

急性胃腸炎を契機に急性腎不全，乳酸アシドーシスを発症した2型糖尿病の一例

山口貢正^{1)*}，北村峰昭²⁾，林 可奈子²⁾，前川明洋¹⁾，浦松 正²⁾，
西野友哉²⁾

1) 長崎医療センター 腎臓内科

2) 長崎大学病院 腎臓内科

A case of metformin-associated lactic acidosis and acute kidney injury due to acute gastroenteritis

Kousei Yamaguchi¹⁾，Mineaki Kitamura²⁾，Kanao Hayashi²⁾，Akihiro Maekawa¹⁾，
Tadashi Uramatsu²⁾，Tomoya Nishino²⁾

1) Department of Nephrology, Nagasaki Medical Center

2) Department of Nephrology, Nagasaki University Hospital

【要旨】

症例は63歳，男性．メトホルミン1500mgを含む内服薬4剤で糖尿病加療中の患者であった．急性胃腸炎を発症し食事・水分摂取がほとんどできなくなった後も内服を継続し，第5病日に近医で著明な腎機能障害と代謝性アシドーシスを指摘され，集学的治療のため当院へ救急搬送された．来院時，pH 6.857，PaCO₂ 15.0 mmHg，HCO₃⁻ 2.5 mmol/L，Lac 187 mg/dL，Cr 13.66 mg/dLであった．搬送後直ちに集中治療室へ入室の上，血液透析を開始した．6時間の透析でpH 7.188，HCO₃⁻ 3.6 mmol/L，Lac 132 mg/dLまで改善し，以降は連日の血液透析とその間の持続的血液透析を合計45時間行った．8病日目にpH 7.405，HCO₃⁻ 21.6 mmol/L，Lac 9 mg/dLまで改善し血液浄化療法を中止後も増悪は認めなかった．Crは1.24 mg/dLまで改善し，後遺症なく第23病日に自宅退院した．

メトホルミン関連乳酸アシドーシスは稀であるが死亡率が高い．シックデイ時の内服指導等による発症の予防が重要で，発症時は迅速に診断し透析を含む集学的治療介入を検討する必要がある．

key words

糖尿病，急性腎不全，メトホルミン関連乳酸アシドーシス，血液浄化療法

I. はじめに

メトホルミンは欧米における糖尿病治療薬の第一選択薬であり¹⁾，低血糖のリスクが低く体重増加が少なく安価であることから本邦でも広く使用されている．一方で，メトホルミンの副作用として乳酸アシドーシスがよく知られており，発症頻度は低いものの一旦発症すると重篤な病態を呈しその死亡率は50%とも報告されている²⁾．今回我々は重篤な乳酸アシドーシス患者に対し，血液

浄化療法を施行し救命することができた一例を経験した．本疾患を透析に携わる医師が適切に認識することは，迅速な治療介入とそれによる救命につながると思われ，文献的考察を加えて報告する．

II. 症 例

【患者】63歳 男性

【主訴】嘔気，腹痛，全身倦怠感

受付日：2020年9月17日／受理日：2020年10月7日
* 連絡先：〒850-0032 長崎県長崎市興善町5-1 長崎腎病院 tel:095-824-1101／fax:095-824-1181
tugumasyamaguchi@gmail.com

(血算)				(動脈血液ガス)	
WBC	15500 /mm ³	尿酸	10.4 mg/dL	pH	6.857
RBC	404×10 ⁴ /mm ³	T-Bil	0.2 mg/dL	PCO ₂	15 mmHg
Hb	11.5 g/dL	AST	26 IU/L	PO ₂	57.5 mmHg
Plt	42.3×10 ⁴ /mm ³	ALT	19 IU/L	HCO ₃ ⁻	2.5 mmol/L
(生化学)		LDH	215 IU/L	SBE	-30.6 mmol/L
Na	148 mEq/L	CPK	111 IU/L	Lac	187 mg/dL
Cl	98 mEq/L	AMY	91 IU/L	(尿検査)	
K	5.7 mEq/L	CRP	3.5 mg/dL	尿蛋白	-
Ca	8.6 mg/dL	PCT	1.2 ng/mL	尿ケトン	-
P	15 mg/dL	(血糖)		尿赤血球	1-4 /HPF
TP	7.1 g/dL	GLU	169 mg/dL	尿白血球	1-4 /HPF
Alb	4.2 g/dL	HbA1c	7.8 %	尿Cr	14.3 mg/dL
BUN	86.3 mg/dL			尿Na	108.2 mEq/L
Cr	13.3 mg/dL				
eGFR	3.4 mL/min/1.73m ²				

