

## 症例報告

## 常用量のメトホルミンにより重度の乳酸アシドーシス, 急性腎不全を呈した1例

多根総合病院 救急科

朴 將輝 柳 英雄 廣田 哲也

## 要 旨

糖尿病治療薬メトホルミン 1500 mg/日の内服により重度の乳酸アシドーシス, 急性腎不全を呈した1例を経験した。症例は73歳男性, 糖尿病に対して1年半前からメトグルコ<sup>TM</sup> 1500 mg/日を内服しており, また頸椎ヘルニアに対してNSAIDs (ハイベン<sup>TM</sup> 400 mg/日) を常用し, かつ日本酒3合/日の飲酒習慣があった。1週間の体調不良の後, 意識障害を主訴に救急搬送され, 重篤な乳酸アシドーシス, 急性腎不全を認めた。来院後, 高度の徐脈を伴うショックに陥ったため, 気管挿管による人工呼吸管理, 昇圧剤の投与, 持続的血液濾過透析による腎代替療法などの治療を行い, 救命し得た。メトホルミンによる乳酸アシドーシスの発症は年間10万人あたり数人程度と極めて稀であるが, 一旦発症すると死亡率は50%に達するとされる。自験例のように, メトホルミンが常用量であっても, 腎機能低下に関与しうるシックデイの際の脱水やNSAIDs内服, 飲酒習慣に伴う肝予備能の低下やビタミンB1欠乏といったリスクが重なれば, 重度の乳酸アシドーシスが起こりうることを念頭におく必要がある。

Key words: メトホルミン; 乳酸アシドーシス; 急性腎不全

## はじめに

メトホルミンは, 特に肥満を伴う糖尿病患者の治療において生命予後改善効果が確認されている治療薬であるが, 注意すべき重篤な副作用として乳酸アシドーシスが挙げられている。乳酸アシドーシスは, 糖尿病治療中の合併症としては非常に稀であり, その頻度は年間10万人あたり数人程度とされる<sup>1-3)</sup>。さらにメトホルミン内服による乳酸アシドーシスも中等度以上の腎機能障害例を除いて極めて稀とされるが, 一旦発症すると死亡率は50%以上と非常に高く, 予後不良な病態である<sup>1-4)</sup>。一方, 乳酸アシドーシスを引き起こす要因として, メトホルミン等のビグアナイド薬の他に, ビタミンB1欠乏状態での高カロリー輸液, 心血管系疾患や悪性腫瘍などが知られている<sup>5)</sup>。今回, われわれは腎機能正常で1500 mg/日と常用量のメトホルミンを内服していた糖尿病患者に, 重度の乳酸アシドーシスおよび急性腎不全が発症し, 重篤な意識障害, 高度徐脈を伴うショックを伴ったため, 気管挿管による人工呼吸管理, 昇圧剤の

投与, 持続的血液濾過透析による腎代替療法などの全身管理を行い, 救命し得た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

患者: 73歳, 男性  
 主 訴: 意識障害  
 併存症: 糖尿病, 前立腺肥大症, 軽度認知症  
 既往歴: アルコール依存症, 横紋筋融解症, 頸椎ヘルニア, 虫垂炎手術  
 家族歴: 特記すべきことなし  
 常用薬: メトホルミン 1500 mg/日, エトドラク 400 mg/日, レバミピド 300 mg/日, タムスロシン 0.2 mg/日  
 現病歴: 来院1週間ほど前から体調不良を自覚していたが, 来院前日の16時頃までは普段通りの生活を送っていた。来院当日11時頃にヘルパーが自宅を訪問したところ, 意識障害を伴って倒れていたため, 当院に救急搬送された。  
 初診時現症: GCS E3V1M5, 血圧 143/81 mmHg,

脈拍 96 回/分 (整), SpO<sub>2</sub> 98% (室内空気), 呼吸数 256 回/分, 体温 34.8 °C

身体所見: 身長 170 cm, 体重 65.0 kg, 瞳孔左右差なし, 対光反射両側鈍, 四肢に明らかな左右差を伴う運動麻痺を認めなかった. 呼吸音聴診で左右とも副雑音なし, 視診上は前胸部, 頸部にクモ状血管腫を認めた.

