

症例報告

神経 Sweet 病に特徴的な HLA タイピングを呈した 神経 Behçet 病の 1 例

佐藤万美子¹⁾ 米田 誠^{1)*} 熊切 正信²⁾ 栗山 勝¹⁾

要旨：症例は 53 歳女性で 35 歳頃より外陰部潰瘍，口腔内アフタと毛のう炎様皮疹をくりかえしていた。頭痛と右片麻痺が出現し，頭部 MRI にて基底核，脳幹，大脳白質にかけて異常信号をみとめた。臨床診断基準より不全型神経 Behçet 病と診断されたが，HLA は B54, Cw1 が陽性で，神経 Sweet 病との鑑別が困難であった。しかし，経過中に下腿前面に結節性紅斑が出現し，その肉眼所見と病理組織所見より Behçet 病と確定診断した。神経 Behçet 病と神経 Sweet 病は類似した臨床症状を呈することが多く，HLA-typing のみによる診断は困難であり，両疾患の鑑別に皮膚症状が重要であると考えられた。

(臨床神経, 49 : 479—482, 2009)

Key words：神経Behçet病, 神経Sweet病, HLA B54, HLA Cw1, 結節性紅斑

はじめに

神経 Sweet 病と神経 Behçet 病は類似した神経症状を呈するため，両疾患の異同が問題になっていたが，近年，これらは独立した疾患であるとの見解が示されている¹⁾²⁾。われわれは，臨床所見と皮膚所見から神経 Behçet 病と診断されたが，HLA が Sweet 病に特徴的な HLA-B54, Cw1 陽性であった症例を経験した。両疾患の鑑別や HLA 検索の意義を検討する上で貴重な症例と考え，報告する。

症 例

症例：53 歳，女性。

主訴：頭痛，右片麻痺。

既往歴：33 歳より扁桃腺炎をくりかえし 35 歳時に扁桃摘出。

現病歴：35 歳頃より外陰部潰瘍，口腔内アフタを生じ，頸部，前胸部や下腿に毛のう炎様皮疹が出現していた。2004 年 X 月 (53 歳) より後頭部の拍動性頭痛と右上下肢の脱力が出現したため，脳梗塞として某院脳外科へ入院した。症状は改善傾向であったが，画像所見が脳梗塞としては非典型的であったため，(X+1) 月に当科紹介され転院した。

入院時現症：体温 36.9℃，血圧 106/60mmHg，脈拍 66/分。口腔内に 2 カ所のアフタをみとめる他，皮疹はみとめなかった。意識は清明で高次脳機能障害はなく，髄膜刺激徴候として

は軽度の項部硬直をみとめたが Kernig 徴候はみとめなかった。構音障害，中枢性右顔面神経麻痺，軽度の右不全片麻痺をみとめ，深部腱反射は右上下肢で軽度亢進し，右 Babinski 徴候が陽性であった。感覚系，小脳系，錐体外路系や自律神経系に異常はみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液検査に異常はなく，抗核抗体も陰性であった。HLA B51 は陰性であり，B54, Cw1 陽性であった。髄液検査では，細胞数 26/μl (多形核球 7, 単核球 19)，蛋白 48mg/dl，糖 51mg/dl，IgG 6.1mg/dl，IgG index 0.65 で，細胞増多と蛋白上昇をみとめた。頭部 MRI では，脳幹部から基底核を中心に大脳白質まで拡がる FLAIR 画像で高信号域を呈した (Fig. 1A)。この病変は拡散強調画像でも一部高信号で，中脳に造影効果をみとめた (Fig. 1B~C)。脳波は，基礎波が 7~9Hz で，時に全般性びまん性徐波の混入をみとめた。

