血管炎性ニューロパチーの診断と治療

Vasculitic Neuropathy

竹下 幸男 神田 隆

Yukio Takeshita, M.D., Ph.D., Takashi Kanda, M.D., Ph.D.,

Key words :
ANCA
EGPA
GPA
MPA
multiple mononeuropathy

Spinal Surgery 34 (1) 20-24, 2020

はじめに

血管炎性ニューロパチーは全身性血管炎の中で末梢神経の終動脈となっている小～細動脈が炎症により発症する虚血性疾患である。末梢神経における「脳卒中」に相当する「時間との勝負」の救急疾患であり、first touchに携わる可能性がある整形外科、脳神経外科を含むすべての医師が知っておくべき疾患である。強い炎症所見を伴い、左右差を伴う四肢遠位部（下肢優位）に障害のアクセントがあり、強い痛みを伴う感覚＞運動性で階段状に急性に進行する多発性単神経炎の臨床像が典型像であり、日単位で末梢神経の終動脈が血管炎による虚血にいたるため、診断・治療が遅れると治療不可逆的な神経障害にいたってしまう一方で、治療介入が早いと数日で寛解することが期待できる。初診の神経学診察で解剖学的診断を行うことができれば、比較的容易に本症例を疑うことができるため、診察する医師の臨床力が問われる。本稿では、血管炎性ニューロパチーの基本概念、病態、臨床像について説明し、実際の診断、治療法について解説する。

血管炎性ニューロパチーとは

全身性血管炎の中で末梢神経の終動脈となっている小～細動脈が炎症により障害されることで血管炎性ニューロパチーを発症する。全身性血管炎は、主に障害される血管径が疾患によって異なっており¹⁾、この中で小～細動脈が障害される疾患が血管炎性ニューロパチーの原因となる（Fig. 1）。小～細動脈が障害される代表的な血管炎は抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA）関連血管炎が挙げられ、ANCA関連血管炎には、好酸球多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）、多発血

管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis : GPA）、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis : MPA）の3疾患があり、血管炎性ニューロパチーの主要疾患となる。ANCAは疾患マーカーとして有用であるだけでなく好中球表面に露出したmyeloperoxidase (MPO)やproteinase3 (PR3)に結合して白血球を過剰に活性化し、neutrophil extracellular traps (NETs)と呼ばれる蛋白分解酵素を含有しているクロマチン線維網が活性化した白血球から放出されることで血管内皮が障害され、血管炎が誘発されると考えられている²⁾。

血管炎性ニューロパチーの病理からみた病態

小～細動脈が炎症により障害されることで血管炎性ニューロパチーを発症する病態機序は血管炎性ニューロパチーの病理所見から、①末梢神経支配血管での血管炎性動脈閉塞による虚血、②神経束内浮腫による軸索虚血の進行の2つの病態が想定されている。

1) 末梢神経支配血管での血管炎性動脈閉塞による虚血

血管炎性ニューロパチーでは中小血管にフィブリノイド変性、内弾性板の断裂所見、血管の閉塞像、血管周囲に多数の炎症細胞浸潤を伴う血管炎所見が確認される（Fig. 2）。中小血管は末梢神経の栄養動脈であり終動脈となっているため、この血管で血管炎による閉塞が起これると側副血行路からの血液供給が期待できないため虚血性末梢神経障害にいたるとされている。実際に血管炎性ニューロパチーにおける神経束の病理では、Fig. 3の黒線で囲った部位とそれ以外の部位で残存する有髄線維密度に差異がみられ、この所見は黒線で囲った部分の終動脈が閉塞されたことを裏づける所見となっている。

山口大学大学院医学系研究科臨床神経学／Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

連絡先：〒755-8505 宇部市南小串 1-1-1 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 竹下幸男 [Address reprint requests to : Yukio Takeshita, M.D., Ph.D., Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minamikogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8505, Japan]

Fig. 1 血管径と各血管炎の位置づけと末梢神経の終動脈の関係
(CHCC2012 による血管炎分類 2012¹⁾ から一部改変して転載)

Fig. 2 血管炎性ニューロパチーの血管炎像
神経上膜にある小血管▲と➡では血管周囲に多数の炎症細胞浸潤を伴う。▲の血管ではフィブリノイド壊死をきたしており、血管内腔が狭窄している。➡の血管では血管内腔は閉塞している。
HE 染色, Bar = 100 μ m

