

症例報告

血管炎を伴わず，血栓性虚血により多発性単神経炎を呈した 原発性抗リン脂質抗体症候群の1剖検例

高橋 正年¹⁾²⁾ 片多 史明¹⁾ 佐藤 進¹⁾
柴山 秀博¹⁾ 福武 敏夫^{1)*} 村山 繁雄³⁾

要旨：患者は78歳男性である。2003年より一過性の末梢神経障害や紫斑があり，両下肢の網状皮斑と多発性単神経炎を呈し来院した。一般検査，神経生検，皮膚生検でも血管炎所見は無く，病理学的に細動脈に血栓を伴う軸索変性が認められた。抗リン脂質抗体が陽性であり，原発性抗リン脂質抗体症候群による虚血性末梢神経障害と診断された。抗凝固療法で一時的に症状改善が得られたが，2ヶ月後に再発し，免疫抑制療法中の感染を契機に劇症型となり多臓器不全で死亡した。剖検でも全身の動脈血栓が認められたが，血管炎所見はなかった。多発性単神経炎の鑑別として抗リン脂質抗体症候群も考慮する必要がある。

(臨床神経 2015;55:897-903)

Key words：多発性単神経炎，虚血性ニューロパチー，抗リン脂質抗体症候群，劇症型抗リン脂質抗体症候群，剖検

はじめに

抗リン脂質抗体症候群 (anti-phospholipid antibody syndrome; APS) は，抗リン脂質抗体に関連した自己免疫性血栓症をきたし，年齢を問わず頻度が高いため，临床上重要な疾患である。約半数は全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE) に合併するが，基礎疾患のない原発性 (primary APS; PAPS) もある。その病態は，全身性の動脈血栓症であり，神経系でも，血栓症により中枢神経系に多彩な症候を来す事が知られている。一方で，末梢神経障害を来すことはまれとされ¹⁾，血管炎症候群との合併例以外での末梢神経障害の報告はほとんど無く²⁾⁻⁵⁾，多発性単神経炎の原因として APS は認識されていない⁶⁾。

今回，我々は，血管炎を合併せず，微小血管の血栓症により，多発性単神経炎と網状皮斑を来した APS を経験した。病理像と剖検所見を提示し病態について考察する。

症 例

患者：78歳 男性

主訴：手足の痺れと痛み，下垂手

既往歴：高血圧，高脂血症。

現病歴：2003年10月に突然の視力低下を来したが，ぶど

う膜炎として点眼投与のみで軽快していた。2004年7月に右手指・右下肢にしびれを伴う筋力低下を訴え，下腿浮腫，点状出血，レイノー現象を伴っていた。精査にて血管炎・サルコイドーシス・クリオグロブリン血症・感染性心内膜炎などの所見は認められず，皮膚生検においても血栓性の血管閉塞のみ認められた。その後，無治療で麻痺は自然軽快した。2006年11年に左眼に数分間の一過性の視野欠損の訴えがあり，D-dimer 軽度上昇認められたため，左網膜分枝閉塞再開通と診断された。塞栓源は認めず，lupus anticoagulant (LA) も陰性で，血管炎所見も認められなかった。症状は一過性であり通院自己中断となっていた。2009年8月頃にマイコプラズマ肺炎に罹患したが，軽快していた。しかし，9月初旬頃から左足底のビリビリとした痛みが出現し，徐々に両側手指末梢にも痺れが広がった。9月下旬には右下垂手が出現し，右上腕から先端へ放散する痛みも加わり，歩行も悪化したため神経内科を受診した。

入院時現症：意識清明，血圧 123/71 mmHg，脈拍 69/min，体温 36.0°C。両下腿に 2 mm 大の新旧混在する多数の紫斑，両足趾（右第 1，5 趾，左第 5 趾）に疼痛を伴うチアノーゼ，四肢末梢冷感が認められたが，足背動脈は良好に触知された。その他の一般身体所見に特記すべき異常は認めなかった。

神経学的所見：診察には協力的で，高次脳機能障害は認められず，脳神経や四肢近位部の筋力は正常であった。しかし，

*Corresponding author: 亀田総合病院神経内科 [〒 296-8602 千葉県鴨川市東町 929]

