

症例報告

¹⁸F-FDG PET CT で他臓器病変が明らかになった “非全身性”血管炎性ニューロパチーの43歳男性例

藤川 晋¹⁾ 尾本 雅俊¹⁾ 小笠原淳一¹⁾
古賀 道明¹⁾ 川井 元晴¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：症例は43歳男性。2ヶ月前に両下肢遠位部のジンジン感が出現し、両下肢遠位部の感覚障害と筋力低下をみとめた。血液検査、全身造影CTで異常はなかった。右腓腹神経・短腓骨筋生検で神経上膜の血管閉塞と筋束間の血管周囲の炎症細胞浸潤があり、他臓器病変がないため当初は非全身性血管炎性ニューロパチーに分類された。しかし、¹⁸F-FDG PET CTでFDG集積が亢進していた直腸の粘膜生検で血管周囲に炎症細胞浸潤とフィブリノイド壊死があり、全身性血管炎と診断した。非全身性血管炎性ニューロパチーの診断は全身検索の感度に依存する場合があります。 ¹⁸F-FDG PET CTは中～小動脈の血管炎を検出できる可能性がある。

(臨床神経 2016;56:88-92)

Key words：血管炎性ニューロパチー、非全身性血管炎性ニューロパチー、¹⁸F-FDG PET CT、腓腹神経生検

はじめに

非全身性血管炎性ニューロパチー (non-systemic vasculitic neuropathy; NSVN) は他臓器組織に障害を伴わず、末梢神経に局限する血管炎と定義され¹⁾、腓腹神経生検あるいは短腓骨筋生検で病理学的に神経上膜の小動脈の壊死性血管炎がみられる¹⁾。NSVNは、単一臓器を侵す血管炎 single-organ vasculitis (SOV)²⁾ という概念に含まれ、治療反応性良好な一群の疾患と考えられているが、当初NSVNと診断された症例のなかにはのちに他臓器の障害が出現し全身性血管炎と診断される例があり³⁾、NSVNは単に暫定的な診断に過ぎず、背景となる全身性血管炎を常に強く疑うべきであるとする意見がある⁴⁾。われわれは、当初NSVNの範疇にあると考えられたが、¹⁸F-FDG PET CTを契機に病初期の腸管血管炎を確認した全身性血管炎性ニューロパチーの症例を報告する。

症 例

症例：43歳、男性

主訴：両下肢遠位部のジンジン感

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2011年10月に左下肢外側から足趾にかけてジンジン感が出現し、数日後に右下肢外側から足趾にもジンジン

感がひろがった。11月に近医を受診し、両下腿以下の痛覚過敏と触覚低下をみとめた。12月に精査目的で当科に入院した。

一般身体所見：身長175cm、体重80kg、体温36.1°C、脈拍92回/分、血圧125/75mmHg、呼吸音、心音、腹部に異常なし。右下腿以下に浮腫があった。皮疹はみられなかった。

神経学的所見：意識清明。脳神経に異常はなかった。徒手筋力試験で左右の長母趾伸筋に4程度の筋力低下があり、その他に筋力低下はみられなかった。両下肢遠位部の右側優位に触・痛覚低下があり、特に浅腓骨神経、深腓骨神経、腓腹神経領域に著明であった。同部位には自覚的なジンジン感もあった。関節位置覚、振動覚は正常であった。上肢の腱反射は正常で、左右の膝蓋腱反射、アキレス腱反射は低下していた。病的反射はなく、協調運動や歩行、自律神経系に異常はなかった。

検査結果：血液・生化学検査では、赤沈、CRP、血糖や電解質、甲状腺機能、抗核抗体、抗好中球細胞質抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、アンジオテンシン変換酵素、リゾチーム、可溶性IL-2受容体を含め異常はなかった。胸部レントゲン、全身造影CT、頭部および頸椎、胸椎、腰椎MRIで特記すべき異常はなかった。脳脊髄液検査で異常はみられなかった。末梢神経伝導検査で右脛骨神経の複合運動神経活動電位(CMAP)振幅の低下、両腓腹神経で感覚神経活動電位(SNAP)振幅の低下があり、右腓腹神経では感覚神経伝導速度(SCV)が低下していた。左正中神経のCMAP振幅は正常範囲内なが

*Corresponding author: 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]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

(Received August 10, 2015; Accepted November 4, 2015; Published online in J-STAGE on January 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000803

Table 1 Nerve conduction studies.

