症例報告

塩酸マニジピンによる排液白濁をきたした CAPD 患者の 1 例

加藤 明彦 菱田 明 中島 敏晶 大竹 剛靖
 古谷 隆一 新井 隆巳 熊谷 裕通 木村 正人
 金子 榮蔵
 浜松医科大学第 1 内科

key words : 塩酸マニジピン, 乳糜腹水, 内皮細胞由来拡張物質 (EDRF), リンパ管, CAPD

〈要旨〉

症例は 51 歳, 女性。1990 年に糖尿病性腎症により CAPD に導入された。塩酸マニジピン 20 mg/日の投与にても高血圧の改善がみられないため、塩酸マニジピンを 40 mg/日に増量したところ、翌日に CAPD 排液が白濁した。排液中のカイロミクロン値 25 mg/dl, 中性脂肪値 29 mg/dl と増加していたことより塩酸マニジピンによる乳糜腹水と診断した。白濁は内服の中止により半日後に自然軽快した。白濁時、限外濾過量の増加とともに、IgG/urea クリアランス比が上昇し、大分子の透過性が増加していた。排液中の NO_2^- 濃度の増加はなく、カイロミクロンの増加がみられたことより、排液白濁に塩酸マニジピンによるリンパ管拡張作用が関与する可能性があると思われた。

Manidipine hydrochloride-induced chyloperitoneum in a patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis

Akihiko Kato, Akira Hishida, Toshiaki Nakajima, Takayasu Ohtake, Ryuichi Furuya, Takami Arai, Hiromichi Kumagai, Masato Kimura, Eizo Kaneko

First Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine

A 51-year-old female patient on continuous ambulatory peritoneal dialysis noticed milky effluent 24 hours after her dosage of manidipine hydrochloride had been increased to 40 mg/day. She had been on continuous ambulatory peritoneal dialysis since 1990. The dialysate contained 29 mg/dl of triglyceride and 25 mg/dl of chylomicrons. She was diagnosed as having manidipine hydrochloride-induced chyloperitoneum. The chylous effluent spontaneously disappeared 12 hours after discontinuation of the drug. Chyloperitoneum occurred in association with an increase in drainage volume and the IgG/urea clearance ratio. There was no increase in the dialysate concentration of NO_2^- , which is an intermediate of nitric oxide, the endothelial-derived relaxing factor. The mechanisms for manidipine hydrochloride-induced chyloperitoneum may be partly related to enhanced permeability to large molecules, especially in peritoneal lymphatics.

はじめに

CAPD 患者では、腹膜炎以外にも食事性などさまざまな原因で排液が白濁することが知られている¹⁻⁶⁾。最近、Ca 拮抗薬である塩酸マニジピンの投与後に腹水が白濁することが報告されてきた⁷⁻⁹⁾。白濁の機序として、塩酸マニジピンによる毛細血管拡張作用の関与が推定されているが、現在も明らかでない。

今回、塩酸マニジピンによる排液白濁の 1 例において、

CAPD 排液中の内皮細胞由来拡張性物質 (EDRF) の代謝産物を測定し、白濁の発症機序に対する血管拡張性物質の関与につき検討した。

症例

患者は 51 歳, 女性。1990 年 7 月より糖尿病性腎症により CAPD に導入された。導入後、腹膜炎は一度もみられなかった。血圧のコントロールが不良のため、1991 年 10 月 26 日よりニフェジピン 80 mg/日より塩酸マニジピン

加藤 明彦 浜松医科大学第 1 内科 〒431-31 浜松市半田町 3600 (053-435-2261)

〔受付：平成 6 年 1 月 20 日, 受理：平成 6 年 4 月 2 日〕

図 Manidipine hydrochloride-induced fluid turbidity. The drainage in the morning showed milky appearance. (left) However, the fluid turbidity was spontaneously decreased 4 hours after stopping the administration of manidipine hydrochloride (right), and eventually disappeared 12 hours later.

20 mg/日に変更した。しかし血圧の低下がみられないため、11月2日より塩酸マニジピン 40 mg/日に増量した。その翌朝の第一排液が白濁していたため、当院を緊急受診した(図)。

受診時、血圧 152/84 mmHg で発熱や腹痛はなく、出口部や皮下トンネルにも感染はみられなかった。また前日に特に脂肪の多い食事は摂取していなかった。検査成績では、排液中に白血球はみられず、細菌培養も陰性であった。血液検査では白血球 $2,700/\text{mm}^3$ 、クレアチニン 5.9 mg/dl 、尿素窒素 33 mg/dl 、CRP (－) と炎症所見や透析効率の悪化はみられなかった。また、血清脂質は総脂質 532 mg/dl 、総コレステロール 213 mg/dl 、中性脂肪 121 mg/dl 、リン脂質 191 mg/dl 、 β リポ蛋白 543 mg/dl と増加はみられなかった。

