HF 単独療法にて長期間管理しえている 糖尿病性腎症腎不全の1症例

竹内 昭彦* 海津 嘉蔵** 森田 恵美子* 瓜生 康平**

阿部 理一郎*** 滝下 正秀** 江藤 澄哉*

産業医科大学第1内科* 同腎センター** 都立駒込病院***

(昭和60年12月7日受付)

key words : hemofiltration, chronic renal failure, diabetic nephropathy, hypotension, hypoglycemia

〈要旨〉

血液濾過法 (HF) は血液透析法 (HD) に比較し、低血圧、高血圧、不均衡症候群、酢酸不耐症等の面において短期的には優れていると言われているが、長期単独療法に関する報告は少ない。今回我々は、HF 単独療法を約26ヵ月間の長期にわたり糖尿病性腎症腎不全症例に施行しえたので報告する。

症例は67歳、男性。約30年前、糖尿病が発症し、インスリン療法を受けていた。昭和51年、視力低下が、同55年1月、初めて浮腫、蛋白尿が出現した。同年6月、当院の他科にて腎不全の指摘を受け当科に入院した。入院時、肥満なく、意識清明で呼気アセトン臭はなかった。起立性低血圧、糖尿病性網膜症、右眼白内障があり、視力低下、両足アキレス腱反射の消失を認めた。また BUN 106 mg/dl, s-Cr 6.6 mg/dl と腎不全があり、中等度の正球形正色素性貧血、代謝性アシドーシス等を認めた。骨 X-p 上、腎性骨異栄養症はなかった。そこで糖尿病性腎症腎不全と診断し HD に導入した。HD 中低血圧が頻発し、高 Na およびバイカーボネイト透析液にても同様であった。さらに緑内障を併発したため、昭和58年5月より181置換による HF (ザルトリウス社・血液濾過システム、清水製薬・HF ソリタ®) へ変更した。変更直後より低血圧の頻度、程度ともに著明に改善した。約26ヵ月間の HF 単独療法において s-Cr が軽度上昇した。貧血も増悪したが、HF の直接効果が否か不明である。他の検査データおよび自覚症状に著変なかった。また、我々は HF 中の血糖の急激な低下を見出したが、これは糖無添加の補充液の使用によるものと判断し、ブドウ糖を添加したところ、血糖の推移は非 HF 日と同様の緩徐なものとなった。

以上より、1) HF 療法は低血圧頻発症例に有効であり、2) HF の長期単独療法において重篤な副作用は発現せず、3) HF 施行にあたり補充液へのブドウ糖添加が、特に糖尿病性腎症腎不全症例に、必要であると思われた。

Long-term-treatment of a diabetic nephropathy-case exclusively with hemofiltration

Akihiko Takeuchi, M. D.*, Kazo Kaizu, M. D.**, Emiko Morita, M. D.*, Kohei Uriu, M. D.***, Riichiro Abe, M. D.***, Masahide Takishita, M. D.**, Sumiya Eto, M. D.*

1st Department of Internal Medicine* and Kidney Center**, University of Occupational and Environmental Health ; Tokyo Metropolitan Komagome Hospital***

There have been numerous reports of short-term follow ups in hemofiltration (HF), but only a few have reported on long-term ones. The purpose of this article is to report the case of an old man who has been undergoing HF for about 26 months after 2 years of hemodialysis (HD), and the phenomenon of an abrupt decrease in the blood glucose level during HF.

The 67-year-old man with diabetes mellitus (DM) was admitted to our hospital due to chronic renal failure, diabetic retinopathy and neuropathy. He had been suffering from DM and treated with insulin for 25 years. The

laboratory data showed BUN, 106 mg/dl and s-Cr, 6.6 mg/dl, indicating end-stage renal disease. After being hospitalized for 6 weeks he received HD, but we found it difficult to control his hypotension during HD with acetate dialysate and even with high sodium or bicarbonate dialysate. Therefore, we transferred him from HD to HF (Sartorius, Hemoprocessor-Hemofilter ; Simizu, HF Solita®). Immediately after the transfer to HF, the frequency and severity of hypotension decreased markedly. In addition there were no serious side-effects of the HF during about 26 months of treatment, except a slight increase in the s-Cr level. There was an abrupt decrease in the blood glucose level during HF. This proved to be due to the fact that the substitution fluid contained no glucose. It is well known that in DM the sharp fluctuations in the blood glucose level aggravate diabetic complications. The addition of glucose to the substitution fluid induced a slight and smooth change in the blood glucose level during HF similar to that of a non-HF day. Therefore it is very important with HF to use a substitution fluid containing glucose.

