

ミゾリビン投与中に高尿酸血症を呈し急性腎不全を 発症した 1 例

串畑重行^{*1} 平林 晃 関口善孝 永井賢一^{*2}
荒田寿彦^{*3}

A case of acute renal failure with marked hyperuricemia developing during mizoribine administration

Shigeyuki KUSHIHATA^{*1}, Akira HIRABAYASHI, Yoshitaka SEKIGUCHI, Kenichi NAGAI^{*2},
and Toshihiko ARATA^{*3}

^{*1} JA Hiroshima General Hospital, ^{*2} Kushido Eiwa Clinic Nanao-bunninn, ^{*3} Ohtake Chuou Clinic,
Hiroshima, Japan

A 50-year-old man diagnosed as having AGA (Churg-Strauss syndrome) was administered steroid. After treatment with mizoribine, hyperuricemia and acute renal failure occurred as side effects of this drug. Accordingly we started dialysis treatment, terminated mizoribine treatment, and administered allopurinol dosage. Hemodialysis was necessary every day for 11 days and his renal function recovered after one month. In ⁶⁷Ga scintigraphy, accumulation of ⁶⁷Ga was seen in the kidney.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 543-546.

Key words : mizoribine, acute renal failure, hyperuricemia

はじめに

ミゾリビン(プレディニン®)は、腎移植、ステロイド抵抗性ネフローゼ、ループス腎炎、慢性関節リウマチに用いられる免疫抑制剤であり、重大な副作用として骨髄機能抑制、感染症、間質性肺炎のほか、急性腎不全があげられている。そのうち急性腎不全は腎障害のある患者に尿酸値の上昇を伴って現われることがあるといわれており、その原因となる高尿酸血症はプリン体の代謝障害により起こるといわれている¹⁾。ミゾリビン投与により発症した高尿酸血症は、多くの場合経過観察で消失するとされている^{2,3)}が、腎機能に問題がない症例においても発症したとの報告も散見され^{3,4)}注意が必要である。

ミゾリビン投与による急性腎不全の発症頻度は、承認時から 1996 年 10 月までの集計において 0.04%であったとされ、臨床使用中に経験しうる副作用であると考えられた。

したがって、ミゾリビン使用時における急性腎不全については十分考慮しておく必要がある。

今回われわれは、Churg-Strauss 症候群の治療中にミゾリビンを追加処方したところ高尿酸血症を伴った急性腎不全を発症し、血液透析とアロプリノールの投与にて回復した 1 症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：50 歳，男性

主 訴：無尿，全身浮腫

既往歴：特記事項なし(毎年検診を受けている。)

現病歴：不明熱にて平成 11 年 12 月 7 日広島総合病院内科入院，アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss 症候群)と診断されステロイドにて治療中であった。ミゾリビン投与直前に測定した血清 Cr 値は 1.2 mg/dl で軽度の

^{*1} 厚生連広島総合病院, ^{*2} 串戸永和クリニック七尾分院, ^{*3} 大竹中央クリニック

(平成 14 年 6 月 27 日受理)

上昇を認めていた。ステロイド漸減とともに CRP の上昇および発熱を認めるようになったため、平成 12 年 3 月 25 日よりミゾリビンを 150 mg/day にて開始したところ、3 月 26 日 38°C 台の発熱あり、3 月 27 日より尿量の減少を認めた。3 月 28 日には無尿となり、全身浮腫を認めるようになった。

検査所見：3 月 28 日に無尿になった直後の血液検査では、末梢血において白血球の増加を認めるものの好酸球の上昇を認めなかった。血液化学検査では BUN 78 mg/dl, Cr 5.7 mg/dl, UA 35.7 mg/dl と異常を認めた。P-ANCA は感度以下であり、Churg-Strauss 症候群に伴う血管炎による急性腎不全ではないと考えられた。なお、無尿のため尿検査は施行できなかった (Table 1)。さらに同時に行った腹部 CT、腹部エコーおよびカラードプラにて腎動脈の閉塞を認めなかったため、ミゾリビンの副作用による急性腎不全と診断した。

