

術後性甲状腺，副甲状腺機能低下症に横紋筋融解症を合併した 1 例

栗原 功

Rhabdomyolysis in a patient with postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism

Isao KURIHARA

Department of Internal Medicine, Miyagino Hospital, Miyagi, Japan

要 旨

症例は 81 歳の女性。45 歳時 Basedow 病に対して甲状腺，副甲状腺全摘術を施行され，以後近医にてレボチロキシンナトリウム(T₄)，アルファカルシドール，L-アスパラギン酸カルシウムの補充を受けていた。しかし，認知症のため 2004 年 1 月より通院，服薬を中断していた。同年 7 月，食思不振，全身倦怠感，歩行困難のため当科に入院した。血清ミオグロビンを含む筋逸脱酵素高値，尿潜血と尿中赤血球の解離所見，尿毒素の蓄積より急性腎不全を合併した横紋筋融解症と診断した。低カルシウム血症，高リン血症，intact-PTH 測定感度以下，TSH 著高，fT₃，fT₄ 低値と術後性甲状腺，副甲状腺機能低下症が顕在化していた。両疾患は各々単独でミオパシー，さらには横紋筋融解症を合併しうることから，今回の横紋筋融解症の原因は甲状腺，副甲状腺機能低下症によるものと考えられた。補液に加えレボチロキシンナトリウム，アルファカルシドール補充により症状は消失し，検査成績は正常化した。

本症例は甲状腺，副甲状腺両者の機能低下症に横紋筋融解症を合併した第一例目の報告例と考えられる。

The patient was an 81-year-old woman with postoperative hypothyroidism and hypoparathyroidism who developed rhabdomyolysis and acute renal failure. She had been on levothyroxine and vitamin D replacement therapy for 35 years following removal of the thyroid and parathyroid for Grave's disease, although her drug compliance had been poor for 6 months prior to admission due to senile dementia. She presented with anorexia, general malaise and gait disturbance. Rhabdomyolysis was diagnosed by elevated CK and serum myoglobin, and the difference between urinary blood occult reaction and red blood cell count. BUN and serum creatinine levels were 44.3 mg/dL and 1.9 mg/dL, respectively. The patient was immediately administered intravenous fluid and was started on levothyroxine and alfacalcidol replacement therapy, which improved the symptoms and laboratory findings. To the author's knowledge, this is the first case of rhabdomyolysis caused by both hypothyroidism and hypoparathyroidism.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 59-63.

Key words : rhabdomyolysis, hypothyroidism, hypoparathyroidism, acute renal failure

緒 言

潜在性もしくは顕性甲状腺機能低下症の患者において，

骨格筋障害を反映して高 CK 血症が認められることはよく知られている^{1~3)}。さらに最近，甲状腺機能低下症に横紋筋融解症を合併した症例も散見される^{4~9)}。

一方、副甲状腺機能低下症においてもテタニー、筋硬直などにより高CK血症をきたすことが知られており、さらに本症に横紋筋融解症を合併した症例もこれまで2例報告されている^{10,11)}。

今回、術後性甲状腺、副甲状腺機能低下症に対する補充療法中に惰薬による横紋筋融解症を発症し、摂食障害に伴う脱水も加わり、急性腎不全を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：81歳，女性

主 訴：食思不振，全身倦怠感

既往歴：45歳時にBasedow病のため甲状腺，副甲状腺全摘術施行。60歳頃より認知症(物忘れ，火の不始末など。ただし，前医では今回のエピソードがあるまで気づかれなかったとのこと)。

現病歴：甲状腺，副甲状腺全摘後，近医においてレボチロキシンナトリウム 50 μ g/日，アルファカルシドール 1 μ g/日，L-アスパラギン酸カルシウム 1.2g/日の補充療法を受けていた。2003年5月にはBUN 11mg/dL，Cr 0.96mg/dL，補正Ca 6.9mg/dL，P 3.9mg/dL，CK 169IU/L，TSH 7.0 μ U/mL，fT₄ 0.96ng/dLと軽度の甲状腺機能低下症と低カルシウム血症が認められたが，腎機能やCK値は正常であった。しかし，2004年1月頃より受診せず，服薬も中断していた。7月に入り食思不振，全身倦怠感，歩行困難も出現し，7月3日より全く飲食していないとのことで，

