症例報告

酢酸不耐症によると思われる透析後の発熱を認めた 2 型糖尿病腎不全の 1 例

高木 通乃¹ 馬場園 哲也¹ 江口 圭² 竹村 俊輔¹
 豊永 愛子¹ 吉田 宣子¹ 吉田 直史¹ 東谷 紀和子¹
 入村 泉¹ 花井 豪¹ 田中 伸枝¹ 八木 信³
 内湊 安子¹

¹東京女子医科大学糖尿病センター内科 ²東京女子医科大学臨床工学部

³八木内科

キーワード：酢酸不耐症，発熱物質，血液透析，糖尿病性腎症，透析液

〈要旨〉

血液透析液に少量含まれる酢酸が多彩な症状をひき起こすことは、古くから知られている。この酢酸不耐症により、血液透析後繰り返し発熱をきたしたと考えられた 2 型糖尿病腎不全の 1 例を経験したので報告する。症例は 62 歳男性。54 歳時に 2 型糖尿病，59 歳時に慢性腎不全と診断され，62 歳，尿毒症症状が出現し血液透析導入目的に当科に入院した。透析導入時より毎回の透析後に全身倦怠感や 37～39℃ の発熱を認めた。発熱の原因として，感染症や悪性腫瘍，膠原病を示唆する臨床所見は認めなかった。透析液エンドトキシン濃度は基準範囲内であり，ダイアライザー膜および抗凝固剤を順次変更したが，改善しなかった。第 40 病日，透析液を酢酸含有液から無酢酸液に変更したところ，透析後の発熱が改善したため，発熱の原因として酢酸不耐症が考えられた。血液透析患者に発熱のみを認める場合においても，酢酸不耐症を鑑別の一つとして考慮する必要がある。

A case of a type 2 diabetic patient with end-stage renal disease who experienced repeated pyrexia after hemodialysis due to acetate intolerance

Michino Takagi¹, Tetsuya Babazono¹, Kei Eguchi², Shunsuke Takemura¹, Aiko Toyonaga¹,
 Noriko Yoshida¹, Naoshi Yoshida¹, Kiwako Toya¹, Izumi Nyumura¹, Ko Hanai¹, Nobue Tanaka¹,
 Shin Yagi³, Yasuko Uchigata¹

¹Department of Medicine, Diabetes Center, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ²Department of Clinical Engineering, Tokyo Women's Medical University School of Medicine, ³Yagi Internal Medicine Department

Key words : acetate intolerance, pyrogen, hemodialysis, diabetic nephropathy, dialysate

〈Abstract〉

We report a case of a type 2 diabetic patient with end-stage renal disease (ESRD) who experienced repeated pyrexia after each hemodialysis session due to acetate intolerance. A 62-year-old man with type 2 diabetic kidney disease was admitted to our hospital for dialysis initiation. Since the first dialysis session, he had experienced general malaise and fever with temperatures of 37～39℃ after dialysis. On the basis of intensive laboratory examinations, no evidence suggestive of the presence of infection, cancer or collagen diseases was demonstrated. The endotoxin concentration in the dialysate was within the acceptable range. Changes of the dialyzer membrane and anticoagulant agent were unsuccessful. Finally, we changed from bicarbonate dialysate containing a small amount of acetate to completely acetate-free dialysate, which effectively led to disappearance of the pyrexia. Given the clinical course, the cause of the pyrexia was considered to be acetate intolerance. We need to add acetate intolerance to the list of differential diagnoses of pyrexia associated with hemodialysis.

馬場園 哲也 東京女子医科大学糖尿病センター内科 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

Tetsuya Babazono Tel : 03-3353-8111 Fax : 03-3358-1941 E-mail : babazono@dmc.twmu.ac.jp

〔受付日：2014 年 4 月 21 日，受理日：2014 年 8 月 25 日〕

緒 言

発熱は、バイタルサインの中でも疾患特異性が低く、その鑑別疾患は多岐にわたる。中でも透析患者における発熱の原因は、感染症、悪性腫瘍および膠原病関連疾患などに加え、ダイアライザーなどの血液透析関連機器や抗凝固薬など薬剤の影響を考慮する必要がある¹⁾。原因特定には、発熱時期も重要な要素であり、発熱が透析後に限局してみられる場合には、透析操作自体による影響の可能性が高い。透析操作に関連する非感染性の発熱の原因としては、抗凝固薬、透析膜などに対するアレルギー反応、エンドトキシンやそのフラグメント、透析液温度上昇による体温上昇などがあるが、その他、透析液組成も影響する可能性がある²⁾とされている。