¹⁾ 亀田総合病院神経内科

²⁾ 神鋼病院神経内科

³⁾ 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

(Received February 5, 2015; Accepted August 12, 2015; Published online in J-STAGE on October 28, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000715

四肢遠位部では、徒手筋力テスト (右/左) で、手関節背屈 3/4、屈曲 5/5、総指伸筋 2/4、浅指屈筋 5/5、短母指外転筋 5/3、第一背側骨幹筋 4/3、母指内転筋 4/3、下肢の前脛骨筋 3/4、腓腹筋 4/4- と左右非対称な筋萎縮を伴う筋力低下を示した。上肢では右橈骨神経領域、左正中神経領域、下肢では右腓骨神経領域、左脛骨神経と腓腹神経領域に疼痛を伴う非対称性の感覚障害認められた。いわゆる多発性単神経炎の所見であった。腱反射は消失しており、病的反射は認められなかった。四肢運動失調は無く、立位・歩行は杖を使用し可能であった。

検査所見：白血球数 8,400/ μ l (好酸球 4.0%)、CRP 1.15 mg/dl とごく軽度の非特異的炎症所見は示したが、血中補体価 C3c や C4 も正常範囲内で、C1q < 1.5 μ g/ml と免疫複合体形成も見られなかった。糖尿病の合併もなく、一般検査で異常は認められなかった。一方で凝固線溶系では TAT 24.1 ng/ml (正常値 3.75 未満)、FDP 8.6 μ g/ml (正常値 5.0 未満)、D-dimer 1.0 μ g/ml (正常値 0.5 未満) と血栓傾向が示唆された。LA は希釈 Russel 蛇毒時間 (dRVVT) では正常であったが、APTT-LA 62.1 sec と陽性で、抗 Cardiolipin 抗体 (aCL) -IgG 82 IU/ml (正常値 3.75 未満) と上昇が認められ、過去の検査でも aCL-IgG は 2004 年 70 U/ml、2006 年 120 U/ml と強陽性が確認された。抗核抗体 40 倍で、aCL-IgM や aCL- β 2-GP I 抗体、RP3-ANCA、MPO-ANCA、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 RNP 抗体、抗 dsDNA-IgG、抗 Sm 抗体など特異的の自己抗体は経過を通じてすべて陰性であった。頭部 MRI や脊髄 MRI では中枢神経内に異常所見は指摘されなかった。全身 CT や内視鏡でも臓器病変は認められなかった。下肢血管エコーでは血管内血栓はなく、静脈の拡張がめだち、CT 血管造影でも下肢遠位部の動脈の左優位の描出不良と壁不整や血管径不同が認められた。神経伝導検査では、伝導速度は正常で、複合筋活動電位、感覚神経活動電位の左右差がめだち振幅低下が認められ、軸索型多発性単神経炎の所見であった (Table 1)。

入院経過：複数回の抗リン脂質抗体陽性所見と繰り返す血栓症のエピソードは APS の診断基準⁷⁾ を満たした。しかし、多発性単神経炎であり血管炎の合併が疑われたため、2009 年 10 月に左下腿網状皮斑部より皮膚生検および左腓腹神経生検施行された。術中、小伏在静脈の血栓性閉塞があり、出血は乏しかった。下肢末梢血栓性虚血が疑われ生検直後より APTT 40~60 sec を目標としたヘパリン持続静注が開始された。抗凝固療法開始数日後より紫斑の減少と疼痛の改善がみられ、同時期より麻痺も改善が認められた。

左下腿皮膚病理像 (Fig. 1)：真皮内の静脈系小血管内にフィブリン血栓形成が散見され表皮~真皮乳頭層に壊死性変化を伴っていた。血管周囲炎症細胞浸潤は認められず、ループスバンドテストも陰性であった。

左腓腹神経像 (Fig. 2)：腓腹神経近傍の静脈に血栓性閉塞が認められたが、血管周囲に炎症性細胞浸潤は認められなかった。エポソ包埋切片トルイジンブルー染色では、神経周膜直下の間質増大、神経外膜の小動脈での平滑筋肥厚と内膜狭小化、有髄線維・無髄線維両方の高度の脱落が認められた。

