

チニン値は低値なんですけれども、むくみは非常にひどいですね。今まで糖尿病食主体でやってきて、ではどこから腎臓食を始めるのかという問題があります。

土井 腎機能が落ちた時点では、やはりある程度のたんぱくの負荷はやめると、それと塩分制限は必要になってくると思いますし、そういう患者さんはほとんどが高血圧を伴っていますので、少なくともお薬の問題、アンジオテンシン受容体阻害薬（ARB）を含めた薬の問題と塩分制限というのは、非常に重要な課題だと思います。

和田 そうですね。やはりARB等の使用時に、クレアチニン値が前値の30%以上の上昇あるいは1mg/dl以上の上昇、血清カリウム高値（5.5mEq/l以上）の場合には、薬剤を減量するか中止して、相談していただくというのが臨床的に重要な気がします。

土井 そうですね。

竹岡 意外に腎機能は落ちていないものの、頻繁に浮腫を繰り返すような方が、糖尿病科や腎臓内科、開業の先生たちの間をぐるぐる回りながら、食事管理面での拠り所を失っているように思うのです。

土井 ただ、そういう患者さんの状況をよくみると、やはり食事が、糖尿病主体の食事療法であり、塩分制限というのは余り注意されていないのです。ネフローゼ症候群で塩分制限をしていないのはむくみますので、やはりそこが非常に欠けている点だと思います。

和田 おっしゃる通りです。やはり塩分という問題は非常に大きな問題だと思います。

土井 ネフローゼ症候群のむくみの管理におきましては大きいと思いますね。

竹岡 糖尿病食主体の管理をずっとひきずって、塩分制限にどこでスイッチするかが患者さん自身もわからないのです。

土井 だから、糖尿病内科の先生方が適切な時に紹介していただくと、我々は食事療法を大

きく変えています。ただ紹介していただけるかどうかというのは、先生の言われる一番大きな課題だと思います。

竹岡 はい。

深津 糖尿病科の先生からは、血清クレアチニン値が上ってきたら、当然紹介いただきますが、たんぱく尿についてはあまり神経質になっておられないことが少なくないようです。たんぱく尿を調べていないということもありますので、低たんぱく血症がきてから紹介いただくこともあります。

竹岡 胸に水がたまったら、糖尿病科でお手上げで腎臓内科にもってこられるケースがあります。それを繰り返すような形になっています。

土井 尿たんぱくがたくさん出ていて、ネフローゼ症候群の基準を満たしそうな人は、送っていただいたときにどう対処するかというのは、大事なことだと思いますし、そのための食事を変えていただくということが必要です。患者さんもずっと糖尿病の食事に慣れておられますので、腎臓の食事プラスということになると、課題もあるんですが、食事療法をしていただくのとしていただかないとでは全然結果は違うと思います。

竹岡 糖尿病食プラス腎臓食についてはエビデンスがなかなかありません。いろいろ調べてみましたけれどもはっきりしないですね、糖腎食とかっていうのもないわけです。

深津 たんぱくの制限をどこまでするかというの、はっきりしていないですね。

和田 残された、実際の課題のような気がします。そこは非常に判断を迷うところでありまして、糖尿病グループと我々腎臓グループとの間のディスカッションも非常に熱心に行われる、ひとつの大きなポイントになります。

また、平成20年の4月から保険適用された、いわゆる24時間血圧測定を診察に生かすことも重要だと思います。いわゆる食塩感受性と夜間血圧が降下しないノンディッパーとの関連も知

られておりますので、それを用い患者さんに実際見せて説明することも行っております。

土井 あとは24時間尿を貯めていただくと、塩分の摂取量がわかります。制限されているという方でも、15gとか20g近く摂っている方もおられますので、現実的にはやはりそういうことも大切です。大学病院では患者さんがそういう意識を持って来られているので、比較的そういうことができるんですけども、特に竹岡先生、一般の基幹病院では必ずしもそういう患者さんばかり集まっていないと思いますので、その点はどうか。

竹岡 そうですね。2つ、3つのことを食事求めるのは、なかなか難しいです。カロリーの制限、塩分の制限、加えてカリウムの制限までつくと、「先生、何を食べたらいいの」という話になります。患者さんが実際に行えるようなものを提案しないと、無理なんですね。

土井 そうですね。だから患者さんがどうしても基幹病院に集まったり、開業の先生のところに来るとは少し違うとは思いますが、少なくともその辺は、しっかりやっていかないと治療が定着しませんね。

竹岡 病態変化にあわせて食事は変わっていくんだということを、患者さんが理解できているかということです。

和田 すごく重要ですね。

竹岡 一生懸命言いますが、翌日には糖尿病科に行って、カロリーのことを言われて、もう雲散霧消という話になってしまうのです。

土井 食事の問題ですね。それともうひとつは、腎機能の問題と、血圧の問題と、ネフローゼ症候群の問題と、糖尿病の問題と、この4点くらいが食事療法のポイントになってくると思います。

和田 高齢者の場合ですと、食事制限をすると、かえって低栄養状態になる場合があります。これは臨床的に非常な問題です。

土井 そうですね。またそれも違う問題があ

りますよね。カロリーはある程度摂らせたいんですが、やはりそういう食事制限というのが、すごく難しい状況ではあると思います。

竹岡 低たんぱく食は非常に難しいですね。高齢の患者さんに「てんぷら物ばかり出して、先生、食べてみろ。」って言われましたからね。

深津 低たんぱく食の有効性は、まだまだはっきりしたエビデンスが出ていないですからね。

土井 ただ、高たんぱく食は悪くなるのは間違いないので、やはり過剰なたんぱく摂取とか、過剰な塩分摂取というのはまずいと思います。少なくとも、それはいかなるところでも指導できる話だと思いますし、是非やっていただきたいと思います。それから血液や尿のデータを患者さんに説明すれば、そういうことも理解いただけますので。

難治性ネフローゼ症候群の最近の進歩

土井 次に難治性のネフローゼ症候群ですが、実際に我々腎臓内科の専門医としてみたときに、この難治性の治らないネフローゼ症候群というのが一番大きな課題になるんですけども、特に最近薬物でいくつか進歩がみられてきています。以前はもう難治性とひとくくりにしていて、うまくいかない場合が多かったのですが、薬物の進歩で、随分様相も変わってきたと思います。その点に関して和田先生、最近の話を少ししていただけないでしょうか。

和田 これは難治性ネフローゼ症候群の場合、一次性と二次性によって、背景が異なると思われます。ここでは一次性ということを中心に話をさせていただきたいと思います。少なくとも私が見る限り、3つの点で進歩があるのではと考えます。ひとつは、新しい薬剤が登場してきているということ。2番目は従来の薬剤の使用法が工夫されているということ。それから3番目としては、既存の薬剤であっても、新たな作用機序が明らかになってきているということ。この

3つではないかと思えます。

新しい薬剤では、保険の問題がございますが、やはり大きな話題はリツキシマブだろうと思えます。これは私どもも血液内科とともにB細胞性の血液疾患に伴った難治性ネフローゼ症候群に投与した経験がございますが、この症例では有効な結果を得ております。

2番目の、薬剤の使用方法に工夫がみられるということは1つは、薬物血中濃度、治療薬物モニタリング (TDM) をうまく使えるようになってきているということです。朝1回、あるいは朝夕2回といったその投与方法の工夫、あるいは食前食後といった投与方法の工夫もあるかと思えます。それから薬剤の組み合わせをうまく用いることも行っております。例えばステロイドとシクロスポリンなどのカルシニューリン阻害薬を組み合わせで投与する。こういった投与方法を含めた工夫がだんだんと浸透してきているというのが、ひとつの進歩としてあるのではないかと考えます。そして3番目の、薬剤の新たなメカニズムの解明ですが、最近、よくターゲットとなるのは、糸球体上皮細胞だろうと思えます。これまで知られていたシクロスポリンも、従来のT細胞だけではなく、糸球体上皮細胞のアクチン細胞骨格の安定化によって、抗たんぱく尿効果をきたすといった記載も最近出ました。従来のステロイドも、ネフリンの成熟化あるいはアポトーシスの回避といった新たなメカニズムに着目が集まっているというのが、最近の流れではないかと思えます。

土井 あとシクロスポリンでは、P糖たんぱくの問題も最近メカニズムとしてわかっていっています。

和田 おっしゃる通りですね。相互作用を高めることが知られるようになってきました。

土井 高めるという可能性も出ています。

和田 その点、P糖タンパクが重要な役割を果たしていると考えられています。

土井 その他の治療法の進歩に関しては、薬

剤も今、シクロスポリンの話もありますし、MMF (mycophenolate mofetil) の話もありますし、ステロイドの使用の仕方の問題も随分変わってきていると思うんですが、その他の治療法の進歩に関して、どうでしょうか。深津先生。

