

IV. 研究協力者報告

横紋筋融解症（RHABDOMYOLYSIS）の判断基準について

佐藤 信範、上田 志朗、松本 和則*、
菊地 博達**、埜中 征哉***

千葉大学大学院薬学部医薬品情報学、*国際医療福祉大学、
東邦大学大森病院、*国立精神・神経センター武蔵病院

横紋筋融解症は横紋筋の広範な障害を受けた状態を示し、その定義、発症機序並びにその原因など様々な面で不明な病態である。しかしながら、近年、崩壊物による全身圧迫や crush syndrome、熱中症・熱射病などの発熱、脱水によるものや、甲状腺機能低下症、低カリウム症など従来から知られていた原因の他、各種薬剤の副作用として発症する頻度も高くなってきている。そこで、我々は、横紋筋融解症の定義、機序さらには判断の参考となる臨床症状及び検査所見について検討を加えた。

機序及び定義

横紋筋融解症の発症機序としては、種々の機序で骨格筋が大量に壊死（融解）し、融解した筋肉から遊出したミオグロビンやその代謝産物であるヘム（ヘマチン）が血中に増加し、尿細管細胞障害、尿細管閉塞を来し時に急性腎不全を引き起こす疾患である。これら機序を考えると、横紋筋融解症の定義として以下のように提唱できる。すなわち、骨格筋の壊死（融解）により筋細胞由来の酵素（クレアチンキナーゼ(CK)、乳酸脱水素酵素、AST、ALT やミオグロビン）が血中に急激に増加する病態であり、その増悪により急性腎不全を伴う場合がある。

横紋筋融解症誘発因子

誘発因子としては、様々な疾患や因子が報告されており医薬品による横紋筋融解症を判断する上でこれら疾患や因子を把握・検討することは大変重要である。

横紋筋融解症を引き起こす因子としては、不随運動による横紋筋融解症が挙げられる。すなわち、ジストニア、アテトーゼ、舞蹈病、羽ばたき振せんなどの筋肉の緊張状態に何らかの影響を与える疾患、外傷（過度の運動）、捻挫、血栓や閉塞等の虚血、熱射病が、また、筋疾患として多発筋炎、皮膚筋炎及び筋ジストロフィなどが、感染としては、ウイルス感染のサイトメガロ、単純ヘルペス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、EB、コクサッキーA 9・B 5、エコー9及びアデノウイルスなどが、細菌感染のブルセラ症、野兎病、Weil 病、肺炎球菌及び溶連菌などが

あげられる。さらに、代謝障害として低K血症、低P血症、高Na血症、低Na血症アシドーシス（糖尿病性、腎尿細管性）、高浸透圧性非ケトン性状態、甲状腺機能障害、体重減少などが、解糖系酵素障害として McArdle 病、Tarui 病、LDH-M Subunit 欠損、Phosphoglycerate mutase 欠損、Phosphorylase b 欠損、Phosphoglycerate kinase 欠損などが、脂質代謝障害として Carnitine palmitoyltransferase(CPT)欠損、Carnitine 欠損、短鎖 L-3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 欠損が、五単糖代謝障害として Glucose-6-phosphate dehydrogenase 欠損、プリン代謝障害として Myoadenylate deaminase 欠損が、ミトコンドリア呼吸鎖障害としての酵素複合体欠損や Coenzyme Q 欠損などの代謝性筋障害があげられる。その他に、麻酔薬（揮発性吸入麻酔薬および脱分極性筋弛緩薬）及び向精神病薬による悪性症候群など薬剤の副作用後に誘発される症状についてもより詳細な検討が必要である。

薬剤による横紋筋融解症の臨床症状及び検査所見

副作用による臨床症状として、急激な筋肉に対する所見や尿所見があげられる。すなわち、筋肉に対しては、四肢の脱力感、しびれや筋肉痛が認められいずれも急激に発症する特徴を有し、時に、筋硬直や腫脹が認められる場合がある。尿所見では、尿の色調の変化が特徴的であり赤あるいは赤褐色の尿を呈し陽性の潜血反応を示し尿沈さでの赤血球は正常である。

