

33 導入時より血液透析中にアナフィラキシーを繰り返した
糖尿病性腎症の1例

県立木曽病院 内科 小林 衛, 小口寿夫

はじめに

血液透析(HD)患者は複数の薬剤を投与されることがほとんどであり、血液透析そのものの生体不適合性¹⁾²⁾や透析中の薬剤投与など透析中にアレルギー症状を起こす要因が多々存在する¹⁾²⁾。そのためHD患者におけるアレルギー反応はしばしば経験されるが、アナフィラキシーショックにまで至ることも少なくない¹⁾²⁾。今回われわれは糖尿病性腎症の増悪のため血液透析を開始したところ突然ショックとなり、その後の経過でアナフィラキシー反応であったことが判明した症例を経験したので報告する。

1 症例

症例は44歳の男性患者。職業は自称僧侶。治療コンプライアンスの低い患者で、居住地も点々としていた。現病歴：平成8年に糖尿病を指摘されるも治療は中断しがちであった。平成12年9月全身倦怠感と下肢の浮腫を主訴に松本市内の医院受診しA病院に紹介入院となった。HbA1c 12.3%、Alb 2.5 g/dl、Cr 2.1mg/dlとコントロール不良の糖尿病および腎症を認めた。インスリンと利尿薬の投与が開始されたが、胸水の軽減が得られなかったためECUMを数回施行された。この際に患者は全身の痒みを感じたと述べている。また、入院中に脳梗塞を発症し軽度の右片麻痺を残した。おおむね浮腫のコントロールがついた平成13年1月31日にA病院を退院し、本人の希望にて2月9日当院外来を紹介受診した。A病院退院後、夜間呼吸困難出現し受診時は肩呼吸および起座呼吸を呈していたため同日入院となった。体重増加量は不明である。また、これまでに明らかな薬剤アレルギーの経験はない。家族歴：姉に糖尿病、狭心

小林 衛 長野県立木曽病院 内科

☎397-8555 木曽郡木曽福島町 6613-4 ☎0264-22-2703

症。入院時現症：身長161cm、体重66.5kg、血圧190/119mmHg、脈拍96/分で整。体温36.5℃。意識は清明、皮膚は蒼白で発疹・色素沈着なし。表在リンパ節は触知せず、眼瞼結膜に貧血を認めた。眼球結膜に黄染なし。胸部ではErbにLevine II/VIの収縮期雑音を認め、両下肺野に湿性ラ音を聴取した。腹部では肝、脾腫を認めないが腹水を認める。両下肢の浮腫が著明で軽度の右片麻痺あり。糖尿病性網膜症による両眼の視力低下を認めた。入院時検査所見(表1)：乏尿でありながら大量の蛋白尿を認め、好中球を主体とした白血球の増多と貧血を認めた。低蛋白血症および腎機能障害あり。血糖コントロールは比較的良好であったが酸素飽和度は室内気で82%と低下していた。なお、筋原性酵素の上昇を認めるがCK-MBは正常値でその後改善している。後の検査でも心筋梗塞は認めなかった。入院時の心電図は頻脈傾向の洞調律でT波の増高を認めた。入院時の胸部レントゲン(図)では心胸郭比は48%であったが強い肺うっ血を認めた。入院後経過：糖尿病性腎症のためにネフローゼ候群を呈し、低アルブミン血症および腎機能低下のために全身浮腫、肺うっ血が出現していた。入院後以下のような経過をたどった。2月9日 アルブミンの補充と利尿剤投与開始。2月10日 尿量が確保できず呼吸状態の改善も認めないため、ブラッドアクセス用カテーテルを留置し除水目的の血液透析を開始することとした。眼底出血を認めるためにフラグミンを使用し、ダイアライザーには再生セルロース膜を用いた。HD開始後数分で意識レベルの低下、血圧低下および下顎呼吸となったためHD中止し気管内挿管後人工呼吸器管理とした。心原性ショックと考えDOA・DOBにて昇圧し赤血球輸血を行い循環動態を維持しつつ利尿剤を併用して尿量を確保した。

