症例報告

酢酸含有重炭酸透析液によるアレルギーが疑われた 1 例

肥沼 佳奈 木村 隼人 月田 真祐子 三島 敬一郎
群馬県済生会前橋病院腎臓リウマチ内科

キーワード：酢酸，透析液，アレルギー，血液透析，DLST

〈要旨〉

血液透析患者のアレルギーは日常的に経験し，原因として透析膜や抗凝固薬の報告例が散見される．酢酸含有重炭酸透析液によるアレルギーが疑われた症例を経験した．症例は 77 歳男性．血液透析導入後から発熱，全身紅斑，下痢，末梢血の好酸球増多（7,730/ μ L）が出現．透析機器関連アレルギーを疑い，透析膜変更や，酢酸含有重炭酸透析液から無酢酸透析液への変更を行うも改善せず，副腎皮質ステロイドを開始したところ，症状は改善し，好酸球数も基準値内となった．酢酸含有重炭酸透析液の薬剤誘発リンパ球刺激試験（DLST）が陽性であったことや，同透析液の再使用で症状が再燃したことから，同透析液のアレルギーと考えられた．同透析液のアレルギー報告は少ないが重篤化することがある．血液透析患者のアレルギーでは透析液も原因として考慮すべきである．

A case in which an allergy was suspected to have been caused by a bicarbonate dialysate containing acetate

Kana Koinuma, Hayato Kimura, Mayuko Tsukida, Keiichiro Mishima
Department of Nephrology and Rheumatology, Gunmaku Saiseikai Maebashi Hospital

Keywords: acetate, dialysate, allergy, hemodialysis, DLST

〈Abstract〉

Allergies are common in dialysis patients, and allergies caused by dialysis membranes and anticoagulants have occasionally been reported. Herein, we report a case in which it was suspected that an allergy had been caused by a bicarbonate dialysate containing acetate. A 77-year-old male patient developed a fever, generalized erythema, diarrhea, and an increased peripheral blood eosinophil count (7,730/ μ L) after the initiation of dialysis treatment. A skin biopsy showed neutrophil, eosinophil, and lymphocyte infiltration at perivascular sites in the epidermal layer, which was consistent with the findings obtained in cases of allergic drug eruptions. Suspecting an allergy, the dialysate was changed to a dialysate that did not contain acetate. However, the patient's symptoms persisted, and treatment with prednisolone was started at a dose of 40 mg/day. As a result, the fever, skin rash, and diarrhea resolved, and the patient's eosinophil count returned to the normal range. A positive result was obtained during a drug lymphocyte stimulation test (DLST) conducted using the acetate-containing bicarbonate dialysate. In addition, re-use of the acetate-containing bicarbonate dialysate caused the allergy symptoms to relapse. Thus, it was concluded that the acetate-containing dialysate had caused the allergic symptoms. Allergies attributable to acetate-containing bicarbonate dialysates can become serious, although there are few reports about such allergies. When allergy symptoms occur in dialysis patients, the composition of the dialysate should be considered when attempting to identify the causative allergen, and the DLST is considered to be useful for determining the causative allergen in such cases.

表 1 転科時検査所見 (透析前)

血算		生化学		免疫・血清	
WBC	13,120/ μ L	TP	5.7 g/dL	CRP	4.88 mg/dL
Neu	4,040/ μ L	ALB	2.31 g/dL	IgE	666 IU/mL
Lym	800/ μ L	AST	29 U/L	ANA	(-)
Mon	510/ μ L	ALT	28 U/L	MPO-ANCA	(-)
Eos	7,730/ μ L	ALP	260 U/L	PR3-ANCA	(-)
RBC	3.43×10^6 / μ L	γ -GTP	78 U/L	PCT	1.2 ng/mL
Hb	10.0 g/dL	LDH	346 U/L	β D グルカン	11 pg/mL
Ht	30.3%	CK	43 U/L	sIL2-R	7,670 U/mL
Plt	16.9×10^4 / μ L	BUN	36.3 mg/dL		
		Cr	6.75 mg/dL		
凝固					
PT	59.9%				
PT-INR	1.32				
APTT	39.8 sec				
Fbg	389 mg/dL				
D-dimer	10.4 μ g/mL				

好酸球増多, 炎症反応上昇を認めた.

