

## 症例報告

## ミノサイクリン長期投与による血管炎性ニューロパチー

小川 暢弘<sup>1)3)</sup> 川合 寛道<sup>1)\*</sup> 山川 勇<sup>1)</sup>  
真田 充<sup>1)</sup> 杉本 俊郎<sup>2)</sup> 前田 憲吾<sup>1)3)</sup>

要旨：症例は70歳の女性である。右人工股関節置換術後、感染がうたがわれ、入院8カ月前より、ミノサイクリン(MINO)100mg/日の内服を開始。3カ月前に下血があり、発熱・関節痛が出現、1カ月前より非対称性に四肢の異常感覚、下腿腫脹が出現し、さらに右下垂足を呈したため入院した。血清検査では、炎症反応高値、抗核抗体陽性であり、電気生理学的検査にて多発性単神経障害をみとめた。腓腹神経生検にて有髄神経線維の脱落、軸索変性像、中型動脈の閉塞をみとめた。症例は結節性動脈周囲炎の診断基準を満たしたが、MINOを中止後、直ちに症状が改善し、薬剤性血管炎性ニューロパチーと診断した。本病態の神経組織は既報に近く貴重と考えられた。

(臨床神経 2010;50:301-305)

Key words：ミノサイクリン、薬剤性血管炎、血管炎性ニューロパチー、結節性動脈周囲炎

## はじめに

ミノサイクリン(MINO)は、細菌における蛋白合成を阻害するテトラサイクリンの半誘導体であり、臨床において幅広く使用されている。とくに皮膚科領域における座瘡治療や、整形外科領域における感染症およびリウマチにおけるdisease modifying drugとして汎用されている。MINOの副作用として、嘔気、嘔吐、眩暈のほか、日光過敏やSteven-Johnson症候群に代表される重篤な皮膚アレルギー反応、まれなものとしてはdrug induced lupus (DIL) や自己免疫性肝炎、血管炎などの報告がある<sup>1)~3)</sup>。今回、われわれはMINO長期投与にともなう血管炎性ニューロパチーを呈したと考えられる症例を経験した。症例はPNの診断基準を満たし、腓腹神経生検にて軸索変性の所見とともに中型動脈の閉塞の所見をみとめた。薬剤性血管炎は原因薬剤の中止のみにて臨床症状が改善するため、疾患概念の認識が重要である。また、既報にMINOにともなう血管炎性ニューロパチーの生検組織の報告はなく、同症の病態を考察する上で貴重であると考えられたため報告する。

## 症 例

症例：70歳、女性

主訴：数カ月間持続する発熱、四肢の異常感覚、右下垂足による歩行障害

既往歴：67歳時、糖尿病（グリメピリド1mg内服中）。

生活歴：特記事項なし。

家族歴：父が糖尿病、姉が高血圧、兄が糖尿病、高血圧。

現病歴：入院3年前に変形性股関節症のため右人工股関節置換術を受けたが、その2年後に人工関節亜脱臼を生じ、再置換術が施行された。亜脱臼の原因として、感染がうたがわれたため、入院8カ月前よりMINO100mg/日の内服を開始した。入院3カ月前に数回の下血が出現し、近医にて内視鏡的止血術が施行された。以後、下血はみとめなかったが、全身倦怠感、微熱が出現し、その間に約7Kgの体重減少をみとめた。入院1カ月前より右手第2~4指、左手第2~4指、左下肢、右下肢の順に非対称性にしびれ感が出現。さらに、両側下腿に腫脹・熱感、四肢の関節痛が出現し、入院2日前より右下垂足となり歩行困難となったため当科に紹介され入院となった。

