

症例報告

吃逆を主訴とし、infliximab が奏効した 難治性神経ベーチェット病の1例

門脇 傑* 松田 希 守谷 新 蛭谷 征弘
吉原 章王 中村耕一郎 望月 仁志 宇川 義一

要旨：症例は22歳男性である。ぶどう膜炎あり。難治性吃逆の精査で撮影された頭部MRIにて、左中脳～視床を中心に造影効果をともなう病変をみとめ当科に精査入院となった。右同名上1/4盲、左散瞳・対光反射消失、左不全片麻痺と両側錐体路徴候をみとめ、HLA-B51陽性、髄液中IL-6は998pg/mlと著増していた。神経ベーチェット病と診断しステロイド、メソトレキセートなどで加療したが髄膜炎などで再発をくりかえした。infliximab 5mg/kgを0週、2週、6週、以後8週毎に投与したところ、再発を以後みとめず、髄液中IL-6値も低値で維持できた。infliximabは難治性神経ベーチェット病において有効と考えられた。

(臨床神経2011;51:261-266)

Key words：神経ベーチェット病、ぶどう膜炎、infliximab、IL-6、TNF- α

はじめに

ベーチェット病 (Behçet's disease : BD) は若年男性に好発し、ぶどう膜炎・再発性口腔内アフタ・陰部潰瘍・皮膚病変を4徴とする全身の炎症性疾患であるが、10%程度に神経系の異常をともない神経ベーチェット病 (neuro-Behçet's disease : NB) と呼ばれる¹⁾。NBは髄膜脳炎を中心とする急性型と、中枢神経系の炎症が持続し進行性に高次脳機能障害をきたす慢性進行型に分類され、後者では髄液中のIL-6が病態形成に重要な役割を担っていると考えられている²⁾³⁾。急性型には副腎皮質ステロイド (corticosteroid : CS) が有効だが、慢性進行型はメソトレキセート (methotrexate : MTX) やシクロフォスファミド (cyclophosphamide : CPA) などの免疫抑制療法が試みられるものの、しばしば難治性である。一方BDではぶどう膜炎症例を中心に抗TNF- α 薬であるinfliximab (IFX) が有効とされ⁴⁾、NBにおいても有効例の報告がある^{5)~11)}。今回われわれは、脳実質内病変や髄膜炎を反復し寛解維持にCSやMTXが無効であったNB症例にIFXの投与を試みたところ、臨床症候・髄液中IL-6値とも改善し寛解維持に有効であった。IFXは難治性NBにおいて有効な治療法であると考えられ、文献的考察をふくめ報告する。

症 例

患者：22歳、男性

主訴：吃逆

既往歴：2歳 水腎症・馬蹄腎で手術。20歳頃まで気管支喘息。

家族歴：父・兄が気管支喘息。

現病歴：平成20年6月より左視力低下あり、眼科でぶどう膜炎と診断され加療していた。平成21年4月下旬(第1病日)より吃逆が止まらず、精査のため近医で撮影された頭部MRIにて脳幹～視床の病変を指摘された。第5病日に福島県立医科大学神経内科に紹介され第1回目の入院となった。

入院時身体所見：身長171cm、体重63kg。前房蓄膿・口腔内アフタ・陰部潰瘍・皮膚病変などのBDを示唆する所見はみとめなかった。神経学的には意識清明で明らかな高次脳機能障害は無く、右同名上1/4盲、左散瞳と対光反射消失、顔面をふくむ左不全片麻痺と左半身の腱反射亢進をみとめ、両側で病的反射陽性であった。また眼科にて両側の乳頭浮腫を指摘された。

検査所見：血算では異常無く、一般生化学ではCRP 0.18 mg/dlと軽度の炎症反応をみとめるのみであった。リウマトイド因子、抗核抗体、補体価など膠原病の関連項目に異常は無く、血中可溶性IL-2レセプターやACEも正常範囲内であった。HLA-B51は陽性であった。髄液検査では初圧170 mmH₂O、細胞数82個/ μ l(単核球60.3%、多形核球39.7%)、蛋白71mg/dl、MBPは156pg/mlと軽度上昇していたがオリゴクローナルバンドは陰性で、髄液中IL-6が998pg/ml(参考値：6pg/ml以下)と著増していた。入院時の頭部MRIでは中脳～視床周囲が左側優位にT₂強調画像およびFLAIRにて