入院後経過：入院後，プレドニゾロン (50mg/日) の経口投与を開始したところ，約 2 週間後には神経所見は軽快し，画像所見も縮小した (Fig. 1D~F)。ステロイド有効と判断し，以後外来でステロイドの内服治療を継続していたが症状の再燃はみとめず，順調にステロイドを減量していた。しかし，プレドニゾロンを 15mg/日まで減量した 2005 年 Y 月，右下腿前面に Behçet 病にみられる結節性紅斑が出現した (Fig. 2A)。そこで，同部の皮膚生検を施行したところ，皮膚病理所見は，皮下に限局する小葉性脂肪織炎 (lobular panniculitis) と，好中球とリンパ球の浸潤と脂肪細胞の壊死像をみとめたため，Sweet 病の滲出性紅斑ではなく Behçet 病の結節性紅斑と病理診断した (Fig. 2B)。また，標本中に血管炎の所見は確認で

*Corresponding author: 福井大学医学部神経内科 [〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3]

¹⁾福井大医学部神経内科

²⁾同 皮膚科

(受付日：2009 年 2 月 20 日)

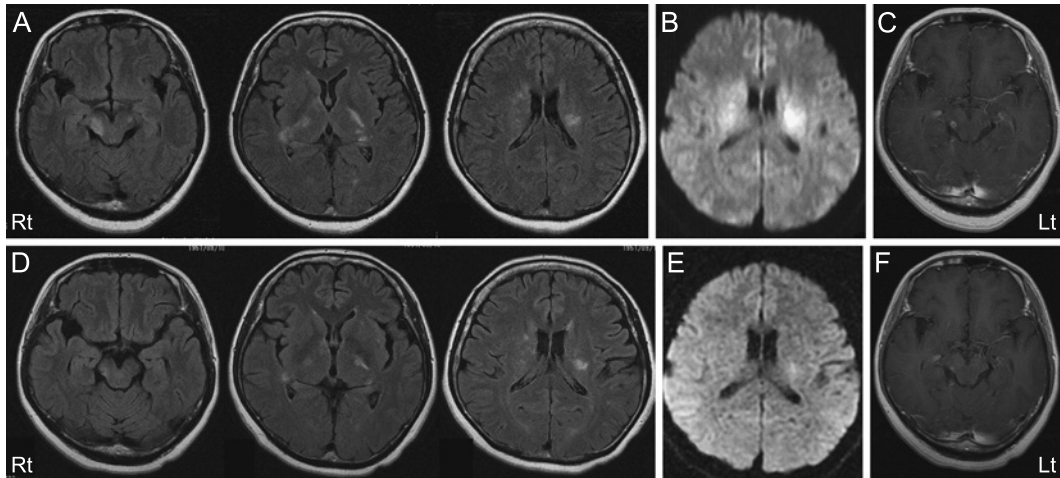


Fig. 1 MRI obtained at the onset (A, B, C) and two weeks after steroid therapy (D, E, F).

(A) Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) MRI (Axial, 1.5T, TR 8,002ms, TE 146ms) showed high intensities in the right midbrain extending bilaterally into the corona radiata. (B) The bilateral corona radiata showed hyperintensities predominantly in the left side on diffusion-weighted image (DWI) (Axial, TR 5,000ms, TE 30.1ms, b = 1,000). (C) The midbrain lesion was enhanced by contrast media on Gadolinium (Gd) enhanced T1-weighted image (Axial, TR 350ms, TE 7.99ms). (D) FLAIR MRI (Axial, TR 8,000ms, TE 143ms) demonstrated marked improvement of these abnormal lesions in both size and intensity. (E) On the DWI (Axial, TR 5,000ms, TE 76.3ms, b = 1,000), the high intensity lesions in the corona radiata were improved. (F) Gd-enhanced T1-weighted MRI (Axial, TR 350ms, TE 8.6ms) detected very weak high intensity lesions in the midbrain.

