

症例報告

TDF 開始後、早期に高度の腎機能障害を呈した一例

林 滋^{1),2)}, 大野 聖子³⁾, 妹尾 高宏⁴⁾¹⁾ 京都第一赤十字病院薬剤部²⁾ 立命館大学テクノロジーマネジメント研究科大学院生³⁾ 京都第一赤十字病院感染制御部⁴⁾ 京都府立医科大学第一内科

目的: ST 合剤投与中の症例に、TDF を含む HAART を開始したところ、早期に高度の腎障害を来した 1 例を経験したので報告する。

症例: 56 歳の男性、HAART 目的にて当院転院し、ST 合剤投与中に、TDF、3TC、EFV を開始した。TDF 開始 11 日目に Creat. 3.14 mg/dL、BUN 63 mg/dL となり、薬剤性腎機能障害と判断し、HAART を中止した。TDF 中止後も Creat. は上昇し、5.05 mg/dL に達した。ST 合剤の中止により、上昇した Creat. は低下に転じたが、ST 合剤再投与により、Creat. の再上昇を認めた。

考察: 今回、TDF 投与開始前に ST 合剤の継続投与によって、高カリウム血症を呈していたこと、ST 合剤中止によって上昇した Creat. が低下し始めたこと、ST 合剤の再投与により Creat. が再上昇したことから、本症例では、ST 合剤が腎機能に対し重大な変化であったと考えられた。また、高濃度で存在したテノホビルが、腎障害の増悪に寄与した可能性は否定しきれない。本症例の腎障害は、HAART 開始前より、ST 合剤による重大な腎機能への変化が起こっていたところに、同じ腎排泄経路をもつ TDF を開始したことが原因と考えられた。ST 合剤と TDF の併用には、慎重になる必要があると考えた。

キーワード: ST 合剤、TDF、腎機能障害、有機アニオントランスポーター (OAT)、有機カチオントランスポーター (OCT)

日本エイズ学会誌 11 : 40-44, 2009

はじめに

TDF は 2004 年に本邦で認可された NRTI であるが、代謝障害、乳酸アシドーシスの発生頻度が低く、1 日 1 回投与が可能で服薬アドヒアランスが得やすいということで現在広く使用されている。しかし、腎機能障害が発生する場合がありますと報告されている^{1,2)}。今回我々は ST 合剤投与中の症例に TDF を含む HAART を開始したところ、早期に高度の腎機能障害と意識障害を呈したのでその病因的考察を加えて報告する。

症 例

本症例は 56 歳の男性で、帯状疱疹の既往を有しており、主訴は発熱であった。2005 年 8 月末に発症した倦怠感と断続的な発熱に対して、前医にて 2005 年 9 月 5 日よりステロイド療法が開始されたが、症状の悪化に伴い緊急入院に至る。その後の経過において、11 月に CMV 抗原の陽性および Kaposi 肉腫の診断がなされ、HIV 抗体を測定したところ、陽性であることが判明し、HIV-RNA 量は 1.2 万 copies/mL であった。11 月 11 日より、CMV に対してガン

シクロビル 300 mg×2/日 (11 月 20 日より 300 mg/日とし継続) を開始した。11 月 8 日よりフルコナゾール 200 mg を開始、また、11 月 16 日より ST 合剤 1 錠を開始している。当院へは 12 月 8 日に HAART 開始目的で転院されてきた。ステロイドは徐々に減量し、転院 1 週間前に中止されていた。

