乳酸アシドーシスと呼吸不全で死亡し、血漿メトホルミン濃度の著明高値が証明された一剖検例

戸塚 亮^{*1} 鈴木 秀鷹^{*1} 相原 史子^{*2} 櫻井うらら^{*3}
松尾 和廣^{*4} 寺岡 麻梨^{*1} 原 俊輔^{*1} 原田 尚重^{*1}

要約：メトホルミン関連乳酸アシドーシス (metformin-associated lactic acidosis, MALA) は広く知られているが、血漿中濃度測定と剖検の報告は少ない。今回、MALAを発症して死亡し、死亡前の血漿メトホルミン濃度が高値であった剖検例を経験したので報告する。症例は糖尿病でメトホルミン内服中の64歳、女性。嘔吐を主訴に救急搬送され、MALA、急性腎障害、肺炎の診断でICUに入室した。抗菌薬、人工呼吸器管理、腎代替療法を施行したが奏功せず死亡した。血漿メトホルミン濃度は51.9 mg/Lと高値であった。病理解剖で巣状融合性肺炎を認めたが、高度な乳酸アシドーシスの原因は指摘できず、MALAの診断に矛盾しなかった。血漿中濃度測定、病理解剖ともに行った症例は稀少で、MALAの診断には血漿メトホルミン濃度と臨床像の蓄積が重要であり、特異的な病理所見の有無の確認のためには、さらなる研究が待たれる。

Key words: ①lactic acidosis, ②metformin, ③autopsy

はじめに

メトホルミンは糖尿病の治療薬として広く使われており、有害事象として乳酸アシドーシス (metformin-associated lactic acidosis, MALA) があるが¹⁾、頻度は稀であるとされている²⁾。今回、常用量のメトホルミン内服中にMALAを発症し、呼吸不全と急性腎障害 (acute kidney injury, AKI) を伴い死亡した症例で、血漿メトホルミン濃度の著明な高値を証明し、病理解剖を行った稀な症例を経験したため報告する。

症 例

患者：64歳、女性。

主訴：嘔吐。

既往歴：糖尿病、パーキンソン病、Turner症候群、骨粗鬆症。

内服薬：メトホルミン1,500 mg/day、グリクラジ

ド40 mg/day、シタグリプチン25 mg/day、アルファカルシドール0.5 μ g/day、アレンドロン酸35 mg/week、レボドパ300 mg/day、カルビドパ30 mg/day。

現病歴：入院当日に自宅内で嘔吐しているところを家人に発見され、症状が改善せず救急要請された。前医へ搬送され、動脈血液ガス分析でpH 6.738, HCO_3^- 1.9 mmol/Lと著明な代謝性アシドーシスが指摘され、当院へ転院搬送された。

来院時現症：身長135 cm、体重38.9 kg、GCS E4V2M6、瞳孔3+/3+、血圧82/58 mmHg、心拍数96 /min、体温32.2℃、呼吸数25 /min、 SpO_2 97% (リザーバーマスク10 L/min)。低身長、翼状頸があった。

血液検査は、WBC 35,400/ μ L、Hb 9.6 g/dL、Ht 29.9%、Plt 37.7万/ μ L、AST 26 IU/L、ALT 7 IU/L、LDH 383 IU/L、BUN 110.3 mg/dL、Cr 7.33 mg/dL、Na 133 mmol/L、K 5.2 mmol/L、Cl 83 mmol/L、glucose 225 mg/dL、CRP 1.18 mg/dLと、炎症反応の上昇、貧血、著明な腎機能障害、高血糖があった。動脈血液ガス分析は、pH 6.791、 PaO_2 112.9 mmHg、

この論文は今号のハイライトで取り上げています。
江木 盛時。集中治療患者におけるメトホルミン関連乳酸アシドーシス。日集中医誌 2021;28:502-3.

^{*1}日本赤十字社武蔵野赤十字病院救命救急科、^{*2}同 薬剤センター、^{*3}同 病理部
(〒180-0023 東京都武蔵野市境南町1-26-1)

^{*4}東邦大学薬学部臨床薬学研究室 (〒274-8510 千葉県船橋市三山2-2-1)

受付日2021年3月3日
採択日2021年4月13日

PaCO₂ 14.8 mmHg, HCO₃⁻ 2.2 mmol/L, BE -31.1, 乳酸値24.7 mmol/L, アニオンギャップ32.5 mmol/Lと、著明な低二酸化炭素血症を伴う乳酸アシドーシスであった。

CT検査では両側性かつ背側優位に気道散布性の浸潤影が広がっていた。

救急外来で炭酸水素ナトリウムの投与、輸液、ノルアドレナリンの持続投与を施行したが、初期対応中に無脈性電気活動となり、気管挿管の上でアドレナリン1 mgを投与して自己心拍が再開した。その後、全身管理目的にICUに入室した。