Motor conduction study				
		Right	Left	*control
Median	MVC (m/sec)	68.3	57.8	> 50.0
	CMAP amplitude (mV)	14.4	7.2	> 6.0
	Distal latency (msec)	3.3	3.9	< 3.8
Ulnar	MVC (m/sec)	62.5	64.7	> 51.0
	CMAP amplitude (mV)	7.2	7.7	> 6.0
	Distal latency (msec)	3.2	3.3	< 3.0
Tibial	MVC (m/sec)	38.2	40.2	> 42.0
	CMAP amplitude (mV)	2.9	7.4	> 7.0
	Distal latency (msec)	4.2	4.8	< 6.5
Sensory conduction study				
		Right	Left	*control
Median	SCV (m/sec)	55.6	49.3	> 50
	SNAP amplitude (μV)	18	21	> 15
Ulnar	SCV (m/sec)	56.5	52.6	> 50
	SNAP amplitude (μV)	15	15	> 15
Sural	SCV (m/sec)	31.2	46.7	> 40
	SNAP amplitude (μV)	4	3	> 10

CMAP amplitude was measured from onset to the peak of the initial monophasic negative muscle response. Sensory nerve conduction studies were performed using an antidromic method. Skin temperatures was kept to range between 32°C and 34°C. SNAP from the median nerve was recorded at the digit II. The stimulating electrode was placed on the skin over the patient's median nerve at the wrist (stimulation-recording distance standardized at 140 mm). SNAP from the ulnar nerve was recorded at the digit V. The stimulating electrode is place on the skin over the patient's ulnar nerve at the wrist (stimulation-recording distance standardized at 140 mm). SNAP from the sural nerve was measured at the lateral malleolus with stimulation of the nerve at the posterolateral side of the calf (stimulation-recording distance standardized at 140 mm).

*: institutional control values constructed from 45 control subjects, MCV: motor conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SNAP: sensory action potential.

ら右に比して低く、遠位潜時が軽度延長し、SCVが軽度低下していた。両側の尺骨神経でも遠位潜時が軽度延長していた (Table 1)。針筋電図で右長母趾伸筋に脱神経電位を伴う神経再支配所見があった。

右腓腹神経生検を施行し、epon 包埋トルイジンブルー染色で大型有髄神経線維が高度に脱落し、多くのミエリン球と神経上膜にある細動脈の閉塞・再開通所見がみられた (Fig. 1A, B)。右短腓骨筋生検でも細血管周囲に炎症細胞浸潤があった (Fig. 1C)。

¹⁸F-FDG PET CT で直腸の長軸方向に沿った SUV max 2.61 の FDG 集積亢進をみとめた (Fig. 2)。大腸内視鏡検査で同部位に肉眼的な異常はみられなかったが、直腸粘膜生検で一つの細動脈周囲の炎症細胞浸潤とフィブリノイド壊死がみられた (Fig. 3)。

入院後経過：全身性血管炎と診断してプレドニゾロン

(prednisolone; PSL) 60 mg/日の内服を開始した。末梢神経障害以外の血管炎は小範囲で病初期と考えられたため、免疫抑制薬の追加投与は行わずに、PSL 60 mg/日を4週間継続した後、漸減した。長母趾伸筋の筋力は正常となり、感覚障害も軽減した。発症後32ヶ月の時点でPSL 10 mg/日単独投与中であるが症状の増悪は認めていない。

考 察

本症例においては、血管炎を疑う臨床症状は下肢の多発性単神経障害のみであった。上肢に症状はなかったが、末梢神経伝導検査では左正中神経と両側尺骨神経に軽微な末梢神経障害の所見をみとめた。電気生理学的に明らかな異常所見があった右腓腹神経の生検で血管炎をみとめたため、血管炎性ニューロパチーと診断した。血液検査や全身造影CTで全身

