

JSEPTIC クイズ第 24 弾

(2022 年 3 月実施)

J S E P T I C 症例クイズ

クイズ作成者

福井県立病院 救命救急センター

西山千尋

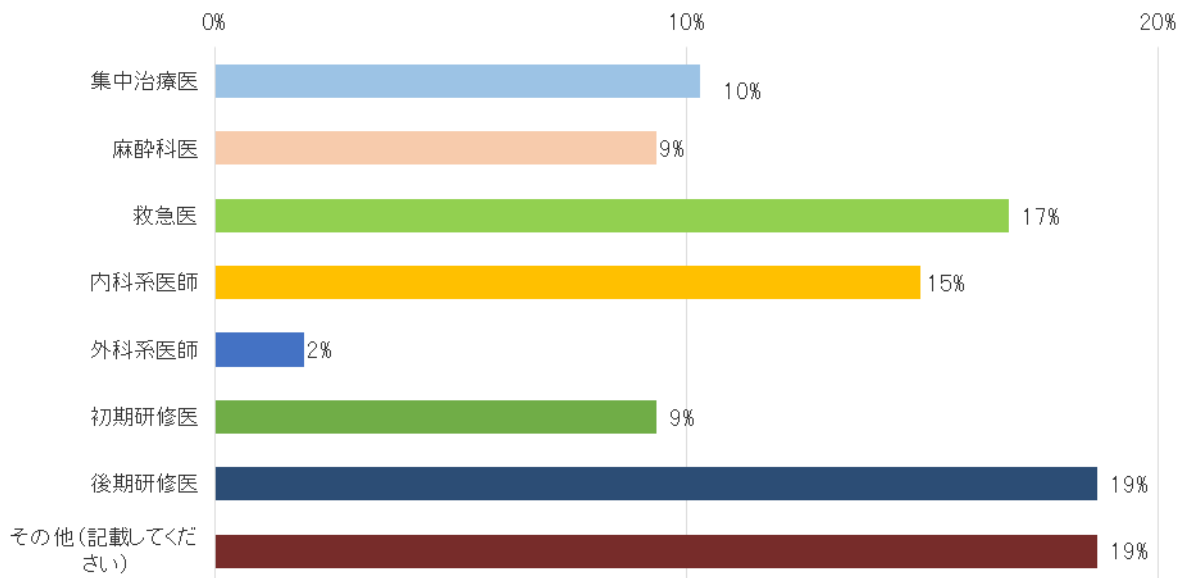
JA 広島総合病院 救急・集中治療科

櫻谷正明

解答と解説

今回は2022年4月3日の時点で107名の方が解答してくださいました。問題と皆様の解答、正答および解説を掲載いたします。

<解答者内訳>



※その他（具体的に）

- ・看護師 9
- ・薬剤師 3
- ・臨床工学技士（CE） 2
- ・集中ケア認定看護師
- ・診療看護師（NP）
- ・特定ケア看護師
- ・小児科医師
- ・理学療法士
- ・医学生

以下の症例についてのクイズに教えてください。

【症例】 70 歳代 男性

自宅で動けなくなり倒れているところを家族に発見され、呼びかけに返答がなく、近医へ救急搬送された。血圧が低く、低血糖 (50 mg/dL) と代謝性アシドーシスのため、ブドウ糖及び重炭酸 Na を投与されたが、意識障害や循環動態の改善はなく、当院へ救急搬送された。

【既往歴】 2 型糖尿病、慢性腎臓病 (Stage 3a)

【内服薬】

メトホルミン塩酸塩 250 mg 8 錠 朝・夕

アログリプチン安息香酸塩 25 mg 1 錠 朝

グリメピリド 1 mg 1 錠 朝

【嗜好】 喫煙歴なし、飲酒歴 (機会飲酒)

【来院時現症】

GCS E1V2M4, BP 76/40 mmHg, HR 90 bpm (洞調律), RR 24 回/min, SpO2 100% (経鼻カヌラ O2 2 L/min), BT 36.1 °C

