

症例報告

皮膚粘膜眼症状に先行して神経症状を呈した
慢性進行型神経ベーチェット病の1例

渡部 真志¹⁾³⁾* 小林 麗¹⁾ 長谷川貴一²⁾
横井 俊介²⁾ 岡田 久¹⁾ 奥田 聡¹⁾

要旨：症例は喫煙歴のある77歳男性。12年前から繰り返す回転性眩暈と抑うつ症状が出現した。5年前から徐々に動作緩慢となり、ここ半年で3度目の転倒をして脳震盪疑いで入院した。小脳性運動失調症と球症状が認められた。頭部MRIで小脳と脳幹の萎縮が見られ、¹²³I-IMP SPECTで小脳の血流低下を認めた。血液検査で軽度の炎症反応を認め、HLA-B51が陽性であった。髄液検査で無菌性髄膜炎と髄液IL-6高値が判明した。総合的に慢性進行型神経ベーチェット病を最も疑った。治療開始1ヶ月後に皮膚粘膜症状が現れ、ベーチェット病に矛盾のない皮膚病理所見を得た。診断にHLA-B51と髄液IL-6が有用な可能性がある。

(臨床神経 2018;58:105-110)

Key words：慢性進行型神経ベーチェット病, 小脳性運動失調症, HLA-B51, 髄液IL-6, ¹²³I-IMP SPECT

はじめに

ベーチェット病 (Behcet Disease; 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、BDの特殊病型として10%程度に神経障害を呈する神経ベーチェット病 (Neuro-BD; NBD) がある¹⁾。

NBDは臨床経過により急性型と慢性進行型に分類される。慢性進行型神経ベーチェット病 (chronic progressive NBD; CPNBD) はNBDの10~30%を占め、症状や所見が非特異的で診断に難渋することが多いが、治療抵抗性が強いため早期診断・治療が重要である²⁾。

今回、皮膚粘膜眼症状に先行して慢性経過で小脳性運動失調症を呈し鑑別に苦慮したCPNBDの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：77歳、男性

主訴：歩行中に転倒、後頭部打撲

既往歴：うつ病、メニエール病。

家族歴：なし。

生活歴：22~52歳時に10本/日の喫煙歴あり。飲酒なし。

現病歴：65歳の頃から繰り返す回転性眩暈が出現し、近医でメニエール病と診断された。同時期から抑うつ状態を呈するようになった。不安感が強く、食思不振、不眠、便秘、下痢が見られた。体重が65kgから55kgと1年程で10kg減少した。近医でうつ病と診断された。それ以後内服治療が開始され、症状は安定して経過していた。72歳頃から徐々に動きが緩慢になり、すり足歩行やむせ込みがめだつようになった。来院までの約半年間に2度の転倒歴があったが軽微な外傷のみであった。来院当日、駅の階段を上りかけた時に突然後ろ向きに転倒した。後頭部を打撲し、健忘も見られたため当院へ救急搬送された。後頭部の皮下血腫の他に問題となる外傷は認められなかったが、軽度の意識障害を呈しており、脳震盪疑いで当科に入院となった。

身長は160cm、体重50kg。体温37.3°C、血圧126/74mmHg、脈拍100回/分。一般身体所見では、明らかな皮膚粘膜症状は認められず、針反応は陰性であった。他に特記すべき異常は見られなかった。

神経学的には、意識はJCS-1で、礼節は保たれていた。髄膜刺激徴候は認められなかった。脳神経では構音障害、嚥下障害が見られた。眼科医による診察では虹彩毛様体炎や網膜ぶどう膜炎は指摘されなかった。運動系では、頭部前屈がMMT3と低下していたが、錘体路徴候や四肢の筋力低下は見

*Corresponding author: 国立病院機構名古屋医療センター神経内科 [〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1]

¹⁾ 国立病院機構名古屋医療センター神経内科

²⁾ 国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科

³⁾ 現：愛媛県立中央病院神経内科

(Received August 15, 2017; Accepted December 7, 2017; Published online in J-STAGE on January 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001088

