

フェノフィブラートによる腎機能障害の検討(2)



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

○脂質異常症(高トリグリセリド血症)治療薬のフェノフィブラートは良好な尿酸降下作用を有するが、多くの患者で腎機能低下(SCR上昇、eGFR低下)をきたすことを演題O-16で報告した。

○フェノフィブラートによる腎機能低下は可逆的であるとする報告が多い(FIELD study: Diabetologia 54:280,2011、ACCORD lipid trial: Diabetes Care 35:1008,2012)。

目的

フェノフィブラートによる腎機能低下の可逆性を検討する。

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例の中で、何らかの理由で投与中止となった47例の患者を対象とした。

方法

フェノフィブラート中止の理由を調べるとともに、中止後も通院を続けている患者についてフェノフィブラート投与前、投与中、中止後の腎機能(SCR、eGFR)を比較した。

表1.フェノフィブラートが中断された脂質異常症を合併した痛風患者47例の患者背景(投与前)

年齢 49.0±8.2歳 (29~76)	脂質関係		尿酸関係	
	TG(mg/dL)	719.7±335.7 (113~2452)	SUA(mg/dL)	6.4±1.2 (3.9~9.5)
性別 (男性/女性) 47人/0人	LDL-C(mg/dL)	109.4±30.5 (36~217)	SUA≤7.0mg/dL	36人(76.6%)
	HDL-C(mg/dL)	42.4±8.7 (26~86)	SUA≤6.0mg/dL	15人(31.9%)
合併症 高血圧 11人 糖尿病 2人 *肝障害 33人 (70.2%)	TG≥500mg/dL	39人(83.0%)	尿酸降下薬投与 ベンズブロマロン	47人(100%) 26人 (12.5~100mg)
	脂質異常改善薬投与 アトルバスタチン	1人 1人	フェブキソスタット	10人 (20~60mg)
	腎機能関係		トピロキソスタット	8人 (80~160mg)
	SCR(mg/dL)	0.90±0.17 (0.52~1.22)	アロプリノール	3人 (50~200mg)
	SCR≥1.0mg/dL	13人(27.6%)	プロベネシド	1人 (500mg)
	eGFR(mL/min/1.73m ²)	75.6±16.9 (49~122)	無	0人
	eGFR<60 mL/min/1.73m ²	13人(27.6%)	尿酸排泄促進薬とXOR阻害薬の併用	2人

*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が中止された47例の中止理由と投与期間

中止理由	例数(人)	投与期間(年)
転院、通院中止	25	2.90±2.17 (0.36~8.6)
腎障害	10 (腎機能低下9、腎結石1)	1.25±1.37 (0.42~5.01)
肝障害	3 (肝機能障害2、胆石1)	3.00±2.94 (0.21~6.07)
薬物変更	6 (アトルバスタチン2、ベマフィブラート1 ω3-脂肪酸エチル3)	2.16±2.27 (0.36~5.80)
コントロール良好 (薬物不要)	2	5.75±0.88 (5.13~6.38)
その他	1	3.08
全体	47	2.59±2.17 (0.21~7.97)

表3.フェノフィブラート投与前、投与前中、中止後の腎機能の推移

	投与前 (n=47)	投与前1-3か月後 (n=46)	中止直前 (n=41)	中止2-4か月後 (n=22)
SCR (mg/dL)	0.90±0.17 (0.52~1.22)	1.05±0.26 *** (0.55~1.54)	1.08±0.26 *** (0.56~1.96)	0.95±0.23 (0.52~1.54)
SCRが上昇した患者数		43人(93.5%)	38人(92.7%)	11人(50.0%)
SCRが0.1mg/dL以上 上昇した患者数		28人(60.9%)	29人(70.7%)	5人(22.7%)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	81.2±18.8 (51~122)	66.1±17.7 *** (41~124)	62.7±17.3 *** (31~120)	72.5±20.5 (40~131)
eGFRが低下した患者数		43人(93.5%)	38人(92.7%)	10人(45.5%)
eGFRが10mL/min/1.73m ² 以上低下した患者数		25人(54.3%)	29人(70.7%)	3人(13.6%)

