

## 症例報告

Human leukocyte antigen (HLA)-B54, Cw1 を有し、  
脳生検により、神経好中球病がうたがわれた 1 例

中西 悦郎<sup>1)2)\*</sup> 澤村 正典<sup>1)</sup> 丸浜伸一郎<sup>1)</sup>  
山田 浩<sup>1)</sup> 金 剛<sup>1)</sup> 原田 清<sup>1)</sup>

要旨：症例は 72 歳女性である。2011 年 5 月下旬から亜急性に右片麻痺、失語症状が出現した。血液検査、脳脊髄液検査、<sup>18</sup>F-FDG-PET、頭部 MRI の結果から、血管内リンパ腫、悪性リンパ腫がうたがわれ、脳生検術が施行された。病理所見では悪性腫瘍を示唆する所見はなく、血管周囲腔を中心に好中球や組織球の浸潤をみとめた。ステロイド療法を施行したところ著効し、human leukocyte antigen (HLA) のタイピングで B54, Cw1 が判明した。皮膚所見に欠けるため神経 Sweet 病と確定はできないが、より包括的な概念である神経好中球病にあたることを考えた。疾患活動期の神経好中球病の脳組織所見の報告は少なく、貴重な症例と考え報告する。

(臨床神経 2015;55:13-17)

Key words：神経好中球病, 神経 Sweet 病, 神経 Beçhet 病

## はじめに

神経 Sweet 病と神経ベーチェット病は類縁疾患で、両者の鑑別が困難なこともあり、両者を包括した神経好中球病という診断概念が提唱されている<sup>1)2)</sup>。一般的にはステロイド療法が奏功し自然寛解をみとめることもある。神経病理学的には血管炎像を欠き、細静脈周囲・毛細血管周囲性の炎症細胞浸潤やグリオーシスの特徴とする<sup>3)~5)</sup>、とされているが、脳組織所見の報告は少ない。今回われわれは疾患活動期に脳生検を施行することができた神経好中球病の症例を経験したので、貴重な症例と考え報告する。

## 症 例

症例：72 歳，女性

主訴：意識障害

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧，パーキンソン病（Hoehn-Yahr III 度），脳梗塞（左後頭葉内側部）。

現病歴：2011 年 5 月下旬頃から亜急性に右片麻痺，失語，右同名半盲，右半側空間無視の症状が出現し，頭部 CT で左視床から側頭葉内側にかけて低吸収域をみとめたため，脳梗塞のうたがいで某病院神経内科入院となった。入院後，頭部 MRI を施行したところ，左中脳から視床，側頭葉，頭頂葉，後頭葉皮質下にかけて病変をみとめ，フォローの頭部 MRI で

は病変が増大傾向で，一部には斑状の造影効果もあったため，脳腫瘍のうたがいにて当院脳神経外科に紹介となった。血液検査，脳脊髄液検査，<sup>18</sup>F-FDG-PET，頭部 MRI 検査が施行された。脳外科入院後も意識障害は進行し病変も拡大傾向であった。諸検査から血管内リンパ腫あるいは悪性リンパ腫がうたがわれるため，同年 6 月下旬に駒井式 CT 定位脳手術装置をもちい，造影効果を有している左側脳室後角周囲の病変に対して定位脳手術による生検術が施行された。生検の結果，リンパ腫をふくめ悪性腫瘍を示唆する所見はなく，脳炎のうたがいにて当科紹介となった。

現症：身長 146 cm，体重 33.6 kg，体温 37.1°C，脈拍 83 回/分・整，血圧 143/90 mmHg，意識レベルは glasgow coma scale では E1V1M5，Japan Coma Scale では III-100 であった。一般身体所見では，胸部聴診上は問題なく，腹部所見も特記すべきものはなく，眼病変や皮疹もみとめなかった。神経学的所見では，瞳孔は正円であるが右 3.0 mm/左 2.5 mm と瞳孔不同をみとめ，対光反射も低下していた。表情の左右差はほとんどみとめなかった。筋トーンは四肢でやや亢進しており，左で優位であった。痛み刺激に対しては，右上下肢の反応が左にくらべて低下しており，動きも緩慢であった。腱反射は右で亢進しており，Babinski 反射も右で陽性であった。