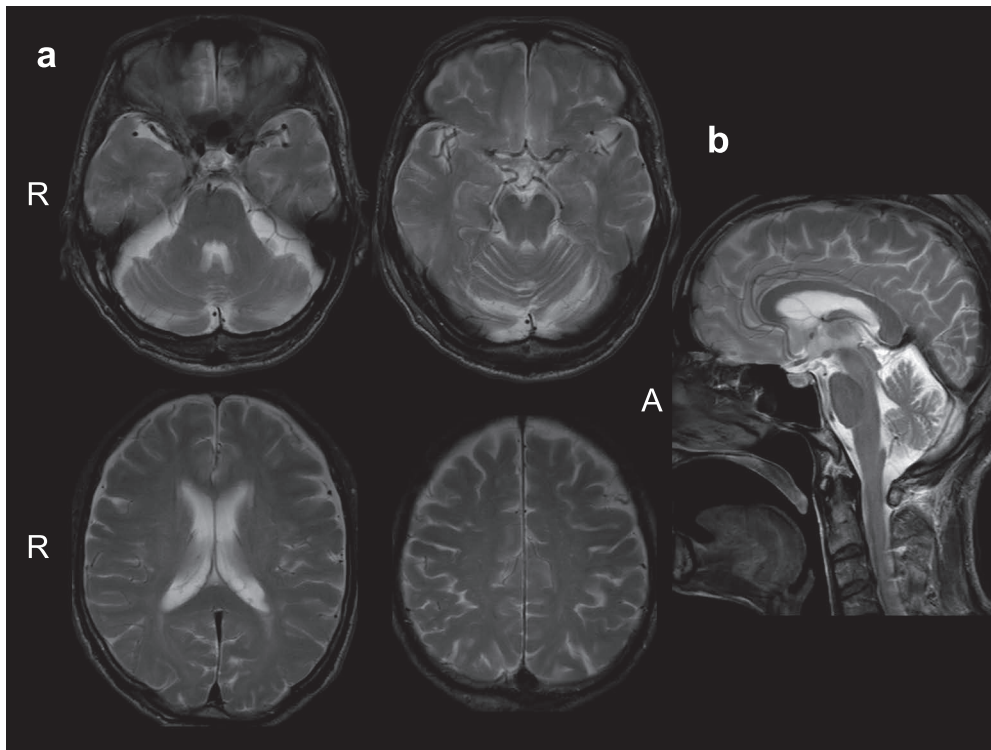


Fig. 1 Brain MRI.

Both axial (a: 3 T, TR 3,500 ms, TE 80 ms) and sagittal (b: 3 T, TR 3,500 ms, TE 80 ms) images showed atrophy of the cerebellum with slight atrophy of the midbrain and pons.

られなかった。筋緊張は低下しており、四肢腱反射は減弱していた。病的反射は陰性であった。感覚系では特記すべき異常所見は見られなかった。指鼻試験、膝踵試験で左優位に測定障害を認め、指鼻試験では terminal oscillation が見られた。座位時に体幹失調を認めた。開脚立位は介助下にて何とか保持可能であった。Romberg 徴候は開眼時でも閉脚立位がとれないため評価困難であった。Mann 肢位は保持困難で、継ぎ足歩行は施行できなかった。

血液検査では、WBC 8,600/ μ l (Neutro 87%), CRP は 0.37 mg/dl, ESR 53 mm/h と軽度の炎症反応高値を認めた。Hb は 11.7 g/dl, MCV 92 fl と正球性貧血があり、Plt $43.5 \times 10^4/\mu$ l, CH50 62 U/ml, C3 132 mg/dl, IL-2R 697 U/ml と慢性炎症を示唆する複数の所見が見られた。肝機能、腎機能は正常であった。抗核抗体は 40 倍で、MPO-ANCA が 21.7 U/ml と軽度高値であった。その他の膠原病関連自己抗体は全て陰性であった。HLA-B51 が陽性であった。髄液検査では、細胞数 47/mm³ (多形核球 47%, 単核球 53%), 蛋白 156 mg/dl と高値を認めた。糖の低下は見られなかった。髄液 IL-6 は 135 pg/ml と高値であった。髄液細胞診は陰性であった。頭部 MRI で小脳と脳幹の萎縮が認められた (Fig. 1)。¹²³I-IMP SPECT で小脳の血流低下が認められた (Fig. 2A)。遺伝子検査を依頼したところ、SCA1, 2, 3, 6, 31 と DRPLA は陰性であった。全身の造影 CT では明らかな異常所見は見られなかった。

