NAC ダイアライザーによる副作用の実態

越川 昭三 小暮 美津子* 前川 正信**
 三村 信英*** 中林 宣男**** 太田 和夫*****
 昭和大学藤が丘病院内科 東京女子医科大学眼科* 大阪
 市立医科大学泌尿器科** 虎の門病院内科*** 東京医科歯
 科大学医用器材研究所**** 東京女子医科大学腎臓病総合
 センター外科*****

(昭和 60 年 5 月 7 日受付)

key words : ダイアライザーの副作用, 強膜炎, 虹彩炎, 平衡障害, 眼障害

〈要旨〉

昭和 56 年 12 月から翌 57 年 2 月にかけて, 透析患者に眼の充血・疼痛を主体とする眼障害が多発し, これが NAC シリーズの中空型ダイアライザーに起因することが明らかになった。このダイアライザー副作用の実態を正確に把握し, かつ原因物質解明のための資料を得る目的で, 透析担当医および患者に調査表を送付して, 調査研究を行った。回収率は 73.4%, 発症患者数は 167 名であり, 推定発症患者総数 173 名の 96.5% を捕捉していることになる。発症率は推定使用患者の約 40% であり, 昭和 57 年 2 月上旬のピーク時には 70% に達した。副作用は強膜炎が主体で眼の充血・疼痛・流涙・羞明を訴えるが, 同時に耳鳴・耳痛・めまいを合併している患者が多く, 本副作用は強膜と第 8 神経を同時に障害するものであると推定される。発症は比較的短時間におこり, 透析中に発症するもの 27.6%, 同日中に発症するもの 70% であった。症状のピークは発症 2~3 日後で, 約 70% は 3 週内に治癒する。視力障害は 16.8% に発生したが, 1 例を除き改善している。この 1 例は緑内障の診断のもとに手術をうけた症例である。発症後にも NAC ダイアライザーによる透析を継続した症例は, 治癒までの期間が長くなる傾向がみられたが, いずれも完全に治癒している。ダイアライザー洗浄に 1,000 ml 以上の液を使用する施設では発症が少なく, 原因物質は洗浄によって溶出する性質のものであることが推測された。

The untoward effects of the NAC dialyzer

Shozo Koshikawa, M. D., Mitsuko Kogure, M. D.*, Tadanobu Maekawa, M. D.**, Nobuhide Mimura, M. D.***, Nobuo Nakabayashi, M. D.****, Kazuo Ota, M. D.*****

Department of Internal Medicine, Fujigaoka Hospital Showa University; Department of Ophthalmology, Tokyo Women's Medical College*, Department of Urology, Osaka City University**, Department of Internal Medicine, Tranomon Hospital***, Institute of Medical and Dental Engineering, Tokyo Medical and Dental University****, Kidney Center, Tokyo Women's Medical College*****

From December 1981 to February 1982, 173 patients whose hemodialysis were performed with NAC dialyzers suffered from redness and pain of the eyes. We investigated the exact occurrence, course and prognosis of this by sending a questionnaire to dialysis doctors and patients. About 40% of the patients treated with the NAC dialyzers had experienced this unfoward effect. The occurrence rate peaked at 70% in the first week of February. While the nature of the eye disease was scleritis, many patients complained at the same time of pain of the ear, tinnitus and vertigo, suggesting that the toxic substance affected not only the sclera, but the eighth cranial nerve as well. The symptoms were first seen during dialysis day at the earliest, on following day at the latest, and within 24 hours in 85% of patients. The symptoms subsided after about two weeks in most patients, but persisted longer

越川 昭三 昭和大学藤が丘病院内科

〒 227 横浜市緑区藤が丘 1-30 (045-971-1151)

in those who were treated on multiple occasions with the dialyzer. The prognosis was benign. All symptoms disappeared completely after two to three weeks. The visual disturbances which occurred in 18 cases improved completely, except in one patient. This patient underwent iridectomy under the diagnosis of glaucoma, and the causal relationship to the NAC dialyzer was unclear. When the dialyzers were washed with 1,000 ml of saline before the treatment, the occurrence was reduced considerably. This suggests that the etiologic agent may be soluble in water.

