

症例報告

伝導ブロックを呈した ANCA 陰性好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 74 歳女性例

本田 真也¹⁾ 竹下 幸男¹⁾ 古賀 道明¹⁾
佐藤 亮太¹⁾ 尾本 雅俊¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：74 歳女性。急速進行性の多発性単神経障害をきたして入院した。気管支喘息の既往，発熱，好酸球数の著明な上昇があり，生検腓腹神経内に多数の好酸球浸潤をきたしていたことから好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と診断した。入院時の末梢神経伝導検査で伝導ブロックがみられ，治療開始後に速やかに消失した。ワラー変性の過程でみられる偽伝導ブロックとは異なる経過を示し，一過性の伝導障害をきたした可能性が考えられた。腓腹神経病理では好酸球の著明な浸潤と脱顆粒がみられ，神経束内に好酸球塩基性蛋白が存在することが確認できた。好酸球の神経束内浸潤が一過性の伝導障害の主病態であると想定された。

(臨床神経 2021;61:613-617)

Key words：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症，ANCA 陰性，好酸球塩基性蛋白，伝導ブロック

はじめに

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 以下 EGPA と略記) は，気管支喘息やアレルギー性鼻炎，好酸球増加が先行し，全身に種々の血管炎症状を呈する疾患であり，末梢神経障害が高頻度に認められる¹⁾²⁾。血管炎による末梢神経障害は軸索障害が基本であり，電気生理学検査でしばしば伝導ブロック様所見がみられるが，多くはワラー変性の進行過程の一段階を反映したものに過ぎない³⁾。今回，免疫治療により速やかに消失する，ワラー変性の一過程や脱髄では説明ができない伝導ブロックを呈し，病理学的に好酸球による組織障害が一過性の伝導障害の主病態と考えられた 74 歳女性例を報告する。

症 例

症例：74 歳，女性

主訴：両下肢ジンジン感，歩行障害

既往歴：72 歳時から気管支喘息。

内服歴：モンテルカストナトリウム 10 mg/日。

生活歴：飲酒なし，喫煙なし。その他特記事項なし。

現病歴：2016 年 12 月初旬に喘息発作があった。12 月中旬に右足背外側部のジンジン感を自覚し (第 1 病日)，1 日の経過で右足部全体に拡大，左足背部にも同様の症状が出現した。

数日後には右足首の背屈ができなくなり，歩行時に左下肢の膝折れがみられるようになったため，第 15 病日に当科入院となった。

入院時現症：身長 151 cm，体重 50 kg，体温 37.9°C，脈拍 88/分 整，血圧 131/80 mmHg，SpO₂ 98% (room air)，呼吸数 16 回/分。呼吸音，心音に異常はなく，皮疹はみられなかった。神経学的には意識は清明であり，脳神経に異常はなかった。徒手筋力テストは上肢正常，下肢は腸腰筋 (右/左) 5/5，大腿四頭筋 5/3，大腿屈筋群 4/3，前脛骨筋 1/3，長母趾伸筋 1/3，腓腹筋 5/5 であった。上肢の腱反射は正常，膝蓋腱反射とアキレス腱反射は左右差なく低下しており，病的反射は陰性であった。感覚系では，右浅腓骨神経領域 4/10，左浅腓骨神経領域 6/10，両側深腓骨神経領域 0/10，右伏在神経領域 6/10，左伏在神経領域 8/10，右腓腹神経領域 1/10，左腓腹神経領域 3/10 の触痛覚低下がみられた。振動覚および位置覚は両下肢で軽度低下していた。自律神経系や小脳系に異常はなかった。

入院時検査所見：血液検査では CRP は 8.06 mg/dl，赤血球沈降速度は 1 時間値 44 mm と亢進していた。抗核抗体や MPO-ANCA，PR3-ANCA は陰性であった。白血球 29,130/μl，好酸球 19,800/μl，IgE 3,925 IU/ml，好酸球塩基性蛋白 (eosinophil cationic protein, 以下 ECP と略記) 80.4 μg/l (正常値 14.9 以下) と高値を認めた。尿検査，脳脊髄液検査に異常はなかった。心電図や心エコーは正常であり，心疾患の合

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒 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臨床神経学

(Received November 2, 2020; Accepted March 27, 2021; Published online in J-STAGE on August 26, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001564

Table 1 Nerve conduction studies on admission (Day 15) and after initiating immunotherapy (Day32).

