

## 症例報告

## 可溶性 IL-2 受容体値が疾患活動性と相関した神経 Sweet 病の 1 例

温井 孝昌<sup>1)\*</sup> 高嶋修太郎<sup>1)</sup> 田口 芳治<sup>1)</sup>  
 道具 伸浩<sup>1)</sup> 小西 宏史<sup>1)</sup> 田中耕太郎<sup>1)</sup>

要旨：症例は 76 歳の男性である。発熱，意識障害で入院した。髄液検査で単核球優位の細胞増多，蛋白上昇をみとめたが，感染症，膠原病，悪性疾患はみとめなかった。頭部 MRI で斜台，頸椎に過形成性骨髄をみとめ，骨髓血で T 細胞受容体遺伝子再構成をみとめた。血中可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R)，MPO-ANCA が高値であった。経過中に両下肢の紅斑が出現し，皮膚生検，HLA タイピングから神経 Sweet 病と診断した。ステロイドが著効したが，漸減中に再発し，シクロスポリンの併用で軽快した。治療後に sIL-2R，MPO-ANCA は正常化し，頭部 MRI 上の斜台の骨髄過形成の所見も改善した。

(臨床神経 2014;54:876-881)

Key words：神経 Sweet 病，骨髄過形成，可溶性 IL-2 受容体，MPO-ANCA，T 細胞受容体遺伝子再構成

## はじめに

Sweet 病は発熱および，顔面や四肢の痛性紅斑を特徴とする全身性炎症性疾患である。紅斑は真皮に好中球の浸潤をみとめるが，血管炎をともなわない<sup>1)</sup>。病態としては感染症などを契機として好中球が活性化され，皮膚を主体として肺，腎など様々な臓器に好中球浸潤による無菌性炎症性病変を呈する。なかでも中枢神経症状としてステロイドが著効する髄膜脳炎を呈するばあいがあり，Hisanaga ら<sup>2)</sup>はその臨床的特徴をまとめ，神経 Sweet 病として報告している。われわれは血清中の可溶性 IL-2 受容体 (sIL-2R) 値が疾患活動性と相関した神経 Sweet 病の 1 例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：76 歳，男性

主訴：意識障害，発熱

既往歴：71 歳 高血圧，75 歳 帯状疱疹。

家族歴：類症者なし。

嗜好歴：喫煙 30 本/日を 40 年間。飲酒 日本酒 1 合/日。

現病歴：2010 年 7 月下旬に両眼周囲痛に引き続き発熱，咽頭痛，後頭部痛が出現した。近医で副鼻腔炎，眼周囲の蜂窩織炎と診断され抗菌薬で改善したが，8 月中旬にふたたび 38°C の発熱が出現し自室で放尿するなどの異常行動が出現したため当院に入院した。

入院時身体所見：体温 38.8°C，脈拍 114/分 (整)，血圧 140/83 mmHg，SpO<sub>2</sub> 95% (室内気)。左前頸部にリンパ節腫

大あり。皮疹はなし。意識は JCS 30 で質問に頷くが指示は入らなかった。瞳孔は 3 mm で左右同大，対光反射は正常。腕落下試験，膝立て試験で麻痺はみとめなかった。深部腱反射は正常で，右 Chaddock 反射が陽性であった。項部硬直，Kernig 徴候をみとめた。

検査所見：入院時血液検査では白血球 13,230/ $\mu$ l，CRP 5.75 mg/dl と高値であったが，プロカルシトニンは陰性であった。生化学では  $\gamma$ GTP 117 IU/l で，凝固系では D-dimer 5.1  $\mu$ g/ml と高値であった。ウイルス検査では EBV，VZV，CMV は既感染パターンで，HIV 抗体，アスペルギルス抗原やカンジダ抗原は陰性であった。免疫系は sIL-2R 2,019 U/ml，MPO-ANCA 85EU (正常値 sIL-2R 122~496 U/mL，MPO-ANCA 0~19 EU) と上昇していた。髄液検査では細胞数 102/ $\mu$ l (単核球 79%，多核球 21%)，蛋白 107 mg/dl，糖 62 mg/dl (血糖 127 mg/dl)，IgG index 0.75，オリゴクローナルバンド 陰性，一般細菌，真菌，抗酸菌の培養はすべて陰性，HSV-DNA 陰性で，細胞診は Class I であった。頭部造影 MRI (Fig. 1A, B) では両側大脳白質に陳旧性虚血性病変をみとめる以外に脳病変はなかったが，T<sub>1</sub> 強調画像で斜台や頸椎椎体が低信号であった。骨シンチでは頸椎や腰椎に軽度の集積をみとめたが，変形性脊椎症として矛盾しなかった。胸部 CT で上縦隔リンパ節腫大 (Fig. 1C) をみとめ，Ga シンチ (Fig. 1D) で上縦隔に集積をみとめた。

