〈症例報告〉

高容量ステロイドと筋弛緩薬で急性横紋筋壊死による 遷延性筋麻痺を生じた高齢者の1例

佐藤 輝彦 高橋 和久 大熊 泰之* 水野 美邦*
能戸 幸司 片江 正治 檀原 高 福地義之助

〈要 約〉 症例は多量の膿性痰を伴う喘鳴，呼吸困難で入院した82歳の男性．全肺野で著明な喘鳴を聴取した為，抗生剤に加えステロイド（総量：hydrocortisone；1250mg，methylprednisolone；4250mg）を投与．筋弛緩剤（vecuronium bromide，総量；776mg）使用下に人工呼吸管理を開始した．その後10日で感染を制御できた為，人工呼吸の離脱を計るが四肢筋及び呼吸筋麻痺が遷延，第13病日には褐色尿も出現した．CK：1,500IU/l，ミオグロビン>2,000ng/ml と高値，筋生検にて横紋筋融解を確認．電気生理学的検査では神経筋接合部病変と筋病変の混在が示唆された．

以上より，ステロイドと筋弛緩剤による急性横紋筋壊死と診断した．その後筋力は徐々に回復し，3カ月後に人工呼吸器を離脱．6カ月後に杖歩行にて退院した．従来より喘息重責発作等の際，ステロイドと神経筋遮断薬の併用による全身の筋力低下の報告があり，特に肝腎機能の低下した高齢者の人工呼吸管理では注意を要すると考えられた．

Key words：ステロイド，筋弛緩薬，急性横紋筋壊死，高齢者，人工呼吸管理

（日老医誌 2000；37：250—254）

緒 言

呼吸器内科領域においては，重症呼吸不全患者の人工呼吸管理をする上で，筋弛緩薬はしばしば使用される．今回，我々は多量の膿性痰を伴う喘鳴・呼吸困難で入院した高齢者に対し，気管支攣縮を改善する目的で神経筋遮断薬に加えて，高容量のステロイドを併用後，遷延する筋力低下を来とし，長期間に及ぶ人工呼吸管理を必要とした高齢者の1例を経験したので，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

症例：82歳，男性．

主訴：多量の膿性痰，喘鳴，呼吸困難．

現病歴：1998年5月8日より，38℃台の発熱を伴う喀痰・咳嗽が出現．近医を受診し，消炎鎮痛剤及び抗生剤を投与されたが，症状が進行．5月11日当院を紹介され，独歩にて受診．肺炎の診断のもと緊急入院となった．

既往歴：71歳；高血圧，緑内障．81歳；肺炎，糖尿病．

家族歴：弟；慢性骨髄性白血病，糖尿病

入院時現症：身長167cm．体重96kg．体温37.8℃．脈

Table 1 Laboratory findings on admission

Peripheral blood : RBC $4.22 \times 10^{12}/L$, Hb 13.5 g/dL, Ht 40.4%, Plt $94 \times 10^9/L$, WBC $7.6 \times 10^9/L$ (<u>Band 12.5%</u> , Seg 73.0%, Lympho 7.0%, Mono 3.0%, Eosino 3.0%, Baso 0.5%), <u>ESR 20 mm</u> (1 Hr.)
Blood chemistry : ALP 123 IU/L, GOT 23 IU/L, GPT 20 IU/L, LDH 402 IU/L, γ -GTP 22 U/L, <u>CK 106 IU/L</u> , ChE 1006 IU/L, T-Bil 0.57 mg/dL, TP 5.9 g/dL, Alb 3.6 g/dL, BUN 17 mg/dL, Creat 0.72 mg/dL, UA 5.4 mg/dL, T-Cho 156 mg/dL, <u>Glu 170 mg/dL</u> , Na 137 mEq/L, K 3.9 mEq/L, Cl 106 mEq/L, <u>CRP 6.2 mg/dL</u> , <u>Ccr ; 41.5 mL/min</u>
Urine : sugar (-), <u>protein (2+)</u> , bilirubin (-), keto-body (-), occult blood (-), pH 5.5, s.g. 1.024 sediment : RBC 1—5/HPF, WBC 1—5/HPF, <u>hyalin casts (2+)</u> , <u>granular casts (+)</u> .
Blood Gas Analysis (room air) : pH 7.411, <u>PaO₂ : 58.5 Torr</u> , PaCO ₂ : 43.9 Torr, HCO ₃ ⁻ : 27.4 mEq/L, SaO ₂ : 90.1 %