はじめに

昭和 56 年 12 月から昭和 57 年 2 月にかけて、特定のダイアライザーを使用した透析患者に眼の充血・疼痛を主徴とする眼障害が多発した。ダイアライザーによる事故としては、ダイアライザー内凝血、膜破損、ホルマリン残存または滅菌法によると推定されるアレルギー症状などが、散発的に発生することがあるが、このように多数の患者に同一症状が多発したという報告はこれまでに見られない。

事故の実態を正確に把握するため、われわれは事故発生直後の 57 年 4 月に実態調査を、8 月に追跡調査を実施した。調査結果は当時関係各方面に報告され、また調査に協力頂いた担当医各位に一部を報告したが、未だ公には報告されていない。実態を明らかにしておくことは、今後の同様事故の再発防止に極めて重要なことであり、あらためてここに調査結果と分析結果について報告するものである。

方法

調査対象は、NAC ダイアライザー（日本医工社）使用施設の透析担当医および患者である。副作用発生の有無にかかわらず、NAC を使用した施設はすべて調査対象とした。当時、実態究明が急がれていたため、回答期限を 4 月末日としたが、回答期限時になお未治療の患者がおり、これらの患者については 8 月に追跡調査を行った。

集計結果

1. 回収率（表 1）

配布施設数は 173、回答施設数は 127 であり、この回答に含まれる患者数は 167 例である。メーカーから厚生省に提出された資料¹⁾では、総患者数は 173 名であり、本調査の患者数が 167 名であることは、副作用発生患者の

	担当医調査	患者調査
配布数	173	549
回答数	127	139
回答率	73.4%	40.1%
発症患者数	167	122
捕捉率	96.5%	70.5%

捕捉率は発症患者総数 173（日本医工、厚生省提出資料）から算出。

表 1 回収率

96.5%を捕捉していることを意味する。回答率が 73.4%であることは、患者発生のない施設の回答率が低かったためであり、患者発生施設はほとんどが回答していると考えることができる。患者調査の回答患者数は 139 で、このうち発症患者は 122 であるから、患者調査も 70.5%を捕捉していることになる。

2. 担当医回答集計

1) 発症率

NAC 使用患者数は 308 名、うち副作用発生患者は 167 名である。この数字から発症率を計算すれば 54.2%となる。上述したように NAC 使用施設のうち副作用が発生しなかった施設からの回答が少なかったことを考慮すると、実際の発症率はこれより低いと推定されるが、それにしてもかなりの高率であるといえることができる。

性別や年齢別では発症率に差異はなく、また透析歴や基礎疾患と発症率の間にも有意の差異はなかった。調査を行った当時、この副作用の成因としてアレルギー説が有力であったためアレルギー素因と発症率との関連を調査したが、発症患者にアレルギー疾患の既往を有する者が少なく、アレルギーとの関連を認めることはできなかった。透析回数については、週 2 回透析の患者に発症率が低いが、これは単に原因物質への暴露回数が少ないことによると考えられる。

NAC シリーズには 5 種類のダイアライザーがあり、

発症までの 使用回数	発症患者数	発症患者数 に対する%	使用患者数 に対する%
1	31	18.6	10.1
2	44	26.3	19.8
3	50	29.9	34.0
4	22	13.2	28.2
5	4	2.4	9.3
6	6	3.6	18.8
7	7	4.2	31.8
8	2	1.2	15.4
9	0	0	0
10	0	0	0
11	0	0	0
12	1	0.6	12.5

表 2 使用回数と発症の関係

	使用患者数	発症患者数	発症率%
1981.12.5.以前	24	4	16.7
12.6~12.31	18	6	35.3
1982.1.1~1.15	29	17	58.6
1.16~1.31	35	16	45.7
2.1~2.15	88	62	70.5
2.16~2.28	107	62	57.9
3.1~3.15	7	0	0
3.16.以降	0	0	0
計	308	167	54.2

表 3 発症時期

発症時期	発症患者数	発症率%
透析中	27	16.2
終了時	19	11.4
終了後	121	72.4
5時間以内	50	29.9
6~10時間	20	12.0
11~20時間	24	14.3
21~30時間	21	12.6
31時間以上	6	3.6
計	167	72.4