入院後経過 (Fig. 2)：無菌性髄膜脳炎と診断し，ヘルペス脳炎も考慮しアシクロビル 1,500 mg/日を開始した。意識障害は JCS 1 と改善したが，37°C 前半の発熱が持続し，CRP は 9.0 mg/dl 前後で推移した。両下肢の痛性紅斑 (Fig. 3A) が出現したが，約 14 日で自然消退した。上縦隔リンパ節腫大が

\*Corresponding author: 富山大学附属病院神経内科 [〒 930-0152 富山市杉谷 2630]

<sup>1)</sup> 富山大学附属病院神経内科

(受付日：2013 年 2 月 26 日)

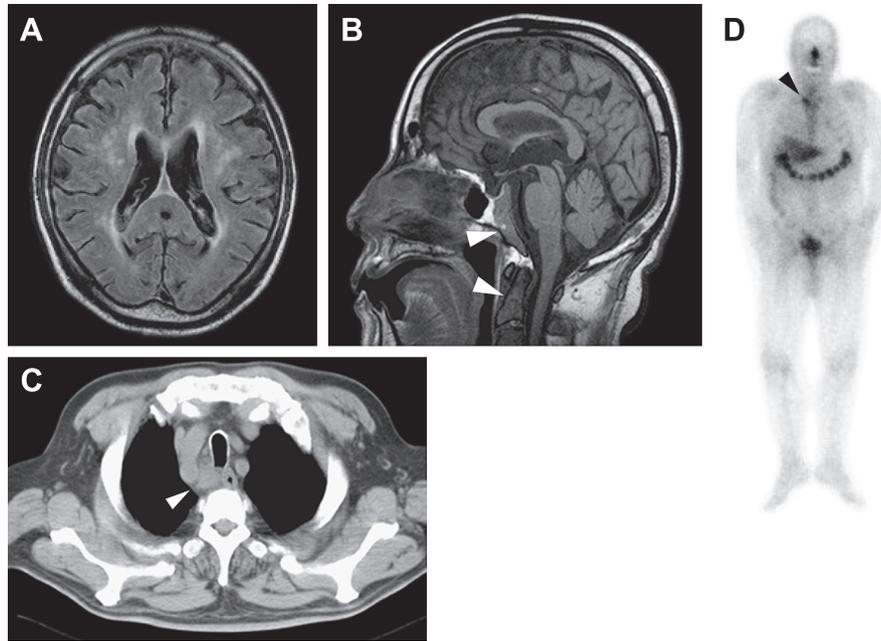


Fig. 1 Imaging tests on admission.

A: FLAIR image of brain MRI (axial view, 1.5 T; TR, 9,000 ms; TE, 119 ms) showing white matter leukoaraiosis. B: T<sub>1</sub>-weighted-image (sagittal view, 1.5 T; TR, 665 ms; TE, 14 ms) showing low-intensity lesions in the clivus and cervical vertebra (arrowheads). C: CT image of the chest showing mediastinal lymph node enlargement (arrowhead). D: Gallium scintigraphy showing a lesion with increased uptake in the upper mediastinum (arrowhead).

