

ST 合剤による化学予防中に高カリウム血症をきたした ANCA 関連血管炎の 1 例

穴戸 崇*¹ 竜崎 崇和*¹ 二木 功治*² 滝本 千恵*¹
小林 絵美*¹ 半田 みち子*¹ 伊藤 裕*²

A case of trimethoprim-induced hyperkalemia complicating ANCA-associated vasculitis

Takashi SHISHIDO*¹, Munekazu RYUZAKI*¹, Koji FUTATSUGI*², Chie TAKIMOTO*¹, Emi KOBAYASHI*¹,
Michiko HANDA*¹, and Hiroshi ITOH*²

*¹Department of Internal Medicine, Kawasaki Municipal Ida Hospital, Kanagawa,

*²Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 76 歳，男性。貧血の精査加療目的に入院。S 状結腸癌と診断され，S 状結腸切除術が施行された。術後に腎機能障害の増悪を認めたため当科に転科。MPO-ANCA 陽性の RPGN を呈したためステロイドパルス療法を開始した。腎生検では pauci-immune 型の半月体形成性糸球体腎炎を認め，顕微鏡的多発血管炎疑いと診断した。パルス療法の後療法として PSL 経口投与を行い，ニューモシスチス肺炎予防のため ST 合剤の処方を開始した。ステロイド療法開始後に ANCA の力価は低下し腎機能は改善傾向を認めたが，高カリウム血症が出現した。精査したところ，TTKG は低値を示し尿中カリウム排泄は低下していた。TMP による尿中カリウム排泄低下が高カリウム血症の原因と考え陽イオン交換樹脂を処方したところ，血清カリウム値は正常化した。化学予防目的の ST 合剤投与による高カリウム血症の報告は稀であり，注意喚起を要する点で貴重な症例と考え報告する。

A 76-year-old man was admitted to our hospital because of severe anemia. Routine screening revealed a sigmoid adenocarcinoma, and he underwent sigmoidectomy. Post-operatively, he developed rapidly progressive glomerulonephritis. He was positive for myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. A renal biopsy revealed idiopathic crescentic glomerulonephritis of the pauci-immune type. He was treated with methylprednisolone semi-pulse therapy with clinical improvement. After the steroid pulse therapy, he was given oral prednisolone, 40 mg per day, and oral trimethoprim (TMP), 160 mg, and sulfamethoxazole (SMX), 800 mg twice weekly for chemoprophylaxis against pneumocystis pneumonia. One month after the initiation of TMP/SMX, he developed hyperkalemia and hyponatremia. His transtubular K gradient was low, and urinary potassium excretion was decreased. On the other hand, plasma renin activity and plasma aldosterone concentrations were within normal limits. These results suggested that TMP acted similarly to a potassium-sparing diuretic amiloride and reduced renal potassium excretion. Administration of calcium polystyrene sulfonate resulted in correction of the hyperkalemia without discontinuation of TMP/SMX. We emphasize that patients with impaired renal function are at the significant risk of developing trimethoprim-induced hyperkalemia even with chemoprophylaxis.

Jpn J Nephrol 2012 ; 54 : 615-621.

Key words : trimethoprim-sulfamethoxazole, chemoprophylaxis, hyperkalemia, impaired renal function

緒 言

Sulfamethoxazole (SMX)-Trimethoprim (TMP) 製剤 (ST 合剤) はニューモシスティス肺炎 (pneumocystis pneumonia : PCP) 治療の第一選択薬で、human immunodeficiency virus (HIV) 感染例や副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬を投与される免疫低下例に対して予防投与を行うことが多い。急速進行性糸球体腎炎 (rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN) では積極的な免疫抑制療法を要することが多く、感染症が死因の約 50% を占めることから、PCP に対して ST 合剤による化学予防が推奨されている¹⁾。ST 合剤の副作用には発熱や皮疹、消化器症状や肝障害、血液障害のほか、高カリウム血症、低ナトリウム血症などがあるが、腎機能低下例では副作用発現率が高いため投与量の調節が推奨されている²⁾。

