

< Symposium 09-2 > 炎症性ニューロパチーの新たな展開

血管炎性ニューロパチーの新しい分類と診断・治療

神田 隆¹⁾

要旨：原発性血管炎分類の国際的スタンダードである Chapel Hill Consensus Conference 分類は大幅に改定され、CHCC2012として発表された。ANCA 関連血管炎についても個々の疾患名の大幅な見直しが行われ、Wegener 肉芽腫症は多発血管炎性肉芽腫症 GPA に、アレルギー性肉芽腫性血管炎は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 EGPA に名称が変更された。血管炎性ニューロパチーの確定診断には発症の時点で血管炎の証拠を病理学的に証明しておくことが何より大切であり、末梢神経生検・筋生検の有用性は高い。血管炎性ニューロパチーの治療に特化したレベルの高いエビデンスは存在せず、患者の状態の変化に応じた柔軟な対応が要求される。

(臨床神経 2014;54:1050-1052)

Key words：血管炎性ニューロパチー、CHCC 分類、多発性単神経炎、神経生検、血液神経関門

はじめに

原発性血管炎10疾患を、罹患血管サイズに基づき大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎の3つのカテゴリーに分類した Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) 分類 (CHCC1994) は広くもちいられ、神経内科領域でも頻用されていたが、このたび本分類は大幅に改定され、CHCC2012として発表された¹⁾。主な変更点としては、3主要カテゴリーの他に単一臓器の血管炎、全身疾患に関連した血管炎などをふくむ4つのカテゴリーが追加されたこと、小型血管炎がANCA 関連血管炎 (3疾患) と免疫複合体性血管炎 (4疾患) の2つのサブカテゴリーに分類されたことに加え、人名を冠した病名から病因・病態をあらわす疾患名への改訂が図られたことがあげられる。多発性単神経炎の原因となる血管炎としてもっとも重要なサブカテゴリーであるANCA 関連血管炎に関しては、個々の疾患名の大幅な見直しが行われた。顕微鏡的多発血管炎 microscopic polyangiitis, MPA のみ名称の変更は無かったが、かつて Wegener 肉芽腫症と呼ばれていた疾患は多発血管炎性肉芽腫症 granulomatosis with polyangiitis, GPA に、アレルギー性肉芽腫性血管炎、または Churg-Strauss syndrome と呼ばれていた疾患は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA に名称が変更された。今後はこの GPA, EGPA という名称が広くもちいられていくものと考えられる。

Chapel Hill Consensus Conference の源となっている思想は、血管炎症候群を罹患血管のサイズによって分類しようという考え方に他ならない。多発性単神経障害をきたす血管炎はすべて小動脈・細動脈を病変の主座としており、CHCC2012で小型血管炎と規定された7疾患が血管炎性ニューロパチーの原因疾患の主体であることは論を待たない。しかし、本分類

で中型血管炎に分類される古典型PN患者でも血管炎性ニューロパチーの合併はよく知られており、CFCC2012による罹患動脈サイズの分類は絶対的なものではなく、個々の疾患によってかなりの幅があるものと理解しておくのがよいと思われる。

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のほとんどの患者は遠位部優位の運動感覚障害または感覚障害であり、痛みをとともなう頻度が高い。左右差のある多発性単神経障害の形をとってれば血管炎性ニューロパチーである確率はさらに高くなるが、左右対称性のポリニューロパチーの臨床型をとる症例が意外に多いことには留意しておきたい。ANCA 関連血管炎ではMPO-ANCA, PR3-ANCA の存在が診断に有用で、末梢神経伝導検査の重要性もいうまでもないが、もっとも重要なのは血管炎の形態学的証明である。血管炎性ニューロパチーの多くの患者は長期にわたる免疫療法が必須であるため、治療を迷いなく継続していくためには発症の時点で血管炎の証拠を病理学的に証明しておくことが何より大切であることを強調しておきたい。この目的を達成するには末梢神経生検・筋生検が非常に役に立つ。

血管炎性ニューロパチーの形態学

血管炎性ニューロパチーの病態は、末梢神経を栄養する小～細動脈の閉塞による末梢神経系の多発性梗塞である。この病態を更に深く理解するためには、末梢神経を栄養する動脈に関する知識が役に立つ。

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串 1-1-1]
(受付日：2014年5月22日)

・小動脈～細動脈は末梢神経組織にとって terminal artery である

このサイズの動脈が閉塞したばあい、末梢神経実質への側副血行路からの血流が期待できないため末梢神経組織は虚血性梗塞に陥る。血管炎の病理所見としてはフィブリノイド壊死や内弾性板の断裂、炎症細胞の血管壁とその周囲への浸潤が典型的であるが、血管炎の病理所見は小血管の走行の全長に万遍なく存在するのではなく、きわめて patchy な分布をとるため、採取した末梢神経検体（多くは腓腹神経）の血管にはまったく異常所見がない、ということがまれならずおこる。Collins らは神経生検で血管炎が証明できる確率は 50～60% 程度と述べている²⁾。筋肉（短腓骨筋など）を同時に生検することでこの陽性率は上昇する³⁾⁴⁾が、血管炎を示唆する間接的な病理所見に関する知識もきわめて重要であることを強調しておきたい。①神経束内、神経束間での神経線維密度低下やミエリン球の分布の差異の存在、②神経周膜の肥厚、③神経上膜内中小動脈の再疎通所見、などが虚血性障害をうたがう間接的な証拠として有用である。