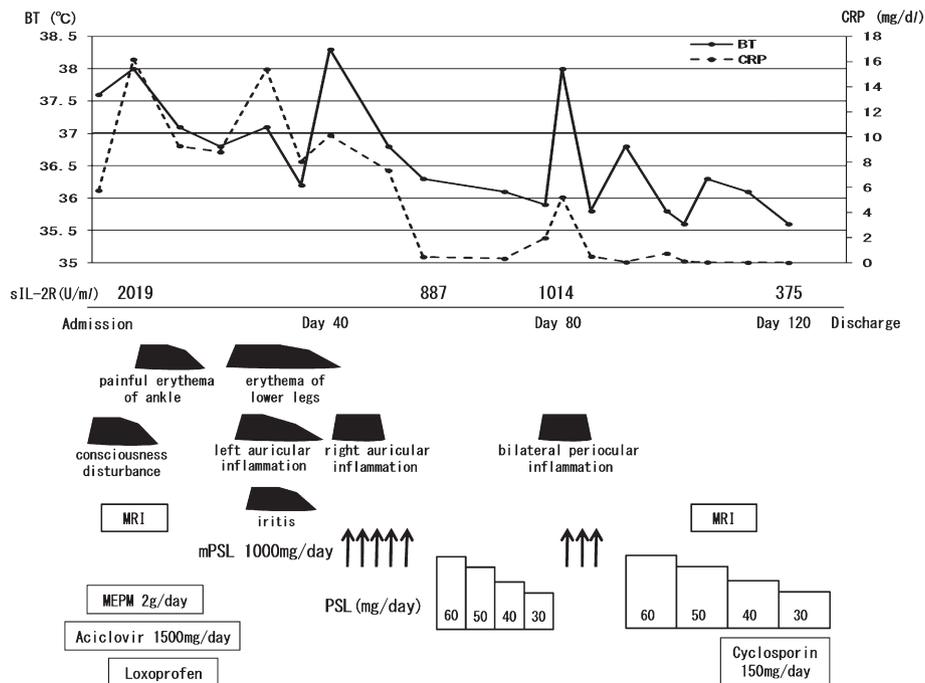


Fig. 2 Clinical course.

The patient was admitted to the hospital with fever and disturbance of consciousness. Laboratory tests showed increased levels of C-reactive protein and the soluble IL-2 receptor. He then experienced bilateral auricular inflammation and painful erythema in the ankle. Although steroid therapy was effective, his symptoms returned during tapering of the steroid dose. By adding cyclosporine, the prednisolone dose could be reduced without symptom relapse. The patient's C-reactive protein and soluble IL-2R levels decreased to normal.

