トピックス I. 血管炎に伴うニューロパチー

血管炎に伴うニューロパチー

要 旨

血管炎性ニューロパチーは、末梢神経軸索の虚血による梗塞が本態である。生命予後には直結しない血管炎合併症であるため、不当に軽視される傾向がみられるが、一旦、梗塞に陥った末梢神経は容易には再生できず、治療の遅れた患者はADLの低下を一生負い続ける結果となる。的確な診断と速やかな治療開始のためには、まず本症であることを疑うこと、次いで、詳細な神経学的診察によって多発性単神経炎の存在を明らかにすることが重要である。

〔日内会誌 108：1517～1523, 2019〕

神田 隆

Key words 血管炎性ニューロパチー, 多発性単神経炎, CHCC2012, 抗好中球細胞質抗体, 神経生検

はじめに

糖尿病性ニューロパチー、遺伝性ニューロパチーをはじめとする多くの末梢神経障害は、四肢遠位部、左右対称性に感覚障害・運動障害のアクセントを有する、多発神経炎（ポリニューロパチー, polyneuropathy）と呼ばれる臨床表現型をとる。一般に、この障害分布は“手袋靴下型（gloves and stockings type）”として有名であるが、これは、末梢神経を構成するニューロンは、1つの細胞としては例外的に長い（例えば、下肢先端の位置覚を支配する後根神経節ニューロンの端から端までの長さは1 mを超える）ため、ニューロンのホメオスタシスが維持できなくなると細胞末端から障害されることによると考えられる。また、走行距離が長い神経（つまり、四肢遠位部の支配神経）ほど傷害を受ける頻度が確率論的に高くなることも、この左右対称・遠位部優位の障害パターンの原因となる。

本稿で扱う多発性単神経炎（マルチプルモノニューロパチー, multiple mononeuropathy）は、腓骨神経、尺骨神経等複数の主要神経幹が障害され、左右非対称の分布をとる病型である。多発神経炎と比較し、患者数は圧倒的に少ない。しかし、①この病型のニューロパチーであると診断することで、原疾患が高確率で絞り込めると同時に、治療介入可能な原疾患が少なくないこと、②頸椎疾患・腰椎疾患等と誤診されて治療の機会を逸している患者が多数存在すること、この2点は、内科臨床家として常に心していただきたいことである。本稿では、多発性単神経炎を来す代表的疾患である血管炎に伴うニューロパチーにつき、概説する。

1. どのような血管炎がニューロパチーを来たすか

小動脈～細動脈を主に障害する血管炎が多発

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

Neuropathy Update. Topics : I. Vasculitic neuropathy.

Takashi Kanda : Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, Japan.

表 多発性単神経炎を来す血管炎(CHCC2012による血管炎分類2012年版²⁾より、血管炎性ニューロパチーを来す疾患をカテゴリー別に列挙した)

大型血管炎 (large vessel vasculitis)
巨細胞性動脈炎 (giant cell arteritis)
中型血管炎 (medium vessel vasculitis)
結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa)
小型血管炎 (small vessel vasculitis)
好中球細胞質抗体関連血管炎 (antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis)
顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis)
多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis)
好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis)
免疫複合体性小型血管炎 (immune complex small vessel vasculitis)
クリオグロブリン血症性血管炎 (cryoglobulinemic vasculitis)
IgA血管炎 (IgA vasculitis)
多彩な血管を侵す血管炎 (variable vessel vasculitis)
Behçet病 (Behçet's disease)
全身疾患に関連する血管炎 (vasculitis associated with systemic disease)
ループス血管炎 (lupus vasculitis)
リウマトイド血管炎 (rheumatoid vasculitis)
サルコイド血管炎 (sarcoid vasculitis)
病因が判明している血管炎 (vasculitis associated with probable etiology)
C型肝炎ウイルス関連クリオグロブリン血症性血管炎 (hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis)
B型肝炎ウイルス関連血管炎 (hepatitis B virus-associated vasculitis)
梅毒関連大動脈炎 (syphilis-associated aortitis)
薬剤関連ANCA関連血管炎 (drug-associated ANCA-associated vasculitis)
癌関連血管炎 (cancer-associated vasculitis)