MCS		DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP (mV) proximal/distal
Median	R	5.2→4.7	48.8→56.1	8.7/9.0→11.0/11.2
Ulnar	R	3.9→3.5	52.8→62.9	6.8/8.1→8.4/8.8
Tibial	R	7.0→4.4	30.1→44.3	0.41/1.5→0.26/0.32 (normal range: >5.0/>5.0)
	L	4.7→4.8	ND→44.9	NE/0.86→0.13/0.22
Peroneal	R	NE→NE	NE→NE	NE→NE
	L	4.9→3.9	ND→44.8	NE/0.58→0.23/0.33 (normal range: >2.0/>2.0)
SCS		OL (ms)	SCV (m/s)	SNAP (μV)
Median	R	3.9→3.1	35.7→45.2	50→43
Ulnar	R	3.5→3.1	40.5→45.5	41→43
Sural	R	NE	NE	NE
	L	3.4→2.8	42.2→50.4	8→8

R: right, L: left, MCS: motor conduction study, DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCS: sensory conduction study, OL: onset latency, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, ND: not determined, NE: not evoked.

併はなかった。末梢神経伝導検査 (Table 1) では、下肢の複合筋活動電位 (compound muscle action potential, 以下 CMAP と略記) 振幅の著明な低下と軽度の潜時延長、速度低下があり、左腓骨神経と左脛骨神経では近位刺激での波形が導出されず、左腓骨神経では American Association of Electrodiagnostic Medicine の伝導ブロックの判定基準³⁾を満たしていた (Fig. 1)。右腓腹神経は波形が導出されなかったが、左腓腹神経の感覚神経活動電位 (sensory nerve action potential, 以下 SNAP と略記) 振幅は 8 μV と年齢を加味すると正常範囲内であった。腰椎 MRI では異常がなかった。入院当日に生検した右腓腹神経標本では、さまざまな段階の軸索崩壊像を伴う有髄神経線維の脱落が確認された。神経上膜には多数の好酸球浸潤がみられたが、壊死性血管炎や肉芽腫の形成は認めなかった。ECP 抗体を用いた免疫染色で、神経束内に ECP の局在が確認できた。また、電子顕微鏡的観察では好酸球から多数の脱顆粒が認められた (Fig. 2)。

入院後経過：急速進行性の炎症性機序による多発性単神経障害が想定され、気管支喘息の既往や発熱、好酸球数の著明な上昇、神経生検で多数の好酸球を含む炎症細胞浸潤をきたしていたことから EGPA と診断し、入院日からステロイドパルス (メチルプレドニゾロン 1 g/日×3 日間) を開始し、その後、プレドニゾロン 1 mg/kg/日の内服で加療した。ステロイドパルス後には発熱や炎症所見、好酸球数、ECP 値は速やかに正常化した。治療を開始して 2 週間後には、大腿屈筋群 4+/4、前脛骨筋 2/4、長母趾伸筋 2/4 と筋力は改善傾向となり、下肢の自覚的なジンジン感は消失、右浅腓骨神経領域 8/10、左浅腓骨神経領域 8/10、両側深腓骨神経領域 5/10、左腓腹神経領域 6/10 と触痛覚障害の改善が得られた。治療開始

して 3 週間後に転院した。治療開始 17 日後 (第 32 病日) の末梢神経伝導検査では、異常のあった運動神経の遠位潜時の短縮と速度の改善があり (Table 1)、左腓骨神経では当初波形が導出されていなかった近位刺激での CMAP が出現し、伝導ブロックが解除されていた (Fig. 1A, B)。左脛骨神経では左腓骨神経と同様に近位刺激での CMAP が出現したものの、遠位刺激での CMAP 振幅は著明に低下していた (Fig. 1C, D)。

考 察

EGPA は気管支喘息などのアレルギー性疾患に引き続いて、好酸球増多を伴った血管炎を発症する、ANCA 関連血管炎の一病型である。種々の臓器に障害が及び、気管支喘息以外では末梢神経障害の合併頻度が高くなる¹⁾²⁾。本症例は、ANCA 陰性で、組織学的に好酸球性肉芽腫は確認できなかったものの、急速進行性の多発性単神経障害、気管支喘息の既往、発熱、好酸球数の著明な上昇、神経生検で多数の好酸球浸潤をきたしていたことから EGPA と診断した。末梢神経伝導検査で急性期に伝導ブロックがみられた一方で、免疫治療の開始後に再髄鞘化所見を伴わずに速やかに消失した点が特徴的であった。

