

# 横紋筋融解症でのAKI予防

東京医療センター 総合内科  
レジデント 吉田心慈  
監修: 山田康博

分野 腎臓  
テーマ 治療

# 症例

- 統合失調症、脂質異常症既往の63歳女性。
- 酷暑であったが、冷房なしで生活していた。
- 昼過ぎから立てなくなり、救急搬送。
- 体温38.6℃、一般身体所見および神経学的所見は正常、筋固縮なし。
- **CK 3300 U/Lと高値**（CK-MB上昇なし、心電図正常）。
- 尿潜血陽性、沈渣赤血球陰性、腎障害なし。
- 電解質異常、酸塩基平衡異常なし。



- 熱中症と、それに伴う**横紋筋融解症**と診断。
- 横紋筋融解症の鑑別として感染、薬物、悪性症候群などは病歴身体所見からは可能性小。

# 横紋筋融解症の合併症

- Hypovolemia
  - 傷害された筋組織へのthird spacingによる。
  - 最大で1肢あたり10Lの水が蓄積しうる。
- コンパートメント症候群
  - 筋組織への水の移動による。
- 電解質異常、不整脈
  - 筋細胞内からの逸脱による高K、高P。
  - 逸脱したPとCaが結合し沈着→低Ca。
- DIC
- アシドーシス
  - 硫酸や乳酸の逸脱によるanion gap開大性アシドーシス。
- 急性腎傷害 (acute kidney injury; AKI)

# 横紋筋融解の治療

- 原因の同定と原因に対する治療。
- 前述の合併症のモニターと治療。
- 一般に、AKI発症予防が重要な治療目的とされている。

Clinical Question:

横紋筋融解症患者に対するAKI発症予防はどうすればよいか？

# 背景の整理

# 横紋筋融解症とは？

## 【定義】

- 細胞内容物の循環中への放出を伴う骨格筋傷害。  
*CHEST* 2013;144(3):1058–1065
- 統一された基準は存在しないが、おおむね血清CKが正常上限の5倍以上、あるいは1000 U/L以上で「横紋筋融解症」とされることが多い。  
*Emerg Med Pract.* 2012 Mar;14(3):1-15