排液中のリポ蛋白濃度は、カイロミクロン 25 mg/dl 、VLDL 7 mg/dl と白濁消失時に比し増加していた。また中性脂肪値も 29 mg/dl と増加していた(表1)。

以上より、排液白濁の原因として腹膜炎でなく、塩酸マニジピンによる乳糜腹水が考えられた。塩酸マニジピン中止 12 時間後には自然に白濁は消失した。それに伴い、排液中のカイロミクロンは 2 mg/dl 、中性脂肪も 5

表 1 The lipid concentrations in the turbid effluent

		白濁 (－)	(＋)
総脂質	(mg/dl)	7	39
β リポ蛋白	(mg/dl)	2	24
総コレステロール	(mg/dl)	0	4
中性脂肪	(mg/dl)	5	29
リン脂質	(mg/dl)	0	4
リポ蛋白分画			
カイロミクロン	(mg/dl)	2	25
VLDL	(mg/dl)	1>	7
LDL	(mg/dl)	1>	4

VLDL, very low density lipoprotein; LDL, low density lipoprotein.

表 2 The drainage volume and clearance values in the manidipine hydrochloride-induced turbid fluid.

		白濁 (－)	(＋)	変化率 (%)
限外濾過量	(ml)	-210	+550	
D/P urea		0.75	0.86	+15
C_{urea}	(ml/min)	2.5	3.1	+24
C_{IgG}	(ml/min)	0.046	0.099	+115
$C_{\text{IgG/urea}}$ 比	($\times 10^{-3}$)	1.8	3.2	+77

D, drainage; P, plasma; C_{urea} , urea clearance; C_{IgG} , IgG clearance; $C_{\text{IgG/urea}}$, IgG/urea clearance ratio.

mg/dl と減少した。

本例では通常、透析液には 1.5%, 1,500 ml/(ダイアニール)を使用しているが、平均の除水量は -210 ml である。しかし今回、排液白濁時には除水量は +550 ml と増加していた。また排液/血清の urea 比、urea クリアランス、IgG クリアランスもそれぞれ通常に比し、15%, 24%, 115% と増加していた。IgG/urea クリアランス比も 77% 増加していた(表2)。

CAPD 排液中の NO_2^- 濃度

塩酸マニジピンには血管拡張作用があるが、その一部に内皮細胞由来拡張性物質 (EDRF, nitric oxide (NO)) が関与すると報告されている¹⁰⁾。今回の排液白濁時の除水量の増加に、EDRF による血管拡張作用が関与しているか否かをみるため、13 例について NO の代謝産物である NO_2^- の排液中濃度を Griess 反応¹¹⁾より測定した。通常、排液中の NO_2^- 値は $0.9 \pm 0.4 \mu\text{M/L}$ ($N=9$) であったが、腹膜炎時には $10.8 \pm 5.0 \mu\text{M/L}$ ($N=4$) と増加していた。しかし本例では $0.1 \mu\text{M/L}$ と正常範囲内であった。

考案

CAPD 患者において排液が白濁する原因として、腹膜炎以外に食事性、カテーテル挿入時のリンパ管の損傷、

急性肺炎などが報告されている¹⁻⁶⁾。塩酸マニジピン投与後にみられる排液白濁は、Yoshimoto ら⁷⁾が報告して以来、報告例が散見される⁷⁻⁹⁾。その特徴として、1) 腹水中のカイロミクロンや中性脂肪が上昇していること、2) 塩酸マニジピン投与開始の早期に出現すること、3) 投与中止後に速やかに白濁が消失すること、4) 除水量の増加を伴っていること、5) 再投与にて白濁が再現されること、6) 長期投与に伴い白濁の程度が軽くなること、などがあげられる。

本例ではニフェジピンの投与時には排液は白濁せず、塩酸マニジピンを投与して8日目、投与量を40 mgに増量した直後に白濁を起こした。中止12時間後には白濁は自然に消失しており、報告例と一致する臨床経過であった。

今回、排液白濁時に限外濾過量の増加とともに、urea および IgG クリアランス値の増加がみられた。さらに IgG/urea クリアランス比が77%増加していた。従って、塩酸マニジピンにより、大分子の透過性がより亢進し、排液内に脂質が漏出したと考えられた。

塩酸マニジピンによる排液白濁および限外濾過量の増加に本剤の血管拡張作用が関与する可能性が推定されている^{7,8)}。Ca 拮抗薬には腹膜血管の透過性を増加させる作用があるが^{12,13)}、塩酸マニジピンの拡張作用は他のCa 拮抗薬に比し強力である。この塩酸マニジピンの血管拡張作用の一部には EDRF (NO) 産生の増加が関与していることが報告されている¹⁰⁾。そこで今回、NO の代謝産物である NO₂⁻ の排液内濃度を測定し、EDRF が塩酸マニジピンにより増加しているか否かを検討した。腹膜炎時には排液中の NO₂⁻ 濃度は正常の10倍以上増加していたが、これは腹水中に増加した白血球由来と思われた。しかし、塩酸マニジピン投与時の白濁排液中の NO₂⁻ 濃度は正常であり、本剤による白濁および限外濾過量の増加に NO 産生が関与している可能性は少ないと思われた。