入院時現症：身長151.0cm、体重55kg（入院前半年間で7kgの体重減少）。血圧131/75mmHg、体温38.5℃。眼、口腔内に異常なく、表在リンパ節腫脹をみとめず、胸腹部診察所見に異常はなかった。両下腿以下に浮腫、両側足関節腫脹をみとめ、両膝関節痛を自覚していた。その他、皮疹、皮下結節などをみとめず、Raynaud症状もみとめなかった。神経学的には、意識清明であり、高次脳機能、脳神経系、協調運動において異常所見をみとめなかった。運動系では、徒手筋力試験(MMT：右/左)において、三角筋5-/5、上腕二頭筋5-/5、上腕三頭筋5-/5、総指伸筋4/5-、母指対立筋・小指対立筋4/4、握力7kg/7.5kg、大腿四頭筋4/4、大腿屈筋5/5、前脛骨筋0/5、腓腹筋5/5であった。感覚系においては、両1~5手指の

\*Corresponding author: 滋賀医科大学附属病院神経内科〔〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町〕

<sup>1)</sup> 滋賀医科大学神経内科

<sup>2)</sup> 同 腎臓内科

<sup>3)</sup> 現 国立病院機構滋賀病院神経内科

(受付日：2009年10月8日)

Table 1 Peripheral nerve conduction study.

Nerve	Segment	CMAP (mV)	MCV (m/sec)	DL (msec)	F-frequency (%)	F-latency (msec)
R. median	wrist	2.5		4.7	15	31.1
	elbow	2.2	71.8			
R. ulnar	wrist	5.4		2.4	80	26.1
	below elbow	6.6	75.9			
	above elbow	5.7	68.4			
R. tibial		not evoked				
L. tibial	ankle	3.3		5.2	0	
	knee	0.9	40.8			
R/L peroneal		not evoked				

Nerve	Segment	SNAP ( $\mu$ V)	SCV (m/sec)	DL (msec)
R. median	wrist	2.2	25.3	3.2
	elbow	2.7	36.9	
R. ulnar	wrist	44.6	50.5	2.2
	below elbow	17.4	65.6	
	above elbow	15.5	66.1	
R/L sural		not evoked		

CMAP; compound motor action potential, DL; distal latency, MCV; motor conduction velocity, SNAP; sensory nerve action potential, SCV; sensory conduction velocity

MP 関節より末梢および両側下肢足関節以下に異常感覚をみとめた。触覚および温度覚は右足関節以下で低下、上肢・左下肢は正常であった。C128Hz 音叉をもちいた振動覚は上肢 15 sec/13sec、下肢 7sec/9sec であった。右第 1 足趾については全感覚脱失をみとめた。腱反射は両側アキレス腱反射の消失をみとめたが、他部位は正常であった。歩行は右下垂足および関節痛のため困難であったが、立位は可能であった。

入院時検査所見：血算、凝固系は白血球分画もふくめ正常であった。肝機能、腎機能、脂質、甲状腺機能は異常所見をみとめなかった。HbA1c 6.9% で、尿検査は正常であった。炎症反応は CRP 4.54mg/dl、赤沈 79.5mm (1 時間値) と高値であった。補体低下はみとめなかった。抗核抗体 320 倍と上昇し、抗セントロメア抗体および抗 ssDNA 抗体が陽性であったが、P-ANCA、C-ANCA、抗 RNP 抗体、RF、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、ループスアンチコアグラントはすべて陰性であった。また、ビタミンの異常はなく、ACE 12.3IU/l であった。髄液検査は異常をみとめなかった。神経伝導検査は、四肢において振幅低下を主体とする異常があり、右脛骨神経、両側腓骨神経は M 波の誘発がえられなかった。左脛骨神経においては伝導ブロックと取れる所見をえたが、時間的分散はみとめず、振幅低下が主体であったため pseudo-conduction block がうたがわれた。また、右正中神経にて M 波振幅低下、F 波導出頻度の低下、F 波最短潜時の延長をみとめた。一方、尺骨神経の異常は軽度であった。感覚神経においても右正中神経振幅低下をみとめたが、尺骨神経は正常であった。腓腹神経は誘発が困難であった (Table 1)。

