

症例報告

ダブソンの併用により副腎皮質ステロイド薬の減量が可能になった
神経 Sweet 病の 1 例

柴田 憲一 立石 貴久 山崎 亮 大八木保政 吉良 潤一*

要旨：症例は 40 歳男性である。2001 年から髄膜炎をくりかえし、2005 年から紅斑をみとめ、皮膚病理所見と HLA B54/Cw1 陽性から神経 Sweet 病と診断した。今回、発熱、口腔内アフタ多発のため入院した。神経学的には四肢腱反射亢進、両側病的反射、髄膜刺激症状をみとめた。髄液細胞数増多と皮膚生検にて真皮に好中球浸潤をみとめたため、神経 Sweet 病の再発と診断した。ステロイドパルス療法とプレドニゾン内服を開始し、症状、検査所見ともに改善したが、プレドニゾン漸減で再発をくりかえした。そのため好中球活性を抑制するダブソンを追加したところ、症状、検査所見ともに改善した。ステロイドでコントロール困難な神経 Sweet 病に対してダブソンが有効と考えられた。

(臨床神経 2010;50:257-261)

Key words：神経 Sweet 病、好中球、副腎皮質ステロイド薬、ダブソン、コルヒチン

前 文

Sweet 病は 1964 年に英国の皮膚科医 Sweet が報告した全身性炎症性疾患¹⁾であり、病理学的には好中球の真皮上層、中層への浸潤をみとめ²⁾、中枢神経系をふくむ多臓器に好中球浸潤による無菌性炎症性病変を合併する。Sweet 病は Behçet 病と共通点が多く、神経 Sweet 病と神経 Behçet 病の鑑別が問題になることも多い。神経 Sweet 病については 1999 年に久永らが Sweet 病の皮疹と副腎皮質ステロイドが著効する再発性脳炎を合併した症例を報告している³⁾。その経過は自然軽快もみられ、ステロイド薬が著効し良好な経過をとることが多いが、再発をくりかえす例も報告されている⁴⁾。今回われわれはステロイド薬漸減にともない再発をくりかえしたがダブソンを追加することで再発を抑制することができた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：40 歳、男性

主訴：発熱、全身倦怠感、口腔内アフタの多発

生活歴：喫煙 40 本/日、飲酒なし。

既往歴：28 歳時に仕事上の事故で右上肢切断。

現病歴：2001 年 8 月発熱・意識消失・全身痙攣発作のため前医へ救急搬送され、髄液細胞数増多と蛋白上昇を指摘された。前医で感染性脳炎がうたがわれ、抗生剤、抗ウイルス薬

を投与された。その後 1 カ月間は短期記憶障害が残存したが軽快した。2003 年 1 月にも発熱と意識消失があり、プレドニゾン (PSL) 5mg/日内服を開始した。その後も発熱が持続し、髄液細胞数増多をみとめたため、2004 年 8 月当科を紹介受診した。入院精査をおこない原因不明の再発性髄膜脳炎の診断のもと、PSL 内服を継続し退院した。2005 年 1 月ごろから PSL 内服を自己中断したところ、2 月から 37℃ 台の発熱が持続し、咽頭痛や四肢に紅斑が出現したため、3 月に再入院した。顔面、上肢、体幹上半部に紅斑性皮疹をみとめ、髄液細胞数は 49/μl (単核球 85%、多形核球 15%) と増加しており、皮膚生検にて真皮への好中球浸潤をみとめ、HLA B54/Cw1 が陽性であったことから、神経 Sweet 病と診断した。ステロイドパルス療法を施行し、PSL 内服を開始したが発熱が持続したためシクロスポリン内服 (維持量 200mg/日) を追加したところ、解熱し髄液細胞数も減少した。以後、外来で経過観察していたが、2007 年 4 月以降は外来受診を自己中断した。同年 10 月に意識消失発作をおこしたため、当院に入院してシクロスポリン内服を再開し、外来にて経過観察した。2008 年 12 月中旬から 38℃ 台の発熱があり口腔内アフタが多発したため、当科入院となった。

一般理学所見：身長 158cm、体重 46kg、体温 37.4℃、脈拍 74/分、整、血圧 116/65mmHg。舌、口腔粘膜、菌茎、硬口蓋に白色の小潰瘍が多数あり、舌腫脹をみとめた。右上肢は肩関節で切断されていた。

神経学的所見：意識清明で、脳神経に異常はみとめなかった。頸部では軽度の項部硬直をみとめたが、Lhermitte 徴候や

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1]

九州大学大学院医学研究院神経内科学

(受付日：2009 年 12 月 14 日)

