

生体腎移植後、著明な高尿酸血症と 急性腎障害を呈した1例

中澤 成晃, 今村 亮一, 山本 致之, 林 拓自
谷川 剛, 藤田 和利, 細見 昌弘, 山口 誓司
大阪府立急性期・総合医療センター泌尿器科

HYPERURICEMIA AND ACUTE KIDNEY INJURY FOLLOWING KIDNEY TRANSPLANTATION: A CASE REPORT

Shigeaki NAKAZAWA, Ryoichi IMAMURA, Yoshiyuki YAMAMOTO, Takuji HAYASHI,
Go TANIGAWA, Kazutoshi FUJITA, Masahiro HOSOMI and Seiji YAMAGUCHI
The Department of Urology, Osaka General Medical Center

We report a case of hyperuricemia and acute kidney injury associated with mizoribine (MZR). A 15-year-old male with congenital renal hypoplasia underwent kidney transplantation. We used tacrolimus extended release (0.15 mg/kg/day), mizoribine (MZR) (12 mg/kg/day), prednisolone and basiliximab as immunosuppressants. On the 35th post operative day, he complained of acute right chest pain, right inguinal pain and dyspnea. Serum uric acid and creatinine were elevated. Accordingly, we changed MZR to mycophenolate mofetil, and added allopurinol and potassium citrate. Gradually, the symptoms disappeared and renal function was improved. In this case, prolonged MZR metabolism, hyperuricemia and progressive renal dysfunction may have formed a vicious cycle. In conclusion, monitoring of serum uric acid level is necessary, especially when using a high dose MZR.

(Hinyokika Kyo 59 : 103-106, 2013)

Key words : Mizoribine, Hyperuricemia, Acute renal failure

緒 言

ミゾリビン (mizoribine ; MZR) は腎移植における免疫抑制剤の1つとして使用されているが、副作用として高尿酸血症が報告されている。今回われわれは、生体腎移植後に MZR によると思われる高尿酸血症と急性腎障害を呈した1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 15歳, 男性

主訴 : 右胸痛, 呼吸困難, 右鼠径部痛

既往歴 : 両側低形成腎

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 両側低形成腎による慢性腎不全のため2009年より腹膜透析を開始し, 2010年7月父親をドナーとする ABO 血液型不一致生体腎移植術を施行した。組織適合度は one-haplo identical で, 免疫抑制剤はタクロリムス徐放剤 (グラセプター®) (0.15 mg/day), ミゾリビン (MZR) (12 mg/kg/day), プレドニゾロン, バシリキシマブ 20 mg (day 0, 4) で導入した。腎機能は順調に改善したが, 移植後7日目より血清尿酸値 (uric acid ; UA) が 8.3 mg/dl まで上昇したため,

ベンズブロマロン 50 mg/day の内服を開始した。一般的にミゾリビンによる高尿酸血症は一過性であることが多く, 本症例でも移植後21日目に UA 6.8 mg/dl, Cr 0.99 mg/dl まで改善し退院した。しかし退院直後より右鼠径部痛を自覚し, 疼痛は次第に増強し歩行困難となったため, 移植後23日目に再入院となった。血液検査では WBC 12,100/mm³, CRP 0.13 mg/dl, Cr 0.99 mg/dl, UA 7.9 mg/dl であった。右鼠径部痛の原因は不明であったが軽度の発熱もあったため感染を疑い, 抗生剤治療と輸液を開始したところ速やかに右鼠径部痛は改善し移植後27日目に退院した。しかし, 移植後35日目に再度右鼠径部痛と右胸痛, 呼吸困難が出現し緊急入院となった。

入院時現症 : 141/84 mmHg, 84 bpm, 38.0°C, SpO₂ 97%。胸痛のために過呼吸となっていた。

血液検査所見 : WBC 9,400/mm³, RBC 308 × 10⁴/mm³, Hb 9.9 g/dl, PLT 27.4 × 10⁴/mm³, Cr 2.66 mg/dl, BUN 38 mg/dl, CK 40 IU/L, CRP 0.41 mg/dl。

