

皮膚生検により皮膚動脈炎による 下肢多発性単ニューロパチーと診断し得た1例

伊佐早健司^{1)*} 白石 眞¹⁾ 田中 啓太¹⁾
佐々木梨衣¹⁾ 川上 民裕²⁾ 長谷川泰弘¹⁾

要旨：症例は55歳男性，主訴は左下肢疼痛。2012年頃左下肢に紫斑が出現。2013年頃左ふくらはぎの疼痛，2014年頃足底・母趾にしびれが出現。両下肢に網状皮疹，両側脛骨神経，左浅腓骨神経，腓腹神経の多発性単ニューロパチーを認めた。ANCA陰性，神経伝導検査は両側腓骨・腓腹神経，左脛骨神経の振幅低下あり。皮膚生検で皮下脂肪織内小動脈壁への炎症細胞浸潤あり，皮膚動脈炎（cutaneous arteritis; CA）と診断した。抗凝固療法，ステロイド療法，シクロフォスファミドパルス療法を行い，運動・感覚症状は改善した。下肢多発性単ニューロパチーを呈する患者の診察では，下肢の皮膚所見を入念に確認し，CAを念頭に皮膚生検を考慮することが重要である。

（臨床神経 2017;57:307-310）

Key words：皮膚動脈炎，皮膚型結節性多発動脈炎，血管炎性ニューロパチー

はじめに

皮膚動脈炎（cutaneous arteritis; CA）は，皮膚生検で結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa; PAN）と同様に，中血管の血管炎所見を認める皮膚に局限した血管炎である¹⁾。CAは女性に多く，皮膚外症状として発熱，関節痛，末梢神経障害，筋炎を生じる¹⁾。皮膚症状の形状により診断が困難な場合がある。長期の疼痛の後に運動症状が出現しCAと診断した稀な1例を経験したので，若干の考察を加えて報告する。

症 例

症例：55歳，男性

主訴：左下肢の疼痛

家族歴：父が脳梗塞。母が悪性リンパ腫。娘が多発筋炎で加療中。

現病歴：2013年頃，左ふくらはぎの疼痛が出現した。2014年頃，左下肢足底・母趾にしびれ・痛みが出現した。2015年5月に加療目的で当科入院となった。本人及び家族に病歴聴取を再度行い，2012年頃より左下肢に皮疹が出現したことが分かった。末梢神経障害を来しうる薬剤内服歴はなかった。

入院時現症：血圧103/59 mmHg，脈拍63回/分・整，体温36.8°C，SpO₂100%（room air），胸・腹部に明らかな異常を認

めなかった。四肢に浮腫なく，両下肢に多発する網状皮疹を認め（Fig. 1），左下腿部後面に皮内・皮下結節を触れた。神経学的所見では脳神経に異常なし，運動系では，徒手筋力テスト（Manual Muscle Test; MMT）は左腓骨筋群，左前脛骨筋，左長母趾伸筋，左長・短趾屈筋，左腓腹筋でMMT 2，右長母趾伸筋，右長・短趾屈筋，右腓腹筋でMMT 4の筋力低下を認めた。感覚系では左下腿近位外側（外側腓腹皮神経領域），両側内側足底神経・腓腹神経領域に感覚障害を認めた。左浅腓骨神経，両側深腓骨神経・脛骨神経・腓腹神経の多発性単ニューロパチーと診断した。

検査所見：血液検査ではESR 21 mm/hr，CRP 0.69 mg/dL，HbA1c 5.9%，血清補体値51.1 U/ml，クリオグロブリン陰性，PR3-ANCA・MPO-ANCA・抗カルジオリピン抗体陰性，肝炎ウイルス・梅毒・HTLV1・サイトメガロウイルス・HIVの血清マーカーはすべて陰性であった。腎機能・肝機能，尿所見に異常はなかった。末梢神経伝導検査では，深腓骨神経 compound muscle action potential (CMAP) 右1.8 mV，左1.0 mV，脛骨神経 CMAP 右7.6 mV，左120 μV，腓腹神経 sensory action potential (SNAP) 2.7 μV，左9 μVであった（Fig. 2）。左下腿の結節部からの皮膚生検ではHE染色で中血管にあたる皮下脂肪織内の小動脈血管周囲の細胞集簇，血管壁内への炎症細胞浸潤，Masson染色では，内弾性板の障害を認めた（Fig. 1B, C）。