EGPA をふくむ血管炎でみられる末梢神経障害は、通常、軸索障害が主体である⁴⁾。伝導ブロックは一般的に、局所性の脱髄性障害で生じるが、血管炎による軸索障害でも伝導ブロック様の波形変化がみられることがあることが知られ、偽伝導ブロックと呼ばれる⁵⁾。偽伝導ブロックは、血管炎により虚血性梗塞に陥った神経の遠位部にはワラー変性が到達しておらず、遠位部刺激では正常の活動電位が導出されるが、

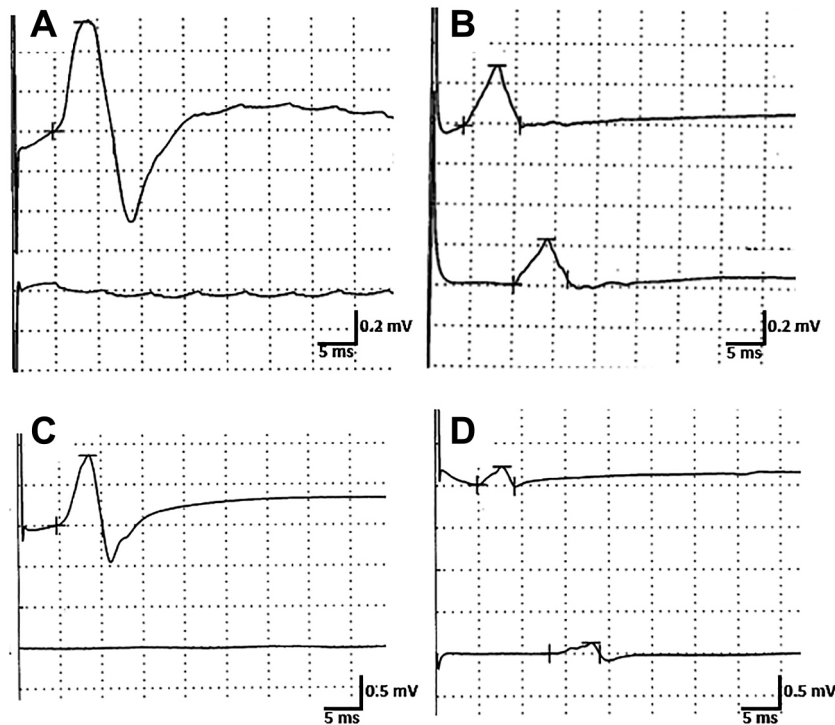


Fig. 1 Left peroneal nerve and left tibial nerve conduction study.

Serial changes in motor conduction abnormalities. A: Left peroneal nerve on admission (Day 15), B: left peroneal nerve on Day 32, C: left tibial nerve on admission, D: left tibial nerve on Day 32. Compound muscle action potentials (CMAP) were recorded on the extensor digitorum brevis by stimulation at the ankle and below the head of the fibula in the peroneal nerve, and on the abductor hallucis by stimulation at the ankle and popliteal fossa in the tibial nerve. Left peroneal nerve conduction study on admission revealed conduction block, which promptly disappeared after initiating the immunotherapy (Day 32) without findings suggestive for remyelination or axonal degeneration. Distal CMAP amplitudes in both nerves remained decreased at Day 32.

近位部刺激では障害部を通過して伝導できないために低振幅となると一般に想定されている。偽伝導ブロックでは、ワラー変性の進行に伴い、経過とともに遠位部刺激でも低振幅となり、通常の軸索型末梢神経障害に移行することから、経過を追うことで、脱髄性障害で生じる真の伝導ブロックと鑑別できる。

本症例の左腓骨神経でみられた伝導ブロックの波形変化に関して、当初は、ワラー変性過程による偽伝導ブロックの可能性が考えられたが、経過中に近位部刺激での CMAP が導出されることによって伝導ブロックが改善していることから、偽伝導ブロックの経過ではないことが明らかになった。また、回復過程で再髄鞘化を示唆する波形変化を伴っていないことから、脱髄性障害とも考えにくい。この点に関して本例では、一過性の機能的伝導障害が生じたという病態が想定された。また、左腓腹神経領域の感覚が 3/10 と低下しているにもかかわらず、入院時の左腓腹神経の SNAP 振幅は $8 \mu\text{V}$ と年齢を加味すると保持されており、神経所見と電気生理所見とに解離がみられた。その原因として、免疫治療開始後速やかに SNAP 振幅の変化なく、同領域の感覚障害が改善傾向を示したことから、腓腹神経の近位部においても左腓骨神経と同様に、一過性の伝導障害をきたしていたためと考えられた。

