



症例報告

複数の疾患特異的自己抗体を認め、横紋筋融解症を併発し、 消化管穿孔により致死的な経過をとった結節性多発動脈炎の1剖検例

竹内 昌子¹⁾²⁾ 村上 丈伸^{1)2)*} 野口 直哉³⁾ 田尻 佑喜¹⁾²⁾ 岸 真文¹⁾
佐桑真悠子²⁾ 桑本 聡史⁴⁾ 足立 正⁵⁾ 花島 律子²⁾

要旨：72歳男性。1か月間続く発熱と筋力低下、しびれを主訴に受診した。下肢優位の四肢筋力低下、筋把握痛、下肢遠位触覚低下、深部腱反射低下を認めた。血液検査上、白血球増多と炎症反応高値、抗ds-DNA抗体、抗Scl70抗体が陽性だったが、ANCAは陰性だった。末梢神経伝導検査にて多発性単神経炎が示唆された。ステロイドパルス、血漿交換を行ったが、消化管壊死・穿孔により死亡した。病理解剖を行い、横紋筋融解症を併発した結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa, 以下PANと略記) と診断した。本例は自己抗体を認め、横紋筋融解症を併発した点が非典型的だった。PANは急速に死に至る場合があるため、速やかに免疫治療を行うべきである。

Key words：結節性多発動脈炎、横紋筋融解症、多発性単神経炎

はじめに

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa, 以下PANと略記) は小～中型血管を主体とした全身性壊死性血管炎であり、炎症による全身症状と罹患臓器の炎症・虚血・梗塞による臓器症状を呈する¹⁾。PANでは筋周膜の炎症により高度の筋痛をきたすが、筋細胞自体の障害をみることはまれとされる²⁾³⁾。今回我々は横紋筋融解症を合併したPANの剖検例を経験したので、本例の病態に関する文献的考察もまじえて報告する。

症 例

症例：72歳、男性

主訴：発熱、手足のしびれ、四肢筋力低下

既往歴：高血圧症、脂質異常症、うつ病、不眠症。

内服歴：アトルバスタチン (入院時に中止)、バルサルタン。

生活歴：喫煙20～50歳、30本/日、飲酒なし。

現病歴：X日から37℃台の発熱、咽頭痛を自覚した。近医を受診し、急性咽頭炎としてレボフロキサシンを5日間内服したが、発熱が持続した。X+14日、当院消化器内科を受診し、血液検査では炎症反応高値と腓骨酵素上昇を指摘された。

腹部単純CTにて腓頭部腫大と周囲脂肪組織混濁を認め (Fig. 1A)、急性腓炎として入院にて輸液とスルバクタム/セフォペラゾン投与した。血中腓骨酵素は低下したが解熱せず、抗菌薬をメロペネムに変更した。また喀痰培養検査にて *Candida Albicans* の陽性を認め、フルコナゾールも追加したが解熱しなかった。X+29病日に右手のしびれ、両下肢痛、筋力低下が出現した。X+31日に当科紹介受診となった。

当科受診時現症：一般身体所見：身長165 cm、体重58 kg (X+14日は65 kg)、体温38.2℃、血圧121/71 mmHg。脈拍101回/分、整。皮膚硬化や蝶形紅斑、ヘリオトロープ疹、ゴットロン徴候等は認めなかった。

神経学的所見：意識は清明で、高次脳機能障害はなし。脳神経は異常を認めなかった。四肢には下腿優位に疼痛と筋把握痛、筋緊張低下を認めた。徒手筋力検査にて両上肢4レベル、両下肢2レベルの筋力低下が疑われたが、筋痛のために力を十分に入れられず、実際の筋力よりも弱く評価した可能性が考えられた。深部腱反射は上肢で低下し、下肢は消失していた。足底反射は無反応だった。感覚系では両下肢遠位部に左優位の触覚低下を認めたが、深部覚は保たれていた。排便と排尿に異常は見られなかった。

検査所見：血液検査では白血球17,790/ μ l、CRP 17.8 mg/dl、

*Corresponding author: 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野 [〒683-8504 鳥取県米子市西町36-1]

