

ベーチェット病およびその類縁疾患スウィート病における 神経障害の病因・診断・治療

久永 欣哉^{1)*}

要旨：ベーチェット病やスウィート病は皮膚・粘膜病変が主症状であるが、神経病変を伴うこともあり神経ベーチェット病や神経スウィート病と呼ばれる。これらの疾患は口腔粘膜の感染やそれに続くサイトカインの上昇などが誘因となった好中球の過剰な機能亢進によって異所性に脳炎や髄膜炎などが引き起こされる病態と考えられる。神経病変が皮膚・粘膜病変より先に顕在化して診断に苦慮することもあるが、好中球の過剰な機能亢進を示唆する所見があれば神経好中球病と暫定診断し、好中球をターゲットにした初期治療を考慮すべきである。ベーチェット病ではゲノムワイド関連解析により様々な免疫関連因子が関与した多因子疾患であることが解明されている。

(臨床神経 2019;59:1-12)

Key words：神経ベーチェット病, 神経スウィート病, 神経好中球病, ヒト白血球抗原, インターロイキン

はじめに

ベーチェット病は全身性炎症性疾患として広く知られており、その特徴的な皮膚・粘膜症状や眼症状のほかに、さまざまな神経症状を呈することもあり、神経ベーチェット病 neuro-Behçet disease と呼ばれている。類縁疾患としてスウィート病があり、やはり特徴的な皮疹に加えて神経症状を呈することが知られており、著者らはこれを神経スウィート病 neuro-Sweet disease として診断基準などを提唱してきた^{1,2)}。

両疾患の診断基準には皮膚・粘膜病変が必須項目として盛り込まれているが、全身性炎症性疾患としての経過のなかで必ずしも皮膚・粘膜病変が神経病変に先行するとは限らず、神経症状の特徴や検査所見からこれらの疾患を疑っても、診断基準を満たさないために診断に苦慮したとする報告も多い。また、両疾患のうちのどちらであるかを鑑別することが困難な症例も報告されている。

これらの疾患の病態の少なくとも初期段階では好中球が関与した共通の免疫学的機序が関与していると考えられ、好中球制御の治療により病状を軽減することが可能である。免疫治療の開始を考慮するにあたっては、皮膚・粘膜症状を示さない不全型も含めた包括的な診断名が必要と考え、これを神経好中球病 neuro-neutrophilic disease として提唱した³⁾。

以下に神経ベーチェット病、神経スウィート病の病因・診断・治療、および神経好中球病の概念について解説する。

ベーチェット病

ベーチェット病は口腔内アフタ性潰瘍、結節性紅斑様皮疹、ぶどう膜炎、外陰部潰瘍などを主症状とする。1937年にトルコ人の皮膚科医ベーチェット (Hulusi Behçet; 1889~1948) により提唱された。日本の他に地中海沿岸、中東、中国、韓国に多く、シルクロード病の異名がある。若年層が発症し、10歳以前と50歳以降の発症は稀とされていたが、最近では不全型の増加や軽症化、罹患率減少に加えて、発症の高齢化も指摘されており、生活様式の欧米化が関与している可能性があると考えられている。2014年度での本邦におけるベーチェット病の特定疾患医療受給者証所持者数は20,035人と報告されている。厚生労働省の診断基準に臨床的特徴が記されている (Table 1)⁴⁾。

口腔内アフタ性潰瘍は境界鮮明な大型で浅い有痛性潰瘍で、口唇粘膜、頬粘膜、舌、歯肉などの口腔粘膜に出現する。初発症状のことが多く、再発を繰り返し、ほぼ必発 (98%) である。その病理所見は上皮直下の好中球主体の浸潤である。

皮膚病変としては結節性紅斑様皮疹、毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹、皮下の表在性血栓性静脈炎などがみられる。結節性紅斑様皮疹は四肢、特に下腿前面や前腕に好発する有痛性皮下硬結である。その病理所見は中隔性脂肪組織炎であり、真皮および皮下脂肪組織の毛細血管および中血管周囲への白血球浸潤がみられ、壊死性血管炎もみられることがある。浸潤細胞は早期は好中球が主体で、時間の経過とともに単核球 (主に CD4⁺T 細胞とマクロファージ) の浸潤に移行する。毛嚢

*Corresponding author: 国立病院機構宮城病院脳神経内科, 臨床研究部 [〒989-2202 宮城県亶理郡山元町高瀬字合戦原 100]

¹⁾ 国立病院機構宮城病院脳神経内科, 臨床研究部

(Received October 8, 2018; Accepted October 27, 2018; Published online in J-STAGE on December 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001238

炎様皮疹または瘡瘍様皮疹は顔面、頸部、胸部、背部などに好発し、表皮下の水泡、膿疱、真皮での単核球浸潤などがみられる。皮下の表在性血栓性静脈炎は下腿に好発し、静脈内血栓と血管周囲への好中球・単核球の浸潤がみられる。

皮膚には過敏性の亢進があり、“かみそりまけ”を起こしやすくなり、注射や採血で針を刺したあと、発赤、腫脹、および好中球主体の浸潤である小膿疱が形成される。検査のひと

つである針反応では20～22Gの比較的太い注射針を刺入した部位に同様の病変が形成されるが、最近では陽性率が低下しているといわれている。

眼症状は虹彩毛様体炎または網膜ぶどう膜炎であり、両眼性に侵されることが多い。前眼部病変として虹彩毛様体炎が起こり、眼痛、結膜充血、羞明、霧視、瞳孔不整などがみられ、炎症が後眼部に及ぶと網膜ぶどう膜炎となり視力低下や

Table 1 Diagnostic criteria for Behçet disease⁴⁾.

-
- (1) 主症状
- ①口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
 - ②皮膚症状
 - (a) 結節性紅斑様皮疹 (b) 皮下の血栓性静脈炎 (c) 毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹
 - (a) (b) (c) はいずれでも多発すれば1項目でもよい
 - 参考所見：皮膚の被刺激性亢進（針反応）
 - ③眼症状
 - (a) 虹彩毛様体炎 (b) 網膜ぶどう膜炎（網脈絡膜炎）のいずれか
 - (c) 以下の所見があれば (a) (b) に準じる。
 - (a) (b) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球瘻
 - ④外陰部潰瘍
- (2) 副症状
- ①変形や硬直を伴わない関節炎
 - ②副睾丸炎
 - ③回盲部潰瘍で代表される消化器病変
 - ④血管病変
 - ⑤中等度以上の中樞神経病変
- (3) 病型診断のカテゴリー
- ①完全型：経過中に (1) 主症状のうち4項目が出現したもの
 - ②不全型：
 - (a) 経過中に (1) 主症状のうち3項目、あるいは (1) 主症状のうち2項目と (2) 副症状のうち2項目が出現したもの
 - (b) 経過中に定型的眼症状とその他の (1) 主症状のうち1項目、あるいは (2) 副症状のうち2項目が出現したもの
 - ③疑い：主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの
 - ④特殊型：完全型又は不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。
 - (a) 腸管（型）パーチェット病—内視鏡で病変部位を確認する。
 - (b) 血管（型）パーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。
 - (c) 神経（型）パーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。
2. 参考となる検査所見（必須ではない。）
- (1) 皮膚の針反応の陰・陽性
 - 20～22Gの比較的太い注射針を用いること
 - (2) 炎症反応
 - 赤沈値の亢進、血清CRPの陽性化、末梢血白血球数の増加、補体価の上昇
 - ※ 炎症反応の全くないものは、パーチェット病として疑わしい。また、パーチェット病では補体価の高値を伴うことが多いが、 γ グロブリンの著しい増量や、自己抗体陽性は、むしろ膠原病などを疑う。
 - (3) HLA-B51の陽性（約60%）、A26（約30%）。
 - (4) 病理所見
 - 急性期の結節性紅斑様皮疹では、中隔性脂肪組織炎で、浸潤細胞は多核白血球と単核球である。初期に多核球が多いが、単核球の浸潤が中心で、いわゆるリンパ球性血管炎の像をとる。全身的血管炎の可能性を示唆する壊死性血管炎を伴うこともあるので、その有無をみる。
 - (5) 神経型の診断においては、髄液検査における細胞増多、IL-6増加、MRIの画像所見（フレア画像での高信号域や脳幹の萎縮）を参考とする。
-

