8

膠原病由来の末梢神経障害の
リハビリテーション医学・医療Rehabilitation Medicine and Treatments of Peripheral
Neuropathy in Connective Tissue Diseases

長谷公隆*

Kimitaka Hase

Key words : 膠原病／末梢神経障害／血管炎／電気生理学的検査／リハビリテーション治療

要旨

膠原病に合併する末梢神経障害は、血管炎性ニューロパチー、絞扼性神経障害、神経根障害や薬剤性ニューロパチーなど多様であり、電気生理学的検査を含む注意深い神経診察を要する。合併頻度が高い血管炎性ニューロパチーの典型的な臨床症状は、急性～亜急性に発症する多巣性ニューロパチーであり、障害された神経領域の灼熱痛や腕神経叢、坐骨神経など近位部が障害される点が特徴である。重度な脱神経筋への運動負荷は終末発芽による神経再生を阻害するリスクがあるため、積極的な補装具処方によって機能を補いながら負荷量を管理し、神経再生環境を保つようにリハビリテーション治療を展開する必要がある。

はじめに

多臓器障害を特徴とする慢性炎症性疾患である膠原病では、多様な病態を背景にして、筋骨格系の疼痛をはじめさまざまな症状が現れる。神経系においては、精神症状を含む多彩な中枢神経系の障害が、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus : SLE）やベーチェット病で問題となる。加えて、末梢神経系においても、炎症によって神経栄養血管壁が破壊され、内腔が閉塞することで多発性の虚血性末梢神経障害が起こる。この血管炎性ニューロパチーは痛みを伴うことが多く、急性・亜急性の感覚・運動障害が時間をおいて散

在性に生じることから、膠原病の治療経過の中でその病態を見逃すことなく治療することが重要になる。以下に、膠原病および類縁疾患でみられる末梢神経障害の病態を概説し、リハビリテーション治療の要点を述べる。

血管炎性ニューロパチーの
病態と分類

血管炎は、血管壁における炎症性病変に起因する虚血や出血によって、全身のさまざまな臓器に機能障害をもたらす。その病態は、血管炎研究に関する近年の著しい進展を背景に、血管炎症候群（vasculitis syndrome）として体系化されている。血管径の名称を定義し、主に障害される血管径別によって血管炎症候群を分類した Chapel Hill Consensus Conference（CHCC）分類では、2012年改訂によって7カテゴリー・26疾患が定義されている¹⁾。これらすべての疾患に末梢神経障害が合併するわけではなく、75～300 μm の細動脈～小動脈

* 関西医科大学リハビリテーション医学講座
【連絡先】〒573-1191 大阪府枚方市新町 2-5-1
関西医科大学リハビリテーション医学講座
長谷公隆
E-mail : hasekim@hirakata.kmu.ac.jp
DOI : 10.2490/jjrmc.57.729

表1 ニューロパチーをきたす主な血管炎関連疾患 (文献3より引用)

<p>A. 原発性全身性血管炎</p> <p>I. 小血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・顕微鏡的多発血管炎* ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (Churg-Strauss syndrome)* ・多発血管炎性肉芽腫症* ・本態性混合型クリオグロブリン血症 (non-HCV) ・IgA 血管炎 (Henoch-Schönlein purpura) ・低補体蕁麻疹様血管炎 <p>II. 中血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・結節性多発性動脈炎 <p>III. 大血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・巨細胞性動脈炎 <p>B. 続発性全身性血管炎</p> <p>I. 膠原病</p> <ul style="list-style-type: none"> ・関節リウマチ ・全身性エリテマトーデス ・シェーグレン症候群・強皮症・混合性結合組織病 <p>II. 皮膚筋炎</p> <p>III. サルコイドーシス</p> <p>IV. ペーチェット病</p> <p>V. 炎症性腸疾患</p>	<p>C. 指定要因を有する血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・感染症 (HBV, HCV, HIV, CMV, ハンセン病, ライム病, HTLV-I, 伝染性紅斑) ・薬剤性 ・悪性腫瘍 ・ワクチン接種 <p>D. 末梢神経系の単臓器血管炎</p> <ul style="list-style-type: none"> ・非全身性血管炎性ニューロパチー <ul style="list-style-type: none"> －Wartenberg migratory sensory neuropathy －Postsurgical inflammatory neuropathy ・神経痛性筋萎縮症 (probably) ・有痛性糖尿病性根神経叢ニューロパチー <ul style="list-style-type: none"> －Predominantly lumbosacral －Predominantly thoracic －Predominantly cervical ・無痛性糖尿病性根神経叢ニューロパチー ・非全身性皮膚/神経血管炎性 <ul style="list-style-type: none"> －皮膚結節性多発動脈炎 －その他
---	---