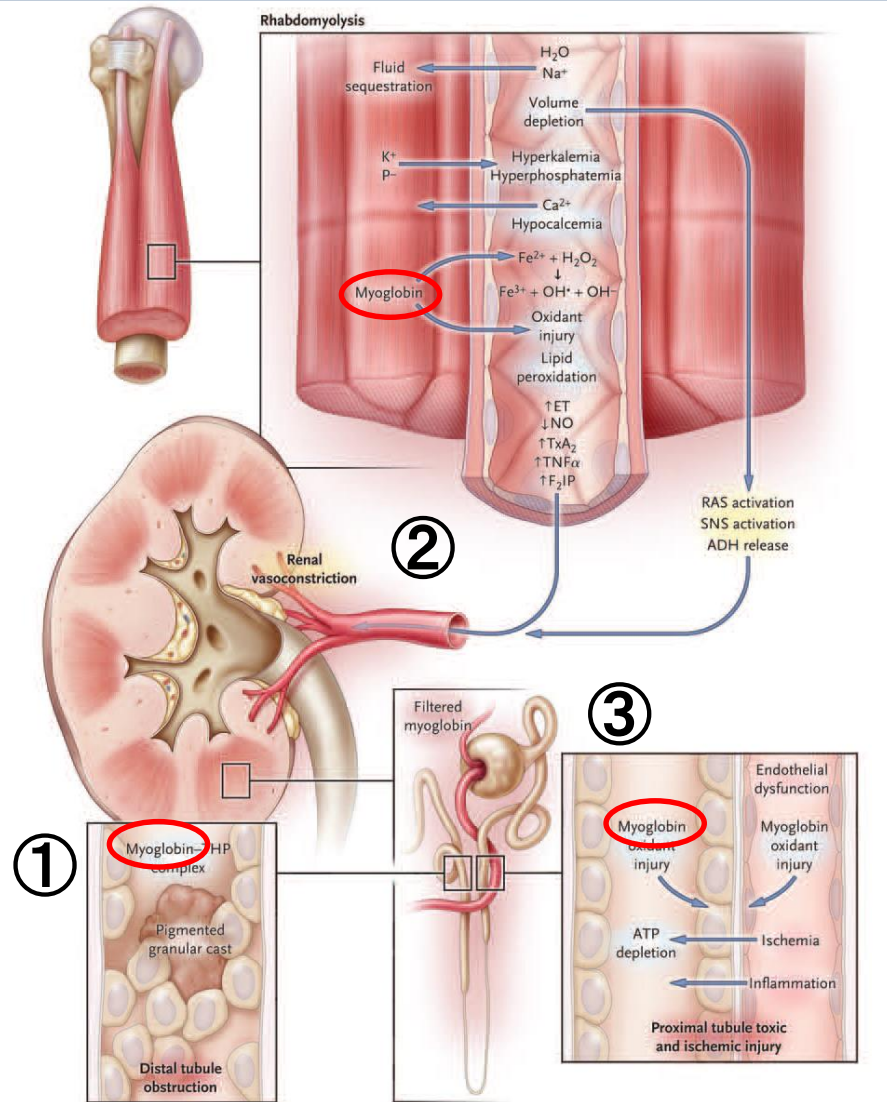
| Hypoxic                  | Physical                                       | Chemical                     | Biologic                                 |
|--------------------------|------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|
| External                 | External                                       | External                     | External                                 |
| Carbon monoxide exposure | Crush injury                                   | Alcohol                      | Bacterial, viral, and parasitic myositis |
| Cyanide exposure         | Trauma                                         | Prescription medications     | Organic toxins                           |
| Internal                 | Burns                                          | Over-the-counter medications | Snake venom                              |
| Compartment syndrome     | Electrocution                                  | Illicit drugs                | Spider bites                             |
| Vascular compression     | Hypothermia                                    | Internal                     | Insect stings (ants, bees, wasps)        |
| Immobilization           | Hyperthermia (heat stroke)                     | Hypokalemia                  | Internal                                 |
| Bariatric surgery        | Internal                                       | Hypophosphatemia             | Dermatomyositis, polymyositis            |
| Prolonged surgery        | Prolonged and/or extreme exertion              | Hypocalcemia                 | Endocrinopathies                         |
| Sickle cell trait        | Seizures                                       | Hypo/hyponatremia            | Adrenal insufficiency                    |
| Vascular thrombosis      | Status asthmaticus                             |                              | Hypothyroidism                           |
| Vasculitis               | Severe agitation (delirium tremens, psychosis) |                              | Hyperaldosteronism                       |
|                          | Neuroleptic malignant syndrome                 |                              | Diabetic ketoacidosis                    |
|                          | Malignant hyperthermia                         |                              | Hyperosmolar state                       |

## 【原因】

- 多岐にわたる。
- 外傷以外では、化学的な原因（アルコール、医薬品、違法薬物など）の頻度が高い。

*CHEST* 2013; 144 (3): 1058–1065

# なぜAKIが起こるのか？



①尿細管閉塞

②腎血管攣縮

③酸化ストレス

→いずれもミオグロビンが  
中心的な役割を果たすと  
考えられている。

# 横紋筋融解症によるAKIの疫学

- 全AKIの7～10%が横紋筋融解症による。
- 横紋筋融解症でのAKI発症率は13～50%。  
*N Engl J Med* 2009;361:62-72
- 死亡率は原因や患者背景によりさまざまだが、AKI発症患者で予後が悪いことは一貫している。  
*CHEST* 2013; 144 (3): 1058–1065

| Category               | No. of Patients<br>(n = 475) | Multiple<br>Causes (%) | ARF<br>(No.) | Death<br>(No.) |
|------------------------|------------------------------|------------------------|--------------|----------------|
| Illicit drugs/alcohol  | 163                          | 80                     | 106          | 5              |
| Medical drugs          | 54                           | 48                     | 26           | 0              |
| Muscle diseases        | 49                           | 16                     | 2            | 1              |
| Trauma                 | 42                           | 68                     | 19           | 1              |
| NMS                    | 38                           | 34                     | 13           | 2              |
| Idiopathic             | 34                           |                        | 16           | 3              |
| Seizures               | 32                           | 72                     | 12           | 1              |
| Immobility             | 21                           | 33                     | 11           | 1              |
| Metabolic causes       | 9                            | 44                     | 6            | 1              |
| HIV/AIDS               | 9                            | 33                     | 1            | 0              |
| Other                  | 7                            | 29                     | 2            | 1              |
| ICU myopathy           | 4                            | 25                     | 4            | 0              |
| Malignant hyperthermia | 3                            | 0                      | 0            | 0              |
| Exercise               | 3                            | 67                     | 3            | 0              |
| Heat/dehydration       | 3                            | 67                     | 2            | 0              |
| Multiple myeloma       | 2                            | 0                      | 2            | 0              |
| Hypothermia            | 2                            | 100                    | 1            | 0              |