深津 あとは血液浄化法の、LDLアファレーシスですが、まだ有効性に関するエビデンスとしてのレベルは低いものですが一手段とされています。我々もかなり行っています。一般的に保険上は高コレステロール血症を伴う場合となっています。いずれにしてもLDLアファレーシス自体がその腎臓に何かいい効果があるかどうかというのは、まだまったくわかっていないと思うんですけれども、少なくともコレステロールが低下できることによって、例えばシクロスポリンの作用の感受性が増すということもありますし、そういう点では有効な方法だと思うんですね。ですから、例えばサイフロスポリンを使った場合で、非常に血清コレステロールが高い、例えば300、400 mg/dlあるような場合は、それを下げるといった目的でLDLアファレーシスを行って、下がることによってシクロスポリンが有効になってくるということもよく経験しております。LDLアファレーシスはむしろそういう意味で有効ではないかと思っています。

土井 LDLアファレーシスに関しては、むしろメカニズムがもうひとつよくわかっていなくて、使っているのはデキストラサルフェイトですので、カチオンの物質を吸着するので、透過性の亢進物質を吸収している可能性もありますし、いくつかの大きな課題はあると思うんです。

深津 コントロールスタディが必要だと思います。

土井 例えば血漿交換療法でも、移植の後のネフローゼ症候群に使って効果がありますし、同じような問題が起こっていると思いますので、その辺のところのメカニズムは今後追究していかなければいけない大きな課題だと思います。

和田 その点に関しまして、私どもはLDLアファレーシスに加えて、白血球除去療法というのをやっております。我々は、主にリンパ球除去療法(LCAP)をやっております。まさに土井先生がおっしゃったことですが、まだ推測の領域ではありますが、Tリンパ球、最近ではBリンパ球由来も含めて、何らかの透過性因子の存在が示唆されています。リンパ球とともにLCAPによりこれを除去する可能性もあります。そのような効果を期待して我々は治療を行っています。

実際、LCAPを行いますと、早期の寛解の導入に有効である症例もみうけられます。さらに、LCAPが有効な症例は、その後続く免疫抑制療法にも比較的すみやかに反応することも経験しております。

竹岡 その位置づけはどのようなのでしょうか。ネフローゼ症候群患者であって、バスキュラー・アクセスを留置した上、免疫抑制剤あるいはステロイドが入った状況ですので、非常に感染のリスクが高い。当然ながら、優先順位としたら、非常に難治性のネフローゼ症候群の最後の選択という位置づけでよろしいのでしょうか。

和田 おっしゃる通りです。リンパ球除去療法の場合は、ブラッドアクセスは通常のvv(静脈-静脈)でできます。

竹岡 そうですね。関節リウマチの患者さんでもやっています。

土井 ではこういう現在の治療の限界とその問題点は、今お話していただいたことでだいたいあがっていると思います。

ステロイドで効かない難治性のネフローゼ症候群の中には、最近遺伝子異常が分かってきたものがいくつかあります。それは少し私から話をさせていただきますが、ネフリンの遺伝子異常によるネフローゼ症候群、それからポドシン、 α -アクチニン4、さらにラミニンB2も遺伝子異常の報告があります。明らかに遺伝子異常とネフローゼ症候群、難治性のネフローゼ症候群と

いうのは、次の課題ではあると思います。ただし、これはやはり特殊な患者さんだと思います。一般的に起こって来るネフローゼ症候群とは少し違いますが、実際に遺伝子異常を持っている患者さんが後でネフローゼ症候群の病態が起こって来るという場合もございますので、先天性のネフローゼ症候群だけではなくて、後天性でもネフローゼ症候群を来たして来る時、こういう遺伝子異常を念頭に置いて検討していかなければいけない、今後の大きな課題のひとつではあると思います。その点に関してどうですか、和田先生。

和田 おっしゃる通りだと思います。ここ20年で、私どもが一次性と当時診断した巣状分節性糸球体硬化症、27例を振り返ってみますと、その結果、腎不全に陥ってしまった例が4例ございました。そのうちの2例を再検討してみますと、1例はミトコンドリア異常、もう1例はクラインフェルター症候群が基礎にあるということがわかってまいりました。クラインフェルター症候群と巣状分節性糸球体硬化症との関連はまだ十分わかっておりません。しかし、少なくとも一部の症例では、基礎に遺伝的背景があるかもしれないと考えています。

土井 それ以外に、今ネフローゼ症候群というのは、残された課題ということに関して、ご意見をお願いします。

深津 遺伝子異常ですけれども、実際、それを疑った場合に、検索できるようなシステムはあるのでしょうか。

土井 システムはまだできていません。幾人かの研究者が研究段階でしらべています。我々のところも一時やっていたのも事実です。ただ、それを網羅的にやるというところまではいかないと思います。それは今後の課題だと思いますし、遺伝子異常というのは、遺伝子のどの部分の異常であるのか見つけるのも、難しいところもあります。全部の遺伝子を調べるわけにはいきませんので、ある程度目安をつけてやらざるを

得ないということと、明らかな遺伝様式がどうなのかというところに課題があるのではないかと思います。

竹岡 なかなか遭遇することはないし、おそらく小児の段階でひっかかるということが多いと思っていましたので、ネフローゼ症候群で「どうだ、家族歴をとったか」と、若い先生にあまり言ったことがないのですが、やはり注目してとっておくようにしたほうがよろしいでしょうか。

和田 もちろん、家族性のものと散発性のものとあるかと思います。

土井 両方ありますので。

和田 私ども最近では、やはり遺伝というものに改めて注目をしております。例えば珍しい疾患ですが、腎コロボーマ症候群という疾患がございます。家族性を示す症例があり、視神経コロボーマと腎低形成、回転異常の存在によりスクリーニングをかけています。これはまれな

例ではありますが、これを含めて家族歴は大事だと思っております。

土井 ありがとうございます。ネフローゼ症候群の診療における注意点、それから課題、最近の進歩についてご討論いただきました。実地医家の先生方がネフローゼ症候群の患者さんを診療した時に、いかに対処すべきか、それぞれの立場から解説していただきましたが、今後のプライマリーケアにおいて、本日の座談会が少しでもお役に立てればと思います。特に一般の内科の先生と腎臓の専門医の方々の病診連携というのは、地域医療の充実という面からも特に重要な課題ですので、本日の座談会の内容から、ネフローゼ症候群の患者さんをいかに対処するかということ、今我々がいかに診療しているかということ、実地医家の先生方のご理解を深めていただければ非常にありがたいと思います。本日は、先生方には貴重なご意見をいただきまして誠にありがとうございました。

薬剤性腎症

深津敦司

京都大学医学部附属病院腎臓内科 診療科長

はじめに

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney diseases : CKD) の概念が一般化されて、腎機能の的確な把握とタンパク尿のチェックが大切であることが叫ばれている。実際、腎機能障害が存在し、尿所見がないか軽度のCKDで薬剤によるものはかなり見過ごされていると思われる。腎臓は肝臓とともに

に薬剤の主要な代謝経路であり、代謝経路あるいは排泄過程において、糸球体、尿細管、血管、間質のいずれにおいても障害を生じ得る。最も高頻度の薬剤性腎症は尿細管間質性腎炎を生じるもので、急性の身体症状が出ないことが多く、かなりの例が見逃されていると思われる。薬剤投与によ

