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

永田 功^{*1} 西沢 英雄^{*2} 野崎 藤章^{*1}

^{*1} 横浜労災病院麻酔科, ^{*2} 同 中央集中治療部
(〒 222-0036 横浜市港北区小机町 3211)

Key words: ① lisinopril, ② hyponatremia, ③ rhabdomyolysis

はじめに

アンギオテンシン変換酵素 (Angiotensin-converting enzyme, ACE) 阻害薬は高血圧，心不全の治療に現在幅広く使用されている。ACE 阻害薬の副作用として空咳，血管神経性浮腫等が一般的に知られているが，最近著者らは ACE 阻害薬リシノプリルによって抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH) を生じ，低ナトリウム血症と横紋筋融解症を来したと考えられた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：74 歳，女性，身長 166 cm，体重 67.8 kg。

主訴：意識障害。

既往歴：68 歳 高血圧，73 歳 脳梗塞。

内服薬：塩酸ベニジピン (コニール®) 8 mg 2 × (2001 年 2 月～)，リシノプリル (ロンゲス®) 10 mg 1 × (2002 年 4 月～)，ゾピクロン (アモバン®) 7.5 mg 1 ×，クロチアゼパム (リーゼ®) 5 mg 1 ×，プロチゾラム (レンドルミン®) 0.25 mg 1 ×。

現病歴：2003 年 8 月中旬より全身倦怠感，食欲不振が続いていた。9 月某日朝より会話が混乱し，不穏状態になったため救急車で来院した。来院時，意識レベルは Glasgow coma scale で E1V2M4，瞳孔は両側 4.5 mm，対光反射あり，血圧 153/108 mmHg，脈拍 82 min⁻¹ 整，体温 37.3℃，SpO₂ 99% (酸素マスク 3 l·min⁻¹)。身体理学的所見に異常はなかった。

この論文は今号のハイライトで取り上げています。
市原 靖子, 菊地 博達. 薬剤による横紋筋融解症の病態, 診断と治療. 日集中医誌 2006; 13: 206-209.

血液生化学検査で Na 111 mEq·l⁻¹, K 4.6 mEq·l⁻¹, Cl 76 mEq·l⁻¹, 血漿浸透圧 229 mOsm·kg⁻¹·H₂O⁻¹, WBC 15,000 ·μl⁻¹, AST 42 IU·l⁻¹, LDH 427 IU·l⁻¹, CK 1,236 IU·l⁻¹, 血糖 172 mg·dl⁻¹ と低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症と筋組織逸脱酵素の上昇を認めた。部分尿所見では Na 96 mEq·l⁻¹, 尿浸透圧 370 mOsm·kg⁻¹·H₂O⁻¹, ホルモン検査では ADH 3.4 pg·ml⁻¹ (正常値: 0.3 ~ 4.2 pg·ml⁻¹), コルチゾール 32.7 μg·dl⁻¹ (正常値: 4.0 ~ 23.3 μg·dl⁻¹), ACTH 22.0 pg·ml⁻¹ (正常値: 7.0 ~ 56.0 pg·ml⁻¹) であった。動脈血液ガス分析や心電図に異常はなく，頭部 CT 上は陳旧性脳梗塞像もなく，異常所見は認めなかった。以上より，①低浸透圧血症を伴う低ナトリウム血症，②高張尿 (尿浸透圧・血漿浸透圧比 > 1)，③明らかな脱水症状なし (CVP 7 mmHg, 尿比重 1.009)，④腎機能正常 (BUN 8.5 mg·dl⁻¹, Cre 0.42 mg·dl⁻¹)，⑤副腎機能低下がないことより，SIADH による低ナトリウム血症と診断した。また，筋組織逸脱酵素の上昇より横紋筋融解症を併発していると考えた。

ICU 入室後経過 (Fig. 1)：意識障害があるため，絶飲食とし，内服薬はすべて中止した。SIADH の治療は，水制限 (1,000 ml·day⁻¹ の輸液)，ナトリウムならびにフロセミド投与を施行した。ナトリウム投与は血清ナトリウム値を測定しながら，投与速度を調節した。血清ナトリウムの上昇に伴い，意識レベルは徐々に改善し，来院 30 時間後には血清ナトリウム 130 mEq·l⁻¹ となり，意識レベルはほぼ清明となった。横紋筋融解症の治療は低ナトリウム血症の改善後 (来院 46 時間後) より輸液負荷を行い，血清 CK 20,211 IU·l⁻¹, 血清ミオグロビン 999 ng·ml⁻¹, 尿ミオグロビン 1170 ng·ml⁻¹ まで上昇したが，腎不全を起こすことなく軽快し，後遺症も残すことなく，第 20 病日退院となった。なお，経過中，血糖は 100 ~ 150 mg·dl⁻¹ で推移した。

A case of angiotensin-converting enzyme inhibitor (lisinopril) induced hyponatremia and rhabdomyolysis

Isao Nagata^{*1}, Hideo Nishizawa^{*2}, Fujinori Nozaki^{*1}

^{*1} Department of Anesthesia, ^{*2} Division of Intensive Care, Yokohama Rosai Hospital
(3211 Kozukue-cho, Kouhoku-ku, Yokohama 222-0036, Japan)

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2006;13:263 ~ 264.