検査所見：血液検査では，血算，血液生化学，凝固機能，甲状腺機能，免疫学的検査，ANCA，各種自己抗体（抗核抗体，抗 SS-A 抗体，抗 SS-B 抗体，抗 RNP 抗体，抗 Ds-DNA 抗体，抗 CLβGP1 抗体，免疫複合体），ビタミン，プロカルシトニ

\*Corresponding author: 静岡県立総合病院神経内科 [〒 420-8527 静岡県静岡市葵区北安東 4-27-1]

<sup>1)</sup> 静岡県立総合病院神経内科

<sup>2)</sup> 現：京都大学大学院医学研究科臨床神経学

(受付日：2013 年 3 月 29 日)

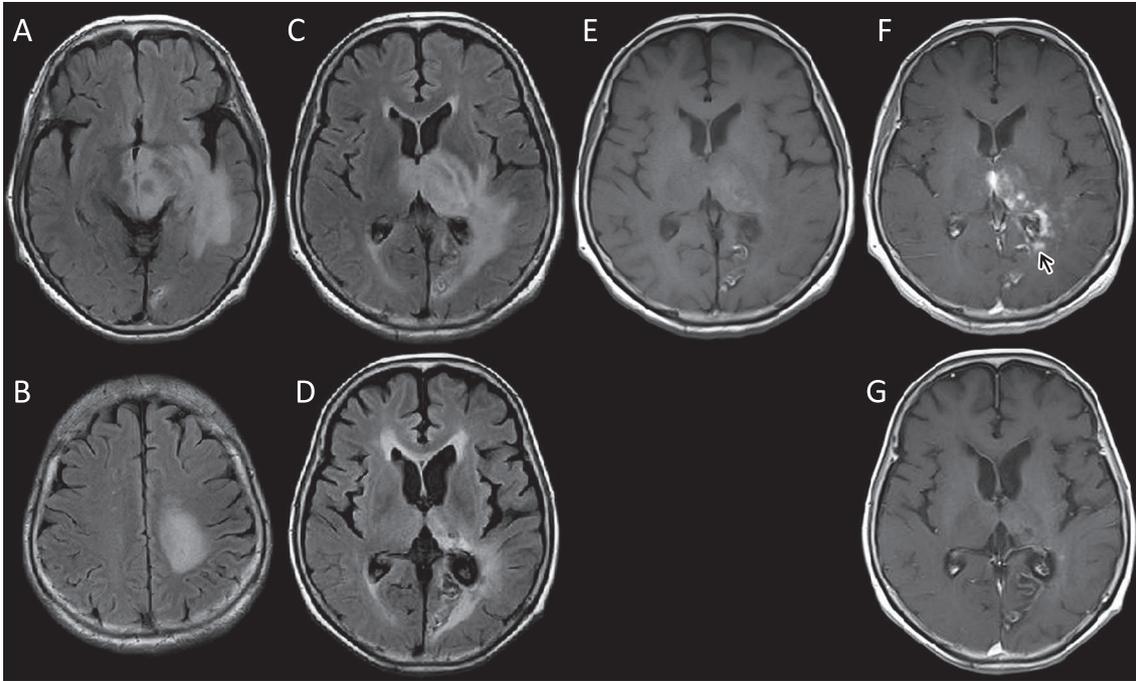


Fig. 1 Cephalic MRI findings before and after treatment.