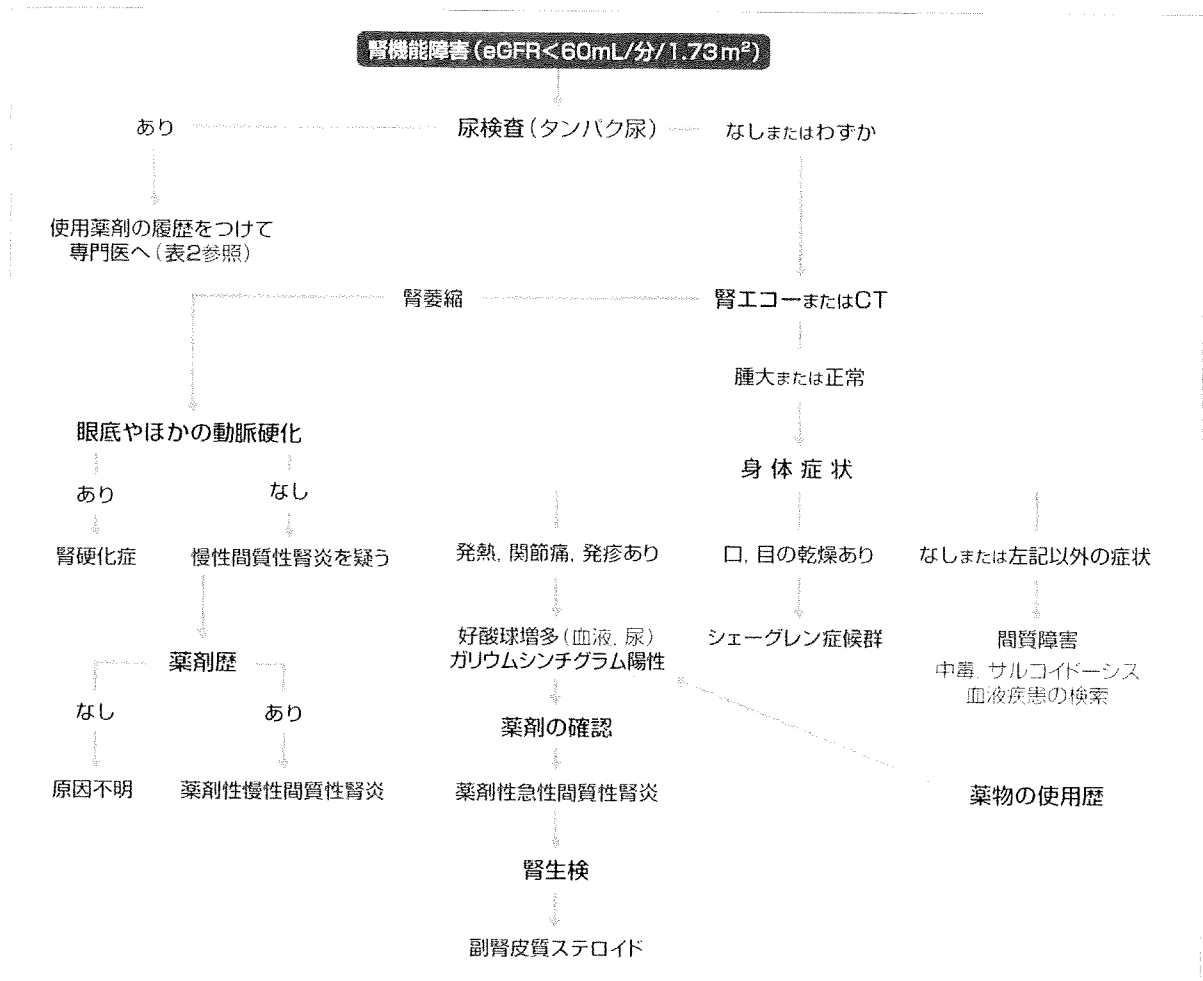


図1 薬剤性腎症診断のフローチャート

腎障害は医原性であり、時に責任を問われることもあるので十分注意する必要がある。そのためには、腎機能を定期的に評価することと尿検査を行うことにより薬剤性腎症の可能性を考え、該当する薬剤の投与を中止することが肝要である。このことはCKD対策の一環である。腎機能の的確な把握については、最近提唱されている血清クレ

アチニン値と年齢、性により得られる推定糸球体濾過量(eGFR)が簡便で有用である。ただし、文献的にはクレアチニンクリアランスに基づいたデータのほうが現時点では多い。

本稿では薬剤性腎症の診断とその予防のために必要な事柄について述べる。完全とはいえないが、診断のためのフローチャートを図1に示した。

I 病 態

基本的に薬剤性腎障害の病型としては、頻度は異なるがほとんどのすべての腎疾患の病態をとり得る。薬物による腎障害がどのような病型をとるかの頻度についての正確なデータは少ない。古い調査であるが、(旧)厚生省に表1のような報告¹⁾がある。また、薬剤による糸球体障害については表2のような病態が起こり得る。

日本医薬品集²⁾のデータベースを検索すると、副作用の項目に腎不全で339品目、腎機能障害で161品目の薬剤がヒットする。いかなる腎疾患に関しても、腎機能障害や尿異常の原因の鑑別に必ず薬剤の存在を念頭に置き、投与された、あるいは自ら服用した薬剤を積極的に聞き出すことが必要である。薬剤性腎障害は疑いをもたなければ診断は困難であることが少なくない。診断がつかなければ治療(多くは休薬)に至らないどころか、腎障害が進行する。しかもそれは医原性であるという点が重要である。薬剤以外の原因が考えられないときに、文献的にその薬剤による腎障害の報告がないかについて調べることもある。

急性腎不全や無尿、ネフローゼ症候群のように

表1 薬剤性腎障害の病型

① 急性腎不全	27.4%	④ タンパク尿、血尿	17.7%
② 腎機能障害	33.8%	⑤ ネフローゼ症候群	8.9%
③ 無尿、乏尿	8.4%	⑥ 間質性腎炎	1.7%

(文献1)より

症候がはっきりしているものは、腎専門医でなくても容易に気づくが、何の症候もなく腎機能低下が進行しているという薬剤性腎症が頻度的に最も多い(腎機能障害33.8%)。全く気づかないうちに腎障害が発症していたということであるが、逆から見れば、このように何ら症候なく腎機能が低下している症例を見た場合、まず薬剤性を念頭に置く。そのほか、近年増加している腎硬化症の可能性も考える。

薬剤によって発症する腎症の病型に特徴があることが多い。たとえばNSAIDsでは、多くは間質性腎炎で知らない間に腎機能障害が出ていたことが多いが、時にタンパク尿、ネフローゼ症候群を呈することもある。そのほか、急性尿細管壊死による急性腎不全や特殊な例では、溶血性尿毒症症候群やANCA(抗好中球細胞質抗体)関連腎症を生じる薬剤もある。

表2 薬剤による糸球体障害

- ① ネフローゼ症候群
 - 膜性腎症：抗リウマチ薬(金製剤、d-ペニシラミン)、NSAIDs
 - 微小変化群：抗リウマチ薬(金製剤、d-ペニシラミン)、NSAIDs、インターフェロン
 - 巣状糸球体硬化症：リチウム製剤
- ② 急速進行性腎炎：d-ペニシラミン、フシラミン
- ③ ANCA関連腎症：抗甲状腺薬(プロピルチオウラシル)
- ④ 溶血性尿毒症症候群：マイトマイシンC、シクロスポリン、ゲムシタピン

II 発症機序と病態およびその診断

薬剤が腎障害を生じる機序は複数ある。腎障害の病態を理解するうえで有用なので述べる。

薬剤は内服あるいは注射により体内に入ったあと肝で代謝を受けるか、未変化の形で腎に到達する。血中から糸球体をとおり尿細管に排泄されるか、血中から尿細管で代謝を受けて尿に排泄される。糸球体から排泄された薬剤が尿細管腔から尿細管を障害することがある(アミノグリコシド系薬剤など)。タンパクに結合した薬剤の多くは、尿細管の側底側(間質側)から側底膜に存在する輸送体により尿細管細胞に取り込まれ、尿細管細胞内で代謝をされ、刷子縁側に存在する輸送体により尿中に排泄される(総説³⁾参照)。この際に尿細管を障害する薬剤(代表的にはプラチナ系抗腫瘍薬)がある。その障害が高度のときには、急性尿細管壊死となり急性腎不全を生じる。急性の経過を辿らずに時間をかけて尿細管が障害される場合、症候は出にくい。徐々に進行する腎機能障害が主となり、尿細管障害のマーカーであるNAGやβ₂MIGの尿中排泄増加、活動的などときには白血

球や尿細管細胞円柱、剥離した尿細管細胞塊が見られることがある。また、間質を場とするアレルギー反応によるアレルギー性薬剤性腎症の場合には、急性の場合、発熱、発疹、関節痛などの症状を伴うことが多く、病理学的には間質への細胞浸潤が高度となり、ガリウムシンチグラムで陽性所見を呈する。また、血中および尿中(WrightまたはHensel染色が有用)の好酸球増多も高頻度で見られる。NSAIDsのように間質の虚血が主因となつての腎障害もある。そのほか尿中に排泄され尿細管腔で結晶を生じ、いわゆる円柱腎症による腎障害を呈するものもある(バンコマイシン、メトトレキセートなど)。いずれにしても急性期には画像診断で腎は腫大していることが多い。原因不明の腎機能障害や、アレルギー性尿細管間質性腎炎などのように副腎皮質ステロイドなどの適応が考えられる場合、腎生検の適応となる。ただし、尿細管細胞障害があっても光学顕微鏡で形態的にはっきりした異常を示さないこともある。

