



2026 年 7 月 28 日

薬物代謝・排泄能に異常がある場合の薬物投与の注意点

久留米大学 小児科
講師 田中 征治

背景

我が国では高齢化を背景に、慢性腎臓病、いわゆる CKD の患者さんは成人人口の 12.9%、約 1,330 万人に達すると報告されています。血液透析や腹膜透析、腎移植を受けている CKD ステージ 5、末期腎不全の患者さんも 30 万人を超えています。CKD に限らず、急性腎障害やミトコンドリア病などの代謝異常の患者さんも含めれば、私たちは臨床のあらゆる場面で遭遇していると言えます。

もう一つは小児です。よく「小児は成人の縮小図ではない」と言われます。新生児や乳児期と成人期とでは、同じ薬剤であっても代謝経路そのものが異なることがあり、体重だけで単純に成人量から換算した処方危険です。

つまり、腎機能・代謝機能障害、発達段階にある小児患者さんという、性質の異なる 2 つの「代謝・排泄異常」を、今日はまとめて整理してみたいと思います。

薬物動態の基礎：ADME

薬剤は体内で「吸収 (absorption)」され、「分布 (distribution)」し、「代謝 (metabolism)」され、「排泄 (excretion)」されます。この 4 つの過程の頭文字を取って ADME と呼ばれます。

このうち「代謝」の主座は肝臓です。薬効を発現し終えた脂溶性の薬物を、体外に排出しやすい水溶性の物質に変化させる酵素が、肝臓のミクロソームに存在するチトクローム P450、略して



CYP です。CYP には第Ⅰ相反応と呼ばれる酸化・還元・加水分解と、第Ⅱ相反応と呼ばれるグルクロン酸・硫酸・グルタチオンなどによる抱合の、2段階の反応があります。

CYP には CYP1 から CYP4 までのサブタイプがありますが、実際の薬物代謝に関与する主要な分子種は CYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、そして CYP3A4 の 5 つとされています。なかでも CYP3A4 は医薬品代謝のおよそ 50%に関与するとされる、非常に重要な酵素です。グレープフルーツジュースが多くの薬剤と併用注意になるのも、この果汁が CYP3A4 の働きを阻害するためです。

一方、「排泄」の主座は腎臓です。薬物代謝の原則として、水溶性の高い薬物はそのままの形で尿中に排泄されます。ほとんどのセファロスポリン系、ペニシリン系、アミノグリコシド系、利尿薬などがこれにあたります。逆に脂溶性の薬物は、糸球体で濾過されても尿細管で再吸収されてしまい、そのままでは体外に排泄されにくい。そのため、脂溶性の薬剤が体外に出ていくためには、まず肝臓で代謝を受けて水溶性に変化する必要がある、という関係になっています。

さらに、蛋白結合率も腎・肝クリアランスに影響します。一般に蛋白結合率が高い薬剤ほど肝代謝の割合が高く、低い薬剤ほど腎排泄の割合が高くなる、という傾向があります。

小児特有の発達変化

胎児期から乳児期は、それ自体が「代謝障害の状態」とと言っても過言ではありません。年齢によって代謝率は大きく異なります。たとえば抗てんかん薬のフェニトインは CYP2C9 で代謝されますが、1歳までは生後1週間の新生児と同じ代謝率しかなく、成人の 30%程度にとどまります。

CYP のサブタイプである CYP3 の中でも面白い現象があります。胎児には CYP3A4 はほとんど存在せず、代わりに CYP3A7 が主な CYP3A として働いています。この CYP3A7 は生後1週間をピークに急速に消失し、入れ替わるように CYP3A4 が出現してきます。つまり生まれた直後に使われている CYP と、少し成長してから使われる CYP とでは、実は種類が違うということです。

第Ⅱ相反応、つまり抱合能についても、新生児の CYP 活性は成人のおよそ 20%程度で、出生後徐々に上昇し、約 100 日、生後 2~3 か月ほどで成人と同等になります。

小児特有の発達変化

胎児期~乳児期は、それ自体が「代謝障害の状態」といっても過言ではない

CYP活性の発達

フェニトイン代謝：1歳まで新生児と同じ代謝率=成人の30%
抱合能：新生児は成人の約20%→生後100日で成人同等
CYP3A7（胎児型）→CYP3A4（成人型）へ生後1週間でスイッチ