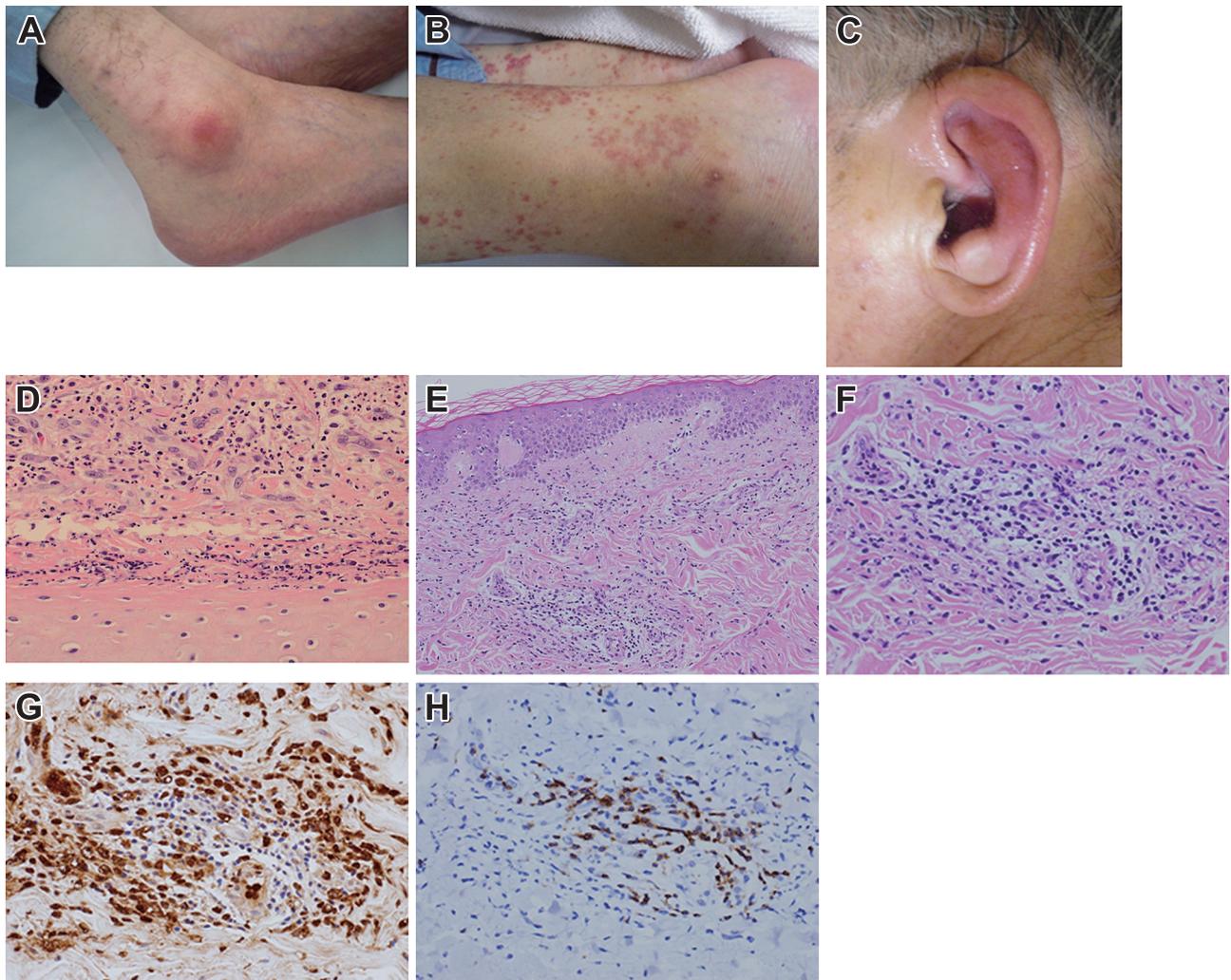


Fig. 3 Skin lesions and histological findings.

A: Painful erythema of the ankle. B: Erythema of the lower legs. C: Auricular inflammation. D: Microscopic image of the auricular lesion. HE stain,  $\times 400$ . Inflammatory cell infiltration of the dermis and perichondrium. There are no inflammatory cells in the cartilage. Infiltrated cells consist mainly of neutrophils. E: Microscopic image of the erythema of the lower legs. HE stain,  $\times 100$ . Inflammatory cells infiltrate the dermis. F: Microscopic image of the erythema of the lower legs. HE stain,  $\times 400$ . Inflammatory cells mostly infiltrate perivascular lesions. There are no signs of necrotizing vasculitis and intravascular lymphomatosis. G: Myeloperoxidase immunostaining of the skin lesions,  $\times 400$ . Infiltrated cells consist mainly of neutrophils. H: CD3 immunostaining of the skin lesions,  $\times 400$ , T cells infiltrate perivascular lesions.

あり Ga シンチで集積をみとめたこと、斜台、頸椎に過形成性骨髄の所見があり、sIL-2R が高値であったことから悪性リンパ腫をうたがった。骨髄血の遺伝子検査で T 細胞受容体  $\beta$  鎖の遺伝子再構成をみとめた。IgH 遺伝子再構成はなかったことから、T 細胞の単クローン性増殖がうたがわれた。しかし、骨髄生検で悪性所見はみとめなかった。その後上縦隔リンパ節腫大は自然消退し、FDG-PET でもリンパ節への集積はみとめなかった。その後両下肢の紅斑 (Fig. 3B)、両側耳介炎 (Fig. 3C)、虹彩炎が出現し、CRP 15.39 mg/dl と上昇した。血管炎症候群、再発性多発軟骨炎、ベーチェット病、神経 Sweet 病などをうたがい、皮膚生検、耳介生検をおこなった。

耳介生検 (Fig. 3D) では耳介軟骨膜に好中球主体の細胞浸潤がみられたが、軟骨の破壊はなかった。紅斑の皮膚生検 (Fig. 3E~H) では真皮表層や血管周囲に好中球や T リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤をみとめたが、壊死性血管炎や悪性所見はなかった。HLA タイピングでは Cw1 陽性、B51 陰性であった。以上より、Hisanaga らの診断基準<sup>3)</sup>にしたがい、本例を神経 Sweet 病と診断した。ステロイドパルス療法を 5 日間施行した。耳介炎は消退し CRP は陰性化した。血清中 sIL-2R は 887 U/ml に低下した。プレドニゾロン 60 mg/日を開始し 1 週間で 10 mg/日ずつ漸減したが、30 mg/日の時点で左下眼瞼に発赤が出現し、CRP 5.21 mg/dl、sIL-2R 1,014 U/ml とふた