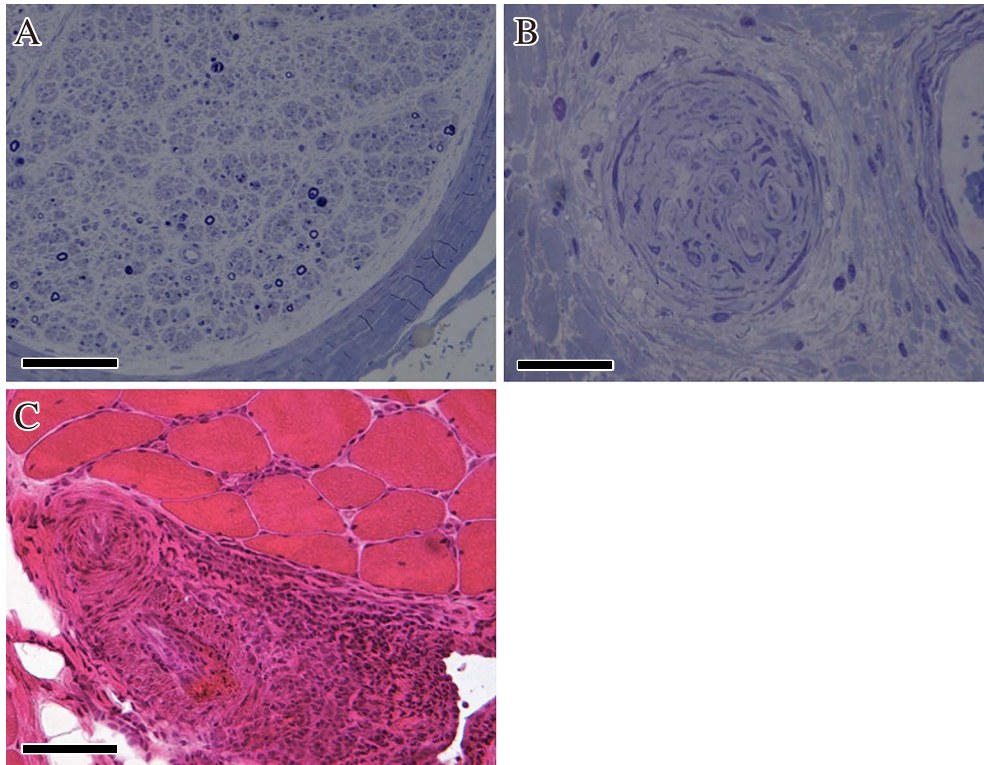


Fig. 1 Histopathological findings of the right sural nerve and the peroneus brevis muscle.

A. Cross section of toluidine blue-stained epon-embedded semithin shows drastic reduction of myelinated fibers. Myeline ovoids are occasionally observed. Bar = 100 μ m. B. Vascular occlusion with recanalization is found in the epineurial arteriole in the sural nerve. Bar = 100 μ m. C. Right peroneus brevis muscle biopsy shows inflammatory cell infiltration around the arteriole. (Hematoxylin and eosin staining, bar = 100 μ m).

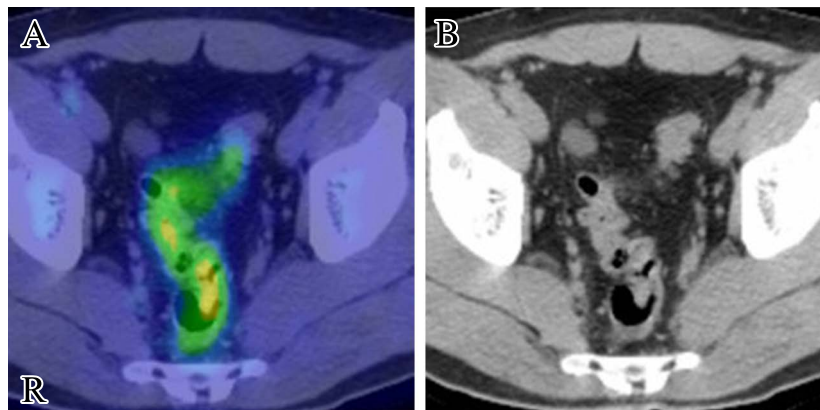


Fig. 2 Axial ^{18}F -FDG PET CT images.

A. FDG uptake is increased in the rectum along the direction of the long axis (max SUV 2.61).
B. Nonenhanced CT-scan do not show the rectum lesion.

性の血管炎を疑う所見はないため、当初は NSVN の範疇に入るものと考えた。しかし、 ^{18}F -FDG PET CT で直腸に SUV max 2.61 の FDG 集積亢進があり、同部位の生検で小動脈周囲の炎症細胞浸潤とフィブリノイド壊死が確認できたことから全身性血管炎と診断した。 ^{18}F -FDG PET ではグルコースや ^{18}F -FDG が炎症性細胞に取り込まれ⁵⁾、高安動脈炎などの大血管炎で

^{18}F -FDG PET を用いた早期診断の可能性が示されている⁶⁾。一方、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎といった中～小動脈血管炎では、 ^{18}F -FDG PET の空間分解能の限界のため、大血管にも炎症が波及した場合や隣接組織に障害がある場合に限って ^{18}F -FDG PET での検出が可能になると考えられてきた^{7)~9)}。しかし、本症例で

