

(Jpn. J. Hosp. Pharm.)  
26(6) 659 - 664 (2000)

## シンバスタチン、ベザフィブラートの併用投与後、横紋筋融解症による腎不全が悪化するも投与中止にて腎機能が改善した1例

齋藤 誠<sup>†1</sup>, 岡本 浩<sup>†2</sup>, 石田義裕<sup>†3</sup>, 太田耕治<sup>†3</sup>, 岩井章洋<sup>†1</sup>  
国立明石病院薬剤科<sup>†1</sup>, 同循環器内科<sup>†2</sup>, 同内科<sup>†3</sup>

### A Case with Aggravated Renal Failure Due to Rhabdomyolysis after Combined Administration of Simvastatin and Bezafibrate of which Renal Function was Subsequently Improved by Discontinuance of these Agents

MAKOTO SAITO<sup>†1</sup>, HIROSHI OKAMOTO<sup>†2</sup>, YOSHIHIRO ISHIDA<sup>†3</sup>,  
KOJI OHTA<sup>†3</sup> and AKIHIRO IWAI<sup>†1</sup>

Department of Pharmacy, Akashi National Hospital<sup>†1</sup>

Department of Cardiology, Akashi National Hospital<sup>†2</sup>

Department of Internal Medicine, Akashi National Hospital<sup>†3</sup>

( Received June 6, 2000  
Accepted September 1, 2000 )

A 64-year-old female had been managed by dietary and exercise treatment for diabetes mellitus from 1988. However, around 1995, poorly controlled blood sugar levels appeared and insulin therapy was thus initiated. At the same time, Simvastatin (SIM) and Bezafibrate (BEZ) were concomitantly administered for the treatment of hyperlipidemia. In December 1999, the patient was hospitalized due to increased CPK (688 IU/L), BUN (127.5 mg/dL) and Scr level (6.76 mg/dL). After hospitalization, nephrotic syndrome and congestive heart failure both developed. Because of an abnormally high serum myoglobin level, 551 ng/mL, an acute aggravation of diabetic nephrosis due to rhabdomyolysis (RM) was suspected. The combined administration of SIM and BEZ was thus stopped, and thereafter the renal function improved while the heart failure symptoms subsided.

When long term combined therapy with SIM and BEZ is required, physicians should keep in mind that an acute aggravation of renal disturbance due to RM may develop. This case is valuable because few reports are available on the appearance of RM due to the administration of SIM combined with BEZ and also due to the fact that the renal disturbance which had appeared subsided after this combined administration was stopped.

**Key words** — hyperlipidemia, Simvastatin, Bezafibrate, renal disturbance

#### 緒言

<sup>†1-3</sup> 兵庫県明石市大久保町八木743-33; 743-33,  
Yagi, Okubo-cho, Akashi-shi, Hyogo, 674-0063  
Japan

1968年に Langer ら<sup>1)</sup>が高脂血症治療薬のクロ  
フィブラートにより筋肉痛および筋肉由来酵素の

血中上昇を認めることがあることを acute muscular syndrome として報告して以来、フィブラート系高脂血症治療薬による横紋筋融解 (Rhabdomyolysis: RM) の副作用が数多く報告されている。一方、HMG-CoA 還元酵素阻害薬 (スタチン系) もフィブラート系と同様に筋障害の副作用がすでに報告<sup>2)</sup>されているが、RM 発症の詳細なメカニズムは未だ解明されておらず、シンバスタチン (SIM) による RM 発症の臨床報告も少ない。

今回われわれは、SIM、ベザフィブラート (BEZ) を併用していた糖尿病、高脂血症患者が RM を発症し、糖尿病性腎症の急性増悪、ネフローゼ症候群、うっ血性心不全を来たしたが、両薬剤を中止した結果、腎機能が改善し、心不全症状も消失した症例を経験したので報告する。

### 1) 症例

64歳 女性、無職

主訴 労作時呼吸困難

既往歴 高脂血症 (60歳)

