横紋筋融解症の病態と臨床

はじめに

横紋筋融解症 (rhabdomyolysis, Rhab-m) は、骨格筋 (細胞) の変性・壊死により、形質内成分のミオグロビン (myoglobin, Mb), クレアチンキナーゼ (CK), カリウム (K) などが大量に血中・尿中へ放出され形成される病態である。臨床的には尿中 Mb の排泄量が増加し異常色 (暗色, 赤色, コーラ色) 尿を来とし, 急性発症・重症例では二次性の電解質異常を生じ, 心肺循環障害と腎不全から多臓器不全を併発し, 致命的となる^{1)~4)}。年齢, 性別, 人種に関係なく発生し, 地震災害では, 死亡者の多くが建物の崩壊による圧挫性筋壊死により腎不全を惹起するため, 災害と救急医療との関連領域においてその認識も高まっている。

さて, Rhab-m の病因は多彩であり, 大きく外傷性と非外傷性 (薬剤起因性, 代謝性, 感染性ほか) に分類されるが (Table 1)⁵⁾, 多数の報告が毎年なされるため全てを網羅することは困難である。最近ではメタボリック症候群に関連した薬剤起因性, とくに使用頻度の高い脂質異常症治療薬 (hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; HMG-CoA 還元酵素阻害薬, フィブレート系薬剤等) やニューキノロン系抗菌薬 + 併用薬による副作用, また複雑な社会環境と関連し向精神薬投与と自己中断による悪性症候群に伴う Rhab-m の増加等も注目されている。

Rhab-m の病態と診断

急性 Rhab-m では筋痛, 筋力低下と多くは骨格筋の硬結, 腫脹が発現し, 全身とくに下腿を中心に出現する。細胞内に細胞外液が急速に移動すると急激な筋腫脹を併発し, 高度になると同一筋膜内の血管を圧迫し虚血性筋障害を引き起こす悪循環となり, 筋細胞内 Na 濃度の上昇による急激な細胞外液の細胞内への移行によるコンパートメント症候群⁶⁾が生ずる場合がある。

その診断, 治療, 予後判定には, 病初期から筋細胞内成分が大量・急速に血中へ漏出することによる高 Mb 血症と Mb 尿症の確認と追跡が最も重要となる。Mb (分子量 7,500; 正常血中 Mb 値は, 約 60~80 ng・

m^l⁻¹以下) は酸素運搬能を有する蛋白で, 骨格筋や心筋に存在し, 筋細胞の崩壊のみならず細胞膜の透過性亢進により, 容易に血中に漏出し尿中に排泄される。血中 Mb 濃度は, 筋障害のごく初期から全身の筋障害の程度に相関して上昇する。また正常尿中 Mb 値は 12 ng・m^l⁻¹以下とされ, 数百 ng・m^l⁻¹を超えると赤色となり, 肉眼的に識別可能となるが, 試験紙法による尿潜血反応が陽性となり, Hb 尿を含む他の色素尿との鑑別が必要となる¹⁾。他の色素尿との鑑別点は, 遠心分離後の血清が赤褐色であることにより確認される。血清 CK や乳酸脱水素酵素 (lactate dehydrogenase, LD) の異常高値も特徴的であるが, それらの血中濃度の上昇と推移は, 融解直後にほぼ最大となる Mb に比べて遅延し, 急性 Rhab-m では病因が持続しない限り血清 CK 値は発症 2 日目, LD は 5 日目位におおよそ最大値となる。ゆえに, Rhab-m における腎不全発症と高 CK 血症との相関は, 複合的な諸因子が存在するため血清 CK 値は通常一指標にしか過ぎないが, 臨床的には 50,000 IU・m^l⁻¹以上の異常値持続が腎不全への危険因子と考えるべきである⁴⁾。他方, CK や LD の分画検査は Rhab-m の程度をあまり反映せず, 心筋や肺障害性による異常値との鑑別には慎重さを要する。また腎不全例では血中クレアチニン (creatinine, CRN) や尿素窒素値の上昇, CRN クリアランスの低下などがみられ, 高リン血症, 高 K 血症, 低 Ca 血症などの電解質異常もみられる。

