血液透析が誘因となって出血性脳梗塞をきたしたと 考えられた糖尿病性腎不全の1例

馬場園 哲也 八尾 建史 平田 幸正 仲 里 聡*
久保 和雄* 松田 直樹**

東京女子医科大学糖尿病センター 同腎臓病総合医療センター内科* 同日本心臓血圧
研究所内科**

(平成1年1月12日受付)

key words : hemorrhagic cerebral infarction, diabetic nephropathy, hemodialysis, peritoneal dialysis

〈要旨〉

約30年の糖尿病歴がある55歳の慢性腎不全患者が急性心筋梗塞を発症し入院。経過は良好であったが、入院6日目左中大脳動脈領域の広範な脳梗塞、さらに消化管出血を併発し、腎不全の急性増悪を認めた。心機能の面から体外循環が可能と考えられたため入院15日目血液透析を施行、抗凝固剤は nafamostat mesilate を使用した。この初回の透析開始直後より意識が低下し、頭部CTで上述の脳梗塞部に一致して、広範囲の高吸収域と著明な脳浮腫を認め、出血性梗塞が確認された。その翌日より腹膜透析に変更したが、脳ヘルニアをきたし入院33日目死亡した。

広範な脳梗塞の急性期に、血液透析の際の抗凝固剤投与が誘因となって、出血性梗塞を併発した可能性が推察された。また血液透析中は頭蓋内圧が亢進することから、広範な脳梗塞を合併した腎不全患者の血液浄化法の選択として、脳出血同様腹膜透析が適当であると考えられた。

Report of a case diabetic renal failure with hemorrhagic cerebral infarction induced by hemodialysis

Tetsuya Babazono, M. D., Kenshi Yao, M. D., Yukimasa Hirata, M. D., Satoshi Nakazato, M. D., Kazuo Kubo, M. D., Naoki Matsuda, M. D.

Diabetes Center, Kidney Center*, and Heart Institute of Japan**, Tokyo Women's Medical College

A 55-year-old non-insulin dependent diabetic female patient with nephropathy was admitted to our institute for acute myocardial infarction. In spite of intensive cardiac management her condition was complicated by further deterioration of renal function due to massive cerebral infarction and gastrointestinal bleeding during her hospital stay. Hemodialysis was selected for treatment of hypercatabolism because of hemodynamic stability. During the first hemodialysis treatment the patient became comatose, and computed tomography of the brain revealed hemorrhagic cerebral infarction with severe brain edema.

Although the dialysis procedure was switched to continuous peritoneal dialysis after the above episode using the osmotic agents glycerol and mannitol intravenously to remove brain edema, the patient died due to brain stem herniation without recovering consciousness.

Peritoneal dialysis should be recommended not only for patients with cerebral hemorrhage but also for patients with massive cerebral infarction to prevent hemorrhagic infarction and the elevation of intracranial pressure induced by hemodialysis.

はじめに

近年の血液浄化療法の進歩に伴い、末期腎不全患者の

長期生存が可能となっている。しかし原疾患が糖尿病性腎症である場合、透析導入時すでに全身の合併症を有している症例が多く、その予後は必ずしも良好ではない。その死因として重要なものは心血管障害と脳血管障害で

あり^{1,2)}、それらの対策は今後の重要な課題である。

一般に、血液透析患者に合併する脳血管障害では、脳出血の頻度は脳梗塞の約4倍であると報告されているが³⁾、糖尿病患者の場合は、腎不全状態にあっても血液凝固能が亢進していることが多く、また高齢の患者が多いことから、脳梗塞の方が高率であるといわれている⁴⁾。

今回我々は、広範な脳梗塞を合併した糖尿病性腎不全患者に、血液透析を施行した際出血性梗塞を併発し、脳ヘルニアのため死亡した症例を経験した。腎不全患者が脳血管障害を合併した際の、血液浄化療法の選択に関し、考察を加え報告する。