| Variable                                                   | No.  | No. (%)                                      |                                 |            |
|------------------------------------------------------------|------|----------------------------------------------|---------------------------------|------------|
|                                                            |      | Mortality or Renal<br>Replacement<br>Therapy | Renal<br>Replacement<br>Therapy | Mortality  |
| Cause                                                      |      |                                              |                                 |            |
| Seizures, syncope, exercise, statins,<br>or myositis       | 313  | 16 (5.1)                                     | 13 (4.2)                        | 6 (1.9)    |
| Not seizures, syncope, exercise, stat-<br>ins, or myositis | 2058 | 434 (21.1)                                   | 177 (8.6)                       | 329 (16.0) |

痙攣、失神、運動、スタチン、筋炎が原因の場合、他の原因に比べて腎代替療法の頻度が低い。

アルコール、違法薬物、外傷ではAKI発症率が高い。

*Medicine* (Baltimore) 2005;84:377-85

*JAMA Intern Med.* 2013 Oct;173(19):1821-7

# AKIの予防法のoptionは？

- 大量輸液
  - 腎血流の維持と尿細管内のミオグロビンの希釈。
- 尿のアルカリ化
  - ミオグロビン沈殿は酸性環境で促進される。
- マンニトール
  - 尿流量を増やしミオグロビン沈殿を抑制。
  - 血管拡張作用や抗酸化作用も有するとされる。
- 腎代替療法
  - 循環中のミオグロビン除去。

# Clinical Questionを具体化

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？

2-2. 適切な輸液量は？

2-3. 適切な輸液製剤は？

CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？

CQ4. マンニトールは有効か？

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

# 前提として: No RCTs

- PubMedで“rhabdomyolysis[MeSH]”、Article types: RCTで検索すると14件がヒット。
- そのなかにAKI発症率や死亡率をアウトカムとした研究はひとつもない。