当院に転院後、合併している感染症についての検索を行った。CMV 抗原血症はコントロールされており、ガンシクロビルは 12 月 10 日に中止した。血清クリプトコッカス抗原が陽性、髄液検査では抗原陰性で他にも所見に乏しく、髄膜炎は否定的であったが、12 月 12 日より 30 日までフルコナゾールを 400 mg 投与とした。β-D-グルカン 169 pg/mL であり、肺野に淡い小粒状影があり、ニューモシスティス肺炎を疑い、BAL を施行したが、グロコット染色陰性、Pneumocystis jiroveci PCR も陰性であり、他の感染症も否定的であった。ST 合剤は 12 月 10 日より 8 錠で開始したが、ニューモシスティス肺炎が否定されたため、14 日より 1 錠の予防投与量とした (図 1)。胸部 X 線の陰影はその後消失した。食事も転院後は少しずつ改善したため、12 月 21 日より TDF 300 mg、3TC 300 mg、EFV 600 mg にて HAART を開始した。以後 3、4 日後より無気力、食欲不振が出現した。12 月 26 日の検査で BUN 43 mg/dL、Creat. 1.26 mg/dL で脱水と考え、1500 mL/日の輸液を開始した

著者連絡先: 林 滋 (〒605-0981 京都市東山区本町 15 丁目 749 番地 京都第一赤十字病院薬剤部)

2008 年 6 月 12 日受付; 2009 年 1 月 23 日受理

(表1)。また無気力、食欲不振の原因がEFVではないかと疑い、27日よりEFVのみ中止。血中濃度が下がる年明けに食欲が改善した時点でプロテアーゼ阻害剤を開始予定であった。しかし12月31日の検査でBUN 63mg/dL, Creat. 3.14mg/dLと増悪し、薬剤性腎機能障害と判断し、31日よりTDF, 3TCも中止した。2006年1月4日より意識障害

も出現し、1月14日にはJCSⅢ-100となったが、以後は徐々に改善し2月1日には清明となった。脳波検査では脳炎の所見はなく、MR、髄液検査でも感染症を疑う所見はなかったため、代謝性または全身疾患に伴うものと判断した。腎機能障害は1月4日BUN 71mg/dL, Creat. 5.05mg/dLをピークに輸液のみで尿量減少もなくゆっくり改善して