以上より、めまいや精神症状を伴う慢性進行性炎症性小脳性運動失調症を主とする喫煙歴のある男性で、HLA-B51 陽性や髄液 IL-6 高値が存在しており、皮膚粘膜眼障害は認められなかったが臨床的に CPNBD を最も疑った。その後の臨床経過は Fig. 3 に示した通りである。第 60 病日からプレドニゾロン (PSL) 60 mg/日 で初期治療を開始した。第 81 病日からメソトレキセート (MTX) 8 mg/週 を加え、第 107 病日に MTX を 14 mg/週 まで増量した。治療により小脳性運動失調症は軽度の改善が得られた。加えて ¹²³I-IMP SPECT では小脳の血流に改善が見られ (Fig. 2B)、髄液 IL-6 が 6.7 pg/ml と低下した。しかし、ADL に著変は見られず全介助を要する状態が持続した。第 96 病日に陰部潰瘍と頭皮、体幹を中心とした毛嚢炎様皮疹が出現したため (Fig. 4)、陰囊より皮膚生検を実施した。表皮は壊死脱落しており、真皮は全層性の浮腫と小血管の周囲を中心に好中球主体の強い炎症細胞浸潤が見られた。一部の血管で血管壁のフィブリン析出や内皮腫大を認め、BD の血管炎として矛盾ない病理所見が得られた (Fig. 4)。廣畑が策定した診断基準を満たし³⁾、CPNBD と確定診断した。第 114 病日に PSL 10 mg/日 まで減量したところ第 146 病日に発熱を伴う全身痙攣が出現した。頭部 MRI を再検し特に変化は見られなかったが、CPNBD の急性増悪と判断して一時的に PSL を 40 mg/日 まで増量した。痙攣の再燃は見られなかったが所見の改善は得られなかった。更なる改善を目指して PSL

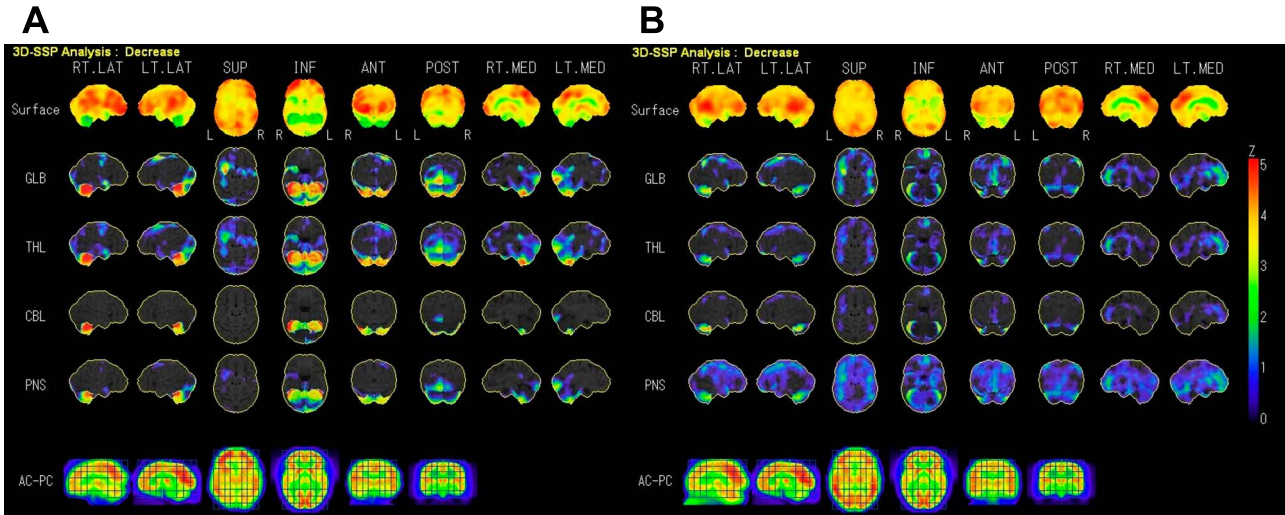


Fig. 2 Radioisotope examination.

