症例報告

CAPD 経過中に血性排液を繰り返した慢性関節リウマチ —続発性アミロイドーシスによる慢性腎不全の1例—

桑 原 隆 吉 永 尚 子 橋 本 英 隆 田 中 敬 雄
八 幡 兼 成 菅 原 照 上 田 恵 松 尾 孝 彦
大阪府済生会中津病院腎臓内科

key words : 慢性関節リウマチ, 続発性アミロイドーシス, 腹膜透析, 血性排液, 凝固第V因子欠乏

〈要旨〉

慢性関節リウマチ—続発性アミロイドーシスによる慢性腎不全で、腹膜透析に導入後、種々の原因により血性排液を繰り返した1例(48歳, 女)を報告する。血性排液の原因は、腹膜透析カテーテル挿入時にダグラス窩に卵胞出血による血性腹水の貯留、術後抗生剤によるビタミンK欠乏、のちに第V因子欠乏による出血傾向による一時的なものに加えて、月経排卵に伴った頻回なもの、および腹膜炎と多岐にわたった。また、常にアミロイドによる組織損傷からの出血の可能性を有した。慢性腎不全では抗生剤によるビタミンK欠乏、第V因子欠乏が起こり易いので注意が必要であり、CAPD患者での血性排液はさまざまな原因を念頭におき治療を進めなければならない。

Recurrent hemoperitoneum with different etiologies in a woman receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis with end stage renal disease due to chronic rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis

Takashi Kuwahara, Naoko Yoshinaga, Hidetaka Hashimoto, Atsuo Tanaka, Kennsei Yahata, Akira Sugawara, Satoshi Ueda, Takahiko Matsuo

Department of Nephrology, Saiseikai-Nakatsu Hospital

A-48-year-old woman with end stage renal disease due to rheumatic arthritis and secondary amyloidosis started CAPD in January 1992.

At the time of abdominal surgery, a considerable amount of blood was noted in the pelvic cavity. The left ovary, which contained hemorrhagic cysts, was removed. Subsequently, during the course of peritoneal dialysis, she had numerous hemoperitoneal episodes with different etiologies.

Among the causes of hemoperitoneum, bleeding related to menstruation or ovulation, coagulation disturbances associated with antibiotics (vitamin K, or factor V deficiency), and bacterial peritonitis were recognized. Amyloidosis predisposing to catheter-related trauma and hemorrhage must always be considered, as well.

The appropriate diagnosis and treatment should be made promptly when episodes of hemoperitoneum occur, in association with different etiologic processes, during CAPD.

はじめに

続発性アミロイドーシスによる慢性腎不全の血液浄化療法は血液透析困難例が多いことなどより腹膜透析が勧められている¹⁾。腹膜透析の合併症

として、腹膜透析施行時に血性排液を見ることがあり、原因に応じた迅速な処置が必要である。慢性関節リウマチ—続発性アミロイドーシスによる慢性腎不全の腹膜透析の治療中種々の原因による

表 1 Laboratory findings before hemodialysis therapy

Blood chemistry :		CBC :		Serology :	
Na	140 mEq/l	WBC	5,900/mm ³	ESR (1h)	120 mm
K	4.5 mEq/l	RBC	241×10 ⁴ /mm ³	CRP	9.85 mg/dl
Cl	110 mEq/l	Hb	6.5 g/dl	RF	38 IU/ml
BUN	219.4 mg/dl	Ht	19.7%	IgA	273 mg/dl
Cr	8.9 mg/dl	PLT	29.5×10 ⁴ /mm ³	IgM	404 mg/dl
UA	12.0 mg/dl			IgG	1,579 mg/dl
Ca	7.8 mg/dl	Gas analysis :		CH50	63.2 U/ml
IP	6.9 mg/dl	pH	7.308	C3	98 mg/dl
Mg	2.2 mg/dl	pCO ₂	25.7 mmHg	C4	40 mg/dl
TSH	9.19 μ U/ml	pO ₂	71.8 mmHg	T. P.	6.0 g/dl
FT3	1.79 pg/ml	HCO ₃	12.9 mmol/l	Alb.	3.1 g/dl
FT4	1.34 ng/dl	B. E.	-11.8 mmol/l	Alb.	47.2%
				γ -gl.	27.0%

