症例報告

心筋炎による心不全に伴って進行性の赤血球増加症を呈した維持血液透析患者の1例

加藤 謙吉 山本 昌広 加藤 とみ子 三井 俊郎
 草野 英二* 浅野 泰*
 加藤クリニック 自治医科大学腎臓内科*

key words : 心筋炎, うっ血性心不全, 二次性赤血球増加症, 腎嚢胞, high performance membrane

〈要旨〉

65歳, 女性, 慢性腎不全(原疾患不明). 急性上気道炎後, 心筋炎, 心膜炎を発症し, うっ血性心不全(CHF)を合併した. 血液透析(HD)後半に血圧低下をくり返したため, 心嚢水改善を目的に high performance membrane (HPM) を用いた少量置換液による後希釈法血液透析濾過(HDF)を施行した. この間, 一過性の赤血球増加を認め心嚢水が減少したのでHDFを中止した. しかし, CHFをくり返し, 赤血球増加症(ヘマトクリット値(Ht)60.1%)を呈した. その際の血中エリスロポエチン(Epo)値は, 32.6 mU/mL, 循環赤血球量は32.2 mL/kgであった. HDFの再開後, 赤血球増加症の進行は抑制された. 本症例では, 多発性の腎嚢胞を認め, 本症とともにCHFをくり返したことが二次性赤血球増加症を惹起した可能性が示唆され, HPM使用による少量置換液HDFによって何らかの造血因子が除去されたことが赤血球増加症の進展抑制に関与したものと考えられた.

A patient who developed erythrocytosis during the course of congestive heart failure due to acute myocarditis

Kenkichi Kato, Masahiro Yamamoto, Tomiko Kato, Toshiro Mitsui, Eiji Kusano*, Yasushi Asano*
 Kato Clinic ; Department of Nephrology, Jichi Medical School*

A sixty-five-year-old woman with chronic renal failure (original kidney disease unknown) experienced acute oropharyngolaryngitis followed by myocarditis and pericarditis, and ultimately, congestive heart failure (CHF). Hypotension then occurred repeatedly during the latter half of hemodialysis (HD), and temporary erythrocytosis was observed. To eliminate pericardial fluid, post-dilutional hemodiafiltration (HDF) with a high performance membrane and a small amount of replacement solution (4 L) was conducted. The elevation of hematocrit (Ht) progressed and reached a maximum level of 60.1% during the course of uncontrollable CHF. Serum erythropoietin (Epo) was 32.6 mU/mL, and the circulating erythrocyte level was 32.2 mL/kg. In association with the reduction of pericardial effusion with HDF, further progression of erythrocytosis was noticed. Erythrocytosis in this case was considered to have been due to a secondary mechanism of the increased production of Epo from multiple renal cysts with ischemic stimulation during CHF. HDF, even with a small amount of replacement solution, might inhibit the progression of erythrocytosis by eliminating Epo.

緒 言

慢性透析患者において赤血球増加症を呈する症例は少ない. 今回, 我々は急性心筋炎および心外膜炎に伴う心不全の経過中に進行性の二次性赤血球増加症を発症した症例を経験したので報告する.

I. 症 例

症例: O. T., 65歳, 女性.

診断名: 慢性腎不全(原疾患不明).

既往歴: 34歳時両側卵管切断, 右卵巣摘出. 薬剤ア

レルギー: allopurinol, lenampicillin (皮疹).

加藤 謙吉 加藤クリニック 〒323-0807 栃木県小山市城東6-6-7 (0285-21-1133)
 Kenkichi Kato Fax 0285-21-1134

[受付: 平成11年4月26日, 受理: 平成11年12月1日]

図1 腎・心超音波像および腹部MRI.
a. 腎超音波像(H 8.10.8), b. 心超音波像(H 8.10.8),
c. 腹部MRI (H 11.7.2)

現病歴および臨床経過 (図2)：

当院転院前の経過 (平成5年11月以前)：50歳頃より腎機能障害を指摘されたが放置。平成5年1月 (60歳)，慢性腎不全と診断された際，超音波検査で両側腎に多数の嚢胞を認めた。同年9月13日，HDに導入され，同年11月4日より当院に転院した。

