

## 症例報告

## 広範な脳萎縮と髄液 IL-6 上昇を伴いインフリキシマブを使用した慢性進行型神経ベーチェット病の 1 例

浜田 恭輔<sup>1)</sup> 武井 藍<sup>1)</sup> 崎山 佑介<sup>1)\*</sup>  
森山 宏遠<sup>2)</sup> 橋口 昭大<sup>1)</sup> 高嶋 博<sup>1)</sup>

要旨：症例は 43 歳男性である。緩徐に進行する構音障害と歩行失調、幼児退行などの精神症状、脳幹・小脳の萎縮性所見より脊髄小脳変性症が疑われ入院した。口内炎、陰部潰瘍、毛嚢炎様皮疹、HLA-B51 をみとめ、髄液 IL-6 高値より慢性進行型神経ベーチェット病と診断した。ステロイド、メトトレキサートの治療効果に乏しく、インフリキシマブで髄液 IL-6 の減少が得られたが症状は改善しなかった。本症例は広範に不可逆性の脳組織障害が生じた難治例と考えられた。脳幹の萎縮が進行する前に免疫治療を介入すべき疾患であり、精神症状と運動失調症がみられる症例では診断に有用である髄液 IL-6 を測定することが望ましい。

(臨床神経 2018;58:30-34)

Key words：神経ベーチェット病、運動失調症、脳幹萎縮、髄液 IL-6、インフリキシマブ

### はじめに

ベーチェット病は、反復する口腔内アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍、眼病変を主症状とする原因不明の炎症性疾患である。また特殊病型として、腸管の潰瘍を特徴とした腸管ベーチェット病、大小の動静脈の病変をきたす血管ベーチェット病、そして脳幹や大脳白質に病変が生じやすい神経ベーチェット病 (neuro-Behçet disease; NBD) が定義されている<sup>1)</sup>。NBD はさらに急性型、慢性進行型に区別され、鑑別を要する疾患は数多く存在する。我々は、入院当初から脳幹・小脳や大脳半球の萎縮性変化が強く、脊髄小脳変性症 (spinocerebellar degeneration; SCD) を含めた神経変性疾患を考えていたが、髄液 IL-6 の高値をみとめ慢性進行型 NBD の診断に至った症例を経験した。広範な脳萎縮を伴った難治例にインフリキシマブを導入した重要な症例と考え、ここに報告する。

### 症 例

症例：43 歳、男性

主訴：歩行困難、呂律がまわらない

既往歴：1986 年 (12 歳) にてんかん発作の疑い。1 回のみの痙攣発作で定期内服なし。

家族歴：兄が小児脳性麻痺、母が腎癌。

生活歴：機会飲酒、20 本/日×30 年間の喫煙歴あり。

現病歴：小学生の頃から喫煙していたが、大学時代はスポーツ万能でチームのキャプテンを任されるなど運動機能や知能に問題はなかった。2003 年頃、理由は不明だが全身に入れ墨を施行した。2012 年に帰郷し実家の旅館を継いだがすぐに廃業し、以後転職を繰り返した。2015 年 8 月頃、自動車運転中にカーブでブレーキを踏まず交通事故を起こし、同年 12 月には歩行時のふらつきや呂律障害を指摘された。次第にふらつきは増悪し、物忘れや幼児退行がみられるようになった。2016 年 6 月に近医で頭部 CT 検査にて脳幹の萎縮を指摘され、SCD の疑いで同年 7 月に当科入院した。

入院時現症：身長 169.6 cm、体重 65.4 kg (BMI 22.9)。血圧 116/71 mmHg、脈拍 109 回/分・整、体温 35.8°C、呼吸数 18 回/分、SpO<sub>2</sub> 97%。意識は清明。疎通はとれるが多幸的で同じ思い出話を繰り返し話していた。認知機能低下による見当識障害をみとめ、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は 17 点、Mini Mental State Examination (MMSE) は 20 点であった。神経学的所見としては、下肢・体幹優位の小脳性運動失調、小脳性構音障害をみとめ、深部腱反射は四肢で亢進し、両側の Babinski 徴候、Chaddock 徴候が陽性であった。

