臨床 多発性脳神経炎を呈し、血栓性血小板減少性紫斑病を合併した結節性多発性動脈炎の1剖検例

佐賀医科大学内科・神経内科部門 黒田康夫◇近藤成美 小田健一郎 柴崎 浩

佐賀医科大学内科・血液部門 鈴木久三

佐賀医科大学病理 豊島 元

概要 結節性多発性動脈炎 (PN) に血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した本邦第1例目を報告する。症例は70才の女性。再発性多発性脳神経炎 (左第II・V, 右第VIII・IX・X脳神経障害) で発病し, 経過中にTTPを合併して出血傾向が出現し, 全経過約11カ月で死亡した。主要病理学的所見は結節形成を伴う壊死性動脈炎と諸臓器における出血および微小血栓であり, PNにTTPを合併したことが死因と考えられた。PNの診断においてTTPは必須の除外疾患であるが, 本症例は両者の合併が起こりえることを示した。さらに, 本症例では脳神経の神経上膜から神経束への炎症細胞浸潤を認め, この所見はPNにおける末梢神経障害機序として血管炎とともに重視すべき所見と思われた。 [日内会誌 75: 1291~1296, 1986]

緒 言

結節性多発性動脈炎 (polyarteritis nodosa, PN) は小一細小動脈のfibrinoid壊死を病理学的特徴とする全身性血管炎である^{1)~3)}。臨床的にはPNに特異的な症状や所見がないことから, 診断は困難なことが多い。従つて, PNの確定診断のためにはPN類似の症状や所見を呈する他疾患を完全に除外することが要求される。本邦の厚生省研究班のPNの診断基準⁴⁾では, 特に除外すべき疾患として全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus, SLE), 慢性関節リウマチ, パージャール病, 大動脈炎症候群とともに血栓性血小板減少性紫斑病 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP) が挙げられている。

著者らは多発性脳神経炎で発病し, 末期にTTPを合併したPNの1症例を経験した。TTPは感染症やSLEに合併して発症することは報告^{5)~9)}されているが, PNとTTPとの合併は極めて希⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾で

あり, 本邦では報告はまだない。本症例はPNを基礎疾患としてTTPが合併することがありえることを示した貴重な症例と思われるので報告する。さらに, PNにおける末梢神経障害の機序に関しても, 本症例では炎症細胞による直接の神経障害を示す所見を得たので報告する。

症 例

患者: 70才, 女性 (佐医大33376-7)。

主訴: 発熱, 左眼視力低下, 右難聴, 嚔声, 嚔下困難。

家族歴: 特記することなし。

既往歴: 10才台に胸膜炎に罹患した以外著患なし。

現病歴(図1): 1983年8月中旬から微熱が出現し, 約1カ月間持続した。同年9月5日頃から左眼視力低下と右側難聴が突然出現した。同月19日に本院眼科を受診し, 左側球後視神経炎および両側白内障の診断を受けた。同月21日から副腎皮

[昭和60年8月5日受稿] 本論文の要旨は第90回日本神経学会九州地方会 (昭和60年6月22日) にて発表した。

An autopsy case of polyarteritis nodosa associated with multiple cranial neuritis and thrombotic thrombocytopenic purpura

Yasuo KURODA, Shigemi KONDO, Kenichiro ODA and Hiroshi SHIBASAKI, Department of Internal Medicine, Division of Neurology, Saga Medical School, Saga

Kyuzo SUZUKI, Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Saga Medical School, Saga

Hajime TOYOSHIMA, Department of Pathology, Saga Medical School, Saga

図1. 臨床経過.

質ホルモン療法が行なわれ、左眼視力は0.01(nc)から0.2まで回復した。しかし、同年11月15日頃から発熱とともに左眼視力は再び悪化した。前回と同様の副腎皮質ホルモン療法で左眼視力は0.1まで回復した。しかし、翌年2月18日頃から発熱とともに左眼視力は再び悪化し、視力0の状態になった。副腎皮質ホルモン療法が行なわれたが、左眼視力は改善しなかつた。この間、右側難聴は改善せず持続した。同年4月末から発熱、悪心、嘔吐が毎日出現するようになり、5月初旬からは嗄声、嚥下障害が出現し、次第に増悪した。同年6月6日に当科に入院した。