表 5 透析と発症の時間的關係

洗浄液量	患者数	発症数	発症率%
500 ml/ 未満	13	2	15.4
500~900 ml/	168	113	67.3
1,000~1,400 ml/	89	41	46.1
1,500~1,900 ml/	21	9	42.9
2,000 ml/ 以上	9	1	11.1
記載なし	8	1	12.5
計	308	167	54.2

表 4 血液側の洗浄液量と発症率

診 断 名	患 者 数	百 分 率
強膜炎	50	43.9
結膜炎	32	28.0
虹彩炎	9	7.8
角膜炎	3	2.6
結膜下出血	3	2.6
後部ブドウ膜炎	2	1.8
アレルギー性眼炎	1	0.9
その他	10	8.8
記載なし	4	3.5
計	114	100.0

表 6 眼科医診断名

それぞれ膜面積を表わす数字が付けられている。NAC-17 (1.7 m²) は NAC-09 (0.9 m²) の約 2 倍の膜面積を有するが、発症率には差が見られず、発症と膜面積の間に相関を見出すことはできなかった。

NAC 使用開始後何日目に発症したかを見ると (表 2), 2 回目, 3 回目に起こることが最も多いが, 1 回目ですでに発症するものが 31 名, 18.6% にみられた。一方 9 回以上の多数回使用患者が 11 名いるが, この患者群からは 1 名しか発症していない。この発症状況から毒物による発症か, アレルギーによる発症かを探ることは困難であるが, 1 回目発症の存在や多数回使用でも発症率が低いことは, アレルギー成因説に対して否定的な成績である。また毒物であるとしても, 何本に 1 本の有毒ダイアライザーがあるかという確率計算は, この成績からは困難である。NAC 使用 1 回目にすでに副作用が発生していることは, NAC 使用前のダイアライザーによって感作されていたという可能性もある。そこで NAC 使用前のダイアライザーについて調査したが, NAC と同様にセルロースアセテートを原料としている帝人および Cordis-Dow のダイアライザーを使用していた患者でも, 特に発症率が高いという傾向は認められていない。NAC 使用 1~2 回目に発症した患者のみにについて同様の集計をしたが, ほぼ同様の結果であった。膜素材だけ

でなく, 滅菌法や wet/dry 状態との関係についても調査したが, 相関は認め難い。

NAC 製造ロットとの関係を見る目的で, 発症時期と発症率の関連を見た (表 3)。1 月から 2 月にかけて使用された NAC に副作用が多発し, 12 月以前では発症率が低い。昭和 56 年春に NAC の臨床試験を行った段階では副作用は報告されておらず, 11 月以前にも副作用が発生していないことより, 秋から 2 月にかけて製造された製品に原因物質の混入があったものと考えられる。

ダイアライザーの洗浄条件と発症との関係を見ると (表 4), 500~1,000 ml の洗浄液を用いる施設が最も多く, この場合の発症率は 67.3% で平均発症率よりも高い。1,000 ml 以上を用いる施設では, 洗浄液量が多くなるに従い発症率が低下している。NAC に含まれる原因物質は, 洗浄により洗い出される傾向のあることを示しており, またこの物質は血液に溶解して遊出してくる物質ではないことを示唆している。ダイアライザーの洗浄に用いる液は, 極く一部がブドウ糖液を使用する以外はほとんどが生理食塩水であり, 洗浄液の差によって発症が異なるか否かは明らかでない。また水処理による差異を調査したが, 逆浸透とイオン交換水との間に差異を認

使用回数	患者数	使用中治癒	治癒	未治
1	42	0	38	4
2	18	1	12	5
3	17	1	9	7
4	5	0	4	1
5	3	1	2	0
6	4	0	1	3
7	3	0	3	0
8	3	0	2	1
9	1	0	0	1
10	4	0	3	1
11以上	3	1	1	1
計	103	4	75	24

