

症例報告

遷延性意識障害にステロイドが著効し神経 Sweet 病の human leukocyte antigen (HLA) タイピングを 示した若年性認知症の 1 例

仲谷 利栄^{1)2)*} 那波 一郎¹⁾ 川崎 裕子¹⁾
森谷 真之¹⁾ 中野 美佐¹⁾ 巽 千賀夫¹⁾

症例は 58 歳男性である。1 年前より認知機能障害が出現し他院にてアルツハイマー病と診断された。その後全身衰弱をみとめ当科入院となった。入院後突発的な発熱・炎症反応上昇・舌根沈下をともなう意識障害をくりかえし人工呼吸器管理を要した。髄液検査はしらべた範囲では IL-6 のみが 22.2 pg/ml と増加していた。HLA (human leukocyte antigen) B54, Cw1 が陽性であり、ステロイドを投与したところ、身体活動が著明に改善した。経過中皮膚病変はみとめなかったが、上記から神経 Sweet 病がうたがわれた。徐々に増悪する意識障害を主症状とし、髄液中の細胞、蛋白上昇をともなわず神経 Sweet 病の HLA タイピングを示した症例の報告は検索したかぎりみとめず貴重と考えられた。

(臨床神経 2014;54:130-134)

Key words : 神経 Sweet 病, 認知症, IL-6, HLA B54, HLA Cw1

はじめに

Sweet 病は全身倦怠感・発熱・隆起性紅斑・末梢血好中球増加などを特徴とする全身性炎症性疾患であり、1964 年に英国の皮膚科医 Sweet により報告された¹⁾。その後 1999 年には Hisanaga らにより粘膜・皮膚病変を有し、脳炎・髄膜炎を呈する神経 Behçet 病類縁の炎症性疾患の 1 例が報告された²⁾。2005 年 Hisanaga らは同様の症状を呈する症例をまとめ、疾患概念としての神経 Sweet 病の診断基準を提唱した³⁾。その病態は、好中球の chemotaxis の異常亢進が示唆され、中枢神経系への好中球浸潤による無菌性炎症と考えられている⁴⁾。

今回われわれは、特徴的な皮膚病変はみとめず、発熱・意識障害をくりかえし、髄液一般性状は正常であるものの、髄液 IL-6 の上昇、HLA (human leukocyte antigen) B54, Cw1 陽性、ステロイドが著効したため、神経 Sweet 病がうたがわれた症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例 : 58 歳, 男性
主訴 : 意識障害, 衰弱

既往歴 : 54 歳時胆石にて手術。

現病歴 : 2009 年 12 月ごろより職場で対人関係が悪化し、忘れ物をすることが多くなった。2010 年 4 月仕事をこなせず休職し、2010 年 6 月近医より当院精神科紹介受診となった。MMSE: 20/30 と低下しており、アルツハイマー病うたがいとされた。2010 年 9 月中旬に紹介入院となったが、MMSE: 24/30 であり、記憶力低下、言語流暢性低下、空間認知機能障害以外には、歩行障害や筋強剛をふくめたパーキンソニズムなどの運動障害は明らかではなかった。頭部 MRI にて T₂ 強調画像、FLAIR 画像で両側海馬の萎縮や、半卵円中心に瀰漫性白質病変をみとめた。拡散強調画像は異常所見なく、造影効果はみとめなかった。脳血流 SPECT では後部帯状回、楔前部、頭頂葉などに血流低下をみとめた。髄液検査、遺伝子検査、脳生検などは同意がえられず施行しなかったが、アルツハイマー病に白質病変を合併した病態が推測された。その後、大学病院精神科を受診し、アルツハイマー型認知症と診断された。

2010 年 10 月中旬、左末梢性顔面神経麻痺が出現し、同院神経内科でステロイド加療を受けた。その後、口腔内アフタが多発し疼痛のため食事は低下し、嚥下障害も出現した。体重は 1 ヶ月で 5 kg 減少し、近医で点滴加療を受けていたが、独力でおき上がることができなくなり 11 月某日当院救急外来に搬送となった。低栄養による衰弱がうたがわれ、同日緊