表1 入院時の尿血液検査

【既往歴】 小児喘息

【家族歴】 特記事項なし

【生活歴】 喫煙なし。アルコール機会飲酒（発症2週間内の飲酒はなし）

【現病歴】 30歳代から糖尿病を指摘され、メトホルミン 1500 mg/日、グリメピリド 2 mg/日、イプラグリフロジン 25 mg/日、ビルダグリプチン 100 mg/日の4剤で加療されていた。HbA1c 8.0%と糖尿病の管理は不良で強化インスリン療法を導入されたこともあったが、本人の強い希望により内服薬のみでの管理となっていた。その他高血圧症、高尿酸血症、脂質異常症を合併しており、高血圧症に対してはニフェジピン CR 40 mg/日とバルサルタン 160 mg/日を処方され、血圧は130-160/70-80 mmHgでコントロールされていた。腎機能はX-1年7月の時点でCr 1.02 mg/dL、eGFR 58.07 mL/min/1.73 m²と軽度低下していた。X年3月下旬にカキを生食し、翌日から水様下痢、腹痛が出現した。食事、水分はほとんど摂取できていなかったが、処方薬はすべて内服していた。第5病日に嘔気、腹痛、全身倦怠感を主訴に近医を外来受診し、著明な腎機能障害

と代謝性アシドーシスを指摘され、当院へ救急搬送された。

【入院時現症】 身長 165.0 cm、体重 66.8 kg、GCS E3 V2 M5、血圧 100/58 mmHg、脈拍 98 bpm、体温 35.8℃、SpO₂ 99% (O₂ マスク 5 L/min)、呼吸数 40 回/分、アセトン臭を認めない。眼瞼結膜貧血なし。口唇チアノーゼあり。口腔内に所見はない。皮疹なく、表在リンパ節触知せず。心雑音なし、呼吸音清。腸蠕動音は減弱し、腹壁は軟らかく反跳痛なし。四肢末梢に冷感と湿潤あり。

【入院時検査所見】 検査所見を表1に示す。

【入院後経過】 来院時、pH 6.857、PaCO₂ 15.0 mmHg、HCO₃⁻ 2.5 mmol/L、Lactate 187 mg/dL、Cr 13.3 mg/dL、eGFR 3.4 mL/min/1.73 m²と著明な乳酸アシドーシスと腎機能低下を認めた。また、来院時の体重は普段より約3 kg減少していた。急性胃腸炎を契機に脱水症から腎前性腎不全をきたし、さらに腎不全の状態でもトホルミンの内服を継続しメトホルミン血中濃度の上昇をきたしたことが乳酸アシドーシス発症の原因と思われた。また四肢の冷感やチアノーゼを呈しており、血圧も普段のレベルからは低下していたため、循

