

長期間観察したアルギン酸ソーダによる急性腎不全の1例

東洋医科大学泌尿器科学教室 (主任: 井上武夫教授)

井 上 武 夫
長 田 尚 夫
平 野 昭 彦
田 中 一 成ACUTE RENAL FAILURE FOLLOWING INFUSION OF SODIUM
ALGINATE SOLUTION: A CASE OF LONG TERM
FOLLOW-UP STUDY

Takeo INOUE, Takao OSADA, Akihiko HIRANO and Kazunari TANAKA

*From the Department of Urology, St. Marrianna University, School of Medicine
(Chairman: Prof. T. Inoue, M. D.)*

A case of acute renal failure, which developed following administration of kanamycin with sodium alginate solution as a plasma expander, was followed up for five years.

Recovery of the renal function was very slow and it took sixty-five months to become the subnormal limits. Through this study it was hard to say that the renal function was reversible in a true sence.

Therefore we would like to emphasize that one should be alert to the nephrotoxic effect of antibiotics and some other medications on the patients who have passed acute renal failure.

はじめに

アルギン酸ソーダ製剤 (以下ア剤とする) およびカナマイシン (以下 KM とする) の同時投与により急性腎不全を惹起したが, 人工腎により1例は救命し, 1例は死亡した。生存例について, 腎毒物による急性腎不全の腎機能はいかなる時間的経過を経て回復するか検討し, 約5年5カ月間観察した。その概要を報告し, 毒性腎不全について考察する。

症 例

患者: 福島某, 45才, 男子

初診: 1966年5月11日

経過: 東京の某病院にて, 膿尿, 尿中結核菌培養にて陽性, 右腎結核の診断のもとに, SM, PAS, INHの化学療法を約1年間うけ, 手術のため横浜市民病院

に転院した。

術前腎機能検査: 静脈性腎盂撮影によると, 左腎は5分で腎盂腎杯は明瞭で, 拡張, その他異常をみとめず, 正常である。右腎は機能低下著明で, 全腎杯が虫食い状に崩壊, 拡張している。濃縮試験では尿比重は1027, 1028, 1025。BUN 15 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, PSP 試験15分値40%, 60分値30%, 120分値15%と良好である。右腎機能はほとんど消失しているため, 総腎機能検査は左腎機能を表現しているものと考えてよい。その他の検査成績は正常である。

手術: 週2回, SM 1.0 の筋注をつづけながら, 6月8日, 右腎摘出術をおこなった。癒着高度で, 被膜下腎摘出術となったが, 血圧下降もなく手術は順調に終了した。

補液: 5%ブドウ糖, リンゲル以外には, 6月8日に KM 1.0, SM 1.0, ア剤 500 ml, 6月9日にア剤 500 ml, 6月10日にア剤 500 ml, SM 1.0 である。ア

剤はわれわれとしては使用第1例である。

術後の経過：尿量は手術当日の6月8日 800 ml, 6月9日 250 ml, 比重1012, 6月10日 300 ml, 比重1013, 顔面に軽度の浮腫が現われた。6月11日尿量280 ml, BUN 86 mg/dl と上昇し, 6月12日にはBUN 139 mg/dl, クレアチニン 9.0 mg/dl とさらに

上昇した。原因は全く不明であるが, 術後急性腎不全と診断して, 横浜市大第1外科に, 人工腎の血液透析を依頼した。2回の透析により利尿が付き回復に向かったので, 7月13日, ふたたび横浜市民病院に入院した。再入院時の腎機能検査は, BUN 32 mg/dl, クレアチニン 4.9 mg/dl, PSP 15分値5%以下, 60分値

