

糖尿病性腎症（Ⅳ期）の経過中、多発性筋炎症状を呈した1例

保田 正、佐藤義朝、今野省子、桑山明久、若松秀樹*
須賀俊博*、小松寛治*、斉藤孝喜**、児玉智樹**、三浦亜矢子**
黒木ちあき**、関 美和子**、笹木てい子**、提島真人***
本荘第一病院 内科、同 消化器科*、同 透析科**、秋田市立病院 病理***

H2-blocker induced Rhabdomyolysis in a patient with advanced diabetic nephropathy

Tadashi Yasuda, Yoshitomo Sato, Seiko Konno, Akehisa Kuwayama
Hideki Wakamatu, Toshihiro Suga, Kanji Komatu, Takaki Saito, Tomoki Kodama
Ayako Miura, Chiaki Kuroki, Miwako Seki, Teiko Sasaki, Masato Sageshima

<はじめに>

横紋筋融解は骨格筋の障害で血中に有害物質が放出される病態といえる¹⁾。この原因は筋の外傷、筋の酷使²⁾、先天的筋酵素欠損、医学的原因など大きく4つのカテゴリーに分けることができる。医学的原因としては薬物投与によるもの、筋の低酸素状態、代謝あるいは内分泌的異常、感染症³⁾、体温の変化などがあげられる。横紋筋融解を起こしやすい薬物としてはフィブレート系、スタチン系高脂血症治療薬が知られているが⁴⁾、今回われわれはH2-receptor antagonists（H2-blocker）が原因と考えられる横紋筋融解を起こした症例を経験したので報告する。

症 例：38歳、男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：27才より糖尿病。29才より十二指腸潰瘍。

現病歴：糖尿病、十二指腸潰瘍で外来治療中であったが、平成14年10月22日より倦怠感、悪寒、脱力感あり10月24日より両下肢の筋力低下、夜には歩行困難となった。翌日になっても症状改善なく救急搬送され10月25日入院となる。

入院時身体的所見：血圧178～100mmHg。体温37.4℃、心肺および腹部に異常所見なし。神経学的所見：腱反射は全体的に低下。近位筋の筋力低下を認めた。筋把握痛（－）。

入院時検査成績（表1、2）：入院当初、微熱あり血算でも白血球増多はあったがCRPは0.4mg/dlであった。検尿では蛋白（3+）、糖（3+）、潜血（3+）、沈渣WBC5～9/HPFと糖尿病性腎症を示唆する所見であった。クレアチニンは2.8mg/dlとそれまでの値と差はなく、カリウムは3.5mEq/Lであった。血糖は336mg/dl、HbA1cは12.4%で血糖コントロールは不良であった。臨床症状と合わせ問題となったのはCPK高値（11,112IU/L）であった。これはほぼ100%骨格筋型で、同時に血中アルドラーゼ、尿中ミオグロビンも高値であった。甲状腺機能は正常で抗核抗体、抗Jo-1抗体は陰性であった。髄液検査では特別な所見は認められなかった。

表 1

検尿:蛋白(3+),糖(3+)	CPK 11,112 IU/l
潜血(3+)	UN 30
沈渣 RBC 10~19/HPF	Cre 2.8 mg/dl
WBC 5~9/HPF	Na 137
血算:WBC 13,000 / μ l	K 3.5
Hb 13.3 g /dl	Cl 98 mEq/L
Plt 19.5 万 / μ l	CRP 0.4 mg/dl
生化学:GOT 67	T.Chol 185
GPT 39	TG 721
LDH 853	Glu 336 mg/dl
ALP 612	HbA1c 12.4 %
γ -GTP 14	

表 2

CKアイソザイム	抗核抗体 40未満
BB 0	抗Jo-1 抗体 (-)
MB 0	髄液検査
MM 100 %	細胞数 1/3
ミオグロビン(尿)	蛋白定量 39
44,500 ng/ml	糖定量 125 mg/dl
アルドラーゼ 90.2IU/l	クロール 129 mEq/l
TSH 0.373 μ IU/ml	
FT3 1.5 pg/ml	
Ft4 1.1 ng/dl	