血管炎などの基礎疾患を疑う所見無く、PAPS による虚血性ニューロパチーと考えられた。免疫抑制療法は行われず、PT-INR2.5~3.5 を目標としてワーファリン内服が開始され 10 月下旬に退院となった。

退院後 PT-INR2.6~2.8 と保たれていたが、12 月中旬より、疼痛・紫斑、末梢神経障害の増悪みられた。aCL-IgG > 120 IU/ml と上昇し、dsDNA 抗体軽度陽性化や補体価の低下も認められた。SLE による二次性の APS が疑われ、12 月下旬よりステロイドパルス療法とプレドニゾン 1 mg/kg が内服開始され、12 月末シクロフォスファミドパルス療法も追加された。しかし、症状は改善せず、腎障害や肝障害も出現したため、劇症化と考えられた。血漿交換を予定していた。だが 2010 年 1 月上旬、上部消化管の多発びらんよりの出血がみら

Table 1 Nerve conduction study on admission.

| | | DL (ms) | MCV (m/s) | CMAP (mV) | SCV (m/s) | SNAP (μ V) |
|--------|---|---------|-----------|-----------|-----------|-----------------|
| median | R | 4.25 | 54.1 | 7.97 | 54.7 | 4.50 |
| | L | 4.45 | 55.6 | 1.62 | 55.9 | 1.00 |
| ulnar | R | 3.70 | 64.2 | 7.44 | 42.4 | 1.40 |
| | L | 3.80 | 60.4 | 5.78 | 46.4 | 1.00 |
| radial | R | 3.10 | 64.5 | 5.40 | NE | NE |
| | L | 2.80 | 44.4 | 10.80 | NE | NE |
| tibial | R | 5.75 | 46.2 | 4.00 | | |
| | L | 8.75 | 47.2 | 0.26 | | |
| sural | R | | | | NE | NE |
| | L | | | | NE | NE |

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

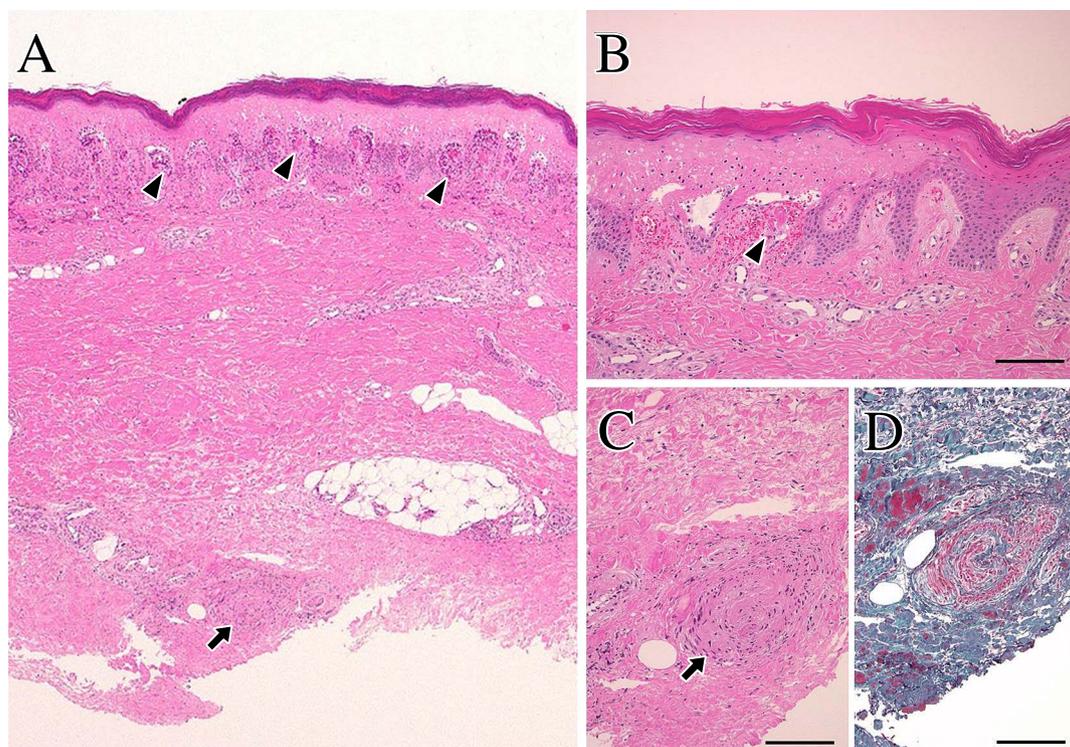


Fig. 1 Pathological finding of a skin biopsy specimens from reticulated purpura.

