

【鑑別診断】

主訴：脱力、筋力低下

原因となる病変部位を問診と身体所見、検査所見から考えよう。

⇒79 歳男性で、特に外傷起点となるようなエピソードもないことから原因は内因性と考えられる。

障害部位の特定 脱力、筋力低下：障害部位として考えられるのは？

⇒筋肉そのもの/筋肉を動かすための神経/神経と筋肉の接合部位の三点が考えられる。

Q 臨床所見・身体所見・検査所見からこれらを鑑別しましょう。(参考：下表)

表：脱力の部位別病態(参考文献 1 より)

部位	大脳		脳幹	小脳	脊髄	末梢神経	神経筋接合部	筋
	皮質	基底核						
脱力分布	片側	-	片側	-	両側	遠位筋/ 分節性	両側	近位筋
萎縮	なし	なし	なし	なし	なし	高度	なし	中等度
筋繊維束攣縮	なし	なし	なし	なし	なし	高頻度	なし	なし
反射	亢進	正常～ 亢進	亢進	低下	亢進	低下～ 消失	正常	正常～ 低下
トーヌス	亢進 (痙縮)	亢進 (固縮)	亢進	減弱	亢進	減弱	正常	正常～ 減弱
Babinski 徴候	あり	なし	あり	なし	あり	なし	なし	なし
様式	錐体路 (上位運動 ニューロン)	錐体 外路	錐体路 (上位運動 ニューロン)		錐体路 (上位運動 ニューロン)	下位運動 ニューロン		

1. 中枢性 or 末梢性

中枢性障害では大脳皮質、脳幹、脊髄が病変部位として考えられる。大脳皮質や脳幹に所外がある場合は脱力分布が片側であることが多い。また、中枢性の病変だと障害部位に応じた意識変容や感覚障害などの随伴症状が認められる可能性が高い。本症例では脱力分布が両手両足であり、意識変容はなく、感覚障害も当初を除いてほとんど認められていないことから中枢性障害の可能性は低い。

2. 神経原性 or 神経筋接合部 or 筋原性

末梢神経障害を考える際には運動単位を把握するとよい。運動単位は脊髄の前角細胞、そしてその軸索、神経筋接合部、そして筋繊維からなる。身体所見と検査所見からこれらのうちどの部位に障害があるかを鑑別する。  
 <身体所見> 脱力分布、感覚神経障害の程度、腱反射に注目。

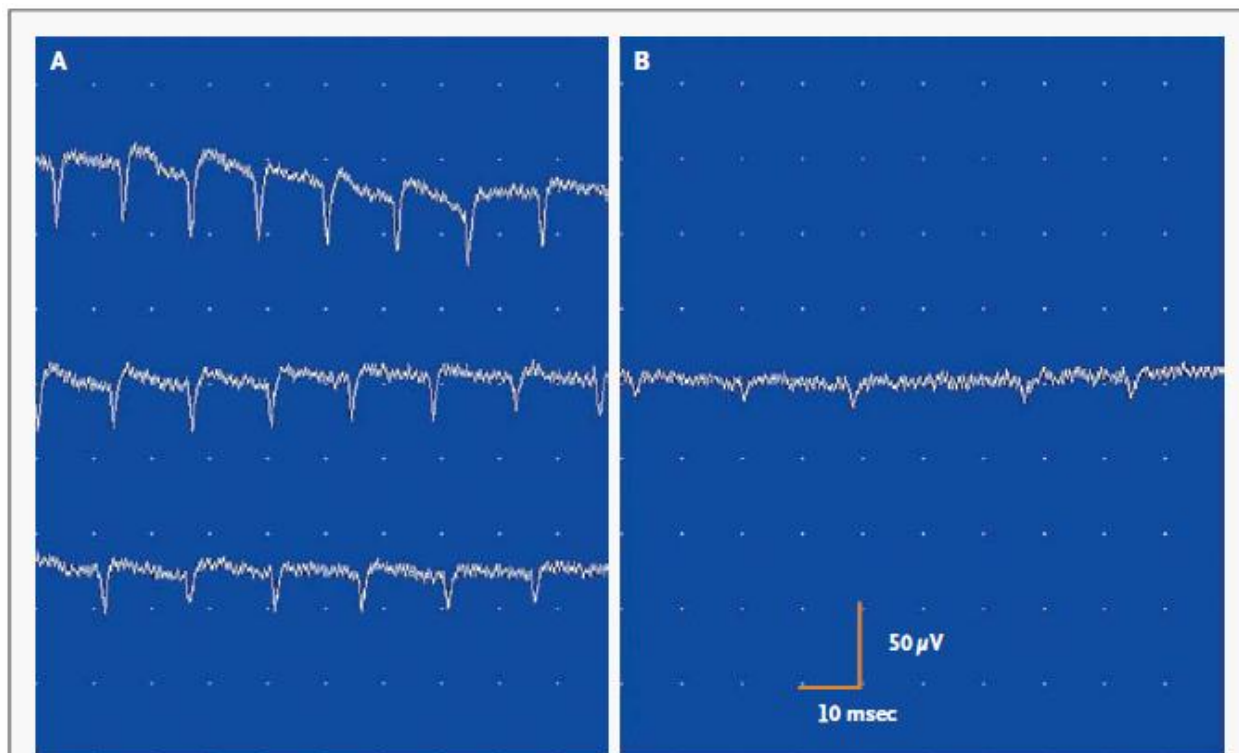
脱力分布：遠位筋優位であれば神経原性が、近位筋優位であれば筋原性、筋分節に局限した部分的な症状であればモーターニューロン障害が疑われる。本症例では当初は下肢のみで両側かつ遠位と近位両方に分布する症状を認め、その後上肢にも症状は進行した。近位、遠位両方障害を受けているので脱力分布からの病変部位特定は困難である。

