

# フェノフィブラートによる腎機能障害の検討(1)



第54回日本痛風・尿酸核酸学会総会  
2021年2月12日

両国東口クリニック 大山博司、諸見里仁、つばさクリニック 大山恵子  
帝京大学医学部付属新宿クリニック 藤森新



MEDICAL CORPORATION TSUBASA

# 日本痛風・尿酸核酸学会 COI開示

大山博司

演題発表に関連し、開示すべきCOI関係にある  
企業などはありません。

# 背景

○フェノフィブラートは脂質異常症(高トリグリセリド血症)の治療薬であるが、尿酸降下作用も有するため、メタボリックシンドロームを合併しやすい痛風・高尿酸血症の患者に使用することが多い。

○フィブラート系薬物を使用している際に血清クレアチニン(SCR)の上昇を経験することがあるが、フェノフィブラートによる腎障害は市販後調査では0.99-3.03%と報告されており頻度は高くない。

○欧米ではフェノフィブラート関連腎毒性(fenofibrate-associated nephrotoxicity)が提唱されている(Am J Health-Syst Pharm 2013;70:1219-1225)。

○韓国からはフェノフィブラート投与中の患者のおよそ半数にSCR 0.1mg/dL以上の上昇、1/3の患者に推算糸球体濾過量(eGFR)10mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の低下がみられたという報告がある(Korean J Fam Med 2017;38:192-198)。

# 目的

我々の施設でフェノフィブラートが投与されている患者を対象にフェノフィブラート投与による腎機能障害について検討する。

# 対象

わが国で、フェノフィブラートの錠剤(トライコア錠、リピディル錠)が発売された2011年12月1日から2020年8月31日までに、当院においてフェノフィブラートが投与された患者159例を対象とした。

# 方法

フェノフィブラート投与前、投与1-3か月後、6か月後、12か月後の各時期における腎機能(SCR、eGFR)、血清尿酸値(SUA)、脂質プロファイル(トリグリセリド; TG、LDLコレステロール; LDL-C、HDL-C)を調べ、フェノフィブラート投与による変化を比較検討した。

検査値の推移についての有意差検定は対応あるstudent t検定で行った。

表1.フェノフィブラートが投与された脂質異常症を合併した痛風患者159例の患者背景

年齢 49.3±8.1 歳 (29~76)	脂質関係		尿酸関係	
	TG(mg/dL)	738.4±380.2 (113~2452)	SUA(mg/dL)	6.2±1.2 (3.4~10.2)
性別 (男性/女性) 157人/2人	LDL-C(mg/dL)	103.7±31.5 (36~217)	SUA≤7.0mg/dL	126人(79.2%)
	HDL-C(mg/dL)	44.0±9.9 (26~86)	SUA≤6.0mg/dL	60人(37.7%)
合併症 高血圧 35人 糖尿病 4人 *肝障害 79人	TG≥500mg/dL	115人(72.3%)	尿酸降下薬投与	154人(96.9%)
	脂質異常改善薬投与		ベンズブロマロン	93人 (12.5~100mg)
	ベザフィブラート	10人	フェブキソスタット	36人 (10~60mg)
	ロスバスタチン	7人	トピロキソスタット	19人 (80~160mg)
	アトルバスタチン	2人	アロプリノール	15人 (50~400mg)
	腎機能関係		プロベネシド	1人 (500mg)
	SCR(mg/dL)	0.83±0.15 (0.40~1.22)	無	5人
	SCR≥1.0mg/dL	22人(13.8%)	尿酸排泄促進薬とXOR阻害薬の併用	11人
	eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	81.2±18.8 (49~179)		
	eGFR<60 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	17人(10.7%)		

