

〈症例報告〉

尿路感染症を合併した薬剤性横紋筋融解症の一例

依光 大祐, 大城 義之, 沖本 二郎

川崎医科大学総合内科学1

抄録 症例は74歳, 女性. 近医で糖尿病や脂質異常症, 高血圧と診断され加療中であった. 当院へ全身倦怠感や筋力低下を主訴に搬送された. 搬送時の身体所見で全身倦怠感や筋力が低下しており, 血中のCPK, ミオグロビンの著明な上昇を認めた. 血中クレアチニンやBUNの上昇, 乏尿を認め, 急性腎不全を併発した. 身体症状や血液検査, 尿検査などから横紋筋融解症と診断し, 入院1日目から持続血液透析を施行し, 筋力や腎機能は徐々に改善した. 横紋筋融解症の原因としては, 外傷性要因と非外傷性要因に分類される. その中で薬剤性における脂質異常症治療薬の頻度が高い. 他にも多くの原因があり, 感染症を原因とした報告もある. また, 多数の要因によって横紋筋融解症が生じると指摘されているが, 詳細については明確にされていない. 薬剤性横紋筋融解症の原因の一つに血糖降下薬が挙げられる. さらに感染症を併発することで横紋筋融解症を発症させた報告がある. しかし, 発症機序として薬剤と感染症がどのように関与したかは明確でない. 横紋筋融解症は, 薬剤, 外傷をはじめとして多くの原因によって発症する. そのため, それぞれ単一の要因では横紋筋融解が生じない場合でも, 各々の要因が合併することでより発症しやすい状況になりえた可能性があり注意を要する.

doi:10.11482/KMJ-J44(2)89 (平成30年4月19日受理)

キーワード: 薬剤性横紋筋融解症, 尿路感染症

緒言

横紋筋融解症は, 骨格筋細胞が壊死, 融解することで筋成分が血中に流出した状態である. 横紋筋融解症の原因としては, 外傷性要因と非外傷性要因に分類される. その中で薬剤性における脂質異常症治療薬の頻度が高く, ほかに血糖降下薬などが挙げられる. 横紋筋融解症の原因は多くあり, 感染症を原因とした報告もある. 横紋筋融解症は単一の要因で発症しないが, 多数の要因が関与した場合に生じるとの指摘もある. そのため, それぞれ単一の要因で横紋筋融解が発症しない場合でも, 各々の要因が合併することでより発症しやすい状況になりうる可能

性がある.

今回, 我々は脂質異常症治療薬や血糖降下薬を内服中の患者に感染症が併発し横紋筋融解症を合併した症例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症例

症例: 74歳, 女性

主訴: 全身倦怠感

既往歴: 糖尿病, 腹部大動脈瘤, 心筋梗塞, 気管支喘息, 高血圧, 脂質異常症

家族歴: 特記事項なし

嗜好: 喫煙 40本/日 3年間, 飲酒なし

別刷請求先

依光 大祐

〒700-8505 岡山市北区中山下2-6-1

川崎医科大学附属総合医療センター総合内科学1

電話: 086 (225) 2111

ファックス: 086 (232) 8343

Eメール: daisuke@med.kawasaki-m.ac.jp

現病歴：近医で糖尿病に対してシタグリプチンリン酸塩水和物50 mg/日，メトホルミン塩酸塩500 mg/日，インスリン療法（インスリングルリジン7-7-12単位，インスリングルラルギン26単位）による治療と同時に高血圧，脂質異常症に対し加療中であった。入院2日前から全身倦怠感が出現し，食欲も低下していた。入院当日朝から筋力低下を認め，歩行困難となったために当院へ救急搬送となった。

入院時内服薬：アスピリン100 mg，テルミサルタン/アムロジピンベシル酸塩，シタグリプチンリン酸塩水和物50 mg，メトホルミン塩酸塩500 mg，アトルバスタチンカルシウム水和物5 mg，ラベプラゾールナトリウム10 mg，カルバマゼピン200 mg，フルニトラゼパム1 mg，モンテルカストナトリウム10 mg，メマンチン塩酸塩10 mg，ニコランジル500 mg。

身体所見：身長152.1 cm，体重55.8 kg，血圧100/54 mmHg，脈拍93/分，整，体温37.0℃，意識レベルJCS-1，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音・心音ともに異常なし，腹部は平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音良好，四肢に浮腫なし，叩打痛あり。脳神経学的異常も認めない。筋力評価