(A): Vasodilation and multiple microthrombi were observed within the arterioles (arrow) in the dermis as well as in a large number of capillaries in the dermal papillae (arrowheads). (Hematoxylin and eosin stain, magnification $\times 100$). (B): The blood vessels in the papillary dermis were clogged by thrombi (arrowheads), and the epidermis on top of the latter showed extensive necrosis. (Hematoxylin and eosin stain, bar = 100 μm). (C): A marked enlargement of endothelial cells was noted in the small blood vessels in the dermis; however, no infiltration of inflammatory cells was observed (arrow). (Hematoxylin and eosin stain, bar = 100 μm). (D): Thrombi were found inside small vessels in the dermis, but there was no apparent evidence of vasculitis (Elastic van Gieson stain, bar = 100 μm).

れたため抗凝固療法は中断され、血漿交換も延期された。さらに敗血症や偽膜性腸炎も合併し、1月下旬よりガンマグロブリン療法も追加されたが、多臓器不全が進行し1月末日に死亡確認した。家族からの承諾を得て、同日に全身剖検が行われた。

剖検所見 (Fig. 3) : 両側前脛骨動脈閉塞と両下肢の壊死が肉眼的に認められた。肺・肝・腎・皮膚を中心として、全身の径 50~100 μm 程度の細動脈に新旧の血栓と内腔の狭小化が認められた。しかし、血管壁への炎症細胞浸潤はごく軽度で内弾性板の破壊もなく、免疫複合体沈着も認められないため、血管炎やループス腎炎は否定的であった。消化管ではサイトメガロウイルス十二指腸炎や偽膜性腸炎の所見が認められた。これらの所見から、日和見感染症を合併して劇症型抗リン脂質抗体症候群きたし、全身性の血栓症による多臓器不全により死亡したと診断された。

考 察

本例は多発性単神経炎を来したが、血管炎所見はなく、PAPSによる血栓症と考えられた。多発性単神経炎の原因と

して、APSはあまり認識されていない⁵⁾。過去の報告でもSLEやMCTDなどの膠原病²⁾³⁾や、血管炎との合併例⁸⁾など基礎疾患を有する例がほとんどで、末梢神経障害で発症したPAPS症例は、検索した範囲ではRodriguesらの報告⁴⁾のみであった。APSは、中枢の血栓症として、脳血管障害、頭痛、痙攣、脊髄症、舞踏病、認知機能障害など多彩な神経症候を来することが知られているが、末梢神経障害を来すことは極めてまれである¹⁾。しかし、PAPSの31%でのなんらかの末梢神経障害を合併していたという報告⁹⁾もあり、本例の様に時に未治療でも軽快することがあるため見逃されている可能性もある。

血管炎症候群では、小動脈閉塞での虚血が軸索障害を来し多発性単神経炎を来す¹⁰⁾。APSでも、神経栄養血管の小血管炎による虚血²⁾⁸⁾、血栓性虚血^{3)~5)}による機序が考えられている。末梢神経は、多様な血管径からなる神経栄養血管 (vasa nervorum) より血流を受け、これらの血管が神経上膜近傍で上下に分枝し多数の吻合を形成し神経上膜毛細血管網 (epineurial capillary network) を成すことで複数の栄養血管が末梢神経を血行支配している¹¹⁾。この血管構築のため、末梢神経は、虚血に比較的強いと考えられているが、血管炎など