A: Fluid attenuated inversion recovery imaging (Axial, 3.0 T; TR 12,000 ms, TE 91 ms). B: Fluid attenuated inversion recovery imaging (Axial, 3.0 T; TR 12,000 ms, TE 91 ms). C: Fluid attenuated inversion recovery imaging (Axial, 3.0 T; TR 12,000 ms, TE 91 ms). D: Fluid attenuated inversion recovery imaging (Axial, 3.0 T; TR 12,000 ms, TE 86 ms). E: T<sub>1</sub> weighted imaging (Axial, 3.0 T; TR 680 ms, TE 8.6 ms). F: Gadolinium enhanced T<sub>1</sub> weighted imaging (Axial, 3.0 T; TR 680 ms, TE 8.6 ms). G: Gadolinium enhanced T<sub>1</sub> weighted imaging (Axial, 3.0 T; TR 680 ms, TE 8.6 ms). (A, B, C, E, F) Before treatment. On fluid attenuated inversion recovery imaging (FLAIR), high signal intense lesions were detected in the midbrain, bilateral thalami and left temporal/parietal/occipital lobes. Contrast-enhanced T<sub>1</sub>WI with gadolinium showed patchy or striated enhancement effects involving the midbrain and thalami. Similarly, enhancement effects were observed in the white matter adjacent to lateral region of the left lateral ventricle. The arrow shows the biopsy cite. Furthermore, old infarction was noted in the medial region of the left occipital lobe. (D, G) After treatment. The lesion with enhancement effects had disappeared, and the areas with a high signal intensity on FLAIR were also markedly reduced.

ン、β-D グルカン、HIV、梅毒、肝炎ウイルス、ACE、sIL-2、β2-MG の検査をおこない、核の左方移動 (白血球 7,700/μl ; 好中球 78.1%、リンパ球 15.2%、単核球 4.3%、好酸球 2.3%、好塩基球 0.1%) と CRP の軽度高値 (3.36 mg/dl) 以外は特記所見をみとめなかった。炎症反応の高値は誤嚥性肺炎の治療中であり、誤嚥性肺炎による可能性も否定はできなかった。抗 APQ4 抗体の測定も施行したが陰性であった。脳脊髄液検査では、血球数、糖、蛋白、アルブミン、LDH、Cl、ACE、IgG、オリゴクローナルバンド、HSV、VZV、EBV、CMV、トキソプラズマ、クリプトコッカス、抗酸菌に関して検査をおこなったが、単核球優位の軽度の細胞数の増加 (細胞数 10/mm<sup>3</sup>、単核球 10/mm<sup>3</sup>、多核球 0/mm<sup>3</sup>) と軽度の蛋白の増加 (61 mg/dl) をみとめる以外特記所見をみとめなかった。髄液細胞診でもとくに異常はみとめなかった。頭部 MRI では中脳から視床、側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質下にかけて拡散強調画像/T<sub>2</sub>WI/FLAIR で高信号領域をみとめ、ガドリニウム造影 T<sub>1</sub>WI (Gd 造影 T<sub>1</sub>WI) では、中脳、視床を中心に皮質下に拡がる斑状の造影効果のみとめた (Fig. 1A~C, E, F)。MR スペクトロスコ

ピー (MRS) では、コリンピークの上昇と N-アセチルアスパラギン酸ピークの軽度の低下と乳酸ピークをみとめた。<sup>13</sup>F-FDG-PET では Gd 造影 T<sub>1</sub>WI で造影効果を有した視床とその近傍の部位で集積が亢進し、周囲では集積が低下していた。また全身のその他の部位には悪性腫瘍を示唆する <sup>13</sup>F-FDG 集積の亢進はみとめなかった。脳組織所見は、血管周囲腔を中心に MPO(+) の好中球と CD68(+) の組織球、CD3(+) の small T-cell の浸潤をみとめ、少数の CD20(+) の small B-cell の混在をみとめた。また実質内には小膠細胞性小結節をみとめた。血管壁のフィブリノイド壊死や血栓形成などの血管炎を示唆する所見や、悪性腫瘍を示唆する所見はみとめなかった (Fig. 2A~E)。

臨床経過：誤嚥性肺炎の改善後、自己免疫学的機序を想定し、第 6 病日よりステロイドパルス療法を施行し、第 9 病日より後療法としてプレドニゾロン 30 mg/日の内服を開始した。第 12 病日に施行した頭部 MRI では病変は縮小し、ステロイド療法が奏功したものと考えた。造影効果を有する部位が残存していたため、第 16 病日より 2 クール目のステロイド

