インフルエンザを契機とした 副腎不全，低Na血症の加療中に 横紋筋融解症を生じた1例

高木 彩好，角谷 美樹，森本 晶子，三好 晶雄，小阪 佳恵，角谷 学，庄司 拓仁，小山 英則

要 旨

59歳，男性．X-3年にA病院で下垂体腺腫による下垂体前葉機能低下症と診断され，補充療法中であった．X年，B診療所でインフルエンザと診断され，2日後に意識障害，痙攣で当院に救急搬入された．血液検査で低Na血症を認め，副腎不全の診断でステロイド補充とNa補正を開始した．第2病日よりCK（creatin kinase）が上昇し，第4病日にCKが最高値となったが，大量補液で腎機能の悪化なく軽快した．低Na血症の補正による横紋筋融解症の発症と考えられた．

〔日内会誌 109：1423～1431，2020〕

ポイント

- ・低Na血症は稀ではあるが，横紋筋融解症の誘因となり得ることが知られている．
- ・浸透圧性脱髄症候群の予防のため，10～12 mEq/日以下にNa補正を行うべきと言われているが，横紋筋融解症の発症を防ぐためにもNa補正速度に注意が必要である．

Key words 横紋筋融解症，低Na血症，副腎不全

はじめに

横紋筋融解症は，骨格筋の破壊により細胞内成分が血中に流入する病態であり，原因として，外傷，痙攣，薬剤性，アルコール性，感染，筋疾患，電解質異常ならびに熱中症等が知られている¹⁾．低Na血症に伴う横紋筋融解症の症例報告も散見され，急速な血清Na補正が関連している可能性が指摘されている．

今回，インフルエンザを契機とした副腎不全による低Na血症の加療中に著明なCK（creatin kinase）高値を伴う横紋筋融解症を生じた1例を経験したので報告する．

症例

患者：59歳，男性．

主訴：意識障害，痙攣．

現病歴：X-3年に頭痛，食思不振，嘔気ならびに嘔吐を認めたため，A病院を受診した．血液検査でNa 115 mEq/l，ACTH 5.8 pg/ml，cortisol < 0.6 μg/dl，TSH 0.045 μIU/ml，FT₄ 0.86 ng/dlを認め，基礎値から下垂体前葉機能低下症と診断され，ヒドロコルチゾン 15 mg/日，レボチロキシナトリウム 75 μg/日で補充療法を施行されていた．頭部MRI（magnetic resonance imag-

〔第224回近畿地方会（2019/06/01）推薦〕〔受稿2019/12/28，採用2020/03/02〕

兵庫医科大学内科学糖尿病内分泌・免疫内科

Case Report：A case of rhabdomyolysis during treatment of adrenal failure and hyponatremia that triggered influenza.

Ayako Takagi, Miki Kakutani, Akiko Morimoto, Akio Miyoshi, Kae Kosaka, Manabu Kadoya, Takuhito Shoji and Hidenori Koyama：Division of Diabetes, Endocrinology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Hyogo, Japan.

ing)で3.8 cm大の下垂体腺腫を認め、視交叉圧排ならびに両耳側半盲があり、手術を勧められたが、単身赴任中で休みがとれない等の理由から、手術を希望されずサイズフォローとなっていた。

X年、38.5℃の発熱、咳嗽が出現し、ヒドロコルチゾンを45 mg/日に増量して内服していた。翌日より、嘔吐及び下痢が出現し、B診療所にてインフルエンザA型と診断され、バロキサビルを処方され、解熱したが、その2日後に意識障害及び痙攣が出現し、当院に救急搬入された。

既往歴：なし。

併存疾患：42歳より高血圧。

家族歴：なし。

嗜好歴：喫煙20～40歳×20本/日、機会飲酒。

内服歴：ヒドロコルチゾン15 mg、レボチロキシンナトリウム75 µg、バルサルタン80 mg。

身体所見：GCS：E3V4M6。身長174 cm、体重73 kg。BMI (body mass index) 24.1 kg/m²。体温37℃。脈拍71/分、整。血圧103/69 mmHg、SpO₂ 98% (RA)。