*Corresponding author: 福島県立医科大学神経内科〔〒960-1295 福島市光が丘1番地〕
福島県立医科大学神経内科
(受付日：2010年10月21日)

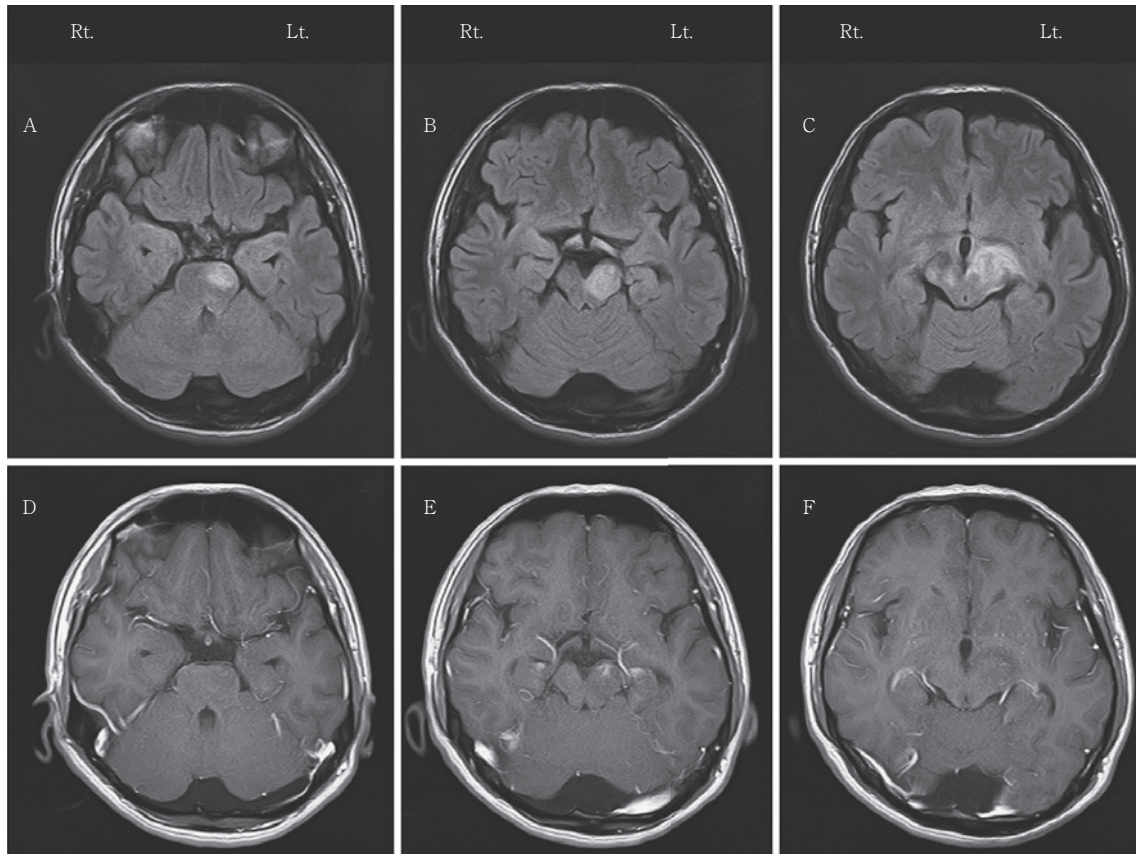


Fig. 1 MRIs on admission.

(A-C) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (Axial, 1.5T; TR 6500 ms, TE 105 ms) on admission show left side dominant, high-intensity lesions from the pons to the thalamus. (D-F) The gadolinium-enhanced T₁ weighted images (Axial, 1.5T; TR 500 ms, TE 15 ms) show slight enhancement in the left cerebral peduncle. These findings were significantly improved after the high-dose intravenous corticosteroid infusion therapy.