2) 神経束内浮腫による軸索虚血の進行

この病態は、末梢神経の過剰な浮腫を避けるための解剖学的特徴に基づいている。末梢神経の血行動態は、神経上膜にある栄養血管が神経内鞘を通過し神経束に入る。その際に神経周膜をまっすぐ進入するのではなく斜めに入る構造をとることが知られている³⁾。血管炎による末梢神経障害の急性期には軸索・髄鞘の崩壊による炎症惹起によって著明な浮腫をきたす。浮腫によって神経

内鞘内の圧は急激に上昇するが、これを放置すると神経内鞘内圧は際限なく上昇し、最終的には頭蓋内圧亢進時の脳ヘルニアと同じヘルニアが末梢神経組織に起こってしまう。これを避けるために末梢神経では、神経内鞘内圧が上昇した際には斜めに入る流入血管をチェックバルブのように圧迫して血流を止める機構をもっている。しかしながら、血管炎による高度の浮腫が出現した場合には、このチェックバルブ機構により流入する栄養血管の血流量は減少するため、神経束内の虚血はさらに進行する (Fig. 4)。

血管炎性ニューロパチーの臨床像

先ほど血管炎性ニューロパチーでは、末梢神経の終動脈となっている小～細動脈で炎症が起こり、神経束が虚血に陥ること軸索障害が誘発される病態について説明してきたが、血管炎性ニューロパチーの臨床像はこの虚血病態が全身の血管に引き起こされることで出現すると考えると理解しやすい。一般的に典型的な血管炎性ニューロパチーは、左右差を伴う四肢遠位部 (下肢優位) に障害のアクセントがあり、強い痛みを伴う感覚>運動性で階段状に急性・亜急性に進行する多発性単神経炎の臨床像を呈する。血管の炎症は局所的に不連続に起こるため、障害される神経は左右非対称性に階段状の経過をとる。さらに、血管の炎症がランダムに誘発されること

Fig. 3 末梢神経支配血管の血管炎による虚血性変化

a: 血管炎性ニューロパチー, b: 健常 control.

血管炎性ニューロパチーでは神経束内の高度の浮腫と有髄神経線維の脱落がみられ、黒線内外で神経束内でみられる有髄神経線維密度が異なっている。
エポソニ包埋トルイジンブルー染色

Fig. 4 末梢神経の浮腫による神経束の虚血の病態

末梢神経の栄養血管は神経周膜を斜めに貫いており、神経束内での虚血や炎症での浮腫による神経内鞘内圧の上昇によって栄養血管が狭窄し、神経束内の虚血が進行する。

エポソニ包埋トルイジンブルー染色

から、長い軸索をもつ神経ほど障害される確率が高くなり、近位よりも遠位、上肢よりも下肢での障害が強くなる。また、感覚障害が運動障害に先行することが多く、罹患神経の神経支配に沿った強い痛みを伴うことが特徴の1つとなっている。

血管炎性ニューロパチーの診断

血管炎性ニューロパチーはこれまでも述べてきたように、末梢神経における「脳卒中」に相当する「時間との勝負」の救急疾患であり、first touchの可能性があるすべての医師が知っておくべき重要な疾患であるため、血

管炎性ニューロパチーの病態と臨床像に沿った解剖学的診断に基づく適切な診察と時間的無駄のない効率的な検査によって、速やかな診断が達成される。当施設では、休日の急患であっても血管炎性ニューロパチーを疑う患者が受診すれば、血液検査、電気生理学的検査、画像検査、神経筋生検、凍結固定標本の評価までを受診当日に行い、同日中に血管炎性ニューロパチーと診断して、夜にはステロイド治療を開始できる体制をとっている。

