剖検例よりみた薬物の副作用*¹

—輸液による急性尿細管変性—

藤元 弘, 示野寛子, 村上育子, 東 孝夫, 山田 茂,

宮上正光*², 渡辺麒七郎, 石見為信*³国立金沢病院薬剤科*², 国立金沢病院病理*³Acute Degeneration of Renal Tubules Due to the
Intravenous Fluid Therapy*¹HIROSHI FUJIMOTO, HIROKO SIMENO, TAKAO HIGASHI, SHIGERU YAMADA,
MASAMITSU MIYAKAMI*², KISHICHIRO WATANABE and TAMENOBU IWAMI*³Department of Pharmacy and Department of
Pathology, Kanazawa National Hospital*^{2,3}

Difference of acute degeneration of renal tubules which was caused by four kinds of the intravenous fluids (Dextran 40, Dextran 40-hypertonic solution, hypertonic solution, hypertonic solution-antibiotics) was examined with 20 autopsy cases. Though only 20 cases of serious underlying diseases were examined, following findings were obtained:

1) Acute degeneration of renal tubules due to the intravenous fluid therapy is caused by the continual administration of fluid. 2) Of acute degeneration of renal tubules, "hydropic" degeneration should be differentiated from "vacuolated" one. 3) Dextran 40 produces marked hydropic degeneration of renal tubules. 4) Hypertonic solution causes marked vacuolated degeneration and mild hydropic change. But when it is administered together with Dextran 40, hydropic change due to Dextran 40 is prominent, and vacuolated change due to hypertonic solution is reduced. 5) Antibiotics produce vacuolated degeneration. 6) In order to prevent acute degeneration of renal tubules due to the fluid therapy, the continual administration of fluid and the administration of Dextran 40 combined with hypertonic solution and antibiotics should be avoided. 7) Dextran 40 should be administered in conjunction with electrolyte solution.

はじめに

輸液療法は現代医療に不可欠のものである。近時, osmotic nephrosis がデキストラン 40 はもちろん, 10 %ブドウ糖, 10 % キシリトールでも経験されたと報告されるようになってきた。これらの輸液は, 日常臨床において使用頻度の高いものだけにその副作用に注目せざるを得ない。著者らは剖検例で高度の急性尿細管水腫性変性及び急性尿細管空胞変性を認めた症例について, そ

れぞれの使用された薬物の検索を行ない, 臨床経過を加味しながら急性尿細管変性と薬物, とくに輸液との関連性について検討を加えた。

実験方法

当院における比較的最近の剖検録より急性尿細管水腫変性, 急性尿細管空胞変性の症例を選び出した。症例は表1の通り20例であるが, 使用された薬物により主にデキストラン 40 投与3例をA群, デキストラン 40 と高張輸液投与9例をB群, 主に高張輸液投与5例をC群, 高張輸液と抗生物質投与2例をD群に分類して, 各群にお

*¹ 本論文の一部は第95年会日本薬学会(昭50年4月, 西宮)で発表。

*^{2,3} 金沢市石引3丁目1-1; 1-1, Ishibiki 3-chome, Kanazawa-shi, 920 Japan

ける変性について比較検討した。使用された主な輸液は表2、表3の通りである。主剖検診断では、悪性腫瘍が大部分をしめ17例、再生不良性貧血1例、脳内出血1例、肝硬変1例であった。性別は男性9例、女性11例、年例は60才以上が過半数をしめた。

成 績

1. 結 果

A群（主としてデキストラン40投与）；極めて高度の急性尿細管水腫性変性が認められる。

B群（デキストラン40と高張輸液併用）；A群と同等またはそれ以上の高度の水腫性変性を認めるが、高張輸液単独例にみられるような空胞変性は認められない。

C群（主として高張輸液投与）；急性尿細管水腫性変性は比較的軽度であり、急性尿細管空胞性変性が高度である。投与量の増加とともに空胞変性が強くなる傾向であった。

D群（高張輸液と抗生物質併用）；ほとんど急性尿細管空胞変性のみが認められた。

2. 症 例

ABCD各群の代表的と考えられる症例を提示する。

症例1：（A群）38才、女性。胃癌。

胃癌のもとに胃3/4切除、7カ月後に高度の癌性腹膜炎で死亡した。〔検査所見〕（入院1週間後）：血液型AB、赤血球数 $461 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、血色素量 11.4 g/dl 、ヘマトクリット34%、血清蛋白 6.2 g/dl 、尿検査所見特になし。尿量 $1000 \sim 1400 \text{ ml/day}$ 、ALP 20.6u、GOT 382u、GPT

