

## 血管炎、膠原病に伴う ニューロパチー

(国立病院機構 東京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(康生会武田病院 神経脳血管センター 所長)

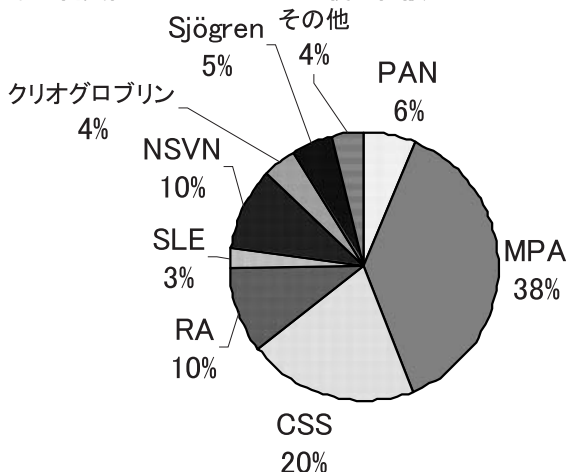
秋 口 一 郎

### はじめに

血管炎によるニューロパチーは、神経生検が最も必要とされる疾患である<sup>1)</sup>。典型的には、比較的急性に発症してきた多発単神経炎（一本ずつの末梢神経炎が複数積み重なった状態）で、全身的な炎症反応や皮膚、肺、腎などの臓器障害がある場合に検査を考慮する。電気生理学的には軸索障害が示される。疾患としては、顕微鏡的多発血管炎（Microscopic polyangiitis: MPA）、結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa: PAN）、アレルギー性肉芽腫性血管炎（Churg-Strauss 症候群: CSS）、そして非全身性血管炎性ニューロパチー（Nonsystemic vasculitic neuropathy: NSVN）の頻度が高い。自験例79例の内訳は、図①に示すように疾患別ではMPAが最も多く、CSS、NSVN、RAが続く。

末梢神経障害は主として動脈閉塞による虚血が原因で軸索が傷害され、さらにそれより遠位部の軸索も変性に陥る。腓腹神経内に存在する動脈はせいぜい直径が数百 $\mu$ m程度の小動脈である。随伴

①血管炎性ニューロパチー79例の内訳



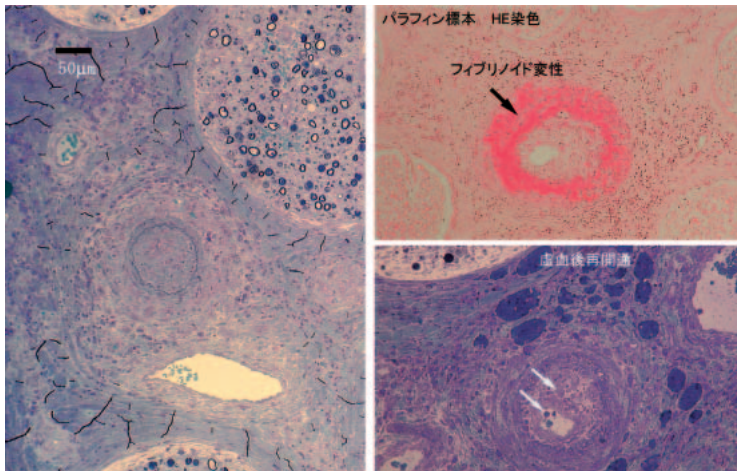
する他臓器の障害を別にすると、ニューロパチーの性状や電気生理学的所見、生検所見で各疾患を鑑別することはむづかしい。後述するように、炎症血管のサイズ、浸潤細胞の種類、肉芽腫の有無などで鑑別できる可能性がある程度である。一般

