- 例. 呼吸と循環. 1998;46:919-24.
- 9) 山本 晋, 布施勝生, 成瀬好洋, 他. 特発性間質性肺炎を合併した不安定狭心症に対する冠動脈再建術の1治験例. 日心外会誌. 1992;21:566-9.
 - 10) 植木隆介, 奥谷 龍, 野間秀樹, 他. 心不全を契機に発症した間質性肺炎を合併した弁置換術の一症例. 日臨麻酔会誌. 2001;21:267. (会議録)
 - 11) 中川隆司, 青木啓一, 朝倉利久, 他. 開心術後に特発性間質性肺炎の急性増悪をきたした1例. JJTCS. 1999;47:155. (会議録)
 - 12) 谷本欣徳, 壺井英敏, 西田真彦. CABG術後, 第3病日に急性発症し死の転帰をとった間質性肺炎の1例. 山口医学. 1999;48:182. (会議録)
 - 13) 松村洋高, 橋本和弘, 小野口勝久, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)を合併した冠動脈疾患患者に対するOff-Pump CABGの2例. JJTCS. 2002;50:99. (会議録)
 - 14) 緒方孝治, 土屋幸治, 小澤英樹, 他. 間質性肺炎を合併した狭心症, 肺動脈弁閉鎖不全症に対しCABG, 肺動脈弁置換術を行った1例. JJTCS. 2001;49:28. (会議録)
 - 15) 長堀隆一, 佐々木達海, 橋本和弘, 他. 特発性間質性肺炎(IIP)を伴った大動脈閉鎖不全症の一手術例. JJTCS. 1999;47:115. (会議録)
 - 16) 山本 修, 吉田英生, 前谷 繁, 他. 開心術後にMRSA縦隔洞炎および間質性肺炎を合併した1例. JJTCS. 1999;47:210. (会議録)
 - 17) 尾形 徹, 小渡輝雄. 冠動脈バイパス術後発症した virus-associated hemophagocytic syndromeの1例. 日臨外会誌. 1998;59:666-9.
 - 18) 市原利彦, 藤井玄洋, 上田裕一. 特異な内科的疾患合併を有する心大血管手術の周術期管理. 日臨外会誌. 2004;65:435. (会議録)
 - 19) 山岡憲夫, 内山貴亮, 田川 努, 他. 特発性間質性肺炎を合併した肺癌切除例の検討—特に周術期, 退院後の管理について—. 日呼外会誌. 1998;13:15-21.
 - 20) 桑田裕美, 村杉雅秀, 前 昌宏, 他. 間質性肺炎像を有する原発性肺癌手術症例への周術期管理の検討. 日呼外会誌. 2002;16:333.
 - 21) 石井芳樹, 北村 諭. 特発性間質性肺炎急性増悪症例に対する好中球エラスターゼ阻害剤ONO5046の効果: 後期Ⅱ相試験の成績. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会. 平成8年度研究報告書. 1997:240-4.
 - 22) Abe S, Kurahara M, Okada D, et al. Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic fibrosis. Results of a pilot study. Chest (in submission)

受付日 2005 年 12 月 22 日
採択日 2006 年 1 月 25 日

今号のハイライト④

日集中医誌. 2006;13:206 ~ 209.

薬剤による横紋筋融解症の病態, 診断と治療

はじめに

本号においてアンギオテンシン変換酵素阻害薬による低ナトリウム血症, 横紋筋融解症を来した症例について収載されている¹⁾。横紋筋融解症は種々の機序で骨格筋が大量に壊死・融解し, 筋細胞成分が血液に流れ出した状態を意味する。骨格筋は他器官と異なり, 虚血や薬剤などの障害を比較的受けにくいとされている。しかし横紋筋融解症の記述は歴史的には古く旧約聖書の民族紀略にも認められ, エジプトでの多数の死亡者は大量のうずらを食べたことと関係しているといわれていた。しかし近年, 崩壊物による全身圧迫や crush syndrome, 熱中症・熱射病などの発熱, 脱水によるものや, 甲状腺機能低下症, 低カリウム血症など従来から知られていた原因の他, 各種薬剤の副作用として頻度が高くなってきており, 原因を全て網羅するのが難しいほど多岐にわたっている。

