の1剖検例

杏林大学医学部第一内科

副島 昭典◇ 斉藤 元章 北本 清 長沢 俊彦

AN AUTOPSIED CASE REPORT OF SYNDROME MALIN ASSOCIATED
WITH FATAL ACUTE RENAL FAILUREAkinori SOEJIMA, MD, Motoaki SAITO, MD, Kiyoshi KITAMOTO, MD
and Toshihiko NAGASAWA, MD

The First Department of Internal Medicine Kyorin University School of Medicine

概要 60才，女性。昭和51年精神分裂症の診断を受け，昭和55年3月より向精神薬の投与が開始された。同年4月筋強剛，振戦が出現したため向精神薬の投与を中止したが，40℃に達する発熱，血圧の著明な変動，意識障害が認められ，悪性症候群（syndrome malin）と診断された。同年4月22日乏尿，高窒素血症が出現し，急性腎不全の診断のもとに血液透析を行なったが，同月28日不幸の転帰をとつた。経過中血清CPK，血中・尿中ミオグロビンが著明な高値を示し，剖検では全身の筋肉の著明なろう様変性と断裂を認め，腎の組織学的検索では糸球体病変は軽微であつたが，遠位尿細管から集合管にかけてエオジン好性の円柱を多数認めた。悪性症候群によるラウドミオリーシスの結果生じた急性腎不全の極めて希な症例と考えられたので，その臨床経過の詳細と共に，ミオグロビン血症と急性腎不全の関係について考察を加えた結果を報告した。

緒 言

1965年，Delay¹⁾らがハロペリドール筋注後，著明な発汗，脱水，高熱をみた2症例をsyndrome neurovégétatif malinとして報告して以来，発熱，無動減黙状態，筋強剛，著明な自律神経症状等の一連の症候は精神病薬物療法中最も重篤な合併症として主にフランスで知られており，1974年には本邦においても同様の症例が報告され²⁾，以後相次いで同様の症例が主に精神科領域で報告³⁾⁴⁾されるに至り，精神病薬物療法によつて出現するこれらの症候は悪性症候群として一般に知られるところとなつた。

一方，ミオグロビン血症に続発する急性腎不全は，1941年Bywaters⁵⁾の挫滅症候群に端を発し，外傷によるもの以外にも過激な運動，ある種の薬

物など種々の要因によつて生じることが明らかとなり⁶⁾，ラジオイムノアッセイ法によるミオグロビンの定量⁷⁾がルーチン化されたことも相まつてミオグロビン血症に続発した急性腎不全の報告が散見されるようになった。

我々は定型的な悪性症候群に高度のミオグロビン血症を証明し，それに続発した急性腎不全症例を経験したので，その詳細について報告すると共に，本症例の腎障害と，悪性症候群の病態との関連について，考察を行なった。

症 例

患者： TK，60才，女性。

主訴： 発熱，意識障害。

遺伝歴： なし。

既往歴： 腎疾患，神経・筋疾患等なし。

現病歴： 昭和45年頃より奇異な言動が出現。昭和51年，精神分裂症の診断を受けた。昭和55年

〔昭和56年8月7日受稿〕

3月末より著明な精神運動興奮を認め、4月1日よりハロペリドール1日5mg、連日筋注投与が開始された。4月12日、精神症状の増悪に加え、発熱、錐体外路症状、頻脈、血圧の変動、著明な発汗など自律神経系の異常が出現し、同月23日に悪性症候群の診断にて当院に救急入院した。

入院時現症： 体温39.8℃、血圧84/-、脈拍123/分、整。皮膚仙骨部に褥創形成、四肢末梢に軽度の浮腫を認めた。心雑音は聴取されず、胸、腹部にも異常を認めなかった。神経学的に、意識は昏迷状態、髄膜刺激症状認めず、反射は上下肢共に減弱し、左右差なし。病的反射は陰性。両上肢に高度の筋強剛を認めたが、筋圧痛、不随意運動は認められなかった。