\*肝障害:AST≥50、ALT≥50、γGTP≥100のいずれかを満たす

## 表2.フェノフィブラート投与前後の尿酸と脂質の検査値の推移

	投与前 (n=159)	投与1-3か月後 (n=154)	投与6か月後 (n=150)	投与1年後 (n=135)
<b>尿酸関係</b>				
SUA(mg/dL)	6.2±1.2 (3.4~10.2)	5.5±1.3*** (2.9~11.2)	5.4±1.1*** (3.3~11.8)	5.4±1.0*** (3.3~11.6)
SUA≤6.0mg/dL	60人(37.7%)	115人(74.5%)	116人(77.3%)	105人(77.8%)
<b>脂質関係</b>				
TG(mg/dL)	738.4±380.2 (113~2452)	315.4±243.5*** (51~1850)	292.7±218.4*** (83~1783)	315.8±221.3*** (100~1436)
LDL-C(mg/dL)	103.7±31.5 (36~217)	124.5±32.5*** (49~217)	126.4±31.3*** (50~241)	127.5±30.9*** (54~206)
HDL-C(mg/dL)	44.0±9.9 (26~86)	51.6±13.1*** (19~116)	52.4±12.4*** (15~88)	52.0±11.7*** (15~94)
TG≥500mg/dL	115人(72.3%)	19人(12.3%)	17人(11.3%)	18人(13.3%)
TG≥1000mg/dL)	33人(20.8%)	2人(1.3%)	2人(1.3%)	4人(3.0%)

\*p<0.05 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*p<0.01 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*\*p<0.001 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

### 表3.フェノフィブラート投与前後の腎機能の推移

	投与前 (n=159)	投与1-3か月後 (n=154)	投与6か月後 (n=150)	投与1年後 (n=135)
SCR (mg/dL)	0.83±0.15 (0.40~1.22)	0.97±0.20 *** (0.55~1.54)	0.99±0.18 *** (0.48~1.53)	0.96±0.17 *** (0.48~1.49)
SCRが上昇した患者数		141人(91.6%)	142人(94.7%)	127人(94.1%)
SCRが0.1mg/dL以上 上昇した患者数		95人(61.7%)	107人(71.3%)	97人(71.9%)
SCRが0.3mg/dL以上 上昇した患者数		6人(3.9%)	14人(9.3%)	10人(7.4%)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	81.2±18.8 (49~179)	69.2±14.7 *** (41~124)	66.7±14.5 *** (40~110)	68.3±14.2 *** (39~110)
eGFRが低下した患者数		141人(91.6%)	143人(95.3%)	129人(95.6%)
eGFRが10mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上低下した患者数		91人(59.1%)	107人(70.9%)	99人(73.3%)
eGFRが30mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上低下した患者数		5人(3.3%)	9人(6.0%)	8人(5.9%)

\*p<0.05 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*p<0.01 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*\*p<0.001 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