視野異常が生じる。発作性に悪化し、その後回復することが多いが、発作を繰り返すうちに障害が蓄積し、ついには失明に至ることがある。最近ではインフリキシマブの使用により失明率は著明に低下している。

外陰部潰瘍は激痛性の境界鮮明な深いアフタ性潰瘍で、男性では陰囊、陰茎、龟头、女性では大小陰唇、膣粘膜に好発する。月経時に増悪することがある。血管周囲性に好中球主体の浸潤がみられる。

ほかに副症状としては変形や硬直を伴わない大関節の炎症や副睾丸炎がみられる。特殊型として、回盲部潰瘍で代表される消化器病変(腸管ベーチェット病)、動静脈系、肺血管系に分布し、動脈瘤や静脈血栓を来す大血管の病変(血管ベーチェット病)、髄膜炎や脳幹脳炎を来す神経病変(神経ベーチェット病)などがある。

血液検査所見としては赤沈の亢進、C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)上昇、白血球の増加、補体価の上昇がみられる。

神経ベーチェット病

ベーチェット病では約10~20%の症例で神経症状を呈する⁵⁾。神経症状の一部は血栓症などによって生じるが(血管ベーチェット病に分類されうる)、脳実質の炎症性病変を生じた場合を狭義の神経ベーチェット病と呼ぶことが多い。脳実質性の割合は成人では74.8%、16歳以下の小児では11.5%と報告されている(トルコ)⁶⁾。

神経症状は20~40歳代に発症することが多く、男女比は2.2~3.4:1と男性に多い⁷⁾⁸⁾。皮膚粘膜症状が出現して3~6年経ってから神経症状が出現することが多いが、症例によっては神経症状が他の症状に先行することもある。多くの症例では神経症状の発症は急激で、発熱を伴って1週間ほど進行し、その後は終焉に向かうが、しばしば階段状に進行し、そ

の都度後遺症が加わっていく⁹⁾。

神経ベーチェット病で障害される好発部位は脳基底核、視床、脳幹(特に上部、腹側部)などである。中心になる症状は両側の錐体路症状であり、脳幹の症状が特にめだち、球麻痺症状を起こして呼吸困難や嚥下性肺炎を来すなど、しばしば予後に重大な影響を与える。ほかに頭痛、眼球運動障害、構音・嚥下障害、運動失調症状、排泄障害などもみられる⁷⁾⁸⁾。

神経ベーチェット病では高率に精神神経症状を伴う¹⁰⁾。Akman-Demirらは74例の患者で検討した結果、65例で精神神経症状があり、その全員で記憶障害があり、約70%は中等度~重度の障害を示し、学習と再生(言語、視覚)の障害がめだち、約60%には注意障害、約52%に前頭葉機能障害、約9%に軽度の視空間認知障害、8%に軽度の抽象観念障害があったとしている⁷⁾。見当識・言語・計算は比較的保たれる。これらの症状は新たな中枢神経系の急性発作(急性型)がなくても徐々に進行することがある(慢性進行型)。約10~30%が慢性進行性の経過をとり、男性に多く(90%以上)、後述するヒト白血球抗原 human leukocyte antigen (HLA)-B51陽性率も高く(90%以上)、喫煙(90%以上)とともに疾患の危険因子とされる¹¹⁾。

血液検査では白血球増加やCRP上昇がみられる一方で、プロカルシトニンが基準値範囲内であることが細菌性髄膜炎などとの鑑別に有用である¹²⁾¹³⁾。

髄液中の細胞増加は神経ベーチェット病の約半数の症例で認められ、細胞数が $6.2/\text{mm}^3$ 以上(感度約97.4%、特異度約97.0%)が目安とされる(Table 2)⁵⁾¹⁴⁾。初期には好中球が主体でその後はリンパ球、特に CD4^+ T細胞が主体となる。また蛋白が増加し、しばしばミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein; MBP)も増加するが、オリゴクローナルバンド陽性例は稀である⁹⁾。インターロイキン Interleukin (IL)-6も増加し、特に慢性進行型では 17 pg/ml 以上の高値(感度約92%、特異度約95%)を2週間以上示すことが報告されている⁵⁾¹⁴⁾。

Table 2 Diagnostic criteria for neuro-Behçet disease⁵⁾¹⁴⁾.

急性型

1. 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型の基準を満たす
2. 急性ないし亜急性に発症した頭痛、発熱、局所神経症状を示す
3. 髄液の細胞数が $6.2/\text{mm}^3$ 以上

1~3のすべてを満たすものを急性型神経ベーチェット病と診断する

除外：中枢神経系の感染症

注：シクロスポリンで誘発される亜型が存在する

慢性進行型

1. 厚生労働省のベーチェット病の診断基準の不全型または完全型の基準を満たす
2. 認知症様症状・精神症状、体幹失調、構語障害が潜在性に出現し進行する
3. 次のa, bのいずれかが認められる

a. 髄液 IL-6 の 17.0 pg/ml 以上の増加が2週間以上の間隔で2回認められる

b. 髄液 IL-6 の 17.0 pg/ml 以上の増加があり、MRIで脳幹の委縮が認められる

1~3のすべてを満たすものを慢性進行型神経ベーチェット病と診断する

参考所見：HLA-B51陽性、喫煙歴

Table 3 HLA typing of Japanese patients with Behçet disease or Sweet disease¹⁷⁾.

	Control group	Behçet group	Sweet group	Neuro-Sweet group (probable)
A 26	19/90 (21%)	18/49* (37%)	2/28 (7%)	3/18 (17%)
B 51	15/90 (17%)	25/49** (51%)	3/21 (14%)	6/36 (17%)
B 54	13/90 (14%)	4/49 (8%)	10/21** (48%)	27/36 (75%)* [†]
Cw1	25/90 (28%)	5/49 (10%)	10/21 (48%)	25/29 (86%)* [‡]

$P < 0.01$ (**) and $P < 0.05$ (*) compared with HLA type frequencies in Japanese control¹⁵⁾. $P < 0.01$ ([‡]) and $P < 0.05$ ([†]) compared with HLA type frequencies in Japanese patients with Sweet disease (without neurological involvement)¹⁵⁾.