表 1. 急性尿細管変性症例

年齢	性別	病 名	薬 物	無尿又は 乏尿傾向	変性	分類
38	♀	胃 癌	LD, E	+	卅	A
69	♂	多発性骨髄腫	LD, E	+	卅	A
56	♂	脾 頭 部 癌	LD,	+	卅	A
38	♂	腺 維 肉 腫	LD, E	+	+	B
52	♀	子 宮 頸 癌	LD, F	+	卅	B
65	♀	再生不良性貧血	LD, X	+	+	B
57	♀	食道、静脈瘤	LD, X, E	+	卅	B
40	♂	脳 内 出 血	LD, X, E	—	+	B
55	♀	胃 癌	LD, X, E	+	+	B
67	♀	骨 癌	LD, F, E	+	卅	B
64	♀	卵 巢 癌	LD, X, F	—	卅	B
58	♂	腸 癌	LD, X, E	+	卅	B
62	♂	胃 癌	LD, X, E	—	卅	B
40	♀	胃 癌	X,	+	卅	C
69	♂	大 腸 癌	F,	+	+	C
63	♀	閉塞性黄疸	X,	+	+	C
47	♀	胃 癌	X, E	+	卅 (空胞)	C
71	♀	転移性皮膚癌	X, E	+	卅	C
71	♂	肝 硬 変	G, GM	+	卅 (空胞)	D
74	♂	骨 癌	LD, GM	+	卅 (空胞)	D

注) LD: デキストラン40製剤 X: 高張5炭糖輸液
F: 高張果糖輸液 G: 高張ブドウ糖輸液
E: 電解質輸液 GM: ゲンタマイシン

表 2. 使用された輸液の種類

デキストラン40製剤	たん白アミノ酸製剤	糖 類 剤	電 解 質	マンニト系	そ の 他
レオマクロデックス	クリニタミン	ブドウ糖	生 理 食 塩 水	フルクトンM	イントラリビッド
低分子デキストラン糖	プロテアミンXT	フルクトン	リ ン ゲ ル	フルクトンM ₃	E L
低分子デキストランL		ソルビット	ハ ル ト マ ン		
アミノレオデックス		クリニット	ハルトマンD		
パンアミンD ₂		キリット	ソ リ タ		
サヴィオゾール			ラ ク テ ッ ク		
			K N 補 液		
			ソルビットハルトマン		

200u、LDH 350、アルドラーゼ 13.8、Urea N 18.9 mg/dl。〔薬歴〕レオマクロデックス1日500ml 21日間連用、サヴィオゾール1日1000ml 18日間連用。製癌剤はFAMT 週2回で8回、5Fu4Aにキロサイド2Aウロキナーゼ5000単位を加えて29回投与。尿量は死亡3週

間前まではおおむね1000ml前後であったが、死亡10日前頃より減少しはじめ200ml、60ml、死亡2日前は500mlであった。〔剖検所見〕胃癌術後再発(腺癌)。転移：腹膜、卵巣、子宮、肺、骨、リンパ腺。1.尿細管水腫性変性。2.腔水症。

