症例報告

Recombinant human erythropoietin 投与後に 自己管理不良が再燃し高血圧脳症を発症した 1 例

斎間 恵樹 渡辺 寿美子 吉本 恵子 中村 雄二
須田 昭夫*

国立病院医療センター人工透析室 須田クリニック*

key words : rHuEPO, personality disorder, hypertensive encephalopathy

〈要旨〉

症例は、41 歳女性、37 歳で血液透析(HD)に導入、精神的動揺よりアルコール依存を生じ肝障害、膵炎、Mallory-Weiss 症候群などを併発した。禁酒後は著しい水分管理不良が出現した。導入 3 年目頃より精神的に安定し自己管理が改善され安定した HD が可能となったが、腎性貧血治療目的で recombinant human erythropoietin (rHuEPO) を投与したことを契機にアルコール依存、水分管理不良が再燃、腎性貧血改善に基づく血圧上昇と相俟って重症高血圧を発現し、3 回の高血圧性脳症発作を発症した後に死亡した。本例は HD 導入前後より種々の問題行動があり精神医学的には境界性人格障害と思われ、これが自己管理不良の原因に関係したと考えた。rHuEPO 投与後に自己管理不良が再燃したことから、貧血改善に伴う身体症状改善の影響および rHuEPO 自体の中枢神経系への直接作用が関与した可能性が考えられた。問題行動のある例、自己管理不良が著しい例での rHuEPO 投与に際してはより慎重にすべきであると思われる。

A case of recurrence of poor self-management of water and alcohol dependency in response to administration of recombinant human erythropoietin

Shigeki Saima, Sumiko Watanabe, Keiko Yoshimoto, Yuji Nakamura, Akio Suda*
National Medical Center Hemodialysis Unit ; Suda Clinic*

A 41-year-old female was started on hemodialysis (HD) at the age of 37. This was followed by emotional impact associated with alcohol dependency complicated by liver dysfunction, pancreatitis and Mallory-Weiss syndrome. After alcohol withdrawal, markedly poor self-management of water appeared. In the third year after starting hemodialysis, she became emotionally stable and her self management of water improved. Following administration of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) for the treatment of renal anemia, alcohol dependency and poor self-management of water returned. Her blood pressure rose with the improvement in renal anemia, but this developed into severe hypertension, and she died after three attacks of severe hypertensive encephalopathy. Various problematic behaviors were noted after the introduction of HD, suggesting the psychiatric diagnosis of borderline personality disorder, which was probably related to the poor self management. In view of the recurrence of poor self management following rHuEPO administration, the possible influence of improvement of somatic symptoms accompanying subsidence of anemia as well as direct actions of rHuEPO itself on the central nervous system was suggested. A cautious approach to the administration of rHuEPO in patients with problematic behaviors and markedly poor self management is required.

緒言

rHuEPO が透析患者の貧血治療に極めて有用で、多く

の患者の quality of life の改善に寄与したことはいうまでもない^{1,2)}。しかし他の薬剤同様に本剤もいくつかの注

斎間 恵樹 国立病院医療センター人工透析室 〒162 新宿区戸山 1-21-1 (03-3202-7181)

(受付:平成4年3月18日, 受理:平成4年7月14日)

表 1 腎不全および社会・心理的経過

	身体的（腎不全）経過	社会・心理的経過
1975 (27 歳)	多尿傾向があり、腎機能低下を指摘されていたが放置。	食事療法はほとんど実行できなかった。
1983 (35 歳)	下腿浮腫出現し、入院精査。Medullary cystic disease と診断し、腎不全保存療法にて経過観察。	
1985 (37 歳)	尿毒症性末梢神経障害が出現し、血液透析導入。尿量は維持されたため、1～2 回/週の透析をしていた。	透析導入後、夫との喧嘩を繰り返ししばしばアルコール過飲があり、 ①Mallory-Weiss 症候群 ②高中性脂肪血症 (>3,000 mg/dl) による急性肝炎 ③アルコール性肝炎による肝機能異常による入・退院を繰り返した。
1986 (38 歳)	禁酒後水分管理不良にて著しい体重変動 (+8 kg～-5 kg) が出現。	実家へ帰り、母親と共に断酒指導し禁酒。再び親子 4 人で暮らしはじめたが水分・Na 摂取については全く管理不良。
1987 (39 歳)	血圧上昇傾向出現するも、変動が著しく降圧剤の処方はされなかった。	
1988 (40 歳)	自己管理が改善されてくる。血圧上昇し、10 月より nifedipine 20 mg/日開始。	精神的にも安定し、水分自己管理も良好であった。
1989 (41 歳)	2 月 rHuEPO 1,500 U×3/週の投与開始。貧血の改善の前後より、水分管理不良となり nifedipine が増量されるも血圧変動が激しくなった。12 月突然主訴出現し、緊急入院。	過度な飲酒、水分・Na 管理不良が再び出現。