臨床経過：診断後直ちに血液透析を開始した。また同時に経口薬のアロプリノールを 300 mg/day にて開始した。

血液透析開始後より徐々に利尿が付き始めたが、尿酸値の正常化がみられないため 11 日間連続血液透析を施行した。回復期の検尿では潜血反応を認めたが、これは急性腎不全発症前から認められており、ミゾリビンによる腎障害との関連は明らかではない。また、沈渣においては多数の赤血球とともに尿酸結晶が認められ、約 2 週間後に消失した。約 1 カ月後における BUN, Cr の値は腎不全発症直前値にほぼ回復した (Fig. 1)。なお、経過中経口プレドニゾロンは 20 mg/day にて継続し、4 月 21 日より 15mg に減量している。また、腎不全発症直後に施行したガリウムシンチでは腎臓にガリウムの均一な集積がみられた (Fig. 2)。腎生検は本人の同意が得られず施行できなかった。

考 察

ミゾリビンの副作用の一つとして高尿酸血症⁴⁻⁶⁾があげられる。今回われわれが経験した症例では、ミゾリビン投与直後より急激かつ著しい高尿酸血症を呈しており、また同時期に P-ANCA の上昇がみられないこと、さらには血液中の好酸球の増加がみられないこと、また臨床経過などから、血管炎の再燃や薬剤による尿細管間質性腎炎による腎不全は否定的である。むしろ、本症例は高尿酸血症による急性尿酸性腎症^{7,8)}と急性間質性腎炎による急性腎不全を考えるべきであろう。

薬剤性的高尿酸血症は産生過剰型、排泄低下型、両者混

Table 1. Laboratory findings

| | | | |
|---------------|---|------------------------|----------------|
| Blood count | | | |
| WBC | 21,700/ μ l | LDH | 203 IU/l |
| Neu | 90.2 % | BUN | 78 mg/dl |
| Ly | 2.5 % | Cr | 5.7 mg/dl |
| Bas | 0.5 % | UA | 35.7 mg/dl |
| Eos | 2.4 % | BS | 177 mg/dl |
| Mo | 2.8 % | Na | 141 mEq/l |
| RBC | 442 \times 10 ⁴ / μ l | K | 4.4 mEq/l |
| Hb | 14.4 g/dl | Cl | 102 mEq/l |
| Ht | 37.8 % | Ca | 8.1 mg/dl |
| Plt | 16.9 \times 10 ⁴ / μ l | P | 7.2 mg/l |
| Biochemistry | | CRP | 11.1 mg/dl |
| TP | 5.2 g/dl | Immunological analysis | |
| Alb | 2.8 g/dl | P-ANCA | < 10 EU |
| T-Cho | 166 mg/dl | Coagulation | |
| ChE | 94 IU/l | PT | 56.5 % |
| ALP | 169 IU/l | APTT | 26.6 sec |
| T-Bil | 0.4 mg/dl | FBG | 442 mg/dl |
| D-Bil | 0.1 mg/l | D-dimmer | 2.2 μ g/ml |
| γ -GTP | 173 IU/l | | |
| GOT | 30 IU/l | | |
| GPT | 26 IU/l | | |
| CPK | 208 IU/l | | |

合型に分類されることが知られている⁹⁾が、ミゾリビンによる高尿酸血症は両者混合型である。まず産生過剰はプリン体の代謝障害によるものである。ミゾリビンはプリン合成系のイノシン酸からグアニン酸に至る経路において、IMP デヒドロゲナーゼおよび GMP シンセターゼを拮抗阻害し GMP 合成を阻害する^{10,11)}。尿酸値の上昇はこのプリン合成阻害作用により *de novo* 合成が刺激されるために起こるとされている¹⁾。一方、尿酸排泄抑制作用についてはいまだ詳細が不明である^{5,12)}。

高尿酸血症による急性腎不全は急性尿酸性腎症^{6,7)}とよばれている。これは、白血病や悪性腫瘍の治療時など急激に血中尿酸値が上昇して大量の尿酸が腎より排泄される際、尿中に溶解しきれずに生じた尿酸結晶がネフロン遠位部を閉塞して腎不全を引き起こす病態であり、一種の閉塞性腎症⁶⁾である。本症例では著しい高尿酸血症を伴っており、こうした病態を含んでいる可能性がある。一方、ガリウムシンチにおいて腎臓にガリウムの集積がみられるため間質性腎炎の合併は確実であると言える。以上より、急性腎不全の原因として急性尿酸性腎症および急性間質性腎炎の 2 つを考えることができる。

