

膵頭部癌術後に myocardial stunning を呈した 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

勝 山 慶 之, 川 本 篤 彦

藤 本 眞 一, 橋 本 俊 雄, 土 肥 和 紘

A CASE REPRESENTING MYOCARDIAL STUNNING AFTER SURGERY FOR PANCREATIC HEAD CANCER

YOSHIYUKI KATSUYAMA, ATSUHIKO KAWAMOTO,
SHINICHI FUJIMOTO, TOSHIO HASHIMOTO and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine Nara Medical University

Received November 28, 1995

Abstract: We report a 60-year-old male with pancreatic head cancer presenting myocardial stunning just after the modified Child operation. He had neither a history of angina pectoris, nor electrocardiographic abnormalities before surgery. On 20 hours after surgery, 12-lead electrocardiogram showed a typical pattern suggesting the existence of acute wide anterior myocardial infarction, that is, ST-elevation in leads I, aV_L , and $V_1 \sim V_6$, although the patient had no chest pain. Emergent cardiac catheterization was performed, and revealed akinesis in the anterior wall on left ventriculogram, while there was no organic stenosis on coronary arteriogram. Peak value of creatinine kinase during his admission was just over the upper limit of normal. Left ventriculogram on the 34 th hospital day showed perfectly intact wall motion. Reversible myocardial infarction after abdominal surgery was first reported in 1976 by Kuramoto; however, the pathophysiology of this phenomenon still remains debatable. This is the first case report presenting myocardial stunning just after pancreatic surgery.

Index Terms

abdominal surgery, cardiac catheterization, myocardial stunning, pancreatic head cancer

はじめに

腹部手術後の心電図に急性心筋梗塞様の変化を一過性に呈するが、数日後には心電図には心電図所見が正常化する症例の存在することは、臨床的にしばしば経験されてきた。これら症例の臨床経過が典型的な急性心筋梗塞とは異なるため、1975年に蔵本ら¹⁾は「腹部手術後の可逆性心筋梗塞」と名付けており、現在までに本邦では約80例が報告されている。心筋壊死に至らない程度の短時間の冠動脈血流遮断でも、心筋収縮能は著明に低下し、しかも血流再開後も収縮能が回復するには数日を要する。1982年にBraunwaldら²⁾は、このような状態をmyocar-

dial stunning と称した。

著者らは、膵頭部癌摘出術後に可逆性心筋梗塞の心電図所見を呈した症例を経験した。可逆性心筋梗塞の病態は、急性期と慢性期に施行した心臓カテーテル検査所見から、myocardial stunning と関連があると考えられたため、ここに報告する。

症 例

患 者：60 歳，男性，鉄工所勤務

主 訴：心窩部痛

既往歴・家族歴：特記事項なし

現病歴：以前より胸部症状を自覚したことはなく、虚

血性心疾患を指摘されたこともなかった。平成 3 年 12 月 5 日に膵頭部癌の摘出術を某病院で受けた。前麻酔には、アトロピン 0.5 mg とヒドロキシジン 50 mg が使用された。サイアミラール 325 mg で麻酔を導入し、サクシニルコリン 60 mg で気管内挿管、酸素、笑気、およびエトレンで麻酔が維持され、さらにバンクロニウム 10 mg が投与された。麻酔導入時の動脈血液ガス所見は、FiO₂ 0.3 で pH 7.43, PO₂ 309 mmHg, PCO₂ 31 mmHg, BE -2.1

mmol/l であった。術中に尿量が減少したため、フロセミド 15 mg が静脈内に投与された。手術時間は 6 時間 15 分で、術式は第 1 群および 2 群のリンパ節郭清を実施した膵頭十二指腸切除(Child の変法)、術後診断は膵頭部癌 stage III(TS₂, So, RP₂, CH₃, DU₀, PV₂, A₁, PL(-), P₀, H₀, N₂(+), M₀)であった。なお、Ht 値は術前が 47%, 術後が 43%, 術中総補液量は 4,800 ml(赤血球濃厚液 1,000 ml と新鮮凍結血漿 1,000 ml を含む)、総

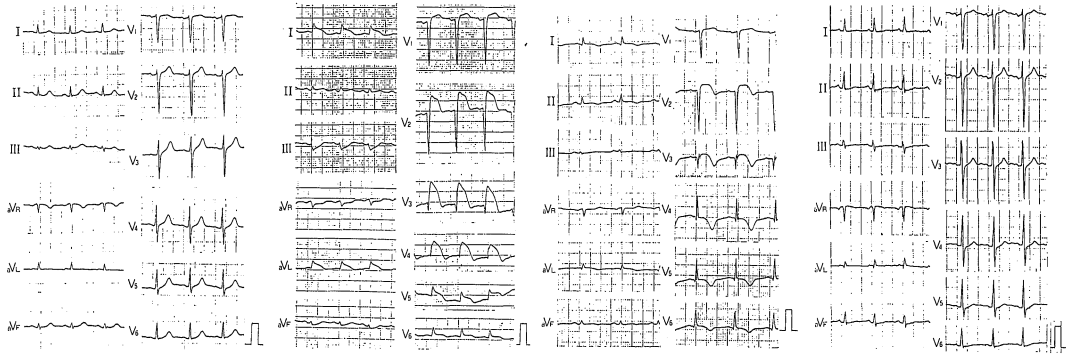


Fig. 1. Electrocardiogram recorded on pre and post operative period. A | B | C | D
 A : Electrocardiogram before operation (1991. 11.28). No abnormal finding was shown.
 B : Electrocardiogram on admission (1991. 12.06). Sinus tachycardia and ST segment elevation I, aVL, V₁~V₆ were shown.
 C : Electrocardiogram on 3 days after operation (1991. 12.07). Abnormal Q wave in V₂₋₃ and deep negative T wave appeared.
 D : Electrocardiogram on the 91 th hospital day (1992. 3. 21). Almost same findings as before operation were seen.

