

ミゾリビンによる急性尿酸性腎症とメソトレキサートによる 骨髄抑制を併発した1例

藤本 壮八, 山内 佑, 十川 裕史, 内田 篤志, 笛木 孝明, 桑原 篤憲,
春名 克祐, 堀家 英之, 佐藤 稔, 駒井 則夫, 佐々木 環, 柏原 直樹

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学, 〒701-0192 倉敷市松島577

抄録 症例は83歳, 男性. 近医で関節リウマチの診断で加療(プレドニゾロン2mg, メソトレキサート(MTX)4mg), 他に高尿酸血症, 高血圧で加療中であった. 当院へ入院13日前にミゾリビン(MZ)150mgが追加投与された. 入院2日前に食欲不振と全身倦怠感で近医を受診, 尿素窒素99.5mg/dl, クレアチニン7.8mg/dlと急性腎不全を認めたため当院へ紹介入院した. 入院時の検査所見で尿酸26.5mg/dlと著明な高尿酸血症を認めMZによる急性尿酸性腎症と診断した. そのためMZ及び尿酸の除去を目的に緊急血液透析を施行した. 尿酸値及び腎機能は速やかに改善した. しかし, 入院後より血小板及び白血球数の減少を認めた. 骨髄検査では骨髄異形成症候群様であり, MZに加えMTXの関与を推測された. その後汎血球減少も改善している. 本症例はMZの血中濃度も高くMZの排泄遅延による高尿酸血症のため急性腎不全を合併し更に腎機能の増悪がMTXによる無効造血を発症した可能性が考えられた. MZと尿酸も血液透析により体外への除去が可能でありMZによる急性尿酸性腎症の場合は早急な血液透析が有効である.

(平成24年12月25日受理)

キーワード: ミゾリビン, 高尿酸性腎症, 血液透析, メソトレキサート, 骨髄抑制, 急性腎不全

諸言

ミゾリビン(Mizoribine: MZ)は本邦で開発されたプリン代謝拮抗薬である. 1984年に腎移植後の免疫抑制剤として認可され, 関節リウマチに対して1992年に適応が追加された. 副作用は他の免疫抑制剤と同様に感染症や肝障害, 腎機能障害, 消化器障害, 皮疹, 骨髄抑制, 間質性肺炎等があるが, 他剤と比較し副作用の発現率が少ない. しかし, 腎機能障害時の使用は, 排出遅延のため血中濃度が上昇しその発現率が増加するため注意が喚起されている.

今回, 我々はメソトレキサート(Metotrexate: MTX)投与下の関節リウマチ患者にMZを併

用し急性尿酸性腎症による急性腎不全と骨髄抑制を合併した症例を経験した.

症例

症例: 83歳, 男性

主訴: 食欲低下, 全身倦怠感

既往歴: 特記事項なし

家族歴: 特記事項なし

嗜好: 喫煙なし, 飲酒なし

現病歴: 近医で今回入院6年前より関節リウマチの診断でプレドニゾロン2mg, MTX4mgによる内服治療と同時に高尿酸血症, 高血圧, 腎機能障害にて加療中であった. 腎機能はクレア

別刷請求先

藤本壮八

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学腎臓・高血圧内科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (462) 1199

Eメール: jin@med.kawasaki-m.ac.jp

チニン (Cre) 1.3mg/dL (eGFR 40.96ml/分/1.73m²), 尿酸 (UA) 7.0mg/dL 前後を推移していた。入院13日前に関節リウマチの活動性が高く MZ150mgが追加された。入院4日前より食欲低下を認め同時に全身倦怠感を伴い、入院2日前に近医を受診し尿素窒素 (BUN) 99.5mg/dl, Cre7.8mg/dl (eGFR 5.77ml/分/1.73m²) と急激な腎機能障害を認めた補液による加療を行うも腎機能の改善を認めず当院へ紹介入院となった。