入院時全身学的所見：身長147cm、体重42kg。体温37.9℃、脈拍132/分、整。呼吸数32/分、整。血圧110/72mmHg。皮膚はやや乾燥し、軽度の脱水傾向を認めた。浅側頭動脈の怒張はなく、四肢の脈拍も左右差なく触知した。左眼で軽度の眼球突出と著明な眼球結膜の充血を認めた。右眼は正常であつた。鼓膜は両側ともに正常であつた。胸・腹部に異常を認めなかつた。表在リンパ節は触知せず、皮膚に黄疸、出血斑は認めず、浮腫もなかつた。

入院時神経学的所見：意識は清明で、見当識も正常であつた。左眼視力は消失しており、左視

神経乳頭の萎縮を認めた。瞳孔不同はなかつたが、左眼でMarcus Gunn現象(直接対光反射(-), 間接対光反射(+))を認めた。眼球運動は正常であつた。左側三叉神経第1枝領域の感覚低下を認め、左側角膜反射は減弱していた。顔面筋の筋力は正常であつた。右側で高度の感音性難聴を認めた。右側の軟口蓋と声帯の麻痺、および嚥下困難・嗄声を認めた。舌に著変は認めなかつた。四肢の筋力、筋トーン、感覚、協調運動は正常であつた。深部反射は正常で左右差はなく、病的反射も認めなかつた。括約筋障害はなかつた。

入院時検査成績(表1)：検尿では蛋白、糖、潜血反応が陽性で、沈渣で赤血球、白血球、顆粒円柱を認めた。便の潜血反応も陽性であつた。血沈は著明に亢進し、CRPは18.1と強陽性であつた。RA、LEテスト、抗核抗体、抗DNA抗体は陰性で、HBs抗原は陰性であつた。末梢血では白血球増加を認めたが、分画は正常であつた。貧血はなく、血小板の軽度増加を認めた。血清蛋白分画で α_2 -globulinと γ -globulinの有意な増加を認めた。免疫グロブリンは正常であつた。生化学所見では、肝機能障害の所見と空腹時血糖値の上昇を認めた。電解質ではNaとClの低下を認めたが、BUN、creatinineは正常であつた。心電図では洞

表 1. 入院時検査成績

Urine :	ECG : sinus tachycardia
protein(+), glucose(+)	Cranial CT : normal
occult blood(+)	Chemistry :
sediment ;	T. protein 6.3 g/dl
RBC 7-8/HPF	Alb 35.7, α_1 -gl 8.5
WBC 1-2/HPF	α_2 -gl 17.1, β -gl 9.3
Granular cast 1/LPF	γ -gl 29.3%
Stool : occult blood(+)	BUN
ESR : 125mm/hr	29.6 mg/dl(normal 5-23)
Serology :	creatinine 0.8 mg/dl
CRP 18.1, RA(-), LE(-)	glucose 130 mg/dl(70-100)
Antinuclear Ab(-)	GOT 258 IU/l(10-35)
Anti-DNA Ab(-)	GPT 386 IU/l(0-40)
CBC :	Al-P 777 IU/l(86-218)
RBC 402 $\times 10^4/\mu$ l	γ -GTP 462 IU/l(0-50)
Hb 12.1g/dl	LAP 179 IU/l(37-78)
Ht 36.9%	ChE 575 IU/l(1100-2200)
WBC 13,000/ μ l	T. Cholesterol 141 mg/dl
Stab 3, seg 78,	Na 123 mEq/l
lymph 12, mono 6,	K 4.5 mEq/l
eosino 1%	Cl 87 mEq/l
Platelet 29.6 $\times 10^4/\mu$ l	Ca 4.3 mEq/l
Spinal tap :	
crystalline clear	
pressure 80 mmH ₂ O	
cell 2/ μ l (lymph)	
protein 26 mg/dl	

表 2. 本症例の血液学的所見およびTTPとDICの主要鑑別点

	Present Case	TTP	DIC
Fragmented RBC	++	++	- or +
Anemia	RBC 233 $\times 10^4/\mu$ l Hb 7.3g/dl	++	- or +
Thrombocytopenia	Plt 2.3 $\times 10^4/\mu$ l	++	++
PT	14.4sec (control 14.3)	normal	prolonged
APTT	44.2sec (control 45.0)	normal	prolonged
Fibrinogen	328mg/dl (normal 170-410)	normal	decreased
FDP	593ng/ml (normal <100)	normal	increased
Coombs test	-	-	- or +