¹⁾ 鳥取県立厚生病院脳神経内科

²⁾ 鳥取大学医学部医学科脳神経医科学講座脳神経内科学分野

³⁾ 鳥取県立厚生病院消化器内科

⁴⁾ 鳥取大学医学部病理学

⁵⁾ 鳥取大学医学部神経病理学

(Received June 9, 2022; Accepted October 4, 2022; Published online in J-STAGE on December 24, 2022)

臨床神経 2023;63:21-26

doi: 10.5692/clinicalneurology-001782

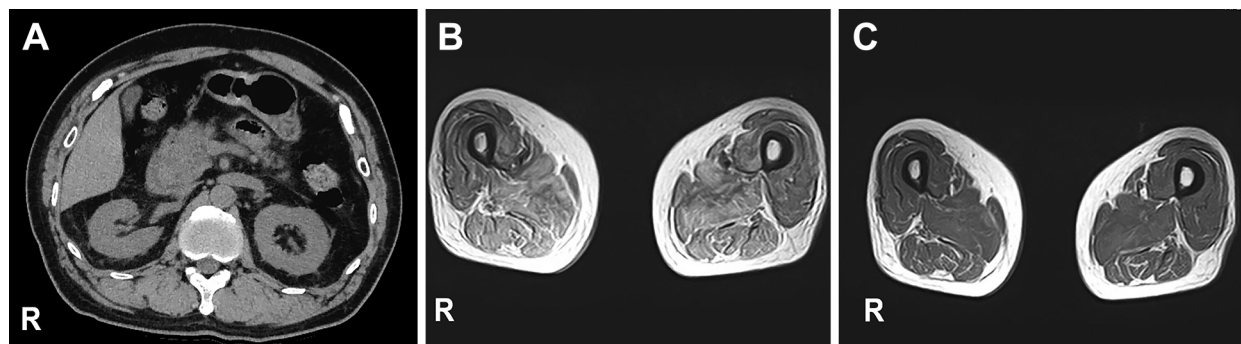


Fig. 1 CT and MRI findings.

(A) Abdominal CT revealed enlargement of the pancreas head with inflammation, indicating acute pancreatitis. (B) T₂-weighted MRI (1.5 T, TR/TE = 3,500 ms/60 ms) showed high-intensity signals in the bilateral internal femoral muscles. (C) The findings of T₁-weighted MRI (1.5 T, TR/TE = 650 ms/10 ms) were normal.

赤血球沈降速度 77 mm/h と炎症反応を認めた。Hb 10.3 g/dl と軽度の貧血を認め、血小板 $55.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、Cre 0.59 mg/dl、尿中赤血球は 1-4/HPF、異常円柱は認めなかった。心電図は正常洞調律であった。AST 40 IU/l、ALT 49 IU/l とトランスアミナーゼの軽度上昇が見られたが、アミラーゼやリパーゼは正常範囲であった。CK 40 IU/l と上昇はなかった。プロカルシトニンも陰性だった。血液培養検査を 2 度行ったが、菌の発育を認めなかった。抗核抗体は陰性であったが、抗 ds-DNA IgM 抗体 16 IU/ml (基準値：6 未満)、抗 Sm 抗体 10.2 IU/ml (基準値：10.0 未満)、抗 RNP 抗体 14.7 IU/ml (基準値：陰性)、抗 Scl70 抗体 42 IU/ml (基準値：10.0 未満) を認めた。MPO-ANCA、PR3-ANCA は陰性だった。筋炎関連自己抗体としては抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体は陰性であった。脳脊髄液検査では細胞数 $16/\mu\text{l}$ (単核球 94%)、蛋白 47.3 mg/dl と軽度上昇していたが、髄液糖 69 mg/dl (随時血糖 139 mg/dl) と低下は見られなかった。オリゴクローナルバンド陰性、ミエリン塩基性蛋白は異常なかった。全身血管造影 CT では、動脈炎を示唆する様な血管不整や血管壁肥厚所見を認めなかった。腰椎 MRI では、脊髄・馬尾の異常信号や造影効果は認めなかった。末梢神経伝導検査では正中・尺骨神経は正常であったが、腓骨神経は左優位に複合筋活動電位の高度振幅低下と軽度伝導速度遅延を認め (Fig. 2A, B, Table 1)、両脛骨神経でも複合筋活動電位の振幅低下を認めたが、腓骨神経に比べて軽度だった (Fig. 2C, D, Table 1)。両側腓腹神経では感覚神経活動電位の振幅低下を認めた (Fig. 2E, F, Table 1)。診察所見では左右差のある筋力低下を指摘しなかったものの、神経生理学的には左腓骨神経と両腓腹神経に優位な軸索変性を示す所見を認めており、多発性単神経炎を反映する所見と考えた。

