

カリメート[®]経口液の有用性の検討

東京女子医科大学第四内科

武 井 卓
板 橋 美津世
森 山 能 仁
新 田 孝 作

はじめに

高カリウム血症は急性および慢性腎不全にしばしば認められる症状で、腎機能低下による尿中排泄量の低下や代謝性アシドーシスによる細胞内から細胞外へのカリウムの移行によって血清カリウム値が上昇する病態である。臨床症状として悪心・嘔吐などの消化器症状や、しびれ感などの知覚異常、筋脱力感、顔面や舌筋の刺激過敏などの筋肉神経症状、不整脈などを生じ、時に重篤かつ致命的不整脈から心停止に至ることがあり、慢性腎不全患者における血清カリウム値の管理は重要である¹⁾。

食事療法のみでコントロールできない高カリウム血症の治療としては、透析療法やグルコース・インスリン療法、炭酸水素ナトリウム投与やグルコン酸カルシウム注などがあるが、一般的には陽イオン交換樹脂であるポリスチレンスルホン酸製剤を経口投与することが多い。

ポリスチレンスルホン酸製剤は、腸内に存在するカリウムをポリスチレンスルホン酸カルシウム（ナトリウム）のカルシウム（ナトリウム）と交換し糞中に排泄させる薬剤である。ポリスチレンスルホン酸製剤はほとんど水に溶けず特有の舌触りを有し、投与量も15～30 g/日と多いことから、内服する際の口内の不快感などによりアドヒアランスが良好でないとの指摘があり、製剤学的工夫が必要な薬剤である。2012年6月に発売されたカリメート[®]経口

液は、初めてのポリスチレンスルホン酸カルシウムの液状製剤である。とろみのある懸濁液製剤のため、口に含んだ際のざらつき感が軽減されており、アドヒアランス向上が期待できる。今回われわれはカリメート[®]経口液の服薬遵守率と有用性、安全性について検討を行った。

方 法

1. 患者背景

東京女子医科大学第四内科に2012年12月～2013年5月の間に外来通院中の、慢性腎不全によ

表1 患者背景 (n = 22)

年齢 (mean ± S.D.)	63 ± 16 歳	
性 別	男性 16 例, 女性 6 例	
腎原疾患	腎硬化症	9 例
	腎硬化症疑	1 例
	IgA 腎症	4 例
	慢性糸球体腎炎	2 例
	慢性糸球体腎炎, 腎硬化症	1 例
	多発性膿胞腎	1 例
	腎摘巣状糸球体硬化症	1 例
	腎後性腎障害	1 例
	痛 風 腎	1 例
	糖 尿 病	1 例
カリメート [®] 経口液 投与前の ポリスチレン スルホン酸製剤	服用なし	2 例
	ゼリー製剤	13 例
	散 剤	6 例
	ドライシロップ製剤	1 例

