

薬物の副作用による検査値への影響

— 降圧利尿剤、スタチン系薬剤、有機リン製剤による検査値への影響 —

藤本 一満 (倉敷芸術科学大学 生命科学部 生命医科学科)
森永 睦子 (川崎医科大学附属病院 中央検査部 毒劇物解析室)
大久保 進之介 (岡山大学病院 医療技術部検査部門)

はじめに

生化学検査でバランスの悪い値に遭遇した場合は、希釈再検の実施および反応タイムコースの確認等を行い、希釈再検値が初検値と異なる場合、反応タイムコースに異常がある場合は、検体、測定試薬、分析装置および他の測定試薬とのクロスコンタミネーション等の確認を行うが、いずれにも問題がなかった場合には、治療薬物の影響を考える必要がある。

そこで、本セミナーでは、薬物の目的作用以外の副作用によって検査値が変動した事例報告として 1 演題、薬物あるいは薬物含有物によって検査値が変動した事例報告として 3 演題、さらに血液透析を治療として考え、血液透析前・後の検査値の変動を報告する。

事例 1 血圧降下薬ヒドロクロチアジドによる高尿酸血症

1. 経過、症状および検査値

患者は 20XX 年 2 月の健診で高血圧 (151mmHg) を指摘され、同年 3 月から高血圧治療としてイルベサルタンを 1 日 1 回服用したが血圧降下の効果が小さかったため (130mmHg 台)、翌年 11 月からバルヒディオ配合錠 (バルサルタン・ヒドロクロチアジド配合) を 1 日 1 回服用となった。本薬を服用するまで基準範囲内であった尿酸値 (5.7~5.9mg/dL) が、本薬服用約 1 か月後の 12 月に 6.6mg/dL、その翌年 3 月に 6.8mg/dL、6 月に 6.8mg/dL、

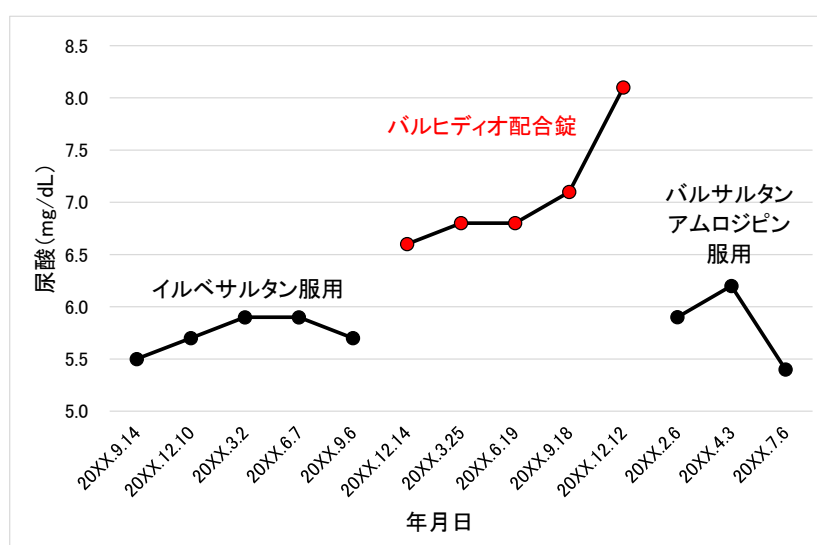


図 1 血圧降下薬服用と尿酸値の変動

9月に7.1mg/dLと高尿酸血症レベルに達した(図1)。同時に、頻尿(尿量は少ないが尿意を催す)や運動停止時やしゃがんだ状態からの立ち上がり時に立ちくらみ症状があった。

患者は医師から尿酸値上昇は生活習慣にあると指摘され、尿酸値を下げるために筋肉運動と飲酒を控えたが、同年12月に尿酸値が8.1mg/dLまで上昇した。患者はバルヒディオを服用してから尿酸値が上昇し、立ちくらみや頻尿に悩まされていると主治医に訴えた。主治医がバルヒディオの副作用をみたところ、高尿酸血症や一過性の急激な血圧低下(失神及び意識消失等を伴う)を起こすおそれがあり、そのような場合には投与を中止し適切な処置を行うことと記されていたため、即刻、血圧降下薬をバルサルタンとアムロジピンに変更したところ、1か月後の尿酸値は5.9mg/dLと以前の値に戻った(図1)。