緒 言

血液透析患者のアレルギーは日常的に経験する. 非透析患者と比較し, 服用薬が多いことや, 抗凝固薬などの透析関連注射薬, および透析膜や血液透析回路への曝露などから, アレルギーの原因特定に難渋することがある. 透析機器関連アレルギーの原因として, 抗凝固薬や透析膜の報告は散見するが, 透析液の報告は少なく未知の部分が多い. 今回われわれは, 酢酸含有重炭酸透析液アレルギーが疑われ, 薬剤誘発リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test: DLST) が陽性であった症例を経験したので文献の考察を含め報告する.

I. 症 例

症例: 77 歳, 男性.

主訴: 発熱, 下痢.

現病歴: X 年 Y-14 日に右大腿骨転子部骨折で整形外科に入院し, 保存的に加療中の Y 日に糖尿病性腎症による慢性腎不全のため血液透析を導入した. 入院後より 38℃ 台の発熱を認め, 腎不全により易感染状態であったため, Y-10 日からタゾバクタム・ピペラシリン (tazobactam and piperacillin: TAZ/PIPC) 9 g/日を開始した. Y+2 日にインフルエンザ A 型が陽性となったため, オセルタミビルリン酸塩 75 mg の投与を行い, 37℃ 台に解熱した. Y+13 日に TAZ/PIPC を中止としたが, 38℃ 台に再度発熱し, 下痢も出現したため, 精査目的に Y+23 日に当科に転科とした. 透析中

の呼吸困難や血圧低下はなかった.

既往歴, アレルギー歴: 食用酢酸のアレルギーなし. 他, 特記事項なし.

内服薬:

整形外科入院時: フロセミド 40 mg/日, テルミサルタン 40 mg/日, トリクロルメチアジド 1 mg/日, フェブキソスタット 20 mg/日, ニフェジピン徐放錠 20 mg/日, ポリスチレンスルホン酸ナトリウム 5 g/日, 球形吸着炭 4 g/日, インスリングルルギン朝 4 単位, インスリンリスプロ朝 3 単位, 昼 3 単位, 夕 3 単位.

転科時: フロセミド 40 mg/日, テルミサルタン 40 mg/日, ニフェジピン徐放錠 20 mg/日, カルシトリオール 0.5 μ g/日, クエン酸第一鉄ナトリウム 50 mg/日, インスリングルルギン朝 4 単位, インスリンリスプロ朝 3 単位, 昼 3 単位, 夕 3 単位.

転科時身体所見: 身長 165 cm, 体重 60 kg, BMI 22. 血圧 123/53 mmHg, 脈拍 86/分・整, 体温 39.5℃, SpO₂ 96% (室内気). 意識清明. 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄染なし, 口腔内に異常なし, 体表リンパ節腫脹を認めず. 心音正常, 心雑音なし. 呼吸音清. 腹部平坦, 軟, 圧痛なし. 腸蠕動音は軽度亢進していた. 下腿浮腫なし. 神経学的所見に異常はなかった. 全身に強い掻痒感を伴う紅斑, 落屑を認めた.

転科時検査所見 (表 1): 好酸球数 7,730/ μ L と増多, CRP 4.88 mg/dL と炎症反応上昇, IgE 666 IU/mL と上昇を認めた. Alb の低下は炎症性の消耗を示唆した. 各種感染症, 自己抗体は陰性であった. 血液培養は 2 セット陰性であり, 造影 CT において感染巣を認めなかった.

転科時血液透析条件: 週 3 回, 4 時間透析. 血液流

図1 入院後経過

透析液を無酢酸透析液へ変更し、プレドニゾロン (PSL) 開始後は解熱し、下痢、皮疹は消失し、好酸球数は基準値内となった。酢酸含有透析液の再投与によって発熱、皮疹が再出現した。

量 150 mL/分、透析液流量 500 mL/分、透析液酢酸含有重炭酸透析液 (キンダリー 3E 号[®])、透析膜 EVAL 膜 (KF-08C[®])、抗凝固剤ヘパリンナトリウム、ダルベポエチンアルファ 40 μg 週 1 回投与、vascular access 左前腕内シャント。

臨床経過:経過を図1に示す。TAZ/PIPC 投与で解熱傾向であったことより、細菌感染症の残存を考え、Y+20日より TAZ/PIPC 9 g/日の投与を再開したが解熱しなかった。Y+27日にバンコマイシン (vancomycin: VCM) 0.5 g/日を加えたが、肝障害のため1回で投与を終了とした。下痢が持続したため、細菌性腸炎の精査目的に便培養を提出したが陰性であり、CD (clostridium difficile) トキシンも陰性であった。