* : 抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) 関連血管炎

HCV : hepatitis C virus, HBV : hepatitis B virus, HIV : human immunodeficiency virus, CMV : cytomegalovirus, HTLV-I : human T cell-lymphotropic virus-I

である神経栄養血管が障害されることで血管炎性ニューロパチーが発症する。病理組織学的には、炎症性細胞浸潤に加えて、フィブリノイド変性、内皮細胞や内弾性板、平滑筋細胞の障害、血管腔閉塞といった血管壁の障害がみられることが重要となる¹⁾。結果として、末梢神経組織の有髄神経を中心とした軸索変性、栄養血管の障害部位に合致した分節状、巣状の神経障害が起こる。糖尿病による神経根および神経叢の限局性 (非全身性) 末梢神経障害などでは、40 μ m 以下の微小血管炎 (microvasculitis) が関与する²⁾。Peripheral Nerve Society (PNS) は2010年に、血管炎による末梢神経障害を分類するガイドラインを提示したが¹⁾、CHCC分類の改訂を受けてCollinsとHadden³⁾は、PNSガイドラインに改訂を加えた血管炎性ニューロパチー分類を提唱している (表1)。膠原病および類縁疾患はニューロパチーをきたす血管

炎関連疾患として位置づけられるが、その病態は多様であり、血管炎による感覚性ニューロパチーのみの病態も報告されている⁴⁾。

血管炎性ニューロパチーの臨床症状 (表2)

血管炎に関連したニューロパチーの典型的な臨床症状は、急性～亜急性に発症する多巣性ニューロパチー (multifocal neuropathy) である³⁾。1～2週間で比較的急速に進行する末梢神経障害が複数の神経にみられたら、まず膠原病の血管炎性ニューロパチーを考慮する必要がある。膠原病および類縁疾患では神経束を栄養する細動脈～小動脈の虚血が原因となるため、しばしば肢の近位部の疼くような痛みが先行し、障害された神経領域の灼熱痛や支配筋の運動麻痺が起こる (図1-a)。数日～数週の経過で他の神経が障害を受けると、複数の神

表2 血管炎性ニューロパチーを示唆する臨床的特徴（文献2より引用）

- I. 末梢神経障害のエビデンス
 - a. 軸索性ニューロパチーの電気診断（対称性あるいは非対称性）

or
 - b. 末梢神経障害に典型的な臨床的身体所見

and
- II. 血管炎性ニューロパチーに典型的な臨床所見
 - a. 感覚-運動あるいは感覚障害（運動障害のみではない）

and
 - b. 経過中の多巣性あるいは非対称性パターン、そして神経圧迫や絞扼性障害あるいは神経根障害ではない

and
 - c. 以下（i, ii）のいずれか
 - i 追加臨床所見：1. 下肢優位 and 2. 疼痛性 and 3. 1つ以上の急性発症 or 進行速度の変動性 or 運動あるいは感覚障害の改善
 - ii 血管炎に合致する神経生検の組織病理学的所見

