図 1** に示すように、1. 尿異常、

\* 連絡先：

〒606-8084 京都市左京区修学院薬師堂町 4  
医療法人 八田内科医院

## CKD の定義

- ①尿異常, 画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか. 特に 0.15 g/gCr 以上の蛋白尿 (30 mg/gCr 以上のアルブミン尿) の存在が重要
- ②GFR<60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup>
- ①, ②のいずれか, または両方が 3 カ月以上持続する

図 1 CKD の定義

画像診断, 血液, 病理で腎障害の存在が明らか, 特に蛋白尿の存在が重要である, 2. GFR < 60 mL/分/1.73 m<sup>2</sup> 1, 2のいずれか, または両方が 3 か月以上持続する状態を CKD と定義される<sup>1)</sup>.

2020 年 12 月 31 日現在の日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況<sup>2)</sup>」では, 347,671 人の慢性透析患者が存在し, その原疾患の 1 位は糖尿病性腎症である. 新規導入の原疾患としては, 2020 年の最新統計ではついに高血圧による腎硬化症が慢性糸球体腎炎を抜いて 2 位に躍り出た. 世界的にも慢性透析患者が増加しており, 一人当たりの医療費も年間 500 万円程度かかることから, 医療経済的にも大きな問題となっている. 生活習慣病によって悪化し, 腎代替療法が必要になるばかりか, 脳心血管病を合併する頻度が高い.

CKD は表 1 に示すように重症度により stage 分類される. ヒートマップと呼ばれるこの表では, 赤色部分は末期腎不全や心血管合併症の頻度が高いことを表す. 日本人の CKD コホートスタディである CKD-JAC でも CKD stage が進むほど, 心血管合併症が多くなり, 糖尿病患者でそれが顕著であることを示している<sup>3)</sup>.

また末期腎不全の原因として最も多い糖尿病性腎症も多様性を帯びてきた. 糖尿病性腎症は, 図 2 に示すように高血糖に起因する糸球体過剰ろ過から血管内皮障害を来とし, 微量アルブミ

ンが流出, その後に顕性蛋白尿が出るようになり, eGFR が一気に低下する病態である. しかし, 最近では, 図 3 のように糖尿病に腎硬化症を合併するような, diabetic kidney disease (DKD) という疾患概念も提唱されている. CKD が腎硬化症に起因しアルブミン尿が出ていない CKD 患者は, 基本的に糸球体内圧は高くないため, 後述するように, RA 系阻害薬や厳格な降圧が必要ではない点など, 治療方針が変わる可能性があり注意を要する.

### 3. CKD 進行抑制の考え方と薬物治療

CKD は原疾患により進行速度が異なるが, 進行させる要因は基本的には同じで, 表 2 に示すように生活習慣に基づくものが多い. CKD の進行因子は主に血圧と蛋白尿であり, その制御がまず重要である. 蛋白尿は, 1g/日以下を目指し, 最終的に 0.3g/日になれば腎機能は回復する可能性がある<sup>4)</sup>. 慢性糸球体腎炎や糖尿病性腎症のような蛋白尿の多い病態では, 糸球体過剰ろ過になっていることが多いため, 特に RA 系阻害薬を使用しながら全身血圧を 125/75 mmHg 未満にしっかりと下げる. しかし, 腎硬化症や尿細管間質障害や多発性嚢胞腎のように蛋白尿が少ない病態では, 糸球体内圧を下げないように RA 系阻害薬以外の降圧

