

症例報告

痛みをとまわず1日で横断性脊髄症を生じ広範な脊髄病変を呈した神経 Behçet 病の1例

作田 健一¹⁾ 仙石 鍊平^{1)*} 森田 昌代¹⁾
松島 理士²⁾ 持尾聰一郎³⁾ 井口 保之¹⁾

要旨：症例は64歳の男性である。痛みをとまわず経過1日で急速に進行した横断性脊髄症を呈した。髄液 IL-6 1,120 pg/dl, 胸椎 MRI の T₂ 強調画像で脊髄灰白質中心に高信号域を Th8 椎体レベルから脊髄円錐まで広範囲にみとめた。副腎皮質ステロイド, cyclophosphamide 投与はいずれも奏功せず, 発症2ヵ月で感覚障害の範囲は拡大した。髄液 IL-6 の高値と HLA-B51 陽性より神経 Behçet 病と診断し, infliximab を投与したところ感覚障害は軽度改善し髄液 IL-6 も正常値化した。痛みのない急性横断性脊髄症で広範な脊髄病変を呈する際には, 神経 Behçet 病を考慮する必要がある。

(臨床神経 2014;54:16-21)

Key words：神経ベーチェット病, 横断性脊髄症, HLA-B51, インターロイキン -6, インフリキシマブ

はじめに

Behçet 病 (BD) とは, 小静脈を侵す慢性再発性の全身性炎症性疾患であり¹⁾, BD の特殊病型として中枢神経が障害されるものを神経 BD (NBD) と呼ぶ²⁾。NBD の臨床症状は認知症, 錐体路症状, 感覚障害, 脳幹症状など多岐にわたり, 約 60% は髄膜炎や脳幹脳炎として急性もしくは亜急性に発症する¹⁾。NBD の脊髄病変は 2.5~30% にみとめられ^{3)~5)}, 脳病変をとまわず脊髄に限局する報告例⁵⁾ も存在する。通常, NBD の脊髄病変は多発・散在性であるとされ⁶⁾⁷⁾, 3 椎体以上にわたる広範な脊髄病変を呈することはきわめてまれである⁷⁾。今回, われわれは急性横断性脊髄炎で発症し, 広範な脊髄病変を呈した NBD の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：64 歳, 男性, 右きき

主訴：両下肢が動かせない, 両下肢を触った感覚がない

既往歴：19 歳, 虫垂炎, 42 歳, 腰椎症。

現病歴：2010 年 10 月某日朝 9 時に外出した際に左下肢の脱力を自覚し, 徐々に増悪するため当院救急部を受診した。左下肢の感覚低下・筋力低下があるが経過観察となり帰宅した。その後左下肢脱力は増悪し, 夜になり右下肢の脱力も自

覚したが, そのまま就寝した。翌朝 8 時に起床した際に両下肢がまったく動かせないことを自覚し当院救急部を再診し, 当科に緊急入院した。経過中, 腰背部をふくめ痛みの自覚はまったくなく, 先行感染はみられなかった。また, 放射線照射歴はなく, 最近 2 年間でワクチン接種歴はなかった。

入院時現症：身長 154 cm, 体重 56 kg, 血圧 125/76 mmHg, 脈拍数 62/min・整, 体温 37.1°C。胸腹部異常所見なく, 針反応は陰性で, 皮疹, 口腔内アフタ, 陰部潰瘍, ぶどう膜炎, 虹彩毛様体炎はみとめなかった。

神経学的所見は, 意識は清明で, 脳神経領域に異常をみとめなかった。弛緩性対麻痺と L1 髄節レベル以下の全感覚障害をみとめ, 下肢の腱反射は両側で消失していた。会陰部の感覚および肛門反射は消失し, 尿意や便意の自覚はなく残尿 420 ml と膀胱直腸障害をみとめた。

検査所見：血算, 一般生化学に異常はみとめなかった。随時血糖 122 mg/dl であった。凝固系はプロトロンビン時間 > 100%, 活性化部分トロンボプラスチン時間 23.4 s であった。抗核抗体は陰性で, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 AQP4 抗体, 抗 ds-DNA 抗体, 抗カルジオリピン抗体はすべて陰性であった。また, 各種感染症 (マイコプラズマ, CMV, HSV, EBV, HTLV-1, HIV) もすべて陰性で, 血中の ACE, 可溶性 IL2 レセプター, VitB₁₂, IgE は正常であった。HLA タイピングは A26 と B51 が陽性であった。