図1 多巣性ニューロパチーの進展に伴う臨床像の変化（文献3より引用）

血管炎性ニューロパチーでは、単ニューロパチーが複数の神経で発症する多巣性ニューロパチーを特徴とし、病初期は非対称性の臨床像を呈するが、経過とともにオーバーラップしてくると、対称性の多発性ニューロパチーとなる。

経の単ニューロパチー（mononeuropathy）がオーバーラップし（図1-b, c），進行すると多発性ニューロパチー（polyneuropathy）様の対称性の分布となる場合がある（図1-d）。したがって、単一の神経症状が重なり合うニューロパチーの分布を、より早い時期に捉えることが本症の診断につながる。一方、隣接する神経が障害された場合には、多発性ニューロパチーや神経根障害との鑑別を要する

こととなる。血管炎性ニューロパチーでは腕神経叢、腰神経叢や坐骨神経といった近位部での病巣を同定することが診断に役立つことから、電気生理学的検査を積極的に考慮し、遠位部と近位部障害の合併（combined distal and proximal pattern）を検索する必要がある³⁾。

血管炎以外を原因とする末梢神経障害

膠原病および類縁疾患に合併する血管炎性ニューロパチー以外の末梢神経障害では、絞扼性神経障害の頻度が高い。中でも手根管症候群が多く、滑膜炎、腱滑膜炎や関節変形による二次的な神経圧迫によって、関節リウマチ患者の約10%に合併する^{5,6)}。その他、圧迫による末梢神経障害の原因として、肘関節部の滑液嚢腫（尺骨および橈骨神経）、膝窩嚢腫（腓骨および脛骨神経）、腸腰筋滑液包炎（大腿神経）などがある。

SLEに合併する神経障害は、精神・神経症状を伴うSLE（neuropsychiatric SLE：NPSLE）と総称され、米国リウマチ学会はNPSLE中枢神経系12病型、末梢神経系7病型の19病型に分類した。末梢神経障害には、急性炎症性脱髄性多発神経根障害、神経叢障害、重症筋無力症、脳神経障害、自律神経障害、単・多発性単ニューロパチー、多発性ニューロパチーが含まれるが、前2者は比較的多くは感覚性あるいは感覚運動性の軸索型ニューロパチーを呈する^{7,8)}。加えて、灼熱痛などの痛みを伴う小径線維（A δ 線維およびC線維）ニューロパチーも比較的多く、下肢遠位に限局した軸索障害（length-dependent, small fiber neuropathy）と、さまざまな分布の神経性疼痛を呈して（non-length-dependent, small fiber neuropathy）後根神経節での障害が推測される2種類の病態が示唆されている⁷⁾。

シェーグレン症候群に伴うニューロパチーは、感覚性失調性ニューロパチー、失調を伴わない有痛性感覚性ニューロパチー、多発性単ニューロパチー、多発性脳神経障害、三叉神経障害、自律神経障害、神経根ニューロパチーなど多彩な病態を呈し得る⁹⁾。シェーグレン症候群に特徴的で頻度が高いのは、感覚性失調性ニューロパチー（sen-

sory ataxic neuropathy）であり、後根神経節へのT細胞やマクロファージ浸潤による大径神経節細胞の選択的脱落がその病態と考えられている。交感神経節へのT細胞浸潤もみられ、自律神経障害を呈する場合もある。シェーグレン症候群には原発性と二次性の病型があり、後者では関節リウマチやSLEによる血管炎が末梢神経障害の原因となっている可能性がある。

膠原病に対する生物学的製剤や免疫抑制薬による治療過程で、自己免疫性神経疾患が誘導される場合があるので留意しなくてはならない。TNF- α 阻害薬は、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーや多発性硬化症などを誘導し得る¹⁰⁾。免疫抑制薬であるタクロリムスは、末梢神経のミエリン抗原に対するT細胞活性を賦活して多巣性感覚運動性ニューロパチーを発症する場合があります。投与中は神経学的所見の注意深いモニタリングが必要である¹¹⁾。