経過：重急性に進行する多発性単ニューロパチーであり，

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学神経内科〔〒216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1〕

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

²⁾ 聖マリアンナ医科大学皮膚科

（Received February 14, 2017; Accepted March 21, 2017; Published online in J-STAGE on May 26, 2017）

doi: 10.5692/clinicalneurolog.001013

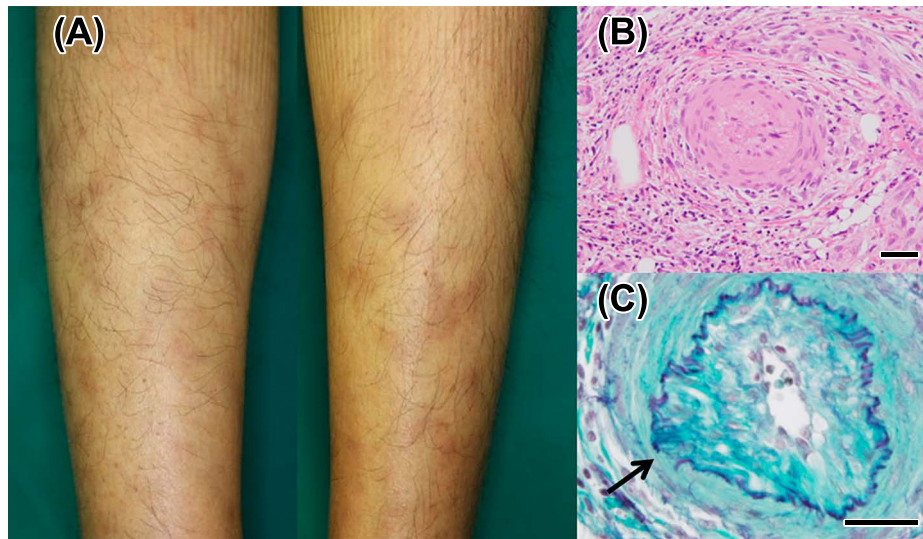


Fig. 1 Skin and skin biopsy findings.

(A) Livedo reticularis is evident on the lower extremity surface. (B) Microscopic examination of the cutaneous findings showed lymphocytic and neutrophilic infiltration around and within medium-sized occluded arteriole. (Hematoxylin-eosin stain; Bar = 100 μ m). (C) The arteriolar wall had denatured elastic fibers (Masson trichrome stain; Bar = 100 μ m).