意すべき副作用を伴うことは知られており、なかでも血圧上昇は循環器系合併症の多い透析患者にとっては重要な問題である。本邦では比較的慎重な投与がなされているためか、諸外国と比較すると副作用としての高血圧の出現頻度は低く、重症高血圧の合併の報告はほとんど見られない³⁾。今回自己破壊的な personality disorder のためと考えられる⁴⁾、水分管理不良および降圧剤のコンプライアンス不良があり rHuEPO 使用後に著しい血圧上昇に伴う高血圧性脳症と思われる可逆性の痙攣発作と意識障害を 3 回繰り返した後、突然死した症例を経験したので報告する。

症例

患者：41 歳，女性，
主訴：全身痙攣，意識障害。
家族歴（家族背景）：図 1。

既往歴：特記すべきことなし（25 歳時に双生児を正常妊娠分娩）。

社会心理学的背景：20 歳代前半に自殺未遂，気分が変わりやすく夫との喧嘩が絶えず，別居を繰り返していた。母親との関係はかなり依存的であったが，子供とはあまり親密な関係であるとは思われなかった。腎不全の療養中は特定の医療者に著しく依存したり，他患の面倒を非常に熱心にみる反面，痼癪をおこし喧嘩をするなど不安

図 1 患者の家族歴（家族背景）

定な対人関係が目立った。

現病歴（表 1）：正常妊娠分娩 2 年後の 27 歳頃より多尿傾向を自覚，腎盂腎炎にて近医受診した際に腎機能低下を指摘されたが放置していた。昭和 58 年（35 歳），下腿浮腫出現し当院にて入院精査。尿所見は希釈尿の他に特記すべき所見はなかったが，血清クレアチニン（Cr）は 2.2 mg/dl と上昇しており腎機能低下が認められた。腎生検にて比較的特殊な嚢胞性疾患の 1 つである medullary cystic disease と診断した⁵⁾。多尿（3,000 ml/日）で Na 喪失傾向も認められたため，蛋白制限中心の食事療法のみを指導したがほとんど実行できなかった。37 歳時血清 Cr は 6.8 mg/dl であったが尿毒症性末梢神経障害（restless leg 症候群）が出現したため HD に導入，尿量は維持されたため 1～2 回/週の低頻度で HD を施行していた。透析導入後“イライラ感”は強まり夫との喧嘩，過度の飲酒による Mallory-Weiss 症候群，

図2 臨床経過(1). HD導入後1～3年目、水分管理不良が改善してきた時期

図3 臨床経過(2). rHuEPO投与前後の経過

3,000 mg/dl 以上の著明な高中性脂肪血症とこれに起因する肝炎およびアルコール性肝炎による肝機能異常による入退院を繰り返した。この頃より尿量が低下傾向にあり Na, 水の摂取制限について何度か指導したが管理不良であった。実家に帰り、母親と共に断酒指導成功したものの、再び従来通り親子4人で暮らし始めたところ以前より著しい水分管理不良が出現し(図2), HD 毎ドライウエイト(DW)に対し最大8kg体重増の溢水から5kg体重減の脱水まで13kgの幅の体重変動が認められた。このためHD回数を増やす必要が生じ、サテライト施設へ転出した。昭和62年秋頃(39歳)より血圧上昇傾向が出現したが体重変動に伴い血圧も著しく変動し、降圧剤の処方ではされていなかった。昭和63年(40歳)頃より(図2, 3), 精神的に安定し水分自己管理が良好となりHD前の体重増もDWの5%前後で推移していた。腎性貧血は体重の増減が著しかった時期はヘマトクリット(Ht)14～25%の間を著しく変化し、それが安定した時期は20%前後であったが、平均月1～2単位の輸血を必要とした。昭和63年秋～冬より、水分自己管理が良好であったにもかかわらず血圧上昇傾向が認められたためnifedipine 20 mg/日の投与が開始され降圧効果は良好であった。平成元年2月腎性貧血増悪傾向にあったため、rHuEPO 1,500 U×3/週の投与を開始した。約2か月後、貧血改善効果出現と前後して以前の過度の飲酒、水分管理不良が再び出現し血圧もnifedipine 60 mg/日に増量したものの、上昇傾向でその変動も著しくなった。同年12月、突然主訴が出現し緊急入院となった。