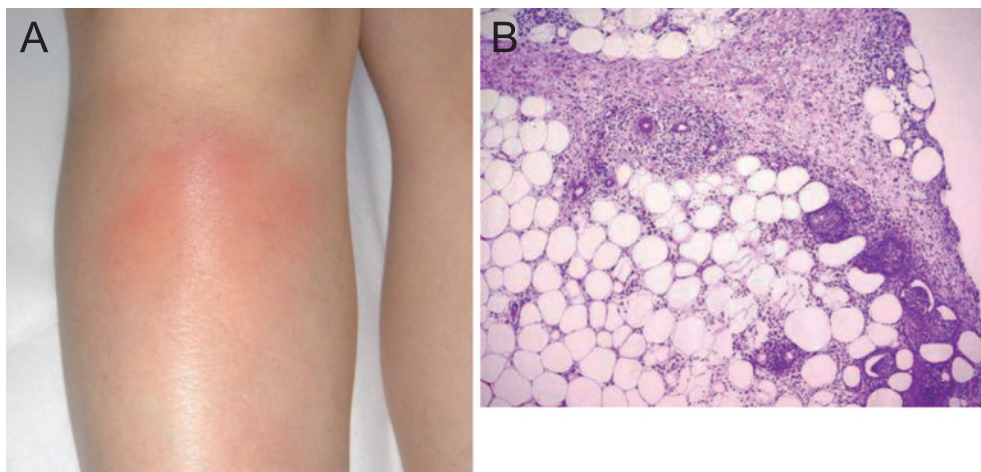


Fig. 2 A photograph and biopsied pathology of skin lesions on the right lower leg.

(A) Erythema nodosum appeared on the anterior part of the right lower leg. This lesion was compatible with skin lesion in Behçet disease, and was distinct from the edematous erythematous plaque shown typically in Sweet disease. (B) Skin biopsy specimens obtained from the erythema nodosum demonstrated lobular panniculitis. There were inflammatory neutrophils and lymphocytes with necrotic fatty cell. (Hematoxylin and eosin ; magnification, ×400)

きなかった。外陰部潰瘍，毛のう炎様皮疹，口腔内アフタのくりかえす発症，結節性紅斑から Behçet 病と確定診断された。

考 察

本症例は，口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍，毛のう炎様皮疹，外陰部潰瘍の既往と中枢神経病変をみとめ，Behçet 病の

Table 1 HLA-B54 positive cases of neuro-Behçet disease

Authors	Sex	Age	Clinical features	MRI findings	Pathology	Treatment	Outcome	Ref.
Iwatsuki et al	F	55	Disturbance of consciousness, Fever	Cerebral white matter	Brain	MP 125mg/day	good	10)
Iwadou et al	F	42	Disturbance of consciousness, Fever	Basal ganglia Cerebral white matter	—	MP 1,000mg/day	good	11)
Tanaka et al	M	27	Visual disorder	Basal ganglia	—	Steroid	good	12)
Tunemi et al	M	40	Disturbance of consciousness,	Brain stem	—	MP 1,000mg/day	good	13)
Present case	F	53	Right-hemiparesis, Headache	Basal ganglia, Brain stem, Cerebral white matter	Skin	PSL 50mg/day	good	

MP: methylprednisolone, PSL: prednisolone, Ref.: Reference

臨床診断基準³⁾より不全型神経 Behçet 病と診断された。一方で、HLA は B51 が陰性、Sweet 病に特徴的とされる B54, Cw1 が陽性であり、さらにステロイド治療への反応が良好であった点から、神経 Sweet 病との鑑別が困難であった。しかし、経過中に下腿に浸潤を触れる紅斑が出現し、皮膚科医により Behçet 病と診断された。神経症状や HLA から神経 Sweet 病との鑑別は困難であったが、皮膚所見から神経 Behçet 病と診断しえた症例である。