7月6日当院に救急搬送され，入院となった。アルコール摂取，外傷は付き添いの家人により否定された。

入院時現症：身長 135cm，体重 33kg。体温 35.5 $^{\circ}$ C。血圧 140/88mmHg。脈拍 88/分，整。呼吸 12回/分。意識は軽度の錯乱状態。疎通力は乏しいが，自発性は保持。結膜に軽度貧血あり。皮膚，口腔粘膜，舌の乾燥あり。頸部に手術痕あり。甲状腺触知せず。胸腹部に理学的異常所見なし。浮腫なし。筋力は上下肢とも徒手筋力検査3程度，筋の熱感，自発痛，把握痛なし。腱反射正常，テタニー，筋線維束攣縮，不随意運動なし。上肢に皮膚剥離あり。便失禁による全身の皮膚汚染あり。

入院時検査成績 (Table)：検尿では比重 1.030，蛋白(+2)，潜血(+3)であったが，尿沈渣では赤血球は1視野1~5個と少数であった。AST 347IU/L，LDH 1,343IU/L，CK 8,152IU/L，血清ミオグロビン 823ng/mLと筋逸脱酵素が高値を呈していた。BUN 44.3mg/dL，Cr 1.9mg/dL，UA 12.9mg/dLと腎不全が認められた。Na 150mEq/L，K 3.0mEq/L，Cl 106mEq/Lと高ナトリウム血症，低カリウム血症が認められた。Ca 4.6mg/dL(補正Ca 4.9mg/dL)，P 5.0mg/dLと定期通院時に比較し，著しい低カルシウム血症および高リン血症が認められた。同時に測定されたintact-PTHは3pg/mL以下と測定感度以下であった。TSH 21.65 μ U/mL，fT₃<0.7pg/mL，fT₄ 0.21ng/dLと甲状腺機能低下症の悪化が認められた。心電図上虚血性変化が認められたが，QTc 0.445とQT延長はなかった。腹部単純CTでは腎萎縮，水腎症は認められなかった。

入院中経過 (Fig)：FENA，尿ミオグロビンは測定されな

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		Blood chemistry			
gravity	1.030	T-Bil	1.6 IU/L	BUN	44.3 mg/dL
pH	6.5	AST	347 IU/L	Cr	1.9 mg/dL
protein	(+2)	ALT	176 IU/L	UA	12.9 mg/dL
occult blood	(+3)	ALP	175 IU/L	CK	8,152 IU/L
sediment		LDH	1,343 IU/L	TC	299 mg/dL
RBC	1~5	γ -GTP	12 IU/L	TG	199 mg/dL
WBC	50~100	ChE	99 IU/L	HDL	41 mg/dL
Hyaline cast	(+)	TP	7.4 g/dL	LDL	218 mg/dL
		Alb	3.7 g/dL	CRP	4.3 mg/dL
Peripheral blood		Na	150 mEq/L	serum myoglobin	823 ng/mL (<48)
WBC	11,900/ μ L	K	3.0 mEq/L	intact-PTH	\leq 3 pg/mL (10~50)
RBC	355 \times 10 ⁴ / μ L	Cl	106 mEq/L	TSH	21.65 μ U/mL (0.35~3.73)
Hb	12.0 g/dL	Ca	4.6 mg/dL	fT ₃	<0.7 pg/mL (2.2~4.1)
Ht	36.1 %	adjusted Ca	4.9 mg/dL	fT ₄	0.21 ng/dL (0.88~1.81)
Plt	15.6 \times 10 ⁴ / μ L	P	5.0 mg/dL	thyroid test	< \times 100
ESR	63 mm/hr			microsome test	< \times 100