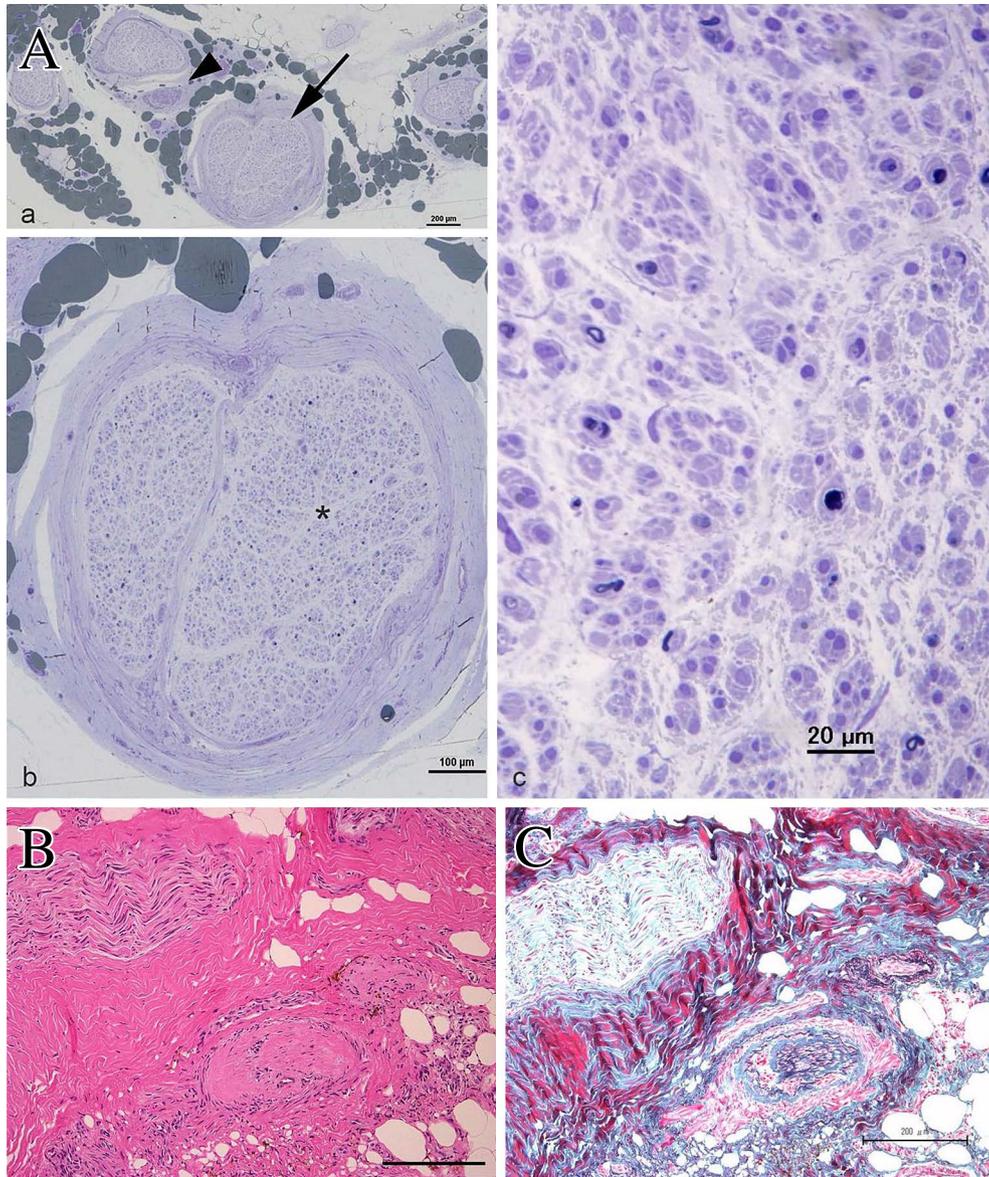


Fig. 2 Pathological finding of a left sural nerve biopsy.

(A): Histopathology of the sural nerve (Epon-embedded toluidine blue-stained semithin section). a) The biopsy specimen included five fascicles with marked loss of myelinated fibers (bar = 200 μ m). An artery in the epineurium (arrowhead) demonstrated narrowing of the lumen with thickened small muscle cell layer (see "B" "C" below). b) Higher magnification of the fascicle indicated by the arrow in section a, confirmed marked loss of myelinated fibers with subperineurial fibrosis (bar = 100 μ m). c) Higher magnification of the area indicated by asterisk in section b showed almost total loss of myelinated fibers with very few small myelinated fibers (arrow). Very few unmyelinated fibers were identified even with this high magnification (arrowheads) (bar = 20 μ m). (B): Thrombotic occlusion was found in veins located in the vicinity of the sural nerve; however, there was no perivascular inflammatory cell infiltration. (hematoxylin and eosin stain, bar = 200 μ m). (C): Thrombosis were seen in vessels (Elastica van Gieson stain, bar = 200 μ m).