尿検査所見 : pH 5.5, 比重1.030, WBC 1~4/hpf, RBC < 1/hpf, 糖 (-), 蛋白 (-), 尿酸塩結晶 (+)。

移植腎超音波検査 : 明らかな異常所見はなく, 腎血

流も良好であった。

胸腹部 CT 検査：特記すべき異常所見なし。

入院後経過：38°C の発熱，白血球増加，軽度炎症反応高値を認めたために感染症を疑い，まず補液と抗生剤治療を開始した。しかし，翌日の採血で UA 19.9 mg/dl と著明な高尿酸血症を認めたため，ミゾリビンによる副作用と考え，代謝拮抗薬をミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF) 2,000 mg/day に変更し，アロプリノール 100 mg/day，クエン酸ナトリウム 3 g/day の内服を開始した。治療開始後血清尿酸値は速やかに低下，腎機能も改善し疼痛も消失した。アロプリノールの内服は 6 日間で終了したが血清尿酸値の上昇はなく，移植後 43 日目に UA 4.7 mg/dl，Cr 1.38 mg/dl で軽快退院した (Fig. 1)。

考 察

腎移植における代謝拮抗薬として，現在 MZR と MMF が広く使用されている。MMF は MZR の 5～10 倍の用量投与が認められており，MZR も 6～12 mg/kg/day に投与量を増やし有効血中濃度を確保することで十分な免疫抑制効果が得られる可能性が示唆されている¹⁾。われわれの施設では多施設共同試験として MZR 高容量投与 (12 mg/kg/day) を行ってい

る。

MZR の副作用として約 1 % の頻度で高尿酸血症が出現するとされるが，一般的には一過性の上昇であり，投与を継続しても尿酸値の改善を得られることが多い²⁾。MZR は，プリン代謝の de novo 系におけるイノシン酸 (inosine-monophosphate; IMP) からグアニル酸 (guanosine-monophosphate; GMP) に至る経路において IMP dehydrogenase および GMP synthetase を拮抗阻害し³⁾，細胞周期の S 期における DNA の合成を阻害する⁴⁾。その結果，T，B リンパ球の分裂，増殖を阻害することにより免疫抑制作用を示す。MZR の作用である IMP/GMP 経路の阻害により ribose-5-P からの核酸の合成が刺激され，IMP から inosine, hypoxanthine, xanthine を経て尿酸産生が亢進する⁵⁾。さらに詳細は不明であるが軽度腎機能低下時に MZR には尿酸排泄抑制作用もあり，尿酸産生過剰と排泄抑制の両者によって血中尿酸値の上昇を来すとされている²⁾。