症例

患者： 55歳、女性。

主訴：発熱、嘔気、呼吸困難。

既往歴：特記すべきことはない。

家族歴：母が脳卒中で死亡。

現病歴：昭和30年(24歳)糖尿病を発見され、インスリン治療を開始されたが、以後コントロールは不良であった。糖尿病性腎症による腎機能低下が進行し、昭和60年10月(54歳)には血清クレアチニン(S-Cr) 5.0 mg/dlと腎不全状態であった。昭和61年11月29日より上記主訴が出現したため、同年12月1日東京女子医科大学糖尿病センターに緊急入院した。

入院時現症：意識清明であるが起座呼吸状態。身長150 cm、体重48 kg、血圧110/80 mmHg、脈拍72/分、不整。結膜は貧血状、胸部で両下肺野に湿性ラ音を聴取し、下肢に著明な浮腫を認めた。神経学的には下肢の反射、知覚の低下を認めたが、病的反射はなかった。

入院時検査成績：ヘモグロビン 6.7 g/dlと高度の貧血、また動脈血ガス分析で著明な低酸素血症と代謝性アシドーシスを認めた。血液生化学で心筋由来酵素の上昇、また血中尿素窒素(BUN) 76.6 mg/dl、S-Cr 6.2 mg/dlと高窒素血症を認めた。心電図はV₁-V₃でQSパターン、V₁-V₂でSTの上昇、V₃-V₆で陰性T波、また多発性心室性期外収縮を認めた。胸部X線で心拡大、胸水、および著明な肺うっ血を認めた。心エコーでは前壁中隔はakinesis、Swan-Ganzカテーテル検査で肺毛細血管楔入圧19 mmHg、心係数4.6 l/min/m²であった(表1)。

入院後の経過：以上より、糖尿病性腎不全に合併した急性心筋梗塞(前壁中隔および高位側壁梗塞)、およびそれに起因したうっ血性心不全(Forrester II型)と診断し、ICUにて厳重な管理を行い徐々に心不全の改善を認めた(図1)。12月6日(入院6日目)に突然意識障害、失語、右片麻痺が出現、頭部CT(図2-A)にて左中大脳動脈領域の広範な低吸収域を認め、脳梗塞と診断した。

表1 Laboratory findings on admission

1. ESR	45 mm/h	6. Blood chemistry	
2. CRP	2.7 mg/dl	TP	6.0 g/dl
3. Urinalysis		Alb	3.0 g/dl
SG	1,012	GOT	51 KU
PH	6	GPT	28 KU
Protein	2(+)	LDH	437 mU/ml
Sugar	(-)	CPK	260 mU/ml
Acetone	(-)	BUN	76.6 mg/dl
Sediment		Cr	6.2 mg/dl
WBC	2-4/HPF	UA	8.0 mg/dl
RBC	1-2/HPF	Na	133 mEq/l
4. CBC		K	6.1 mEq/l
WBC	8,500/mm ³	Cl	96 mEq/l
RBC	235×10 ⁴ /mm ³	Ca	3.0 mEq/l
Hb	6.7 g/dl	P	5.9 mg/dl
Ht	20.2%	7. Chest X-P: CTR 60%	
PLT	22.8×10 ⁴ /mm ³	Pleural effusion	(+)
5. ABC		Pulmonary congestion	(+)
pH	7.323	8. ECG: V ₁ -V ₃ ; QS	
PCO ₂	42.9 mmHg	V ₁ -V ₂ ; ST elevation	
PO ₂	41.8 mmHg	V ₃ -V ₆ ; negative T, multi-	
SBE	-3.6 mEq/l	ple monofocal PVC

図1 The clinical course of the patient. After AMI and massive cerebral infarction her renal function deteriorated, and hemodialysis was performed on the 15th hospitalized day. During the first hemodialysis, the patient became comatose, and hemorrhagic cerebral infarction was noted on computed tomography of the brain. Although dialysis procedure was switched to peritoneal dialysis on the 16th day, died the patient due to brain stem herniation on the 33th day, 18 days after the hemodialysis. (Closed and open circle show the change of blood urea nitrogen and serum creatinine level, respectively.)