ベーチェット病では HLA も重要な因子である¹⁵⁾。HLA はヒトでは主要組織適合性複合体に相当し、クラス I (A, B, C など) はほとんど全ての細胞に、クラス II (DR, DQ, DP など) は抗原提示細胞などの限られた細胞に発現する。自己認識マーカーとして個体差に富み、幾つかの型は主に免疫性疾患において危険因子とされている。神経ベーチェット病では B51 が高率である (対照が約 17% に対し 75% 以上、慢性進行型では 90% 以上)¹¹⁾。ベーチェット病全体で報告されている数値 (約 51%) より高率であり、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。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 (Table 3)^{15)~17)}。

頭部 MRI では上記の好発部位に T₂WI や FLAIR で高信号が認められ、活動期には造影剤により増強される。DWI 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多い¹⁸⁾。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・大脳の萎縮がめだち、特に脳幹の萎縮像がよい指標になるとされる。この萎縮は発症早期から急速に進み、さらに未治療あるいは治療抵抗性の症例においてはさらに進行していく⁵⁾。

Fig. 1 に慢性進行型神経ベーチェット病の症例における頭部 MRI 画像を示す。患者は 10 歳頃から口内炎、皮疹、外陰部潰瘍の既往があった。46 歳のときに複視が出現し、他の医療機関で施行された頭部 MRI にて中脳に病巣を認められた。53 歳のときにも複視が出現し、MRI にて右視床、脳幹に病巣がみられ、HLA タイピングでは A2, A24, B7, B51, Cw7 を示した。63 歳のときに意識障害、四肢麻痺が出現し、MRI にて複数の病巣が出現したとされる。その後、認知機能障害が徐々に進行し、65 歳時に当院で診療を引き継いだ際には、高度の認知機能障害を呈しており、介助で経口摂食と起立がなんとか可能な状態であった。Mini-mental state examination は 8 点、頭部 MRI では脳のびまん性萎縮を呈しており、髄液中 IL-6 が 94 pg/ml と高値を示した。慢性進行型神経ベーチェット病としてメトトレキサートなどの投与をおこなったが、68 歳のと

きに急性に新たな病変が出現し (いわゆる acute on chronic)、約 7 ヶ月後に肺炎で死亡した。家族の了解のもと剖検が施行され、神経ベーチェット病と病理診断されている。Fig. 1 では 67 歳のときのびまん性脳萎縮像 (A, B, C) と 68 歳のときの新たな急性病変出現時 (D, E, F) の FLAIR 画像を示す。急性病巣は FLAIR で高信号を示しているが、DWI (G, H, I) では等信号であり、過去の画像と比較して新たな病巣を確認する必要がある、注意を要する。

神経ベーチェット病の主な神経病理所見としては小静脈周囲炎を主体とする破壊性病変がみられる。好中球、T 細胞、マクロファージなどの血管周囲および実質への浸潤とグリオーシスが主体である。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とされる⁹⁾。

2013 年 12 月に厚生労働省のベーチェット病に関する調査研究班から「神経ベーチェット病の診療のガイドライン」が公表された (Table 2)¹⁴⁾。活動性、ないし重度の後遺症を残している場合は国の指定難病医療費助成の対象となる。

ベーチェット病の発症機序

ベーチェット病では扁桃腺炎や齲歯の治療後に症状が再燃することがある。患者の口腔内に有意に多いとされるレンサ球菌 *streptococcus sanguinis* の熱ショックタンパク質 (heat shock protein; hsp) とヒトの hsp との間の免疫交差反応の関与が示唆されている。ベーチェット病の診断にはレンサ球菌の死菌浮遊抗原、またはこれを含むと想定される自家唾液によるブリックテストも用いられる¹⁹⁾。また、患者の皮膚粘膜病変の血管内皮細胞や浸潤単核球核内に *streptococcus sanguinis* の DNA の一部が検出され、口腔内から血流により局所に運搬されて炎症反応を惹起しているものと推定されている¹⁹⁾²⁰⁾。

HLA-B51 は前述のごとくベーチェット病の重要な危険因子であり、特に神経ベーチェット病では必要条件に近いほどの役割を演じていると思われる。一方で、HLA-B51 陽性者か

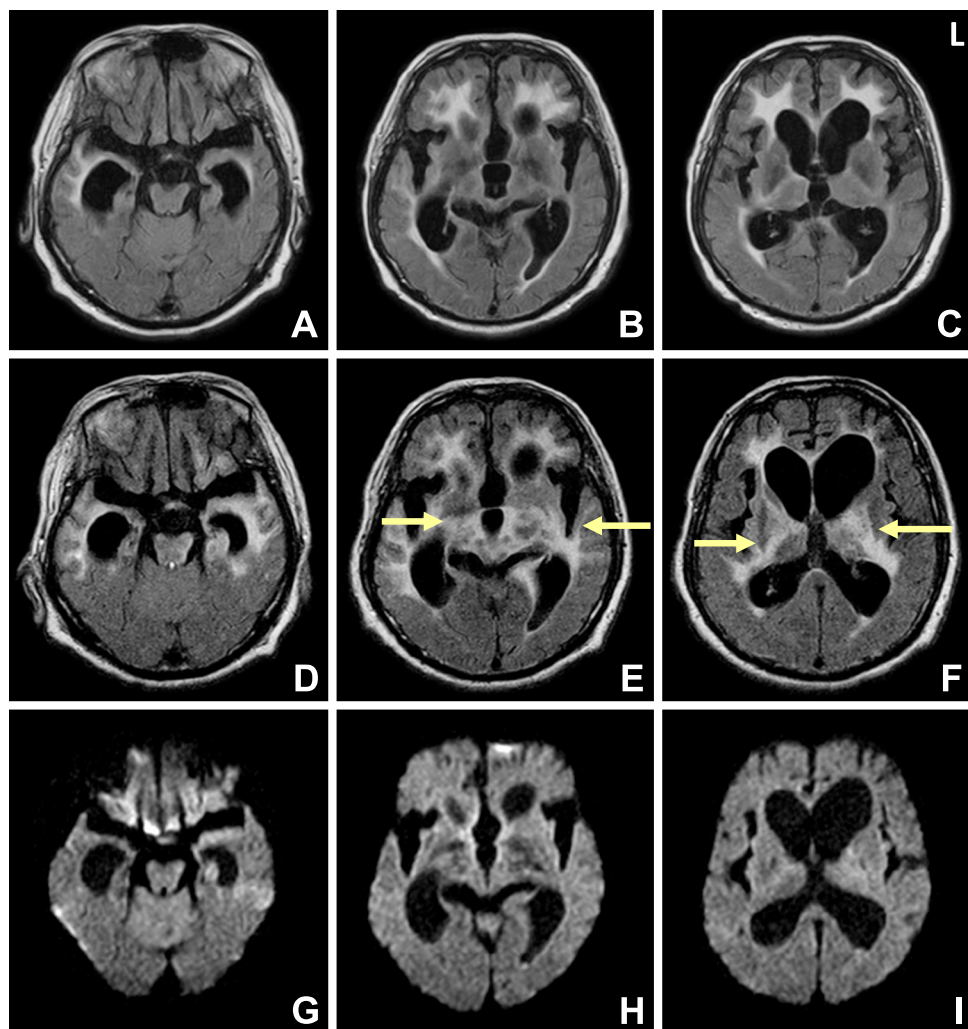


Fig. 1 FLAIR (A to F) and DWI (G to I) MRI scan of the patient with neuro-Behçet disease. L indicates the left side of the brain.