IgA : immunoglobulin A

性単神経炎の原因となる。これは、このサイズの血管が末梢神経の終動脈(terminal artery)となっているため、血管炎によって小動脈～細動脈が閉塞すると側副血行路を期待できず、末梢神経の梗塞へと一直線に病態が進むことによる¹⁾。

小動脈～細動脈を主に障害する血管炎の代表は、ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎に含まれる3疾患(顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis : MPA), 多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis : GPA) ならびに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA) である。このなかでも、EGPA

は末梢神経障害を来す確率が非常に高く、次いで、MPAが高率、GPAでの末梢神経障害の頻度はそれほど高くない。

多発性単神経炎を来す血管炎を表に列挙する。ANCA関連血管炎の他にも、多様な疾患が提示されていることに気付かれると思われるが、ここで注意していただきたいのは、いわゆる、古典的結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa : PAN) もこの表に含まれていることである。ANCA関連血管炎が疾患単位として確立する以前は、PANはMPAを含んだ疾患概念であり、過去の論文での“多発性単神経炎を呈したPAN”の多くはMPAであると解釈して大きな間違い

図1 各種血管炎で主に侵される血管径

(CHCC2012による血管炎分類2012年版²⁾ から転載，一部改変)

大型血管炎，中型血管炎ならびに小型血管炎で主に侵される血管径を図示する。

IgA：immunoglobulin A

ではない。現在，PANと診断される疾患はMPAを含まず，中型血管炎のカテゴリーに属しているが，一定の割合で小動脈～細動脈の閉塞を来し，多発性単神経炎を発症する。CHCC(Chapel Hill Consensus Conference) 2012分類²⁾(図1)で示している侵される血管の径は，あくまでも中心として障害される血管径であって，それぞれの疾患が侵す血管の径には大きなバリエーションがあることに注意したい。同じことが大型血管炎に属している巨細胞性動脈炎にも言え，同症は多発性単神経炎を来す重要な血管炎の1つである。ただし，大型血管炎と分類されている高安動脈炎，中型血管炎と分類されている川崎病の2疾患では，多発性単神経炎を発症することはない。

2. 血管炎性ニューロパチーはどのような症候を示すか

典型的な臨床像は，①左右差を有し，②四肢遠位部に障害のアクセントのある，③感覚＞運動型の，④亜急性に進行する多発性単神経炎である。

1) 左右差がある

血管炎は全身性疾患であるが，血管炎の病変は全ての小動脈～細動脈に均一に起こるわけではなく，patchyに，不連続性に発現する。従って，症状は左右同時，左右対称に起こることはなく，最初に右の下垂足が起こり，次の日には左の手首が背屈できなくなる，というような進行形態をとるのが典型例である。障害される神経は細かい分枝ではなく，右の腓骨神経，左の橈骨神経，左の深腓骨神経といったように，名前のある神経幹の支配領域の感覚障害・運動障

図2 80歳，男性，MPAに伴う血管炎性ニューロパチー症例の生検腓腹神経
神経上膜にある小動脈はフィブリノイド壊死を起こし，周囲には多数の炎症細胞の浸潤が認められる．典型的な血管炎の病理所見である．ヘマトキシリン・エオジン染色，Bar=50 μ m.
MPA：microscopic polyangiitis

害が起こるため，解剖学のアトラスをベッドサイドに置いて丹念に神経診察をすることで，比較的容易に多発性単神経炎の診断に到達できるようになる．ただし，慢性的に進行する症例では，個々の神経障害が加算平均され，一見，左右対称のポリニューロパチーのように見えることがあることに注意したい．