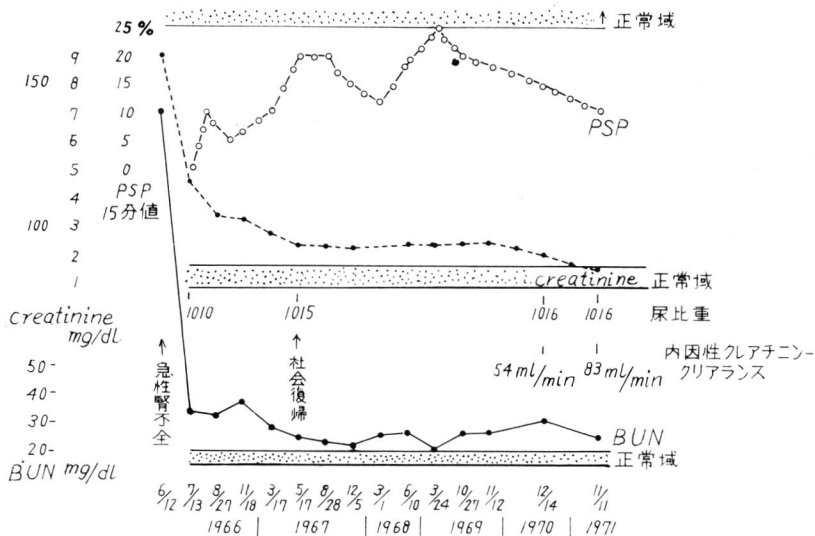


Fig. 1. 経過の概略

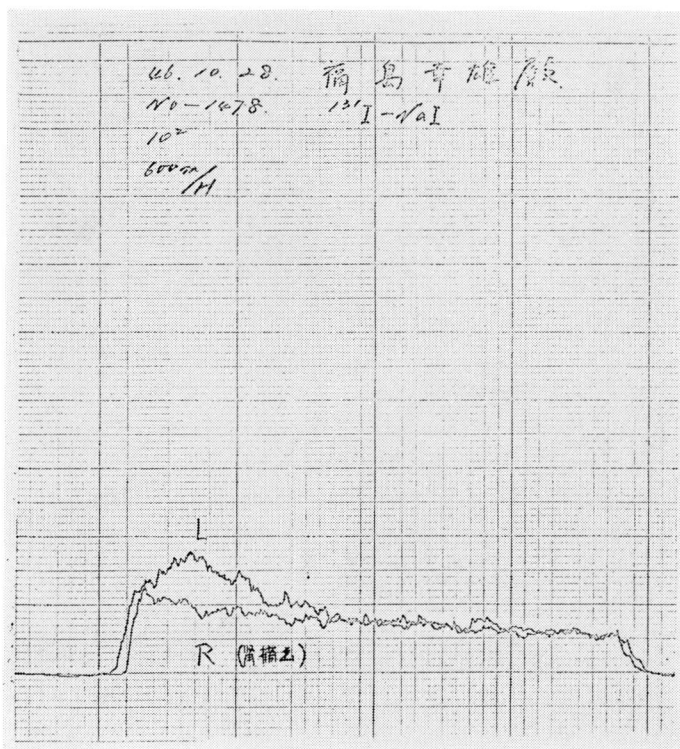


Fig. 2. 5年5カ月後のシノグラム



Fig. 3. 1971年11月（5年5カ月後）の IVP.

15%, 120分値10%, 濃縮試験1006, 1007, 1007で腎機能は著明に低下している。7月20日, BUN 20 mg/dl, クレアチニン 4.1 mg/dl, PSP 15分値10%, 60分値15%, 120分値10%, 濃縮試験1009, 1011, 1011, と改善がみられ, 体力も回復したので退院した。抗結核剤は SM を中止し, PAS, INH, Cs にて化学療法を継続しつつ, 腎機能を追究した。本人の希望により翌1967年5月より職場に復帰したが, とくに疲れることもなく普通の仕事につき, 往復2時間の通勤をしている。腎機能は最初2カ月は急激に改善されたが, つぎの6カ月間はきわめて徐々に回復した。その後は回復せず, 一進一退現在に至っている。1971年11月の腎機能は, IVP で腎盂, 腎杯の描出は5分で良好である。BUN 25 mg/dl, クレアチニン 1.5 mg/dl, PSP 15分値10%, Ccreat 83 ml/min, 尿比重1016, レノグラムにて腎機能低下を示している (Fig. 1~3)。

