## 症例報告

# 5 カ月にわたって自発性低下, 髄膜脳炎, 高度の全身炎症所見が 持続し, 脳生検にて確定診断された神経好中球病の 1 例

大江 康子\* 中里 良彦 石澤 圭介 出口 一郎 田村 直俊 荒木 信夫

要旨:症例は66歳男性である.5カ月にわたって慢性髄膜脳炎,全身性炎症反応,左右交代性結膜炎を呈した.脳 MRI で進行性の大脳皮質萎縮と多発性大脳白質病変,脳血流 SPECT で大脳皮質の血流低下をみとめた.頭部 C11-メチオニン PET で異常集積をみとめた右前頭葉の脳生検を施行した.病理所見ではくも膜下腔を中心に著明な好中球優位の炎症細胞浸潤があり,血管炎はみとめなかった.各種検査結果から感染症は否定的で、皮膚組織所見に異常なく、HLA typing(B51,54, Cw1)陰性であったが、神経好中球病と診断し、ステロイドが有効であった.(臨床神経 2011:51:21-26)

Key words:神経Sweet病,神経好中球病,髄膜脳炎,脳生検,ステロイド

#### はじめに

神経 Sweet 病(neuro-Sweet disease)は粘膜・皮膚病変を有し、脳炎・髄膜炎を呈する神経 Behçet 病類縁の炎症性疾患である。病態は好中球の chemotaxis の異常亢進が示唆され、中枢神経系への好中球浸潤による無菌性炎症と考えられている。近年、神経 Behçet 病をも包括する病態として、神経好中球病という概念が報告された<sup>1)2)</sup>. 今回われわれは、慢性経過の髄膜脳炎を呈し、長期間におよぶ高度な好中球優位の炎症所見が持続したが、ステロイドが著効した症例を経験した。本症例は神経 Sweet 病の診断基準は満たさなかったが、脳生検でクモ膜下腔を中心に著明な好中球浸潤をみとめ、神経好中球病の範疇にふくまれる病態と考えた。

## 症 例

症例:66歳,男性 主訴:自発性低下

既往歴, 家族歴:特記すべきことなし.

生活歴:文筆業.

現病歴:2008年10月頃から右結膜炎をみとめた.12月下旬頃から反応が鈍く、受け答えに時間がかかり、会話がかみ合わなくなった.また簡単な動作にも時間がかかり、部屋で机に向かって何もせずに、ボーっとしていることが多くなった.2009年1月7日、年末の仕事の打ち合わせがあったが、それまでの仕事内容をまったく覚えていなかった。家族が心配し.

1月10日当院を受診し入院した.

一般身体所見:体温 37.5℃, 胸・腹部に異常所見なし. 四肢 に皮疹なし.

神経学的所見:右きき.意識清明,長谷川式簡易認知機能スケール17/30点, Mini mental state examination 16/30点と認知機能障害をみとめ,両側で肢節運動失行もみとめた.項部硬直などの髄膜刺激徴候はみとめず,脳神経には異常なし.運動系では粗大筋力には異常なし.両下肢で腱反射の亢進をみとめたが,病的反射はみとめなかった.両上肢に姿勢時振戦をみとめた.小脳系,感覚系には異常なし.

入院時検査所見:血液検査ではWBC 10,390/mm³ (Neu 82.1%, Lymph 11.3%, Eosi 2.2%, Baso 0.4%, Mono 4.0%) と好中球優位の白血球増加, CRP 0.64mg/dl と軽度の炎症反応をみとめた. 肝機能, 腎機能, 電解質, 甲状腺機能, 各種ビタミン, 各種自己抗体に異常はみとめなかった. 脳脊髄液検査では性状は無色透明, 初圧 180mm $H_2$ O, 細胞数  $73/\mu l$  (単核球51, 多形核球 22), 蛋白 57mg/dl と単核球優位の細胞増加と軽度の蛋白上昇をみとめた. 糖 42mg/dl (血糖 105mg/dl) で対血糖比は 40% と軽度低下をみとめた. 脳 MRI (Fig. 1) では $T_2$ 強調画像, FLAIR 画像で大脳白質に散在する高信号をみとめた. 拡散強調画像での高信号, 造影効果はみとめなかった