頻脈所見以外は異常はなかつた。腰椎穿刺では、脊髄液の性状、細胞数、蛋白値はすべて正常であつた。胸部X線撮影、頭部CTで異常を認めなかつた。

入院後臨床経過(図1)：発熱、多発性脳神経炎に検査所見(白血球増加、血沈亢進、 γ -globulin増加)を合せて考えると、PNを含む血管炎の可能性が最も疑われた。左側眼球結膜充血と難聴の組合わせはCogan症候群³⁾¹²⁾とも診断でき、PNを強く疑わせた。しかし、糖尿病と便潜血反応陽性の所見から、副腎皮質ホルモンの投与は行わずに検査をすすめた。発熱、悪心、嘔吐が持続したために中心静脈栄養を施行した。右眼の眼球結膜充血と左眼の眼球上転障害も出現した。

6月15日から血液学的所見の著しい変化を認めた(表2)。すなわち、赤血球と血小板の急激な減少、末梢血中に破碎赤血球、赤芽球の出現と網赤血球増加(3.2%)を認めた。prothrombin time

(PT), activated partial thromboplastin time (APTT) は正常, fibrinogenは正常, fibrinogen degradation products (FDP) は軽度増加していた。間接bilirubin 1.3mg/dl, BUN 74.9mg/dl, creatinine 2.4mg/dlの上昇も同時に認めた。6月18日に多数の皮下出血斑が全身に認められるようになり、血液学的所見からTTPと診断して同日より新鮮凍結血漿を連日5 pack投与した。しかし、翌19日に約250mlの新鮮血の咯血があり、20日には呼吸困難が起こり、左側胸腔穿刺で血性胸水を認めた。同月22日に全身痙攣発作が一度起こり、翌23日には1時間に約1回の頻度で全身痙攣発作を繰り返す「痙攣重積状態」に至つた。diazepamで痙攣は治療しえたが、意識障害は以後も持続し、時々幻視が出現した。6月23日からdex-amethazoneを投与したところ、眼球結膜充血と右側軟口蓋麻痺の急速な改善を認めた。TTPの診断を確定する目的で6月26日に歯肉、7月7日に皮膚生検を行ない、皮膚生検で2カ所に硝子様微小血栓を認めた。腎機能障害は次第に悪化し、乏尿状態となり、7月26日に死亡した。

病理学的所見： 主要所見は以下の如くであつた。

1. 結節性多発性動脈炎。肉眼的には胃、横行結腸周囲の小動脈の一部に連珠状の変化を認めた。組織学的には、小～細小動脈にfibrinoid壊死を主体とする血管炎を認め、とくに腎、副腎、空腸の細小動脈や胃、結腸周囲の小動脈で顕著であり、

図2. 左腎PAM染色(×50). 結節形成を伴う壊死性動脈炎を示す。

図4. 左眼窩後部HE染色(×50). 末梢神経変性および神経上膜～神経束内に炎症細胞浸潤を認める。

図3. 副腎HE染色(×50). 小動脈内に硝子様微小血栓を認める。

図5. 左側迷走神経脊側核HE染色(×50). 神経細胞の変性を多数認める。

一部に動脈瘤形成を認めた。腎では多数の小動脈に肉芽・瘢痕組織による壁の肥厚および内腔の狭窄を認め(図2)、糸球体の変性を伴っていた。

2. 出血傾向。右側頭葉皮質、右心房壁、肝、左肺上葉、上縦隔結合組織および皮膚に多数の出血巣を認めた。左肺は出血のため無気肺(210g)を呈し、左側胸腔に約1000mlの血性胸水を認めた。

3. 硝子様微小血栓。心筋および両側副腎で小血管内に硝子様微小血栓を認めた(図3)。

4. 右気管支肺炎(480g)。

5. 左視神経炎。髄鞘破壊産物を貪食した多数のmacrophageの浸潤とグリア細胞の増生を認めた。

6. 末梢神経変性およびその神経上膜、神経束内炎症浸潤(図4)。脳神経病変に関しては、眼球上

転障害と三叉神経第1枝障害を認めた左側の眼窩部で検索した。左眼窩では小～細小動脈の炎症所見は軽微で、内腔狭窄や閉塞は認めなかった。主要所見は神経上膜および神経束内への著明な炎症細胞の浸潤であり、脳神経変性も認めた。同様の炎症細胞浸潤は同部の外眼筋内にも認めた。

7. 右側迷走神経背側核神経細胞変性(図5)。右側迷走神経背側核で多数の神経細胞の変性(central chromatolysis)を認め、迷走神経障害による二次変性と考えられた。軽度ではあるが、同様の神経細胞変性を左側背側核でも認めた。