血性排液を繰り返した1例を経験したので報告する。

症例

症例：48歳，女性。

主訴：呼吸困難，胸痛。

現病歴：昭和46年慢性関節リウマチ（RA）と診断された。非ステロイド性抗炎症鎮痛剤（NSAIDs）内服を続け，金製剤も一時期投与された。昭和63年より蛋白尿指摘され，以後腎機能の悪化を認められたため，平成3年1月本院に紹介された。

初診時現症および検査所見：血圧154/102 mmHg，下腿浮腫を認めた。S-Cr 2.6 mg/dl，CCr 14.0 ml/min と腎機能の低下がみられた。尿蛋白100 mg/dl で血清 T.P. 6.0 g/dl，Alb 3.1 g/dl と低蛋白血症， γ -gl. 27.0%，RF 116 IU/ml，CRP 6.13 mg/dl，アミロイドA蛋白は102%（正常5～15%）だった。胃内視鏡検査で，erosive gastritisを認め，胃粘膜生検標本よりアミロイド沈着が証明され，RAに続発するアミロイドーシスと診断した。

経過（表1）：NSAIDs，降圧薬投与にて経過観察中，平成3年12月17日左胸痛を訴え来院し，胸部X線にて左胸水を認め入院した。入院時BUN 74.3 mg/dl，Cr 5.5 mg/dl と腎機能は低下していた。利尿薬増量にて経過を見るも胸水貯留軽快せず，平成4年1月3日BUN 219.4 mg/dl，Cr 8.9 mg/dl と腎機能のさらなる増悪をきたし

たので，I-femoral vein に double lumen catheter を留置し血液透析を開始した。透析による除水後も左胸水は増加し心嚢水も認め呼吸困難を訴えたため，trocar を左胸腔内に挿入し，持続的に胸水を排液した。抗生剤は Cefotiam（CTM；パンスポリン）1g 1月4日～13日，Ceftizoxime（CZX；エポセリン）1g を同月14日～25日間静注した。1月17日血便排出，右側胸痛の訴えに伴い右胸水出現，微熱が持続し WBC 16,900/mm³ となった。RA の増悪のためと考えステロイド剤投与を考慮し，I-femoral vein の catheter を抜去した。内シャント造設は適当な静脈がなく不能なために腹膜透析カテーテル（PD カテーテル）をダグラス窩に挿入した。PD カテーテル挿入後のシリンジ吸引が暗黒色血性液のため，洗浄を繰り返していたところ，ショック状態となった。直ちに全身麻酔下に開腹，右卵巢嚢胞よりの出血を確認したので血性嚢胞を数個有する右卵巢を摘出した。左卵巢も嚢胞を有していたが出血はなかったのでそのままにした。ダグラス窩に PD カテーテルを留置し，腹膜透析を開始した。術後抗生剤は CZX 1g 静注を継続し，腹膜透析液中に Tobramycin（TOB；トブラシン）60 mg/10 l 混和した。月経は12月27日～1月3日にあり，右卵巢摘除術2日後の1月19日～22日月経出血をきたした。月経と一致して，21日排液淡血性となった。22日 WBC 11,000/mm³（St 2%，Seg 84%，E 2%，Ly 3%，M 9%），CH 50<10 U/ml，RF 90 IU/ml，

表 2 Changes in coagulation values
(Prothrombin time, Activated partial thromboplastin time, and Thrombotest)

	1/25	1/30	2/3	2/5	2/8
PT (sec)	31.6	24.4	18.5	14.7	12.8
PT (%)	14.8	20.6	30.6	50.0	73.1
APTT (sec)	65.1	48.2	39.2	32.9	29.3
TT (%)	62	92	>100	>100	>100
Fib (mg/dl)	722	414	353	414	298
CRP (mg/dl)	6.26	1.66	0.77	0.72	0.34