今回われわれは、PCP に対する ST 合剤の化学予防中に、TMP による高カリウム血症を発症した症例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

患 者：76 歳，男性

主 訴：腎機能障害

現病歴：頭痛を主訴に近医を受診したところ、Hb 4.5 g/dL と著明な貧血を指摘され当院紹介入院。大腸内視鏡にて S 状結腸癌を認めたため外科転科となり、29 病日に S

状結腸切除術が施行された。病理診断は papillary adenocarcinoma, SM, S0, N0, Stage I で術後経過は良好であった。しかし、入院時 Cr 1.5 mg/dL であった腎機能が、37 病日 (術後 8 日) Cr 3.4 mg/dL と悪化したため、48 病日に精査治療目的に当科転科となった。

既往歴：26 歳時十二指腸潰瘍手術

生活歴：タバコ 20 本×60 年，入院 1 カ月前から禁煙，飲酒歴なし

転科時現症：身長 163.8 cm，体重 53.0 kg，体温 36.9°C，血圧 132/74 mmHg，脈拍 84/min，呼吸数 18/min。意識清明，眼瞼結膜貧血あり，胸部ラ音なし，心雑音なし，腹部は平坦で軟，圧痛なし，両側下腿に軽度圧痕性浮腫あり，皮疹および紫斑なし，関節痛なし，神経学的所見に異常なし。

転科時検査所見 (Table 1)：末梢血では WBC の増加と貧血 (入院時と術前に濃厚赤血球計 6 単位輸血) を認め、生化学では Alb の低下と Cr の上昇 (入院時 Cr 1.5 mg/dL)，高尿酸血症のほか軽度の肝機能障害を認めた。免疫関連では中等度の CRP 上昇と血清補体価の低下を認め、myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA) は高力価陽性であった。尿検査では蛋白，潜血いずれも陽性，蓄尿検査では尿蛋白 0.214 g/day であった。胸部画像所見に異常なく，呼吸器症状も認めなかった。

臨床経過：臨床経過および検査所見より ANCA 関連血管炎による RPGN を強く疑い，62 病日より methylprednisolone (mPSL) 500 mg/day，3 日間のステロイドセミパルス療法を行い，後療法として prednisolone (PSL) 40 mg/day，PCP

Table 1. Laboratory findings on Day 48

Urinalysis		Blood chemistry		AMY	61 IU/L
pH	6.5	TP	6.2 g/dL	TC	147 mg/dL
S. G.	1.006	Alb	2.2 g/dL	TG	132 mg/dL
Protein	(+)	BUN	36.0 mg/dL	BS	114 mg/dL
	0.214 g/day	Cr	3.0 mg/dL	Serological study	
Glucose	(-)	UA	11.1 mg/dL	CRP	6.44 mg/dL
Occult blood	(3+)	Na	139 mEq/L	C3	123 mg/dL
Urine β_2 MG	9,610 μ g/dL	K	3.0 mEq/L	C4	37 mg/dL
Urine sediment		Cl	99 mEq/L	CH50	13.1 U/mL
RBC	50~99/HPF	Ca	7.9 mg/dL	IgG	1,812 mg/dL
WBC	20~29/HPF	IP	4.1 mg/dL	IgA	180 mg/dL
Epithelial cell	1~5/HPF	TB	0.4 mg/dL	IgM	93 mg/dL
Cast	(-)	AST	57 IU/L	RF	4.3 IU/mL
Blood cell count		ALT	51 IU/L	ANA	< \times 40
WBC	10,600/ μ L	ALP	219 IU/L	MPO-ANCA	142 EU
Hb	9.5 g/dL	LDH	162 IU/L	PR3-ANCA	< 10 EU
Hct	30.2 %	γ GTP	21 IU/L	Anti-GBM Ab	< 10 EU
Plt	34.5×10^4 / μ L	CPK	28 IU/L	KL-6	411 U/mL