2A showed three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) images generated from ¹²³I-IMP SPECT before treatment. Those indicated hyperperfusion bilaterally in the cerebellum. 2B showed 3D-SSP images generated from ¹²³I-IMP SPECT on the 114th hospital day after immunosuppressive therapies. Those revealed the improvement of hyperperfusion bilaterally in the cerebellum.

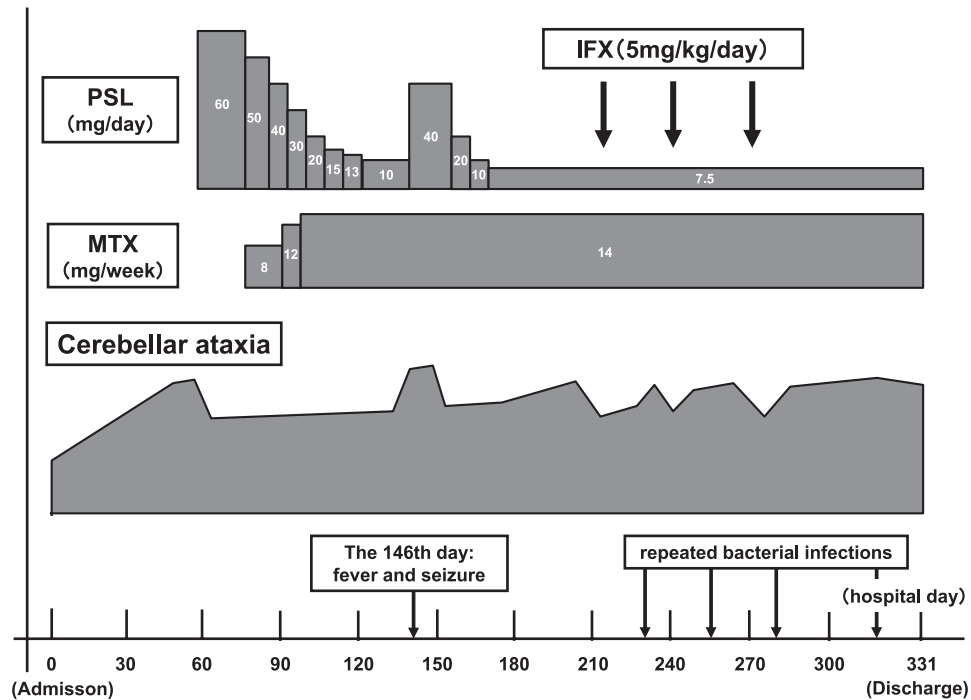


Fig. 3 Clinical course.

The immunosuppressive therapy with PSL, MTX, and IFX started from the 60th hospital day showed the improvement of cerebellar ataxia temporally but no change in his bedridden state. He experienced a generalized seizure due to a relapse on chronic progressive neuro-Behcet's disease on the 146th hospital day. He had repeated various bacterial infections after using IFX and died on the 331st hospital day due to aspiration pneumoniae. PSL: prednisolone, MTX: methotrexate, IFX: infliximab.