筋融解によりクレアチンキナーゼ、アルドラーゼ、ミオグロビン、プリン体など多くの物質が血液中に流失する。そこで、血液生化学的検査の結果も横紋筋融解症の判断として重要になる。すなわち、クレアチンキナーゼ（CK-MM型）の数千 U/l 以上の急激な上昇、AST や ALT の正常値の十倍以上の上昇、乳酸脱水素酵素(LDH)の正常値の2倍以上の上昇あるいはアルドラーゼ、血清 P 濃度及び血清 Ca 濃度の急激な上昇などがその指標である。しかしながら、クレアチンキナーゼでは、原発性筋疾患や筋肉注射や運動による高値を示すことはもとより心筋梗塞でも高値を示す事が知られており、心筋梗塞発作5～6時間後に上昇し、20～24時間前後でピーク値を示すことが報告されているため原疾患あるいは合併症等で心筋梗塞の確認は必要である。その他に、成人に比べ新生児期においてもクレアチンキナーゼは高値を示すことから患者の年齢にも配慮が必要である。

さらに、横紋筋融解症では、AST が ALT に比べ有意に高く、BUN/Cr 比の低下すなわち、BUN の上昇に比して、血清 Cr 値の上昇が著しい特徴が認められ、腎機能低下からの予想を上まわる尿酸の上昇も見られる場合がある。

以上、医薬品の副作用としての横紋筋融解症について診断の参考となる基準（図1）を示したが、必ずしもこれら参考基準に合致しない場合やこれら臨床症状を認めず無症状の症例もあり個々の症例評価が必要となる。

横紋筋融解症 (Rhabdomyolysis)

定義：骨格筋の壊死(融解)により筋細胞由来の酵素(クレアチンキナーゼ(CK)、乳酸脱水素酵素、AST、ALT やミオグロビン)が血液中に認められる病態である。時に、急性腎不全を伴うことがある。

機序：種々の機序で骨格筋が大量に壊死(融解)する、融解した筋肉から遊出したミオグロビンやその代謝産物であるヘム(ヘマチン)が血中に増加し、尿細管細胞障害、尿細管閉塞を来すことがある。

臨床症状及び検査所見

A) 急激に発症する筋肉の障害：四肢の脱力感、しびれ、筋肉痛、時に筋硬直や腫脹

B) 尿所見

尿の色調：赤・赤褐色の尿

潜血反応：陽性

尿の蛍光性：なし

顕微鏡的所見：陰性あるいはごく少数の赤血球

C) 血液生化学的検査

クレアチンキナーゼ(CK)(MM型)、血中や尿中ミオグロビン(Mb)、AST、ALT、乳酸脱水素酵素(LDH)、アルドラーゼ(ALD)などの著明な上昇

以下の、疾患や因子が存在すると横紋筋融解症を引き起こす可能性のあるために注意を要する

A 不随意運動(ジストニア、アテトーゼ、舞踏病、羽ばたき振せん等)、外傷(過度の運動)、虚血等、挫傷、血栓や閉塞等の虚血、熱射病

B) 感染

① ウイルス[サイトメガロ、単純ヘルペス、インフルエンザ、パラインフルエンザ、EB、コクサッキーA9・B5、エコー9、アデノ]

② 細菌[ブルセラ症、野兎病、Weil病、肺炎球菌、溶連菌]

C) 筋疾患[多発筋炎、皮膚筋炎、筋ジストロフィ]

D) 麻酔薬(揮発性吸入麻酔薬および脱分極性筋弛緩薬)、向精神病薬による悪性症候群

E) 代謝障害[低K血症、低P血症、高Na血症、低Na血症アシドーシス(糖尿病性、腎尿細管性)、高浸透圧性非ケトン性状態、甲状腺機能障害、体重減少]

F) 代謝性筋疾患

[解糖系酵素障害(McArdle病、Tarui病、LDH-M Subunit欠損、phosphoglycerate mutase欠損、phosphorylase b欠損、phosphoglycerate kinase欠損)]

[脂質代謝障害(carnitine palmitoyltransferase(CPT)欠損、carnitine欠損、短鎖L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase欠損)]

[五単糖代謝障害(G6PDH欠損)]

[プリン代謝障害(myoadenylate deaminase欠損)]

[ミトコンドリア呼吸鎖障害(酵素複合体欠損、coenzyme Q欠損)]