家族歴 特記事項なし

現病歴 1988年4月より当院において糖尿病の診断にて、食事療法、運動療法で血糖コントロールしていた。しかし次第に血糖コントロール不良となったため、1995年12月21日インスリン治療を開始した。TC346mg/dL, TG313mg/dL, HDL39mg/dL, LDL244.4mg/dL, BUN15.9mg/dL, Scr0.46mg/dLであったため、高脂血症に対してSIM5mgを投与した。1996年7月4日にTC336mg/dL, TG211mg/dL, HDL42mg/dL, LDL251.8mg/dLと改善がみられないため、SIMを10mgに増量し、BEZ400mgが追加され、外来加療されていたが、労作時呼吸困難が増悪し、1999年12月3日、精査加療目的で入院となった。

入院時現症 身長154cm, 体重53kg, 体温36.3℃, 脈拍96/分, 整, 血圧162/62mmHg, 呼吸回数16回/分。眼瞼結膜に貧血様所見を認める。頸部リンパ節腫脹なし, 肺の雑音なし, 心雑音聴取せず, 表在リンパ節腫脹なし, 頸動脈怒張なし。

腹部は平坦軟, 腹水なし。肝脾触知せず。顔面, 四肢に浮腫を認める。下肢は筋脱力が高度であり歩行不可能であった。

入院時検査所見 尿検査で尿糖++, 蛋白++を認めた。血液検査で赤血球 $174 \times 10^4/\text{mm}^3$ , ヘモグロビン5.4g/dLと高度の貧血と血清CPK688IU/L, BUN127.5mg/dL, Scr6.76mg/dLと上昇を認めた (Table 1)。入院時投薬内容を Table 2 に示す。

### 2) 入院時経過

入院時インスリン投与下にて低血糖発作を認めたため、インスリンを中止したところ空腹時血糖133mg/dLと安定した。またBUN127.5mg/dL, Scr6.76mg/dL, 血清CPK688IU/L, 血清ミオグロビン551ng/mLとRMによると考えられる腎不全状態であったため、SIM, BEZを中止し経過観察した。同年12月31日、呼吸困難が増強し胸部単純撮影上、心拡大 (CTR55%) と両肺の肺うっ血を認めたため、心不全の悪化と考えられた。心エコーにてびまん性左室壁運動低下を認め、生化学検査はTP5.6g/dL, ALB2.3g/dL, CK320IU/L, CRP1.5mg/dL, BUN66.2mg/dL, Scr3.69mg/dL, また1日尿中蛋白量4.4gであったことから、ネフローゼ症候群も合併しているものと考えられた。SIM, BEZを中止したまま経過観察したところ、2000年1月17日には腎機能もBUN35.2mg/dL, Scr1.99mg/dLと改善した。薬物治療開始時から現在までのSIM, BEZの投与状況とBUN, Scr, CPKの経時的変化を示した (Fig 1)。また、初診時より現在までアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与は受けていなかった。

## 考 察

HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (スタチン系高脂血症治療薬) のひとつであるSIMは1988年スウェーデンで発売されて以来、家族性高コレステロール血症を含む高脂血症に対し、1日1回の投与で優れた有用性が確認され、日本では1991年に承認された。SIMが原因でRMが発症したと考えられ

Table 1. 入院時検査結果

1. Urinalysis		T-BIL	0.1mg/dL
Protein	3.3g/day	AST	32IU/L
Glucose	10.4g/day	ALT	74IU/L
Sediments		LDH	1208IU/L
Red blood cells	10-20HPF	$\gamma$ GTP	14IU/L
White blood cells	30-50HPF	Ch-E	275IU/L
2. Hemogram and coagulation		CK	688IU/L
WBC	$7.18 \times 10^3 / \mu\text{L}$	BUN	127.5mg/dL
RBC	$174 \times 10^4 / \text{mm}^3$	UA	9.4mg/dL
Hb	5.4g/dL	Scr	6.76mg/dL
Ht	17.3%	Na	144mEq/L
Plt	$271 \times 10^3 / \mu\text{L}$	Cl	114mEq/L
NEUT	72.5%	K	5.3mEq/L
Lympho	20.3%	Ca	7.7mg/L
Mono	6.1%	P	6.5mg/L
Eosino	1.1%	Glu	71mg/dL
BA	0.0%	Mg	2.0mg/dL
PT	92%	Fe	34 $\mu\text{g/dL}$
APTT	23.9sec	UIBC	297 $\mu\text{g/dL}$
Fibrinogen	255mg/dL	TIBC	331 $\mu\text{g/dL}$
3. Blood chemistry		CRP	0.9mg/dL
TP	4.9g/dL	HbA1c	5.4%
Alb	2.8g/dL	Myoglobin	551ng/mL