当院転院後の経過 (～平成10年8月；赤血球増加症に至るまでの経過)：当院初診時には，HDは週1回で，Ht 22.6%と貧血が著明で，エリスロポエチン製剤 (rHuEpo) を週1回3000単位使用した。平成6年6月，血清クレアチニン (S-Cr) が13.5 mg/dl と上昇したので，週2回のHDとした。rHuEpoは週2回 (1回1500単位) に変更し，平成7年6月にはHtが35.9%まで上昇し，週1回1500単位に減量した。平成8年9月末頃，急性上気道炎に罹患し，10月8日早朝より呼吸困難が出現，心不全 (CHF) と診断した。尿量の減少，S-Crの上昇 (14.5 mg/dl)，心電図で広範なSTの上昇 (図3 a)，心臓超音波検査で心嚢水を認め (図1 b)，急性心筋炎，心膜炎と診断した。HD回数を週3回に増やし除水を強化したが，心嚢水の改善は得られなかった。11月7日より，置換液4LによるHDF

(後希釈法) を適用した。この時，Htが急激に上昇 (41.4%) したので12月24日にはrHuEpoを中止した。その後もCHFをくり返しHDFを継続したが，心嚢水，心電図所見も改善 (図3 b) した。心臓超音波検査では駆出率 (EF) は54%と低下し，HDもしくはHDF後半の血圧低下が頻回となった。この血圧低下は生理的食塩水の補充に全く反応せず，心機能障害に伴うものと考えられ，心房性不整脈 (図3 c) も関与していると考えられた。平成10年4月30日HDFを中止しHDに移行したが，心嚢水の再貯留はないもののCHFをくり返した。容量負荷とともに心筋障害による心機能の低下 (EF 33%) が主因と考えられた。

理学的所見 (平成10年8月10日)：

身長153.8 cm，体重48.0 kg。頭部：異常なし。顔面：紅潮。頸部：リンパ節触知せず。心：雑音なし，不整脈を認める。肺：ラ音なし。腹部：肝脾腎触知せず。下腿浮腫なし。神経系：異常なし。

検査所見 (平成10年8月10日；表1)：

WBC 4900/ μ l，RBC 543 $\times 10^4$ / μ l，血色素17.2 g/dl，Ht 60.1%，血小板11.1 $\times 10^4$ / μ l と赤血球系のみの著しい増加を認めた。好中球アルカリホスファターゼ

図2 症例O.T.の臨床経過

図3 心電図の経過

(NAP)スコアは58と低値であった。生化学検査では、HD前で尿素窒素(BUN) 70 mg/dl, S-Cr 13.8 mg/dl, Fe 35 µg/dl, フェリチン (CLIA) 20 ng/mlで、血清学的に抗核抗体が1280倍と高値であった。血中Epo値(ELISA)は32.6 mU/ml(基準範囲 2.8~17.2 mU/ml)と上昇していた。血液ガス(非心不全時 HDF前)では、pO₂は83 mmHg, SaO₂は94%であった。

胸部X線写真で、心胸比(CTR) 55.0%と心拡大を認めた。腹部超音波検査(図1a)では両側腎に多数の

嚢胞を認めたが、腫大は著明でなかった。肝内に腫瘍はなく、脾臓は正常の約2倍程度の腫大を認めた。卵巣腫瘍、子宮筋腫像もなかった。

赤血球増加症出現後の経過(平成10年8月以降): HDF中止後次第に、Htが緩徐ではあったが直線的に増加した。血栓症を防止する目的でaspirinを投与し、少量置換液のHDFを再開した。その結果、Htのそれ以上の上昇はみられず、53~55%程度で推移し、CHFも軽快した。血中Epo値はHDF前値で11.6 mU/mlと低下していたが、HDF施行によって血液Epoが47.3%(Ht補正值)の除去率で除去されることが明らかとなった。EF 56%, 安静時pO₂は95 mmHgと改善していた。日常生活では呼吸困難などの症状をまったく認めなかった。抗核抗体が陽性で全身の関節痛を認めたが、全身性エリテマトーデスの診断基準は満たさなかった。MRI(図1c)で、肝および腎に腫瘍を認めず、頭部CTでも脳腫瘍はなく、婦人科的にも子宮、左卵巣に異常所見を認めなかった。

III. 考 察

1. 赤血球増加症の診断について¹⁾

本症例は、表2より循環血液量66.2 ml/kg[正常62~69 ml/kg]に対し、循環赤血球量32.2 ml/kg[正常28~31 ml/kg](ただし測定時Ht 53.5%)であったため、循環血液量の低下を認めない赤血球増加症と診断した。しかもHt 60%時の血中Epo値が32.6 mU/mlと高値であったこと²⁾、骨髓所見では赤芽球系の軽