2. 薬物が検査値に影響を与える機序

サイアザイド系利尿薬のヒドロクロロチアジドは、遠位尿細管に作用してNa、Clの再吸収を抑制して利尿効果を発揮し¹⁾、ループ利尿薬は、尿細管のヘンレ係蹄に作用してNa、Clの再吸収を抑制し、強力な利尿効果を発揮する(図2)。これらの利尿薬は、細胞外液や腎血流量の低下に伴う尿酸再吸収亢進によって血清尿酸を上昇させる作用をもつ^{2) 3)}。また、「高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版[2022年追補版]」の高血圧の治療の項には、サイアザイド系利尿薬とループ利尿薬のいずれもが血清尿酸値を上昇させる作用をもち、β遮断薬も尿酸値を上昇させる傾向があると記されている⁴⁾。

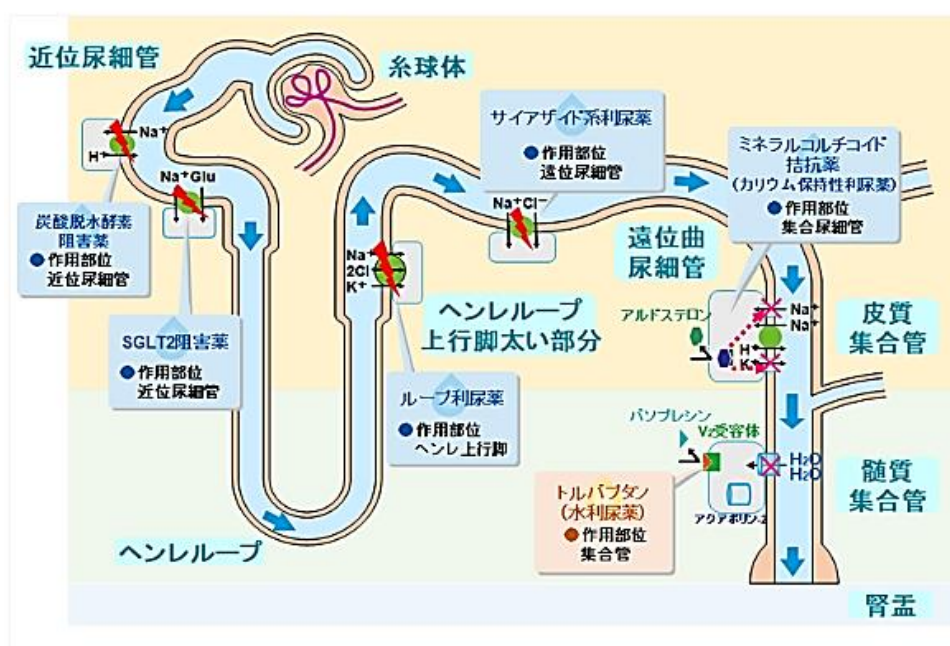


図2 各利尿薬の作用部位¹⁾

3. 対応、アドバイス

・病態と関係なく尿酸値が高いあるいは尿酸値が徐々に上昇している患者に気づいた場合は、必要に応じてカルテ検索あるいは医師に確認して、血圧降下薬(サイアザイド系利尿薬やループ利尿薬など)服用時は、治療薬の副作用による高尿酸血症の可能性を医師に伝える。

参考文献

- 1) 循環器 Dr プー. [ユニークなナトリウム利尿薬]K 保持性利尿薬(ミネラルコルチコイド拮抗薬)[ENaC はナトリウム再吸収の最後の砦]. <https://note.com/doctorpooh/n/n311657b427ed> (2023年1月11日閲覧)
- 2) 浜田紀宏、久留一郎、重政千秋. 5) 高尿酸血症. 日本内科学会雑誌. 2011;100:406-412.
- 3) 加藤丈司. なぜ、今、利尿薬なのか. 再考されるサイアザイド系利尿薬の有用性. 宮崎医学会誌 2009;33:83-87.
- 4) 一般社団法人日本痛風・尿酸核酸学会ガイドライン改訂委員会. 高血圧. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版 [2022年追補版], 診断と治療社;東京, 2022;39-40.