入院後経過:入院時には発熱をともない,血液検査で炎症所見をみとめたことから,ヘルペス脳炎の可能性を考慮し,アシクロビルにて治療を開始した.その後,ステロイドパルス治療(メチルプレドニゾロン,1,000mg/日,3日間を2クール,500mg/日,6日間を1クール)を施行した.ステロイドパル

(受付日: 2010年4月28日)

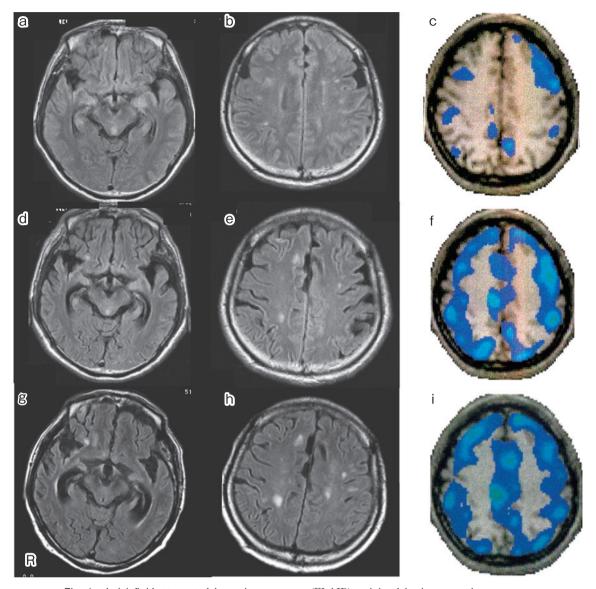


Fig. 1 Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted brain magnetic resonance (MR) images ((1.5T; TR 9,000ms, TE 114.0ms) a, b, d, e, g, h) and 123I-IMP brain single photon emission computed tomography (SPECT) (e-ZIS; c, f, i) obtained on admission (a, b, c), at 1 month after admission (d, e, f), and at 5 months after admission (g, h, i).

Small FLAIR high-intensity lesions were visible in the white matter on admission (a, b). These lesions increased in size at 1 month after admission (d, e), and cortical cerebral atrophy developed progressively on MR images at 1 month and 5 months after admission (g, h). A SPECT study demonstrated progressive deterioration of diffuse cerebral blood flow with time (c, f, i).

ス後に発熱と脳脊髄液所見は一時的に改善したが、1月下旬から再度、夜間に38度台に達する弛張熱が出現、自発性が低下し、前頭葉徴候と四肢固縮、腱反射亢進も出現した。好中球優位の白血球増多(10,000~12,000/mm³)、CRP高値(5~20 mg/dl)は持続した。入院前の2008年10月頃から存在していた右結膜炎は、2009年1月上旬に寛解したが、4月には左眼に結膜炎が出現した。自発性はさらに著明に低下し、4月初旬にはほとんど発語はなくなった。前頭葉徴候、固縮も進行し、急速に活動性は低下、5月には寝たきりの状態まで悪化した。2

月に施行した脳 MRI では多発性の大脳白質病変は増加し、大脳皮質の萎縮をみとめた (Fig. 1). 脳血流 SPECT では両側大脳皮質の血流が著明に低下していた (Fig. 1). 脳波所見では、基礎波は  $8\sim10$  Hz,  $30\sim40\mu$  V の  $\alpha$  波であり、全体に low voltage である以外に明らかな異常所見はみとめなかった. 胸・腹部 CT、 Ga シンチグラフィ、 Tl シンチグラフィなどで全身検索をおこなったが、髄膜脳炎以外に炎症病巣はなかった. また、各種腫瘍マーカーも異常はなかった. くりかえし施行した血液・脳脊髄液培養は陰性、各種ウイルス、真菌抗体も陰性で

Table 1 Specific examination.