*Corresponding author: 市立豊中病院神経内科〔〒 560-8565 大阪府豊中市柴原町 4 丁目 14 番 1 号〕

¹⁾ 市立豊中病院神経内科

²⁾ 現 大阪大学医学部附属病院神経内科・脳卒中科

(受付日 : 2012 年 6 月 30 日)

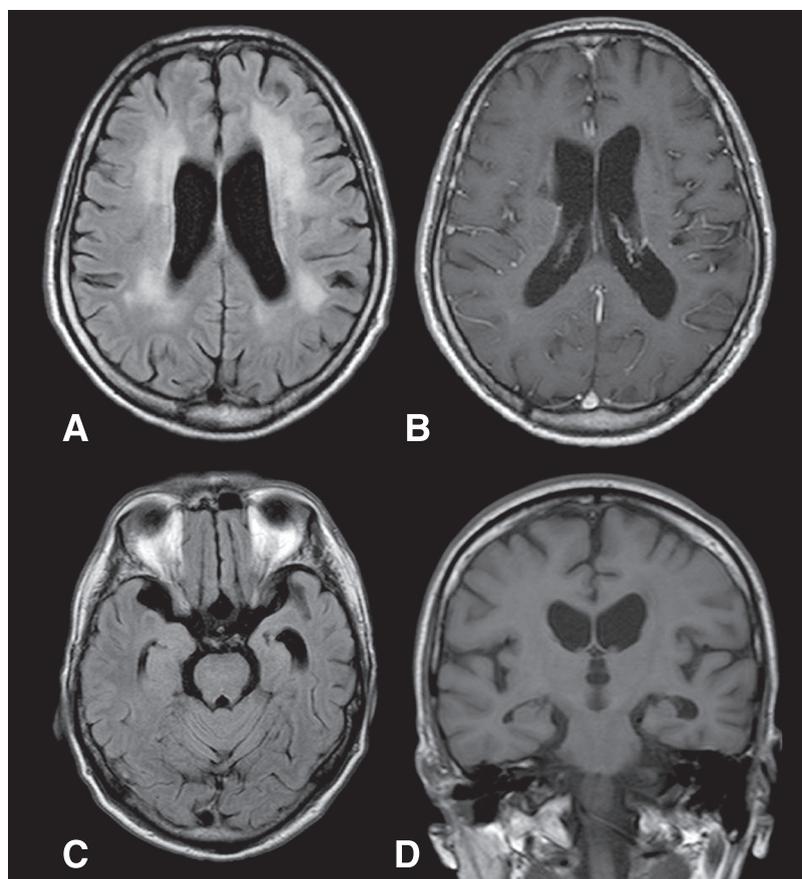


Fig. 1 Magnetic resonance imaging obtained on admission.

A: Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) imaging (Axial, 1.5 T; TR 8,000.00 ms, TE 100.00 ms) of the patient showed diffuse increased signal intensity of the bilateral cerebral white matter. B: Axial post-contrast T_1 -weighted imaging demonstrated no gadolinium enhancement (Axial, 1.5 T; TR 493.53 ms, TE 12.00 ms). C: FLAIR imaging (Axial, 1.5 T; TR 8,000.0 ms, TE 100.0 ms) showed bilateral and asymmetrical enlargement of the temporal horn of the lateral ventricle. D: On the T_1 -weighted imaging (Coronal, 1.5 T; TR 528.7 ms, TE 12.0 ms), the hippocampus (especially left one) was atrophic considering his age.