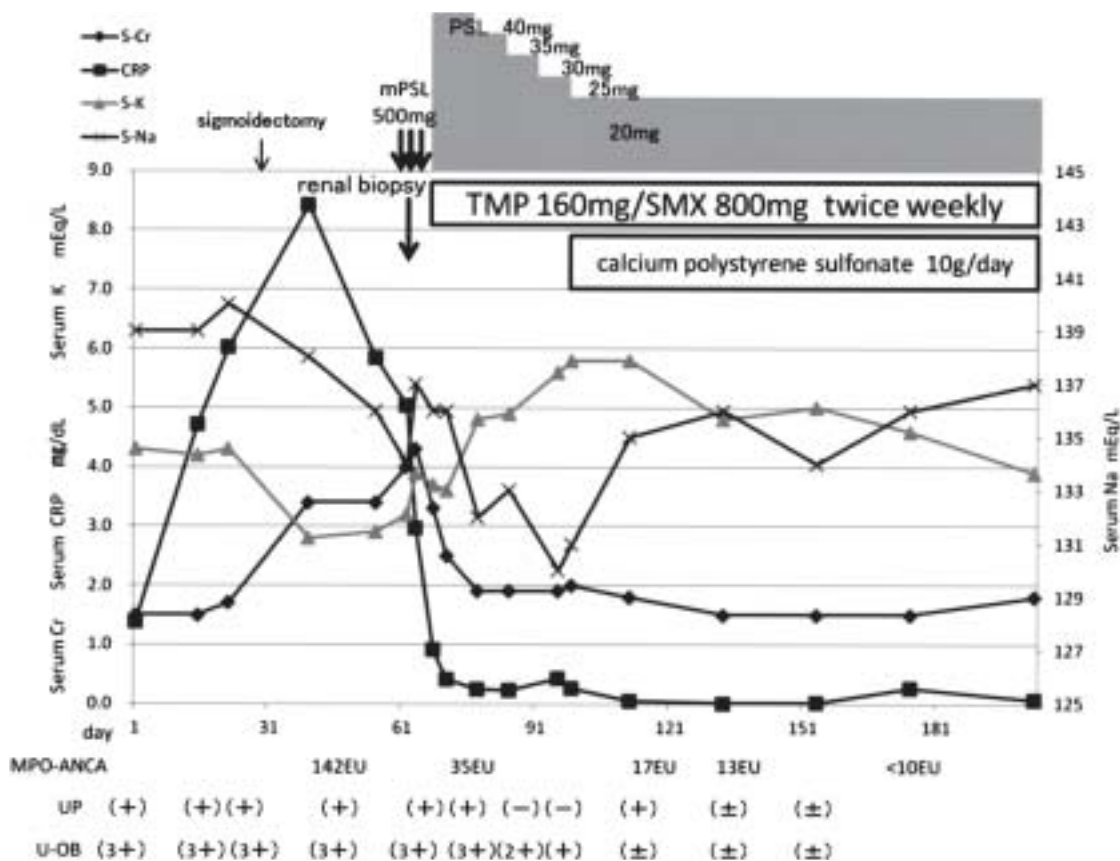


Fig. 1. Clinical course

発症予防目的に ST 合剤 (SMX 400 mg/TMP 80 mg) 2 錠分 2, 週 2 回の処方を開始した。63 病日に施行した腎生検では、13 個の糸球体のうち 4 個に球状硬化, 2 個に線維性半月体形成, 1 個に細胞性半月体形成, 2 個に急性壊死性病変を認めた。間質には 80% にリンパ球, 好中球, 形質細胞, 線維増生を含む炎症細胞浸潤, 一部に尿管管炎を認めたが, 血管系に明らかな壊死性血管炎の所見は認めなかった。蛍光抗体は陰性で, pauci-immune 型の半月体形成性糸球体腎炎であった。RPGN と MPO-ANCA 陽性より顕微鏡的多発血管炎疑いと診断し, 臨床重症度は Grade II, 病理組織学的病期は Stage II と判定した。ステロイド療法開始後に血清 Cr 値の低下と尿所見の改善を認め, CRP 値と ANCA 力価は低下し血管炎の活動性は抑制しえた。高齢であったこと, S 状結腸癌による二次性血管炎の可能性が否定できなかったこと, ステロイドへの反応性が比較的良好であったことから, PSL は 5 mg/週のパースで漸減し 20 mg/日を維持量とした (Fig. 1)。