拍78/分，整．呼吸数17/分．貧血，黄疸なし．前胸部で wheeze を，右側胸部で coarse crackles を聴取した．腹部には異常を認めず．両側下肢に軽度の浮腫を認めた．神経学的所見には異常を認めなかった．

検査所見を Table 1 に示す．血清生化学検査では CK 106IU/l と軽度の上昇，グルコース170mg/dl，CRP 6.2 mg/dl と高値を認めた．また，クレアチニンクリアランスの軽度低下を認めた．室内気における血液ガス分析検査で，PaO₂:58.5Torr と低酸素血症を認めたため，酸

T. Sato, K. Takahashi, K. Noto, M. Katae, T. Danbara, Y. Fukuchi：順天堂大学呼吸器内科

*Y. Okuma, Y. Mizuno：同脳神経内科

受付日：1999. 6. 21, 採用日：1999. 9. 16

Fig.1 Chest X-ray film on admission, showing mild cardiomegaly and infiltrative shadows in both lung fields.

素投与（鼻カスラ0.5l/分）を開始した。

胸部X線写真をFig.1に示す。軽度心拡大，右中下肺野及び左下肺野に浸潤影を認めた。

入院後経過：入院後経過をFig.2に示す。

入院時；肺炎の診断の下，抗生剤（meropenem trihydrate 0.5g/日）を開始した。

第2病日；21時頃より，呼吸状態の急激な悪化を認めた。全肺野で著明な wheeze を認め，多量の粘稠な膿性痰を自己喀出しきれない状態であり，hydrocortisone 250 mg を投与，同時に挿管・人工呼吸管理を開始した。気管支鏡にて気管支内腔を観察した所，右上葉支，中葉支及び左B⁶内腔は喀痰により閉塞。また，右底幹は高度

な浮腫状変化を来しており，全周性に狭窄していた。気管支鏡によるトイレットリングを施行するが，気道内圧は高く，また頻回にファイティングを生じた為，鎮静剤使用と同時に，筋弛緩剤（vecuronium bromide 1mg/時）の持続投与を開始した。

第12病日；controlled mechanical ventilation（一回換気量450ml，呼吸数25/分，PEEP 5cm H₂O，FiO₂ 0.4）にて呼吸状態安定。CRP 0.3mg/dl と感染を制御できた為，鎮静剤，筋弛緩剤を中止し，人工呼吸の離脱を開始したが，その後も四肢筋及び呼吸筋麻痺が遷延した。投与した薬剤の総量は，hydrocortisone；1250mg，methylpredonisolone；4250mg，vecuronium bromide；776mgであった。第13病日；意識は清明となったが褐色尿が出現。CK：1,500IU/l，ミオグロビン>2,000ng/ml と高値を認めた。

第16病日；気管切開術を実施。その際，同時に前頸筋群の一部を生検したところ，Fig.3に示す如く筋束の群萎縮，炎症細胞浸潤は存在しなかったが，著明な横紋筋融解の所見を認めた。一方，第19病日及び第33病日に実施した電気生理学的検査の結果を，Table 2 及び Fig.4に示す。末梢神経刺激伝導検査では，伝導速度は正常であったが，M波振幅の減少を認めた。第19病日には，1 Hz以上の頻回反復神経刺激でM波振幅の減衰を認め，神経筋接合部病変が示唆された（Fig.4A）。しかし，臨床的に筋弛緩が持続していた第33病日には，同所見は認められなかった（Fig.4B）。一方針筋電図では，低振幅で持続の短いmotor unitを認め，筋原性変化が示唆された。以上本例に於いては，責任病巣として神経筋接合部及び筋自体の双方の異常が想定された。

Fig.2 Clinical course of the patient

Fig. 3 Muscle biopsy specimens obtained from anterior-cervical muscles, showing obvious rhabdomyolysis without either grouping atrophy of muscle fibers or infiltration of inflammatory cells. (a) Hematoxylin-eosin stain (40×), (b) PTAH stain (200×)

Table 2 Result of electrophysiological examination

	19 hospital day	33 hospital day
MCV		
lt. ulnar nerve	50 m/s	47.6 m/s
lt. median nerve	47.3 m/s	54.3 m/s
CMAP		
lt. ulnar nerve	<u>2 mV</u>	6.3 mV
lt. median nerve	<u>0.4 mV</u>	<u>2.9 mV</u>
needle EMG		
Rest		
APB	(-)	fibrillation (+)
Biceps	(-)	fibrillation (±)
Quad	(-)	positive sharp (+)
TA	(-)	positive sharp (+)
MUPs (voluntary)		
ARB	<u>L</u>	<u>L & S</u>
Biceps	<u>L</u>	<u>L & S, P</u>
Quad	<u>NR</u>	<u>S, P</u>
TA	<u>L</u>	<u>S, P</u>

MCV: motor conduction velocity. CMAP: compound muscle action potential. APB: abductor pollicis brevis. Quad: quadriceps. TA: tibialis anterior. MUPs: motor unit potentials. L: low amplitude MUP. S: short duration MUP. P: polyphasic MUPs. (-): no abnormal activities. activities. NR: no recruitment.