急入院となった。

入院時現症：身長 163 cm，体重 45 kg，脈拍 85/分・整，血圧 118/83 mmHg，体温 37.0°C。表在リンパ節は触知せず，心音，呼吸音に異常はなかった。皮膚所見，口腔内アフタはみとめなかった。

神経学的所見では，意識は呼びかけにより開眼する程度であった。項部硬直などの髄膜刺激徴候はみとめず。脳神経領域では，左末梢性の顔面神経麻痺あり。運動系では筋力は四肢にて軽度低下，腱反射は四肢にて軽度亢進をみとめた。病的反射はみとめなかった。感覚系・協調運動は評価できなかった。

検査所見：血液検査では WBC 9,400/mm³ (Neu 77.4%，Lymph 16.9%，Eosi 0.1%，Baso 0.2%，Mono 5.4%) と好中球優位の白血球増加，CRP 1.73 mg/dl と軽度の炎症反応をみとめた。肝機能，腎機能，電解質，甲状腺機能，副腎機能に異常はみとめず，各種培養検査，抗核抗体，抗 SS-A，SS-B 抗体，抗甲状腺抗体，ANCA などはいずれも陰性であった。ビ

タミン類では VitB1，B12 は正常で，葉酸 3.4 ng/ml と軽度低下していた。頭部 CT/MRI では，前回同様に海馬を中心とした脳萎縮と T_2 強調画像でみられた白質の高信号をみとめたものの新たな病変はみとめなかった (Fig. 1)。

経過：入院時は嚥下障害，低栄養，感染症による全身衰弱として補液・経管栄養を施行した。また偽膜性腸炎を併発しており Metronidazol 内服を開始した。12月中旬 38°C の発熱とともに意識障害が増悪し舌根沈下による気道閉塞をみとめたため気管挿管を施行した。血圧も測定不能であり，敗血症性ショックをうたがったが，血液，尿の培養は陰性，胸部 CT では軽度の肺炎と腸炎のみで明らかな感染の focus は同定できなかった。髄液検査に同意がえられなかったが，脳炎は否定できないため，Aciclovir，CTRX を投与開始した。翌日に髄液検査の同意がえられたため施行した所，髄液圧 270 mmH₂O，細胞数 4.7/mm³ (単核比率 93%)，蛋白 40 mg/dl，糖 94 mg/dl (同時血糖 137 mg/dl) であった。髄液の抗酸菌・

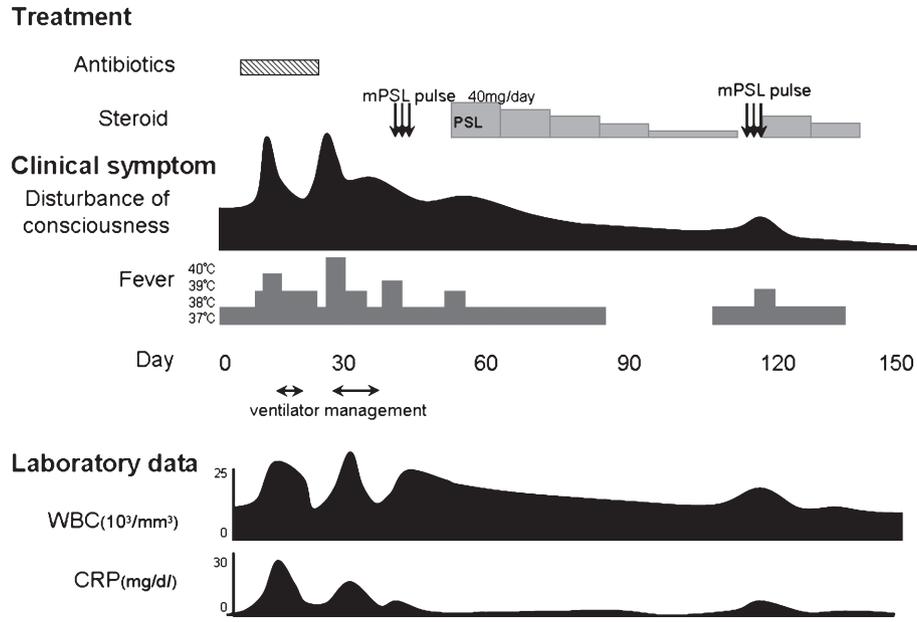


Fig. 2 Clinical course.