#### 救急外来での経過

来院時, 動脈血 pH 6.679, 乳酸 18.8 mmol/l と重度の乳酸アシドーシスを認めたため, 8.4%メイロン™250 ml を投与した. さらにアルコール多飲者でもあったため, 低血糖 (50 mg/dl) に対してブドウ糖 20 g と同時にビタミン B1 100 mg を静脈投与したところ, 意識レベル (GCS) は来院時の E3V1M5 から E3V3M6 と一旦は改善した. その約 50 分後に収縮期血圧 40 mmHg 台, HR 30/分前後の徐脈とともに GCS は E1V1M4 に低下したため, 気管挿管による人工呼吸管理を開始した. さらにアトロピン 100 μg, アドレナリン 0.3 mg を静脈投与し, 遷延するショックに対してドパミンとノルアドレナリンの持続静注を併用して循環を維持しつつ, ICU に入室した (図 1).

#### 初診時検査所見

血液検査 (表 1): 動脈血液ガス分析でアニオンギャップ (以下, AG) 開大性の高度の代謝性アシドーシスと呼吸性代償による PaCO<sub>2</sub> 低値を認め, 乳酸値

表 1 血液検査所見 (当院初診時)

■血算			Cre	8.90	mg/dl
WBC	19900	/μl	Na	138	mEq/l
好中球比	80.5	%	K	5.7	mEq/l
RBC	386 万	/μl	Cl	92	mEq/l
Hb	12.7	g/dl	血糖	50	mg/dl
Plt	28.0 万	/μl	CRP	3.69	mg/dl
■生化学			アンモニア	472	μg/dl
TP	7.2	g/dl	乳酸	18.8	mmol/l
Alb	3.8	g/dl	浸透圧	326	mOsm/l
T-Bil	0.2	mg/dl	■凝固系		
AST	53	IU/l	PT-INR	1.04	
ALT	19	IU/l	■動脈血液ガス分析 (室内空気)		
LDH	487	IU/l	pH	6.679	
ALP	228	IU/l	PaO <sub>2</sub>	143.0	mmHg
γ-GTP	20	IU/l	PaCO <sub>2</sub>	9.1	mmHg
AMY	570	IU/l	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	1.0	mEq/l
CK	1469	IU/l	B.E.	-34.6	mEq/l
CK-MB	84	IU/l	Anion Gap	45.0	mEq/l
BUN	75.1	mg/dl			

も上昇していた. BUN 75.1 mg/dl, Cr 8.90 mg/dl (来院 44 日前: BUN 17.9 mg/dl, Cr 1.21 mg/dl) と著しい腎機能の悪化を認めた. さらに血中アルコール濃度上昇の可能性も示唆する浸透圧ギャップ (20.4 mOsm/l) の開大, 高アンモニア血症を認めた.