ミゾリビンによる高尿酸血症は比較的早期にかつ一過性に発現し、継続投与中に消失したとする報告^{2,3)}は多く散

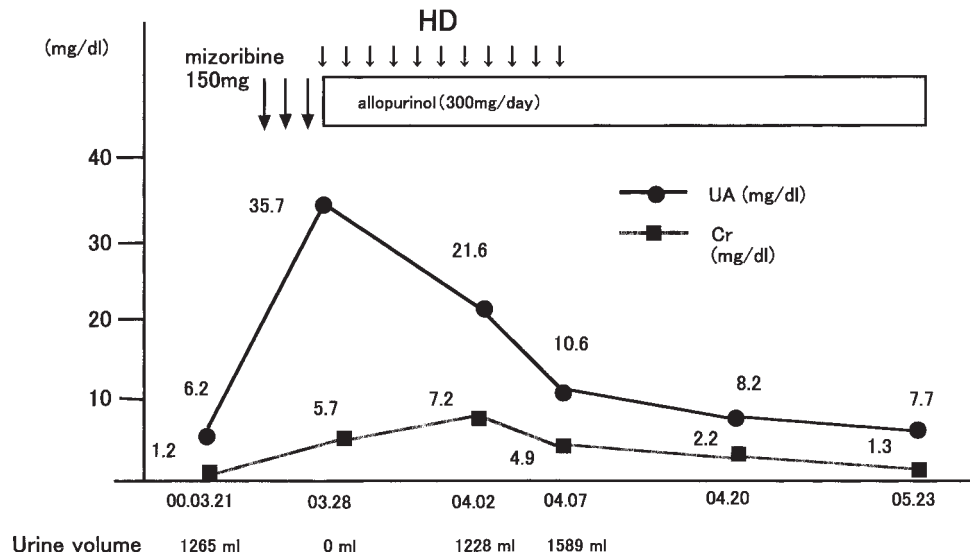


Fig. 1. 1. Clinical course

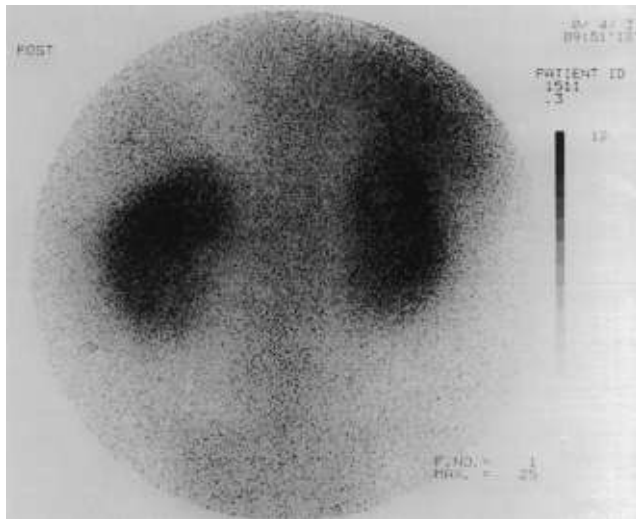


Fig. 2. 2. ⁶⁷Ga scintigraphy

The accumulation of ⁶⁷Ga was seen at the kidney.

見られるが、本症例では無尿になったため血液透析を行わざるを得なかった。また、ミゾリビンにより上昇した尿酸値を速やかに下げることが可能である血液透析は、本症例では第一に選択すべき治療法であったと言える。さらに4時間の透析で、43%のミゾリビンが除去された¹³⁾との報告もあることから、早期にミゾリビンは除去されたと考えられる。しかしながら、尿酸値が10 mg/dlまで低下するのに11回も血液透析を必要としたことから、ミゾリビンによる急性間質性腎症の合併が病状を悪化させていた可能性がある。したがって、治療としては透析治療に併せてステロイドの増量を図るべきであったかもしれない。

本症例では高尿酸血症の治療薬としてアロプリノールを使用した。アロプリノールは、ミゾリビンと同じプリン拮抗剤であるアザチオプリンとの相互作用がある。アロプリノールはキサンチンオキシダーゼの作用を阻害することにより尿酸の産生を抑制するが、この酵素はアザチオプリンを代謝する酵素であるため、アザチオプリンの代謝を抑制し骨髄抑制などの副作用を増強することが知られている^{7,8)}。しかしながら、ミゾリビンはキサンチンオキシダーゼで代謝されないこと、さらにミゾリビンアロプリノールを併用して重篤な副作用を認めなかったとの報告¹⁴⁾があることより、こうした症例ではむしろ積極的に使用すべき薬剤と考えられた。一方、尿酸排泄促進剤であるベンズプロマロンは高尿酸性腎症という病態を考えたとき病状を悪化する可能性がきわめて高く、選択すべきではないと考えられる。