髄液検査は初圧 130 mmH₂O, 細胞数 4.4/μl (単核球 0.7/μl,

*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学神経内科 [〒 105-8461 東京都港区西新橋 3-25-8]

¹⁾ 東京慈恵会医科大学神経内科

²⁾ 東京慈恵会医科大学放射線科

³⁾ 東京慈恵会医科大学看護学科

(受付日：2013 年 2 月 2 日)

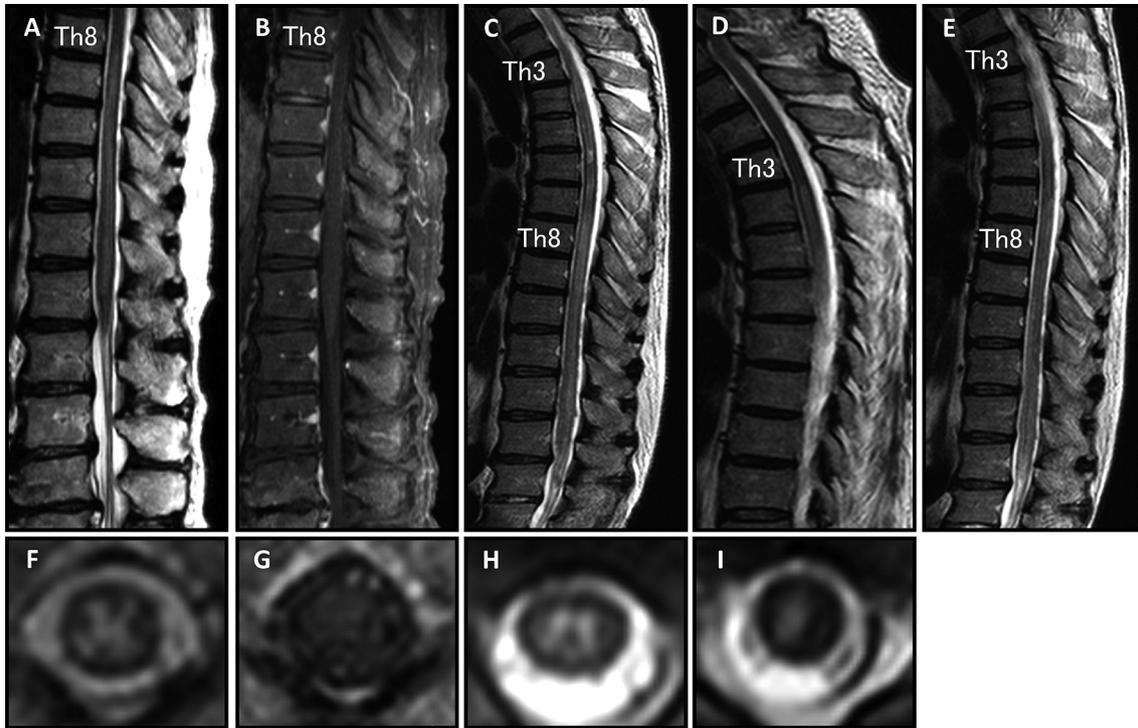


Fig. 1 Spinal cord MRI.

T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 3,200 ms, TE 97 ms) (A) and T₂ weighted image (Axial, 1.5 T; TR 3,000 ms, TE 97 ms) (F) at a level Th8 before treatment show the central gray matter dominant lesion (hyperintensity) extending from Th8 to conus medullaris. Gadolinium enhanced T₁ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 515 ms, TE 11 ms) (B) and gadolinium enhanced T₁ weighted image (Axial, 1.5 T; TR 565 ms, TE 12 ms) (G) show no enhancement in the central gray matter lesion. After the treatment of steroid pulse two times, T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 4,810 ms, TE 133 ms) (C) and T₂ weighted image (Axial, 1.5 T; TR 4,160 ms, TE 98 ms) (H) at a level Th3 show expanding the lesion from Th3 to conus medullaris. After the treatment of steroid pulse five times and CYC (500 mg/week) 3 times, T₂ weighted image (Sagittal, 1.5 T; TR 4,810 ms, TE 133 ms) (D) (E) and T₂ weighted image (Axial, 1.5 T; TR 4,760 ms, TE 117 ms) (I) at a level Th3 show no significant change.