入院時内服薬：プレドニゾロン2mg, MTX 4mg (週1回), MZ 150mg, アムロジピン10mg, イルベサルタン200mg, ベンズブロマロン50mg, ヒドロクロロチアジド12.5mg, ラフチジン20mg
 身体所見：身長163cm, 体重56.4kg, 血圧168/78mmHg, 脈拍68/分, 体温36.8℃, 意識レベル JCS-10, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 咽頭発赤及び咽頭痛あり, 舌に軽度乾燥あり, 皮膚ツルゴールの低下, 表在リンパ節触知せず, 呼吸音・心音ともに異常なし, 腹部は平坦・軟, 圧痛なし, 腸蠕動音良好, 四肢に浮腫なし。

臨床経過：前医の情報から MZ 投与直前の腎機能は Cre1.4mg/dL で以前より Cre1.2-1.4mg/dL 程度の腎機能障害を認めていた。当院入院時, Cre6.81mg/dL, BUN127mg/dL と高度な腎機能障害に加え, UA 26.5mg/dL と著明な高尿酸血症が認められた (表1)。病歴及び上記の検査所見から急激な腎不全障害は高尿酸血症によると診断した。本症例は MZ 投与直後から腎機能障害を発症し, MZ の血中濃度は内服後約30時間経過していたが5.95 μg/mL と異常高値であったことより高尿酸血症の原因薬剤と推定される MZ の中止とアロプリノール50mg の内服を開始し同時に緊急血液透析と補液を開始した。間欠的な血液透析は連日3回施行し, UA5.0mg/dL まで低下した。その後は尿酸値の上昇を認めず腎機能の改善を認め計3回で間欠的な血液透析を中止した。本例は入院時から血小板及び白血球数の減少が認められ入院第5病日には白血球1670/μL, 血小板2.4万/μL まで低下した。血小板減少については FDP の上昇など線溶系の亢進も否定できなかったためメシル酸ガベキサート投与を行った。しかし汎血球減

表1 入院時検査所見

	CBC		Chemistry		Immunological exams
WBC	12310 / μ L	TP	7.8 g/dL	IgG	1312.8 mg/dL
Band	0 %	Glu	129 mg/dL	IgA	346.6 mg/dL
Seg	93 %	T-Bil	1.2 mg/dL	IgM	59.2 mg/dL
Eosino	0 %	ALP	370 IU/L	ANA(ELISA)	7.7
Baso	0 %	T-Cho	239 IU/L	RF	143 U/mL
Mono	0 %	LDH	246 IU/L	C3	168.8 mg/dL
Lymph	7 %	Alb	3.2 g/dL	C4	74.5 mg/dL
RBC	449 × 10 ⁴ /μL	Glb	4.6 g/dL	CH50	>58.0 U/mL
Hb	15.7 g/dL	ALT	26 IU/L	PR3-ANCA	<10 EU
Ht	45.3 %	AST	20 IU/L	MPO-ANCA	<10 EU
PLT	20.7 × 10 ⁴ /μL	CRE	6.81 mg/dL		
		BUN	127 mg/dL		Urinalysis
	ABG (room air)	UA	26.5 mg/dL	比重	1.01
pH	7.366	CRP	17.66 mg/dL	pH	6.5
PaCO ₂	27 mmHg	Na	142 mEq/L	蛋白	(±)
PaO ₂	83 mmHg	K	5.8 mEq/L	糖	(-)
HCO ₃	15.1 mEq/L	Cl	107 mEq/L	ケトン体	(-)
BE	-8.4 mEq/L	IP	8.2 mg/dL	ビリルビン	(-)
SO ₂	96.1 %	Ca	9.7 mg/dL	潜血	(1+)
				ウロビリノーゲン	(N)
				赤血球	5~9 /HPF
				白血球	1~4 /HPF
				尿細管上皮	1~4 /HPF
				硝子円柱	0.5~1 /LPF

少を伴っており MZ 及び, MTX による骨髄抑制を疑い骨髄検査を施行した. 骨髄所見は低形成で, 一部骨髄異形成症候群 (MDS) 様の所見であり, MZ に加え MTX による骨髄抑制と診断した. (MTX は週1回投与で当院入院前日に4mg内服していた.) 白血球低下により G-CSF の投与により徐々に白血球数の改善と同時に血小板数の増加が認められ入院10日目には白血球 $16610/\mu\text{L}$, 血小板 $23.5\text{万}/\mu\text{L}$ まで改善した.