表 3. 輸 液 の 組 成

薬 品 名	デキストラン40	ブドウ糖	アミノ酸	キシリトール	乳酸リンゲル	規格pH域	滲透圧比(約)
レオマクロデックス	10%	5%				3.0~6.0	1
低分子デキストラン糖	10%	5%				3.5~6.5	1
アミノレオデックス	10%		3%			5.4~6.4	1
パン ア ミ ン D ₂	10%		2.92%			5.0~7.0	1
低分子デキストランL	10%				○	5.0~7.5	1
サ ヴ ィ オ ゴ ー ル	3%				○	8.0~8.4	0.9
ク リ ニ タ ミ ン			3%	5%		5.0~7.0	2
プロテアミンXT			3%	5%		5.6~6.7	2
5% クリニット				5%		4.5~7.5	1
10% クリニット				10%		4.5~7.5	3
5% キリット				5%		5.0~8.0	1
10% キリット				10%		5.0~8.0	2

急性尿管水腫性変性は近位・遠位ともに高度であり、Allen¹⁾のいう典型的な osmotic nephrosis の像を示した (Fig. 1)。

症例 2 : (B群) 57才, 女性. 食道静脈瘤. 肝硬変. 吐血入院, 薬物療法で病状軽快. 退院を3回くりかえし4回目は食道静脈瘤の結紮術を目的に入院し2回の手術を受けたが死亡した. [検査所見] (術前) 血液型O, 赤血球数 $285 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 7.6 g/dl , ヘマトクリット 24%, 血清蛋白 6.4 g/dl , ALP 11.4 u , GOT 27 u , GPT 21 u , Urea N 8.7 mg/dl , Na 145 mEq/L , K 3.3 mEq/L , Cl 103.4 mEq/L , Fe $19 \text{ } \mu\text{g/dl}$, 出血時間6分30秒. 尿所見特になし, 尿量約 1000 ml . [薬歴] デキストランとして低分子デキストラン $500 \text{ ml} \times 4$, 低分子デキストランL $500 \text{ ml} \times 28$, レオマクロデックス $500 \text{ ml} \times 37$, 合計 69 V が40日間に投与された. その間10%キシリトールが15日間併用され, 電解質輸液も使用されている. デキストラン40製剤が1日 1000 ml 連用されているのが注目される. 尿量は死亡4日前より 600 ml , 500 ml , $200 \text{ ml} + \alpha$, 150 ml と急速に減少し死に至っている. [剖検所見] 肝硬変 (乙型複小葉性).

①食道, 胃噴門部静脈瘤破裂. 2. 食道, 胃噴門部潰瘍. 3. 脾腫. 4. 腹水. 5. 胃粘膜内出血. 6. 腎尿管水腫性変性. 7. 鉄過剰症.

本症例は, 症例1に10%キシリトールをうわのせしたかたちである. 使用されたデキストランの量が多く, 10%キシリトールの量が少ないかもしれないが, 出現した病態像 (Fig. 2) は症例1と同様であり, 程度としてはさらに高度な水腫性変性を示した. このことは高張輸液の影響よりもデキストランの影響が強く出ること

を示唆しているものと思われる.

症例 3 : (C群) 63才, 女性. 閉塞性黄疸.

上腹部膨満感を主訴に近医を受診, 黄疸を指摘されて当院に入院した. [検査所見] (入院時) 血液型A, 赤血球数 $278 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 10.1 g/dl , 血清蛋白 6.2 g/dl , 黄疸指数 30 u , ビリルビン (直 5.6 mg/dl , 間 2.7 mg/dl , 総 8.3 mg/dl), ALP 57 u , GOT 92 u , GPT 28 u , LDH 810 u , リバлта (-), α -フェトグロブリン (-), Au 抗原, 抗体ともに (-), 尿量 1000 ml である. 薬歴] 入院日より死亡までの34日間に, 10%キシリトール 500 ml , グルタチオン 200 mg , ビタメジン 1 V 混注が30日間連用された. 経過中エンドキサン 100 mg , トヨマイシン 0.5 mg が3回投与されている. 10%キシリトール連用20日目頃より尿量が減少し, 自排尿なく導尿を余儀なくされている. [剖検所見] 総胆管癌. 転; 胆嚢, 肝, 脾頭, 卵巣, 右副腎, リンパ. 1. 閉塞性黄疸. 2. 消化管出血. 3. 微小甲状腺乳頭状腺癌.