・神経周膜には血液神経関門 (blood-nerve barrier; BNB⁵⁾) があり、ここを貫く栄養動脈は斜めに走行する

末梢神経実質である神経内鞘内に血液を供給するため、神経上膜を走行してきた小動脈は神経周膜を貫いて神経内鞘内へ入る。この際、小動脈は神経周膜に対して直角にまっすぐ入っていくのではなく、神経周膜層を斜めに貫くことが知られている⁶⁾。神経内鞘は閉鎖空間であり、また、神経内鞘を外界（神経上膜）と区分する神経周膜の最内層には BNB が存在する⁷⁾ため、神経内鞘の内圧が異常に亢進した際には部分的に破綻した神経周膜を経て末梢神経ヘルニアなどをきたす危険性がある。この斜めに侵入する形態は、神経内鞘内圧上昇時にチェックバルブの機能を果たし、更なる血液流入を防いで内圧上昇を阻止する合目的的意味があるものと考えられる。虚血性ニューロパチー患者の生検腓腹神経では著明な神経内鞘浮腫がみられるのが通例であり、このチェックバルブ機構は更なる浮腫→内圧亢進を防止する合目的的な意味があるものと理解できるが、同時に、血液の流入がブロックされていることから末梢神経の虚血は更に進行すると考えなければならない。血管炎による虚血性ニューロパチーでは、副腎皮質ステロイド薬によるすみやかな治療開始が何よりも重要であることがここからも理解できる。

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治療の原則は、①可能なかぎりすみやかに治療を開始すること、②十分量の免疫抑制薬をもちいること、③原因疾患によって治療方針を変更する、の3点である。しかし、この3項はあくまでも臨床的な経験から導かれたものであり、血管炎一般ではなく“血管炎性ニューロパチーの治療”に特化したレベルの高いエビデンスは現時点では皆無に等しい⁸⁾⁹⁾。全身性血管炎での5つの予後不良ファ

Table 1 five-factors score, FFS.

renal insufficiency with serum creatinine > 1.58 mg/DL
proteinuria > 1 g/day
GI tract involvement
cardiomyopathy
CNS involvement

クター (five-factor scores, FFS Table 1) のいずれもないばあい (FFS = 0)、MPA、EGPA を背景とした血管炎性ニューロパチーではプレドニゾン 1 mg/kg の投与が推奨され、GPA を基礎疾患とする症例ではプレドニゾン 1 mg/kg 内服に加えてシクロホスファミドの併用が原則である。プレドニゾンが無効のばあい、IVIg やリツキシマブ投与も選択肢となるが、一定のプロトコルにとらわれることなく、患者の状態に応じて柔軟に治療方針を変えていくことがもっともよい結果につながる¹⁰⁾。血管炎による末梢神経障害自体は直接的に生命予後を左右するものではない。しかし、治療開始の遅れや不十分な治療は患者の ADL を大きく損なう。今後はニューロパチーに特化した独立した治療エビデンスの蓄積が待たれる。

※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

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- Collins MP, Periquet MI. Isolated vasculitis of the peripheral nervous system. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:S118-130.
- Said G, Lacroix C. Primary and secondary vasculitic neuropathy. *J Neurol* 2005;252:633-641.
- Vrancken AF, Gathier CS, Cats EA, et al. The additional yield of combined nerve/muscle biopsy in vasculitic neuropathy. *Eur J Neurol* 2011;18:49-58.
- Kanda T. Biology of the blood-nerve barrier and its alteration in immune mediated neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:208-212.
- Mizisin AP, Weerasuriya A. Homeostatic regulation of the endoneurial microenvironment during development, aging and in response to trauma, disease and toxic insult. *Acta Neuropathol* 2011;121:291-312.
- Bell M, Weddell A. A descriptive study of the blood vessels of the sciatic nerve of the rat, man and other mammals. *Brain* 1984;107:871-898.
- Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy: insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003;61:623-630.
- Mathew L, Talbot K, Love S, et al. Treatment of vasculitic peripheral neuropathy: a retrospective analysis of outcome. *QJM* 2007;100:41-51.
- 神田 隆. 膠原病に伴うニューロパチーの治療法は. In: 岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋, 編. *EBM 神経疾患の治療* 2009-2010. 東京: 中外医学社; 2009. p. 480-484.

Abstract**Vasculitic neuropathy: novel classification, diagnosis and treatment**Takashi Kanda, M.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

The international standard of nomenclature and classification in vasculitis, CHCC 1994, was revised as CHCC 2012. In the first part of this review article I briefly summarized the CHCC 2012 and pointed out the changes in this revision, especially on the disorders related to vasculitic neuropathy. Notable changes include the introduction of new terms such as granulomatosis with polyangiitis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. In the second part, I mentioned the tips for the diagnosis and treatment of vasculitic neuropathy. Because most of the vasculitic neuropathy patients require rigorous, long-standing immunosuppressive therapy, the accurate diagnosis based on the pathological detection of vasculitic changes is mandatory. In this regard, the value of sural nerve biopsy is still not ignorable. In the treatment of vasculitic neuropathy, there are no controlled treatment trials and clinical practice is guided by experience from case series and indirectly by analogy with systemic vasculitis. Although combined therapy using prednisolone and cyclophosphamide is usually recommended by experts, tailor-made treatment regimen based on the conditions of each patient would produce the best outcome in vasculitic neuropathy.

(Clin Neurol 2014;54:1050-1052)

Key words: vasculitic neuropathy, CHCC2012, multiple mononeuropathy, nerve biopsy, blood-nerve barrier