考 察

自験例は約2週間で Cre 値が 1.4mg/dL から 6.81mg/dL まで腎機能障害が進行し急性腎不全に至った. その原因については, 蛋白尿や血尿に乏しい尿所見や MZ 投与14日後に腎機能障害が確認され著明な高尿酸血症を伴っている等から MZ による急性高尿酸性腎症と診断した. 他の原因として MTX もしくは MZ による尿細管間質性腎炎も鑑別に上がるが, 血液透析による短期間の腎機能の改善は MZ による高尿酸血症からの急性腎不全を示唆し, 薬剤性の尿細管間質性腎炎による急性腎不全の経過と異なる. MZ の副作用として高尿酸血症による急性腎不全の発症は幾つか報告されている¹⁻⁴⁾.

高尿酸血症による急性腎不全は急性尿酸性腎症と呼ばれる. 急性尿酸性腎症の病態は, 血中尿酸値の上昇に伴った大量の尿酸が腎臓より排泄される際に尿細管で結晶化し遠位尿細管を中心に閉塞させることにより発症する閉塞性腎症である⁵⁾. 他の閉塞性腎症であるミオグロビン腎症や骨髄腫腎などと同様に脱水による尿量減少が尿細管内での結晶化を促進し閉塞率を高め閉塞性腎症発症の要因となることが多い. 高度の高尿酸血症と発熱を伴った脱水の合併により容易に急性尿酸性腎症による急性腎不全を発症したと推測された. また, 自験例に投与されていたベンズプロマロンは近位尿細管での尿酸の再吸収を抑制し尿酸の排泄を増加させたためさらに尿細管内の尿酸濃度が上昇した可能性もある. また, 血清尿酸値の上昇は腎血管の収縮を惹起し, 腎血流量を低下させることも急性尿酸

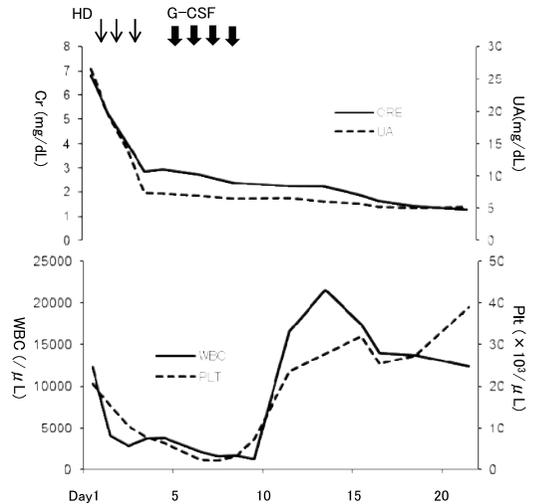


図1 入院経過

性腎症発症に関与する可能性がある⁶⁾.