考 按

われわれは術後急性腎不全や腎毒物による急性腎不全は可逆性の疾患で, 無尿, 乏尿期を血液透析, 腹膜灌流により管理して, 利尿期, 回復期を迎えると, 完全にもとの状態に回復するような印象をもっていた。可逆性ということが, 強調されたためであろう。本症例は SM にア剤を使用して急性腎不全となったが, 血液透析により幸いにも一命をとりとめた。5年5カ月後の現在でも腎機能は完全に正常に回復せず, 永久的不全を残す印象をもった。文献上, われわれの印象と全く同じ報告をみたので, 毒物性腎不全について考察してみる。

1) 原因

われわれの症例は術前の腎機能とくに左腎機能は全く正常であり, 術中ショックもなく, 急性腎不全の原因は腎毒性といわれている SM, KM および未知のア剤を考えざるをえなかった。SM は本例では1年以上使用していたが特別な障害もなく, われわれが未経験の薬剤であるア剤は, 2例に使用し, とともに急性腎不全となり1例は死亡した。

ア剤と KM や SM の同時投与による急性腎不全の症例は九州方面に多発した。臨床例が増加し, 百瀬⁹⁾が1969年, 宿題報告にて, 実験的にこれを証明した。腎障害は投与後約15分で現われ, 3時間後には確立し, 尿細管上皮細胞内の変化は, lysosome 膜の破壊, 細胞壊死に至るといふ。

新村 (1970)¹¹⁾によると, 動物実験では KM およびア剤の投与をおこなうと, 3時間後, 近位尿細管に微細な空胞変性が現われ, 48時間後, 糸球体は正常であるが尿細管に高度の空胞変性, 膨化が現われる。72~96時間では, 近位および遠位尿細管に壊死がみとめられるという。

数時間という短時間で確立する腎機能障害が, 回復にはどんな時間的経過をとるか。

2) 毒物による障害腎回復の組織学的変化

Oliver¹³⁾によると, 中毒による腎不全の組織学的変化は, 典型的な場合は nephrotoxic lesion で, 尿細管基底膜は破壊されず, 上皮のみ壊死となる。かかる病変のなかに, tubulorrhexis の病変が散在する。tubulorrhexis では尿細管基底膜は破壊される。主病変は nephrotoxic lesion で尿細管上皮の再生は容易であるが, tubulorrhexis 出現の割合が増加すると再生は困難となる。したがって腎機能の回復も遅れる。二つの病変の混在することが, 臨床経過, 機能回復を複雑にしているようである。

Elipseによると, 尿細管上皮再生は15日後に始まるという。昇汞中毒では, 大田 (1971)¹⁴⁾によると, 42日目生検では近位尿細管上皮の扁平化, 間質増加, 多核白血球の浸潤がみとめられるが, 糸球体はメザンギウムの増殖がわずかにみられる。

ブロム酸カリ中毒では, 丹羽 (1971)¹²⁾によると, 30日後の生検では, 糸球体に軽度の細胞増殖があるが, 尿細管にはほとんど異常をみとめていない。30~42日後には尿細管上皮の再生は相当に進行していると推察される。

われわれの他のア剤投与による急性腎不全例は17日目に死亡, 剖検したが, 中枢および末梢の曲尿細管を主病変とする中毒性 nephrosis で, 17日後再生はみ

られていない。

Oliver¹³⁾ の diethylene glycol 中毒24日後死亡例では17日後の生検では急性尿細管壊死を示したが、24日後の剖検では強い再生を示した。

諸家の剖検、生検によると、組織学的には3週を過ぎると再生が著明となり、30~40日で完了しているようである。

3) 腎機能の回復

腎機能の回復を見ると、本例では腎不全発症後、3カ月間は著明に回復に向かったが、その後は速度は鈍りながらも、翌年の3~5月まで、すなわち約9カ月間は回復の傾向があった。その後は一進一退し、回復したとはみとめがたく、1971年11月まで、だいたい正常以下で固定している。

Marschall and Hoffman (1949)⁸⁾ は1例は3カ月、他の2例は7カ月後に正常に回復したという。Sirota (1949) の4例は正常の下限まで回復したが、腎機能の pattern から vascular damage が推察されるという。

急性腎不全の機能回復の長期観察例について文献的に考察すると、外国では散見されるが本邦では非常に乏しい。

Bull et al. (1949)⁹⁾ は400日 CPAH を追究し、かなり低いのが普通であるという。RPF が回復してのち尿細管機能が回復するという。RPF は早いと30日、遅いと400日ぐらいで正常に復する人もあると述べている。