明瞭な高信号を呈しており、ガドリニウム造影 T₁強調画像にて左大脳脚に一部造影効果のみとめた (Fig. 1)。

経過 (Fig. 2) : ぶどう膜炎を有する若年男性に特徴的な脳実質病変をみとめ、HLA-B51 陽性や髄液中 IL-6 著増などの所見も総合し NB と診断した。第 5 病日よりメチルプレドニゾロン 1,000mg/day のステロイドパルス療法を 2 クール施行し、次いで第 31 病日よりプレドニゾロン 60mg/day の内服を開始したところ、神経症候および画像所見・髄液所見は著明に改善し第 84 病日に退院した。しかし第 97 病日に構音障害を呈し当科外来を再診した。頭部 MRI にて前回も異常をみとめていた左中脳腹側が再度僅かに高信号を呈しており、再発と診断され第 2 回目の入院となった。入院時の髄液中 IL-6 値は 86.8pg/ml と再上昇していた。症状はステロイドパルス療法にてすみやかに改善したが、寛解維持のため MTX を導入し 15mg/week まで増量した。第 108 病日に退院し再度外来通院していたが、症状の再燃はないものの髄液中 IL-6 値が漸増し再燃が懸念されていた。第 180 病日に頭痛・発熱を主訴に当科外来を再診した。髄液検査にて初圧 235 mmH₂O, 細胞数 91 個/μl (単核球 22.1%, 多形核球 77.9%),

蛋白 73mg/dl であり、NB にともなう髄膜炎の診断で第 3 回目の入院となった。髄液中 IL-6 値は 1,590pg/ml と著増していた。ステロイドパルス療法後自覚症状は改善傾向となったが、CS や MTX での寛解維持は困難と考えられたため、患者・家族へのインフォームド・コンセントの元、第 222 病日に IFX 380mg (CS による体重増加あり、投与時点で 5mg/kg 相当) の経静脈投与をおこない、第 224 病日に退院となった。初回投与から 2 週後、6 週後、14 週後に当院で投与を継続し、その後は転居のため他院にて 8 週毎に投与されている。髄液中 IL-6 値は第 278 病日に 7pg/ml とコントロールの目標値とされる 20pg/ml 以下を達成した。以後、初回投与から本報告まで約 1 年間にわたり、臨床的な再燃無く寛解を維持することができている。

考 察

NB は BD の全身症状の発症から多くは数年を経て髄膜脳炎や静脈洞血栓症で発症する、中枢神経系を障害する病態である。厚生労働省の認定基準によれば、本症例はぶどう膜炎や