Following treatment with steroid therapy, neurological findings and laboratory data improved immediately. mPSL: methylprednisolone, WBC: white blood cell, CRP: C-reactive protein.

真菌をふくむ培養検査は陰性であった。意識状態は徐々に回復し、4日後に抜管した。血圧は低値をみとめ、カテコラミンを持続投与していたが漸減中止できた。12月下旬ふたたび発熱とWBC/CRP上昇がみられ、意識障害・舌根沈下を呈したため再挿管、気管切開を施行した。抗生剤投与で炎症所見、発熱は軽快したが、1週間後にも同様の所見がみられ、補液のみで自然軽快した。

12月中旬に提出した髄液中のIL-6が22.2 pg/mlと高値であることが判明し、HLAタイピングをしらべた所、B54, Cw1陽性であった。経過中皮膚症状はみとめなかったが、神経Sweet病をうたがうステロイドを点滴した所、意識障害が著明に改善した。その後プレドニゾロン40mg内服開始し、全身状態は改善を続け、介助にて歩行も可能となり、食事もペースト食にて全量摂取可能となった(Fig. 2)。しかしながら意識障害改善後のMMSEは18点で6ヵ月前に施行した前回検査より悪化がみられた。

考 察

若年性認知症にて経過中、亜急性進行性に意識障害を呈し、突発的な発熱、炎症反応上昇を反復し神経Sweet病をうたがわれた症例を経験した。感染症、栄養障害やビタミン欠乏症をふくむ代謝性脳症、血管内リンパ腫、傍腫瘍性神経症候群、シェーグレン症候群、CNS lupus、サルコイドーシス、ANCA関連血管炎などに関して検索したが明らかな異常はみとめなかった。本例の特徴的な点として、痙攣、譫妄、頭痛などがなく、発熱も意識障害悪化時にみられる程度で、脳炎や髄膜炎の症状に乏しかったことが挙げられる。ステロイド反応性

のある意識障害をきたす免疫関連脳炎としては、抗NMDA受容体抗体・抗AMPA受容体抗体・抗GABA受容体抗体・抗GAD抗体・抗VGKC(Lgi-I, Caspr2)抗体など種々の抗体が存在するが、前者3抗体は90%以上で髄液細胞数または蛋白の増加をみとめるとの報告がある⁵⁾。また後者2抗体は髄液異常の割合は少ないが大多数で痙攣やMRIでの異常(側頭葉内側の異常信号)をみとめ、抗Caspr2抗体は意識障害を呈することが少ないなど本例とは合致しない点が多かった⁵⁾⁶⁾。さらに抗甲状腺抗体は陰性であったため、橋本脳症は否定的と考え抗NAE抗体の測定はしていない⁷⁾。

近年神経Behçet病と神経Sweet病を包含する疾患概念として神経好中球病が提唱されており⁸⁾⁹⁾本例も前医で口腔内アフタが指摘されていたため、神経好中球病が鑑別に挙げられた。しかしながら、口腔内アフタは当科入院時に確認されず、針反応、陰部潰瘍はなく、眼科所見もBehçet病を示唆するものはなかった。最終的には意識障害悪化後に同意がえられ、採取できた髄液中のIL-6の増加により神経好中球病を強くうたがった。ただし、髄液IL-6高値を示す他の疾患として、各種感染性髄膜炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎、視神経脊髄炎、CNS lupusなどがあり疾患特異性は高くない。HLAタイピングでHLA B51陰性、B54, Cw1陽性と判明し、ステロイドを投与にて、著明な意識の改善をみとめ、Hisanagaらの提唱する診断基準³⁾のpossible神経Sweet病に該当すると判断した。本例では経過中皮膚症状がみられずprobable神経Sweet病とはならなかったが、神経Sweet病では12%程度で神経症状が先行するとされ、注意が必要である¹⁰⁾。