らみればベーチェット病を発症するのは約 1,500 人に 1 人とされ、HLA-B51 に加えて他の免疫系危険因子や環境因子が複数重なった場合に発症するものと考えられる。日系アメリカ人や日系ブラジル人の発症は稀とされていることから環境因子の重要性が窺われる。

ベーチェット病ではゲノムワイド関連解析が精力的におこなわれている。Mizuki らは IL-23 受容体/IL-12 受容体遺伝子、および IL-10 遺伝子（プロモーター領域）の遺伝子多型が疾患と強い相関を持つことを突き止め、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 の発現量低下による炎症制御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 細胞から IL-23 受容体を持つ Th17 と IL-12 受容体を持つ Th1 が分化し、前者が IL-6 や腫瘍壊死因子 tumor necrosis factor (TNF)- α などを放出して好中球の活性化を促し、後者がインターフェロン interferon (IFN)- γ などを放出して細胞傷害性 T 細胞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 (Fig. 2)¹⁶⁾²¹⁾²²⁾。ただし、IL-10 に関しては上記の仮説とは異なり、神経ベー

チェット病では髄液中の濃度が上昇しており、再発寛解型多発性硬化症では上昇しないことより、両者の鑑別に有用であるとする報告もある²³⁾。

アミノペプチダーゼである ERAP1 (endoplasmic reticulum aminopeptidase 1) の遺伝子多型との相関も示されている。ERAP1 は抗原由来のペプチドのトリミングと HLA クラス I との結合に関与し、ERAP1 と HLA-B51 の遺伝子の相乗効果 (遺伝子相互作用; エピスタシス) も報告されている²⁴⁾。すなわち、HLA-B51 を介した細胞傷害性 T 細胞による免疫反応に影響している可能性がある。また、微生物の認識に関わる TLR4 (Toll-like receptor 4)、NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2)、NK 細胞受容体である KLRK4 (killer cell lectin-like receptor subfamily C, member 4)、様々なケモカインの受容体である CCR1 (chemokine c-c motif receptor 1)、さらに白血球の活性化システムに障害があるとされる「自己炎症症候群」に分類される家族性地中海熱の責任遺伝子 *MEFV* (familial Mediterranean fever gene) などがベーチェット病の疾患感受性遺伝子として同定されている²⁵⁾。

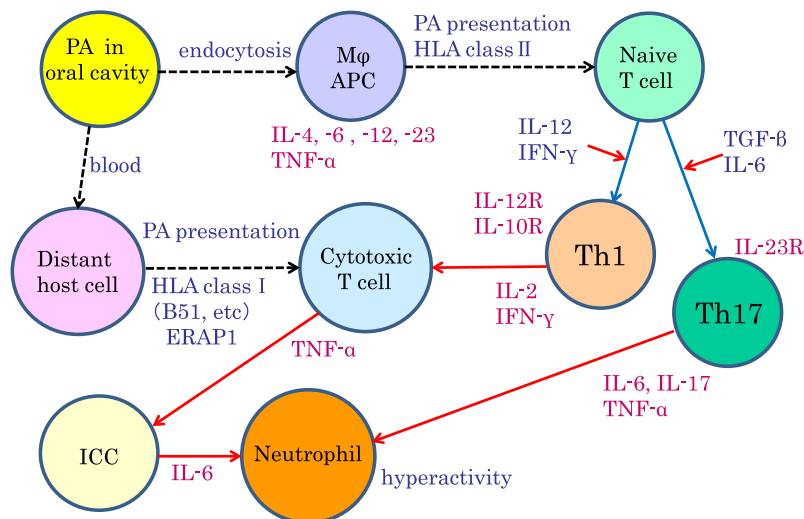


Fig. 2 Hypothetical scheme (modified from reference 16 and 22) of immune mechanisms underlying Behçet disease. Secreted cytokines and expressed receptors are shown in red. APC: antigen-presenting cell, ERAP1: endoplasmic reticulum aminopeptidase 1, HLA: human leukocyte antigen, interleukin, ICC: immunocompetent cell, IFN- γ : interferon gamma, IL: interleukin, M ϕ : macrophage, PA: pathogenic antigen, R: receptor, TGF- β : transforming growth factor beta, TNF- α : tumor necrosis factor alpha. Red arrows: activation, blue arrows: differentiation.

免疫関連遺伝子領域を特異的かつ高密度に解析できるマイクロアレイを用いた最近の研究では疾患感受性遺伝子として新たに IL1A-IL1B, RIPK2 (receptor-interacting serine-threonine kinase 2), ADO-EGR2 (2-aminoethanethiol-early growth response 2), LACC1 (laccase domain-containing 1), IRF8 (interferon regulatory factor 8), CEBPB-PTPN1 (CCAAT/enhancer binding protein β -protein tyrosine phosphatase non-receptor type 1) の遺伝子領域が同定された。IL1A-IL1B の遺伝子領域のリスクアレルを 2 個保有する人では IL-1 β が増加し、IL-1 α が低下していることも明らかとなり、表皮に多く発現する IL-1 α による皮膚バリア機能の低下により侵入した病原体に対し IL-1 β による免疫反応が過剰になっている発症メカニズムが示唆されている。これらの疾患感受性遺伝子の多くが炎症性腸疾患のクローン病と共通であることも興味深い。また、らい菌感染症のハンセン病の疾患感受性遺伝子と共通であることもわかり、ベーチェット病発症における病原体の関与も示唆されている²⁶⁾。

これらの遺伝子多型とベーチェット病との相関の研究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。

スウィート病

スウィート病は英国の皮膚科医スウィート (Robert D Sweet; 1917~2001) が急性熱性好中球性皮膚病として最初に報告した疾患概念で、発熱、全身倦怠、紅斑などを呈する全身性炎症性疾患である²⁷⁾。有痛性隆起性紅斑は特徴的で (Fig. 3A)、

顔、頸部、体幹上半分、上肢に好発し、境界は鮮明である。紅斑の皮膚生検にて真皮浅層への成熟好中球の密な浸潤を認める。一方、上皮は保たれ、フィブリノイド沈着など血管炎の所見は示さない。血管壁には免疫グロブリンの沈着はない。浸潤細胞は徐々にリンパ球優位になるとされる。末梢血では好中球増加、CRP 上昇、赤沈亢進などが高率にみられる。症状はいずれもステロイドの全身投与にて改善し、紅斑も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といわれている。口内炎、浅い外陰部潰瘍、針反応などベーチェット病と共通した好中球の機能亢進を反映した症状・所見もしばしばみられる。スウィート病では世界的にみてもあきらかな偏在は報告されていない。

スウィート病の発症にはやはり先行するレンサ球菌やサイトメガロウイルス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していると推定されている。同様に IL-6, TNF- α , IFN- γ , 顆粒球コロニー刺激因子、ケモカインなどが誘導され、それに引き続いて好中球の活性化や遊走能亢進が起こると考えられている²⁸⁾。スウィート病はベーチェット病、壊死性膿皮症などと伴に好中球性皮膚病 neutrophilic dermatosis の一つとして分類されてきたが、皮膚以外にも眼球、肺、消化管、腎、筋、骨、神経系など、さまざまな組織に好中球浸潤による無菌性炎症性病変を呈することが知られており、皮膚病変が必発ではないことを考慮すると、むしろ全身性疾患として好中球病 neutrophilic disease という表現が適当ともいわれている。合併する眼疾患は強膜炎・結膜炎が多いとされる²⁹⁾。

スウィート病には古典的 (本態性) とされるもののほかに、様々な疾患や薬剤の影響で誘発される場合があり、スウィー

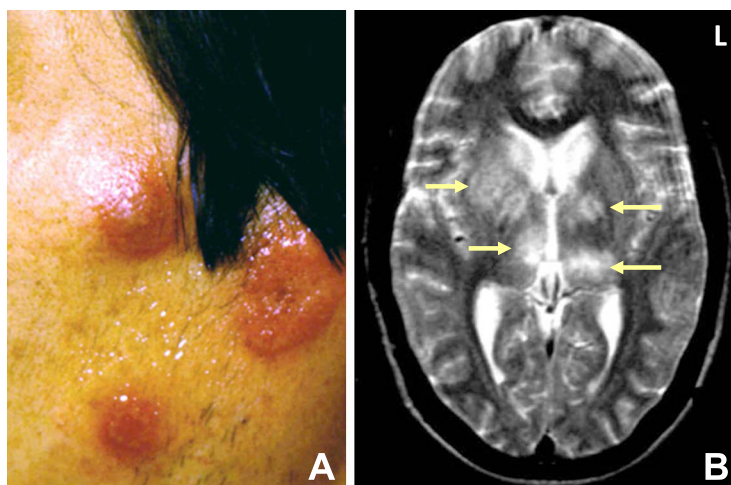


Fig. 3 Characteristic raised erythematous plaques in Sweet disease²⁾ and T₂WI MRI scan of the patient with neuro-Sweet disease showing increased signal intensity in several cerebral regions (arrows)¹⁾.
L indicates the left side of the brain.