は上肢が2/5，下肢が2/5で起立不能であった。深部反射は正常で，病的反射は認めなかった。

入院時検査所見（表1）：尿は蛋白（3+），潜血（3+），沈査は白血球>100/1視野であった。末梢血では白血球が30,210/ μ L，CRPは34.8 mg/dLと高値であった。生化学検査ではCPKが80,470 U/L，ミオグロビン値が205,000 ng/mL，尿中ミオグロビン220,000 ng/mLと著明な上昇を認めた。他にGOT，LDHなど筋原性酵素の上昇，クレアチニン，BUNの上昇と腎機能障害を認めた。心電図，胸部X線像に異常所見は認めなかった。腹部単純CT検査で両腎周囲に軽度毛羽立ちがあり，両腎結石を認めた。

臨床経過（図1）：臨床像，血液尿検査所見，CT所見などから急性腎盂腎炎と横紋筋融解症，急性腎不全と診断した。急性腎盂腎炎に対して，炎症反応が著明に上昇し尿路原性敗血症の可能性もあったためにメロペネム水和物1.5 g/日を開始した。横紋筋融解症については，薬剤性の可能性を考慮しアトルバスタチンカルシウム水和物やメトホルミン塩酸塩の内服を中止した。

入院時から時間あたりの尿量が少なく，血液中のCKが著明に高値であった。腎機能障害も認めており，腎機能障害が増悪する可能性が

表1

尿検査		生化学検査		血清学検査	
pH	6	TP	7 g/dL	CRP	34.8 mg/dL
比重	1.018	Glu	366 mg/dL	HbA1c	7.5 %
蛋白	(3+)	T-Bil	0.8 mg/dL	プロカルシトニン	19.1 ng/mL
糖	(-)	γ -GTP	123 U/L	凝固検査	
ケトン体	(-)	ALP	371 U/L	PT	13 sec
ビリルビン	(-)	T-Cho	159 mg/dL	APTT	36.7 sec
潜血	(3+)	LDH	1,200 U/L	Fib	722 mg/dL
ウロビリノーゲン	(N)	Alb	3.7 g/dL	尿培養	
赤血球	50~99 /HPF	Glb	3.3 g/dL	Citrobacter freundii	検出
白血球	>100 /HPF	ALT	137 U/L	血液培養	
ミオグロビン	220,000 ng/mL	AST	903 U/L	Citrobacter braakii	検出
血算		CRE	2.63 mg/dL		
WBC	30,210 / μ L	BUN	32 mg/dL		
RBC	433 $\times 10^4$ / μ L	UA	13.4 mg/dL		
Hb	12.7 g/dL	Na	121 mmol/L		
Ht	36.9 %	K	5.6 mmol/L		
PLT	25.3 $\times 10^4$ / μ L	Cl	86 mmol/L		
		Ca	7.6 mg/dL		
		IP	6.4 mg/dL		
		CK	80,470 U/L		
		myoglobin	205,000 ng/mL		