Finkensteadt and Merrill (1950)⁵⁾ は16例の急性腎不全を最長3カ月から1例は76カ月間観察し、腎機能はわれわれと同様にだいたい6カ月以内にほぼ正常近くまで回復する。PSP、尿比重は全く正常となったが CPAH は正常の下限で、軽度であるが永久的障害を残し、機能低下は他の原因が加わらぬ限り進行性でないという。

Lowe (1952)⁶⁾ は14例を最長3年におよぶ長期観察をおこなった。すべて3~5週間の無尿、乏尿のあった症例で、BUN は300~500 mg/dl 以上になった。全例臨床的回復は良好で、元気に生活し、妊娠、分娩した例もある。急性期からの回復はだいたい6カ月以内で、われわれの症例の経過と一致しているが、長期観察では正常の下限の腎機能を示し、瘢痕、血管障害などの後遺症によるかもしれないという。腎の予備力は減少するが、この level の回復では天寿は全うできるともいっている。

Brun (1957)²⁾ は、600日まで腎機能を follow up した。Creat は60日目 60~70 ml/min で、以後だんだんと回復したが、600日目でも Creat 70~80 ml/min のものもあるという。また回復の順序は第1に糸球体、ついで尿細管機能であるという。

Bull, Brun の説によると、糸球体が尿細管より早く回復するというが、血行障害に対しては、尿細管が糸球体より抵抗が弱いからこの回復の順序は当然である。

Parson (1963)¹⁵⁾ は、1~5年間 follow up した6例中、Curea 正常は2例のみで残り4例は40~45%と低下したという。

Kennedy (1966)⁷⁾ は36例を6~72カ月間 follow up した。全例日常生活に復したが、腎機能正常者は半数以下で、大部分が軽度の機能消失を残すという。

Bull et al. の400日、Brun の600日、Lowe の3年、Kennedy の72カ月の長期観察では腎機能は低下し固定して回復の兆はないという。すなわち永久的な腎不全ともいわれるものである。

さらに長期間観察した報告をみると、Price and Palmer (1960)¹⁸⁾ は14人を4週から10年間、クリアランス面からみて、完全には回復しないであろうという。Hall (1970)¹⁷⁾ は、36例を3カ月以上、126カ月におよぶ観察で、61%は不完全回復であったという。

Table 1. 急性腎不全の長期観察予後

| | | |
|---------------------------------|---------|--|
| Bull et al. (1949) | 400日 | CPAH 低下 |
| Finkensteadt and Merrill (1950) | 3~76カ月 | PSP, 尿比重正常, CPAH の軽度永久障害 |
| Lowe (1952) | ~3年 | 正常の下限の腎機能 |
| Brun (1957) | 600日 | Ccreat 70~80 ml/min |
| Price and Palmer (1960) | 4週~10年間 | クリアランスの不完全回復 |
| Parson (1963) | 1~5年 | Ccreat 2/3 が低下 |
| Kennedy (1966) | 6~72カ月 | 半数がやや低下 |
| Hall et al. (1970) | 3~126カ月 | 61%は不完全回復 |
| Lewers et al. (1970) | 2~15年 | 58%は濃縮力低下 |
| 井上ら (1972) | 5年5カ月 | 1例の観察 PSP 15分値10%, 尿比重1016, ノグラム低下, 日常生活可能 |

Lewers et al. (1970)¹⁹⁾ は30人、2～15年、平均9.2年と、きわめて長期間観察しているが、濃縮力の低下が58%に、PSP, C_{creat} の低下は10%, 25%にみとめられるが、その程度は軽度であるといい、また2例ではGFRの進行性の低下をみている。