本症例は10%キシリトールの連用による典型的な急性尿管水腫性変性を示していると思われる. 水腫性変性は軽度であり空胞変性が高度である. (Fig. 3). C群の特徴をさらに鮮明にする症例がある. 約8カ月の入院中, 10%キシリトール $500 \text{ ml} \times 39$, クリニタミン $500 \text{ ml} \times 117$ という大量が投与された症例では (年令47才, ♀. Fig. 4) 空胞変性がきわめて高度となっている. この症例で注目されるのは, 経過中10%キシリトールを投与した時期に尿量が減少傾向を示したこと, および死亡の日までクリニタミンが1日 500 ml 68日間連用されたことである.

症例 4 : (D群) 71才, 男性. 肝硬変.

腹痛と腹部緊迫感を主訴に入院. 三宅乙²⁾型肝硬変と診

断されたが、急性腹膜炎を併発し抗生物質投与を受けた。その後病状悪化、尿路感染症を伴って死亡した。

〔検査所見〕(入院時) 赤血球数 $293 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 10.8 g/dl , 血清蛋白 4.8 g/dl , ヘマトクリット値 34%, 血小板数 11.7×10^4 , クンケル 14.3 u, チモール 7.3 u, ALP 232 u, GOT 22 u, GPT 9 u, LDH 205 u, Urea N 21.0 mg/dl , 尿量 500 ml. 〔薬歴〕腹膜炎を併発し、緑膿菌の感染を受けたため感受性テスト Ⅲ のゲンタマイシンが投与された。80 mg/day 14日間連用、以後隔日 80 mg/day 5回, 40 mg/day 8回 合計 $40 \text{ mg} \times 92 \text{ A}$ が投与された。死亡前8日目より CBPC 10 g が腹腔内に投与された。10% ブドウ糖はゲンタマイシン投与と同時に1日500ml 29日間連用された。尿量はさほど減少せず死亡5日前には1200 ml の排尿があった。3日前から 540 ml, 380 ml, 450 ml, 死亡となっている。〔剖検所見〕総胆管胆嚢結石。

1.慢性閉塞性肝炎。②急性化膿性腹膜炎。3.陳旧性右肺結核。4.右腎低形成。5.左腎代償性肥大兼腎尿管空胞変性。

Fig.1. Marked Hydropic Degeneration in Renal Tubules from Patient Who had Received Dextran 40

Fig.2. Hydropic Degeneration in Renal Tubules. These Marked Hydropic Degeneration was Caused by Dextran 40 and Xylitol

急性尿管変性は空胞変性であり (Fig.5), 主部及び辺縁部に尿管壊死がみられた。空胞変性はC群よりも高度であった。

Fig.3. Change Showed "Hydropic" and "Vacuolated" Degeneration from Patient Who had been Treated with 10% Xylitol Infusion

Fig.4. Osmotic Nephrosis More Marked than Fig.3 Changes Produced by Infusion of 5% Xylitol, 3% Amino Acid and 10% Xylitol Continual Administration. The Tubules Showed Vacuolated Changes Severer than These Seen in Fig.3

Fig.5. Vacuolated Degeneration in Renal Tubules from Patient Who had Received 10% Glucose and Gentamicin

考 察

急性尿細管変性は非特異的な可逆的な変化とされ Allen¹⁾ によって osmotic nephrosis と名付けられた。この変性によって無尿、乏尿が持続すれば、落合ら²⁾ のいう腎性無尿となり急性腎不全になりうることになる。急性腎不全について Oliver³⁾ は腎毒、腎虚血が原因で無尿あるいは乏尿となり、腎の組織所見で尿細管上皮に高度の変性を伴う病態を意味すると述べている。自験剖検例では、いずれも基礎疾患として悪性腫瘍及び重篤な慢性疾患を有している。末期の乏尿と剖検で認められた尿細管変性が臨床的に急性腎不全という状態であったがどうかについては、多くの症例が末期の腎機能を検索していないので言及しえない。しかしながら、急性腎不全であったことは十分考えられる。Brewer⁴⁾ は剖検例から無差別に 646 例をえらび出したところ、軽度の水腫性変性 108 例、著明な水腫性変性 68 例であった。高張輸液の投与だけが水腫性変性の原因となりうるのではないが、疑いもなく病変の原因となりうることを報告している。著者らの検索でも、通し番号で 200 例余りの剖検例のなかから 20 例の高度尿細管変性を選び出していることになるので、Brewer の報告と近似した結果になっている。したがって剖検をしない症例を含めれば、その発生頻度は更に増加するものと思われる。