臨床経過 (図 1) :入院後、筋生検を行った (図 2)。筋線維は巣状にコラーゲンにより置換され脱落、残りの筋組織は好酸性の壊死像をしばしば認め、炎症性細胞浸潤もわずかながらあるとのことで多発性筋炎の診断とした。治療はメチルプレドニソロンのパルス療法を行い、その後、少量プレドニソロンの経口投与とした。四肢脱力は数日で消失し CPK も程なくして正常化した。しかし、ステロイド減量に伴い嘔気・嘔吐それに手指のシビレが出現。内視鏡的検査など施行したが原因をつきとめることはできなかった。退院後もプレドニソロン 5 mg/日を継続投与した。CPK は安定していたが、嘔気・嘔吐、シビレの症状は続いていた。

平成15年 6 月 2 日再び脱力、嘔気・嘔吐の症状がひどくなったとのことで入院。この時点で Famotidine の過剰投与による副作用が疑われたのでこれを中止したところ数日で症状はほぼ消失した。中止 1 日後の Famotidine の血中濃度は 103.3ng/ml (至適濃度 13ng/dl) と高値であった。その後ステロイド剤も中止としたが、CPK の上昇、症状の悪化は認められなかった。しかし、その後腎不全は徐々に進行し 7 月 22 日血液透析導入となった。

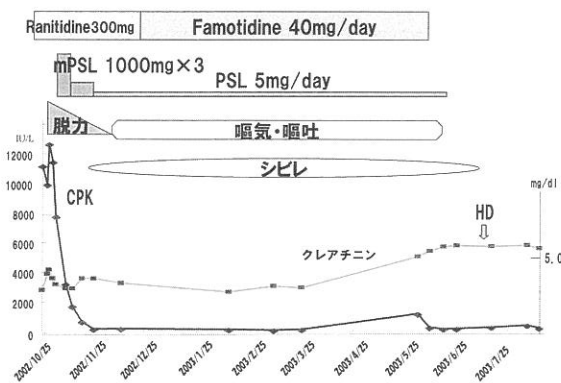


図 1

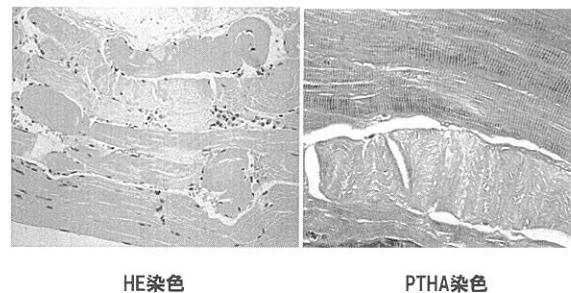


図 2. HE 染色では筋線維が segmental に均一に好酸性に染色される。この部に炎症性細胞浸潤は認めない。またこの部は PTAH 染色で横紋構造の融解消失した部と一致する。

<考 察>

本例は当初、近位筋中心の脱力、CPK 高値などから多発性筋炎と診断されステロイド剤の投

与を受けた。筋症状、検査データは改善したが、嘔気・嘔吐、シビレが続き、横紋筋融解が原因ではないかと疑われた。本例において横紋筋融解の原因となりうるような外傷、打撲、筋の酷使などはなく、軽度発熱はあったものの、ウイルス感染を疑わせる所見はなかった。また低カリウム血症、甲状腺機能低下症も認められなかった。横紋筋融解を起こしやすい薬剤としてスタチン系薬剤とフィブレート系薬剤が知られているが、本例ではこれらの薬剤は投与されていなかった。慢性腎不全の状態では H2-blocker である Famotidine が通常量投与されていたこと、Famotidine の血中濃度が高値であったこと、またこの薬剤の投与中止により症状が消失したことなどから結局、横紋筋融解の原因は H2-blocker であったと考えられる。筋組織も見直していただいたところ炎症性細胞浸潤も比較的少なく、横紋筋融解の像と矛盾しない所見とのことであった。

