

ステロイド抵抗性の激的な下肢疼痛に免疫グロブリン大量療法が有効であった好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の1例

土田 雅史¹⁾ 福島 隆男^{1)*} 牧野邦比古¹⁾
三井田 博²⁾ 桑原 武夫¹⁾

要旨：症例は58歳女性である。気管支喘息で加療されている。右下肢のしびれ感で発症し10日後に入院した。両下肢遠位優位の筋力低下と感覚障害、激的な疼痛、紫斑、白血球 $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ （好酸球59.2%）、神経伝導検査で四肢運動神経活動電位の振幅低下があり、皮膚生検を施行し（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA）と診断した。ステロイドパルス療法、経口ステロイド療法をおこなったが激的な疼痛、しびれ感は改善しなかった。しかし、ステロイド投与開始28日後に免疫グロブリン大量療法（intravenous immunoglobulin; IVIg）を施行し、直後から疼痛はすみやかに改善した。ステロイド抵抗性EGPA末梢神経障害のいちじるしい疼痛に対してIVIgが有効な症例がある。

（臨床神経 2014;54:231-233）

Key words：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、ステロイド抵抗性、免疫グロブリン大量療法、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Churg-Strauss 症候群

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; EGPA）は、Churg-Strauss 症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎と呼ばれてきたが、喘息あるいはアレルギー性鼻炎が先行し、末梢血好酸球の増多とともに発熱、多発性単神経炎、消化管出血、紫斑、筋肉痛、関節痛、筋力低下など血管炎による症状をみとめる疾患である。多発性単神経炎は高率に合併する症状で、ステロイド、免疫抑制剤に抵抗性で後遺障害を残すこともある。今回われわれは末梢神経障害による激的な下肢疼痛をみとめたステロイド抵抗性EGPAに対し、免疫グロブリン大量療法（intravenous immunoglobulin; IVIg）をおこない著効した症例を経験したため報告する。

症 例

患者：58歳、女性
主訴：両下肢遠位の激的な疼痛としびれ感、歩行障害
既往歴：20歳～慢性副鼻腔炎 30歳～気管支喘息
服薬歴：プレドニゾロン（prednisolone; PSL）5mg、ペミロラストカリウム20mg、テオフィリン200mg、サルメテロー

ル/フルチカゾン吸入薬。

現病歴：2011年6月中旬頃右下肢のしびれ感で発症し、激的な両下肢痛と、筋力低下が急速に出現し歩行困難となった。6月末、急激な発症から腰椎椎間板ヘルニアをうたがわれ当院整形外科に入院し、下肢疼痛に対し鎮痛薬を投与されるも無効であった。末梢血好酸球増多をみとめ当科に転科した。

一般身体所見：身長153.8cm、体重51.9kg、血圧118/72mmHg、脈拍99回/分、体温38.6°C、心肺腹部所見に異常をみとめず、左下腿外側に母指頭大の紫斑あり（圧迫で消褪せず）（Fig. 1A）。

神経学的所見：意識清明、脳神経・小脳系に特記事項なし。運動系は徒手筋力テスト（右/左）で上肢5/5、大臀筋5/5、膝屈筋群4/4、前脛骨筋3/5、長母趾伸筋2/4、長短趾伸筋2/4と下肢遠位、とくに右に優位の筋力低下をみとめた。腱反射は上肢、膝蓋腱反射は正常、アキレス腱反射は消失していた。病的反射はみとめなかった。感覚系は両下肢遠位のしびれ感と安静時でも激しい疼痛をみとめ、下腿外側に感覚鈍麻、足先は感覚脱失の状態であった。疼痛が激しく起立は困難であった。

検査所見：白血球数 $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ （好酸球59.2%）、CRP 3.9mg/dl、MPO-ANCAは陰性であった。IgEが1,300IU/mlと高値で、その他炎症を反映し赤沈34mm（1時間値）、リウマトイド因子198IU/mlが高値だった。心エコー、ホルター心電図で異常なく、電気生理検査では四肢運動神経活動電位