一方、CAPD 患者において、食事や外傷により腹水が白濁する原因として、腹腔内リンパ管からのリンパ液の漏出が推定されている¹⁻⁶⁾。リンパ管の機能は細胞外の Ca イオン濃度に依存している¹⁴⁾。従って、塩酸マニジピンにより Ca イオンの細胞内流入が阻害され、リンパ管の拡張が起こり、リンパ流の鬱滞が起こる。その結果、リンパ液の漏出およびリンパ管からの水の再吸収低下が起こり、腹水の白濁および限外濾過量の増加が起こる可能性がある。

本症例の検討からは、漏出した脂質が拡張した血管あるいはリンパ管由来かは不明である。しかし、排液中に増加していたカイロミクロンの直径は 800~10,000 Å

と、腹膜の毛細血管内皮の pore (120~350 Å) を通過するには大きすぎる。従って、塩酸マニジピンは血管よりリンパ管に対しより拡張作用を起こし、リンパ液を排液中に漏出させる可能性があると思われた。

まとめ

塩酸マニジピンの投与後に排液が白濁した1例を経験した。原因としては排液中の中性脂肪、カイロミクロンの増加がみられたことより、乳糜腹水によるものと考えられた。白濁時の NO₂⁻ 濃度は正常であり、本剤による排液白濁および限外濾過量の増加に血管拡張性物質の EDRF が関与している可能性は少ない。一方、塩酸マニジピンはリンパ管に対し拡張作用を起こし、排液中に脂質を漏出させる可能性があると思われた。

文献

- 1) Humayum HM, Daugirdas JT, Ing TS, Leehey DJ, Gandhi VC, Popli S: Chylous ascites in a patient treated with a intermittent peritoneal dialysis. *Artif Organs* 8: 358-361, 1984
- 2) Pomeranz A, Reichenberg Y, Schurr D, Drukker A: Chyloperitoneum: A rare complication of peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4: 35-37, 1984
- 3) Roodhooft AM, van Acker KJ, DeBroe ME: Chylous peritonitis: An infrequent complication of peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 7: 195-196, 1987
- 4) 梅田 優, 川上禎則, 戸田洋子, 泉 暢英, 安本亮一, 前川正信: CAPD 患者の食事性排液混濁について. *透析会誌* 23: 987-992, 1990
- 5) Porter J, Wang WM, Oliveria DBG: Chylous ascites and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 6: 659-661, 1991
- 6) Fontan MP, Pombo F, Perez Fontan FJ, Rodriguez-Carmona A: Chylous ascites associated with acute pancreatitis in a patient undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 63: 458-461, 1993
- 7) Yoshimoto K, Saima S, Echizen H, Nakamura Y, Ishizaki T: A drug-induced turbid peritoneal dialysate in five patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* 40: 114-117, 1993
- 8) 久木山厚子, 下村貴文, 三浦 洋, 早野恵子, 福井博義: 塩酸マニジピン投与により CAPD 排液の白濁および限外濾過量の増加を示した1例. *透析会誌*

- 26 : 1553-1556, 1993
- 9) 松田充浩, 長宅芳男, 榎野博史, 熊谷 功, 大石徹也, 杉山 斉, 柏谷忠俊, 平田教至, 太田康介, 太田善介 : 塩酸マニジピンによる CAPD 排液白濁を生じた 2 例. 腎と透析 35 : 825-827, 1993
- 10) Nara Y, Ikeda K, Yamori Y : Preventive effect of manidipine on severe hypertension and proteinuria induced by the inhibition of endothelial-derived relaxation factor formation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Blood Pressure 1 (Suppl 3) : 85-86, 1992
- 11) Ding AH, Nathan CF, Stuehr DJ : Release of reactive nitrogen intermediates from mouse peritoneal macrophages. Comparison of activating cytokines and evidence for independent production. J Immunol 141 : 2407-2412, 1988
- 12) Lal SM, Nolph KD, Moore HL, Khanna R : Effects of calcium channel blocker (verapamil, diltiazem) on peritoneal transport. Trans Am Soc Artif Intern Organs 32 : 564-566, 1986
- 13) Lamperi S, Carozzi S, Nasini MG : Calcium antagonists improve ultrafiltration in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Trans Am Soc Artif Intern Organs 33 : 657-663, 1987
- 14) McHale NG, Allen JM : The effect of external Ca^{2+} concentration on the contractility of bovine mesenteric lymphatics. Microvasc Res 26 : 182-192, 1987