ゾニサミド投与中に腎尿路結石をきたした3例

林 篤^{*1}・花田 卓也^{*1}・神田 貴行^{*1}・神崎 晋^{*1}
笠置 綱清^{*2}・難波由喜子^{*3}・岡 明^{*3}・宇都宮 靖^{*4}

要 旨

ゾニサミド (ZNS) 投与中に腎尿路結石を発症した3例について報告する。

症例1は1歳8カ月女児。右単腎症あり。1歳4カ月時にWest症候群と診断されZNS等による治療中であつた。ACTH療法開始約3週間後に、右尿管結石による腎後性腎不全を呈した。

症例2は14歳女児。12歳時に混合性結合組織病を発症しプレドニゾロン投与中。症候性局在関連てんかんとしてZNS投与中であつたが、開始約4カ月後に右尿管結石を発症した。

症例3は18歳男性。特発性局在関連てんかんとしてZNS投与が開始された。不眠症に対してベンゾジアゼピ

ン系薬を併用。ZNS投与約5カ月後に右尿管結石を発症した。3症例ともアルカリ尿または高カルシウム尿症が確認され、腎尿路結石の形成に関与した可能性があつた。ZNS投与中には定期的に検尿や腎エコーを施行するなど、腎尿路結石に対する観察を十分に行う必要があると考えられた。

序 言

ゾニサミド (以下、ZNS) の副作用として尿路結石症をきたすことが知られているが、本邦での報告は少ない^{1)~6)}。また、この副作用としての尿路結石症は、従来、寝たきりなど重症心身障害児 (者) 例¹⁾²⁾³⁾またはACTH療法併用例⁴⁾⁵⁾などZNS以外にも尿路結石のリスクの高い例での報告が多い。今回、私達は、ZNS投与中に腎尿路結石を発症した3例を経験したので、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例1:1歳8カ月女児。

主訴:肉眼的血尿、腎機能障害。

家族歴:腎尿路結石の家族歴なし。母と母のいとこにてんかん。

現病歴:3カ月で頻定なく、7カ月時に精神運動発達遅滞、右単腎および先天性白内障を指摘された。1歳4カ月時に強く閉眼して顔をしかめる発作が出現。シリーズ形成がありWest症候群と診断。ニトラゼパム(NZP)、バルプロ酸(VPA)、ZNSを開始された。1999年12月(1歳6カ月時)発作コントロールのため当院脳神経小児科

*1鳥取大学医学部 周産期小児医学分野
(〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1)

*2鳥取大学医学部 母性・小児家族看護学

*3鳥取大学医学部 脳神経小児科学

*4鳥取県立中央病院 小児科

Three cases of urolithiasis during treatment with zonisamide

Atsushi Hayashi^{*1}, Takuya Hanada^{*1},
Takayuki Kohda^{*1}, Susumu Kanzaki^{*1},
Tunakiyo Kasagi^{*2}, Yukiko Nanba^{*3},
Akira Oka^{*3}, Yasushi Utsunomiya^{*4}

*1Division of Pediatrics and Perinatology, Faculty of Medicine, Tottori University

*2Department of Maternal and Pediatric Family Nursing, Faculty of Medicine, Tottori University

*3Department of Child Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University

*4Department of Pediatrics, Tottori Prefectural Central Hospital

Key words:ゾニサミド

腎尿路結石

アルカリ尿

高カルシウム尿症

入院。2000年1月14日からACTH治療が開始された。同年2月6日、ACTH開始後24日目に乏尿、肉眼的血尿が出現。BUN 89 mg/dl, Cr 2.1 mg/dl と急性腎不全を呈したため当科紹介となった。

入院時理学所見：身長 80.2 cm (+0.21 SD) 体重 11 kg (+0.75 SD)。意識清明。追固視あり。シリーズ形成のある発作の出現あり。姿勢は腹臥位で頭を挙上させ両手、膝で支持、座位は腰をささえて可能な状況。四肢の変形なし。遠城寺式発達指数ではDQ 33(運動6.5カ月、社会性5.0カ月、言語性4.0カ月)。やや元気がなくうなり声を上げることが多い状況であったが胸腹部異常所見はなかった。