Rhab-m では, 筋細胞の障害により Mb 放出, 乳酸, 尿酸等の血中濃度上昇と筋組織への急速な水移行が起こり, Mb 血症, 乳酸アシドーシス, 高尿酸血症と脱水が出現する。

すなわち, Rhab-m における腎障害の発症機序は筋から放出された Mb を中心とした複合的な異常症である。Mb は一般の低分子蛋白質と同様に糸球体を通過し, 尿細管で一部再吸収される。とくに酸性尿下では Mb は腎毒性を有するヘマチンとなり, 尿細管障害を発症する。また筋崩壊により, 尿素サイクルの異常を来とし, 産生が増加した尿酸が結晶化することによる尿細管閉塞も腎障害を助長する。また, Mb による腎の血管収縮作用も推測され, この血流低下は腎内プロ

Table 1 横紋筋融解症の病因

外傷性/虚血性

- ・ 圧迫性壊死
- ・ 急性動脈閉塞
- ・ 外科手術
- ・ 電気ショック
- ・ その他(空手等)

非外傷性

- ・ 薬物：麻酔薬、脂質異常症治療薬、免疫抑制薬、向精神薬、有機溶媒ほか
- ・ 過重負荷運動/動作：マラソン・行軍、過剰な身体トレーニング、痙攣(てんかん発作、熱性痙攣)、喘息の重積ほか
- ・ 毒物：O-157等の一般細菌・蜂・蜘蛛・魚・蛇の毒素、アルコールほか
- ・ 先天性骨格筋疾患：筋ジストロフィー、ミトコンドリア筋症ほか
- ・ 代謝性ミオパチー：糖質・脂質代謝障害ほか
- ・ 炎症性(自己免疫性)ミオパチー：多発・皮膚・封入体筋炎ほか
- ・ 感染症：細菌(溶連菌等)・ウイルス(コクサッキー等)・寄生虫による感染症
- ・ 代謝異常状態：低K血症(甘草中毒、副腎・甲状腺機能低下ほか)、高Na血症ほか
- ・ 極限の全身悪化状態(critical illness myopathy)

(Schulz VE, 1982⁵⁾を改編)

スタグランジンの産生低下、バソプレッシンの過剰分泌などの関与も加わり、腎虚血を引き起こし、これが腎障害を加速させる。腎虚血に加え、細胞外液の筋細胞内への急速移動に伴う脱水、活性酸素種(reactive oxygen species, ROS)発生に伴うミトコンドリア(mitochondria, Mt)機能異常と乳酸アシドーシスの併存は腎障害をさらに助長する。

Rhab-mの病因 一とくに薬物性要因を中心に

本症を来す病因は多彩であり(Table 1)⁵⁾、また臨床現場の各種薬剤との関係も極めて多い。

1) 全身麻酔薬

全身麻酔でごく稀に出現する悪性高熱症(malignant hyperthermia, MH)は、主に吸入麻酔薬と脱分極性筋弛緩薬の併用にて誘発される^{6),7)}。先天性要因が加味されたものもあり、筋ジストロフィー(progressive muscular dystrophy, PMD)や先天性ミオパチーの一部中心核病の染色体19番のリアノジン受容体異常症、筋緊張性PMDを含む家族例等がある。感受性検査としてカフェイン試験が行われることもある。MHでは筋細胞内Ca濃度の急激な上昇を認め、高熱とともに

Rhab-m、腎不全、多臓器障害に至り重篤となる。従来より全身管理に加え、特殊薬剤としてダントロレンの慎重な経静脈性投与等が試みられている。

2) 向精神薬

悪性症候群(neuroleptic malignant syndrome)の多くは、ブチロフェノン系(ハロペリドールほか)ならびにフェノチアジン系(クロルプロマジンほか)向精神薬等の抗ドパミン(dopamine, DA)作用薬投与中や突然の投与中断によって引き起こされる^{7),8)}。その発症機序は視床下部、大脳基底核、脳幹のDA受容体における急速な遮断が原因とされる。すなわち、高熱、頻脈、発汗等と筋拘縮、振戦が出現し、代謝的に脱水やケトosisが進行すると、広範なRhab-m、精神症状、意識障害から死に至る例も少なくない。一方、精神科薬物治療と過飲による水中毒との関係でのRhab-mもある⁹⁾。