入院時現症：身長163 cm, 体重48.8 kg (前日HDしDWまで除水しているにもかかわらずDW+2.2 kg), 体温35.7°C, 血圧242/146 mmHg, 脈拍90/分(整), 全身の皮膚に発汗あり。眼球結膜に黄疸なく眼瞼結膜は軽度貧血状であった。頸部リンパ節、甲状腺に腫大なし。心

音正常、心尖部にLevine 2/6の収縮期駆出性雑音を聴取した。呼吸音は正常、腹部は肝を2横指触知した。四肢に浮腫はなく、神経学的所見では意識は半昏睡から昏迷状態で、瞳孔は5 mm 正円で左右差は見られず、眼底にうっ血乳頭は認められなかった。対光反射は減弱していたが顔面は左右対称で頸部硬直、四肢麻痺は認められず、腱反射はATR, PTRともに減弱していたが病的反射はなかった。

入院時検査所見(表2)：貧血はrHuEPOを使用しその治療目的に近いHb 9.7 g/dl, Ht 28.5%で前日と大きな変化はなかった。肝機能は過度な飲酒を繰り返すようになってから再び悪化していたが、意識障害を発現する前との比較では変化は認められなかった。BUN, 血清Cr, 血清電解質も前日HD施行したHD患者としては特記すべき異常は見られず血糖値、血清アンモニア値も意識障害を説明できるものではなかった。血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿カテコラミン濃度はいずれも正常範囲にあった。

入院後経過(図3)：入院後の頭部CT検査所見では異常なfocal lesionは認められなかった。入院時にみられた著しい血圧上昇(242/146 mmHg)はnicardipinの持続的静脈内投与で速やかに降圧し、血圧下降に伴って意識状態は改善し入院10時間後には自力歩行可能な状態になった。以上より突然の意識障害、全身痙攣は著しい血圧上昇に伴う高血圧性脳症によるものと診断した。飲酒を含めた水分自己管理および降圧剤内服の重要性につき繰り返し話をしたが入院中も水分管理は実行できなかった。約1週間で退院した後、外来透析施行中高血圧性脳症によると思われる意識障害、痙攣を2回繰り返しこれらはいずれも同様処置による降圧で速やかに改善したが、3回目の発作の約1か月後に自宅で突然死した。

表 2 入院時検査所見（前日に HD 施行）

1. 血 算：RBC	285×10 ⁴ /mm ³	AML	171 U
Hb	9.7 g/dl	BS	192 mg/dl
Ht	28.5 %	AMN	44 μg/dl
WBC	5,800/mm ³ (分画正常)		
Plt	24×10 ⁴ /mm ³	4. 血 清 CRP	(-)
2. 血 沈：1時間値	22 mm	5. 血液ガス PH	7.348
3. 生化学：TP	7.7 g/dl	PO ₂	89.7 mmHg
Alb	4.8 g/dl	PCO ₂	32.3 mmHg
T-Bil	0.4 mg/dl	HCO ₃	18.0 mEq/l
Al-P	380 U/l	BE	-6.0
γGTP	560 U/l	6. 内分泌学的検査	
GOT	194 U/l	PRA	0.5(0.1~2.0) ng/ml/hr
GPT	118 U/l	PAld	5 (18 以下) ng/dl
LDH	204 U/l	血漿カテコラミン 3 分画	
CPK	43 U/l	A	0.02 (0.12 以下) ng/ml
T-Chol	208 mg/dl	NA	0.18 (0.10~0.41) ng/ml
BUN	66 mg/dl	Dopamine	0.05 以下(0.2 以下) ng/ml
Cr	8.2 mg/dl	7. 心 電 図 高電位	
UA	5.4 mg/dl		
Na	136 mEq/l		
K	5.1 mEq/l		
Cl	106 mEq/l		
Ca	9.5 mg/dl		
P	2.7 mg/dl		