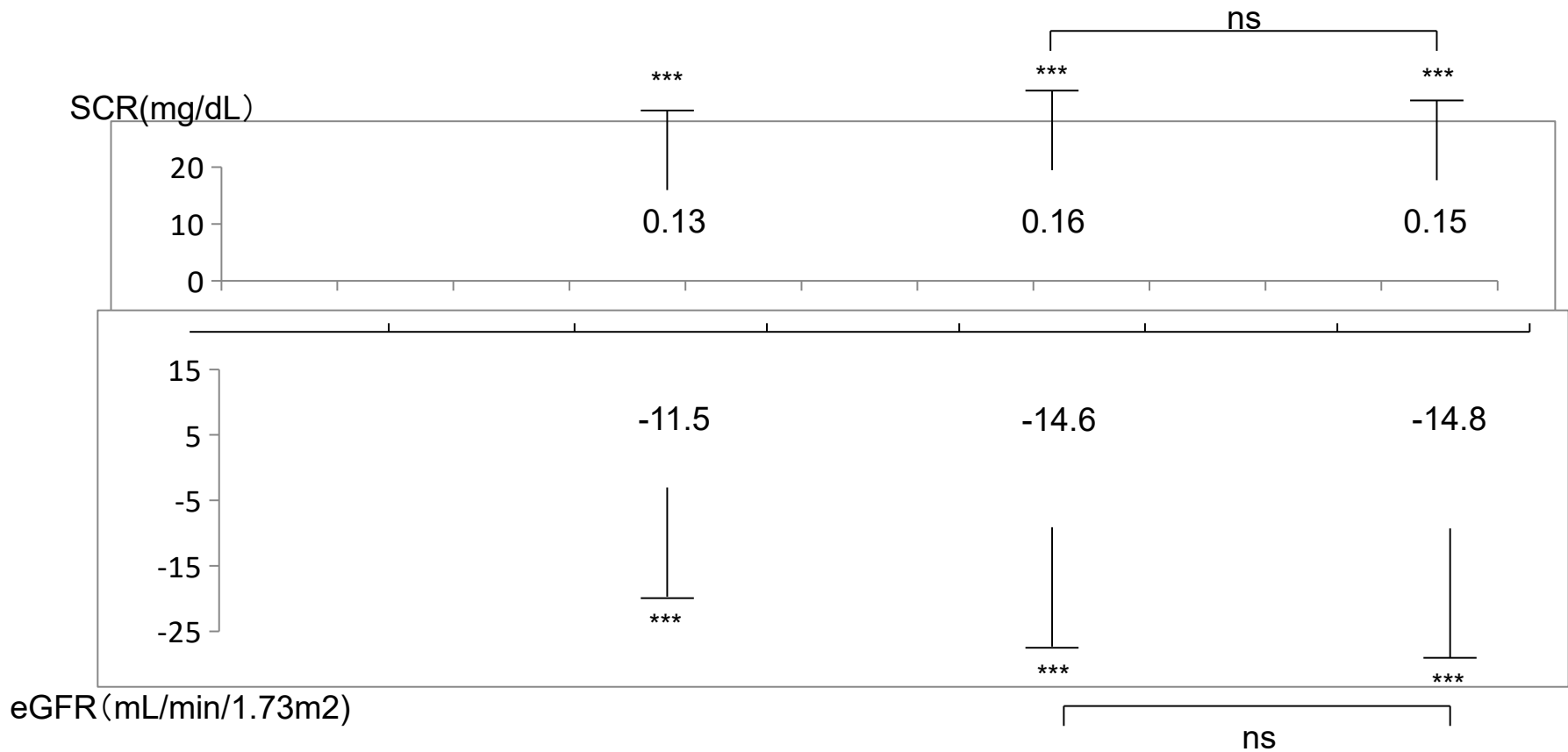


図1.フェノフィブラート投与時のSCRとeGFRの変化量

\*\*\*P<0.001:投与前 対 1-3か月後、6か月後、1年後



# 表4.容量別フェノフィブラート投与前後の尿酸と腎機能の推移

		投与前 160mg (n=148) 80mg (n=11)	投与1-3か月後 160mg (n=143) 80mg (n=11)	投与6か月後 160mg (n=139) 80mg (n=11)	投与1年後 160mg (n=125) 80mg (n=10)
SUA (mg/dL)	160mg	6.1±1.1	5.4±1.3***	5.4±1.1***	5.4±1.0***
	80mg	7.5±1.2	6.5±1.1*	5.9±1.0**	5.7±0.7**
SCR (mg/dL)	160mg	0.83±0.15	0.97±0.20***	1.00±0.19***	0.97±0.18***
	80mg	0.84±0.12	0.92±0.12**	0.94±0.14***	0.95±0.11***
SCRの変化量	160mg		0.14(16.9%)	0.17(20.5%)	0.14(16.9%)
	80mg		0.08(9.5%)	0.1(11.9%)	0.11(13.1%)
SCRが0.1mg/dL以上 上昇した患者数	160mg		90人(61.7%)	102人(71.3%)	90人(71.9%)
	80mg		5人(45.5%)	5人(45.5%)	7人(70.0%)
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	160mg	81.4±19.2	69.1±15.0 ***	66.4±14.6***	68.3±14.5***
	80mg	79.0±12.7	71.0±9.7**	69.6±13.1***	67.5±10.4***
eGFRの変化量	160mg		-12.3(15.1%)	-15.0(18.4%)	-13.1(16.1%)
	80mg		-8(10.1%)	-9.4(11.9%)	-11.5(14.6%)
eGFRが10mL/min/1.73m <sup>2</sup> 以上低下した患者数	160mg		87人(59.1%)	102人(70.9%)	91人(73.3%)
	80mg		4人(36.4%)	5人(45.5%)	8人(80%)