3) 脂質異常症治療薬**(1) HMG-CoA還元酵素阻害薬**

本薬剤は、強力なコレステロール(cholesterol, Chol)合成障害作用を有し、メバロン酸(mevalonic acid, MA)→ユビキノン(ubiquinone, Ubiq)生成も抑制し、筋肉細胞のCholとUbiq含量を同時に減少させる。その結果、細胞膜Chol含量の低下による膜透過性の亢進、筋形質膜の形成・維持機能の障害、MAからUbiq合成不足による細胞内Mt機能障害が発生する^{1),10)~12)}。Mt脳筋症でも時に急性Rhab-mを示す例がある¹³⁾。本薬剤は使用頻度が高く、副作用の報告も多いが、軽度の血清CK値上昇や一過性筋痛の出現があっても、Rhab-mの発症は稀である。他の脂質異常症治療薬、免疫抑制薬、腎不全状態での併用は筋障害を助長する¹⁴⁾。

(2) クロフィブラート(clofibrate)系薬剤

本薬剤により用量依存性に筋障害は発現すると考えられるが^{1),2)}、単独投与よりもHMG-CoA還元酵素阻害薬、ニコチン酸製剤、免疫抑制薬等との併用や腎不全合併例により発症するといわれる¹⁵⁾。

4) ニューキノロン系抗菌薬

本薬剤の服用後早期に、ときに投与量と無関係に出現するといわれる。実際、酸性の非ステロイド系抗炎症薬(とくにプロピオン酸系等)との併用により、Rhab-mとともに痙攣と急性腎不全の合併例や悪性症候群の報告がある¹⁶⁾。

5) その他の薬物と一部の非薬物性要因

その他、薬物の乱用(コカイン、アンフェタミン、ヘロイン等の使用または過量)、アルコール(alcohol, Alc)中毒等がある。

とくに慢性Alc中毒例での過飲は、元来存在する榮

養状態の低下が影響し、グリコゲン代謝障害からMt代謝異常が加わり、筋線維内のエネルギー枯渇危機が生ずる¹⁷⁾。またAlc代謝で増加するアセトアルデヒドにより反応性ROSが細胞膜、蛋白へ障害を与える。この代謝性異常症以外に、泥酔による意識障害とせん妄状態、打撲による筋挫滅等も加わることが推測される。

また、慢性Alc中毒症例では神経症状としてせん妄振戦、痙攣発作、Wernicke-Korsakoff症候群、低K血症等多様に関与し、Rhab-mの解釈は一元的ではない。なお、胃腸薬PPI(オメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾール他)もRhab-m、高CK血症の発現に関与する。

一部の非薬物性要因では、マラソンや体操等の激しい持続的運動負荷、てんかん・痙攣発作、熱中症、筋虚血・壊死(動脈閉塞、深部静脈血栓症等)、代謝性骨格筋疾患等に注意すべきである。とくに強直性間代性痙攣発作は、数万単位にも及ぶ高CK血症を来すこともある。また、高血清Na値と高CK血症は、通常高Na血症時に出現し、低値の場合はむしろ水中毒症や血清Na値が110 mEq・m⁻¹前後になった場合の痙攣発作などが関連して、高CK血症になる可能性が推察される。

また、炎症性因子とRhab-mの細胞レベルでの関係は、炎症性サイトカイン産生等との関連性が考えられるが、むしろ二次的で極一過性な要因というのが常識的である。

Rhab-mの治療

Rhab-mの治療には早期診断が大切であるが、特別な治療はなく、全身管理技術の発展が本症を治療・救命する重要な要因である。

薬物性では直ちに原因薬剤の服用を中止し、引き続き脱水の評価と重症度の判定が必要である。軽症例では飲水指導で充分であるが、中等症以上では積極的治療を要する。

重症度の判定には全身状態、脱水所見、とくに血清Mb値に加え、CK値、LD、AST、pH、電解質等の生化学的検査成績を参考に総合的に判断するが、簡易なのはCK値の評価である。まず血清CK値が10,000 IU・m⁻¹以上では補液を積極的に行い、早期に大量に水分を摂取すれば、多くはMbが腎臓から急速に排出される。筋肉壊死が明らかに高度の場合は、一般的には重篤な熱傷患者と同程度の水分量を必要とし、脱水に対し生理的食塩水の投与(状況が落ち着くまで数リットルの補液)を行い、循環動態の安定化を図る。酸性