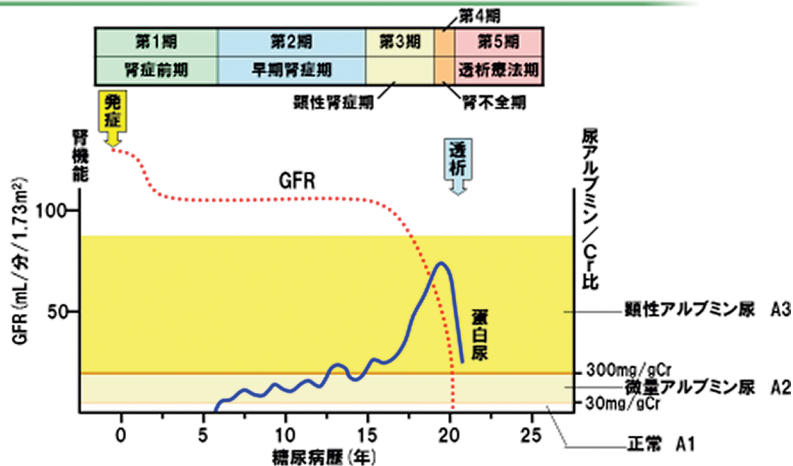
表1 CKDの重症度分類

原疾患		尿蛋白区分		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 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 (mL/分/1.73m <sup>2</sup> )	G1	正常または高値	>90			
	G2	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	腎不全	<15			

重症度のステージはGFR区分と尿蛋白区分を合わせて評価する。重症度は原疾患・GFR区分・尿蛋白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)

## 2型糖尿病性腎症の臨床経過



(横野博史, 糖尿病性腎症-発症-進展機序と治療, 東京: 診断と治療社, 1999:192, より引用, 改変)

CKD診療ガイド2012 p.32 図19

図2 2型糖尿病性腎症の臨床経過

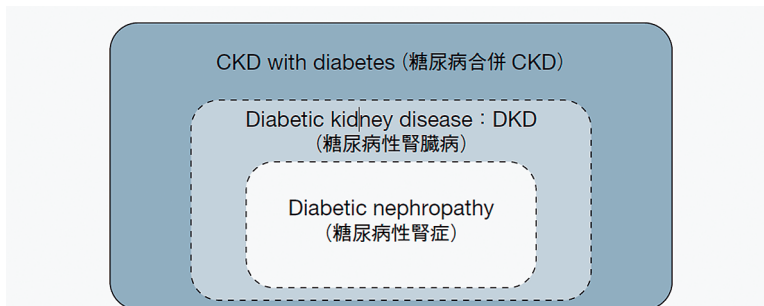


図1 DKDの概念図

DKDは典型的な糖尿病性腎症に加え、顕性アルブミン尿を伴わないままGFRが低下する非典型的な糖尿病関連腎疾患を含む概念である。さらに糖尿病合併CKDは、糖尿病と直接関連しない腎疾患(IgA腎症、PKDなど)患者が糖尿病を合併した場合を含む、より広い概念である(糖尿病性腎症、DKD、糖尿病合併CKDは現時点で厳密に鑑別することは必ずしも容易ではなく、境界は破線で示した)。

図3 DKDの概念図

表2 CKD発症/進行のリスクファクター

治療の可能性	リスクファクター
可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 高血圧</li> <li>• 糖尿病, メタボリックシンドローム, 肥満, 脂質異常症</li> <li>• 喫煙</li> <li>• 代謝性因子(アシドーシス, 高リン血症, 貧血)</li> <li>• 高蛋白摂取/高食塩摂取</li> <li>• 腎毒性の薬剤(特にNSAIDs), サプリメント</li> <li>• 膠原病</li> <li>• 尿路結石, 尿路感染</li> </ul>
不可能	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CKDの家族歴</li> <li>• CVD(心血管疾患)の合併</li> <li>• 高齢, 男性</li> <li>• 片腎</li> <li>• 低出生時体重</li> </ul>

薬を選択し、130/80 mmHg 未満程度と過降圧を避ける必要がある。

#### 4. 糖尿病性腎症に対する治療戦略

さて、血糖コントロールや RA 阻害薬による厳格な降圧治療が主流だった糖尿病性腎症に対する治療として、新たに SGLT2 阻害薬が治療の主役に躍り出てきた。Empagliflozin を使用した EMPA-REG OUTCOME 試験<sup>5)</sup> や canagliflozin を使用した CANVAS 試験<sup>6)</sup> は驚くべき成績で、腎症の発症や悪化をそれぞれ 40% 程度減少させるものであった。投与初期には、tubuloglomerular feedback により腎症のため拡張した輸入細動脈が収縮することにより initial dip と呼ばれる一過性の eGFR 低下が認められるものの、その後の eGFR 低下が緩やかになる。