Table 4 Diagnostic criteria for neuro-Sweet disease²⁾.

(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°C 以上の発熱を伴う
(2) 皮膚科学的特徴
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）がないこと

ト症候群とも呼ばれる。疾患としては悪性腫瘍、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、関節リウマチなどがあり、薬剤性としては顆粒球コロニー刺激因子、レチノイド、ヒドララジン、サルファ剤、経口避妊薬、ミノサイクリン、リチウム、フロセミドなどが知られている。

神経スウィート病

スウィート病でも脳炎や髄膜炎を呈する症例がみられる。Table 4²⁾に診断基準を示す。2010 年に全国調査や文献などをもとに 50 例の患者のデータを集計したところ¹⁷⁾、「probable」の症例の男女比は 1.5:1 で、多くが 30~60 歳代に発症し、脳

炎が約 8 割、髄膜炎が約 2 割であった。皮膚症状より神経症状が先行した例は約 2 割である。神経症状は頭痛 (24 例)、意識障害 (23 例)、てんかん (14 例)、眼球運動障害 (11 例)、項部硬直 (11 例)、記憶障害 (10 例)、構音障害 (9 例)、片・両麻痺 (9 例)、精神障害 (8 例)、運動失調 (7 例)、不随意運動 (6 例) などであった。後述する MRI 所見では病巣は大脳皮質、大脳白質、小脳を含め、中枢神経のさまざまな部位に左右非対称・散在性に、それほど頻度の差がなく出現していた。

末梢血では前述のごとく好中球増加、CRP 上昇、赤沈亢進などが高率にみられる。血液中の可溶性 IL-2 受容体と myeloperoxidase-anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-

ANCA) が高値を示したとの報告があり、活性化 T 細胞の関与と血管炎が潜在している可能性が示唆されている³⁰⁾。

髄液検査では 150 mg/dl 以下の蛋白増加と 150/ μ l 以下の細胞増多を示す例が多い。細胞は単核球優位の症例が多いが採取時期の影響も除外できない。治療後または自然寛解にて正常化する²⁾¹⁷⁾。IL-6, IL-8, IFN- γ , インターフェロン誘導蛋白 interferon-inducible protein (IP)-10 などの増加が示され, Th1 および好中球活性化因子の関与が示唆されている³¹⁾。

脳炎の病巣は MRI では T₂WI, FLAIR で高信号を呈することが多く (Fig. 3B), 症状の消失に伴い信号異常も消退することが多い²⁾³²⁾。造影剤による増強効果は約半数でみられる。DWI では高信号を示すが, apparent diffusion coefficient (ADC) で高値を示すことが多く, ADC 高値と低値が混在している症例の報告もある³²⁾。

脳組織の病理像は毛細血管ないし小静脈の血管周囲炎が主体であり, 浸潤細胞の種類は好中球や T 細胞, マクロファージなど一定しないが, ステージの違いによる可能性もある。神経ベーチェット病と異なり壊死性血管炎はみられない⁹⁾³³⁾。Charlson らは急性骨髄性白血病の既往とともに, 皮膚生検にてスウィート病の診断を受けたことのある患者が頭痛を呈し, 頭部 MRI で造影効果のある複数の異常信号域の所見を示した症例を報告している。この論文では側頭葉の生検にて好中球性血管炎の所見が確認され, HLA-B51・B54・Cw1 はいずれも陰性ながらステロイドが著効し, 神経スウィート病の急性期の病理所見である可能性があると報告している³⁴⁾。

HLA タイピングでは B54 および Cw1 がきわめて高率である²⁾。やはりスウィート病全体で報告されている数値¹⁵⁾と比較しても有意に高率であり (Table 3), 神経ベーチェット病と同様に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。仲谷らはアルツハイマー病と診断されたものの, 髄液 IL-6 増加や HLA-B54, Cw1 を示したことからステロイドを投与され著明に改善したとする症例を報告し, 神経スウィート病の診断基準に照らせば「possible」に該当すると考察している³⁵⁾。

前述のベーチェット病における遺伝子多型との相関がスウィート病でも共通してみられるかは興味深いところである。ベーチェット病とスウィート病の違いは HLA が B51 でなく B54 および Cw1 の場合には細胞傷害性 T 細胞による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。ベーチェット病と同様に遺伝子多型の詳細が明らかになれば神経症状が先行したスウィート病を診断する際にも有用になると思われる。前述のベーチェット病の疾患感受性遺伝子として同定された *MEFV* はスウィート病でも変異例が報告されている³⁶⁾³⁷⁾。

神経好中球病の概念

神経ベーチェット病と神経スウィート病には今のところ特異的診断マーカーはない。神経ベーチェット病は神経病状を呈した患者がベーチェット病の診断基準を満たした場合に

診断され (Table 1, 2), 神経スウィート病も同様に診断される (Table 4)²⁾。上述の HLA は発症機序への直接的な関与も示唆されている重要な危険因子であり, 他の未解明の危険因子や感染などの環境因子が加わって発症すると考えるのが妥当である。これらの HLA は対照でも 10~20% 台が陽性であり, 脳炎の病像と HLA だけで診断するのはリスクを伴う。

ベーチェット病とスウィート病のいずれも急性期で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再発性口腔内アフタ性潰瘍, 外陰部潰瘍, 針反応陽性などが共通にみられる。

好中球は末梢血中に 80 億~300 億個 (体重 50 kg の場合) 存在するが, 血管壁・脾臓・肝臓にも末梢血に匹敵するぐらいの数の好中球が辺縁プールとして存在し, 骨髄にはその 10~30 倍の数が貯留プールとして存在するといわれている。細菌感染時には組織内のマクロファージなどが反応してサイトカインやケモカインなどの好中球遊走刺激因子が放出される。細菌自体の産生物質や活性化補体成分も好中球を遊走させる走化因子として働く。貯留プール内の好中球は受容体を介してこれらの因子の濃い薄いを感じ取り, 濃度の濃い方に遊走してゆき, 偽足を伸ばすなどして血管外の炎症部に集合して菌類を貪食・分解し, 生体を防御する。末梢血内での好中球の寿命は 10~12 時間程度とされる。

ベーチェット病やスウィート病では, このような細菌感染に伴う局所の防御反応としての好中球増加ではなく, 細菌感染の関与はあるものの, 好中球の過剰な機能亢進によって感染部とは別の組織に異所性に炎症性病変が引き起こされる病態と考えられる。神経系も異所性の病変部になりうる組織であり, 神経ベーチェット病および神経スウィート病発症の引き金が引かれるものと想定される。この観点に照らして, 我々は両疾患およびその不全型を包括する疾患概念として「神経好中球病」を提唱してきた³⁾。すなわちこの診断名は, 特徴的な皮疹を欠くものの好中球の機能亢進が前面に立ち, 一方で感染症は否定的な脳炎・髄膜炎の症例で暫定的に用いることもできると考えている。