表 1 検査所見

HB-Ag	(-)	UA	8.5 mg/dl
HCV	(-)	BUN	70 mg/dl
TPHA	(-)	S-Creatinine	13.8 mg/dl
WBC	4900/ μ l	Na	131 mEq/l
白血球像 Baso	1%	Cl	103 mEq/l
Eosino	6%	K	4.6 mEq/l
Neutro	75%	Ca	8.4 mg/dl
Lymph	10%	P	3.9 mg/dl
Mono	8%	Mg	2.9 mg/dl
RBC	543 $\times 10^4$ / μ l	Fe	35 μ g/dl
Hb	17.2 g/dl	UIBC	231 μ g/dl
ヘマトクリット	60.1%	フェリチン (CLIA)	20 ng/ml
MCV	111 fl	トランスフェリン*	232 mg/dl
MCH	31.7 pg	ビタミン B ₁₂	299 pg/ml
MCHC	28.6%		
網状赤血球	22%	Intact PTH*	150 pg/ml
Plt	11.1 $\times 10^4$ / μ l	血清 β_2 -microglobulin*	
好中球 ALP 染色 NAP スコア*	58	HDF 前	39.5 mg/l
HbA _{1c}	6.1%	HDF 後	25.4 mg/l
HbF	0.6%	血清 Aluminum*	5 μ g/l
CRP	(-) 0.0	抗 DNA 抗体 (RIA)	1.6 U/ml
T. Prot	6.2 g/dl	抗核抗体	1280 倍
Alb	60.5%	血清エリスロポエチン	
γ -gl	21.7%	(ELISA)	32.6 mU/ml
TTT	5.6 U		
GOT	18 IU/l	血液ガス (H 10.8.25)*	
GPT	20 IU/l	pH	7.239
ALP	217 IU/l	pCO ₂	31.4 mmHg
γ -GTP	8 IU/l	pO ₂	83 mmHg
S-Amylase	143 IU/l	HCO ₃ ⁻	13 mmol/l
T. Chol	118 mg/dl	BE	-14 mmol/l
TG	95 mg/dl	SaO ₂	94%
HDL-Chol	32 mg/dl		

*は HDF 前値で、それ以外はすべて HD 前値

度の増殖を認め (表 2), NAP スコアの上昇がないこと, ビタミン B₁₂ が正常範囲内にあったことなどから, 超音波検査上, 軽度の脾腫を認めたものの二次性赤血球増加症と診断した。また, 動脈血酸素飽和度, 頭部 CT, 腹部超音波検査, 腹部 MRI, 婦人科検査, 血中 Epo 値の動態等から除外診断を行い腎嚢胞を基礎に持つ赤血球増加症と診断した。

2. 赤血球増加症の誘因について

腎嚢胞による赤血球増加症において, 嚢胞内の Epo 濃度を検討した報告³⁾があるが, 病因については必ずしも解明された訳ではない。また, 赤血球増加症の進展は緩徐なものも多いが⁴⁾, 腎動脈の閉塞等による急速なものもある⁵⁾。しかし, 本症例のような発症および段階的な赤血球増加を示した報告例は見当たらない。そこで, その要因について考察する。

1) underdialysis の影響

図 2 の臨床経過より HD の週 1~2 回の時期には, Ht は TACBUN の推移よりは rHuEpo の投与量に関

連があるようにみえる。しかし, TACBUN は全般的に高いレベルにあり, HD を週 3 回にした後 TACBUN が低下し, Ht が上昇したことから underdialysis の改善による Ht の上昇と解釈もできる。しかし, 表 3 に示すように赤血球増加症へ進行して行く過程 (②の期間) でそれ以前 (①の期間) に比べ TACBUN は有意な変化を示していない。しかし, 通常 underdialysis の是正により貧血が改善する場合があるが, 赤血球増加症にまでは至らない。

2) 心筋炎, CHF, 血圧低下との関連

多能性造血幹細胞から erythroid colony forming unit (CFU-E) までの形成過程において, 種々のサイトカインや granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF), insulin-like growth factor I (IGF-I) などが Epo の作用を補助増強するといわれている⁶⁾。また, 心筋炎の成因にサイトカインの関与が示唆されており⁷⁾, かつ透析膜がサイトカインを誘導⁸⁾するともいわれている。本症例の場合, 赤血球増加

症発症時に膜素材そのものは変更していないため、直接的な膜素材からの影響はないと考えられる。HD患者においてrHuEpoの必要量とtumor necrosis factor- α (TNF- α) やinterleukin-6 (IL-6) の血中濃度とが正相関し、逆にinterleukin-12 (IL-12) とは逆相関することが報告されている⁹⁾。本症例の病態にそのまま当てはめてよいか疑問ではあるが、急性心筋炎の