また DAPA-CKD 試験<sup>7)</sup> の結果を受けて、2021 年 8 月から SGLT2 阻害薬の一つである dapagliflozin が非糖尿病 CKD に対して保険適応を獲得した。「CKD は薬がない」という常識を覆す画期的な情報である。DAPA-CKD の試験対象の通り、 $eGFR > 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  以上が保険適応となっている ( $15 < eGFR < 25 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  は慎重投与)。ただし、RA 系阻害薬と併用する機会が多いため、夏の脱水や sick day 対策に留意して急性腎障害 (acute kidney injury: AKI) を回避する必要がある。

その他、GLP-1 受容体作動薬も腎症抑制効果を有していることが報告されており<sup>8)</sup>、効果が期待される。さらに現在治験中の Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) 活性化薬である Bardoxolone methyl も糖尿病性腎症による酸化ストレス軽減、尿細管間質障害の抑制に有効とされており<sup>9)</sup>、今後の臨床試験の結果に期待したい。

#### 5. 新しい腎性貧血治療薬

$eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$  になると、男女を問わず腎性貧血を発症しやすい。貧血は、心臓、特に心不全発症と強く関連しており、大変重要な問題である。また、赤血球造血刺激因子 (ESA) の消費量が多い地域ほど、腎不全発症率が低いという研究結果もあり<sup>10)</sup>、適切な貧血管理が腎不全進行抑制に重要であることが伺える。腎性貧血の管理は、 $Hb < 11 \text{ g/dL}$  で介入し、 $11 < Hb < 13 \text{ g/dL}$  となるように管理することが推奨されている<sup>11)</sup>。

ESA 製剤は注射薬であったが、最近、経口の腎性貧血治療薬が臨床現場で使用可能となった。低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) は、低酸素に対する防御機構を担う重要な転写因子である。HIF の発現量は、酸素依存性に活性を持つ HIF-prolyl hydroxylase (HIF-PH) により負に制御されており、HIF の代表的なターゲット分子として赤血球を増加させることで臓器に対する酸素供給を増やすエリスロポエチンや、血管新生を促すことで酸素供給を助ける vascular endothelial growth factor (VEGF) などがある。HIF-PH 阻害薬は、HIF-PH による HIF の分解抑制がエリスロポエチン産生を調節することを利用した、全く新しい機序の腎性貧血治療薬であり、その根本となる低酸素応答機構の解明の功績により Gregg Semenza, Peter Ratcliffe, William Kaelin Jr. が 2019 年のノーベル生理学・医学賞を受賞している。わが国では世界に先駆けて HIF-PH 阻害薬が透析患者の腎性貧血の治療薬として 2019 年 11 月 20 日に発売され、2020 年 8 月 26 日には別の HIF-PH 阻害薬 2 剤が保存期の慢性腎臓病患者の腎性貧血治療薬として最初の薬価収載を受けている。今後、次々に HIF-PH 阻害薬が臨床現場に出てくることが見込まれている<sup>12)</sup>。



なお、日本腎臓学会から HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation が出されており、悪性腫瘍、糖尿病網膜症、加齢黄斑変性症、肝機能異常、高血圧、高カリウム血症、血栓塞栓症、血管石灰化、肺高血圧症/心不全、嚢胞の増大、糖・脂質代謝への影響など多数の副作用対策について詳細に記述されており通読を勧めたい。

## 6. 腎機能評価としての eGFR の捉え方と薬物投与量設定時の eGFR の捉え方

日本腎臓学会が主体となって年齢、性別、血清クレアチニン値によって推定糸球体濾過量 (eGFR) を計算できる公式を作成した (図 4)。しかし前述の 3 項目であっても BUN やアルブミンを入れた 5 項目であっても正確度は 80% 前後であり、絶対値として使用するより値の推移を見て相対的に評価することが望ましいと思