ANF 2,560 (HO) 倍, CRP 19.11 mg/dl と RA の増悪を認め, プレドニゾロン (PSL) 40 mg 投与を開始した。25 日漿膜炎(胸膜, 心膜), 関節痛の軽減を得たが, 腹膜透析排液が血性となった。同日の凝固検査はプロトロンビン時間 31.6 秒 (14.8%) APTT 65.1 秒トロンボテスト 62% で, 抗生剤によるビタミン K 欠乏状態と考え, 抗生剤の全身投与を中止, ビタミン K の輸注を行い排液は清となった。28 日液漏れが生じた。液貯留減少しても液漏れが続くので 1 月 30 日新たに PD カテーテルを再挿入した。抗生剤は CTM 1 g を 1 月 30 日～2 月 2 日静注継続した。29 日凝固検査でプロトロンビン時間 26.1 秒 (18.9%) APTT 52.3 秒とプロトロンビン時間, APTT が延長し, 凝固因子 I, II, V, X のいずれかの障害が疑われた。ただし, トロンボテストは, 100% 以上であり, 第 V 因子障害と考えた。事実, 1 月 30 日の第 II, VII, VIII, X 因子は, それぞれ 81%, 76%, 200%, 78% と正常で, 第 V 因子は 9% と著明に低下していた。アミロイド組織に凝固因子が吸着されて, 出血傾向を起こすこともあるが, この場合は第 X 因子欠乏状態となることが多く¹¹⁾, また, アミロイド組織に凝固因子が吸着された場合凝固障害が本例のように 10 日で自然回復することはないと考えられ, 本例の凝固異常は抗生剤による第 V 因子に対する抗体産生によるものと考えられた。2 月 5 日の排液血性 (翌 6 日には清となる) は第 V 因子欠乏によるものと思われた。2 月 5 日のプロトロンビン時間 14.7 秒 (50.0%), APTT 32.9 秒, トロンボテスト 100% 以上で, 2 月 8 日にはプロトロンビン時間 12.8 秒 (73.1%), APTT 29.3

秒, トロンボテスト 100% 以上となり, 第 V 因子欠乏は一過性であった (表 2)。2 月 11 日より月経と一致して排液血性となった。以後, 月経時毎, 時に月経周期中間期 (midcycle) に血性排液を繰り返した。

3 月 11 日退院。退院時, BUN 87.1 mg/dl, Cr 8.7 mg/dl で, 1.5% ブドウ糖加灌流液 1.5 l, 2.5% ブドウ糖加灌流液 1.5 l, 各 2 回/日の交換で 1 日除水量は約 1 l だった。平成 4 年 8 月排液時の強い腹痛, 排液淡血性混濁のため 17 日入院。排液より *Serratia marcescens* が培養され, 22 日より Ceftazidime (CAZ; モダシン) 1 g 5 日間, 後に Imipnem/Cilastain (IPM/CS; チエナム) 0.5 g 5 日間投与したが排液混濁が持続したため 31 日 PD カテーテル抜去し (26 日および 31 日の排液から *Candida paraapsilosis* が培養された), 鼠径静脈留置カテーテルによる血液透析に移行した。

11 月 5 日 PD カテーテルを再挿入し腹膜透析を再開した。11 月 26 日退院。退院時, BUN 51.5 mg/dl, Cr 9.6 mg/dl で, 1.5% ブドウ糖加灌流液 2 l + 2.5% ブドウ糖加灌流液 6 l の夜間自動腹膜透析 (APD; automated peritoneal dialysis) を行い 1 日除水量は 500～1,000 ml だった。平成 6 年 8 月 28 日 *Klebsiella pneumoniae* による腹膜炎を起こした。9 月 1 日より血液透析併用し, 灌流液中への抗生剤投与に加え IPM/CS 0.5 g 7 日間静注しても軽快せず, 9 月 8 日 PD カテーテル抜去。10 月 14 日再挿入した。以後, 腹膜透析は 1.5% ブドウ糖加灌流液 1.5 l, 2.5% ブドウ糖加灌流液 1.5 l 各 2 回/日の交換で 1 日除水量は 500～1,000 ml で, BUN 38.3 mg/dl, Cr 8.0 mg/dl