尿の下で析出するヘマチンは尿管障害の原因となるため、尿のアルカリ化(pH 6.5以上)は必須で、酸性尿の防止に通常はマニトールやNaHCO₃が用いられる。尿の酸性化を助長するループ系薬剤(フロセミド)の使用は注意を要する。尿量は300 ml・hr⁻¹(1.5 ml・kg⁻¹・hr⁻¹)を約3日間、Mb尿の消失するまで維持し、肺水腫等の予防に中心静脈圧の測定を要する。明らかに腎機能障害を伴う例では、早急に血液透析導入をする¹⁸⁾。なお、脂質異常症治療薬の薬剤起因性の筋融解症では、血液透析は稀である。

高K血症は心電図モニターで厳重な監視と治療が必要である。悪性高熱症では、筋細胞内Ca濃度の抑制を狙い、ダントロレンが使用されることがある。また大腿筋を中心としたコンパートメント症候群に対する筋膜切開は有効であるが、感染機会を助長する可能性や再血液還流による筋崩壊産物の急激な血管内流入による危険等があるため、慎重さを要する。

おわりに

Rhab-mの病態、臨床・治療を簡潔に要約した。本病態は早期発見、早期治療が肝要であり、臨床現場では多彩な病因と臨床症状の把握が必須である。

本論文の一部は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費(17指10 to KS, 20委13 to TI)によった。

佐橋 功*¹, 衣斐 達*²

*¹ 愛知医科大学メディカルクリニック神経内科

(〒461-0005 愛知県名古屋市中区東桜2-12-1)

*² 愛知医科大学看護学部病態治療学

(〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21)

Pathogenesis and clinical features of rhabdomyolysis

Key words: ① rhabdomyolysis, ② CK, ③ renal failure

Ko Sahashi*¹, Tohru Ibi*²

*¹ Department of Neurology, Aichi Medical University Medical Clinic
2-12-1 Higashisakura, Higashi-ku, Nagoya, Aichi 461-0005, Japan

*² Division of Pathophysiology & Therapeutics, Department of Nursing, Aichi Medical University School of Medicine
21 Karimata, Yazako, Nagakute-cho, Aichi-gun, Aichi 480-1195, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2009;16:242~245.