われる。ただし、短期間の評価では悪化していることが分かりにくいいため、市立大津市民病院中澤氏らは、長期間の eGFR の推移をみる long term eGFR plot で腎機能評価をすることが望ましいとしている<sup>13)</sup>。Long term eGFR plot の導入は、短期間の Cr や eGFR のモニタリングでは見抜けなかった腎機能の悪化症例を発見でき、介入後の効果判定も容易になることから、実臨床で大変有用と思われる (図 5)。

薬剤師としても long term eGFR plot を積極的に活用して悪化事例に対して医師と連携できる関係の構築が望まれる。Long term eGFR plot については、日本糖尿病協会に利用可能なサイトが無料で公開されているので、積極的に活用して頂きたい。

以上のように eGFR は腎機能の推移を見るツールとして大変重要であることが理解できたと思うが、薬物投与設計における腎機能評価としても利用可能である。ただし、注意して頂きたいのが、eGFR の単位である。腎機能評価の

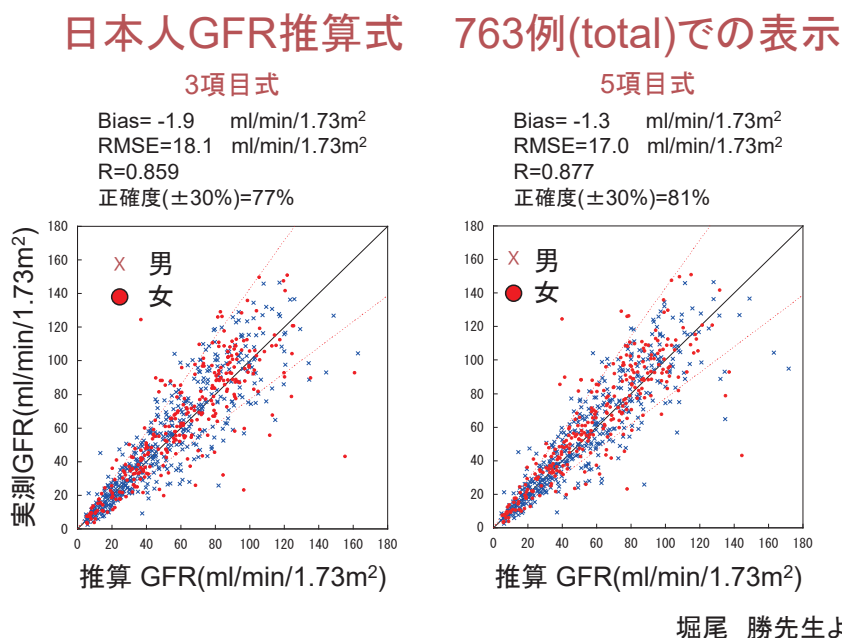
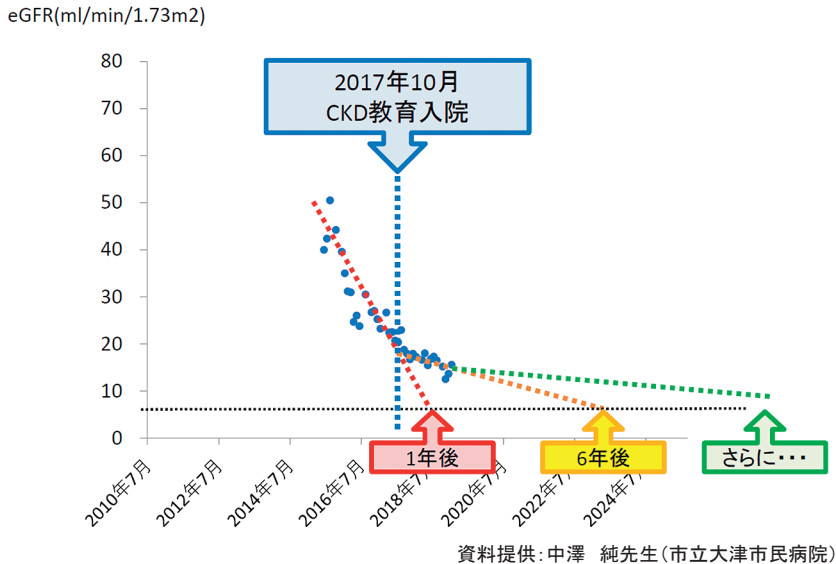