心音は整で雑音は聴取せず、呼吸音は清。腹部は平坦軟で肝脾を触知しない、四肢浮腫なし。腱反射亢進減弱なし。

入院時血液検査所見：赤血球420万/µl、Hb 12.2 g/dl、白血球4,440/µl、血小板15万/µl、蛋白6.9 g/dl、Alb 4.3 g/dl、BUN 12 mg/dl、Cr 0.53 mg/dl、尿酸4.6 mg/dl、eGFR 121 ml/分/1.73 m²、TC 222 mg/dl、TG 90 mg/dl、HDL-C 48 mg/dl、LDL-C 153 mg/dl、総ビリルビン1.3 mg/dl、AST 29 U/l、ALT 19 U/l、LD 192 U/l、γ-GTP 8 U/l、AMY 66 U/l、CK 426 U/l、CK-MB 7 U/l、CRP 1.64 mg/dl、Na 113 mEq/l、K 3.5 mEq/l、Cl 80 mEq/l、血漿浸透圧226 mOsm/l、FPG 95 mg/dl、HbA1c 5.6%。TSH 0.033 mIU/ml、GH<0.03 ng/ml、LH<0.3 mIU/ml、FSH 1.5 mIU/ml、PRL 7.79 ng/ml、ADH 1.9 pg/ml、ACTH<1.5 pg/ml、cortisol 0.26 µg/dl、DHEA-S

<2 µg/dl、FT₄ 1.19 ng/dl、IGF-1 55 ng/ml (−2.7SD)、PAC 54.8 pg/ml、PRA 0.7 ng/ml/1時間、遊離テストステロン<0.2 pg/ml。

【ポイント】 下垂体機能低下症で治療中、血液検査で低Na血症を認め、感染を契機とした副腎不全と判断した。

頭部CT (computed tomography)：下垂体腫瘍を認める。その他、頭蓋内に異常所見を認めず。

臨床経過

頭部CTでは、下垂体腫瘍以外の異常所見を認めず、低Na血症が意識障害及び痙攣の原因と考えられた。下垂体前葉機能低下症で補充療法中であり、発熱後はヒドロコルチゾンを増量して内服されていたが、嘔吐、下痢で吸収されず、副腎不全を発症したと考え、点滴によるヒドロコルチゾンの補充とNa補正を開始した。

受診時、Na 113 mEq/lでバルサルタンを中止し、11時より1.4%NaClの補液を開始したが、6時間経過後の17時にもNa 112 mEq/lと上昇を認めなかった。Na濃度を2%NaClに増量したところ、第2病日7時にNa 126 mEq/lに上昇した。Naが上昇したため、0.9%NaClに変更した。

第2病日血液検査：BUN 11 mg/dl、Cr 0.71 mg/dl、eGFR 88 ml/分/1.73 m²、AST 99 U/l、ALT 26 U/l、LD 454 U/l、CK 18,012 U/l、CK-MB 14 U/l、Na 126 mEq/l、K 3.8 mEq/l、Cl 93 mEq/l、浸透圧256 mOsm/l、アルドラーゼ29.6 U/l。

尿検査：比重1.003、pH 5.5、糖(−)、蛋白(±)、潜血(3+)、赤血球0～1/HPF、白血球1～4/HPF、Na<20 mEq/l、K 5.620 mEq/l、Cl<20 mEq/l、Cr 23.1 mg/dl、浸透圧99 mOsm/l。

