

オキサロール[®]軟膏投与患者では血清 Ca と血清クレアチニン値の定期的モニターを忘れずに！

1. 2012年1月号の透析会誌¹⁾より

2012年1月号の透析会誌に、軽度の腎機能低下 (CCr: 66mL/min) のあった60歳の男性に尋常性乾癬のため、チガソン[®]内服とオキサロール[®]軟膏を併用していたが、全身倦怠感を訴え、血清クレアチニン (Cr) 値 11.16mg に上昇し、BUN 158.2mg/dL、血清 K 値 8.1mEq/L、Ca 濃度 12.4mg/dL と急上昇し、FE_{Na} (尿中 Na 分画排泄率) が 8% と急性腎性腎不全が疑われ、緊急血液透析を必要とする重篤な急性腎不全に至ったことが報告されました¹⁾。今までにビタミン D 外用薬によって高 Ca 血症と腎機能障害の報告はありましたが、緊急透析が必要となった症例ははじめてのことです。この症例は薬物の投与中止とともに 5 回の血液透析により高 Ca 血症、高 K 血症は正常化し、血清 Cr 値は 2.46mg/dL まで低下しました。

2. ビタミン A 中毒による高 Ca 血症は腎障害までは至らない

この文献を読んだ時に、まさか外用塗布薬で全身作用である高 Ca 血症は起こらないだろうと思い、チガソン[®]内服とオキサロール[®]軟膏がともに中止になっていたため、チガソン[®]によるビタミン A 中毒による高 Ca 血症ではないかと疑い、PubMed 検索を行いました。なぜかビタミン A 製剤の添付文書の副作用には高 Ca 血症の記載はありませんが、チガソン[®]をはじめとするビタミン A 中毒²⁾に起因する高 Ca 血症の報告が十数件、報告されています。たとえば腎障害を伴った小児がビタミン A を投与することによって高 Ca 血症になった報告³⁾、透析患者 2 名が、ビタミン A を多く含む栄養剤を摂取することによって重篤な高 Ca 血症を発症した報告⁴⁾ などがあり、腎障害患者では高ビタミン A 血症が起こりやすく、それに伴って高 Ca 血症を起こしやすいことが予測されます。しかし、高ビタミン A 血症によって急性腎障害を発症した報告はもちろん、透析に至ったという報告はありません。

3. ビタミン D 軟膏による高 Ca 血症は腎不全に至る

ただし平山先生¹⁾の報告した症例はオキサロール[®]軟膏の投与を開始して4年4か月後に高 Ca 血症を発症していますので、通常の高 Ca 血症が数週間以内で起こることを考慮すると、時間がかかりすぎるような気がします。また、オキサロール[®]軟膏を使用しているにもかかわらず活性型ビタミン D 濃度が高いことから、健康食品としてビタミン D 剤を摂取していた可能性を否定できないかもしれません。

しかしビタミン D 軟膏による高 Ca 血症によって急性腎不全に至った症例は平山先生の報

告¹⁾によると、わが国だけで15例が報告されており、原因薬物としてはオキサロール[®]軟膏(マキサカルシトール)が12件と最も多く、ドボネックス[®]軟膏(カルシポトリオール)2件、ボンアルファ[®]軟膏(タカルシトール)1件で、いずれも血清Ca濃度は11.4~15.3mg/dLで、血清クレアチニン値は全員、腎不全レベルまで上昇しています。

4.オキサロール[®]軟膏、オキサロール[®]注のインタビューフォームによると

ビタミンDは近年、多様な作用を有することが分かっており、細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用によって、尋常性乾癬等の角化異常症の治療薬として期待されるようになりました。しかし血清Ca濃度の上昇がネックになっており、その作用が弱いマキサカルシトールが、尋常性乾癬、魚鱗癬群、掌蹠角化症、掌蹠膿疱症に臨床使用されています。

オキサロール[®]注のインタビューフォームによると、健康成人男子5例にマキサカルシトール3.3μg/回を1回目投与時のAUCは354±135pg・h/mLになったと記載されています。一方、オキサロール[®]軟膏のインタビューフォームによると、尋常性乾癬患者4例にマキサカルシトール軟膏(マキサカルシトールとして50μg/g)4gを1日1回3日間塗擦した試験(添付文書の最大用量は1日10g)では1日目のAUCは4177±2369 pg・h/mLであったと記載されており、軟膏の用量がやや多めであるものの、通常用量の静注投与時の11.8倍も高いことが分かります。つまり高Ca血症を起こしやすいことが周知されているオキサロール[®]注よりもオキサロール[®]軟膏の方が高Ca血症を起こしやすく、腎障害の発症リスクも高いことが予測されます。したがって、たとえ皮膚科であってもビタミンD軟膏投与時には血清Ca濃度および血清Cr濃度の定期的測定が必要と考えられます。

特に既存の腎機能低下のある症例が15例中8例と多く、そのうち3例では投与8~17日の早期に腎機能の急速悪化を認めているため、既存の腎機能低下症例にはビタミンD軟膏を投与を避けるか、もし投与する際には1~2週間ごとに血清Cr濃度・血清Ca濃度のモニタリングが必要と考えます。Ca製剤の服用やCa含有サプリメント摂取を避けるよう指導することも大切です。また腎障害を発症しやすい高齢者、腎毒性薬物あるいはNSAIDsやACE-I、ARBなどの腎虚血を誘発する薬物が併用されている症例も要注意と思われます。

5. 高Ca血症による急性腎障害

重篤な高Ca血症は輸入細動脈を収縮させ、腎血流量低下による腎障害を起こします⁵⁾。また腎実質内のカルシウム塩沈着による腎障害をもたらすこともあります。重篤な腎障害に進行させないためには他の腎毒性薬物の併用を避けることも重要です。ちなみに今回の症例には、NSAIDsが投与されていたことも腎機能悪化の原因かもしれません。高Ca血症が原因の場合には、血液透析の施行、あるいはカルシニンやビスホスホネートの投与などを考慮してもよいかもしれません。

追伸:この報告は2012年日経メディカル9月号の26~27ページにも紹介されています。

引用文献

- 1) 平山 尚, 他: 活性型ビタミン D3 外用剤により高カルシウム血症をきたし緊急透析を要した急性腎不全の 1 例. 透析会誌 45: 63-68, 2012.
- 2) Horber FF, et al: Impaired renal function and hypercalcemia associated with etretinate. Lancet, 324: 1093, 1984.
- 3) Doireau V, et al: Vitamin A poisoning revealed by hypercalcemia in a child with kidney failure. Arch Pediatr 3: 888-890, 1996.
- 4) Fishbane S, et al: Hypervitaminosis A in two hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 25: 346-349, 1995.
- 5) Perazella MA: Renal vulnerability to drug toxicity. Clin J Am Soc Nephrol 4: 1275-1283, 2009.