図 4 日本人の GFR 推算式

## Long term eGFR plotによる治療効果判定



資料提供: 中澤 純先生(市立大津市民病院)

図5 long term eGFR plot による治療効果判定

際には、同じ体表面積で統一する必要があるため、一律に 1.73 m<sup>2</sup> の際の腎機能を表すために mL/min/1.73 m<sup>2</sup> となっている。しかし薬物投与设计に有用な個人の腎機能を示すには、患者自身の体表面積に置き換えて再計算しなおす必要がある。例えば、体表面積が 1.50 m<sup>2</sup> の方なら、eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) を 1.50/1.73 倍にする必要がある。これを勘違いして医師から処方されるケースがあり、抗凝固薬のダビガトランでブルーレーターにまで至ったケースが記憶に新しい。特に体格の小さな高齢女性においては、体表面積が少なく、腎機能異常を指摘されていなくても実際の腎機能が eGFR < 30 (mL/min) であることがあり、特に注意が必要である。

医師は病態のみならず薬物使用の専門家ではあるが、薬剤師はそれ以上の薬の専門家として、医療事故を防げる“final stopper”としての役割に期待したい。

## 7. 腎機能低下患者の薬物動態の考え方

ADME、全ての薬剤師が学んだことであると思うが、改めて復習させて頂きたい。A: Absorption (吸収)、D: Distribution (分布)、M: Metabolism (肝代謝)、E: Excretion (腎排泄) の略である。多くの薬物は血漿中で蛋白と結合しており、遊離型と結合型は平衡関係を保つ。吸収された薬物の中で、Free (遊離型) のものが、組織に移行して受容体に作用して効果を発現する。また Free の薬物は肝や腎にも移行しやすいため、代謝・排泄を受けやすいことが大変重要な点である。腎機能低下時には、腎排泄性薬物の血中濃度は上昇し、肝機能低下時には肝代謝性薬物の血中濃度は上昇しやすい。一般的に、腎排泄性の高い薬物は水溶性が高く、肝代謝性の高い薬物は脂溶性が高いことが多い。脂溶性が高いか、水溶性が高いかの区別は、オクタノール/水分係数で規定され、数値が大きければ

脂溶性が高く、小さければ水溶性が高いと判別できる。例えば、 $\beta$  ブロッカーであるプロプラノロールとアテノロールは、それぞれ脂溶性(肝代謝性)、水溶性(腎排泄性)と性質が異なっている。腎機能低下例にアテノロールを常用投与し、完全房室ブロックに至るケースもあり注意を要する。腎排泄性の水溶性薬物は血漿蛋白結合率が低い場合が多く、血中ではアルブミンとは結合していない状態のことが多く、万が一過量投与での副作用を見た際には、人工透析による除去も可能であり、重篤な場合は治療手段の一つになりえることも覚えておきたい。

---

## 8. 薬剤による腎障害と鎮痛薬

---

薬剤による腎障害については、薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016<sup>14)</sup> に詳細が記載されている。表 3 に「発症機序による薬剤性腎障害の主な臨床病型、病態と原因薬剤」を抜粋した。大変分かりやすくまとめてあり、参考にされたい。

実臨床において最も良く遭遇する事例は、CKD 患者に NSAID などの鎮痛薬が処方された場合である。CKD 患者に対する鎮痛薬について、ガイドライン<sup>15)</sup> から抜粋したので参考にされたい。

### 8-1. NSAIDS

---

CKD 患者では出来るだけ内服使用しないこと、使用せざるを得ない場合には、短期投与にとどめることが望ましい。一般に局所療法(湿布)は腎障害のリスクとならない。座薬も内服と同程度のリスクである。スリンダク(クリノリル)による腎障害が少ないという根拠はない。