大江らが報告した神経Sweet病の症例¹¹⁾では、自発性の低下が5ヵ月にわたり続き、皮膚所見はないものの大脳萎縮

と高次脳機能障害がみられ、髄液細胞数が増加しており、髄膜脳炎の状態であった。本例でも遷延する意識障害が特徴的であったが、髄液検査では蛋白、細胞数は正常範囲であった。通常の神経 Sweet 病では脳炎、髄膜炎の症状を呈することが多く³⁾、髄液正常で遷延した意識障害を呈した神経 Sweet 病の報告は検索したかぎりみられなかった。また、本例においては意識障害に先行して末梢性顔面神経麻痺が出現していた。神経 Sweet 病に関して末梢性顔面神経麻痺を報告する文献は検索するかぎりみとめなかったが、神経 Behçet 病においては末梢神経障害の一症状として顔面神経麻痺を呈した例が報告されている¹²⁾¹³⁾。本例においても出現時期を考慮すると神経 Sweet 病との関連が推測される。

また本例では大脳萎縮をみとめ、以前より認知機能障害が存在していた。神経 Sweet 病で脳萎縮がみられたとする報告がある¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾が、いずれもステロイド治療で萎縮は改善されていない。萎縮の原因は明らかでないが、灰白質を中心とした脳実質への障害が高度であるためともいわれている¹¹⁾。高次脳機能障害に関しては、ステロイドで改善した報告¹⁶⁾や改善がみられなかった報告²⁾¹¹⁾があり、治療反応性にばらつきがみられる。さらに白質病変が両側大脳半球にみられたが、治療前後で改善がみられなかった。一般的に神経 Sweet 病でみられる白質病変は散在性⁹⁾で、ステロイドにすみやかに反応するとされ¹⁵⁾、本例の白質病変が神経 Sweet 病にともなうものであったとは考えにくい。一方アルツハイマー病では、有髄軸索の変性や脳室上衣層の侵食、グリオシス、血管外膜の線維化などにより白質病変がみとめられるという報告¹⁷⁾があり、Tian らはアルツハイマー病の白質病変を病理組織学的に検索した結果、8.3%の症例で動脈硬化性変化がみとめられないことをみだし、血管壁での自己調節障害を想定している¹⁸⁾。またアルツハイマー病の白質病変自体が、年齢や重症度に相関しないと提唱する報告もあり¹⁸⁾、本例のような初期のアルツハイマー病においてもその関連が示唆される。ただし病理組織学的な診断がえられていないため、ステロイド反応性の脳症にともなって生じた病変である可能性も否定はできない。

ほとんどの神経 Sweet 病は良好なステロイド反応性を示し、後遺症は蓄積しにくいとされている¹⁵⁾が、ステロイド漸減中の再発率が 39%という報告もある¹⁰⁾。本症例においてもプレドニゾロン漸減中 4 mg/日において発熱、意識障害増悪をみとめ、ステロイド増量が必要であった。再発予防として少量の経口ステロイド継続のほかに免疫抑制剤やダブソン、コルヒチンなどが有効であったとの報告がある⁹⁾¹⁹⁾が確立されていない。

本症例のように遷延する意識障害を呈したばあ、皮膚病変がなく髄液所見が正常であっても、神経好中球病の可能性を考え、髄液 IL-6 測定や HLA 検査をおこない、ステロイドを中心とした治療方針を検討することも重要であると考えられた。