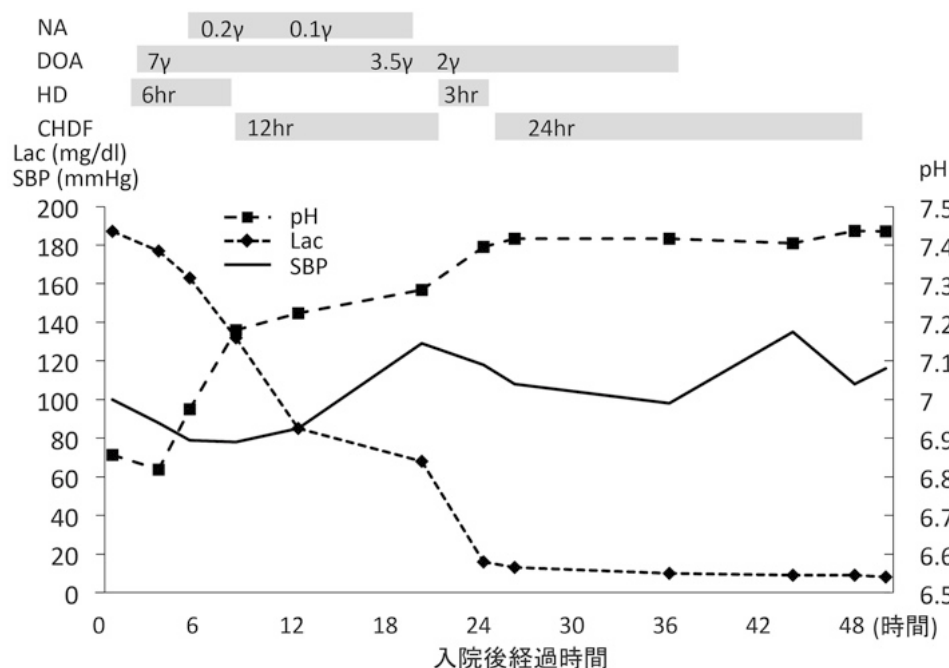


図 1

環不全による乳酸アシドーシスの合併も疑われた。

酸素投与で酸素飽和度は保たれていたが、頻呼吸であり末梢循環不全徴候も認めたため、集中治療室へ入室し気管内挿管、人工呼吸器管理を開始した。また乳酸アシドーシスの改善のため、直ちに非カフ型カテーテルを挿入し、緊急血液透析を開始した。透析条件はAPS15-SA（ポリスルホン、旭化成メディカル）、透析液流量500 mL/minとし当初は血流量150 mL/minで透析を開始した。しかしながら、開始時の血圧100/58 mmHgから79/48 mmHgまで低下したためドパミン7γ、ノルアドレナリン0.2γで昇圧を図りつつ、血流量も100 mL/minへ低下させたうえで6時間透析を行った。pH 7.18、 HCO_3^- 3.6 mmol/L、乳酸は132 mg/dLと改善傾向を認めた。乳酸は依然として高値であったが、個人用透析液供給装置の連続稼働時間の関係で、持続的血液浄化療法へ切り替え治療を継続した。透析条件は、乳酸（分子量90）およびメトホルミン（分子量165）と小分子の除去を目的とするため、持続的血液透析（UT-2100〔セルローストリアセテート、ニプロ〕、血流量60 mL/min、透析液流量1200 mL/hr）を選択した。12時間の持続的血液

透析でpH 7.284、 HCO_3^- 9.3 mmol/L、乳酸68 mg/dLまで改善した。pHの改善を反映し昇圧薬への反応性も改善したのか血圧は上昇したため、ドパミンとノルアドレナリンは漸減のうえ、中止した。翌日さらに3時間血液透析を行いpH 7.395、 HCO_3^- 20.3 mmol/L、乳酸16 mg/dLと、治療目標としていたpH > 7.35、乳酸 < 27 mg/dLに達した。血液透析中止後の再増悪を懸念し24時間の持続血液透析を追加したがpH 7.405、 HCO_3^- 21.6 mmol/L、乳酸9 mg/dLまでさらに改善し、血液浄化療法を中止した後も乳酸アシドーシスの悪化は認めなかった。血液透析を離脱後も状態が安定していることを確認し第8病日に抜管した。第23病日に自宅退院し、最終的にCrは1.24 mg/dLまで改善した。治療経過を図1に示す。

Ⅲ. 考 察

メトホルミン関連乳酸アシドーシス（metformin-associated lactic acidosis : MALA）は動脈血のpHが7.35以下でメトホルミン内服歴があり、乳酸値が45 mg/dLを超える状態と定

義される³⁾。症状として頻度の高いものは嘔気や嘔吐や腹痛といった消化器症状であり、意識障害や息切れ、低血圧がそれに続く⁴⁾。発症頻度は2－9/10万人患者年と稀であるが²⁾、致死率は50%と非常に高率であり²⁾、低pH(<6.9)がさらに死亡率と関連するとも報告されている⁵⁾。本症例は来院時pH 6.857と高度なアシドーシスを伴っていたが、迅速な診断と血液浄化療法を含めた集学的な治療により、救命することが可能であった。

メトホルミン関連乳酸アシドーシスの発症機序は不明な点が多いが、メトホルミンの作用である肝臓の糖新生の障害と乳酸クリアランスの低下に関連していると考えられている⁶⁾。メトホルミンは肝臓ミトコンドリア呼吸鎖複合体1を阻害し、アデノシン三リン酸(adenosine triphosphate ATP)合成を抑制する。ATPは糖新生のプロセスに不可欠なエネルギー源であり、ATPの合成が抑制される結果、肝臓での糖新生が抑制され、糖新生の原料の1つである乳酸も体内に蓄積する⁶⁾。加えてメトホルミンは小腸上皮内でグルコースから乳酸への変換を促進する⁶⁾。さらにメトホルミンは腎排泄であるため、腎機能低下時は血中濃度が上昇し作用が増強する結果、乳酸の体内への貯留を加速させる²⁾。本症例は急性胃腸炎を契機に脱水症から腎前性腎不全をきたしたと思われる。急性胃腸炎を発症後もイプラグリフロジンとバルサルタンの内服を継続していたため、脱水症と腎前性腎不全がより重篤となった可能性がある。さらに腎不全の状況でメトホルミン1500 mg/日を内服し続け、メトホルミン血中濃度の上昇をきたしたことがMALA発症の原因と思われる。発症契機となった急性胃腸炎の状態はいわゆるシックデイにあたり、シックデイ時はメトホルミンを含め内服中止が推奨される薬剤があるため⁷⁾、事前の患者家族への教育の徹底が必要であったと考えられた。