Famotidine、Ranitidine など H2-blocker は消化性潰瘍の治療に広く用いられ、比較的安全性の高い薬剤ではあるが高齢者で腎不全あるいは、肝不全を伴う患者では血中濃度が高くなり副作用が発現しやすくなる。代表的副作用は中枢神経症状⁴⁾ であるが無顆粒球症⁵⁾、血小板減少症⁶⁾ なども報告されている。中枢神経症状としてはせん妄、見当識障害、幻覚、けいれんなどがあげられる。中枢神経症状の発現機序はまだ十分解明されていないが、H2-blocker は Blood-brain barrier を通過しやすく、大脳皮質に多く存在する H2-receptor のブロックを介して種々の症状を惹起するといわれている⁷⁾。H2-blocker による横紋筋融解の報告はわれわれの検索した範囲では Roblin らの 1 例⁸⁾ のみであるが、かれらは横紋筋融解を起こす機序として immunomodulating effect を想定している。

横紋筋融解は多くの症例で、急性腎不全あるいは慢性腎不全の増悪を伴うが、われわれの症例ではかなり重症であるにもかかわらず短期的には腎不全の悪化は認められなかった。これはミオグロビンによる急性尿細管障害の発症には循環血液量不足が関与するといわれているが¹⁾、本例では発症後まもなくステロイドパルス療法を施行し、次いで経口でステロイド剤を継続した影響も考えられる。H2-blocker が広く使用されていることを考えると文献上の報告は少ないが、このような症例は潜在的にはかなり多く存在するものと推定される。各種の H2-blocker は、すでに代謝経路等は解明され腎不全の程度に応じて減量あるいは投与期間の延期が推奨されているが⁹⁾、病態の変化に伴い必ずしも適正な血中濃度を維持できるとは限らない。従って、中枢神経症状発症の頻度も高いことを考え合わせた場合、末期腎不全となったり、透析導入となったらプロトンポンプ阻害薬に切り替えるほうが理にかなっているように思われる。これは保険適用上の問題もあり今後の課題となるであろう。

<まとめ>

糖尿病による慢性腎不全の経過中、多発性筋炎症状を呈した症例を報告した。臨床所見、筋生検像から横紋筋融解と診断されたが H2-blocker 以外には原因と考えられるものはなく、この薬剤を中止後すみやかに症状、検査データ等が改善した。末期腎不全、透析患者においては H2-blocker により中枢神経症状、横紋筋融解が起きうることを念頭において治療すべきであると考えられた。

文 献

- 1) Allison RC, Bedsole DL: The other medical causes of rhabdomyolysis. *Am J med Sci* 326(2): 79-88, 2003.
- 2) Mahakkanukrauh A, Sangchan A, Mootsikapun P: Exertional rhabdomyolysis following excessive exercise of university freshman cheer-training. *J Med Assoc Thai* 86: 789-792, 2003.
- 3) Fodili F, Van Bommel E.F.H: Severe rhabdomyolysis and acute renal failure following recent coxsackie B virus infection. *Nether J Med* 61: 177-179, 2003.
- 4) Slugg PH, Haug III MT, Pippenger CE: Ranitidine pharmacokinetics and adverse central nervous system reactions. *Arch Intern Med* 152: 2325-2329, 1992.
- 5) Takami N, Yamamoto Y, Matsuo H, Ohtani H, Sawada Y: Agranulocytosis possibly caused by ranitidine in a patient with renal failure. *Intern J Clin Pharmcol Therapy* 40: 520-523, 2002.
- 6) Oymac O, Akpolat T, Aric N, Yasvul U, Turgan C, Caglar S: Reversible neutopenia and thrombocytopenia during famotidine treatment. *Ann Pharmacol* 28: 406-407, 1994.
- 7) Odeh M, Oliven A: Central nervous system reactions associated with famotidine. *J Clin Gastroenterol* 27: 253-254, 1998.
- 8) Roblin X, Becot F, Jacquot JM, Monnet D, Abinader J: Rhabdomyolyse aigue et famotidine. *Sem Hop Paris* 67: 337-338, 1991.
- 9) Gladziwa U, Klotz U: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of H₂-receptor antagonist in Patients with renal insufficiency. *Clin. Pharmacokinet* 24: 319-332, 1993.