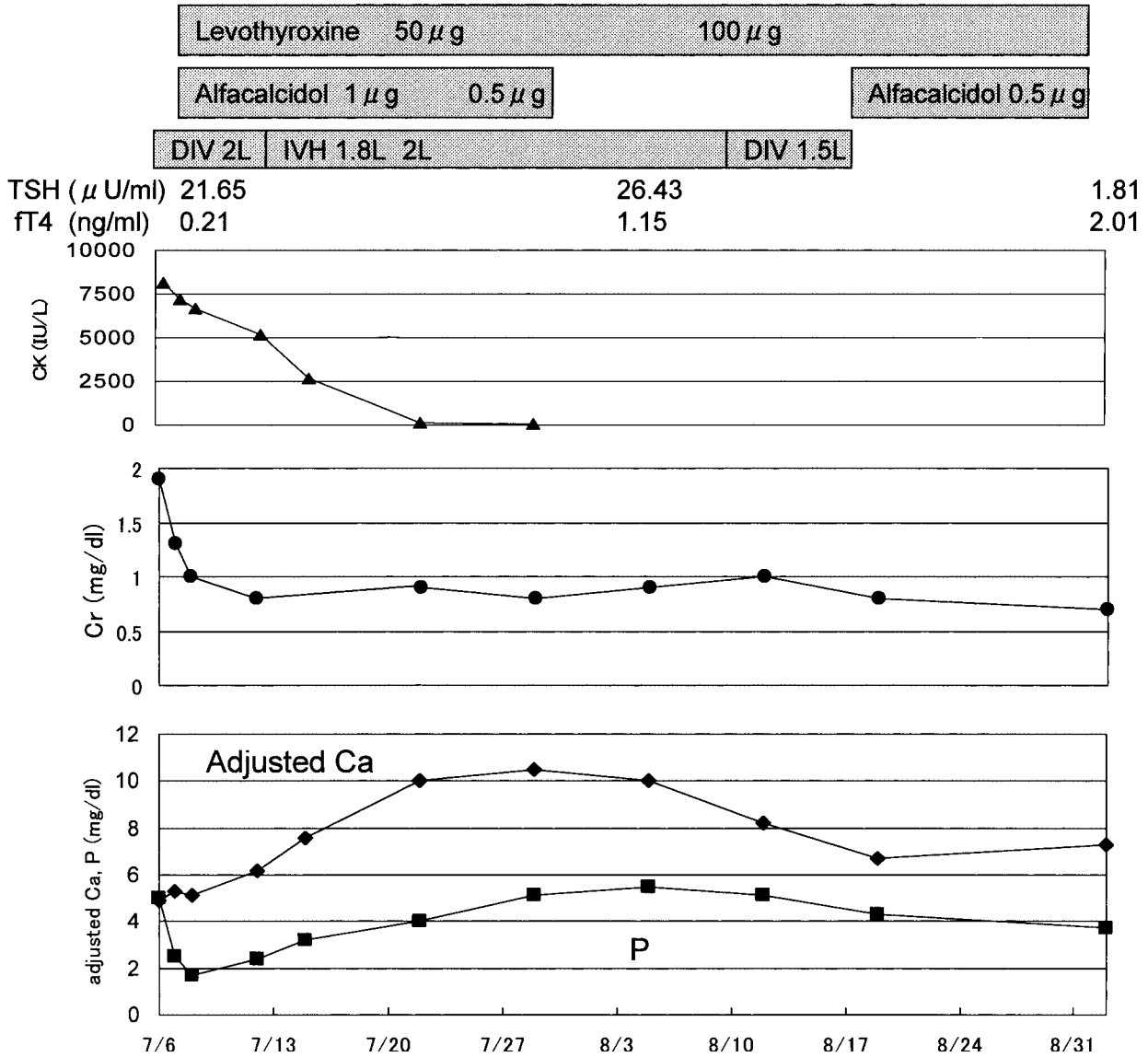


Fig. Clinical course of the patient

かったが、理学所見と検査結果より脱水、横紋筋融解症により急性腎不全を呈したと考えられたため、2,000 mL/日のリンゲル液および維持輸液による補液療法が施行された。第2病日まで尿量は500 mL/日程度であったが、利尿薬、昇圧薬などの使用なしで第3病日以後は1,000 mL/日以上の尿量が保持された。