III 薬剤性腎症を生じやすい薬剤

次に、腎専門医以外でも知っておくべき、腎症を発症しやすい薬剤について記す。どのような薬剤が腎障害を生じるかの頻度を示したデータは少ないが、(財)厚生省の報告¹⁾を見ると表3のとおりである。

これらのうち、頻度が高く一般的に使用されて

表3 腎症を発症しやすい薬剤

① 抗菌薬	36.3%	⑤ 抗潰瘍薬	2.6%
② NSAIDs	17.1%	⑦ 造影剤	2.1%
③ 抗腫瘍薬	10.3%	⑧ 生物学的製剤	2.1%
④ 抗リウマチ薬	9.0%	⑨ 利尿薬	2.1%
⑤ 抗てんかん薬	3.0%	⑩ その他	15.4%

いる薬剤について述べる。

全般を通じて薬剤性腎症を生じる危険因子として、1 腎機能低下、2 脱水、3 高齢者、4 NSAIDsや利尿薬との併用があり、これに該当する場合は十分注意あるいは脱水の是正が前提となる。

1 抗菌薬

抗菌薬は使用頻度と腎障害の発生頻度から見て最も腎障害を生じる頻度が高い。古くから指摘されているアミノグリコシド系抗菌薬は糸球体をとおり、近位尿細管から取り込まれ、尿細管細胞内に高濃度に蓄積され尿細管壊死を生じる。抗菌薬

は糸球体から未変化体あるいは代謝物が濾過されて尿細管を障害する場合や、尿細管で分泌される際に尿細管を障害する場合、さらにアレルギー性に尿細管間質腎炎を生ずる場合がある。いずれの場合も尿所見は活動性が乏しく、腎機能障害の程度、進行速度はさまざまである。腎機能障害が生じたとき抗菌薬を使用していれば、それが原因である可能性は常に考慮すべきで、中止を考慮する。同時に、感染症治療のために適当な薬剤を選択し、腎機能に即した投与方法をする必要がある。

2 NSAIDs

最も高頻度で使用される薬剤であり、とくに関節痛をもつ高齢者に漫然と投与されることが多いため、医原性の腎障害として注意を要する。NSAIDsはさまざまな形で腎障害を生じる。急性の場合、NSAIDsの多くはプロスタグランジン代謝のシクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1)の抑制を通じて抗炎症作用すなわち鎮痛作用を現すが、同時に血管拡張作用のあるプロスタグランジンの産生も抑制し、結果、末梢循環障害を生じ腎間質の虚血により腎機能障害を生じるとされる。炎症に特異的なCOX-2選択性の薬剤でも腎障害を生じた報告はある。また腎障害が少ないとされ、しばしば使用されるアセトアミノフェンにしても、間質性腎炎の発症のリスクがとくに少ないというわけではないので、危険因子をもった患者では使用に注意が必要である⁴。NSAIDsによる腎機能障害は急性腎不全を生じることがも、慢性腎機能障害として症候を示さないこともある。また、長期の使用では乳頭壊死を生じることが少なくない。NSAIDs投与後数日で腎障害が発症することはあり得るが、使用量が多く使用期間が長いほど発症頻度は高くなる。腎機能のモニター(血清クレアチニン測定と尿検査)は必須である。また、アレルギー反応とされる急性尿細管間質性腎炎という組織形態を

とすることもある。この場合、急性で進行性のことがあり、発熱や関節痛などの腎外の症候を伴うことも多く、ステロイド治療の適応となり得るので、腎生検による確定が望まれる。またタンパク尿を生じ、時にネフローゼ症候群を呈する糸球体腎炎を起こすことがある。この場合、組織学的には微小変化型や膜性腎症をとることが多い。

どの病型であってもNSAIDsの投与中止が第一で、短期間(1ヵ月程度)の副腎皮質ステロイドが有効なことが多い。

3 抗腫瘍薬

抗腫瘍薬の多くが腎機能障害を生じる。代表的なものはプラチナ系抗腫瘍薬である(シスプラチン、カルボプラチンなど)。尿細管細胞に毒性をもつ。常に腎機能をチェックしながらその予防に努める必要がある。メトトレキサートは腎への直接作用というより、尿中濃度に依存して析出し、尿細管障害を生じる。とくに酸性尿で析出しやすいので、尿のpHを下げないことと十分尿量を確保することが予防につながる。また、シクロホスファミドは尿中代謝物が膀胱粘膜を障害して出血性膀胱炎を生じることがある。そのほか、マイトマイシンC、シクロスポリン、ゲムシタピンが溶血性尿毒症症候群を生じることが報告されている。投与終了後長期間過ぎても発症することがあるので、注意深くフォローする必要がある。

4 抗リウマチ薬

NSAIDsについては前述した。最近では抗リウマチ薬としてメトトレキサートやモノクローナル抗体が使われるようになり、一概に副作用を述べることはできないが、以前盛んに使われた金製剤やd-ペニシラミンは膜性腎症をはじめとする糸球体腎炎を生じることがある。これらの薬剤を投与中にタンパク尿が出現したら投与を中止する。

5 抗潰瘍薬

H₂ブロッカーは尿細間質障害を生じ腎障害をきたすことがある。プロトンポンプインヒビターはほとんど腎障害を見ることはない。

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)は腎保護作用があるということで、タンパク尿のある患者では積極的に使われている。確かに腎機能保護のためにこれらの薬剤を積極的に使用することは大切であるが、注意すべき点がある。まず、レニン-アンジオテンシン系が過剰に亢進している場合、ACE阻害薬、ARB投与後すぐに血圧の過剰低下、時にショックを生じることがある。少量から使用して過剰反応のないことを確認した後に増量することが望ましい。また、投与後30%程度の血清クレアチニンの上昇は問題ないとされるが、それ以上の上昇を認めた場合、両側腎動脈狭窄の可能性があるのでその評価をする必要がある。

6 造影剤

ヨード系造影剤は血管疾患の診断、治療に必須

であるが、腎毒性が常に問題となる。最近是非イオン性造影剤が使用されるので、以前ほどその頻度は高くない。造影剤による腎内血管の血管痙攣(vasospasm)による虚血と尿細管細胞への毒性がその成因とされている。造影剤腎症の危険因子として、腎機能障害、糖尿病、脱水、心拍出量低下、高齢者がある。予防的には十分な補液による尿量の確保が最も重要である。そのほか、投与量を最小限にすること、Nアセチルシステインの投与(日本では一般的でない)、術前からの持続的血液濾過透析の施行⁵⁾などの有効性が報告されているが、できるだけ造影剤を使った検査を避けることが最大の予防である。造影剤使用検査後の血液透析については、現在では腎障害の予防に有効でないとされている。MRIに使用されるガドリニウム系造影剤についても、最近、腎機能障害患者での使用のガイドラインが示された⁶⁾。ガドリニウムが腎機能を障害するというものでないので本章の主旨ではないが、腎機能障害ではnephrogenic systemic sclerosisを生じることがあるので、stage4以上の腎障害には使用しないことになっている。

おわりに

昨今、話題になっているCKDのけっして少ない例が薬剤によるものであることは銘記する必要がある。初めに述べたように、薬剤性ということは医原性であるということであり、処方する

われわれにその責任がある。薬剤性腎症の可能性を常に念頭に置いて、定期的に腎機能と尿検査をすることを勧める。

参考文献

- 1) 厚生省医薬安全局対策研究会：症状別副作用報告の概要、第2集、エルゼビアジャパン、東京、1245-1251、1998。
- 2) DRUGS IN JAPAN 日本医薬品集フォーラム(監)：日本医薬品集 医療薬 2008年版、じほう、東京、2007。
- 3) Inui K, Masuda S, Saito H: Cellular and molecular aspects of drug transport in the kidney. *Kidney int*, 58: 944-958, 2000.
- 4) Ford CM, Ejerblad E, Lindblad P, et al: Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med*, 345: 1801-1808, 2001.
- 5) Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*, 349: 1311-1312, 2003.
- 6) 日本腎臓学会：腎臓障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン。(http://www.jsn.or.jp/)

Ⅲ. 維持輸液, 栄養輸液, 経腸栄養 A. 総論

6) 維持輸液, 栄養輸液, 経腸栄養の合併症, 犯しやすい配合禁忌とその対処

*Complications of maintenance infusion, nutritional infusion and enteral nutrition
- A pitfall of contraindicated combination of drugs and its management*