*p<0.05 投与前 対 投与前1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

**p<0.01 投与前 対 投与前1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

***p<0.001 投与前 対 投与前1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

表4. フェノフィブラート中止後も通院継続している21症例の
フェノフィブラート投与前、投与中、中止後の腎機能の推移

	投与前 (n=21)	投与1-3か月後 (n=21)	中止直前 (n=21)	中止2-4か月後 (n=21)
SCR (mg/dL)	0.94±0.16 (0.52~1.22)	1.08±0.23 *** (0.55~1.54)	1.16±0.29 *** (0.56~1.96)	0.96±0.23 (0.52~1.54)
SCRが上昇した患者数		19人(90.5%)	19人(90.5%)	10人(47.6%)
SCRが0.1mg/dL以上 上昇した患者数		14人(66.7%)	18人(85.7%)	5人(23.8%)
eGFR (mL/min/1.73m ²)	72.2±15.3 (51~122)	63.0±18.4*** (41~124)	59.7±19.6 *** (31~120)	71.0±19.8 (40~131)
eGFRが低下した患者数		19人(90.5%)	19人(90.5%)	10人(47.6%)
eGFRが10mL/min/1.73m ² 以上低下した患者数		12人(57.1%)	18人(85.7%)	3人(14.3%)

薬物投与期間
平均1.2±0.3年
(0.2~6.3年)

