

二度の横紋筋融解症を発症し 長期血液浄化を必要とした1例

山下由恵¹⁾, 鳥越健太^{1)*}, 高木博人¹⁾, 辻 清和¹⁾, 山下鮎子^{1),2)},
太田祐樹¹⁾, 牟田久美子¹⁾, 北村峰昭^{1),2)}, 望月保志²⁾, 田崎 修³⁾,
迎 寛⁴⁾, 西野友哉¹⁾

1) 長崎大学病院 腎臓内科

2) 長崎大学病院 血液浄化療法部

3) 長崎大学病院 高度救命救急センター

4) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科学分野

A Case of prolonged rhabdomyolysis caused by severe heat stroke and neuroleptic malignant syndrome.

Yoshie Yamashita¹⁾, Kenta Torigoe¹⁾, Hiroto Takaki¹⁾, Kiyokazu Tsuji¹⁾, Ayuko Yamashita^{1),2)},
Yuki Ota¹⁾, Kumiko Muta¹⁾, Mineaki Kitamura^{1),2)}, Yasushi Mochizuki²⁾, Osamu Tasaki³⁾,
Hiroshi Mukae⁴⁾, Tomoya Nishino¹⁾

1) Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital

2) Division of Blood Purification, Nagasaki University Hospital

3) Acute & Critical Care Center, Nagasaki University Hospital

4) Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science

【要旨】

36歳男性。X年8月ハーフマラソン参加中に痙攣し、Ⅲ度熱中症の診断（体温41.7℃、意識障害 [JCSⅢ-300]）で前医へ搬送となった。急性呼吸不全、播種性血管内凝固に加え、横紋筋融解に伴う急性腎障害（CK最大45740 U/L）を来し、持続緩徐式血液濾過透析と人工呼吸器管理が行われた。第11病日に当院転院し、CK1191 U/Lまで改善していた。しかし転入後より血清CK値が再び上昇し始め（最大70168 IU/L）、当院転院時より使用した経静脈麻酔薬等による薬剤性の横紋筋融解症が疑われた。薬剤中止等により血清CK値は徐々に低下し、第28病日に透析を離脱。第46病日にリハビリ目的に他院に転院となった。重度熱中症と薬剤性という異なる原因による2度の横紋筋融解症を発症し、長期間の血液浄化療法が必要であった。多数の薬剤を使用する重症患者で横紋筋融解症を繰り返す場合は薬剤性も考慮し被疑薬は速やかに中止・変更する必要がある。

key words

横紋筋融解症, 熱中症, 悪性症候群, プロポフォール注入症候群, 血液浄化療法

I. 緒言

横紋筋融解症の原因は先天性ミオパチーなどの遺伝性疾患、外傷、運動、感染症、体温変化、薬剤等極めて多岐にわたる。今回われわれは、Ⅲ度

熱中症による横紋筋融解症の治療中に薬剤性横紋筋融解症という異なる原因で2度横紋筋融解症を発症し、長期間の血液浄化療法が必要となった1例を経験したので報告する。

受付日：2020年9月15日／受理日：2020年10月6日
* 連絡先：〒852-8501 長崎県長崎市坂本1-7-1 長崎大学病院 腎臓内科 tel:095-819-7282 / fax:095-849-7285
ktorigoe@nagasaki-u.ac.jp

