

## 細菌性髄膜炎との鑑別を要した神経ベーチェット病の1例

柘津 昌広 鈴木 直輝\* 水野 秀紀 高井 良樹  
三須 達郎 青木 正志 中島 一郎 糸山 泰人

要旨：症例は30歳の男性である。激しい頭痛、発熱および軽度の意識混濁を呈し救急搬送された。神経学的所見では髄膜刺激症状陽性、腰椎穿刺にて髄液圧亢進と多核球優位の髄液細胞増多をみとめた。MRIでは脳幹部に造影病変をみとめた他、粒状の病変を脳内に散在性にみとめた。数年前に神経ベーチェット病(NBD)の診断を受けており、NBDの再発を考えたが、細菌性髄膜炎の合併も当初否定できなかった。メチルプレドニゾロンパルス療法とメロペネム、バンコマイシンの併用により数時間の単位で症状の改善がえられ、経過から細菌性髄膜炎は否定された。また、本症例では細菌感染症で上昇するとされる血清プロカルシトニン値が基準値範囲内であり、両者の早期鑑別に有用と考えられた。

(臨床神経, 48:750-753, 2008)

Key words: 神経ベーチェット, 細菌性髄膜炎, プロカルシトニン

## はじめに

神経ベーチェット (Neuro-Behcet disease: NBD) はベーチェット病の10~30%に生じ、脳幹を中心とし小脳や大脳白質を広く冒す疾患である<sup>1)2)</sup>。比較的急性に発症して発熱や頭痛などの髄膜炎様症状をとまうことが多く<sup>3)</sup>、時に細菌性髄膜炎との鑑別が問題となる。今回われわれはNBDの経過中に髄膜炎様症状を呈し、髄膜刺激症状、髄液での著明な多核球優位の細胞増多をみとめ、NBDの再発の可能性と細菌性髄膜炎合併の鑑別が困難だった症例を報告する。本症例においては、細菌感染症で上昇するとされるプロカルシトニン(PCT)値が基準値範囲内であり、両者の鑑別に有用と考えられた。

## 症 例

患者：29歳、男性。

主訴：激しい頭痛、嘔気、発熱。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006年9月、頭痛・嘔気などの髄膜炎症状をとまう横断性脊髄炎を発症し、ぶどう膜炎および特徴的な皮疹・口内アフタ・針反応などからNBDと診断した。HLAのBローカスの検索ではB52およびB55が陽性で、B51およびB54は陰性だった。メチルプレドニゾロン大量静注療法により神経症状をふくむすべての症状はほぼ正常に回復し、以

後約2年間プレドニゾロン錠内服20mg/日で外来経過観察していた。2008年5月某日深夜に頭痛が出現し徐々に増悪し、38℃を超える発熱もみられたため、翌日早朝に当院救急外来を受診した。

生活歴：1日24本の喫煙歴が10年あったが、最近は5、6本程に減少。

入院時現症：血圧138/75mmHg、脈拍57/分・整。体温38℃。口腔内アフタを多数みとめ、下肢を中心に毛囊炎、左膝窩に潰瘍形成をみとめた。針反応は陰性であった(前回入院時は陽性)。神経学的所見は軽度の意識障害(JCS1, E3, V4, M6/GCS)と髄膜刺激症状(項部硬直, Lasague sign, Kernig sign)、四肢腱反射亢進をみとめたが病的反射はなかった。また両側眼底にうっ血乳頭をみとめた。

検査所見：血算、血液生化学的検査において、WBC 19,400/ $\mu$ l (Seg 59%), CRP 9.6mg/dl, SAA 448 $\mu$ g/mlと炎症反応をみとめた。抗核抗体、抗SS-A抗体および抗SS-B抗体は陰性であった。頭部CTにてmass effectをとまう占拠性病変はみとめなかった。髄液検査は初圧260mmH<sub>2</sub>O、終圧160mmH<sub>2</sub>O、色調はわずかに混濁していた。髄液所見は、細胞数1,066/ $\mu$ l (多核球992, 単核球74)、糖44mg/dl (血糖87mg/dl)、蛋白102mg/dl, LDH 29IU/l, Cl 115mEq/lと著明な多核球優位の細胞増多と蛋白上昇をみとめた。免疫化学発光法で測定した血清プロカルシトニン値は基準値(0.5ng/ml)以下だった。血液および髄液の細菌培養は陰性。結核菌PCRも陰性だった。頭部MRIでは、FLAIR画像において両側大脳半球皮質、皮質下、両側被殻、中脳、橋、左小脳半球に高信号の粒