ST 合剤投与前には, 食欲不振による摂取不足が原因と思われる軽度の低カリウム血症を認めていたが, 投与開始後に徐々に血清カリウム値の上昇を認め, 96 病日 (投与開始

後 32 日) に K 5.6 mEq/L まで上昇したため精査を行った (Table 2, Fig. 2)。末梢血から偽性高カリウム血症は否定的で, 食事はカリウム制限食のため摂取過剰は認めなかった。また, 細胞崩壊を示唆する所見や高血糖, 代謝性アシドーシスなど, カリウムの細胞内から細胞外へのシフトを惹起する病態は認めなかった。ミネラルコルチコイド作用を有する PSL の投与中にもかかわらず, 尿中カリウム排泄は低下しており, transtubular kalium gradient (TTKG) は低値を示した。PSL 服用中であったため血清コルチゾール値は低値を示したが, 血漿アルドステロン濃度は基準値範囲内で, 血漿レニン活性の低下は認めなかった。腎機能障害は持続していたが治療前に比べて改善傾向で, いわゆる腎不全による尿中カリウム排泄低下は考えにくく, 乏尿も認めなかった。尿管管間質障害による尿中カリウム排泄低下について検討したが, 尿中 β_2 ミクログロブリン (β_2 MG) は治療前と著変を認めなかったため否定的と考えた。また, 処方薬剤にレニン・アンジオテンシン (RA) 系抑制薬や非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs), β 遮断薬など, 高カリウム血症の原因となる薬剤は含まれていなかった。以上の結果から, ST 合剤, 特に TMP による皮質集合管での尿中カリ

Table 2. Laboratory findings on Day 99

Urinalysis		Blood chemistry		Endocrinological test	
pH	6.0	TP	5.4 g/dL	TSH	1.20 μ IU/mL
S. G.	1.011	Alb	2.8 g/dL	FT4	0.89 ng/dL
Protein	(-)	BUN	42.0 mg/dL	ACTH	9.0 pg/mL
	0.210 g/day	Cr	2.0 mg/dL	Cortisol	2.3 μ g/dL
Glucose	(-)	UA	7.1 mg/dL	Aldosterone	80.1 pg/mL
Occult blood	(+)	Na	131 mEq/L	PRA	0.9 ng/mL/hr
Urinary chemistry		K	5.8 mEq/L	ADH	1.5 pg/mL
CCr	23.8 mL/min	Cl	99 mEq/L	Dietary potassium intake	2,000 mg/day
U-Na	72 mEq/L	Ca	9.6 mg/dL	Medication	
U-K	13.7 mEq/L	IP	4.1 mg/dL	TMP 80 mg/SMX 400 mg	2 tab/day
	19.2 mEq/day	Mg	2.1 mg/dL		twice weekly
U-Cr	42.0 mg/dL	HCO ₃ ⁻	24.7 mmol/L	PSL 5 mg	4 tab/day
U-Osm	343 mOsm	BS	90 mg/dL	fluconazole 100 mg	1 cap/day
Urine β_2 MG	11,400 μ g/dL	P-Osm	281 mOsm	alfacalcidol 0.5 μ g	1 cap/day
Blood cell count		CRP	0.26 mg/dL	calcium L-aspartate 200 mg	6 tab/day
WBC	7,200/ μ L	FENa	2.62 %	tamsulosin hydrochloride 0.2 mg	1 tab/day
Hb	11.3 g/dL	FEK	11.20 %	lansoprazole 15 mg	1 tab/day
Hct	34.3 %	TTKG	1.94	ursodesoxycholic acid 50 mg	6 tab/day
Plt	15.9 $\times 10^4$ / μ L				