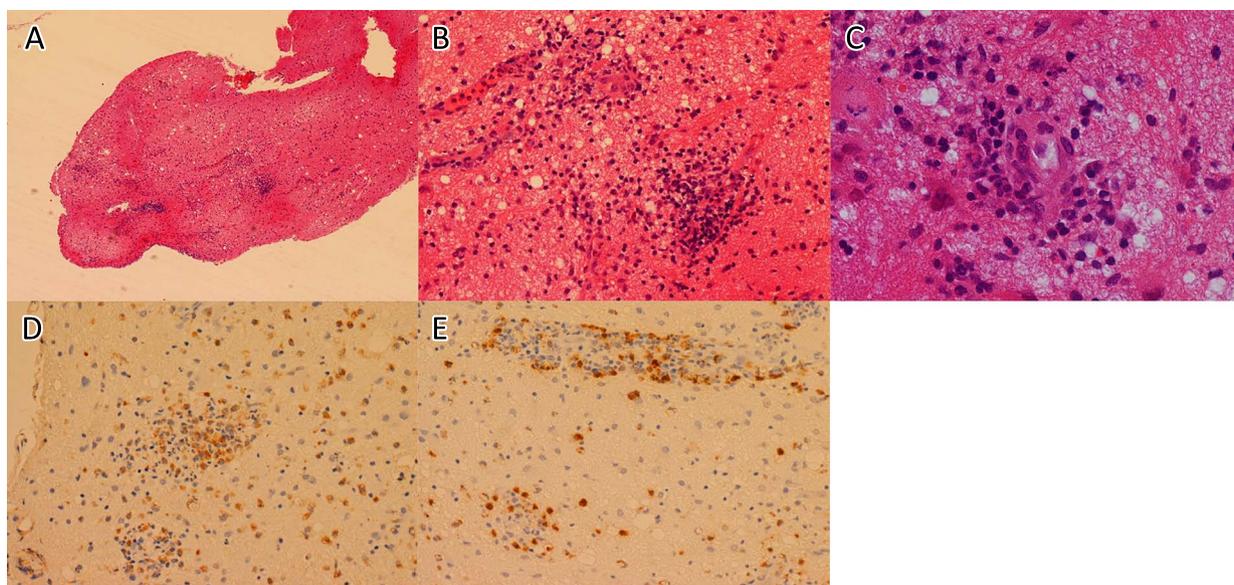


Fig. 2 Pathological findings on brain biopsy from the white matter around the posterior horn of the left lateral ventricle with enhancement effects.

A: Hematoxylin eosin (H-E) stain, magnification  $\times 100$ . B: H-E stain, magnification  $\times 400$ . C: H-E stain, magnification  $\times 1000$ . D: CD68 stain, magnification  $\times 400$ . E: MPO stain, magnification  $\times 400$ . (A, B, C) The infiltration of inflammatory cells was observed in the perivascular space. In the parenchyma, microglial nodules were noted. There was no fibrinoid necrosis and thrombus formation. (C, D) These infiltrating inflammatory cells consisted of MPO(+) neutrophils and CD68(+) histiocytes.

パルス療法を施行した。意識状態も徐々に改善し、第22病日には見当識もみとめるようになり、単純な従命にも従えるようになった。四肢の粗大筋力の左右差はほとんどないが、廃用症候群の影響でMMT4程度で、端座位は困難であった。プレドニゾロンは漸減をおこない、第69病日にはプレドニゾロン10 mg/日まで減量し、維持量とした。頭部MRI所見上も白質病変は縮小し、造影効果を有する病変は消失した(Fig. 1D, G)。その後、廃用症候群に対するリハビリテーションを施行し、右優位の巧緻運動障害があり、Barre's signで右上肢が下垂なく内旋するものの、粗大筋力は四肢に差はなくなった。パーキンソン病による左優位の中等度の筋固縮と寡動、すくみ足、小刻み歩行、姿勢反射障害をみとめたが、手すりがあれば独歩は可能な状況となり、第111病日に自宅へ退院となった。退院後に human leukocyte antigen (HLA) のタイピングで、B (54・46)、Cw1であることが判明した。