現在わが国では、少量酢酸含有透析液を使用する施設が多いが、低濃度の酢酸含有透析液の使用によっても、血圧低下、全身倦怠感、頭痛などの、酢酸不耐症と呼ばれる症状をひき起こすとの報告もある³⁻⁹⁾。しかし、透析液中に含まれる少量の酢酸が原因で発熱を生じたと考えられた報告は少数である^{10,11)}。われわれは、酢酸含有透析液から無酢酸透析液への変更により、血液透析後の発熱が軽快した2型糖尿病腎不全の1例を経験したので報告する。

I. 症 例

症例：62歳、男性。

主訴：嘔気、嘔吐、全身倦怠感。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし、飲酒なし。

アレルギー：食物：サバ、薬物：なし。

現病歴：1996年（46歳）健診で尿糖を指摘されたが放置していた。2004年（54歳）健診にて2型糖尿病と診断され、以後近医で加療された。2007年（57歳）持続性蛋白尿と腎機能低下を指摘され、以後徐々に腎機能障害が進行した。2012年（62歳）3月、血中尿素窒素83.7 mg/dL、血清クレアチニン8.07 mg/dL、推算糸球体濾過量6.1 mL/分/1.73 m²と高度の腎機能低下と、嘔気、嘔吐などの尿毒症症状を認めたため、同年4月中旬透析導入目的に当センターに入院した。

入院時身体所見：身長162.5 cm、体重65.5 kg、BMI 25.3 kg/m²、血圧158/101 mmHg、脈拍92/分・整、体温36.5℃。頭頸部：眼瞼結膜貧血なし、眼球結膜黄疸なし、頸部リンパ節腫脹・甲状腺腫大なし、頸動脈雑音聴取せず。胸部：心音正常、心雑音なし、呼吸音清。腹部：平坦・軟、腸蠕動音正常、圧痛・肝脾腫大なし。四肢：浮腫なし。神経学的所見：両側深部腱反射消失、脳神経系異常なし、病的反射なし。

入院時検査所見（表1）：血液検査で貧血、高窒素血症、腎不全に伴う骨ミネラル代謝異常や代謝性アシドーシスなどを認めた。なお、白血球数6,780/ μ L、CRP 0.09 mg/dLと炎症反応の上昇はなく、その他、腫瘍マーカー、膠原病関連検査も正常であった。画像検査でも異常所見を認めなかった。

入院後経過（図1）：腎機能障害は不可逆的であり、上記症状および検査結果から透析導入の適応と考え、第2病日、上腕動脈の直接穿刺により血液透析を導入、第7病日に左前腕内シャント作製術を施行した。以後、週3回の血液透析を行ったが、徐々に透析後の全身倦

表 1 入院時検査所見

尿一般検査		生化学		内分泌学的検査	
pH	5.5	Alb	3.1 g/dL	TSH	1.080 μ U/mL
Protein	(4+)	T-bil	0.2 mg/dL	fT3	1.99 pg/mL
Glucose	(3+)	AST	8 IU/L	fT4	1.13 ng/dL
Ketone body	(-)	ALT	12 IU/L	intactPTH	316 pg/mL
WBC	(-)	CK	160 IU/L	ANP	354 pg/mL
血算		BUN	135.0 mg/dL	BNP	865.0 pg/mL
		Cr	13.98 mg/dL	腫瘍マーカー	
WBC	6,780/ μ L	eGFR	3.3 mL/分/1.73 m ²	CEA	4.9 ng/mL
Neut	78.1%	UA	9.2 mg/dL	CA19-9	15 U/mL
RBC	2.43 $\times 10^6$ / μ L	Na	141 mEq/L	PSA	0.68 ng/mL
Hb	7.3 g/dL	K	3.8 mEq/L	膠原病関連検査	
Ht	21.0%	Cl	104 mEq/L	RF 定量	<5 U/mL
Plt	13.4 $\times 10^4$ / μ L	補正 Ca	6.9 mg/dL	ANA	<20倍
		P	8.5 mg/dL	糖尿病関連検査	
		CRP	0.09 mg/dL	HbA1c	6.6%
		HCO ₃	17.8 mmol/L	GA	28.4%