本症例の死因は病理学的には腎不全、出血傾向および肺炎と考えられた。

考 案

本症例においてPNの診断に関しては問題はな

いと思われる。臨床的にはPNで高頻度に認められる発熱、末梢神経障害¹⁾³⁾¹³⁾¹⁴⁾、およびCogan症候群³⁾¹²⁾を示唆する所見(感音性難聴、眼球結膜充血)の存在、検査所見として白血球増加、血沈亢進、腎機能障害、 α_2 -および γ -globulin増加の陽性所見とRA(―)、LEテスト(―)、抗核抗体(―)の陰性所見、さらに全身の小～細小動脈に選択的に認められた結節形成を伴う壊死性血管炎の病理学的所見²⁾³⁾のすべてがPNの所見に一致している。

PNの末梢神経障害は臨床的には多発性神経炎(polyneuropathy)よりも多発性単神経炎(mononeuritis multiplex)が多く、かつ特徴とされている³⁾¹³⁾¹⁴⁾。本症例では脳神経が左右非対称性に障害(左第II・V、右第VIII・IX・X脳神経障害)されていることからmononeuritis multiplexと考えることができ、さらにTTPの所見が出現する以前に存在していることからPNによる末梢神経障害と考えるとよい。PNにおける末梢神経障害機序としては、神経上膜に存在する75～200 μ mの小動脈である神経栄養血管(vasa nervorum)障害説が最も支持されている³⁾¹³⁾。すなわち、vasa nervorumの血管炎による虚血で末梢神経障害が生じるため、神経梗塞(nerve infarct)とも呼ばれる。vasa nervorumは解剖学的に側副血行路が極めて発達しているために虚血性病変は生じ難く、神経障害発現のために多くのvasa nervorumの梗塞(多発性梗塞)を必要とする¹³⁾。本症例では、検索した左眼窩内末梢神経上膜の小～細小動脈の狭窄や閉塞は認めず、血管炎の所見は軽微であったのに対して、神経上膜～神経束内に著明な炎症細胞浸潤を認めた。この所見は、本症例では血管炎よりも炎症細胞浸潤による末梢神経障害が主体であることを示している。臨床的にも、副腎皮質ホルモン療法による第IX・X脳神経麻痺の速かな改善は、多発性梗塞による虚血性障害よりもGuillain-Barre症候群¹³⁾と同様の機序の炎症細胞による障害の可能性を示唆している。PNにおける末梢神経障害機序としては、これまで血管障害説³⁾¹³⁾¹⁴⁾だけが強調されてきたが、本症例は炎症細胞による直接の末梢神経障害がありえることを示した貴重

な症例と思われる。

本症例では出血傾向が死因の一つであつた。血液学および病理学的所見から、出血傾向はTTPの合併と診断した。TTPの診断上、最も鑑別すべき病態は播種性血管内凝固症候群(disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC)⁷⁾¹⁵⁾であり、表2に本症例の血液学的所見およびTTPとDICの主要鑑別所見を示した。TTPの本態は微小血管の閉塞性血栓形成であり、そのために血小板減少と細血管障害性溶血性貧血が出現するが、PT, APTT, fibrinogen, FDPで示される凝固系には大きな異常は生じない⁵⁾⁸⁾。一方、DICの本態は凝固亢進であり、そのためfibrinogenの著明な減少、FDPの著明な増加、PT, APTTの延長と消費のための血小板減少が認められるが、溶血性貧血は必発の所見ではない⁸⁾¹⁵⁾。本症例の血液学的所見(高度の溶血性貧血、著明な血小板減少、PT, APTT, fibrinogenは正常)はTTPの所見に極めて一致している。本症例の所見でTTPに合わないのはFDPの軽度増加がみられたことであるが、本症例は極めて鋭敏なFDPの測定法であるLPIA (Latex Photometric Immunoassay)法で測定した。LPIA法の正常値の上限は100ng/mlであり、本症例のFDP値593ng/mlは従来の測定方法¹⁶⁾では5～6ng/mlに相当し、この程度のFDP軽度増加はむしろDICの診断には一致しないと思われる。

PNとTTPの合併は極めてまれであり⁵⁾¹⁰⁾¹¹⁾、本症例は本邦第1例目のPNとTTPの合併例と思われる。本症例ではPNとTTPの合併が偶然起こつたとは考え難い。TTPはSLEに合併しやすいことが特徴の一つであるが、SLEによる微小循環障害を背景にしてTTPが起こると推測されている^{5)～9)}。本症例ではPNの血管病変は進行していたことを病理学的に確認した。従つて、本症例ではPNによる微小循環障害が存在していたことが推測され、その病態がTTPの惹起に深く関係していたと思われる。あるいは、TTPは独立した疾患ではなく、SLEやPNなどの自己免疫性血管炎の一終末像^{6)～8)}である可能性も否定できない。PNの診断基準⁴⁾ではTTPの可能性を除外することが要求