検査所見(表)：ACTH療法前の血液・尿検査では特に異常値はなく、ZNS血中濃度は12.0 $\mu\text{g/ml}$ と治療域濃度(10~30 $\mu\text{g/ml}$)であった。急性腎不全発症時の血液検査でBUN, Crの上昇と高カリウム血症を示したが、血液ガス検査では代謝性アシドーシスはなかった。尿のpHは6.0, 尿Ca/Crは0.48と高カルシウム尿症が確認された。

入院後経過(図1)：ACTH開始24日目に肉眼的血尿が出現し急性腎不全を呈したが、腎エコーでは右単腎および右腎盂拡大が確認され(図2)、尿閉による腎後性腎

不全と考えられた。輸液および利尿剤による治療に対する反応は良好で、尿量の改善とともにBUN, Cr値は低下した。2月8日には右腎盂開大も消失した。その後、おむつ内に砂状の結石排石が確認され、尿路結石症と診断した。結石成分分析ではリン酸カルシウム61%, 炭酸カルシウム39%であった。3月16日に施行したレノグラム検査では右腎は正常、左腎は無機能型を示した。ZNSは漸減中止となり、その後結石の再発はない。

症例2：14歳女児。

主訴：腹痛、嘔吐、発熱。

既往歴・家族歴：急性虫垂炎のため虫垂切除術(2003年8月)。腎尿路結石の家族歴なし。

現病歴：2002年5月、混合性結合組織病(MCTD)と診断され、ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン(PSL), アザチオプリン等で加療。PSLは20 mg/dayの維持量で外来加療中であった。MCTD治療開始時にけいれん重積発作が出現し、頭部MRIで側頭葉および海馬周辺の萎縮が確認された。2003年6月に無熱性けいれんをきたし、症候性局在関連てんかんとしてカルバマゼピンが開始されたが、約10日後に薬疹が出現したためZNSに変更となった。なお、ZNS血中濃度は30.1 $\mu\text{g/ml}$ であった。

表1 入院時および急性腎不全発症時検査所見(症例1)

入院時				
血液一般				
WBC	10,400 / μ l	TP	6.4	g/dl
Hb	11.7 g/dl	Alb	3.9	g/dl
Ht	35.9 %	AST	24	IU/l
血液ガス		ALT	12	IU/l
pH	7.334	LDH	229	IU/l
HCO ₃ ⁻	21.0 mmol/l	CPK	93	IU/l
BE	-3.9 mmol/l			
生化学				
Na	141 mEq/l	尿検査		
K	3.8 mEq/l	比重	1.017	
Cl	108 mEq/l	pH	7.0	
BUN	13 mg/dl	蛋白	-	
Cr	0.3 mg/dl	潜血	-	
Ca	9.4 mg/dl	RBC	-	
P	5.3 mg/dl	WBC	5-9/hpf	
ALP	779 IU/l			
		尿Ca/Cr比	0.01	
ZNS濃度 12.0 μ g/ml				

急性腎不全発症時				
血液一般				
WBC	33,000 / μl	TP	5.3	g/dl
Hb	11.5 g/dl	Alb	3.3	g/dl
Ht	35.1 %	AST	46	IU/l
血液ガス		ALT	21	IU/l
pH	7.407	LDH	594	IU/l
HCO3-	21.9 mmol/l	CPK	60	IU/l
BE	-3.9 mmol/l	CRP	0.74 mg/dl	
生化学				
Na	141 mEq/l	尿検査		
K	5.3 mEq/l	比重	1.014	
Cl	102 mEq/l	pH	6.0	
BUN	89 mg/dl	蛋白	1+	
Cr	2.1 mg/dl	潜血	3+	
Ca	9.3 mg/dl	RBC	無数	
P	6.2 mg/dl	WBC	20-29/hpf	
ALP	182 IU/l	尿Ca/Cr比 0.48

図1 入院後経過 (症例1)

図2 腎エコー (症例1)
右腎盂の拡大 (白矢印) を示す

2003年12月27日(開始約6カ月経過後), 右下腹部痛および頻回の嘔吐が出現し近医入院。入院後, 輸液および抗生剤で治療が開始されたが高熱が持続。腹痛, 嘔吐増強し, CRP 22 mg/dl と高値を示したため, 12月29日に当科紹介入院となった。

入院時理学所見: 咽頭発赤なく, 心音, 呼吸音にも異常なし。腹部所見で右側腹部圧痛と右背部痛を認めた。筋性防御なし。

検査所見: 血液一般, 生化学検査は異常なし。CRP は 23.04 mg/dl と高値を示した。尿 pH は 8.0 とアルカリ尿であり, 尿沈渣で赤血球および白血球が検出された。尿 Ca/Cr は入院時 0.03 であった (4カ月前は 0.33)。尿培養および血液培養の結果は陰性であった。腎エコーで右腎盂開大があり, 腹部 CT で右尿管に結石が確認された (図3)。