検査所見：頭部 MRI は両側側頭葉内側と第 3 脳室の拡大、中脳、小脳の萎縮をみとめ、萎縮の程度は小脳に比べて側頭

\*Corresponding author: 鹿児島大学病院神経内科 [〒 890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1]

<sup>1)</sup> 鹿児島大学病院神経内科

<sup>2)</sup> 川内市医師会立市民病院神経内科

(Received August 3, 2017; Accepted October 21, 2017; Published online in J-STAGE on December 22, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001086

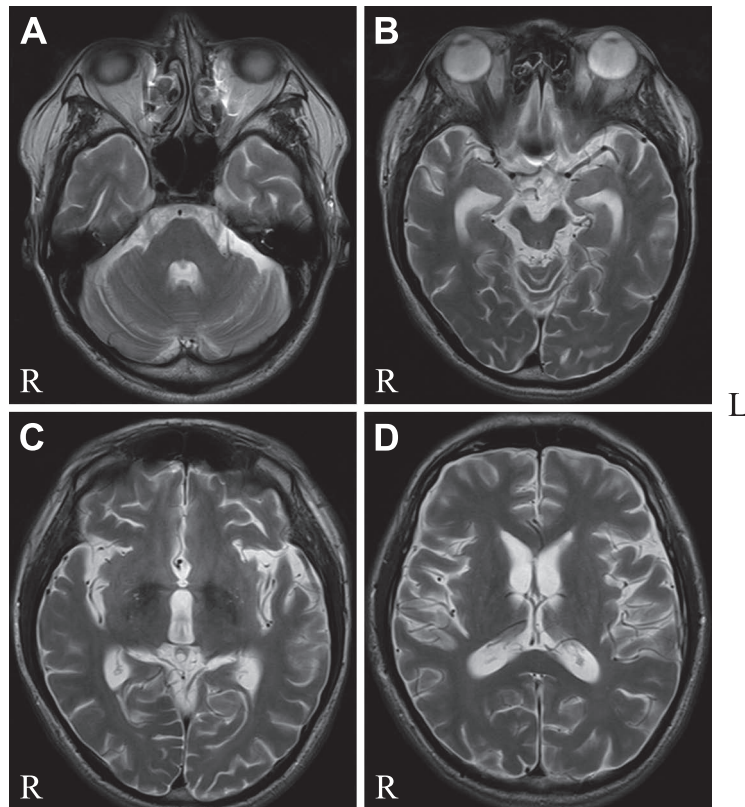


Fig. 1 Brain MRI findings.

Axial T<sub>2</sub>-weighted MRI (1.5 T) shows cerebellar (A) and midbrain atrophy (B) and third ventricle dilatation (C). Bilateral temporal lobe atrophy is also observed (B–D). No abnormal signal intensity is observed in the brain parenchyma.

葉内側・中脳に顕著であったが、明らかな異常信号病変は指摘されなかった (Fig. 1). 脳血流 single-photon emission computed tomography (SPECT) では両側小脳半球、橋、両側側頭葉前部、両側前頭葉内側面の前部帯状回付近に相対的血流低下をみとめた (Fig. 2). 胸腹部造影 CT では悪性腫瘍を含めて異常所見はみとめなかった。血液検査では WBC 18,990/ $\mu$ l, CRP 2.53 mg/dl と炎症反応の上昇をみとめ、髄液検査では細胞数 29/ $\mu$ l (単核球 98%, 多核球 1%), 蛋白 69.6 mg/dl と上昇し、糖 50 mg/dl (同時血糖 116 mg/dl) と低下をみとめた。遺伝子検査で常染色体優性遺伝性 Spinocerebellar ataxia (1, 2, 3, 6, 7, 8, 12, 31), 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症 (dentatorubropallidolysial atrophy; DRPLA) は否定的であった。後日、HLA-B51, 髄液 IL-6 の異常高値 (213 pg/ml) が判明した。