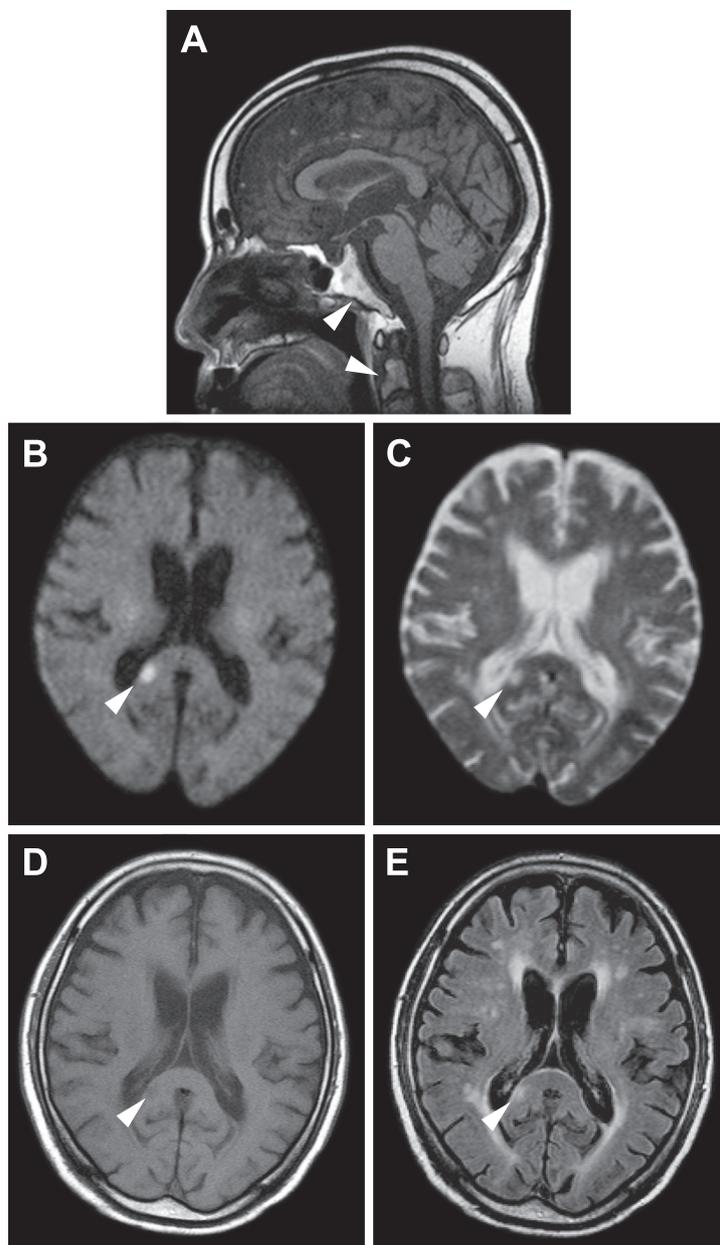


Fig. 4 Brain MRI on discharge.

A: T<sub>1</sub>-weighted-image (sagittal view, 1.5 T; TR, 513 ms; TE, 12 ms). Low-intensity lesions in the clivus and cervical vertebra (arrowheads) are decreased in comparison to those seen on admission. B–E: Diffusion-weighted-image (B; axial view, 1.5 T; TE, 100 ms; b = 1,000 sec/mm<sup>2</sup>), apparent diffusion coefficient mapping (C; axial view, 1.5 T; TE, 100 ms; b = 0 sec/mm<sup>2</sup>), and FLAIR image (E; axial image, 1.5 T; TR, 9,000 ms; TE, 119 ms) reveal a high-intensity lesion in the right splenium of the corpus callosum. This lesion exhibits low intensity on T<sub>1</sub>-weighted-images (D; axial view, 1.5 T; TR, 513 ms; TE, 12 ms).