ウム排泄抑制が高カリウム血症の原因と考え、陽イオン交換樹脂の処方を開始したところ血清カリウム値は正常化した。ST 合剤の処方は投与量、投与間隔を変更せずに続した。

考 察

ST 合剤のうち、TMP は構造的にアミロライドに類似しており、アミロライド、トリアムテレンなどのカリウム保持性利尿薬と同様に、遠位尿細管および皮質集合管のアミロライド感受性上皮型ナトリウムチャンネル (amiloride-sensitive epithelial sodium channel: ENaC) を競合的に阻害し、ナトリウム再吸収とカリウム排泄を低下させる⁴⁾。さらに、TMP は遠位尿細管および皮質集合管の Na⁺-K⁺ ATPase の活性を阻害することで尿中カリウム排泄を低下させる⁵⁾。これらの機序により、ST 合剤は高カリウム血症、低ナトリウム血症を起こしうる。本症例では、ST 合剤休薬による血清カリウム値の低下を確認していないため、TMP が高カリウム血症の原因であったことを証明していないが、臨床経過と他の原因を除外したことで、その可能性を強く疑った。

TMP は酸塩基解離定数 pKa=7.11 の弱塩基性で²⁾、陽イオン化状態で ENaC の阻害作用が強まり、尿のアルカリ化により ENaC の阻害作用は抑制される⁶⁾。また、TMP による尿中カリウム排泄低下作用は、生理食塩水負荷とフロセ

ミド投与による遠位ネフロンへのナトリウムと水分到達量の増加により抑制することが可能である⁷⁾。

TMP の血清蛋白結合率は 42 % で、主に肝代謝を受け、尿中排泄率は約 80 %、健康成人男性に対して TMP 160 mg を単回経口投与した場合の最高血中濃度到達時間は約 2 時間、半減期は 9 時間とされている²⁾。一方、腎機能低下例では半減期が延長するとともに血中濃度が上昇することが報告されており⁸⁾、例えば、CCr 4 mL/min 以下の末期腎不全患者に TMP 160 mg を単回経口投与した場合の半減期は、非透析時には 22.8 時間に延長する⁹⁾。

ST 合剤の投与量について、腎機能正常例に対して PCP 治療目的に投与する場合は TMP 15~20 mg/kg/day、SMX 75~100 mg/kg/day (9~12 錠/日) の分 3 投与、PCP に対する化学予防として投与する場合は、1 錠分 1 または 2 錠分 2 の連日投与か、2 錠分 2 の週 3 回投与が一般的である。また、腎機能に応じた用量調節については、CCr 15~30 mL/min では通常用量の半量、CCr 15 mL/min 未満では半量または投与を避けることとされている¹⁰⁾。一方、TMP の血中濃度については、PCP 治療目的の際には TMP 4~10 μ g/mL に保つように調節されることが多いが^{8,11)}、化学予防を行う際の目標値は定められていない。

ST 合剤による高カリウム血症の発生頻度は、血清 K 5.0 mEq/L 以上が 18~62.5 %、血清 K 5.5 mEq/L 超が 10~21 % とされており、危険因子として、TMP 20 mg/kg/day 以上の高用量投与、血清 Cr 1.2 mg/dL 以上の腎機能障害、