入院時検査所見

尿量：400ml/日	TP	5.4 g/dl	T-Cho	355 mg/dl
検尿：糖(2+) 3g/日	Alb	2.9 g/dl	T-G	213 mg/dl
蛋白(2+) 8g/日	T-Bil	0.4 mg/dl	FBS	113 mg/dl
潜血(+)	GOT	33 U/l	HbA1c	6.4 %
顆粒円柱(+)	GPT	27 U/l	CRP	0.1 mg/dl
硝子円柱(+)	AIP	307 U/l		
ESR	γ-GTP	35 U/l	STS	(-)
	LDH	683 U/l	HBsAg	(-)
WBC	CK	1019 U/l	anti-HCV	(-)
12300 /μl	BUN	56 mg/dl		
(好中球74%)	Cr	4.1 mg/dl	CK-MB	25 U/l
RBC	UA	4.6 mg/dl		
303×10 ⁴ /μl	Na	142 mEq/l	経皮酸素飽和度	
Hb	K	5.0 mEq/l	82 %	
9.3 g/dl	Cl	112 mEq/l		
Ht	Ca	7.0 mg/dl		
27.7 %	P	4.6 mg/dl		
Plt				
18.3×10 ⁴ /μl				
TTT	0.6 KU			
ZTT	2.6 KU			



入院時胸部レントゲン (平成13年2月9日)

- 2月11日 循環動態安定し自発呼吸も安定した。
- 2月15日 抜管
- 2月19日 徐々に肺うっ血が増強し、HD 施行 (条件は2/10と同一) した。不穏状態 (ICU 症候群) が持続していたが HD は特に問題なく終了した。
- 2月21日 HD
- 2月23日 トリアセテート膜に変更。HD 開始直後より全身の掻痒を訴え、呼吸回数の減少と血圧低下を認めた。失禁あり。エビネフリン皮下注にて症状は改善した。この時に初めて HD に伴うアナフィラキシーを疑うも原因は特定できなかった。
- 2月26日 心臓カテーテル検査施行。左右冠動脈は全体として硬化性変化が強いものの狭窄部位

は認めず心機能は保たれていた。心原性ショックを引き起こす可能性は低いと考えられた。

検査後に HD 施行。アナフィラキシーを念頭におき、HD 前にステロイド投与した。またヘパリン・低分子ヘパリンのアナフィラキシーの報告^{1) 2) 4)}があるため抗凝固剤をフサンに変更した。

その他の透析条件は2/23と同様であったが、特に問題なく HD を終了した。

3月1日 内シャント設置手術施行。

3月2日 透析膜を再生セルロース膜に戻しフサン使用したところ HD 開始直後に声門浮腫症状出現したためエビネフリンを投与した。

3月5日 生体適合性を考慮しポリスルホン膜に変更。今後は HD 前にステロイド投与することとした。HD 中に特に問題なし。

3月8日 カテーテルをヘパリン生食でロックした直後に全身のじん麻疹と声門浮腫が出現した。ヘパリンナトリウムがアナフィラキシーの原因である可能性が高いと考え DLST に提出。同時にカプロシン (ヘパリンカルシウム)、フラグミン、フサンも提出した。

当院では HD の抗凝固剤にはカプロシン (ヘパリンカルシウム) を使用し、病棟の処置にはヘパリンナトリウムが用いられていた。

3月10日 カテーテルを生食のみで洗浄した直後に、じん麻疹が出現。

3月14日 カテーテルに伴うアレルギー症状頻発するため内シャントの使用開始した。HD を始める前から呼吸困難訴える。

3月21日 これまで HD 前に投与していたステロイドを中止しプラセボを用いた。HD 中に特にアレルギー症状なし。

DLST の結果が判明し、ヘパリンナトリウムのみ DLST 陽性であった。

4月12日 PS 膜を用いたフサン使用の透析で順調に経過していたが、突然生まれ故郷に帰りたいと強く希望されて退院となる。

II 考察

アナフィラキシーショックはI型アレルギーすなわちIgE関与の即時型アレルギーに属し、全身の標的器官でアレルギー反応を起こして全身症状の発現をみるものである。基本的には血管拡張と血漿の血管外漏出によるhypovolemic shockを呈する。一方、薬剤やその他の物質に対する過敏反応のなかにはIgE抗体の関与を証明しにくいものもあり、以前はアナフィラキシー様反応と呼んでいたが、最近ではこれらも含めてアナフィラキシーとして扱われることが多くなった。