MZ は, 細胞内に取り込まれると, アデノシンキナーゼによりリン酸化され, 活性体となり, de novo 経路の律速酵素である IMP デヒドロゲナーゼを特異的に競合阻害する. その結果, リンパ球では細胞内のグアノシヌクレオチド濃度が低下し, 増殖が抑制され免疫抑制作用を示す. MZ により IMP から GMP への経路が阻害されると, リボース-5-P からの核酸合成が刺激され, IMP からヒポキサンチンを経て尿酸産生が亢進される⁷⁾. MZ は約1%の頻度で高尿酸血症を発症するが, 白鳥らは MZ が投与21例において正常範囲内ではあるが尿酸値の上昇を認めたと報告している⁸⁾. 一般的には一過性の上昇であり MZ 投与中止により速やかに改善する. MZ は腸管で吸収され殆ど代謝されず尿中に排泄されるため腎機低下時には血中 MZ 濃度の排泄が遅延する. 正常腎機能患者では MZ の半減期は2.2時間であるが糸球体濾過量 (GFR) が $40\text{ml}/\text{分}/1.78\text{m}^2$ まで低下した患者では4.64時間まで延長する⁹⁾. 自験例の MZ 投与前の腎機能は GFR 推算値 $37.8\text{ml}/\text{分}/1.78\text{m}^2$ で, MZ の有効血中濃度は $0.5-1\mu\text{g}/\text{ml}$ ¹⁰⁾ であるが自験例は内服し30時間以上経過しているにも関わらず血中濃度の過度な上昇が認められた. 自験例の腎機

能での適切な投与量は通常量の25-60%減量が必要であると報告され、腎機能に対してMZの投与量が相対的に多かったため血中濃度上昇から高尿酸血症を惹起されたと予測される。

MZは血液透析により容易に除去可能である。Takadaらの報告では4時間の透析で43%を除去できたと報告されている¹¹⁾。尿酸の除去に関しても血液透析は有効であることからMZ投与による高尿酸血症及び急性腎不全には積極的な適応となる。我々が確認できたMZの関与が疑われた高尿酸性腎症4件の報告では何れも血液透析により腎機能障害は改善を示している¹⁻⁴⁾。自験例も早期の血液透析を行い速やかに高尿酸血症及び腎機能の改善を示し、MZによる急性尿酸性腎症に対しては病初期から積極的に血液透析を行うことが必要と考える。

自験例は入院後に汎血球減少を発症している。腎機能障害患者へのMZの投与は血中濃度上昇を伴い骨髄抑制発症のリスクも高くなる。当初血小板減少が先行しておりDICも疑いメシル酸ガベキサート投与も行った。しかし、著明な白血球減少を認め薬剤性の骨髄抑制を疑った。そのため施行した骨髄生検は骨髄異形成症候群(MDS)様の所見を確認した。RAに対してMZとMTXを併用しており、MTXは葉酸拮抗薬としてMDS様の所見を呈することが知られており、自験例の汎血球減少の原因としてMZの関与に併せMTXが関連していると推察した。MTXの排泄は尿中に未変化体として投与後24時間以内に80-90%排泄される。MZによる腎機能障害がMTXの排泄遅延のため相対的な過量投与となり発症寄与したと推測した。

結 語

MZは腎機能障害時に排泄遅延のため高尿酸血症が発現することがある。自験例ではMZの高尿酸血症から急性腎不全をきたし、更に腎機能障害によるMTXの排泄遅延のため汎血球減少を併発した。MZ投与時には腎機能を考慮した適切な処方と、急性高尿酸性腎症発症時には速やかな血液透析が効果的である。