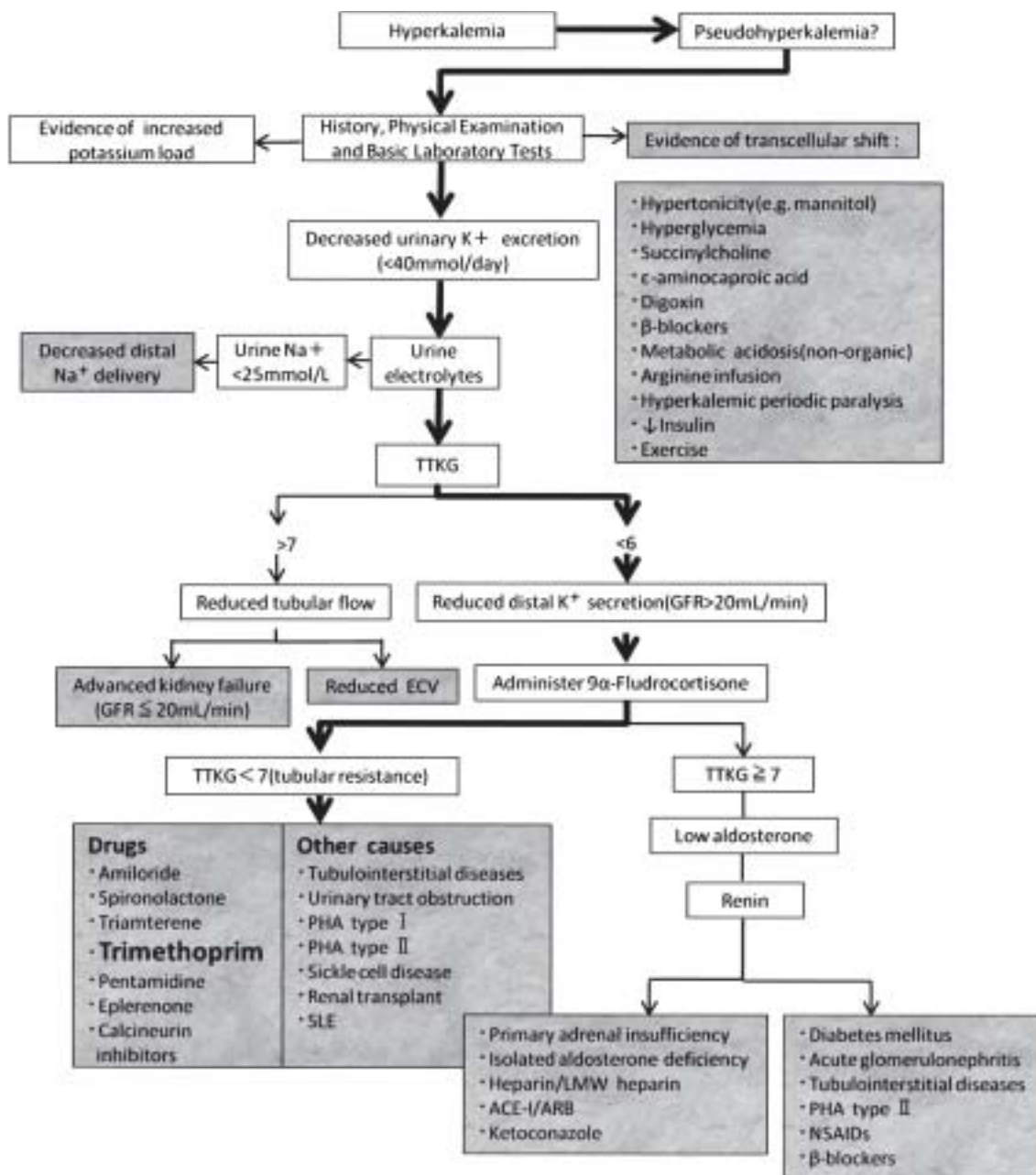


Fig. 2. Diagnostic approach to hyperkalemia

ECV : effective circulatory volume, PHA : pseudohypoaldosteronism, SLE : systemic lupus erythematosus, LMW heparin : low molecular weight heparin, ACE-I : angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, : causes of hyperkalemia (文献 3 より引用, 改変)