### 8-2. アセトアミノフェン

---

中枢の PG 阻害はするが、末梢の PG 阻害を

しないので、NSAIDs のような腎虚血が少なく安全性が高い。米国では CKD 患者に対する鎮痛解熱薬としてアセトアミノフェンを推奨している。十分な鎮痛効果を得るために、アセトアミノフェンは 1 回投与量は 400 mg を目安に適宜増減するし、最大投与量は 4 g である(200 mg なら 20 錠まで投与可能)。

### 8-3. ترامセツト

---

腎障害は少ないと期待される。腎障害患者では腎機能正常者の半分に減量する。

### 8-4. COX2 阻害薬

---

NSAID と同様に腎障害の報告があり、避けるべきと思われる。また心血管合併症を増加させるという報告あり、心血管系疾患の既往患者には注意を要する。

表 4 に NSAIDs による腎障害の危険を増大させる因子を掲載した<sup>16)</sup>。特に高齢者では、気温差による脱水や sick day が多く、慎重な対応が望まれる。

滋賀県では、慢性腎臓病医療連携推進事業として、NSAID、利尿薬、RAS 阻害薬のトリプルワミー(Triple Whammy)として警鐘を鳴らしている<sup>17)</sup>。京都府でも京都府薬剤師会を中心に CKD シールなどを利用した適切な薬剤使用の啓発活動を取り組み始めており、今後の成果に期待したい。

---

## 9. おわりに

---

CKD は患者数が多いこと、生活習慣と強く関連することから職種を越えた協力体制が必要な疾患である。日本腎臓病協会では、日本腎臓学会、日本腎不全看護学会、日本栄養士会、及び日本腎臓病薬物療法学会と共同で、標準的な CKD の保存療法を現場に浸透させることを目



表3 発症機序による薬剤性腎障害の主な臨床病型、病態と原因薬剤

発症機序	主な臨床病型	病態	主要薬剤
中毒性	急性腎障害, 慢性腎不全	尿細管毒性物質による急性尿細管壊死, 尿細管萎縮	アミノグリコシド系抗菌薬, 白金製剤, ヨード造影剤, パンコマイシン, コリスチン, 浸透圧製剤
	慢性腎不全	慢性間質性腎炎	非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), 重金属, アリストロキア酸
	急性腎障害	血栓性微小血管症	カルシニューリン阻害薬, マイトマイシンC
	近位尿細管障害 (尿糖, 尿細管性アシドーシス, ファンコニ症候群)	近位尿細管での各種障害	アミノグリコシド系抗菌薬
	遠位尿細管障害 (濃縮力障害, 尿細管性アシドーシス, 高カリウム血症)	集合管での各種障害	リチウム製剤, アムホテリシンB, ST合剤, カルシニューリン阻害薬
アレルギー・免疫学的機序	急性腎障害	急性尿細管間質性腎炎	抗菌薬, H2ブロッカー, NSAIDs など多数
	ネフローゼ	微小変化型ネフローゼ	金製剤, D-ペニシラミン, NSAIDs, リチウム製剤, インターフェロン $\alpha$ , トリメタジオン
	タンパク尿～ネフローゼ	膜性腎症	金製剤, D-ペニシラミン, プシラミン, NSAIDs, カプトプリル, インフリキシマブ
	急性腎障害～慢性腎不全	半月体形成性腎炎 ANCA 関連血管炎	D-ペニシラミン, プシラミン プロピルチオウラシル (PTU), アロプリノール, D-ペニシラミン
間接毒性	急性腎障害	腎血流量の低下 脱水/血圧低下に併発する急性尿細管障害 腎血流量障害の遷延による急性尿細管壊死 横紋筋融解症による尿細管障害→尿細管壊死	NSAIDs, RAS系阻害薬 (ACEI, ARB, 抗アルドステロン薬) 各種向精神薬, スタチン, フィブラート系薬
	電解質異常 (低ナトリウム血症, 低カリウム血症)	主に遠位尿細管障害	NSAIDs
	多尿	高カルシウム血症による浸透圧利尿	ビタミンD製剤, カルシウム製剤
	慢性腎不全	慢性低カリウム血症による尿細管障害	利尿薬, 下剤
尿路閉塞性	急性腎障害, 水腎症	過剰にプリン体生成の結果, 尿酸結石により閉塞	抗癌剤による腫瘍崩壊症候群
	急性腎障害	結晶形成性薬剤による尿細管閉塞	溶解度の低い抗ウイルス薬, 抗菌薬の一部, トピラマート