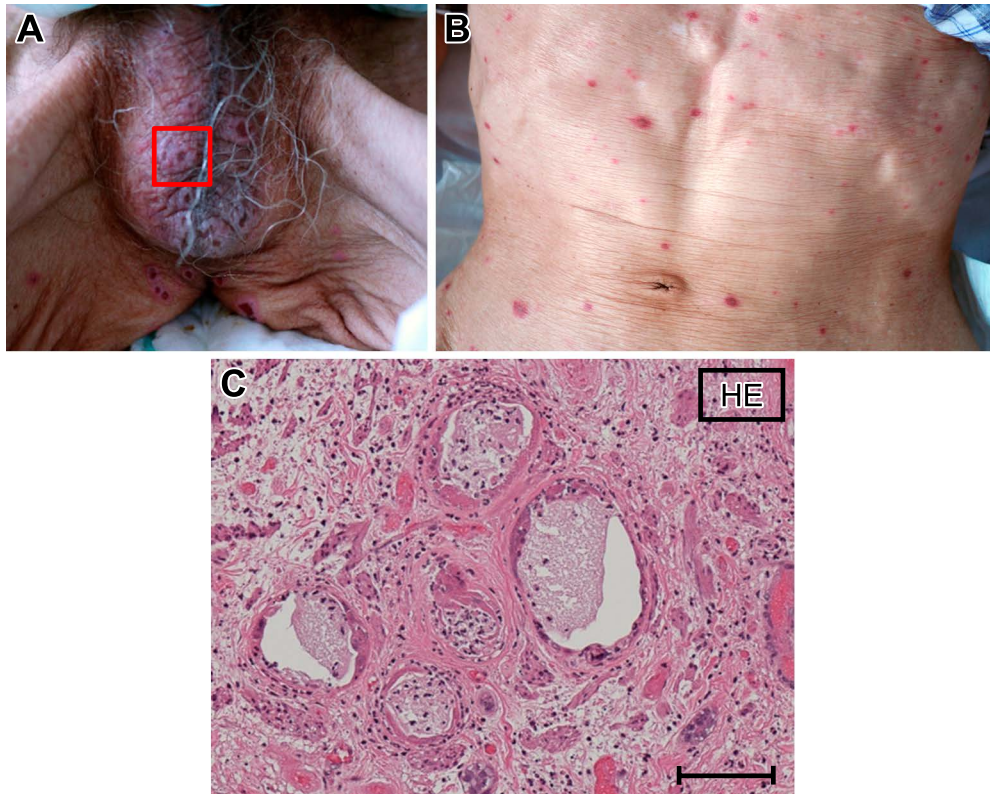


Fig. 4 Mucocutaneous symptoms and the pathological findings stained with Hematoxylin and Eosin (HE) in this case. 4A showed genital ulcers. Skin biopsy was made in the red square. 4B showed folliculitis-like lesions in his skin of abdomen as well as head, neck, back, and limbs. 4C showed the pathological findings of skin biopsy. Ulcer and small vessel vasculitis were revealed. Bar = 100 μ m.

を漸減しながら第214, 240, 277病日に計3回のinfliximab (IFX) 5 mg/kg/日を投与した。一時的に小脳性運動失調症の改善は得られたが、ADL全介助の状態は変わらず経過した。その後は誤嚥性肺炎を含めた細菌性感染症を繰り返し、第331病日に誤嚥性肺炎で永眠された。剖検の許可は得られなかった。

考 察

CPNBDとは、NBDの中で急性型NBDと類似した脳神経症状や髄膜脳炎が先行症状として一過性に出現した後に、徐々に認知障害や精神症状が進行して最終的に人格の荒廃を来してしまう予後不良の一群を示し、PSL、アザチオプリン、シクロフォスファミドなどによる治療に抵抗性を示す⁴⁾。CPNBD35例とBDだが他の原因で精神神経症状を発症した33例を比較すると、CPNBD例において有意に多い症状・症候は、精神症状（認知機能障害、人格変化）（18例（51.4%）vs 3例（9.1%））、失調（17例（48.6%）vs 10例（30.3%））、構音障害（15例（42.9%）vs 3例（9.1%））などであると報告されている⁵⁾。したがって、精神症状、失調、構音障害などの精神神経症状が慢性進行性に認められ、炎症性あるいは自己免疫性の病態の存在が疑われる場合には、稀ではあるが必

ずCPNBDを含めて精査する必要がある⁶⁾。

確定診断には、BDの診断基準を不全型まで満たす主症状、副症状が存在することに加えて、廣畑が策定した診断基準³⁾に記載があるように喫煙歴、HLA-typing、頭部MRI、髄液所見が重要である。BD患者はHLA-B51との関連性が指摘されている。世界各国における報告のメタアナリシスでは、HLA-B51陽性者はBD患者で34~63%、対照者は11~21%、OR 2.35~7.20と有意に多いとされている⁷⁾。日本人の報告においても、BD患者におけるHLA-B51陽性者は59%、対照者は14%と矛盾ない結果である⁸⁾。加えて、CPNBDではHLA-B51陽性率が94%であるとの報告が存在している⁹⁾。CPNBDの診断においてHLA-B51は高い関連性が示唆される重要な検査項目であると言える。頭部MRIでは脳幹・小脳萎縮が全ての症例で確認されている¹⁰⁾。髄液ではIL-6が診断に有用で、CPNBDでは数ヶ月以上持続して異常高値を示すことが明らかになっており¹¹⁾、急性型BDの改善時とCPNBDとの鑑別においてはIL-6のcut-off値を16.55 pg/mlとした際、感度86.7%、特異度94.7%であったとされている⁵⁾。一部のCPNBD症例では髄液所見が正常であっても髄液IL-6の上昇が確認されている¹²⁾。加えて、髄液IL-6値の上昇と脳幹萎縮率が相関するとの報告も見られており¹³⁾、髄液IL-6の推移が病勢や治療反応性の指標となりうるため、髄液IL-6を治療開始後から追跡すること