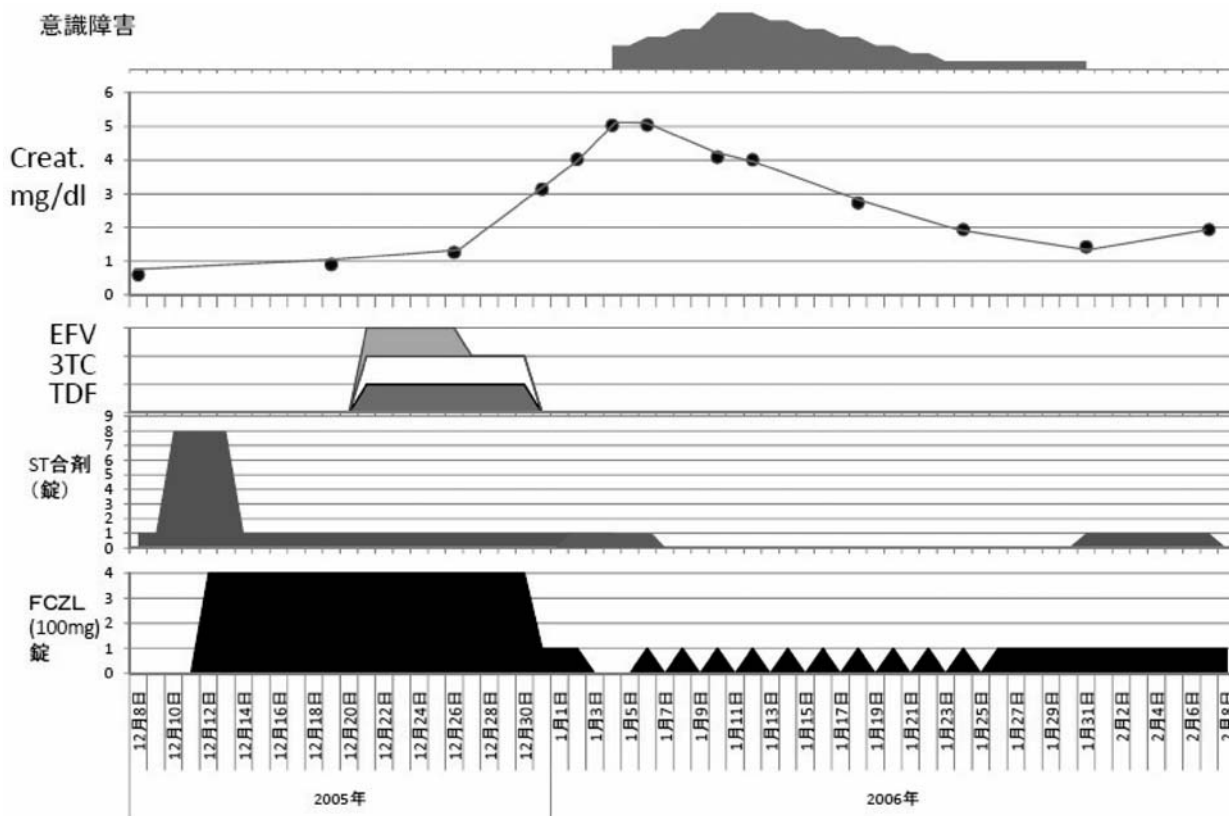


図 1 臨床経過

表 1 臨床検査値の経過

	12月8日	12月19日	12月26日	12月31日	1月2日	1月4日	1月6日	1月10日	1月12日	1月18日	1月24日	1月31日	2月7日	2月21日
WBC	5180	4830	5580	3600	3690	3600	6670	3510	4060	413	4600	5060	5330	3510
Eo%		1.7	2.4			4	2.7	4	4.9	2.4	6.3	6.1	8.1	25
Hb	9	8.4	8.7	6.9	8.4	6.7	6.7	8.6	7.3	9	7.2	8.5	8.6	8
PLT×10 ⁴ /μl	22.2	22.8	25.4	18.3	17.8	13.8	7.7	1.4	3	5.6	15	18.2	1.1	17.7
TP	6.8	6.9	7.4	6.2	6.4	6.1	5.4	5.7	6.1	7.9	7.8	7.1	7.9	7.2
alb	3.1	3.1	3.2			2.4	2.1	2.2	2	2.6	2.6	2.4	2.9	2.7
GOT	15	21	34	34	38	33	24	26	46	87	44	28	57	33
GPT	15	11	24	16	18	15	13	9	14	41	31	19	44	29
LDH	160	164	197	282	331	307	241	206	223	276	275	183	238	141
ALP	493	401	629	595	679	608	469	412	523	662	625	675	664	375
BUN	25	23	43	63	69	71	60	32	37	28	21	18	30	17
Creat.	0.6	0.9	1.26	3.14	4.03	5.05	5.04	4.09	4.01	2.73	1.94	1.43	1.94	1.42
Ca	8.8	8.7	9.9	11	11.5	11.8	10	10.9	9.8	11.5	11.1	10.5	13.2	10.7
Na	130	132	140	142	146	156	144	144	142	138	141	147	153	135
K	5.8	5.3	5.5	4.3	4	3.6	3.1	2.3	4.8	3.6	3.9	2.9	3.8	3.8
Cl	98	99	105	112	113	122	113	116	115	110	112	118	116	102
BS	98	98	131	5	113	90	109	558	239	192	89	190	121	194
CRP	3.7	1.4	5.1	7.9	12.2	11.7	15.9	5.5	8.4	1.2	0.8	0.9	0.4	0.2

いった。TDFによる副作用の可能性を考え血中濃度を測定したところ、開始後6日目(12月26日)でのTDF投与後12時間の値は390 ng/mLであった(表2)。その後、1月4日2082 ng/mL、1月6日1533 ng/mL、1月18日651 ng/mL、1月24日203 ng/mL、1月31日76 ng/mL、2月7日30 ng/mLであった。