Table 2. 入院時投薬内容

シンバスタチン	10mg/2×朝, タ
ベザフィブラト	400mg/2×朝, タ
プロブコール	500mg/2×朝, タ
ニカルジピン	40mg/2×朝, タ
チクロピジン	200mg/2×朝, タ
ジピリダモール	75mg/3×毎食後
エバルレスタット	150mg/3×毎食後
レバミピド	300mg/3×毎食後
ヒューマリンN®	(朝22U, タ8U)

る報告は少なく、われわれが検索したかぎりでは、Table 3に示す14例<sup>3-12)</sup>である。フィブラート系高脂血症治療薬との併用は、国内の6例の報告のうち3例で、2例は単独、1例は記載がなかった。海外の7例は単独、1例は記載がなかった。投与量は1日10~40mgで、投与開始から発症までの期間は数日~数カ月であった。9例の報告からSIM単独でもRMを引き起こす可能性が示唆される。12例は投与中止により症状または検査所

見の改善をみているが、急性腎不全を合併し、血液透析を導入した症例も認められる。症例1および5は基礎疾患に腎障害を有しており、フィブラート系高脂血症治療薬との併用によりRMを発症し、内服中止により腎機能が改善した点はわれわれの例と類似するが、発現までの期間が内服開始9カ月および1週間に対し、5年であった点が異なる。スタチン系高脂血症治療薬によるRMの発生機序に関して不明な点が多いが、中原ら<sup>13)</sup>の報告によるとプラバスタチン(PRA)とSIMを家兎に投与したところ、RMとミオトニー放電が認められた。その原因としてクロールイオンの膜伝導性の低下などによる筋細胞膜抵抗の上昇と膜のコレステロール含量の減少、ドリコールやユビキノンの減少などによる筋細胞膜の不安定化などが考えられ、フィブラート系の筋障害の発生機序もこれに類似しているものと推測されると述べている。