入院後経過：経過および検査所見から、患者の神経症状は多発性単神経障害に矛盾しないものであると考え、入院第 3 病日、左腓腹神経生検を施行した。

組織所見：H.E 染色では、神経束周囲および血管周囲の炎

症細胞の浸潤はみとめなかったが、閉塞した中型相当の動脈が観察された。Elastica-van-Gieson 染色にて本動脈の内板の破綻はみとめなかったが、血管内皮の増生および膠原線維を主体とする組織による内腔閉塞の像がえられ (Fig. 1A)、血管炎の癥痕期として矛盾しない所見であった。また、神経組織のエポソニ包埋トリジンブルー染色では有髄神経線維の中等度脱落をみとめた。有髄神経線維密度は、5,221 本/mm<sup>2</sup> と低下しており、ヒストグラムでの二峰性は保たれているものの小径、大径線維ともに線維密度の低下をみとめた<sup>4)</sup> (Fig. 1B)。解きほぐし標本では 45 本の神経線維を観察し、Dyck の Condition 分類において A 5 本 B 4 本 C 0 本 D 8 本 E 10 本 Remnant 18 本であり、比較的髄鞘の保たれている線維と myelin ovoid が散見される線維が混在しており、軸索変性主体の像であると考えられた (Fig. 1C)。

治療経過：MINO による血管炎の可能性が考えられたため、入院後直ちに同薬剤を中止したところ、数日で発熱、炎症反応は改善した。しかし、右下垂足、下肢のしびれ感が残存していたため、障害の早期の改善を期待し、患者の同意をえた上で第 12 病日からメチルプレドニゾロン 40mg を開始した。その後も臨床症状は徐々に改善した (Fig. 2)。退院約 3 カ月後にステロイドを漸減中止、発症後約 1 年の経過においても炎症反応の再燃はない。下肢筋力低下、右下垂足も改善し、自力歩行および踵、つま先立ちもふくめすべて可能となった。感覚異常については、しびれ感は右手正中神経領域、右足背に残存し、右第 1 足趾の痛覚が軽度低下しているが他の感覚は正常化した。自己抗体検査では抗核抗体が 80 倍と軽度の上昇をみとめるが、抗セントロメア抗体は陰性化した。また、本症例においてミノサイクリンに対するリンパ球幼弱試験を施行したが、結果は陰性であった。