横紋筋融解症の定義²⁾

定義として骨格筋の壊死・融解により筋細胞由来の酵素〔クレアチンキナーゼ (CK), 乳酸脱水素酵素, AST, ALT やミオグロビン〕が血液中に認められる病態であり, 時に, 急性腎不全を伴うことがあるとされている。またその機序として, 種々の原因で筋細胞が障害されると細胞内にカルシウムが流入し, 細胞内カルシウム濃度が上昇することにより細胞が破壊される。骨格筋が大量に破壊・融解されると, 融解した筋肉から遊出したミオグロビンやその代謝産物であるヘム (ヘマチン) が血中に増加し, 尿細管細胞障害, 尿細管閉塞を来し, 時に急性腎不全を引き起こす。

臨床症状^{3),4)}

本症の3主徴は筋肉痛・筋力低下・ミオグロビン尿症であり, 急性, 亜急性～緩徐に発症する。急激に発症する筋肉の障害 (四肢の脱力感, しびれ, 筋肉痛, 時

に筋硬直や腫張)を主訴とすることが多い。

検査所見^{3)~6)}

筋細胞内成分の大量かつ急激な血中の漏出により出現する、高ミオグロビン血症、ミオグロビン尿の確認は重要である。超急性期ではミオグロビンがクレアチンキナーゼなどより早く上昇する。

1) ミオグロビン

血中・尿中とも数十倍から数百倍と急激に上昇する。目安として血中 $700 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上 (正常値は $60 \sim 80 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以下) 尿中 $200 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以上 (正常値は $12 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 以下; 数百 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ を超えると赤色となる), といわれている。尿ミオグロビンと他の赤色尿との鑑別は, 尿試験紙により潜血反応が陽性となるが, 遠心分離すると所見がない(沈渣に赤血球がみられない)ものである。

2) その他の血液生化学的検査

クレアチンキナーゼ (MM 型): $1,000 \text{ U}\cdot\text{L}^{-1}$ 以上の急激な上昇, AST (GOT): 正常値の 10 倍以上, ALT (GPT): 正常値の 10 倍以上, AST (GOT) > ALT (GPT), 乳酸脱水素酵素 (LDH): 正常値の 2 倍以上などが挙げられるが, ミオグロビンの上昇に比して遅れるため, 注意が必要である。

3) 筋病理所見

筋生検を横紋筋融解時に行うと, 食作用を伴う壊死と筋の顕著な再生現象がみられる⁷⁾のみで, 筋疾患があったとしてもわからないことが多い。筋疾患を疑った場合, 症状が落ち着き, 筋肉の再生が行われた後に検査を行った方が良い。

原因^{4),5)}

一般に大きく分けて外傷性と非外傷性 (感染性, 代謝性, 薬剤起因性) となるが, 前述したように全てを網羅することは困難である。日常診療の中で多くみられる原因は薬剤性であろう。代表的なものとしてフィブラート系薬剤, HMG-CoA 還元酵素阻害剤, 麻薬, 向精神薬, アザチオプリン, シクロスポリン, ニューキノロン系抗菌薬などがある。特に問題となっているのは高脂血症治療薬であり, 厚生労働省も医薬品等安全性情報を出している。薬剤による横紋筋融解症の場合, 併存する疾患や因子が存在すると横紋筋融解症を容易に誘発したり, 重症度が増す可能性が高いため注意が必要である (Table 1)。薬剤による筋に対する直接毒性を示すものはさほど多くなく, 薬剤に関連して発症した二次的要因による代謝障害や非薬剤の横紋筋融解などが複雑に関与していることが多い。