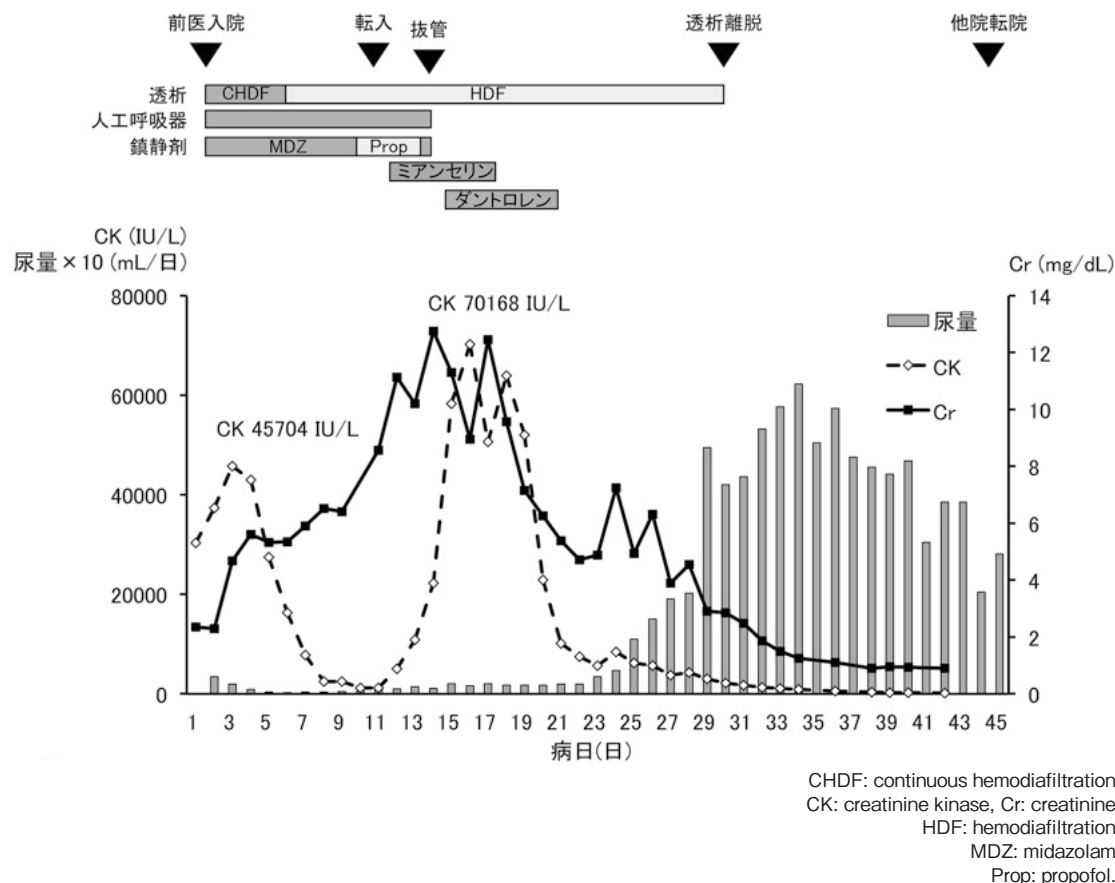


図1 経過表

Ⅱ. 症 例

【患者】36歳，男性。

【主訴】意識障害，乏尿。

【既往歴】特記事項なし。

【家族歴】特記事項なし。

【生活歴】飲酒：ビール2本/日。喫煙：なし。

【アレルギー】なし。

【現病歴】生来健康。X年8月ハーフマラソン参加中に転倒・痙攣しているところを発見され，近医へ救急搬送された。意識レベルはJCSⅢ-300，直腸温41℃，収縮期血圧60mmHg台とショック状態を呈しており，Ⅲ度熱中症の診断で前医に搬送となった。搬送時，38.6℃と高熱が持続していたため冷却を継続し，第2病日には36℃台まで低下を認めた。搬送時よりCK30305IU/Lと高CK血症を認め，熱中症による横紋筋融解症が原因と考えられた。第3病日にはCK42506IU/Lまで上昇し，横紋筋融解症に伴う急性腎障害

(acute kidney injury：AKI)，播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation：DIC)を来し，人工呼吸器及び持続的血液濾過透析(continuous hemodiafiltration：CHDF)を含む集中治療が行われた。その後，横紋筋融解症及びDICは改善傾向にあったが，呼吸不全と無尿のため人工呼吸器管理及び間欠的血液透析の継続が必要であった。治療の長期化が予想され，家族が地元での加療を希望されたため，第11病日に当院へ転院となった。

【入院時現症】身長176cm，体重60.8kg。ミダゾラムで鎮静中。体温38.4℃，血圧145/86mmHg，脈拍70/分，SpO₂98%[人工呼吸器管理下：proportional assist ventilation (PAV) mode，呼気終末圧換気(PEEP)8.0cmH₂O，FiO₂0.27]。両肺に軽度coarse crackleを認めた。心音は整，心雑音は聴取せず。両側下腿に浮腫を認めた。