*Corresponding author: 新潟県立新発田病院神経内科〔〒957-8588 新潟県新発田市本町1丁目2番8号〕

¹⁾ 新潟県立新発田病院神経内科

²⁾ 新潟県立新発田病院皮膚科

（受付日：2013年4月12日）

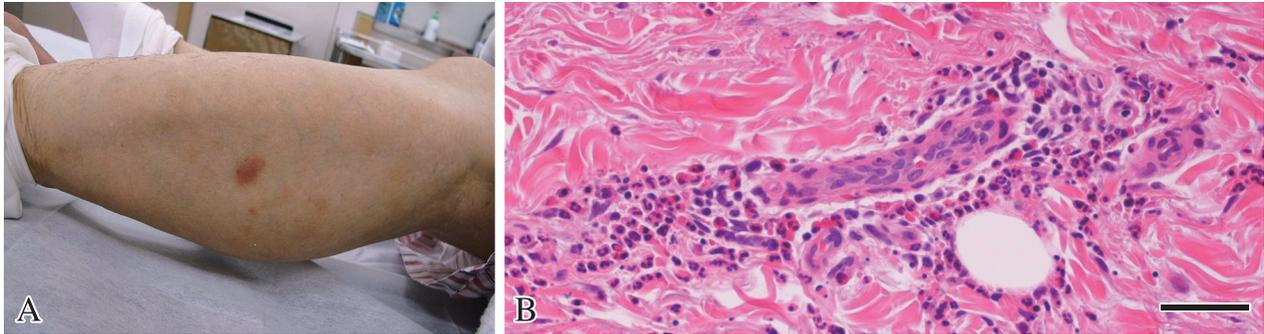


Fig. 1 Purpura.

A: Purpura is present on the lower leg. B: High power photomicrograph of purpura on the leg shows remarkable eosinophil-dominant perivascular infiltrations. (Hematoxylin and eosin) (Bar = 50 μ m).

Table 1 Nerve conduction studies on admission.

		DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP Amplitude (mV)	SCV (m/s)	SNAP Amplitude (μ V)
median	R	3.8	57.1	6.6	54.7	2.7
	L	4.4	61.5	7.1	54.3	10.2
ulnar	R	2.3	62.8	4.1	62.7	6.4
	L	2.5	63.5	5.8	63.3	15.0
tibial	R	5.3	41.2	0.04		
	L	5.5	45.4	0.01		
sural	R				NE	NE
	L				NE	NE

R: right, L: left, DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, NE: not evoked. (SCV: antidromic method).

の振幅低下をみとめ、とくに下肢で優位であった。感覚神経は腓腹神経活動電位が導出されず、軸索主体の神経障害と考えた (Table 1)。紫斑の皮膚生検では、真皮内の小血管周囲に著明な好酸球をふくむ炎症細胞浸潤をみとめた (Fig. 1B)。フィブリノイド壊死や肉芽腫は確認できなかったが、EGPAとして矛盾のない病理所見であった。

入院後経過：気管支喘息の既往、好酸球増多、血管炎症状 (多発性単神経炎、紫斑、筋力低下) から EGPA を強くうたがいが、症状が激烈であったため皮膚生検施行後直ぐにステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日 \times 3 日間) を開始した。体温は投与翌日には 36°C 台となり、好酸球数はすみやかに正常化したが、激烈な疼痛としびれ感は持続した。計 2 回のステロイドパルス療法とともに PSL 50 mg/日の投与をおこなうも疼痛は軽減せず、NSAIDs や各種鎮痛剤の投与をおこない疼痛コントロールを試みたが無効であった。下肢筋力に関してはステロイド投与後改善傾向を示した。ステロイド投与開始から 28 日後 (PSL 50 mg/日継続中) に IVIg (400 mg/kg \times 5 日間) を施行し、投与 2 日目から疼痛はすみやかに消失した。残存したしびれ感に対して 2 ヶ月後に 2 回目の IVIg をおこない軽減したが、更に 1 ヶ月後におこなった IVIg ではそれ以上の改善はみとめなかった。下肢運動神

経活動電位の振幅は半年後に改善を示し、腓腹神経活動電位は 1 年後に導出された。

考 察

EGPA に対する治療の基本はステロイドであり、血管炎症状のいちじるしいばあいは免疫抑制剤の併用も考慮される。しかし EGPA にともなう末梢神経障害はしばしばステロイドや免疫抑制剤併用療法に抵抗する。1991 年、ステロイド抵抗性 EGPA 症例に IVIg 投与し喘息の改善などはじめて有効性が報告され¹⁾、2010 年 1 月、EGPA における神経症状の改善を対象に IVIg が保険適応となった。