Table 1 横紋筋融解症の分類^{2),6),7)}

- 1) 外傷性: クラッシュ症候群に代表される挫傷, 労作 (ジストニア, アテトーゼ, ミオクロヌス, 舞蹈病, 羽ばたき振せん等の不随意運動), 血栓や閉塞等の虚血, 熱射病, 挫傷・筋肉壊死
- 2) 非外傷性:
 - A) 感染
 - a) ウイルス (サイトメガロ, 単純ヘルペス, インフルエンザ, パラインフルエンザ, EB, コクサッキー A9・B5, エコー 9, アデノ)
 - b) 細菌 (ブルセラ症, 野兎病, Weil 病, 肺炎球菌, 溶連菌)
 - B) 代謝障害 (低 K 血症, 低 P 血症, 高 Na 血症, 低 Na 血症, アシドーシス (糖尿病性, 腎尿細管性), 高浸透圧性非ケトン性状態, 甲状腺機能障害, 体重減少)
 - C) 筋疾患
 - a) 進行性筋ジストロフィー
 - b) 代謝性ミオパチー
 - I) 糖代謝障害: 糖原病
 - II) 脂質代謝障害: カルニチン欠損症
 - III) 五単糖代謝障害
 - IV) プリン代謝障害
 - V) ミトコンドリア呼吸鎖障害
 - c) リアノジン受容体異常: 悪性高熱症
 - d) 炎症性筋疾患: 多発筋炎, 皮膚筋炎
 - D) 悪性症候群
 - E) 薬剤性
 - F) 毒素

本号の報告は, アンギオテンシン変換酵素阻害薬によって低ナトリウム血症となり, 横紋筋融解症となった症例である¹⁾。本症例では薬剤による電解質の異常が誘発因子となった, すなわち薬剤の二次的要因による横紋筋融解症が最も考えられる。様々な電解質異常によって横紋筋融解症が発症することは報告されているが, 低ナトリウム血症での横紋筋融解症は精神科領域で水中毒から移行した例が数例報告されている程度で頻度はまれであるとされている^{8),9)}。低ナトリウム血症が生じた場合の横紋筋融解症を引き起こす機序として, 2つの説が唱えられている。1つは低ナトリウム血症が急激に生じた場合, 細胞外液の浸透圧が低下するため細胞容積の増大が起こるが, 4~24 時間後には細胞内カリウムの放出により低浸透圧血症が改善していなくても細胞容積は元に戻る。しかしこの際に, 細胞内カリウムの減少が生じることとなる。正常な筋細胞においては筋肉が収縮すると筋肉周囲の間質液にカリウムイオンが放出され筋肉への血流が増加するものの, 筋細胞内のカリウムが不足した状態で筋収縮が起こると

筋肉への血流が増加しないため、筋細胞の崩壊を生じるといえるものである。ただし浸透圧の急激な補正も同様な変化を引き起こすことは知られている^{9)~11)}。もう1つの説は、低ナトリウム血症が急激に生じた場合、細胞内外の電気勾配が減少しナトリウムの細胞内への流入率が低下するため、カルシウムの細胞外への排出が低下するというナトリウム-カルシウム交換系の異常が生じ、それに伴い細胞内カルシウムが上昇し臨界濃度に達するとプロテアーゼとリパーゼの活性化が起こり重篤な筋崩壊に陥ると考えられている^{9),12),13)}。

治療^{5),14)}

早期診断が最も重要である。しかし特別な治療法というものではなく、対症療法、全身管理となる。薬剤性では直ちに原因薬剤の投与を中止し、重症度の判定を行う。

合併症対策

1) 循環不全

細胞外液成分が急激に筋線維内に流れ込み、循環血液量が減少し、激しい脱水となる。可能な限り早い時期からの輸液管理は火傷患者と同様に大量の輸液を行う。

2) 電解質異常

筋肉より多量のカリウムが放出され、高カリウム血症と低カルシウム血症を呈する場合には、心電図をモニターし厳重な監視が必要である。心機能障害に注意し、適切な対処が必要である。

横紋筋融解症において、筋細胞内のカルシウム濃度が上昇することからダントロレンの投与が有効であるとの報告もある¹⁵⁾。

3) 腎不全¹⁶⁾

筋細胞から流出してきたミオグロビンの腎毒性は酸性条件下では増悪し¹⁷⁾腎不全となることもあるため、重炭酸ナトリウムの投与により尿のアルカリ化を図ることも重要である。マンニトールは腎血流や糸球体ろ過量を増加させる作用、間質から液体を引き寄せる浸透圧物質としての作用、尿量を増加させミオグロビン円柱や尿酸円柱を洗い流す浸透圧利尿薬としての作用、フリーラジカルに対するスカベンジャーとしての作用等が期待される。尿の酸性化を助長するループ利尿薬(フルセミド)を利尿目的で使用する場合には注意を要する。尿量は $1.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ を指標に、尿ミオグロビンの消失まで維持する。腎障害が重症の場合には血液透析、持続血液ろ過透析(continuous hemodiafiltration, CHDF)、腹膜透析、血漿交換などが行われる¹⁸⁾。