深津 敦司
FUKATSU Atsushi

Key words 配合禁忌 薬剤相互作用 配合変化

長期の非経口的栄養は、近年さまざまな器具も含めた多くの製剤が利用可能となった。維持輸液、栄養輸液、経腸栄養はいずれも長期に行う点で共通しているが、前2者は経静脈的 (parenteral) に行われるのに対し、経腸栄養 (enteral nutrition) は消化管を経由することからより生理的と考えられる。経静脈的輸液には、末梢静脈から施行されるものと中心静脈経由で行われるものがある。また経腸栄養も成分栄養、消化態栄養、低残渣食が含まれる。これらの違いによっても合併症が異なる。合併症について考えるうえでこれらの基本的違いについて表1に示した。

維持輸液, 栄養輸液の合併症

末梢静脈から長期間輸液を行う場合、その処方に留意しないと容易に血栓性静脈炎を生じる。したがって、まず末梢からの維持輸液は必要最低限の期間に限定する。また刺入部のチェックは毎日行い、発赤、腫脹などを認めたら直ちに抜針し、別の静脈を使用する。週2回程度は穿刺部および点滴ラインを変更する。輸血、血液製剤、脂肪乳

剤を投与したときは、24時間以内に点滴ラインを変更するなどを考慮する。末梢静脈から栄養輸液を行う場合は、短期間 (通常10~14日以内で終了可能) な場合に限り、さらに一部位からは数日以内とする。末梢静脈炎を避けるために投与グルコースの濃度は10%以内とすること、脂肪乳剤は1.5g・kg・日以下とするなどの注意が必要である。

表1 末梢静脈輸液, 中心静脈輸液, 経腸栄養の利点と欠点

	末梢静脈輸液 (栄養)	中心静脈栄養	経腸栄養
高カロリー	限界あり	可能	下痢などなければ可能
配合組成の組みやすさ	限界あり	広い	利用可能製剤に限定
適応	短期間だが広い	広い	消化管の状態による
消化	不要	不要	成分栄養では不要
手技	簡単	複雑	簡単
合併症	比較的多い	多い	比較的少ない

中心静脈からの栄養輸液の合併症

1. カテーテルによる合併症

カテーテルによる合併症には以下のものがある。

1) 感染症

最も頻度の高い合併症であり, 中心静脈栄養施行中に原因不明の発熱, 白血球増多, CRP 陽性を認め, 他に感染巣が見当たらない場合, まずカテーテル感染を疑わなければならない。高頻度に敗血症に進展しうる。これが疑われる場合はカテーテルを除去する必要がある, 血液培養および除去カテーテルの先端部の培養から起炎菌を同定し, 適切な感染治療を行う。カテーテル感染の原因として, 刺入部での感染の波及, 点滴ルート接続部からの感染が多いが, ときに他の感染巣があつて, そこから異物であるカテーテル感染を生じることもある。刺入部はできるだけ頻繁に(最低1日おき)観察することが肝要である。ドレッシングとしては文献的には透明なシールのほうがガーゼより感染のリスクが高い¹⁾とされているが, 現実的には通気性のある透明ドレッシングが頻繁に用いられる。輸液バッグの調剤は専門家(通常薬剤師)によりフード内で行うこと, 三方活栓は原則用いないことなどが注意点である。

2) 静脈血栓

カテーテルの血栓による閉塞, ひいては留置静脈の閉塞が生じうる。また血栓形成は感染の発生とも関連している。ヘパリン結合カテーテルの使用により, 血栓形成が少ないとされる²⁾。低用量ヘパリン投与にて, 血栓形成およびカテーテル感染のリスクが低下したとの報告³⁾はあるが, 必ずしも必要とは考えない。

3) カテーテルの交換時期

感染や血栓予防のために, 定期的にカテーテルを交換すべきかについては結論は出ていない。カテーテル交換には新たな部位への挿入, 同部位にガイドワイヤーで交換のいずれかが行われるが,

前者では挿入時の合併症(出血, 刺入部の感染, 気胸など)の頻度が高くなり, 後者では感染症のリスクが増す。結論的にはカテーテルおよび刺入部をよく観察して, 各施設で適当と考えられる時期に交換するということがよいのではないかと考えている。

2. 代謝異常および薬剤による合併症

1) 栄養輸液中のモニター項目

栄養輸液を行う際, 代謝性合併症を予防するためモニターすべき項目には以下のようなものがある。

電解質: 血清ナトリウム, カリウム, クロライド, 重炭酸イオン(投与開始時には頻回に)

血糖: とくに糖尿病, 耐糖能障害患者では開始時には注意深くチェックする

肝機能: 定期的にチェック

中性脂肪: 1~2週に1度はチェック

体液量のチェック: 浮腫, 体重変化, 胸部X線, 中心静脈圧など

栄養状態の評価: 体重, 血清アルブミン, コレステロールなど

2) 代謝性合併症を起こしやすい病態

糖尿病: 血糖異常, 代謝性アシドーシス, 電解質異常を生じやすい。

肝機能障害: 肝不全に近い病態ではアミノ酸液の使用に注意

腎機能障害, 心機能障害: 体液過剰, 電解質異常に注意

3) 代謝性合併症

(1) 代謝性アシドーシス

高カロリー栄養輸液に伴う代謝性アシドーシス, とくに乳酸アシドーシスは重篤なることが多い。乳酸アシドーシスは乳酸血中濃度が45mg/dl以上, 動脈血 pH が7.25以下をいう。乳酸アシドーシスはグルコースが高濃度に負荷された解糖系において, ビタミン B1の欠乏状態でピルビン酸から乳酸が大量に産生されるために生じる, アニオンギャップ増加をみる代謝性アシドーシスであ

り、ときに致命的である。高カロリー輸液でビタミンB1を十分投与しなかったために生じるもので、絶対起こしてはならない病態である。高カロリー輸液が行われている状況では患者は組織循環不全を生じやすく、代謝性アシドーシスを起こしやすい状態であるうえに、ビタミンB1欠乏による致命的な乳酸アシドーシスを生じることは、現在では多方面から注意を喚起されており、医学的責任を問われるので、ビタミンB1、最近では総合ビタミン剤の投与を絶対に忘れてはいけない。乳酸アシドーシスを生じた場合は、意識障害、嘔気、嘔吐、過呼吸などが見られるが、緊急状態と判断し、ビタミンB1を大量に急速静脈内投与する(100~400mg)。循環動態の改善も重要であり、カテコラミンの適応を考慮する。

アミノ酸製剤は大量に投与すると代謝性アシドーシスを生じる。十分なカロリー量とともに投与しないとアミノ酸が栄養源(4 kcal/1g)として使われてしまう。したがって、カロリー量/窒素量で150~200をとるように配合を調整する。また腎不全の状態では高窒素血症があり、カロリー/窒素200~300にすべきとされている。

(2) ビタミン欠乏と過剰

近年は、栄養輸液用に水溶性および脂溶性ビタミンをセットにした製剤が利用でき、欠乏や過剰の問題はほとんどみられなくなった。ビタミン過剰は脂溶性ビタミンで一時間問題となったが、セット化されたビタミンが利用できるようになってほぼ解決された。ビタミンセットにはビタミンKが入っているものといないものがある。ビタミンKは通常腸内常在菌により産生されるが、抗生剤を投与しているときなどは欠乏に至ることがあり、出血傾向を生じる。またワーファリンによる抗凝固療法を行っている場合は、ビタミンKはその効果を減じてしまう。

(3) 微量元素欠乏と過剰

通常は、食事がある程度取れば問題にならない微量元素として表2のものがあるが、栄養輸液の際には補充しなければならない。最近はこちら

表2 ビタミン剤および微量元素と1日必要量
(ASPENガイドライン：文献8より)

		必要量	必要量	
ビタミン	A	1,000 μ g	Fe	100 μ g/kg
	D	5 μ g	Zn	2.5~5mg
	E	10mg	Cr	10~15 μ g
	K	1mg	Cu	0.3~0.5mg
	B1	3mg	Mn	60~100 μ g
	B2	3.6mg	Se	20~60 μ g
	B6	4mg		
	B12	5 μ g		
	C	100mg		
	ニコチン酸	40mg		
	葉酸	400 μ g		
	ビオチン	60 μ g		
	パントテン酸	15mg		

をセットにした製剤が使用できる。このうち亜鉛は比較的欠乏しやすく脱毛、口角炎、味覚障害などを生じる。微量元素セット製剤を使用しても欠乏に陥ることがあるので、症状に応じて追加する。またマンガンは胆汁排泄障害があると蓄積することがあり、パーキンソン類似症状が生じることがあるとされるので注意を要する。