ST合剤については、1錠投与を2006年1月7日より一旦中止し、1月31日に1錠で再開したところ、腎障害が悪化し(Creat. 1.43 mg/dLから1.94 mg/dL)、2月8日より中止し、以後改善している。12月31日以降、フルコナゾールは腎障害の程度に応じて減量し、1月5日まで100 mg、1月6日以降は100 mg隔日投与で使用し続けた。4月18日LPV/RTV, 3TC, d4TにてHAART再開し(3TC, d4Tは減量)、以後は良好な経過を示している。7月のCreat. クリアランスは48 mL/minまで腎障害が改善していた。

考 察

今回、使用した薬剤のうち、TDFは同系統のAdefovirやCidofovirに比べると腎障害の弱いことが報告³⁾されているが、腎障害を起こす可能性があると考えられている。Rolingらは、TDFによる55例の尿細管機能障害症例を対象に、TDFが尿細管障害をおこすこと、その程度は、尿細管の壊死から回復可能な尿細管機能障害までさまざまであることを報告している¹⁾。また、リスクファクターとしては体重減少、腎機能障害、腎障害性の薬物との併用をあげている。腎障害の原因としては、TDFは有機アニオントランスポーター(OAT)を介して血中から尿細管細胞に取り込まれ、尿細管分泌されるが、尿細管細胞への流入と尿中への流出

のアンバランスが細胞内薬物濃度を上げ、障害を引き起こす可能性を報告している。

HIV感染症患者の日和見感染症を治療するために頻度高く使用されるantiviralやantibiotics剤も腎障害をおこすことが知られている。ST合剤の成分のうち、トリメトプリムによる腎毒性として、高カリウム血症やクレアチニン上昇が報告されており、そのリスクファクターとしては慢性腎疾患やvolume depletionがあげられている⁴⁾。トリメトプリムの腎排泄に関わるトランスポーターは、有機カチオントランスポーター(OCT)であり、腎尿細管の同じactive transport systemを介して、主に排泄される薬剤に対し、競合的に阻害することが知られている⁵⁾。

本症例では、TDFを含むHAARTを開始して6日目の臨床検査値にて、血清Creat. 値やBUN等が基準値を超え、その後、血清Creat. 値が5 mg/dLを超える上昇を示す重度な腎障害を認めた。当初、TDFによる腎障害を疑ったが、TDF中止後も血清Creat. 値は上昇し続けたことから、本症例に併用されたその他の腎毒性を有する薬剤についても腎障害の可能性を検討した。5 mg/dLを超えた血清Creat. 値は、1月7日のST合剤中止により低下し始めている。また、1月31日からST合剤1錠を投与再開したことにより、腎障害が悪化(Creat. 1.43 mg/dLから1.94 mg/dL)し、2月8日からの中止で、以後改善していることから、ST合剤の関与の可能性が考えられた。そこで、本症例の当院への転院時の検査値変動をみたところ、12月8日の血清K値が既に5.8 mEq/Lであり、TDFを開始する前日の12月19日も5.3 mEq/Lとカリウム高値の状態が持続していた。ST合剤は前医より1錠投与が継続しており、当院にて

表2 腎機能障害の経過と薬物血中濃度

	12月8日	12月19日	12月26日	12月31日	1月2日	1月4日	1月6日	1月10日	1月12日	1月18日	1月24日	1月31日	2月7日	2月21日
血清Creat. mg/dl	0.6	0.9	1.26	3.14	4.03	5.05	5.04	4.09	4.01	2.73	1.94	1.43	1.94	1.42
Creat. Cl ml/min								8.48		8.98				
1日尿量 ml							2160	2000	1800	2150	1850	1250		
尿中蛋白 g/日								2.86		3.14				
尿潜血	1-						2+	3+						
蛋白	1+						2+	1+						
円柱	1-						1/9-10顆粒円柱	1-4硝子<+顆粒+						
尿中β2MG μg/L								88400		2430.2				
尿中NAGIU/L								34.1		25.5				
TDF ng/mL			390			2082	1533			651	203	76	30	
EFV nmol/L			16670			5349	3831		2426	1096	501	<317	<317	
意識障害 JCS						I-3	II-10	III-100 ~II-30	III-100	II-10~I-1				