入院後経過：入院時は精神症状を伴う小脳失調症として、代謝性疾患、免疫介在性小脳失調症、傍腫瘍症候群や遺伝性 SCD などを鑑別疾患に挙げていたが、脳幹部萎縮と髄液細胞増多から NBD が浮上した。全身の診察を改めて行い、舌裏の口内炎、陰部潰瘍、体幹や四肢に散在する毛嚢炎様皮疹をみとめた。眼科的診察では異常は指摘されなかった。後に判明した HLA-B51 と髄液 IL-6 高値の結果もふまえると、ペーチェット病不全型の基準を満たしており、症状、検査所見、MRI 所見から慢性進行型 NBD と診断した。第 11~13 病日の

3 日間にステロイドパルス 1,000 mg/日を施行し、口内炎、毛嚢炎様皮疹は改善した。しかし入院中に突発性の高熱と頭痛を 2 回みとめ、2 回目の発熱時 (第 15 病日) に意識障害と両上肢強直発作が出現し、症候性てんかんと判断してレベチラセタム 1,000 mg/日を開始した。慢性進行型 NBD にペーチェット病の急性悪化による発熱が合併した可能性を考え、第 19 病日からステロイドパルス 2 コール目を施行した。慢性進行型 NBD に対してメトトレキサート (MTX) の有効性が報告されており<sup>2)3)</sup>、本症例でも MTX 7.5 mg/週から開始し 10 mg/週へ増量したが、口内炎や皮疹は再発し、神経所見は不変であった。髄液蛋白と細胞数は著変なかったが、第 39 病日の髄液検査では髄液 IL-6 1,020 pg/ml と異常高値を呈した。治療継続のため、第 42 病日に転院となった。2016 年 11 月、転院先の病院でインフリキシマブを導入され 2 回の投与で髄液細胞数が減少し、髄液 IL-6 も 13 pg/ml まで著減した。しかしそれにも関わらず、精神症状や運動失調症に改善はみられなかった (Fig. 3)。

## 考 察

神経症状を伴うペーチェット病は、脳実質の持続炎症が主体である NBD と、上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起