This case demonstrates that HF is very effective in cases having hypotensive tendencies during HD, that HF probably does not cause any remarkable side-effects when used over a long period, and that it is very important to perform HF with a glucose-containing substitution fluid, particularly in DM in view of the progression of diabetic complications.

緒言

血液濾過法 (HF) は血液透析法 (HD) に比較し、低血圧、高血圧、不均衡症候群、酢酸不耐症等の面において短期的には優れていると報告されているが、長期単独療法に関する報告は少ない。今回我々は、HF 単独療法を約 26 ヶ月の長期にわたり、糖尿病性腎症腎不全症例に施行しえたので報告する。

症例

患者：67 歳，男性。

主訴：糖尿病，腎不全。

既往歴：10 歳時日本脳炎，42 歳時肺結核，PSA，INH，SM 使用。

家族歴：父，兄が糖尿病。その他特記すべき事なし。

現病歴：昭和 29 年，口渇，多飲，多尿が出現し，尿糖を指摘されたが放置していた。翌 30 年，糖尿病と診断されインスリン療法を開始した。昭和 51 年，視力および聴力の低下が出現した。昭和 54 年，全身倦怠感が出現した。翌 55 年 1 月，倦怠感が増強するとともに下腿浮腫が出現し，また，初めて尿蛋白を指摘された。同年 5 月，白内障の手術目的にて当院眼科に入院した。その際 BUN 98 mg/dl, s-Cr 5.8 mg/dl と腎不全の指摘を受け，同年 6 月，当科に入院した。

入院時現症：身長 162 cm，体重 51 kg，体温 35.8°C，呼吸 16 回/min・整，意識清明で呼気にアセトン臭はなかった。脈拍 66 回/min・整で，血圧は四肢において差はなく，右上腕にて仰臥位 194/62 mmHg，立位 122/45 mmHg と起立性低血圧を認めた。結膜に貧血，黄疸はなかったが，糖尿病性網膜症，右眼白内障，両側角膜白斑を認めた。胸腹部に所見なく，四肢に浮腫はなかった。神経学的に指数弁（眼前 80 cm）と視力低下を認め，難聴もあった。深部反射に左右差なく，病的反射も認めな

かったが，両足にてアキレス腱反射の消失および振動覚の軽度低下をみた。

入院時一般検査成績（表 1）：尿量は 920 ml/日で軽度の尿蛋白を認めた。Hb 9.5 g/dl と中等度の正球性正色素性貧血があり，血液ガス分析にて代謝性アシドーシスを認めた。血液生化学検査では BUN 106 mg/dl, Cr 6.6 mg/dl と腎不全を認め，K, Cl, IP, UA 値が上昇していた。TP, Alb 値はわずかに低下しており，BS 値は 122 mg/dl で，血沈は亢進していた。腹部 X-p 上，腎の大きさは正常以下であり，骨 X-p 上，腎性骨異栄養症の所見はなかった。

入院後経過：糖尿病性腎症腎不全と診断し，同年 6 月中旬，左前腕に内シャント造設術を行い，同年 7 月下旬よりアセテート透析液による HD に導入した。当初，週 2 回 5 時間透析を行い，同年 9 月中旬退院後，外来透析に移行した。そして，同年 11 月初旬より週 3 回 4 時間透析に変更した。

HD 中低血圧が頻繁にみられ，高 Na およびバイカーボネイト透析液の使用にても同様であった。さらに緑内障を併発してきたため，昭和 58 年 5 月中旬より 18 l 置換による HF（ザルトリウス社・血液濾過システム，清水製薬・HF ソリタ®）に変更した。その後，図 1 に示すごとく，透析の緩徐化，中断ないし中止，輸液，昇圧剤投与等の何らかの処置を要する低血圧が生じた透析の比率は減少し，透析 1 回当りの平均塩酸エチレフリン使用量も著減した。つまり，HD に比較して HF では，低血圧は頻度，重症度両者において軽減し，管理が容易となった。

次に，図 2 に HD, HF 療法実施期間を通しての臨床経過を示す。なお，検査データは週 3 回透析療法における非透析日 2 日間後の透析前のものである。そして，各デー