考 案

腎性貧血患者への rHuEPO 投与により生ずる血圧上昇の主たる要因は、貧血状態に適応し拡張していた末梢血管が貧血改善により収縮し総末梢血管抵抗が上昇すること、さらにこの上昇に対し貧血により増加していた心拍出量の低下反応が十分でないことによると考えられている^{6,7)}。このため Ht の急激な上昇を避けるために、rHuEPO 投与に際しては少量より投与し、Ht 値を観察しながら徐々に増量していくことが種々のガイドラインに示されている^{8,9)}。本例においてはその投与量、Ht 上昇度、到達した Ht 値のいずれをとっても、また血圧上昇に対しては降圧剤が増量されておりこれを正確に内服していた時はほぼ良好な血圧コントロールが可能であったことから rHuEPO 使用に際しての種々のガイドラインに述べられている主旨は遵守された投与方法であったと考える。しかし本例は社会心理学的背景および現病歴で述べたように以前より対処困難な問題行動が多く、これは精神医学的にはアメリカ精神医学会の Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders-Third Edition-Revised, DSM-III-R にある境界性人格障害 (borderline personality disorder) の診断基準にほぼ一致するものと考えられた⁴⁾。すなわち、1) 不安定で激しい対人関

係、2) 衝動的で自己を傷つける可能性のあるアルコール過飲および睡眠薬常用、過食を含んだ水分管理の著しい不徹底、3) 短時間の感情易変性、4) 不適切で激しい怒り、5) 自殺未遂歴、6) 慢性的な空虚感、退屈の感情等が認められた。HD 導入前後には強いストレスにさらされたことで、これらの問題行動が顕在化したと思われる。HD 導入3年ほどで“HD を必要とする状態”を受容したためか自己管理は良好になり HD も順調で家庭的にも安定していた。しかし rHuEPO 投与開始に伴い腎性貧血が改善される前後より再びアルコール過飲を伴って著しい水分管理不良が再出現し、血圧コントロールが不良となり高血圧性脳症と考えられる発作を繰り返した。

諸外国においては rHuEPO 使用に伴う痙攣および高血圧性脳症の報告はいくつか見られ、その機序についての検討もされている^{10~15)}。同一症例で rHuEPO 使用に起因した場合のみならず輸血による Ht 上昇によっても全身性痙攣が生じた例を始めとして¹¹⁾、いずれの報告も Ht 値の急上昇が急激な血圧上昇を引き起こしその結果として痙攣、高血圧性脳症が発症したとしている^{12,13)}。しかし高血圧を伴う痙攣のすべてを高血圧性脳症とは診断できず、Ht 上昇に起因する血液粘度上昇、血管拡張減少

等が脳血管の血管収縮を助長し脳血流が低下することが痙攣の原因になりうるともいわれている¹⁵⁾。また血管拡張作用を有する血管内皮細胞由来弛緩因子 (EDRF) に新しく産生されたヘモグロビンが結合し、その作用が高血圧性脳症を発現するという仮説とこれを否定する報告もある¹⁴⁾。いずれにしても貧血改善が早すぎないこと、DW を注意深く監視することに留意した rHuEPO 投与では血圧上昇はわずかで臨床症状の合併も少ないことは明らかとなっている¹⁰⁾。

本例では前述したように緩徐な投与であったにもかかわらず、HD 開始2年目頃より貧血状態にありながら次第に上昇してきた血圧を、rHuEPO 投与による貧血改善から生じた末梢血管抵抗増加および予想外の著しい水分管理不良による体液量増加という2つの機序でさらに著しく上昇させることになったと推察された。加えて personality disorder に起因すると思われる降圧剤のコンプライアンス不良が重なり、繰り返して高血圧性脳症と考えられる意識障害、全身痙攣を生ずる結果になったと考えた。

rHuEPO の中枢神経系への影響については現在まで基礎的にも臨床的にもほとんど検討されておらず不明であるが、動物実験で rHuEPO が blood brain barrier を通過し低濃度ではあるが比較的急速に脳内へ移行しうる¹⁶⁾、臨床的にも機序は明らかでなく身体症状の改善に基づく2次的な作用を伴って発現している可能性はあるが抑うつ状態の軽減作用があることが報告されている¹⁷⁾。その他食欲不振を含めた自覚症状と活動力および quality of life に著明な改善を認め得るという報告もみられる。本例では rHuEPO 使用後の明らかな Ht 上昇がみられない時期より水分管理不良が再燃しており必ずしも貧血改善等による身体症状の改善に基づく2次的な効果だけでは説明困難と思われる何らかの中枢神経作用が関与し、鎮静化していた personality disorder による問題行動を再び惹起したことも考えられる。わが国では慎重な投与がなされているためか重症高血圧出現の報告は少ないが水分管理不良、薬のコンプライアンス不良が過去を含めて認められるものおよび personality disorder を推測させる既往があるものでは rHuEPO 投与に伴って従来マスクされていた問題行動が再燃する可能性もあり、示されているガイドラインに沿って投与しても高血圧等の合併症を生ずることが考えられる。今後 HD 患者のみならず保存期腎不全患者など、より広範囲の対象に rHuEPO が用いられることも検討されており^{18,19)}、さらに細心の注意をもって使用すべき薬剤であると考えられる。

