

横紋筋融解症

千葉大学大学院医学研究院細胞治療内科学講座准教授

竹本 稔

(聞き手 池脇克則)

薬の副作用で横紋筋融解症というものがよくありますが、その作用機序等をご教示ください。また、その副作用が起こったときの対処法、さらに横紋筋に起きて平滑筋に起きないのはなぜかもご教示ください。

<大阪府開業医>

池脇 まずは、横紋筋融解症とは何かというところから説明をお願いします。

竹本 筋肉は横紋筋と平滑筋に分かれます。横紋筋には、手足の骨格筋もしくは心筋が含まれます。平滑筋には、消化管や血管壁、内臓の筋肉など、いわゆる自分の意思ではコントロールできないような不随意筋が含まれます。そして、横紋筋融解症は、骨格筋の細胞が壊死や融解に陥ることにより筋肉の痛み、脱力などを生じる病態です。それに伴いまして筋肉から大量の筋肉成分が流出し、流出したミオグロビンにより尿細管が傷害を受ける結果、急性腎不全を生じたり、時に呼吸筋が傷害され、呼吸困難になることもあります。さらには、多臓器不全を併発し、

生命に危険を及ぼすこともあります。

池脇 発見が遅れると命にかかわる合併症だということですね。

竹本 はい。

池脇 筋肉が壊れるというのは具体的にはどういう症状として出てくるのでしょうか。

竹本 特に多いのが手足、肩、腰などの筋肉の痛み、または手足がしびれる、もしくは手足に力が入らないようなことも訴えられることがあります。こわばり、全身倦怠感。さらには、ミオグロビンが尿中に漏れることによって尿の色が赤褐色になるようなことも訴えられます。

池脇 これは医師が発見するというよりも、ご自身あるいは家族がそういったものを、おかしいと気づくことが

大事ということになりますね。

竹本 はい。患者さんの自覚症状が重要になってくると思います。

池脇 頻度に関して、あるかどうか、私もちょっと知らないのですけれども、どうなのでしょう。

竹本 国立医薬品食品衛生研究所の報告によりますと、2011年ではわが国において約130名発生したという報告があります。その内訳にあるように、やはり何と申しましても脂質改善薬であるスタチンによるものが多く、次いで向精神薬や抗菌薬によるものが報告されています。

池脇 先生のお話を聞きますと、スタチンは怖い薬なのかなと思いがちなのですけれども、それだけ汎用されているからということなのですね。

竹本 そう思います。

池脇 原因、機序についてはいかがでしょうか。

竹本 原因として、今お話ししましたように、脂質改善薬のスタチンが主に原因として挙げられますが、そのほか、外傷性であったり、糖尿病性もしくはアルコール中毒、薬剤、そして脱水、熱中症ということによっても横紋筋融解症が生じることが報告されています。

池脇 そうすると、どういった背景かによって、どうして起こるのか、機序も多少違うと思うのですけれども、今現在どの程度わかっているのですよ

うか。

竹本 特にスタチンによる骨格筋傷害ですが、大きく分けて3つの機序が考えられています。1つは、形質膜が、いわゆるコレステロールリッチですので、形質膜のコレステロール成分の減少による直接作用といったもの、もしくはコレステロールの合成の中間代謝産物、ゲラニルゲラノイド誘導体の減少に伴う蛋白質の修飾障害といったものがスタチンによって引き起こされて、それが骨格筋融解症を起こすということが報告されています。さらにはその下流にあります、いわゆるミトコンドリアの電子伝達系の機能に重要なコエンザイムQ10の減少によってもおそらくは横紋筋融解症が起こるといふように報告されています。

池脇 スタチンの場合は、内因性のコレステロールの合成をブロックしますから、その結果として減少してくるもの、ゲラニルゲラノイド誘導体、あるいはコエンザイムQ10の減少が、ミトコンドリアの機能障害をきたしてというようなところなのですね。

竹本 はい。

池脇 スタチンとフィブラートを併用すると起こしやすいといわれていますけれども、そういった薬の相互作用でも頻度が上がってくるのでしょうか。

竹本 そのようなことがよく報告されていて、スタチンとフィブラート、もしくは抗生剤のエリスロマイシ

ンですとか、免疫抑制剤のシクロスポリンといったものの併用で頻度が増えるといったことが報告されています。

池脇 ちょっと横道にそれるかもしれませんが、スタチンというのはいろいろなスタチンが、いわゆるスタンダード、ストロング、あるいは水溶性、脂溶性とありますが、発症頻度に違いはあるのでしょうか。

竹本 様々な報告がありますけれども、いわゆる物性の違い、水溶性か脂溶性、理論的にはおそらく水溶性のほうが少ないのではないかといったことも考えられます。しかし、これまでの報告をまとめてみますと、脂溶性と水溶性にはほぼ頻度には変わりがないといったことが報告されています。あとは投与量に関しては、横紋筋融解症はスタチンの量に依存するといったこともありますので、やはり増量したときにはこの合併症には十分注意する必要があるかと思えます。