## 考 察

神経Sweet病と神経ベーチェット病は類縁疾患であり、時に両者の鑑別は困難である。神経好中球症はこのような症例に対し、近年Hisanagaらによって、両疾患を包括した病態として提唱された概念である<sup>1)2)</sup>。本例は各種検査所見と脳生検の病理所見をふまえ神経好中球症と考えた。

本例は、当初、臨床経過や画像所見から感染症や血管炎症候群、橋本脳症、辺縁系脳炎、傍腫瘍症候群、悪性リンパ腫やlymphomatoid granulomatosisなどが鑑別にあがった。血液・

脳脊髄液の検査結果から、感染症や膠原病や血管炎症候群、橋本脳症、辺縁系脳炎、傍腫瘍症候群は否定された。

MRSの結果からは、細胞のターンオーバーの亢進している病態、あるいは炎症細胞の浸潤と細胞膜の破壊をともなう病態が示唆され、<sup>13</sup>F-FDG-PETで高集積部をみとめたことから、炎症性疾患や腫瘍性疾患が鑑別にあがった。悪性リンパ腫、lymphomatoid granulomatosisなどをうたがう脳生検を施行したが、生検の結果からは腫瘍性疾患は否定された。

最終的には脳生検にて好中球の浸潤をみとめたことから、本症例は神経Sweet病と神経ベーチェット病を包括した概念である神経好中球症と考えた。神経Sweet病と神経ベーチェット病の特徴と本症例の所見を表に示す(Table 1)。画像的特徴としては、神経Sweet病は拡散強調画像で高信号を呈し、急性期の活動性病変はGd造影T<sub>1</sub>WIで造影効果をみとめないことが多いが、神経ベーチェット病は拡散強調画像で等信号を呈し、Gd造影T<sub>1</sub>WIで造影効果を呈することが多いと報告されている<sup>6)7)</sup>。

HLAタイピングでは、神経Sweet病はHLA-B54・Cw1と強い相関を持つ一方で、神経ベーチェット病はHLA-B51と強い相関を持つ。また皮膚所見は両者の鑑別に重要であり、Sweet病では境界明瞭な有痛性の滲出性紅斑で、病理所見では血管炎をともならず、真皮への成熟好中球優位の細胞浸潤をみとめる。ベーチェット病では肉眼的には結節性紅斑で、病理所見では血管炎をともない、病変の主座も皮下にあることがあげられる<sup>2)6)~8)</sup>。

本例は、頭部MRI(Gd造影T<sub>1</sub>WI)で造影効果を有した点

Table 1 Comparison of neuro-Sweet disease, neuro-Beçhet disease, with our case<sup>2(6)~8)</sup>.

		Neuro-Sweet Disease	Neuro-Beçhet Disease	our case
onset age		30-70s	20-40s	72 years old
sex		almost same	male	female
feature of head MRI findings	site	any site of CNS (predilection site of brain stem is dosal site)	basal ganglia/ventral site of brain stem	midbrain/thalamus/cerebral white matter
	T <sub>1</sub> WI	low	low	iso-low
	T <sub>2</sub> WI/FLAIR	high	high	high
	DWI	high	iso	high
	gadolinium enhancement	(-)	(+)	(+)
	scarred area	(-)	(+)	(+)
HLA typing		B54, Cw1	B51	B54, Cw1
skin lesion		erythema exsudativum	likely erythema nodosum	absence
vasculitis in biopsied specimen		(-)	(+)	(-)
response to corticosteroid therapy		good	less responsive	good

T<sub>1</sub>WI: T<sub>1</sub> weighted imaging. T<sub>2</sub>WI: T<sub>2</sub> weighted imaging. FLAIR: Fluid attenuated inversion recovery imaging. DWI: diffusion weighted imaging. HLA: human leukocyte antigen.