入院後経過: 右尿管結石症と診断。尿路感染症も合併

図3 腹部CT (症例2)
右尿管の結石 (白矢印) を示す。

図4 腹部CT (症例3)
右膀胱尿管移行部の結石 (白矢印) を示す。

していると考えられたため、輸液、抗生剤、鎮痛薬で治療を行った。入院3日目には嘔吐および腹痛が消失。入院8日目には腎エコーで右水腎症消失を確認した。結石の排石時期は不明で、結石分析はできなかった。ZNSは中止としプリミドンに変更し尿路結石の再発はない。

症例3：18歳男性。

主訴：腹痛，肉眼的血尿。

既往歴：神経症および不眠症のため近医にてパロキセチン塩酸塩，ロフラゼパ酸エチル，クロキサザラムおよび塩酸トラゾドンなど抗うつ薬，ベンゾジアゼピン系で加療中。

現病歴：2001年9月からけいれん発作が出現し特発性局在関連てんかんと診断され，2002年1月から，ZNS投与開始。2002年6月2日（ZNS開始約5カ月後）に肉眼的血尿，6月9日朝から右下腹部痛が出現し救急外来受診。この時の検尿所見で尿pHは7.5とアルカリ尿であり，尿沈渣で非糸球体性の血尿が確認された。腹部エコーで右水腎症あり。腹部CTで右膀胱尿管移行部に結石が見出された（図4）。本症例は外来加療が行われ，水分摂取など保存的治療により6月11日以降は腹痛消失。18日に検尿で血尿消失，腎エコーで右水腎症消失が確認された。ZNSは漸減中止としVPAに変更後，結石の再発はない。

考 察

ZNSの尿路結石形成機序の一つとして，アセタゾラミド様の炭酸脱水酵素阻害作用が想定されている⁷⁾。尿管上皮細胞における炭酸脱水酵素が阻害されると，尿のpHは上昇し，生体は代謝性アシドーシスに傾く。引き続き尿へのクエン酸排泄量低下と尿中カルシウムの上昇がもたらされ，リン酸Caなどの結晶形成促進につながる⁸⁾。しかし，実際には炭酸脱水酵素阻害作用はアセタゾラミドの100分の1程度と報告されており⁹⁾，過去の報告例においても必ずしも尿のアルカリ化や高カルシウム尿症を認めていないことから結石形成の機序は未だ不明であるといえる。今回経験した症例のうち，症例1はアルカリ尿ではなかったが，ACTH治療に伴う高カルシウム尿症が結石形成の促進因子として働いたと考えられた。症例2および3は発症時にアルカリ尿を呈していたことからアセタゾラミド様作用の関与が示唆された。加えて，症例2ではステロイドの投与が継続中であり，腎結石発症時には尿中カルシウムは正常範囲であったが，4カ月前には高カルシウム尿症が確認されており，尿路結石の生成に関与したと考えられた。なお，ベンゾジアゼピン系薬と尿路結石との関連については不明である。

欧米ではZNS投与に伴い1.9%（13/700）の高い腎結石の発生率が報告されており，米国では治験がいったん中止になった経緯がある¹⁰⁾。わが国では本剤による結石形成は0.2%（2/1008）と比較的少なく，症例1のようなWest症候群に対するACTH療法併用例や，寝たきりの

重症心身障害児（者）での報告が大部分であった。しかし、重症心身障害児（者）では運動障害や尿路の機能的異常および尿路感染症などのリスクファクターにより、もともと高い尿路結石罹患率を有しており¹⁾、ZNSとの因果関係が必ずしも明らかではなかった。今回、症例2はステロイド内服の継続による高カルシウム尿症がみられ、症例3はベンゾジアゼピン系薬等の多剤併用中ではあったが、いずれも通常の日常生活での状況下で尿路結石を発症したことは重要である。ZNS投与前にはすべての患者に対し腎尿路結石の可能性についての十分な説明と同意を行い、投与中には検尿（特に血尿・アルカリ尿の有無）および腎エコーを定期的に行うなど十分な観察が必要であると考えられた。

