

神経生検で血管炎の所見を認めた、 強皮症に伴う多発性単ニューロパチーの1例

加納 裕也^{1)*} 加藤 秀紀¹⁾ 小池 春樹²⁾
勝野 雅央²⁾ 小栗 卓也¹⁾ 湯浅 浩之¹⁾

要旨：68歳女性。強皮症関連の間質性肺炎で通院中，両下肢のしびれと左下垂足が出現した。左下肢優位に筋力低下と温痛覚低下を認め，神経伝導検査の結果より多発性単ニューロパチーと診断した。病態把握のため左腓腹神経生検を行ったところ，神経周囲の小血管にリンパ球浸潤を認め，血管炎によるニューロパチーと考えられた。内服中のステロイドを増量したところ，徐々に症状の改善を認めた。強皮症に伴うニューロパチーでは神経周囲の線維化が関与したとする症例報告が多いが，本例のように血管炎の場合はステロイド治療が奏功する症例もあり，神経生検で病態を正確に把握することが重要と考えられる。

(臨床神経 2019;59:604-606)

Key words：強皮症，ニューロパチー，神経生検，血管炎

はじめに

全身性强皮症は慢性進行性の結合組織病で，多彩な臓器障害をきたす自己免疫疾患であり，臓器の線維化と血管内皮障害が病態形成に関与する¹⁾。稀にニューロパチーを伴うことがあり，神経生検を行った症例では主に神経周囲の線維化が関連していたと報告されている。今回我々は強皮症に伴ったニューロパチーに対して神経生検を行い，血管炎が関連していた症例を経験した。

症 例

症例：68歳，女性，主婦

主訴：両下肢のしびれ，左足の下垂

既往歴：強皮症 生活歴：喫煙なし，飲酒なし。

家族歴：特になし。

現病歴：2015年に労作時呼吸困難を主訴に当院呼吸器内科を受診し間質性肺炎が見つかった。採血でリウマトイド因子陽性，抗核抗体320倍，手指にレイノー現象を認め皮膚科で強皮症の診断がつき，肺生検で強皮症関連の間質性肺炎と診断された。その後，プレドニン10mg/日，タクロリムス3mg/日を内服し経過をみられていた。2018年3月より両下肢のしびれ，左足の下垂が出現し徐々に増強，1ヵ月後に当

科に精査目的のため入院した。

入院時所見：体温37.1°C，血圧141/87mmHg，脈拍98回/分，SpO₂98%。胸部聴診で両側の捻髪音を認めた。両手指に浮腫を認め，両上下肢の指先にレイノー現象を認めた。右手第5指，左手第4，5指に爪上皮点状出血を認めた。

神経学的所見：意識は清明。脳神経には明らかな異常を認めなかった。四肢の徒手筋力テスト(MMT右/左)では上肢の筋力低下はなく，下肢は腸腰筋(5-/4)，大腿四頭筋(4/3)，大腿屈筋(5-/4-)，前脛骨筋(5-/1)，腓腹筋(5-/3-)と左優位に遠位筋で筋力低下を認めた。感覚は両側の足底，足趾で左優位に高度の触覚・温痛覚鈍麻を認め，下腿は左で軽度の触覚・温痛覚鈍麻を認めた。深部感覚は両側足関節で振動覚低下認めたが，Romberg徴候は陰性であった。深部腱反射は両側のアキレス腱反射の消失を認め，病的反射は認めなかった。協調運動，自律神経に異常は認めなかった。

入院時検査所見：神経伝導検査では脛骨神経は左優位に複合筋活動電位低下，腓骨神経は右で複合筋活動電位低下，左で導出不能，腓腹神経は両側で複合感覚神経電位低下を認めた。血液検査でビタミンB₁，B₁₂の低下はなく，HbA1c5.8%，抗Scl-70抗体，抗RNP抗体，抗セントロメア抗体，抗RNAポリメラーゼIII抗体，抗SS-A抗体，抗SS-B抗体，MPO-ANCA，PR3-ANCA，クリオグロブリンは全て陰性で特にニューロパチーの原因となるような疾患の合併は認めなかつ

*Corresponding author: 公立陶生病院脳神経内科 [〒489-8642 愛知県瀬戸市西追分町160番地]

¹⁾ 公立陶生病院脳神経内科

²⁾ 名古屋大学神経内科

(Received May 9, 2019; Accepted June 6, 2019; Published online in J-STAGE on August 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001320