デキストランについては、1947年 Goldenberg⁵⁾ らによって初めて動物実験で証明されたのであるが、Nastorg⁶⁾ は、高令の女性に 44 日間にデキストラン 40 溶液を 44 l 注射したのが毒性を明らかに認めさせるような現象はなかったと報告している。また、Shanbrom ら⁷⁾ は 10 日間 10 % デキストラン 40 溶液を 30 l 注射したところ、過量投与に基づく不快感以外になんらその機能を障害する作用は観察されなかったと報告している。

しかしながら Morgan ら⁸⁾ は低分子デキストランによる症例を報告し、Brun ら⁹⁾ は急性尿細管壊死において水腫性変性を強調し、しかも治療に使用された物質特にデキストランに関係があるとしている。わが国でも宇都宮ら¹⁰⁾ は、1968年「低分子デキストランの使用が原因と考えられる急性腎不全の症例は、1967年までの欧米の文献に 28 例記載され、わが国では小島ら 2 例、荷見ら 3 例、自験 1 例がある」と報告している。また木村¹¹⁾ は昭和 41 年より昭和 43 年まで、約 3 年間慶応大学病理学教室の剖検中、未熟児、新生児、死後時間の長いものなどを除いた、約 1000 例中 20 例の滲透圧性腎症の所見を呈した腎とその症例を検索し、そのうち 12 例にデキストランが使用されていたと報告している。

著者らの症例でも、Fig. 1, 2 にみられるように、高度な水腫性変性を示した症例にはすべてデキストラン 40 が投与されている。これは Brun ら⁹⁾、宇都宮ら¹⁰⁾、木村¹¹⁾ 等の報告と合致しており、デキストラン 40 が急性腎不全の成因の一翼を担っていることは否定できないようである。デキストランが無尿、乏尿をきたす原因として、木村¹¹⁾ は動物実験より臨床的に同量の輸液投与を受けながら、尿細管変性をおこす場合とおこさない場合があるのは、基盤となる subclinical な腎障害の有無と程度に関係があると推論している。Morgan ら⁸⁾ は osmotic nephrosis によって尿細管の管腔が狭窄するためとし、Langsjoen¹²⁾ は尿中デキストランが高張になると機械的に管腔を塞ぐことになるとしている。また Mailleux¹³⁾ は腎がデキストランを流し出す力がなくなると尿細管腔を塞ぐためとしている。これに対して Trump¹⁴⁾ は lysosome が直接変性に関与していると述べている。このように変性の発生機序は未解決のようであるが、いずれにせよ腎に脱水、尿停滞、虚血等の状態がなんらかの原因で準備されたとすれば、デキストラン投与により尿細管腔や細胞質内にとりこまれたデキストラン分子は、高分子であるだけにブドウ糖等よりは細胞障害度のはるかに強いと考えられる。B 群のようにデキストランに高張輸液が加われば細胞障害度は更に強化されることになるものと思われる。このことからデキストランはなるべくすみやかに腎から流し出すことが副作用防止につながるものと考えられよう。

“hydropic” と “vacuolated” は同義語的に使用されているようであるが、Fig. 1, 2 と Fig. 5 を比較しても明らかなように両者の病態像には差がみられる。したがって hydropic degeneration と vacuolated degeneration は区別して考えるべきであろう。Fig. 3 と Fig. 4 の比較からも薬物の投与期間及び投与量と尿細管変性はある程度相関しているようである。

“hydropic” であれ “vacuolated” であれ、尿細管変性よりみて輸液療法では、連用をさけること、過量投与をさけること、特にデキストラン製剤では障害を助長する高張輸液と抗生物質の併用には慎重に対処すること、電解質輸液の併用等により副作用を少しでもおさえる配慮が必要であると考えられる。