腎機能（GFR）の発達

新生児のGFRは成人の約20%
生後2週間で急速に増加
生後2か月ごろ約50%、生後8~12か月で成人同等に到達

年齢によって「主たる代謝・排泄経路」自体が入れ替わる薬剤

アセトアミノフェン

年少児期：硫酸抱合が主体
成人：グルクロン酸抱合が主体
→小児で比較的安全に使用できる一回

デオフィリン

新生児期：腎排泄が主体
成長後：肝臓代謝が主体へ変化
→同一薬剤でも年齢で経路が入れ替わる好例

排泄側の腎機能も同様です。新生児の GFR は成人のおよそ 20%しかなく、新生児期は生理的に「排泄障害の状態」にあります。生後 2 週間で急速に増加し、生後 2 か月ごろにおよそ 50%、生後 8~12 か月で成人と同等になります。

抱合経路が薬剤によって年齢で変わる例として、アセトアミノフェンが挙げられます。成人ではグルクロン酸抱合が主体ですが、年少児期には硫酸抱合が主体です。これが、アセトアミノフェンが小児で比較的安全に使用できる一因とも言われています。逆にテオフィリンは、新生児期には腎排泄が主体ですが、成長とともに肝臓代謝主体へと変化していきます。同じ薬剤でも、年齢によって「主たる排泄経路そのもの」が入れ替わりうるという点は、臨床上とても重要なポイントです。

腎機能障害時の薬物動態

次に、腎機能が障害された場合に薬物動態のどこがどう変わるのかを整理します。ポイントは大きく3つ、蛋白結合、分布容積、そして尿細管での相互作用です。

1つ目、蛋白結合の変化です。酸性薬物は主にアルブミンと結合し、塩基性薬物は主に α 1 酸性糖蛋白と結合します。腎不全になると、低アルブミン血症や、尿素素による結合阻害などにより、酸性薬物の蛋白結合率が低下します。すると、投与量が同じでも遊離型、つまり実際に

効果を発揮する薬物の濃度が上昇します。ここで臨床上注意すべきなのは、血中濃度を測定したときに「総血中濃度」を見ていると、実際より効果や毒性を過小評価してしまう危険があるということです。

2つ目、分布容積（Vd）の変化です。腎機能障害患者での薬物のVdの変化は薬剤ごとに増加も減少も様々ですが、特に水溶性で、もともとVdが小さい薬剤ほど影響を受けやすいとされます。例えば、フェニトインは健常者0.64 L/kgに対し末期腎不全患者では1.4 L/kgと、実に119%も増加します。アミカシンやゲンタマイシン、バンコマイシンといった、私たちが日常でよく使う薬剤も軒並み増加方向です。これは浮腫や胸水など体液貯留の影響も関係しています。

3つ目、尿細管分泌での競合・相互作用です。同一の輸送系を介して排泄される薬剤同士は、競合して血中濃度が上昇することがあります。代表例として、クラリスロマイシンはP糖蛋白を介したジゴキシンの尿細管分泌を阻害し、ジゴキシンの血中濃度を上昇させます。またNSAIDsとメトトレキサートの併用でも、OAT1という同じ輸送体を介した競合により血中濃度上昇が報告されています。

最後に一点、覚えておいていただきたいのが、腎排泄と肝排泄の両方の経路を持つ薬剤は、腎

腎機能障害時に何が変わるか／腎機能の評価

①蛋白結合の変化

低アルブミン血症・尿毒症による結合阻害で酸性薬物の遊離型濃度が上昇。総血中濃度だけを見ると効果・毒性を過小評価する危険がある。

②分布容積（Vd）の変化

水溶性で小Vdの薬剤はVdが膨大。フェニトインは0.64→1.4 L/kg（+119%）。アミカシン・ゲンタマイシン・バンコマイシンも増加傾向。

③尿細管分泌での競合

クラリスロマイシン×ジゴキシンの（P糖蛋白競合）、NSAIDs×メトトレキサートの（OAT1競合）などで血中濃度上昇。

腎排泄・肝排泄を併せ持つ薬剤は、片方が障害されても他方が代償するため血中濃度が上昇しにくい

腎機能評価の落とし穴

- eGFR式は体表面積1.73m²に標準化されている → 高度肥満・痩せの患者では実測GFRとの乖離が大きくなる
- 体表面積が大きい患者：eGFRは実測GFRより過小評価 / 小さい患者：過大評価
- こうした症例ではシスタチンを用いたCysC-eGFRの算出を検討する