一般に回復は良く、腎不全や呼吸障害がなければ予

後は比較的良好で、筋組織はほぼ完全に回復し、後遺症を残すことはまれである⁷⁾。

市原 靖子^{*1}、菊地 博達^{*2}

^{*1} 日本私立学校振興・共済事業団 東京臨海病院麻酔科
(〒134-0086 東京都江戸川区臨海町1-4-2)

^{*2} 埼玉医科大学麻酔科学教室
(〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38)

Drug-induced Rhabdomyolysis, its pathogenesis and treatment

Key words: ① rhabdomyolysis, ② myoglobin, ③ hyponatremia

Yasuko Ichihara^{*1}, Hiroto Kikuchi^{*2}

^{*1} Department of Anesthesia, Tokyo Rinkai Hospital
(1-4-2 Rinkai-cho, Edogawa-ku, Tokyo 134-0086, Japan)

^{*2} Department of Anesthesiology, Saitama Medical School
(38 Morohongo, Moroyama-machi, Iruma-gun, Saitama 350-0495, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2006;13:206 ~ 209.

文 献

- 1) 永田 功, 西沢英雄, 野崎藤章. アンギオテンシン変換酵素阻害薬リシノプリルによって低ナトリウム血症、横紋筋融解症を来した1症例. 日集中医誌. 2006;13:263-4.
- 2) 佐藤信範, 上田志朗, 松本和則, 他. 横紋筋融解症(RHABDOMYOLYSIS)の判断基準について. 厚生科学研究「各種薬剤による横紋筋融解症の発生機序解明に関する研究」平成12年度総括研究報告書. 2000;2-26.
- 3) 杉田幸二郎, 市川博雄. 薬剤による横紋筋融解症. 日薬剤師会誌. 1996;48:1777-90.
- 4) 堀川哲彦, 松崎健三. 神経・筋疾患, 横紋筋融解症. 日本臨牀. 2004;15:496-500.
- 5) 佐橋 功, 衣斐 達. 横紋筋融解症の病態と治療法に関する最近の話題. 神経治療. 2004;21:545-50.
- 6) 松本 満, 小林 譲. ミオグロビン尿症. 日本臨牀. 1990;48:1563-7.
- 7) 三牧孝至. 横紋筋融解症. 小児内科. 1998;30:1329-34.
- 8) 山本和央, 青木岳也. 精神科治療学. 200;20:755-60.
- 9) 塩田勝利, 西嶋康一. 精神科治療学. 2004;19 (増刊号):289-94.
- 10) Adler S. Hyponatremia and rhabdomyolysis: a possible relationship. South Med J. 1980;73:511-3.
- 11) Rizzieri DA. Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia. Mayo Clin Proc. 1995;70:473-6.
- 12) Singhal PC, Abramovici M, Venkatesan J. Rhabdomyolysis in the hyperosmolar state. Am J Med. 1990;88:9-12.
- 13) Korzets A, Ori Y, Floro S, et al. Case report: severe hyponatremia after water intoxication: a potential cause of rhabdomyolysis. Am J Med Sci. 1996;312:92-4.
- 14) 熊本俊秀. 横紋筋融解症. 日本臨牀. 2001; 別冊(領域別症候群シリーズ) 36:235-8.
- 15) Lopez JR, Rojas B, Gonzalez MA, et al. Myoplasmic Ca^{2+} concentration during exertional rhabdomyolysis. Lancet.

- 1995;18:424-5.
 16) 奥野仙二. クラッシュ症候群. 検査と技術. 2005;33:798-801.
 17) 安達政隆, 富田公雄. 横紋筋融解症, 腫瘍崩壊症候群による急性腎不全. 内科. 2001;88:53-7.

