

＜シンポジウム (3)―3―3＞中枢神経を侵す難治性炎症性疾患の治療法の選択と最適化：Q & A

神経ベーチェット病と神経スイート病

久永 欣哉

(臨床神経 2012;52:1234-1236)

Key words : 神経ベーチェット病, 神経スイート病, ヒト白血球型抗原, 細胞障害性Tリンパ球

ベーチェット病とスイート病

ベーチェット病とスイート病はいずれも皮膚粘膜病変や神経病変をおこしうる全身性炎症性疾患であり、発症には連鎖球菌などの感染をきっかけに惹起される免疫学的機序が関与すると推定されている。急性期は好中球の機能亢進による組織障害が主体であり、これを反映する症状である口腔内アフタ、浅い外陰部潰瘍、針反応陽性などが共通にみられる。末梢血では好中球増加、CRP 上昇、血沈亢進などが高率にみられる¹⁾²⁾。

皮膚症状としてはベーチェット病では結節性紅斑様皮疹がみられ、その病理所見は隔壁性脂肪織炎であり、真皮および皮下脂肪織の毛細血管および中血管周囲への白血球浸潤や壊死性血管炎がみられる。一方、スイート病では有痛性隆起性紅斑が顔、頸部、体幹上半分、上肢などにみられる。病理像は真皮浅層への成熟好中球の密な浸潤で、上皮は保たれ、血管炎の所見は示さない。紅斑の予後は良好で、通常は瘢痕を残さず治癒するが、約 20～30% に紅斑の再発がみられる。

合併する眼疾患はベーチェット病ではぶどう膜炎、スイート病では強膜炎・結膜炎が多いとされる。

神経ベーチェット病の臨床所見

ベーチェット病患者の 10～25% に脳炎や髄膜炎などの神経症状がみられ、神経ベーチェット病と呼ばれる。20～30 歳代に発症することが多く、男女比は 3.4 : 1 と男性に多い。皮膚粘膜症状が先行することが多いが、症例によっては神経症状が先行することもある。障害される好発部位は基底核、視床、脳幹(とくに上部、腹側部)などで、中心になる症状は両側の錐体路症状であり、感覚障害はめだたない。他に頭痛、眼球運動障害、眼振、顔面神経麻痺、構音・嚥下障害、失調症状などもみられる。また高率に精神症状をとめない、記憶障害、うつ症状、被害妄想、多幸、注意力欠如、実行力の欠如、無抑制、無関心などがめだつ。神経症状は新たな中枢神経系の急性炎症の再発がなくても徐々に進行することがある(約 10～30%、慢性進行型)。男性に多く(90% 以上)、human leukocyte antigen (HLA)-B51 陽性率も高く(後述)、喫煙(90%

以上)とともに疾患の危険因子とされる³⁾。

頭部 MRI では上記の好発部位に T₂強調画像や FLAIR で高信号がみとめられ、活動期には造影剤により増強される。拡散強調画像でも高信号を呈することもあるが、一方で等信号を呈することも多い。また異常所見は回復期には消褪することが多く、浮腫によるところが大きいと考えられている。慢性進行型では第三脳室の拡大と脳幹・小脳・大脳の萎縮がめだってくる。

髄液ではしばしば細胞増加と蛋白増加がみられる。Interleukin (IL)-6 も増加し、とくに慢性進行型では数カ月にわたって 20pg/ml 以上の高値を示すことが報告されている³⁾。

神経スイート病の臨床所見

スイート病でも脳炎や髄膜炎を発症することがあり、神経スイート病と呼ばれる(Table 1)。神経スイート病の男女比は 1.5 : 1 で、多くが 30～60 代に発症する。神経症状は頭痛、意識障害、てんかん、眼球運動障害、項部硬直、記憶障害、構音障害、片・両麻痺、精神障害、失調、不随意運動(頻度順)など様々である。脳炎では大脳皮質、大脳白質、小脳をふくめ、中枢神経の様々な部位に左右非対称・散在性に、それほど頻度の差がなく病巣が出現する⁴⁾。

脳炎の病巣は MRI では T₂ FLAIR で高信号を呈することが多く、症状の消失にとめない信号異常も消滅することが多い。造影剤による増強効果は約半数でみられる。

