

薬剤性横紋筋融解症

齊田 孝市

Drug-induced rhabdomyolysis

帝京短期大学ライフケア学科

Koichi SAIDA

Teikyo Junior College

Abstract

Rhabdomyolysis is a syndrome characterized by muscle necrosis and the release of intracellular muscle constituents including creatine kinase, myoglobin and so on into the circulation. Drug-induced rhabdomyolysis is a common syndrome that is complex and potentially life-threatening. The early recognition and adequate treatment will result in an excellent prognosis of drug-induced rhabdomyolysis

1はじめに

横紋筋融解症とは、骨格筋細胞が障害を受けて融解・壊死して、筋肉痛や脱力を生じる病態である¹⁾。本症は比較的まれな合併症として知られていたが、阪神淡路大震災時に挫滅症候群患者が多数発生して注目されるようになった²⁾。

骨格筋に障害を起こす原因は多様で、地震や交通事故による挫滅症候群、熱中症などの発熱や脱水によるもの、過度な運動負荷によるもの、そしてミオパチーなどにおいても生じる。横紋筋融解のため尿中に大量のミオグロビンが排出され、尿が暗赤褐色に着色すると、ミオグロビン尿症とも呼ばれる。また横紋筋融解症は、薬剤の副作用としても発症し、その頻度も高くなっている。昨今では危険ドラッグによる合併症として横紋筋融解症が問題視されている。

本稿ではまず横紋筋融解症を概説してから薬剤性横紋筋融解症について考察する。

2横紋筋融解症

図の1は骨格筋の電子顕微鏡所見である²⁾。正常な骨格筋は太いフィラメントと細いフィラメントが規則正しく配列されて美しい像を示すが、クレアチンキナーゼ (CK) などが細胞外に流出した横紋筋融解症では、細胞内はぼやけて不規則な像を呈する。

骨格筋が機械的、あるいは化学的に損傷を受けると、細胞内のミオグロビン、CK、aspartate aminotransferase (AST)、乳酸脱水素酵素 (LDH) などが細胞外に流出する。勿論、損傷の程度によっ

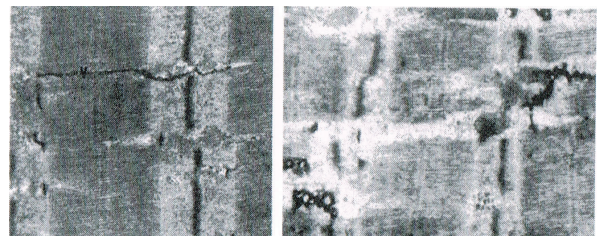


図1

て、これら逸脱酵素の流出量や筋細胞の壊死・変性・再生像は異なる。ミオグロビンの血中濃度が閾値 (300~2,000ng/ml) を超えると尿中へ排泄され、いわゆる着色尿を呈する。糸球体より漏出するミオグロビン量が過多になれば、急性腎不全などの腎障害が発症する。腎障害を防ぐために早期発見・早期治療が肝要である。大腿部の脱力、四肢のだるさ、筋肉痛、筋肉の腫れやしびれなどの訴えは、横紋筋融解が発症している可能性がある。確定診断は筋生検によるが、実際には、臨床検査値と全身症状から迅速に判断しなければならない²⁾。不運にも腎障害を発症しているケースでは、その原因をつきとめて除去し、脱水やアシドーシスの改善を図らなければならない。横紋筋融解による急性腎不全は予後良好である。

尚、図の2に、横紋筋融解症の病因・病態を図解した³⁾。

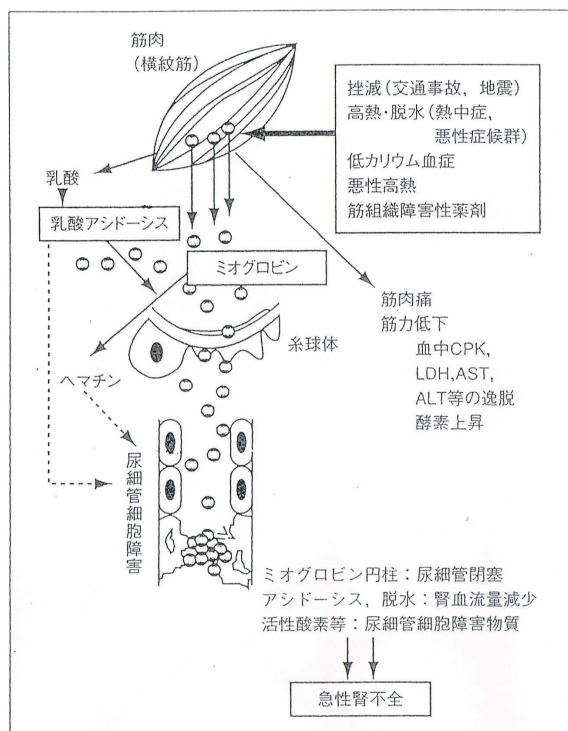


図 2

3 薬剤性横紋筋融解症

薬物療法には副作用が付き物である。副作用の中で、横紋筋融解症の発症頻度が特に高いわけではない。但し、薬剤の使用頻度と副作用の発症頻度は相関するので、使用頻度の高いスタチン系高脂血症治療薬（スタチン）やニューキノロン系化学療法薬（ニューキノロン）による横紋筋融解症がよく知られている。他方、抗精神病薬などによる悪性症候群に随伴する横紋筋融解症や麻酔薬などによる悪性高熱症に随伴する横紋筋融解症、そして低カリウム血症を促す薬剤による横紋筋融解症などが報告されている³⁾。