臨床経過：発熱と短期間で体重減少、筋把握痛と筋力低下を認め、血液検査にて白血球や血小板増多、CRP 上昇、赤血球沈降速度亢進が見られた。また末梢神経伝導検査にて多発性単神経炎の所見を認めたため、血管炎病態を想定した。全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, 以下 SLE と略記) や強皮症に特異的な自己抗体を認めたが、主

要徴候である皮膚や関節所見を欠いたため、本例の病態への関与は低いと考えた。神経生検も検討したが、全身状態悪化が著しいため施行できなかった。全身血管造影 CT では動脈炎所見を認めず、PAN の診断基準を満たさなかったものの、暫定的に PAN と診断して X+38 日に当科転科してステロイドパルス療法 (mPSL 1,000 mg/day, 3 日間) を開始した。投与初日より腹部膨満と嚥下困難が出現し、腹部 CT で麻痺性イレウスを認めたため、内服・飲食を中止した。ステロイドパルス療法中は解熱したが、その後は発熱が続いた。筋把握痛はステロイドパルス投与 2 日目に一時的に軽減したが、再度増悪して触れるだけでも痛みを自覚するようになった。筋力低下も進行して、自力で四肢を動かすことができなくなった。X+41 日に腹痛が増悪したため、腹部 CT を行ったところ、腸管ガス貯留を認めたものの、腹腔内遊離ガスは見られなかった。血液検査上、CRP やトランスアミナーゼ、LDH の上昇に加えて CK 値の著明な上昇 (18,468 IU/l)、腎機能障害の増悪を認めた。筋 MRI にて両側大腿筋群内側部を主体に T₂ 強調画像で高信号を認め、T₁ 強調画像では等信号であった (Fig. 1B, C)。無尿となり尿中ミオグロビン値の測定はできなかったが、筋把握痛、筋力低下の悪化から、横紋筋融解症を合併していると考察した。

X+42 日、筋力低下、呼吸困難も増強したため ICU 管理とした。X+43 日、呼吸状態が悪化したため人工呼吸器管理とし、単純血漿交換療法を行った。夜間より血圧が低下したためアドレナリン投与を開始した。X+44 日、心停止したため心肺蘇生を行い、一旦は蘇生したものの、その後に再度心停止となり死亡確認した。

家族より同意を得たうえで病理解剖を行った。下部消化管や脾、肝をはじめとする全身臓器の小型～中型血管 (直径 100~1,000 μm) には、ヘマトキシリン・エオジン染色にて周囲の高度な炎症細胞浸潤を認め、フィブリノイド壊死や内膜の線維性肥厚、内腔の高度狭窄を認め、結節性多発動脈炎に矛盾しない所見であった (Fig. 3A, B)。同様の動脈炎所見は左腓腹神経の小動脈にも認められ (Fig. 3C)、エボン包埋切