は、神経ベーチェット病に特徴的とされる所見であったが、ベーチェット病の診断基準にあてはまる主症状はみとめなかった。また高齢女性かつ HLA のタイピングが B54, Cw1 で、ステロイド療法に対する反応が良好であった点からは神経 Sweet 病が示唆されるが、Hisanaga らの診断基準では<sup>9)</sup>、possible な神経 Sweet 病にとどまり、皮膚所見がないために、両疾患の鑑別は困難で、暫定的に神経好中球病と診断した。

さて、本例の脳組織所見は、血管壁のフィブリノイド壊死や血栓形成などの血管炎を示唆する所見はなく、血管周囲腔をふくむ血管の周囲を中心に炎症細胞浸潤をみとめ、免疫染色をおこなうと浸潤している炎症細胞の主体は、MPO(+) の好中球と CD68(+) の組織球、CD3(+) の small T-cell であった (Fig. 2A~E)。また少数ではあるが CD20(+) の small B-cell の混在もみとめられた。その他、実質内には小膠細胞性小結節もみとめた。

神経好中球病、とくに神経 Sweet 病の神経病理学的特徴は、皮膚における病理所見同様、血管炎の所見がなく、細静脈周囲・毛細血管周囲性のリンパ球やマクロファージを主体とした炎症細胞浸潤やグリオーシスをみとめることとされている<sup>3)~5)</sup>。しかしながら報告は少なく、また既報告の中核病理所見はいずれの報告もステロイド投与後や剖検例による疾患慢性期の報告である。本例の脳組織所見で既報告とことなるのは好中球の浸潤をみとめた点であり、これは疾患活動期であることを反映した所見と考えられた。検索しえた範囲では疾患活動期中核病理所見の報告はなく、貴重な症例と考えた。今後の症例の蓄積が望まれる。

本報告の要旨は、第 132 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: 病理所見につき御指導いただきました静岡県立総合病院病理診断科 室博之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、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, et al. "Neuro-Sweet Disease" Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 1999;56:1010-1013.
- 2) Hisanaga K. Neuro-neutrophilic disease: neuro-Beçhet disease and neuro-Sweet disease. Intern Med 2007;46:153-154.
- 3) 大江康子, 中里良彦, 石澤圭介ら. 5 ヶ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. 臨床神経 2011;51:21-26.
- 4) Kokubo Y, Kuzuhara S, Isoda K, et al. Neuro-Sweet disease: report of first autopsy case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:997-1000.
- 5) 遠藤一博, 山本悌司. 神経 Sweet 病の病態. 神経内科 2006; 64:127-131.
- 6) 太田晃一. 神経 Beçhet 病の画像診断. 神経内科 2000;52:492-502.
- 7) 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.
- 8) 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 Beçhet 病の 1 例. 臨床神経 2009;49:479-482.
- 9) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease clinical manifestation and criteria for diagnosis. Neurology 2005;64:1756-1761.

**Abstract****Neuro-neutrophilic disease suspected by human leukocyte antigen (HLA) typing and brain biopsy: a case report**

Etsuro Nakanishi, M.D.<sup>1,2)</sup>, Masanori Sawamura, M.D.<sup>1)</sup>, Shinichiro Maruhama, M.D.<sup>1)</sup>, Hiroshi Yamada, M.D.<sup>1)</sup>, Gan Kim, M.D.<sup>1)</sup> and Kiyoshi Harada, Ph.D., M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Shizuoka General Hospital

<sup>2)</sup>Present Address: Department of Neurology, Kyoto University Graduate School of Medicine

In a 72-year-old female, subacute right hemiplegia and aphasia appeared in late May 2011. The results of hematology, a cerebrospinal fluid test, <sup>13</sup>F-FDG-PET, and cephalic MRI suggested intravascular/malignant lymphoma. Brain biopsy was performed. Pathological findings did not suggest a malignant tumor. In the perivascular space, the infiltration of neutrophils or histiocytes was observed. The patient was referred to the Department of Neurology. Based on the results of various examinations, infection was ruled out, and steroid therapy was conducted. Marked improvement was achieved. Subsequently, the results of human leukocyte antigen (HLA) typing showed B54/Cw1. As dermal findings were absent, it was impossible to make a definitive diagnosis of neuro-Sweet disease, but the disorder was regarded as a neuro-neutrophilic disease, which is a more comprehensive entity. Few studies have reported brain tissue findings of active neuro-neutrophilic disease. We report the present case, which will contribute to future research.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:13-17)

**Key words:** neuro-neutrophilic disease, neuro-Sweet disease, neuro-Behçet disease

---