瞳孔 3/3 mm (対光反射緩慢)、心音：雑音なし、呼吸音：ラ音なし、腹部：平坦軟、腸蠕動音良好、圧痛なし、四肢に湿潤あり、冷汗と網状皮疹あり

【動脈血ガス分析】

pH 6.77, PaO2 141.0 mmHg, PaCO2 14.1 mmHg, HCO3⁻ 1.9 mmol/L, BE -30 mmol/L, Na 145 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Cl 97 mEq/L, 乳酸 22.2 mmol/L

【血液検査】

WBC 16,000 / μ L, Hb 9.0 g/dL, Plt 20.0 万/ μ L, AST 57 U/L, ALT 40 U/L, LDH 340 U/L, BUN 100 mg/dL, Cr 12.0 mg/dL, Glu 200 mg/dL, Na 145 mEq/L, K 5.5 mEq/L, Cl 95 mEq/L, Ca 8.0 mg/dL, CRP 1.5 mg/dL, 甲状腺機能異常なし

尿中トリエーゼン：陰性

尿沈査：WBC(-)、RBC(-)、細菌尿(-)

ベッドサイドエコー：心収縮良好、心嚢液(-)、IVC 虚脱、大動脈基部拡大(-)、両側胸水(-)、multiple B Line(-)

心電図：HR 88 bpm、洞調律、正軸、ST-T 変化なし

頭部単純 CT 検査：特記所見なし

胸腹部単純CT検査：特記所見なし

救急外来で8.4%重炭酸ナトリウム 250mL 投与、ノルアドレナリン 0.2 μ g/kg/min 投与開始した。
ICU入室、意識レベル低下（GCS E1V1M1）したため、気管挿管、人工呼吸を開始した。
BP 46/15 mmHg, HR 90 bpm, SpO2 測定不可

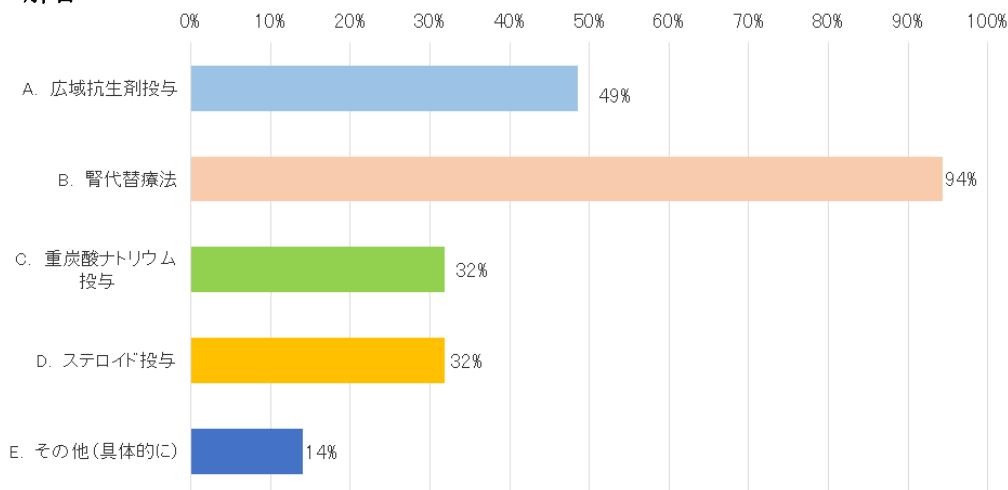
【動脈血ガス分析】FI_{O2} 1.0, PEEP 5 cmH₂O
pH 6.99, PaO₂ 518.0 mmHg, PaCO₂ 19.4 mmHg, HCO₃⁻ 4.5 mmol/L, BE -25.1 mmol/L, Na 151 mEq/L,
K 5.3 mEq/L, Cl 94 mEq/L, 乳酸 20.7 mmol/L