IVIg の機序については、未だ不明な点が多いが、本例同様に有痛性の末梢神経障害を呈する糖尿病²⁾³⁾、シェーグレン症候群⁴⁾⁵⁾、サルコイドーシス⁶⁾などで有効例が報告されている。ステロイド抵抗性例に対して有効との報告もある³⁾⁴⁾⁶⁾。ステロイド療法で筋力低下、感覚鈍麻、しびれ感などは軽快しても痛みコントロールが困難な症例があり、末梢神経障害にともなう痛みは他の症状とことなり様々な因子が絡み合い出現している可能性がある。IVIg には炎症性サイトカインの抑制、マクロファージの Fc 受容体をブロックすること

により補体の活性化を抑制するなどの機序が報告されているが⁷⁾、ステロイドのみでは改善しない痛みに対する効果との関連が考えられる。

本例はステロイド開始後1ヵ月でIVIgを導入し激的な疼痛はすみやかに消失したが、下肢のしびれ感が残存した。現在保険適応上1ヵ月以上のステロイド投与が推奨されているが、Matsumotoらは、ステロイドパルス療法開始後早期(5日目、13日目)にIVIgを投与し末梢神経障害が劇的に改善した2例を報告した⁸⁾。本例も更に早期にIVIgを投与すればすみやかに疼痛が軽快し、後遺症としてのしびれ感も軽減できた可能性があった。しかし、ステロイドのみで軽快する例もあり、ステロイドの効果判定時期は慎重にすべきではあるが、急速進行例、重症例、激的な疼痛などを呈する例では、IVIgの早期投与を考慮すべきである。

本報告の要旨は、第200回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hamilos DL, Christensen J. Treatment of Churg-Strauss syndrome with high-dose intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 1991;88:823-824.
- 2) Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, et al. Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal and polyneuropathy types of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2010;17:1003-1008.
- 3) Tamburin S, Zanette G. Intravenous immunoglobulin for the treatment of diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy. *Pain Med* 2009;10:1476-1480.
- 4) Wakasugi D, Kato T, Gono T, et al. Extreme efficacy of intravenous immunoglobulin therapy for severe burning pain in a patient with small fiber neuropathy associated with primary Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol* 2009;19:437-440.
- 5) Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci* 2009;279:57-61.
- 6) Parambil JG, Tavee JO, Zhou L, et al. Efficacy of intravenous immunoglobulin for small fiber neuropathy associated with sarcoidosis. *Respir Med* 2011;105:101-105.
- 7) Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. *Neurology* 1998;51:S2-S8.
- 8) Matsumoto T, Otsuka K, Kawamoto M, et al. Efficacy of early intravenous immunoglobulin for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis with drastically progressive neuropathy: a synopsis of two cases. *Intern Med* 2013;52:913-917.

Abstract

A case report of effective intravenous immunoglobulin for lower limbs pain in steroid-resistant eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Masashi Tsuchida, M.D.¹⁾, Takao Fukushima, M.D., Ph.D.¹⁾, Kunihiro Makino, M.D.¹⁾, Hiroshi Miida, M.D., Ph.D.²⁾ and Takeo Kuwabara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

²⁾Department of Dermatology, Niigata Prefectural Shibata Hospital

We report a 58-year-old woman with bronchial asthma. The onset of the disease was marked by numbness in the right lower extremity, for which she was hospitalized 10 days later. The patient presented with sensory impairment and muscle weakness in the distal regions of both lower limbs, acute pain, purpura, and a leukocyte count of $2.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ (59.2% eosinophils). Nerve conduction tests revealed a decrease in the amplitude of the compound muscle action potential in all 4 extremities. Skin biopsy results led to the diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). Steroid pulse therapy and oral steroid therapy were initiated but did not resolve the acute pain or numbness. However, intravenous immunoglobulin (IVIg) was administered at day 28 after the beginning of the steroid treatment, and the pain started to improve immediately afterward. In some cases, IVIg can be effective in the treatment of intense pain in peripheral neuropathy associated with steroid-resistant EGPA.

(*Clin Neurol* 2014;54:231-233)

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), steroid-resistant, intravenous immunoglobulin (IVIg), allergic granulomatous angitis (AGA), Churg-Strauss syndrome (CSS)