本症例においても，経過中の尿中尿酸排泄量，尿酸クリアランスについて検証した (Fig. 2)。

移植後 6 日目までは尿中尿酸排泄量の増加に伴って血清尿酸値も増加しており，尿酸産生増加が移植後早期に生じていることがわかる。

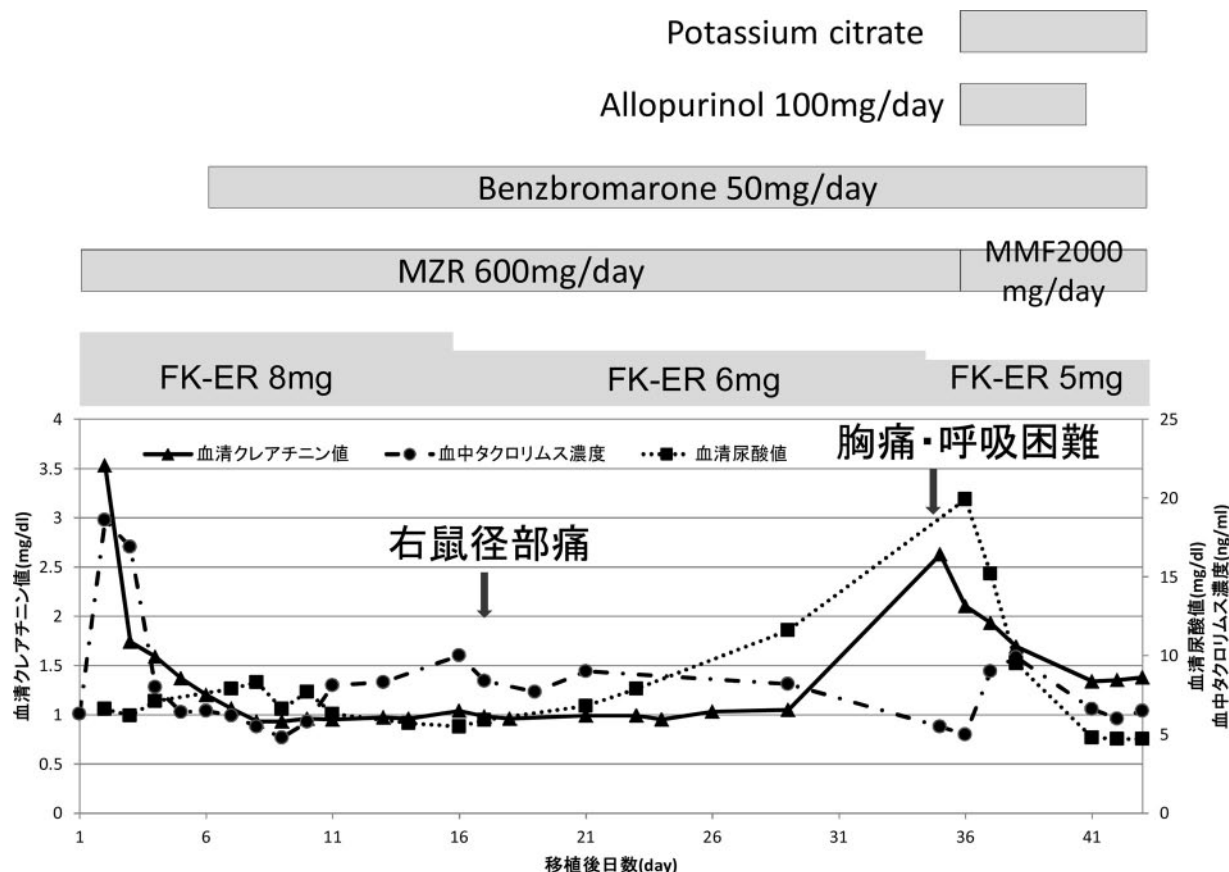


Fig. 1. Clinical course. FK-ER; Tacrolimus-extended release (グラセプター®), MZR; Mizoribine (プレディニン®), MMF; Mycophenolate mofetil (セルセプト®).

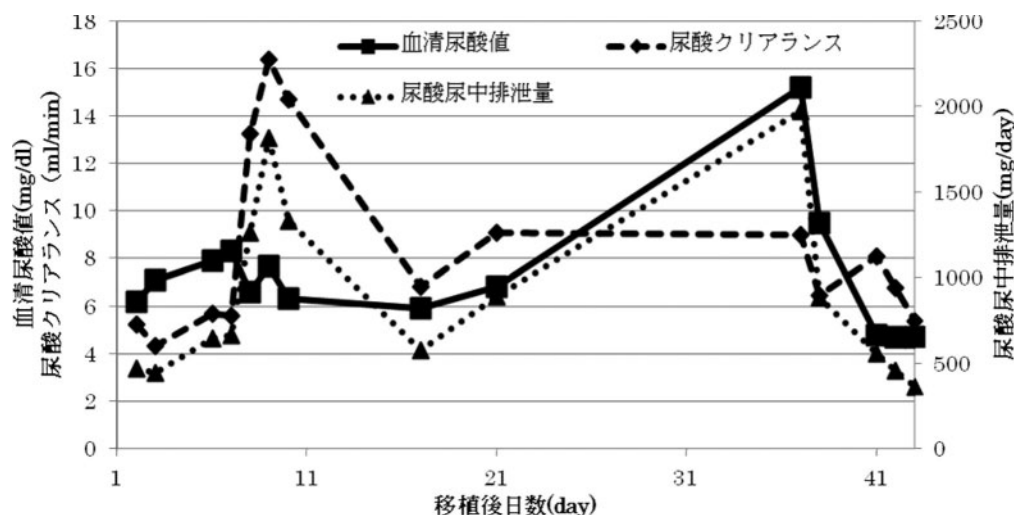


Fig. 2. Uric acid clearance and excretion of uric acid in the urine.