【血液検査所見】(検血)WBC9200/μL，RBC

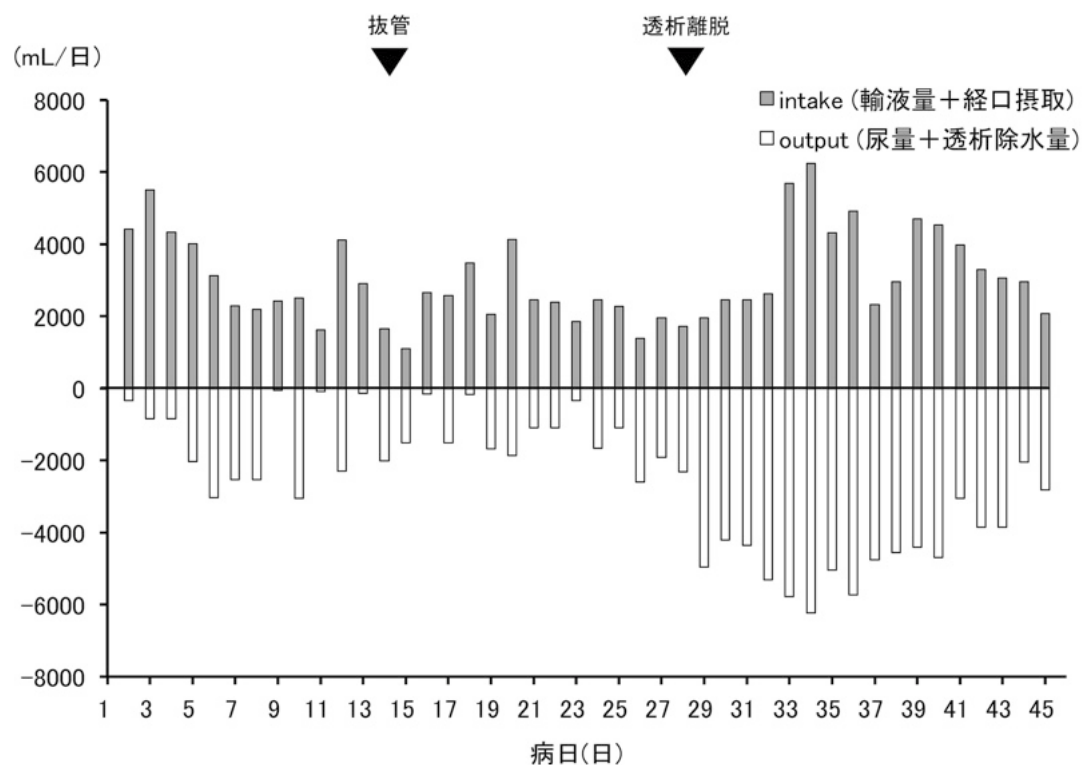


図2 Fluid balance

348×10⁴/μL, Hb 10.6 g/dL, PLT 33.8×10⁴/μL. (生化学) TP 5.8 g/dL, Alb 2.4 g/dL, AST 76 IU/L, ALT 276 IU/L, LDH 463 IU/L, LDH 463 IU/L, CK 1191 IU/L, UA 6.1 mg/dL, BUN 44 mg/dL, Cr 8.57 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 106 mEq/L, CRP 2.89 mg/dL. (凝固) PT-INR 1.07, Fib 428 mg/dL, FDP 13.3 μg/mL, D-Dimer 5.8 μg/mL.

【臨床経過】

当院転院後の経過を図1に示す。当院転入後、プロポフォール、フェンタニルを用いて持続鎮静下で人工呼吸器管理を継続した。また尿量の改善に乏しく、隔日では溶質除去に乏しかったため、連日で血液濾過透析 (hemodiafiltration: HDF) を継続した。図2に示すように前医入院時当初は横紋筋融解症に対して大量輸液を行われていたが、腎不全の改善がなく、溢水状態でもあったため、輸液は栄養や薬剤投与に必要な量を適宜調整し継続した。横紋筋融解症に関しては当院転入時 (第11病日) にCK 1191 IU/Lまで改善していた

が、第13病日 (転入3日目) にCK 10929 IU/Lと再上昇を認めた。CK値再上昇の原因として当院転入後より開始したプロポフォールによるプロポフォール注入症候群 (propofol infusion syndrome: PRIS) の可能性を考慮し同薬を中止しミダゾラムへ変更した。第16病日には最高値CK 70168 IU/Lまで達した。瞳孔散大、頻脈、著明な発汗、血圧上昇等の自律神経症状や39.5℃の発熱を認め、第13病日より精神症状に対して開始したミアンセリンによる悪性症候群の併存も疑い、同日よりミアンセリンを中止すると共にダントロレンの投与を開始した。その後CK値は改善傾向となり第22病日にはCK 7513 IU/Lまで改善を認め、ダントロレンの投与を終了した。CK値の改善に伴い腎機能と尿量は改善し、第24病日より週3回の間欠的HDFとし第28病日にHDFを離脱した。以降は横紋筋融解症の再燃はなく、第42病日にはCr 0.9 mg/dLまで腎機能の改善を認め第46病日にリハビリテーション継続目的に転院となった。