表 7 発症後の使用回数と転帰

症 状	眼障害+	眼障害-	計
耳症状	3	27	30
頭 痛	1	29	30
発 熱	0	27	27
消化器症状	0	24	24
皮膚症状	1	8	9
呼吸器症状	0	5	5
その他	0	9	9
耳症状の内訳			
耳 鳴	3	8	11
耳 痛	0	5	5
耳下腺痛	2	3	5
平衡障害	0	4	4
聴力障害	1	3	4
耳介痛	1	3	4
外耳炎	0	1	1

表 8 眼障害以外の症状

めなかった。

2) 副作用の臨床

眼症状の発症時期（表5）は、透析施行中表5にすでに発症しているものが16.2%あり、透析終了時発症を加えると約30%が透析中に発症していることになる。10時間以内の発症を透析当日に発症したと考えると、約70%が当日中に発症したことになる。大部分の患者（82%）が両眼に発症しているが、一部に片眼のみの例もあった。片眼のみ発症の未治癒は3名で両眼発症の未治癒よりも率は低いが、なお未治癒患者を残していることは、片眼でも必ずしも軽症とはいえないことを示している。症状は眼の発赤・充血が最も多いが（154名）、眼痛の多いものも特徴的である（141名）。記載によると、眼の奥が痛む、眼全体が痛むなどの注釈があり、痛みは眼前部に限局していない。流涙・羞明などの自覚症状も強い。

表6には眼科専門医に診察を受けた患者の診断名を集計した。約70%の114名が眼科専門医の診断を受けている。そのうち43.9%が強膜炎と診断され、虹彩炎・角膜炎・後部ブドウ膜炎を含めると56.1%となり、眼障害の本態は強膜炎ということが出来る。結膜炎という診断は28%であるが、これは強膜炎から結膜に炎症が波及したことを意味するのか、副作用と無関係な結膜炎の混入によるものかは断定できない。

眼障害において最も重要な症状は視力低下であり、さらに重要なことはその転帰である。視力障害をきたした患者は幸いなことに少数で、28名16.8%である。4月末日現在でなお8名の患者に視力低下が残っていた。これらの症例を対象に8月に追跡調査を行ったとき、視力障害を残していたのは1名のみで、この例はNAC眼障害発生時に緑内障増悪と診断されて手術を受けた症例であった。視力障害以外に残存している症状は軽度の眼の

充血・発赤で16名に見られた。眼障害発症後もNAC使用を継続した症例は103名である。NAC使用を継続したにもかかわらず使用中に治癒した例もあるが、未治癒の率はNAC使用を続けたものに高い（表7）。

眼以外の症状（表8）には、発熱・消化器症状が約15%に認められる。注目すべきことは、耳の症状が29名に認められることである。しかも、この耳に関連した症状は眼障害を発症しない患者の2名にも発症している。しかし、耳の症状は比較的良好に治癒し、4月末現在で1名に残存しているのみである。

眼症状発症時に、担当医が何らかの副作用を疑って種々の臨床検査を行った症例が約70名ある。この臨床検査成績を発症前・発症後とで比較すると、発症前に比し有意に（ $p<0.01$ ）変化しているものは、白血球数増加とCRP上昇である。白血球増加の内訳を見ると、比率にはほとんど変化が見られず、好酸球が特に増加している傾向は認められなかった。GPT, GOT, LDHが軽度の増加傾向を示すが、有意の増加ではない。これらの成績は、炎症の存在を示してはいるが、アレルギー性機序であるか否かについての判断は下し難い。

3. 患者調査の集計

139名の患者から回答を得たが、このうち眼症状を発症しているのは122名である。男61名、女61名で、平均年齢は45歳で年齢構成は担当医調査の集計結果と同じである。

眼の異常を感じ始めた時期は（図1）、透析中が17名、透析終了時および終了後9時間以内の発症は50名であり、透析中から9時間以内に70.5%が発症していることになる。これは担当医調査の結果と一致する数字である。