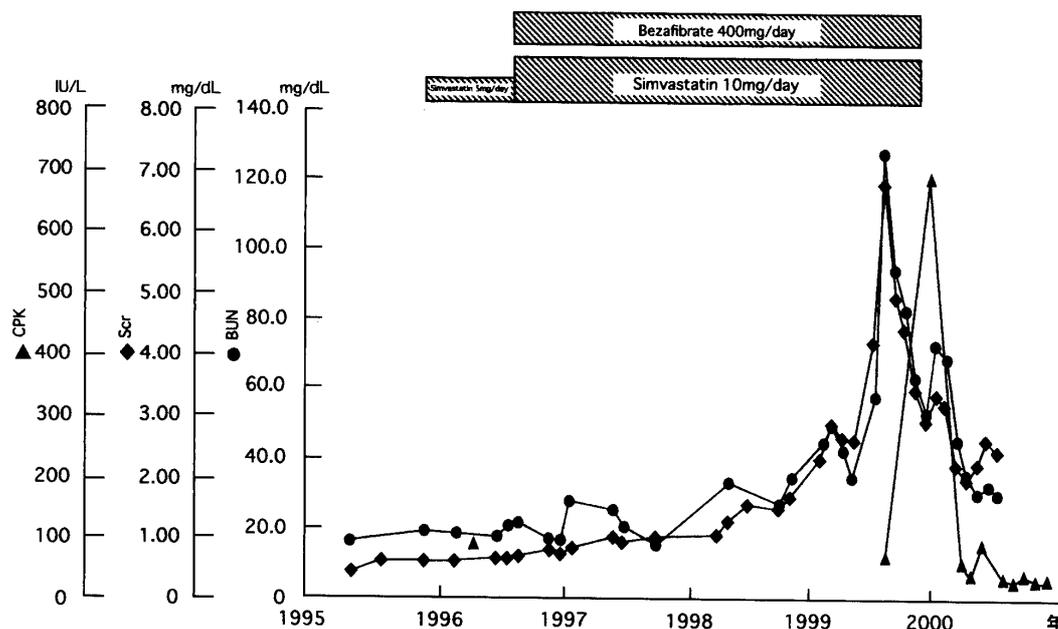


Fig. 1. シンバスタチン、ベザフィブラートの投薬状況と投薬開始時からのBUN, Scr, CPKの経時的変化

一方、フィブレート系高脂血症治療薬であるBEZは1991年に発売されて以来、現在報告されているRM症発現症例数<sup>14)</sup>は197例で、Scr>2.5 mg/dLの患者、人工透析患者など投与禁忌対象症例では115例、スタチンを投与中の患者、Scr>1.5mg/dLの患者など慎重投与対象症例では61例、その他21例である。BEZによるRM発症の詳細なメカニズムは不明な点が多いが、狭間ら<sup>15)</sup>がクロフィブレートによるRM発症の理由として、血漿中free CPIB (free P-chlorophenoxy isobutyllic acid)の増加がmyotoxic factorとして重要であり、acute muscular syndromeの筋病変の主座は内膜系の障害であると報告しているのと同様に、遊離したフィブレートの増加による筋肉障害が考えられる。BEZによるRM発症例はLipkinら<sup>16)</sup>の報告のようにBEZ投与中止により症状の改善、各検査値の正常化が認められるが、Gorrizら<sup>17)</sup>は腎機能の悪化により4週間透析を施行したと報告しており、中止によって腎機能がただちに回復するとはかぎらない。本症は、carrier proteinのアルブミンとの結合に変化がみられる①ネフローゼ症候群、透析患者、肝障害などの低アル

ブミン血症<sup>18, 21)</sup>、②アルブミンと結合しやすい薬剤との併用、③腎不全、肝不全でフィブレートの代謝・排泄が遅延している時<sup>22)</sup>、④尿崩症のようなフィブレート系薬剤の大量投与時<sup>23)</sup>、⑤甲状腺機能低下症<sup>24)</sup>などの病態において高頻度に発症している。スタチン系薬剤との併用で、RM症が発症しやすいと報告<sup>25)</sup>されている。発症期間は投与開始後3日から2年とさまざま、多くは2週間以内に発症する<sup>26)</sup>といわれる。本例はBEZ開始後4年であった。

われわれは、Scr<1.2mg/dLの高脂血症患者に対し、1年間にわたるPRA単独、BEZ単独およびPRA+BEZ併用投与によってBUN, Scrが変動するか否かを検討<sup>27)</sup>した。内服開始前と開始後1年のBUN, Scrにおいて有意な変化は認められず、両薬剤の腎機能に対する安全性を確認した。本例もSIM開始前のBUN, Scrは各々15.9mg/dL, 0.46mg/dLと正常域であった。1年間のSIM (5 mg)単独、さらに4年間のSIM (10mg)およびBEZ (400mg)の併用により、一時的に腎機能が改善された期間もあるが、糖尿病性腎症の進行を基礎にネフローゼ症候群が合併し、5年間

Table 3. 現在までに報告されているシンパンスタチン(SIM)による横紋筋融解症(平成12年7月現在)