\*Corresponding author: 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野〔〒980-8574 宮城県仙台市青葉区星陵町1-1〕

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野  
(受付日：2008年6月25日)

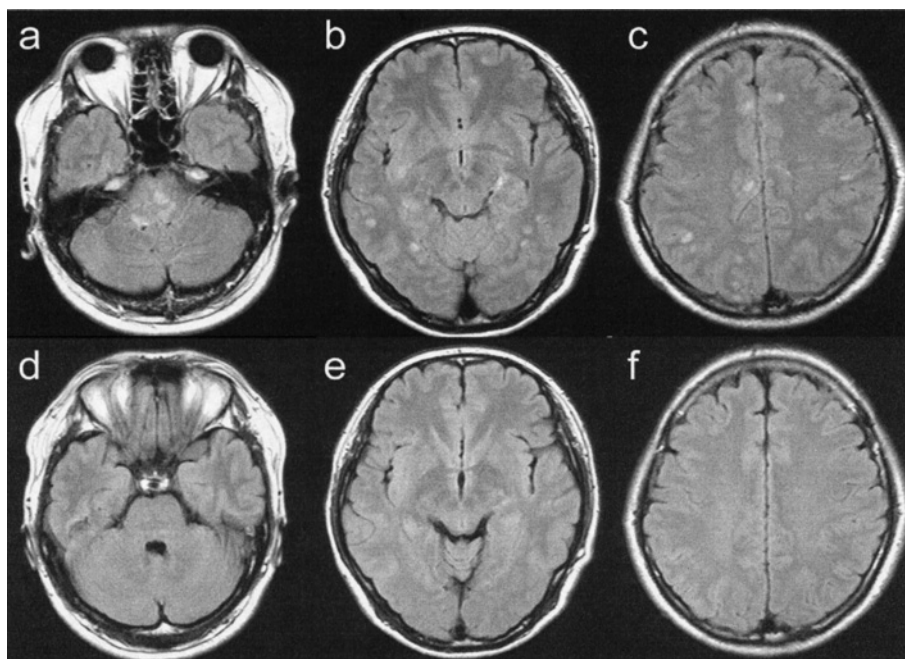


Fig. 1 a-c: Brain MRI revealed disseminated FLAIR high lesions in midbrain and pons, in addition to bilateral hemispheres, subcortical area, putamen and left cerebellar hemisphere. d-f: Brain MRI, 2 days after steroid therapy. FLAIR high lesions clearly decreased. TR: 10,000 msec, TE: 120 msec.

状の播種性病変をみとめ (Fig. 1a~c), 橋病変では T<sub>1</sub>強調画像においてガドリニウム造影効果もみられた。病変は拡散強調画像において中等度の高信号所見をみとめた。

経過：白血球数とCRPが高値であり、髄液多核白血球の増加、髄膜刺激症状などからNBDの再燃以外に細菌性髄膜炎もうたがいが、入院直後よりメロペネム (MEPM) 2g×3, バンコマイシン (VCM) 0.5g×4の投与とステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1g×3日間)を開始した。ステロイドパルス療法開始後2~3時間で頭痛と意識レベルはすみやかに改善し、翌日には独歩可能となった。入院4日後には末梢血の炎症反応が改善傾向を示したため、ステロイド投与を内服に切りかえた (プレドニゾン 60mg/日)。血液および髄液培養の陰性所見、プロカルシトニン値正常、ステロイドパルス療法の劇的な効果、良好な経過などから細菌性髄膜炎の合併は否定できるものと判断し、MEPMとVCMの投与は中止した。経過中一過性に遠方視での複視を訴えたが、眼科診にて白内障と診断され、ぶどう膜炎の所見はみとめられなかった。入院6日後にはCRP 0.1mg/dlとなり、髄液所見の著明な改善もみとめた (細胞数 56/μl (多核球 0, 単核球 56), 蛋白 42mg/dl)。入院8日後の頭部MRIでは、入院時にみられた播種性のFLAIR高信号領域の退縮が確認された (Fig. 1d~f)。ステロイド漸減にあわせ再発予防の目的で、第15病日にメソトレキセート週7.5mgの使用を開始した。