2) 四肢遠位部に障害のアクセントがある

近位筋が優位に障害される血管炎性ニューロパチーというものは存在しない．血管炎による小動脈～細動脈閉塞は，四肢近位部・遠位部を問わず，ランダムに起こり，近位部の神経幹も遠位部の神経幹も同等に梗塞のチャンスがあると考えてよい．この点には疑念を持つ読者も多いと思う．しかし，末梢神経は長い1本の軸索の集まりであることを考えてほしい．近位筋や四肢近位部の感覚を支配する軸索よりも，遠位筋・四肢遠位部の感覚を支配する軸索の方が長い距離を走行する．ランダムに起こる血管閉塞によって，長い軸索ほど梗塞を来す確率が高いことが，四肢遠位部に障害のアクセント

がある最大の理由である．

3) 感覚障害が運動障害より強い

感覚障害が運動障害に先行するのが一般的で，運動障害を伴わず，感覚障害のみが認められる症例にもしばしば遭遇する．一方，血管炎性ニューロパチーで純粋に運動障害のみを来すことはない．感覚障害を伴わない多発性単神経炎をみた場合，血管炎以外の疾患（例えば，多巣性運動ニューロパチー）をまず念頭に浮かべるべきである．罹患神経の支配領域に沿った強い痛みを伴うことも血管炎性ニューロパチーの大きな特徴の1つである．

4) 亜急性に進行する

数日～数週の単位で亜急性に進行する経過をとるのが典型例である．無治療で運動麻痺や感覚障害が回復することはない．急性期には，多くの例で全身性血管炎も同じように悪化し，発熱，体重減少等の全身症候とCRP（C-reactive protein）陽性，赤沈亢進等炎症マーカーの上昇を伴うことが多い．EGPAでは，喘息の悪化や著明な好酸球増多が多発性単神経炎の増悪と並行して観察される．ただし，数カ月単位でくすぶりながら悪化していく症例も稀ならず経験することは念頭に置いておきたい．

3. 血管炎性ニューロパチーをどのように診断するか

前述の臨床症候から血管炎性ニューロパチーを“疑う”ことが診断の第一歩である．血管炎性ニューロパチー診断のゴールドスタンダードは血管炎の病理学的証明で，これには腓腹神経生検が極めて有用である³⁾(図2)．腓腹神経生検に短腓骨筋生検を併せて施行することで(腓腹神経生検と同一の切開創で採取できる)，血管炎の検出率はさらに上昇する⁴⁾．

小動脈周囲のリンパ球浸潤や神経上膜の好酸

図3 74歳、女性、結節性多発動脈炎に伴う血管炎性ニューロパチー
右母趾、第2趾に潰瘍病変がみられる。

球浸潤（これはANCA陰性のEGPAで特徴的にみられる）は、ステロイド使用によって速やかに消退するため、生検は治療開始前に済ませておくことが望ましい。著者の施設では、血管炎性ニューロパチーの患者が外来を受診すれば、その日のうちに神経学的診察、電気生理学的検査と腓腹神経生検・短腓骨筋生検を完了し、同日夜にはステロイド投与が可能になる体制を整えているが、これはどの施設でも可能なことではない。少なくとも、亜急性に進行している症例では、治療前の生検施行にこだわらず、可及的速やかなステロイド投与による鎮火を行うことが鉄則であることを強調しておきたい。ステロイド治療開始後に採取した腓腹神経・短腓骨筋生検標本であっても、血管炎を推定し得る所見が見つかることが多い。丹念に探す努力が必要である。

電気生理学的検査も極めて重要である。末梢神経伝導検査で血管炎が見えるわけではないが、神経幹毎の障害の差異を明らかにし、それが急性の軸索変性であることが電気生理学的に証明できれば、血管炎の診断に大きく近づくこととなる。針筋電図も多発性単神経炎の証明に有用である。