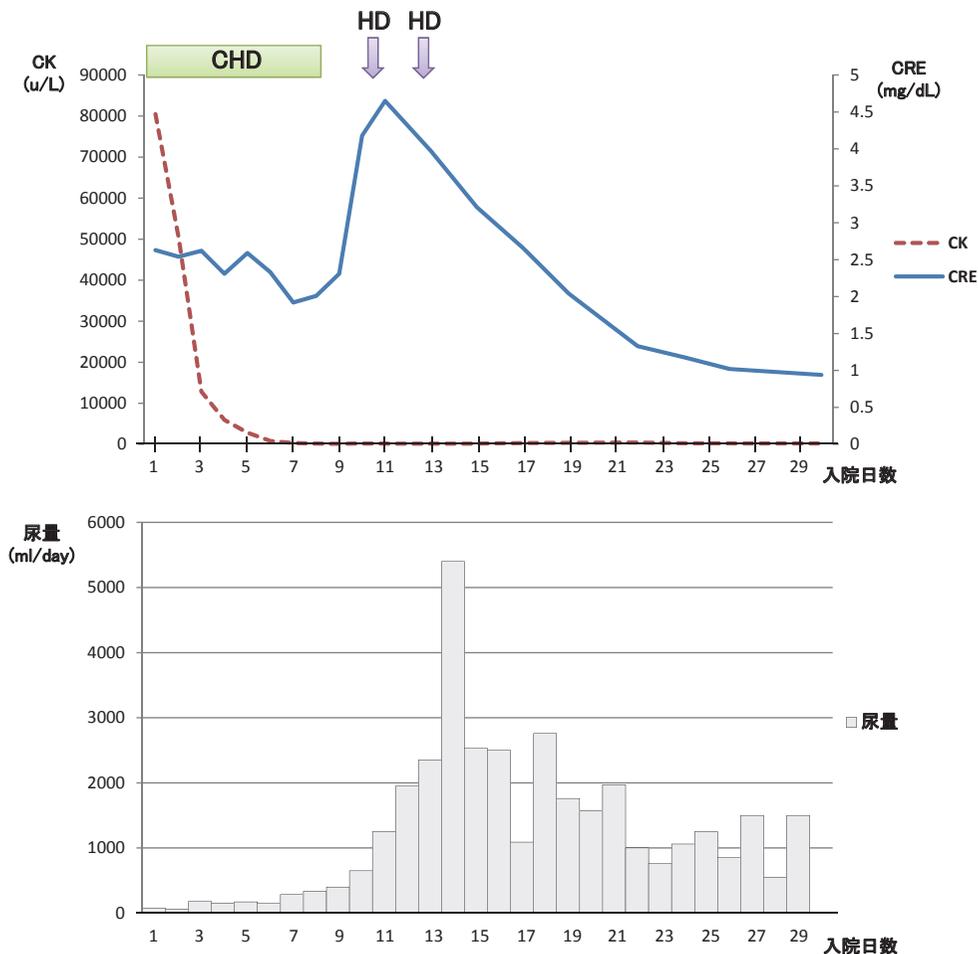


図1 血液中のクレアチニン, CK の変化と1日尿量

あったために持続血液透析 (CHD) を施行した。入院後, 徐々に尿量が増加し腎機能も改善した。さらに CK やミオグロビン値も低下したために入院13日目に血液透析(HD)を中止した。血液透析を離脱した後も血清クレアチニン, 血液中の CK やミオグロビンの上昇は認めなかった。入院20日目には発熱や炎症反応も軽快し, 抗菌薬の投与を中止した。

筋力低下については, 入院3日目からリハビリを開始し, 徐々に筋力は回復していった。そして, リハビリ目的で近医へ転院した。

考 察

横紋筋融解症は骨格筋の変性や壊死によって

筋細胞成分が血液中に流出する疾患である。血液検査では, 血清 CK 値やミオグロビン値が高値となり, 循環血液中のミオグロビンが尿細管閉塞, 腎血管攣縮を併発し急性腎機能障害 (AKI) や高度の電解質異常などを併発し致死的な状況になることがある¹⁾。横紋筋融解症による AKI の発症率は13-50%と高率であり²⁾, 死亡率や末期腎不全にいたる確率も高いといわれている³⁾。

横紋筋融解症は一つの病態であり, これを惹起する原因は多数存在する。原因は, 事故や負傷による外傷的要因のほかに薬剤投与, 感染症, 脱水などを原因とする非外傷的要因に分類される。他に低カリウム血症などの電解質異常

によって横紋筋融解症を発症することが知られている¹⁾。非外傷的要因は多岐にわたるが、約80%は薬物によるものとされている。危険因子としては、80歳以上の高齢者、小柄な体格、女性などが有意に危険率を上昇させるといわれている。他に糖尿病、甲状腺機能低下症、肝・腎機能障害、筋疾患を有する患者では横紋筋融解症が現れやすいとの報告がある^{4,5)}。

日常臨床において使用される多くの薬剤が横紋筋融解症を生じる可能性があることに留意すべきである。本症例においても、頻度の違いはあるが内服した薬剤の多くで横紋筋融解症が報告されている。

なかでも薬剤性横紋筋融解症としては、HMG-CoA還元酵素阻害薬の報告が多い。具体的な発症機序は明らかでないが、HMG-CoA還元酵素阻害薬による脂質合成阻害作用によって、骨格筋細胞膜の不安定化を起こすといわれている⁶⁾。また、様々な原因によって体内のATPが欠乏すると、細胞膜上のCa²⁺ATPaseやNa⁺/K⁺ATPaseの異常が生じる。その結果、筋細胞内へのCaやNaの流入が生じ、筋細胞が融解するとの報告がある⁷⁾。そのため、本症例ではHMG-CoA還元酵素阻害薬の内服を中止した。さらに、脂質異常症治療薬以外では経口血糖降下薬、ニューキノロン系などの抗菌薬、抗精神病薬、麻酔薬など多くの薬剤で報告されている⁸⁾。

一方、経口血糖降下薬であるメトホルミン塩酸塩は、ミトコンドリア呼吸鎖を阻害し、ATP濃度が低下しAMP濃度が上昇する。AMPが増加することで、AMP活性化プロテインキナーゼ（AMP-activated protein kinase: AMPK）が活性化し、肝臓での糖新生の抑制、脂肪組織などでのブドウ糖取り込みの促進作用、腸管を介した糖吸収の抑制により血糖値を低下させる。ほかに、AMPKの活性化はアセチルCoAカルボキシラーゼとHMG-CoA還元酵素の活性を抑制し脂質合成阻害作用をもつといわれている⁹⁾。