多核球 3.7/μl, 蛋白 83 mg/dl, 糖 73 mg/dl と蛋白の上昇をみとめた。IgG index は 0.53, ミエリン塩基性蛋白は正常でオリゴクローナルバンドは陰性, 髄液 IL-6 は 1,120 pg/ml (正常値 < 20 pg/ml) と著明な高値をみとめた。ガムテストは 6.2 ml/10 分, 唾液腺シンチグラフィにて機能低下をみとめたが, Schirmer 試験は右 30 mm, 左 17 mm で, 口唇腺組織にリンパ球浸潤はみとめなかったため, Sjögren 症候群は否定された。

画像所見: 脊髄 MRI では T₂ 強調画像で Th8 椎体レベルの胸髄から脊髄円錐にかけて高信号をみとめ, 灰白質を主体に病変をみとめた。拡散強調画像では有意な所見はみとめなかった。造影効果はみとめず, 異常血管は指摘できなかった (Fig. 1A~D)。頭頸部 MRI で有意な所見はみとめなかった (Fig. 2)。頭部 MRA・胸腹部造影 CT では明らかな血管病変はみとめなかった。脊髄血管造影, ランダム皮膚生検は正常であった。

入院後経過 (Fig. 3): 痛みをとまわず急速に進行する経過から, 特発性横断性脊髄炎と診断し, 入院日よりステロイドパルス療法 (mPSL パルス; methylprednisolone 1,000 mg

× 3 日) を開始した。第 3 病日に FDP 12 μg/ml, D グリマー 6.1 μg/ml と高値をみとめ, プロテイン S 抗原 44% と低下をみとめた。胸部・下肢造影 CT にて右外腸骨静脈の深部静脈血栓症と肺塞栓症をみとめた。肺塞栓症は無症候性であったことから観血的治療はおこなわず抗凝固療法をおこない, 血栓は消退した。mPSL パルスを 2 クール実施した第 10 病日より感覚障害が Th10 髄節レベル以下まで上行し, 第 12 病日の MRI T₂ 強調画像では Th3 椎体レベルの胸髄まで病変の拡大をみとめた (Fig. 1E, F)。以上のことから, 本症例はステロイド抵抗性であると判断し, 第 22 病日に二重膜濾過血漿交換をおこなったが, 開始後すぐに溶血がみとめられ中止した。第 29 病日より cyclophosphamide (CYC) パルス (500 mg/週) と mPSL パルスの併用を実施した。CYC パルス 3 クールと mPSL パルス計 5 クール終了後も症状の改善はなく, 感覚障害はむしろ Th5 髄節レベル以下まで上行した。MRI 上では病変の明らかな拡大はみとめられなかった (Fig. 1G~I) が, 第 56 病日の髄液 IL-6 は 24.9 pg/ml まで低下をみとめた。HLA-B51 および A26 が陽性なこと, 髄液 IL-6 高値より NBD をうたがった。赤血球沈降速度は第 17 病日 (mPSL パ