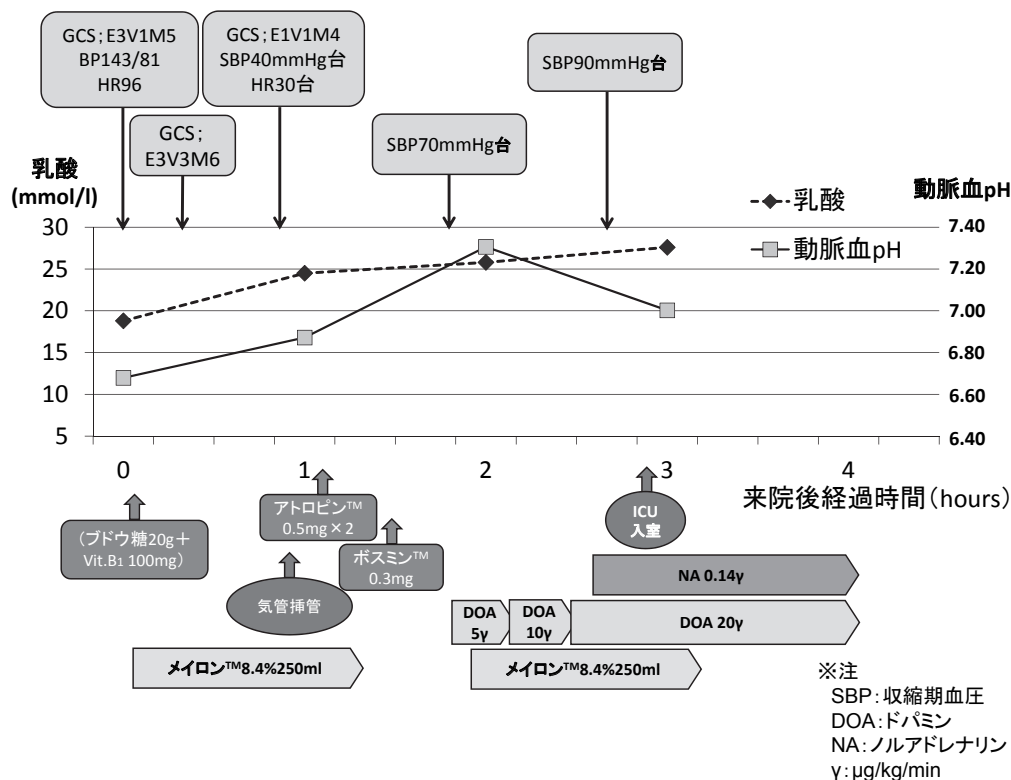


図 1 救急外来での経過

頭部 CT 検査：急性期の頭蓋内器質病変を認めなかった。

胸腹部 CT 検査：肺気腫像と膈萎縮・膈石灰化の他に明らかな異常を認めなかった。

心電図検査：洞調律で、明らかな異常を認めなかった。

#### 入院後経過

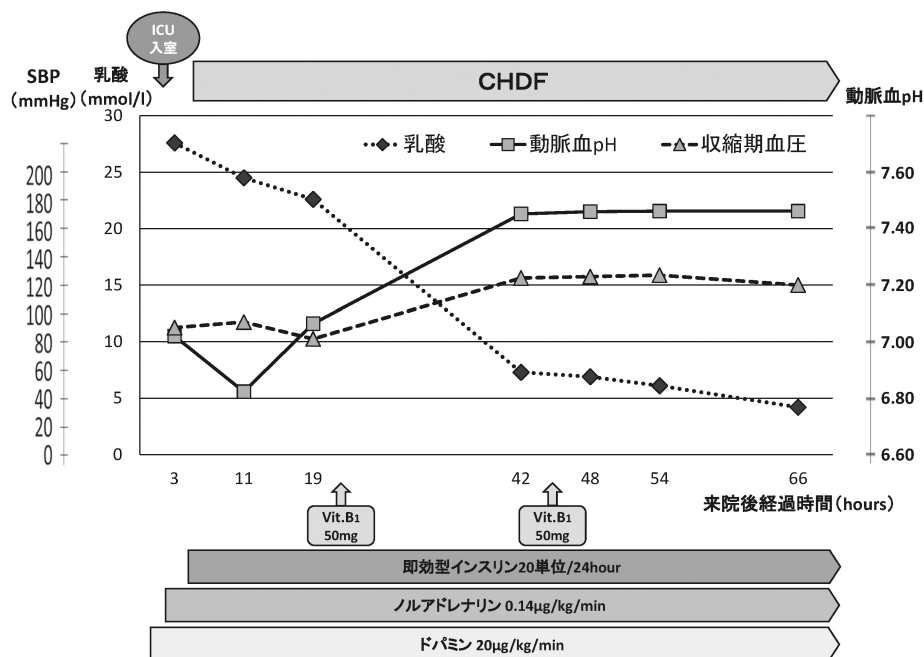
8.4%メイロン™を計 500 ml 投与した以降も、AG の開大した進行性のアシデミアに対して、有機酸および代謝増悪因子の除去、酸塩基平衡の是正を目的に持続的血液濾過透析（以下、CHDF）を開始した。さらに補液、昇圧剤の投与によって循環不全を是正し、ビタミン B1 (50 mg/日) の補充とグルコース、インスリンの投与も行い、乳酸産生の減少を図った。これらの治療によって来院 42 時間後には循環動態も安定し、アシデミアも改善したため、来院 66 時間後に CHDF を終了した（図 2）。以降、急性腎不全に対する血液透析を第 6 病日まで継続した。血液透析を終了後も尿中の  $\beta$  2MG や NAG 活性の異常高値など急性尿細管障害を示唆する所見がみられて腎機能の改善に時間を要したが、昇圧剤を中止した第 14 病日には Cr 3 mg/dl まで低下し、第 54 病日には Cr 1.05 mg/dl に改善した。なお、意識障害が遷延したため、代謝性脳症など中枢性神経障害も懸念されたが、第 6 病日の頭部 CT で明らかな器質的異常を認めず、第 8 病日に抜管後には会話での意思疎通も可能となり、入院前と比較して認知機能はやや低下したが、全身