低アルドステロン血症, NSAIDs, RA 系抑制薬, カリウム保持性利尿薬など, カリウム排泄を抑制する薬剤の投与例, 高齢者などがあげられる¹²⁾。しかし, 投与量については, 腎機能正常例に対する TMP 320 mg/day 以下の標準用量投与, TMP 80 mg/day 未満の低用量投与においても高カリウム血症発症の報告がある^{13,14)}。

高カリウム血症の発症時期は, 腎機能正常者に対する常

用量投与の場合, 投与開始後 3~10 日, 平均 4~5 日後とされているが¹²⁾, 20 日後以降に発症した例も報告されている^{15,16)}。

高カリウム血症と副腎皮質ステロイド薬との関連については, グルココルチコイドの異化亢進作用により細胞外へのカリウム放出が増加するため, ST 合剤単独投与に比べて PSL と ST 合剤を併用した場合に高カリウム血症の発

症率が高くなるという報告¹⁷⁾や、PSL からミネラルコルチコイド作用を有さないデキサメタゾンに変更したところ、高カリウム血症が増悪した例の報告¹⁸⁾もあり一様ではない。

ST 合剤による高カリウム血症を予見するには、危険因子がない症例へ常用量を投与する場合は投与開始の3日後、危険因子を有する例や高用量投与例に対しては、より早期に血清カリウムをモニタリングすることが推奨されている¹²⁾。

TMP による高カリウム血症の予防と管理には、生理食塩水負荷やループ利尿薬投与による尿量増加と遠位ネフロンへのナトリウム到達量増加、重曹または代謝性アシドーシスのない例ではアセタゾラミド投与による尿のアルカリ化、腎機能に応じた投与量調節が有用とされている¹²⁾。重篤な高カリウム血症が発症した場合には、高カリウム血症に対する一般的治療に加えて、ST 合剤の中止が必要である。

本症例では当初、高カリウム血症の予防は不要と考えていたが、高齢者、腎機能障害という2つの危険因子を要していたこと、高カリウム血症発症時の尿 pH が6.0であったことを考慮すると、重曹投与などにより予防策を講じておくべきであったと考える。

本症例の問題は、TMP 160 mg/day、週2回という比較的低用量かつ間欠投与であったにもかかわらず高カリウム血症を発症した点にある。原因は腎機能低下による TMP の半減期延長と血中濃度上昇と推測され、1回投与量が過量であった可能性は否定できない。また、高カリウム血症発症までに投与開始後32日を要したのは、投与間隔が週2回であったため、徐々に血中濃度が上昇したためと考えられる。いずれにしても、TMP の血中濃度を測定することが必要であったと考えられるが、われわれが問い合わせた限りでは、現在本邦で TMP 血中濃度を取り扱っている臨床検査会社はなく、本症例でも血中濃度の測定は行えなかった。腎機能低下例に対して ST 合剤を投与する際には、たとえ低用量、間欠投与の場合であっても高カリウム血症を発症する危険性があるため、投与直後から血清カリウム値を注意深くモニタリングし、投与量と投与間隔の見直しを図ることが必要と考える。

腎疾患においては、血管炎に伴う RPGN やネフローゼ症候群に対して副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬を投与することがあり、ST 合剤を予防投与する例も多い。腎機能低下例では ST 合剤の副作用発現率が高まるが、ひとたび PCP が発症すると重症化することが多いため、投与中止や

減量を躊躇せざるをえない場合もある。また、腎機能低下例においては PCP に対する ST 合剤化学予防時の投与量と投与間隔、血中濃度、有効性と副作用の関係について、現状では十分なエビデンスがあるとは言い難い。今後の症例の蓄積により、腎機能に応じた、より詳細な ST 合剤化学予防時の投与量、投与間隔が定められることが望まれる。