発症時期にはEpoの効力が低下している可能性も示唆され、赤血球増加とは相反する結果とも解釈できる。これまでの報告では、サイトカインという面からみても心筋炎およびCHFと赤血球増加症を結び付ける接点は見出せなかった。心筋炎発症前からCTR (HD前撮影) が上昇し始めていたが、尿量減少に伴う体重増加が原因と考えられ、また、週2回のHDによるunderdialysisが心筋炎発症に影響を与えていた可能性は否定できない。宅野ら¹⁰⁾は、rHuEpo投与中止後透析困難症となり約2年を経て赤血球増加症に至った症例を報告している。我々の症例は心筋炎発症後、補液では回復困難な血圧低下を頻回に認めるようになった。また、血圧低下数日後の血中Epo値は105.0 mU/mlまで上昇 (Ht 約2%上昇) し、その10日後には25.1 mU/mlまで低下 (Ht 約2%減少) している。この結果より、血圧低下がEpo産生に影響を与えた可能性も示唆された。血圧低下が酸素センサーを刺激しEpo産生を高めるといった具体的な報告は見当たらないが、数時間に渡る血圧低下やCHFが線維化組織内の虚血を増強し、囊胞壁内に存在するfibroblast-like cell¹¹⁾からのEpo産生を刺激した可能性も示唆された。しかし、酸素センサー閾値の変化や、feedback regulation¹²⁾の障害もあると考えられ推論の域を出ない。最近、Epo上昇を伴わないHD患者の赤血球増加症にIGF-Iが関与しているとの報告がある^{13,14)}。本症例におけるIGF-Iは正常範囲内にあるが、このような因子の存在も興味深い。

3. 少量置換液 HDF の赤血球増加抑制効果

本症例においては、平成8年11月以降および平成10年8月以降、少量置換液HDFによって、赤血球増

表2 循環血液量・赤血球量および骨髓像

<循環血液量>	
66.2 ml/kg	
<循環赤血球量>	
32.2 ml/kg ※なお測定時 Ht 53.5%	
<骨髓像>	
有核細胞数 25×10 ⁴ /μl	
白血球系	
骨髓球系	
骨髓芽球	0%
前骨髓球	1.2%
好中球	
骨髓球	14.7%
後骨髓球	11.2%
桿状核球	5.3%
分葉核球	14.1%
好酸球	2.9%
好塩基球	0%
単球	5.9%
リンパ球系	
リンパ球	10.6%
形質細胞	2.9%
赤血球系	
正球性	
前赤芽球	1.8%
好塩基性赤芽球	2.9%
多染性赤芽球	17.1%
正染性赤芽球	5.9%
内網系細胞	3.5%
骨髓巨核球	0%

表3 HDF～HD～HDF 期間における透析指標の推移

	① HDF 期間中 (H 9.1～H 10.3)	② HD 変更後 (H 10.4～H 10.8)	③ HDF 再開後 (H 10.9～H 11.8)
TAC _{BUN} (mg/dl)	42.1±4.7 n=15	46.1±6.5 n=5 ①と比較し n. s.	47.0±5.7 n=12 ①と比較し p<0.05 ②と比較し n. s.
Kt/V for urea	1.36±0.12 n=15	1.33±0.04 n=5 ①と比較し n. s.	1.41±0.09 n=12 ①と比較し n. s. ②と比較し n. s.
β_2 -microglobulin 除去率 (%) (Ht 補正值)		40.9±7.4 n=2	72.3±3.2 n=3 ②と比較し p<0.01
Kt/V for β_2 -microglobulin		0.60±0.01 n=2	1.52±0.12 n=3 ②と比較し p<0.01

時間：①②③ すべて4時間、血流量：①180 ml/min ②180 ml/min ③200 ml/min、透析液流量：500 ml/min、透析膜：①Cellulose diacetate～Cellulose triacetate ②Cellulose triacetate ③Cellulose triacetate～Polysulfone

加の進行が抑制された。本症例において、赤血球増加症発症後も置換液4LでHDF（後希釈法）を行ったのは、置換液を4L以上に増量した場合、HDF後半にHt上昇による回路内圧上昇と、置換液注入回路内圧の断続的な圧上昇によって圧警報が頻回に作動してしまった結果である。