<藤本 一満>

2. ロスバスタチン服用患者において発熱を契機に横紋筋融解症を発症した事例

1. 経過、症状および検査値

60歳代、男性で高脂血症治療薬としてロスバスタチン 5mg を1錠服用している。20XX年8月17日の朝方と18日午後に嘔吐したが発熱はなかった。19日まで嘔吐は続き、夕方に40℃を超える発熱があった。全身倦怠感や意識障害がみられA病院に救急搬送となり、血液検査でCK 730 U/Lと高値であった。20日にB病院に紹介受診となり、来院時のCK 5,063 U/Lと極高値、ミオグロビン 2,085 ng/mLと高値、LD 268 U/L、AST 80 U/Lと筋肉関連蛋白および酵素が高値、尿検査で潜血(3+)、赤血球 5~9 /HPFと潜血反応が赤血球数に比べ強度であった(表1)。患者身体症状、血液検査、尿検査から「横紋筋融解症」と診断された。

表1 検査値の推移

| 検査 | 8/19 | 8/20 | | 8/21 | 8/22 | 8/23 | 8/25 | 8/26 | 9/25 | |
|------|----------------|------|-------|---------|-------|-------|-----------|--------|--------|-----|
| | 前医 | 前医 | 来院時 | 入院1日目 | 2日目 | 3日目 | 5日目 | 8日目 | 退院後1か月 | |
| 血液検査 | CK (U/L) | 730 | 2,656 | 5,063 | 4,925 | 2,959 | 1,305 | 348 | 134 | |
| | LD (U/L) | | | 268 | 258 | 258 | 251 | 236 | 222 | 189 |
| | AST (U/L) | | | 80 | 79 | 74 | 62 | 49 | 24 | 22 |
| | ミオグロビン (ng/mL) | | | 2,085 | 492 | | 103 | 66 | | |
| 尿検査 | 潜血 | | | 3+ | 1+ | ± | 1+ | 2+ | | ± |
| | 沈渣RBC | | | 5-9/HPF | | | 20-29/HPF | <1/HPF | | |

ロスバスタチンの副作用に筋肉痛、CK上昇、血中および尿中のミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症がある。ロスバスタチン錠の添付文書に「異常を認めた場合は投与を中止」するように記載されており、患者の服用は中止された。入院5日目のCKは348 U/Lまで低下し、腎機能の低下は認めず経過良好であった。横紋筋融解症の病因は外傷性と非外

傷性に分類される。薬剤起因性では使用頻度の高い脂質異常症治療薬（HMG-CoA還元酵素阻害薬やフィブレート系薬剤）による副作用がある²⁾。ロスバスタチンはHMG-CoA還元酵素阻害薬の一種であり、本事例は発熱が契機となり横紋筋融解症を発症したと考えた。

2. 薬物が検査値に影響を与える機序

コレステロール生合成の律速酵素であるHMG-CoA還元酵素は、メバロン酸を生成する過程の還元反応を行う重要な酵素である。HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）はこの酵素を阻害し、血中コレステロール値を強力に低下させる（図1）³⁾。スタチンの作用により筋細胞の細胞膜コレステロール含量の低下が起こり、膜透過性の亢進、筋形質膜の形成・維持機能の障害が起こると、細胞の融解・壊死が引き起こされ、筋肉に痛みや脱力が生じるようになる。また、スタチンはメバロン酸からのコエンザイムQ₁₀（ユビキノン）合成も阻害する。コエンザイムQ₁₀は筋細胞でATP産生の補酵素として働いているため、コエンザイムQ₁₀の合成低下はミトコンドリアにおけるエネルギー産生低下をきたす^{2)~5)}。ミトコンドリアが障害をうけると筋細胞内のCa濃度が上昇し、細胞外マトリクス成分（筋細胞の外側で細胞間の接着や維持を担うもの）が分解され、筋細胞の崩壊に至る⁶⁾。

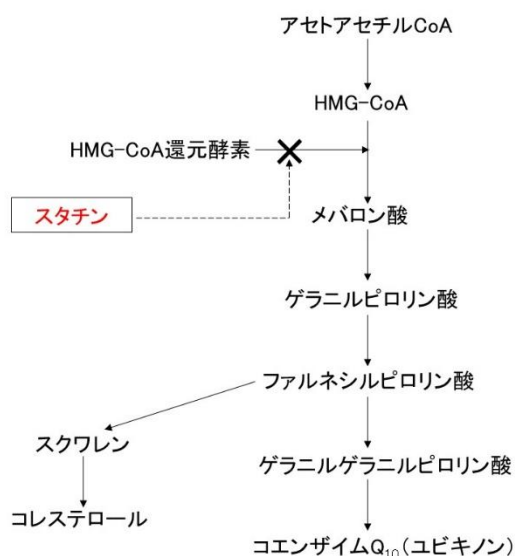


図1 コレステロール合成経路³⁾

(文献3より改変)