と問題なく施行できていたが、全身異所性石灰化が進行し、平成6年11月頃より関節痛に加え耐え難い四肢痛を訴えた。この頃より、時に心室性期外収縮を認めた。平成7年2月14日重症不整脈のため突然死された。経過を通じて心エコーで輝度の異常は認めなかった。剖検は得られなかった。

考察

CAPD 経過中に血性排液を認めることは稀ではない。多くは女性性周期に伴うものであり、血性排液が月経に一致しておれば、月経血の腹腔内逆流や腹腔内 endometriosis、血性排液が midcycle 期であれば排卵に伴う卵巣囊腫からの出血が考えられる²⁻⁶⁾。生理や排卵に伴った以外の血性排液の成因を腹膜からの出血と他臓器の腹腔内出血に分けると⁷⁾、腹膜からの出血の原因は、過度の体動などでのカテーテルによる腹腔内損傷、lupus thrombocytopenia や ITP 等の出血性素因、腹膜炎、放射線治療後の腹膜血管の脆弱化、直腸鏡などの器械的操作後などが報告されている。一方、他臓器からの出血は、肺炎、胆嚢炎、腎結石破砕後、小腸 telangiectasis、脾出血、多発性囊胞腎破裂、腎動脈破裂などが報告されている。また、CAPD に限らず massive hemoperitoneum の原因としては、肝腫瘍破裂、胆嚢炎、虫垂炎、卵巣破裂、子宮外妊娠、肺炎、異所性子宮内膜症、動脈瘤破裂、静脈瘤破裂、小腸腫瘍破裂、および抗凝固治療中が報告されており⁸⁾ これらも CAPD 血性排液の原因として考慮されなければならない。

本例のように種々の異なった原因により頻回に繰り返した例は我々の知る限り報告がない。本例における血性排液の原因は、血性卵胞、月経排卵に伴うもの、ビタミンK欠乏、第V因子欠乏による出血傾向によるもの、腹膜炎と多岐にわたった。また、常にアミロイドによる組織損傷からの出血の可能性を有し、血性排液の原因把握が幾分難しかった。

月経中に culdoscopy や pelvic surgery を行うと、時に pelvic cavity に血液の貯留を認められる²⁾とされるが、腹膜透析カテーテル挿入時にダグラス窩に血性腹水の貯留を認めたという報告を

我々は知らない。ダグラス窩の血液貯留は、本例のような原因以外に、子宮内膜症（チョコレートシストを含む）の他に逆流した月経血の貯留も考えられる。月経血の貯留があるとすれば閉経前の女性の腹膜透析カテーテル挿入は時期（月経との関係）の決定を考慮する必要がある。また、カテーテル挿入時に血液吸引した場合の処置を誤らないことが必要である。

CAPD 経過中、月経排卵に伴う血性排液の報告は多く、この場合は特別な処置は不必要で月経や排卵が終了すれば、血性排液は消失し、腹膜炎の合併も見られないとされている。血性腹水それ自体は CAPD 療法に悪影響をもたらさないと考えられる。本例は CAPD 経過中3年間に2度難治性腹膜炎を起こしたが、これを契機に除水量が少なくなった。感染経路が女性性器からとも考えられ、腹膜炎防止のために月経血の腹腔内逆流に対して何らかの処置が必要かも知れない。