たび上昇した。Sweet 病の再発と考えるとステロイドパルス療法を3日間施行し、発赤は消失しCRPは陰性化した。プレドニゾロン 50 mg/日 で再開し、10日 で 5 mg/日 ずつ漸減して 40 mg/日 の時点でシクロスポリン 150 mg/日 を追加し、症状の再発はなく退院した。退院時、sIL-2R 375 U/ml と正常範囲

内であった。退院前に施行した頭部MRI (Fig. 4A~E) では、入院時にみられた斜台、頸椎のT<sub>1</sub>強調画像での低信号は改善していたが、右脳梁膨大部にADC上昇をともない、拡散強調画像、FLAIR画像で高信号、T<sub>1</sub>強調画像で低信号を示す新規病変をみとめた。

## 考 察

本例は高熱をとともう無菌性髄膜炎で発症し、その後も炎症反応が持続し耳介、下腿に紅斑が出現した。Behçet 病にみられる血栓性静脈炎はみとめず、皮疹の組織学的検討では真皮への好中球優位の細胞浸潤はあるが壊死性血管炎はなかった。また HLA B51 陰性、Cw1 陽性でステロイドが著効したことから Hisanaga らの診断基準を満たしたため、本例を神経 Sweet 病 (probable) と診断した。通常、神経 Sweet 病では皮疹が神経症状に先行する。本例では神経症状が先行したが、Hisanaga らの報告<sup>3)</sup>でも神経症状が先行した症例がある。Sweet 病の皮疹は数週から数ヶ月で自然消退するとされている。本例の紅斑はいずれも約 2 週間で消退しているが、経過中に投与されたロキソプロフェンやベタメタゾン軟膏の効果も考えられる。本例は虹彩炎を合併し、Behçet 病を完全には否定できないが、Sweet 病でも眼合併症のある 20 例中 2 例に虹彩炎を併発したとする報告がある<sup>4)</sup>。鑑別診断に神経 Behçet 病が挙げられる。しかし、本例は Behçet 病に特徴的な皮膚所見や眼所見がなく、組織学的に壊死性血管炎をみとめないことや、高齢で発症し、神経学的後遺症がなかった点から否定的である。悪性リンパ腫を背景に Sweet 病を発症する例もあり<sup>5)6)</sup>、悪性リンパ腫の鑑別も重要である。斜台や頸椎椎体の T<sub>1</sub> 強調画像低信号は骨髄過形成の所見であり、骨髄増殖性疾患や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 投与後でもみられる<sup>7)</sup>。Sweet 病では血中の G-CSF が高値であることが発症に関与しているとされている<sup>8)</sup>。また骨髄生検では骨髄球系の細胞増加のみで悪性所見はなく、病変は治療後に改善していたことから、本例では Sweet 病に関連して骨髄過形成を呈したと考えられる。

Sweet 病と縦隔リンパ節腫大の関連を示す報告はないが、リンパ節腫大は自然消退し FDG-PET でもリンパ節への集積はなく、悪性リンパ腫は否定的と考えた。T 細胞受容体遺伝子再構成は悪性リンパ腫を示唆する所見だが、活性化 T 細胞が関与する自己免疫疾患でも陽性となることがある<sup>9)10)</sup>。Sweet 病の発症に T 細胞依存性の細胞性免疫反応やサイトカインの関与が推定されており<sup>11)</sup>本例でも病態に関連して T 細胞受容体の遺伝子再構成をみとめた可能性はあるものの、Sweet 病での報告はなく本症例での意義は明らかでない。

本例は sIL-2R 2,019 U/ml と高値で治療後に 887 U/ml と低下したが、症状の再燃にとともない 1,014 U/ml と再上昇していることから、sIL-2R 値と病勢の関連が示唆される。sIL-2R は抗原刺激を受けたリンパ球が発現する IL-2 受容体 α 鎖 (CD25) が血中に遊離したものであり、活性化リンパ球が増殖する病態で上昇する。Sweet 病の皮膚病変部に CD25 陽性の活性化 T 細胞が集簇することが報告され<sup>12)</sup>、Sweet 病で sIL-2R が高値を示す可能性が考えられる。しかし、本例は神経 Sweet 病の診断基準を満たすが、骨髄球系細胞の腫瘍性増殖の合併を完全には否定できない。われわれが検索した範囲では Sweet 病と sIL-2R の関連を示す報告はないため、sIL-2R 高値の意義については症例を蓄積して検討する必要がある。本例では髄