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		CK	235	IU/l
protein	(-)	LDH	587	IU/l
suger	(-)	BS	261	mg/dl
occult blood	(-)	BUN	9.5	mg/dl
urobilinogen	(±)	Scr	0.9	mg/dl
		Na	130	mEq/l
Hematology		K	4.3	mEq/l
RBC	430 × 10 ⁴ /μl	Cl	99	mEq/l
Ht	43.5 %	CRP	5.2	mg/dl
Hb	14.6 g/dl			
WBC	11,200 /μl	Blood gas analysis (O ₂ 3l/min)		
Ptts	12.8 × 10 ⁴ /μl	PH	7.454	
Biochemistry		PaO ₂	116.1	mmHg
TP	5.7 g/dl	PaCO ₂	35.5	mmHg
T-bil	1.5 mg/dl	HCO ₃ ⁻	24.7	mmol/l
Amy	63 IU/l	BE	1.3	mmol/l
GOT	62 IU/l	SaO ₂	98.6	%
GPT	12 IU/l			

出血量は1,115 g, 尿量は635 mlであった。術前の安静時心電図(Fig. 1-A)と運動負荷心電図には異常所見はみられなかった。しかし、術中のモニタ心電図に一過性のST上昇が認められたため、術後に3 mg/時の硝酸イソソルビドと33 mg/時のキシロカインが静脈内に投与された。また、術後の疼痛緩和を目的にペンタゾシン15

mgが筋注された。12月6日午後3時頃、心電図モニタおよび12誘導心電図のI, aVL, およびV₁~V₆でSTの上昇が認められた(Fig. 1-B)。胸部症状を欠いていたが、急性心筋梗塞が疑われて同日午後6時に当科に紹介された。

入院時身体所見：意識は清明。血圧120/70 mmHg, 脈



Fig. 2. Emergent coronary angiogram on admission.
No significant stenotic lesion was shown (1991. 12. 05).
A A : left coronary angiogram (RAO 30° view),
B B : right coronary angiogram (LAO 60° view).

拍 95/分, 整, 睑結膜に貧血はなく, 頸静脈に怒張もない. 心音は純で, 心雑音を聴取しない. 呼吸音は正常肺胞音で, 副雑音を聴取しない. 上腹部には臍頭部癌切除術による手術痕を認める. 下腿に浮腫はない.

入院時検査所見: 末梢血では白血球が $11,200/\mu\text{l}$ に増多しており, 血液化学では血清蛋白の低値, さらに総ビリルビン, GOT, LDH, および CK に軽度の上昇が認められた (Table 1). また, 入院時の心電図には, 洞性頻脈と I, aV_L , および $V_1 \sim V_6$ に ST の上昇が認められた. 胸部レントゲン写真は, CTR が 55% の心陰影の軽度拡大と軽度の肺うっ血像を示した. 心エコー図では,

広範前壁に高度の壁運動低下が認められたが, 心嚢液貯留は認められなかった.

入院後経過: 入院時の心電図, 血液検査, および心エコー図所見から広範前壁急性心筋梗塞が疑われたので, 緊急心臓カテーテル検査が施行された. 冠動脈造影像は有意の狭窄を示さなかった (Fig. 2) が, 左室造影像では前壁・中隔に高度の壁運動低下が認められた (Fig. 3-A, B, Table 2). 以上から, 広範前壁急性心筋梗塞と診断されて, 同日に CCU へ入室した. 入室時の血行動態は, PCWP 10 mmHg, CI 4.1 l/min/m² であり, Foresster I 型であった. 急性心筋梗塞による心不全の保存的治療と