Bacteria: blood culture ( - ), CSF culture ( - ), procalcitonin ( - ),

Pneumococcal antigen ( - ), H.influenzae type B antigen ( - )

Virus: CMV-IgG (EIA) 2.0 ( - ), EBVCA-IgG (EIA) 5.8 ( + ), EBNA (FA) < 10

VZV CF < 4, HSV CF < 4, HSV PCR ( - ), HbsAg ( - ), HCVAb ( - ), HIV antibody ( - )

Fungi: CSF India ink stain ( - ), Cryptococcal antigen ( - ),

Candida antigen ( - ), Aspergillus antigen ( - )

Tuberculosis: QFT ( - ), CSF nested PCR ( - )

Others:

Sarcoidosis; CSF ACE 0.2 IU, Chest CT BHL ( - )

Infectious organisms; Anti-Borreliosis antibody ( - ), Q fever antibody ( - )

Collergen; RF ( - ), ANA ( - ), Anti-SSA ( - ), Anti-SSB ( - ), MPO-ANCA ( - ), P-ANCA ( - ),

Anti-TPO ( - ), Anti-TG ( - )

Malignancy: AFP 2.5 ng/mL, CEA 0.5 ng/mL, PSA 1.93 ng/mL, CA 19-9 5.8 U/mL

s-IL2R 518 U/mL, TK 5.1 U/L,

CSF cytology: class I, Tl/Ga scintigraphy; nomal findings

Bone marrow findings; nomal findings

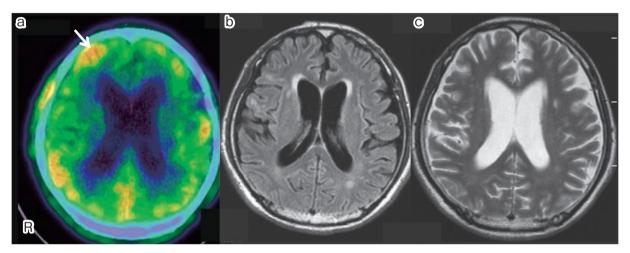


Fig. 2 C11-methionine positron emission tomography (PET) (a) and axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) weighted brain magnetic resonance (MR) image (1.5T; TR 9,000ms, TE 114.0ms) and T2-weighted brain MR image (1.5T; TR 4,030.0ms, TE 90.0ms). C11-methionine-PET showed a bright lesion in the right frontal lobe, but this was not seen on MR images.

An open biopsy specimen was taken from the area indicated by the arrow.

あった(Table 1). 各種抗生物質, 抗真菌薬, 抗結核薬もすべて無効であった. 頭部 C11-メチオニン PET では, 大脳皮質への集積が不均一で, とくに右前頭葉背側面皮質の集積が周囲と比較して高値であった(Fig. 2). 診断確定のため, 家族の同意をえて同部の脳生検を施行した. 病理所見では, HE 染色でくも膜下腔を中心に多数の好中球浸潤をみとめた. くも膜下腔の血管壁に炎症細胞浸潤はなく, 血管炎の所見はなかった(Fig. 3-a, b). また, CD68 の免疫染色では多数の組織球浸潤をみとめた(Fig. 3-c). また少数のリンパ球浸潤をみとめたが, その異型性は乏しく, CD3と CD20の免疫染色にて T, B 細胞のモノクローナルな増加は否定された(Fig. 3-d). 脳実質の病理変化はくも膜下腔のそれに比して乏しく, 軽度のperivascular cuffing や浮腫をみとめるのみであった. HLAtyping は B51, B54, Cw1 陰性で, 右手掌にみとめた皮疹の皮

膚生検では Sweet 病に特徴的な皮膚組織所見はみとめなかった. 6月10日からステロイドパルス治療 (メチルプレドニゾロン,500mg/日,6日間を1クール)を再度施行,後療法としてプレドニン 50mg/day 内服を開始した.6月13日には末梢血の白血球数,CRPが正常化,6月末には自発性は改善傾向を示して,発語量も増え,自立歩行が可能となるなど著明な改善をみとめたが,高次脳機能障害は残存した.プレドニンは漸減し,維持量 20mg/day とし,10月10日退院した(Fig. 4).