尿			生化学	血沈	88/104
量	920		BUN	106	CRP (±)
糖	0		Cr	6.6	胸部 X-p 心胸比<50%
ケトン	(-)		Na	141	陳旧性結核病変(+)
蛋白	55 mg/dl		K	5.0	腹部 X-p 腎サイズ小
潜血	(-)		Cl	112	ECG LVH
沈渣	RBC 1/HPF		IP	6.0	
	WBC 1/HPF		Ca	9.4	
血算			UA	10.4	
RBC	319		TP	6.3	
Hb	9.5		Alb	3.5	
Ht	28.5		T. Bil	0.2	
WBC	11,700		GOT	11	
Plt	45.6		GPT	10	
血液ガス			ALP	8.3	
pH	7.304		LDH	116	
Pco ₂	35.3		γ-GTP	15	
PO ₂	95.7		CPK	42	
BE	-8.0		T. chol	144	
HCO ₃ ⁻	17.1		TG	127	
So ₂	96.0		FBS	122	

表 1 入院時一般検査成績

図 1 低血圧発現透析頻度および平均塩酸エチレフリン使用量

タの横軸は HD 期間中の平均値である。経過中、神経因性膀胱に基づくと思われる尿路感染症 (UTI) が間欠的に出現し (ただし、UTI の経過は症状、CRP 値を基に作図した)、糖尿病のコントロール、さらに全身状態の悪化を来した。HD 時に比し HF 時において血清 Cr 値は軽度上昇し、血清 IP 値は不変なるも aluminum hydroxide gel の使用量は半減した。ただし、これは活性型ビタミンD投与による血清 Ca 値の上昇に一致していた。血清 K 値は HD 末期より低下傾向を示し、HF 変更後さらにその傾向は強まり、HF により上昇はしなかった。BS 値は主に食後 1~2 時間のものであるが、先述のように UTI が間欠的に再燃し、また、食事も変化し、正確な評価は困難である。Hb 値は HF 変更後低下したが、血清鉄値の減少に引き続き、すでに貧血のバ

ターンが昭和 58 年 1 月頃、正球性正色素性から小球性低色素性に変化していた。その他のデータに大きな変化はなく、他の臨床症状も不変であった。

過去において報告^{1,2)}してきたように、我々は本症において HF 施行中の血糖値の急激な低下に気付き、検討を行った。図 3 に示すように、従来の糖無添加の補充液にて HF を施行したところ、血糖値の急激な低下が惹起された。濾過器の動脈血、濾過液そして静脈血中の血糖値の経時的測定より、これは濾過液中への多量のブドウ糖喪失によるものと思われた。そこで補充液にブドウ糖を 200 mg/dl の濃度にて添加したところ、血糖は HF 非実施日と同様の緩徐な推移を示した。

考案

本症例は循環予備能力の低下した老人であり、その上神経障害を合併した糖尿病であるため、透析中容易に低血圧がおこる状態にあったと思われる。この透析中の低血圧の原因として、Keshaviah³⁾ らは 1) 循環血流量減少、2) 自律神経機能不全、3) 血漿浸透圧の低下、4) 末梢血管拡張または代償的血管収縮の阻害、5) 血管作動性物質の枯渇、6) 血液ガスおよび酸塩基平衡における変化を掲げている。一方、HF において血圧が安定する事は初期よりよく知られており^{4,5)}、透析中の細胞外液の減少および血漿浸透圧低下が HD に比べ軽度であると指摘されている⁶⁾。そして低血圧の少ない理由として、各 compartment 間の Na 移動の良好性⁷⁾、細胞内液、外液の両 compartment よりの同時除水⁸⁾、循環反射の改

図2 臨床経過図

善⁸⁾, 末梢血管収縮抑制物質の除去, 酢酸代謝の円滑化⁹⁾等が報告されている。さらに HD と異なり HF では透析低酸素血症が起こらないという知見もあり, Keshaviah らの掲げた低血圧の原因のほとんどすべてに対して, 低血圧の少ない理由是对応しており, HF は総合的に低血圧をおこしにくい療法であると思われる。本症例においては, 低血圧頻発症例に有効とされる高 Na およびバイカーボネイト透析液の使用にても効果を認めなかったが, HF へ変更した初日より低血圧が著減し, HF が最も有効であった。

Quellhorst¹¹⁾ は 72 名の慢性腎不全患者に対して HF 単独療法を行い 29 名は 5 年以上, 8 名は 6 年以上観察しているが, 特別な副作用が出現したとは報告しておらず,