されているが、本症例はPNにおいて出血傾向や中枢神経症状が急速に出現した場合、SLEの場合と同様にPNにおいても、TTPの合併の可能性をむしろ積極的に考慮する必要があることを明確に示した貴重な症例と思われる。

本症例では、TTPは臨床的には皮下出血および肺出血で発症した。1983年、Martinezら¹⁷⁾は肺出血で発症したTTPの1例を文献的考察を加えて報告し、その中で肺出血が主要症状であったTTPの報告は過去にはなかったと述べている。本症例はかかる点でもまれな1例と思われる。しかし、Martinezら¹⁷⁾が強調しているように、発熱、中枢神経症状を伴う肺出血の症例に際してはTTPの可能性を必ず考慮しなければならないと思われる。

TTPの治療としては、新鮮凍結血漿や血漿交換が最も有効な治療法であり⁵⁾⁸⁾⁹⁾、本症例でも血液学的変化を認めた第1日目から新鮮凍結血漿を連日投与した。病理学的には広範な出血を認めたが、微小血栓は副腎と心筋内で認めただけであり、本治療法はTTPの治療として有効であると思われる。

結 語

結節性多発性動脈炎に血栓性血小板減少性紫斑病を合併した本邦第1例目の症例を報告した。さらに、本症例では末梢神経の神経上膜から神経束内に炎症細胞浸潤を認め、この所見は結節性多発性動脈炎の末梢神経障害機序として血管炎とともに重視すべき所見と思われた。

文 献

- 1) 長沢俊彦：多発性動脈炎。日本臨床 41：1185, 1983.
- 2) 小泉富美朝，若木邦彦：結節性動脈周囲炎。病理と臨床 1：1115, 1983.
- 2) Hunder GG and Conn DL：Polyarteritis. Kelley WN, et al, ed, Textbook of Rheumatology, WB Saunders, Philadelphia, 1981, p1166.

- 4) 塩川優一：厚生省特定疾患・悪性関節リウマチ・結節性動脈周囲炎。1973年度研究報告書，1974，p8.
- 5) Wintrobe MM, et al：Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) (Moschkovits syndrome). Wintrobe MM, et al, ed, Clinical Hematology, 3rd ed, Lea & Febiger, Philadelphia, 1981, p965.
- 6) Amorosi EL and Ultmann JE：Thrombotic thrombocytopenic purpura：Report of 16 cases and review of the literature. Medicine 45：139, 1966.
- 7) Levine S and Shearn MA：Thrombotic thrombocytopenic purpura and systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 113：826, 1964.
- 8) Crain SM and Choulhury AM：Thrombotic thrombocytopenic purpura. A reappraisal. JAMA 246：1243, 1981.
- 9) 寺田秀夫：血栓性血小板減少性紫斑病。日本臨床 41：698, 1983.
- 10) Brain MC, et al：Microangiopathic hemolytic anemia：The possible role of vascular lesions in pathogenesis. Brit J Haematol 8：358, 1962.
- 11) Symmers WSC and Gilett R：Polyarteritis nodosa associated with malignant hypertension, disseminated platelet thrombosis, 'wire-loop' glomeruli, pulmonary silicotuberculosis and sarcoid-like lymphadenopathy. Arch Pathol 52：489, 1951.
- 12) Belluci RJ, et al：Bilateral sudden deafness in Cogan's syndrome. Bull NY Acad Med 50：672, 1974.
- 13) Thomas PK, et al：Diseases of peripheral nerves. Adams JH, et al, ed, Greenfield's Neuropathology, 4th ed, Arnold, London, 1984, p807.
- 14) 長柄 均，他：著明な好酸球増多を呈した結節性多発性動脈炎の1例。臨床神経 17：616, 1977.
- 15) 青木延雄：DICの概念，成立機転，基礎疾患，DICの診断と治療。神前五郎，他編，現代医療社，東京，1984，p3.
- 16) 藤巻道男，池波正次郎：FDP。日本臨床 453：729, 1980.
- 17) Martinez AJ, et al：Thrombotic thrombocytopenic purpura seen as pulmonary hemorrhage. Arch Intern Med 143：1818, 1983.