3. 対応、アドバイス

・CK値が徐々に上昇したり極高値を認める患者に気づいた場合は、カルテにてスタチン系薬剤の使用を確認し、必要に応じて主治医に連絡する。

参考文献

- 1) 高田製薬株式会社. ロスバスタチン錠 2.5mg 「タカタ」 / ロスバスタチン錠 5mg 「タカタ」 / ロスバスタチン錠 10mg 「タカタ」. 2022年8月改訂（第8版）.
- 2) 佐橋 功、衣斐 達. 横紋筋融解症の病態と臨床. 日本集中治療医学会雑誌 2009;16:242-245.

- 3) 濱野忠則、武藤多津郎、栗山 勝. スタチンと横紋筋融解症. 日本内科学会雑誌 2007;96:1646-1651.
- 4) 廣 高史. スタチン. 日本医学雑誌 2014;73:81-84.
- 5) 竹本 稔. 横紋筋融解症. ドクターサロン 2014;58:28-32.
- 6) Sudevan S, Takiura M, Kubota Y, et al. Mitochondrial dysfunction causes Ca²⁺ overload and ECM degradation-mediated muscle damage in *C. elegans*. FASEB Journal 2019;33:9540-9550.

<森永 睦子>

3. 有機リン中毒によりコリンエステラーゼ(ChE)活性低値を示した事例

1. 経過、症状および検査値

20XX年8月、60歳の意識不明患者が救急外来に搬送された。その際、救急隊より患者近くからフェニトロチオン（スミチオン®）様の白い嘔吐物を確認したこと、唾液過多、発汗、頻脈、尿失禁、便失禁、縮瞳などの症状が伝えられた。搬送後の血液検査でコリンエステラーゼ（ChE）が6 U/L（基準範囲 240～486 U/L）と異常低値を示した。搬送時の症状や低 ChE 値から有機リン中毒が強く疑われ、有機リン中毒に特異的な治療薬であるプラリドキシムヨウ化メチル（PAM）やアトロピンの投与、また、体内の薬毒物を吸着させ体外へ排出させる活性炭投与による治療が開始された。治療後 21 日目には ChE が 191 U/L まで回復し、転院となった（図 1）。

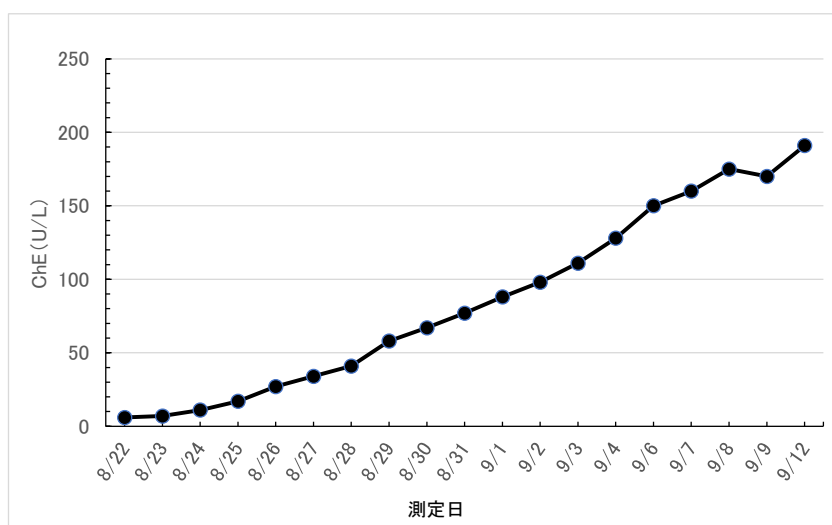


図 1 有機リン中毒患者治療における ChE 活性値の推移

2. 薬物が検査値に影響を与える機序

ChE には、神経組織や筋肉などに分布するアセチルコリンエステラーゼ（真性 ChE）と、血清や肝臓などに分布するコリンエステラーゼ（偽性 ChE）の 2 種類が存在し、日常測定している ChE は偽性 ChE である。この 2 種類の ChE は、ともにカルバミン酸誘導体（フィズスチグミン、プロスチグミンなど）によって可逆的阻害をうけ、さらに各種の有機リン化合物（パラチオン、馬拉チオン、サリンなど）によって非可逆的阻害をうける。