Q1. どのように入院管理を行いますか？（複数解答可）

- | | |
|---------------|------------|
| A. 広域抗生剤投与 | B. 腎代替療法 |
| C. 重炭酸ナトリウム投与 | D. ステロイド投与 |
| E. その他 | |

<皆様の解答>

（複数解答）



※その他（具体的に）

- ・ 外液負荷
- ・ 糖+ins、VitB1
- ・ ノルアドレナリン漸増でも循環不安定であればピトレシン追加、これでもだめならステロイド追加
- ・ 生理食塩液負荷
- ・ ビタミンB1 投与、補液
- ・ ビタミンB1 大量投与
- ・ 循環が保てなければ体外循環も考慮
- ・ 輸液負荷，血管収縮薬などでまずは血圧を上げる 乳酸アシドーシスの原因検索のため造影CT（腸管虚血の評価）
- ・ 循環が崩れてる原因としては septic shock 副腎不全、sepsis にともなう心筋障害 Lac は高すぎる印象でメトホルミンによる乳酸アシドーシス、ビタミンB1 不足を考慮してビタミンは補充。蘇生としては 10000 倍希釈アドレナリンを一過性にでも使うかもしれません
- ・ コルチゾールの採血
- ・ 人工呼吸管理・昇圧剤継続、ピトレシン併用、CRRT しつつ十分に補液、DVT 予防
- ・ 糖補充（ケトン体、血糖みながら）
- ・ 全身管理
- ・ ビタミンB 測定と補充
- ・ 大量輸液

Q1. 解答・解説

正答：B (A, C)

解説：

■メトホルミン関連乳酸アシドーシス (Metformin associated lactic acidosis: MALA) について

《病態》

MALA はメトホルミンに関連したよく知られた合併症であり、30%-50%と高い死亡率を伴う重篤な合併症である。メトホルミンは腎排泄であり、進行した慢性腎疾患や急性腎障害の合併、不適切な服用などによって体内に蓄積するため発症のリスクとなる。¹⁾メトホルミン毒性による重度のアシドーシスが悪心、嘔吐、腹痛、および白血球増加症を引き起こし、初発症状は激しい嘔吐と腹痛の胃腸症状が特徴的²⁾であり胃腸炎や敗血症と誤認される可能性に注意をしなければならない。

《診断》

メトホルミンの治療範囲は $< 2 \mu\text{g/mL}$ だが、MALA の患者では血中濃度が $5 \mu\text{g/mL}$ を超えることが報告されており、血中濃度測定が診断に役立つが、¹⁾すべての医療機関で測定できるわけではなく、結果確認に時間を要するため急性期の判断には利用しにくい。また血中濃度の高さと重症度は関係しないことも報告されている。³⁾

MALA と敗血症患者の来院時データを比較検討した単施設での後ろ向きコホート研究の結果では、メトホルミン使用歴あり、血清 Cre 濃度が 2.84 mg/dL 以上かつ乳酸値が 8.4 mmol/L 以上の患者では MALA の感度と特異度はそれぞれ 85% と 99% であった。⁴⁾また、①メトホルミン投与の病歴、②AG 開大を伴う著明な乳酸値上昇 ($>15 \text{ mmol/L}$)、③重度のアシデミア ($\text{pH} < 7.1$)、④重炭酸低値 ($\text{HCO}_3^- < 10 \text{ mmol/L}$)、⑤慢性腎不全 ($\text{GFR} < 45 \text{ mL/min}$ または $\text{Cre} > 2.0 \text{ mg/dL}$)、以上5項目を満たす患者では特に疑う必要があるという報告もあり、²⁾血中濃度が分からなくとも、臨床経過や腎機能、乳酸値の結果等から臨床的に疑って治療すべきであろう。

《治療》

メトホルミンに対する拮抗薬はなく、MALA の治療の中心は支持療法である。透析療法がメトホルミン除去（蛋白結合がほとんどない）、酸塩基平衡の是正の両点から有効と考えられており、中毒ワーキンググループでは乳酸値 $> 20 \text{ mmol/L}$ 、 $\text{pH} < 7.0$ 、血行動態不安定、標準的支持療法の失敗、および意識障害を伴う患者に対しては、透析導入が推奨されている。重炭酸ナトリウム投与については支持療法にあたり、明確な投与基準や推奨はない。⁵⁾