末梢神経障害の診断と評価

膠原病患者に対する神経学的診察は、疾患由来の疼痛や筋力低下があることから、末梢神経障害の合併を疑いながら行う必要がある。病態と重症度によって治療方針を決める必要があり、電気生理学的検査を含めた診断・評価が重要になる¹²⁻¹⁴⁾。

1. 末梢神経麻痺の診断で留意すべき理学所見

筋力低下が存在する場合、その分布が末梢神経支配筋に一致すれば単ニューロパチーが疑われる。遠位側から近位側に向かって筋力を評価し、筋力低下の程度に格差があれば、両筋を支配する神経分岐部間での障害を疑う。血管炎性ニューロパチーでは、複数の単ニューロパチーが同時に現れることに留意する。一方、筋力低下が髄節支配に一致して分布していれば、神経根ニューロパチー

表3 膠原病に合併する主な末梢神経障害の電気生理学的検査所見

血管炎症候群	運動神経伝導検査	感覚神経伝導検査	針筋電図検査
多巣性ニューロパチー	CMAP 振幅低下 or 誘発不能	SNAP 振幅低下 or 誘発不能	障害部位より遠位の支配筋：安静時自発電位・運動単位の減少/神経原性変化
多発性ニューロパチー	CMAP 振幅低下 or 誘発不能（下肢優位）	SNAP 振幅低下 or 誘発不能（下肢優位）	下肢>上肢遠位筋：安静時自発電位・運動単位の減少/神経原性変化
感覚失調を伴わない 有痛性ニューロパチー		SNAP 振幅軽度低下 or 正常	
感覚失調性ニューロパチー		SNAP 振幅低下 or 誘発不能	
絞扼性神経障害	絞扼部位での伝導遅延 or 伝導遮断	絞扼部位での伝導遅延 or 伝導遮断	絞扼部位より遠位の支配筋：安静時自発電位・運動単位の減少/神経原性変化

MCV：運動神経伝導速度，SCV：感覚神経伝導速度，CMAP：複合筋活動電位，SNAP：感覚神経活動電位

が考えられる。同時に、膠原病による関節破壊や疼痛に伴う関節運動制限や廃用、腱断裂が筋出力の低下や筋萎縮の要因となっていないかを診察する。例えば、前骨間神経麻痺が疑われる場合には、長母指屈筋や深指屈筋に腱断裂がないことを、手関節から近位 5 cm の前腕橈側部の圧迫で指尖部の屈曲運動がみられることで確認する。同様に、下垂手については、手指屈曲位での手関節掌屈時に、手指の伸展運動がみられることで伸筋腱断裂がないことを確かめる¹²⁾。指屈筋腱滑膜炎は、関節リウマチでの手根管症候群の原因として重要であり、その局所的な圧痛や腫脹、指関節の運動制限を評価する。近位筋優位の筋力低下がみられる場合は、ステロイドミオパチーや筋炎の合併を考慮する。

感覚障害は神経病変を疑わせる重要な所見であり、たとえ腱断裂と診断されていても、末梢神経や髄節支配に一致して感覚障害があれば電気生理学的検査による精査を検討する。特別な症状はなく、詳細な感覚検査を行って初めて、足部の振動覚や痛覚の低下が判明することがある。遠位優位の感覚運動神経障害による異常感覚（paresthesia）は、こわばりや痛みと区別しにくい場合がある。絞扼

性神経障害ではしびれの放散を誘発するテストとして、絞扼部を軽く叩く Tinel 徴候や手関節掌屈位を保持させる Phalen 徴候（手根管症候群）が診断に役立つ。