入院時検査所見： 表1、表2に示す。核左方移動を伴う白血球増加、脱水によると思われる高Na血症、低栄養状態のためと思われる低タンパク血症を認め、BUN、クレアチニン値は87.8mg/dl、

5.1mg/dlと入院時すでに高値を示していた。またGOT 688mIU、LDH 4030mIU、CPK 11500mIUと筋逸脱酵素群の著明な上昇を認め、CPKの分画は91%がMM型であった。ラジオイムノアッセイ法によるミオグロビンの測定では、血中90680ng/ml、尿中205680ng/mlと著しい高値を示した。尿は赤褐色調を呈し、尿タンパク(++)、潜血反応強陽性を示した。髄液ではごく軽度の細胞増加を認める以外、圧、外観、タンパク量に異常なく、心電図では洞性頻脈を認めるのみで、心筋硬塞を思わせる所見はなかった。

経過： 表3に示す。悪性症候群、急性腎不全の診断にて、ただちに透析治療を開始したが、その後も著明な血圧の変動、頻脈、発熱、筋強剛、意識障害が持続し、また表に示す様に尿量も急速に減少、高窒素血症も改善せず、筋逸脱酵素群も高値を持続し、当院転院6日後に不幸の転帰をとった。

剖検所見： 全身の筋肉に著明なろう様変性と断裂を認め、肝は中央部に壊死を呈していたが、中枢神経系、心には著変を認めなかった。腎は右180g、左190g。両腎共に混濁腫脹を呈していた。組織学的検索では、糸球体にわずかながら細胞増殖性の変化を認めるものの、その変化は軽度であり、

表1. 入院時検査所見 I

1) 血算	Hb 15.7 g/dl	LDH 4030mIU
	Ht 48.6 %	CPK 11500mIU
	RBC 497 $\times 10^3/mm^3$	(91%MM型)
	WBC 15.9 $\times 10^3/mm^3$	3) 血清
	Pts 7.2 $\times 10^4/mm^3$	梅毒定性 (-)
2) 生化学	Na 179.1 mEq/l	4) 免疫
	K 4.3 mEq/l	IgG 820 mg/dl
	Cl 139 mEq/l	IgA 246 mg/dl
	Ca 6.8 mg/dl	IgM 154 mg/dl
	IP 6.4 mg/dl	HBs抗原 (-)
	BUN 87.8 mg/dl	HBs抗体 (-)
	Creatinine 5.1 mg/dl	5) ミオグロビン(RIA)
	TP 4.9 g/dl	血中 90,680 ng/ml
	A/G 2.31	尿中 205,680 ng/ml
	GOT 688 mIU	6) 血清ウイルス抗体価
	GPT 302 mIU	有意の変動なし

表2. 入院時検査所見 II

7) 検尿	尿量 865ml/日	10) 髄液	圧 103 mm水柱
	pH 6.0		外観 水様透明
	比重 1.020		細胞数 10/3
	浸透圧 480mOsm/l		タンパク 30 mg/dl
	尿タンパク ++		糖 112 mg/dl
	潜血反応 ++	11) 動脈血ガス分析	
	沈渣 赤血球多数	pH 7.42	
8) β_2 -ミクログロブリン	血中 5.6mg/l	Po ₂ 94.1	
	尿中 451 $\mu g/l$	Pco ₂ 24.7	
9) 凝固系検査		BE -6.3	
	Fibrinogen 215 mg/dl	12) 心電図	洞性頻脈
	FDP 30 $\mu g/ml$	13) 脳液	軽度の徐液化
		14) 胸部X線	CTR40%

表3. 経過表

T. K. 60才女 悪性症候群

近位尿細管にも著明な変性は認められなかつた(図1)。髓質では間質の浮腫と共に遠位尿細管から集合管にかけて、エオジン好性の比較的均質な円柱を多数認めた。円柱周囲の異物型巨細胞の存在は認められなかつた(図2)。