- 1) Ralph De, G Alexander F, Kim C, et al. Metformin-associated lactic acidosis: Current perspectives on causes and risk. *Metabolism* 2016;65:20-9
- 2) Kamyar K, Raul N, Kent B, Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 23-2013. A 54-year-old woman with abdominal pain, vomiting, and confusion. *The New England journal of medicine*. 2013;369:374-82
- 3) IRF van B, C G, C J, Metformin associated lactic acidosis: incidence and clinical correlation with metformin serum concentration measurements. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2011;36:376-82
- 4) I R F van B, A Gedik, E van 't R, et al. Identifying patients with metformin associated lactic acidosis in the emergency department. *International journal of clinical pharmacy*. 2020;42:1286-1292
- 5) Diane PC, Kathleen DL, Timothy JW, et al. Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med* 2015;43:1716-30.

.....

(本症例では)

メトホルミンの血中濃度測定ができなかったため確定診断には至らなかったが、乳酸アシドーシスの原因としては、敗血症を疑う明らかな感染のフォーカスはなく、血液培養も陰性であり、メトホルミン内服歴、急性腎障害合併、著明な乳酸上昇などの結果からメトホルミン関連乳酸アシドーシス (Metformin-associated lactic acidosis、MALA) を疑い治療方針を検討した。治療としてはショックに対する支持療法として輸液・昇圧剤投与・挿管を行い、MALA に対する透析導入基準を満たしていたためバスキュラーアクセスを挿入し、CRRT (CHD) を開始した。導入準備に時間を要したため、その間に 8.4%重炭酸ナトリウム 250 mL 投与を併用した。初療対応時には血液培養の結果は確認できず、敗血症の可能性を完全に否定できていなかったため、各種培養を提出した上で、広域抗生剤投与は併用した。

<その後の経過>

透析開始後からアシデミアや循環動態は速やかに改善し、第2病日にはノルアドレナリンが終了でき、第3病日に抜管した。全身状態の改善に伴い開眼反応や四肢の動きがみられるようになり意識状態は改善傾向にあったが、抜管後の意識レベルは発語がなく、指示に従うことができなかった (GCS E3V1M4)。第4病日に MRI 検査を撮像したところ下図1の所見を認めた。

