産業医科大学第二内科

松岡雅人◇ 副島正典 由宇宏貴 花岡陽一

長谷川治 高杉昌幸 黒岩昭夫

概要 症例は、生来健康な22才の男性。急激に発症した意識混濁と脱水のため某病院に入院し、糖尿病性ケトアシドーシス、急性腎不全と診断され、補液、インスリン投与下に当科に転院した。ミオグロビン尿と高Na血症を合併しており、糖尿病性ケトアシドーシスにrhabdomyolysisによるミオグロビン血症と急性腎不全を合併したものと診断、血漿交換、血液透析にて急性腎不全は治癒せしめたが、糖尿病性ケトアシドーシスは、rhabdomyolysis、急性腎不全をきたしやすい状態であり、その治療には十分な注意が必要である。

〔日内会誌 77:389~393, 1988〕

緒 言

Rhabdomyolysisと糖尿病性ケトアシドーシス（以下DKA）との合併については、1963年にRainey¹⁾が初めて報告しているが、現在までのところ、かかる症例の報告は少ない。今回、我々はDKAの治療中に、高Na血症およびrhabdomyolysisを合併した症例を経験し、血漿交換、血液透析にて治癒せしめ、腎生検を行なったので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 22才、男性、電報受信業務。

主訴： 意識障害。

家族歴、既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和60年5月5日、食欲低下、口渇、多飲、全身倦怠感が出現。翌6日には、微熱、頭痛、悪心、嘔吐も加わり、近医で脱水といわれた。7日夕より奇異な言動が目立ち、8日15時、某病院に入院したが、不穏状態が続き、9日には意識混濁し、血圧低下(収縮期圧90mmHg)、頻脈、呼吸浅促し、検査所見にて血糖1450mg/dl、尿糖

4+, aceton体3+, K 7.2mEq/l, BUN 79mg/dl, クレアチニン4.9mg/dlを認め、DKAと急性腎不全(以下ARF)の合併と診断された。同日に、生理食塩水3l、0.45%食塩水2.5lの補液とactrapid insulin筋注(30U×3回)が行なわれた。血糖は、同日23時には271mg/dlまで低下し、血清Kも4.1mEq/lと正常化したが、意識レベル、高窒素血症の改善はなく、血清Naは18時には162mEq/lまで上昇し、また尿は21時から茶褐色となったため、10日午前1時、当科へ転院した。口渇、多飲、多尿等の症状は今回が初めてであり、過激な運動、外傷、高温環境下での作業、薬物服用等の経験はない。

入院時現症： 身長170cm、体重49.4kg(健康時57kg)、脈拍120/分、整、緊張不良、血圧96/64mmHg、呼吸24/分、体温37.9℃。顔面は紅潮、皮膚は乾燥し、四肢は冷たかったが、浮腫、チアノーゼなく、筋肉の腫脹、硬直も認めなかった。貧血、黄疸なく、胸腹部に異常なし。意識レベルは昏迷で、四肢を活発に動かし、疼痛刺激に対して逃避

〔昭和62年4月9日受稿〕

A case of diabetic ketoacidosis with acute renal failure induced by rhabdomyolysis

Masato MATSUOKA, Masasuke SOEJIMA, Kōgi YU, Youichi HANAOKA, Osamu HASEGAWA, Masayuki TAKASUGI and Akio KUROIWA, The Second Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu

表1. 入院時検査成績(1)

尿		血液生化学		Na	160 mEq/l
蛋白	2 +	TP	6.6 g/dl	K	4.5 mEq/l
糖	3 +	Alb	4.1 g/dl	Cl	123 mEq/l
ケトン体	1 +	GOT	1300 IU/l	Ca	9.0 mg/dl
潜血	3 +	GPT	288 IU/l	IP	2.7 mg/dl
沈渣	赤血球1/F	LDH	1300 IU/l	BUN	106 mg/dl
	白血球0/F	LDH isozyme		Creatinine	3.1 mg/dl
	上皮 5/F	LDH ₁	20.2 %	UA	16.7 mg/dl
	円柱 (-)	LDH ₂	24.4 %	Creatine	13.2 mg/dl
末梢血		LDH ₃	22.7 %	Glucose	284 mg/dl
Hb	16.0 g/dl	LDH ₄	10.7 %	Mb	
RBC	569 × 10 ⁴ /mm ³	LDH ₅	22.0 %	血清	137400 ng/ml
Ht	50.2 %	CK	63300 IU/l	尿	214000 ng/ml
WBC	8400 /mm ³	CK isozyme		Urinary indices	
(分類: 異常なし)		BB	0.04 %	U/P creatinine	96.1
Plt	13.5 × 10 ⁴ /mm ³	MB	15.36 %	U _{Na}	11 mEq/l
血沈	14 mm 1h	MM	84.18 %	FE _{Na}	0.07
血漿浸透圧		Alb	0.41 %		
	331 mOsm/kgH ₂ O	Amylase	632 somogyi U		