1) 小分子（～中分子）量領域における透析量の改善

赤血球増加症例においてHtが60%以上に上昇しても透析効率にはさほど影響がないと報告されている¹⁵⁾。本症例においてもKt/V for ureaを治療期間ごとに分けて比較してみた（表3）。その結果、HDおよびHDFの治療期間におけるKt/V for ureaの差は認められず、赤血球増加症に伴う小分子（～中分子）量領域の透析効率の変化は明らかではなかった。

2) 低分子蛋白領域の透析量改善

HDFによって血中からEpo（分子量34,000 dalton）が相当量除去（47.3%）される。低分子蛋白の代表である β_2 -microglobulin (β_2 -m) についての透析量を検討してみると（表3）、明らかにHDF期間中の β_2 -mの透析量が増加していた。本症例のHDFは置換液が4Lと少量であったため低分子蛋白除去改善の主因はHPMへの変更によるものと考えられた。HPMで除去可能な範囲の物質（Epoあるいは他の因子）が赤血球増加症を促進し、それらの除去によって赤血球増加症が抑制された可能性も否定できないと考えられた。

結 語

急性心筋炎、心膜炎を契機にCHF、血圧低下をくり返し、進行的な赤血球増加の結果、二次性赤血球増加症となった症例を経験した。当初心嚢水治療目的で行ったHPM使用の少量置換液HDFが赤血球増加症の進展をも抑制した可能性が示唆された。

文献

- Berlin NI : Diagnosis and classification of the polycythemia. *Semin Hematol* 12 : 339-351, 1975
- Urabe A, Saito T, Fukamachi H, Kubota M, Takaku F : Serum erythropoietin titers in the anemia of chronic renal failure and other hematological states. *Int J Cell Cloning* 5 : 202-208, 1987
- Rosse WF, Waldmann TA, Cohen P : Renal cysts, erythropoietin and polycythemia. *Am J Med* 34 : 76-81, 1963
- Shalhoub RJ, Rajan U, Kim Vo V, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD : Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med* 97 : 686-690, 1982
- Chagnac A, Zevin D, Weinstein T, Gaftor U, Korzets A, Levi J : Erythrocytosis associated with renal artery thrombosis in a patient with polycystic kidney disease on hemodialysis. *Acta Haematol* 84 : 40-42, 1990
- Rodriguez MH, Arnaud S, Geay T, Mouchiroud G, Grasset MF, Blanchet JP : A human cell line isolated from fetal kidney produces an apparently erythroid-specific stimulating activity. *Cytokine* 10 : 578-585, 1998
- Matsumori A : Molecular and immune mechanisms in the pathogenesis of cardiomyopathy—role of viruses, cytokines, and nitric oxide—. *Jpn Circ J* 61 : 275-291, 1997
- Lonnemann G, Haubitz M, Schindler R : Hemodialysis-associated induction of cytokines. *Blood Purif* 8 : 214-222, 1990
- Goicoechea M, Martin J, De Sequera P, Quiroga JA, Ortiz A, Carreno V, Caramelo C : Role of cytokines in the response to erythropoietin in hemodialysis patients. *Kidney Int* 54 : 1337-1343, 1998
- 宅野 洋, 福田明美, 野々村まさえ, 江間正文, 山野敏文, 白井直樹, 徳田 稔, 早野薫夫 : エリスロポエチン (EPO) 中止後赤血球増多症を認めた一例. 透析会誌 30(Suppl 1) : 827, 1997
- Maxwell PH, Ratcliffe PJ : The erythropoietin-producing cells. *Exp Nephrol* 4 : 309-313, 1996
- Thevenod F, Radtke HW, Grützmacher P, Vincent E, Koch KM, Schoeppe W, Fassbinder W : Deficient feedback regulation of erythropoiesis in kidney transplant patients with polycythemia. *Kidney Int* 24 : 227-232, 1983
- Shih LY, Huang JY, Lee CT : Insulin-like growth factor I plays a role in regulating erythropoiesis in patients with end-stage renal disease and erythrocytosis. *J Am Soc Nephrol* 10 : 315-322, 1999
- Brox AG, Mangel J, Hanley JA, St Louis G, Monaghan S, Gagnon RF : Erythrocytosis after renal transplantation represents an abnormality of insulin-like growth factor-I and its binding proteins. *Transplantation* 66 : 1053-1058, 1998
- Nwosu AC, Tzamaloukas AH, Malhotra D, Saddler MC, Murata GH : Effect of hematocrit on dialyzer urea and creatinine clearance indices in a hemodialysis patient with erythrocytosis. *Int J Artif Organs* 17 : 591-594, 1994