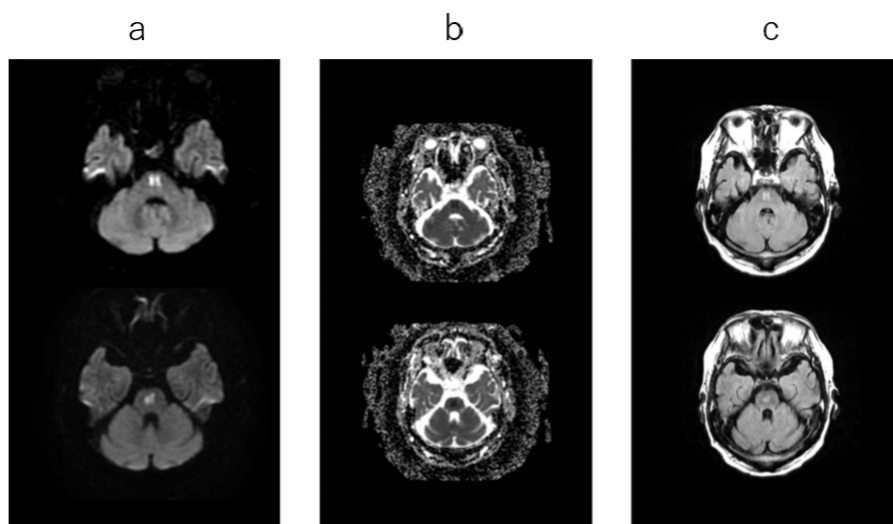


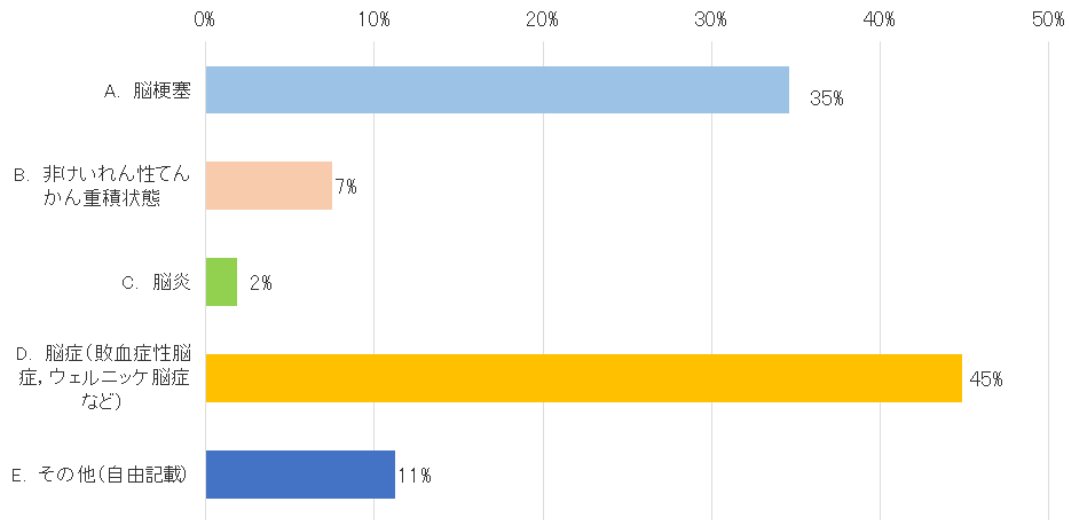
図1. 頭部 MRI

a) 拡散強調画像 (Diffusion Weighted Imaging, DWI), b) Apparent Diffusion Coefficient - Mapping (ADC-MAP), c) Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR)

Q2. 意識障害の原因は何か？

- A. 脳梗塞
- B. 非けいれん性てんかん重積状態
- C. 脳炎
- D. 脳症 (敗血症性脳症, ウェルニッケ脳症など)
- E. その他 (自由記載)

<皆様の解答>



※その他（自由記載）

- ・ 浸透圧性脱髄症候群（ODS） （6）
- ・ 画像からは浸透圧性脱髄症候群が疑われます
- ・ CPM （2）
- ・ メトホルミン中毒
- ・ 橋の脱髄
- ・ 脱水 抹消循環不全がある状態でメイロンが急速投与された結果橋脱髄を発症した可能性を考えます。メイロン入れるならビカーボンで輸液して昇圧剤も初めて、SpO2 を拾うようになってからがいいと思われます。

Q2. 解答・解説

正答：E

診断名：浸透圧性脱髄症候群（Osmotic Demyelination Syndrome, ODS）

解説：

■ODSについて

《病態》

ODS はアルコール依存と栄養失調患者に出現した、四肢麻痺、偽球麻痺、脳症または昏睡を伴う橋中心性髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis, CPM) として初めて 1958 年に報告された病態である。その後、橋以外にも同様の所見が報告され、近年は橋外髄鞘崩壊症 (extrapontine myelinolysis, EPM) と CPM を合わせて ODS と包括されている。

典型的な ODS 患者では、電解質の急速な補正後 2-6 日間後に症状が出現し、意識レベル低下、構音障害、無言症などを初期症状として認め、その後、脱髄部位に応じて四肢麻痺、感覚障害、高次機能障害などの神経症状を呈する。⁶⁾