池脇 スタチン以外で薬剤による横紋筋融解症で機序がわかっているものはあるのでしょうか。

竹本 例えば、ニューキノロン系をはじめとした抗菌剤では薬剤が直接筋傷害を起こすといったことも報告されています。

池脇 どう対処したらいいのかということなのですが、対処するにはまず診断をするということになります。診断するためにはどういう検査が

必要でしょうか。

竹本 最も重要なのは血液中のクレアチンキナーゼ（CK）の上昇ですから、筋肉痛を伴った場合にはCKを測定していただくということ。そしてそれに伴いまして、LDH、AST、ALTといったものも上昇してきます。また、筋肉症状があった場合にはこのように測っていただきますけれども、もう一つ、腎障害もきちんと評価していただくことが重要かと思えます。さらには、ミオグロビンといったものが尿中に出てきますけれども、ミオグロビン尿そのものを評価することは簡単ではありません。ですから、赤褐色の尿を見たときに、尿沈渣に赤血球を認めない場合にはミオグロビン尿といったものを疑っていただきたいと思えます。

池脇 そこが大事なポイントですね。

竹本 はい。

池脇 先ほどもちょっと触れましたけれども、早期発見、早期治療が大事になってきますけれども、治療や予後も含めて、このあたりはどうでしょうか。

竹本 先生がおっしゃったように、何といたっても重要なことは、本症を疑って早期に発見、そして早期に治療です。薬剤性のものとすると、発見が早期であればあるほど予後がよいといわれています。そして治療ですけれども、薬剤が疑われた場合にはまずは原因薬剤を速やかに中止し、そして腎機能が

正常な場合には補液を積極的に行って、1時間尿量を100cc以上に保つことが重要です。さらに、急性腎不全を生じた場合には血液透析を行って回復を待つこと。もしくは、血漿交換を行って、原因医薬品やミオグロビンを除去するといったことも現在は考えられています。

池脇 これは一刻を争う合併症ですから、基本的には患者さん自身が筋肉の症状あるいはおしっこの変調を自覚したら、ご本人の判断で中止して来院する、あるいは連絡するという流れでよろしいのでしょうか。

竹本 早期発見、早期治療といったものが原則ですから、薬剤、特にスタチンを投与して何か変わったことがあった場合には、すぐに病院のほうに連絡をいただければと考えています。

池脇 例えば、季節あるいはこういう方で起こりやすい等々の背景というのはあるのでしょうか。

竹本 特に夏場など脱水に陥りやすいつきには薬物の血中濃度が上がってきますので、注意を要します。そのほか、横紋筋融解症を起こしやすい患者さんの背景としては、高齢者、腎機能障害や肝機能障害をお持ちの方、または甲状腺機能低下症や多くの薬をのまれている、いわゆる多剤併用患者、また周術期など、いわゆるストレスがかかるような場合にも引き起こしやすいといったことが報告されています。

池脇 症状があって、ご自身で判断をするとすると、逆に肩凝り程度でも相談するという方もいらっしゃるのではないかと思います。鑑別診断はどうなるのでしょうか。

竹本 大きな範疇の中ではミオパチーという分類がありますがけれども、基本的には筋肉に関連する病気全般を示す言葉です。そしてさらには、myalgia、いわゆる筋肉痛と申しますのは、CKの上昇を伴わない筋肉の痛み、そしてmyositisといったものはCKの上昇を伴った筋症状、そして本日の主題であります横紋筋融解症と申しますのは筋症状を伴って、そして著明なCKの上昇、著明なと申しますのは、典型的には正常上限の10倍以上のCKの上昇を指します。ただ、気をつけなければいけないのは、例えば運動を行った場合にも筋肉痛とCKの上昇が正常範囲の5倍までは上がってまいりますので、そういうものも鑑別する必要があるかと思えます。

池脇 スタチンを投与していてCKが上がったときに、前日、前々日に運動をしていないかどうか、これはきちっと確かめる必要がありますね。

竹本 はい。

池脇 スタチンの話になるのですが、先生が今おっしゃったミオパチーですが、これは頻度はどのくらいでしょうか。10人に1人程度はいるような気がするのですがけれども、そのあ

たりはいかがでしょう。

竹本 実はスタチンといった薬を投与するときに、「このお薬をのむと筋肉痛が出現することがありますよ」というお話をします。そうしますと、そう聞いたからなのか、CKが上がっていなくても筋肉痛を訴えられる患者さ

んもいます。ただ、横紋筋融解症といった重篤な病気が隠れていることがありますので、筋肉痛を訴えられた方には、CKを測定したり、きちんと鑑別していくことが重要かと思えます。

池脇 どうもありがとうございました。