12月10日～13日の4日間に8錠投与した後、1錠投与に変更し、1月6日まで継続している。ST合剤の成分のトリメトプリムによる高カリウム血症について詳細な論文が発表されている⁶⁾。この論文で、トリメトプリムによる高カリウム血症の機序としては、トリメトプリムがカリウム保持性利尿薬のアミロライド様作用を示し、腎上皮ナトリウムイオンチャンネルを阻害することによって、遠位尿細管での腎カリウム排泄を低下させることに起因すると報告されている。トリメトプリムがアミロライドの構造に類似しているために起こる作用であると解釈されているが、このナトリウムイオンチャンネルを阻害するのに必要なトリメトプリム濃度は、トリメトプリムの標準的な用量を投与した場合にヒト尿中にて達成する可能性があり、日常診療上、関連性があると述べられている。例えば、200mgのトリメトプリムを経口投与した場合、尿中トリメトプリム濃度は約1.1mmol/Lに至り、この濃度はナトリウムイオンチャンネルを阻害する濃度範囲内である。また、*in vitro*のアミロライド感受性ショートサーキットカレントの結果では、アミロライド感受性ナトリウム輸送の50%阻害濃度は、0.12mmol/Lのトリメトプリムであることも述べられている。本症例では、11月16日より、トリメトプリムとして80mg(1錠)が投与継続しており、12月10日～13日の間は640mg(8錠)が投与され、その後、80mgでの投与を継続している。本症例の尿中のトリメトプリムの濃度は測定していないものの、先の論文的考察から、80mg投与でも本症例ではナトリウムイオンチャンネルが阻害され、カリウム高値に至り、腎機能低下の状態にあった可能性が考えられた。血清Creat.値の推移をみると、正常範囲内であるものの、12月8日の0.6mg/dLから、12月19日には0.9mg/dLと上昇している。これを日本腎臓学会による推算式(MDRD-GFR = 194 × [serum creatinine (mg/dL)] - 1.094 × [age (year)] - 0.287 × [0.739 if female])を用いてGFRを求めると、107mL/min/1.73m²から69mL/min/1.73m²に低下していた。なお、ST合剤のもう一成分であるスルファメトキサゾールおよびこの代謝物(*N*-acetylsulfamethoxazole)は、ナトリウムイオンチャンネルを阻害しない⁶⁾。この他、フルコナゾールも重大な副作用として急性腎不全が報告されている。フルコナゾールはクレアチニン・クリアランス ≤ 50mL/minで投与量の調節が必要となってくるが、12月26日～30日では、フルコナゾールの投与量が腎機能に負荷を与えていた可能性も否定できない。

TDFも重大な副作用に腎障害を有している薬剤であるが、その機序は、近位尿細管における機能低下であり、重症な場合にはファンコニー症候群に至るケースが報告されている^{1,2,4)}。電解質濃度については、近位尿細管での再吸収が出来ないため、K値では低カリウム血症を呈すること

となる。本症例では、TDF投与前から高カリウム血症を呈しており、TDFを投与開始し、腎機能が急激に悪化した場合でも低カリウム血症を呈することはなかった。また、血清Creat.値の上昇は、TDFを投与中止した以降も上昇し続け、1月7日のST合剤中止後によりややく血清Creat.値が低下し始めている。これらのことから、本症例の腎障害に対し、ST合剤の関与が小さいものではなかったことが推察される。さらに、前述したように、ST合剤のトリメトプリムはOCTによって血中から尿細管細胞内に取り込まれるが、テノホビルはOATによって取り込まれ、尿細管排泄に関わるトランスポーターは異なっている。同じOCTによって排泄される3TCについては、トリメトプリムとの併用により、血中3TC濃度が上昇することが報告されている⁵⁾。本症例では、測定して得られた血中テノホビルの濃度が、投与後12時間の値でも390ng/mLであり(通常、投与後1～2時間でCmaxの約300ng/mL)、テノホビルの排泄が遅い状況にあったと推定される。TDFを投与中止した後も、血中テノホビル濃度は2,000ng/mLを超える値を示しており、テノホビルの排泄がかなり抑制された状態であったことが推察される。テノホビルを排泄するトランスポーターは、トリメトプリムを排泄するトランスポーターとは異なるものの、腎機能が低下した状態では、トランスポーターの種類に関係なくテノホビルの排泄は影響を受けたものと考えられる。このように高濃度で存在したテノホビルが、本症例の腎障害の増悪に寄与した可能性は否定しきれない。