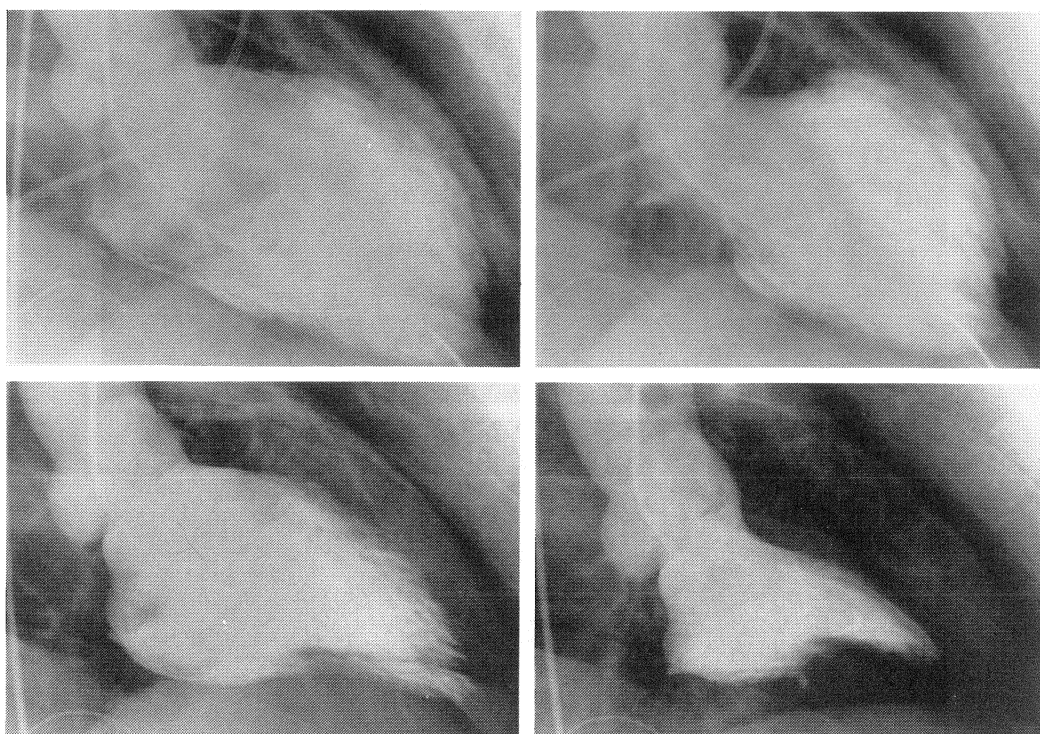


Fig. 3. Left ventriculogram (LVG) (RAO view in acute and chronic phase).

A	B	A : LVG on end diastole in acute phase,
C	D	B : LVG on end systole in acute phase,
		C : LVG on end diastole in chronic phase,
		D : LVG on end systole in chronic phase.

LVG in acute phase showed severe hypokinesis in anteroseptal wall.
LVG in chronic phase showed almost normokinesis in anteroseptal wall.

Table 2. Result of LVG analysis (RAO view in acute and chronic phase)

phase	EDV/EDVI ml (ml/m ²)	ESV/ESVI ml(ml/m ²)	SV/SI ml(ml/m ²)	EF %	CO/CI l/min(l/min/m ²)
acute	344/229	263/175	81/54	24	7.61/5.07
chronic	97/66	13/9	85/58	87	7.12/4.84

して3 mg/時の硝酸イソソルビド、75 mg/時のキシロカイン、2.75 µg/kg/分のジルチアゼム、および1 mg/kg/時のメシル酸ガベキサートが投与され、さらに第1、2病日には1万単位/日のヘパリンが投与された。心筋逸脱酵素の最高値は、CKが235 IU/L、GOTが58 IU/L、LDHが587 IU/Lであった。心電図所見では、発症時から認められたSTの上昇は24時間後(12月7日20時)には正常化し、ほぼ同時期に深い陰性T波が認められるようになった。第1病日よりV₂~V₃で異常Q波が認められ、IIIとaV_Lにpoor R progressionが認められた(Fig. 1-C)。第4病日から高カロリー輸液(80~100 ml/時)が開始され、新鮮凍結血漿200~800 ml/日と25%アルブミン100 ml/日が投与された。胸部レントゲン写真は、軽度の心陰影拡大(CTR 55%)と軽度の肺うっ血を示した。血行動態は、Foresster I型で経過した。発症6日目の安静時^{99m}Tc-PYPシンチグラムでは、^{99m}Tcの集積は認められなかった。

発症8日から飲水を許可し、発症17日から亜硝酸薬とCa拮抗薬の服薬を開始した。発症21日の心エコー図では左室前壁の壁運動が軽度に低下していたが、歩行によって動悸、息切れなどを自覚することはなかった。発症37日の心エコー図では、左室壁運動は前壁でわずかに低下していたにすぎない。

発症34日の心臓カテーテル検査では、冠動脈に有意の狭窄がなく、アセチルコリン負荷(左右冠動脈にそれぞれ最大100 µg投与)による冠攣縮誘発テストも陰性であった。左室造影では、急性期に認められた前壁と中隔の運動異常はほぼ消失していた(Fig. 3-C, D, Table 2)。第91病日の心電図では、入院中認められた深い陰性T波は消失しており、異常Q波も認められなかった(Fig. 1-D)。

考 察

(1) 可逆性心筋梗塞の診断

1976年に蔵本ら¹⁾は、心電図所見が手術直後に急性心筋梗塞様変化を示すが、数日以内に正常化し、さらに剖検所見などの病理組織に心筋梗塞所見を認めないものを、「腹部手術後の可逆性心筋梗塞」と呼ぶことを提唱した。その後、腹部手術後に可逆性の心筋梗塞様心電図変化を示す症例は、心エコーや心筋シンチグラムでも心筋梗塞所見を残さないことが確認されており、現在までに本邦で約80例が報告されている。著者らが検索した国内の報告⁴⁾⁷⁾⁹⁾⁻¹³⁾によると、腹部手術後の可逆性心筋梗塞例の特徴は、1) 65歳以上の高齢者で腹部悪性腫瘍手術中または術後3日までに発症し、2) 発症時に胸痛がなく、3) 梗

塞部位は前壁と中隔に多く、4) 心筋逸脱酵素の上昇はないか、あっても軽度にとどまり、5) 急性期にST上昇と異常Q波、および左室局所の壁運動異常が認められるが、6) 4週以内に正常化する、にまとめられる。

本例は、上記2)~6)の特徴を示し、腭頭部癌術後に一過性の急性前壁梗塞様心電図所見を呈したので、腹部手術後の可逆性心筋梗塞と考えられる。

(2) 可逆性心筋梗塞とmyocardial stunningの関連

冠動脈の血流遮断は心筋収縮力を低下させるが、血流が短時間で再開した場合には心筋収縮力は完全に回復する。この事実は、1935年にTennantら⁴⁾が雑種犬において初めて報告しており、1982年にBraunwaldら²⁾によってmyocardial stunningと称された。

myocardial stunningは、心収縮予備能が残存しているにもかかわらず、心筋収縮機能が低下した病態とされる。

近年、急性心筋梗塞発症後の早期再灌流後に認められる収縮能低下の病態としてmyocardial stunningが注目されているが、myocardial stunningを厳密に診断するには再灌流直後および慢性期での局所心筋血流と局所心機能の同時計測が必要になる⁶⁾。収縮力の回復が観察された腹部手術後の可逆性心筋梗塞例でmyocardial stunningの関与が示唆される報告は、1988年の荒瀬ら¹⁰⁾と1990年の高波ら⁴⁾の報告にみられる。しかし、現在までに腹部手術後の可逆性心筋梗塞例で、冠血流は回復しているが、心筋収縮力が低下した状態、つまり「perfusion-contraction mismatch」⁶⁾を手術直後に緊急冠動脈造影で証明した報告がなく、発症1ヵ月後の²⁰¹Tl安静時心筋シンチグラムで²⁰¹Tl灌流に欠損のないことを証明した荒瀬ら¹⁰⁾の報告がみられるにすぎない。