図3 血液濾過療法 (HF) の血糖日内変動に及ぼす影響

しかも長期的効果の上で HF は HD に比較し Ca, P 代謝, 脂質代謝の面で優れていたと述べている。しかし, HF の長期的効果に関しては未だ一致した見解は得られていない。HF は HD と異なり物質移動 (mass transfer) が限外濾過によるため, 膜のカットオフポイント以下の物質はすべて均等に除去するという生体腎に類似した特性を有している¹²⁾。これが HD では十分に除去することのできなかった中～高分子量の尿毒症性物質 (uremic toxins) を除去できるという利点である反面, 当然同じ分子量域の体内有用物質, 例えば各種アミノ酸, ビタミン, ホルモン等までも除去してしまうという危険性ををはらんでいる。しかし, 本症例では 26 ヶ月間の HF 単独療法にても depletion syndrome 等は生じていない。ただし, HD と比較した HF のアミノ酸喪失量に関してはほぼ同程度とする報告が多く^{13,14)}, 一部逆に少ないとするものもみられる¹⁵⁾。アミノ酸の分子量は一部を除き 75~200 であるため, HF において HD より特別に喪失量が多いとは考えにくい。次に検査データの推移について述べる。HF 時血清 Cr 値が軽度上昇したが, これは HD と HF のクリアランスの相違より説明できる。当然 BUN も上昇すると思われるが本症例では上昇しておらず, これは食事因子等により修飾を受けたことによると推察される。実際, 十分食事摂取ができなかった UTI の再燃時期に一致して BUN 値の低下がみられた。血清 K 値の緩徐な低下は HD 末期より認められており, 下痢等ではなく損失は考えにくい, 明確な原因は不明である。Quellhorst¹¹⁾ は HF 単独療法を断念した 17 名のうち 2 名は高 K 血症が原因であったと報告している。アルミニウム製剤使用量は他の報告^{11,14,15)}にもみられるように減少したが, これは活性型ビタミン D による血清 Ca 値上昇と呼応しており, ビタミン D により骨の remineralization が生じたためとも解釈できる。ところで, もし HF

による効果であるとするならば、アルミニウムによる脳症^{16,18)}、骨障害^{17,18)}等が問題となっている折、アルミニウム製剤¹⁹⁾の使用量が少なくて済むのは大きな利点である。脂質代謝上、HF により高 TG 血症が改善した⁵⁾また low density lipoprotein が減少し、high density lipoprotein が増大し動脈硬化症の進展に対して HF が抑制的效果を有する¹¹⁾と述べた報告がみられるが、本症例では血清 TG、T. Chol 値に限っては著変は見出さなかった。HF により貧血が改善したとの報告もあるが、本症例においては逆に悪化した。しかし、先述したように HF 変更以前よりその徴候はみられており、HF による直接的效果とは断定できない。一般的に透析患者において小球性低色素性貧血をみた場合、摂取不足、消化管出血そして透析による血液喪失等に基づく鉄欠乏、感染症、悪性腫瘍、アルミニウム中毒²⁰⁾等を考慮しなくてはならないが、本症例では摂取不足および透析による鉄欠乏、さらに感染症 (UTI) が原因として考えやすい。

透析患者の糖代謝を赤血球および白血球のインスリン結合能より検討した報告²¹⁾によると HD より HF においてインスリン結合能が高く、末梢インスリン活性がより改善され、より HF が糖代謝に好影響を与えるということである。一方、我々が見出した糖無添加の補充液を用いた HF 施行中の急激な血糖低下は、糖尿病における急激な血糖変動はその合併症進展を促進するという考えより、糖尿病という病態上好ましくない。したがってブドウ糖を添加した補充液を用いることにより、HF 施行中の血糖変動を緩徐化する必要がある。

結論

- 1) HF 療法は低血圧頻発症例に有効である。
- 2) HF の長期単独療法において重篤な副作用は発現しないと思われる。
- 3) HF 療法の施行にあたり、補充液へのブドウ糖添加が、特に糖尿病性腎症腎不全症例に必要である。