**感覚神経障害**: 感覚神経を伴っていれば神経障害の可能性が高く、正常であれば筋原性、神経筋接合部位の障害、前角細胞の障害の可能性が高くなる。本症例では初発症状として感覚異常を認めたが、その後感覚症状に進展は認めず、神経学的所見にも異常を認めなかったことから運動ニューロンないしは筋肉の障害である可能性が高い。**腱反射**: 広範な神経障害では腱反射は低下から消失するが、筋原性では比較的保たれる。本症例では腱反射は瀰漫性に低下していた。ただし、本症例においては既往歴に糖尿病があり、末梢神経障害が背景にあったことを考えると今回の所見のみから今回のエピソードと所見との関連性について言及はできない。

<検査所見> CK 値、神経生理学的検査に注目

**CK 値**: 顕著に上昇していた。(37,479 U/l) 筋原性障害以外でここまで上昇することはまれである。

**神経生理学的検査**: 神経伝達速度検査では運動神経・感覚神経の機能を、EMG では各運動単位の構造と機能を評価する。神経伝達速度検査では神経機能はいずれも正常範囲内であった。EMG では上腕二頭筋と三角筋で異常所見が見つかった。(Figure 2)安静時には異常な自発電位と短く漸減性のミオトニー電位を認め、刺激時の運動単位電位では早期動員型で、持続時間の短縮、振幅低下、多相化を認めた。(ビデオ資料: [http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMcp1110052&aid=NEJMcp1110052\\_attach\\_1&area=](http://www.nejm.org/action/showMediaPlayer?doi=10.1056%2FNEJMcp1110052&aid=NEJMcp1110052_attach_1&area=))これらの所見は筋膜の易刺激性を示す。特に安静時の異常自発電位は炎症性のミオパチー、薬剤性ないしは壊死性のミオパチー、筋ジストロフィーと少数の先天的ないしは代謝性のミオパチーでしか見られない特徴的な所見である。