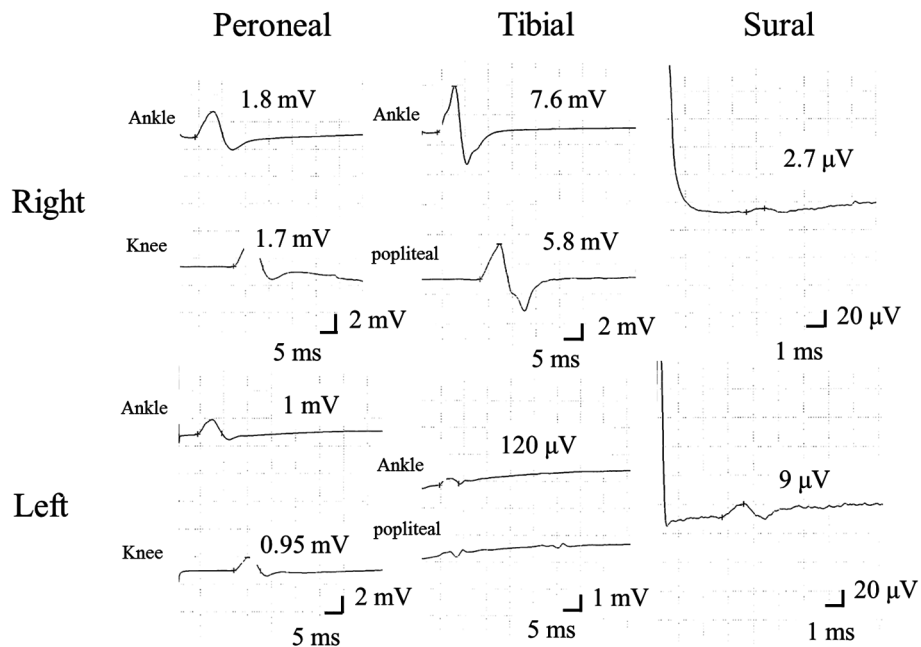


Fig. 2 Nerve conduction findings.

Skin temperature was kept to range between 32°C and 34°C. CMAP from the peroneal nerve was recorded at the extensor digitorum brevis muscle with stimulation at the ankle and knee. CMAP from the tibial nerve was recorded at the abductor hallucis muscle with stimulation at the ankle and popliteal. SNAP from the sural nerve was recorded at the lateral malleolus with stimulation at the posterolateral side of the calf. (right/left: sural nerve, = 2.7/9 μ V). CMAP is reduced in bilateral tibial and peroneal nerves (right/left: tibial nerve, = 1.8/1 mV; peroneal nerve, = 7.6 mV/120 μ V). CMAP: compound muscle action potential, SNAP: sensory action potential.

皮膚生検にて中血管に血管炎所見を認め、CAと診断した。入院後、メチルプレドニゾロンパルス療法(1,000 mg/日)を3日間投与した。その後、プレドニゾロン(PSL) 30 mg/日より漸減とし、抗凝固療法を併用した。左前脛骨筋はMMT 3まで改善を認めた。経過観察中に両下肢の感覚障害は異常感覚が悪化、左下肢では疼痛を認めた。治療効果不十分と判断し、10日よりシクロフォスファミド 400 mg/月を6ヶ月間投与、投与毎にPSLを漸減した。筋力は、左前脛骨筋でMMT 5まで改善し、感覚障害も両下肢外側足底神経、左腓腹神経領域に軽度の異常感覚が残存した。PSL 5 mg/日まで漸減し、症状の再燃はなく経過した。

考 察

本症例は、3年前からの左下肢の皮疹、2年前からの左下肢の疼痛にて出現し、左下肢腓骨、脛骨神経領域の筋力低下、感覚障害、両下肢に網状皮疹を認め、皮膚生検所見よりCAと診断した。

CAは皮膚に局限した血管炎であり、皮膚生検でPANと同様に中血管の血管炎所見を示す¹⁾。2012年に血管炎のChapel Hill分類にて皮膚型PANからCAとなった⁴⁾。男性に多いPANに対し、CAは女性に多い(男:女=2:3)。CAは皮膚外症状として発熱、関節痛、筋炎を生じ¹⁾、末梢神経障害も32~50%に見られ⁴⁾⁵⁾、感覚障害が多く、運動症状は少ない²⁾³⁾。CAの皮膚所見には、潰瘍、網状皮疹、皮下結節、紫斑⁶⁾と多彩で、皮膚潰瘍を有する症例で神経障害が多く認める⁵⁾。

CAの皮膚所見は、中血管である真皮下層から皮下脂肪織での血管炎により、網状皮疹や皮内・皮下結節となる。皮膚潰瘍は炎症が広範囲に影響を及んでいることを意味し、神経障害を多く認める。本症例は、網状皮疹や皮内・皮下結節を認めたことから、皮膚科医の診断より血管炎が疑われ、皮膚生検で真皮下層から皮膚脂肪織内に存在する中血管にのみ壊死性血管炎像を認め、血管炎が立証された(Fig. 1)。真皮内の病巣は、境界が不明瞭になり、皮膚科以外の医師が皮膚所見から血管炎の神経疾患を想定とすることは困難である。