表2. 入院時検査成績(2)

免疫血清学		HbA _{1c}	9.4 %
CRP	>6 +	血液ガス分析	
RA	(-)	pH	7.349
ASLO	40	Po ₂	89.2 mmHg
ANA	(-)	Pco ₂	35.6 mmHg
Immune complex		BE	-5.4 mEq/l
	<1.5 μg/ml	HCO ₃ ⁻	19.2 mEq/l
CH ₅₀	54	血清ウイルス抗体価	
IgG	770 mg/dl	有意な上昇を示すものなし	
IgA	142 mg/dl	胸部X線像	
IgM	79 mg/dl	CTR	49 %
抗インスリン抗体4.6 %		肺野正常	
ICSA	(+)	心電図	正常
HLA	A2, A26, Bw55, Bw59, Cw1, DR4	脳波	moderate diffuse encephalopathy
ホルモン		腹部エコー	異常所見なし
Glucagon	193.0 pg/ml		
CPR(blood)	0.3 ng/ml		
CPR(urine)	9.0 ng/ml		

反応を示した。深部反射は低下していたが、病的反射、髄膜刺激症状は認めなかった。眼底は正常。

入院時検査成績(表1, 表2): 尿は茶褐色で、潜血3+, 沈渣では赤血球を1/F認めた。血清の色調は黄色で、血液生化学では、GOT 1300IU/l, LDH 1300IU/l (LDH5 22%), CK 63300IU/l (MM 84.2%, MB 15.4%) と筋逸脱酵素の著明

な増加を認め、血中、尿中ミオグロビン(以下Mb)はおおの、137400ng/ml, 214000ng/mlと著しい高値、血清クレアチンも13.2mg/dlと著増していた。また、BUN 106mg/dl, クレアチニン3.1mg/dl, 尿酸16.7mg/dl, 血清電解質はNaとClはおおの160mEq/l, 123mEq/lであった。血糖は284mg/dl, 尿糖3+, 尿ケトン体1+であった。CRPは6+以上であった。胸部X線像、心電図には異常を認めなかった。ARFのurinary indicesは、U/P creatinine 96.1, U_{Na} 11mEq/l, fractional excretion of Na (以下FENa) 0.07と腎前性ARFの所見であった。

入院後経過(図1): 前医にて計6.5lの輸液が行なわれたにもかかわらず、当科入院時、中心静脈圧は0cmH₂Oと低く、尿量は10ml/h程度であった。DKAに対して、0.3%食塩水を250ml/hで補液し、regular insulinを2U/hで静脈内持続注入した。また、血清K値にしたがってK補給も行なった。以後、中心静脈圧、体重を指標に利尿期に至るまで補液量を漸減した。

入院日昼には、FENa 0.96, U_{Na} 80mEq/lと変化し、脱水による腎前性ARFに加えて、Mb血症による腎実質性のARFが考えられたため、血漿交換療法(膜型、置換量: 3000ml)を行なった。施行

図 1. 臨床経過

後、血中Mbは78400ng/mlから22700ng/mlに低下し、他の筋肉内成分も低下した。尿は淡黄色となった。また、血清Na値は、血漿交換に続いて行なったhemofiltrationのあと、155mEq/lに低下、その後徐々に低下して、翌11日朝には142mEq/lと正常化した。高窒素血症が持続するため、13日より6日間血液透析を行なった。17日より利尿期にはいり、BUN、クレアチニンは漸減した。筋肉内成分は、6月3日までには全て正常化した。

意識レベルは、入院当日午後より改善し始め、翌11日朝には意識清明となった。当初、筋力低下がみられ、上肢の挙上、下肢の屈伸は不能であったが徐々に回復し、5月23日より独力歩行可能となった。経過中、筋肉の腫脹、疼痛等はみられなかった。

5月13日より、糖尿病食の経口摂取開始し、血糖のコントロールは困難な時期が続いたが、次第に安定し、lente insulinを朝12U、夕6U、actrapid insulinを朝6U、夕2U自己注射とし、7月16日退院した。

腎生検所見(図2)： 5月20日に施行した。皮質尿細管は中等度に拡張し、皮髓境界部の皮質、髓質間質に好中球等を含む小細胞浸潤巣を認め、軽いacute tubular necrosis (ATN)の回復期の像と考えた。糸球体、細動脈には著変を認めなかった。

考 案

本症例は、脱水による腎前性ARFを伴ったDKAの治療中に、rhabdomyolysisによると思われる腎性のARF(いわゆるATN)を来したもので

図2. 発病13日目の腎生検 (HE染色, $\times 100$ 倍). 糸球体には著変なく, 間質の軽度の浮腫と尿管管再生像を認める.