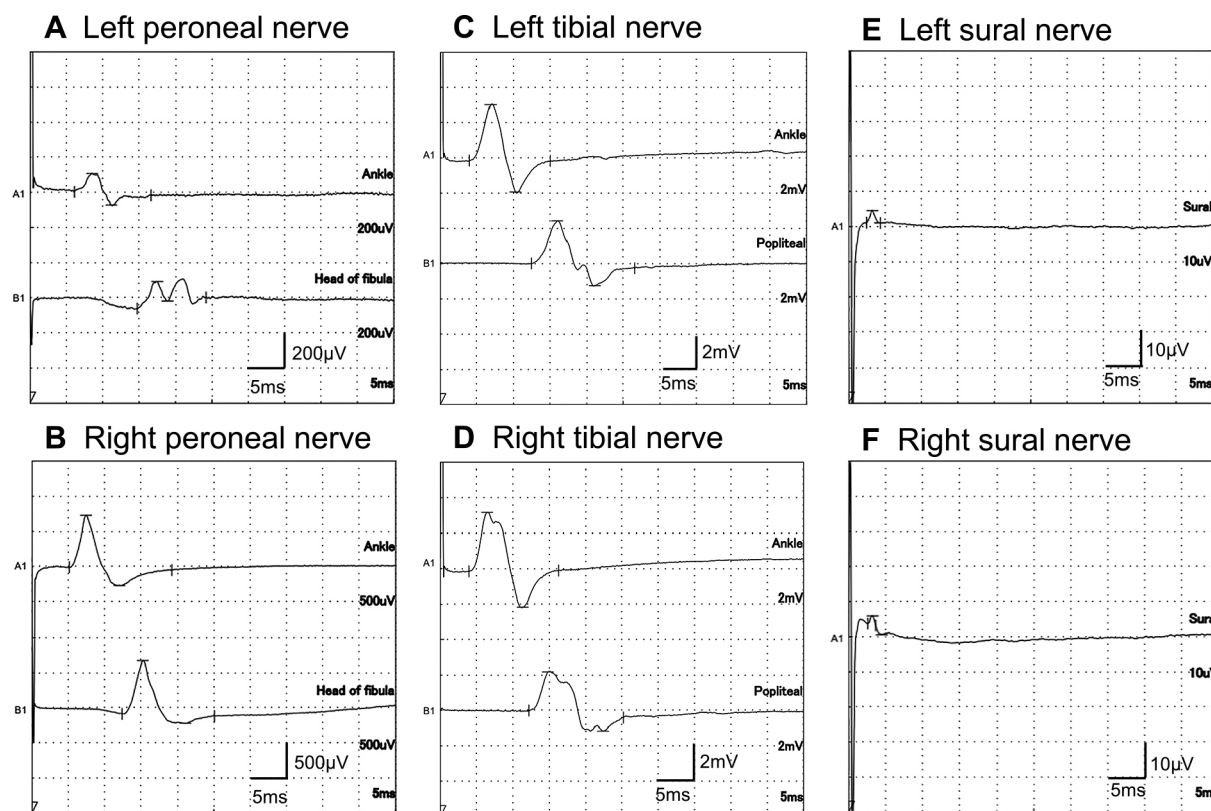


Fig. 2 Nerve conduction study findings.

The compound motor action potential (CMAP) amplitudes were reduced in the left (A) and right (B) peroneal nerves, more so on the left. Mild reductions of the CMAP amplitudes were evident in the left (C) and right (D) tibial nerves. The amplitudes of the sensory nerve action potentials were decreased in the left (E) and right (F) sural nerves.

Table 1 Nerve conduction study.

Motor nerve	Distal latency (ms)	CMAP amplitude (mV)		MCV (m/s)	F-wave latency (ms)
		distal	proximal		
Left median	3.2	11.1	10.6	44.5	31.2
Left ulnar	2.6	8.4	8.2	48.2	
Left tibial	4.0	5.0	3.7	40.2	Not evoked
Right tibial	4.0	5.3	3.4	40.0	61.2
Left peroneal	6.1	0.2	0.1	34.7	
Right peroneal	5.2	1.0	0.9	40.0	
Sensory nerve	Distal latency (ms)	SNAP amplitude (µV)		SCV (m/s)	
Left median	2.6	20.7		49.7	
Left ulnar	2.2	14.3		56.4	
Left sural	2.5	3.5		44.9	
Right sural	2.6	5.4		46.2	

CMAP: compound muscle action potential, SNAP: sensory nerve action potential, MCV: motor conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity.