考 案

本症例は、精神運動興奮に対する治療としてハロペリドール5mg連日筋注投与開始10日目頃より錐体外路症候、高度の発熱、頻脈、血圧の変動などの自律神経系の異常をもつて発症し、高度の意識障害を呈するにいたつた臨床経過、また髄液を含む臨床検査所見において上述の一連の症候を説明し得る様な客観的異常を欠いていることなど、緒言で述べた悪性症候群としての臨床上的特徴をそなえている。剖検上、間脳を含む脳幹にも形態学的に特異的と思われる異常は見い出されず、こ

図2. 腎髓質光顕所見(PAS染色, ×200)

図1. 腎皮質光顕所見(PAS染色, ×200)

の点についても諸家¹¹⁻¹³⁾の報告に一致しており、典型的な悪性症候群の1例と考えられる。一方、GOT, LDH, CPK等の血清酵素値の著明な上昇は本症例において最もめだつた所見であるが、CPKの分画がMM型であること、血清ミオグロビン値の著明な上昇、および剖検上著明な筋肉のろう様変性の認められることから、骨格筋由来であることは確実である。悪性症候群に筋逸脱酵素群の上昇を認めることは1973年にMeltzer¹¹⁾、1974年にCohen¹²⁾らがすでに指摘しており、本邦においても1977年住吉⁴⁾が、同酵素群の高値を示した悪性症候群の1例を報告し、悪性高体温症にみる筋拘縮、CPK等筋逸脱酵素群の上昇との比較から、薬物による筋細胞代謝機構の障害と、本症にみる病態との類似性に着目している。1974年に、古賀²⁾は、7例の悪性症候群を報告しているが、検査の行なわれている6例中5例にGOT, GPTの上昇を、その中の2例にはBUNの上昇を認めている。悪性症候群症例にどの程度の頻度で、筋逸脱酵素群の上昇を認めるのか、使用された薬物の種類によつて異なるのかなどの諸点はいまだ明らかではない。

高ミオグロビン血症と急性腎不全を合併した悪性症候群症例の本邦における報告は、1980年、長沢¹³⁾の報告に次いで本症例が2例目である。彼らは剖検していないので、直接腎組織所見をみたのは我々の症例が最初である。ミオグロビンと、急性腎不全については1941年Bywaters⁵⁾の外傷患者にみられた急性腎不全の報告以来、挫滅症候群として広く知られるところとなり、ミオグロビンによる急性腎不全の多くは筋挫滅等の外傷に続発するものと認識されていたが、近年、外傷によるもの以外にも種々の原因によつてラブドミオリシスによる高ミオグロビン血症を生ずることが明らかになっている⁶⁾⁸⁾。

ミオグロビンが、ラジオイムノアッセイ法で、ルーチンに測定可能となつたこともあり、高ミオグロビン血症の出現はそれ程希なことではないことも明らかになりつつある。

ラブドミオリシスをおこす薬物としては、ヘロイン、バルビツレート、グルテチミド、アンフェタミン、アンホテリシンB、ジアゼパム、コデ

ン、などが知られている¹⁰⁾が、諸外国の報告によれば、ヘロインによる高ミオグロビン血症、急性腎不全の報告が多い様に思われる⁶⁾。ハロペリドールについては報告がほとんどみられず、さらに検討を要すると思われるが、今回の経験より本薬物もラブドミオリシスを生ずる原因薬物のひとつである可能性を十分考慮すべきであろう。

糸球体を通じたミオグロビンが尿細管でどのような再吸収と代謝を受けるのかは現在もなお不明であるが、ミオグロビンによる急性の腎障害の原因としてミオグロビン円柱による尿細管の閉塞、あるいは尿細管細胞の直接的障害の可能性が考えられている¹⁴⁾。Kaganら¹⁵⁾は免疫蛍光法を用いて、遠位尿細管腔中の円柱と尿細管細胞中にミオグロビンを認めている。本症例においては免疫蛍光法は実施できなかつたが、光顕上、遠位尿細管から集合管にかけてエオジン好性の比較的均質な円柱を多数認めたことは、おそらくこれはミオグロビン円柱であろうと推定される。