で複数の栄養血管の広範な障害がある場合や、主幹動脈の急性虚血などでは、虚血末梢神経障害を来す¹²⁾。本例も、神経栄養血管の播種性血栓症に主幹動脈血流障害が合併することで下肢末梢に虚血性末梢神経障害が発症したと考えられる。さらに、当初は静脈血栓が優位で、末梢神経病理像で周膜直

下の浮腫がめだち、抗凝固療法開始後早期より症状改善が得られた経過からみても、静脈性血栓による神経鞘内の鬱血なども軸索障害の機序として疑われる。また、本例を含め既存のいずれの報告²⁾⁻⁵⁾⁸⁾でも網状皮斑の合併が見られていることが特徴的である。皮下の小血管のびまん性血栓である網状皮

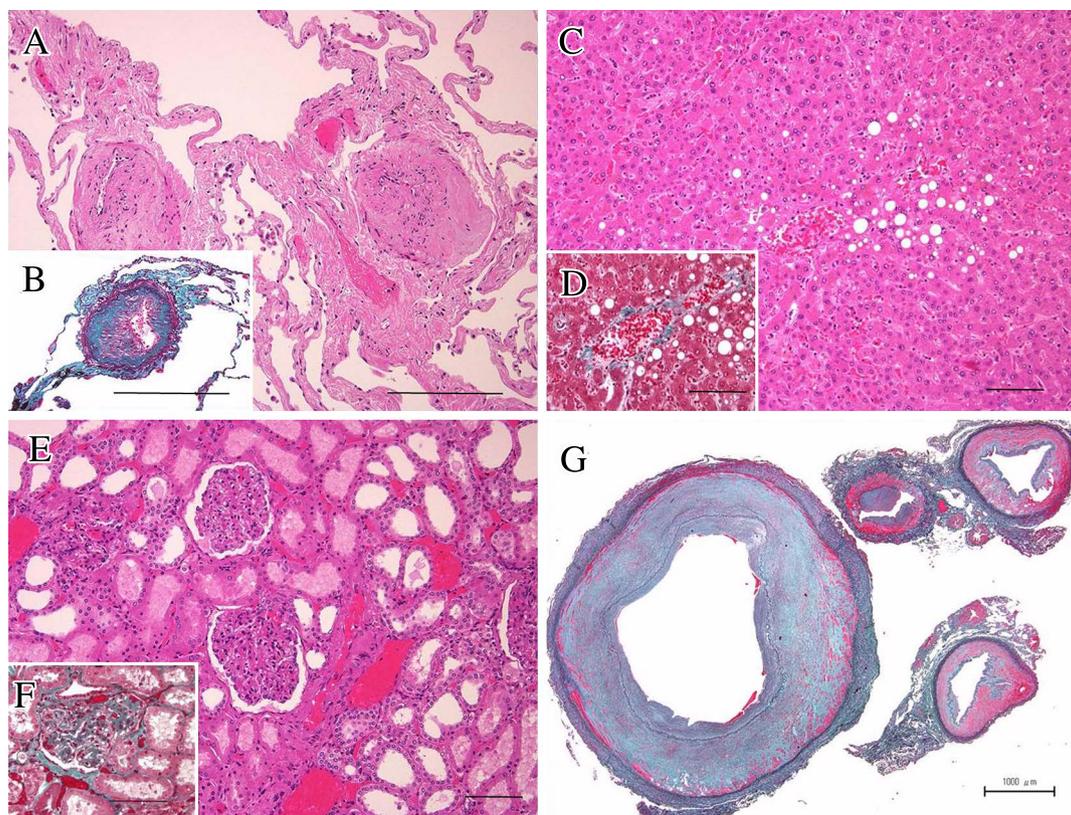


Fig. 3 Autopsy findings.