本例は緊急冠動脈造影で有意の狭窄が存在しなかったことから、この時点ですでに再灌流されていた可能性が強い。しかし心エコー図と左室造影で局所壁運動の低下が確認されており、いわゆる「perfusion-contraction mismatch」の存在は証明されている。急性期に低下していた左室局所壁運動が数週後に改善したことも、心エコー図と左室造影で確認されている。したがって、本例は、臨床経過からmyocardial stunningの関与が証明された可逆性心筋梗塞の最初の症例といえる。

(3) 可逆性心筋梗塞の原因

従来から可逆性心筋梗塞に至る一過性冠動脈血流遮断の原因として、冠動脈血栓や冠動脈攣縮が考えられてきた⁴⁾⁷⁾が、血栓形成や攣縮に至る病態としては以下の可能性が考えられている。1) 出血と輸血による血液粘度の上昇¹⁾、2) 麻酔薬や鎮痛薬の心臓に対する影響⁸⁾、3) 悪性

腫瘍における凝固異常⁸⁾, 4) 緊張や腹部手術などによる自律神経変動に伴う循環動態変化¹⁰⁾, などである。以下に, 本例の病態について考察する。

蔵本ら¹⁾は, 可逆性心筋梗塞の原因疾患として, 肺炎, 消化器癌, 消化管出血などを挙げており, 彼らの報告した7例全例が輸血に伴うヘマトクリット術後値の上昇, 5例中4例がDICの合併を示したという。したがって, 彼らは, 輸血量との関連を強調しており, 1,000 ml以上の輸血に注意すべきとしている。本例では, 術中に大量の補液(術中の水分バランス +3,050 ml)と利尿薬を使用しているにもかかわらず, 術中の尿量が減少していた。したがって, まず, 術前に脱水傾向にあった可能性も否定できない。ヘマトクリット値は術前(47%)に比して術後(43%)に低下しているが, このヘマトクリット値の低下は術中の大量補液の影響を考慮すべきである。さらに, 出血量1,100 mlを補うための輸血量1,000 mlは, 血液粘度の上昇を惹起し得る。手術直後から翌日にかけては循環血液量が減少するために, 心拍出量が低下し, 冠血流が減少した可能性も考えられた。従来⁷⁾の報告でも, myocardial stunningの症例は, 全身麻酔下で比較的手術操作が複雑な大手術や大量輸血例に多い。したがって, 高齢者, 高血圧などのリスクを有する例はもちろんのこと, 大手術や大量輸血が予想される例では可逆性心筋梗塞発症が予測されるので, 術前に心電図のみならず心エコー図も必要であり, 術中の循環状態に細心の注意を払うべきであると考えられる。

麻酔薬については, GOE麻酔が冠循環に悪影響を与えたという報告はないが, 鎮痛薬であるペンタゾシンによって心筋酸素需要が増大した可能性⁹⁾はある。

悪性腫瘍では, 播種性血管内凝固症候群(DIC)を始め, さまざまな凝固線溶系異常を伴うことがある。上田ら⁹⁾は, DICに関連した心筋梗塞の特徴を詳細に検討している。その成績によると, DICに合併する冠動脈血栓は主要分枝にも心筋内小動脈にも発生するが, 一部の血栓が自然融解するので, 可逆性心筋梗塞が出現し得るとしている。しかし, 本例は悪性腫瘍症例であるが, 周術期を通して血小板減少, 出血傾向などの凝固線溶異常が認められていないので, DICと可逆性心筋梗塞との関連については否定されよう。

腹部手術後の可逆性心筋梗塞症例のうち, 心臓カテテル検査で冠動脈に有意の狭窄を欠くが, エルゴノピン冠攣縮試験陽性例の報告¹⁰⁾がある。一般に, 冠動脈起始部は交感神経 α -adrenergic receptorにより支配されており, この神経刺激により冠動脈が収縮するとされる¹¹⁾。本例は, 術中血圧120-160/75-100 mmHg, 心拍数が100/分

前後であり, 交感神経緊張状態にあったといえる。後日に施行したアセチルコリン負荷試験は陰性であることから, 冠攣縮性狭心症の存在は証明されなかったが, 術中の交感神経緊張が冠攣縮を誘発した可能性は残されている。また, 虚血性疾患患者の手術時に, 心筋酸素需要の指標として用いられるdouble productが15,000 mmHg/分を超える場合は術中の心筋虚血に対して注意が必要¹²⁾¹³⁾とされている。本例の術中値は, 12,000~18,000 mmHg/分であり, 術前値の8,000 mmHg/分に比して著しく高値であった。したがって, 心筋虚血が術中に助長された可能性はある。なお, 冠攣縮の原因とされる呼吸性アルカローシス¹⁴⁾は, 本例では認められなかった。