図1 入院後経過

怠感と悪感、37℃台の発熱を認めるようになった。第23病日、白血球数9,090/ μ L（分画：好中球80.5%，リンパ球11.6%，単球6.1%，好酸球1.5%，好塩基球0.3%），CRP 0.46 mg/dLと軽度の上昇を認めた。自覚症状は、透析半ばから出現する全身倦怠感および悪寒のみであり、その他、感冒症状、胃腸症状、関節痛なども認めなかった。シャント創部も感染徴候はなく、その他の身体所見、尿検査、各種細菌培養検査、腹部エコーなどからも、感染症の合併を示唆する所見を認めなかった。第26病日、透析後体温が38.1℃まで上昇したが、白血球数は6,640/ μ Lと正常、CRP 1.06 mg/dLと軽度上昇を認めるのみであった。これまでの経過から感染を示唆する所見は乏しく、全経過を通して抗生剤投与は行わなかった。その他、悪性腫瘍および膠原病関連疾患を疑う所見も認めなかった。

血液透析導入後に発熱をきたしたことから透析関連機器あるいは透析液による発熱の可能性を考え、第30病日、まずダイヤライザーをトリアセート膜（FB110E[®]）からポリスルホン膜（APS13SA[®]）に変更、第35病日抗凝固剤をヘパリンからメシル酸ナファモスタットに変更、さらに第37病日、透析直前に透析回路内を大量の生食による洗浄を行ったが、透析後の発熱は軽快せず、38～39℃台に達するようになった。その際も、血液検査で白血球6,000～8,000/ μ L、CRP 0.7 mg/dLと著変なく、やはり感染を示唆する自他覚所見を認めなかった。そこで第40病日、透析液を酢酸含有液（AK-ソリタ DL[®]）から無酢酸液（カーボスター[®]）に変更したところ、透析後37.5℃を超えるような発熱はみられなくなった。その後1週間経過観察の

のち第48病日（透析導入後47日）に当センターを退院、近医で無酢酸液を用いた維持透析を継続しているが、2014年7月現在まで透析後の発熱を認めていない。

II. 考 察

本例でみられた血液透析後の発熱について、自他覚所見および諸検査より感染症を示唆する所見を認めず、白血球やCRPの上昇も一時的かつ軽微で抗生剤の投与なく軽快したことから、感染症以外が原因と考えた。また、血液検査や画像検査から悪性腫瘍、膠原病を示唆する所見を認めず、内服・注射薬の変更もなかったことから薬剤熱も否定的であった。また、アレルギーに起因する症状や身体所見も認めず、エンドトキシン濃度も基準範囲内であった。さらに、透析後に限局した発熱であったことから、透析機器関連によるものが疑われたが、透析膜および抗凝固剤を変更しても改善せず、最終的に透析液を酢酸含有透析液から無酢酸透析液に変更したところ、発熱がすみやかに改善した。これらの経過から、透析液中に少量含まれる酢酸が原因の、酢酸不耐症が最も考えられた。

透析患者の発熱の原因に対するアプローチは、原則的に一般患者と共通であるが、腎不全という特殊な病態に加え、透析治療に伴う合併症を考慮する必要がある。透析患者における発熱の原因を表2¹⁾に示す。血液透析では毎回動静脈の穿刺を行うため、感染の機会が増加することはいうまでもないが、さらに末期腎不全患者では、細胞性免疫、リンパ球機能および好中球機能のいずれも低下しており、この免疫低下状態は、透

表 2 透析患者の発熱の原因¹⁾

1. 感染症
 - 1) 細菌感染症
 - ・全身臓器感染症（局所所見なし）：敗血症，菌血症，感染性心内膜炎，静脈炎，感染性動脈瘤など
 - ・各種臓器の感染症（局所所見あり）：慢性扁桃腺炎，副鼻腔炎，呼吸器感染，腹膜炎（肝臓，横隔膜下）膿瘍，偽膜性腸炎，腎盂腎炎，腎周囲膿瘍，前立腺炎，副睾丸炎など
 - ・血液透析患者：VA 感染症（内シャント，人工血管，血管内留置カテーテル感染）
 - ・CAPD 患者：CAPD カテーテルトンネル感染，出口部感染，硬化性腹膜炎など
 - ・見落としやすい感染症：婦人科領域感染症，乳腺炎，軟部組織感染症，大腸憩室炎，骨・関節感染症など
 - 2) 結核症：特に肺外結核（リンパ節，胸膜炎，髄膜炎），粟粒結核など
 - 3) 真菌感染症：日和見感染（カンジダ，アスペルギルス，クリプトコッカス症，ニューモシスチス・カリニ肺炎など）
2. 悪性腫瘍：後天性多発性嚢胞腎に合併する腎腫瘍，肝腎腫瘍，胆道系癌，睪腫癌，白血病，悪性リンパ腫，多発性骨髄腫など
3. 膠原病関連疾患：全身性エリテマトーデス（SLE），ANCA 関連血管炎，関節リウマチなど
4. 透析操作に伴う発熱
 - 1) 透析膜，血液回路，消毒薬などとの接触（アレルギー反応）
 - 2) エンドトキシン・サイトカイン仮説（透析液や機材の汚染），機材の細菌感染
 - 3) 抗凝固剤など
 - 4) 透析液温度上昇による体温上昇
5. 薬剤熱：抗菌剤，アロプリノール，抗ヒスタミン剤，バルビツール酸誘導体，麻薬系
6. その他：各種臓器塞栓（梗塞）症，静脈血栓症，透析アミロイドーシス，甲状腺機能亢進症，脱水症，MIA 症候群（長期透析患者）