ある. 入院時のICSA (+), HbA_{1c} 9.4%が示すように, 比較的発症まもない糖尿病が潜在していたと思われる.

Rhabdomyolysisとは「筋細胞内成分の遊出を来するような細胞膜の変化をおこす可逆性あるいは非可逆性の筋肉障害」²⁾と定義されている. 原因は, 遺伝性のものとして各種酵素欠損, 散発性のものとして外傷, 虚血, 過激な運動, 日射病, malignant hyperthermia, 薬物, アルコール, 脱水, 低K, 低P, 高Na血症, 昏睡, 感染, その他³⁾がある. その共通のメカニズムとして, 筋肉のミトコンドリアでのATP合成が障害されるために, 筋線維膜の強度を保つのに必要な筋細胞レベルでのATPが不足するためと推測されている⁴⁾. rhabdomyolysisを合併した糖尿病性昏睡は本邦では副島ら⁵⁾, 杉崎ら⁶⁾によると9例の報告があり, 国外でも8例みられた^{14)7)~11)}. このうち, 本症例のように, 糖尿病性昏睡の経過中に高Na血症をきたしたものは4例⁶⁾⁷⁾¹⁰⁾¹²⁾あり, Kohら¹⁰⁾は輸液過剰による高Na血症がrhabdomyolysisの原因であったと考えている. 高Na血症自体がrhabdomyolysisの原因となりうる^{13)~15)}が, そのメカニズムとしては高Na血症による壊死性血管炎, Na流入による筋細胞内浸透圧上昇¹³⁾, 体内総K欠乏による筋血流量低下¹⁶⁾などが考えられているが詳細は不明である. 本症例では, rhabdomyolysisの発症前に低K血症はみられていないが, acidosisに

より細胞内→外へのKの移動がおり, 筋細胞内K濃度が低下し, 発症に関与した可能性もある.

Mb血症がおこるとMbは直ちに尿中出现する. 本症例では腎前性のARFが合併してはいるが, 茶褐色尿が認められた時点がrhabdomyolysisの発症であろう. この数時間前に血清Naは 162 mEq/l に上昇しており, 高Na血症が原因になった可能性が強く考えられる. 高Na血症以外にも低K血症, 低P血症¹⁷⁾, 脱水, 低血圧, インスリン不足, インスリン投与や大量輸液による細胞膜障害の関与も考えられる. 一般に, rhabdomyolysisは複数の要素が関与していることが多いとされており²⁾, 本症例にも種々の要因が関与したものと思われ, DKAの治療にあたって, 十分な注意が必要である.

DKAで発症する糖尿病にはウイルス感染によるinsulinitisもある. この場合, rhabdomyolysisやmyocarditisは起こり得るが, 本症例ではコクサッキー, ムンプス, インフルエンザ, ヘルペス, サイトメガロウイルス等の各種血清ウイルス抗体価の上昇は認められなかった.

本症例では, CK isozymeはMM 84.2%, MB 15.4% (CK 63300 IU/l) でMBも著増したが, 臨床的に心不全徴候は認めなかった. MMが 300 IU/l 以上の高値では, isozyme測定時にMB部へcarryoverがおこることが知られており¹⁸⁾, 本症例のMB上昇もそのためと思われる.

Rhabdomyolysisの重要な問題のひとつに, ARFの合併がある. 本症例でも急性腎不全を合併したが, 入院時U/P creatinine 96.1, 尿中Na 11 mEq/l , FENa 0.07と腎前性ARFを示唆する所見であったが, その日の午後には尿中Na 80 mEq/l , FENa 0.96, 翌日にはFENa 1.4, 翌々日にはU/P creatinine 17.9といわゆる急性尿細管壊死を示唆する所見に変化した. この間に, 脱水が主因となった腎前性ARFから脱水の遷延とrhabdomyolysisによる急性尿細管壊死に移行したと考えられる. rhabdomyolysisでARFを来すメカニズムとして, Mb沈殿物や尿酸結晶によるtubular obstruction, 筋由来の強力な血管収縮物質による腎虚血,