移植後7日目からはベンズプロマロンを内服開始したために尿酸クリアランスが増加し血清尿酸値は低下している。移植後17～36日目にかけて尿酸クリアランスが正常にも関わらず、尿酸値が上昇しているのは、排泄量よりも産生増加の方がより亢進していた可能性が示唆される。

ではなぜ尿酸産生増加が起こったかということである。MZRは体内吸収後ほとんど代謝を受けることなく、100%腎から排泄される。比較的速やかに血中から代謝され、その代謝速度は腎機能と相関する⁶⁾。尿酸上昇時の血中MZR濃度は測定できていないが、腎機能低下によりMZRの排泄遅延、そして血中濃度の上昇が起こりMZRの副作用である尿酸産生が増加したと考えられる。

急性腎不全の原因としては急激な尿酸上昇による急性尿酸性腎症 (acute uric acid nephropathy) がまず考えられる。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血症がネフロン

遠位部を閉塞して腎不全を引き起こす。尿中に尿酸結晶を認めることもあるが、正常であることも多い⁷⁾。また最近の報告では、尿酸性腎症に至らずとも高尿酸血症による腎血管収縮、小細動脈障害、炎症反応により腎機能が悪化することも報告されている⁸⁾。本症例は腎機能悪化時に腎生検が行われておらず急性腎不全の組織学的検討は行われてない。しかし入院後の尿検査で尿酸結晶を認めたこと、尿酸値の低下とともに腎機能が速やかに改善したことからも高尿酸血症が腎機能悪化を助長した可能性は高い。

以上のことより本症例の病態を推察すると、ミゾリビン投与により尿酸産生が増加し、高尿酸血症を呈し、さらに尿酸性腎症により腎障害を起こすことでミゾリビン代謝が遅延し、血中ミゾリビン濃度が上昇し、さらに高尿酸血症の副作用が悪化するという悪循環に陥った可能性が示唆される。

MZRは腎移植だけでなくリウマチなど自己免疫疾患に対しても広く使用されている。本邦でもMZRによる高尿酸血症と急性腎不全を呈した症例が報告され

Table 1. Cases of hyperuricemia and acute renal failure with mizoribine reported in Japan

報告年	報告者	年齢	性別	MZR 投与量 (mg/day)	投与期間	UA (mg/dl)	Cr (mg/dl)
1988	和久	不明	不明	150	5 週間	20	6.2
1995	喜多	61	男	300	2 週間	28.5	9.3
1996	白鳥	66	男	300	23日	18.5	1.7
1997	山下	65	女	150	2 年	36	5.9
1998	藤崎	70	女	100	不明	25.8	4.1
1997	林	58	男	150	不明	30.1	6.8
1999	陳	24	女	不明	3 カ月	34.7	1.61
1999	陳	72	男	不明	2 年	30.1	6.83
2002	串畑	50	男	150	2 日	35.7	5.7
2004	田中	64	女	150	11カ月	46.9	5.9
2007	小片	62	男	150	6 カ月	15.7	3.82
2007	足利	50歳代	女	50	4 日	25.1	14.2
2010	自験例	15	男	600	35日	19.9	2.63

ており、検索しえた限り11例認めた⁹⁻¹⁵⁾ (Table 1). MZRの内服量は50~300 mg/dayと様々で、急性腎不全発症までの内服期間も一定の傾向を見ない。血清尿酸値とクレアチニン値にも相関を認めなかった。急性腎不全により無尿、乏尿に至った8例に早期から血液透析が施行されていた。MZRは分子量259、血漿中蛋白結合率は1.2~5.5%と低く、Takadaらは4時間の血液透析で43%が除去されたとしており¹⁶⁾、速やかな尿酸の除去と腎不全治療目的に血液透析が施行されている。