(A): Left upper lung (hematoxylin and eosin stain, bar = 100 μ m), (B): (Elastica van Gieson stain, bar = 100 μ m). (C): Liver (hematoxylin and eosin stain, bar = 100 μ m), (D): (Elastica van Gieson stain, bar = 100 μ m). (E): Kidney (hematoxylin and eosin stain, bar = 100 μ m), (F): (Elastica van Gieson stain, bar = 100 μ m). The results of a complete body examination, mainly the lungs, liver, kidneys, and skin, showed the presence of thrombi and narrowing of the lumen in arterioles with a diameter of approximately 50–100 μ m. Obstruction was found in some of the vessels (arrows), and mild infiltration of inflammatory cells in the vessel wall was observed. There was no deposition of immune complexes, and no evidence of vasculitis or lupus nephritis was found. (G): Left anterior tibial artery (Elastica van Gieson stain, bar = 1,000 μ m). Distal occlusion of the artery were observed, but in proximal portion seen only atherosclerotic changes.

斑を来している場合、同じような血管径の神経栄養血管にも血栓を生じうるため、虚血性神経障害の合併に特に注意する必要がある。

治療については、APS に対しては、抗血栓療法が勧められている¹³⁾。かつては高度抗凝固療法 (PT-INR = 3.0~4.0) が行われていたが¹⁴⁾、中等度抗凝固療法 (PT-INR = 2.0~3.0) でも再発予防には十分とする WAPS study¹⁵⁾ をうけ、現在は中等度抗凝固療法が一般的とされる。しかし脳梗塞の二次予防に関しては、アスピリンと中等度抗凝固療法に差が無いという報告¹⁶⁾や、少量のアスピリンと中等度抗凝固療法の併用がより有用であるという報告¹⁷⁾もあり、未だ最適な抗血栓療法に関しては結論が得られていない。実際、既存の報告^{2)~4)}や本例においても中等度抗凝固療法は一時的な治療効果得られたもの再発を来した。過去の報告例では、追加して血漿交換³⁾や免疫抑制療法⁴⁾が施行されているが、一般には APS 自体に対する免疫抑制療法は推奨されていない¹³⁾。本例において

も、再発時に免疫抑制療法が施行されたが、血栓症はコントロールできず肝障害や腎障害など複数臓器の障害を来し、さらに日和見感染と抗血栓両方の中止を契機に、急速に多臓器不全が進行する劇症型となった。劇症型の治療は、確立されたものはないが強力な抗血栓療法と免疫抑制治療の併用が行われ、血漿交換や血漿吸着の有用性も示唆されている¹⁸⁾。

本例でも、再発時には抗血小板剤追加などによる抗血栓療法強化と血漿交換を優先させ、血栓傾向や日和見感染で劇症化を来しうるステロイドなど免疫抑制療法は慎重に行われるべきである。

結 語

APS による末梢神経障害はまれではあるが、特に網状皮斑を伴う多発性単神経炎において血管炎以外で考慮すべき重要な鑑別診断であると考えられ報告した。PAPS に対する抗血

栓療法の有効性が示唆されたが、具体的な抗血栓療法については今後のさらなる研究が必要である。また、劇症化や再発時は血漿交換が優先され、免疫抑制療法とくにステロイド使用は、少なくとも十分な血栓傾向コントロール後が望ましい。