ICU入室後経過：両側の肺炎、AKIと診断し、抗菌薬はセフトリアキソン2 g、レボフロキサシン750 mgを投与した。輸液負荷を行い、ノルアドレナリンは最大で約1.0 μg/kg/min、バソプレシンは2.4 units/hrで使用した。循環不全とMALAが原因と考えられる乳酸アシドーシス、AKIに対して持続血液透析(continuous hemodialysis, CHD)を透析流量5.0 L/hrで開始した。乳酸値の低下とアシデミアの改善傾向はあったが、効果が不十分であった。CHDから間欠血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)に変更して500 mL/minでさらに3時間施行したが、血行動態が不安定のため継続困難となった。乳酸値はピーク時の29.2 mmol/Lから13.0 mmol/Lまで低下し、pHも概ね正常化できていた(Fig. 1)。一方で低酸素血症が進行し、P/F比は入室時にPEEP 10 cmH₂O下で160.4だったものが来院10時間後にPEEP 15 cmH₂O下で47.3まで低下した。体外膜型肺(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)の導入も検討したが、家族と協議の結果希望がなく施行しなかった。低酸素血症の改善が乏しく来院14時間後に死亡し、病態究明のため遺族の同意により病理解剖を行った。後に死亡前に提出していた血漿メトホルミン濃度が51.9 mg/Lと著明に高値であったことが判明し、MALAと確定診断した。

病理解剖結果：肺重量は両側で増し、水腫と鬱血を伴った。両側肺の巣状融合性肺炎があり、病巣内に食物残渣様の異物を散見した。また、硝子膜形成も散見し、両側肺の気管支肺炎とARDSの初期像であった(Fig. 2)。腎臓には肉眼的に軽度の細顆粒状変化があり、組織学的には糖尿病性腎症の所見であった。糸球体は70%程度保たれていた。低身長、翼状頸、陥没乳頭、女性生殖器奇形、重複下大静脈があり、Turner症候群の所見であった。その他、乳酸アシドーシスに繋がる所見や死因となりうる所見はなかった。

考 察

メトホルミンは糖尿病の薬物治療の第一選択薬となっているビグアナイド薬であり、重大な有害事象にMALAがある¹⁾。診断はメトホルミン使用中の患者で乳酸値5 mmol/L以上かつ血液ガスにてpH 7.35未満の場合に考慮するが、発症頻度は稀であるとされ、死亡率は30～50%と高率である²⁾。治療法としては、メトホルミンの分子量が小さく蛋白結合率が低いことから血液透析で除去可能であるため³⁾、間欠的、持続的どちらの腎代替療法についても有効性を支持する報告がある⁴⁾⁵⁾。MALAに対する腎代替療法の積極的適応は乳酸値20 mmol/L以上、pH 7.0以下もしくは炭酸水素ナトリウムなどで対応不能な場合で、その他の治療は対症療法となる⁶⁾。

本症例はAKIで血漿メトホルミン濃度が上昇したことでMALAを発症し、臨床症状である嘔吐によって肺炎を合併した。乳酸アシドーシスに対しては厳密な循環管理を要するのみならず、腎代替療法の積極的適応であったが、その継続が困難だった。さらに肺炎および初期ARDSによる呼吸不全を合併していたため死亡した。他の死亡例の報告においても、腎代替療法を施行しても救命できず、かつ低酸素血症を合併していた症例があり⁷⁾、本症例の経過と類似した点を認めた。

頻用薬の重要な合併症であるにもかかわらずMALAの初期診断は困難で、血漿メトホルミン濃度と臨床像の蓄積が重要である。血漿メトホルミン濃度の測定が実施された症例の報告は少ないながら存在し、経時的に追跡したものもある⁵⁾⁷⁾。日本人の常用量使用における血漿メトホルミン濃度を少数患者で検討した報告では、薬物最高濃度は健常者と糖尿病患者ともに1.0 mg/L未満で海外の報告と大きな差は見られなかったとしている⁸⁾。血漿メトホルミン濃度の治療域は0.5～3.0 mg/Lで50 mg/L以上あると致死的であると考えられており⁶⁾、MALAの患者で血中濃度がわかるものについて260例が検証されている研究では、血漿メトホルミン濃度が43.0 mg/L以上の患者群の死亡率は33.8%であった⁹⁾。本症例の血漿メトホルミン濃度を当てはめて考えると、致死的な上昇として妥当であった。ただし、今回は死亡までの時間が短かったために経時的な追跡には至らなかった。

また、病理解剖が行われた症例の報告は稀少であり、著者の検索した範囲では本邦で死亡前の血漿メトホルミン濃度と病理解剖を両立した報告はなかった。現存する剖検例の報告を参照しても肉眼的、組織学的に病

Fig. 1 Clinical course of lactic acidosis
CHD, continuous hemodialysis; IHD, intermittent hemodialysis; Qb, blood flow rate; Qd, dialysate flow rate.