その後も呼吸筋麻痺は遷延し、粘稠な喀痰による気道閉塞を生じる等、喀痰の自己咯出が困難であり、長期にわたる気管支鏡下トイレットリングを必要とし、人工呼吸器を完全に離脱するまでに約3カ月を要した。四肢筋力は遠位筋から徐々に回復し、約2カ月で介助歩行が可能となり、積極的なリハビリテーションにより約6カ月後、杖歩行にて退院が可能となった。

Fig. 4 Repetitive stimulation of median nerve (interval: 3Hz) on the 19 hospital day, showing waning pattern suggestive of involvement of neuromuscular transmission (a). In contrast, only an equivocal findings were observed on the 33 hospital day although prolonged quadriplegia was continued (b).

考 察

本例は、重症肺炎に伴う気道攣縮に対し、抗生剤と共にステロイドの大量投与がなされ、更に、人工呼吸管理に際し、vecuroniumを持続使用した後、遷延する四肢及び呼吸筋麻痺を呈した症例である。同様の症例は、1977年、MacFarlaneらの報告した喘息重発作の24歳女性に対し大量ステロイドと筋弛緩薬(pancuronium)投与後に麻痺が遷延した症例¹⁾以来、しばしば散見される。基礎疾患としては喘息重積発作の頻度が高いが、外傷、心肺疾患の呼吸管理に伴って生じる報告例もある^{2)~5)}。

本例では当初、脳血管障害やcentral pontine myelinolysisが疑われ、頭部CT・MRIが施行されたが、有意な所見に乏しく否定的であった。また、ステロイドミオパチーも鑑別に挙げられたが、本例では薬剤投与から症状出現までの期間が短く、また血清CK上昇を伴う横紋筋融解を呈した点から否定的であった⁶⁾。一方、重篤な感染状態にあったことから、敗血症と多臓器不全に伴うcritical illness polyneuropathy⁷⁾も鑑別診断として考慮されたが、その後に実施された電気生理学的検査並びに筋生検により、神経筋接合部、並びに筋自体の病変が示唆されたため否定された。

非脱分極性筋弛緩薬は、神経筋接合部終板のアセチルコリン受容体に結合し、アセチルコリンの働きを競合的に阻害し、筋弛緩をもたらす薬剤である。vecuroniumは主として肝臓で代謝される為、腎機能障害はvecuroniumの作用時間には殆ど影響しないとする説がある一方、vecuroniumの代謝産物である3-desacetylvecuroniumの腎排泄の低下による血中濃度残存などが原因で麻痺が遷延するとの報告もある⁴⁾⁸⁾。しかし、本例では電気生理学的検査で神経筋接合部と筋自体の病変の混在が

示唆され、筋生検で横紋筋融解の所見を認めたことから、単純なる薬効遷延のみでは説明が不可能だと思われた。本症例は最終的に、筋生検、筋電図から、急性横紋筋壊死による遷延性筋麻痺と診断した。

文献上、急性横紋筋壊死はステロイド単独でも生じ、その総投与量を問題とする報告や⁹⁾、また、アミノグリコシド系抗生剤や非脱分極性筋弛緩剤との併用でその発症の頻度が増加するとの報告がある³⁾。一方、患者側の素因として、何らかの潜在性 myopathy の存在を考慮する意見¹⁰⁾など、正確な発症機序は今のところ不明である。本例に於いては、①ステロイドや筋弛緩剤などの薬剤による筋自体への直接作用、あるいは②ステロイドと筋弛緩剤との相互作用に、③肝腎機能の予備能低下などの患者背景が加わり生じたものと推察された。尚、本例で使用したカルバペネム系抗生剤 meropenem に関しては、検索し得た限り今回の様な急性横紋筋壊死の報告はなされていないが、薬剤相互作用の点で留意する必要があると思われた。