液で遺伝子再構成や細胞表面マーカーの解析をおこなっていないが、髄液中の sIL-2R が 104 U/ml と高値であり、中枢神経系に活性化 T リンパ球が存在していたことが示唆される。

また本例では MPO-ANCA が 85 EU と高値であった。Sweet 病の皮膚病理で血管炎の所見をみとめる例があり<sup>13)</sup>、白血球破砕性血管炎の初期変化像とする説や好中球からの遊離物質による二次的な血管炎が想定されている。本例の皮膚生検では壊死性血管炎の所見はみとめなかったが、脳病変や髄膜炎については血管炎の関与が否定できず、Sweet 病でも抗好中球抗体により血管炎が惹起される可能性がある。

神経 Sweet 病は頭部 MRI で様々な部位に病変が出現する<sup>3)</sup>。病変は T<sub>1</sub> 強調画像で低信号、拡散強調画像や T<sub>2</sub> 強調画像、FLAIR 画像で高信号を呈し、ADC 値は低下と上昇が混在するが急性期脳梗塞のような著明な低下はない<sup>14)</sup>。本例は症状再発後に右脳梁膨大部に新規病変が出現した。MRI 上、ADC 上昇をとともない、拡散強調画像、FLAIR 画像で高信号、T<sub>1</sub> 強調画像で低信号を呈しており、発症約 2 年後の頭部 MRI で病変が縮小していたことから神経 Sweet 病による脳実質病変と考えられる。

神経 Sweet 病ではステロイドが著効するが、投与法は確立していない。初期治療後のステロイドの漸減により再燃する例も散見される<sup>15)</sup>。本例はステロイドパルス後にプレドニゾン 60 mg/日を開始し 10 mg/週で漸減したが、30 mg/日の段階で症状が再燃した。再燃時にはステロイドが増量されるが、ステロイドのみで再発を抑制できないばあいにコルヒチン<sup>3)</sup>やダブソン<sup>16)17)</sup>の併用が有効とされる。また Sweet 病ではシクロスポリンの有効性も報告されている<sup>18)</sup>。本例では T リンパ球の単クローン性増殖がうたがわれ、また、使用経験が多いのでシクロスポリン 2 mg/kg/日を併用した。シクロスポリン追加後に再発はなく、シクロスポリンが有効であったと考えられた。

本例のように無菌性髄膜炎で経過中に皮疹が出現するばあい、神経 Sweet 病をうたがいが皮膚生検や HLA タイピングをおこなうことが重要である。また本例では骨髄過形成や骨髄血で T 細胞受容体遺伝子再構成がみられ、血中の sIL-2R や MPO-ANCA が高値であった。これらの検査所見が Sweet 病の病態と関連している可能性があり、今後症例を蓄積する必要がある。

謝辞：免疫染色を実施していただいた富山大学病理診断学講座、野本一博先生に深謝いたします。

※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) Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Br J Dermatol* 1964;76:349-356.
- 2) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-Sweet disease": benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. *Arch Neurol* 1999;56:1010-1013.