Behçet 病と Sweet 病は個々の症状の類似性より、なんらかの免疫学的過敏状態にある浸潤性炎症性疾患であるという点で近縁の疾患と考えられているが、Behçet 病が結節性紅斑や結節性静脈炎を特徴とする疾患であるのに対し、Sweet 病は好中球性皮膚病に分類され、浮腫性紅斑などを呈する炎症性疾患とされる¹⁾。久永らは、Sweet 病の皮疹とステロイドが著効する良性再発性脳炎を合併した症例を神経 Sweet 病として報告し、神経 Behçet 病と鑑別をする必要があると指摘した^{2,4)}。神経 Sweet 病は、1) 神経 Behçet 病が男性に圧倒的に多いのにくらべ性差に乏しい、2) 発症年齢が 30~70 歳である、3) 再発も多いがステロイドが著効し後遺症を残しにくい、4) 神経 Behçet 病では HLA-B51 陽性が約 80% と高率であるのに対して、神経 Sweet 病ではほぼ全例が Cw1 陽性であり、B54 の頻度も高い、などの特徴を有する。さらに、神経 Behçet 病が一般的に基底核、脳幹部に好発するのに対し、神経 Sweet 病は中枢神経のさまざまな部位に同様の頻度で散在性に信号異常域が出現し、症状の消失にともない信号異常も消退することが多い²⁾。また、脳幹部病変に関しては、神経 Behçet 病では臨床症状に対応して錐体路をふくむ脳幹腹側への分布をみとめることが多いのに対し、神経 Sweet 病では中脳被蓋を中心とした脳幹部背側に病変をみとめることが多いとされている⁵⁾。MRI 画像では、両者ともに病巣は T₁強調画像で低信号、T₂強調画像/FLAIR 画像で高信号を呈するが、拡散強調画像で神経 Behçet 病は等信号、神経 Sweet 病は高信号を呈することが多く、前者は急性期の活動性病変は Gd で造影されることが多いのに対し、後者は造影効果を示さないことが多い^{5,6)}。本症例においては、錐体路をふくんだ脳幹腹側を中心とした病変で一部造影効果を呈した点や、ステロイド治療後に異常信号が完全には消失していなかった点は、神経 Behçet 病をよりうたがう所見であった。しかし、病変が大脳白質まで散在性に広がり、MRI 拡散強調画像で高信号であっ

た点は、神経 Sweet 病に多くみられる所見であり、本症例の画像所見のみから両疾患の鑑別は困難であった。

両疾患の鑑別は容易でないことが多いため、小久保らは鑑別の要点は皮疹やその生検所見であると述べている⁷⁾。久永らの神経 Sweet の診断基準^{8,9)}においても、皮膚所見がその項目にあげられており、Sweet 病では境界明瞭な有痛性隆起性紅斑で、みずみずしい滲出性紅斑であり、血管炎をとまわらない真皮浅層、中層への好中球優位細胞浸潤をみとめる。本例発症時には皮疹の出現はなく、久永らの神経 Sweet の診断基準は満たさず、確定診断にいたらなかった。しかし、経過中に浸潤を触れる皮疹が出現し、両疾患の鑑別のために、皮膚科医によって皮膚生検が施行された。肉眼所見は結節性紅斑で、病理組織所見では皮下脂肪織に隔壁性の小葉性脂肪織炎の像をみとめ、Behçet 病にみとめられる皮疹と診断された。標本中には明らかな血管炎は確認できなかったが病変の主座が皮下であり、真皮に局限した好中球の浸潤を呈する Sweet 病の所見とは明らかにことなるものであった。今回、皮疹の出現を注意深く観察することにより、皮膚病理組織所見をえることができ、確定診断にいたった。

これまでに B54 陽性の神経 Behçet 病として報告された症例を Table 1 に示す¹⁰⁻¹³⁾。岩槻らの脳生検の報告を除き、その診断はいずれも臨床診断によるものであり、皮膚生検などの病理組織学的診断のえられた報告はない。岩堂らは、神経 Sweet 病は神経 Behçet 病とくらべてステロイドへの反応性が良く、予後は良好であることから治療法の選択や予後を推測するうえで、両疾患の鑑別が重要であるとしている¹¹⁾。また、Abe らは、HLA-B51 陽性症例に比較して、HLA-B54 陽性の Behçet 症例では、予後が良好である可能性を示唆している¹⁴⁾。B54 陽性の神経 Behçet 病が、発症病態の上で何らかの特徴を有するかは、今後の解析が必要であるが、上記の特徴を有することは臨床的に治療上重要である。以上より、神経 Behçet 病と神経 Sweet 病の鑑別には HLA typing のみならず、臨床症状や病理組織学的検索が重要であり、とくに皮疹の出現には十分に注意して経過観察をおこなう必要があると考えられた。