## 考 察

NBDはパーचेット病の10~30%に生じNBDの5%が急性髄膜炎症状を呈することが知られている<sup>1)</sup>。典型的な無菌性髄膜炎とはことなり髄液中での多核白血球の増加がみとめられることがあるため、細菌性髄膜炎との鑑別が重要となる<sup>3)</sup>。両者が非常に類似した臨床像を示すこと、パーचेット病の病勢を反映するマーカーが確立されていないことなどがNBDと細菌性髄膜炎の鑑別を難しいものになっている。

プロカルシトニン (PCT) は116個のアミノ酸からなる分子量13kDのポリペプチドであり、カルシトニンの前駆体として甲状腺のC細胞で生成される。PCTは正常な細胞では血中に放出されず、全身性の感染症で値が上昇するが、ウイルスや真菌などの感染症や局所的な細菌感染では上昇しない<sup>4)5)</sup>。またエンドトキシン、CRP、IL-6などの血中マーカーよりも細菌感染症により特異的で、細菌感染症の鑑別診断および重症度判定の補助に有用なマーカーとされている<sup>4)</sup>。Schwarzらの報告<sup>6)</sup>では、成人発症の細菌性および非細菌性の髄膜炎を検討したところ、前者では血清PCTは上昇し後者では上昇しなかったため、PCTが鑑別に有用であると報告している。またJerebらによれば<sup>7)</sup>、細菌性髄膜炎において血清PCTとCSF中のPCTの陽性反応の中度 (PPV: positive predictive value) が共に100%であった (陰性反応の中度: NPVは前者が93%, 後者が74%)。PCTは偽陰性が生じる (偽陰性率31%)ともいわれているが<sup>8)</sup>、NPVが93%という高値であり

PCT が基準範囲内であったばあい、細菌性髄膜炎の可能性は低いと考えられる。感度と特異度についてはDubosらの報告<sup>8)</sup>では感度89%、特異度86%の時にROC曲線下面積(AUC)が0.95とされておりCRP(AUC 0.95)とともに信頼性の高いマーカーであるといえる。

更に活動度の高いベーチェット病ではPCTは上昇しないといわれており<sup>9)</sup>、PCTの測定は細菌性髄膜炎とNBDによる髄膜炎の鑑別に対して有用と考える。実際SLEなどの自己免疫性疾患においても細菌性髄膜炎との鑑別に対するPCTの有用性が示唆されており<sup>10)</sup>、今後のNBDでの応用が期待できる。

一方、NBDでは、長期にステロイドや免疫抑制剤を内服することによる免疫力低下により、結核性の髄膜炎を生じ、細菌性髄膜炎と同様、NBDの髄膜炎様症状と非常に類似した臨床像を呈することがある<sup>11)</sup>。したがって、多核球優位の髄膜炎において、PCT陰性であっても結核性髄膜炎は否定できないので注意が必要である。さらに、NBDによる髄膜炎に肺炎などの感染症が合併したばあいでもPCT値は上昇する可能性があるため、常に原病の再燃は念頭に置く必要がある。

本症例はステロイドの反応がきわめて良好で、ほとんど後遺症を残さずに回復した。一般的にHLA-B51陽性のNBDでは予後不良なことが多く、進行性の痴呆様症状を呈する慢性進行型NBDでのHLA-B51陽性率は90%以上と報告されている<sup>1)</sup>。一方でHLA-B51以外のアリルを持つ症例では予後良好な経過を示すことも報告されている<sup>12)</sup>。本症例はNBDによると考えられる2回のエピソードはいずれも激しい髄膜炎症状から横断性の脊髄炎あるいは散在性の脳病変を呈したものの治療反応性や予後は良好であり、本例のHLA型との関連も示唆される。予後および治療反応におけるHLA型の関与の今後更なる研究が期待される。