また、入院時の低カルシウム血症、高リン血症については横紋筋融解症に伴うCa, P代謝異常とも考えられたが、手術歴に加え、intact-PTH 著明低値より続発性副甲状腺機能低下症であることが判明したため、第3病日よりアルファカルシドール1 μ g/日が開始された。また、同日甲状腺機能低下症も確認されレボチロキシンナトリウム50 μ g/日が開始された。透析療法を必要とせず、第7病日には

BUN 6.6 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL と腎機能は正常化した。CKは遅れて第17病日に141 IU/Lと正常化した。入院後、経口摂取困難な状態が続き、第8病日より高カロリー輸液(ビタミンD含有)が開始された。この時期に一致して高カルシウム血症を呈したため、一時アルファカルシドールは中止された。その後経口摂取開始、高カロリー輸液中止に伴い再び低カルシウム血症を呈したため、アルファカルシドールが再開された。結局レボチロキシンナトリウム100 μ g/日、アルファカルシドール0.5 μ g/日を維持量として第71病日に退院した。本症例の認知症は甲状腺ホルモンの正常化後も改善しなかった。

考 察

甲状腺機能低下症の患者では、しばしば骨格筋障害を反映して高 CK 血症が認められる。Hekimsoy と Oktem は顕性甲状腺機能低下症 28 例中 16 例 (57%)、潜在性症例 38 例中 4 例 (10%) と高頻度に高 CK 血症が認められたこと¹⁾、また、Beyer らは甲状腺機能低下症症例の TSH と CK の間には正の相関が認められたこと²⁾を報告している。

甲状腺機能低下症例において合併は稀と考えられてきた横紋筋融解症による急性腎不全症例が最近相次いで報告されている^{3~9)}。誘因として、運動、労作⁵⁾のほか、スタチンなどの抗高脂血症薬投与⁹⁾、電解質異常の合併³⁾、本症例のようなレボチロキシナトリウムの惰薬⁵⁾などがあげられるが、横紋筋融解症発症を契機に甲状腺機能低下症の診断に至った症例も報告されている^{7,8)}。その原因として、筋組織における糖新生やミトコンドリア酸化能の障害の関与が想定されているが⁷⁾、まだ明らかにされていない。

一方、副甲状腺機能低下症においてもテタニー、筋硬直などにより高 CK 血症をきたすことが知られるが¹²⁾、低カルシウム血症性ミオパシーの報告も散見される^{13~15)}。筋生検において顕微鏡的に異常は認められなかったとする報告¹³⁾、筋生検では異常はないが生化学的異常が認められたとの報告¹⁴⁾、筋生検上代謝性ミオパシーに一致したとの報告¹⁵⁾などがあり、意見の一致はみえていない。しかし、いずれの症例もビタミン D、カルシウム製剤の補充で臨床的に改善したことは共通している。

さらに副甲状腺機能低下症において横紋筋融解症を合併した症例もこれまで 2 例報告されている^{10,11)}。これらの症例では、血清 Ca 値が筋逸脱酵素と逆相関をとることが示されており、原疾患治療の重要性が示唆される。

以上より、発症機序は不明であるが、甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症ともにミオパシー、さらには横紋筋融解症を合併しうることから、本症例の横紋筋融解症の原因は、術後性甲状腺、副甲状腺機能低下症に対する補充療法の中断と考えられる。ただし、血清 CK、ミオグロビンが急性腎不全を説明できるほど高値ではないこと、ビタミン D、甲状腺ホルモンの補充を行う前から補液のみで Cr が低下し始め、CK は遅れて低下する経過をとっていることから、今回の急性腎不全の主因は腎前性と考えるのが妥当と思われる。つまり、横紋筋融解症に摂食障害に伴う脱水が加わり、急性腎不全を発症したと考えられる。検索しえた範囲で甲状腺、副甲状腺両者の機能低下症に横紋筋融解症を合併した症例は報告されておらず、本症例が第一例目と

思われる。

治療は甲状腺機能低下症、副甲状腺機能低下症の診断がつき次第、各々レボチロキシナトリウムおよびビタミン D の補充を行うこと、また急性腎不全に対して補液療法、必要時には血液浄化療法を行うことが基本になる。これまでほとんどの症例が補充療法のみで軽快、また、一時的に透析療法を必要とした 2 例でも早期に腎不全から離脱できており^{5,6)}、診断が確定すれば一般的に予後は良好と考えられる。本症例も透析療法を必要とせず、補液とレボチロキシナトリウム、アルファカルシドール投与により腎機能は正常化した。