結語

HD 導入前より種々の問題行動があり境界性人格障害

を有すると考えられる HD 患者に rHuEPO を投与したところ、自己管理不良が再燃し著しい血圧上昇を惹き起こし高血圧性脳症を発症した症例を報告した。過去に問題行動があった例、自己管理不良例等では rHuEPO はより慎重な投与を考えるべきである。

本論文の要旨は第21回日本腎臓学会東部部会、第63回日本心身医学会関東地方会で発表した。

文献

- 1) Evans RW, Rader B, Manninen DL and the cooperative Multicenter EPO clinical trial group : The quality of life of hemodialysis recipients treated with recombinant human erythropoietin. JAMA 263 : 825-830, 1990
- 2) 赤池 眞, 海老根東雄, 松下肇顯, 野村正征 : 慢性血液透析患者に対するエリスロポエチンの臨床効果—自覚症状と活動について—。透析会誌 23 : 869-876, 1990
- 3) 前田貞亮 : rHuEPO の副作用。臨床透析 5 : 143-153, 1989
- 4) 高橋三郎 : 人格障害・DSM-III-R 精神障害の診断・統計マニュアル, p 299-319, 医学書院, 東京, 1988
- 5) 斎間恵樹, 中村雄二, 岸本道太, 岡田正明 : 軽度腎不全時に診断し経過観察を続けている Medullary cystic disease の一例。日腎会誌 27 : 22-23, 1985
- 6) 佐藤清貴, 増田 卓, 池田泰子, 黒川信悟, 鎌田貢壽, 丸茂文昭, 木川田隆一 : エリスロポエチンによる貧血改善後に生じた血圧上昇と循環動態の変化。呼吸と循環 37 : 317-319, 1989
- 7) Smtleben W, Baldamus HJ, Bommer J, Fassbinder W, Nonnast-Dniel B, Gurland HJ : Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. Contrib Nephrol 66 : 114-122, 1988
- 8) 三村信英, 黒川 清, 川口良人, 平沢由平 : リコンビナントエリスロポエチンによる腎性貧血治療ガイドライン。厚生科学研究「腎不全医療研究事業」研究班, 1989
- 9) 山崎親雄 : rHuEPO 投与患者の注意点。臨床透析 6 : 25-31, 1990
- 10) Jacquot CH, Ferragu-Haguet M, Lefebvre A, Berthelot J-M, Peterlongo F, Castaigne JP : Recombinant erythropoietin and blood pressure. Lancet 2 : 1083, 1987
- 11) Brown AL, Tucker B, Baker LRI, Raine AEG :

- Seizures related to blood transfusion and erythropoietin treatment in patients undergoing dialysis. *Brit Med J* 299 : 1258-1259, 1989
- 12) Tomson CRV, Venning MC, Ward MK : Blood Pressure and Erythropoietin (1). *Lancet* 1 : 351, 1988
- 13) Edmunds ME, Walls J : Blood pressure and Erythropoietin (3). *Lancet* 1 : 352, 1988
- 14) Vallance P, Benjamin N, Collier J : Erythropoietin, haemoglobin, and hypertensive crises. *Lancet* 1 : 1107, 1988
- 15) Temple RM, Eadington DW, Swainson CP, Winney R : Seizure related to erythropoietin treatment in patients undergoing dialysis. *Brit Med J* 300 : 46, 1990
- 16) 植村家顯, 丹羽卓朗, 長尾紀子, 美細津正, 新開 寛 : KRN 5702 の体内動態 (第2報) —ラットにおける単回投与後の血漿中濃度推移, 分布, 代謝および排泄—. *基礎と臨床* 22 : 415-434, 1988
- 17) 福西勇夫, 大林誠一 : エリスロポエチン (rEPO) の中枢神経系への影響 (1) 透析患者の抑うつ状態に対する臨床的研究. *透析会誌* 23 : 869-876, 1990
- 18) Lim VS, DeGowin RL, Zavala D, Kirchner PT, Abels RI, Perry P, Fangman J : Recombinant human erythropoietin treatment in predialysis patients. A double-blind Placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 110 : 108-114, 1989
- 19) Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, Abels RI, Adamson JW : Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 321 : 158-163, 1989