(4)可逆性心筋梗塞の予後と治療

本例は, 40歳以上の非心臓手術患者を対象にしたGoldmannら¹⁵⁾のリスク分類クラスで, 周術期に生命をおびやかす心合併症の出現する可能性が1%未満であった。Goldmannらのリスク分類クラスを, 従来の腹部手術後の可逆性心筋梗塞の症例報告⁴⁾¹⁰⁾に当てはめてみると, 周術期に心合併症が出現する可能性は, いずれも1%未満であった。つまり, 可逆性心筋梗塞は, 定型的な心筋梗塞と異なって, 狭心症や陳旧性心筋梗塞の既往がないので, その発症を予測することが困難であるといわざるを得ない。また本症の予後は, 不整脈などの特別な合併症が出現しない限り, 良好⁷⁾とされている。

腹部手術後の可逆性心筋梗塞の発症予防と発症後の治療に注意すべき点は, 以下の3つにまとめられる。

1) 術中早期の一過性ST上昇は, 麻酔薬, 自律神経, 過換気によるアルカローシスなどによる冠攣縮が原因とされる¹⁰⁾。これは, 可逆性心筋梗塞の重要な徴候であるが, 過換気の関与が明らかな場合を除いて純酸素呼吸およびニトログリセリンの静脈内投与で改善する。ただし, 頻回にST上昇を繰り返す場合や, 心室頻拍あるいは心室細動が出現した場合は, 器質的冠動脈病変を有する可能性があるので, 手術を中止すべきとされている¹⁰⁾。

2) 術中後期および術後に出現するST上昇は, 長時間持続するので, 血液粘性や凝固能亢進が関与すると考えられている。ST上昇の予防には, 術中・術後のヘマトクリットを40%以下にし, hypovolemiaにしないことが大切である¹⁾。

3) 心筋梗塞を発症した場合, 急性期の左室壁運動異常が可逆的か否かを判別するのは, 治療方針や予後判定に重要である⁶⁾。現在のところ, myocardial stunning発症直後に壁運動の改善を予測するには, ドプタミン負荷心エコーと核医学検査が有用とされている⁹⁾。侵襲的な心

臓カテーテル検査が実施できない場合でも、タリウムの灌流欠損がなく、ピロリン酸の集積を認めないような軽度の虚血性心筋障害を呈する例は、心筋障害が完全に回復するとされる。今後は、心エコーや核医学的検査の積極的な活用が勧められる。心不全症状を呈する例は、スワンガンツカテーテルでの圧モニタによる管理が必要になる⁷⁾。特に第2, 3病日は、third spaceに移行していた細胞外液が循環系に戻ってくる、いわゆるrefillingの時期であり、循環系に負荷がかかるため、低酸素血症による不整脈の出現頻度も高くなる。したがって、この時期には過剰輸液にならないよう注意する必要がある、心室性不整脈が頻発する例ではキシロカインの静脈内投与が有効である⁴⁾。

おわりに

腭頭部癌術後に可逆性心筋梗塞を発症した症例の心臓カテーテル検査でmyocardial stunningの原因、治療、および今後の対策について考察を加えた。

本論文の要旨は第73回日本循環器学会近畿地方会(平成4年6月27日, 大阪市)において発表した。

文 献

- 1) 蔵本 築, 松下 哲: 可逆性心筋梗塞. 医学のあゆみ 101: 59, 1977.
- 2) Braunwald, E. and Kloner, R. A.: The stunned myocardium: prolonged, postischemic, ventricular dysfunction. Circulation 66: 1146, 1982.
- 3) 堀 正二, 北風政史, 楠岡英雄, 北畠 顕: Myocardial stunning. 最新医学 45: 1607, 1990.
- 4) 高波千栄美, 中嶋一雄, 麻生佳津子, 原田 純, 高橋光太郎, 後藤幸生: 急性心筋梗塞様心電図を呈した3例. 麻酔 39: 93, 1990.
- 5) Tennant, R. and Wiggers, C. J.: The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. Am. J. Physiol. 112: 351, 1935.
- 6) 西村恒彦: Stunned/Hibernating Myocardiumの診断法とその有用性. 循環 157: 25, 1995.
- 7) 藤井昌麻呂, 森田展生, 井阪直樹, 林 弘, 藤森健而, 稲守重治, 小西得司, 中野 赴, 竹沢英郎: 腹部手術後にみられた心筋梗塞様心電図の臨床的検討. 三重医学 26: 117, 1982.
- 8) 伊藤田雄三: 鎮痛薬の冠循環動態と心収縮能に及ぼす影響. 麻酔 1: 48, 1986.
- 9) 上田慶二, 杉浦昌也, 平岡啓佑, 大川真一郎, 三船順一郎, 村上元孝, 松田 保: 老年者急性心筋梗塞に関する研究. 日本老年医学会雑誌 15: 228, 1978.
- 10) 荒瀬友子, 松本幸久, 斉藤隆雄, 森岡敬介, 山本雅資, 中尾 豊: 冠スパスムの関与が考えられた術後可逆性心筋梗塞. 臨床麻酔 12: 1036, 1988.
- 11) 山本達郎, 水口公信, 平賀一陽, 横川陽子, 佐藤二郎, 酒匂伸一郎: 全身麻酔中に遭遇した冠スパスムの2症例. 臨床麻酔 9: 159, 1985.
- 12) 堀川秀男, 樋口卓也, 多田敏彦, 一柳邦男, 松本 繁: Neuroleptanaesthesia中にみられた急性心筋梗塞の1例. 麻酔 9: 973, 1981.
- 13) 鈴木 滋, 成井英夫, 岡田 弘, 奥口修二, 千葉胤貞, 市原利勝: 手術前後に発生した重症心筋虚血の5症例. 臨床麻酔 4: 915, 1980.
- 14) Yasue, H., Nagao, M., Omote, S., Takizawa, A., Miwa, K. and Tanaka, S.: Coronary vasospasm and respiratory alkalosis. Circulation 58: 56, 1978.
- 15) Goldmann, L., Cardera, D. L., Nussbaum, S. R., Southwick, F. S., Krogstad, D., Murray, B., Burke, D. S., O'Malley, T. A., Goroll, A. H., Caplan, C. H., Nolan, J., Callabell, B. and Slater, E. E.: Multifactorial index of cardiac risk in non cardiac surgical procedures. N. Engl. J. Med. 297: 845, 1977.