ており、虹彩炎や角膜炎などの診断を下されていることも、単なる結膜炎でないことを示している。NAC 副作用の本態が強膜炎であるとすれば、本調査における約 30% の結膜炎患者は副作用以外の疾患が混入していた可能性を示すとも考えられる。しかし、眼症状最盛期には結膜にも炎症が波及し、結膜炎症状を呈していた患者の多かったことも事実であり、そのような患者が結膜炎という診断名を一時的につけられていたことも考えられる。したがって、この 30% の結膜炎患者をすべて単純な結膜炎の混入として除外することはできないが、本副作用のピーク時である昭和 57 年 2 月頃に実際に流行性角結膜炎の散発や出血性結膜炎の小流行のあったことを考え合わせると、副作用以外の結膜炎も多少混入していた可能性を完全には否定できない。本調査における発症率、経過などの諸数値を考察していく上で、この点も一応配慮する必要があるといえよう。

本調査によって明らかにされたもう 1 つの事実は、耳に関する症状が比較的多いという点である。調査開始時には、NAC 副作用は眼障害と規定されていたため、耳の症状に関する調査項目を設けていなかった。にもかかわらず、約 20% の患者に耳の症状が発生したことが回答されており、これは担当医調査においても患者調査においてもほぼ同様の結果であった。めまいを訴える患者の多かったことも、耳の障害に関連しているものと考えることができる。眼障害を発生しなかった患者にも耳の障害が発生している。以上のことは、本副作用は単に強膜炎を起こすのみならず、耳にも何らかの障害を起こす性質のものであることを示すといつてよいであろう。耳に関する症状は、耳鳴、難聴、頭痛、めまいなど多岐にわたり、これらの症状から耳症状から耳の障害の本態を推測することは困難であるが、めまいを強く訴える患者が比較的多いことから、内耳あるいは第 8 神経に障害をきたしたことが推測される。しかし、残念ながら聴力や前庭の機能検査が行われた症例はない。

眼および耳以外の症状としては、発熱、食欲低下、脱力感などが認められたが、これらは炎症による二次的な全身症状と考えられる。発症時に臨床検査が行われた症例が約 70 名存在する。比較的多数例に臨床検査が行われているのは、週 2～3 回の定期的通院という透析患者の特殊性によるものである。臨床所見の中で有意に変化したものは、白血球増加と CRP 上昇である。白血球増加の内訳をみると、各分画とも一様に増加しており、特に好酸球増加は認められていない。GOT、GPT、LDH に軽度の上昇があり、肝障害が存在した可能性が推測されるが、有意の変化とはいえない。

以上のように、NAC による副作用は強膜炎が主要病

院である。耳の障害は本副作用に特異的なものと断定はできないが、かなり特徴的なものと考えてよいと思われる。臨床的に眼症状と耳症状の合併を主徴とする疾患としては、Cogan 症候群がある²⁾。これは、1) 角膜実質炎、2) メニエール症状の二者をきたす症候群で、その後、眼症状として強膜炎、上強膜炎、虹彩毛様体炎、後部ぶどう膜炎などが追加され、角膜病変を欠如する非典型的 Cogan 症候群も報告されている。一般に 2) は 1) よりも数週間遅れて発症する。比較的若年者に多く、予後については一定していない。本態は不明であるが、血管炎ないし自己免疫疾患という見地から追及する考えが多い。しかし、ルイサイト、ブトマイン中毒、薬物過敏症によって発症したという報告も見られる。

このように Cogan 症候群は、病態も病因もまだ確立されていないが、主として角膜と第 8 神経を同時に障害する疾患であり、このことはこの両者が何らかの機序で、同時に侵され得る可能性を持っていることを示している。NAC による副作用は、強膜の炎症が主体であり、しかも眼症状と耳症状がほぼ同時に起こっている点で、典型的な Cogan 症候群とは異なるが、眼と耳の障害が合併する点で興味ある共通性を示しているといえる。