析を行っても正常化しないとされている¹²⁾。したがって，感染症は透析患者において重要な問題であり，2013 年の日本透析医学会の調査によると，透析患者の死因の第 1 位（25.9%）を占めている¹³⁾。

一方，非感染性の発熱原因として，悪性腫瘍，膠原病関連疾患および薬剤熱などがあげられる。また透析患者に特有のものとして，透析膜や透析回路との接触によるアレルギー反応，透析液や機材の汚染によるエンドトキシンなどの透析機器関連によるものがあるが，これらは，発熱患者の原因の 5.5% を占めるとされている¹⁴⁾。本例では透析導入後，わが国で頻用される酢酸含有 10 mEq/L の透析液を使用した。酢酸は本来生体内にほとんど存在しない物質であるが，酢酸ナトリウムは透析液から血液中に移行して肝臓，筋肉内に取り込まれ，TCA（tricarboxylic acid cycle）サイクルを介して代謝される。透析液から生体の処理能力以上に酢酸が負荷されると，透析中の頭痛，嘔気，嘔吐，血圧低下などの酢酸不耐症が出現することは古くから知られている。酢酸が代謝前の段階で血中に蓄積すると，一酸化窒素合成酵素（nitric oxide synthase：NOS）が活性化され，血管抵抗の低下や心筋の収縮抑制等を引き起こし，透析時の血圧低下などを惹起することが比較的最近明らかにされている^{9,15~17)}。血中酢酸濃度が 5 mEq/L を超えると酢酸不耐症が生じやすくなり，10 mEq/L を超えると必発といわれている。また，酢酸含有重炭酸透析液を用いた血液透析では，治療後に血中酢酸濃度が約 1 mEq/L 前後，血液透析濾過では約 2 mEq/L 前後まで有意に上昇し，少量の酢酸を含む重炭酸透析液および重炭酸置換液を用いても，酢酸

が負荷されることが示されている¹⁸⁾。さらに，高齢者や糖尿病患者のように，筋肉量が低下し酢酸代謝能の低い場合や肝機能の低下した患者では，透析中の酢酸濃度が高くなりやすく注意が必要であるとされている²⁾。本例において，経過中の酢酸濃度を測定しておらず，直接の証明は困難であったが，10 mEq/L の酢酸含有透析液を使用していたこと，さらには高齢かつ糖尿病透析患者であったことから，血中酢酸濃度が上昇し，その結果毎回の透析後に発熱をきたした可能性が最も高いと考えられた。

酢酸が発熱を惹起させるものとして，インターロイキンがあげられる¹⁹⁾。この仮説は，透析液中の酢酸が血液に移行，末梢血の単球を活性化，IL-1，TNF などのサイトカインを産生放出させるというものであるが²⁰⁾，斎藤^{21,22)}は，ヒト臍帯静脈内皮細胞を用いた基礎実験で，3 mEq/L の低濃度酢酸刺激により誘導型 NOS が有意に発現し，同様に透析患者の単核球において IL-6 が上昇することを報告している。本例においても，IL-6 が 14.0 pg/mL と上昇しており，酢酸が発熱を惹起した可能性を示唆するものと考えられた。

近年における，わが国からの酢酸不耐症の報告例を表 3 に示す。透析液の酢酸含有量が少なくなるとともにその報告例は少なくなっているが，未だ散見される。いずれも無酢酸透析液への変更^{3~5,10)}，または acetate free biofiltration（AFB）への変更⁶⁾により症状の改善を認めているが，酢酸血中濃度が低い，すなわち低濃度の酢酸曝露によっても酢酸不耐症と診断されたケースもある⁷⁾。本例では，透析中の血圧低下を認めず発熱のみを認めており，梅井ら⁵⁾の報告と類似