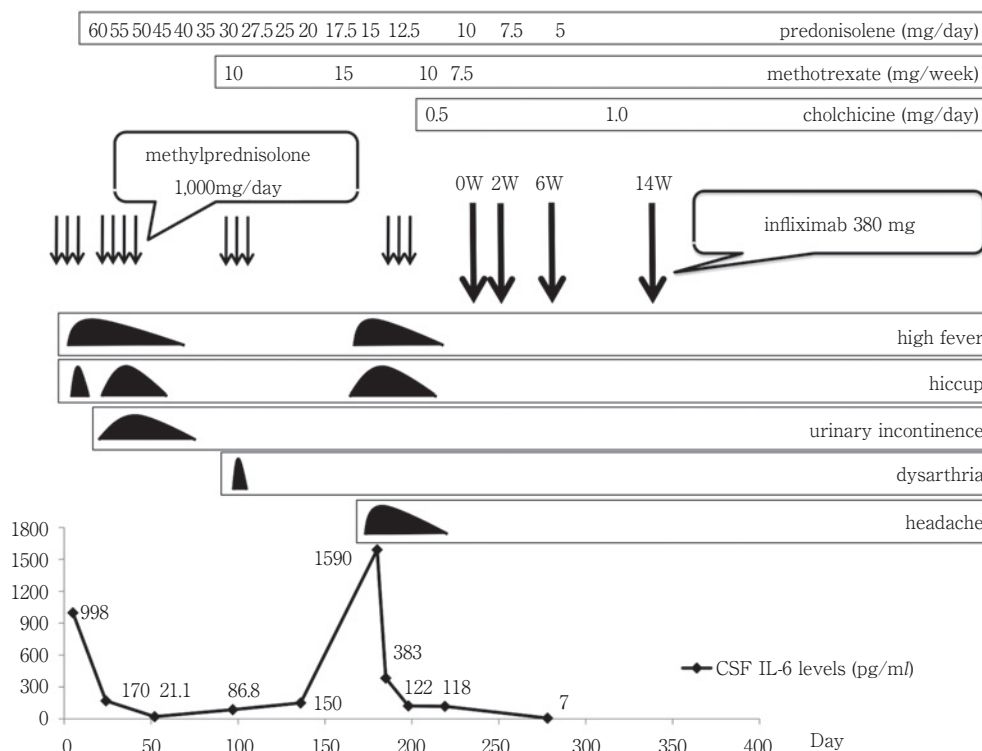


Fig. 2 The clinical course of the patient.

His symptoms and the IL-6 levels in the CSF were significantly improved and no recurrence has occurred after the administration of infliximab.

NBに矛盾しない検査所見をみとめるものの、不全型BDの診断基準を満たすにはいたらない。しかし一部にはNBの症候が全身所見に先行する症例や生涯NB以外の病型をみとめない症例もあり¹¹⁾¹²⁾、本症例も特徴的な頭部MRI所見、HLA-B51陽性、髄液中IL-6著増、初期のCSへの反応性などを総合的に判断した結果、NBの診断はほぼ確実と考えられた。

慢性進行型NBの中には、治療抵抗性で長期的に高度な高次脳機能障害をきたす症例があり、NBの中でももっとも重篤な病態とされる。急性型の治療においてはCSの大量静注療法が有効であるが、CS内服には慢性進行型の病勢をおさえ再燃を抑制する効果は無いとされる。慢性進行型NBの加療においては、本邦の広畑らがMTX内服にて髄液中IL-6値が低値で維持され良好な経過を取った症例を報告¹³⁾して以降、本邦で選択される機会の多い治療法であるが、無効例も存在する。今回のわれわれの症例においても、急性期の症状にはCSが有効であったが、再発予防にはCS、MTXともに無効であった。一方BDでは活動期に血中のTNF-αや可溶性TNF-α受容体が上昇している¹⁴⁾¹⁵⁾ことや、TNF-αを過剰産生する単球やγδ受容体を発現したTリンパ球が血中にみとめられる¹⁶⁾¹⁷⁾ことなどが報告され、病態にTNF-αが深く関与していることが広く認識されるにいたり、抗TNF-α薬の治療効果が期待されるようになった。

IFXはキメラ型の抗ヒトTNF-αモノクローナル抗体であり、関節リウマチの治療薬としてすでに確立しているが、ク

ローン病その他TNF-αが病態に関与する各種自己免疫疾患に適応が拡大してきた。BDにおいても2000年代以降ぶどう膜炎の症例を中心に投与報告が相次ぎ⁴⁾¹⁸⁾、近年では皮膚・粘膜症状そしてNBなど他の病型における効果も報告が散見されるようになった^{5)~11)}。Piptoneら⁹⁾は自験8例に既報4例を加え、12例のNB患者におけるIFXの投与について報告した。CS、シクロスポリンA(cyclosporine A: CyA)、サリドマイドなどの各種薬剤が無効であった各症例に対し、5mg/kg(1例のみ3mg/kg)のIFXが投与され、全例で有効であった。抗TNF-α薬にはIFXの他にetanercept(ETN)などがあるが、NBにおけるETN投与例の報告は本報告時点ではMEDLINE上2例(うち1例はIFXからの変更)のみである。そのためIFXとETNの優劣についてはエビデンスレベルの高い検討が無いが、少なくともBD一般においては、IFXはETNに比して効果発現が速くかつ多彩な症状に効果がある点で推奨されるとの記載⁹⁾がみられる。IFXの作用機序としては、①TNF-α産生細胞の破壊作用、②可溶性TNF-αの中和作用、③受容体に結合したTNF-αの解離作用などが考えられ²⁰⁾²¹⁾ている。BDにおける効果がこのいずれの機序によるのかは依然不明であるが、ぶどう膜炎や皮膚粘膜病変において投与早期(24時間以内)に著明な効果を見とめることがあり、このような早期の効果発現には可溶性TNF-αの中和作用が、また長期におよぶ病勢の抑制効果においてはTNF-α産生細胞の破壊作用が主体ではないかとする報告²²⁾がみられ