的に腎臓病療養指導士制度を立ち上げている。「腎臓病療養指導士」は、職種横断的な、CKD療養指導に関する基本知識を有した方を育てるための資格で、看護師・保健師、管理栄養士、薬剤師の方々が対象となっている。2022年1月現在、京都府の腎臓病療養指導士は50名程度であり、とても充足しているとは言えない。京都府では、腎臓病療養指導士の取得や活動を

支援するために、京都腎臓病療養指導士会 (CKDE-kyoto) を立ち上げ試験対策講習会や活動支援をしている。

ぜひとも京都薬科大学関連の薬剤師の先生方にこの資格を取得して頂き、CKDチーム医療にご協力頂ければ幸いである。

表 4 NSAIDs による腎障害の危険を増大させる因子

腎血流の低下	循環血漿量の低下
高齢者	うっ血性心不全
高血圧	ネフローゼ症候群
CKD	肝硬変
脱水	細胞外液量低下
糖尿病	利尿薬投与

参考サイト：

京都腎臓病療養指導士会—京都腎臓・高血圧談話会のホームページ (jimdofree.com)

#### 【引用文献】

- 1) 社団法人日本腎臓学会 編. CKD 診療ガイド 2012. <https://jsn.or.jp/guideline/pdf/CKDguide2012.pdf> (閲覧日 2022 年 2 月 16 日)
- 2) 花房規男, 阿部雅紀, 常喜信彦, 星野純一, 菊池 勘, 後藤俊介, 神田英一郎, 谷口正智, 中井滋, 長沼俊秀, 長谷川毅, 三浦健一郎, 和田篤志, 武本佳昭. わが国の慢性透析療法の現況 (2020 年 12 月 31 日現在). 透析会誌 **2021**, 54(12), 611-657.
- 3) Kenichi Tanaka, Tsuyoshi Watanabe, Ayano Takeuchi, Yasuo Ohashi, Kosaku Nitta, Tadao Akizawa, Seiichi Matsuo, Enyu Imai, Hirofumi Makino, Akira Hishida, CKD-JAC Investigators. Cardiovascular events and death in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* **2017**, 91(1), 227-234.
- 4) Giuseppe Remuzzi, Ariela Benigni, Andrea Remuzzi. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J. Clin. Invest.* **2006**, 116(2), 288-296.
- 5) Christoph Wanner, Silvio E Inzucchi, John M Lachin, David Fitchett, Maximilian von Eynatten, Michaela Mattheus, Odd Erik Johansen, Hans J Woerle, Uli C Broedl, Bernard Zinman, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2016**, 375(4), 323-334.
- 6) Bruce Neal, Vlado Perkovic, Kenneth W Mahaffey, Dick de Zeeuw, Greg Fulcher, Ngozi Erondou, Wayne Shaw, Gordon Law, Mehul Desai, David R Matthews, CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2017**, 377(7), 644-657.
- 7) Hiddo J.L. Heerspink, Bergur V. Stefánsson, Ricardo Correa-Rotter, Glenn M. Chertow, Tom Greene, Fan-Fan Hou, Johannes F.E. Mann, John J.V. McMurray, Magnus Lindberg, Peter Rossing, C. David Sjöström, Roberto D. Toto, Anna-Maria Langkilde, David C. Wheeler, for the DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N. Engl. J. Med.* **2020**, 383, 1436-1446.
- 8) Johannes F.E. Mann, David D. Ørsted, Kirstine Brown-Frandsen, Steven P Marso, Neil R Poulter, Søren Rasmussen, Karen Tornøe, Bernard Zinman, John B Buse, LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* **2017**, 377(9), 839-848.
- 9) 坂下 碧, 田中哲洋, 南学正臣. バルドキソロンメチルの糖尿病性腎臓病に対する効果. 日腎会誌 **2019**, 61(4), 482-489.
- 10) Yoshiyuki Furumatsu, Yasuyuki Nagasawa, Takayuki Hamano, Hirotsugu Iwatani, Kenichiro Iio, Tatsuya Shoji, Takahito Ito, Yoshiharu Tsubakihara, Enyu Imai. Integrated therapies including erythropoietin decrease the incidence of dialysis: lessons from mapping the incidence of end-stage renal disease in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* **2008**, 23(3), 984-990.
- 11) 一般社団法人日本腎臓学会. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2018. **2018**, 東京医学社, 東京, 38-39.
- 12) 内田啓子, 南学正臣, 阿部雅紀, 岡田浩一, 武田憲彦, 花房規男, 濱野高行, 矢尾正祐, 脇野 修, 日本腎臓学会. HIF-PH 阻害薬適正使用に関する recommendation. 日腎会誌 **2020**, 62(7), 711-716.
- 13) 中澤 純, 弓削大貴, 廣坂雄介, 豊田真智子, 吉林 護, 吉田尚平, 峠岡佑典, 石井通予, 高谷季穂. eGFR, HbA1c, アルブミン尿, 尿蛋白の長期推移を一括表示する「Long term eGFR plot (第三世代)」に期待される腎症予防効果. 糖尿病合併症 **2021**, 35(1), 230.
- 14) 厚生労働省科学研究費補助金 平成 27 年度日本医療開発機構 腎疾患実用化研究事業「慢性腎臓病の進行を促進する薬剤等による腎障害の早期診断法と治療法の開発」薬剤性腎障害の診療ガイドライン作成委員会. 薬剤性腎障害診療ガイドライン 2016. 日腎会誌 **2016**, 58(4), 477-555.