Fig. 1 Clinical course

考 察

本症例は意識障害を主訴とし、来院時血清ナトリウム $111 \text{ mEq} \cdot \text{l}^{-1}$ と著明な低ナトリウム血症を呈していた。低浸透圧血症や高張尿等の所見から低ナトリウム血症の原因はSIADHと考えられた。本症例のADHは $3.4 \text{ pg} \cdot \text{ml}^{-1}$ と正常範囲内であったが、ADH分泌が抑制されなければならない病態にもかかわらず、分泌が持続していることより、SIADHであると考えてよいと思われた。

本症例がSIADHを生じた原因を究明するため、腫瘍マーカー検査、頭部・胸部・腹部CT検査等を施行したが、悪性腫瘍、中枢神経系疾患を疑う所見はなく、呼吸器系の炎症性疾患を疑う所見も認められなかった。以上より、本症例がSIADHを発症した原因は薬剤性であると推測した。入院前の内服薬を検証したところ、リシノプリルによってSIADHが生じたという症例報告があり^{1)~3)}、リシノプリル以外のACE阻害薬でも同様の報告があった^{2),4),6)}。なお、リシノプリル以外のカルシウム拮抗薬やベンゾジアゼピン系薬剤は入院中に再開したが、再開後低ナトリウム血症を来すことはなかった。

リシノプリルがSIADHを発症する機序は、詳細は不明であるが、動物実験の成績よりACE阻害薬は低～中等量の投与量では末梢循環のアンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの変換を阻害する。しかし、脳でのアンギオテンシンIからアンギオテンシンIIへの変換は阻害しない。そのため、末梢循環で増加したアンギオテンシンIが脳室周囲器官に移行し、アンギオテンシンIIに変換され、脳室周囲器官でのアンギオテンシンIIが増加し、口渴と視床下部からのADH分泌を刺激し、SIADHを発症すると報告されている^{1)~5)}。また、井上ら⁶⁾はカプトプリル投与により低ナトリウム血症を来した症例でSIADHの発現にプロスタグランジン系、カリクレイン-キニン系関与の可能性を述べている。本症例ではリシノプリルを約1年半前から内服し、リシノプリル内服後から今回発症まで血液生化学検査を施行されておらず、血清ナトリウムの推移はわからない。従来の報告からACE

阻害薬投与開始から低ナトリウム血症発現の日数を調べたIzzedineら⁴⁾によると、発現日数は3日から18ヶ月と幅広い分布を示していた。

本症例が横紋筋融解症を生じた病因であるが、横紋筋融解症を発症する一般的な原因である外傷、筋圧挫症候群、痙攣重積、低カリウム血症、高血糖等はなく、内服薬を検証したが薬剤性も否定的であった。そこで本症例の横紋筋融解症の原因として低ナトリウム血症が考えられた。水中毒による低ナトリウム血症から横紋筋融解症を来した症例報告は散見される。低ナトリウム血症から横紋筋融解症が生じる発症機序について、Curtisら⁷⁾は「低ナトリウム血症ではナトリウムイオンの細胞内外の濃度勾配が減少し、細胞内へのナトリウムの流入が減少すると、カルシウムイオンの流出が減少し、カルシウムイオンが細胞内に蓄積し、プロテアーゼやリパーゼが活性化されて筋崩壊をもたらす」と述べている。また、Adlerら⁸⁾は「低ナトリウム血症では血漿浸透圧が低下し、細胞内に細胞外液が流入するため筋細胞が膨化するが、筋細胞が膨化すると細胞容積を調節するためカリウムイオンやクロールイオン等が細胞内から流出する。カリウムイオンが枯渇した筋細胞は崩壊しやすいため、これが横紋筋融解症をもたらす」と述べている。

以上より、本症例はリシノプリルによりSIADHを発症し、低ナトリウム血症によって横紋筋融解症を来したと考えられた。リシノプリルをはじめとするACE阻害薬の副作用として本症例のような低ナトリウム血症が稀にあり、ACE阻害薬投与中には定期的に血清電解質を検査する必要があると考えられた。また、低ナトリウム血症によって横紋筋融解症を生じる可能性があるため、低ナトリウム血症の際は血清CK等を検査し、横紋筋融解症の有無を確認すべきであると考えられた。

本稿の要旨は、第32回日本集中治療医学会学術集会(2005年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Shaikh ZHA, Taylor HC, Maroo PV, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with lisinopril. *Ann Pharmacother.* 2000;34:176-9.
- 2) Subramanian D, Ayus JC. Case report: severe symptomatic hyponatremia associated with lisinopril therapy. *Am J Med Sci.* 1992;303:177-9.
- 3) Hume AL, Jack BW, Levinson P. Severe hyponatremia: an association with lisinopril? *DICP.* 1990;24:1169-72.
- 4) Izzedine H, Fardet L, Launay-Vacher V, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: case report and review of the literature. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;71:503-7.
- 5) Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev.* 1998;78:583-686.
- 6) 井上省三, 長谷川浩一, 中村 節, 他. カプトプリル投与により著明な低ナトリウム血症を来した拡張型心筋症の1例. 呼吸と循環. 1989;37:1143-6.
- 7) Curtis BA. Na/Ca exchange and first messenger Ca in skeletal muscle excitation-contraction coupling. *Adv Exp Med Biol.* 1992; 311:1-17.
- 8) Adler S. Hyponatremia and rhabdomyolysis: a possible relationship. *South Med J.* 1980;73:511-3.

受付日 2005年 6月 4日
採択日 2005年 12月 6日