2. 電気生理学的検査（表3）

神経伝導検査および針筋電図検査は、末梢神経麻痺の理学所見に基づいて、高位診断の確認と機能予後の評価のために行う。血管炎性ニューロパチーにみられる多巣性ニューロパチーは軸索変性による感覚運動神経障害であり、非対称性の複合筋活動電位（compound muscle action potential：CMAP）および感覚神経活動電位（sensory nerve action potential：SNAP）の振幅低下が典型的所見となる。脱髄性ニューロパチーとは異なり、伝導速度や誘発電位の時間的分散の異常は明らかでない。神経栄養血管が近位部で障害される場合が多く、その高位診断に針筋電図検査が有用になる。多発性ニューロパチーは軸索長依存性（length-dependent neuropathy）であり、対称的かつ下肢優位の CMAP，SNAP 振幅低下が主たる所見となる。振幅値は軸索変性の程度を反映するため、機能予後を考慮した運動負荷量の管理や装具療法の

選択に重要な情報を提供する。

感覚性ニューロパチーでは、SNAP 振幅低下がみられるが、しびれや疼痛の原因となる小径線維の障害は神経伝導検査では同定できない。

絞扼性神経障害は、絞扼部位の近位・遠位部での誘発電位波形・伝導速度の変化に基づいて診断される。神経の走行に沿って CMAP・SNAP の誘発ができれば、インチング法 (inching method) によって絞扼部位を限定することが可能であり、その遠位部での誘発電位が近位部でのそれよりも大きければ、手術などの治療による機能回復が期待できる。

膠原病に合併する末梢神経障害のリハビリテーション治療

血管炎性ニューロパチーでは、時間経過とともに複数の神経に麻痺が発症するため、その分布と重症度の診断に基づいた治療の展開が求められる。軸索変性が基本的な病態であり、その機能予後は残存神経線維数と障害高位によって決まる。残存神経からの発芽 (sprouting) によって、運動単位は最大 3~5 倍にまで拡大し、80%に相当する機能的損失を代償できる¹⁵⁾。しかし、脱神経された終末器官を再支配できる残存神経線維数が 20% 以下になると、残存する神経からの発芽に基づく機能代償は困難になる。障害を免れた神経線維数が多く、障害高位からの距離が短いほど機能回復が期待できる。一方、重度の脱神経筋への運動負荷は終末発芽による神経再生を阻害することから¹⁶⁾、過度な負荷を予防して神経再生環境を保つようにリハビリテーション治療を計画しなくてはならない¹⁷⁾。積極的な補装具処方によって機能を補いながら、神経再支配までの長期的な不使用 (learned non-use) を予防する。長距離の歩行や階段昇降による脱神経筋への負荷を軽減するために、腓骨・脛骨神経麻痺に対する短下肢装具や大

腿神経麻痺に対する膝装具などを適用する。処方の際には感覚障害への対処を十分に行う。遠位優位の下肢麻痺に対する歩行再建では、歩行効率を高めることが重要であり、下腿三頭筋による推進力が損なわれている場合には足関節固定 (rigid type) を原則とする。

上肢麻痺に対しては種々のスプリントが用いられるが、固定というよりは機能的な肢位を保持し、手の使用に基づく筋再教育を促す。手根管症候群では、手根管内圧を低く保つように、手関節屈曲位での物品把持や作業を管理し、必要に応じて手関節中間位で保持するスプリントを処方する。また、手指の間欠的な自動運動による手根管内の癒着除去、ミルキング効果による浮腫改善、神経束からの静脈還流増加を目的に、手指屈筋群とともに正中神経を滑走 (gliding) させる神経グライディングエクササイズが試みられる。神経障害によって変化した感覚入力パターンを新たに学習しなおす知覚再教育は、特に麻痺手の巧緻動作の習得に必須である。

おわりに

膠原病に合併する末梢神経障害は見過ごされていることが多く、それらが生活などに及ぼす影響を神経学的診察および検査によって明確にする必要がある。また、血管炎性ニューロパチーでは自律神経も障害される場合があり¹⁸⁻²⁰⁾、運動療法や生活指導においては、心臓自律神経障害の評価に基づくリスク管理も重要である。

