

アロプリノールにより惹起されたと考えられる筋障害を呈した慢性腎不全の1例

寺脇博之^{*1} 鈴木孝秀 吉村和修 長谷川俊男
高瀬洋美^{*2} 根本哲治 細谷龍男^{*3}

A case of allopurinol-induced muscular damage in a chronic renal failure patient

Hiroyuki TERAWAKI^{*1}, Takahide SUZUKI, Kazunobu YOSHIMURA, Toshio HASEGAWA,
Hiromi TAKASE^{*2}, Tetsuharu NEMOTO, and Tatsuo HOSOYA^{*3}

^{*1} Department of Nephrology, ^{*2} Department of Orthopedics, Sakura National Hospital, Chiba,

^{*3} Department of Nephrology and Hypertension, Tokyo Jikei University, Tokyo, Japan

A 73-year-old woman with chronic renal failure developed generalized muscular weakness and pain 6 days after the start of allopurinol treatment (200 mg/day). Routine laboratory tests revealed elevated levels of serum creatine kinase, and the patient was clinically diagnosed as rhabdomyolysis, due probably to severe myositis. A high level of serum oxipurinol, the chief active metabolite of allopurinol, was also revealed. The muscular weakness was relieved in seven weeks with intermittent hemodiafiltration.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 50-53.

Key words : chronic renal failure, allopurinol, oxipurinol, rhabdomyolysis, myositis

緒 言

アロプリノールは xanthine oxidase 阻害によって尿酸合成を抑制する薬剤で、尿酸排泄能が低下した慢性腎不全における高尿酸血症に対して頻用される。一般に副作用は極めて少ないとされているが、汎血球減少、腎機能低下、表皮壊死などの重篤な副作用が、高齢者および腎機能低下症例で発症しやすいことが知られている。

今回われわれは、慢性腎不全を伴う 73 歳女性において、アロプリノール投与中に汎血球減少、腎機能増悪とともに、従来ほとんど報告のない横紋筋融解症および筋炎症状を伴う筋障害を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 73 歳, 女性

主 訴 : 全身の筋痛, 尿量減少

既往歴・家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 昭和 61 年 3 月頃より口渇, 多飲を機に糖尿病の診断を受けた。この時すでに尿蛋白は陽性であった。この時点の眼底所見で糖尿病性網膜症が認められたため、尿蛋白は糖尿病性腎症によるものと判断された。以後近医に通院していたが、血清クレアチニンは昭和 62 年 3 月 0.8 mg/dl (内因性クレアチニンクリアランス ; CCr 65.8 ml/min), 平成 5 年 9 月 1.2 mg/dl (CCr 35.7 ml/min), 平成 9 年 10 月 1.6 mg/dl, 平成 12 年 9 月 3.2 mg/dl, 平成 13 年 1 月 3.57 mg/dl と徐々に上昇していた。なお、この期間中腎生検は行われなかった。

平成 13 年 3 月 19 日, 血清尿酸 10.0 mg/dl (血清クレアチニン 3.83 mg/dl) に対してアロプリノール (アロシトール®) 200 mg/日 が処方された。これまでの処方薬は、ニフェジピン徐放剤 (アダラート L®) 60 mg/日, フロセミド

^{*1} 国立佐倉病院内科, ^{*2} 同 整形外科, ^{*3} 東京慈恵会医科大学腎臓高血圧内科

(平成 13 年 12 月 17 日受理)

Table 1. Laboratory data on admission

Complete blood cells		Chemistry			
WBC	17,200/ μ l	TP	7.0 g/dl	UN	112 mg/dl
Hb	8.0 g/dl	Alb	3.7 g/dl	Cr	6.45 mg/dl
Ht	22.3 %	GOT	107 IU/l	UA	8.0 mg/dl
PLT	23.2×10^4 / μ l	GPT	14 IU/l	Na	131 mEq/l
		LDH	554 IU/l	K	5.2 mEq/l
Coagulation test		T-Bil	0.4 mg/dl	Cl	98 mEq/l
PT ratio	66 %	D-Bil	0.3 mg/dl	Ca	7.9 mg/dl
APTT	42.5 sec	AMY	103 IU/l	Pi	10.5 mg/dl
FBG	862 mg/dl	CK	4,155 IU/l	HCO ₃	4.3 mEq/l
		(BB 1 %, MB 3 %, MM 5 %)		CRP	38.3 mg/dl
		Myoglobin	17,000 ng/ml	Glucose	184 mg/dl
				HbA _{1c}	6.0 %