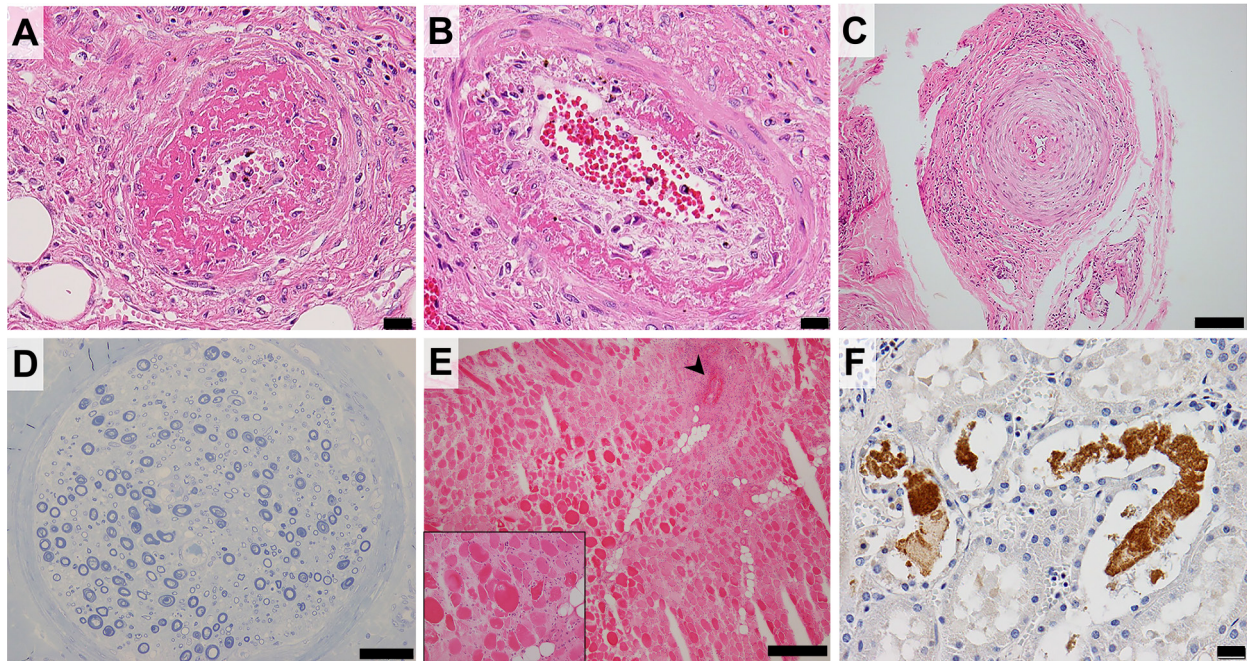


Fig. 3 Microscopy findings.

Hematoxylin and eosin (HE) staining revealed fibrinoid necrosis of small- and medium-sized vessels in the colon (A), pancreas (B), and sural nerve (C). (D) Loss of myelinated fibers and myelin ovoid were evident in an Epon-embedded toluidine-blue-stained semithin section of the sural nerve. (E) HE staining identified fibrinoid necrosis of small vessels in the perimysium (arrowhead) in the iliopsoas muscle. Muscle necrosis without infiltration of the inflammatory cells (inset) was widely observed. (F) Myoglobin immunohistochemical staining revealed myoglobin casts in renal tubules, supporting the presence of rhabdomyolysis. Scale bars: 20 μ m (A, B, F); 100 μ m (C); 50 μ m (D); 200 μ m (E).

片トリイジンブルー染色では有髄線維の脱落、神経束間、神経束内での有髄線維密度のばらつきを認め、脱落の強い部位ではミエリン球を多数認めた (Fig. 3D)。一方で左大腿神経には血管周囲の炎症細胞浸潤を軽度認める程度で、有髄線維は比較的保たれていた。腸腰筋では筋周鞘の細動脈に動脈炎所見を認める一方、筋内鞘に炎症細胞浸潤を伴わない融解した筋を広範囲に認め、横紋筋融解症を反映した所見と考えられた (Fig. 3E)。下部消化管の多発性潰瘍・穿孔と腹腔内に便汁様混濁腹水を認め、消化管穿孔に伴う化膿性腹膜炎と考えられた。腎実質内の動脈炎所見は乏しかったものの、尿細管内にミオグロビン円柱を認め、横紋筋融解症に合致する所見であった (Fig. 3F)。

考 察

本症例は PAN による全身の小動脈狭窄によって消化管血流が途絶し、消化管壊死・穿孔を来し、化膿性腹膜炎・敗血症が生じたことにより死亡に至ったと考えられた。PAN で認められる筋痛は、筋周膜への炎症波及によるものと考えられており²⁾、本症例でも筋把握痛を認めた初期の段階では、CK 値は正常範囲であったため、筋周膜の炎症によるものと推察した。また、末梢神経伝導検査における複合筋活動電位の振幅低下の程度に比べて、当科初診時における四肢の筋力低下がより重度であったのは、筋痛により患者が十分に力を入れる