本論文発表内容に関して申告すべき COI はなし。

文 献

- 1) Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, Guillevin L, Hadden RD, Heuss D, Léger JM, Notermans NC, Pollard JD, Said G, Sobue G, Vrancken AF, Kissel JT : Peripheral Nerve Society : Peripheral Nerve

- Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy : executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010 ; **15** : 176-184
- 2) Gwathmey KG, Tracy JA, Dyck PJB : Peripheral nerve vasculitis classification and disease associations. *Neurol Clin* 2019 ; **37** : 303-333
 - 3) Collins MP, Hadden RD : The nonsystemic vasculitic neuropathies. *Nat Rev Neurol* 2017 ; **13** : 302-316
 - 4) Seo JH, Ryan HF, Claussen GC, Thomas TD, Oh SJ : Sensory neuropathy in vasculitis : a clinical, pathologic, and electrophysiologic study. *Neurology* 2004 ; **63** : 874-878
 - 5) DeQuattro K, Imboden JB : Neurologic Manifestations of rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2017 ; **43** : 561-571
 - 6) Agarwal V, Singh R, Wiclaf, Chauhan S, Tahlan A, Ahuja CK, Goel D, Pal L : A clinical, electrophysiological, and pathological study of neuropathy in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2008 ; **27** : 841-844
 - 7) Toledano P, Orueta R, Rodríguez-Pintó I, Valls-Solé J, Cervera R, Espinosa G : Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus : Prevalence, clinical and immunological characteristics, treatment and outcome of a large cohort from a single centre. *Autoimmun Rev* 2017 ; **16** : 750-755
 - 8) Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J : Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus : clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; **66** : 1000-1009
 - 9) 小池春樹, 祖父江 元 : シェーグレン症候群と末梢神経障害. *Brain and Nerve* 2013 ; **65** : 1333-1342
 - 10) 桑原 聡 : 免疫抑制薬, 生物学的製剤. *神経治療学* 2008 ; **25** : 257
 - 11) 中瀬浩史 : 薬剤性末梢神経障害. *医学のあゆみ* 2014 ; **251** : 781-787
 - 12) Rosenbaum R : Neuromuscular complications of connective tissue diseases. *Muscle Nerve* 2001 ; **24** : 154-169
 - 13) 鈴木加奈子, 伊藤順子, 中山祐子, 富田由美子, 江上貴子, 小島 隼, 一山 智 : 膠原病患者における末梢神経伝導検査の検討. *医学検査* 2013 ; **62** : 685-692
 - 14) Perzyńska-Mazan J, Maślińska M, Gasik R : Neurological Manifestations of Primary Sjögren's Syndrome. *Reumatologia* 2018 ; **56** : 99-105
 - 15) Brown MC, Holland RL, Hopkins WG : Motor nerve sprouting. *Ann Rev Neurosci* 1981 ; **4** : 17-42
 - 16) Tam SL, Gordon T : Neuromuscular activity impairs axonal sprouting in partially denervated muscles by inhibiting bridge formation of perisynaptic Schwann cells. *J Neurobiol* 2003 ; **57** : 221-234
 - 17) 長谷公隆 : 末梢神経障害. 最新整形外科学体系 4 リハビリテーション (越智隆弘 総編集, 里宇明元 専門編集). 中山書店, 東京, 2008 ; pp 475-489
 - 18) Aydemir M, Yazisiz V, Basarici I, Avci AB, Erbasan F, Belgi A, Terzioğlu E : Cardiac autonomic profile in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2010 ; **19** : 255-261
 - 19) Syngle V, Syngle A, Garg N, Krishan P, Verma I : Predictors of autonomic neuropathy in rheumatoid arthritis. *Auton Neurosci* 2016 ; **201** : 54-59
 - 20) Goodman BP, Crepeau A, Dhawan PS, Khoury JA, Harris LA : Spectrum of Autonomic Nervous System Impairment in Sjögren Syndrome. *Neurologist* 2017 ; **22** : 127-130