#### 考察

本症例は自発性低下, 記銘力障害などの大脳高次機能障害 で発症した髄膜脳炎で, その臨床的特徴は5ヵ月にわたって

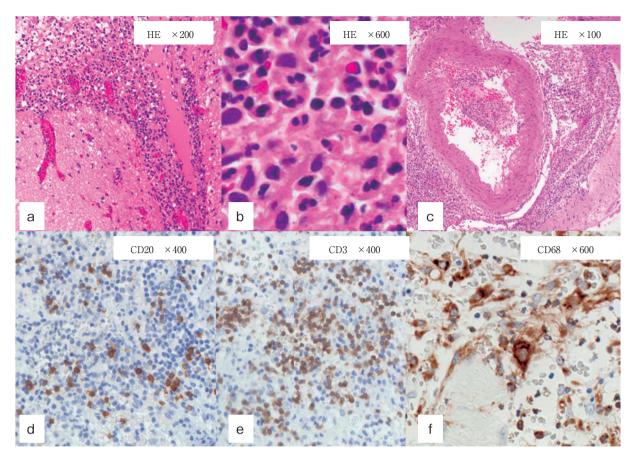


Fig. 3 Neuropathological findings of biopsied specimen of brain.

a: Hematoxylin-eosin (HE) stain, low magnification (  $\times 200$ ). Infiltrates of inflammatory cells are noted in the subarachnoid space.

b: HE stain, higher magnification (  $\times 600$ ). The inflammatory infiltrates are predominantly composed of neutrophils.

c: HE stain, low magnification ( $\times$ 100). Blood vessels in the subarachnoid space are free from inflammatory infiltrates and their walls are well preserved, suggesting the absence of vasculitis.

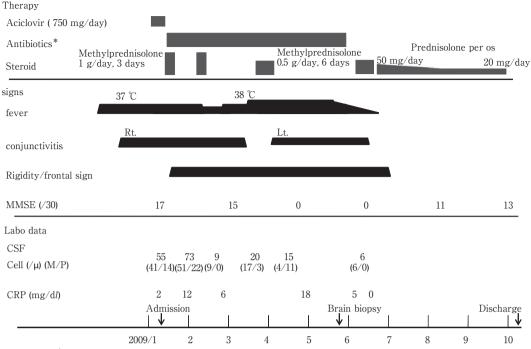
d, e: Immunostain for CD20 and CD3, higher magnification (  $\times$  400). The inflammatory infiltrates in the subarachnoid space contain lymphocytes as well as neutrophils. The lymphocytes are a mixture of CD20-positive B-cells and CD3-positive T-cells, excluding a monoclonal proliferation of the lymphocytes.

f: Immunostain for CD68, higher magnification (  $\times 600$ ), showing histiocytic infiltrates in the subarachnoid space.

好中球増多、CRP 高値などの炎症所見が持続したことである。神経 Sweet 病は、発熱と好中球優位の白血球増多をみとめ、脳脊髄液検査で単核球優位の細胞増多(平均 95.9/μl)、軽度蛋白増加(平均 82.7mg/dl)<sup>3)4)</sup>、脳 MRI では左右非対称、散在する白質病変を示すとされている。本症例も慢性進行性の経過と持続する好中球増多、脳脊髄液検査所見から、神経 Sweet 病の可能性を考えたが、HLA-typing は B51, B54, Cw1 陰性で、特徴的な皮膚生検所見もなく、診断基準を満たさなかった。脳生検では、くも膜下腔を中心に、著明な好中球優位の炎症細胞浸潤をみとめる一方、血管炎はみとめなかった。くりかえし施行した血液・髄液培養は陰性、各種抗生物質、抗結核薬、抗真菌薬も無効であったことから、ステロイドパルスおよび持続投与をおこなったところ、炎症所見の改善

とともに臨床所見も改善した. 経過中に反復する結膜炎をみとめたことも、神経 Sweet 病を示唆する所見であった. ステロイドが有効な脳炎・脳症として、非ヘルペス性辺縁系脳炎、橋本脳症、全身性エリテマトーデスや Sjögren 症候群などの膠原病にともなう脳症、傍腫瘍性脳炎などが鑑別に挙げられるが、各種特殊検査 (Table 1)、脳病理所見から否定した.