表 3 酢酸不耐症の報告例

報告	例数(例)	年齢(歳)	性	原腎疾患	透析歴	症状
本例	1	62	男性	糖尿病	導入時	発熱
水田ら ³⁾	3	不明	不明	不明	不明	気分不快 血圧低下 起立性低血圧
平野ら ¹⁰⁾	1	50	女性	慢性糸球体腎炎	16年	頭痛
田中ら ⁴⁾	1	73	男性	後腹膜線維症	4年	冷や汗 血圧低下
梶井ら ⁵⁾	1	86	女性	腎硬化症	2年	発熱
松崎ら ⁶⁾	2	不明	不明	不明	不明	低血圧

していた。

結 語

酢酸含有透析液の使用により毎回の血液透析後に発熱を認め、無酢酸透析液に変更後軽快した糖尿病症例を経験した。近年増加している高齢あるいは糖尿病透析患者では、少量の酢酸含有透析液の使用によっても酢酸不耐症のリスクが高いため、透析後に限局した発熱に対しては、酢酸不耐症を鑑別の一つとして考える必要があることを最後に強調したい。

文献

- 川口洋. 各論 症候と検査への対応の仕方(診断)19. 発熱. 腎と透析 2012; 増刊号: 117-22.
- 斎藤明. 透析液概論一種類と問題点一. 日本臨牀 2004; 増刊号 5: 109-16.
- 水田修平, 笠松武司, 山本英則, 他. 潜在化している酢酸不耐症例について. 透析会誌 2013; 46(Suppl 1): 480.
- 田中雅巳, 根岸秀樹, 登坂一眞, 櫻井祐成. 酢酸フリー透析液(カーボスター)で酢酸不耐症が改善した一症例. 透析会誌 2008; 41(Suppl 1): 443.
- 梶井成彦, 石戸谷滋人, 伊藤明宏, 他. 酢酸不耐症が疑われた1例. 透析会誌 2008; 41(Suppl 1): 749.
- 松崎竜児, 白石ゆり, 斎藤由紀, 他. 酢酸不耐症患者および難治性の低血圧症患者における, Acetate free biofiltration の使用効果. 透析会誌 2001; 34(Suppl 1): 791.
- 山川智之, 小北克也, 高田茂和, 山本忠司. 重炭酸透析における酢酸不耐症について〜第1報〜. 透析会誌 2012; 45(Suppl 1): 564.
- 小岩文彦, 藤岡礼. 透析液・補充液. 腎と透析 2011; 増刊号: 79-84.
- Zucchelli P. Hemodialysis-induced symptomatic hypotension. A review of pathophysiological mechanisms. Int J Artif Organs 1987; 10: 139-44.
- 平野一, 村岡亮, 薮美香, 上田剛. アセテートフリー透析液の使用により不明熱が軽快した維持透析患者の一例. 透析会誌 2009; 42(Suppl 1): 804.
- 鈴木好夫, 小椋陽介. 透析機材とFUO. 臨牀透析 1990; 35: 553-8.
- 大久保充人. 透析患者の免疫能. 透析会誌 1991; 24: 607-13.
- 日本透析医学会統計調査委員会. 図説わが国の慢性透析療法の現況. 2013年12月31日現在. 東京: 日本透析医学会, 2014.
- 古川敦子, 橋根勝義, 宮本忠幸, 他. 慢性透析患者の不明熱に関する検討. 透析会誌 1991; 24: 163-6.
- Amore A, Cirina P, Mitola S, et al. Acetate intolerance is mediated by enhanced synthesis of nitric oxide by endothelial cells. J Am Soc Nephrol 1997; 8: 1431-6.
- Jacob AD, Elkins N, Reiss OK, et al. Effects of acetate on energy metabolism and function in the isolated perfused rat heart. Kidney Int 1997; 52: 755-60.
- Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. Am J Kidney Dis 1998; 32: 115-24.
- 中村藤夫, 阿部町子, 中川一郎, 他. HDF, AFBFにおける溶質除去能の比較. 臨牀透析 1996; 12(別冊): 130-3.
- Henderson LW, Koch KM, Dinarello CA, et al. Hemodialysis hypotension: The interleukin hypothesis. Blood Purif 1983; 1: 3-8.
- Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, et al. Enhancement of in vitro human interleukin-1 production by sodium acetate. Lancet 1987; I 8523: 14-6.
- 斎藤明. 酢酸フリー透析液の臨床効果. 日透析医会誌 2008; 23: 257-63.
- 斎藤明. カーボスター透析液 L. M. P. 循環制御 2008; 29: 201-6.