糖尿病性ケトアシドーシスで発症し、横紋筋融解症と 各種酵素の上昇を示した成人発症 IDDM の 1 例

総合病院町立大淀病院内科

赤井真弓, 川野貴弘, 西浦公章, 濱口尚重

奈良県立医科大学第1内科学教室

金内雅夫, 土肥和紘

A CASE OF ADULT-ONSET INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS (IDDM) ASSOCIATED WITH KETOACIDOSIS, RHABDOMYOLYSIS AND ELEVATION OF SERUM PANCREATIC ENZYME LEVELS

MAYUMI AKAI¹⁾, TAKAHIRO KAWANO¹⁾, KIMIYAKI NISHIURA¹⁾,
TAKASHIGE HAMAGUCHI¹⁾, MASAO KANAUCHI²⁾ and KAZUHIRO DOHI²⁾

1) Department of Internal Medicine, Oyodo Municipal Hospital

2) First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received November 28, 1995

Abstract: A 57-year-old man with no history of diabetes mellitus was admitted to our hospital because of malaise and impaired consciousness level. The laboratory findings on admission were as follows: plasma glucose 1, 181 mg/dl, urine ketone bodies (+), serum amylase 1, 137 IU/l, and serum lipase 400 IU/l. Elevation of myogenic enzyme, serum- and urine-myoglobin were also observed, so we made a diagnosis of rhabdomyolysis. His diabetes mellitus was well controlled and his general condition improved after saline transfusion and insulin injection. Plasma CPR levels were not detected during admission, and no endogenous insulin secretion was observed on a glucagon tolerance test. These findings suggest that this case is IDDM in spite of his advanced age associated with rhabdomyolysis and elevation of serum pancreatic enzyme levels.

Index Terms

adult-onset IDDM, diabetic ketoacidosis, rhabdomyolysis, serum pancreatic enzyme

はじめに

インスリン依存型糖尿病(IDDM)は、主として小児期に発症するものであり、50歳以上で発症することがきわめて稀である。IDDMの発症機序として、自己免疫や特定のHLA抗原、ウイルス感染などの関与が考えられている。しかし、成人発症IDDMの成因に関しては、いまだに多くの点が不明である。

今回われわれは、感冒が誘因と思われる糖尿病性ケト

アシドーシスで発症し、横紋筋融解症と各種酵素の上昇が認められた成人発症IDDMの1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例: 57歳, 男性

主 訴: 易疲労感と意識障害

家族歴: 父が糖尿病

既往歴: 特記することはない。

現病歴：1992年12月上旬から鼻閉などの感冒様症状が出現した。同月8日頃から易疲労感が次第に増強し、嘔気を伴ってきた。これらの症状に加えて、意識障害が出現したため、11日に当科を受診した。受診時の血糖値は1,181 mg/dlであり、尿糖強陽性と尿中ケトン体陽性が認められ、傾眠状態であることから糖尿病性ケトアシドーシスと診断された。同日、当科に入院した。

入院時身体所見：身長169 cm、体重62 kg、血圧110/60 mmHg、脈拍90/分。意識は傾眠状態にあるが、対光

反射は左右ともに迅速である。皮膚および舌は著明に乾燥している。胸・腹部に明らかな異常所見は認められない。

入院時検査成績：検尿では糖・ケトン体ともに陽性で、血液生化学ではBUNと血清クレアチニンが上昇していた。また、膵酵素(アミラーゼ、リパーゼおよびエラスターゼ1)と筋原性酵素(CPK、アルドラーゼおよびLDH)の上昇が認められた。血中・尿中ミオグロビンは高値を示し、横紋筋融解症を伴っていることが推測された。な

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		Biochemistry		Serology	
Protein	±	LDH	915 IU/l	CRP	3.4 mg/dl
Glucose	++	GOT	86 IU/l	Insulin antibody	negative
Ketone bodies	+	GPT	56 IU/l	Islet cell antibody	negative
Occult blood	++	AIP	223 IU/l	Myoglobin(serum)	15,200 ng/ml
		Amylase	1,137 IU/l	(urine)	278 ng/ml
		Lipase	400 IU/l	Viral titer	
		Elastase-1	519 ng/dl	rubella	×4 >
Hematology		Glucose	1,181 mg/dl	Epstein-Barr	×4 >
RBC	532×10 ⁴ /μl	FRA	295 μmol/l	coxackie A	×4 >
Hb	16.8 g/dl	HbA _{1c}	6.3 %	mumps	×4 >
Ht	50 %	BUN	61 mg/dl	varicella-zoster	×4 >
WBC	25,500 /μl	Cr	2.2 mg/dl	Arterial blood gas analysis	
stab	13 %	TP	8.2 g/dl	pH	7.154
seg	80 %	Na	127 mEq/l	PaO ₂	90.4 mmHg
eosino	0 %	K	7.6 mEq/l	PaCO ₂	25.3 mmHg
baso	1 %	Cl	87 mEq/l	HCO ₃ ⁻	8.9 mmol/l
mono	2 %	CPK	3,106 IU/l	BE	-18.5 mmol/l
lymph	4 %	Aldolase	20.9 IU/l	Blood osmolarity	316 mOsm/l
Plt	21×10 ⁴ /μl			U-CPR	not detective
ESR	19 mm/h				