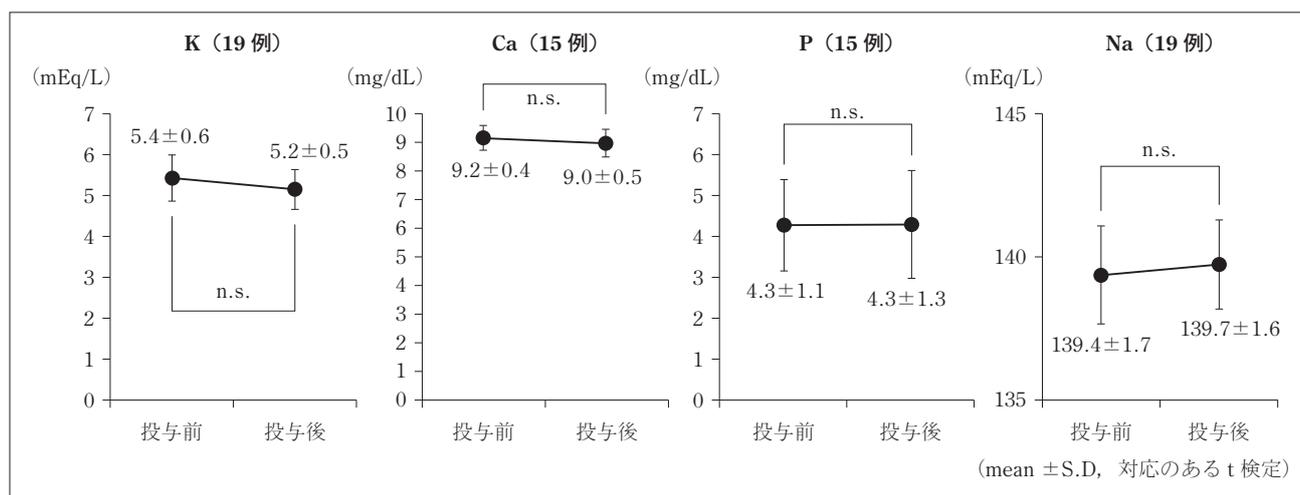


図1 各種電解質の推移

る高カリウム血症患者 22 例を対象とした。表 1 に患者背景を示す。解析症例 22 例のうち性別は男性 16 例，女性 6 例，平均年齢は 63 ± 16 歳 (mean \pm S.D.) であった。

ポリスチレンスルホン酸製剤を以前より服用していたのは 20 例で，内訳はゼリー製剤が 13 例，散剤が 6 例，ドライシロップ製剤が 1 例であった。このうち経口液へ切替の際に増量したのは 1 例であり，その他は同等量のカリメート®経口液に変更した。

血清カリウム値に影響を与える可能性のある併用薬のうちアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)，アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)，直接レニン阻害薬 (DRI) を服用していたのは 21 例であり，インスリン，抗アルドステロン薬，カリウム保持性利尿薬の併用はなかった。

2. 研究デザイン

カリメート®経口液を新たに処方または他のポリスチレンスルホン酸製剤から変更し，投与前後の血清カリウム値を測定するとともに，服薬遵守率や便通に関して問診を行った。期間中カリメート®経口液以外の薬剤については変更を行わなかった。カリメート®経口液の平均投与期間は 47.9 日であった。変更後のカリメート®経口液の投与量は，1 日量として 1 包 (ポリスチレンスルホン酸カルシウムとして 5 g) が 10 例と最も多く，ついで 4 包 / 日，9 包 / 日が 5 例ずつ，2 包 / 日が 2 例であった。

統計学的集計値は平均 \pm 標準偏差で表し，カリメート®経口液投与前後の比較は student t 検定を用

いた。p 値 0.05 未満を統計学的有意とした。

結 果

1. 有効性の評価

血清カリウム値は，カリメート®経口液を新たに処方した症例および他のポリスチレンスルホン酸製剤から用量を変更した症例を除く 19 例において， 5.4 ± 0.6 mEq/L から 5.2 ± 0.5 mEq/L と，有意差はなかったが低下傾向であった (図 1)。カリメート®経口液は他のポリスチレンスルホン酸製剤と同等の効果を有することが確認された。また血清カリウム値以外の電解質として測定したカルシウム (9.2 ± 0.4 mg/dL \rightarrow 9.0 ± 0.5 mg/dL)，リン (4.3 ± 1.1 mg/dL \rightarrow 4.3 ± 1.3 mg/dL)，ナトリウム (139.4 ± 1.7 mEq/L \rightarrow 139.7 ± 1.6 mEq/L) も，いずれも有意な変動はなかった (図 1)。

新規にカリメート®経口液を処方した 2 例はいずれも 1 日 1 包の処方であったが，血清カリウム値はそれぞれ $5.8 \rightarrow 4.4$ mEq/L， $6.1 \rightarrow 4.8$ mEq/L と低下を認めた。

2. 服薬遵守率

服薬遵守率を 75% 以上，50% 以上 75% 未満，25% 以上 50% 未満，25% 未満の 4 段階に分け問診により評価したところ，切替前の服薬遵守率は 75% 以上が 12 例，50% 以上 75% 未満 7 例，25% 以上 50% 未満 1 例であった。カリメート®経口液に切替後には服薬遵守率 75% 以上が 18 例と，81.8% (18/22 例) の患者で良好な服薬アドヒアランスが得られた。また，他のポリスチレンスルホン酸製剤