*p<0.05 投与前 対 投与1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

**p<0.01 投与前 対 投与1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

***p<0.001 投与前 対 投与1-3か月後、中止直前、中止2-4か月後

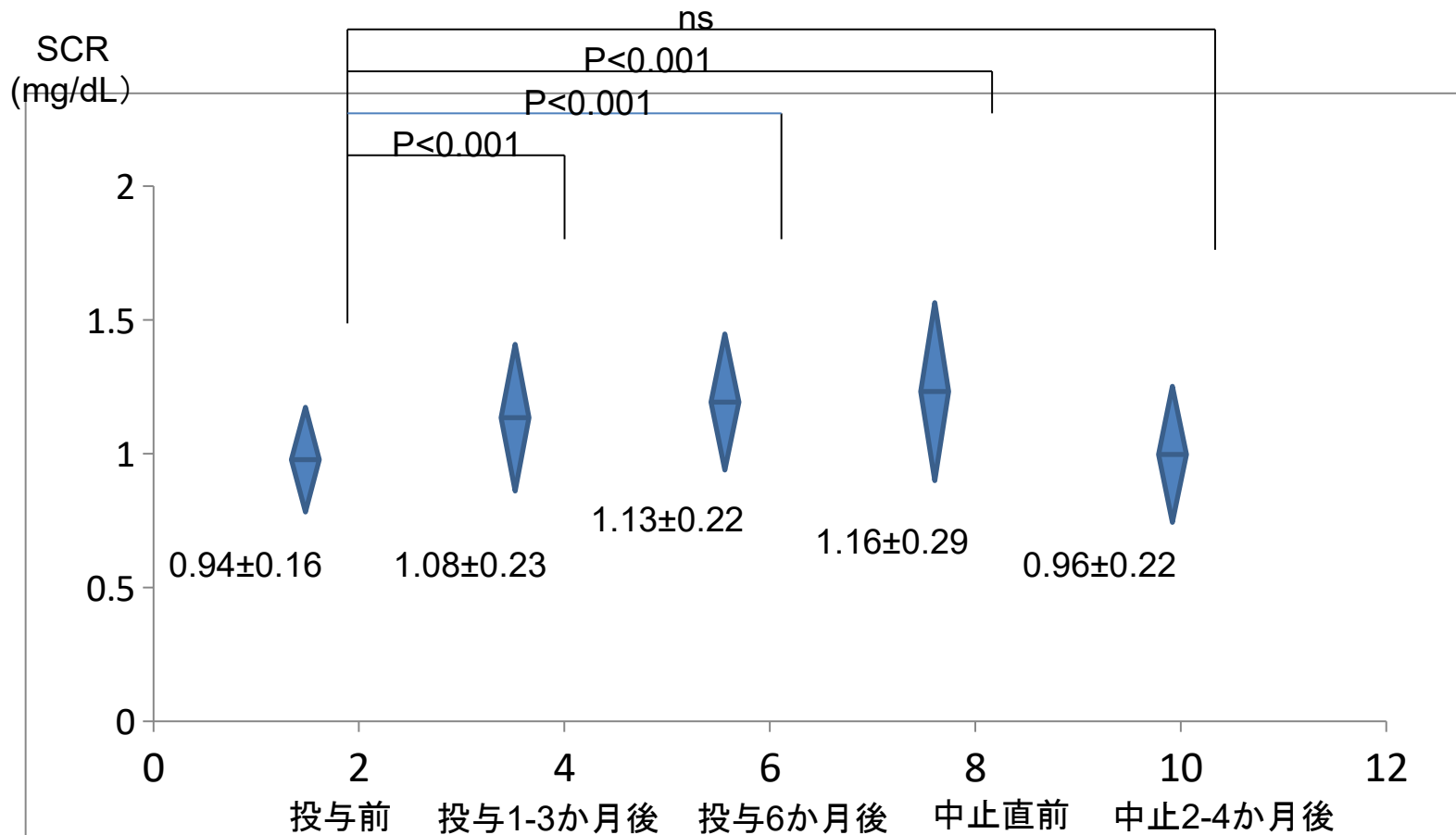


図1.フェノフィブラート中止後も通院継続している21例のフェノフィブラート投与前、投与中、中止後のSCRの推移

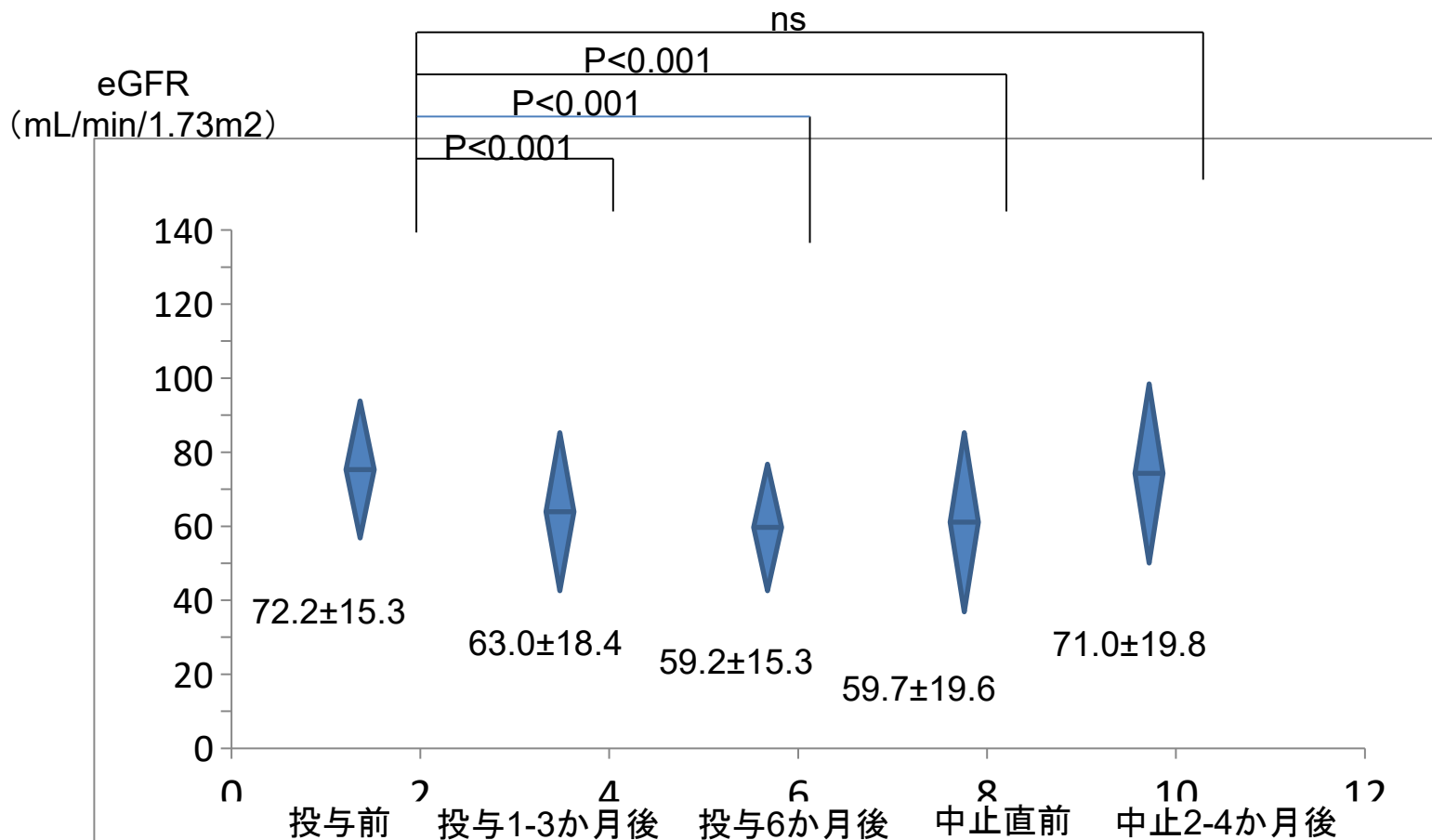