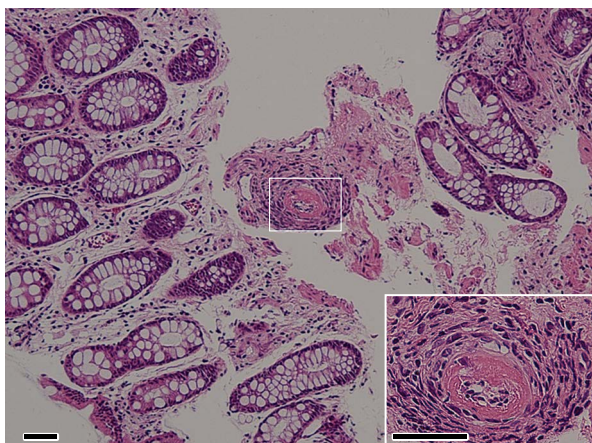


Fig. 3 Histopathological findings of the rectal mucosal biopsy. Fibrinoid necrosis of arteriole with the inflammatory cell infiltration is found. (Hematoxylin and eosin staining, bar = 50 μ m).

は直腸粘膜の小動脈炎は造影 CT や内視鏡で異常がみられないごく限局したものであったにも関わらず、FDG 集積が亢進しており、¹⁸F-FDG PET は中～小動脈に限局した潜在的な血管炎も検出できることが示唆された。

Collins ら¹⁰⁾の報告では、NSVN 症例の 71% (34/48 例) で赤沈 1 時間値が 20 mm 以上の亢進を認めたことを報告しているが、本症例は、血液検査で赤沈亢進など血管炎で高頻度に見られる異常所見はなく、多発性単神経障害以外に血管炎を示唆する臨床症状は観察されなかった。血液検査で異常がなくとも、進行性に経過する軸索障害型の多発性単神経障害では、血管炎性ニューロパチーを疑った可及的速やかな神経生検や¹⁸F-FDG PET CT による追加の全身検索が重要である。

NSVN はのちに他臓器の障害が出現し全身性血管炎と診断される例は多く、臨床的に NSVN と診断された 32 例のうち、34% が約 5 年の経過で全身性血管炎と診断されている³⁾。Greenberg ら⁴⁾は、NSVN は単に暫定的な診断に過ぎず、背景となる全身性血管炎を強く疑うべきであると述べているが、全身性血管炎がないことを確認するために必要な経過観察の期間や、全身性血管炎を検索するための検査手段についてはこれまで定められたものはない。2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference (CHCC2012) の新分類では、NSVN に該当する明確な記述はないが、単一臓器を侵す血管炎 single-organ vasculitis (SOV) の範疇にあるものと理解できる²⁾。SOV と診断された症例のなかには、新たに徴候が加わり、全身性血管炎として再分類が必要になる例が存在することが明記されており²⁾、SOV の診断は 6 ヶ月以上の経過観察で他の部位に血管炎を認めないときに適応されるとの記載がある¹¹⁾。しかし、経過観察期間中の検査方法については言及されておらず、血管炎の局在診断が全身検索の感度の違いに依存する可能性があることは NSVN と同様と考えられる。本症例は当初、腓腹神経生検で血管炎をみとめただけで血液検査や全身造影 CT、MRI では全身性血管炎を示唆する所見

はなく、¹⁸F-FDG PET CT ならびに直腸粘膜生検をおこなわなければ NSVN に分類されていた。これまで NSVN として報告されていた症例のなかで、単に感度の高い検査がおこなわれなかったために全身性血管炎を検出されなかった例が存在する可能性がある。血管炎は「経時的に、かつ臓器別的に時空をマーチする疾患」という表現がされているとおりで¹²⁾、NSVN や SOV といった概念は、独立した疾患概念としてではなく、単に分類上便宜的に用いるカテゴリーとして理解すべきものと考えられる。