発症機序については不明な点が多いが、浸透圧変化がアストロサイトのアポトーシスを誘発し、血液脳関門を破壊、その結果、血液中の細胞毒性因子が脳に侵入し、オリゴデンドロサイトを損傷し、脱髄を引き起こすとされる⁷⁾⁸⁾。典型的には重度の慢性低 Na 血症を急速に補正した後に発症することがよく知られているが⁹⁾、ODS 患者の 20.1%-25.7%は血清 Na 値 > 135 mEq/L であり⁶⁾、浸透圧変化を起こす他の誘因があれば発症しうると考えられている。

《診断》

診断は MRI 画像診断が有効である。脱髄部位は DWI で高信号、T2 強調および FLAIR で高信号、T1 強調で低信号を示す。発症同日に画像所見が認められる報告もあるが、遅れて画像所見が出現することあり、最大 2 週間遅れることがある。したがって、画像が陰性の場合でも発症初期であれば ODS の診断は除外できず、臨床的疑いが高ければ、1-2 週間後に画像フォローアップを行う必要がある。¹⁰⁾

《治療・予後》

ODS の予後は、昔は剖検で診断されていたため死亡率は 90%-100%と高く、致命的と考えられていたが、画像診断能力の向上による診断報告が増えており、無症候例も報告されるなど、はるかに良好な予後が報告されており、約 16%-34%が回復し、ケアを必要とせず自立した生活を送れている。予後不良予測因子としては、114 mmol / L 未満の重度の低ナトリウム血症、低カリウム血症を伴う低ナトリウム血症が報告されている。治療は基本的に支持療法が中心となる。ステロイドや血漿交換、免疫グロブリン使用などの症例報告もあるが、まだ確立した治療法はなく、急激なナトリウム変化を避ける管理を行うなどの予防が重要である。¹⁰⁾

6) Singh TD, Fugate JE, Rabinstein AA, et al. Central pontine and extrapontine myelinolysis: a systematic review. Eur J Neurol 2014;21:1443-50.

7) Kengne FG, Nicaise C, Soupart A, et al. Astrocytes are an early target in osmotic demyelination syndrome. J Am Soc Nephrol 2011;22:1834-45.

- 8) Murase T, Sugimura Y, Takefuji S, et al. Mechanisms and therapy of osmotic demyelination. Am J Med 2006;119:S69-S73.
- 9) Sterns RH, Riggs JE, Schochet SS, et al. Jr Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. N Engl J Med 1986;314:1535-42.
- 10) Johann L, Maren H, Andrea Dr, et al. Central Pontine Myelinosis and Osmotic Demyelination Syndrome. Deutsches Arzteblatt international. 2019;116:600-606

.....

(本症例では)

MRI 検査の結果では、拡散強調画像 (Diffusion Weighted Imaging, DWI) で橋中央部に左右対称性の高信号、Apparent Diffusion Coefficient - Mapping (ADC-MAP) で同部位に低信号、Fluid-Attenuated Inversion Recovery (FLAIR) で同部位に高信号を認め (図 1)、画像所見と神経所見から浸透圧性脱髄症候群 (Osmotic Demyelination Syndrome, ODS) と診断した。

本症例では、ODS リスク因子となる慢性的な低ナトリウム血症やアルコール依存症、低栄養、低カリウム血症などの既往はなかった。血清 Na 値と計算上の血清浸透圧の経過は、前医受診時には Na 138 mEq/L、血清浸透圧 316 mOsm/Kg であったが、当院到着時には Na 145 mEq/L、343 mOsm/Kg であり、複数回の重炭酸ナトリウム投与後の採血時 (前医受診約 24 時間後、当院来院約 2 時間後) には Na 155 mEq/L、365 mOsm/Kg と短時間で上昇しており、ODS 発症と関連した可能性がある。来院以降の急激な浸透圧変化は、重炭酸 Na に含有される Na およそ 700 mEq が投与されたことが影響していた可能性がある。