神経好中球病を念頭に置くための一つの検査所見として, 髄液の IL-6 高値が参考にもされることも多い。しかしながら, 神経ベーチェット病, 神経スウィート病のほかに, 細菌性髄膜炎, ウイルス性脳炎, 非ヘルペス性辺縁系脳炎, 視神経脊髄炎, 神経精神全身性エリテマトーデス neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE) などでも IL-6 の上昇が報告されていて, 決め手にはならない。

神経好中球病では後述のようにステロイドの有効性が示されている。脳炎や脊髄炎の症例では診断が未確定のままステロイドが投与される場合も少なくないが, 有効だったとしてもステロイド反応性の脳・脊髄疾患には多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 急性散在性脳脊髄炎, Chronic lymphocytic inflammation with pontine perivascular enhancement responsive to steroid (CLIPPERS), Susac 症候群, 橋本脳症, 非ヘルペス性辺縁系脳炎, シェーグレン症候群, NPSLE, 神経サルコイドーシス, グルタミン酸脱炭酸酵素 (glutamic acid decarboxylase;

GAD) 抗体症候群, 悪性リンパ腫, ウイルス感染後脳症など多数が知られている。従って, これらの疾患の関連抗体なども調べて, その可能性を十分に検討する必要がある。前述のとおり, 髄膜炎の症例などでは血液検査における白血球増加やCRP上昇がみられる一方でプロカルシトニンは基準値範囲内を示す症例では神経好中球病も念頭に置くべきと思われる¹²⁾¹³⁾。

中西らは片麻痺, 失語症状が亜急性に出現し, 頭部MRIで中脳, 視床, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉皮質下にかけて造影効果のある拡大性の病変がみられ, 脳生検にて血管周囲への好中球, 組織球の浸潤を認めた症例を神経好中球病として報告している³⁸⁾。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認めなかったとしている。この症例では皮疹はみられず, HLA タイピングではB54, Cw1を示し, ステロイドパルス療法, プレドニゾロン内服にて症状は軽減している。

一方, 大江らは5か月にわたって自発性低下, 髄膜炎, 左右交代性結膜炎, 高度の全身炎症所見が持続し, 頭部MRIで大脳白質に散在する病変がみられ, 脳生検にてくも膜下腔に好中球優位の炎症細胞浸潤の所見がみられた症例を神経好中球病の1例として報告している³⁹⁾。血管壁に炎症細胞浸潤はなく, 血管炎の所見はみられなかったとしている。この症例では皮疹はみられず, HLA-B51・B54・Cw1はいずれも陰性であったと記載されている。

また, 神経ベーチェット病と神経スウィート病のどちらであるかを鑑別することが困難な症例も報告されている。不全片麻痺などを呈し, HLA-B54・Cw1が陽性ながらベーチェット病様の皮疹を示した中年女性の脳炎例の報告がある⁴⁰⁾。向井らはHLA-B54・Cw1が陽性で, 末梢血好中球増多がみられ, ステロイドに反応し, 皮疹はみられないもののpossible

の神経スウィート病と診断した症例を報告している⁴¹⁾。この例では大脳・脳幹萎縮が徐々に進み, 被害妄想, 多動多弁, 逸脱行動, 収集症, 攻撃性, 易怒性, 認知機能障害が進行して, 嚥下障害により経管栄養を施行されたとしている。特徴的な皮疹がみられていない症例ではあるが, 慢性進行型の神経スウィート病である可能性も示唆される一方で, 慢性進行型の神経ベーチェット病の経過によく似ており, HLAの違い以外に予後に影響する因子が存在する可能性もあると思われる。すなわち, 神経好中球病には未知の因子が複数存在し, 神経ベーチェット病や神経スウィート病の典型例とは部分的に合致しない病型が存在する可能性があり, 今後の更なる検討が必要であると考えられる。

神経スウィート病の診断基準の作成後, HLA typing がB54やCw1であったことを裏付けとして「possible」神経スウィート病と暫定診断されている症例の報告が学会などで多くみられる。診断基準には典型的な皮疹がみられないことにより神経スウィート病の可能性が否定されてしまわないように「possible」の項目が設けられたが, 皮疹がない症例に皮膚疾患の「スウィート病」の病名をつけることには難点もあり, 現時点では暫定診断名として「神経好中球病」の診断名の方が齟齬が生じにくいと考えられる。

神経ベーチェット病の治療

Table 5に本邦における神経ベーチェット病の治療ガイドラインを示す¹⁴⁾。好中球の機能亢進が主体をなす神経ベーチェット病の初期や急性期ではステロイドを中心に治療が進められる。ステロイドはプレドニゾロン経口投与(60~100 mg/日より漸減), パルス療法(メチルプレドニゾロン 500

Table 5 Treatment guidelines for neuro-Behçet disease¹⁴⁾.

急性型神経ベーチェット病の治療指針

急性期(発作)の治療

1. 中等量以上のステロイド(プレドニゾロン 30~60 mg/日)を投与する(A)。
2. 1で効果不十分の場合はステロイドパルス療法をおこなう(A)。

注: とくに局所症状のない髄膜炎型では自然寛解もありうる。

発作の予防

1. 発作前シクロスポリンを使用していた場合は中止し, 発作寛解後も使用しない(A)。
2. ステロイドは徐々に減量し, 再発がなければ中止する(A)。
3. 発作後はコルヒチンを開始し, 1~2 mg/日で維持する(A)。
4. インフリキシマブには発作予防効果は確認されていない(C)。

慢性進行型神経ベーチェット病の治療指針

1. まずメトトレキサートを開始し, 髄液IL-6が17.0 pg/ml以下になるまで増量する(最大量16 mg/週まで)(A)。
2. メトトレキサートだけでは効果不十分の場合はインフリキシマブ(5 mg/体重1 kg)を追加併用する(B)。
3. 中等量以上のステロイド, アザチオプリン, シクロホスファミドは推奨されない。また, シクロスポリンは使用してはならない(D)。

推奨度 A 行なうように強く勧められる

推奨度 B 行なうように勧められる

推奨度 C 行なうように勧められるだけの根拠が明確ではない

推奨度 D 行なわないように勧められる

～1,000 mg/日, 3日間),あるいはパルス療法後の経口薬漸減投与のいずれもが用いられる。また,好中球の活性化を抑えるコルヒチン(1～2 mg/日の維持)も有効である⁵⁾⁹⁾。コルヒチンは発作急性期の治療に加えて,その再発抑制にも有効とされる。下痢,嘔吐,脱毛,白血球減少,肝障害,横紋筋融解症,末梢神経炎,催奇形性,グレープフルーツ飲用による血中濃度上昇などに注意して用いる。コルヒチンはやはり好中球の機能亢進を示す前述の家族性地中海熱においても第一選択薬として用いられる(パーチェット病は保険未収載)。