出血傾向からの血性排液の報告はあるが、第V因子欠乏による血性排液の報告は我々の知る限りない。抗生剤投与によるビタミンK欠乏性の出血傾向は、抗生剤によりビタミンKを産生する腸内細菌抑制のための他に抗生剤に含まれるN-メチル-テトラゾール-チオール基（NMTT 基）がビタミンKの作用を抑制することも考えられている⁹⁾。抗生剤の選択にこのことも考慮すべきであろう。また、ビタミンK欠乏以外にも第V因子欠乏症の合併¹⁰⁾にも注意する必要がある。プロトロンビン時間、APTT が延長し、トロンボテストが正常の場合は、第V因子欠乏が疑われる。抗生剤による第V因子欠乏は、第V因子に対する抗体産生によるもので一過性とされているが、第V因子欠乏を疑う時は速やかに抗生剤を中止すべきであろう。

結語

1. 種々の異なった原因により血性排液を頻回に繰り返した慢性関節リウマチアミロイドーシスの CAPD 例を報告した。

2. 血性排液の原因は、①導入時に右卵巣囊胞よりの出血。②月経、排卵に伴う繰り返す血性排液。③抗生剤によるビタミンK欠乏、第V因子欠

乏による出血傾向によるもの。④腹膜炎と多岐にわたった。また、常にアミロイドによる組織損傷からの出血の可能性を有した。

3. CAPD 患者での血性排液はさまざまな原因を念頭におく必要がある。

文献

- 1) 柏谷忠俊, 長宅芳男, 榎野博史, 和田 淳, 熊谷 功, 熊谷智代, 村上和春, 原本俊則, 太田康介, 池田修二, 小倉俊郎, 太田善介: 透析療法を施行した全身性アミロイドーシス 7 例の臨床的検討. 腎と透析 35 : 795-799, 1993
- 2) Blumenkrantz MJ, Gallagher N, Bashore RA, Tenckhoff H : Retrograde menstruation in women undergoing chronic peritoneal dialysis. Obstet Gynecol 57 : 667-670, 1981
- 3) Greenberg A, Bernardini J, Piraino BM, Johnston JR, Perlmutter JA : Hemoperitoneum complicating chronic peritoneal dialysis : Single-center experience and literature review. Am J Kidney Dis 19 : 252-256, 1992
- 4) Harnett JD, Gill D, Corbett L, Parfrey PS, Gault H : Recurrent hemoperitoneum in woman receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Intern Med 107 : 341-343, 1987
- 5) Fraley DS, Johnston JR, Bruns FJ, Adler S,

- Segel DP : Rupture of ovariancyst : Massive hemoperitoneum in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients : Diagnosis and treatment. Am J Kidney Dis 12 : 69-71, 1988
- 6) Handa SP, Scarth H : Hemorrhagic luteal cyst with massive hemoperitoneum in a patient on CAPD. Perit Dial Int 13 : 65-66, 1993
- 7) 永井 司, 浅野 学, 蓑島謙一, 米田尚生, 斉藤昭弘, 出口 隆, 栗山 学, 坂 義人, 河田幸道 : 特発性腎破裂により Hemoperitoneum をきたし, 保存的に治癒せしめた CAPD の 1 例. 透析会誌 26 : 407-412, 1993
- 8) McCort JJ : Intraperitoneal and retroperitoneal hemorrhage. Radiol Clin North Am 14 : 391-405, 1976
- 9) 岩田 敏, 佐藤吉壮, 秋田博伸, 老川忠雄, 砂川慶介 : Cephem 系抗生剤と出血傾向. Prog Med 8 : 1004-1010, 1988
- 10) 飛田系太, 坂本 忍, 高久史麿, 吉田信彦, 青木延雄, 坪山明寛, 武藤良和, 溝口秀昭 : 第 V 因子阻止因子の出現による後天性凝固異常症の 1 例. 臨床血液 21 : 1589-1596, 1980
- 11) Kisilevsky R, Giles A, Rae G, Hoogendoorn H, Brosseau L, Boudreau L, Tan R : A reproducible model for the study of factor X kinetics in AA amyloidosis. Exp Mol Pathol 48 : 419-426, 1988