重炭酸ナトリウムと ODS の関係については、過去に DKA による重度の代謝性アシドーシスおよびアシデミアを認め、循環動態が不安定であった患者に重炭酸 Na を投与し、ODS を起こした症例¹¹⁾が報告されている。また、高 Na 血症と ODS の関係については、来院時 AKI と高 Na 血症を伴う意識障害患者で ODS を発症した報告¹²⁾や HHS に伴う高血糖・高 Na 血症に ODS を発症した症例¹³⁾が報告されている。また、来院時 Na は正常だが治療経過中の急激な Na 変化が発症に影響した報告として、心原性ショック後の ICU 治療過程で高 Na 血症を合併し ODS を発症した症例¹⁴⁾や、HHS 治療経過中の血糖低下に伴い高 Na 血症を合併し、ODS を発症した報告¹⁵⁾があり、いずれも慢性低 Na 血症の既往は有しておらず、治療経過中の高浸透圧変化が発症誘因として考えられている。

本症例では、来院時から BUN、血糖、乳酸などさまざまな原因で血清浸透圧が上昇しており、Na 以外の溶質による浸透圧変化の影響も否定できない。また、来院する前から意識障害があり、ODS の発症時期は不明である。血清 Na は重炭酸 Na 投与後に上昇したが、透析導入後に約 10 数時間かけて正常化し、以後は正常範囲内で経過した。アシデミアや呼吸循環動態、腎機能も改善したため第 5 病日に一般病棟へ退出した。リハビリテーションを中心とした支持療法を行い、徐々に意識障害は改善した。第 9 病日には経口摂取可能になり、第 10 病日に意識清明となった。リハビリテーションを継続し、第 33 病日に後遺症を残さず自宅へ退院した。

- 11) Hsieh HC, Wu SH, Chiu CC, et al. Excessive Sodium Bicarbonate Infusion May Result in Osmotic Demyelination Syndrome During Treatment of Diabetic Ketoacidosis: A Case Report. *Diabetes Ther.* 2019;10:765-71.
- 12) N H Alkali, Y B Jibrin, J A Dunga, et al. *Nigerian journal of clinical practice.* 2019;8:1166-1168
- 13) Mohamed O H, Anant M, *Med Princ Pract* 2013;22:96-99
- 14) Kosuke K, Nozomi F, Yoshitaka A et al, *Case reports in critical care.* 2021;2021:8083731
- 15) Grainne O, Carla M, Mohd S D et al, *Annals of clinical biochemistry.* 2008;45:440-3.

■代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム加療

代謝性アシドーシス治療の基本的な原則は根本原因の治療である。ただ重度のアシデミア (pH < 7.1-7.2) では心収縮の低下、不整脈、末梢血管抵抗低下や血圧低下、カテコラミンに対する反応性の低下を引き起こす可能性があり、これらアシデミアによる影響が懸念される重症患者の場合には重炭酸ナトリウム投与を検討することがある。重度の代謝性アシドーシスによるアシデミア (pH ≤ 7.2) を呈する患者に対して、重炭酸Naとプラセボを比較したRCTでは有効性を示すことはできなかったが、事後解析では、急性腎障害患者において死亡率の改善、腎代替療法施行日数や昇圧剤使用日数を短縮したと報告されている。¹⁶⁾一方で、有害事象として、低K血症、高Na血症、二酸化炭素分圧の上昇、細胞内pHと脳脊髄pHの低下、イオン化Ca低下による心機能低下などが報告されており、ルーチン投与は推奨されない。

- 16) Samir J, Catherine P, Emmanuel F, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidaemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:31-40.

■Take home messages

メトホルミン内服患者が急性腎不全・著明な乳酸アシドーシスを発症した場合にはMALAを考慮し、透析加療導入を検討する必要がある。

ODSは慢性的な低Na血症がなくても、急激な浸透圧変化があれば発症しうる。

代謝性アシドーシスに対する重炭酸ナトリウム投与に関しては、有効性や投与方法を含めてまだエビデンスは不十分である。KやCaなどの電解質異常の他に、Naや浸透圧の変化にも注意し、重炭酸ナトリウム投与後に意識障害を認めた場合は、ODSを鑑別診断の1つとして考慮するべきである。