海外においては、本症例の如く筋弛緩剤による筋麻痺の遷延した報告例は散見されるが、その一方で、筋弛緩薬の長期使用にもかかわらず、特別な問題なく良好な人工呼吸管理を施行し得た症例もまた多く存在する。菅井は、筋弛緩薬使用に際しては、中止後に何らかの原因によって骨格筋の麻痺の遷延する可能性を常に考慮し、①神経筋遮断のモニターを行う、②十分な鎮静を行い、投与する筋弛緩薬の量を最小限にとどめるといった注意を払う必要性を説いている¹¹⁾。特に、肝腎機能をはじめ、予備能の低下した高齢者の人工呼吸管理を行う際、本合併症も念頭に置き、薬剤投与量に留意するべきと考えられた。

謝辞：本例の病理組織標本を検討して頂いた、関東労災病院病理検査科、植草利公先生に深謝致します。

文 献

- 1) Macfarlane IA, Rosenthal FD: Severe myopathy after status asthmaticus. *Lancet* 1977; ii: 615.
- 2) Leatherman JW, Fluegel WL, David WS, Davies SF, Iber C: Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1686—90.
- 3) Op de Coul AA, Lambregts PC, Koeman J, van Puyenbroek MJ, Ter Laak HJ, Gabreels-Festen AA: Neuromuscular complications in patients given Pavulon (pancuronium bromide) during artificial ventilation. *Clin Neurol Neurosurg* 1985; 87: 17—22.
- 4) Segredo V, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Caldwell JE, Miller RD: Prolonged neuromuscular blockade after long-term administration of vecuronium in two critically ill patients. *Anesthesiology* 1990; 72: 566—70.
- 5) Zochodne DW, Ramsay DA, Shlley S, Moffatt S: Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle Nerve* 1994; 17: 285—92.
- 6) 山本剛司, 水野美邦: Cushing 症候群およびステロイドミオパチー. *神経内科ハンドブック* (水野美邦編) 第2版, 医学書院, 東京, 1993, p746
- 7) Zochodne DW, Bolton CF, Wells GA, Gilbert JJ, Hahn AF, Brown JD, et al.: Critical illness polyneuropathy. A complication of sepsis and multiple organ failure. *Brain* 1987; 110: 819—41.
- 8) Pollard BJ, Doran BR: Should vecuronium be used in renal failure? *Can J Anaesth* 1989; 36: 602—3.
- 9) Hanson P, Dive A, Brucher JM, Bisteau M, Dangois M, Deltombe T: Acute corticosteroid myopathy in intensive care patients. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1371—80.
- 10) 秋山克徳, 篠原幸人, 高木繁治, 川名明彦, 神尾和孝: 気管支喘息重責発作に対するハローセン麻酔・筋弛緩薬併用による長期呼吸管理中に発症した neuromyopathy の2症例. *臨床神経* 1992; 32: 287—292.
- 11) 菅井直介: 神経筋遮断薬の長期使用後に見られる筋麻痺. *麻酔* 1992; 41: 2—10.

Abstract

A Senile Case of Acute Necrotizing Myopathy Presenting Prolonged Severe Muscle Paralysis Due to High Dose Glucocorticoid and Muscle Relaxant

Teruhiko Sato, Kazuhisa Takahashi, Yasuyuki Okuma*, Yoshikuni Mizuno*, Koji Noto
Masaharu Katae, Takashi Dambara and Yoshinosuke Fukuchi

An 82-year old man was admitted with dyspnea, productive cough and wheezing. In addition to antibiotics (meropenem trihydrate 0.5g/day), glucocorticoids (hydrocortisone 1,250mg, methylpredonisolone 4,250mg) were administered for the severe bronchospasms. Since his respiratory condition deteriorated, he underwent mechanical ventilation using a muscle relaxant (vecuronium bromide, total dose 776mg) in combination with high dose glucocorticoid.

As his pneumonia improved on the 10th hospital day, we started weaning him from the ventilator. However, we were unable to complete weaning from the ventilator because of prolonged quadriplegia and paralysis of the respiratory muscles. A few days later, myoglobinuria appeared. Electrophysiological examinations suggested the involvement of both neuromuscular junctions and muscles. Muscle biopsy showed rhabdomyolysis. Acute necrotizing myopathy was diagnosed due to high doses of glucocorticoid, muscle relaxant, or both. He required about 3 months to be weaned from the mechanical ventilation, and another 3 months to leave the hospital.

Based on our experience, we should consider acute myopathy as an adverse effect of glucocorticoids, muscle relaxants or both in elderly patients who require mechanical ventilation.

Key words : *Steroid, Muscle relaxant, Acute necrotizing myopathy, Senile, Mechanical ventilation.*
(Jpn J Geriat 2000 ; 37 : 250—254)

Department of Respiratory Medicine and Neurology*

Juntendo University School of Medicine, 2-1-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421 JAPAN