【ポイント】 筋原性酵素が上昇し、尿検査で潜血(3+)、尿中赤血球は認めず、ミオグロビン尿と考え、横紋筋融解症と診断した。

意識状態は改善傾向であったが、CK 18,012 U/lと著明高値となり、横紋筋融解症を認めた。

図1 臨床経過

0.9%NaClに変更するも第2病日の14時半にNa 135 mEq/lまで上昇した。Na過剰補正のためDDAVP (1-desamino-8-D-arginine vasopressin) 12 µgを投与し5%ブドウ糖液に変更したところ、Na上昇は止まり、第4病日から維持液、第6病日から生理食塩水に変更し、以降、Naは緩やかに改善した。急激なNa変動を認めたが、入院中の新たな神経症状の出現は認められず、浸透圧性脱髄症候群は生じなかった。

CKについては、第2病日より上昇が持続し、尿量がやや減少したため、1日2.5~3 lの補液を行い、フロセミド 40 mgを2日間投与した。第4病日にCK 80,546 U/lで最高値となったが、その後は改善し、第8病日で輸液を終了した。CKの著明な上昇を認めたが、腎機能は悪化なく経過した (図1)。

一〇メモ 第4病日にCK 8万U/lと最高値となったが、1日2.5~3 lの補液で改善した。

全身状態改善後に下垂体腫瘍、下垂体機能低下症に対し、MRIと下垂体機能評価を行った。

MRIでは、嚢胞変性を伴う3.8×2.8 cm大の下

垂体腫瘍を認め、3年前と比較して腫瘍径の増大は認められなかった。腫瘍の上方が嚢胞状構造で、下方は腫瘍実質成分を認め、嚢胞部分が上方へ進展し、視交叉の圧排を認めた (図2)。意識障害改善後の身体所見で視野障害は認められなかったが、眼科視野検査では両耳側半盲、同部位に一致する網膜神経線維層の菲薄化を認めた。

一〇メモ 視野障害の自覚はなかったが、眼科視野検査では両耳側半盲、同部位に一致する網膜神経線維層の菲薄化を認めた。下垂体腫瘍による視交叉圧排によると考えられた。

第13病日にインスリン負荷試験、第14病日にACTH (adrenocorticotrophic hormone)・コルチゾール日内変動と蓄尿検査、第15病日に四者負荷試験を施行した。MRIで視交叉に圧排する嚢胞変性を伴う巨大下垂体腫瘍を認め、TRH (thyrotropin releasing hormone) 負荷試験では通常の半量を投与し、下垂体卒中の発症に注意して施行した。

図2 下垂体MRI 造影T1強調画像

下垂体機能評価では、ACTH・コルチゾール日内変動は消失、CRH（corticotropin-releasing hormone）負荷試験及びインスリン負荷試験では、ACTH及びコルチゾール共に反応不良であった。TRH、LHRH（luteinizing hormone-releasing hormone）ならびにGHRH（growth hormone-releasing hormone）負荷試験ではPRL（prolactin）のみ反応良好で、その他の下垂体前葉機能低下を認めた（図3）。

下垂体腺腫に対し、下垂体腫瘍摘出術を行う予定となった。

考察

横紋筋融解症は、骨格筋の変性や壊死により、細胞内成分が大量に血中あるいは尿中へ放出され、形成される病態であり、明確な診断基準が存在しておらず、生化学検査、自覚症状等の所見から臨床的に診断する。本症例では、筋症状は認められなかったが、筋原性酵素とアルドラーゼ値が上昇し、ミオグロビン尿を認め、横紋筋融解症と診断した。

原西らによる非外傷性横紋筋融解症298症例の文献的検討では、原因として薬剤性が最も多く、次いで、感染症、高血糖性昏睡、水中毒、

アルコール中毒の順に認められた。水中毒では、痙攣、低Na血症ならびに低浸透圧血症が横紋筋融解症の発症に関与するとされている¹⁾。

本症例は、発熱時にヒドロコルチゾンを増量して内服していたが、嘔吐、下痢のため吸収困難となり、副腎不全を来とし、低Na血症、低血漿浸透圧血症に至ったと考えられる。意識障害、痙攣は低Na血症が原因と考えられ、Na補正後は認められなかった。