※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) Rodrigues CE, Carvahalo JF, Shoenfeld Y. Neurological manifestations of antiphospholipid syndrome. *Eur J Clin Invest* 2010;40:350-359.
- 2) Erten N, Saka B, Karan MA, et al. Catastrophic secondary antiphospholipid syndrome with peripheral nervous system involvement: a case report. *Acta Med Okayama* 2004;58:107-110.
- 3) 和葉孝昌, 長谷川稔, 伊川友香ら. 抗リン脂質抗体症候群による末梢神経障害と微小多発脳梗塞を呈し経過中に免疫吸着療法を要した混合性結合組織病の 1 例. *皮膚臨床* 2008;50:333-337.
- 4) Rodrigues CE, Carvahalo JF. Multiple mononeuropathy secondary to thrombosis of the vasa nervorum in primary antiphospholipid syndrome. *Isr Med Assoc J* 2010;12:448-449.
- 5) 小嶋浩司, 菊池弘敏, 須田洋子ら. ポリニューロパチーを合併した抗リン脂質抗体陽性の SLE の 1 症例. *日内会誌* 2001;90:884-885.
- 6) Antony AA, Richard JB. 末梢性ニューロパチー. *ハリソン内科学*. 第 4 版. 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル;2013. p. 2986-3005.
- 7) Miyakis S, Lockshin MD, Atumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295-306.
- 8) Jeruc J, Popovic M, Vizjak A, et al. Multiple mononeuropathy due to vasculitis associated with anticardiolipin antibodies: a case report. *Folia Neuropathol* 2006;44:140-143.
- 9) Santos MS, de Carvahallo JF, Brotto M, et al. Peripheral neuropathy in patients with primary antiphospholipid (Hughes') syndrome. *Lupus* 2010;19:583-590.
- 10) 岡 伸幸. 血管炎性ニューロパチーと膠原病. *カラーアトラス末梢神経の病理*. 初版. 東京:中外医学社;2010. p. 84-99.
- 11) Adams WE. The blood supply of nerve. I. Historical review. *J Anat* 1942;76:323-341.
- 12) 額田 均. 虚血性ニューロパチーと糖尿病性ニューロパチー. *神研の進歩* 2003;47:605-617.
- 13) 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群の治療. *わかりやすい血栓と止血の臨床*. 初版. 東京:南江堂;2011. p. 184-186.
- 14) Khamasthta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-997.
- 15) Finazzi G, Marchioli R, Brancacio V, et al. A randomized clinical trial of high-intensity warfarin vs. conventional antithrombotic therapy for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid syndrome (WAPS). *J Thromb Haemost* 2005;3:848-853.
- 16) Levine SR, Brey RL, Tilley BC, et al. Antiphospholipid antibodies and subsequent thrombo-occlusive events in patients with ischemic stroke. *JAMA* 2004;291:576-584.
- 17) Okuma H, Kitagaw Y, Yasuda T, et al. Comparison between single antiplatelet therapy and combination of antiplatelet and anticoagulation therapy for secondary prevention in ischemic stroke patients with antiphospholipid syndrome. *Int J Med Sci* 2010;7:15-18.
- 18) 山崎雅英. 劇症型抗リン脂質抗体症候群. *日臨免疫会誌* 2005;28:357-364.

Abstract**Mononeuritis multiplex due to thrombotic ischemia of primary antiphospholipid antibody syndrome without vasculitis: an autopsy case report**

Masatoshi Takahashi, M.D.^{1,2)}, Fumiaki Katada, M.D., Ph.D.¹⁾, Susumu Sato, M.D.¹⁾,
Hidehiro Shibayama, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshio Fukutake, M.D., Ph.D.¹⁾ and Shigeo Murayama, M.D., Ph.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Kameda General Hospital

²⁾Department of Neurology, Shinko Hospital

³⁾Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

The patient was a 78-year-old man. Three years before admission, he developed transient peripheral neuropathy and purpura, and at admission, he presented with livedo reticularis of both his lower extremities and with mononeuritis multiplex. Vasculitis was not observed, and antiphospholipid antibodies were detected. The nerve and skin biopsies revealed no inflammation; axonal degeneration accompanied by thrombi was found in his arterioles and venules. Based on these findings, he was diagnosed with ischemic peripheral neuropathy due to primary antiphospholipid syndrome. Administration of anticoagulant therapy resulted in an improvement in symptoms; however, two months later, a relapse occurred, and the patient contracted an infection while undergoing immunosuppressive therapy. The infection became fulminant, and the patient succumbed to multiple organ failure. The autopsy revealed a systemic arterial and venous embolism; however, no vasculitis was observed. Antiphospholipid syndrome, which is responsive to antithrombotic treatment, should be considered as a differential diagnosis of mononeuritis multiplex.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:897-903)

Key words: mononeuritis multiplex, ischemic neuropathy, anti-phospholipid antibody syndrome, catastrophic anti-phospholipid antibody syndrome, autopsy