引用文献

- 1) 串畑重行, 平林晃, 関口善孝, 永井賢一, 荒田寿彦: 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. 日本腎臓学会誌 44: 729-732, 2002.
- 2) 田中浩紀, 阿部敬, 西村進, 他: ミゾリビン使用中に著明な高尿酸血症と急性腎不全をきたした関節リウマチ・シェーグレン症候群の一例. 日本臨床免疫学会誌 27: 171-176, 2004.
- 3) 足利栄仁, 本田浩一, 横地章生, 佐藤かすみ, 秋澤忠男: ミゾリビン投与後に急性尿酸性腎症・急性腎不全に至った1例. 日本透析医学会雑誌 40: 361-366, 2007.
- 4) Guo HB: Acute allograft renal failure with marked hyperuricemia developing during mizoribine administration: a case report with review of the literature. *Transplant Proc.* 42: 2804-2807, 2010.
- 5) 細谷龍男: 【腎疾患のプライマリケア】 症候・疾患別のプライマリケア 高尿酸血症を伴う腎障害. 日本内科学会雑誌 90: 1274-1279, 2001.
- 6) Ejaz AA, Mu W, Kang DH, Roncal C, Sautin YY, Henderson G, Tabah-Fisch I, Keller B, Beaver TM, Nakagawa T, Johnson RJ: Could uric acid have a role in acute renal failure? *Clin J Am Soc Nephrol* 2: 16-21, 2007.
- 7) Kusumi T, Tsuda M, Katsunuma T, Yamamura M: Dual inhibitory effect of bredinin. *Cell Biochem Funct* 7: 201-204, 1989.
- 8) 白鳥共二, 猪熊茂子, 松崎裕子, 他: ミゾリビンによる高尿酸血症と腎障害を伴った慢性関節リウマチの1例, 及び多数例の検討. *リウマチ科* 16: 317-324, 1996.
- 9) 高田寛治, 村西昌三, 吉川広之: 腎移植患者における Bredinin の clinical pharmacokinetic study. *移植* 17: 595-601, 1983.
- 10) Uchida H, Yokota K, Akiyama N, Masaki Y, Aso K, Okubo M, Okudaira M, Kato M, Kashiwagi N: Effectiveness of a new drug, bredinin, on canine kidney allotransplant survival. *Transplant Proc.* 11: 865-870, 1979.
- 11) Takada K, Yoshikawa H, Muranishi S, Takahara S, Nagano S, Fukunishi T, Sonoda T, Ichikawa Y: Elimination characteristics of bredinin from patients serum in hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 23: 197-199, 1985.

Acute renal failure with marked hyperuricemia due to mizoribine associated with methotrexate-induced myeloid suppression: a case report

Sohachi FUJIMOTO, Yu YAMAUCHI, Hiroshi SOGAWA, Atushi UCHIDA,
Takaaki FUEKI, Atunori KUWABARA, Yoshisuke HARUNA, Norio KOMAI,
Tamaki SASAKI, Naoki KASHIHARA

*Department of Nephrology and Hypertension, Kawasaki Medical School
577 Matsushima, Kurashiki 701-0192, Japan*

ABSTRACT An 83-year-old man was diagnosed with rheumatoid arthritis at a nearby hospital for which he was administered methotrexate (MTX) and prednisolone. Thirteen days before admission, he had started mizoribine (MZ) 150 mg. Two days before admission to our hospital, he was admitted to a nearby hospital for appetite loss and general fatigue. Laboratory tests showed renal dysfunction at nearby hospital, and he was consequently admitted to our hospital for further examination. On admission, we reasoned that renal dysfunction had resulted from hyperuricemia during MZ administration because the serum concentration of uric acid (26.5 mg/dL) and MZ (trough level, 5.14 µg/mL) were markedly elevated. Accordingly, MZ treatment was terminated, and hemodialysis was initiated. The patient subsequently showed an improvement in his condition and renal function recovered. However, pancytopenia developed soon after admission, and bone marrow aspiration showed myelodysplastic syndrome-like lesions. We suspected MTX and MZ to be the main cause of pancytopenia. Because the onset of acute renal failure had been attributed to MZ, it was conjectured that the dose of MTX was too high. Therefore, MTX administration was cancelled, and pancytopenia ameliorated. In cases of transient renal dysfunction with MZ, it is necessary to consider discontinuation of MZ and initiation of hemodialysis.

(Accepted on December 25, 2012)

Key words : **Acute renal failure, Hyperuricemia, Mizoribine, Hemodialysis**

Corresponding author
Sohachi Fujimoto
Department of Nephrology and Hypertension, Kawasaki
Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki 701-0192,
Japan

Phone : 81 86 462 1111
Fax : 81 86 464 1046
E-mail : jin@med.kawasaki-m.ac.jp