- 15) 社団法人 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 2012, 東京医学社, 東京, 106.
- 16) 社団法人 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド 2012. 2012, 東京医学社, 東京, 97.
- 17) 國津侑貴, 磯野哲一郎, 平 大樹, 寺田智祐. 「Triple Whammy」(レニン・アンジオテンシン系阻害薬, 利尿薬, 非ステロイド性抗炎症薬の3剤併用)による腎機能への慢性的な影響. 薬学雑誌 2019, 139(11), 1457-1462.

## Pathophysiology and drug treatment of chronic kidney disease (CKD)

Tsuguru Hatta

Director of Hatta medical clinic

Clinical professor of Kyoto Prefectural University of Medicine, Adviser of Kidney Center of Ohmiha-chiman community medical Center

Chronic kidney disease (CKD), which is estimated to be 13 million people nationwide, is one of the most important diseases in the aging society. Not only is it exacerbated by lifestyle-related diseases and requires renal replacement therapy, but the frequency of complications with cerebrocardiovascular disease is accelerating the rise in medical costs. On the other hand, in terms of treatment, SGLT2 inhibitors have been approved as therapeutic agents for CKD, and new therapeutic agents for anemia have been added, showing bright signs.

Although eGFR has permeated as an index of renal function, there are some areas where the understanding and evaluation of renal function in drug administration design are not fully understood, and will be explained in detail. In addition, the pharmacokinetics during renal failure and renal disorders caused by drugs will be explained using drugs that are used daily as examples.

Multidisciplinary collaboration in CKD requires the help of pharmacists and other medical staff, such as improving medication adherence, checking contraindicated drugs from other departments, and checking concomitant drugs. I would like as many pharmacists as possible to acquire a chronic kidney disease educator (CKDE) of the Japan Kidney Disease Association (JKA). We hope that the text will help you understand.

**Keywords:** chronic kidney disease (CKD), renal dysfunction, pharmacokinetics, chronic kidney disease educator (CKDE)