結 語

術後性甲状腺、副甲状腺機能低下症に対するレボチロキシナトリウム、アルファカルシドールの補充療法中に惰薬と脱水を契機に、横紋筋融解症による急性腎不全を呈した症例を経験した。横紋筋融解症の原因として両疾患を考慮する必要があると考えられた。

謝 辞

貴重な症例をご紹介いただきました小林内科医院院長小林勇先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 35 回日本腎臓学会東部学術大会(新潟)において発表した。

文 献

1. Hekimsoy Z, Oktem IK. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Endocr Res* 2005 ; 31 : 171-175.
2. Beyer IW, Karmali R, Demeester-Mirkin N, Cogan E, Fuss MJ. Serum creatine kinase levels in overt and subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 1998 ; 8 : 1029-1031.
3. 栗原 功, 中山謙二, 貴田岡博史, 清水 哲, 野村 順, 菊池俊彦, 長久保宇有, 鈴木 昇, 後藤昌司, 三浦史彦, 佐藤 博, 齊藤喬雄. 原発性甲状腺機能低下症に伴う持続性高 CK 血症の経過中、電解質異常による横紋筋融解症を合併した精神分裂病の 1 例. *腎と透析* 1998 ; 45 : 713-716.
4. Halverson PB, Kozin F, Ryan LM, Sulaiman AR. Rhabdomyolysis and renal failure in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1979 ; 91 : 57-58.
5. Sekine N, Yamamoto M, Michikawa M, Enomoto T, Hayashi M, Ozawa E, Kobayashi T. Rhabdomyolysis and acute renal failure in a patient with hypothyroidism. *Intern Med* 1993 ; 32 : 269-271.
6. Kar PM, Hirani A, Allen MJ. Acute renal failure in a hypothy-

- roid patient with rhabdomyolysis. *Clin Nephrol* 2003 ; 60 : 428-429.
7. Barahona MJ, Mauri A, Sucunza N, Paredes R, Wagner AM. Hypothyroidism as a cause of rhabdomyolysis. *Endocr J* 2002 ; 49 : 621-623.
 8. Kisakol G, Tunc R, Kaya A. Rhabdomyolysis in a patient with hypothyroidism. *Endocr J* 2003 ; 50 : 221-223.
 9. Kursat S, Alici T, Colak HB. A case of rhabdomyolysis induced acute renal failure secondary to statin-fibrate-derivative combination and occult hypothyroidism. *Clin Nephrol* 2005 ; 64 : 391-393.
 10. Liu ET, Bristow MR, Stone MJ, Willerson JT. Serum myoglobin, ionized calcium, and parathyroid function during rhabdomyolysis. *Arch Intern Med* 1983 ; 143 : 154-157.
 11. Akmal M. Rhabdomyolysis in a patient with hypocalcemia due to hypoparathyroidism. *Am J Nephrol* 1993 ; 13 : 61-63.
 12. 栗原 功, 荒井康仁, 小濱清隆, 佐藤秀隆, 小野磐夫, 宮坂芳典. びまん性骨増殖, 脊椎靱帯骨化を契機に診断された副甲状腺機能低下症の2例. *共済医報* 2004 ; 53 : 225-229.
 13. Shane E, McClane KA, Olarte MR, Bilezikian JP. Hypoparathyroidism and elevated muscle enzymes. *Neurology* 1980 ; 30 : 192-195.
 14. Piechowiak H, Grobner W, Kremer H, Pongratz D, Schaub J. Pseudohypoparathyroidism and hypocalcemic "myopathy". A case report. *Klin Wochenschr* 1981 ; 59 : 1195-1199.
 15. Altunbas H, Balci MK, Yazicioglu G, Semiz E, Ozbilim G, Karayalcin U. Hypocalcemic cardiomyopathy due to untreated hypoparathyroidism. *Horm Res* 2003 ; 59 : 201-204.