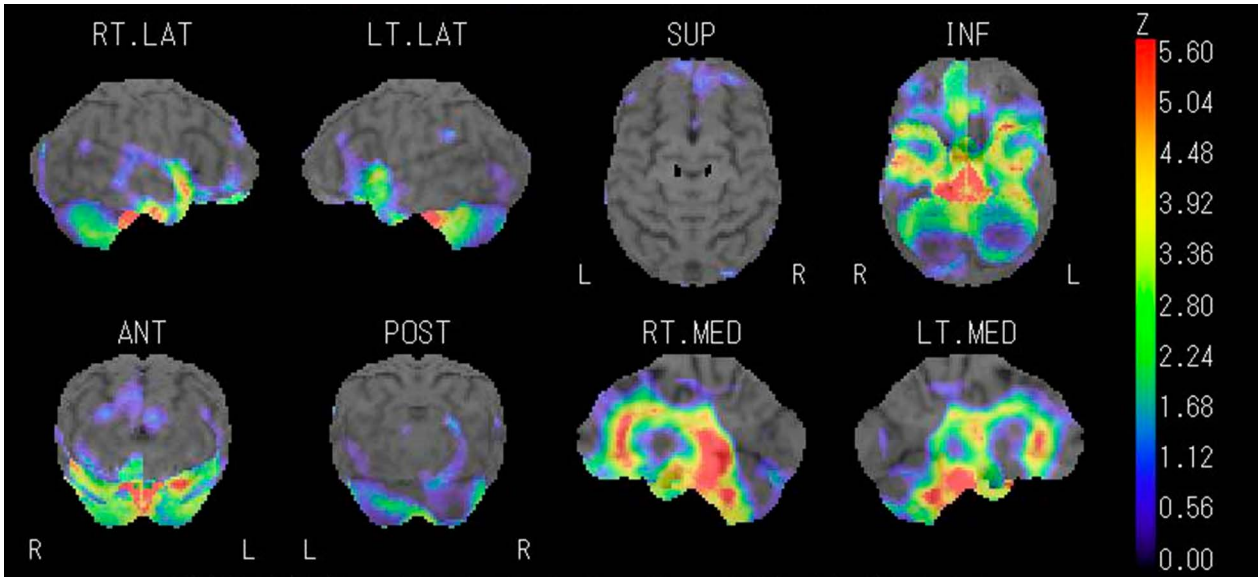


Fig. 2 3-dimensional stereotactic surface projection (3DSSP) single-photon emission computed tomography (SPECT) findings in the brain. *N*-isopropyl- $p$ - $^{123}\text{I}$ -iodoamphetamine ( $^{123}\text{I}$ -IMP) SPECT images show reduced uptake in the brainstem, bilateral cerebellum, anterior region of the temporal lobes, and medial aspect of the frontal lobes.

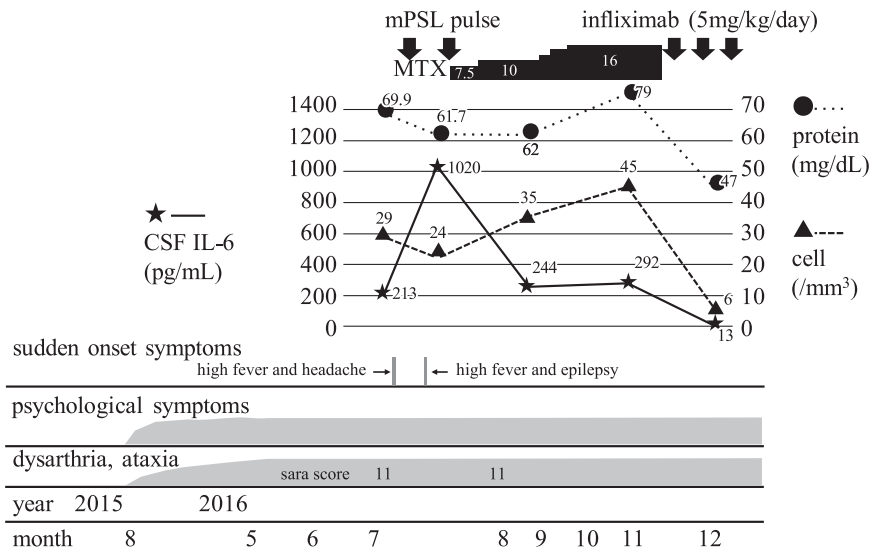


Fig. 3 Clinical course including neurological symptoms, treatment, and cerebrospinal fluid (CSF) findings. Clinical symptoms and CSF findings show that neuro-Behçet disease did not improve after high-dose intravenous methylprednisolone pulse and methotrexate (MTX) treatment. Although infliximab treatment dramatically decreased CSF IL-6 levels, clinical symptoms remained unchanged.

因する血管パーチエット病に大別される<sup>1)</sup>。NBDは発熱を伴った髄膜炎発作と脳実質病変をきたし副腎皮質ステロイドの反応良好な急性型NBDが大半を占めるが、そのほかに精神症状や運動失調症が進行しながら寝たきり状態や死亡に至るステロイド治療抵抗性の稀な一群が存在し、慢性進行型NBDと呼ばれている<sup>1)4)5)</sup>。男性、HLA-B51、喫煙歴がこの慢性進行型NBDの危険因子であり本症例はすべて満たしていた<sup>1)6)</sup>。

慢性進行型NBDは、MRIで異常信号のない脳幹の萎縮と髄液IL-6上昇(17 pg/ml以上)が特徴とされており診断する上で重要な指標となる<sup>1)7)</sup>。Hirohataらの報告では、検証された35例中25例(71.4%)で脳幹・小脳の萎縮がみられたが、急性型NBDや神経症状のないパーチエット病(non-NBD)では同様の萎縮が10%未満しかみられなかった<sup>1)</sup>。慢性進行型NBDでみられる脳幹の萎縮が特に上部脳幹で顕著にみられやすい機序については解明されていないが、Koçerらは脳幹