好酸球増多があり、アレルギーの可能性も考えられ、透析導入後であったことより、透析機器関連アレルギーを疑い、Y+29日に透析膜をポリスルホン膜 (VPS-08HA[®]) に変更し、Y+44日に透析液を無酢酸透析液 (カーボスター[®]) へ変更したところ、症状は持続したが好酸球数は 2,000/ μL 程度まで低下した。なお、透析中の血圧は透析液の変更前後ともに安定していた。その後食欲不振に伴い内服困難となり、内服薬はすべて中止とした。全身の紅斑は紅皮症の所見であり、Y+45日に右上腕皮膚生検を行ったところ、真皮内表層、血管周囲に好中球、好酸球、リンパ球の浸潤を認め、薬疹に矛盾しない所見であった (図2)。薬疹を根拠にアレルギーに対してプレドニゾロン (pred-

nisolone: PSL) を開始予定としたが、Y+45日、Y+46日の血液培養においてメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA) を検出したため、中心静脈カテーテル関連感染症に対してY+55日からダプトマイシン (daptomycin: DAP) 700 mg/日を投与した。血液培養の陰性化を確認し、Y+70日に PSL 40 mg/日を開始したところ、速やかに解熱し、下痢、皮疹は消失、好酸球数は基準値内となった。アレルギーの原因が特定できなかったため、Y+79日に元の酢酸含有重炭酸透析液に戻してみたところ、徐々に発熱を認め、全身に掻痒感を伴う紅斑、落屑が再燃した。

そのため透析膜ではなく酢酸含有重炭酸透析液がアレルギーの原因と考え、Y+107日に無酢酸透析液に変更してみたところ、速やかに解熱し、皮疹は消失した (図3)。Y+112日に酢酸含有透析液と無酢酸透析液の DLST を提出した。透析液は、透析液水質基準¹⁾に則り、生菌数、エンドトキシン濃度が標準透析液の基準を満たしていることを確認し、酢酸含有重炭酸透析液 (キンダリー 3E 号[®]) は中央供給装置からの端末コンソールより、無酢酸透析液は個人用透析装置より透析に使用する濃度の透析液の一部を採取し、使用した。DLST で酢酸含有重炭酸透析液が陽性となり (表2)、アレルギー症状の原因と考えられた。薬剤性過敏症症候群 (drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS) との鑑別のために各種ウイルス検査を提出した

図2 皮膚生検病理所見 (HE 染色)
真皮内表層, 血管周囲に好中球, 好酸球, リンパ球を含む炎症細胞の浸潤を認める.

図3 皮膚所見経過
a. 治療前: 透析導入後第57日, b. 治療後: 透析導入後第128日
全身の掻痒感を伴う紅斑, 落屑は改善した.

表2 DLST

	S.I.(%)	判定
酢酸含有透析液 (キンダリー 3E 号®)	294	陽性
無酢酸透析液 (カーボスター®)	163	陰性

S.I.: stimulation index. Postive: S.I. ≥ 181

が, 再活性化の同定はできなかった (表3). PSLは7 mg/日まで漸減したが, 症状の再燃はなく, Y+143日に維持透析施設へ転院とした. 転院後, PSLは5 mg/日を維持量としたが, 症状の再燃や好酸球数の増加は認めなかった.

II. 考 察

わが国における透析機器関連アレルギーの報告は, 透析膜, 透析液, 抗凝固剤 (ヘパリンナトリウム, ナファモスタットメシル酸塩), 透析回路, エリスロポエチン製剤, エチレンオキシドガス滅菌と多岐にわたる. ナファモスタットメシル酸塩, ポリスルホン膜のアレルギーでは心停止に至った報告もある^{2,3)}. 抗凝固薬や透析膜の報告は散見するが, 透析液の報告は少ない. わが国からの透析液アレルギーの報告例を表4に示す. 本症例を含め7例あり, 導入時の発症が2例,