(ラシックス®)40 mg/日、ジピリダモール(ペルサンチン®)300 mg/日が、少なくとも半年以上にわたって処方されていた。翌日、夕食後より全身の筋痛が出現、以後、日を追うごとに増悪したが、服薬は欠かさず続けていた。疼痛増悪し、歩行はおろか寝返りも不可能となり、また尿量も減少したため、アロプリノール服用6日目の3月24日当院救急外来受診した。

身体所見：身長150 cm、体重51.1 kg、体温36.7°C、血圧97/45 mmHg、脈拍111/min・整。意識清明、対光反射・眼球運動異常なし、舌乾燥著明、心；駆出性雑音聴取、呼吸音；清、腹部所見問題なし

神経学的所見：深部腱反射は全般に低下しているも左右差なし、異常反射を認めず、知覚低下を認めず。四肢筋の著明な把握痛を認めたが、明らかな筋萎縮は認めなかった。

検査所見：結果をTable 1に示す。血算では白血球増多と貧血を認めた。凝固検査ではフィブリノーゲンの増加を認めた。生化学では、尿素窒素およびクレアチニンの著増、無機リンおよびクレアチンキナーゼの著明高値、CRPの著明高値を認めた。またHCO₃は4.3 mEq/lと低値で、強い代謝性アシドーシスの所見であった。

入院後経過：身体所見より重篤な筋炎症状が、検査所見より横紋筋融解症の存在が示唆された。また、腎機能の急激な増悪が指摘された。多臓器不全への移行の可能性も憂慮し、入院同日血液濾過透析が施行された。アロプリノールの活性代謝産物であるオキシプリノールの血液濾過透析前血中濃度は40.7 μ g/mlで、文献1)で示された許容上限の15.2 μ g/mlよりもはるかに高値であった(Table 2)。

上記の測定結果および経過、諸検査結果を踏まえて、本症例の筋障害は、アロプリノール投与により惹起された可

Table 2. Serum levels of allopurinol and oxipurinol before and after the first session of hemodiafiltration

	Before	After
Allopurinol (μ g/ml)	0.3	0.1
Oxipurinol (μ g/ml)	40.7	9.0

Before : serum level just before the first session of hemodiafiltration

After : serum level just after the first session of hemodiafiltration

能性が高いと考えられた。以後週3~4回の割合で血液濾過透析が施行された。

筋痛は徐々に消退し、それと合わせて体動可能になった。第4病日左右上肢が動かせるようになり、第5病日床上体位変換が可能となった。第8病日にはCK値が正常範囲にまで低下した。第17病日には介助なく坐位保持、第18病日歩行器にて病棟内歩行開始、第45病日ほぼ完全に独歩が可能となった。

一過性に重篤な汎血球減少を認めた(Fig.)が、G-CSF使用、MAP輸血などにて対処。第20病日までには安定した。CRPは徐々に減少し、第32病日には正常範囲となった。第57病日退院。