- 3) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease: clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 4) Gottlieb CC, Mishra A, Belliveau D, et al. Ocular involvement in acute febrile neutrophilic dermatosis (Sweet syndrome): new cases and review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2008; 53:219-226.
- 5) 為政大幾, 堀尾 武, 朝田康夫. Sweet 症候群様の症状で発症した悪性リンパ腫の 1 例. *皮膚* 1992;34:333-340.
- 6) Cohen PR, Talpaz M, Kurzrock R. Malignancy-associated Sweet's syndrome: review of the world literature. *J Clin Oncol* 1988;6:1887-1897.
- 7) Hanrahan CJ, Shah LM. MRI of spinal bone marrow: part 2, T1-weighted imaging-based differential diagnosis. *AJR Am J Roentgenol* 2011;187:1309-1321.
- 8) Kawakami T, Ohashi S, Kawa Y, et al. Elevated serum granulocyte colony-stimulating factor levels in patients with active phase of sweet syndrome and patients with active behcet disease: implication in neutrophil apoptosis dysfunction. *Arch Dermatol* 2004;140:570-574.
- 9) 江崎一子. T 細胞クロナリティーとその異常. *最新医学* 6 月増刊号 1998;53:1369-1378.
- 10) Horai Y, Miyamura T, Takahama S, et al. Churg-Strauss syndrome associated with elevated levels of serum interleukin-5 and T cell receptor-C $\beta$  gene rearrangement. *Mod Rheumatol* 2011;21:76-78.
- 11) Cohen PR. Sweet's syndrome—a comprehensive review of an acute febrile neutrophilic dermatosis. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:34.
- 12) Alvaro T, Garcia del Moral R, Gomez-Morales M, et al. Immunopathological studies of Sweet's syndrome. *Br J Dermatol* 1991;124:111-112.
- 13) Ratzinger G, Burgdorf W, Zelger BG, et al. Acute febrile neutrophilic dermatosis: a histopathologic study of 31 cases with review of literature. *Am J Dermatopathol* 2007;29:125-133.
- 14) 山下謙一郎, 椎 裕章. 神経 Sweet 病. 神経 Sweet 病の画像診断と脳幹病変. *神経内科* 2006;64:132-135.
- 15) 野田和幸, 大熊泰之. 神経 Sweet 病. 神経 Sweet 病の薬物治療. *神経内科* 2006;64:136-140.
- 16) 柴田憲一, 立石貴久, 山崎 亮ら. ダブソンの併用により副腎皮質ステロイド薬の減量が可能になった神経 Sweet 病の 1 例. *臨床神経* 2010;50:257-261.
- 17) Fukae J, Noda K, Fujishima K, et al. Successful treatment of relapsing neuro-Sweet's disease with corticosteroid and dapsone combination therapy. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:910-913.
- 18) Sharpe GR, Leggat HM. A case of Sweet's syndrome and myelodysplasia: response to cyclosporine. *Br J Dermatol* 1992; 127:538-539.

**Abstract**

**A case of neuro-Sweet disease showing the close association between disease activity and levels of soluble IL-2 receptor**

Takamasa Nukui, M.D.<sup>1)</sup>, Shutaro Takashima, M.D.<sup>1)</sup>, Yoshiharu Taguchi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Nobuhiro Dougu, M.D.<sup>1)</sup>, Hirofumi Konishi, M.D.<sup>1)</sup> and Kortaro Tanaka, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>The Department of Neurology, Toyama University Hospital

A 76-year-old man was admitted to our hospital presenting with fever, redness and pain in both the periocular regions, and disturbance of consciousness. He had neck stiffness, and cerebrospinal fluid analysis suggested aseptic meningoencephalitis. Laboratory tests showed increased levels of C-reactive protein, soluble IL-2 receptor (sIL-2R) and MPO-ANCA. Magnetic resonance imaging revealed hyperplastic bone marrow in the clivus and cervical vertebra. Although T-cell receptor gene rearrangement was detected in the bone marrow blood, bone marrow biopsy of the ilium showed no malignant findings. Then he experienced bilateral auricular inflammation and painful erythema of the ankle. A leg skin biopsy demonstrated neutrophilic infiltration into the dermis with no signs of vasculitis. His HLA-type was defined as Cw1. He was subsequently diagnosed with neuro-Sweet disease. Intravenous administration of methylprednisolone (1,000 mg/day) for 5 days and subsequent oral intake of prednisolone (60 mg/day) improved his symptoms. When the prednisolone dose was reduced to 30 mg/day, his symptoms returned and a new lesion was detected in the splenium of the corpus callosum. Upon additional treatment with cyclosporine, the prednisolone dose could be reduced without symptom relapse; sIL-2R and MPO-ANCA levels also decreased to normal. The present case suggested that the activity of neuro-Sweet disease may be associated with myeloid hyperplasia, T-cell receptor gene rearrangement and the amounts of soluble interleukin-2 receptor and MPO-ANCA.

(*Clin Neurol* 2014;54:876-881)

**Key words:** neuro-Sweet disease, myeloid hyperplasia, soluble IL-2 receptor, MPO-ANCA, T-cell receptor gene rearrangement