結 語

PCP に対する ST 合剤の化学予防中に高カリウム血症を発症した顕微鏡的多発血管炎の1例を経験した。腎機能低下例では ST 合剤の低用量間欠投与でも、TMP による高カリウム血症が発症する可能性があるため、十分に留意する必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. 急速進行性腎炎症候群の診療指針 第2版. 日腎会誌 2011; 53: 509-555.
2. 医薬品インタビューフォーム バクトラミン®配合錠 バクトラミン®配合顆粒. 2009年9月改定(第13版).
3. Mount DB, Zandi-Nejad K. Disorders of potassium balance. Brenner MD. Brenner and Rector's the kidney. 8th ed. New York: Saunders, 2008: 547-587.
4. Choi MJ, Fernandez PC, Coupaye-Gerard B, D'Andrea D, Szerlip H, Kleyman TR. Trimethoprim induced hyperkalemia in a patient with AIDS. N Engl J Med 1993; 328: 703-706.
5. Eiam-ong S, Kurtzman NA, Sabatini S. Studies on the mechanism of trimethoprim-induced hyperkalemia. Kidney Int 1996; 49: 1372-1378.
6. Schreiber M, Schlanger LE, Chen CB, Lessan-Pezeshki M, Halperin ML, Patnaik A, Ling BN, Kleyman TR. Antikaliuretic action of trimethoprim is minimized by raising urine pH. Kidney Int 1996; 49: 82-87.
7. Reiser IW, Chou SY, Brown MI, Porush JG. Reversal of trimethoprim-induced antikaliuresis. Kidney Int 1996; 50: 2063-2069.
8. Klinker H, Langmann P, Zilly M, Richter E. Drug monitoring during the treatment of AIDS-associated Pneumocystis carinii pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole. J Clin Pharm Ther 1998; 23: 149-154.
9. Craig WA, Kunin CM, Wisconsin M. Trimethoprim-Sulfamethoxazole: Pharmacodynamic effects of urinary pH and impaired renal function. Ann Intern Med 1973; 78: 491-497.
10. Masur H, Kaplan JE, Holmes KK. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U. S. Public Health Service and the

- Infectious Diseases Society of America. *Ann Intern Med* 2002 ; 137 : 435-478.
11. Siber GR, Gorham CC, Ericson JF, Smith AL. Pharmacokinetics of intravenous trimethoprim-sulfamethoxazole in children and adults with normal and impaired renal function. *Rev Infect Dis* 1982 ; 4 : 566-578.
 12. Perazella MA. Trimethoprim-induced hyperkalemia : clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2000 ; 22 : 227-236.
 13. Perazella MA, Mahnensmith RL. Trimethoprim-sulfamethoxazole : hyperkalemia is an important complication regardless of dose. *Clin Nephrol* 1996 ; 46 : 187-192.
 14. Mori H, Kuroda Y, Imamura S, Toyoda A, Yoshida I, Kawakami M, Tabei K. Hyponatremia and/or hyperkalemia in patients treated with the standard dose of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Intern Med* 2003 ; 42 : 665-669.
 15. Lin SH, Kuo AA, Yu FC, Lin YF. Reversible voltage-dependent distal renal tubular acidosis in a patient receiving standard doses of trimethoprim-sulfamethoxazole. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 : 1031-1033.
 16. 大野伸彦, 飯嶋 睦, 加藤陽久, 内潟雅信. ST 合剤により低ナトリウム血症, 高カリウム血症と横紋筋融解症を呈した 1 例. *神経内科* 2003 ; 59 : 307-309.
 17. Mohan S, Jaitly M, Pogue VA, Cheng JT. Influence of concomitant prednisolone on trimethoprim-associated hyperkalemia. *J Antimicrob Chemother* 2009 ; 64 : 850-852.
 18. 三留 淳, 早川 洋, 高橋 創, 西川 元, 山本裕康, 横山啓太郎, 細谷龍男. Prednisolone 中止により ST 合剤開始後早期に高 K 血症を呈した 1 症例. *臨床体液* 2008 ; 35 : 25-28.