**横紋筋融解症によるAKIの予防に関して、RCTでサポートされたエビデンスはなさそう。**

# CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは

2-2. 適切な輸液量は

2-3. 適切な輸液製剤

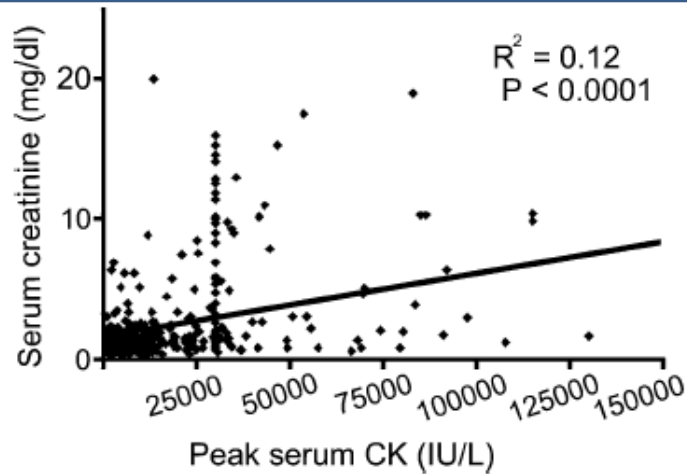
CQ3. 尿のアルカリ化

CQ4. マンニトールは

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

「AKI発症リスクの高い患者は誰か？」という疑問  
に読み替られる

# 血清CK値とAKI



- 典型的には、CK>15000～20000 U/Lで横紋筋融解が発症する。

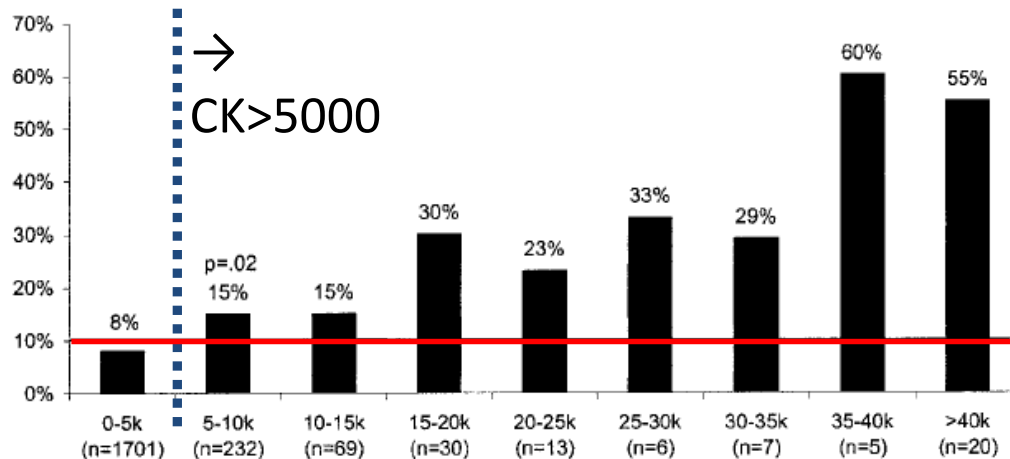
*Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(6):637-41

*Intensive Care Med.* 2003 Jul;29(7):1121-5

- CK値とCr値には強くないが相関がある。

*Medicine (Baltimore)* 2005;84:377-85

Rate of Renal Failure of Each Group

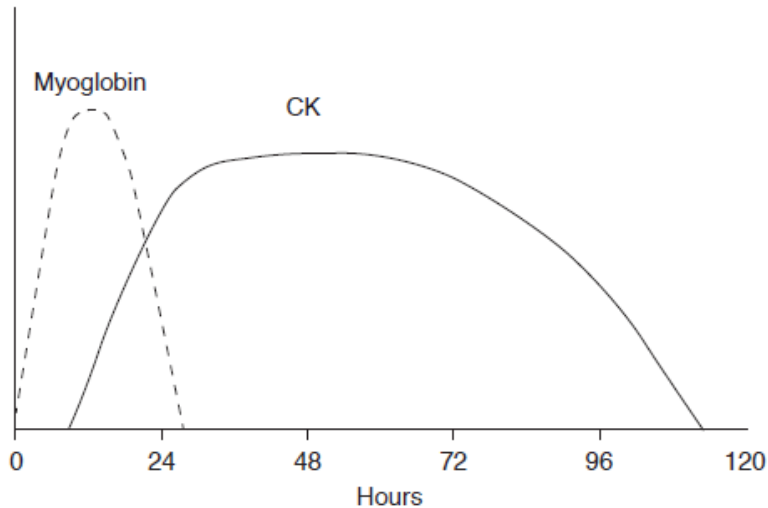


【*J Trauma* 2004;56:1191-6】

- 外科系ICUの外傷患者2083人（ルーチンにCKを評価）。
- 全体のAKI (Cr>2mg/dL) 発症率は10%。
- CK>5000 U/LでAKI発症率増加。

CK>5000 U/LでAKI発症リスクありとされることが多い。

# ミオグロビンはどうか？



- 血中半減期は1～3時間。
  - 筋傷害から8～12時間で血中濃度はピークとなり、24時間以内に血中から消失（肝でビリルビンに代謝される）。
  - 血中に存在する時間が短く、測定値は測定タイミングに大きく影響される。
- AKIの発症に深く関与しているが、血中濃度自体は横紋筋融解症の診断にもAKI発症予測にも有用でない。
  - 尿中ミオグロビンも同様。