お わ り に

現代医療に不可欠の輸液療法において、その副作用とみられる急性尿細管変性の報告の増加に注目せざるを得ない。著者らは、剖検例で高度の急性尿細管水腫性変性

及び急性尿細管空胞変性を認めた20症例について、輸液との関連性について検討した。症例を投与された薬物により4群に分類した。主としてデキストラン40投与をA群(3例)、高張輸液とデキストラン40併用をB群(9例)、主に高張輸液投与をC群(5例)、高張輸液と抗生物質投与をD群(2例)とした。結語として

1. A群はきわめて高度の急性尿細管水腫性変性を示した。
2. C群は軽度の水腫性変性と高度の空胞変性を示し、輸液の量が多くなると空胞変性が強まる傾向であった。
3. B群はA群と相似の病態像を示すが、デキストランの影響が強く出る傾向であった。
4. D群はほとんど空胞変性のみであった。
5. デキストラン投与例はすべて水腫性変性であった。
6. 各群に共通な事項は連用投与である。
7. A, B群とD群を比較してもわかるように、水腫性変性と空胞変性は異なる病態像を示す。したがって“hydropic”と“vacuolated”は区分して使われるべきものと考えられる。
8. 輸液による尿細管変性の防止対策として
 - a) 連用をさける。b) 過量投与をさける。c) 特にデキストラン製剤では、電解質輸液を併用してデキストランの排泄をはやめる、高張輸液との併用及び

抗生物質投与は慎重な配慮がなされるべきである。

文 献

- 1) A.C.Allen: “The Kidney, Disease of the tubules”, p.324—331, Grune & Stratton, New York (1962).
- 2) 落合京一郎, 横川正之: “急性腎不全と輸液, 新しい輸液療法の実際”, p.274, 大塚製薬, (1970).
- 3) J.Oliver, M. MacDowell & A.Tracy: J. Clin. Invest., 30, 1307 (1951).
- 4) D. B. Brewer: J. Pathol. Bacteriol. 81, 355 (1961).
- 5) M. Goldenberg, R.D.Crane and H. Popper: Amer.J.Clin. Path., 17, 939 (1947).
- 6) G.Nastorg: Diss. Paris, (1965).
- 7) E.Shanbrom, R.H. Berger and J. W. Gracely: Amer.J. Med. Sci., 246, 289 (1963).
- 8) T.O.Morgan, J.M. Little and W. A. Evans: Brit. Med. J., 2, 737 (1966).
- 9) C. Brun, and O. Munk: Lancet, 1, 603 (1957).
- 10) 宇都宮譲二, 徳永 剛, 上杉和孝, 青木 望, 横川正之: 診断と治療, 56, 2201 (1968).
- 11) 木村茂三: 日腎誌, 11, 5, 605 (1969).
- 12) P.H.Langsjoen: Angiology, 10, 149 (1965).
- 13) L. Mailloux, C.D.Swartz, R.Capizzi, K. E. Kim, G. Oneti, O. Ramirez and A. N. Brest: New Engl. J. Med., 277, 1113 (1967).
- 14) B.F. Trump and D. T. Janigan: Lab. Invest., 11, 395 (1962).

セファランチン

(健保適用)

- ◇ 白血球減少症
- ◇ 円形脱毛症・乾癬性脱毛症
- ◇ 渗出性中耳カタル
- ◇ 毒蛇咬傷・虫刺傷

Cepharanthinの薬理作用

細網内皮系機能亢進作用、免疫体産生作用、抗アレルギー作用、副交感神経緊張緩解作用、毒薬中和作用。

化研生薬株式会社

本社: 東京都中央区日本橋室町2-1(三井本館) Tel. 03-241-4573
 東京営業所: 三鷹市下連雀3-37-10 Tel. 0422-44-3114
 大阪営業所: 大阪市東区瓦町2-55(瓦町三和ビル) Tel. 06-231-3916