態を説明可能な所見を同定されていない¹⁰⁾。本症例でも同様に病理解剖においてMALA以外の乳酸アシドーシスの原因を示唆する所見はなかったため、診断に矛盾はなく、病理学的にMALAに特異的な所見は確認できなかった。

結 語

MALA, AKIおよび肺炎で死亡し、非常に高い血漿メトホルミン濃度も証明された剖検例を経験した。MALAの診断には血漿メトホルミン濃度と臨床像の蓄積が重要であり、特異的病理所見の有無の確認ためには、さらなる報告や研究が待たれる。

Fig. 2 Autopsy did not confirm the specific cause of lactic acidosis

a) Focal pneumonia, pulmonary edema, and congestion in macroscopic findings, b) Focal fusion pneumonia in microscopic findings (hematoxylin and eosin stain).

症例の報告について、書面で患者家族の同意を得た。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

文 献

- 1) Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. JAMA 2019;321:1926-7.
- 2) DeFronzo R, Fleming GA, Chen K, et al. Metformin-associated lactic acidosis: current perspectives on causes and risk. Metabolism 2016;65:20-9.
- 3) Graham GG, Punt J, Arora M, et al. Clinical pharmacokinetics of metformin. (N,N-dimethylbiguanide) in man. Clin Pharmacokinet 2011;50:81-98.
- 4) 大和田 玄, 岡野 弘, 木村康宏, 他. 持続的腎代替療法により救命しえたメトホルミンによる乳酸アシドーシスの一例. 日集中医誌 2019;26:273-4.
- 5) 尾本美代子, 五十野桃子, 藤原和哉, 他. メトホルミンの血中濃度を追跡し救命した乳酸アシドーシスの1例. 日内分泌会誌 2013;89(Suppl):90-1.
- 6) Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al; Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Extracorporeal treatment for metformin poisoning: systematic review and recommendations from the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. Crit Care Med 2015;43:1716-30.
- 7) Ozeki T, Kawato R, Watanabe M, et al. A fatal case of metformin-associated lactic acidosis. Intern Med 2016;55:775-8.
- 8) 岩瀬正典, 野原 栄, 佐々木伸浩, 他. 日本人常用量の塩酸メトホルミンの血中薬物動態の検討. 糖尿病 2004;47:197-201.
- 9) Boucaud-Maitre D, Ropers J, Porokhov B, et al. Lactic acidosis: relationship between metformin levels, lactate concentration and mortality. Diabet Med 2016;33:1536-43.
- 10) Bonsignore A, Pozzi F, Fraternali Orcioni G, et al. Fatal metformin overdose: case report and postmortem biochemistry contribution. Int J Legal Med 2014;128:483-92.

Abstract

A fatal autopsy case of metformin-associated lactic acidosis and respiratory failure with proven high plasma metformin concentration

Ryo Totsuka^{*1}, Hidetaka Suzuki^{*1}, Fumiko Aihara^{*2}, Urara Sakurai^{*3}, Kazuhiro Matsuo^{*4},
Mari Teraoka^{*1}, Shunsuke Hara^{*1}, Naoshige Harada^{*1}

^{*1}Department of Emergency and Critical Care Medicine, ^{*2}Department of Pharmacy,

^{*3}Department of Pathology, Japanese Red Cross Musashino Hospital

^{*4}Department of Clinical Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toho University

^{*1~3}1-26-1 Kyonancho, Musashino, Tokyo 180-0023, Japan

^{*4}2-2-1 Miyama, Funabashi, Chiba 274-8510, Japan

Metformin-associated lactic acidosis (MALA) is well known; however, only few studies have performed the blood concentration measurement of MALA and autopsy. We report a fatal autopsy case of MALA and respiratory failure wherein the plasma metformin concentration (PMC) was notably high. A 64-year-old female presented to our department with vomiting and was prescribed metformin for diabetes. She was admitted to the ICU after a diagnosis of MALA, acute kidney injury, and pneumonia. She died despite antibiotic administration, mechanical ventilation, and renal replacement therapy. Her PMC was remarkably elevated to 51.9 mg/L. Autopsy confirmed the presence of focal fusion pneumonia, but any specific cause of lactic acidosis was not found. This is a very rare case wherein both PMC measurement and autopsy were performed. Accumulation of PMC and clinical features are important for diagnosing MALA. Further reports and investigation are required to confirm whether specific pathological findings of MALA exist.

Key words: ①lactic acidosis, ②metformin, ③autopsy

J Jpn Soc Intensive Care Med 2021;28:532-6.