に血管炎を診断するには末梢神経と同時に近傍の筋肉を採取すると診断率が向上するといわれている。私達のデータでは血管炎疑い例の組織診断率は約60%である。

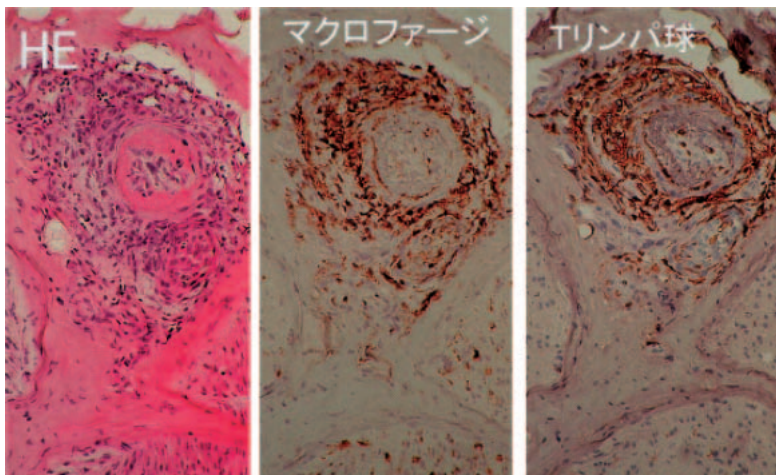
血管炎の一般的な生検像

生検で血管炎は神経上膜の細動脈(径50~400 $\mu$ m)や毛細血管、細静脈に見られ、確定診断のためには血管周囲だけでなく動脈壁全層にわたる細胞浸潤、フィブリノイド壊死、内膜の破壊(壊死性血管炎の所見)などを証明する必要がある(図②)。エボン標本やパラフィン標本では所見を得るのに日数を要すが、凍結標本のH/E染色を行えば典型的な血管炎なら即日で診断が得られる。細胞浸潤が著明でない場合でも、抗体を用いてマクロファージ(CD68)やTリンパ球(CD45)の免疫染色を行えば血管壁内での細胞浸潤の有無が診断できる(図③)。ただし血管炎の病変は断続的で多巣的のために、採取した神経片の中に炎症病変が含まれるとは限らない。したがって断続的

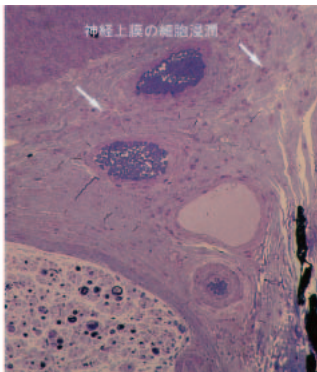
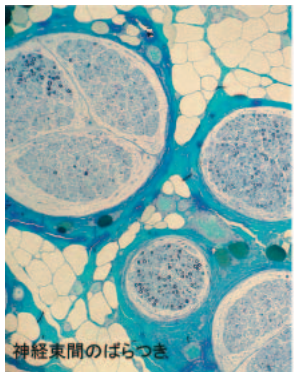
## ②血管炎の生検像



## ③凍結標本による迅速診断



#### ④血管炎を示唆する組織像

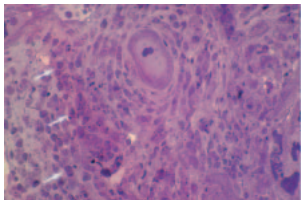


に病変があることを想定し、可能な限り多くの断面を検索する必要がある。神経のほうは広汎な軸索変性が見られるが、血管病変の部位や時期に応じてその変性の程度や分布に違いがでる。有髄線

維では大径線維のほうが虚血に弱いが、傷害が強いと有髄線維も無髄線維もすべてが脱落する。また血管周囲組織への小出血が見られることもある。疾患によって侵される血管のサイズに特徴がある。径75 $\mu$ m以上の動脈から毛細血管、静脈までを広く侵すものに、MPA、CSS、Wegener肉芽腫症、リウマチ性血管炎があり、一方径50 $\mu$ m以下の血管のみが炎症を示すものに非全身性血管炎性ニューロパチー、クリオグロブリン血症などがある。

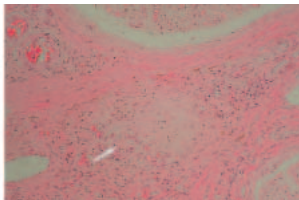
壊死性血管炎が証明できない場合でも、それを示唆する所見としては、(1)血管周囲や神経周囲の細胞浸潤、内膜の肥厚や内腔の閉塞(2)有髄線維の脱落や軸索変性の分布が神経束間または神経内鞘内で著明なばらつきがあること、がある(図④)。しかし、神経の広汎な変性のみで血管には全く異常が見つかからないこともある。逆に神経には異常がなくて血管炎のみを示すこともあり、採取部位以遠にだけ軸索変性が起こっていると考えられる。血管炎も急性期を過ぎると、閉塞した内腔の中に小さな内腔が何本もできて再開通を示す。動脈

## ⑤Churg-Strauss 症候群



A : 多数の好酸球

ANと違いMPO・ANCAがしばしば陽性であるが、ニューロパチーに限ると必ずしもその比率と重症度は相関しない<sup>2)</sup>。急性期の血管には好中球



B : 肉芽腫形成

の沈着が病変部位にない点から分離された。壊死性血管炎を示し、糸球体腎炎や肺病変、ニューロパチーなどを呈する。P

では内弾性板もでき始める。神経の方も再生線維のclusterが多数見られる。

### 顕微鏡的多発血管炎

以前は結節性多発動脈炎の中に含まれていたが、

### アレルギー性肉芽腫性血管炎

(Churg-Strauss 症候群)

が浸潤するがまもなくTリンパ球とマクロファージが多くを占めるようになる<sup>3)</sup>。逆に、好中球が末梢神経内に浸潤する疾患はほとんどが血管炎であり、好中球の浸潤を多数認めたら血管炎の可能性が高い。しかし生検手技に時間がかかると、血管外に好中球が浸潤することがあるといわれる。