文 献

- 1) Poels PJ, Gabreëls FJ. Rhabdomyolysis: a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg. 1993;95:175-92.
- 2) 熊本俊秀. 中毒性ミオパチー(薬物, 毒素によるミオパチー)横紋筋融解症. 日本臨牀別冊 骨格筋症候群(下). 大阪: 日本臨牀社; 2001. p. 235-8.
- 3) 熊本俊秀. 中毒性ミオパチー(薬物, 毒素によるミオパチー)壊死性ミオパチー. 日本臨牀別冊 骨格筋症候群(下). 大阪: 日本臨牀社; 2001. p. 239-42.
- 4) 牛尾修太, 武居哲洋, 伊藤敏孝, 他. 腎不全を回避できた著しい横紋筋融解症の2症例 —血清CK高値で急性腎不全発症は予測できるか? 日集中医誌. 2009;16:299-303.
- 5) Schulze VE Jr. Rhabdomyolysis as a cause of acute renal failure. Postgrad Med. 1982;72:145-7.
- 6) 楠 進, 川井 充, 神宝知行. 向精神薬服用による長時間臥床後に出現したgluteal compartment syndromeの1例. 神経内科. 1983;19:595-8.
- 7) Buckley PF, Hutchinson M. Neuroleptic malignant syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1995;58:271-3.
- 8) 高木昭夫. 悪性高熱, 悪性症候群. 新筋肉病学. 東京: 南江堂; 1995. p. 789-95.
- 9) 長嶺敬彦. ここが危険だ! 精神科薬物療法. 水中毒と横紋筋融解症. 臨精薬理. 2005;1:111-3.
- 10) 濱野忠則, 武藤多津郎, 栗山 勝. 薬物の副作用による神経・筋障害. スタチンと横紋筋融解症. 日内会誌. 2007; 96:1646-51.
- 11) Laaksonen R, Ojala JP, Tikkanen MJ, et al. Serum ubiqui-
- none concentrations after short- and long-term treatment with HMG-CoA reductase inhibitors. Eur J Clin Pharmacol. 1994;46:313-7.
- 12) Corpier CL, Jones PH, Suki WN, et al. Rhabdomyolysis and renal injury with lovastatin use. Report of two cases in cardiac transplant recipients. JAMA. 1988;260:239-41.
- 13) Ohno K, Tanaka M, Sahashi K, et al. Mitochondrial DNA deletions in inherited recurrent myoglobinuria. Ann Neurol. 1991;29:364-9.
- 14) Smith PF, Eydeloth RS, Grossman SJ, et al. HMG-CoA reductase inhibitor-induced myopathy in the rat: cyclosporine a interaction and mechanism studies. J Pharmacol Exp Ther. 1991;257:1225-35.
- 15) 大村清隆, 沢岡 憲. 慢性腎不全患者にみられた高脂血症治療薬による横紋筋融解症の2例. 臨泌. 1994;48:506-8.
- 16) 森田 大, 前村憲太郎, 酒井泰彦, 他. Enoxacinとfenbufen併用服薬により全身痙攣と意識消失をきたし, 急性腎不全を合併した一例. 日内会誌. 1988;77:744-5.
- 17) Puntarulo S, Cederbaum AI. Chemiluminescence from acetaldehyde oxidation by xanthine oxidase involves generation of and interactions with hydroxyl radicals. Alcohol Clin Exp Res. 1989;13:84-90.
- 18) Kuroda M, Katsuki K, Uehara H, et al. Successful treatment of fulminating complications associated with extensive rhabdomyolysis by plasma exchange. Artif Organs. 1981;5:372-8.

受付日2009年1月13日
採択日2009年2月2日

今号のハイライト④

日集中医誌. 2009;16:245~247.

壊死性皮膚筋膜感染症に対する集学的治療

壊死性皮膚筋膜感染症(以下, 壊死性筋膜炎)は, 急激に発症し, 強い全身症状とともに皮膚の壊死を来す皮膚軟部組織感染症で, 高い死亡率と重篤な障害を来す¹⁾。また, 感染が引き金となって全身性炎症反応症候群が起こった病態を敗血症と定義されるように, この疾患の予後を決定する因子は感染制御の成否にかかってくる。しかし, 壊死性筋膜炎は, 臨床で比較的遭遇する率の高い蜂窩織炎との鑑別が困難なことがある。両者の鑑別点としては, 壊死性筋膜炎の場合, 皮膚の変化に乏しい初期には, 外観からは考えにくい激痛や治療(抗生物質など)に反応しにくい状態がこの疾患を疑うきっかけとなる。皮膚所見では, 患部は急速に進行し, 小水疱, 水疱, 点状出血から紫斑へと変化する。また, 皮下組織での感染も潜在的に進行し,

皮膚の壊死により微小血管が閉塞し, 皮膚の色調が変わり, 進行例では全身状態の悪化を必ず認める。一方, 蜂窩織炎は, 局所症状としての痛みは外観に比例し, 発赤や浮腫は明瞭, かつ治療(抗生物質)への反応も良好で, 全身状態の悪化は稀とされる。

壊死性筋膜炎の診断基準はStevens²⁾によるものがある。それによると, 確実例では, ①筋膜を含む軟部組織の壊死, ②以下の1つ以上の重篤な全身性病態; a: 死亡, b: ショック, c: disseminated intravascular coagulation, d: 呼吸, 肝, 腎機能障害を含む, ③無菌である部位からのA群連鎖球菌の検出とされている。また, 疑い例では, 前記の①+②に加え4倍以上のanti-streptolysin O antibodyの上昇, あるいは組織でグラム陽性球菌を確認できた場合としている。