Ⅲ. 考 察

本症例は2度の横紋筋融解症を発症し長期血液浄化を必要とした1例である。横紋筋融解症は骨格筋細胞の壊死、融解により筋細胞内成分が流出し、流出した大量のミオグロビンによる急性尿細管壊死によってAKIを来す。急性尿細管壊死が引き起こされる機序としては、血管収縮や血管内脱水による腎血流の低下、Tamm-Horsfall蛋白との結合による尿細管円柱の形成、ミオグロビンそのものの尿細管細胞毒性の3つの機序が考えられている¹⁾。本症例においては2回目の横紋筋融解症発症後である第21病日に血清ミオグロビンを測定しており、23090 ng/mLと著明に高値であった。横紋筋融解症におけるAKIは13~50%に合併するとされ、また8%は腎代替療法が必要とされる²⁾。AKIのリスクファクターとしては低アルブミン血症、代謝性アシドーシス、プロトロンビン時間の延長、CK高値(>12700 IU/L)が挙げられる³⁾。特にCK 5000 IU/L以上の重症横紋筋融解症患者では50%がAKIを発症し、9.5%が腎代替療法を要し、透析療法は入院後平均2日(範囲:1-4日)で開始され、平均で8.3日間(範囲:2-21日間)継続されたという報告がある³⁾。本症例では1回目の横紋筋融解症に関しては前医搬送時にはAlb 4.2g/dLと低Alb血症は認めなかったがCKが30305 U/Lと高値であり、また2回目の横紋筋融解症に関しては当院転入時にはCKは1191 IU/Lまで低下していたものの、Alb 2.4 g/dLと低Alb血症を呈していたことがそれぞれリスク因子となった可能性がある。さらに2回目の横紋筋融解症は1回目の横紋筋融解症によるAKIに対するHDF施行中に発症しており、透析期間の長期化に寄与したと考えられた。横紋筋融解症の原因は先天性ミオパチーなどの遺伝性疾患、外傷、運動、感染症、体温変化、薬剤等極めて多岐にわたる⁴⁾。繰り返す横紋筋融解症の原因として過度の運動、痙攣、熱中症、高熱、感染等があるが、素因として先天性ミオパチー等も考慮する必要がある。本症例ではこれまでに横紋筋融解症の既往はなく、筋力低下や基礎

疾患もないことから先天性ミオパチーの可能性は低いと考えられた。1度目の横紋筋融解症の原因としては臨床経過より熱中症が原因と考えられ、2度目の横紋筋融解症の原因としてはその他の明らかな誘因がないことから薬剤性の横紋筋融解症が疑われた。被疑薬としては転入後より開始されたプロポフォールおよびミアンセリンが可能性として考えられた。プロポフォールはPRISが副作用として報告されており、ミアンセリンに関しては悪性症候群が重大な副作用として報告されている^{5),6)}。

PRISはプロポフォールの使用中に他の原因では説明がつかないアニオンギャップ開大性アシドーシス、横紋筋融解症、高カリウム血症、急性腎障害、肝酵素上昇、高トリグリセリド血症、不整脈など多彩な症状を呈する。Hemphillらによると最も多い症候として約80%に代謝性アシドーシスを認め、次に63%に心電図異常を認める。その他、62%に横紋筋融解症、33.6%に高K血症を認める⁵⁾。PRIS発症のリスク因子としては使用量・使用期間(4 mg/kg/時間・48時間以上)、重症病態(敗血症、頭部外傷、てんかん重積等)、昇圧剤やステロイド剤の使用、炭水化物不足(肝疾患、飢餓・栄養失調)、カルニチン不足などが挙げられている⁷⁾。自験例ではアシドーシス、高カリウム血症、急性腎障害に関しては既にCHDFが施行されていたため評価が困難であるが、プロポフォール使用開始後に著明なCK上昇、肝酵素上昇を認めた点がPRISの臨床症状に一致した。本症例におけるプロポフォールの投与量は3日間で合計4500 mgと積算量としてはリスク因子として想定されている投与量よりは少なかったものの、1度目の横紋筋融解症の治療過程における重症管理下、低栄養状態であったことが発症のリスクとなった可能性がある。また、Robertsらの前向き観察研究では24時間以上プロポフォールを投与された患者のうち約1.1%が投与開始から平均約3日でプロポフォール注入症候群を発症したことが報告されている⁸⁾。本症例においてはプロポフォール投与開始翌日よりCKの上昇を認め、多彩な症状が出現する前にCKの