経腸栄養の合併症

栄養製剤の進歩とあいまってより、生理的である経腸栄養は近年著しく進歩している。しかし、以下のような合併症がみられ注意が必要となる。

1. 栄養チューブによる合併症

経鼻的に入れるチューブ、胃瘻で使うチューブがあるが、固定におけるびらんなどの皮膚の合併症、経路する粘膜(鼻腔、咽頭、胃)のびらん、潰瘍形成のような機械的刺激による合併症がある。いずれもチューブ選択や固定法の改善が必要である。

誤嚥性肺炎 チューブの気管への誤挿入による肺炎は社会的に問題となり、多くの施設で胃管留置のための事故防止マニュアルが作成された。このことは問題外として、胃からの逆流(裂孔ヘルニア、食道下部括約筋機能障害などが多い)や口

腔内細菌による肺炎が多く、患者の状態により重篤になりやすい。胃管の位置を調節したり、投与時半座位や左側臥位にするなどの工夫がなされる。

2. 下痢

経腸栄養で最も高頻度に見られる合併症である。栄養液の濃度、投与速度が影響することが多い。

3. 代謝異常

経腸栄養においては、腸管から栄養素が吸収されるという生理的な状況であるので、経静脈的栄養ほど代謝異常は生じないが、経静脈栄養で述べたような糖、電解質、アシドーシスのような代謝異常は生じうる。経腸栄養剤では成分栄養剤も含め必要なビタミン、微量元素は添加されているが、長期に経腸栄養を行う場合、病態によりビタミン、微量元素欠乏が生じうるので経静脈栄養に準じた注意が必要である。

薬剤の配合変化および配合禁忌

経静脈栄養では末梢にしる中心静脈にしる、1本のルートに栄養液と複数の薬剤を同時に投与することが多い。その場合、ある薬剤と薬剤を配合することにより性状の変化を生じ沈殿物ができたり、pHが変化したり、まれには毒性物質を生じ

たりして不都合を生じることがある。とくに混合してはいけない組み合わせは、配合禁忌として注意喚起されている。これらをどうしても投与する必要のある場合、独立したルートから投与、あるいは中心静脈ルートをフラッシュして投与する方法がある。ただし生体内で生じる配合変化はいずれにしても併用は禁忌である。

1. 配合変化の実際

1) pHの変動による配合変化

薬剤のうちで、pHが酸性あるいはアルカリ性に傾いている薬剤は、配合によるpHのわずかな変動で混濁が生じたり、薬剤が分解したりする。

表3にpHが酸性およびアルカリ性の薬剤を示す。さらに表4にわずかなpHの変動で混濁を生じやすい薬剤を示す。これらの薬品の多くは緊急時に頻繁に使用される薬剤であり、常に念頭においておく必要がある。

2) 溶媒や添加物による配合変化

水溶性でない薬剤の場合、アルコール系溶媒を含有していることが多く、大量の生食水などに希釈した場合析出することがある。また、マグネシウムやカルシウムイオンを含む溶液と炭酸塩やリン酸塩の薬剤と混合した場合、混濁を生じることがある。

配合変化の可能性のある場合、次のような工夫がなされるが、投与については薬剤師にコンサルトすることを勧めたい。

表3 酸性またはアルカリ性を呈する薬剤

薬剤	pH	薬剤	pH
エピネフリン	2.3~5.0	メチルプレドニゾロン	7.0~8.0
塩酸ドーパミン	3.0~5.0	カンレノ酸カリウム	9.0~10
塩酸ニカルジピン	3.0~4.5	フェニトイン	11~12
ハロペリドール	3.5~4.2	フェノバルビタール	8.0~9.2
ミタゾラム	2.8~3.8	チアミラール	10~11
メトクラプラミド	2.5~4.5	アミノフィリン	8.0~10
ヒドロキシジン	3.5~4.5	フロセミド	8.5~9.5
メシル酸ナファモスタット	3.5~4.0	アセタゾラミド	9.0~10
メシル酸ガベキサート	4.0~5.5	オメプラゾール	9.5~11
塩酸プロモヘキシン	2.2~5.0	アシクロビル	10~11
ヒドロコチゾン	7.0~8.0	アムホテリシンB	7~8

表4 わずかな pH の変化で混濁を生じる薬剤

酸性薬剤のアルカリへの変化		アルカリ性薬剤の酸性への変化	
薬剤	変化	薬剤	変化
塩酸ドーパミン	変色	ヒドロコチゾン	結晶
メチルプレドニゾロン	混濁	メチルプレドニゾロン	白濁
ハロペリドール	白濁	カンレノ酸カリウム	白濁
ドキサプラム	白濁	チアミラール	結晶
ミタゾラム	白濁	アミノフィリン	結晶
ニカルジピン	白濁	フロセミド	白濁
ベラパミル	白濁	アシクロビル	結晶
ヒドロキシジン	混濁		
プロムヘキシシ	白濁		
キシロカイン	白濁		

表5 使用頻度の高い薬剤間の相互作用

薬効	薬剤 A	薬剤 B	相互作用	対処
抗不安剤	ベンゾジアゼピン	シメチジン	ベンゾジアゼピンの作用増強	減量
抗てんかん剤	フェニトイン	シメチジン	フェニトイン作用増強	減量
		テガフル	フェニトイン作用増強	減量
		カルバマゼピン	カルバマゼピン作用増強	減量
強心配糖体	ジゴキシシ	エリスロマイシン	カルバマゼピン作用増強	減量
		シメチジン	カルバマゼピン作用増強	減量
		ループ系利尿剤	カリウム低下による不整脈	K 補充
		サイアザイド	カリウム低下による不整脈	K 補充
気管支拡張剤	テオフィリン	イトナコナゾール	ジゴキシシ作用増強	減量
		フェニトイン	作用減弱	増量
		メキシチレン	作用増強	減量
		甲状腺剤	作用減弱	増量
		ニューキノロン	作用増強	減量
抗菌剤	ニューキノロン	シメチジン	作用増強	減量
		NSAIDs	中枢系副作用	禁忌, 注意

①側管からの注入

②ピギーバック法：多くの抗生剤で用意されている

③投与順序や投与速度を調節(実際の方法は薬剤師にコンサルト)

2. 配合禁忌

複数の薬剤を配合したとき、何らかの薬剤の特性の変化を生じ、薬剤として適応しえない組み合わせをいう。これらは膨大なデータとなっているため、現在ではこれらのデータをすべて集め On line で配合変化と配合禁忌をデータベースから判断してくれるソフトウェアが出ており、これを調剤用に採用している施設も多くなった。また配合変化と配合禁忌がすぐわかるようなマニュアルも複数出版されているので参考になる^{4)~6)}。

3. 薬剤相互作用と併用禁忌

配合変化は薬剤同士の物理的、化学的な変化に基づくが、併用禁忌および注意は、たとえば肝臓での代謝が阻害されるなどの体内での薬物同士の相互作用に基づくものであり、医学的に重要である。併用禁忌または注意は、各薬剤の添付文書の相互作用の項に示されている⁷⁾。しかしデータは膨大なものであり、やはり On line のデータベースを通じて確認するのが便利である。

表5 に輸液に使われる可能性のある薬剤で、相互作用のあるものの代表例を示した。これらは配合変化に基づくものでなく、主として代謝での薬剤同士の相互作用によるものであり、配合変化とは異なる。

おわりに

栄養輸液, 経腸栄養とも近年手技や利用可能な製剤に急速な進歩があり, 多くの手法が利用可能となった. と同時に, 配合禁忌のように医療サイドも細心の注意を払うことを怠ると, ピットホー

ルに落ちてしまいかねない. また, そのために膨大なデータを取り扱わなければならないという一種のジレンマがある. しかし医療用コンピューターの普及や, インターネットなどからの迅速なデータの配給が整備されつつあり, 合併症の予防や適切な非経口栄養管理のために, 的確に対応していくことが望まれる.