なお、本症例の要旨は第 94 回日本神経学会近畿地方会にて発表した。

※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) Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-356.
- 2) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-sweet disease": benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. *Arch Neurol* 1999;56:1010-1013.
- 3) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease: clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 4) 遠藤一博, 山本悌司. 神経 Sweet 病の病態. *神経内科* 2006; 64:127-131.
- 5) Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology* 2011;77:179-189.
- 6) Vincent A, Bien CG, Irani SR, et al. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759-772.
- 7) 米田 誠. *Clinical Neuroscience*. 東京: 中外医学社; 2008; 26. p. 532-535.
- 8) Hisanaga K. Neuro-Neutrophilic disease: neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease. *Intern Med* 2007;46:153-154.
- 9) 久永欣哉. *Annual Review 神経* 2010. 東京: 中外医学社; 2010. p. 109-114.
- 10) 久永欣哉. 神経 Sweet 病の概念, 臨床症候, 診断基準. *神経内科* 2006;64:121-126.
- 11) 大江康子, 中里良彦, 石澤圭介ら. 5ヶ月にわたって自発性低下, 髄膜脳炎, 高度の全身炎症所見が持続し, 脳生検にて確定診断された神経好中球病の 1 例. *臨床神経* 2011;51: 21-26.
- 12) Tsirogianni ES, Hatzitolios AI, Savopoulos CG, et al. Neuro-Behçet's syndrome may present with peripheral paresis of the facial nerve. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:59-61.
- 13) Aggarwal JL. Behçet's disease with recurrent facial paralysis. *Br J Ophthalmol* 1973;57:704-705.
- 14) 久永欣哉. 別冊医学のあゆみ 21 世紀の神経免疫学一展望. 東京: 医歯薬出版株式会社; 2001. p. 147-151.
- 15) 野田和幸, 大熊泰之. 神経 Sweet 病の薬物治療. *神経内科* 2006;64:136-140.
- 16) 和田匡史, 佐藤 齋, 泉 修司ら. 両側急性感音難聴を回復した neuro-Sweet 病と考えられた 1 症例. *Audiology Japan* 2006;49:254-259.
- 17) Scheltens P, Barkhof F, Leys D, et al. Histopathologic correlates of white matter changes on MRI in Alzheimer's disease and normal aging. *Neurology* 1995;45:883-888.
- 18) Tian J, Shi J, Bailey K, et al. Relationships between arteriosclerosis, cerebral amyloid angiopathy and myelin loss from cerebral cortical white matter in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2004;30:46-56.
- 19) Fukae J, Noda K, Fujishima K, et al. Successful treatment of relapsing neuro-Sweet's disease with cortico-steroid and dapsone combination therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007; 109:910-913.

Abstract**A case of possible neuro-Sweet disease with prolonged disturbance of consciousness and no dermal lesion during the course of dementia**

Rie Nakatani, M.D.¹⁾²⁾, Ichiro Naba, M.D.¹⁾, Yuko Kawasaki, M.D.¹⁾,
Masayuki Moriya, M.D.¹⁾, Misa Nakano, M.D.¹⁾ and Chikao Tatsumi, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Toyonaka Municipal Hospital

²⁾Present address: Department of Neurology and Cerebrovascular Disease, Osaka University Hospital

The patient was a 58-year-old man with 1-year history of cognitive decline, which was diagnosed as Alzheimer's disease in another hospital. He was admitted to our hospital for extreme fatigue, weight loss, and dysphagia, subsequent to the left peripheral facial paresis. Brain magnetic resonance (MR) imaging showed bilateral diffuse white matter lesions and hippocampal atrophy. After admission, he presented with sudden high fever, recurrent exacerbations of consciousness, and increased C-reactive protein level with marked neutrophilia, with the result that he underwent mechanical ventilation. Routine cerebrospinal fluid findings at the exacerbation were normal i.e. 4.7 cells/mm³, 40 mg/dl of protein, but IL-6 concentration was mildly elevated to 22.2 pg/ml. After confirming the positivity of HLA (human leukocyte antigen) B54 and Cw1, we administered steroid to him and his physical activity and state of consciousness significantly improved. During the course of treatment, dermal lesion characteristic of Sweet disease was absent. We diagnosed this case was possible neuro-Sweet disease proposed by Hisanaga in 2005.

(Clin Neurol 2014;54:130-134)

Key words: neuro-Sweet disease, dementia, IL-6, HLA B54, HLA Cw1