神経 Sweet 病は粘膜・皮膚症状を呈する髄膜脳炎として神経 Behçet 病の類縁疾患と位置づけられている<sup>1)2)</sup>. 両疾患の典型例のほか,神経 Sweet 病に特徴的な HLA タイピング (HLA B54, Cw1) 陽性で,神経 Behçet 病の臨床特徴を有し,両疾患の異同が問題となる症例<sup>6)11)</sup>, HLA B54, B51 陽性の神経 Sweet 病の報告<sup>12)</sup>や,HLA B54, Cw1 陽性で神経 Sweet 病と神経 Behçet 病の両方の臨床症状を呈する症例<sup>13)</sup>も存在



Antibiotics\*: Cell (/µ) (M/P) M mononuclear cells, P polymor phonuclear, MMSE: Mini-Meutal Sfate Examination, LVFX: levofloxacin, CAM: clarithromycine, CTX: cefotaxime, MINO: minocycline, PAPM/BP: panipenem/betamipron, ABPC: ampicillin

Fig. 4 Clinical course.

する. また神経 Sweet 病(probable) における HLA B51, HLA B54, Cw1 の陽性率は各々, 16%, 68%, 83% と報告されてい る<sup>2)</sup>. 近年,神経 Sweet 病,神経 Behçet 病,および好中球機 能亢進を示唆する所見をみとめるが、いずれの診断基準も満 たさない症例を総括して、神経好中球病とする概念が提唱さ れている<sup>1)2)</sup>. 本症例も神経 Sweet 病の診断基準を満たさな かったが、脳生検で著明な好中球浸潤を示す特徴的な神経病 理所見をみとめ、ステロイドが著効したことから神経好中球 病と捉えることができる、本症は好中球の機能亢進による全 身性の無菌性炎症性疾患と考えられ、ことなる HLA typing によって誘導される CD8<sup>+</sup>T リンパ球の血管炎惹起性の有無 が、その病態の違いを生じていると考察されている2.神経 Sweet 病は一般にステロイドの反応性良好で、自然寛解する ことが知られているが、ステロイド漸減中に再発することも ある14). 本症例はステロイドパルス治療後に一時症状が改善 したが、パルス治療後に再燃した. その後、高度の炎症所見が 持続したことから、細菌感染症併発の可能性を考慮し、ステロ イド持続投与を躊躇せざるをえなかった. 神経 Sweet 病では 再発しても中枢神経後遺症が蓄積しにくく、高度の後遺症は まれである. とくに HLA B54 陽性症例は中枢神経症状が概 して良好であったと報告されている15). 本症例は、神経病理所 見では髄膜と灰白質、白質に好中球浸潤をみとめたが、とくに 髄膜で著明であった. 臨床経過では, 長期にわたって高度な炎 症所見が持続したが,頭痛,項部硬直など髄膜刺激徴候はみと めず, 髄液細胞数増加も軽度であり, 髄膜炎を示唆する所見に 乏しかった. また大脳萎縮が進行し, ステロイド治療後も後遺

症として高次機能症障害が残ったことからは、灰白質を中心 とした脳実質への障害も高度であったと考えた. 神経 Sweet 病の病理所見の報告例では、脳実質内の細静脈周囲性・毛細 血管周囲性に慢性炎症性細胞浸潤とグリオーシスをみとめ. 血管炎をともなわないとされている5)~7). さらに、剖検報告 例8)~10)では、肉芽腫、壊死性血管炎はみとめず、小静脈の周囲 に顕微鏡的出血、炎症、脱髄をともなう perivascular cuffing 像をみとめ、炎症細胞は主として、CD68 抗体陽性の組織球で あったとされている。本症例の脳病理所見では、脳実質の炎症 は軽度で、くも膜下腔の炎症が高度であった.これは5カ月経 過した後の局所所見であり、必ずしも臨床像を反映していな い可能性があると考えた. ただし, 炎症性細胞浸潤は高度で あったが、血管炎をともなっていない点は神経 Sweet 病の特 徴的な病理所見と一致していた. 本症例の経過は神経 Sweet 病典型例とはことなっており、B51, B54, Cw1 が陰性で HLA typing の相違が臨床像に影響を与えた可能性が考えられた. 本症例のように好中球増多をみとめる脳炎では皮膚所見を欠 いても神経好中球病の可能性を考え、十分な検索で感染症が 否定的なときは,積極的に脳生検を考慮すべきである.