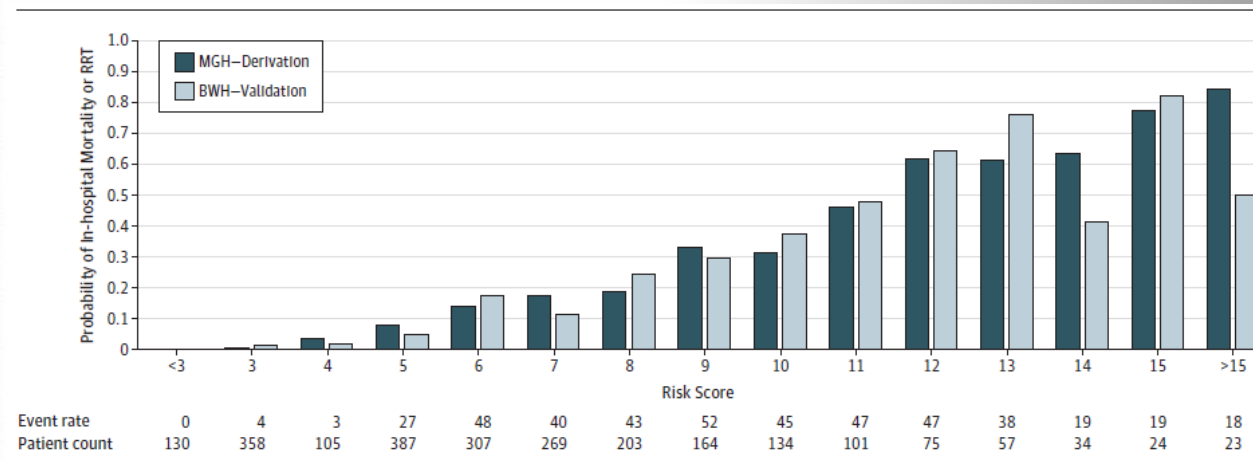
*Emerg Med Pract.* 2012 Mar;14(3):1-15

**ミオグロビン(血中、尿中)を横紋筋融解の診断やAKI発症予測に用いることは一般的ではない。**

# 複数マーカーの組み合わせは？

| Variable                                                     | Score |
|--------------------------------------------------------------|-------|
| Age (continuous)                                             | ...   |
| Age, y                                                       |       |
| >50 to ≤70                                                   | 1.5   |
| >70 to ≤80                                                   | 2.5   |
| >80                                                          | 3     |
| Female sex                                                   | 1     |
| Initial creatinine, mg/dL                                    |       |
| 1.4 to 2.2                                                   | 1.5   |
| >2.2                                                         | 3     |
| Initial calcium <7.5 mg/dL                                   | 2     |
| Initial CPK >40 000 U/L                                      | 2     |
| Origin not seizures, syncope, exercise, statins, or myositis | 3     |
| Initial phosphate, mg/dL                                     |       |
| 4.0 to 5.4                                                   | 1.5   |
| >5.4                                                         | 3     |
| Initial bicarbonate <19 mEq/L                                | 2     |

【JAMA Intern Med. 2013 Oct;173(19):1821-7】



- 横紋筋融解症患者の透析+院内死亡のprediction score。
- ボストンの2病院の入院患者でCK>5000 U/Lが確認された2371人のデータより作成。
- score<5ではアウトカム発生率は3%未満で、negative predictive value=97%、positive predictive value=30%。

prediction scoreは低リスク患者の同定に有用な可能性はあるが、実用には前向きの確認試験を要する。

# CQ1 回答

- ✓現時点では、CK>5000 U/LをAKI発症リスクが上昇する目安として予防の開始/中止を行うのが適切。

※ATS/ERS/ESICM/SCCM/SRLF合同のconsensus statementやUpToDate®でもCK>5000 U/LのときにAKI予防を行うことを推奨している。

*Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(10):1128-1155

UpToDate® “Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury (acute renal failure)”

- ✓評価タイミング、原因の治療状況などにより、初期評価後もCKは上昇しうる。最初のCK<5000 U/Lで安心せず、トレンドを追い上昇傾向なら予防を検討。
- ✓原因などによってはovertriage/overtreatmentとなりうる。prediction scoreの今後に期待。

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

## **2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？**

2-2. 適切な輸液量は？

2-3. 適切な輸液製剤は？

CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？

CQ4. マンニトールは有効か？

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

# 輸液療法の根拠

- 根拠のほとんどは、事故や災害によるcrush injuryの患者についてのretrospectiveな報告から得られている。
- それらの多くで、輸液療法開始の遅れとAKI発症率の増加の関連が指摘されている。  
*N Engl J Med 2009;361:62-72*

「大量輸液がAKIを予防する」と言い切るための根拠としては弱い・・・

- 大量輸液は横紋筋融解症によるAKI予防の中心であるという“complete agreement”がある。  
*CHEST 2013; 144 (3): 1058–1065*
- consensus statementにおいても“intensive hydration”が推奨されている。  
*Am J Respir Crit Care Med. 2010;181(10):1128-1155*
- UpToDate®もGrade 1Bで勧めている。  
UpToDate® “Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury (acute renal failure)”

## CQ2-1 回答

- ✓ 輸液がAKI発症を予防したという前向き試験はないが、大量輸液は「行わなければならない」治療として広く受け入れられている。
- ✓ 明らかな循環血液量過剰などの禁忌がない場合、積極的な輸液を行うべきである。