なお、腎機能は改善せず、維持透析症例となった。後日アロプリノールを含む服用薬剤についてリンパ球幼若化試験が施行されたが、結果はすべて陰性であった。

考 察

消化管から吸収されたアロプリノールは、その大半が肝臓において活性代謝物であるオキシプリノールへ代謝され

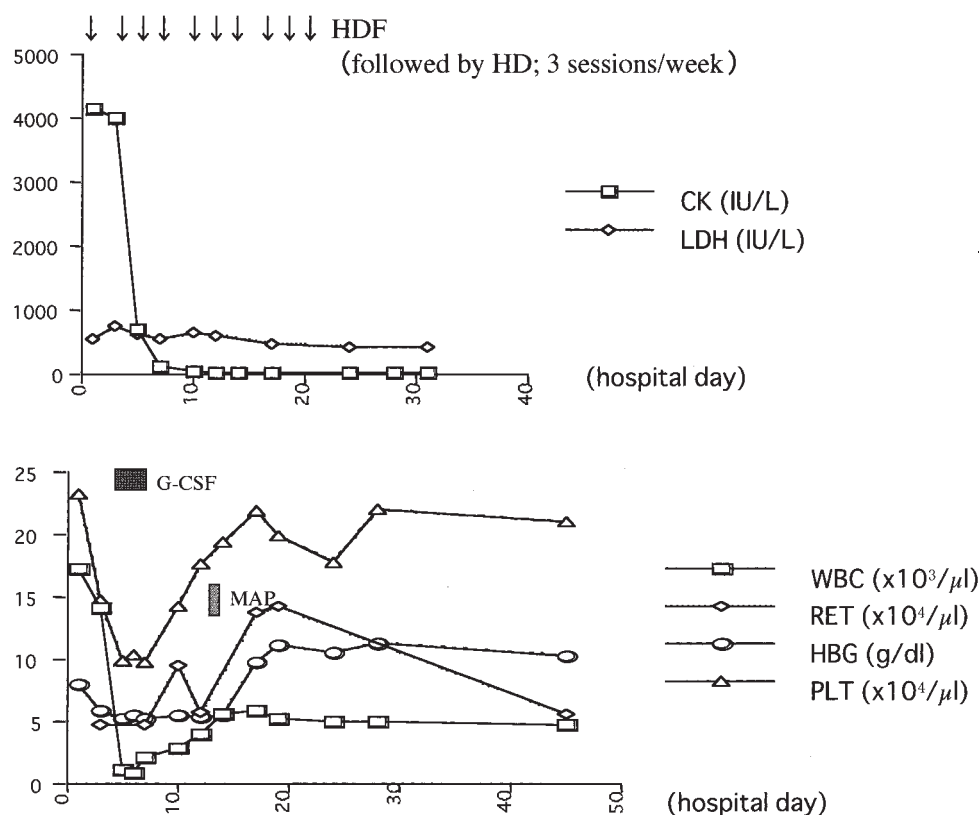


Fig. 1. Laboratory data after admission

る。このオキシプリノールは腎排泄であるため、正常人における $t_{1/2}$ が 25 時間程度であるのに比べて、腎機能廃絶例の $t_{1/2}$ は 1 週間に及ぶとされている¹⁾。血清オキシプリノール濃度が高値のとき、重篤なアロプリノール副作用の発現頻度が上昇することが報告されており²⁾、したがって、腎機能が低下した患者に対するアロプリノール投与量設定は慎重である必要がある。

Simmonds らは、慢性腎不全患者において骨髓抑制や落屑性皮膚炎などの副作用を避けるためには、オキシプリノール血中濃度が $100 \mu\text{mol/l}$ ($15.2 \mu\text{g/dl}$) 以下であることが望ましいとしている²⁾。また、Day らは、健常ボランティアを対象にした検討で、キサンチンオキシダーゼ活性が 90% 阻害されるオキシプリノール血中濃度は $4.08 \pm 2.03 \mu\text{g/dl}$ であると報告している³⁾。これらの報告を総合すると、オキシプリノールの血中濃度は $4 \sim 15 \mu\text{g/dl}$ の間であることが望ましいと考えられる。ちなみに、本症例の入院時オキシプリノールの血中濃度は $40.7 \mu\text{g/dl}$ であり、上記の至適範囲よりも明らかに高値であった。

アロプリノールの重篤な副作用として、汎血球減少、進行性の腎不全、血管炎、表皮壊死 (Stevens-Johnson 症候群)、好酸球増多、肝炎などが報告されている。これら副

作用の発現頻度は、血清オキシプリノール濃度が高いとき上昇し²⁾、多くは高齢者が腎障害例に発症するとされている⁴⁾。今回報告した症例では、重篤な副作用として筋障害、汎血球減少、進行性の腎不全が認められたが、高齢かつ慢性腎不全例で血清オキシプリノール値の高値が証明された。

一方、アロプリノール投与に伴う筋障害 (筋炎症状、あるいは横紋筋融解症) については、これまでのところ、北口らによってわずか 1 症例が報告されているのみである⁵⁾。この症例は 52 歳男性で、アロプリノール 300 mg/日 を 9 日間休薬期間をはさんで約 3 カ月内服した後、脱力 (起立不能)、発熱、皮疹が出現。症状と血清クレアチンキナーゼ高値 ($1,800 \text{ IU/l}$) より臨床的に筋炎が疑われ、筋生検にて筋炎の確定診断が得られた。この症例での血清オキシプリノール濃度は不明であるが、筋炎発症時の血清クレアチンキナーゼは 3.5 mg/dl と腎障害を認めていた。このことから、筋障害の発現もその他の重篤な副作用同様、血清オキシプリノール濃度が高値の際発症頻度が上昇する可能性が高いと考えられる。