一方、本例の腓腹神経病理では、神経上膜に好酸球の著明な浸潤を認めた。好酸球の細胞内に存在する顆粒には、ECP など四つの塩基性蛋白が含有され、各塩基性蛋白は細胞傷害活性を有する⁶⁾。本例の電子顕微鏡による解析では、腓腹神経に浸潤した好酸球からの顆粒放出像がみられ、ECP 抗体を用いた免疫染色では神経束内に ECP が確認できた。壊死性血管炎や血管閉塞、再開通所見などの虚血を示唆するような病理像がみられなかったことを考慮すると、本例においては血管閉塞から神経が虚血に陥ることが主病態ではなく、好酸球の直接浸潤によって神経障害が生じる病態が深く関わっていると考えられた。

電気生理所見および腓腹神経病理結果の両者を考慮すると、神経束内に浸潤した好酸球から組織障害性蛋白である ECP が放出され、軸索膜上のナトリウムチャネル障害、絞輪間距離の開大、傍絞輪部の terminal myelin loop の剥離などをきたすことで伝導ブロックや伝導遅延を呈したと想定される。早期の治療によって軸索膜の障害から軸索変性に陥る前に回復できた線維では、伝導ブロックや伝導遅延が改善したことに対し、軸索変性にまで至った場合には電気生理で CMAP 振幅が低下したと考えられた。

EGPA は ANCA 関連血管炎の一つであるものの、ANCA の

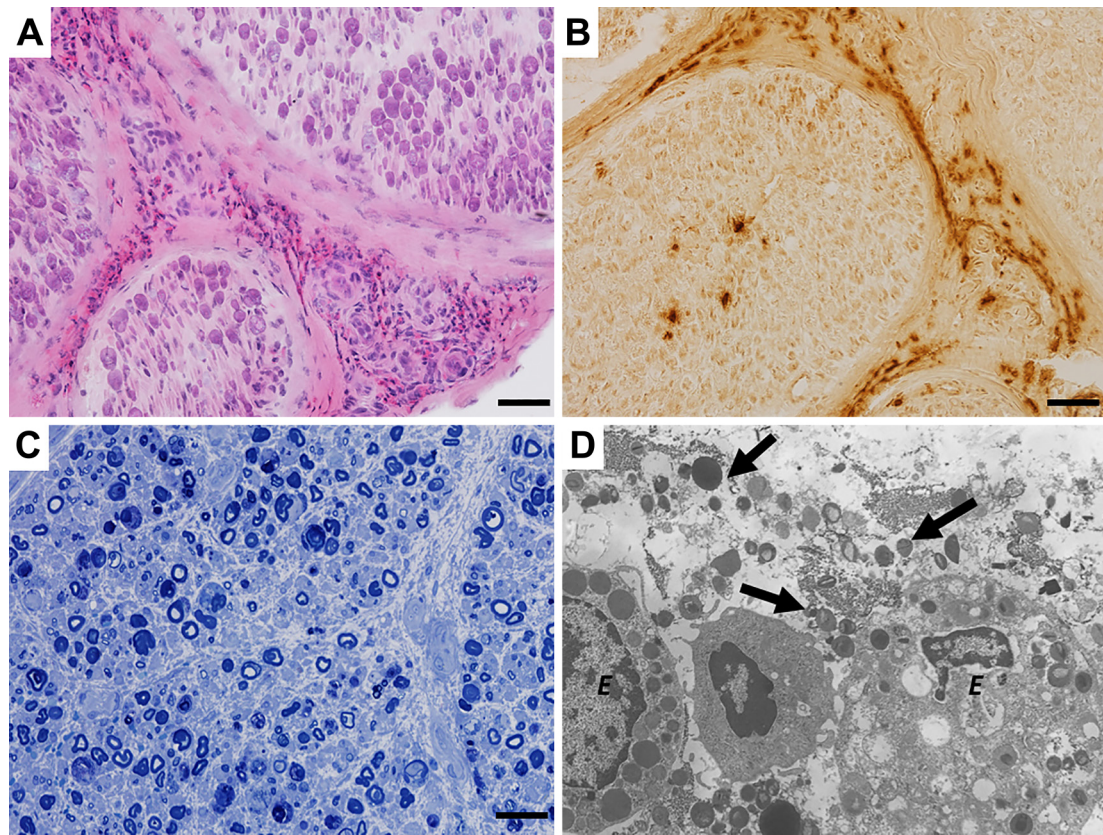


Fig. 2 Histopathology of the right sural nerve.