が重要である。また、本症例でも示したように脳血流評価が診断に有益であるとの報告も少数ながら見られており¹⁴⁾、今後の多数例による検討が期待される。

本例で診断に最も難渋した点は皮膚粘膜眼症状に先行して神経症状を呈した点であるが、同様の報告は過去に5例存在した^{15)~18)}。5例中4例で脳萎縮が進行する前に行った初期免疫治療が有効であったため、皮膚粘膜眼症状を呈さないCPNBDに対する早急な治療介入が重要であると指摘されている。BDの診断基準を満たさないため5例全てで臨床現場では総合的な判断を求められていたが、HLA-B51陽性かつ髄液IL-6高値があり、他疾患が十分除外されている場合には免疫治療の開始を優先し治療反応を観察する意義があると考えられる。

治療に関しては、PSL、MTX、IFXと3種の免疫抑制剤を使用した。CPNBDへのPSL治療は長期投与になると寛解維持は困難であり、髄液IL-6は低下せず症状は徐々に進行する¹¹⁾。PSL治療にMTX 7.5~12.5 mg/週を投与する少量パルス療法を併用すると、12ヶ月後の短期予後¹⁹⁾のみならず長期予後を生存期間、死亡率、寝たきり状態への進行抑制の3点で有意に改善する²⁰⁾。したがって、現在はCPNBDの診断後、早急にMTX加療が開始されるべきとされている。しかし、CPNBDの中にはMTXへの反応が不十分な難治例も存在する。MTX不応性のCPNBD5例に対してIFX 5 mg/kgを4回投与(0, 2, 6, 14週)すると、髄液IL-6は速やかに低下し、大きな合併症を生じず投与開始24週後まで効果が持続した²¹⁾。また、IFX治療を実施したNBD16例の報告では、12ヶ月以上の経過観察にて症状の再燃は見られず、治療を中断した合併症は結核の1例のみであり、IFX治療は有意義であると示唆している²²⁾。本邦でも特殊型NBD18例に対するIFX治療の第三相臨床試験が報告されているが²³⁾、CPNBD多数例に対するIFX治療の長期治療報告は見当たらなかった。本例ではIFX治療後に誤嚥性肺炎を含めた細菌感染症を繰り返したことが予後に大きく影響しており、今後のIFX治療における有効性と合併症管理に関する多数例での報告が期待される。

結 語

皮膚粘膜眼症状に先行して慢性進行性炎症性小脳性運動失調症を呈し、総合的にCPNBDを最も疑った1例を報告した。早期の治療介入が脳萎縮の進行を抑制することが示唆されており、小脳性運動失調症の鑑別において皮膚粘膜眼症状がなくても常に本疾患を考慮する必要がある。

本報告の要旨は、第142回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：脊髄小脳変性症に関する遺伝子解析を施行して頂いた東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科）分野の石川欽也先生に深く感謝申し上げます。