G) 高熱、意識障害、悪性高熱としての家族歴

H) その他

エタノール、イソプロピルアルコール、エチレングルコール、トルエン、ヘビや昆虫による噛傷

横紋筋融解症発現の参考基準チャート（図1）

1. 続発して横紋筋融解症を引き起こす可能性のある疾患あるいは因子があるか否か、これら該当項目がある場合には薬剤によらない場合があるため慎重に検討する。

<input type="checkbox"/> ：ジストニア、アテトーゼ、舞蹈病 羽ばたき振せん等の不随意運動	<input type="checkbox"/> ：アシドーシス（糖尿病性、腎尿細管性）
<input type="checkbox"/> ：挫傷	<input type="checkbox"/> ：高浸透圧性非ケトン性状態
<input type="checkbox"/> ：血栓や閉塞等の虚血	<input type="checkbox"/> ：甲状腺機能障害
<input type="checkbox"/> ：熱射病	<input type="checkbox"/> ：解糖系酵素障害
<input type="checkbox"/> ：多発筋炎	<input type="checkbox"/> ：McArdle 病
<input type="checkbox"/> ：皮膚筋炎	<input type="checkbox"/> ：Tarui 病
<input type="checkbox"/> ：筋ジストロフィ	<input type="checkbox"/> ：LDH-M Subunit 欠損
<input type="checkbox"/> ：サイトメガロ	<input type="checkbox"/> ：phosphorylase b 欠損
<input type="checkbox"/> ：単純ヘルペス	<input type="checkbox"/> ：phosphoglycerate kinase 欠損
<input type="checkbox"/> ：インフルエンザ、パラインフルエンザ	<input type="checkbox"/> ：phosphoglycerate mutase 欠損
<input type="checkbox"/> ：EB	<input type="checkbox"/> ：五単糖代謝障害（G6PDH 欠損）
<input type="checkbox"/> ：コクサッキー A9・B5	<input type="checkbox"/> ：プリン代謝障害 （myoadenylate deaminase 欠損）
<input type="checkbox"/> ：エコー9	<input type="checkbox"/> ：ミトコンドリア呼吸鎖障害
<input type="checkbox"/> ：アデノ	<input type="checkbox"/> ：酵素複合体欠損
<input type="checkbox"/> ：ブルセラ症	<input type="checkbox"/> ：coenzyme Q 欠損
<input type="checkbox"/> ：野兔病	<input type="checkbox"/> ：脂質代謝障害
<input type="checkbox"/> ：Weil 病	<input type="checkbox"/> ：carnitine palmitoyltransferase （CPT）欠損
<input type="checkbox"/> ：肺炎球菌	<input type="checkbox"/> ：短鎖 L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase 欠損
<input type="checkbox"/> ：溶連菌	<input type="checkbox"/> ：向精神病薬による悪性症候群
<input type="checkbox"/> ：低K血症	<input type="checkbox"/> ：麻酔薬による悪性高熱*
<input type="checkbox"/> ：低P血症	<input type="checkbox"/> ：その他
<input type="checkbox"/> ：高Na血症	<input type="checkbox"/> ：高熱、意識障害、悪性高熱としての 家族歴

*：麻酔薬はこの場合、揮発性吸入麻酔薬および脱分極性筋弛緩薬を示す。

注：向精神病薬による悪性症候群、麻酔薬による悪性症候群としてマークされた場合には現行の使用上の注意の悪性症候群についての記載についても検討する。

高熱、意識障害、悪性高熱としての家族歴にマークされた場合には、使用薬剤による可能性を十分吟味する。

2. 横紋筋融解症の判断基準

臨床症状

1 急激に発症する筋肉の障害

1	<input type="checkbox"/> : 四肢の脱力感
2	<input type="checkbox"/> : しびれ
3	<input type="checkbox"/> : 筋肉痛
4	<input type="checkbox"/> : 筋硬直
5	<input type="checkbox"/> : 筋の腫脹

2 尿の変化

1	<input type="checkbox"/> : 尿の色調変化(赤・赤褐色)
2	<input type="checkbox"/> : 潜血反応(陽性)
3	<input type="checkbox"/> : 尿沈さ(赤血球正常)
4	<input type="checkbox"/> : 顕微鏡的所見(陰性)