文 献

1) 久永欣哉：神経 Behçet 病と神経 Sweet 病. 医療 2000 ; 54 : 487-491

- 2) 久永欣哉 : 神経 Sweet 病. Clin Neurosci 2004 ; 22 : 830—831
- 3) 橋本喬史 : ベーチェット病. 日本臨床 1999 ; 57 : 124—127
- 4) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato K, et al: "Neuro-Sweet disease". Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 1999; 56: 1010—1013
- 5) 山下謙一郎, 椎 裕章 : 神経 Sweet 病の画像診断と脳幹病変. 神経内科 2006 ; 64 : 132—135
- 6) 太田晃一 : 神経 Behçet 病の画像診断. 神経内科 2000 ; 52 : 492—502
- 7) 小久保康昌, 葛原茂樹 : 神経 Sweet 病の神経病理. 神経内科 2006 ; 64 : 141—147
- 8) 久永欣哉, 糸山泰人, 岩崎祐三 : 神経 Sweet 病の臨床的特徴と診断基準. 厚生労働省, 免疫性神経疾患に関する調査研究, 平成 15 年度総括, 分担研究報告書, pp 176—179
- 9) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al: Neuro-Sweet disease: clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurology 2005; 64: 1756—1761
- 10) 岩槻 香, 出口健太郎, 奈良井恒ら : 大脳白質病変を主体とし HLA B54 陽性を呈し神経ベーチェット病と考えられた 1 症例—Sweet 病との異同について—. 臨床神経 2000 ; 40 : 921—925
- 11) 岩堂仁美, 植木昭紀, 植野秀男ら : HLA-B54 陽性の神経ベーチェット病の一例. 脳と精神の医学 2003 ; 14 : 345—350
- 12) 田中優司, 森脇久隆, 米田行宏ら : HLA-B51, B-54 陽性を呈し, 神経ベーチェット病と考えられた一例 (会). 臨床神経 2002 ; 42 : 407
- 13) Tsunemi T, Sakai Y, Tsunoda K, et al: Neuro-Behçet's/ Neuro-Sweet's disease presents simultaneously with severe tonsillitis, and features mimicking bacterial meningitis with skin lesions. Int Med 2006; 45: 1315—1317
- 14) Abe M, Kondo T, Takayama Y: An HLA-B-54 positive case of "Encephalo-Mucocutaneous Syndrome". J Neurol 2004; 251: 1151—1153

Abstract

A case of neuro-Behçet disease with HLA-B54, Cw1, which is difficult clinically in the differential diagnosis with neuro-Sweet disease

Mamiko Sato, M.D.¹⁾, Makoto Yoneda, M.D.¹⁾, Masanobu Kumakiri, M.D.²⁾ and Masaru Kuriyama, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

²⁾Department of Dermatology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

The patient was a 53-year-old woman with an 18-year history of recurrent oral aphthae, genital ulcers and folliculitis-like eruptions without mucocutaneous symptoms. She was admitted to our hospital for headache, and presented with meningeal irritation, dysarthria and right pyramidal signs. Brain MRI showed abnormal intensities extending from the right midbrain to the bilateral corona radiata, accompanied by contrast enhancement. She was diagnosed as having an incomplete form of neuro-Behçet disease (NBD) based on the diagnostic criteria for NBD. However, the HLA-type was defined as B54 and Cw1, which is common and specific in neuro-Sweet disease (NSD). Oral administration of prednisolone was markedly effective for the neurological symptoms and improved radiological findings, suggesting NSD rather than NBD as the clinical diagnosis for this patient. Since she presented with clinical features that appeared in both diseases, the definitive diagnosis was clinically difficult. While tapering the dosage of prednisolone, we carefully observed the appearance of skin lesions and erythema nodosum appearing on her right lower leg. Skin biopsy demonstrated the features of erythema nodosum: lobular panniculitis with the accumulation of neutrophils and lymphocytes with necrotic fatty cells in the subcutaneous area, which was compatible with skin lesions in NBD. In our case, pathological findings of the skin lesion were required to differentiate between NBD and NSD, indicating the need for careful follow-up of dermatologic signs appearing in such a case.

(Clin Neurol, 49: 479—482, 2009)

Key words: neuro-Sweet disease, neuro-Behçet disease, HLA-B54, HLA-Cw1, erythema nodosum