酢酸含有重炭酸透析液の使用が6例, アナフィラキシー, 呼吸不全, 血圧低下といった即時型反応の報告が5例, 死亡例はなかった⁴⁻⁹⁾. 好酸球増多を伴い, 即時型反応を示さず, 皮膚, 下痢症状が重篤化したのは本症例のみであった. 好酸球増多が組織障害を引き起こす機序として, IL-5などの種々のサイトカインやケモカインなどによって活性化された好酸球が, MBP (major basic protein), EPO (eosinophil peroxidase), ECP (eosinophilic cationic protein), EDN (eosinophil-derived neurotoxin) などの顆粒蛋白を放出することが一因であると考えられている. また好酸球の臓器浸潤は, 心筋症, 心内膜炎, 血栓症, 臓器壊死, 腹水, 糸球体腎炎, ネフローゼ症候群など生命に係わる予後不良な障害をきたすことが知られている¹⁰⁾. 本症例では下痢が出現した. 便培養やCDトキシンは陰性であり積極的に感染症を疑う所見はなく, 他の疾患の鑑別のためにも上下部消化管内視鏡所見が有用と考えられたが, 本人の同意が得られなかった. PSL開始後に症状が改善した経過から, 好酸球の消化管浸潤を伴っていた可能性はある.

アレルギーの原因を特定するためにDLSTが有用と考えられた. DLSTとは, 特にⅣ型アレルギー(遅延型)を検出し, 原因薬物に感作されたT細胞が, *in*

vitro で抗原を認識し, 特異的に増殖するのを3H-thymidineの取り込みを指標としてみる方法である¹¹⁾. 感度は53.9~87.5%, 特異度61.5~85%と報告されている^{11,12)}. 薬効の影響によって偽陽性と偽陰性を¹³⁾, 検査時期によって偽陰性を生じる可能性がある¹¹⁾. わが国の透析液アレルギーの報告のうちDLST陽性は3例あったが, 本症例ではDLSTが陽性であったことに加えて, 酢酸含有重炭酸透析液の再使用で皮疹, 発熱が再燃したこともDLSTの結果を裏付けるものと考えられた. そのため今回, 他の薬剤によるDLSTは行わなかった. 酢酸含有重炭酸透析液の再使用で高熱, 下痢が生じなかったのは, PSL使用による免疫抑制下であったためと考えられる.

DIHSとの鑑別を要した. DIHSとは, 発熱と多臓器障害を伴い遷延する薬疹であり, HHV-6 (human herpesvirus 6) の再活性化を伴うことが特徴である. 本症例では, 原因薬剤中止後も遷延すること, 発熱, 血液学的異常(白血球増多, 好酸球増多)といった臨床像は一致したが, ペア血清でHHV-6 IgG抗体価の上昇はなく, HHV-6 DNAを検出しなかった. しかしながらHHV-6の活性化については, 典型的には発症後10日から30日の間に伴うとされており¹⁴⁾, 本症例では発症から長期経過後の測定であったことからウイ

表3 入院後検査所見

Y+38日	CMV-IgG	>128
	CMV-IgM	0.83
Y+77日	CMV抗原(C7HRP)	0/0個
Y+122日	EBV EA DR	<10倍
	EB-EA IgG	0.6
	EB-VCA IgM	0.0
	EB-VCA IgG	6.5
	EBNA IgG	2.3
	HHV-6 DNA	陰性
	HHV6-IgG	640倍
	HHV6-IgM	<10倍
	HHV7-IgG	20倍
	HHV7-IgM	<10倍
Y+140日	HHV6-IgG	320倍

CMV: cytomegalovirus, EBV: epstein-barr virus.

HHV-6: human herpesvirus 6, HHV-7: human herpesvirus 7

表4 透析液アレルギーの報告例

報告	年齢(歳)	原腎疾患	透析歴	透析液の種類	DLST	臨床所見
本例	77	糖尿病性腎症	導入時	酢酸含有透析液	陽性	発熱, 皮疹, 下痢, 好酸球増多
高橋ら ⁴⁾	36	不明	9年	酢酸含有透析液		喘息発作
田中ら ⁵⁾	84	不明	2年	酢酸含有透析液		呼吸困難
寺下ら ⁶⁾	82	糖尿病性腎症	不明	不明	陽性	回路内凝固, 好酸球増多
三崎ら ⁷⁾	35	慢性腎炎	導入時	酢酸含有透析液		アナフィラキシー様反応
Katoら ⁸⁾	63	糖尿病性腎症	21か月	酢酸含有透析液	陰性	アナフィラキシー様反応, 好酸球増多
乾ら ⁹⁾	70歳代	不明	1か月	酢酸含有透析液	陽性	血圧低下, 皮疹