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？

## **2-2. 適切な輸液量は？**

2-3. 適切な輸液製剤は？

CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？

CQ4. マンニトールは有効か？

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

# 文献にみる輸液プロトコール

| 文献                                                                                                     | 推奨する輸液療法                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| UpToDate® “Prevention and treatment of heme pigment-induced acute kidney injury (acute renal failure)” | 生理食塩水を1～2L/hで開始し、200～300mL/hの尿量が得られるよう調節する。(Grade 2C)                         |
| <i>N Engl J Med</i> 2009;361:62-72 (レビュー)                                                              | 生理食塩水を400mL/h (状況に応じ200～1000mL/h) で開始し、尿量3mL/kg/h (200mL/h) を目標とする。           |
| <i>Emerg Med Pract.</i> 2012 Mar;14(3):1-15 (レビュー)                                                     | 生理食塩水を400mL/hで開始し、尿量>200mL/hを目標とする。                                           |
| <i>CHEST</i> 2013; 144 (3): 1058–1065 (レビュー)                                                           | 最初の24時間で6～12Lの輸液はreasonable。尿量は200～300mL/hを目標とする。                             |
| <i>Crit Care.</i> 2014 May 28;18(3):224 (レビュー)                                                         | 生理食塩水10～20mL/kgあるいは1Lをbolus後、尿量1～2mL/kg/hを維持するよう3～6L/day (場合により>10L/day) を投与。 |
| <i>Nephrol Dial Transplant.</i> 2012 Apr;27 Suppl 1:i1-67 (Crush injuryのガイドライン)                        | 生理食塩水1000mL/hで開始し、最初の6時間で3～6L、その後3～6L/day。尿量>50mL/hを維持。                       |

# 輸液量の根拠

- 主に外傷患者に対し経験的に用いられてきた輸液法で、異なる輸液量や目標尿量を比較した試験は存在しない。  
*CHEST 2013; 144 (3): 1058–1065*
- 横紋筋融解の原因が、AKI発症率の低い疾患の場合にも同様の輸液が適切かは不明。
- 横紋筋融解症患者での検討ではないが、過剰輸液と予後悪化の関連も注目されている。 *N Engl J Med 2013;369:1243-51*
- 患者背景(年齢、心肺機能、腎機能など)やケアの setting (ICU vs 一般病棟など)によっては文献の推奨する輸液量は非現実的な場合がある。

一律にプロトコールに従った輸液をする根拠はない。

## CQ2-2 回答

- ✓ 200～300mL/hの尿量を保つような大量輸液が提案されているが、根拠は乏しい。また、しばしば実現困難であると思われる。
- ✓ 最初の1時間で細胞外液を1Lほど投与し、利尿が確立したらまずは1～2mL/kg/hの尿量を確保するよう維持量を決める、という程度が現実的なラインかもしれない。
- ✓ 原因疾患が外傷やアルコールなどでAKIリスクが高く、患者の状態が許せばより多い尿量を目標として輸液を行うことはreasonableだろう。