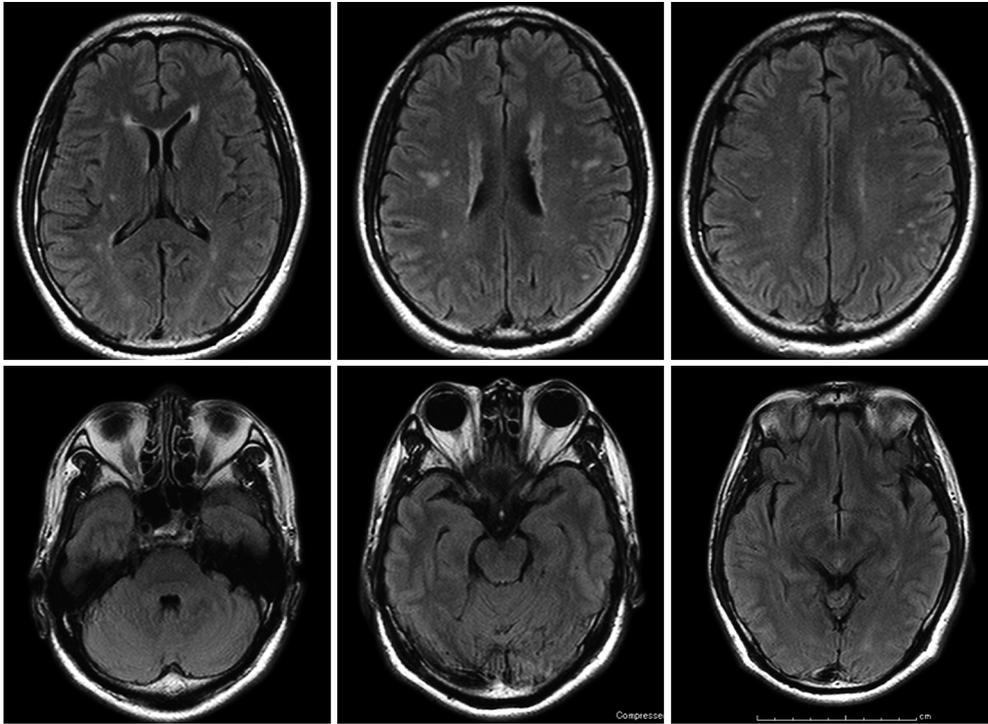


Fig. 2 Brain MRI.

Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, TR 8,550 ms, TE 111 ms) show hyperintense lesions in the bilateral periventricular and deep white matter. There is no typical lesion seen in Behçet disease (BD) at the brainstem.

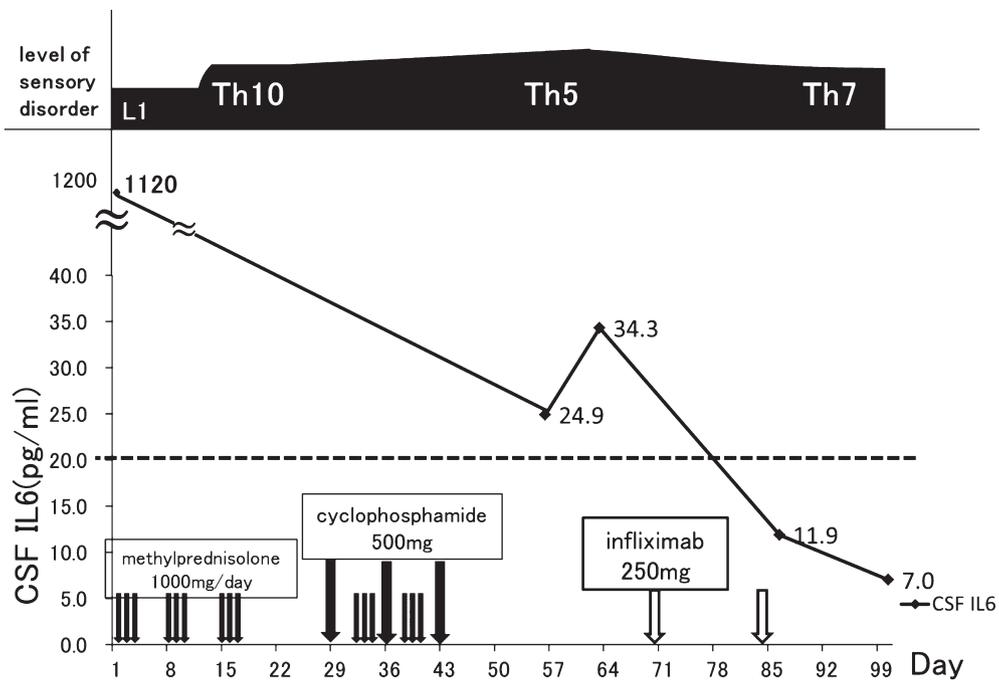


Fig. 3 The clinical course of the patient.