3 血液生化学的検査

	検査項目	副作用出現時
1	クレアチンキナーゼ(CK) (MM型)	<input type="checkbox"/> : 数千 U/l 以上の急激な上昇
2	ミオグロビン (Mb)	<input type="checkbox"/> : 急激な上昇 (数十倍～数百倍) 目安 <input type="checkbox"/> : 血中 700ng/ml 以上 <input type="checkbox"/> : 尿中 200ng/ml 以上
3	AST(GOT)	<input type="checkbox"/> : 正常値の十倍以上
4	ALT(GPT)	<input type="checkbox"/> : 正常値の十倍以上
5	AST(GOT) > ALT(GPT)	<input type="checkbox"/> : AST(GOT) > ALT(GPT)
6	乳酸脱水素酵素 (LDH)	<input type="checkbox"/> : 正常値の2倍以上
7	アルドラーゼ (ALD)	<input type="checkbox"/> : 急激な上昇
8	血清 P 濃度	<input type="checkbox"/> : 急激な上昇
9	血清 Ca 濃度	<input type="checkbox"/> : 急激な上昇

各項目の注意事項

- クレアチンキナーゼ : 1) 心筋梗塞では発作 5～6 時間後に上昇し、20～24 時間前後でピーク値を示す。
2) 原発性筋疾患で高値を示す。
3) 筋肉注射・運動により高値を示す。
4) 新生児期には高値を示す。

その他の注意する臨床検査値

- 1) BUN/Cr 比の低下 (BUN の上昇に比して、血清 Cr 値の上昇が著しい事)
- 2) 腎機能低下からの予測を上回る尿酸の上昇

V. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名: 論文タイトル名. 発表誌名 巻号: ページ, 出版年
1) 埜中征哉: 筋線維壊死と再生のメカニズム—再生を中心として—. 臨床神経 38: 997-1000, 1998
2) Nonaka I: Distal myopathies. Curr Opin Neurol 12: 493-499, 1999
3) 埜中征哉、神裕子: 筋肉の再生と修復機構. 実験医学 18: 444-448, 2000.
4) 埜中征哉、神裕子: 筋再生と筋衛星細胞. 最新医学 247-256, 2000.
5) Goto Y: Mitochondrial encephalomyopathy. Neuropathol 20: 82-84, 2000
6) 後藤雄一: ミトコンドリア病. 新女性医学大系 遺伝の基礎と臨床 28: 240-246, 2000
7) Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki k: Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome. Am J Hum Genet 67: 476-482, 2000
8) 長澤実佳: モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすパラオキシ安息香酸メチルの影響. 麻酔 49: 369-375, 2000
9) 市原靖子、佐々木順司、菊地博達、小澤真津子、後藤雄一、埜中征哉: 日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者の父子例. 麻酔 49: 404-406, 2000
10) 吉田和正: モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼすクロルプロマジンの影響. 麻酔 49: 484-490, 2000

VI. 研究成果の刊行物・別刷

- 1) 埜中征哉: 筋線維壊死と再生のメカニズム—再生を中心として— …… 30
- 2) Nonaka I: Distal myopathies …… 34
- 3) 埜中征哉、神裕子: 筋肉の再生と修復機構 …… 41
- 4) 埜中征哉、神裕子: 筋再生と筋衛星細胞 …… 46
- 5) Goto Y: Mitochondrial encephalomyopathy …… 56
- 6) 後藤雄一: ミトコンドリア病 …… 59
- 7) Yoshihashi H, Maeyama K, Kosaki R, Ogata T, Tsukahara M, Goto Y, Hata J, Matsuo N, Smith J R, Kosaki k: Imprinting of human GRB10 and its mutations in two patients with Russell-Silver syndrome ……66
- 8) 長澤実佳: モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼす
パラオキシ安息香酸メチルの影響 …… 73
- 9) 市原靖子、佐々木順司、菊地博達、小澤真津子、後藤雄一、埜中征哉:
日本で初めてリアノジン受容体遺伝子の点変異を確認した悪性高熱症患者
の父子例 …… 80
- 10) 吉田和正: モルモット骨格筋を用いたスキンドファイバーに及ぼす
クロルプロマジンの影響 …… 83

2000786

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
P.28の「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。