ただし、本症例のように筋障害をきたしたとする報告は、前述のように他の重篤な合併症に比してはるかに少な

く、筋障害には他の合併症とは異なる発症因子が関与している可能性がある。先述の北口らの報告⁵⁾では細胞性免疫が関与する可能性も想定されているが、本症例ではそれを示唆する所見は得られなかった。本症例におけるアロプリノール内服開始直前の全身状態は安定しており、脱水や感染症などの関与の可能性も否定的と考えられる。

筋障害の発症機序は不明であるが、「メイラー医薬品の副作用大辞典第 12 版」(西村書店)には、アロプリノール使用に伴う筋肉内キサンチン結晶形成の危険性について言及されている。筋障害発症の可能性は、血中キサンチン高値などキサンチン結晶が析出しやすい条件で高くなるのかもしれない。

ところで本症例では、アロプリノール服薬開始後約 1 週間で著明な腎機能障害の進展が認められている。これにはアロプリノール自体の腎障害作用だけではなく、筋障害に伴う横紋筋融解症としての腎障害作用も関与していると考えられる。

また、本症例では、入院時白血球数高値が認められたが、第 5 病日には逆に著明低値となっている。この矛盾するように思われる白血球数の推移の原因は不明であるが、以下のごとき機序によるのかもしれない。すなわち、強い筋障害によって TNF、IL-1 β などの炎症性サイトカインが遊離され、これが CRP や G-CSF の分泌を惹起する。G-CSF は骨髓に働きかけ、白血球の末梢血への動員および新規産生を促す。すでに存在する白血球は末梢血に動員されて白血球数は増加する。しかし、HDF により分子量 19,600 の G-CSF が除去されると薬剤性の骨髓抑制が前景にあらわれ、白血球数は減少する。

さて、慢性腎不全では腎機能の低下に伴って血清尿酸値は上昇していくが、このとき尿酸値をどの程度まで下げるべきかについて、現在のところ統一した見解は得られていない。しかし、少なくとも痛風発作が見られた症例では、血清尿酸値を減少させる必要があると考えられる。

痛風発作が見られない症例についてであるが、Yu らは、腎不全による無症候性の高尿酸血症は腎機能低下を必ずしも惹起しないとの報告をしている⁶⁾。また Murray らは、腎機能低下によって血清クレアチニンが 1.5~2.0 mg/

d/ であれば血清尿酸値は 10 mg/d/ まで、2.0mg/d/ 以上であれば 12 mg/d/ 以上までの上昇が説明でき、これを超える血清尿酸高値に対しては腎機能を低下させる痛風腎として治療すべきだとしており⁷⁾、現実的なメルクマールの一つと思われる。さらに佐治は、アロプリノール服用患者の血清オキシプリノール濃度を測定し、内因性クレアチニンクリアランスが 30 ml/分以下の症例におけるアロプリノール投与量は 50 mg/日とすべきであることを提唱している⁸⁾。

いずれにしても、慢性腎不全に伴う高尿酸血症をアロプリノールで治療する場合、治療適応の有無および血清尿酸の至適レベルを吟味したうえで、少量投与から開始することが、本症例のような副作用発現を回避する観点から肝要であろう。

本症例の要旨は、第 31 回日本腎臓学会東部学術集会において報告した。

文 献

1. 臨床透析編集委員会. 腎不全時の薬物使用. 東京: 日本メディカルセンター, 2000: 156-7.
2. Simmonds HA, Cameron JS, Morris GS, Davies PM. Allopurinol in renal failure and the tumour lysis syndrome. Clin Chim Acta 1986; 160: 189-95.
3. Day RO, Miners J, Birkett DJ, Graham GG, Whitehead A. Relationship between plasma oxipurinol concentrations and xanthine oxidase activity in volunteers dosed with allopurinol. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 429-34.
4. Kenneth R, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Am J Med 1984; 76: 47-56.
5. 北口正孝, 川本俊治, 上戸 寛, 中島忠久, 松沢佑次, 高橋光雄, 垂井清一郎. アロプリノール投与中に著明な高熱, 筋炎, 皮膚炎を発症した一例. 尿酸 1986; 10: 80-6.
6. Yu TF, Berger L. Impaired renal function in gout: its association with hypertensive vascular disease and intrinsic renal disease. Am J Med 1982; 72: 95-100.
7. Murray T, Goldberg M. Chronic interstitial nephritis: Etiologic factors. Ann Intern Med 1975; 82: 453.
8. 佐治正勝. アロプリノール服用患者における血中オキシプリノール濃度と腎機能. 日腎会誌 1996; 38: 640-50.