髄液検査では 150mg/dl 以下の蛋白増加と 150/μl 以下の細胞増多を示す例が多い。IL-6, IL-8, interferon (IFN)-γ などの増加が示されている⁵⁾。

疾患の病態

神経ベーチェット病でも神経スイート病でも病理所見の主体は小静脈中心の血管周囲への好中球、Tリンパ球、マクロファージなどの浸潤であり、前者でも破壊性病変は比較的軽度であるが、一部に壊死性血管炎もみられ、慢性進行型では組織破壊の程度が増す。一方、神経スイート病では壊死性血管炎はみられず、慢性進行型に移行することはないと考えられ、組織破壊像が概して軽微にとどまる¹⁾⁶⁾。

Table 1 神経スイート病 (neuro-sweet disease ; NSD) の診断基準 文献4) より引用.

(1) 神経学的特徴	ステロイド全身投与が著効するか、または自然寛解するが、しばしば再発する脳炎または髄膜炎で、通常は38℃以上の発熱を伴う
(2) 皮膚学的特徴	a) 顔面、頸部、上肢、体幹上半部に好発する有痛性または圧痛を伴う紅斑性皮疹あるいは結節 b) 真皮への好中球優位細胞浸潤があり、壊死性血管炎を伴わず、表皮は保たれる
(3) その他の特徴	a) ベーチェット病にみられる血管炎・血栓を伴う皮膚症状は呈しない b) ベーチェット病にみられる典型的ぶどう膜炎はみられない
(4) HLA 相関	a) HLA-Cw1 または B54 陽性 b) HLA-B51 陰性
probable NSD : (1) (2) (3) 全項目	
possible NSD : (2) または (4) のいずれか、および (3) の a) または b) のいずれかを満たす症例で、何らかの神経症状・徴候を呈するものただし、神経症状・徴候を説明できる他の神経疾患 (神経ベーチェット病を除く) が無いこと	

Table 2 神経スイート病 (NSD) の HLA.

	対照	ベーチェット病	スイート病	Probable NSD
A 26	19/90 例 (21%)	18/49 例* (37%)	2/28 例 (7%)	3/18 例 (17%)
B 51	15/90 例 (17%)	25/49 例** (51%)	3/21 例 (14%)	6/35 例 (17%)
B 54	13/90 例 (14%)	4/49 例 (8%)	10/21 例** (48%)	26/35 例 (74%) ** †
Cw1	25/90 例 (28%)	5/49 例 (10%)	10/21 例 (48%)	23/27 例 (85%) ** ‡

** : 対照に対し, p<0.01 * : 対照に対し, p<0.05

‡ : スイート病に対して, p<0.01 † : スイート病に対して, p<0.05

症例は全て日本人で、対照、スイート病、ベーチェット病の数値は Mizoguchi らの文献8) より引用

ベーチェット病では HLA-B51 が高率であり、とくに神経ベーチェット病では 75% 以上、慢性進行型では 90% 以上といわれている。また、ベーチェット病では A26 も有意に陽性率が高いとされる¹³⁾⁷⁾。一方、スイート病では HLA-B54 および Cw1 が高率であり、神経症状を有する例ではさらに高率である⁴⁾⁸⁾。したがっていずれの疾患でも神経系に病巣ができるメカニズムへの HLA の直接的な関与が示唆される (Table 2)。

Mizuki ら⁹⁾はベーチェット病における全ゲノムの網羅的相関解析にて IL-23 受容体遺伝子、IL-12 受容体遺伝子、および IL-10 遺伝子 (プロモーター領域) の変異が疾患と強い相関をもつことを突き止め、これらの受容体のリガンドに対する易刺激性亢進および IL-10 の発現量低下が病態に関与している可能性を示唆した。すなわち、病因抗原の提示を受けたナイーブ T リンパ球から IL-23 受容体をもつ Th17 リンパ球と IL-12 受容体をもつ Th1 リンパ球が分化し、前者が IL-6 や tumor necrosis factor (TNF)-αなどを放出して好中球の活性化をうながし、後者が IFN-γなどを放出して HLA-B51 や A26 をもつ細胞障害性 T リンパ球を活性化して過剰な免疫反応を惹起すると想定している⁷⁾⁹⁾。一方、スイート病で細胞障害性 T リンパ球が HLA-B54 および Cw1 を有しているばあいには過剰な免疫反応が惹起されず、好中球の機能亢進のみにとどまるという可能性も考えられる。なお、これらの HLA は好中球の活性化への直接的な関与も示唆されている。