結 語

ゾニサミド（ZNS）投与中に腎尿路結石をきたした3例を報告した。結石発症時に2例においてアルカリ尿が確認された。また、ACTH療法、ステロイド剤投与に伴う高カルシウム尿症が結石形成に関与した可能性があった。ZNS投与中には腎尿路結石の観察を十分に行う必要があると考えられた。

文 献

- 1) 石原あゆみ, 向後利昭, 山本重則: Zonisamide投与中に尿路結石をきたした重症心身障害児者の3例, 日本重症心身障害学会誌 26(2): 41, 2001.
- 2) 西村正明: ゾニサミド投与中に尿路結石を合併した重症心身障害児（者）の2例, 日本重症心身障害学会誌 26(2): 41,

- 2001.
- 3) Miyamoto, A., Sugai, R., Okamoto, T., Shirai, M., Oki, J.: Urine stone formation during treatment with zonisamide. *Brain Dev.* 22: 230-233, 2000.
- 4) Kubota, M., Nagase, M.N., Sakakihara, Y., Noma, S., Nakamoto, M., Kawaguchi, H., Yanagisawa, M.: Zonisamide-induced urinary lithiasis in patients with intractable epilepsy. *Brain Dev.* 22: 230-233, 2000.
- 5) 斎藤義朗, 柳垣繁, 小国弘量, 林北見, 勝盛宏, 永瀬弘之, 徐嘉英, 大澤真木子: ACTHと zonisamide の併用療法下に腎盂結石をきたした驚愕てんかんの1例, 脳と発達 34: 415-420, 2002.
- 6) 堀田浩貴, 鈴木一宏, 田沼康, 門野雅夫: 抗てんかん剤ゾニサミド内服中に発生した尿路結石症, 臨床泌尿器科 54(13): 1031-1033, 2002.
- 7) Nakatsuji, K., Matsuno, Y., Nakamura, N., Fujitani, B., Ito, T., Kadokawa, T.: General pharmacology of the novel antiepileptic compound zonisamide. 2nd communication: effects on cardiovascular, visceral, renal and blood functions. *Arzneimittelforschung.* 37: 1131-1136, 1987.
- 8) Ahlstrand, C., Tiselius, H.G.: Urine composition and stone formation during treatment with acetazolamide. *Scand J Urol Nephrol.* 21: 225-228, 1987.
- 9) Masuda, Y., Karasawa, T.: Inhibitory effect of zonisamide on human carbonic anhydrase in vitro. *Arzneimittelforschung.* 43: 416-417, 1993.
- 10) Peters, D.H., Sorkin, E.M.: Zonisamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs.* 45: 760-787, 1993.
- 11) 菅谷公男, 能登宏光, 森久, 原田忠, 土田正義: 重症心身障害者の泌尿器科的疾患に関する検討, 日泌尿会誌 78(7): 1168-1174, 1987.

Three cases of urolithiasis during treatment with zonisamide.

*¹Division of Pediatrics and Perinatology, Faculty of Medicine, Tottori University

*²Department of Maternal and Pediatric Family Nursing, Faculty of Medicine, Tottori University

*³Department of Child Neurology, Faculty of Medicine, Tottori University

*⁴Department of Pediatrics, Tottori Prefectural Central Hospital

Atsushi Hayashi*¹, Takuya Hanada*¹, Takayuki Kohda*¹, Susumu Kanzaki*¹,
Tunakiyo Kasagi*², Yukiko Nanba*³, Akira Oka*³, Yasushi Utsunomiya*⁴

We report here three patients with epilepsy who developed urolithiasis during zonisamide(ZNS) treatment. A one-year old girl had periodic spasms and right single kidney. In addition to ZNS treatment, she received ACTH therapy. The patient developed urolithiasis with resultant acute renal failure and macrohematuria during ACTH therapy. The second patient was 14-year-old girl who had received steroid therapy for mixed connective tissue disease. Four months after the initiation of ZNS therapy, the patient developed urolithiasis. The third patient, who had benzodiazepines treatment for insomnia, suffered with urinary lithiasis during ZNS treatment. The urinalysis of the three patients revealed alkaline urine or hypercalciuria. Although their urinary lithiasis was resolved by discontinuation of ZNS and supportive therapy, routine examination of urine parameters such as pH and sediments, and ultrasonography are thought to be necessary during treatment with ZNS.

Key words: zonisamide, urolithiasis, alkaline urine, hypercalciuria