の静脈の血流分布が影響していると考察している<sup>8)</sup>。テント上の間脳レベルでは軟膜静脈と上衣静脈を交通する髄膜静脈の血流は双方向性だが、上部脳幹に相当する部分では脳内の静脈-静脈吻合はまばらで血流は軟膜静脈へ向けての1方向性となっているため<sup>8)</sup>、血流方向及び血管構造の粗造性が上部脳幹優位に障害される機序に関連している可能性がある。病理所見においては急性型NBDと慢性進行型NBDの両者で同様の所見が確認されており、好中球、T細胞、マクロファージの脳血管周囲や脳実質への浸潤をみとめ、小静脈周囲炎を主体とした破壊性病変が形成される<sup>9)</sup>。慢性進行型NBD患者の脳幹ではIL-6を産生するCD45RO陽性T細胞、CD68陽性単球を含む炎症細胞の血管周囲浸潤が報告され<sup>9)</sup>、さらに発症早期2年間において脳幹萎縮が進行しやすいことが同期間の髄液IL-6の積分値に関連していると報告されている<sup>10)</sup>。このことから慢性進行型NBDはIL-6に反映された炎症の持続が脳実質障害の主因であり、診断時には可能な限り早期に髄液IL-6を減少させるための治療介入が必要である<sup>10)</sup>。

慢性進行型NBDの特徴とされる運動失調と脳MRIで異常信号に乏しい脳幹の萎縮は、SCDや多系統萎縮症などの神経変性疾患に類似する。慢性進行型NBDの約15%は髄液細胞数が正常範囲であり、髄液中の蛋白や糖に関してもNBDの大半は正常範囲内であるため<sup>1)</sup>、これらの一般髄液所見では慢性進行型NBDとSCDは鑑別できない。また本症例のように粘膜や皮膚の潰瘍病変を自覚していない症例では初診時に潰瘍病変を見落としてしまう危険性もある。過去には粘膜や皮膚病変がみられない進行性の運動失調症を特徴としたNBDの非典型例が報告され、初期にidiopathic late onset cerebellar ataxia (ILOCA)と診断されていた<sup>11)</sup>。しかしNBDの診断基準にはパーचेット病の不全型もしくは完全型の基準を満たすことが明記されており、パーचेット病の診断が確定していない症例に対してNBDと診断することは十分慎重に判断するよう示されている<sup>7)</sup>。運動失調症のなかでも生命予後に関わる慢性進行型NBDは見逃してはならない重大な疾患の一つであり、特に脳幹に萎縮がみられる症例では積極的に本疾患を疑い、パーचेット病の基準を満たすか否か丁寧に評価することが望ましい。

慢性進行型NBDの治療としてMTXの長期投与が、髄液IL-6の減少、進行抑制ならびに生命予後の改善に有効であることが多施設後向きコホート調査で示された<sup>2)</sup>。葉酸拮抗薬であるMTXはその多彩な薬理作用の中にIL-6の産生抑制も含まれており、持続的な脳内炎症を抑えることで脳血流や臨床症状が改善した報告もある<sup>3)</sup>。さらにMTX不応性の慢性進行型NBDに対するインフリキシマブの有効性が多数報告され<sup>12)-15)</sup>、2015年に本邦でも保険適用された。ステロイドやMTXに抵抗性を示した本症例でもインフリキシマブ初回投与後に髄液IL-6の劇的な改善が得られた。髄液IL-6の持続的な上昇は重要な予後不良因子であり<sup>2)</sup>、本邦におけるインフリキシマブの長期投与例では、初回投与で髄液IL-6が激減したあと脳幹萎縮の進行が抑制されており<sup>13)</sup>、本症例にも同様の効果が期待される。一方で、各々の神経症状の改善

という観点からは極めて難治性の疾患であり、インフリキシマブを使用しても一部の症例において排尿改善に効果をもとめた程度である<sup>13)</sup>。本症例も神経症状の改善には至っておらず、広範な脳萎縮からは不可逆性の神経障害をひきおこしている可能性が考えられ、萎縮が進行する以前に治療介入することが重要と考えられた。