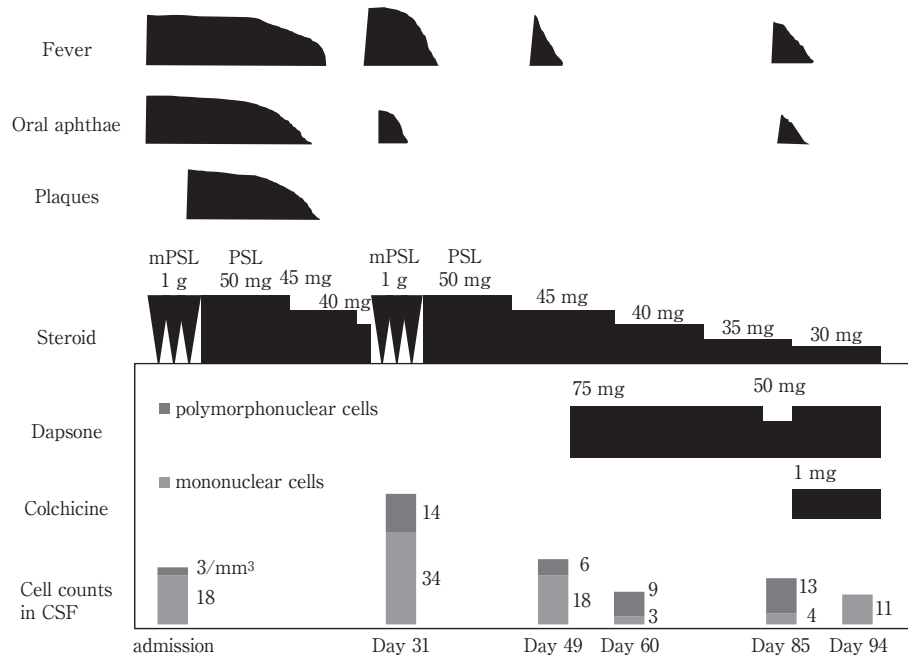


Fig. 1 Clinical course of the present case.

Spurling 徴候はみとめなかった。運動系では筋トーンと筋力は正常であった。腱反射は四肢ともに軽度亢進しており、両側の Babinski 徴候が陽性であった。起立、歩行は正常で、感覚系、自律神経系は正常であった。両側の Lasègue 徴候と Kernig 徴候をみとめた。

入院時検査所見：白血球 9,910/ μ l, CRP 2.27mg/dl, ESR 28mm/hr と白血球増多と炎症反応をみとめた。その他の血算、血液生化学、検尿は正常であった。シクロスポリンの血中濃度(トラフ値)は 39.5ng/ml と低値であった。髄液は水様透明、初圧 11.5cmH₂O, 細胞数 21/ μ l (単核球 86%, 多形核球 14%), 蛋白 38mg/dl, 糖 54mg/dl(同時血糖 90mg/dl)であった。

入院後経過 (Fig. 1)：神経 Sweet 病の再発によるものと考え、第 1 病日よりメチルプレドニゾン 1g/day によるステロイドパルス療法を 3 日間施行し、後療法として PSL 50mg/日の内服を開始した。また、シクロスポリンの血中濃度が 39.5 ng/ml と低値であったことから、150mg/日まで漸増した。第 8 病日より顔面、上肢、体幹上半部の紅斑性皮疹が出現した (Fig. 2a, b)、上肢の皮疹の皮膚生検にて真皮に好中球の浸潤をみとめ、表皮への浸潤や血管炎の所見はみとめず、Sweet 病の病理所見に一致したものであった (Fig. 2c~f)。PSL 50 mg/日の内服にて解熱し、口腔内アフタも消退していた。そのため PSL を 2 週間で 5mg の割合で漸減を開始したが、40mg に減量した第 28 病日に 38°C 台の発熱をみとめ、第 30 病日より口腔内アフタが再発し、髄膜刺激症状も悪化した。第 31 病日の髄液検査では髄液細胞数 47/ μ l (単核球 70%, 多形核球 30%) と増加しており、蛋白も 43mg/dl と上昇していた。神経 Sweet 病の再発と考え、同日よりステロイドパルス療法を施行し、後療法として PSL 50mg/日を開始した。第 35 病日に