多くの場合、脳脊髄液所見は正常である。血液検査は補助診断として役に立つ。特にANCA（MPO（myeloperoxidase）-ANCA, PR3（proteinase 3）-ANCA）の陽性は、ANCA関連血管炎を積極的に診断する手掛かりとなる。ANCA陰性で、炎症が末梢神経に局限する非全身性血管炎性ニューロパチー（non-systemic vasculitic neuropathy：NSVN）⁵⁾と呼ばれる病型があることはぜひ記憶しておいていただきたいが、基本的に血管炎は全身疾患である。CRP陽性、赤沈の亢進をはじめとする炎症所見や、EGPAでの好酸球増多やIgE高値は有用である。MPAを疑った際は、Cr, BUNの他、尿所見にも注意を払いたい。EGPAでは、胸部CT（computed tomography）、MRI（magnetic resonance imaging）で肺病変をチェックすることが重要である。皮膚所見にも注意を払いたい。血管炎の皮膚病変の詳細については他書に譲るが、小血管の血管炎では紫斑、丘疹、水疱ならびに浅い潰瘍の他に蕁麻疹様紅斑が、中型血管の血管炎では網状のリベド、皮下結節・硬結を伴う径1 cm前後の紅斑が重要である。いずれも下腿、足を中心に観察される⁶⁾。PANでは、趾先端の潰瘍もしばしば観察される（図3）。

4. 血管炎性ニューロパチーを どのように治療するか

血管炎性ニューロパチーの治療に関して、現時点でレベルの高いエビデンスは皆無に近く⁷⁾、“血管炎”に対する治療のregimenが血管炎性ニューロパチーの治療に援用されているのが現状である。比較的まとまった報告としては、1976～2004年の間に英国の2つの神経内科中核病院で蓄積された血管炎性ニューロパチー患者212例のうち、形態学的裏付けのある106例の治療に関する、Mathewらによって報告された後方視的研究がある⁸⁾。ここでは、106例中治療が行われた100例全例で副腎皮質ステロイドが投与され、うち54例でシクロホスファミ

ドが併用されている。フォローアップデータがあるのは93例で、Mathewらは、現在行われている副腎皮質ステロイドを中心とした治療戦略は、患者の生命予後や機能予後からほぼ満足すべきものであると結論し、早期にシクロホスファミドを含めた強化療法を行うことで、ニューロパチーの再発を抑えることが可能であると結んでいる。

本稿では、エビデンスを離れて、著者の私見を述べることにする。著者が血管炎性ニューロパチーの治療で重要と考えているのは次の3点である。

1) 可能な限り速やかに治療を開始する

血管炎性ニューロパチーは末梢神経の虚血性梗塞であり、時間との勝負である点は脑梗塞と何ら変わるところはない。急性に症状が進行する症例では、昨日は右足、今朝は左手、昼から左足といった具合に病変が次々と広がっていく。末梢神経は、一旦梗塞に陥っても、細胞体（前角細胞、後根神経節）が健常である限り、再生して軸索を伸ばしていくが、そのスピードは最良の環境を提供しても、最大1日0.8 mmと言われている。治療の遅れは患者のADL (activities of daily living) 不良に直結するため、血管炎性ニューロパチーを疑った場合には、速やかに治療を開始することが重要である。治療開始前に生検が終了していることが理想であるが、2日後にならないと手術室がとれない、術者が揃わないということであれば、躊躇なく、生検前の治療開始を選択する。十分量の副腎皮質ステロイド投与によって、多くの症例でとりあえず病勢の進行を食い止めることができる。

2) 十分量の免疫抑制薬を投与する

プレドニゾロン換算で体重kgあたり1 mg/日連日、1カ月はこの量で維持するのが原則である。ステロイドパルス療法を3日間行うのが適切であるかどうかについては議論があるが、著

者の施設では、ステロイドパルス療法を先行させ、その後に経口ステロイド療法を行うことが多い。

3) 原因疾患によって治療regimenを変える

全身合併症が併存する場合は、さらに強力な治療が必要となるが、生命予後不良因子を伴わない (five-factor score=0点) ANCA関連血管炎の場合、病態毎に次の(1)～(4)のような初期治療が考えられる。