A: Prominent eosinophilic infiltrations in the epineurium. Hematoxylin and Eosin (HE) staining. Bar = 50 μ m. B: Endoneurial eosinophils were noted, confirmed by immunostaining with anti-eosinophil cationic protein antibody. Bar = 50 μ m. C: Varying degrees of myelinated fiber loss and ongoing axonal degeneration are noted. Toluidine blue-stained Epon-embedded specimen. Bar = 20 μ m. D: Electron microscopy revealed eosinophilic degranulation (arrows). “E” denotes eosinophil.

陽性率は低く、30%から40%程度である⁷⁾⁸⁾。EGPAの腓腹神経病理でみられる好酸球浸潤や壊死性血管炎の出現頻度は、ANCAの有無によってそれぞれ異なることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。本例でみられた壊死性血管炎を伴わない好酸球の浸潤は、ANCA陰性例の特徴とされる。一方、ANCA陽性例では、血管壁の破綻や壊死性血管炎、血管閉塞などの虚血性の病態を示唆する所見を認める頻度が高い。ANCA陽性例と陰性例で、末梢神経障害に対する治療反応性の違いを詳細に報告したものはないが、壊死性血管炎をきたして虚血による軸索障害を生じるANCA陽性例はもちろんのこと、本例のような陰性例では早期の治療により好酸球の浸潤や脱顆粒を抑制することで軸索障害を免れることが可能であることが示唆され、EGPAでは、より早期の治療介入が重要であると強調できる。

本文の要旨は、第102回日本神経学会中国・四国地方会（2017年6月24日、高知）において発表した。

※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

- Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. clinical study and long-term follow-up of 96 Patients. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:26-37.
- 長澤俊彦, 吉田雅治. アレルギー性肉芽腫性血管炎の本邦症例の臨床像と臨床診断基準の提唱. *日内会誌* 1989;78:352-356.
- Olney RK. Guidelines in electrodiagnostic medicine. consensus criteria for the diagnosis of partial conduction block. *Muscle Nerve* 1999;8:S225-S229.
- Gwathmey KG, Burns TM, Collins MP, et al. Vasculitic neuropathies. *Lancet Neurol* 2014;13:67-82.
- McCluskey L, Feinberg D, Cantor C, et al. “Pseudo-conduction block” in vasculitic neuropathy. *Muscle Nerve* 1999;22:1361-1366.
- 石原研治, Hong JangJa, Zee OkPyo ら. アレルギー性炎症における好酸球の役割. *日薬理誌* 2005;125:265-270.
- Sinico RA, Toma LD, Maggiore U, et al. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005;52:2926-2935.
- Sablé-Fourtassau R, Cohen P, Mahr A, et al. Antineutrophil

- cytoplasmic antibodies and the Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2005;143:632-638.
- 9) Oka N, Kawasaki T, Matsui M, et al. Two subtypes of Churg-Strauss syndrome with neuropathy: the roles of eosinophils and ANCA. *Mod Rheumatol* 2011;21:290-295.
- 10) Nishi R, Koike H, Ohyama K, et al. Differential clinico-pathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology* 2020;94:e1726-e1737.

Abstract

Neuropathy presenting conduction block in ANCA-negative eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Masaya Honda, M.D.¹⁾, Yukio Takeshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Michiaki Koga, M.D., Ph.D.¹⁾, Ryota Sato, M.D.¹⁾, Masatoshi Omoto, 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

A 74-year-old woman with a history of asthma and allergic rhinitis rapidly developed multiple mononeuropathy. Although anti-neutrophil cytoplasmic antibodies were negative, the presence of eosinophilia and eosinophilic infiltrations in the sural nerve led to a diagnosis of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. A motor nerve conduction study on admission revealed conduction block, which promptly disappeared after initiating immunotherapy without findings suggestive for remyelination or axonal degeneration. This electrophysiological change distinct from that of Wallerian degeneration. A biopsy of the sural nerve showed many eosinophil infiltrations and degranulation of eosinophilic cationic protein within nerve fascicles, whereas findings of necrotizing vasculitis were absent. These findings suggest that a direct effect of eosinophilic cationic protein, rather than ischemic damage due to vasculitis, was the main mechanism of transient nerve conduction failure in this patient.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:613-617)

Key words: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, anti-neutrophil cytoplasmic antibody negative, eosinophilic cationic protein, conduction block