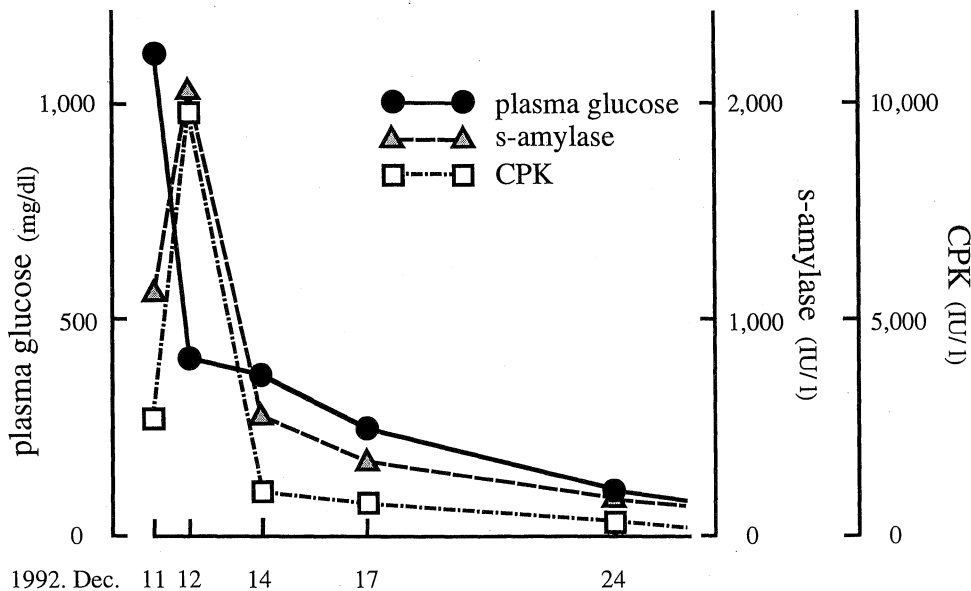


Fig. 1. Changes of plasma glucose, serum amylase and creatin phospho kinase (CPK).

お、アミラーゼアイソザイムは混合型を示した。HbA_{1c}とフルクトサミンは正常範囲であったが、尿中Cペプチドは測定感度以下であった。抗インスリン抗体と抗膵島細胞抗体はいずれも陰性であった。

入院後経過：入院後、レギュラーインスリン5~10単位/時間の持続静注と、生理食塩水4,000mlおよび乳酸リンゲル液1,000mlの補液が実施され、血糖値は徐々に低下し、第4病日には300mg/dl前後、第10病日以降は100~200mg/dlまで改善した。第7病日に施行した腹部超音波検査および腹部CT検査では、明らかな膵の腫脹や膵管の蛇行は認められなかった。入院中に経時的に測定された尿中Cペプチドはいずれも測定感度以下であった。また、グルカゴン負荷試験(1mg静注法)では、負荷後6分の血中Cペプチドが0.1ng/ml未満であり、内因性インスリン分泌は認められなかった。

病初期における血清アミラーゼとCPKの変動をFig. 1に示す。血清アミラーゼは、第1病日には1,137IU/lであったが、翌日には2,072IU/lまで上昇し、第4病日には554IU/lまで改善したが、完全に正常化したのは第11病日以降であった。CPKは、入院時に3,106IU/lの高値を示しており、第2病日には10,080IU/lに上昇したが、第4病日には843IU/lに改善し、第7病日にほぼ正常化した。1993年1月30日に退院した。なお、退院時のインスリン使用量はペンフィルN 28単位/日(朝16単位、夕12単位)であり、自己血糖測定器による血糖値が高値の場合にはペンフィルRを適宜追加した。

考 察

成人発症IDDM：IDDMは、小児~若年者に発症することが多く、50歳以降での発症は極めて稀である¹⁾。本例は、入院以前に耐糖能障害を示唆する自覚症状が認められないこと、症状の発現が急激であること、入院時のHbA_{1c}値が低値であること、経過中に測定された尿中Cペプチドがいずれも測定感度以下であること、グルカゴン負荷試験で血中Cペプチドの上昇が認められなかったことなどから、成人発症のIDDMと診断された。

最近、IDDMの発症機構として、自己免疫や種々のウイルス感染、およびこの両者の相互作用が注目を集めている²⁾。金沢³⁾は、本邦におけるウイルス感染によると思われる糖尿病36例を検討し、その特徴に①風疹、EBウイルス、およびコクサッキー群ウイルスの3種が大部分を占める、②風疹を除いて男性がやや多い、③若年者が多い、の3点をあげている。本例では、上記のウイルスおよびMumpsの抗体価に上昇が認められなかったが、前駆症状として感冒様症状があったことから、何らかの

ウイルス感染が先行していた可能性がある。

糖尿病性ケトアシドーシスと高アミラーゼ血症：糖尿病性ケトアシドーシスでは、しばしば血中アミラーゼなどの膵酵素が上昇することが知られている。この場合、急性膵炎の存在の有無が問題とされてきた。Warshaw et al.⁴⁾は、高アミラーゼ血症を伴った糖尿病性ケトアシドーシス患者7例のアミラーゼアイソザイムを分析している。その結果、6例のアミラーゼアイソザイムが唾液腺型を示し、しかもリパーゼの上昇を伴わないことから、糖尿病性ケトアシドーシスの高アミラーゼ血症は多臓器における糖代謝障害による腺組織からの漏出に由来するものであるとされた。一方、Vinicor et al.⁵⁾は、高アミラーゼ血症患者25例のアイソザイムパターンを検討しており、12例が膵型、9例が唾液腺型、4例が混合型であり、膵型のパターンを呈する症例が多いことを報告した。しかし、この高アミラーゼ血症も膵炎が原因とは考えにくく、彼らは糖尿病性ケトアシドーシスに基づく代謝異常、神経性調節の異常、および腎機能の低下がアミラーゼの産生と血中への漏出を亢進させたのではないかと推測している。高アミラーゼ血症を伴う糖尿病性ケトアシドーシス患者では、膵炎に特徴的な消化器症状を欠くことが多い⁶⁾という事実は前述の仮説を支持するものである。