(1) EGPA

プレドニゾロン1 mg/kg連日投与が原則である。軽症例（運動障害が目立たないもの）では、プレドニゾロン0.5 mg/kg連日でも十分コントロール可能な場合がある。

(2) MPA

プレドニゾロン1 mg/kg連日投与が原則である。

(3) GPA

ニューロパチーは、副腎皮質ステロイド単剤ではコントロールできないと最初から考えた方がよく、プレドニゾロン1 mg/kg連日投与＋シクロホスファミドパルス療法が推奨される。

EGPA, MPAに対しても、最初からシクロホスファミドパルス療法を行うことを推奨する意見もあるが、十分なエビデンスはない。前述のMathewらのケースシリーズ⁸⁾では、早期にシクロホスファミドを含めた強化療法を行うことで、ニューロパチーの再発をより良好に抑えることが可能であると結論付けているが、一方で、治療開始1年以内の死亡例9例のうち7例はシクロホスファミド併用患者であったとも記載されている。

EGPAについては、慢性期におけるIVIg (intravenous immunoglobulin) の有効性が報告されており⁹⁾、本邦では保険適用となっている。また、メボリズマブ (IL-5抗体) の有効性も示されており、今後、使用頻度が増加するものと思われる。

(4) NSVN

プレドニゾロン1 mg/kg連日投与が原則であ

る。軽症例（運動障害が目立たないもの）では、プレドニゾロン0.5 mg/kg連日でも十分コントロール可能な場合がある。急速に進行する例やプレドニゾロンの効果が十分でない場合は、シクロホスファミドやアザチオプリン、メトトレキサート等との併用が推奨されている。Collinsら¹⁰⁾は、シクロホスファミドパルス療法を主体としたプレドニゾロンとの併用療法を推奨しているが、軽症例の多いNSVNでシクロホスファミドを第一選択として推奨することに関しては、著者としては躊躇せざるを得ない。

上記4病型とも、初期のステロイド（プレドニゾロン0.5 mgないし1 mg/体重kg）は1カ月の連日投与を行い、その後、減量して6カ月間使用を継続することを原則とする。ただし、上記いずれのregimenについても、将来的には十

分なエビデンスを提供し得る臨床試験が必要であることを付記しておきたい。

おわりに

血管炎を背景とする多発性単神経炎は、決して珍しい疾患ではない。また、早期の診断と治療開始が患者の機能予後を大きく左右する点で、脳神経内科医や膠原病内科医だけではなく、全ての内科医が知っておくべき疾患である。多発性単神経炎は、神経診察で明らかにできる病態であることを改めて強調しておきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 神田 隆：血管炎性ニューロパチーの新しい分類と診断・治療. 臨床神経 54 : 1050-1052, 2014.
- 2) Jennette JC, et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 65 : 1-11, 2013.
- 3) 佐藤亮太, 神田 隆：臨床で役に立つ末梢神経病理の読み方・考え方 2. 血管炎性ニューロパチー. Brain and Nerve 71 : 531-536, 2019.
- 4) Said G, Lacroix C : Primary and secondary vasculitic neuropathy. J Neurol 252 : 633-641, 2005.
- 5) 小池春樹：Non-systemic Vasculitic Neuropathy. Brain and Nerve 68 : 233-241, 2016.
- 6) 石黒直子：血管炎における皮膚病変. Brain and Nerve 71 : 339-344, 2019.
- 7) 古賀道明：血管炎性末梢神経障害のevidence-based treatment. Brain and Nerve 68 : 243-251, 2016.
- 8) Mathew L, et al : Treatment of vasculitic peripheral neuropathy : a retrospective analysis of outcome. QJM 100 : 41-51, 2007.
- 9) Research Group for IVIg for EGPA/CSS in Japan : Intravenous immunoglobulin for chronic residual peripheral neuropathy in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) : a multicenter, double-blind trial. J Neurol 262 : 752-759, 2015.
- 10) Collins MP, et al : Nonsystemic vasculitic neuropathy : insights from a clinical cohort. Neurology 61 : 623-630, 2003.