診 断

神経ベーチェット病と神経スイート病には今のところ特異的診断マーカーはなく、上記の臨床的特徴や危険因子である HLA などを参考にして診断される。前述の IL-23 受容体遺伝子、IL-12 受容体遺伝子、IL-10 遺伝子の変異との相関は病態解明に寄与するだけでなく、その詳細が明らかになれば神経症状が先行したベーチェット病を診断する際にも有用になると思われる。これらの遺伝子変異との相関がスイート病でも共通してみられるかは興味深いところであり、同じく神経スイート病の診断にも寄与する可能性がある。

治 療

好中球の機能亢進が主体をなす病初期では両疾患ともステロイドを中心に治療が進められる。神経スイート病ではステロイドの全身投与が著効することが多く、自然寛解することもあり、後遺症は蓄積しにくい⁴⁾。一方、再発例も約 4 割と多く、ステロイド漸減中に再発する症例も少なからずあり、好中球制御のために colchicine や抗ハンセン病薬の dapsone/diaphenylsulfone がステロイドと併用される¹⁰⁾。

慢性進行型神経ベーチェット病ではステロイドによる再発予防は副作用の点で推奨されず、methotrexate の少量パルス

療法 (7.5~15mg/週, 2年後に漸減) が有効であるとされている。また, これらの治療に抵抗性の症例に対しては infliximab を中心とした TNF- α モノクローナル抗体併用の有効性も数多く報告されてきている。その他に cyclophosphamide hydrate の静脈内投与, azathioprine, mycophenolate mofetil など様々な免疫抑制薬の試みの報告がある。これらの薬剤の作用機序については今後の研究の進展が待たれる¹⁾³⁾。

※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-Behçet's disease: epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204.
- 2) Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-556.
- 3) 廣畑俊成. ベーチェット病の分子標的と制御. *最新医学* 2010;65:59-64.
- 4) Hisanaga K, et al. Neuro-Sweet disease: Clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 5) Kimura A, et al. Longitudinal analysis of cytokines and chemokines in the cerebrospinal fluid of a patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephalomyelitis. *Int Med* 2008;47:135-141.
- 6) Kokubo Y, et al. Neuro-Sweet disease: report of the first autopsy case. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:997-1000.
- 7) 水木信久. 感受性遺伝子からみたベーチェット病の発症機序. *眼科* 2011;53:317-336.
- 8) Mizoguchi M, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1988;124:1069-1073.
- 9) Mizuki N, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:703-706.
- 10) Fukae J, et al. Successful treatment of relapsing neuro-Sweet's disease with corticosteroid and dapsone combination therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:910-913.

Abstract

Neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease

Kinya Hisanaga

Department of Neurology, Miyagi National Hospital

Behçet disease and Sweet disease are multisystem inflammatory disorders involving mucocutaneous tissue as well as nervous system (neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease). Pathological findings in the encephalitis are chiefly perivascular cuffing of small venules by neutrophils, T lymphocytes, and macrophages. Destruction of the brain substrates is mild in neuro-Sweet disease compared with that of neuro-Behçet disease, especially that of chronic progressive subtype. HLA (human leukocyte antigen)-B51 is frequently positive in neuro-Behçet disease, and the frequencies of HLA-B54 and Cw1 in neuro-Sweet disease are significantly higher than not only those in Japanese normal controls but also those in patients with these diseases without nervous complications. These HLA types are considered as risk factors which are directly associated with the etiology of these diseases. Prednisolone is usually used for the treatment of acute phase of both diseases. Methotrexate and infliximab are administered to patients with the chronic progressive type of neuro-Behçet disease. Colchicine and dapsone are prescribed to prednisolone-dependent recurrent cases of neuro-Sweet disease.

(*Clin Neurol* 2012;52:1234-1236)

Key words: neuro-Behçet disease, neuro-Sweet disease, human leukocyte antigen, cytotoxic T lymphocyte