After the treatment of methylprednisolone and cyclophosphamide, his IL-6 levels in the CSF were significantly improved. But his symptoms were getting worse and the IL-6 levels increased after 1 week later. We started the treatment of infliximab at day 72. His symptoms improved slightly, IL-6 levels improved to normal range and no recurrence has occurred.

ルス3クール後)に1時間値13 mm/hであり、以後10~30 mm/hで経過した。第63病日の髄液IL-6は34.3 pg/mlと再上昇しており、ステロイドやCYCでの寛解維持は困難と考えinfiximabを導入した。その後2週間の経過で感覚障害はTh7髄節レベル以下まで改善し、髄液IL-6は7.0 pg/mlと正常化した。なお、上記のように頭蓋内圧亢進や血管病変をみとめないことから、血管BDは否定的であり、病態にはNBDが関与していると考えた。

その後退院しinfiximabを外来で定期投与とした。脊髄病変は変化なく経過したが、後頭部に毛嚢炎を再発性にみとめ、BDの主症状と考えられた。

考 察

本症例は横断性脊髄症で発症し、広範な脊髄病変を呈していた。当初は特発性横断性脊髄炎の治療に順じて治療を開始した。NBDにおいて広範な脊髄病変を呈することはきわめてまれである。これまで検索しえたかぎりの報告は、Fukaeら⁸⁾がまとめた9例と武智ら⁷⁾の1例のみであった。既報告^{4)~9)}からはNBDにおいて脊髄に限局した病変や上下方向に連続した病変を形成することはおこしうる病態と考えられる。上記10例の広範な脊髄病変を呈するNBDでは治療反応性は様々であり、ステロイド療法のみで改善した症例もあれば、ステロイドと免疫抑制剤を併用しても改善しなかった症例もあり、病変の部位や長さとの相関はみいだせなかった。

NBDの病理組織学的所見は毛細血管・小静脈のリンパ球などの炎症性細胞浸潤、壊死、脱髄、漏出性出血で、この静脈炎にともない静脈血栓と間質浮腫が生じることで病変が形成される⁶⁾⁷⁾。脳幹にNBDが好発するのは静脈の側副血行路が乏しく静脈血栓症により容易に障害を受けるためと考えられており⁹⁾、脊髄においては白質の静脈は放線状に脊髄表面にむかって軟膜内の静脈に注ぐのに対して、灰白質の静脈は内脊髄静脈から中心管の両側を縦走する中心静脈へ入る¹⁰⁾。このことから中心静脈の血栓閉塞により長軸方向に複数の髄節にわたって同時に鬱滞が生じうる。武智ら⁷⁾は本症例と同様にNBDで多椎体にわたる広範な脊髄病変を生じた症例を報告している。彼らは中心灰白質に強く信号異常をみとめるとしており、脊髄局所の静脈炎が多髄節にわたる血流鬱滞と浮腫性変化をきたしたと考察している。また、本症例ではプロテインS抗原が低値である。プロテインSは活性化プロテインCの補酵素として働き、活性化第VIII因子と活性化第V因子を分解し、これにより活性化第X因子とトロンビンの生成が抑制され凝固反応にブレーキがかかる¹¹⁾。したがって、プロテインSの欠乏により凝固抑制が弱まり、血栓が過剰に産生される。プロテインS欠乏症の特徴は主に静脈系に血栓形成がみられることであり、深部静脈血栓症に限らず上腸間膜静脈血栓症の報告もあり¹²⁾、日本人における血栓性素因の一つであると考えられている^{11)~13)}。また、BDの活動性が高いとプロテインS値が低下し血栓症を引き起こすとの報告がある¹⁴⁾。本症例では深部静脈血栓症を発症

していることから、NBDによるプロテインS低値のために静脈血栓を形成しやすい状態であったことが関与していたのではないかと考えられ、脊髄静脈の血栓症が広範な脊髄病変の原因である可能性が考えられた。