る。一方 Kikuchi らは MTX 無効の NB 男性 5 例に IFX を投与し、投与前後の髄液中 TNF- α と IL-6 を測定したところ、投与翌日に髄液中 IL-6 が著減した一方で TNF- α は不変であり、IFX は抗 TNF- α 作用よりもむしろ IL-6 産生細胞に対する直接傷害により効果を発現したのではないかと¹⁰⁾と推測している。

NB における IFX の投与適応に関しては、明確なコンセンサスがえられていない。ヨーロッパリウマチ学会による BD 治療の recommendation²³⁾によれば、IFX などの抗 TNF- α 薬は CS, CyA, CPA, アザチオプリン (azathioprine : AZA) などと並び考慮すべき治療薬に挙げられているが、投与時期や投与方法についての言及は無い。Al-Araji ら (2009) のレビュー¹⁾では、IFX は CS による初回治療を経て、MTX や AZA, ミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制剤に不応のばあいや、活動性が高いばあいに使用すると述べるに留まっている。一方、Borhani らは NB の予後不良因子として多巣性病変・脊髄病変・1 年に 3 回以上の再発・進行性経過・神経症状出現時の髄液細胞数増加や蛋白上昇を挙げ、いずれの予後不良因子も持たない患者では AZA・MTX・CS が、ハイリスク患者では CPA 静注と CS が推奨されるとし、これらの治療に反応しないばあいは抗 TNF- α 療法が求められると述べ²⁴⁾、投与適応について詳細に検討している。本邦においては NB における IFX の保険適応が難治性ぶどう膜炎に限られていることを鑑みると、NB の急性型の初回発作は CS の大量静注で加療し、急性型の再燃をくりかえす際や髄液中 IL-6 が 20 pg/ml を超えて慢性進行型の病態が懸念される際、あるいは CS の静注のみでは急性型からの寛解をえられない症例などでぶどう膜炎をともなう症例が IFX の適応となろうと考えている。

なお、本症例のもう一つのポイントは第 1 回入院時の主訴であった難治性の吃逆である。延髄病変で吃逆を呈する症例はしばしば経験されるが、本症例のように上部脳幹～視床間の病変により吃逆を呈した症例報告は少ない²⁵⁾。Oshima らはネコの延髄疑核周囲網様体を電気刺激した一連の実験により、同部に吃逆の反射中枢が存在すること、吃逆反射が GABA_B の作用により抑制されること、吃逆反射を抑制する GABA_B ニューロンが大縫線核に存在している可能性があることなどを示している^{26)~28)}。本症例で難治性吃逆を呈した機序は明らかでないが、上部脳幹あるいはより上位から吃逆反射中枢へ抑制性の入力があり、本症例の病変によりこの系が障害されて吃逆を呈した可能性があると考えた。

結 語

吃逆を主訴とし、ぶどう膜炎と脳幹～視床の特徴的な病変を呈した NB の 1 例を経験した。急性期には CS が効果を示したが、寛解維持には MTX 療法もふくめて無効であった。このような症例に対して IFX が明らかに寛解維持に効果をもたらしたと考えられた。寛解維持が困難な NB に対して、IFX は早期から検討すべき治療法と考えている。本邦では BD に

おける IFX の保険適応はぶどう膜炎に限られており、まずは本例の如くぶどう膜炎をともなう NB における投与例の報告が望まれるところである。

この論文の要旨は、第 87 回日本神経学会東北地方会で発表した。

文 献

- 1) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204.
- 2) Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82:12-17.
- 3) Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behçet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008;44:373-376.
- 4) Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behçet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:2478-2484.
- 5) Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.
- 6) Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, et al. Efficacy of TNF α blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behçet disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1733-1735.
- 7) Alty JE, Monaghan TM, Bamford JM. A patient with neuro-Behçet's disease is successfully treated with etanercept: Further evidence for the value of TNF α blockade. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:279-281.
- 8) Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, et al. Successful treatment of refractory neuro-Behçet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 2007;66:136-137.
- 9) Pipitone N, Olivieri I, Padula A, et al. Infliximab for the treatment of Neuro-Behçet's disease: a case series and review of the literature. *Arthritis Rheum* 2008;59:285-290.
- 10) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008; 272:99-105.
- 11) Abalos-Medina GM, Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde G, et al. Successful use of infliximab in a patient with neuro-Behçet's disease. *Int J Rheum Dis* 2009;12:264-266.
- 12) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-2182.