はシクロスポリンの血中濃度(トラフ値)は 65.4ng/dl へ上昇していたので、150mg/日で継続した。その後 PSL を 2 週間で 5mg の割合で漸減したが、第 49 病日、PSL 45mg 服用中に 38°C 台の発熱と髄膜刺激症状が悪化した。ステロイド抵抗性の神経 Sweet 病と考え、ダブソン 75mg/日を追加したところ、すみやかに解熱し、神経症状も改善した。第 60 病日には髄液細胞数は 12/ μ l (単核球 75%, 多形核球 25%) へ減少した。以後、PSL とダブソンを漸減したが、第 75 病日、PSL 35mg/日、ダブソン 50mg/日服用にて、口腔内アフタと 38°C 台の発熱をみとめ、髄膜刺激症状も悪化し、髄液細胞数も 17/ μ l (単核球 76%, 多形核球 24%) と若干増多していたため、ダブソン 75mg/日へ増量し、コルヒチン 1mg/日内服を追加した。その後すみやかに解熱し、口腔内アフタも改善、神経症状も改善した。なお、シクロスポリンは 150mg/日で継続していたが、再発をしたため無効と判断し、第 67 病日より漸減し第 88 病日には中止した。第 84 病日には髄液細胞数は 11/ μ l (すべて単核球) へ減少していたため、ダブソンとコルヒチンを継続しつつ PSL のみを漸減した。以後は Sweet 病の再発をみとめていない。

考 察

本症例は、神経学的所見として腱反射亢進、両側病的反射陽性、髄膜刺激候陽性をみとめ、ステロイド全身投与が著効するが再発する髄膜炎であり、顔面、上肢、体幹に好発して真皮への好中球優位の炎症細胞浸潤をみとめる紅斑性皮疹があり、Behçet 病にみられる血管炎やぶどう膜炎はみとめず、HLA B54 と Cw1 が陽性であったことから、Hisanaga らにより提唱された神経 Sweet 病の診断基準⁵⁾で Probable を満た