状態も安定したため、第 60 病日に退院となった。

#### 考 察

乳酸アシドーシスは、種々の原因により乳酸が蓄積して著しい代謝性アシドーシスをきたすものをさし、診断は血中乳酸値 5 mmol/l 以上、血液 pH 7.35 以下とするのが一般的で、さらに AG が 25 mmol/l 以上の時に疑うとされ<sup>2,4-7)</sup>、自験例はこれらの基準を満たしていた。乳酸アシドーシスには心臓が組織に十分な酸素を運搬することができない状態で起こるもの（Cohen and Woods による病型分類 type A）と、臨床的に組織の低酸素や循環不全が明らかでないもの（同じく type B）があり<sup>4-6)</sup>、type A の原因は心不全、sepsis、脱水症に伴うショックや重度の貧血など、type B の原因は糖尿病、肝障害、sepsis、悪性腫瘍、ビタミン B1 欠乏、アルコールや薬剤によるものなどが挙げられており、自験例では type A と type B の双方の要因が存在したと考えられる。

メトホルミンの生体への作用は複合的であるが、乳酸アシドーシスのリスクを高める機序として、ミトコンドリア内での呼吸鎖と呼ばれる一連の酸化還元反応系の抑制により乳酸産生を増加させる方向に影響するとともに、肝臓での糖新生を抑制し乳酸からピルビン酸への転換を妨げて乳酸の処理能を低下させることが指摘されている<sup>4)</sup>。日本においてメトホルミン投与の禁忌は、乳酸アシドーシスの既往、eGFR が 30 ml/分/1.73 m<sup>2</sup>未満となる中等度以上の腎



※注  
CHDF: 持続的血液濾過透析

図 2 入院後の経過

機能障害（血清 Cr 値で男性 1.3 mg/dl 以上，女性 1.2 mg/dl 以上で非推奨），肝機能障害，過度のアルコール摂取者，心不全などの心肺機能に高度障害のある患者，などとされている<sup>8)</sup>。メトホルミンは代謝を受けずに腎から排泄されるため，腎不全の病態下では血中濃度が想定以上に高まるリスクがあり，高用量で使用されることが多い米国においても，男性で血清 Cr 1.5 mg/dl 以上，女性で 1.4 mg/dl 以上のケースでは使用禁忌とされる<sup>9)</sup>。

また日常診療において，絶食患者の高カロリー輸液の際にビタミン B1 の十分な補給がない場合に重篤な乳酸アシドーシスが起るとされる。これはビタミン B1 が，解糖系からミトコンドリアでの TCA 回路にわたるエネルギー産生の複数箇所において必要な補酵素である一方，体内予備貯蔵量は 30 mg 程度に留まるためである<sup>10-12)</sup>。さらに，ビタミン B1 はアルコールの中間代謝産物であるアセトアルデヒドの分解に関わる補酵素としても消費されるため，飲酒習慣はビタミン B1 欠乏を惹起して，糖代謝において TCA 回路を阻害する以外にピルビン酸から乳酸への転換（解糖系嫌気性代謝）を促進する<sup>13)</sup>。自験例では救急外来でビタミン B1 ならびにアルコールの血中濃度を測定しなかったが，大酒家であり，浸透圧ギャップも開大していたため，ビタミン B1 欠乏による乳酸アシドーシスも疑ってビタミン B1 を投与した。さらに自験例では飲酒習慣によるビタミン B1 欠乏や肝予備能の低下以外に，腎機能に影響を及ぼすシックデイの際の脱水や NSAIDs の長期内服などの複数の要因が乳酸アシドーシスに関与したと推定され，河西らなどの複数の報告<sup>2,4,16,17)</sup>でも類似のリスク因子の存在が指摘されている。

メトホルミン関連の乳酸アシドーシスに対する腎代替療法の主な適応は，①乳酸値 20 mmol/l，② pH 7.0 未満の代謝性アシドーシス，③初期 2~4 時間での重曹投与を含む支持療法が奏功しない場合，のいずれかである<sup>14)</sup>。さらに昇圧剤に不応性のショック，急性腎障害，進行性の意識障害，肝性脳症を伴う肝障害などがみられる場合でもその実施が考慮され，血清乳酸値が 3 mmol/l 未満，pH 7.35 以上となれば血液透析終了の目安とされている<sup>14)</sup>。また，メトホルミンの分子量は 129 と比較的小さいことから，メトホルミンの関連する乳酸アシドーシスに対する腎代替療法では，血液濾過よりも血液透析の方がメトホルミンの除去効率が優れていたとの報告がある<sup>14-16,18)</sup>。自験例では低血糖に対するブドウ糖とビタミン B1 の投与後に一旦意識は改善したが，その後