ことができなかったために、実際の筋力よりも弱く評価した可能性が考えられた。ステロイドパルス療法後に認めた高 CK 血症は、PAN の小動脈狭窄によって生じた消化管壊死・穿孔が主な原因と考えられたが、横紋筋融解症も併発していたと考えた。PAN に横紋筋融解症を併発したことで、急速な病状進行となり、救命には至らなかった。死後、病理所見によって横紋筋融解症の合併が確定された。

通常、PAN では横紋筋融解症をきたすことはほとんどないとされるが³⁾、Iida らは動脈硬化が進行した高齢者が PAN を発症して血管炎による虚血から横紋筋融解症が生じた例を報告した⁴⁾。PAN の平均発症年齢は 55 歳であるが⁵⁾、本症例は発症時 72 歳と Iida らの報告と同様に高齢であり、かつ喫煙歴や高血圧、脂質異常症の治療歴を有していたため、全身の動脈硬化を伴っていたことで横紋筋融解症を併発した可能性が考えられた。

また本症例では消化管穿孔に伴う敗血症性ショックを呈したことが、横紋筋融解症に関与している可能性も考えられた。横紋筋融解症は圧迫、薬剤、代謝・電解質異常、毒物・アルコール、虚血性壊死、血管閉塞、敗血症など様々な原因により骨格筋が傷害されて発症する^{6)~9)}。このうち敗血症による横紋筋融解は、発熱や痙攣などの全身症状、筋肉への直接的な障害、菌毒素、細胞障害性リンパ球の誘導などの関与が考えられている⁹⁾。敗血症では、interleukin-1 や tumor necrosis factor, グルココルチコイドなどが誘導され¹⁰⁾¹¹⁾、サイトカイ

ンストームによりユビキチンプロテアソーム経路が活性化される¹²⁾。本症例は、敗血症性ショックによるサイトカインストームで全身の蛋白分解が亢進した状態で、血管炎による血管閉塞、敗血症の筋毒素などが重篤な筋障害をきたした結果、横紋筋融解症に至った可能性があると考えた。

本症例において ds-DNA IgM 抗体や抗 RNP 抗体、抗 Scl70 抗体といった SLE や強皮症に特異的な複数の自己抗体を認めたことも特筆すべき点である。PAN は ANCA 陰性の血管炎と定義されており¹³⁾、その他に有意な抗核抗体も見出されないことが多い¹⁴⁾。本症例は SLE や強皮症の臨床症状は呈しておらず、病理学的にも糸球体病変や肺線維症所見を認めなかった。特異的自己抗体は疾患発症時にはその活動性を反映して高力価であることが多いが、膠原病では病巣形成前から血中に自己抗体を認めうるとの報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。一方で、それらの自己抗体は臨床症状がない個体にも見いだされ¹⁷⁾、その病原性については根拠が乏しいものも多い¹⁸⁾。本症例で認められた自己抗体は病的意義をもたないものか、またはサブクリニカルな状態の膠原病を意味するものかは不明である。ただし、自己抗体の存在が生前における PAN の臨床診断をより困難にさせたことは否定できない。