NBDを診断する際に髄液IL-6値は参考になる¹⁵⁾¹⁶⁾。髄液IL-6の正常値は、20 pg/ml以下であるが、Akman-Demirらの報告¹⁵⁾によると、NBDの急性発症時のIL-6の値は平均114 pg/ml、最高で400 pg/mlと上昇する。急性型NBDの髄液IL-6の値は平均1,035 pg/mlとする報告もある¹⁷⁾。本症例は、発症時に髄液IL-6は1,120 pg/mlと高値を呈している。髄液IL-6が著明な高値を示す疾患として、外傷性脊髄障害¹⁸⁾、ウイルス性髄膜炎¹⁶⁾¹⁹⁾、てんかん重積をともなったキャスルマン病²⁰⁾などの報告がある。自験例では、Th6髄節レベルから脊髄円錐にかけての脊髄梗塞例において879 pg/mlと著明高値であった症例を経験している。前記鑑別疾患の中で外傷性脊髄障害における髄液IL-6値は、不完全損傷はほぼ上昇がないのにくらべ完全損傷では髄液IL-6が4,700 pg/ml程度まで上昇¹⁸⁾していた。このことは、脊髄障害の程度を反映して髄液IL-6が上昇することを示唆していると考えられる。本症例の病初期の髄液IL-6の高値は脊髄障害が広範囲に渡ったことが関与している可能性がある。また、本症例では髄液IL-6値が発症後2ヵ月の時点で24.9 pg/mlから34.3 pg/mlへと再上昇をみとめた。この上昇は、NBDの病勢を反映していると考え、infiximab治療を実施したところ髄液IL-6は7.0 pg/mlと正常化した。

本症例は治療に難渋した。ステロイドパルス、CYCパルスともに効果がなく、一番治療効果がえらえたのは、infiximabであった。infiximabはキメラ型の抗ヒトTNF- α モノクローナル抗体である。NBDにinfiximabが有効であった報告が散見されており²¹⁾²²⁾、Pipitoneら²²⁾はNBD患者12例でのinfiximab投与についての検討をおこなっている。ステロイド単剤で無効であった2例、CYC単剤で無効であった1例、cyclosporine、CYCなどの免疫抑制剤を組み合わせても奏功しなかった8例、初発のNBD1例においてinfiximab(用量は5 mg/kgが10例、3 mg/kgが2例)を投与し、全例で副作用なく寛解がえらえている。Al-Arajiら²³⁾は、NBDの初期治療としてステロイドを投与しても寛解にいたらないばあいに、重症度や病勢・ステロイドの反応性・初発か再発かなどを指標に免疫抑制剤やinfiximabを追加するとしている。さらに、横断性脊髄炎を呈するNBDのばあいは治療抵抗性であることが多いと述べられている²³⁾。本邦からは、Kikuchiら²⁴⁾が慢性進行型のNBDに対するinfiximabの効果を報告している。Hirohataら¹⁷⁾によれば、NBDを急性型と慢性進行型とに分類することを提案しており、急性型は髄液細胞数が6.2/mm³以上であることを、慢性進行型は髄液IL-6が17.0 pg/ml以上であることを必須とするとしている。この提案では本症例は慢性進行型により近いものと考えられる。以上のことから本症例もinfiximabの導入を早期から検討するべき症例であったと考えられた。

痛みをとまわず1日で横断性脊髄症を生じ広範な脊髄病

変を呈した神経 Behçet 病の 1 例を報告した。急性横断性脊髄症の鑑別として、NBD はまれではあるが考慮すべき疾患であり、急性期経過後にも髄液 IL-6 の推移に注意が必要である。また、治療抵抗性の NBD には早期から infliximab 導入を考慮することも肝要である。