**Figure 2. Needle-Electrode Examination of Resting Biceps Muscle Showing Waning Myotonic Discharges.**

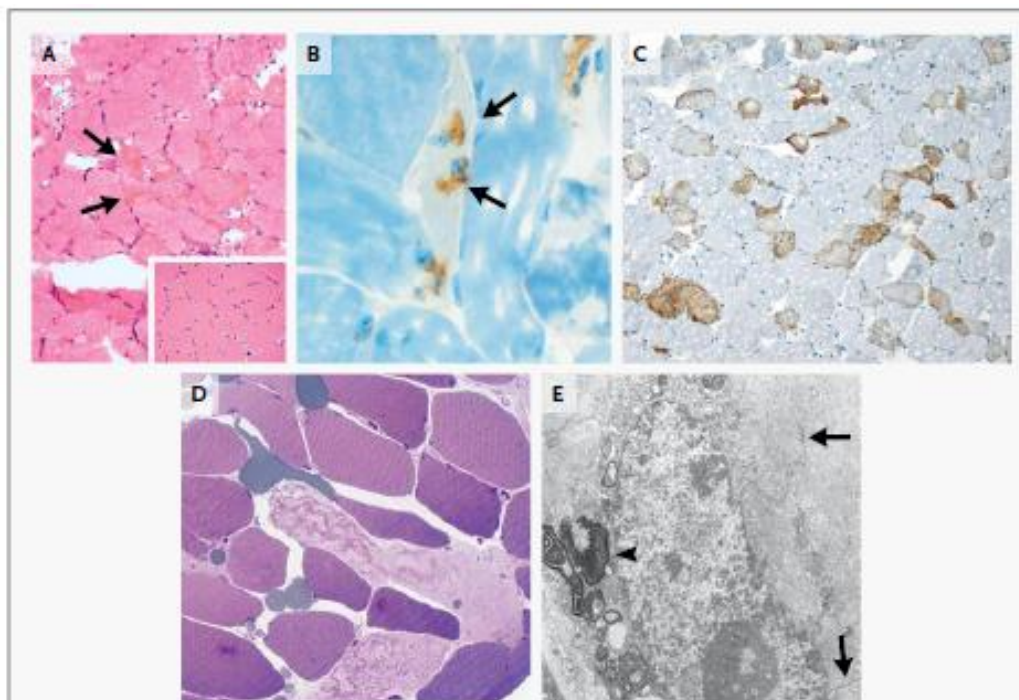
The first waveform (Panel A, top row) shows the onset of the myotonic discharge. Sequential waveforms show a decreasing rate and diminishing amplitude of the discharge over time (middle and bottom rows) to the end of the discharge (Panel B). The horizontal lines of dots denote time frame (10 msec between dots), and the vertical lines of dots denote amplitude (50  $\mu$ V between dots).

以上から①薬剤性ミオパチー②炎症性ミオパチー③スタチンによる免疫介在性壊死性ミオパチーが鑑別に挙げられる。

#### 【診断的手技】筋生検

筋繊維径が均一でなく、太さが多様になっており、炎症細胞の浸潤はなく、多数の壊死した筋繊維を認めた。

(Figure 3A)壊死繊維にはマクロファージの侵入を認めた。(Figure 3B)皮膚筋炎によく認められるMAC(Membrane-attack complex)を染めたところ、MACは壊死繊維のみに局限していた。(Figure 3C)筋細胞障害を示唆する横紋の消失を認めた。(Figure 3D)電子顕微鏡では筋細胞の破壊を示唆する筋細胞膜下と核周囲に壊れた膜の残骸とz帯の崩壊を認めた。(Figure 3E)



**Figure 3. Muscle-Biopsy Specimen.**

A frozen cross section of muscle from the patient (Panel A, hematoxylin and eosin) shows increased variation in fiber diameters as compared with a normal muscle (inset). Some fibers have no sarcolemmal nuclei (arrows; compare with fibers shown in inset), indicating myofiber necrosis. Immunostaining for the antibody CD68, a macrophage marker (Panel B), reveals macrophages invading a necrotic myocyte (arrows). Staining for membrane-attack complex (Panel C) highlights the necrotic fibers (brown) but does not stain the blood vessels, as would be seen in dermatomyositis or polymyositis. An Epon-embedded muscle section that was 1  $\mu\text{m}$  thick and fixed with glutaraldehyde and osmium tetroxide (Panel D) shows a loss of cross striations and sarcolemmal nuclei, as well as a mild infiltration of fat, features consistent with myopathy. An electron micrograph of a single muscle cell (Panel E) shows disintegration of the z bands (arrows) and the accumulation of membranous electron-dense material (arrowhead) beneath the sarcolemma and around the nucleus, indicating early stages of muscle-cell breakdown.

⇒スタチンによる非炎症性、壊死性のミオパチー

#### \*横紋筋融解症について

骨格筋の細胞が融解、壊死することで筋肉痛や脱力を生じる。細胞が障害される際に血液中に細胞内からミオグロビン、CK、Kなどの物質が流出し、血液生化学データに異常が生じる。ミオグロビンの上昇や電解質異常により、腎臓の尿細管が障害され、急性腎不全を呈したり、高K血症性心停止を示したり、多臓器不全を併発することもある。