排泄が障害されても肝臓が代償的に排泄を担うため、血中濃度が上昇しにくいという性質です。逆に言えば、単一の経路にしか依存していない薬剤ほど、その経路が障害されたときの影響をともに受けるということになります。

腎機能の評価法

薬剤の投与設計を行う前提として、正確な腎機能評価が欠かせません。

体表面積補正の有無です。日本人の **eGFR** 式は標準化された体表面積、**1.73m²** に対する **GFR** として計算されています。理論的には、体表面積が **1.73m²** より大きい患者さんでは **eGFR** は実測 **GFR** より小さく計算され、逆に体表面積が小さい患者さんでは大きく計算されてしまいます。極端な肥満やるい瘦の患者さんでは、特にこの点に注意しシスタチン C などを用いた **CysC-eGFR** を計算されてみてください。

こうした腎機能をもとに、実際にどう投与量を調整するか式があります。ここでは説明はしませんが血液透析患者さんの場合も投与設計が可能です。

具体的な薬剤例

具体的な薬剤例として日常でよく使う薬剤を具体例で見えます。

抗菌薬では、たとえばアモキシシリンは **Ccr 50** 以上で **8～12 時間毎**のところ、**Ccr 10** 未満では **24 時間毎**まで間隔を延ばします。バンコマイシンは **Ccr 50** 以上で **6～12 時間毎**が、**Ccr 10** 未満では **48～96 時間毎**と、大きく間隔が延びます。逆にエリスロマイシンやセフトリアキソンのように、腎機能低下があってもほとんど変更が不要な薬剤もあります。これは前半でお話した「腎排泄型か肝排泄型か」という薬剤ごとの特性の違いがそのまま表れているということです。

抗けいれん薬では、フェノバルビタールは **Ccr 50** 以上で **8～12 時間毎**、**10** 未満では **12～24 時間毎**へと延長します。一方でバルプロ酸（デパケン）は変更不要とされており、同じ抗けいれん薬でも扱いが大きく異なります。

実践編：具体的な薬剤例と参考資料

アモキシシリン	Ccr 50以上：8～12時間ごと	Ccr 10未満：24時間ごと
バンコマイシン	Ccr 50以上：6～12時間ごと	Ccr 10未満：48～96時間ごと
フェノバルビタール	Ccr 50以上：8～12時間ごと	Ccr 10未満：12～24時間ごと
バルプロ酸（デパケン）	変更不要	変更不要
エリスロマイシン/セフトリアキソン	変更不要	腎機能低下があってもほぼ変更不要（肝排泄型）

参考資料の提示

日本腎臓病薬物療法学会「腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧」（2025年 第38版）
白鷺病院HP（薬剤別の腎機能低下時投与量）

まとめ

① 腎排泄型か肝代謝型か、薬剤ごとの経路を理解する ② 正確な腎機能評価が前提（小児・るいそう・肥満ではCysC-eGFRや体表面積補正に注意） ③ 薬剤特性と腎臓病期を考慮した投与設計を

投与量調整の資料

日本腎臓病薬物療法学会が公開している「腎機能低下時に最も注意の必要な薬剤投与量一覧」は、**2025 年**に第 **38** 版に改訂されています。学会ホームページから閲覧可能です。

また、白鷺病院の **HP** にも腎機能低下時の薬剤別の詳細な投与が記載されています。

まとめ

本日のまとめです。

1 つ目、薬剤ごとの代謝・排泄経路、つまり腎排泄型か肝代謝型かを理解することが基本になります。

2 つ目、患者さんの正確な腎機能評価が投与設計の前提です。特に小児やるい痩・肥満患者さんでは、**eGFR** をそのまま使わず、シスタチン C を使用した **Cys-eGFR** や体表面積補正の有無に注意してください。

3 つ目、個々の薬剤特性、そして年齢による発達段階を考慮した投与設計を行うことが、有効かつ安全な薬物療法につながります。

「小児科診療 UP-to-DATE」

<https://www.radionikkei.jp/uptodate/>