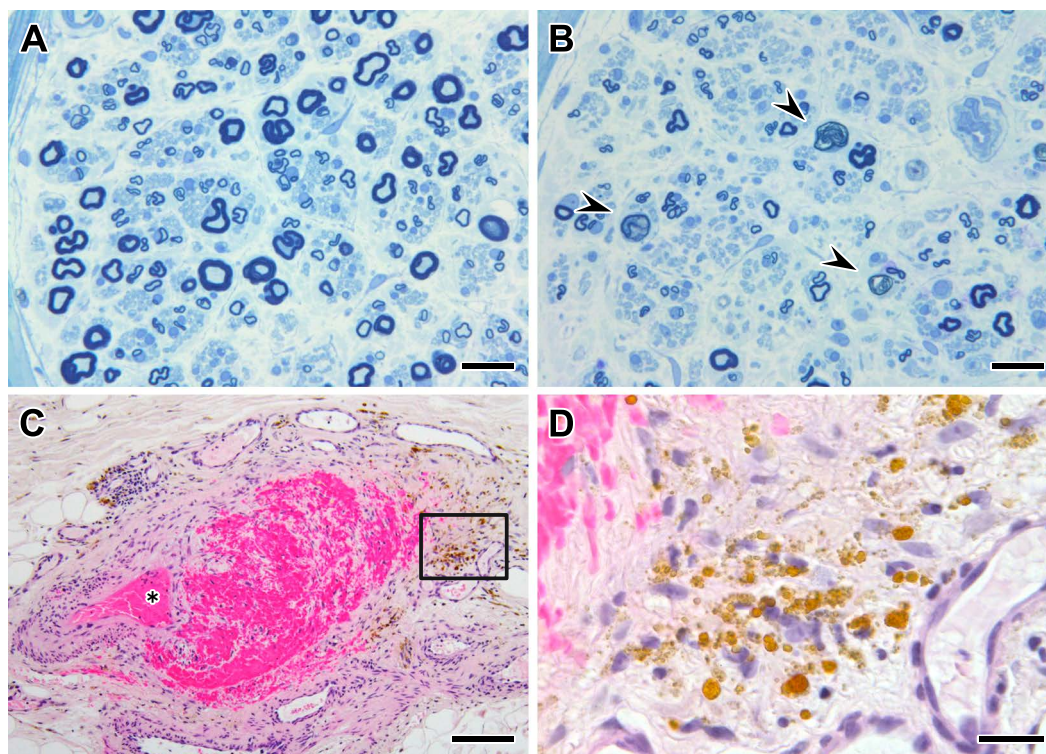


Fig. 1 Pathological findings of sural nerve biopsy.

Transverse section (A and B) and longitudinal section (C and D). Toluidine blue staining (A and B) and hematoxylin and eosin staining (C and D). The density of the myelinated fibers is relatively preserved in some fascicles (A), while it is reduced in others (B). Myelin ovoids are indicated by arrowheads in (B). Perivascular hemorrhage and hemosiderin deposition are observed (C). The lumen of the vessel is indicated by an asterisk. A high-magnification view of the boxed region is shown in (C), where hemosiderin deposition is conspicuous, as shown in (D). Scale bars = 20 μm (A, B, and D) and 100 μm (C).

た。髄液検査では細胞数 $0/\mu\text{l}$ 、蛋白 22 mg/dl で異常は認めず、腰椎 MRI で特に異常は認めなかった。

入院後経過：強皮症に伴う多発性単ニューロパチーと診断し、病理診断のために左腓腹神経生検を行った。有髄線維密度は神経束毎に比較的保たれたものから中等度低下したものでばらつきがみられた。有髄線維密度の低下した神経束では髄鞘球が散見され、ときほぐし線維標本での軸索変性の比率は 17.5% であった。神経上膜の小血管周囲にはリンパ球浸潤とヘモジデリンの沈着がみられ、血管の閉塞像も認めた。神経に隣接した血管の周囲には出血もみられ、血管壁構造の破壊が示唆された (Fig. 1)。血管炎によるニューロパチーと病理診断し、内服中のステロイドを 40 mg (1 mg/kg) まで増量し漸減した。症状は徐々に改善し、退院時には左前脛骨筋の MMT は 1 から 3 に改善し、しびれも改善を認めた。

考 察

本症例では強皮症に伴うニューロパチーの原因として血管炎の関与が示唆され、ステロイドの増量によって症状が改善した。

本症例のように、ニューロパチーをきたしうる他の膠原病

の合併がなく、単独の強皮症に伴ったニューロパチーは比較的まれと考えられている。Paik らは強皮症患者 60 例でのニューロパチーについて検討し、17 例 (28%) でニューロパチーを認め、そのうち強皮症単独でニューロパチーを呈していたものは 2 例 (18%) のみで、他は糖尿病やシェーグレン症候群など他の疾患の合併がみられていたと報告している。また全例多発ニューロパチーであったとも指摘している²⁾。単独の強皮症に伴ったニューロパチーでこれまでに神経生検が実施された症例報告は 6 例あり、結合組織の増生、神経内膜・周膜、血管壁の線維化などが認められた (Table 1^{3)~5)}。これらのニューロパチーの原因としては、線維化した組織の直接的な影響の他に、炎症細胞を伴わない微小血管障害の関与もあると考察されている。本症例のように、単独の強皮症に伴うニューロパチーでの神経生検結果で血管炎の所見を認めたものは検索し得る限りみられなかった。