※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) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behcet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009; 8:192-204.
- 2) 廣畑俊成. 神経ペーチェット病の病態. *臨床神経* 2001;41: 1147-1149.
- 3) 廣畑俊成. ペーチェット病の神経病変. *Clin Rheumatol* 2015; 27:288-295.
- 4) 菊地弘敏, 廣畑俊成. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療 9. 神経Behcet病. *日内会誌* 2010;99: 1809-1814.
- 5) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Clinical characteristics of neuro-Behcet's disease in Japan: a multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol* 2012;22:405-413.
- 6) 南里和紀. 自己免疫性小脳失調症. *東医大誌* 2013;71:115-121.
- 7) de Menthon M, Lavalley MP, Maldini C, et al. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum* 2009;61:1287-1296.
- 8) Mizuki N, Ohno S, Ando H, et al. HLA-C genotyping of patient with Behcet's disease in the Japanese population. *Hum Immunol* 1996;50:47-53.
- 9) Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *Mod Rheumatol* 2007;17: 81-82.
- 10) Kanoto M, Hosoya T, Toyoguchi Y, et al. Brain stem and cerebellar atrophy in chronic progressive neuro-Behcet's disease. *Eur J Radiol* 2013;82:146-150.
- 11) Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behcet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 1997;82:12-17.
- 12) Akman-Demir G, Tüzün E, İçöz S, et al. Interleukin-6 in neuro-Behcet's disease: association with disease subsets and long-term outcome. *Cytokine* 2008;44:373-376.
- 13) Kikuchi H, Takayama M, Hirohata S, et al. Quantitative analysis of brainstem atrophy on magnetic resonance imaging in chronic progressive neuro-Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2014;337: 80-85.
- 14) Huang WS, Chiu PY, Kao A, et al. Decreased cerebral blood flow in neuro-Behcet's syndrome patients with neuropsychiatric manifestations and normal magnetic resonance imaging—a preliminary report. *J Neuroimaging* 2002;12:355-359.
- 15) Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, et al. A possible variant of neuro-Behcet disease presenting chronic progressive ataxia without mucocutaneo-ocular symptoms. *Rheumatol Int* 2006; 27:61-65.
- 16) Gardner RC, Schmahmann JD. Ataxia and cerebellar atrophy—A novel manifestation of neuro-Behcet disease? *Mov Disord* 2008;23:307-308.
- 17) 南里和紀, 大塚敬男, 田口丈士ら. 神経因性膀胱・小脳失調を呈しHLA-B51関連神経疾患と考えられた44歳女性例. *東医会誌* 2009;62:1998-2000.
- 18) Kawanishi Y, Hori T, Suzuki T, et al. A clinical case of neuro-Behcet syndrome without mucocutaneo-ocular symptoms:

- Relationship with brain stem encephalitis. *Psychiatry Clin Neurosci* 1995;49:263-266.
- 19) Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 1998;159:181-185.
- 20) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *J Neurol Sci* 2015;349:143-148.
- 21) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive Neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272: 99-105.
- 22) Zeydan B, Uygunoglu U, Saip S, et al. Infliximab is a plausible alternative for neurologic complications of Behcet disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e258.
- 23) Hibi T, Hirohata S, Kikuchi H, et al. Infliximab therapy for intestinal, neurological, and vascular involvement in Behcet disease: Efficacy, safety, and pharmacokinetics in a multicenter, prospective, open-label, single-arm phase 3 study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3863.

Abstract

A case of chronic progressive neuro-Behcet's disease with cerebellar ataxia and bulbar palsy preceding mucocutaneo-ocular symptoms

Masashi Watanabe, M.D.^{1,3)}, Rei Kobayashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Takakazu Hasegawa, M.D.²⁾, Shunsuke Yokoi, M.D.²⁾, Hisashi Okada, M.D., Ph.D.¹⁾ and Satoshi Okuda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

²⁾Department of Rheumatology and Clinical Immunology, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

³⁾Present address: Department of Neurology, Ehime Prefectural Central Hospital

A 77-year-old man with a history of cigarette smoking had suffered from vertigo and depression repeatedly for twelve years. He gradually developed bradykinesia in the past half decade and fell down 3 times in the last half year. On admission, he presented with cerebellar ataxia and bulbar symptoms. Brain MRI showed atrophy in the cerebellum and brainstem. ¹²³I-IMP SPECT showed hypoperfusion bilaterally in the cerebellum. Blood examinations showed various elevated inflammatory values and positive for HLA-B51. Cerebrospinal fluid (CSF) revealed aseptic meningitis and increased IL-6 levels. Therefore, we strongly suspected that he had chronic progressive neuro-Behcet's disease (CPNBD), clinically. Systemic mucocutaneous symptoms appeared 1 month after starting treatments. Pathological findings of his skin biopsy were consistent with Behcet's disease. It should be kept in mind that both positive HLA-B51 and increased CSF IL-6 levels have the possibility of containing important clues in the diagnosis of CPNBD.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:105-110)

Key words: chronic progressive neuro-Behcet's disease, cerebellar ataxia, HLA-B51, cerebrospinal fluid IL-6, ¹²³I-IMP SPECT