Westらは、腎移植患者の45.7%に高尿酸血症を認め、9.7%に痛風が発症し、それらにおいて血中尿酸値とクレアチニン値には関連性を認めなかったと報告している¹⁷⁾。腎移植患者の痛風発作は非典型的なことが多く、好発部位は仙腸関節であることが多い¹⁸⁾。本症例で認めた右鼠径部痛、右胸痛は尿酸値低下により速やかに消失したことから痛風発作であったと考えられる。また痛風発作時には発熱、白血球増加、CRP増加を認めることが多く、本症例でも同様の所見を認めた。本症例では当初痛風発作を疑っておらず、感染と考え抗生剤治療を開始したが、今後移植患者に同様の症状を呈した場合は痛風発作も考慮し、血中尿酸値の測定が重要であると考えられる。

結 語

MZR使用中に高尿酸血症と急性腎不全を来した1例を経験した。高尿酸血症に伴う腎機能障害により、MZR排泄遅延が生じ、MZRの副作用である高尿酸血症が増強、腎機能障害をさらに増悪させるという悪循環に陥った可能性が示唆された。腎移植においてMZRによる高尿酸血症と急性腎不全はこれまでに1例のみ報告されており¹⁹⁾、本邦初の報告であると思われたため文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Akiyama T, Okazaki H, Takahashi K, et al.: Mizoribine in combination therapy with tacrolimus for living donor renal transplantation: analysis of a nationwide study in Japan. *Transplant Proc* **37**: 843-845, 2005
- 2) 石川 勲, 前川幸子, 斎藤 正, ほか: 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* **28**: 1353-1357, 1986
- 3) Sakaguchi K, Tsujino M, Hayashi M, et al.: Mode of action of bredinin with guanylic acid on L5178Y mouse leukemia cells. *J Antibiot* **29**: 1320-1327, 1976
- 4) Koyama H and Tsuji M: Genetic and biochemical studies on the activation and cytotoxic mechanism of bredinin, a potent inhibitor of purine biosynthesis in mammalian cells. *Biochem Pharmacol* **32**: 3547-3553, 1983
- 5) Turka LA, Dayton J, Sinclair G, et al.: Guanine ribonucleotide depletion inhibits T cell activation: mechanism of action of the immunosuppressive drug mizoribine. *J Clin Invest* **87**: 940-948, 1991
- 6) 高田寛治, 村西昌三, 吉川広之, ほか: 腎移植患者における bredinin の pharmacokinetic study. *移植* **17**: 595-601, 1982
- 7) Kjellstrand CM, Campbell DC 2nd, von Hartitzsch B, et al.: Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med* **133**: 349-359, 1974
- 8) Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Santamaria J, et al.: Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats. *Kidney Int* **67**: 237-247, 2005
- 9) 喜多雅子, 江口勝美, 河辺庸次郎, ほか: 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* **14**: 218-221, 1995
- 10) 白鳥共二, 猪熊茂子, 松崎裕子, ほか: 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, および多数例の検討. *リウマチ科* **16**: 317-324, 1996
- 11) 田中浩紀, 阿部 敬, 西村 進, ほか: ミゾリビン使用中に著明な高尿酸血症と急性腎不全を来した関節リウマチ・シェーグレン症候群の1例. *日臨免疫会誌* **27**: 171-176, 2004
- 12) 藤崎大整, 池田裕次, 富吉義幸, ほか: 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. *日本透析医学会雑誌* **31**: 1087-1091, 1998
- 13) 串畑重行, 平林 晃, 関口善孝, ほか: 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. *日腎会誌* **44**: 729-732, 2002
- 14) 小片展之, 藤森 新, 岡 陽子, ほか: 関節リウマチと診断され、投与されたブシラミンによってブシラミン腎症を併発し、ミゾリビンにより腎障害の増悪をきたした慢性結節性痛風の1例. *痛風と核酸代謝* **31**: 133-141, 2007
- 15) 足利栄仁, 本田浩一, 横地章生, ほか: 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. *日透析医会誌* **40**: 361-366, 2007
- 16) Takada K, Yoshikawa H, Muranishi S, et al.: Elimination characteristics of bredinin from patients serum in hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **23**: 197-199, 1985
- 17) West C, Carpenter BJ, Hakala TR, et al.: The incidence of gout in renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* **10**: 369-372, 1987
- 18) Cohen MR: Proximal gout following renal transplantation. *Arthritis Rheum* **37**: 1709, 1994
- 19) 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

(Received on April 20, 2012)
(Accepted on September 10, 2012)