\*p<0.05 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*p<0.01 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*\*p<0.001 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

表5.ベザフィブラート400mgをフェノフィブラート160mg  
へ変更した7例における検査値の推移

	変更前 (n=7)	変更1-3か月後 (n=7)	変更6か月後 (n=6)	変更1年後 (n=7)
SUA(mg/dL)	6.8±0.5 (6.2~7.4)	5.4±0.8*** (4.4~6.5)	5.3±1.3 * (4.1~6.9)	5.0±1.1** (3.9~7.0)
腎機能				
SCR(mg/dL)	0.84±0.12 (0.68~1.05)	0.96±0.13** (0.77~1.11)	0.95±0.10 * (0.85~1.13)	0.91±0.09 * (0.75~1.02)
eGFR(mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	78.4±12.6 (59~96)	67.7±9.8 ** (55~83)	68.0±8.6 (54~79)	70.4±8.2 * (60~85)
血清脂質				
TG(mg/dL)	525.3±421.4 (132~1333)	240.0±144.3 (108~507)	415.8±397.3 (108~1202)	383.0±313.8 (128~1045)
LDL-C(mg/dL)	116.0±37.8 (60~161)	122.9±30.9 (82~173)	117.7±40.8 (50~154)	106.0±26.7 (56~144)
HDL-C(mg/dL)	50.6±10.5 (33~64)	53.4±9.0 (45~66)	53.7±11.9 (33~69)	51.7±9.1 (47~63)

\*p<0.05 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*p<0.01 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

\*\*\*p<0.001 投与前 対 投与1-3か月後、投与6か月後、投与1年後

# 想定されているフェノフィブラートによる 腎機能低下(SCR上昇)機序

---

クレアチニン代謝の変化(腎機能低下は見かけ上)

1、体内におけるクレアチニン産生 ↑

(Nephron. 2002;92:536-41)

2、近位尿細管におけるクレアチン分泌を拮抗阻害

(Pharmacotherapy 2001;21:1145-9)

腎機能低下によるSCR上昇

1、プロスタグランディン産生の抑制→輸入細動脈拡張 ↓

→糸球体毛細管内圧 ↓、腎灌流量 ↓

(J Pharmacol Exp Ther. 2008;324:658-63)

---

# フェノフィブラートの臨床的有用性

---

○脂質異常症の改善 (TG↓、HDL-C↑、LDL-C↓)

○高尿酸血症の改善 (UA↓)

○アルブミン尿の改善、糖尿病性腎症の進行抑制

(Diabetology 2011;54:280-90、Curr Ther Res Clin Exp 2003;64:434-46)

○血管内皮機能改善 (Atherosclerosis 2015;242:295-302)

○心血管イベント抑制 (Lancet 2005;366:1849-61、Diabetes Care 2012;35:218-25)

---

## まとめ

- フェノフィブラート投与によってTGは有意に低下し、LDL-CとHDL-Cは有意に上昇した。
- フェノフィブラート投与によってSUAは有意に低下した。
- フェノフィブラート投与によって90%以上の患者でSCRが上昇し、eGFRが低下した。
- フェノフィブラート投与によって60%前後の患者でSCR1.0mg/dL以上の上昇がみられ、eGFR10mL/min/1.73m<sup>2</sup>以上の低下がみられた。これらの変化(腎機能低下)は投与6か月までは進行したが、1年後は6か月後と同等であった。

## 結語

フェノフィブラートによる腎機能障害は市販後調査等で報告されているSCR上昇(0.99~3.03%)に比べてかなり高頻度であることが判明した。

フェノフィブラート投与に当たっては益と害のバランスを考慮し、投与中は定期的に腎機能検査を行うことが重要と考えられた。