報告	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6
報告	国内 70歳, 女性	国内 60歳代, 女性	国内 70歳, 女性	国内 74歳, 女性	国内 73歳, 女性	国内 64歳, 女性
臨床経過	高脂血症 慢性腎不全 糖尿病性腎症 心不全	高脂血症 慢性腎不全 糖尿病性腎症 慢性腎不全 心不全	高脂血症 高血圧 慢性腎不全	高コレステロール血症 高血圧 足指爪風腫症	高脂血症 慢性腎不全 心不全 糖尿病	高脂血症 慢性腎不全 心不全 糖尿病
SM投与量	5mg/B, 10mg/B	10mg/B	10mg/B	40mg/B	10mg/B	10mg/B
併用薬	ベザフィブラート アスピリン タイアルミニネート フロセミド ニコランジル グリベンクラミド ニトログリセリン	プロブコール 朝服インソルビド ニフェジピン インスリン	クロフィブラート カドラルラジン 湖石酸メトプロロール	イトコナゾール リシノプリル アスピリン	ファイブラート系薬剤	記載なし
症状発現までの期間	9カ月, 3週間	2カ月	9日間	数カ月	1週間	1ヶ月
症状, 所見	全身筋力感, CPK30,875U/L, 血清ミオグロビン 13,980ng/mL	GOT, LDH, BUN上昇 CPK10,843U/L 血清ミオグロビン 13,980ng/mL	上下肢筋力感, GOT, LDH, BUN上昇 CPK21,000U/L	筋力感, GOT, GPT 上昇, CPK22,800U/L 尿中ミオグロビン, 222ng/mL	全身倦怠感, 筋力感 CPK30,875U/L 血清ミオグロビン, BUN, Scr上昇	GOT, LDH, BUN Scr, 血清ミオグロビン の上昇, CPK10,843U/L
腎不全の合併 経過	腎臓病の一時的増悪 内服中止にて症状及び 尿検査改善	腎臓病の一時的増悪 投与中止, 透析施行にて 症状は速やかに改善	腎臓病の一時的増悪 投与中止, 補液により 症状は速やかに改善	腎臓病の一時的増悪 内服中止にて速やかに回復	腎臓病の一時的増悪 内服中止にて速やかに回復	腎臓病の一時的増悪 内服中止にて速やかに回復
報告	海外 53歳, 男性	海外 67歳, 女性	海外 68歳, 女性	海外 78歳, 女性	海外 年齢, 性別不明	海外 82歳, 男性
臨床経過	高脂血症 肥満 なし	高脂血症 肥満 慢性腎不全 心不全	高コレステロール血症 心臓病	高コレステロール血症 高血圧 心臓病	高コレステロール血症 慢性腎不全 心不全 糖尿病	高コレステロール血症 慢性腎不全 心不全 糖尿病
SM投与量	10mg/B, 40mg/B	10mg/B	10mg/B	10mg/B	20mg/B	20mg/B
併用薬	アスピリン	ニセルゴリン	ジギタリス ジコマーロール	ラミプリル ジシラミド フシジン酸	アザチオプリン シクロスポリン プレドニゾン ラニチジン ニフェジピン ニカルジピン	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl
症状発現までの期間	9ヶ月	3ヶ月	3ヶ月	9ヶ月	5ヶ月	8ヶ月
症状, 所見	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, GOT, GPT, 血清ミオグロビン 上昇, 尿中 CPK26,010U/L	筋力感, 歩行障害, CPK100,000U/L, 尿中 CPK35,300ng/L	血清クレアチニン上昇, CPK, 尿中 CPK20,000U/L	血清クレアチニン, CPK, カリウム, INR上昇 腎臓病
腎不全の合併 経過	記載なし 内服中止にて回復	慢性腎不全を合併 内服中止, 透析施行 にて約3週目に回復	記載なし 内服中止にて徐々に回復	慢性腎臓病 内服中止にて数日後に 歩行可能, 検査所見 正常化	腎臓病 1週目-内服中止にて1週間, 2週目-内服中止にて4週間 血清クレアチニン正常化	腎不全 内服中止21日目CPK 正常化
報告	海外 63歳, 女性	海外 63歳, 女性	海外 63歳, 女性	海外 63歳, 女性	海外 63歳, 女性	海外 63歳, 女性
臨床経過	高コレステロール血症 肥満 なし	高コレステロール血症 肥満 なし	高コレステロール血症 肥満 なし	高コレステロール血症 肥満 なし	高コレステロール血症 肥満 なし	高コレステロール血症 肥満 なし
SM投与量	20mg/B	20mg/B	20mg/B	20mg/B	20mg/B	20mg/B
併用薬	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl	ワーファリン フロセミド ジゴキシン KCl
症状発現までの期間	8ヶ月	8ヶ月	8ヶ月	8ヶ月	8ヶ月	8ヶ月
症状, 所見	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇	筋力感, 筋力感 無尿, CPK, 尿中 クレアチニン, アミラーゼ上昇
腎不全の合併 経過	記載なし 内服中止にて回復	記載なし 内服中止にて回復	記載なし 内服中止にて回復	記載なし 内服中止にて回復	記載なし 内服中止にて回復	記載なし 内服中止にて回復

でBUN, Scrが徐々に上昇した。1999年9月の時点でCPKは66IU/Lと正常で、脱力感などの訴えもなかったが、腎機能障害によりBEZの代謝・排泄が遅延する傾向にあったと考えられ、入院時アルブミン2.8g/dLとやや低値であったことから、低アルブミン血症が引き金となり、RMを発症し、糖尿病性腎症の急性増悪、うっ血性心不全を来たしたのではないかと判断した。両薬剤を中止後、腎機能の改善とともに心不症状も消失した。以上よりSIMとBEZの長期併用投与に際しては、RMにより腎障害が急性増悪することを念頭に置くべきである。SIMおよびBEZ併用によるRM発症の症例報告が数少ないこと、投与中止により腎障害が可逆性であったことなど貴重な症例と考え報告した。