- 13) Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998;159:181-185.
- 14) Turan B, Gallati H, Erdi H, et al. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behçet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997;24:128-132.
- 15) Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, et al. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. *Mediators Inflamm* 2002;11:87-93.
- 16) Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, et al. Role of gamma-delta T lymphocytes in the development of Behçet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997;107:241-247.
- 17) Mege JL, Dilsen N, Sanguedolce V, et al. Overproduction of monocyte-derive TNF- α , IL-6, IL-8 and increased neutrophil superoxide generation in Behçet's disease. A comparative study with familial Mediterranean fever and healthy subjects. *J Rheumatol* 1993;20:1544-1549.
- 18) Sfikakis PP. Behçet's disease: a new target for anti-tumour necrosis factor treatment. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:iii51-53.
- 19) Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease-review and basis for recommendations. *Rheumatology* 2007;46:736-741.
- 20) Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, et al. The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 1995;7:15-25.
- 21) Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, et al. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-259.
- 22) Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, et al. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2003;4:19.
- 23) Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1656-1662.
- 24) Borhani Haghghi A. Treatment of neuro-Behçet's disease: an update. *Expert Rev Neurother* 2009;9:565-574.
- 25) 陣内研二, 荻田典生, 高橋桂一. 視床出血に伴い, glycerol が奏効した難治性吃逆の1例. *最新医学* 1987;42:402-404.
- 26) Oshima T, Sakamoto M, Arita H. Hiccuplike response elicited by mechanical stimulation of dorsal epipharynx of cats. *J Appl Physiol* 1994;76:1888-1895.
- 27) Arita H, Oshima T, Kita I, et al. Generation of hiccup by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Lett* 1994;175:67-70.
- 28) Oshima T, Sakamoto M, Tatsuta H, et al. GABAergic inhibition of hiccup-like reflex induced by electrical stimulation in medulla of cats. *Neurosci Res* 1998;30:287-293.

Abstract**Infliximab treatment trial in a patient with neuro-Behçet's disease unresponsive to other treatments**

Suguru Kadowaki, M.D., Nozomu Matsuda, M.D., Arata Moriya, M.D., Masahiro Ebitani, M.D.,
Akioh Yoshihara, M.D., Kouichirou Nakamura, M.D., Hitoshi Mochizuki, M.D. and Yoshikazu Ugawa, M.D.
Department of Neurology, Fukushima Medical University

A 22-year-old man with a previous uveitis episode was admitted to our hospital because of persistent hiccup. On admission, he presented right-upper quadrantopia, mydriasis and lack of the light reflex in the left eye, left-sided hemiplegia, and bilateral pathologic hyperreflexia. The MR fluid attenuated inversion recovery images showed left side dominant, high intensity lesions on the brainstem and the diencephalon. The HLA-B51 was positive. The CSF IL-6 was extremely elevated (998 pg/ml; reference value ≤ 6.0 pg/ml). Based on these, we concluded he had the neuro-Behçet's disease and treated him by high dose intravenous corticosteroids. This treatment improved his symptoms and MRI lesions, and decreased the CSF IL-6 levels initially. On 13th day after the first his discharge, however, dysarthria appeared and the CSF IL-6 levels elevated again. In addition to the high dose intravenous corticosteroids therapy for acute attack, 15 mg/week of methotrexate was started to prevent the recurrence. Even with this prevention, meningitis related to neuro-Behçet's disease occurred within six weeks. We administered 5 mg/kg of infliximab intravenously at 0, 2, 6, and 14 weeks. After the infliximab treatment, his symptoms improved and the IL-6 levels decreased, and no recurrence has occurred. This case supports that infliximab, anti-TNF- α agent, is a good candidate for neuro-Behçet's disease treatment when it is resistant to conventional immunosuppressive agents such as corticosteroids or methotrexate.

(Clin Neurol 2011;51:261-266)

Key words: Neuro-Behçet's disease, uveitis, infliximab, IL-6, TNF- α