本症例は不明熱で発症し初期には腭炎を認めたが、約 1 か月後に多発性単神経炎による症状が出現した。本症例において横紋筋融解症を合併したのは、敗血症性ショックによる全身状態悪化を主因として、動脈硬化が高度で筋虚血を悪化させたためと考えた。非典型的な経過をたどっている場合でも、血管炎病態が認められる場合には PAN を疑って積極的に免疫療法を開始すべきである。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 伊藤 聡. 結節性多発動脈炎の診断と治療. 日本臨床 2018; 76:208-212.
- 2) Nakamura T, Tomoda K, Yamamura Y, et al. Polyarteritis nodosa limited to calf muscles: a case report and review of the literature. Clin Rheumatol 2003;22:149-153.
- 3) 駒形嘉紀. 結節性多発動脈炎. 最新医学 2018;139:190-198.
- 4) Iida H, Hanaoka H, Asari Y, et al. Rhabdomyolysis in a patient with polyarteritis nodosa. Intern Med 2018;57:101-106.
- 5) 難病情報センター. 結節性多発動脈炎 [Internet]. 東京:厚生労働省; [cited 2021 Nov 16]. Available from: <https://www.nanbyou.or.jp/entry/244>
- 6) 要 伸也. 横紋筋融解症. 臨床医 2002;28:1428-1431.
- 7) 多胡雅毅, 古川尚子, 朝長元輔ら. 悪性症候群, 横紋筋融解症. 診断と治療 2014;102:153-157.
- 8) 佐橋 功, 衣 斐達. 横紋筋融解症の病態と臨床. 日本集中治療医学会雑誌 2009;16:242-245.
- 9) 花井順一. 横紋筋融解症 その成因と治療. 総合臨床 1996; 45:1661-1662.
- 10) Hasselgren PO, Fischer JE. The ubiquitin proteasome pathway: review of a novel intracellular mechanism of muscle protein breakdown during sepsis and other catabolic conditions. Ann Surg 1997;225:307-316.
- 11) 松葉芳郎. 横紋筋融解症を合併した大腸癌穿孔汎発性腹膜炎の1例. 日本臨床外科学会雑誌 1998;59:1131-1135.
- 12) Tiao G, Hobler S, Wang JJ, et al. Sepsis is associated with increased mRNAs of the ubiquitin-proteasome proteolytic pathway in human skeletal muscle. J Clin Invest 1997;99: 163-168.
- 13) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013;65:1-11.
- 14) 難治性血管炎の医療水準・患者 QOL に資する研究 結節性多発動脈炎. [Internet]. 東京:厚生労働省; 2015. [cited 2021 Nov 18]. Available from: <https://www.vas-mhlw.org/html/kaisetsu-iryo/2-1.html>
- 15) 藤井隆夫. 抗体による抗原認識とアフィニティ成熟. 分子リウマチ治療 2017;10:219-221.
- 16) 佐藤伸一. 全身性強皮症における B 細胞異常と自己抗体産生. 日本臨床免疫学会誌 2006;29:73-84.
- 17) Drachman DB. Autonomic “myasthenia”: the case for an autoimmune pathogenesis. J Clin Invest 2003;111:797-799.
- 18) 藤井隆夫. 膠原病における自己抗体の臨床的意義と病原性. 日本内科学会雑誌 2019;108:493-497.

Abstract

An autopsy case of polyarteritis nodosa accompanied with multiple immune-specific autoantibodies and rhabdomyolysis

Masako Takeuchi, M.D.¹⁾²⁾, Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Naoya Noguchi, M.D., Ph.D.³⁾, Yuki Tajiri, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Masafumi Kishi, M.D., Ph.D.¹⁾, Mayuko Sakuwa, M.D.²⁾, Satoshi Kuwamoto, M.D., Ph.D.⁴⁾, Tadashi Adachi, M.D., Ph.D.⁵⁾ and Ritsuko Hanajima, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology, Tottori Prefectural Kousei Hospital

²⁾ Division of Neurology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

³⁾ Department of Gastroenterology, Tottori Prefectural Kousei Hospital

⁴⁾ Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tottori University

⁵⁾ Division of Neuropathology, Department of Brain and Neurosciences, Faculty of Medicine, Tottori University

A 72-year-old male complained of fever lasting 1 month and developed muscle weakness and paresthesia in the legs. He presented with muscle weakness, grasping pain, decreased deep tendon reflexes in the extremities, and reduction of tactile sensation in the distal parts of the left leg muscles. Blood tests revealed leukocytosis and inflammatory reactions. Collagen-disease-specific autoantibodies including anti-double-stranded DNA and anti-Scl-70 antibodies were positive, but antineutrophil cytoplasmic antibodies were negative. Nerve conduction studies revealed asymmetric axonal degeneration, indicating multiple mononeuropathy. We started intravenous methylprednisolone pulse and plasma exchange therapies. However, the patient developed intestinal necrosis and perforation, and he died 44 days after the onset of fever. An autopsy revealed vasculitis in small- to medium-sized vessels in multiple organs as well as myoglobin casts in the renal tubules, which were suggestive polyarteritis nodosa (PAN) accompanied with rhabdomyolysis. Positivity for collagen-disease-specific autoantibodies and accompanying rhabdomyolysis are atypical findings with PAN. This patient was not clinically diagnosed as PAN, and so promptly starting immunotherapies should be considered when a case presents with evidence of vasculitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:21-26)

Key words: polyarteritis nodosa, rhabdomyolysis, multiple mononeuropathy