血液透析でのアナフィラキシーショックの原因として、主なものは

- 1 透析膜の素材と生体との不適合
- 2 抗凝固剤
 - ヘパリン
 - 低分子ヘパリン
 - メシル酸ナファモスタット
- 3 ブラジキニンの関与
- 4 エンドトキシン
- 5 その他

が挙げられる。また、その対策として

- 1 膜素材の変更
- 2 透析膜のre-use
- 3 CAPDへの移行
- 4 その他

などが考えられる。

透析膜の素材と生体との不適合は深刻な問題で、膜素材を変更してアレルギー症状がないものが見つければ良いが、全ての膜素材で症状を認める場合は腹膜透析への移行が検討されるべきであろう。しかも、それが断定される間に何回もアレルギー症状を誘発しなければならないのは大変危険である。透析膜の再使用で解決されたとの報告⁵⁾もあるが、一般の透析施設ではその実行は困難であり現在実用性は薄い。本症例ではセルロース膜としては再生膜・トリアセテート膜のいずれの使用時にもアレルギー症状が出現し、PS膜では認めなかった。しかし、セルロース膜でも症状が無いときもあり、膜素材の種類による原因の確定には至らなかった。

次に抗凝固剤の問題であるが、ここ数年すべての抗凝固剤によるアナフィラキシーの症例報告がされている⁶⁾。本症例ではDLSTの結果ヘパリン

ナトリウムが陽性となった。DLST、薬物惹起リンパ球刺激試験はリンパ球幼弱化試験とも呼ばれ、どの型のアレルギー反応にも使える検査で診断の参考となる。陽性であれば一つの傍証となるが、陰性だからといって否定はできない。それゆえ本例でもヘパリンナトリウムが何らかのアレルギーに関与しているのは間違いないが、症状の再現性が必ずしもなく、アナフィラキシーの原因とは断定できない。なお、ヘパリンカルシウムとの違いは添加剤による差と考えられる。

本例ではブラジキニン⁷⁾やエンドトキシンについてはその関与を証明するデータが採取されておらず、症状出現時の白血球や血小板等の推移についても検討していないことが反省点として挙げられる。なお、本例ではアンギオテンシン変換酵素阻害剤の投与はなく、使用した透析膜も前述のとおりである。

突然の他院への転院によって、アナフィラキシー反応の原因について特定できないままであったが、当院入院後期には心因反応を思わせる症状もあり、これが病態を複雑にしている可能性も考えられた。

まとめ

血液透析導入時よりアナフィラキシー症状を呈した糖尿病性腎症の1例を経験した。本例はDLSTでヘパリンナトリウムが陽性であったため、ヘパリンナトリウムがアレルギー反応に関与していたことが示唆される。しかし症状の再現性に乏しく他の原因が関与していた可能性も否定できない。透析中のアナフィラキシーショックは重要な合併症であり、対応を誤ると生命の危険もあり、心原性ショックと間違われることも多いため常に念頭におく必要がある。

文献

- 1) Schaefer RM, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis. Clin Nephrol. 1994 Jul; 42 Suppl 1:S44-7.
- 2) Bright RA, et al. Preliminary survey of the occurrence of anaphylactoid reactions during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 1999 Mar; 14(3): 799-800.

- 3) Tielemans C, et al Acute haemodialysis membrane-associated reactions. *Nephrol Dial Transplant*. 1996; 11 Suppl 2:112-5.
- 4) Ueda A, et al. Anaphylactoid reaction induced by low-molecular-weight heparin in a hemodialysis patient. *Nephron*. 2001 Jan; 87(1): 93-4.
- 5) Klinkmann H, et al. Dilemma of membrane biocompatibility and reuse. *Artif Organs*. 1996 May; 20(5): 426-32.
- 6) Maruyama H, et al. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron*. 1996; 74(2): 468-9.
- 7) Van der Niepen P, et al. Anaphylactoid reactions during haemodialysis in sheep are mediated by bradykinin and can be prevented by bradykinin receptor antagonist. *Nephrol Dial Transplant*. 1995 Nov; 10(11): 2156-7.