以上から、本症例ではメトホルミン塩酸塩によってATP濃度が低下し筋細胞内へのCaや

Naの流入が生じ、アトルバスタチンカルシウム水和物による骨格筋細胞膜の不安定化を助長することで横紋筋融解症を誘発しやすい状態であったと考えられた。さらに、脱水や急性腎不全などを認めたことから乳酸アシドーシスのリスクを考慮しメトホルミン塩酸塩を中止した。

ときに横紋筋融解症の原因の一つとして細菌やウイルスなどの感染症に伴うものが数%程度あるとされている¹⁰⁾。Kumarらの報告によると、糖尿病患者がHMG-CoA還元酵素阻害薬を内服することで感染症に併発した横紋筋融解症のリスクファクターになると報告している¹¹⁾。感染症に合併した場合の発症機序は、病原体の筋肉内への侵入や筋肉を障害する毒素の産生、末梢循環不全による筋肉の虚血が考えられている¹¹⁾。本症例は、Citrobacter属による尿路感染症を認めたが、横紋筋融解症を合併した症例は調べ得た範囲内では報告がなかった。

今回の症例では、HMG-CoA還元酵素阻害薬など多くの横紋筋融解症を引き起こしうる薬剤を内服していた。さらに、感染症による発熱や食思不振によって脱水状態をきたしたことが横紋筋融解症を発症させた要因であったと考えられた。

引用文献

- 1) 花房規男：横紋筋融解症。腎と透析76: 617-622, 2014
- 2) Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361: 62-72, 2009
- 3) Zimmerman JL, Shen MC: Rhabdomyolysis. *CHEST* 144: 1058-1065, 2013
- 4) Shek A, Ferrill MJ: Statin-fibrate combination therapy. *Annals of Pharmacotherapy* 35: 908-917, 2001
- 5) Oh SJ, Dhall R, Young A, Morgan MB, Lu L, Claussen GC: Statins may aggravate myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 38: 1101-1107, 2008
- 6) 濱野忠則, 武藤多津郎, 栗山勝: スタチンと横紋筋融解症。日内会誌 96: 1646-1651, 2007
- 7) Khan FY: Rhabdomyolysis: a review of the literature. *Neth J Med* 67: 272-283, 2009
- 8) 田中敬子, 出口順啓, 相川恵子, 菅沼賢司, 小石佐和子: 蜂窩織炎を契機に発症した薬剤性横紋筋

- 融解症. 皮膚病診療38: 53-56, 2016
- 9) Curtis R, Geesaman BJ, DiStefano PS: Ageing and metabolism: drug discovery opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 4: 569-580, 2005
- 10) Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP: The spectrum of rhabdomyolysis. *Medicine* 61: 141-152, 1982
- 11) Kumar AA, Bhaskar E, Palamaner Subash Shantha G, Swaminathan P, Abraham G: Rhabdomyolysis in community acquired bacterial sepsis-a retrospective cohort study. *PLoS One* 4: e7182, 2009

〈Case Report〉

A case of drug-related rhabdomyolysis involving an onset of urinary tract infection

Daisuke YORIMITSU, Yoshiyuki OSHIRO, Niro OKIMOTO

Kawasaki Medical School, Department of General Internal Medicine 1

ABSTRACT The patient was a 74-year-old woman, who was being treated at a nearby clinic for diabetes mellitus, dyslipidemia and hypertension. She was admitted to our hospital with a chief complaint of general malaise and muscle weakness. The laboratory tests revealed increased serum levels of creatine phosphokinase (CPK) and myoglobin. Urinary volume was decreased and serum creatinine level was increased. A diagnosis of rhabdomyolysis was made based on physical findings and laboratory and urinary data. Continuous hemodialysis (CHD) was performed for acute renal failure. Muscular strength and renal function improved gradually. The causes of rhabdomyolysis could be traumatic and nontraumatic. Statin-induced rhabdomyolysis is the most commonly reported. There are multiple potential causes of rhabdomyolysis, but it isn't done clearly about details. Prolonged use of oral hypoglycemic drugs also may lead to drug-induced rhabdomyolysis. There also has been the report of a case of infection-induced rhabdomyolysis. But, there is no evidence how infection related to a drug. Various factors have been reported to cause rhabdomyolysis. Rhabdomyolysis will rarely be induced by only one of those factors; however, it may easily develop in the presence of plural factors.

(Accepted on April 19, 2018)

Key words : **Drug-induced rhabdomyolysis, Urinary tract infection**

Corresponding author
Daisuke Yorimitsu
Kawasaki Medical School, Department of General
Internal Medicine 1, Kawasaki Medical School General
Medical Center, 2-6-1, Nakasange Kitaku, Okayama,
700-8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111
Fax : 81 86 232 8343
E-mail : daisuke@med.kawasaki-m.ac.jp