グルセロールなどの投与により徐々に意識の改善を認めたが、その後消化管出血の合併により12月15日(入院

図2 Computed tomography of the brain revealing massive cerebral infarction on the 6th hospitalized day (A), and hemorrhagic infarction with diffuse brain edema on the 22th day (B).

15日目) BUN 175.5 mg/dl, S-Cr 9.0 mg/dl と高窒素血症が更に増悪し、また尿量の減少をきたした。急性心筋梗塞発症より2週間以上経過し、血行動態的に安定していたことから体外循環が可能と考え、同日直ちに血液透析を施行した。小膜面積 (0.8 m²) のダイヤライザーを使用し、血液流量は 100 ml/min, 抗凝固剤は nafamostat mesilate (20 mg/h) を用いた。

透析開始直後に収縮期血圧 60 mmHg と低下し、昏睡状態となったため、直ちに血液透析を中止、翌 12 月 16 日 (入院 16 日目) 腹膜透析 continuous equilibration peritoneal dialysis (CEPD)⁵⁾ に変更した。その後も意識の改善がみられず、12 月 22 日 (入院 22 日目) に再度頭部 CT を施行したところ、図 2-B に示すように、梗塞部位に一致して広範囲の出血を認め、出血性梗塞と考えられた。脳浮腫軽減のためマニトールなどの投与を行ったが意識の改善はみられず、呼吸状態の悪化をきたし、翌昭和 62 年 1 月 2 日 (入院 33 日目) に死亡した。

考察

脳血管障害を合併した透析患者の対策について今田ら⁹⁾は、脳出血の場合、局所あるいは無ヘパリン透析を行うとしているが、一般に出血の増悪は致命的であり、腹膜透析とする方が無難である。一方脳梗塞を合併した際の対策に関しては報告されておらず、血液透析が継続されていることが多いと思われる。

血液透析を含め、体外循環では抗凝固剤が必要である。Nafamostat mesilate は、本邦で開発された蛋白分解酵素抑制剤であり、局所抗凝固剤としての有用性から、近年出血性疾患を合併した患者の血液透析に広く使用されるようになった⁷⁾。半減期が短いため、血液透析中の活性

化凝固時間 (ACT) や活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長をきたさないとされているが、稀には出血の増悪をきたす症例もみられる。出血性梗塞の成因として、脳梗塞急性期の治療に用いた、ヘパリンやウロキナーゼなどが誘因となることが指摘されており⁸⁾、本例では nafamostat mesilate が出血性梗塞の誘因となった可能性は否定できないと思われる。

更に、頭蓋内病変のある患者では、血液透析により頭蓋内圧 (intracranial pressure; ICP) の上昇をきたすことが知られている^{9,10)}。脳梗塞が広範な場合、高度の脳浮腫の合併は必発であり、ICP は亢進しているが、血液透析により更に ICP が上昇し、脳ヘルニアを起こす可能性がある。

一方近年注目されている continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)¹¹⁾ は、溶質の除去や除水を長時間にわたり持続的に行うため、循環動態に対する影響が少ないのみならず、ICP の亢進をきたしにくいとの報告がみられる¹²⁾。しかし抗凝固剤を使用する点では血液透析と同様である。

我々の症例で血液透析を選択したのは、尿量の低下による体液過剰により、心筋梗塞後の心不全の増悪が懸念されたため、短時間の除水が必要であり、また消化管出血のため急激に BUN が上昇し、いわゆる hypercatabolic renal failure¹³⁾ の状態であったため、腹膜透析では溶質の除去効率が悪いと考えたためである。しかし腹膜透析に変更後、高張透析液を頻回に交換することより、十分な除水や溶質の除去が可能であったことから¹⁴⁾、当初より腹膜透析とすべきであったと反省させられた。

以上、脳梗塞を合併した患者の血液浄化療法の選択と

して、血液透析は抗凝固剤の使用による出血性梗塞、および頭蓋内圧の亢進による脳ヘルニアをきたす可能性があることから、特に広範な脳梗塞の場合は脳出血同様腹膜透析を行う方が安全であると考えられた。