NSVN は全身性血管炎と比較して予後は良好で、副腎皮質ステロイド薬 (PSL 1~1.5 mg/kg) による単独治療も可能とされるのに対し¹³⁾、全身性血管炎では早期から cyclophosphamide の経口投与 (2 mg/kg) あるいは静注パルス療法の併用が推奨されている¹³⁾。本症例でみつかった腸管血管炎は比較的初期の血管炎と考えられ、NSVN と同様に PSL 内服単独治療で良好な経過が得られた。このことから、全身性血管炎性ニューロパチー症例で末梢神経以外に¹⁸F-FDG PET CT を利用してのみはじめて検出できる程度他臓器の限局的な血管炎しか存在しない症例では、NSVN に準じた PSL 内服のみで治療できる症例が存在すると考えられた。一方で、NSVN として治療された後に全身性血管炎が明らかになる例が少なくないことから³⁾、¹⁸F-FDG PET CT を行わない場合に見過ごされる血管炎の中には将来全身性血管炎として再発し得るものが存在すると考えられる。例えば今後、本症例の様に当初 NSVN が想定されて¹⁸F-FDG PET CT を行った後にはじめて複数の内臓器に及ぶ血管炎や、中枢神経の血管炎が明らかになる症例もあり得ると考えられ、そのような症例の治療は全身性血管炎を念頭に置いてより強力な免疫抑制剤の併用が選択肢となることが想定される。¹⁸F-FDG PET CT を行った後に初めて病理学的に同定される血管炎の病的意義や予後が、血管炎の分布する程度や臓器によって異なるかどうかは検討すべき課題であり、その評価のためには今後の症例の蓄積が必要である。NSVN に分類される症例であっても¹⁸F-FDG PET CT で血管炎の広がりを評価することが、合理的な治療を検討するうえで重要となる可能性がある。

本報告の要旨は、第 92 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) 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.
- 2) Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013;65:1-11.
- 3) Puéchal X, Said G. Necrotizing vasculitis of the peripheral

- nervous system: nonsystemic or clinically undetectable? *Arthritis Rheum* 1999;42:824-825.
- 4) Greenberg SA. P-ANCA vasculitic neuropathy with 12-year latency between onset of neuropathy and systemic symptoms. *BMC Neurol* 2002;2:10.
 - 5) Ishimori T, Saga T, Mameda M, et al. Increased ^{18}F -FDG uptake in a model of inflammation: concanavaline A-mediated lymphocyte activation. *J Nucl Med* 2002;43:658-663.
 - 6) Fuchs M, Briel M, Daikeler T, et al. The impact of ^{18}F -FDG PET on the management of patients with suspected large vessel vasculitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:344-353.
 - 7) Beeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, et al. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and follow-up of three patients with vasculitis. *Am J Med* 2004;116:50-53.
 - 8) Bleeker-Rovers CP, Bredie SJ, van der Meer JW, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in diagnosis and follow-up of patients with different types of vasculitis. *Neth J Med* 2003;6:323-329.
 - 9) Blockmans D, Stroobants S, Maes A, et al. Positron emission tomography in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatic: evidence for inflammation of the aortic arch. *Am J Med* 2000;108:246-249.
 - 10) Collins MP, Periquet MI, Mendell JR, et al. Nonsystemic vasculitic neuropathy insights from a clinical cohort. *Neurology* 2003;61:623-630.
 - 11) Hernández-Rodríguez J, Hoffman GS. Updating single-organ vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:38-45.
 - 12) 古川福実. Cutaneous small vessel vasculitis. *最新医* 2013;68:221-227.
 - 13) Kieseier BC, Kiefer R, Gold R, et al. Advances in understanding and treatment of immune-mediated disorders of the peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 2004;30:131-156.

Abstract

Systemic vasculitic neuropathy diagnosed by means of ^{18}F -FDG PET CT

Susumu Fujikawa, M.D.¹⁾, Masatoshi Omoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Jun-ichi Ogasawara, M.D., Ph.D.¹⁾, Michiaki Koga, M.D., Ph.D.¹⁾, Motoharu Kawai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

We report a 43-year-old man experienced numbness in the distal portion of both legs, which progressed over following two months. Neurological examination showed hypesthesia and muscle weakness in the distal portion of both legs. No abnormal findings were seen on blood test and whole-body contrast enhanced computed tomography (CT). Histopathological findings of the sural nerve and the peroneus brevis muscle showed decreased myelinated nerve fibers with scattered myelin ovoids, vascular occlusion in the epineurium, and inflammatory cell around the arteriole in the muscle bundle. These findings suggested falling in the category as non-systemic vasculitic neuropathy (NSVN). ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) revealed the increase of FDG uptake in the rectum. Inflammatory cell infiltration was found around the arteriole with fibrinoid necrosis in the histopathological specimen of the rectal mucosal biopsy. This result represented the diagnosis as systemic vasculitis. The diagnosis of NSVN may depend on the sensitivity of diagnostic procedure, and ^{18}F -FDG PET CT might be a useful tool to detect small or medium-sized vasculitis.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:88-92)

Key words: vasculitic neuropathy, non-systemic vasculitic neuropathy (NSVN), ^{18}F -FDG PET CT, sural nerve biopsy