気管支喘息が先行し、末梢血好酸球増多、IgE上昇を伴い発症する。血管壁および血管外結合織に肉芽腫性病変を生じる。MPO・ANCAも高率に陽性。生検では、好酸球を含んだ血管炎を認めることが多く、肉芽腫も見られることがある(図⑤)。ただし生検前からステロイドが投与されていると好酸球を証明することが少ないようであるが、リンパ球、マクロファージによる細胞浸潤は診断し得る。同じく肉芽腫を示すものにWegener 肉芽腫症があるが、ニューロパチーは少ない。

## 非全身性血管炎性ニューロパチー

末梢神経系に限局する血管炎であり生検診断が重要である<sup>4</sup>。例外的に筋生検で血管炎があってもよいとされている。赤沈の亢進、軽度の貧血や体重減少が見られることもあり、のちに多臓器の障害が出現する患者もいる。生検上はMPAやCSなどの全身型と明確に区別しにくいことが多いが、より径が細く、内弾性板のない1〜2層の平滑筋細胞を持つ程度の血管を侵す傾向がある (microvasculitis)。

## クリオグロブリン血症

クリオグロブリンは低温で沈降する免疫グロブリンであり、単クローン性、多クローン性両方のグロブリンを有し、基礎疾患を伴わないものが本態性混合型クリオグロブリン血症である。全身性血管炎を呈することがあり、ニューロパチー、皮膚症状、関節炎、腎炎などを発症する。

他にも膠原病にはニューロパチーを呈する疾患

が多いが、必ずしも血管炎が原因ではない疾患について簡単に触れる。

## 全身性硬化症(強皮症)

多臓器にコラーゲン、マトリックスポタンが沈着する疾患である。ニューロパチーは比較的まれだが、生検で神経上膜に過剰のコラーゲンを認める<sup>5</sup>。また血管損傷に伴う虚血によつて神経変性が生じたと推測されるような症例がある(図⑥)。

## Sjogren 症候群

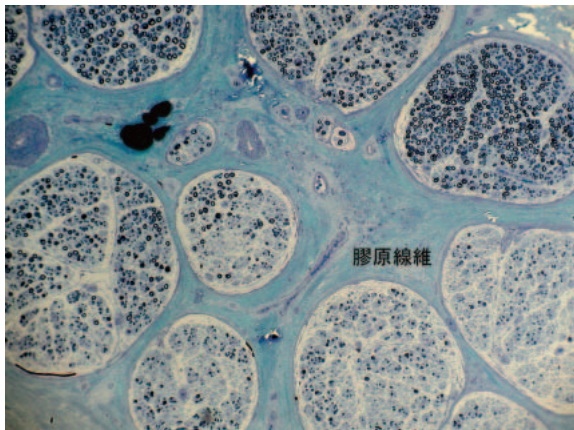
後根神経節病変による感覚性失調性ニューロパチーや神経幹病変による感覚優位の運動感覚ポリニューロパチーを示す場合がある。一部の患者で生検上血管炎が証明される。

## Chronic idiopathic axonal polyneuropathy

## (CIAP)

ポリニューロパチーの中にはあらゆる検索を行っても最終診断に至らない患者が一定数存在する。その中でも比較的特徴のある一群があり、CIAP

## ⑥ 強皮症



膠原線維の増生と有髄線維密度のばらつきを認める

cryptogenic sensory polyneuropathy などと呼ばれる。これは50歳代あたりで発症し、慢性に経過する両下肢遠位部のしびれや軽度の感覚鈍麻を示し、軸索性障害を主とする。生検では有髄線維脱落を見るが、重要なことは血管炎が見いだされる患者が

存在することで、治療の可能性が開ける<sup>6)</sup>。また神経上膜の細胞浸潤も見られる場合があり、何らかの免疫機序が考えられる。

その他、原因不明の軸索性ニューロパチーと思っていた場合でも、糖尿病や Sjögren 症候群が隠れていることがあり、十分な臨床観察と精査が必要である。

### 文献

- 1) Pagnoux, C., et al.: Peripheral neuropathy in systemic vasculitides. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 17, 41~46 (2004)
- 2) 奥智子、児玉典彦、岡伸幸、立花久大: 血管炎によるニューロパチー、PANCA 陽性例と陰性例の比較。末梢神経 14, 46~52 (2006)
- 3) Satoi, H., Oka, N., et al.: Mechanisms of tissue injury in vasculitic neuropathies. *Neurology*, 50, 492~496 (1998)
- 4) Collins, MP., et al.: Nonsystemic vasculitic neuropathy. Insights from a clinical cohort. *Neurology*, 61, 623~630(2003)
- 5) 奥智子、児玉典彦、岡伸幸、立花久大: 強皮症を伴った末梢神経障害の病理所見、末梢神経、12、

145~148 (2001)

6 Vrancken, AFJE., et al. : Progressive idiopathic axonal neuropathy. J. Neurol., 251, 269~278(2004)