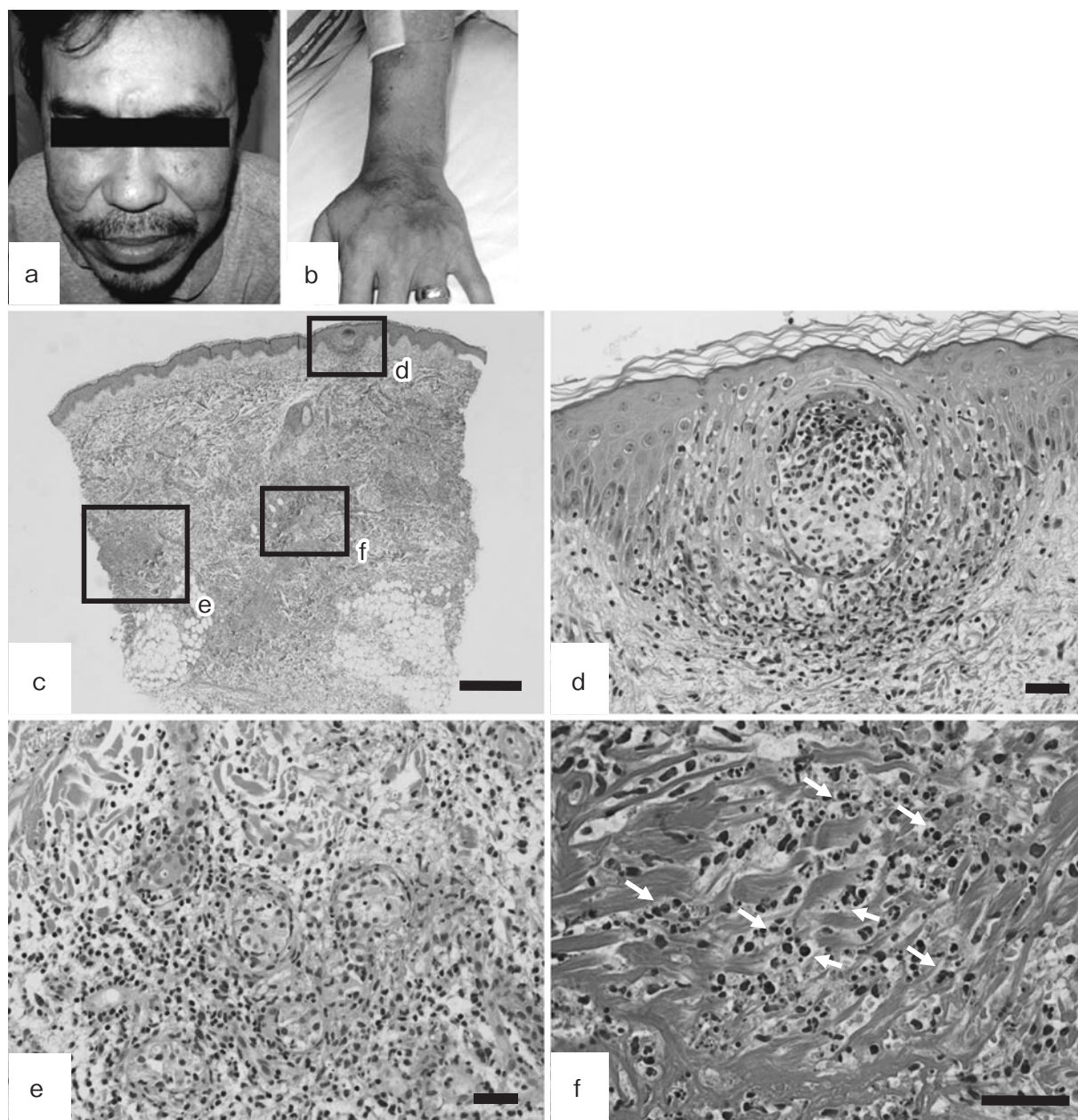


Fig. 2 Dermatologic and pathological features.

(a, b) Multiple dull-red edematous plaques on the face and left upper limb. (c) Skin biopsy specimen from left upper limb viewed in a low power field. (d) Subepidermal blister of the upper dermis. (e) Dense perivascular infiltrations composed of lymphocytes and histiocytes. (f) Neurotrophic infiltrations (yellow arrows). Leukocytoclasia is evidenced by the black granules. Hematoxylin-eosin staining, bar = 500 μ m (a), and 50 μ m (d, e, f).

していたため、神経 Sweet 病の再発と診断した。

Sweet 病は好中球性皮膚症の一つであり、皮疹の病理組織像では核破壊をともなう密な多形核白血球の浸潤が特徴的である²⁾。多形核白血球やリンパ球などの細胞浸潤は血管周囲、リンパ腺周囲、汗腺周囲などにみとめられるが、血管炎(血管壁自体の炎症)の所見はみられない。Sweet 病は Behçet 病との鑑別が必要であり、HLA タイピングでは Sweet 病は HLA B54 および Cw1 を有することが多いのに対して、Behçet 病

は HLA B51 を有していることが多い^{2)5)~7)}。また皮疹の病理所見においては、Sweet 病では好中球浸潤は真皮までにとどまるのに対し、Behçet 病では好中球が表皮まで浸潤して壊死性血管炎の所見もみられる²⁾点がことになっている。

Sweet 病の治療としては NSAIDs, ヨードカリ, コルヒチン, ステロイド, 免疫抑制剤が使用されており、神経 Sweet 病に対してもステロイドが著効するが⁴⁾、ステロイドを漸減すると再発するという報告も散見される⁴⁾⁸⁾⁹⁾。ステロイド以外

の治療については確立しておらず、ステロイドのみでコントロールが困難な症例に対して、コルヒチンの併用⁹⁾、ダブソンの併用⁹⁾、低用量 PSL 内服の継続⁴⁾などが試みられ有効例も報告されている。

ダブソンは 1908 年 Fromm により発見された化合物であり、本邦では持久性隆起性紅斑、ジューリング疱疹状皮膚炎、天疱瘡、類天疱瘡などの治療薬としてもちいられている。また、副作用としては、メトヘモグロビン血症、無顆粒球症、薬剤性貧血、薬剤性過敏症症候群などが知られている。ダブソンの作用として、好中球の走化性遊走能の阻害、 β_2 integrin (CD 11b/CD18) を介した好中球の接着の阻害、走化性因子の機能発現に関わる Gi 型の G 蛋白の機能抑制、Myeloperoxidase (MPO) の機能抑制などがいわれている¹⁰⁾。Sweet 病の病因については不明であるが、先行感染をみとめることが多いこと、皮疹は無菌的であること、ステロイドが有効であることなどから、なんらかの免疫応答がおこっている状態で真皮に免疫複合体・補体の沈着が生じ、この III 型アレルギーが好中球および組織球の活性化と遊走を惹起していると考えられている¹¹⁾。ダブソンが神経 Sweet 病の病態のエフェクターである好中球の活性を抑制することで、ステロイドでコントロールが困難な Sweet 病に対して有効であると考えられる。Fukae ら⁹⁾は本症例と同様にダブソンが有効であった神経 Sweet 病の 1 例を報告している。この症例は本症例と比較して精神症状が前景に立ち、頭部 MRI でも両側島皮質、海馬、側頭葉に病変をみとめており⁹⁾、本症例よりも中枢神経での炎症反応が強いものと考えられる。プレドニゾロンの減量にともない増悪したが、ダブソンを併用することで良好なコントロールをえ、最終的には両剤を中止できたと報告されている⁹⁾。しかし、本症例では PSL とダブソンを同時に漸減したところ、症状の再発をみとめたため、PSL のみを漸減してコントロールし、現在のところ再発していない。なお併用したコルヒチンに関しては治療困難な神経 Sweet 病症例で試みられたとの記載はあるものの、その有効性については記載されていない⁵⁾。コルヒチンの再発抑制への寄与をふくめて、今後の経過観察が重要であると考えられる。