有機リン中毒の場合、神経伝達物質のアセチルコリンを分解する真性 ChE に有機リンが結合することで真性 ChE の作用を阻害し、蓄積したアセチルコリンが副交感神経を過剰に

刺激することで唾液過多、縮瞳などの諸症状をきたす(図2)。さらに、有機リンは偽性 ChE にも結合し、異常低値を示すことがある。

3. 対応、アドバイス

・カルテに自殺企図などによる有機リン製剤(農薬など)服用の記載があれば、ChE が低値であっても矛盾はなく、再検査で確認後、報告して問題はないと考える。

・遺伝的に ChE 活性が異常低値を示す患者は、日常生活に支障はないとされているが、手術で麻酔導入時に筋弛緩剤(サクシニルコリンなど)を使用した場合、筋弛緩剤を分解する ChE が少量または欠乏していることから、筋弛緩作用が長く続くため遷延性無呼吸を呈す可能性がある。

・ChE 活性低値の原因が、有機リンか遺伝的かの判断ができない場合は、患者の血清と ChE の標準液を等量混合して、予測値より低値の場合は有機リンが原因で、予測値通りであれば遺伝的なものと判断できる。

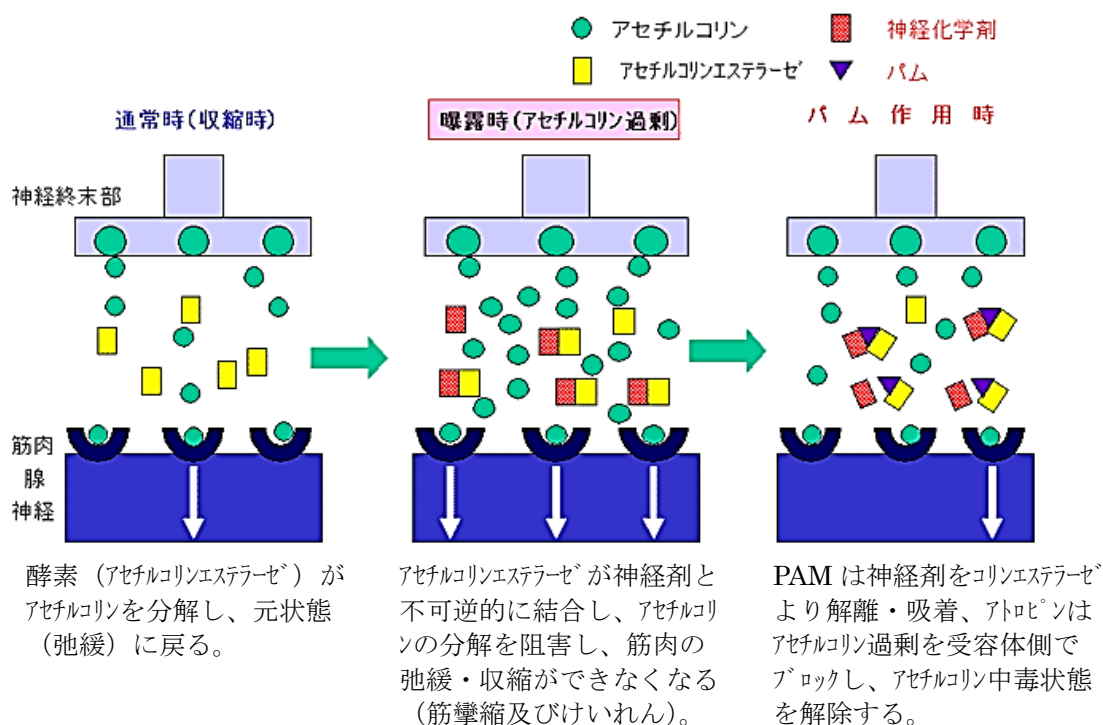


図2 神経剤の作用機序²⁾
(文献2より改変)

参考文献

- 1) 戸塚 実、奥村伸生、浦山 修、他. 血清コリンエステラーゼ. 最新臨床検査学講座 臨床化学検査学 第2版, 医歯薬出版; 東京 2022;258-262.
- 2) 箱崎 幸也、越智 文雄・宇都宮 勝之. 神経剤(タブン[GA]、サリン[GB]、ソマン[GD]、VX). 緊急災害医療支援学. http://www.group-midori.co.jp/logistic/bc/chemistry/nerve_agents.php (2023年8月28日閲覧)

<大久保 進之介>