また、入院時に低レニン低アルドステロン血症を来しADHの不適切な上昇を認め、副腎不全に伴う水利尿不全により、有効循環血液量がやや増大していた可能性とバルサルタンによるアルドステロン抑制が考えられた。

横紋筋融解症によるCK上昇は、横紋筋融解症発症から12時間以内に上昇を始め、24時間前後でピークに達すると言われているが²⁾、本症例では、第4病日にCKの最高値を認めた。入院前に診断されていたインフルエンザの存在だけでなく、低Na血症、Na補正が横紋筋融解症に大きく寄与したと推測された。

一考メモ 低Na血症は稀ではあるが、横紋筋融解症の誘因となり得ることが知られている。

低Na血症による横紋筋融解症の発症機序として、主に2つの説が提唱されている。1つは、

下垂体前葉機能

	日内変動		
	8時	16時	23時
ACTH (pg/ml)	<1.5	<1.5	<1.5
cortisol (μg/dl)	<0.06	<0.06	<0.06
F (μg/日)	≤16		

F: 24時間尿中遊離cortisol

図3 下垂体機能評価の結果

細胞外Na濃度の低下により、横紋筋の細胞膜上のNa-Ca交換系の機能が低下する。そのため、細胞内Caイオン濃度が上昇し、Ca依存性プロテアーゼ等の酵素が活性化され、細胞障害が起こ

るとい説である³⁾。もう1つは、細胞外浸透圧の低下により、細胞が膨張、細胞膜が脆弱化し、細胞内の酵素が逸脱するという説である⁴⁾。後者では、浸透圧の急激な補正も同様の変化を引

	横紋筋融解症		p値
	(+)	(-)	
入院時Na (mEq/l)	110	110	0.13
Na補正開始後12時間の補正速度 (mEq/l/1時間)	1.22	0.71	<0.001
Na補正開始後24時間の補正速度 (mEq/l/1時間)	1.11	0.60	<0.001
補正開始後48時間の補正速度 (mEq/l/1時間)	0.58	0.57	0.19

図4 Na補正速度と横紋筋融解症の関連 (文献5より改変引用)

き起こすとしている。以上より、横紋筋融解症の発症には、低Na血症、低血漿浸透圧血症ならびに血漿浸透圧値の補正速度が関与していると考えられる。

横紋筋融解症を来した低Na血症の既報の多くは水中毒によるものであり、柏浦らの水中毒によるNa補正を行った56症例の報告では、横紋筋融解症発症群で発症しなかった群と比較し、補正後12時間、24時間以内での補正速度が優位に速かった。血清Naの補正速度に関するROC (receiver operating characteristic) 曲線では、0.84 mEq/lをカットオフ値にすると横紋筋融解症の発症において、感度88.6%、特異度81%と示されており⁵⁾(図4)、本症例では、第1病日17時Na 112 mEq/lから上昇し、第2病日14時30分にNa 135 mEq/lとなった。Na変動は1.07 mEq/l/1時間であり、補正速度が横紋筋融解症発症に関与したと考えられた。Na補正は浸透圧性脱髄症候群の予防のため、10~12 mEq/日以下が望ましいとされており⁶⁾、過剰補正の際は5%ブドウ糖液、デスマプレシン投与で一旦