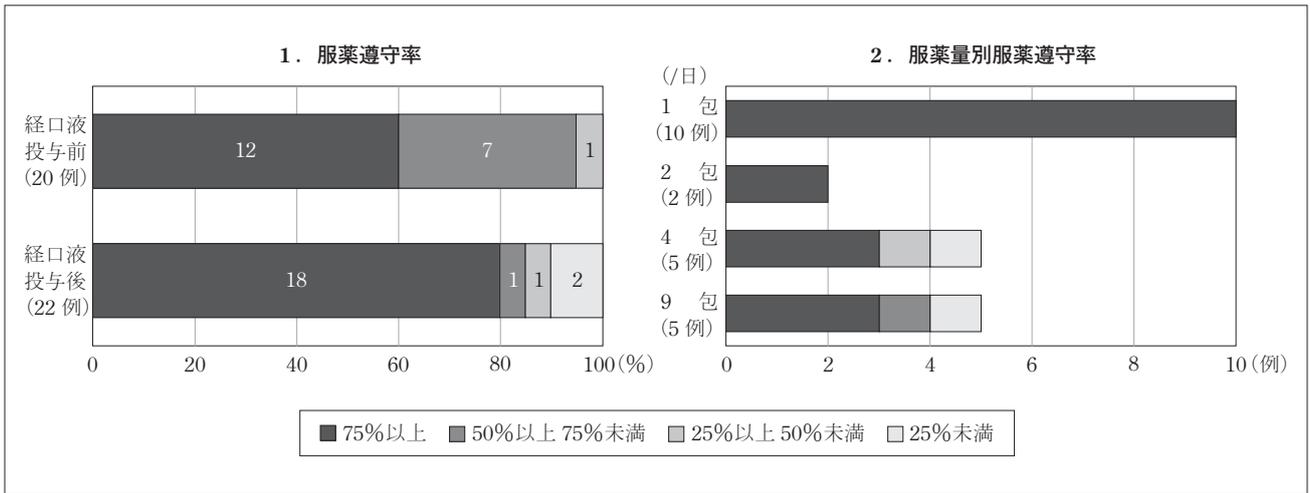


図2 服薬遵守率

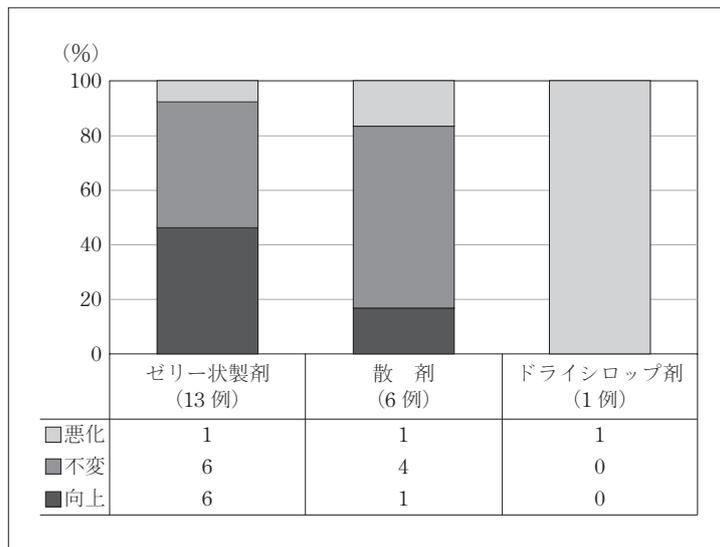


図3 切替前ポリスチレンスルホン酸製剤別アドヒアランス改善度

から切り替えた20例のうち1段階以上遵守率が向上したのは7例であり、75%以上の服薬遵守率で不変だった7例を除くと、カリメート[®]経口液へ切り替えることにより53.8% (7/13例)で服薬アドヒアランスの向上が確認された (図2-1)。

服用量と遵守率の関連を検討すると、1日量が1包あるいは2包の症例は全例75%以上の遵守率であるのに対し、1日量が4包あるいは9包の服用量が多い症例では遵守率が低い症例も認められたが、全体として統計学的に有意な差は認められなかった (図2-2)。切替前ポリスチレンスルホン酸製剤別のアドヒアランス改善率については、統計的有意差はなかった (図3)。また服薬遵守率は変わらないものの、「散剤に比べ重く持ち運びにくくなった」と

いう意見もあった。

3. 安全性

今回の投与期間中新たな副作用の発現は認めなかった。

またポリスチレンスルホン酸製剤の主な副作用である便秘の有無を調査したところ、カリメート[®]経口液投与後に新たに便秘が生じた症例はなく、投与前から便秘があった2例については経口液投与後も変化はなかった。