本症例はステロイドパルス療法に反応したが再発をくりか

えすことによりステロイドの減量が困難であったが、ダブソンを追加することによりステロイドを減量することができた。今後は、Sweet 病におけるダブソンの作用機序と有効性を明らかにすることが必要と考えられた。

文 献

- 1) Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-356.
- 2) 久永欣哉. 神経 Sweet 病. 神経 Sweet 病の概念, 臨床症候, 診断基準. *神経内科* 2006;64:121-126.
- 3) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-sweet disease". Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. *Arch Neurol* 1999;56:1010-1013.
- 4) 野田和幸, 大熊泰之. 神経 Sweet 病. 神経 Sweet 病の薬物治療. *神経内科* 2006;64:136-140.
- 5) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease Clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 6) Hisanaga K. Neuro-neutrophilic disease. Neuro-Behcet disease and neuro-Sweet disease. *Intern Med* 2007;46:153-154.
- 7) Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behcet's disease. *Arch Dermatol* 1988;124:1069-1073.
- 8) Fukushima K, Hineno A, Kodaira M, et al. Reversible extensive leukoencephalopathy in Sweet disease: a case report. *J Neurol Sci* 2008;275:178-180.
- 9) Fukae J, Noda K, Fujishima K, et al. Successful treatment of relapsing neuro-Sweet's disease with corticosteroid and dapsone combination therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:910-913.
- 10) 川久保洋. 皮膚科薬剤使用のポイント. 最近 10 年間の進歩. 以前から使われている薬剤の新しい使い方・問題点. *ダブソン. 皮膚科の臨床* 2007;49:1239-1242.
- 11) 遠藤一博, 山本悌司. 神経 Sweet 病の病態. *神経内科* 2006;64:127-131.

Abstract**Successful treatment of a case of steroid-dependent neuro-Sweet disease with dapsone**

Ken-ichi Shibata, M.D., Takahisa Tateishi, M.D., Ryo Yamasaki, M.D., Ph.D.,

Yasumasa Ohyagi, M.D., Ph.D. and Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 35-year-old Japanese man was admitted to our hospital with recurrent meningoencephalitis of unknown etiology. He presented with fever, convulsions and loss of consciousness, which started at age 33. We diagnosed him with neuro-Sweet disease (NSD) based on human leukocyte antigen (HLA) B-54/Cw1 positivity and neutrophilic infiltration into the dermis in a biopsied skin plaque. Intravenous methylprednisolone and oral prednisolone markedly improved his fever and CSF pleocytosis. Five years later he was again admitted to our hospital with high fever, oral aphthae and dull-red edematous plaques on the face and body. He was conscious, but he had neck stiffness, mild hyperreflexia in all limbs and an extensor plantar response. Laboratory tests revealed increased white blood cell, erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein level. CSF analysis indicated mild pleocytosis. A skin biopsy from an edematous plaque revealed neurotrophils infiltrating the upper dermis.

We treated him with intravenous methylprednisolone (1 g/day) for 3 days, followed by oral prednisolone (50 mg/day). His symptoms improved remarkably; however, he had recurrence of symptoms, such as fever, meningial irritation and oral aphtae, with attempted taper of prednisolone. We started treatment with dapsone (75 mg/day) in addition to prednisolone, and could taper oral prednisolone, without a relapse. However, because some mildly recurred with the tapering of dapson, we maintained dapsone treatment at 75 mg daily, added colchicine (1 mg/day) and tapered only prednisolone. His symptoms were improved and no relapse has been observed.

NSD is characterized by neurotrophic hyperactivation and infiltration of tissues. It is highly responsive to systemic corticosteroid therapy; however, some cases show frequent recurrences on tapering of corticosteroids. Dapsone is considered to prevent neurotrophic overactivity. In this case, dapsone was supposed to be effective to prevent recurrence of NSD upon tapering corticosteroids. Dapsone should be a therapeutic options for steroid-dependent NSD showing frequent recurrence.

(Clin Neurol 2010;50:257-261)

Key words: Neuro-Sweet disease (NSD), neutrophil, corticosteroid, dapsone, cholchicine