ミゾリビンは、体内吸収後ほとんど代謝を受けることなく尿中に排泄される腎排泄型の薬剤である。したがって、移植後急性腎不全で乏尿が著しい場合、ミゾリビンの血中濃度の著しい上昇により高尿酸血症を呈することがあるとの報告もある¹²⁾。しかしながら、本症例では尿量が保たれており、血清Cr値は1.2 mg/dlであったため、高尿酸血症を呈することを予測するのは困難であった。したがって、ミゾリビンの投与中は尿酸値の上昇に十分留意し、高尿酸血症発症時にはその程度に応じて速やかな対応が必要であると考えられた。

結 語

ミゾリビンの副作用による高尿酸血症により、急性腎不全を呈することがある。本症例では、早期に血液透析を開始することにより透析からの離脱が可能であった。併用薬としてはアロプリノールを選択すべきであり、病態を考えた場合ベンズブロマンは適当でないと考えられた。また、併せてステロイドの増量も検討すべきであったと考えられる。

文 献

- 久住 孝, 津田道雄, 勝沼恒彦: Bredinin の細胞増殖抑制機構の研究. 東海大学総合医学研究所所報 3, 1983: 7-13.
- 越川昭三, 佐藤昌志, 成田光陽, 酒井 紀, 椎貝達夫, 小出輝波, 田野道信, 杉野信博, 長澤俊彦, 加藤暎一, 三篠貞三, 小林 豊, 石田尚志, 堺 秀人. ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する HE-69(mizoribine)臨床評価—多施設オープン試験—. 腎と透析 1997; 23: 971-80.
- 越川昭三, 佐藤昌志, 成田光陽, 酒井 紀, 中島光好. 免疫抑制薬 Mizoribine(HE-69)のステロイド抵抗性ネフローゼ症候群に対する臨床評価—プラセボを対照薬とした二重盲検比較試験—. 腎と透析 1993; 34: 631-50.
- 喜多雅子, 江口勝美, 阿部庸次郎, 島田弘法, 畦倉久紀, 溝上明成, 塚田俊昭, 長瀧重信. ミゾリビンにより著明な高尿酸血症を来した慢性関節リウマチの 1 例. 九州リウマチ 1995; 14: 218-21.
- 石川 勲. 高尿酸血症. 腎と透析 1989; 27 (臨時増刊号): 560-1.
- 藤崎大整, 池田裕次, 富吉義幸, 松尾俊哉, 中村 恵, 黄泰奉, 柴田恵介, 酒見隆信. ミゾリビン投与中に著明な顆粒球減少および高尿酸血症をきたし急速な腎機能の悪化を示した 1 例. 透析会誌 1998; 31: 1087-91.
- 細谷龍男, 疋田美穂: 高尿酸血症と腎障害. 臨床成人病 1996; 26: 1731-5.
- 市田公美, 疋田美穂, 細谷龍男. 痛風・高尿酸血症に伴う腎障害. 日本臨床 1996; 54: 3277-82.
- 植松佐枝子, 荒木 修. 高尿酸血症治療剤とその適応. 薬局 1996; 47: 205-7.
- Sakaguti K, Tujino M, Kawai K, Mizuno K, Hayano K. Mode of action of bredinin with guanylic acid on L5178y mouse leukemia cell. J Antibiot 1976; 29: 1320-9.
- Kusumi T, Tuda M, Katunuma T, Yamaura M. Dual inhibitory effect of bredinin. Cell Biochem Func 1988; 7: 201-4.
- 石川 勲, 前川幸子, 齊藤 正, 堀口孝泰, 篠田 晤, 石井博史. Mizoribine 投与中にみられる血清尿酸値の上昇について. 日腎会誌 1986; 28: 1353-7.
- Takeda K, Yosikawa H, Muranishi S, Takahara S, Ichikawa Y. Elimination characteristics of bredinin from patients serum in hemodialysis. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1985; 23: 197-9.
- 小崎浩一, 松野直徒, 桜井悦夫, 齊藤 燈, 宮本克彦, 小崎正巳. 腎移植患者に対する Cyclosporine と Mizoribine 併用療法の有用性—特に高尿酸血症に対する Allopurinol との併用について. 移植 1994; 29(Suppl): 305.