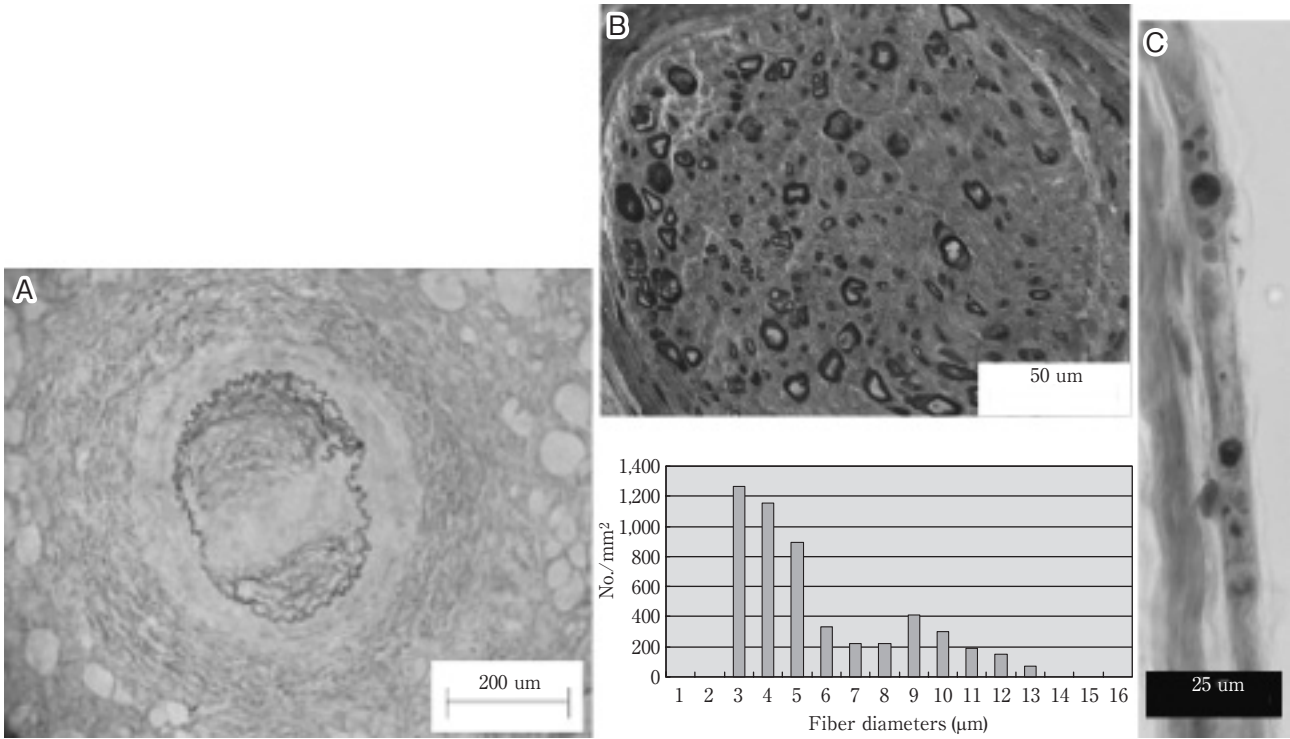


Fig. 1 Results of the sural nerve biopsy.

A: Elastic-van-Gieson staining.

A medium-size artery is occluded with collagen fibers. Thickened endothelium is observed. There are no perivascular cuffing.

B: Toluidine blue staining of the nerve fascicle (upper) and histograms on myelinated fiber of sural nerve (lower).

Moderate loss of myelinated nerve fibers is observed (Myelinated fiber density is 5,221/mm<sup>2</sup>). There is not the difference of the degree of fiber loss by the diameter.

C: Teased fibers of the sural nerve.

Scattered Myelin ovoids are observed.

### 考 察

本症例の症状は、亜急性に進行する発熱、体重減少、消化管出血、多発単神経炎と要約でき、PNの可能性が強くうたがわれた。1990年アメリカリウマチ学会の血管炎症候群のPNの分類基準に照合すると、①4kg以上の体重減少、②筋痛、脱力、または下肢の圧痛、③多発単神経炎の3項目が合致した。さらに、本邦の研究班による古典的PNの診断基準では、主要徴候にて①4週間以上の発熱、6kg以上の体重減少、②多発性単神経炎、③消化管出血、④多発関節痛を満たし、組織所見にて血管炎癥痕期の所見をみとめた。参考所見にて赤沈亢進、CRP強陽性があり、確実例と判定された。以上より、他の疾患によらないばあい、臨床的にはPNと診断できうる。しかし薬剤中止による症状改善が劇的であったことから、本症例は、PNの診断基準を満たしたが、MINOの長期投与にともなう血管炎性ニューロパチーと診断した。

薬剤性血管炎の分類は、いまだ確立されたものはないが、Merkelは過敏反応もしくは古典的なアレルギー反応として

出現するもの、インターフェロンなどのサイトカイン投与後に出現するもの、検査上ANCAが陽性になるもの等があると指摘している<sup>5)</sup>。また、一般的に薬剤性血管炎においては、他の血管炎とは異なり、肺、腎臓といった主要臓器障害は稀とされているが、本症例と同様に末梢神経障害を呈した例も報告されている<sup>6)7)</sup>。検査所見では、抗核抗体、P-ANCA陽性例が多く、診断の参考所見となる<sup>2)5)8)</sup>。既報例におけるMINO誘発性血管炎の特徴は、薬剤投与期間が長期であること、ANCAの検出率が高く、主要臓器障害に乏しいことがあげられ、本症例と多くの点で合致する。