以上、広範な脳萎縮を特徴とした慢性進行型NBDについて報告した。本症例ではインフリキシマブで髄液IL-6は著減したが神経機能は回復しなかった。稀少疾患であるため日常診療で遭遇する機会は少ないが、一見SCDとみられる症例において、精神症状を伴い小脳に比べて脳幹に明らかな萎縮性変化をみとめる場合にはHLA-B51ならびに髄液IL-6を確認して本疾患の治療時期を逸しないことが肝要である。

本報告の要旨は、第215回日本神経学会九州地方会で発表し、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) 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.
- 2) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2015;349:143-148.
- 3) 東 美和, 三條伸夫, 村山祥子ら. 広範な脳萎縮を伴う慢性進行型神経Behçet病の1例. *日内会誌* 2011;100-12:3618-3621.
- 4) Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122:2183-2194.
- 5) Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasçi B. The neuro-Behçet study group. clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2182.
- 6) Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 2007;17:81-82.
- 7) 菊地弘敏, 廣畑俊成. 神経Behçet病の診療ガイドライン. 炎症と免疫 2014;22:376-381.
- 8) 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.
- 9) Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2008;267:41-47.
- 10) Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2014;337:80-85.
- 11) Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, et al. A possible variant of neuro-Behçet disease presenting chronic progressive ataxia without mucocutaneo-ocular symptoms. *Rheumatol Int* 2006;27:61-65.
- 12) Sarwar H, McGrath H, Jr., Espinoza LR. Successful treatment

- of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.
- 13) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
- 14) 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.
- 15) Desbois AC, Addimanda O, Bertrand A, et al. Efficacy of anti-TNF $\alpha$  in severe and refractory neuro-Behçet disease: An observational study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3550.

### Abstract

#### A case of chronic progressive neuro-Behçet disease with extensive cerebral atrophy and elevated CSF IL-6 activity treated with infliximab

Kyosuke Hamada, M.D.<sup>1)</sup>, Ran Takei, M.D.<sup>1)</sup>, Yusuke Sakiyama, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hiroto Moriyama, M.D.<sup>2)</sup>, Akihiro Hashiguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Hiroshi Takashima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>2)</sup>Department of Neurology, Sendai Medical Association Hospital

A 43-year-old man without a previous episode of uveitis presented with slowly progressive neurological symptoms that appeared within the past year such as dysarthria, ataxic gait, and behavioral changes. Brain MRI findings showed atrophic lesions in the brainstem and cerebellum. Because these clinical symptoms and abnormal MRI findings indicated spinocerebellar degeneration as the initial diagnosis, he was admitted to our hospital. On admission, we noticed that he had non-neurological manifestations of Behçet disease, such as stomatitis, genital ulcers, and folliculitis. HLA-B51 was positive. He also showed pleocytosis (29 cells/mm<sup>3</sup>, predominantly mononuclear cells) and elevated cerebrospinal fluid (CSF) IL-6 levels (213 pg/ml), hence he was diagnosed with chronic progressive neuro-Behçet disease (CPNBD). The therapeutic effect of a high-dose intravenous methylprednisolone pulse (1,000 mg/day for 3 days) and methotrexate (maximum dosage, 16 mg/week) was poor against both neurological symptoms and CSF findings. Intravenous infliximab therapy (5 mg/kg, 2 weeks) dramatically decreased CSF IL-6 levels (13 pg/ml) but clinical symptoms remained unchanged. MRI findings of extensive cerebral atrophy and increased CSF IL-6 levels at the pretreatment time point reflected irreversible neurological involvement in CPNBD. For cases with progressive psychiatric symptoms and cerebellar ataxia in the early stage of the disease, skin manifestations should be examined immediately, CSF IL-6 levels measured, and immunosuppressive therapy initiated before CPNBD progresses to brainstem atrophy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:30-34)

**Key words:** neuro-Behçet disease, ataxia, brainstem atrophy, cerebrospinal fluid IL-6, infliximab