文 献

- 1) Hoffmann KK, Weber DJ, Samsa GP, et al : Transparent polyurethane film as an intravenous catheter dressing. A meta-analysis of the infection risks. *AMA* 267 : 2072-2076, 1992.
- 2) Appalgren P, Ransjo U, Bindslev L, et al : Surface heparinization of central venous catheters reduces microbial colonization in vitro and in vivo : results from a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 24 : 1482-1489, 1996.
- 3) Abdelkefi A, Torjman L, Ladeb S, et al : Randomized trial of prevention of catheter-related bloodstream infection by continuous infusion of low-dose unfractionated heparin in patients with hematologic and oncologic disease. *J Clin Oncol* 23 : 7864-7870, 2005.
- 4) 濱 敏弘ほか : 注射薬配合変化早見2005. 薬事新報社, 2005.
- 5) 宮元剛典ほか : 表解 注射薬の配合変化 改訂9版. じほう社, 2005.
- 6) 山口県病院薬剤師会 : 注射調剤監査マニュアル第3版. Elsevier, 2008.
- 7) 日本医薬品集 医療薬. じほう社, 2008.
- 8) Guideline for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. ASPEN board of directors and the clinical guidelines taskforce. *JPEN* 26 : 1s, 2002.

症例報告

メシル酸ナファモスタットの先発医薬品, 後発医薬品両者で異なるアレルギー症状を呈した血液透析患者の1例

濱田 哲¹ 松原 雄² 遠藤 修一郎² 山田 幸子²
 家原 典之² 中山 晋哉¹ 伊丹 淳¹ 渡辺 剛¹
 坂井 義治¹ 深津 敦司²
 京都大学病院消化管外科¹ 同腎臓内科²

キーワード：メシル酸ナファモスタット, 先発医薬品, 後発医薬品, アレルギー

〈要旨〉

症例は、69歳女性で、食道癌手術目的で入院。初回血液透析終了後から発熱を生じるようになった。種々の原因検索の結果、先発医薬品（以後先発品）、後発医薬品（以後後発品）両者の含めたメシル酸ナファモスタットが原因であることが分かった。詳細に臨床症状を検討した結果、両者では副作用発現様式に明らかな相違が認められた。後発品の場合、使用回数とともに発熱までの時間が短縮し、血圧低下も合併するようになった。一方、先発品に変更後は後発品と同様に発熱は認められたが、透析終了後一定時間を経過して生じるようになり、アナフィラキシー症状は認められなかった。この相違に対して可能な限りの血清学的検索を行った。DLSTでは後発品使用後116日目に陽性、先発品は128日目に陰性、以後は両者とも陰性であった。先発品でメシル酸ナファモスタットに対するIgE抗体は陰性、IgG抗体は陽性であった。後発品では抗体検索システムが確立されておらず測定不可能であった。以上の結果を総じて、透析関連性の発熱の原因としてメシル酸ナファモスタットが原因であること、先発品・後発品で明らかに発症状況に差があり、発症機序が異なっていることが示唆された。先発品ではIgGによる免疫反応が発熱の原因であると推測された。しかし後発品のアレルギー症状と免疫反応との関連が発症機序の理解に重要であると考えられたが、原因検索システムが整備されておらず解明できなかった。本症例のように、先発品、後発品両者の間で、アレルギー症状発現様式に相違があることを、詳細に分析した症例報告は検索した範囲内では認められなかった。後発品においても先発品同様副作用の原因検索システム構築が重要であることを指摘する上でも貴重な症例であると考えられた。

A chronic hemodialysis patient showing different allergic reactions to the original and generic version of nafamostat mesilate

Satoshi Hamada¹, Takeshi Matsubara², Shuichiro Endo², Sachiko Yamada², Noriyuki Iehara²,
 Shinya Nakayama¹, Jun Itami¹, Go Watanabe¹, Yoshiharu Sakai¹ and Atsushi Fukatsu²
 Division of Gastrointestinal Surgery, Department of Surgery, Kyoto University Hospital¹; Department of
 Nephrology, Kyoto University Hospital²

Key words : nafamostat mesilate (NM), original version, generic version, allergy

〈Abstract〉

A 69-year-old female developed fever following each hemodialysis session after admission for esophageal cancer surgery. We determined that both the original and generic versions of nafamostat mesilate (NM) was the cause of these reactions. On a detailed examination of her symptoms, the allergic response to NM apparently differed between the original and generic NM. In the case of generic NM, the appearance of fever occurred sooner after the start of hemodialysis using NM and finally hypotension developed. When original NM was administered instead of the generic form, fever appeared several hours after the hemodialysis session and there was

濱田 哲 現 島根県立中央病院 〒693-8555 島根県出雲市姫原町4-1-1
 Satoshi Hamada Tel : 0853-22-5111 Fax : 0853-21-2975 E-mail : satoshi.hamada.2008@hotmail.co.jp
 (受付日 : 2008年11月4日, 受理日 : 2009年4月6日)

no anaphylactic reaction. We studied the mechanisms of response, which apparently differed between the original and generic NM. DLST was positive for generic NM examined 116 days after the start of administration while it was negative for the original NM at 128 days and negative for both at later dates. IgE antibody against NM was negative for original NM but IgG antibody was positive. Due to technical problems with generic NM, IgE and IgG antibodies could not be measured. In conclusion, NM turned out to be the cause of adverse reaction in hemodialysis in this case and IgG antibody was apparently involved in the reaction to the original NM. However, it was not clarified whether the anaphylactic reaction seen with generic NM was mediated by IgE. This case was the first report in which both of original and generic version of NM caused allergic reaction with differing responses. We would also postulate that it might be important to set up the system to detect IgE and IgG antibodies to the generic version to understand differences in adverse reactions between the original and generic NM.

緒 言

メシル酸ナファモスタットは Fujii ら¹⁾によってトリプシンをはじめ凝固、線溶系、補体系、キニンカリクレイン系の各種プロテアーゼを阻害するセリンプロテアーゼ阻害薬として開発され、わが国では1986年に肺炎の治療薬として、また1989年に汎発性血管内凝固症候群および体外循環時の抗凝固剤として承認された。国内では周術期や出血傾向を認める患者の血液浄化療法の抗凝固剤として広く用いられている。最近メシル酸ナファモスタットの後発品が販売され、先発品との相違が問題になっている²⁾。われわれは今回メシル酸ナファモスタットに対する副作用の発現が先発品と後発品で異なった症例を経験し、その違いについて不十分ではあったが臨床的、血清学的に検討した。

I. 症 例

症例：69歳、女性。

既往歴：虫垂切除（17歳頃）、右鎖骨下静脈狭窄（3回ステント留置術）、間質性肺炎（詳細不明）。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー歴：特記事項なし。

免疫抑制剤使用歴：13年前まで使用歴あり。

メシル酸ナファモスタット使用歴：9年前と8年前

にフサン（鳥居薬品）、6年前と3年前にナファタット（日医工）の使用歴はあるが、いずれも副作用の発現なし。

現病歴：13年前に Goodpasture 症候群を発症し血液透析導入。今回食道癌手術目的にて当院消化器外科入院。入院前他院で施行していた透析（抗凝固剤に低分子ヘパリン使用）では特に有害事象は認めなかった。入院後当院で初めての透析施行中より悪寒が出現し、透析終了後発熱を認めた。術前ということで抗凝固剤にナファモスタット（明治製薬）を使用していた。翌日の透析でも同様の症状が出現したため、発熱の原因について多面的に検索した。発熱を認めたときの血液検査所見を表1に示す。その他の検査所見としてはβ-D グルカン、血液培養検査とも陰性であった。発熱時白血球増多は認めず、分画で好酸球は1.7~6.5%（絶対数では増多なし）、CRPは1.2~3.1 mg/dLであった。発熱の成因と考えられる感染症は認めなかった。Goodpasture 症候群の既往歴があるが、当院入院前より抗核抗体陰性、抗基底膜抗体陰性、MPO-ANCA、PR3-ANCA いずれも陰性で補体価も正常範囲内であるため自己免疫疾患の関与は否定的と考えられた。CRPは上昇軽度で、好酸球増多は認めなかったが、アレルギー性要因を考慮し、透析膜の変更、プライミングの洗浄量を増加、内服薬すべての中止などを行った。しかし透析日のみの発熱は続いた。次第に透析開始後短時間で透析中に発熱するようになり、一時

表1 血液検査所見（入院後3日目）

血算		生化学		Cre	5.5 mg/dL
RBC	$2.23 \times 10^6 / \mu\text{L}$	TP	5.2 g/dL	TC	162 mg/dL
Hb	7.6 g/dL	Alb	3.0 g/dL	TG	99 mg/dL
Hct	22.80 %	AST	27 IU/L	CK	89 IU/L
Plt	$113 \times 10^3 / \mu\text{L}$	ALT	11 IU/L	Glu	97 mg/dL
WBC	$4,700 / \mu\text{L}$	ALP	305 IU/L	Na	139 mEq/L
Neutro	84.10 %	γ-GTP	64 IU/L	K	3.5 mEq/L
Lymph	11.50 %	ChE	149 IU/L	Cl	104 mEq/L
Eosino	6.50 %	T-bil	0.3 mg/dL	Fe	24 μg/dL
Mono	6.90 %	BUN	30 mg/dL	CRP	1.2 mg/dL