MINOによる血管炎の発症機序に関しては、ANCAの陽性例が多いことから自己免疫系の異常が重要と考えられている。Jiangらは活性化した好中球ミエロペルオキシダーゼ(MPO)により分解された投与薬剤の代謝産物がANCAなどの自己抗体を誘発していると考えられると報告しており<sup>9)</sup>、また、Anguloらは、好中球MPOによってMINOが分解され、その代謝産物がハプテンとして機能することにより、自己抗体が誘導されると考えられるとしている<sup>10)</sup>。本症例の病理学的所見からは、MINOによる免疫反応が血管炎を惹起し、血

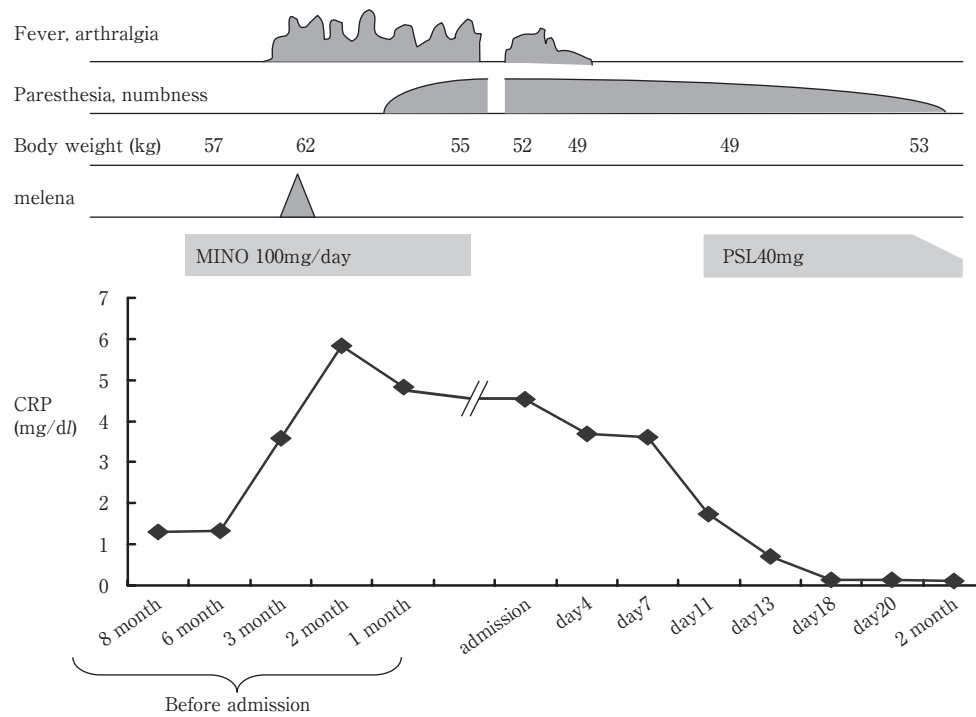


Fig. 2 Clinical course.

Clinical symptoms markedly improved after stopping the administration of minocycline. MINO: minocycline, PSL: methylprednisolone

管閉塞をきたすことにより神経内鞘に虚血が生じた事が推察された。本症例でえられた病理所見は急性期の臨床像とは解離のあるものであった。解離の理由としては、血管炎の進行が部位にてことなり、偶然にも生検組織の血管閉塞が病状の早期より完成しており慢性期の軸索変性および血管閉塞像を呈していたものと考えられた。病初期より血管炎は潜在的に進行していた可能性を示唆するものであろうと考えられた。