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？

2-2. 適切な輸液量は？

**2-3. 適切な輸液製剤は？**

CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？

CQ4. マンニトールは有効か？

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

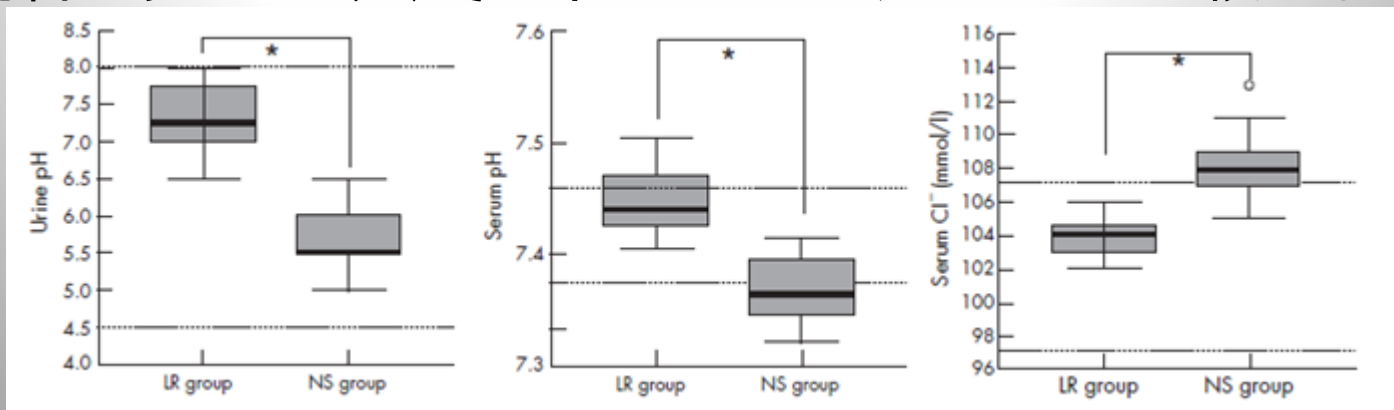
# 生食vsリンゲル液

- 生食を推奨する文献が多いが、使用経験、コスト、入手のしやすさ、Kフリーであることなどが関与していると思われる。
- 一方で、Cl高含有の輸液製剤使用(+それに伴う高Cl血症)は腎障害の増加、死亡率の上昇と関連しているという報告も出てきている。  
*JAMA 2012;308:1566-72, Anesth Analg 2013;117:412-21*

【*Emerg Med J* 2007;24:276–280】

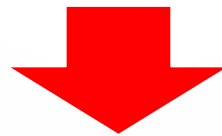
- 横紋筋融解症28例を生食投与と乳酸リンゲル液投与に割り付け。
- 乳酸リンゲル液投与群で有意に血清および尿pHが高く、血清Clが低かった。

※AKIは両群で発生せず、その他ハードアウトカムの比較もなし。



## CQ2-3 回答

- ✓ 血管内容量を増加させるという目的から、細胞外液製剤を選択するのが妥当。
- ✓ 細胞外液製剤としては生食がスタンダード。
- ✓ 大量のCl負荷は有害かもしれない。
- ✓ 横紋筋融解症においては、生食による尿の酸性化により理論的にはミオグロビン沈殿が促進する。



- ✓ 乏尿でなく、高Kの心配がなければ、乳酸リンゲル液など生理的Cl濃度の細胞外液製剤も選択肢としてよいかもしれない。

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？

2-2. 適切な輸液量は？

2-3. 適切な輸液製剤は？

**CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？**

**CQ4. マンニトールは有効か？**

CQ5. 予防的腎代替療法は有効か？

# 具体的な方法

## 【尿アルカリ化】

- ①重度の低Ca血症②動脈血液pH>7.5③血清HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>>30mEq/Lでは避ける。
- 130mEq/Lの炭酸水素ナトリウム(8.4%メイロンを1Lの5%ブドウ糖液と混ぜる)を200mL/hで開始し、尿のpHをみて調整。
- 投与中は2時間毎に動脈血pHと血清カルシウムをモニター。
- 3～4時間治療しても尿pH>6.5を達成できないとき、上記①～③が出現するときは中止。
- うまくいけばCK<5000 U/Lまで続ける。

## 【マンニトール】

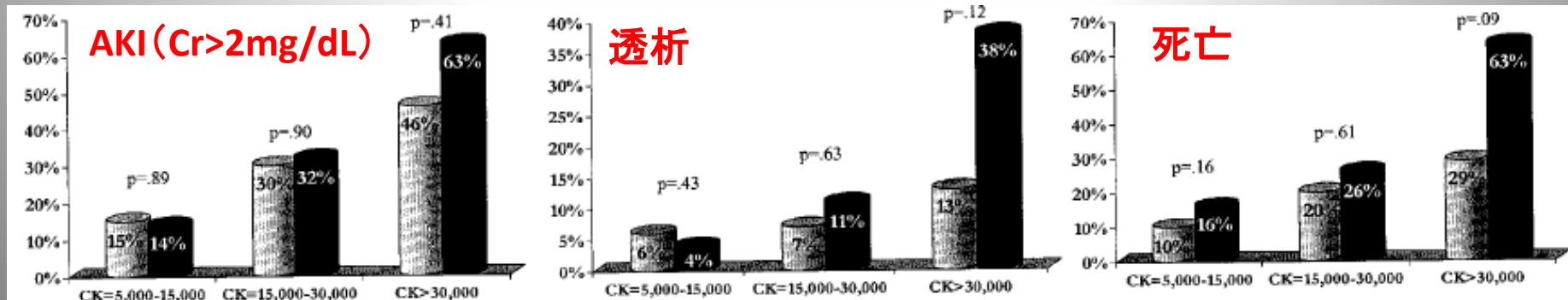
- 輸液1Lあたり50mLの20%マンニトールを添加。
- 大量投与でAKIを誘発することがあるので、1日200gを超えて投与しない。
- 乏尿(<20mL/h)患者では使用しない。
- 血漿浸透圧ギャップをモニターし、>55mOsm/kgとなる場合は投与を中止。
- 200～300mL/hの尿量が得られない場合は中止。