慢性進行型神経パーチェット病ではステロイドの大量投与後に一時的に髄液所見が改善しても減量に伴って再び増悪するため,副作用を考慮すれば中等量以上を漫然と使用することは推奨されない。コルヒチンは急性発作の再発予防には有効だが慢性的な進行には無効とされる。シクロフォスファミドの静脈内投与やアザチオプリンも急性型には有効だが⁴²⁾(いずれもパーチェット病は保険未収載),慢性進行型には無効とされている⁵⁾。慢性進行型にはメトトレキサートの少量パルス療法(週1～2日に計7.5～15 mgを投与,髄液IL-6濃度が17.0 pg/ml以下になることが目安)が有効であるとされている⁴³⁾。メトトレキサートは葉酸代謝拮抗薬で,抗がん剤や抗リウマチ薬としても用いられる(パーチェット病は保険未収載)。副作用により骨髄抑制,肝障害,腎障害,消化器症状,急性間質性肺炎などを生じることが知られる。骨髄および小腸粘膜上皮細胞への毒性の時間境界は42時間とされ,メトトレキサート服用後24～48時間後に葉酸を5 mg服用することが推奨される。メトトレキサートの投与は慢性進行型と診断したら直ちに開始し,長期に継続することが提案されている⁴⁴⁾。上記の投与法を守り,誤って連日投与にならないように注意が必要である。

これらの治療に抵抗性の症例に対してはインフリキシマブを中心とした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⁵⁾⁹⁾⁴⁵⁾⁴⁶⁾。インフリキシマブはパーチェット病の眼症状に対して著効を示すことが多く,作用機序としてはIL-6産生細胞の膜に結合したTNF- α に作用してIL-6産生を抑制する,TNF- α の中和,TNF- α 産生細胞を傷害する,TNF- α 受容体に結合したTNF- α を解離させるなどの仮説がある。3～10 mg/kgを0, 2, 6週目に静注し,以後は4～8週後に投与するとされている。使用開始の目安としてはメトトレキサート投与中にも関わらず急性増悪が起こった場合(acute on chronic)や,メトトレキサートを投与しても髄液IL-6が十分に低下しない場合に考慮される。副作用により日和見感染,結核,血液障害,間質性肺炎,肝障害などを生じることが知られている。副作用により時に致命的な経過をたどることがあり,緊急時に十分な措置ができる医療機関および医師のもとで投与されなければならないとされている。多発性硬化症などの脱髄疾患を悪化させる可能性があり,十分に鑑別する必要がある。2015年になり,インフリキシマブは神経パーチェット病に対してわが国でも保険適用となった。

今後期待される薬剤としては関節リウマチの薬剤でIL-6受容体抗体であるトシリズマブの有効性も報告されている⁴⁷⁾

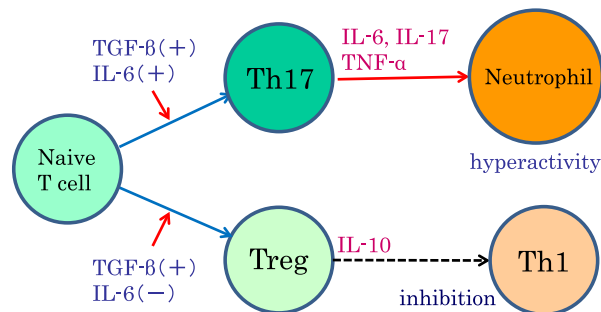


Fig. 4 Hypothetical scheme (modified from reference 15 and 21) of immune mechanisms underlying the effects of anti-IL-6 receptor antibody in neuro-Behçet disease.

Secreted cytokines and expressed receptors are listed in red. IL: interleukin, R: receptor, TGF- β : transforming growth factor beta, TNF- α : tumor necrosis factor alpha. Red arrows: activation, blue arrows: differentiation.

(パーチェット病は保険未収載)。IL-6の作用を抑えることによりナイーブT細胞からTh17への分化・誘導が抑制され,免疫反応を抑制的に調整するTregへの分化・誘導が促進されている可能性が考えられる¹⁶⁾(Fig. 4)。さらにIL-1 β 阻害薬も有効性が報告されており⁴⁸⁾,前述の発症機序との関連が注目される。

免疫抑制薬に関しては,眼症状に対しシクロスポリンが投与されると約20%の患者に神経パーチェット病急性型様の症状が出現するとされ,この場合はシクロスポリンを中止するだけで神経症状が改善することが多いが,ステロイドも有効であるとされる。発作が寛解してもシクロスポリンを再開しないことが推奨されている⁵⁾。

パーチェット病の再発予防としては,口腔ケア,齲歯・歯周病・扁桃炎などの治療,疲労・ストレスの回避,禁煙も有効とされている。

神経スウィート病の治療

神経スウィ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²⁾。一方,再発例も約4割と多く,最多で8回繰り返した症例もある¹⁾。ステロイド漸減中に再発する症例も少なからずあり,10～15 mg/日以下で投与を継続せざるをえないこともある。再発を繰り返すと後遺症が残る可能性も高まる。好中球制御のためには前述のコルヒチンのほかに,抗ハンセン病薬のダブソンをステロイドと共に75 mgを連日投与し,再発予防に有効であったとする症例の報告などもある⁴⁹⁾⁵⁰⁾。ダブソンは好中球の走化性遊走能・接着能の抑制作用,IL-8の放出を抑制する作用があるとされる。なお,ダブソンはパーチェット病にも有効とする報告がある⁵¹⁾(スウィート病,パーチェット病ともに保険未収載)。前述のパーチェット病とハンセン病の疾患感受性遺伝子が一部共通であることと関連があるかどうか興味深い。

おわりに

脳炎・脳症、脊髄炎・脊髄症、髄膜炎の症例では遅滞なく治療を開始すべきだが、様々な疾患の診断基準のいずれにも十分合致せず、診断に苦慮する場合も少なくない。免疫性神経疾患が疑われるが疾患名を特定できない場合でも、傍証をできるだけ積み上げて免疫系因子のうちの何を制御すべきかの目星をつけることができれば、治療法選択の一助になりうる。神経ベーチェット病や神経スウィート病でも皮膚・粘膜症状が確認できずに診断に至らなくても、好中球の機能亢進を示唆する所見があれば神経好中球病と暫定診断し、好中球を標的とした治療を考慮することも必要である。これらの疾患では再発や慢性進行により不可逆な病変が蓄積していくことが予想され、適切な治療の早期開始により悪化をできるだけ予防していくことが求められる。

謝辞：神経ベーチェット病の症例の病理診断をして頂きました国立病院機構仙台医療センター臨床検査科・病理診断科の鈴木博義先生、ならびに神経スウィート病の全国調査に御協力頂きました諸先生に深謝致します。

※著者に本論文に関連し、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, Iwasaki Y, Itoyama Y, et al. Neuro-Sweet disease: Clinical manifestations and criteria for diagnosis. *Neurology* 2005;64:1756-1761.
- 3) Hisanaga K. Neuro-neutrophilic disease: Neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease. *Intern Med* 2007;46:153-154.
- 4) 難病情報センターベーチェット病（指定難病 56）[Internet]. 東京：厚生労働省；2017 Apr 24 [cited 2018 Sep 30]. Available form: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/330>. Japanese.
- 5) 菊地弘敏, 廣畑俊成. 神経 Behçet 病の診療ガイドライン. 炎症と免疫 2014;22:376-381.
- 6) Uluduz D, Kürtüncü M, Yapici Z, et al. Clinical characteristics of pediatric-onset neuro-Behçet disease. *Neurology* 2011;77:1900-1905.
- 7) Akman-Demir G, Serdaroğlu P, Taşçı B, et al. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999;122:2171-2182.
- 8) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Clinical characteristics of neuro-Behçet's disease in Japan: A multicenter retrospective analysis. *Mod Rheumatol* 2012;22:405-413.
- 9) Al-Araji A, Kidd DP. Neuro-Behçet's disease: Epidemiology, clinical characteristics, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:192-204.
- 10) 久永欣哉. 神経好中球病と認知症. *Brain Nerve* 2016;68:353-364.
- 11) Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S. HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *Mod Rheumatol* 2007;17:

- 81-82.
- 12) 祢津昌広, 鈴木直輝, 水野秀紀ら. 細菌性髄膜炎との鑑別を要した神経ベーチェット病の 1 例. *臨床神経* 2008;48:750-753.
- 13) Suzuki N, Mizuno H, Nezu M, et al. Procalcitonin might help in discrimination between meningeal neuro-Behçet disease and bacterial meningitis. *Neurology* 2009;72:762-763.
- 14) ベーチェット病に関する調査研究班. 神経ベーチェット病の診療のガイドライン. [Internet]. 東京：厚生労働省；2013 Dec [cited 2018 Sep 30]. Available form: http://www.nanbyou.or.jp/upload_files/Bechet2014_3.pdf. Japanese.
- 15) Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, et al. Human leukocyte antigen in Sweet's syndrome and its relationship to Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1988;124:1069-1073.
- 16) 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.
- 17) 久永欣哉. 神経 Sweet 病. *日本内科学会雑誌* 2010;99:1815-1820.
- 18) 太田晃一, 小原克之, 佐藤秀樹ら. 神経ベーチェット病の中核神経病変の MRI 拡散強調画像における特徴. *臨床神経* 2000;40:398-401.
- 19) 金子史男, 富樫亜吏, 齋藤早苗ら. ベーチェット病の病態. *Biotherapy* 2010;24:191-198.
- 20) Tojo M, Yanagihori H, Zheng X, et al. Detection of microbial DNA in skin lesions from patients with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:185-190.
- 21) Mizuki N, Meguro A, Ota M, et al. Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 2010;42:703-706.
- 22) 吉村昭彦. サイトカインの新時代 "基礎の基礎". *細胞工学* 2009;28:1086-1093.
- 23) Belghith M, Bahrini K, Kchaou M, et al. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine* 2018;108:160-167.
- 24) Kirino Y, Bertsias G, Ishigatsubo Y, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behçet's disease and epistasis between HLA-B*51 and ERAP1. *Nat Genet* 2013;45:202-207.
- 25) Kirino Y, Zhou Q, Ishigatsubo Y, et al. Targeted resequencing implicates the familial Mediterranean fever gene MEFV and the toll-like receptor 4 gene TLR4 in Behçet disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:8134-8139.
- 26) Takeuchi M, Mizuki N, Meguro A, et al. Dense genotyping of immune-related loci implicates host response to microbial exposure in Behçet's disease susceptibility. *Nat Genet* 2017;49:438-443.
- 27) Sweet RD. An acute febrile neutrophilic dermatosis. *Brit J Dermatol* 1964;76:349-356.
- 28) 遠藤一博, 山本悌司. 神経 Sweet 病の病態. *神経内科* 2006;64:127-131.
- 29) Von den Driesch P. Sweet's syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 1994;31:535-556.
- 30) 温井孝昌, 高嶋修太郎, 田口芳治ら. 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. *臨床神経* 2014;54:876-881.
- 31) Kimura A, Sakurai T, Koumura A, et al. Longitudinal analysis of cytokines and chemokines in the cerebrospinal fluid of a patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent

- encephalomeningitis. *Int Med* 2008;47:135-141.
- 32) 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.
 - 33) 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.
 - 34) Charlson R, Kister I, Kaminetzky D, et al. CNS neutrophilic vasculitis in neuro-Sweet disease. *Neurology* 2015;85:829-830.
 - 35) 仲谷利栄, 那波一郎, 川崎裕子ら. 遷延性意識障害にステロイドが著効し神経 Sweet 病の human leukocyte antigen (HLA) タイピングを示した若年性認知症の 1 例. *臨床神経* 2014;54:130-134.
 - 36) Miyoshi T, Yamashita K, Ohno T, et al. Familial Mediterranean fever gene as a possible modifier of Sweet syndrome with chronic myelogenous leukemia. *Acta Haematol* 2008;120:57-62.
 - 37) Ishikawa H, Shindo A, Niwa A, et al. Mediterranean fever gene mutations in patients with possible neuro-Sweet disease: A case series. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:1119-1121.
 - 38) 中西悦郎, 澤村正典, 丸浜伸一朗ら. 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. *臨床神経* 2015;55:13-17.
 - 39) 大江康子, 中里良彦, 石澤圭介ら. 5 か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.
 - 40) 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.
 - 41) 向井馨一郎, 田中真由美, 清野仁美ら. 進行性の経過を辿った神経 Sweet 病の 1 例. *精神科* 2014;25:680-684.
 - 42) Borhani Haghighi A. Treatment of neuro-Behçet's disease: An update. *Expert Rev Neurother* 2009;9:565-574.
 - 43) Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low-dose weekly methotrexate for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 1998;159:181-185.
 - 44) Hirohata S, Kikuchi H, Sawada T, et al. Retrospective analysis of long-term outcome of chronic progressive neurological manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 2015;349:143-148.
 - 45) Sarwar H, McGrath H Jr, Espinoza LR. Successful treatment of long-standing neuro-Behçet's disease with infliximab. *J Rheumatol* 2005;32:181-183.
 - 46) Kikuchi H, Aramaki K, Hirohata S. Effect of infliximab in progressive neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Sci* 2008;272:99-105.
 - 47) Shapiro LS, Farrell J, Borhani Haghighi A. Tocilizumab treatment for neuro-Behçet's disease, the first report. *Clin Neurol Neurosurg* 2012;114:297-298.
 - 48) Caso F, Costa L, Rigante D, et al. Biological treatment in Behçet's disease: Beyond anti-TNF therapy. *Mediators Inflamm* 2014;107421.
 - 49) 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.
 - 50) 柴田憲一, 立石貫久, 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.
 - 51) Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghib AR. Dapsone in Behçet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *J Dermatol* 2002;29:267-279.

Abstract

The etiology, diagnosis, and treatment of neurological complications in Behçet disease and its related disorder Sweet disease

Kinya Hisanaga, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Departments of Neurology and Clinical Research Center, National Hospital Organization Miyagi Hospital

Behçet disease, and its related disorder Sweet disease, are multisystem inflammatory conditions characterized by muco-cutaneous symptoms. When neuropsychiatric symptoms appear, the two conditions are referred to as neuro-Behçet disease and neuro-Sweet disease. While diagnosing these conditions according to their diagnostic criteria, muco-cutaneous symptoms must be observed; however, neuropsychiatric symptoms may precede muco-cutaneous symptoms. In these conditions the dysregulation of cytokines, following the onset of oral muco-cutaneous bacterial infection, may induce an abnormal chemotaxis of neutrophils causing ectopic encephalitis and meningitis. Thus, an initial treatment targeting neutrophils should be considered based on the diagnosis of neuro-neutrophilic disease when symptoms indicating neutrophil hyperactivity are observed, even without muco-cutaneous symptoms. In addition to human leukocyte antigen-B51 and -A26, genome-wide association analyses have identified new susceptibility loci on the genes of various immunological factors in Behçet disease. These findings may help elucidate disease pathogenesis and assist the development of diagnostic modalities and therapeutic agents for neuro-neutrophilic disease.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:1-12)

Key words: neuro-Behçet disease, neuro-Sweet disease, neuro-neutrophilic disease, human leukocyte antigen, interleukin