MbあるいはferrihemateのようなMb分解物による直接的な腎毒性等が考えられている¹⁹⁾。本症例ではARFを脱した後に腎生検を施行したが、尿管腔内にMbは認めなかった。動物実験では、Mbそのものの腎毒性は弱く、脱水、アシドーシスの条件下にのみARFがおこるという知見もあり²⁰⁾、DKAはMb血症によるARFが発症しやすい条件を揃えている状態であり、その治療においては、輸液過剰や電解質異常の補正に努め、rhabdomyolysisの発症について充分な関心をもつべきと思われた。

Rhabdomyolysisの特徴として、筋肉の腫脹、疼痛、尿沈渣にて赤血球を認めないこと、合併するARFにおいても乏尿期の高P血症、低Ca血症、利尿期の高Ca血症¹¹⁾、またクレアチニンの上昇がBUNの上昇より強い等の特徴があげられているが、本症例ではいずれも欠いていた。これは、DKAおよびその治療、また腎前性ARFの存在等が影響したためと考えられる。nontraumatic rhabdomyolysisでは、いわゆる筋症状は明らかでない例が多いとされており²⁾、CKの高値や原因不明のARFがあれば、rhabdomyolysisを念頭におくべきである。

結 語

糖尿病性ケトアシドーシスにrhabdomyolysisを合併し、ミオグロビン血症による急性腎不全に至ったが、血漿交換、血液透析にて治癒しえた1例を報告した。本症の発生機序等についても若干の文献的考察を行なった。

文 献

- 1) Rainey RL, et al: Myoglobinuria following diabetic acidosis: With electromyographic evaluation. Arch Intern Med 111: 564, 1963.
- 2) Gabow PA, et al: The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine 61: 141, 1982.
- 3) Penn AS: Myoglobin and myoglobinuria. Vinken PJ, Bruyn GW, ed, Handbook of Clinical Neurology, Vol 41, North-Holland Publishing Company, New York, 1979, p259.
- 4) Rowland LP, Penn AS: Myoglobinuria. Med Clin North Amer 56: 1233, 1972.
- 5) 副島昭典, 他: Myoglobin尿症による急性腎不全を併発した糖尿病性昏睡の1症例. 日内会誌 74: 322, 1985.
- 6) 杉崎勝教, 他: 広範な骨格筋壊死を伴った非ケトン性高浸透圧性糖尿病昏睡の1例. 日内会誌 74: 1400, 1985.
- 7) Buckingham BA, et al: Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. Amer J Dis Child 135: 352, 1981.
- 8) Rumpf KW, et al: Myoglobininurisches Nierenversagen bei hyperosmolarem diabetischem Koma. Dtsch Med Wochenschr 106: 708, 1981.
- 9) Pistor K, et al: Atraumatische Rhabdomyolyse mit reversiblen akutem Nierenversagen nach hyperosmolarem diabetischem Koma beim Kind. Monatsschr Kinderheilkd 132: 51, 1984.
- 10) Koh CT, et al: Rhabdomyolysis in diabetic ketoacidosis. Amer J Dis Child 135: 1079, 1981.
- 11) Grossman RA, et al: Nontraumatic rhabdomyolysis and acute renal failure. New Engl J Med 291: 807, 1974.
- 12) 老 宗忠, 他: 低カリウム血症を伴いmyoglobinuriaをきたした糖尿病の1症例. 糖尿病 20: 783, 1977.
- 13) Opas LM, et al: Rhabdomyolysis with severe hypernatremia. J Pediatr 90: 713, 1977.
- 14) Ulvila JM, Nessim VJ: Hyponatremia with myoglobinuria. Amer J Med Sci 265: 79, 1973.
- 15) 羽場利博, 他: 治療中に急性横紋筋融解を合併した著明な高ナトリウム血症 (200mEq/l) の1例. 日内会誌 75: 24, 1986.
- 16) Knochel JP, Schlein EM: On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. J Clin Invest 51: 1750, 1972.
- 17) Knochel JP, et al: The muscle cell in chronic alcoholism: The possible role of phosphate depletion in alcoholic myopathy. Ann NY Acad Sci 252: 274, 1975.
- 18) Siegel AJ, Dawson DM: Peripheral source of MB band of creatine kinase in alcoholic rhabdomyolysis: Nonspecificity of MB isoenzyme for myocardial injury in undiluted serum samples. JAMA 244: 580, 1980.
- 19) Glasscock PJ: Hematuria and pigmenturia. Massry SG, Glasscock RJ, ed, Textbook of Nephrology Volume 1, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p4. 14.
- 20) Judson FE, et al: The effect of infusion of Mannitol-Sodium Bicarbonate on the clinical course of myoglobinuria. Arch Intern Med 139: 801, 1979.