図2.フェノフィブラート中止後も通院継続している21例の薬剤投与前、投与中、中止後のeGFRの推移

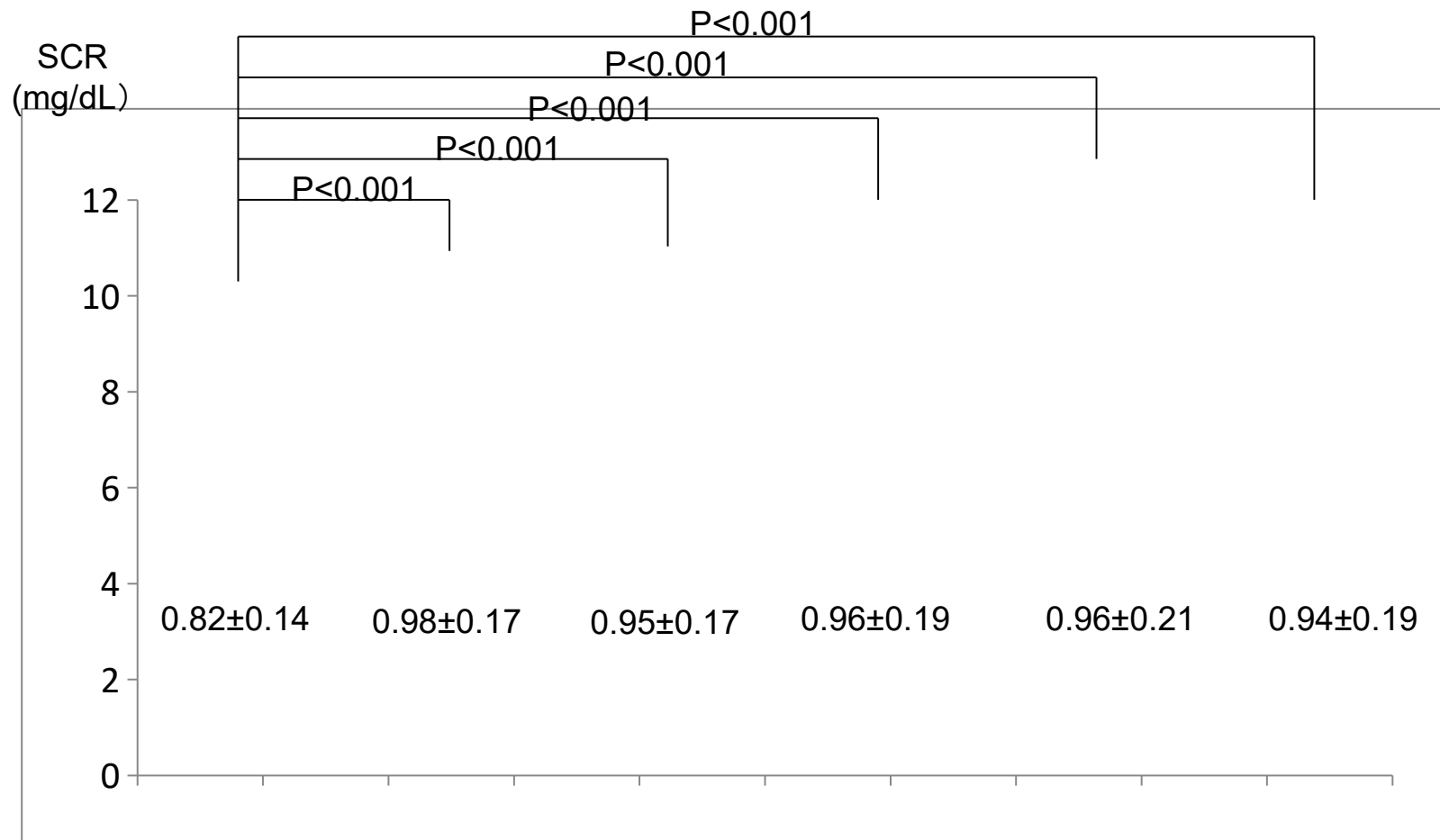


図3.フェノフィブラート5年以上継続33例のSCRの推移

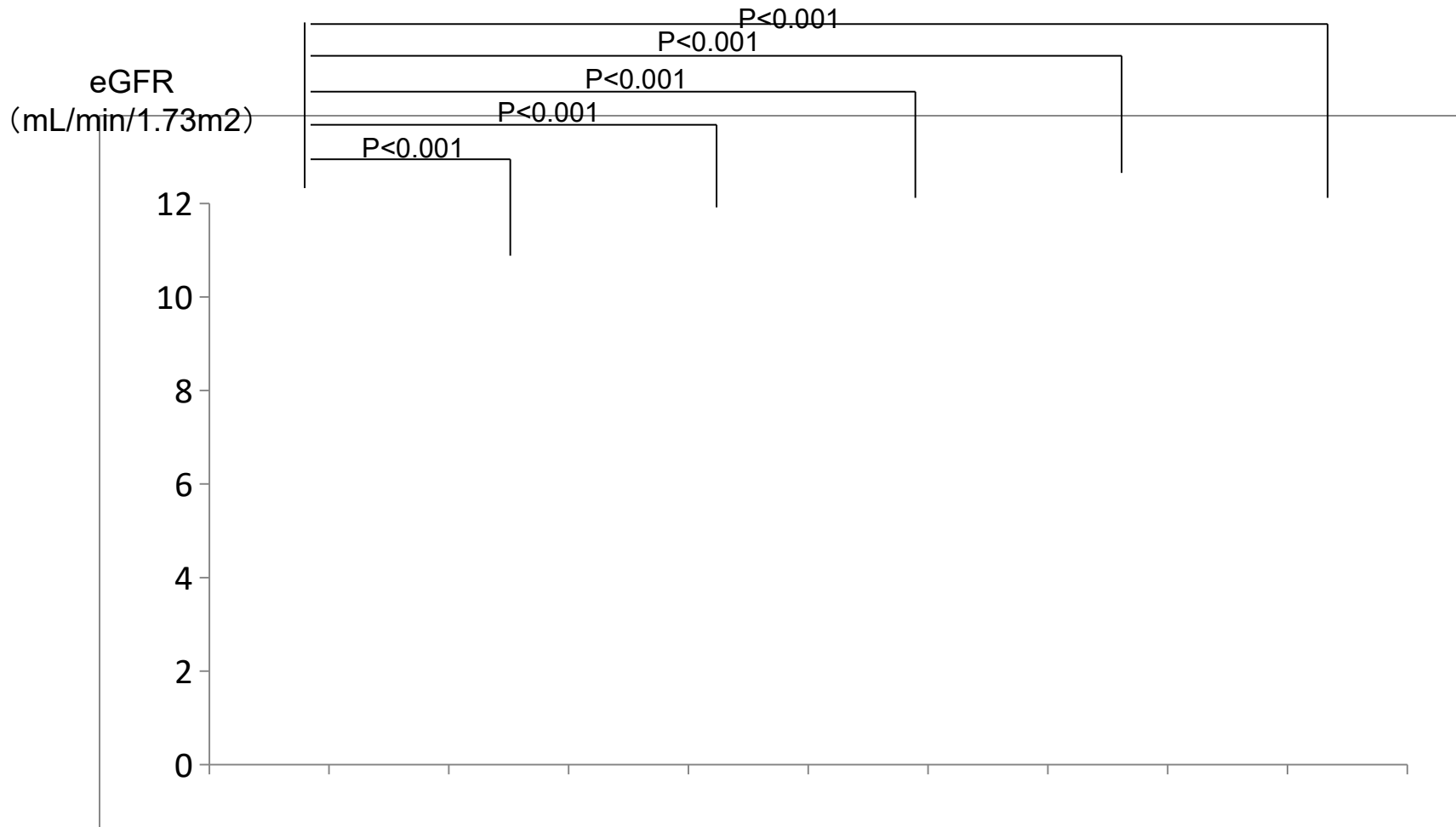


図4.フェノフィブラート5年以上継続33例のeGFRの推移

まとめ

- フェノフィブラート中断理由で最多は通院中止ないしは転院であった。
- 腎障害が原因でフェノフィブラートを中止した症例は10例存在し、9例が腎機能低下(SCR上昇、eGFR低下)によるものであった。
- フェノフィブラート中止後の腎機能低下(SCR上昇、eGFR低下)の回復程度に投与期間の影響は見られなかった。
- フェノフィブラートが中止されると腎機能は薬物投与前に復しており、フェノフィブラートによる腎機能低下(SCR上昇、eGFR低下)は可逆的であることが確認できた。
- フェノフィブラートによる腎機能低下(SCR上昇、eGFR低下)は多くの患者で2年後以降は進行しなかったが、中には進行する患者、回復する患者が少数例見受けられた。

結語

小数例の後方視的な検討ではあるが、フェノフィブラートによる腎機能障害は可逆的であることが確認できた。

フェノフィブラートによる腎機能障害は1年後以降に進行することは稀であるが、進行する患者では薬物中止も考慮した方が良いと考えられた。