再上昇に対し PRIS による 2 度目の横紋筋融解症の発症を想定しプロポフォールを中止した。しかし PRIS であればプロポフォールの中止により改善することが予想されたが、その後も CK は上昇し続けた。そのためその他の原因としてミアンセリンによる悪性症候群の可能性を考えダントロレンナトリウムの投与を開始した。

悪性症候群は典型症状として解熱剤が無効な高熱の持続、筋強直、大きな意識変動、不整脈、不安定な血圧、著明な脂汗、流涎、尿失禁等の自律神経失調を認める。検査所見は通常 600 UI/L 以上の CK 上昇、白血球増多、CRP やフィブリノゲンのような炎症反応の上昇を認める。また、悪性症候群発症のリスク因子としては新規薬剤開始や投薬量調整、抗精神病薬の多剤使用、身体抑制、脱水、高齢、高熱、複数疾患罹患、家族歴等が挙げられる⁹⁾。本症例においては転入時、熱中症による横紋筋融解症の治療過程で全身状態が不安定であり 38℃ 台の発熱が持続していたことが悪性症候群の発症リスクの上昇に寄与した可能性がある。発症までの期間は一般的に原因薬剤の投与開始後 1 週間前後とされるが、投与開始後 24 時間以内に発症する症例もまれではない¹⁰⁾。治療に関しては早期診断、薬剤中止、支持療法が基本であり、その他にベンゾジアゼピン系薬剤、ドパミン作動薬、ダントロレンナトリウム、電気痙攣療法が提唱されているが優位性は証明されていない

め症例毎に経験に基づく治療を検討することが推奨されている¹¹⁾。本症例においては前医より 38℃ 台の発熱が持続しており集中治療下であったことから悪性症候群の高リスク症例であった。しかし、CK 上昇はミアンセリン開始前から認めていたため PRIS の経過中にミアンセリンによる悪性症候群を合併していた可能性が考えられた。本症例は重度熱中症に対する全身管理のために多数の薬剤を使用しており、横紋筋融解症の被疑薬は複数考えられた。また人工呼吸器や血液浄化療法による検査値の修飾が原因の同定を困難にさせたが、被疑薬を速やかに中止・変更する事で最終的には透析を離脱し、良好な経過を辿った。

IV. 結語

本症例は重度熱中症による横紋筋融解症の経過中に薬剤性という別個の原因により再度横紋筋融解症を発症し、長期間の血液浄化療法が必要であった。集中治療を要する重症患者では多数の薬剤を使用しており、横紋筋融解症を繰り返す場合は薬剤性も考慮し被疑薬は速やかに中止・変更する必要がある。

第52回九州人工透析研究会総会で発表した。
利益相反：申告すべきものなし。

参考文献

- 1) Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. Crit Care 18: 224, 2014.
- 2) McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A Risk Prediction Score for Kidney Failure or Mortality in Rhabdomyolysis. JAMA Intern Med 173: 1821-1828, 2013
- 3) Rodríguez E, Soler MJ, Rap O, Barrios C, Orfila MA, Pascual J. Risk factors for Acute Kidney Injury in Severe Rhabdomyolysis. PLoS ONE 8: e82992, 2013
- 4) Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury. N Engl J Med 361: 62-72, 2009
- 5) Hemphill S, McMenamin L, Bellamy MC, Hopkins PM. Propofol infusion syndrome: a structured literature review and analysis of published case reports, Br J Anaesth 122: 448-459, 2019
- 6) Kato D, Kawanishi C, Kishida I, et al. Effects of CYP2D6 polymorphisms on neuroleptic malignant syndrome. Eur J Clin Pharmacol 63: 991-996, 2007

- 7) Mirrakhimov AE, Voore P, Halytskyy O, Khan M, Ali AM. Propofol Infusion Syndrome in Adults: A Clinical Update. Crit Care Res Pract 2015; 260385, 2015
- 8) Roberts RJ, Barletta JF, Fong JJ, et al. Incidence of propofol-related infusion syndrome in critically ill adults: a prospective, multicenter study. Crit Care 13: R169, 2009
- 9) Tse L, Barr AM, Scarapicchia V, Vila-Rodriguez F. Neuroleptic Malignant Syndrome: A review from a Clinically Oriented Perspective. Curr Neuropharmacol. 13: 395-406, 2015
- 10) 日域広昭, 山下英尚, 小鶴俊郎, 山脇成人. 薬物と神経筋障害: 診断と治療の進歩. 日内会誌 96:1627-1633, 2007
- 11) Caroff SN, Hurford I, Lybrand J, Campbell EC. Movement disorders induced by antipsychotic drugs: implication of CATIE schizophrenia trial. Neurol Clin 29: 127-48, 2011