1) 血管炎性ニューロパチーの診察

前項で、血管炎性ニューロパチーは、末梢神経の終動脈でのランダムな血管炎の結果、左右差を伴う四肢遠位

部（下肢優位）に障害のアクセントがあり、強い痛みを伴う感覚＞運動性で階段状に急性に進行する多発性単神経炎を呈する臨床像が典型的であることを述べてきた。初診の段階で first touch の医師は、この特徴が患者にないかを確認し、少しでも炎症性の質的診断が疑われる場合には、まず本症例を疑うことが重要となる。ただし、単に左右差や下肢遠位部優位の感覚＞運動性障害の臨床像だけでは、脳、脊髄、神経根が障害される他疾患が多く含まれるため、初診の段階で各末梢神経の支配筋と感覚領域を想定した丹念な神経診察を行い、多発性単神経炎または単神経炎の解剖学的診断を行うことが患者の早期治療につながる。なお、慢性経過で多発性単神経炎が高度に進行した症例や一部の EGPA においてはポリニューロパチー型の臨床像をとることがあるため、左右非対称性の臨床像をとらずポリニューロパチー型の障害分布が血管炎性ニューロパチーを否定する根拠にはならないことに注意が必要である。外来初診で十分な解剖学的診断を行わず、安易に頭部・脊椎 MRI による画像検査を優先させると、再診時には多発性単神経炎はさらに拡大しているだけでなく不可逆的な末梢神経障害にいたってしまい、患者は ADL の低下を一生負うことになる。また、他臓器での ANCA 関連血管炎患者の診察は慢性疾患の要素が強いが、血管炎性ニューロパチーを発症した場合には、直ちに急性期疾患に切り替わることを念頭に置いてほしい。さらに、血管炎における神経症状は全身性血管炎の 1 つの症状として出現することが多いが、患者は全身症状と末梢神経障害が同じ原因であるとは思っておらず、ほかの全身症状を訴えることは少ない。全身性血管炎での他臓器での障害は、心臓、肺、腎臓など生命維持に重要な臓器での障害を呈することが多いため、患者の主訴である「しびれ」や「脱力」だけでなく、他臓器障害の有無についても積極的な問診・診察を行う必要がある。特に診察時の皮膚所見は血管炎を証明する生検につながるため注意を払う必要がある。小血管の血管炎では紫斑、丘疹、水疱ならびに浅い潰瘍のほかに尋麻疹様紅斑がみられ、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、下肢を中心に確認される⁴⁾。

2) 血管炎性ニューロパチーの検査の進め方

多発性単神経炎または単神経炎の解剖学的診断がつけば、必ず血管炎性ニューロパチーを疑い、できるだけ当日中に診断治療を行うための効率的な検査を進めることが重要となる。全身性血管炎であるため、心臓、肺、腎臓などの生命予後に関する臓器障害を併発していることが多く、生命予後不良因子の five-factor score⁵⁾の確認、

皮膚を含めた全身の診察、血液検査、電気生理学的検査、CT などの画像検査、各生検部位から可能な限り生検を行い確定診断につなげる。

血液検査では、CRP 上昇や赤沈亢進などの炎症反応を伴い、EGPA では好酸球増多や高 IgE 血症を認め、MPA では Cr, BUN, 尿所見を確認する。ANCA については、MPA では MPO-ANCA が 90%, PR3-ANCA が 3%, GPA では PR3-ANCA が 45%, MPO-ANCA が 55%, EGPA では MPO-ANCA が 40%, PR3-ANCA が 3% の陽性率となっており、ANCA 陽性は診断根拠の 1 つとなる⁶⁾。ただし、通常は結果が判明するまでに数日かかるだけでなく、ANCA 陰性例の血管炎性ニューロパチーは多数存在することから（EGPA では半数が陰性）、早期治療の段階で ANCA の結果を待つ必要はない。

電気生理学的検査では末梢神経伝導検査と針筋電図を行う。末梢神経幹の障害の差異や急性の軸索変性を電気生理学的に示し、急性の軸索障害型多発性単神経障害の証明に有用である。また、重要な治療のメルクマールの 1 つとなるため治療効果判定に用いることができる。

生検は、血管炎性ニューロパチーの確定診断には必須の検査で、確定診断を行わないまま治療を行うと、治療反応性に乏しい場合や再燃時に次の治療選択が困難になる。ただし、諸事情で施行に数日かかるのであれば、生検前の治療開始を行ってもよい。生検部位は腓腹神経のほかに、皮膚、腎臓、肺、筋肉など障害を有する臓器で可能な限り複数箇所で行うことが望ましい。腓腹神経から生検する場合には、短腓骨筋の生検を同時に行うことで診断率が上昇する⁷⁾。