本論文の要旨は第 30 回人工透析研究会総会にて発表した。

文献

- 1) 森田恵美子，海津嘉蔵，滝下正英，伊藤幸郎，江藤澄哉，鈴木秀郎：血液濾過法の糖代謝に及ぼす影響。第 27 回日本腎臓学会総会，東京，1984。
- 2) 森田恵美子，海津嘉蔵，伊藤幸郎，鈴木秀郎：糖尿病性腎症に対する血液濾過法の問題点—糖代謝を中心に—。第 27 回日本糖尿病学会総会，宇都宮，1984。
- 3) Keshaviah, P., Shapiro, F. L. : A critical examination of dialysis-induced hypotension., *Am. J. Kidney Dis.*, 2 : 290-301, 1982。
- 4) Shaldon, S., Deschodt, G., Bean, M. C., Claret, G., Mion, H., Mion, C. : Vascular stability during high flux hemofiltration. *Proc. EDTA*, 16 : 695-697, 1979。
- 5) Quellhorst, E., Schuenemann, B., Doht, B. : Treatment of severe hypertension in chronic renal failure by haemofiltration. *Proc. EDTA*, 14 : 129-135, 1977。
- 6) Quellhorst, E., Doht, B., Schuenemann, B. : Hemofiltration-treatment of renal failure by ultrafiltration and substitution. *J. Dial.*, 1 : 529-543, 1977。
- 7) Shaldon, S., Baldamus, C. A., Beau, M. C., Koch, K. M., Mion, C. M., Lysaght, M. J. : Acute and chronic studies of the relationship between sodium flux in hemodialysis hemofiltration. *Trans. Am. Artif. Intern. Organs*, 29 : 641-644, 1983。
- 8) Henderson, L. W. : Hemofiltration for the treatment of hypertension associated with end-stage renal failure. *Artif. Organs*, 4 : 103-107, 1980。
- 9) Kishimoto, T., Yamamoto, K., Yamamoto, T., Mizutani, Y., Horiuchi, N., Hirata, S., Yamagami, S., Yamakawa, M., Maekawa, M. : Acetate intolerance in hemodialysis. *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 29 : 402-407, 1983。
- 10) Dumler, F., Levin, N. W. : Leukopenia and hypoxia-Unrelated effects of hemodialysis. *Arch. Intern. Med.*, 139 : 1103-1106, 1979。
- 11) Quellhorst, E. : Long-term follow up in chronic hemofiltration. *Int. Artif. Organs*, 6 : 115-120, 1983。
- 12) Streicher, E. : Transport properties in filtration and dialysis membrane. *Contrib. Nephrol.*, 32 : 31-39, 1982。
- 13) 鈴木利昭，小作保雄，松川 安，谷中 勇，斉藤茂樹，熊谷英治，江良和雄，武藤秀雄，久保和雄，大貫忠男，山下賀正，左中 孜，阿岸鉄三，杉野信博，太田和夫：補充液 HF-ソリタを用いた Hemofiltration ならびに Hemodiafiltration の臨床経験について。腎と透析，10 : 105-114, 1981。
- 14) 秋沢忠男，高橋 健，北岡建樹，越川昭三：濾過型装置。最新医学，33 : 1768-1774, 1978。
- 15) 澤西謙次，浮草 実，原 晃，斎藤 昇，川村寿一，岡部達士郎，岩崎卓夫，大上和行，武田道子，松尾光雄，石川英二，広瀬真樹，田辺賀啓：血液濾

- 過 (Hemofiltration) の臨床経験. 透析会誌, 13 : 483-504, 1980.
- 16) Allen, C. A., Gary, R. L., William, D. K. : The dialysis encephalopathy syndrome-Possible aluminium intoxication. *N. Engl. J. Med.*, 294 : 184-188, 1976.
- 17) Parkinson, I. S., Ward, M. K., Feest, T. G., Fawcett, P. W. P., Kerr, R. W. P. : Fracturing dialysis osteodystrophy and dialysis encephalopathy-An epidemiological survey. *Lancet*, 24 : 406-409, 1979.
- 18) Hodsman, A. B., Sherrard, D. J., Alfrey, A. C., Otto, S., Brickman, A. S., Miller, N. L., Maloney, N. A., Coburn, J. W. : Bone aluminum and histomorphometric features of renal osteodystrophy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54 : 539-546, 1982.
- 19) Andreoli, S. P., Bergstein, J. M., Sherrard, D. J. : Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 1079-1088, 1984.
- 20) Touam, M., Martubez, F., Lacour, B., Bourdon, R., Zingraff, J., Di Giulio, S., Drüeke, T. : Aluminum-induced, reversible microcytic anemia in chronic renal failure-Clinical and experimental studies. *Clin. Nephrol.* 19 : 295-298, 1983.
- 21) Kishimoto, T., Ezaki, K., Yamagami, S., Maekawa, M. : Glucose tolerance and erythrocyte insulin receptors in undialyzed patients and patients on maintenance hemodialysis and hemofiltration. *Contrib. Nephrol.* 32 : 97-110, 1982.