薬剤性血管炎においては、薬剤の長期内服後に症状が出現し、本例のように他の膠原病診断基準を満たすことがあり注意が必要である。さらに、原因薬剤の中止のみで症状の改善が期待できるため、ニューロパチーや血管炎をうたがう症例においては、薬剤性血管炎を鑑別することが重要であると考えられた。

## 文 献

- 1) Elkayam O, Yaron M, Caspi D. Minocycline-induced autoimmune syndromes: an over view. *Semin Arthritis Rheum* 1999;28:392-397.
- 2) Culver B, Itkin A, Pischel K. Case report and review of minocycline-induced cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis & Rheumatism* 2005;53:468-470.
- 3) Katada Y, Harada Y, Azuma N, et al. Minocycline-induced vasculitis fulfilling the criteria of polyarteritis nodosa. *Mod Rheumatol* 2006;16:256-259.
- 4) Dyck PJ, Tothomas PK. *Peripheral neuropathy*. Third edition. Philadelphia London Toronto Montreal Sydney Tokyo: WB Saunders; 1993. p. 533.
- 5) Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am* 2001;27:849-862.
- 6) Lawson TM, Amos N, Bulgen D, et al. Minocycline-induced lupus: clinical features and response to rechallenge. *Reumatology* 2001;40:329-335.
- 7) Graham LE, Bell AL. Minocycline-associated lupus-like syndrome with ulnar neuropathy and antiphospholipid antibody. *Clin Rheumatol* 2001;20:67-69.
- 8) Grasset L, Guy C, Ollagnier M. Cycles and acne: pay attention to adverse drug reactions! A recent literature review. *Rev Med Interne* 2003;24:305-316.
- 9) Jiang X, Khursigara G, Rubin RL. Transformation of lupus-inducing drugs to cytotoxic products by activated neutrophils. *Science* 1994;266:810-813.
- 10) Angulo JM, Sigal LH, Espinoza LR. Coexistent Minocycline-Induced Systemic Lupus Erythematosus and Autoimmune Hepatitis. *Semin Arthritis Rheum* 1998; 28:187-192.

**Abstract****A case of minocycline-induced vasculitic neuropathy**

Nobuhiro Ogawa, M.D.<sup>1)</sup>, Hiromichi Kawai, M.D.<sup>1)</sup>, Isamu Yamakawa, M.D.<sup>1)</sup>,  
Mitsuru Sanada, M.D.<sup>1)</sup>, Toshiro Sugimoto, M.D.<sup>2)</sup> and Kengo Maeda, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

<sup>2)</sup>Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science

A 70-year-old woman was admitted to our hospital because of fever, numbness in her extremities and right drop foot. Because her hip prosthesis had loosened as a result of infection, she had been taking 100 mg of minocycline orally for eight months. Three months before admission, she had had melena several times and body weight loss and pyrexia developed. A month before admission, asymmetrical paresthesia and numbness appeared in her extremities and finally right drop foot developed. Laboratory tests showed elevated C-reactive protein and positive anti-nuclear antibody. Abnormalities found in nerve conduction study were compatible with mononeuritis multiplex. Sural nerve biopsy revealed an occluded medium-size artery in the epineurium and axonal degeneration in the nerve fascicles, confirming the diagnosis of vasculitic neuropathy. These manifestations met the American Congress Rheumatology criteria for polyarteritis nodosa. However, her clinical conditions markedly improved after discontinuing minocycline and therefore she was diagnosed as having minocycline-induced vasculitic neuropathy. Although minocycline-induced vasculitis is a well known adverse effect of the drug, peripheral neuropathy with biopsy findings has rarely been reported. Drug induced-vasculitis is important as a differential diagnosis for mononeuritis multiplex because the symptoms can be improved by the discontinuation of an offending drug.

(Clin Neurol 2010;50:301-305)

**Key words:** minocycline, drug induced vasculitis, vasculitic neuropathy, Polyarteritis nodosa

---