#### 引用文献

- 1) Langer. T, Levy. R., *New. Eng. J. Med.*, **279**, 856-858 (1968).
- 2) 元田憲, 加藤紀久, 渡辺哲也, *Jpn. Circ. J.*, **38**, 78 (1974).
- 3) “医療用医薬品適正使用情報集, 改定第2版”, 萬有製薬株式会社 (1999).
- 4) 松浦渉, 小嶋俊一, 今西政仁, “日本腎臓学会西部部会抄録”, p.84 (1993).
- 5) Berland. Y, Vacher Coponat. H, Durand. C, Baz. M, Laugier. R, Musso. JL, *Nephron*, **57**, 365-366 (1991).
- 6) Deslypere. JP, Vermeulen. A, *Ann. Int. Med.*, **114**, 342 (1991).
- 7) Bizzaro. N, Bagolin. E, Milani. L, Cereser. C, Finco. B, *Clin. Chem.*, **38**, 1504 (1992).
- 8) 須賀優, 栗原怜, 竹内正至, 桜井祐成, 大和田結実, 森島明, 松信精一, 葉山修陽, 飯野靖彦, 埼玉医学会雑誌, **29**, 562-565 (1994).
- 9) 厚生省薬務局, 医薬品副作用情報, No.119, 月刊薬事, **35**, 831-832 (1993).
- 10) Gorrie. MJ, MacGregor. MS, Rodger. RSC, *Nephrol. Dial. Transplant*, **11**, 2328-2329 (1996).
- 11) Mogyorosi. A, Bradley. B, Showalter. A, Schubert. ML, *J. Intern. Med.*, **246**, 599-602 (1999).
- 12) Chariot. P, Abadia. R, Agnus. D, Danan. C, Charpentier. C, Gherardi. R. K., *Am. J. Med.*, **94**, 109-110 (1993).
- 13) 中原啓一, 栗山勝, *Prog. Med.*, **11**, 2499-2508 (1991).
- 14) 再審査結果・使用上の注意改訂のおしらせ, ベザトールSR<sup>®</sup>, キッセイ薬品工業株式会社 (1999).
- 15) 狭間敬憲, 小笠原三朗, 高橋光雄, 垂井清一郎, 橋本重夫, *神経内科*, **23**, 484-491 (1985).
- 16) Lipkin. GW, Tomson. CR, *Lancet*, **341**, 371 (1993).
- 17) Gorriz. JL, Sancho. A, Alcoy. E, Garcia-Ramos. JL, Pallardo. LM, *Nephrol. Dial. Transplant*, **10**, 2371-2372 (1995).
- 18) Bridgman. JF, Rosen. SM, Thorp. JM, *Lancet*, **2**, 506-509 (1972).
- 19) Geltner. D, Shapiro. M, Chaco. M, *Postgrad. Med. J.*, **51**, 184-185 (1975).
- 20) Pierides. AM, Alvarez-Ude. F, Ferr. DNS, *Lancet*, **2**, 1279-1283 (1975).
- 21) Smals. A.G.H, Beex. L.V.A.M, Kloppenborg, P. W. C., *N. Engl. J. Med.*, **296**, 942 (1977).
- 22) Rumpf. K.W., *Lancet*, **1**, 249-250 (1976).
- 23) Matsukura. S, et al., *Endocrinol Jap.*, **27**, 401-403 (1980).
- 24) 切士博文, 長谷川貢, 小林正樹, 真木寿之, 藤田良範, 杉田幸二郎, 新谷博一, 日本内科学会雑誌, **68**, 343 (1979).
- 25) 岡田映子, 笈田耕治, “動脈硬化・高脂血症, 循環器NOW 12”, 1996, pp.90-91.
- 26) 笈田耕治, 中井継彦, “高脂血症治療薬, 治療薬ガイド95 (Medical Practice)”, 文光堂, 東京, 1995, pp.599-610.
- 27) 齋藤誠, 石田義裕, 吉田弘之, 入江由佳, 寺川伸江, 岩井章洋, 病院薬学, **26**, 443-450 (2000).