- 18) 花井順一. 横紋筋融解症. 診断と治療. 1993;81:495-203.

受付日 2006 年 2 月 20 日
 採択日 2006 年 3 月 6 日

今号のハイライト⑤

日集中医誌. 2006;13:209 ~ 211.

Septic shock に対するステロイド療法

1. はじめに

副腎皮質ステロイドは代表的な抗ストレスホルモンで生体の機能維持に必須であるが, 特に大量に使用した場合, 生体の免疫機能を広範かつ強力に抑制しうる薬剤である。これまで多くの重症 sepsis 患者の病態を改善し, 救命に寄与した可能性がある一方で, 同薬の負の作用により, 逆に病態が増悪したり, 不幸な転帰をとった患者も多かったと推測される。

本稿ではステロイドの薬理学的作用, これまでに行われた臨床試験を概説し, 併せて septic shock に対する最近の治療動向を踏まえ述べたい。

2. Sepsis の診断

Sepsis の病態は, 病原微生物の侵入, 増殖に対する生体反応の結果, 過剰の炎症性メディエーターが産生され, ショック・臓器機能障害などの重篤な全身反応を呈した状態である。

従来「敗血症」は, 「持続的にまた間歇的な菌血症を伴い, かつ菌種に特異的な病理学的病変をほとんど示さない全身感染症で, 放置すれば通常死に至る疾患」と定義され, 菌血症の証明が前提となっていた。1991 年に米国胸部医会 (American College of Chest Physician, ACCP) / 北米集中治療医学会 (Society of Critical Care Medicine, SCCM) 合同委員会において, 敗血症を含む重症感染症について, 簡便な基準に基づく, 全身性炎症性反応症候群 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) の概念, および感染症により SIRS 基準を満たす病態を “sepsis” とする定義が提唱され¹⁾, 現在わが国でも広く受け入れられるようになった。2001 年には拡大合同会議が開かれ, SIRS, sepsis 診断基準の見直しも含めて検討されたが, 具体的な改訂はなかった^{2),3)}。2004 年には, SCCM, ヨーロッパ集中治療医学

会 (ESICM), ACCP, 米国胸部疾患学会 (ATS), 外科感染症学会 (SIS), ヨーロッパ胸部疾患学会 (ERS), 米国救急医学会 (ACEP) などの学会がスポンサーになり, sepsis の診療に関する初のガイドライン “surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock” (sepsis ガイドライン) が公表されている^{4),5)}。

3. ステロイドの生理的分泌量と薬理作用

内因性の副腎皮質ステロイドとしては, 1 日 cortisol 10 mg, aldosterone 0.125 mg が生理的環境下で分泌され, 前者の血中濃度は $16 \mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1} \sim 4 \mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$, 後者は $0.01 \mu\text{g} \cdot \text{dl}^{-1}$ ほどである。ステロイドは, 核内受容体と結合したあと, さらに様々な遺伝子のプロモーター領域にあるステロイド反応性配列に結合して各遺伝子発現を調節することで, 作用を発揮している。

生理的濃度のステロイドは, 糖質, 蛋白質, 脂質, 水電解質の代謝に関与し, かつ筋骨格系, 中枢神経系, 造血系の機能を維持する上で重要である。また副腎皮質機能低下症患者が感染症などのストレスに対し易感受性であることからわかるように, 抗ストレスホルモンとしての機能も有している。

一方, 高用量のステロイドは, 様々な免疫抑制作用を有することから, 幅広く炎症を伴う疾患や病態に対し使用されている。その作用は直接または annexin 1 (lipoprotein 1) などの産生を介して間接的に発揮され, 単球・マクロファージ, リンパ球, 血管内皮細胞などからの抗炎症性蛋白質, サイトカインの産生亢進, 炎症性サイトカインや, アラキドン酸代謝物の産生抑制, 細胞膜上接着分子の発現抑制, 補体産生抑制など多岐にわたっており, これらが総合的に強力な抗炎症効果をもたらすと考えられている。ステロイドは天然型を元に様々な合成誘導体が開発されており, これらの抗