## 結 語

細菌性髄膜炎との鑑別を要したNBD再発の一例を経験した。PCT値が両者の鑑別の一助となりえるため今後複数例による両疾患の比較解析が期待される。

## 文 献

1) 広畑俊成: Behçet病. 日本内科学会雑誌 2007; 96:

2220—2225

- 2) Mirsattari SM, McGinn GJ, Halliday WC, et al: Neuro-Behçet disease with predominant involvement of the brainstem. *Neurology* 2004; 63: 382—384
- 3) Kara B, Somer A, Pickin S, et al: Neuro-Behçet syndrome presenting as acute meningeal syndrome. *J of Infect* 2006; 52: 120—123
- 4) Aikawa N, Fujishima S, Endo S, et al: Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis. *J Infect Chemother* 2005; 11: 152—159
- 5) Dornbusch HJ, Strenger V, Kerbl R, et al: Procalcitonin—a marker of invasive fungal infection? *Support Care Cancer* 2005; 13: 343—346
- 6) Schwarz S, Bertram M, Schwab S, et al: Serum procalcitonin levels in bacterial and abacterial meningitis. *Crit Care Med* 2000; 28: 1828—1832
- 7) Jereb M, Muzlovic I, Hojker S, et al: Predictive value of serum and cerebrospinal fluid procalcitonin levels for the diagnosis of bacterial meningitis. *Infection* 2001; 29: 209—212
- 8) Dubos F, Moulin F, Gajdos V, et al: Serum procalcitonin and other biologic markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis. *J of Pediatr* 2006; 149: 72—76
- 9) Adam B, Calikoglu E: Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 318—320
- 10) Brunkhorst R, Eberhardt OK, Haubitz M, et al: Procalcitonin for discrimination between activity of systemic autoimmune disease and systemic bacterial infection. *Intensive Care Med* 2000; 26: S199—S201
- 11) Iliopoulos A, Kedikoglou S, Laxanis S, et al: A case of tuberculosis meningoencephalitis in a patient with Behçet's syndrome disease. *Clin Rheumatol* 2005; 25: 121—122
- 12) Tsunemi T, Sakai Y, Tsunoda K, et al: Neuro-Behçet's/Neuro-Sweet's disease presents simultaneously severe tonsillitis, and features mimicking bacterial meningitis with skin lesions. *Intern Med* 2006; 45: 1315—1317

**Abstract****A case of Neuro-Behçet disease resembling bacterial meningitis**

Masahiro Nezu, M.D., Naoki Suzuki, M.D., Hideki Mizuno, M.D., Yoshiki Takai, M.D.,  
Tatsuro Misu, M.D., Masashi Aoki, M.D., Ichiro Nakashima, M.D. and Yasuto Itoyama, M.D.  
Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

A 30-year-old man with intractable headache and high fever came to the emergency room. He presented skin eruption, aphtha, drowsiness (E3, V4, M6 /GCS), meningeal sign, hyperreflexia, and bilateral papilloedema. He also showed pleocytosis (1,066 / $\mu$ l, polymorphonuclear cells predominantly) and pressure increase in CSF. WBC count and CRP were elevated. Two years before, he had meningeal sign, cervical myelitis, skin eruption, uveitis, and aphtha, and was diagnosed as Neuro-Behçet (NBD) disease. HLA-B52 and B55 were positive. We suspected recurrent NBD, but we couldn't exclude bacterial meningitis because of his symptoms and cell-pattern in CSF. We treated him with intravenous methylprednisolone and antibiotics (MEPM 6 g/day and VCM 2 g/day). His symptoms dramatically improved within a few days. The rapid improvement might be attributed to the steroids. Furthermore, MRI FLAIR images showed multiple small high lesions in the brainstem, hemispheres, subcortical area, putamen and left cerebellar hemisphere. Serum procalcitonin was not increased. We diagnosed the recurrence of NBD retrospectively. Procalcitonin may be a useful marker for discrimination between meningitis due to NBD and septic meningitis.

(Clin Neurol, 48: 750—753, 2008)

**Key words:** Neuro-Behçet Disease, bacterial meningitis, procalcitonin

---