# 尿アルカリ化/マンニトールの根拠

- case seriesにおいて、尿アルカリ化/マンニトールの併用で腎予後が良好と報告された。  
*Arch Intern Med.* 1979;139:801–805
  - 2篇のコホート研究では、尿アルカリ化/マンニトールの併用は輸液のみと比較しアウトカムを改善しないとの結果。  
*Arch Intern Med.* 1984;144:277–280  
*N Engl J Med* 2009;361:62–72
- ※いずれか単独の効果を検証した比較研究はない。

【*J Trauma* 2004;56:1191-6】

- 外傷患者2083名のコホート。
- CK値で層別化しても、腎不全発症、透析、死亡に有意差なし。
- CK>30000 U/Lでは尿アルカリ化/マンニトール併用でアウトカムがよい傾向。



## CQ3・CQ4 回答

- ✓ 尿アルカリ化/マンニトールに関しての前向き比較試験はなく、コホート研究では輸液のみと比較しアウトカムの改善は示されていない。
- ✓ モニターの煩雑さや副作用の懸念を凌ぐほどの根拠に乏しく、ルーチンで行われるべき治療ではないと思われる。

※前述consensus statementにおいては尿アルカリ化は根拠に乏しく、必要でないとしている。

*Am J Respir Crit Care Med.*2010;181(10):1128-1155

- ✓ CK>30000 U/Lの場合の有効性を示唆するコホート研究はあるが、検証が必要だろう。

CQ1. 誰にAKI発症予防を行うか？

CQ2. 大量輸液は有効か？

2-1. 輸液によりAKIは予防できるか？

2-2. 適切な輸液量は？

2-3. 適切な輸液製剤は？

CQ3. 尿のアルカリ化は有効か？

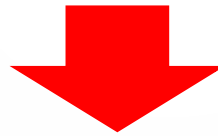
CQ4. マンニトールは有効か？

**CQ5. 予防的腎代替療法(RRT)は有効か？**

# CQ5 回答

- 透過性の高い膜を利用し、ミオグロビンを除去することでAKI発症を防ぐ狙い。
- 実際にRRTによる血清ミオグロビンの低下は示されている。
- しかし、AKI発症率の改善、長期腎予後の改善、死亡率の改善を示したデータはなく、予防的RRTは推奨されない。

*Crit Care. 2014 May 28;18(3):224*



- ✓ 予防的RRTはミオグロビン除去に有効な可能性はあるが、腎予後や死亡率の改善を示したデータはなく、現時点では行わない。
- ✓ RRTはAKIが発症し、renal indicationがみられる場合に行う。

# 症例その後

- 入院し、補液が開始された。スタチンは中止、抗精神病薬は継続。
- 入院翌日にはCK 20000 U/Lに上昇。Cr上昇なし、独歩可、食事全量摂取、脱水を示唆する身体所見なし。
- AKIリスクは高くないと判断し、食事と飲水に加え生理食塩水を2000mL/日投与。自己抜去やせん妄への配慮から、Foleyカテーテル留置はせず厳密な尿量モニターは行わなかった。
- 第5病日にはCK 3800 U/Lまで低下したため補液は終了。
- AKI他臓器障害をきたすことなく、自宅環境の整備後、第10病日に退院。

# Take Home Message

- 横紋筋融解症治療に関する推奨の多くは外傷患者のcase seriesを根拠にしており、比較研究によるエビデンスは非常に少ない。
- CK>5000 U/Lを一応の目安としてAKI予防を行う。
- AKI予防法として唯一コンセンサスが得られているのは、「なるべく早期に、積極的な輸液を行う」こと。
- 尿アルカリ化、マンニトール投与はよく行われるが、根拠に乏しくルーチンで行う必要はない。
- 予防的腎代替療法は行わない。