本症例では他に類をみないほどの高ミオグロビン血症と高ミオグロビン尿症を呈しており、尿細管障害もそれだけ高度であり、腎障害は非可逆性であつたと思われるが、一般に外傷によらないミオグロビン血症に続発した急性腎不全は予後良好なものが多いとされている⁹⁾。悪性症候群は医原性の疾患であり、早期診断、原因薬物の中止が必要なことは言うまでもない。向精神薬使用中に悪性症候群とみなされる症候の出現したときには速やかにCPKを始めとする筋逸脱酵素の測定、ミオグロビンの測定を行なつて、それらのデータに異常を見出した場合、尿量、BUN、クレアチニン値の動向に十分注意をはらい、腎障害の出現を早期に発見し、対処することが、重要と考えられる。

結 語

ミオグロビン血症に急性腎不全を続発した悪性症候群の極めて希な症例の詳細について、その剖検所見をも合わせて報告した。本症例の急性腎不全は、ハロペリドールによるラブドミオリシスの結果生じた可能性が強く示唆された。

文 献

- 1) Delay J et Deniker P: Sur quelques erreurs de prescription des médicaments psychiatriques. Bull Mem Méd Hop Paris 116: 487, 1965.
- 2) 古賀良彦, 他: 向精神薬による悪性症候群と思われる7例. 神奈川県精神医学会誌 25: 1, 1974.
- 3) 久郷敏明, 他: 向精神薬長期服用者にみられた脳炎様状態—"Syndrome Malin"と関連して. 精神医学 18: 945, 1976.
- 4) 住吉秋次, 他: 血清CPKの異常高値を示した悪性症候群(Syndrome malin)の1例. 臨床精神医学 6: 619, 1977.
- 5) Bywaters EGL and Beall D: Crush injuries with impairment of renal function. Brit Med J 1: 427, 1941.
- 6) Grossman RA, et al: Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. New Engl J Med 291: 807, 1974.
- 7) Stone MJ, et al: Radioimmunoassay of myoglobin in human serum. J Clin Invest 56: 1334, 1975.
- 8) Olerud JE, et al: Incidence of acute exertional rhabdomyolysis. Arch Intern Med 136: 692, 1976.
- 9) 副島昭典, 他: 10kmのマラソン完走後、急性腎不全となつた若年男子の1症例. 日内会誌 70: 429, 1981.
- 10) Bourgeois M, et al: Syndromes malins et morts subites au cours des traitements par neuroleptiques simples et retard. Ann Méd Psychol 129: 729, 1971.
- 11) Meltzer HY: Rigidity, hyperpyrexia and coma following fluphenazine enanthate. Psychopharmacologia (Berl.) 29: 337, 1973.
- 12) Cohen WJ and Cohen NH: Lithium Carbonate, Haloperidol, and irreversible brain damage. JAMA 230: 1283, 1974.
- 13) 長沢 孝, 他: 高ミオグロビン血症と急性腎不全を合併したSyndrome malin. 日腎誌 12: 1580, 1980.
- 14) 北本 清, 他: 血漿蛋白異常と蛋白尿. 代謝 17: 11, 1980.
- 15) Kagan LJ: Immunofluorescent demonstration of myoglobin in the kidney. Amer J Med 48: 649, 1970.
- 16) Knochel JP: Rhabdomyolysis and myoglobi-nuria, in Wadi N. Suki and Garabed Eknayan (ed.): The Kidney in Systemic Disease. New York, John Wiley & Sons, 1981, p264.
- 17) Olerud JE, et al: Incidence of acute exertional rhabdomyolysis. Arch Intern Med 136: 692, 1976.