一方、本症例と同様にニューロパチーの原因として血管炎の関与を認めたものとしては、Dyck らの CREST 症候群 3 例の報告がある。彼らは強皮症の限局型と考えられている CREST 症候群患者 536 例を検討し、単独でニューロパチーをきたしたものは 7 例 (1.3%) で全例が多発性単ニューロパチーであったと報告している。このうち 3 例で神経生検が施

Table 1 Reports on systemic sclerosis for which a nerve biopsy was performed.

| Author | Year | Age/Sex | Neuropathy type | Sural nerve biopsy finding | Antibody |
|------------|------|---------|-----------------|---------------------------------------------------------------|----------------------|
| Nitta | 1996 | 46/f | Pory | Increase of collagen fiber in the endoneurium and perineurium | Anti-Scl 70 antibody |
| | | 68/f | Multiple mono | Presence of fiber | |
| Di Trapani | 1986 | 63/f | Pory | Increase of collagen fiber in the endoneurium and perineurium | |
| | | 49/m | Pory | Increase of collagen fiber in the endoneurium and perineurium | |
| Oku | 2002 | 57/f | Pory | Increase of collagen fiber in the perineurium | Anti-Scl 70 antibody |
| | | 34/f | Multiple mono | Increase of collagen fiber in the perineurium | |
| This case | 2019 | 68/f | Multiple mono | Hemosiderin and hemorrhage in vascular and perivascular | |

行されており、いずれも血管炎の所見が認められたとしている⁶⁾。それらのうち1例ではフィブリノイド壊死を伴う壊死性血管炎の所見を呈していた。本症例も含め強皮症で多発性単ニューロパチーがみられたときは、機序として血管炎が存在する可能性があると考えられる。

本症例ではステロイド増量による治療が奏功してしびれと筋力低下の改善を認めた。神経生検で線維化の所見を認めた症例報告のうち、治療について記載のあった3例についてはステロイド治療で何らかの改善がみられたと報告されている。CREST症候群で多発性単ニューロパチーを呈した7例では、ステロイドを中心とした治療で2例は改善、2例は進行を抑制できたが改善までは至らなかったと報告されている。本症例のように原因病態が血管炎であれば良好なステロイド反応性が得られる可能性はあるが、今後の病理学的な検索も含めた病態についての検討や治療効果の検討が必要と考えられる。

今後、強皮症に伴うニューロパチーの背景病理についての知見が蓄積されることで、ニューロパチーの病態や治療への反応性についての理解が深まることが期待される。

本報告の要旨は、第153回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T, et al. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009;360:1989-2003.
- Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, et al. Symptomatic and electrodiagnostic features of peripheral neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2016;68:1150-1157.
- 奥 智子, 児玉典彦, 岡 伸幸ら. 強皮症を伴った末梢神経障害の病理所見. *Peripheral Nerve* 2002;12:145-148.
- Nitta Y, Sobue G. Progressive systemic sclerosis associated with multiple mononeuropathy. *Dermatology* 1996;193:22-26.
- Di Trapani G, Tulli A, La Cara A, et al. Peripheral neuropathy in course of progressive systemic sclerosis. Light and ultrastructural study. *Acta Neuropathol* 1986;72:103-110.
- Dyck PJ, Hunder GG, Dyck PJ, et al. A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. *Neurology* 1997;49:1641-1645.

Abstract

Multiple mononeuropathy associated with systemic sclerosis with vasculitis confirmed by nerve biopsy: a case report

Yuya Kano, M.D.¹⁾, Hideki Kato, M.D., Ph.D.¹⁾, Haruki Koike, M.D., Ph.D.²⁾, Masahisa Katsuno, M.D., Ph.D.²⁾, Takuya Oguri, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hiroyuki Yuasa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tosei General Hospital

²⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

A 68-year-old woman with a medical history of interstitial pneumonia associated with systemic sclerosis (SSc) presented with numbness of the lower limbs and left drop foot. She was diagnosed with multiple mononeuropathy based on the laterality of her symptoms, muscle weakness, thermal hypoalgesia, and nerve conduction study findings. Left sural nerve biopsy showed vasculitis, and steroid therapy was effective. This case highlights the importance of histopathological assessment to select an appropriate treatment strategy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:604-606)

Key words: systemic sclerosis, neuropathy, nerve biopsy, vasculitis