4 薬剤性横紋筋融解症の症例

薬剤性横紋筋融解症の典型的な症例を次に概括した。

[症例 1] 60 歳代、女性

高脂血症

使用薬剤：セリバスタチン

服薬を開始して 35 日目に、下肢のだるさと脱力感を訴えた。主訴と検査所見より横紋筋融解症と診断し、服薬を中止して輸液とステロイドの投与を行ったところ、1 週間で症状は改善した。

臨床検査値：

	投与 35 日目
AST	485
LDH	4,810
CK	18,250

[症例 2] 50 歳代、男性

慢性腎不全

使用薬剤：シプロフロキサシン

感染症の治療のため服薬を開始して 2 日目に、下半身脱力にて転倒して来院した。臨床検査値の異常と慢性腎不全の増悪を呈し、入院となった。服薬を中止して血液透析を行ったところ、1 週間で横紋筋融解症の症状は改善し、1 か月後に退院となった。

臨床検査値：

	投与 2 日目
AST	262
LDH	811
CK	15,740

[症例 3] 20 歳代、男性

統合失調症

使用薬剤：オランザピン

精神症状の悪化のため服薬を開始して 14 日目に、倦怠感が増悪したので血液検査を実施した。翌日、臨床検査値の異常で入院し、服薬を中止して輸液を行ったところ、1 週間で症状は改善した。

臨床検査値：

	投与 14 日目
AST	190
LDH	1,313
CK	17,545

5 薬剤性横紋筋融解症の発症メカニズム

薬剤性横紋筋融解の発症メカニズムを一般的に述べるのは難しいので、上述した 3 症例について述べることにした。

スタチンの症例では、本剤の主作用である血中コレステロールの低下作用が現れてから、横紋筋融解が発症している。従って、本剤による血中コレステロールの低下が筋細胞膜の構造と機能に影響を及ぼした可能性が示唆される。他方、表 1 に示したように、6 剤のスタチンの中でセリバスタチンに於いて、致死性の横紋筋融解症が多発した⁴⁾。セリバスタチンは、代謝面で他剤よりも併用薬の影響を受けやすく、その結果、血中濃度がより顕著に増加したようである⁵⁾。本剤は 2001 年に世界市場から撤退した。

シプロフロキサシンの症例では、服薬直後に横紋筋融解が発症しているため、発症メカニズムとしてアレルギー反応の関与が示唆される。例えば、本剤が補体系を活性化して筋細胞膜に傷害を与えるのかもしれない。

精神科の薬物療法に於いて、悪性症候群に随伴する横紋筋融解症が知られているが、その発症機序は不明である。上述したオランザピンを代表とする非定型抗精神病薬よりも定型抗精神病薬に於いて、横紋筋融解症の頻度は高いようである。

	アトルバスタチン	フルバスタチン	ロバスタチン	プラバスタチン	シンバスタチン	セリバスタチン
処方数 (x10 ⁶)	140,360	37,392	99,197	81,364	116,145	9,815
死亡例	6	0	19	3	14	31
死亡例 / 百万処方	0.04	0	0.19	0.04	0.12	3.16

表 1

6 おわりに

薬剤性横紋筋融解症は、薬物療法に於いて遭遇する副作用のひとつである。本症は特別な合併症ではないが、早期に見つけて対応しないと、致死性の腎不全に移行するので注意が必要である。

危険ドラッグがヒトに幻覚や異常興奮を惹起することはよく知られていた。最近、危険ドラッグの有害事象に横紋筋融解症が加わった。報道によると、危険ドラッグによる死亡例のなかには、横紋筋融解症から腎不全／多臓器不全などで死亡した症例が出ているらしい⁶⁾。本稿で取り上げた治療薬による横紋筋融解症と同様、危険ドラッグによる横紋筋融解症も早期発見と早期処置が肝要である。

引用文献

- 1) Huerta-Alardin, A.L. et al., Crit Care 9:158-169 (2005)
- 2) 齊田孝市、有害事象の判定・評価法：25 - 37 (2005) 技術情報協会
- 3) 上田志朗、有害事象の診断学：205 - 208 (2003) デジタルプレス
- 4) Staffa, J.A. et al., N Engl J Med 346:539-540 (2002)
- 5) Miller, M.L., UpToDate :Sept 19 (2014)
- 6) 首都圏ニュース 7月 30日 (2014)