考察および結論

近年「服薬遵守」を意味する言葉として、「コンプライアンス」ではなく「アドヒアランス」という用語が広く用いられるようになりつつある。コンプ

ライアランスは「従う」という意味合いであるが、アドヒアランスは患者が同意の上自らの意志で服薬を遂行するという意味を含む。日本人のアドヒアランスは良好であるとの報告もある⁵⁾が、高齢化が進み、患者参加型の医療が求められる昨今の状況を踏まえると、服薬アドヒアランスは今後、重要性を増してゆくと考えられる。一般に服薬アドヒアランスを向上させる工夫としては服薬数を少なくする、服用方法を簡便にする、剤形を工夫する、といったことが挙げられる⁶⁾。

高カリウム血症に対する薬物療法として30年以上汎用されているポリスチレンスルホン酸製剤は、確実に血清カリウム値を下げるものの、1回あたりの服用量が多く、また口中に特有のザラザラ感が残るなど服薬困難を訴える患者が多かった。これまで、服用感を改善するためにゼリー製剤²⁾やドライシロップ製剤³⁾のような製剤学的な工夫、また食事への混入⁴⁾など様々な服用方法の工夫がなされてきたが、一長一短があり必ずしも満足のいくものとはなっていない。

今回検討したポリスチレンスルホン酸カルシウムの液剤であるカリメート[®]経口液は、陽イオン交換樹脂製剤初の懸濁液剤であり、服用時に調整する必要がなく簡便性に優れる製剤である。またとろみがあり樹脂が口中に広がりにくいことから、服用時のざらつき感が軽減され、服薬遵守率の向上も期待できる。本試験の対象には含まれていないが、透析患者においては服用時に水を必要としないことから水分摂取制限に与える影響も少ないと考えられる。

本試験においてカリメート[®]経口液の服薬遵守率を検討したところ8割以上の患者で服薬遵守率75%以上であり、また半数以上で前薬から服薬遵守率が向上し良好な服薬アドヒアランスが確認された。カリメート[®]経口液への切替前に散剤を服用していた患者のアドヒアランスが17%しか向上しなかつ

たのは、散剤で十分服用が継続できている症例が対象となった可能性が考えられた(図3)。血清カリウム値は新規症例については良好な低下作用が確認され、有効性についても確認された。また他のポリスチレンスルホン酸製剤からカリメート[®]経口液への切替により、血清カリウム値は有意差は得られなかったが低下傾向にあった。この理由としては患者の服薬アドヒアランスの改善による可能性が考えられる。

以上の結果から、同一成分でも投与剤形を工夫することにより服薬アドヒアランスを向上させることが可能であると考えられる。一方、服薬遵守率は同等であったものの散剤に比べ液剤は持ち運びが重いとの意見もあり、服用感だけでなく状況に応じて総合的に薬剤を選択する必要がある。ポリスチレンスルホン酸製剤に液剤という新たな剤形が加わり、選択肢が広がったことにより、患者の希望、状況にあわせた高カリウム血症治療が可能になることが期待される。

参 考 文 献

- 1) 浅野 泰: カリウム代謝障害. 荒川正昭, 長澤俊彦 編著: 最新内科学大系 第58巻 腎・泌尿器疾患4. 腎不全, pp. 43-53, 中山書店, 東京, 1995.
- 2) 前田憲志: 慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対するSK-189(アーガメイトゼリー)の臨床的検討. 腎と透析 **49**: 137-152, 2000.
- 3) 浅野 泰, 他: 慢性腎不全に伴う高カリウム血症に対するNIK-518(カリメートドライシロップ)とカリメートのクロスオーバー比較試験. 臨床透析 **18**: 1129-1137, 2002.
- 4) 佐藤由佳, 他: 陽イオン交換樹脂製剤カリメートの食事内投与—マルチメニュー抗カリウム食事療法—. 薬理と治療 **21**: 2017-2024, 1993.
- 5) 秋下雅弘, 他: 高齢者の服薬状況および副作用に関する検討. 日老医誌 **32**: 178-182, 1995.
- 6) 日本老年医学会 編: 健康長寿診療ハンドブック—実地医家のための老年医学のエッセンス—. メジカルビュー社, 東京, 2011.