MALAの治療では、体内に貯留したメトホルミンの除去が重要である⁸⁾。メトホルミンは投与量の90%が尿中に未変化体として排泄されるため⁹⁾、腎機能障害を伴っている場合、メトホルミ

ンは血液浄化療法によって除去されなければならない。治療の指標としてメトホルミン血中濃度は有用であるが¹⁰⁾、測定可能な施設が限られることから、臨床現場ではpHや乳酸値が指標となる。Critical care medicineのワーキンググループでは、乳酸180 mg/dL以上もしくはpH 7.0以下で腎機能障害を合併しているMALAでは、早急に血液浄化療法を検討すべきとされている⁹⁾。治療の終了基準は、乳酸<27 mg/dL、pH>7.35を達成するまでであり、達成まで連続して行うことが推奨されている⁹⁾。メトホルミンは分子量が165と小さくタンパク結合率も低いため透析膜を容易に通過できる¹¹⁾。一方で赤血球内や小腸内皮細胞など血漿外にも分布するため体内での分布容積は比較的大きく(1－5 L/kg)⁹⁾、血液透析後、乳酸値が再上昇するケースも報告されている¹²⁾。乳酸アシドーシスの再増悪は予測が難しいため治療終了後も血液ガス値の綿密な監視が必要で、場合によっては長時間透析や繰り返し透析を行う必要がある¹²⁾。本症例では、来院直後に血液透析を開始し、持続血液透析と組み合わせながら合計45時間血液浄化療法を行った。当初HCO₃⁻の改善が乏しかったが、これは血漿外に分布し透析による除去が遅延したメトホルミンの作用で産生された乳酸や、透析開始後血圧が低下し循環血液量減少性ショックで産生された乳酸が影響していた可能性がある。一方で、治療時間が長時間となり血漿外、細胞内へ分布したメトホルミンの除去を十分行えたと考えられ、治療終了後も乳酸アシドーシスの再増悪を認めなかった。

IV. 結 語

今回我々は、急性胃腸炎を契機にMALAを発症したと考えられた一例を経験した。MALAは発症率が低いものの死亡率が高く、メトホルミンを内服している患者では、発症予防のためシックデイ時の内服中止等、平時の内服指導が不可欠である。また腹部症状等を訴える場合、早期診断と治療介入のためMALAも鑑別の1つに挙げ、血

液ガス値の確認が必要である。メトホルミンは、分子量は低いものの分布容積は大きく、血液浄化療法で乳酸アシドーシスの改善が悪い場合は長時間透析や繰り返しの透析を考慮しなければならない。

参考文献

- 1) Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 41:2669-2071, 2018
- 2) Almirall J, Bricullé M, Gonzalez-Clemente JM. Metformin-associated lactic acidosis in type 2 diabetes mellitus: incidence and presentation in common clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 23:2436-2438, 2008
- 3) Luft D, Deichsel G, Schmülling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol* 80:484-489, 1983
- 4) Vecchio S, Giampreti A, Petrolini VM, et al. Metformin accumulation: lactic acidosis and high plasmatic metformin levels in a retrospective case series of 66 patients on chronic therapy. *Clin Toxicol (Phila)* 52:129-135, 2014
- 5) Dell'Aglio DM, Perino LJ, Kazzi Z, Abramson J, Schwartz MD, Morgan BW. Acute metformin overdose: examining serum pH, lactate level, and metformin concentrations in survivors versus nonsurvivors: a systematic review of the literature. *Ann Emerg Med* 54:818-823, 2009
- 6) Abad K, Kien C, Ganta K. A Unique Case of Metformin-associated Severe Lactic Acidosis Without Preexisting Renal Disease: Perspectives on Prolonged Dialysis and Education for Prevention. *Cureus* 12:e7564, 2020
- 7) 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイドライン2019. 南江堂, 東京, pp. 340-341, 2019
- 8) Vecchio S, Protti A. Metformin-induced lactic acidosis: no one left behind. *Crit Care*. 15:107, 2011
- 9) Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 43:1716-1730, 2015
- 10) 尾本美代子, 五十野桃子, 藤原和哉, 他. メトホルミン血中濃度を追跡し救命した乳酸アシドーシスの1例. *日本内分泌学会誌* 89:90, 2013
- 11) Stage TB, Brøsen K, Christensen MM. A Comprehensive Review of Drug-Drug Interactions with Metformin. *Clin Pharmacokinet* 54:811-824, 2015
- 12) Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 19:80-83, 2006