本論文の要旨は、第33回日本透析療法学会(名古屋, 1988)で発表した。

文献

- 1) Matson M, Kjellstrand CM : Long-term follow-up of 369 diabetic patients undergoing dialysis. *Arch Intern Med* 148 : 600-604, 1988
- 2) Shapiro FL : Haemodialysis in diabetic patients. In "Prevention and treatment of diabetic nephropathy" ed. Keen H, Legrain M, p 247-259, MTP Press Limited, Lancaster, 1983
- 3) Onoyama K, Kumagai H, Miishita T, Tsuruda H, Tomooka S, Motomura K, Fujishima M : Incidence of strokes and its prognosis in patients on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J* 27 : 685-691, 1986
- 4) 小沢 潔, 前田益孝, 中西太一, 仲山 勲, 木嶋祥麿, 東海林隆男, 笹岡拓雄, 久保田智, 嘉手川裕司 : 維持透析患者の脳血管障害, 第33回日本透析療法学会総会口演 (名古屋), 1988
- 5) Posen GA, Luisello L : Continuous equilibration peritoneal dialysis in the treatment of acute renal failure. *Perit Dial Bull* 1 : 6-7, 1980
- 6) 今田聰雄, 小木幸人 : 合併症と対策/脳卒中, 腎と透析 21 : 535-538, 1986
- 7) 越川昭三, 秋沢忠男, 太田和夫, 風間睦美, 三村信英, 平沢由平, 千葉栄市, 関野 宏, 上田 仁, 高橋 寿, 北本庫則, 金田 浩, 松井則明, 浅野 泰, 田部井薫, 長沼信治, 小出桂三, 遠山純子, 中村一路, 関口 高, 鈴木好夫, 笹岡拓雄, 小沢 潔, 丸茂文昭, 塚本雄介, 日台英雄, 荒川正昭, 鈴木 靖, 高橋幸雄, 前田憲志, 小早川裕之, 吉田文直, 斉藤明, 小川洋史, 前川正信, 田中 寛, 伊藤周二, 飯田喜俊, 中西 功, 内藤秀宗, 宮崎哲夫, 小野山薫, 島松和正, 藤見 惺, 王 幸則 : FUT-175 の血液透析用局所抗凝固薬としての臨床評価—多施設共同研究一, 透析会誌 20 : 951-963, 1987
- 8) Del Zoppo GJ, Zeumer H, Haker LA : Thrombolytic therapy in stroke : Possibilities and hazards. *Stroke* 17 : 595-605, 1986
- 9) Gilliland KG, Hegstrom RM : The effect of hemodialysis on cerebrospinal fluid pressure in uremic dogs. *Trans Am Ophthalmol Soc Artif Intern Organs* 9 : 44-51, 1963
- 10) 宮内善豊, 藤井之正, 西山芳憲, 前川剛志, 青木秀夫, 坂部武史 : 血液透析中の頭蓋内圧上昇. *ICU とCCU* 11 : 279-283, 1987
- 11) Lauer A, Saccaggi A, Rongo C, Belledonne M, Glabman S, Bosch JP : Continuous arteriovenous homofiltration in the critically ill patient. Clinical use and operational characteristics. *Ann Int Med* 99 : 455-460, 1984
- 12) 嶋岡英輝, 新藤光郎, 河崎 収, 佐谷 誠, 西村清司, 鍛冶有登 : 頭蓋内圧亢進を伴う急性腎不全患者に対する持続的血液濾過法 (CAVH) の使用経験. *ICU とCCU* 11 : 1179-1184, 1987
- 13) Cameron JS, Ogg C, Trounce JR : Peritoneal dialysis in hypercatabolic acute renal failure. *Lancet* i : 1188, 1967
- 14) Katirtzoglou A, Kontesis P, Myopoulou-Symvoulidis D, Digenis GE, Symvoulidis A, Komninos Z : Continuous equilibration peritoneal dialysis (CEPD) in hypercatabolic renal failure. *Perit Dial Bull* 3 : 178-180, 1983