本報告の要旨は、第 196 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) 上野裕之, 佐藤典子. 神経 Behçet 病. *Clin Neurosci* 2009;27:576-577.
- 2) 伊藤香世子. 神経 Behçet 病の頭蓋内血管病変. *神経内科* 2000;52:485-491.
- 3) Yesilot N, Mutlu M, Gungor O, et al. Clinical characteristics and course of spinal cord involvement in Behçet's disease. *Eur J Neurol* 2007;14:729-737.
- 4) Green AL, Nitchell PJ. Spinal cord Neurobehçet's disease detected on magnetic resonance imaging. *Australas Radiol* 2000;44:201-203.
- 5) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999;122:2171-2181.
- 6) 太田晃一. 神経 Behçet 病の画像診断. *神経内科* 2000;52:492-502.
- 7) 武智詩子, 岡田和将, 魚住武則ら. Longitudinally extensive spinal cord lesion を呈した神経ベーチェット病の 1 例. *臨床神経* 2008;48:48-51.
- 8) Fukae J, Noda K, Fujishima K, et al. Subacute Longitudinal Myelitis Associated with Behçet's Disease. *Intern Med* 2010;49:343-347.
- 9) Koçer N, Islak C, Siva A, et al. CNS involvement in neuro-Behçet syndrome: an MR study. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20:1015-1024.
- 10) 平沢 興, 岡本道雄. 解剖学. 第 2 巻. 改訂第 11 版. 東京: 金原出版株式会社; 2010.
- 11) 宮田敏行, 岡田浩美. 凝固制御因子欠損症, 特にプロテイン S を中心に. *Brain Nerve* 2008;60:1285-1293.
- 12) 田中裕美子, 森本芳和, 弓場健義ら. プロテイン S 低値が誘因と考えられた上腸間膜静脈血栓症による小腸壊死の 1 例. *日臨外会誌* 2012;73:903-908.
- 13) 濱崎直孝, 隈 博幸. 深部静脈血栓症とプロテイン S 異常症. *臨床検査* 2011;55:357-365.
- 14) Kwon SR, Lim MJ, Park SG, et al. Decreased protein S activity is related to the disease activity of Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2006;27:39-43.
- 15) 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.
- 16) Borhani Haghighi A, Ittehad H, Nikseresht AR, et al. CSF levels of cytokines in neuro-Behçet's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 2009;111:507-510.
- 17) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol* 2012;22:405-413.
- 18) Tsai MC, Wei CP, Lee DY, et al. Inflammatory mediators of cerebrospinal fluid from patients with spinal cord injury. *Surg Neurol* 2008;70 Suppl 1:S1:19-24.
- 19) Nagafuchi M, Nagafuchi Y, Sato R, et al. Adult meningism and viral meningitis, 1997-2004: clinical data and cerebrospinal fluid cytokines. *Intern Med* 2006;45:1209-1212.
- 20) 垣内無一, 岩男 悠, 木下英理子ら. 限局性皮質異形成を発作起源とする難治性てんかん重積を呈したキャスルマン病の 1 例. *臨床神経* 2011;51:487-492.
- 21) 門脇 傑, 松田 希, 守谷 新ら. 吃逆を主訴とし, infliximab が奏功した難治性神経ベーチェット病の 1 例. *臨床神経* 2011;51:261-266.
- 22) 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.
- 23) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204.
- 24) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.

Abstract**A case of neuro-Behçet disease presenting with a longitudinal spinal cord lesion without pain**

Kenichi Sakuta, M.D.¹⁾, Renpei Sengoku, M.D., Ph.D.¹⁾, Masayo Morita, M.D.¹⁾, Satoshi Matsusima, M.D., Ph.D.²⁾,
Soichiro Mochio, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasuyuki Iguchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, The Jikei University School of Medicine

²⁾Department of Radiology, The Jikei University School of Medicine

³⁾The Jikei University School of Nursing

A 64-year-old man had transverse myelopathy that rapidly progressed without pain over the course of 1 day. The cerebrospinal fluid interleukin-6 (CSF IL-6) level was extremely high (1,120 pg/dl). Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) showed a longitudinal extensive lesion extending from Th8 to the conus medullaris. Despite treatment with steroids and cyclophosphamide, the symptoms worsened, and the range of sensory disturbance spread. MRI showed that the lesion expanded to Th3 over the course of 2 months. Neuro-Behçet disease (NBD) was diagnosed on basis of the high CSF IL-6 level and HLA-B51 positivity, and treatment with infliximab was begun. The sensory disturbance improved slightly, and the CSF IL-6 level fell to the normal range (7.0 pg/ml). It is important to include NBD, which rarely presents with extensive spinal cord lesion, in the differential diagnosis when patients present with acute transverse myelopathy without pain.

(Clin Neurol 2014;54:16-21)

Key words: neuro-Behçet disease, transverse myelopathy, HLA-B51, IL-6, infliximab