10年～15年と長期に観察しても低下した腎機能は回復する見通しは全くなく、急性腎不全は回復不完全例が相当数あると考えなくてはならない (Table 1)。

われわれの症例は、1971年11月、66カ月後でBUN 25 mg/dl, クレアチニン 1.5 mg/dl, PSP 15分値10%, C_{creat} 83 ml/min, 濃縮尿比重1016で、総体的に腎機能は正常以下である。回復状況は1967年5月以降は固定し回復はみられず、永久的障害とみてよい。Finkensteadt and Merrill は腎硬化症、ネフローゼに移行しないし、進行性でもないというが、丹羽の症例は30日目生検でほとんど治癒していたが、198日目の生検では続発性萎縮腎の像を呈し、1年後C_{THIO} 2.4 ml/min, CPAH 14.9 ml/min で1週1回透析しつつ社会に復帰している。まれながら萎縮腎に移行する可能性があり長期に観察する必要を痛感する。

かかる障害を残した腎に、新しい病気をなわち腎炎や腎硬化症が加わったり、外傷、抗生物質、フェナセチン、アスピリンなどの薬物障害が重複した場合はどうか。

足立 (1965)¹⁾ は、家兎の尿管を結紮した障害腎にSMを連日筋注した場合、PSPで30%低下、BUN 10 mg/dl以上上昇し、濃縮力は10%減少し、腎機能はさらに悪化し、同量の抗生剤が投与された場合、健腎に比して影響が大きく、また、KMでも同様であるという。この動物実験より推察すると、急性腎不全後の機能低下例に外傷、腎毒物などの腎障害が加重されると、当然重症の腎障害となる。

本症例のごとき単腎の場合生命の危険はいっそう深刻となる。当然抗結核剤のSMは中止した。急性腎不全の既往ある患者に抗生剤、その他の薬剤投与には厳に注意する必要がある。

む す び

1) アルギン酸ソーダ製剤、KM同時投与による急性腎不全例を5年5カ月間、腎機能について追求したが、正常以下であった。

2) 急性腎不全について文献的考察をおこなったが、組織学的回復は早い、機能の回復は遅れ、5～15年後でも正常以下で完全に回復しなかった。

3) 毒物による急性腎不全は完全に可逆性ではなく、後遺症を残す可能性が大いにあり、かかる腎不全患者は一見健康そうであるが、抗生物質その他の腎毒性のある薬剤投与には慎重を要することを強調した。

本論文の要旨は341回日本泌尿器科学会東京地方会に発表しました。

参 考 文 献

- 1) 足立信一：慈恵医大雑誌，80：332，1965。
- 2) Brun, C.： 渡沢喜守雄著「無尿と乏尿」，105頁，1959年，医学書院，より引用。
- 3) Bull, G. et al.： 渡沢喜守雄著「無尿と乏尿」，105頁，1959年，医学書院，より引用。
- 4) Clark, J. E.： "Renal Failure" by Brest and Moyer, p. 285, 1967. J. B. Lippincott Company.
- 5) Finkensteadt, J. P. and Merrill, J. P.： New Eng. J. Med., 254：1023, 1956.
- 6) 葛西洋一・檀上 泰：臨泌，23：13, 1969.
- 7) Lowe, K. G.： Lancet, 262：1086, 1952.
- 8) Kennedy, A. C. et al.： Proc. Europ. Dialy. & Transpl. Assoc., 3：255, 1967.
- 9) Marschall, D. and Hoffman, W. L.： J. Lab. Clin. Med., 34：31, 1948.
- 10) 百瀬俊郎：日泌尿会誌，69：823, 1969.
- 11) 仁平寛己：園田・加藤編「泌尿器科治療学」，455頁，医学書院，1971年。
- 12) 新村研二：日泌尿会誌，61：543, 1970.
- 13) 丹羽豊郎：日腎誌，13：554, 1971.
- 14) Oliver, J. et al.： J. Clin. Invest., 36：1307, 1951.
- 15) 太田裕祥・ほか：日腎誌，13：553, 1971.
- 16) Parsons, F. M.： Proc. Roy. Soc. Med., 56：111, 1963.
- 17) 渡沢喜守雄：「無尿と乏尿」，106頁，医学書院，1959.
- 18) Hall, J. W. et al.： Ann. Int. Med., 73：515, 1970.
- 19) Price, J.D.E. and Palmer, R.A.： Arch. Int. Med., 105：115, 1960.
- 20) Lewers, D. T. et al.： Ann. Int. Med., 73：523, 1970.

(1972年6月20日受付)