神経障害が合併したCAを、CAとPANのどちらに診断するかは意見が分かれている。皮膚科領域からは、PANとの鑑別を意識したCA診断基準案が提唱されている⁷⁾。神経障害が皮疹部位と一致していた症例では、CAと診断されるが、末梢神経を含んでいるため皮膚局限と解釈しづらい。

一方、神経のみに局限する単一臓器の血管炎としてnon systemic vasculitic neuropathy (NSVN)がある。NSVNの除外

基準にCAがある⁸⁾が、筋肉内動脈の血管炎は除外されず、末梢神経に局限していない⁹⁾。さらにCA、NCVNの病理所見を合併した症例もあり、皮膚、末梢神経に連続する病態の可能性が指摘されている¹⁰⁾。本例もCAとNSVNの連続性を考える上で重要である。

CAの皮膚病変の出現部位は、全例で下肢に認められることから⁶⁾、下肢多発性単ニューロパチーを診る際は、下肢の皮膚所見を入念に確認し、CAを鑑別に皮膚生検を考慮することが重要である。

※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

- 1) Furukawa F. Cutaneous polyarteritis nodosa: An update. *Ann Vasc Dis* 2012;5:282-288.
- 2) Diaz-Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa. *Arch Dermatol* 1974;110:407-414.
- 3) Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 20 cases. *J Dermatol* 1989;16:429-442.
- 4) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitis. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- 5) Daoud MS, Hutton KP, Gibson LE. Cutaneous periarteritis nodosa: a clinicopathological study of 79 cases. *Br J Dermatol* 1997;136:706-713.
- 6) Criado PR, Marques GF, Morita TC, et al. Epidemiological, clinical and laboratory profiles of cutaneous polyarteritis nodosa patients: report of 22 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2016;15:558-563.
- 7) Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. *Arch Dermatol Res* 2009;301:117-121.
- 8) Collins MP, Dyck PJ, Gronseth GS, et al. Peripheral Nerve Society Guideline on the classification, diagnosis, investigation, and immunosuppressive therapy of non-systemic vasculitic neuropathy: executive summary. *J Peripher Nerv Syst* 2010;15:176-184.
- 9) Masuda H, Misawa S, Arai K, et al. Combined nerve/muscle/skin could increase diagnostic sensitivity for neuropathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 2015;6:312-317.
- 10) Riku Y, Ikenaka K, Koike H, et al. Cutaneous arteritis associated with peripheral neuropathy: two case reports. *J Dermatol* 2014;41:266-267.

Abstract**Mononeuritis multiplex in a patient with cutaneous arteritis diagnosed by skin biopsy**

Kenji Isahaya, M.D., Ph.D.¹⁾, Makoto Shiraishi, M.D., Ph.D.¹⁾, Keita Tanaka, M.D.¹⁾,
Rie Sasaki, M.D.¹⁾, Tamio Kawakami, M.D., Ph.D.²⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, St. Marianna University School of Medicine

²⁾Department of Dermatology, St. Marianna University School of Medicine

A 55-year-old man was admitted with paralysis of the left lower leg. He had purpura in the left lower extremity for three years, left calf pain for two years, and dysesthesia in the left plantar region and first toe for one year. A physical examination revealed livedo reticularis on the left leg and mononeuritis multiplex was diagnosed in the bilateral tibial and left peroneal nerve area. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody was negative. A nerve conduction study showed decreased amplitude of compound muscle-action potential in the bilateral tibial and the left peroneal nerve, sensory nerve action potential in the bilateral sural nerve. A skin biopsy revealed inflammatory cells on blood vessel walls and cutaneous arteritis was diagnosed. Cyclophosphamide pulse therapy with steroid and anti-coagulation improved the neurological symptoms. A skin biopsy should be considered when patients present with mononeuritis multiplex in the lower extremities and cutaneous findings such as livedo reticularis in the symptomatic area.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:307-310)

Key words: cutaneous arteritis, cutaneous periarthritis nodosa, vasculitis neuropathy