#### 文 献

- Hisanaga K. Neuro-Neutrophilic Disease: Neuro-Behçet Disease and Neuro-Sweet Disease. Intern Med 2007;46: 153-154.
- 久永欣哉. 神経 Sweet 病. 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫ら, 編. Annual Review 神経 2010. 東京: 中外医学社; 2010.

p. 109-114.

- Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease. Clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurology 2005;64:1756-1761.
- 久永欣哉. 神経 Sweet 病の概念, 臨床症候, 診断基準. 神経 内科 2006;64:121-126.
- 5) 滝山容子, 荻野美恵子, 荻野 裕ら. 神経 Sweet 病の1剖 検例. 神経免疫 2005:13:131(会).
- 6) 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例—Sweet 病との異同について—. 臨床神経 2000;40: 921-925.
- 7) 遠藤一博, 山本悌司. 神経 Sweet 病の病態. 神経内科 2006; 64:127-131.
- 8) 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.
- Kokubo Y, Isoda K, Sato K, et al. An autopsy case of neuro-Sweet syndrome with HLA B54 presenting with recurrent brainstem encephalitis. Neuropathology 2003;

23:A47 (Abstr).

- Kokubo Y, Kuzuhara S, Isoda K, et al. Neuro-Sweet disease: report of the first autopsy case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:997-1000.
- 11) 佐藤万美子, 米田 誠, 熊切正信ら. 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. 臨床神経 2009:49:479-482.
- 12) 山田大介,深江治郎,古谷 剛ら. HLAB54 と B51 がとも に陽性であった神経 Sweet 病の 53 歳男性例. 臨床神経 2009:49:671(会).
- 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. Intern Med 2006;45:1315-1317.
- 14) 野田和幸,大熊泰之. 神経 Sweet 病の薬物治療. 神経内科 2006:64:136-140.
- Abe M, Kondo T, Takayama Y, et al. An HLA-B-54 positive case of "Encephalo-Mucocutaneus Syndrome". J Neurol 2004;251:1151-1153.

#### Abstract

# A case of neuro-neutrophilic disease presenting with 5 months' with cognitive decline, meningoencephalitis, and marked systemic inflammatory findings, and diagnosed with brain biopsy

Yasuko Ohe, M.D., Yoshihiko Nakazato, M.D., Keisuke Ishizawa, M.D., Ichiro Deguchi, M.D., Naotoshi Tamura, M.D. and Nobuo Araki, M.D. Department of Neurology, Faculty of Medicine, Saitama Medical University

A 63-year-old man was admitted to our hospital with cognitive decline. On admission, he had a fever and mild cognitive dysfunction, suggesting chronic meningoencephalitis. Apart from a mild increase in serum C-reactive protein level and marked neutrophilia, laboratory findings were unremarkable. Brain magnetic resonance (MR) imaging showed multiple small T<sub>2</sub>-hyperintense lesions in the white matter. Systemic evaluations for infectious organisms, autoantibodies, and malignancy were all negative. For 5 months we conducted therapeutic trials of various antibacterial, antifungal, and antituberculous drugs, but these were completely ineffective, and both meningoencephalitis and inflammatory signs persisted. Repeated brain MRI during the clinical course showed growth of the white matter lesions and progressive cerebral atrophy. C11-methionine positron emission tomography demonstrated a bright focus in the right frontal lobe, and this was biopsied. Key neuropathological findings were neutrophilic infiltration in the subarachnoid space and the frontal lobe without necrotic angiitis. These findings confirmed the diagnosis of neuro-neutrophilic disease, although skin tissue findings characteristic of Sweet disease and a B51, B54, or Cw1 HLA-profile were absent. After intravenous bolus administration of steroid and prolonged oral steroid therapy, fever and inflammatory signs diminished and cognitive symptoms improved.

(Clin Neurol 2011;51:21-26)

Key words: neuro-Sweet disease, neuro-neutrophilic disease, meningoencephalitis, brain biopsy, steroid