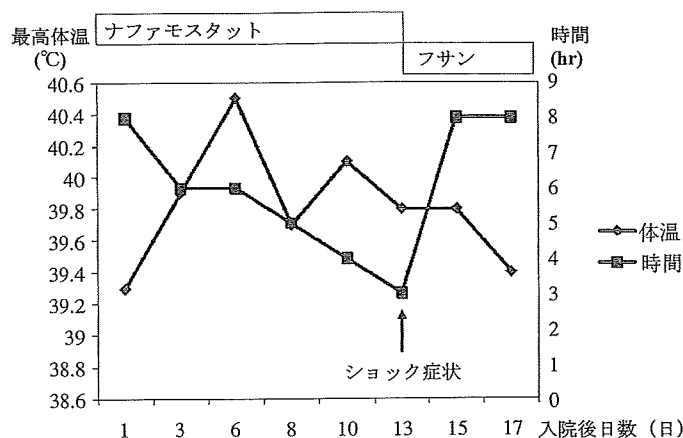


図 1 The interval between the start of nafamostat mesilate (NM) administration and the time of peaked fever was plotted with peak body temperature.

The interval was getting shorter with the use of generic version of NM, however when switched to original version the interval prolonged.

表 2 免疫学的検査

DLST	最初の発熱から検査までの日数	判定
ナファモスタット	116 日目	陽性
	150 日目	陰性
フサン	128 日目	陰性
	150 日目	陰性
IgE		
フサン		陰性
ナファモスタット		検索できず
IgG		
フサン		陽性
ナファモスタット		検索できず

血圧低下も認めた。抗凝固剤をフサンに変更したところ、発熱は生じたが発現時間が遅延し、透析終了後に発熱するという状態となり、アナフィラキシー症状も消失した。図 1 にフサンとナファモスタットを使用した場合の発熱までの時間を示した。最終的に抗凝固剤を低分子ヘパリン製剤に変更したところ発熱は出現しなくなり、このことから発熱の原因としてメシル酸ナファモスタットであることは確定した。手術後翌日 ICU にて術後出血のリスクを軽減するために少量のナファモスタットを試験投与したところアナフィラキシーを生じショック状態に陥ったが、回復し得た。またナファモスタットおよびフサンに対して血清学的検査も行ったので、その結果を表 2 に示す。

II. 考 察

メシル酸ナファモスタットはトリプシンをはじめ凝固、線溶系，補体系，キニンカリクレイン系の各種プロテアーゼを阻害するセリンプロテアーゼ阻害薬で腭

炎や DIC の治療や血液浄化療法の抗凝固剤として幅広く用いられている。最近 protease-activated receptors (PARs), HMGB-1, NF- κ Bなどを抑制することによる抗炎症作用が注目されており、適応疾患の拡大が考えられている。構造は、p-guanidinobnozoic acid (PGBA) と 6-amidino-2-naphthol (AN) のエステル体である。主に肝臓のカルボキシエステラーゼにより速やかに加水分解され、分子量は 539.58 であるため透析または濾過により効率よく除去され、体内に戻ったメシル酸ナファモスタットは血管外にも速やかに分布するため血中濃度は回路内濃度に比して著明に低下し、血中半減期は約 8 分と考えられており、回路内に限局して抗凝固作用が得られることが特徴である。実際周術期や出血性病変を合併した出血の危険性のある症例を対象としたヘパリンとの比較試験でメシル酸ナファモスタットの局所抗凝固作用と安全性が実証されている³⁾。

本症例の発熱の原因としてまず感染症（細菌，ウイルス，真菌，結核）を検索したがいずれも否定的であっ

た。次に末期腎不全に至った原因が Goodpasture 症候群であったことから自己免疫疾患の可能性も検索したが、Goodpasture 症候群の再燃や他の自己免疫疾患は認めなかった。

ナファモスタットまたはフサンのいずれも使用した透析で必ず、発熱あるいは血圧低下が生じており、これを低分子ヘパリンに変更したときから完全に抑制されていることからメシル酸ナファモスタットが原因であることは確定したと考えられる。

ナファモスタットは透析中持続的に投与されていたが、図に示すとおり投与を始めた当初、発熱は透析終了数時間後に出現したが、徐々に発熱の出現が速くなり、透析中に低血圧などのアナフィラキシー症状を呈するようになった。ナファモスタットの再チャレンジテストを施行した形となった ICU でのナファモスタットの試験投与の際は即時的なアナフィラキシー症状を呈した。文献的には発熱の程度とメシル酸ナファモスタットを使用した透析回数に相関関係が認められ、発熱までの間隔とは逆相関関係が認められたという同様の報告がある⁴⁾。一方でフサンは、ナファモスタットで透析開始直後からアナフィラキシー症状を呈するようになった時点から使用を開始したが、発熱は生じたものの透析後数時間経ってからであった。DLST 試験はナファモスタットにおいてのみ一時的に陽性であった。しかし検査時期が異なっているため、フサンが全時期で陰性であったとはいえない。また DLST は遅延型アレルギーを調べる検査であり、本症例において、DLST 陽性と発熱、アナフィラキシー症状との関連性については不明である。

血清学的検査の解釈は検査自体の実施が不十分であるため困難であるが、フサンについては即時型のアレルギーは生じておらず IgE が陰性であることと矛盾はない。アナフィラキシー症状を呈したナファモスタットでは IgE 抗体の有無が、もっとも知りたいところであるが、メーカーサイドで測定システムがないとこのことで検索できなかった。IgG 抗体はフサンで陽性で、ナファモスタットに対しては検索できていないが、透析後数時間経って生じる有害事象が IgG 関連のアレルギーであることが示唆される。メシル酸ナファモスタット分子が抗原となっていると考えられるが、IgE の標的としてのナファモスタットとフサンで抗原となっているエピトープが異なっている可能性も考えられる。高速液体クロマトグラフィーを用いて両者を比較した結果、後発品の方が有意に加水分解物以外の未知物質が多く含有されていたとの報告例があり⁵⁾メシル酸ナファモスタット成分以外に混在している成分

の違いによる、副作用の発現様式の相違とも考えられたが、少なくとも免疫機序が関与していることは間違いなく、その意味では両者共通成分のメシル酸ナファモスタット成分そのものに原因がある可能性が高い。また免疫機序で発症したとして、ナファモスタット投与初回から発熱を生じたため、以前に同剤を投与した既往が重要であるが、薬剤歴に記述したごとく、フサンおよび他社の後発品の使用歴が確認されている。

フサンによる副作用は、1997 年度から 2006 年度において厚生労働省に報告されたものとしては 855 件あり、内訳としては 53% がショック・アナフィラキシー様症状、28% が電解質異常、5% が血小板減少・白血球減少、3% が肝機能障害・黄疸、11% がその他（腎機能検査値異常、薬物過敏症、血管炎など）であった⁶⁾。一方でナファモスタットの副作用に関してはまとまった報告はなく、文献検索した結果でもそのような報告例は見つけられず、販売元である明治製薬からの資料によると 2003 年からこれまでに 31 例の報告例があるのみであった。文献的にメシル酸ナファモスタットの副作用を報告した例は少なくないが、われわれは当初、本剤の副作用であることに気付かず最終的な確定診断まで時間を要した。また先発品（フサン）と後発品（ナファモスタット）の間で副作用の発現に相違があることは注意を要する。とくに後発品がアナフィラキシー症状を呈したことは生命リスクがあることを意味し、その抗凝固機序が凝固系に特異的でないことも考え合わせて、今後使用上の注意を喚起すべきことであると考えられる。また後発品においては IgE 抗体や IgG 抗体の検査システムが整備されていないなどの問題点もある。今回検査システムの不備もあり十分その原因が特定できなかったが先発品と後発品が全く同等であるといえないという点で今後この製剤の副作用報告を十分に検討していく必要があると思われる。

結 語

血液透析時にメシル酸ナファモスタットによる発熱とアナフィラキシー症状を呈した症例を経験した。メシル酸ナファモスタットの前発品と後発品で発現症状が異なっており、異なった免疫反応が生じたと考えられる。先発品と後発品が必ずしも同一でないことを示唆した。

文献

- 1) Fujii S, Hitomi Y : New synthetic inhibitors of C1r, C1 esterase, thrombin, plasmin, kallikrein and trypsin.