に高度の徐脈を伴うショック，昏睡状態に陥った。これは進行性のアシデミアに加えて脱水が関与したものであると思われるため，まず CHDF を開始して酸塩基平衡を是正し，補液と昇圧剤の投与により循環の安定化を図った。その後，CHDF より血液透析に変更し，第 5 病日には乳酸値が 3 mmol/l 未満となったため，第 7 病日に血液透析を終了した。

## おわりに

今回，われわれは腎機能正常で 1500 mg/日と常用量のメトホルミン内服による治療を 1 年半前から継続されていた糖尿病患者に，重度の乳酸アシドーシスおよび急性腎不全が発症し，CHDF による腎代替療法などの全身管理を行い，救命し得た症例を経験した。

自験例では，飲酒習慣による肝予備能の低下やビタミン B1 欠乏，シックデイの際の脱水や NSAIDs 内服による腎機能低下などのリスクが重なって乳酸アシドーシスを発症したと考えられ，常用量のメトホルミンであっても，複数のリスク因子がある場合には重度の乳酸アシドーシスが起こりうることを念頭におく必要がある。

## 文 献

- 1) Quillen DM, Kuritzky L: Type 2 diabetes management: a comprehensive clinical review of oral medications. *Compr Ther*, 28 (1): 50-61, 2002
- 2) 河西浩一, 高田宏美, 石田俊彦, 他: 乳酸アシドーシスの臨床的検討 (I) 基礎疾患, 誘因および主な臨床検査所見の生存例と死亡例との比較. *糖尿病*, 33 (11): 875-881, 1990
- 3) Misbin RI, Green L, Stadel Bv, et al: Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med*, 338: 265-266, 1998
- 4) 河西浩一, 多田達史, 梶川達志, 他: 乳酸代謝と乳酸アシドーシス. *臨病理*, 46: 804-812, 1998
- 5) 森 保道: 糖尿病における急性代謝失調 乳酸アシドーシス. *日臨*, 66 (増刊 9): 76-80, 2008
- 6) Cohen RD, Woods HF: *Clinical and biochemical aspects of lactic acidosis*, Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1976
- 7) Mizock BA: Lactic acidosis. *Dis Mon*, 35: 233-300, 1989
- 8) 長坂昌一郎: 乳酸アシドーシスとビグアナイド薬. *最新医*, 70 (7 月増刊): 1486-1491, 2015

- 9) 吉原理恵, 田嶋尚子: ビグアナイド薬. *Diabetes Fronti*, 16 (6): 697-701, 2005
- 10) 橋詰直孝: 高カロリー輸液におけるビタミン B1 欠乏症による乳酸アシドーシスの背景. *Pharm Med*, 18: 95-103, 2000
- 11) 織田雅也, 宇高不可思: ビタミン欠乏症. *老年精医誌*, 19: 959-964, 2008
- 12) 加藤宏一, 稲垣智里, 加藤義郎, 他: ビタミン B1 投与により急速な改善を認めた 2 型糖尿病合併乳酸アシドーシスの 1 例. *プラクティス*, 27 (2): 199-204, 2010
- 13) 須田健一, 橋本俊彦, 江藤知明: メトホルミン内服中に多量飲酒により著明な乳酸アシドーシスを発症した 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病*, 49:941-945, 2006
- 14) Calello DP, Liu KD, Wiegand TJ, et al: Extracorporeal Treatment for Metformin Poisoning: Systematic Review and Recommendations From the Extracorporeal Treatments in Poisoning Workgroup. *Crit Care Med*, 43 (8): 1716-1730, 2015
- 15) Wills BK, Bryant SM, Buckley P, et al: Can acute overdose of metformin lead to lactic acidosis? *Am J Emerg Med*, 28 (8): 857-861, 2010
- 16) Chang CT, Chen YC, Fang JT, et al: Metformin-associated lactic acidosis: case reports and literature review. *J Nephrol*, 15: 398-402, 2002
- 17) 内藤 孝: 乳酸アシドーシスによる多臓器障害から救命し得た高齢 2 型糖尿病の 1 例. *糖尿病*, 49 (2): 145-150, 2006
- 18) 池田大輔, 吉村治彦, 宇野元博, 他: メトホルミン大量内服の 1 例: 血液透析の適応についての検討. *糖尿病*, 54 (10): 820-824, 2011