2. 発症原因

本調査研究の目的は、副作用の実態を明らかにすると同時に、原因物質解明のための資料を得ることもあった。この面からは、次のことが明らかにされた。1) ダイアライザー使用と発症の時間的關係および使用回数などから、本副作用はアレルギー性機序よりも、ダイアライザーから溶出する毒性物質の直接作用である、2) この物質は洗浄過程で容易に溶出する水溶性物質である、3) 昭和 56 年 12 月以降の製造過程に原因物質発生の要因がある、などである。これにより、当時五里霧中であった原因物質解明の研究が、かなり明確な方向性を得ることができた。その結果、同年秋には早くも、原因物質は中空糸素材のパルプから由来するセルロースオリゴマと potting 剤ウレタンとの反応物であることを同定し得た³⁾。しかし、この物質はエタノール溶性であり、上述の 2) の調査結果とは異なる。また木材パルプ由来のセルロースは、ウレタンと反応しなくても、それ自体で毒性物質を生成する可能性があるという指摘もあった⁴⁾。被疑ダイアライザーはすでに分析用に使い果たされていたため、当時のセルロース素材を用いて新たに中空糸を作製、これを分析したところ水溶性分画にも眼障害をおこす物質を同定し得た^{5,6)}。この物質はキシロースを高比率に含む物質である。一方、大場らは^{7,8)}、眼障害をおこす作用はエタノール溶性分画よりも水溶性分画の方が強いと報告し、これは木材パルプ中のキシラン由来の物質である

うと推定している。

一般に原因物質の解明は長期間を要し、時には未解決に終わることもあるが、本副作用の原因解明が比較的短期間に結論を得ることができたのは、大場らも指摘するように⁸⁾、原因究明に役立つ資料をいち早く収集したことも、大きく寄与しているといえよう。

結論

昭和57年2月を中心に全国的に多発したダイアライザー副作用について、透析医および患者を対象に実態調査を行った。

1) 副作用は、昭和56年12月にも散発的に発生しているが、57年1月～2月に多発し使用患者の54.2%に発生している。

2) 副作用の主体は、強膜炎である。同時に耳の障害を合併している患者が多く、本副作用は強膜および第8神経を同時に障害するものと推定される。

3) 発症は、ダイアライザー使用後比較的短時間でおこり、同日内に発症するものが約70%であった。症状のピークは発症後2～3日で、多くは3週内に治癒する。

4) ダイアライザー洗浄に1,000 ml以上の液を用いる施設での発症率は低く、本副作用の原因物質は生理食塩水または透析液によって洗い出される性質のものと考えられる。

本調査研究は、125施設の透析担当医並びに患者各位のご協力によるものである。多項目にわたる調査に対し、詳細にかつ高回収率でご回答頂いたことは、担当医並びに患者各位の本副作用の真相解明と再発防止への熱意と期待のあらわれであることを痛感するとともに、貴重な資料を得ることがで

きたことに深甚の謝意を表する次第である。

文献

- 1) 医療用具副作用症例報告書—副作用転帰状況の報告一。昭和57年4月23日、日本医工株式会社。
- 2) Quinn, F. B. & Falls, H. K.: Cogan's syndrome. Case reports and a review of etiologic concepts. Trans. Am. Acad. Ophthalmol. 62: 716-728, 1958.
- 3) 越川昭三, 小暮美津子, 前川正信, 三村信英, 中林宣男, 太田和夫: ダイアライザーによる強膜炎の原因物質について。人工臓器, 12: 943-948, 1983.
- 4) 瓜生敏之: personal communication.
- 5) 瓜生敏之, 吉田 孝, 中林宣男, 越川昭三: 特異な生理活性を有するキシラン誘導体の NMR による構造解析。生産研究, Vol. 25 (No. 8) 掲載予定, 1985.
- 6) 秋沢忠男, 中林宣男, 瓜生敏之: セルロース系透析膜に由来する毒性物質の分析。第23回日本人工臓器学会発表予定, 東京, 1985.
- 7) 大場琢磨, 辻 楠雄, 中村晃忠, 新谷英晴, 水町彰吾, 菊池 寛, 鹿庭正昭, 小嶋茂雄, 叶多謙蔵, 川崎 靖, 降矢 強, 松本清司, 戸部満寿夫: N社透析器による眼障害の原因究明について。人工臓器, 13: 792-795, 1984.
- 8) 大場琢磨, 戸部満寿夫: N社透析器による眼障害の原因化学物質について。衛生試験所報告, 102: 1-19, 1984.