今回の症例では、消化器症状は全経過を通じて認められず、画像診断的にも明らかな膵の異常がなかったにもかかわらず、血中アミラーゼに加えてリパーゼとエラスターゼ1が1週間以上にわたり高値を呈していた。川越⁷⁾は、IDDM患者での糖尿病性ケトアシドーシスを検討しており、IDDMの初発例では5例中全例で糖尿病性ケトアシドーシスと高アミラーゼ血症の合併が認められたのに対して、治療経過中の10例では2例にのみ認められたと報告している。今回の症例も初発のIDDMと考えられる。以上の知見から、本症例で認められた膵酵素の一過性の上昇は、IDDM発症時のウイルス感染(あるいは自己免疫反応)がラ氏島β細胞に加えて周辺の外分泌細胞を傷害したためであると理解される。

糖尿病性ケトアシドーシスと横紋筋融解症：本症例では、膵酵素とともに筋原性酵素の上昇が当初から認められたが、四肢の脱力感などの自覚症状を欠いていた。非外傷性の横紋筋融解症では、いわゆる筋症状は軽微であることが多いとされている⁸⁾。つまり、本症例は、血中・尿中ミオグロビンが高値であった事実をあわせて考慮すると、横紋筋融解症を伴っていたと推測される。

糖尿病性ケトアシドーシスは非外傷性の横紋筋融解症の誘因としてよく知られているが、その発生機序として、

以下の可能性が挙げられる⁹⁾。つまり 1) 治療(大量の輸液やインスリンの投与)に続発した電解質異常およびそれに伴う細胞膜障害, 2) アシドーシスに伴う細胞内カリウム濃度の低下, 3) 高浸透圧血症による筋細胞膜破壊, 4) 低カリウム血症の持続に伴う細胞内カリウム濃度の低下, 5) 脱水やショックに伴う末梢循環障害による筋細胞虚血, 6) 糖の利用障害による筋細胞の ATP 産生障害, である。

今回の症例は入院時に著明な高血糖を示し、高浸透圧血症、および高度のアシドーシスを伴っていたことから、横紋筋融解症は治療に続発したのではなく、糖の利用障害やアシドーシス、脱水による筋細胞虚血・筋細胞膜破壊である可能性が高いと考えられる。

なお、一般に糖尿病性ケトアシドーシスに伴った横紋筋融解症では、高血糖による浸透圧利尿が作動するので、急性腎不全に陥ることが少ないとされている¹⁰⁾。本例でも、BUN と血清クレアチニンが一時的に上昇したが、その程度は軽度であり、まもなく正常化した。

ま と め

糖尿病性ケトアシドーシスで発症し、横紋筋融解症と各種酵素の上昇が認められた成人発症 IDDM の 1 例を経験したので報告した。

本論文の要旨は第 30 回日本糖尿病学会近畿地方会(1993 年 11 月、大阪市)において発表した。

文 献

- 1) 松田文子, 葛谷 健: 成人発症の I 型糖尿病の臨床的特徴の分析. 糖尿病 28: 1331-1333, 1985.
- 2) 山田研太郎, 野中公平, 垂井清一郎: ウイルスと糖

尿病. 内科 53: 229-232, 1984.

- 3) Lernmark, A., Freedman, Z., Hofmann, C., Rubenstein, A. H., Steiner, G. F., Jackson, R. L., Winter, R. J. and Traisman, H. S.: Islet cell-surface antibodies in juvenile diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 299: 375-380, 1978.
- 4) 金沢康徳: ウイルスと糖尿病. 診断と治療 75: 1597-1600, 1987.
- 5) Warshaw, A. L., Feller, E. R. and Lee, K. H.: On the cause of raised serum-amylase in diabetic ketoacidosis. Lancet 1: 929-931, 1977.
- 6) Vinicor, F., Lehrner, L., Karn, R. and Merritt, D.: Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. Ann. Inter. Med. 91: 200-204, 1979.
- 7) 川越 倫, 植田太郎, 岩崎直子, 雨宮禎子, 平田幸正: ケトアシドーシスで発症し血中酵素の遷延性高値を示した成人インスリン依存型糖尿病の 1 例-自験 DKA 25 症例における酵素異常の検討. 糖尿病 33: 823-829, 1990.
- 8) Gabow, P. A., Kaehny, W. and Kelleher, S. P.: The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine 61: 141-152, 1982.
- 9) 木下芳一, 西山勝人, 石戸 聡, 北嶋直人, 伊東俊夫, 稲留哲也, 猪尾 力, 千葉 勉: Rhabdomyolysis により急性腎不全と DIC を合併した糖尿病性昏睡の 1 例. 糖尿病 34: 825-831, 1991.
- 10) 雪竹基弘, 酒見隆信, 長野善郎, 内田昌子: 糖尿病性ケトアシドーシス後 rhabdomyolysis による急性腎不全を呈した成人発症 IDDM の 1 例. 透析会誌. 26: 385-388, 1993.