Na濃度を低下させることが有用とされている⁷⁾。横紋筋融解症の発症を防ぐためには、24時間以内のNa補正速度にも注意が必要と考える。

最終診断

→ インフルエンザを契機とした
副腎不全、低Na血症のNa補正による
横紋筋融解症

おわりに

今回、副腎不全による低Na血症、Na補正が影響したと考えられる横紋筋融解症を生じた1例を経験した。低Na血症の補正には頻回な血液検査を行い、補正速度の調整を慎重に行い、浸透圧性脱髄症候群や横紋筋融解症の発症を防ぐ必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 原西保典, 他: 本邦における非外傷性横紋筋融解症例の文献的検討. ICUとCCU 28 : 929-933, 2004.
- 2) Ram P : Rhabdomyolysis. John M, eds. Rosen's Emergency Medicine - Concepts and Clinical Practice. 8th eds, Saunders, Philadelphia, 2014, 1667-1675.
- 3) Singhal PC, et al : Rhabdomyolysis in the hyperosmolal state. Am J Med 88 : 9-12, 1990.
- 4) Rizzieri DA : Rhabdomyolysis after correction of hyponatremia due to psychogenic polydipsia. Mayo Clin Proc 70 : 473-476, 1995.
- 5) Kashiura M, et al : Association between rapid serum sodium correction and rhabdomyolysis in water intoxication : a retrospective cohort study. J Intensive Care 5 : 37, 2017.
- 6) Sterns RH : Disorders of plasma sodium--causes, consequences, and correction. N Engl J Med 372 : 55-65, 2015.
- 7) Sood L, et al : Hypertonic saline and desmopressin : a simple strategy for safe correction of severe hyponatremia. Am J Kidney Dis 61 : 571-578, 2013.

症例掲載施設紹介

兵庫医科大学 内科学 糖尿病内分泌・免疫内科

(糖尿病・内分泌・代謝内科)

身近な生活習慣病から遺伝病や高度な専門性を必要とする疾患の診療まで幅広く対応し、糖尿病グループ、内分泌・代謝グループがそれぞれ地域の中核施設として阪神地区の医療体制を支えています。また、臨床・基礎研究面でも各グループで日々切磋琢磨し、また連携しながら、新たな情報を世界に向け発信し続けています。

【各グループの診療・研究の特色】

■糖尿病グループ

日本糖尿病学会認定教育施設として、2019年12月末現在、4名の日本糖尿病学会認定指導医、12名の専門医を有し、持続皮下インスリン注入（continuous subcutaneous insulin infusion：CSII）療法及びSAP（sensor augmented pump）療法等の先進糖尿病医療と、糖尿病合併症の予防及び管理を2本柱とした診療に注力しています。年間約350名の糖尿病患者の入院患者を主科として、また、周術期等約1,000名以上の共観患者の対応にあたっています。

先進糖尿病医療の開発、夜間低血糖・糖尿病性血管合併症を標的にしたコホート研究、個別糖尿病薬の臨床的評価等を中心とした臨床試験と、膵β細胞・α細胞機能障害と糖尿病合併症・メタボリックメモリーを標的とした基礎研究を行っています。

■内分泌・代謝グループ

日本内分泌学会認定教育施設として、2019年12月末現在、5名の内分泌代謝科指導医・専門医を有し、また、内分泌・代謝グループは、症例数で間脳・下垂体、副腎疾患がDPC（diagnosis procedure combination）10位以内をキープする等、年間約350例の入院診療を経験可能な内分泌疾患の中核施設です。外科部門とも密接に連携しており、手術前後の経過を長期に亘って当科がフォローする体制を確立しています。家族性高コレステロール血症の専門診療施設として日本動脈硬化学会から認定されている等、日本動脈硬化学会認定専門医・指導医も有していま

当科は日本内科学会、日本糖尿病学会、日本内分泌学会、日本動脈硬化学会の認定施設です。

す。2018年からは、上部消化管外科をはじめとした多数の科と協力し、高度肥満症に対する手術加療にも取り組んでいます。

主に肥満、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性の病因・病態の解明、副腎皮質ホルモン合成制御機構の解明ならびにプリン・ピリミジン代謝の病態と制御を目的とした基礎研究と、疲労・睡眠・自律神経機能障害等ストレス応答の内分泌・代謝疾患における意義を解明することを目的とした前向きコホート研究を中心に、研究を行っています。

副腎疾患、甲状腺クリーゼに関する多施設共同研究にも参加しています。

ホームページ

<https://www.hyo-med.ac.jp/department/diab/index.html>

文責：兵庫医科大学内科学

糖尿病内分泌・免疫内科

助教 角谷 美樹