以上より、本症例では、ST合剤1～8錠投与による腎機能への影響は重大な変化であったと思われる、このような急速な腎機能低下を起している症例にTDFを開始したことで、腎機能障害の増悪に寄与したものと推察された。従って、ST合剤とTDFを含むHAARTの併用の際には、腎排泄型の薬剤同士であるため、事前の腎機能を精査した上で、慎重に投与すべきであると考えられた。

なお、本症例は第20回日本エイズ学会(東京)において口演発表を行った。

文 献

- 1) Roling J, Schmid H, Fischereeder M, Draenet R, Goebel FD: HIV-Associated renal diseases and highly active antiretroviral therapy-induced nephropathy. *Clin Infect Dis* 42: 1488-1495, 2006.
- 2) Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G: Tenofovir-Associated acute and chronic kidney disease: A case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis* 42: 283-290, 2006.

- 3) Grim SA, Romanelli F : Tenofovir disoproxil fumarate. *Ann Pharmacother* 37 : 849–859, 2003. transporters and antiviral drugs : an update. *AIDS* 19 : 455–462, 2005.
- 4) Winston J, Deray G, Hawkins T, Szczech L, Wyatt C, Young B : Kidney disease in patients with HIV infected and AIDS. *Clin Infect Dis* 47 : 1449–1457, 2008. 6) Perazella MA : Trimethoprim-Induced hyperkalemia : clinical data, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 22 : 227–236, 2000.
- 5) Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G : Renal tubular

A Case of Severe Renal Dysfunction That Occurred Early after the Start of TDF Treatment

Shigeru HAYASHI^{1),2)}, Seiko OONO³⁾ and Takahiro SENOO⁴⁾

¹⁾ Kyoto First Red Cross Hospital pharmacy

²⁾ A graduate student at Ritsumeikan University Graduate School of Technology Management

³⁾ Kyoto First Red Cross Hospital infection control

⁴⁾ Department of the First Internal Medicine, Kyoto Prefectural University of Medicine

Objective : To report a case of severe renal dysfunction that occurred early after the start of HAART containing TDF during treatment with TMP-SMX.

Case : A 56-year-old male patient was transferred to our hospital for HAART. Treatment with TDF + 3TC + EFV started during treatment with TMP-SMX, and a rise in creatinine (3.14 mg/dL) and BUN (63 mg/dL) occurred on Day 12 of treatment with TDF. The patient was diagnosed with drug-induced renal dysfunction and HAART was discontinued. The creatinine level continued to rise even after the discontinuation of TDF to reach a peak of 5.05 mg/dL. The increased creatinine level then began to fall when TMP-SMX was discontinued, but increased again when TMP-SMX was administered again.

Discussion : TMP-SMX was considered to play an important role in the change of renal function of this patient for the following reasons : (1) The patient presented with hyperkalemia before the administration of TDF due to continued use of TMP-SMX, (2) the increased creatinine level began to decrease when TMP-SMX was discontinued, and (3) the creatinine level rose again when TMP-SMX was administered again. It cannot be denied that high levels of Tenofovir aggravated the impairment of renal function. It was suggested that the administration of TMP-SMX to this patient caused a profound change in the renal function before the start of HAART, and the start of TDF, which is renally excreted in the same way as TMP-SMX, led to the aggravated impairment of the renal function. Consequently, great care should be taken when using TMP-SMX in combination with TDF.

Key words : TMP-SMX, TDF, renal dysfunction, organic anion transporter (OAT), organic cation transporter (OCT)