主な原因としては次ページ table1 のようなものが挙げられる。今回は特に薬剤性の横紋筋融解症に注目する。

#### 薬剤性横紋筋融解症

PMDA で比較的頻度が高いとされている医薬品は、HMG-CoA還元酵素阻害薬、フィブレート系高脂血症薬、抗生物質(主にニューキノロン系)、抗精神病薬、抗パーキンソン病薬、麻酔薬・筋弛緩剤、低K血症などの電解質異常をきたす医薬品である。薬剤性の疾患の診断は除外診断となるため、同様の症状(筋肉痛、CK上昇)を示す他の疾患との鑑別が重要である。

**Table 1. Major Categories and Commonly Reported Causes of Rhabdomyolysis.**

Category	Commonly Reported Cause
Trauma	Crush syndrome
Exertion	Strenuous exercise, seizures, alcohol withdrawal syndrome
Muscle hypoxia	Limb compression by head or torso during prolonged immobilization or loss of consciousness,* major artery occlusion
Genetic defects	Disorders of glycolysis or glycogenolysis, including myophosphorylase (glycogenosis type V), phosphofructokinase (glycogenosis type VII), phosphorylase kinase (glycogenosis type VIII), phosphoglycerate kinase (glycogenosis type IX), phosphoglycerate mutase (glycogenosis type X), lactate dehydrogenase (glycogenosis type XI) Disorders of lipid metabolism, including carnitine palmitoyl transferase II, long-chain acyl-CoA dehydrogenase, short-chain L-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase, medium-chain acyl-CoA dehydrogenase, very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase, medium-chain 3-ketoacyl-CoA, thiolase† Mitochondrial disorders, including succinate dehydrogenase, cytochrome c oxidase, coenzyme Q10 Pentose phosphate pathway: glucose-6-phosphate dehydrogenase Purine nucleotide cycle: myoadenylate deaminase
Infections‡	Influenza A and B, coxsackievirus, Epstein-Barr virus, primary human immunodeficiency virus, legionella species <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> (pyomyositis), clostridium
Body-temperature changes	Heat stroke, malignant hyperthermia, malignant neuroleptic syndrome, hypothermia
Metabolic and electrolyte disorders	Hypokalemia, hypophosphatemia, hypocalcemia, nonketotic hyperosmotic conditions, diabetic ketoacidosis
Drugs and toxins	Lipid-lowering drugs (fibrates, statins), alcohol, heroin, cocaine
Idiopathic (sometimes recurrent)	

\* Rhabdomyolysis from this cause is associated with a crush syndrome-like mechanism.

† CoA denotes coenzyme A.

‡ In most cases, the mechanism is unclear.

スタチン服用者の 10-20%に起こり、その中でも CK が正常値の 10 倍以上も示すほどの重症例は 0.1-1.0%と報告されている。スタチン関連の横紋筋融解症が起こる危険因子には①併用薬(特にフィブレート系や Ca チャネル阻害薬)②高齢③甲状腺機能低下症④肝機能障害⑤BMI 高値があり、患者はこのうち 4 つを満たしていた。

スタチンによる横紋筋融解症は容量依存性である。そのため、スタチンの分解に関与する CYP450 を阻害する薬剤との併用でも症状が悪化する。本症例で使用されていたのは simvastatin であるが、この薬剤は CYP3A4 で代謝される。併用薬のうち amlodipine, doxazosin, finasteride もこの経路を使っており、さらに患者のリスクを高めていた。また、フィブレート系薬剤である gemfibrozil も使用されており、この薬剤との相互作用も重篤な横紋筋融解症を呈する一因であったと考えられる。

#### 【その後の経過】

患者の消化管機能は回復し、経鼻胃管と直腸チューブは入院 10 日目に抜去された。CK のレベルは次第に低下し、入院 15 日目の退院日には正常値へと戻った。筋力も徐々に改善を認めた。腎機能は改善せず、入院 11 日目に血液透析が開始された。退院後はリハビリテーションを行い、筋力は完全に改善したが、腎機能は末期腎不全にまで至り、現在も血液透析を受けている。

#### 【参考文献】

1. 松村理司「診察エッセンシャルズ」日経メディカル開発、2009
2. 山中克郎、澤田覚志「UCSF に学ぶできる内科医への近道」南山堂、2009
3. Xavier Bosch, M.D., Ph.D., Esteban Poch, M.D., Ph.D., and Josep M. Grau, M.D., Ph.D., Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury, N Engl J Med 2009; 361:62-72
4. 厚生労働省「重篤副作用疾患別対応マニュアル 横紋筋融解症」2006