ルスの再活性化の否定はできない (表 3)。

酢酸の血管拡張や心筋機能抑制作用によって透析中の頭痛, 嘔気, 嘔吐, 血圧低下の原因になることは酢酸不耐症としてよく知られている¹⁵⁾が, 本症例は好酸球増多, 薬疹といったアレルギー症状で発症しており, 別の病態と考えられた。

酢酸アレルギーの機序は特定できていない。Katoらは酢酸含有重炭酸透析液を使用した血液透析から血液濾過透析への変更でアレルギーが発症していることより, 酢酸含有重炭酸透析液のアレルギーが容量依存である可能性を指摘している⁸⁾。

結 語

酢酸含有重炭酸透析液によるアレルギーが, 高度の好酸球増多を伴い, 重篤化する可能性がある。血液透析患者において原因不明のアレルギー症状が出現した際には透析液によるアレルギーも考慮する必要がある。

本論文は, 第 61 回日本透析医学会学術集会・総会 (2016 年 6 月, 大阪) で報告した内容をもとに一部修正して作成した。

利益相反: 申告すべきものはない。

文献

- 1) 峰島三千男, 川西秀樹, 阿瀬智暢, 他. 2016 年版 透析液水質基準. 透析会誌 2016; 49: 697-725.
- 2) 大野迪子, 及川治, 堀越周, 他. HD 導入期アナフィラキシーショック後に心停止を来し, 蘇生に成功した一例. 日腎会誌 2016; 58: 785.
- 3) 萱島道徳, 松島智佳, 岩下裕一, 他. 透析開始直後に nafamostat mesilate (MN) によるアナフィラキシーショックから心肺停止をきたし, ACLS ガイドラインによって救命しえた 1 症例. 透析会誌 2005; 38(Suppl. 1): 1005.
- 4) 高橋克幸, 鎌田智宏, 三浦真琴, 他. アセテートフリー透析液使用により喘息発作が軽減した 1 症例. 透析会誌 1996; 29(Suppl. 1): 938.
- 5) 田中宏明, 若林華恵, 藤井隆之, 他. 酢酸アレルギーが疑われた維持透析患者の一例. 透析会誌 2010; 43(Suppl. 1): 754.
- 6) 寺下真吾, 加来泰志, 川上幸平, 他. 透析液に対して DLST 陽性である血液透析患者に特定積層型ダイアライザーを使用し, 回路内凝固を回避できた 1 例. 透析会誌 2012; 45(Suppl. 1): 897.
- 7) 三崎太郎, 内藤善隆, 鈴木由美子, 他. 酢酸含有透析液によりアナフィラキシー様反応を起こした 1 例. 透析会誌 2013; 46(Suppl. 1): 636.
- 8) Kato A, Takita T, Furuhashi M. Hypersensitivity reactions to acetate in the bicarbonate dialysate in a patient undergoing pre-dilution online hemodiafiltration. CEN Case Rep 2015; 5: 31-3.
- 9) 乾恵美, 野間啓太, 関英夫, 他. 透析液の変更にて血圧低下とアレルギー症状が改善した透析患者の 1 例. 透析会誌 2017; 50(Suppl. 1): 469.
- 10) 荏原順一, 伊藤亘. 好酸球増多を伴う疾患の種類と診断. アレルギー 2011; 60: 676-81.
- 11) 杉原誉明, 孝田雅彦, 岡本敏明, 他. リンパ球刺激試験 (DLST) 2 回目測定の有用性. 肝臓 2016; 57: 571-6.
- 12) Nyfeler B, Pichler WJ. The lymphocyte transformation test for the diagnosis of drug allergy: sensitivity and specificity. Clin Exp Allergy 1997; 27: 175-81.
- 13) 藤山俊晴, 戸倉新樹. 薬物アレルギー. 臨床と研究 2016; 93: 186-90.
- 14) 藤山幹子, 橋本公二. 薬剤性過敏症症候群と HHV-6 の再活性化について. ウイルス 2009; 59: 23-30.
- 15) 小岩文彦, 藤岡礼. 透析液・補充液. 腎と透析 2011; 増刊号: 79-84.