血管炎性ニューロパチーの治療

血管炎性ニューロパチーの治療に関して、現時点で高エビデンスの研究は皆無に近く⁸⁾、全身性血管炎に対する治療が血管炎性ニューロパチーの治療として行われているのが現状である。しかし、全身性血管炎における他臓器の病態と異なり、血管炎性ニューロパチーでは虚血性の進行で容易に不可逆的障害に進行するため、できるだけ早く、できるだけ分量の即効性のある寛解導入療法を開始することが重要となる。さらに神経診察所見、血液検査、電気生理学的検査など複数のメルクマールを設定し、複数の視点から治療効果判定を行う必要がある。

当施設においては、上述した神経束内の高度の浮腫による虚血状態を直ちに解除する目的でステロイドパルス療法を先行させる。しかし、ステロイドパルス療法のみでは血管炎性ニューロパチーでは早期に再燃・再発することが多いため、ステロイドの内服治療が不可欠であ

り、プレドニゾロン換算で1 mg/kg/日で開始し、1カ月間は維持することを原則としている。ただし、EGPAの運動障害が目立たない軽症例ではプレドニゾロン0.5 mg/kg/日でもコントロール可能な場合がある一方で、GPAを疑う場合にはプレドニゾロン単剤ではコントロールできないことが多く、プレドニゾロン1 mg/kgとシクロホスファミドパルスが推奨される⁹⁾。第一選択薬で寛解が得られない例や効果不十分例では、EGPAやMPAについても速やかにシクロホスファミドパルスを行う。EGPAでは、ステロイドによる適切な治療を行っても十分な効果の得られない場合において、IL-5抗体のメモリズマブが最近保険適用となっており、急性期の寛解導入時での治療効果については症例の蓄積が待たれる。

維持療法としては、プレドニゾロン10 mg/日以下を目標に漸減し、少なくとも発症から2年は継続しながら慎重に再燃兆候がないかを確認していく。再燃を認めたりシクロホスファミドパルスを併用した症例については、アザチオプリンやメトトレキサートを追加する。また、EGPAにおいてはメモリズマブ投与を行い、プレドニゾロンの維持量の減量または中止を目指す。EGPAのプレドニゾロンによる寛解導入療法後でも十分な効果が得られない場合には、病態ははっきりしない点があるがIVIgの有効性が報告されており⁹⁾、本邦で保険適用となっている。

おわりに

血管炎性ニューロパチーは決して珍しい疾患ではないが、日常診療で多数の「しびれ」や「脱力」を主訴とする患者の中から早期に本症例を見つけ出すには、血管炎性ニューロパチーの病態理解、臨床像に沿った解剖学的診断に基づく適切な診察と時間的無駄のない効率的な検査による臨床力が必要とされる。当施設への発症から紹

介受診までの平均期間は1カ月程度であり、発症当日から発症後1年以上経過した症例までさまざまであり、当然1カ月以上経過した症例では急性期治療による末梢神経の改善は望めない。血管炎性ニューロパチーは末梢神経における「脳卒中」に相当する「時間との勝負」の救急疾患である。First touchに携わる可能性があるすべての医師が知っておくべき重要な疾患であり、本稿をきっかけに少しでも多くの患者の末梢神経障害が救われることを切に願う。

文 献

- 1) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al : 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 65 : 1-11, 2013
- 2) Nakazawa D, Masuda S, Tomaru U, et al : Pathogenesis and therapeutic interventions for ANCA-associated vasculitis. *Nat Rev Rheumatol* 15 : 91-101, 2019
- 3) Mizisin AP, Weerasuriya A : Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol* 121 : 291-312, 2011
- 4) 石黒直子 : 血管炎における皮膚病変. *Brain and Nerve* 68 : 233-241, 2016
- 5) Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al : The Five-Factor Score revisited : assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 90 : 19-27, 2011
- 6) ANCA 関連血管炎診察ガイドライン (2017 年改訂版)
- 7) Said G, Lacroix C : Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 252 : 633-641, 2005
- 8) 古賀道明 : 血管炎性末梢神経障害の evidenced-based treatment. *Brain and Nerve* 68 : 243-251, 2016
- 9) 神田 隆 : 血管炎に伴うニューロパチー. 日内会誌 108 : 1517-1523, 2019
- 10) Reserch 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