

【本症例のサマリー】

本症例は、皮膚病変、関節痛、口腔内潰瘍及び陰部潰瘍の病歴を持つ朝鮮系アメリカ人の 30 歳男性が、進行性の神経障害を起こした。神経学的所見では、左半球の機能障害、脳幹の機能障害、自律神経の不安定性を示し、脳脊髄液検査では好中球増加があり、画像検査では皮質、皮質下及び脳幹に炎症、浮腫と矛盾しない所見がみられた。

【鑑別診断】

鑑別診断としては、浸潤性腫瘍、感染症、脱髄性疾患、炎症性疾患が考えられる。

○浸潤性腫瘍

膠芽腫、リンパ腫などが考えられるが、間欠的に病状が改善する病歴により悪性腫瘍は除外される。

○感染症

●HSV

HSV によって口腔内潰瘍や陰部潰瘍が再発したり、脳炎(特に HSV-1)が起こったりすることはある。HSV 脳炎は側頭葉におけるものが多く、壊死や出血が起こる。しかし、HSV 脳炎は单相性の経過を辿り、本症例でみられるよりもより急性で急速に進行性すること、関節炎や皮膚症状を呈することがないこと、PCR 法による HSV DNA が陰性だったことより、HSV による感染は否定的である。

●梅毒

髄膜血管性梅毒は初回感染から 12 ヶ月以内に発症し、頭痛や髄膜炎を随伴する。脳底部髄膜炎を起こし、脳神経麻痺(VII > VI > II)はよくある症状である。陰部潰瘍は起こるが、典型的には無痛性であることが多い。脳や脊髄を侵す硬膜炎が初回感染の 6~7 年後に起こったり、ゴム腫や脊髄炎によって脳や脊髄の巣症状が現れたりもする。一方、口腔内潰瘍、関節炎及び結節性紅斑は梅毒患者では稀である。また、本症例では梅毒検査も陰性であった。

●可能性の低い感染症

◇結核

結核は典型的には脳神経麻痺を伴う脳底部髄膜炎、半身麻痺、運動障害、脊髄神経根障害、横断性脊髄炎を引き起こしたり、脳実質を含む病変を生じたりする。脳脊髄液検査の所見、口腔内潰瘍及び陰部潰瘍、脳脊髄液での結核の検査陰性(※プレゼンテーションでの記載なし)、皮膚生検標本で肉芽腫がなかったこと、から結核は本症例では否定的である。

Table 2. Findings on Cerebrospinal Fluid Analysis in Selected Diseases of the Central Nervous System.*

Variable	Opening Pressure	White-Cell Count per mm ³	White-Cell Type	Protein	Glucose
Normal	10–20 mm of water	<5	Monocytes	15–45 mg/dl	45–80 mg/dl (2.5–4.4 mmol/liter)
Tuberculosis	Normal to increased	25–2000	Neutrophils early, then lymphocytes	100–1000 mg/dl	Decreased (markedly)
Herpes simplex virus	Normal to increased	100–500	Lymphocytes (and often erythrocytes)	Normal to increased	Normal to decreased
Other viral infections	Normal to increased	100–1000	Lymphocytes and neutrophils	<100 mg/dl	Normal to slightly decreased (may be decreased in mumps)
Syphilis	Normal to increased	Up to 1000	Lymphocytes and neutrophils	Up to 400 mg/dl	Decreased (meningitic)
Multiple sclerosis	Normal	5–30	Monocytes and lymphocytes, with or without oligoclonal bands	Normal to slightly increased	Normal
Behçet's disease	Normal to increased	Up to 500	Neutrophils and lymphocytes	Usually increased	Normal to slightly decreased
Wegener's granulomatosis	Normal to increased	<100	Lymphocytes	Normal to slightly increased	Normal to slightly decreased
Sarcoidosis	Normal to increased	50–200	Monocytes and lymphocytes; ACE level increased	Slightly increased	Decreased
Systemic lupus erythematosus	Normal to increased	<100	Lymphocytes, with or without oligoclonal bands	Normal to slightly increased	Normal

◇VZV

VZV(水痘・帯状疱疹ウイルス)は血栓症、皮膚病変を伴う肉芽腫性或いは壊死性血管炎を起こしうる。散在性のVZV感染は免疫不全患者にしばしばみられる。

◇Lyme病

Lyme病は季節性に発生し、頭痛、脳神経麻痺、神経根障害、末梢神経炎を伴う脳底部髄膜炎を引き起こす。Lyme病の皮膚病変は通常ターゲット状の遊走性紅斑であり、この症例のものとは異なる。また、血清学的検査でLyme病は陰性であった。

○脱髄性疾患

●多発性硬化症

典型的に、多発性硬化症の症状は時間～日の期間で生じ、数日～数週間続く。症状は再発・寛解する場合も、本症例初期のように進行性の場合もある。病変は白質に留まり、病初期では皮質の高機能は通常保たれる。脳脊髄液は軽度の細胞増加を示し、通常リンパ球性か単球性の増加である。IgG indexは上昇し、オリゴクローナルバンドは活動性の病態ではほぼ全例で見られる。脳幹部の病変がしばしばみられ、自律神経障害も起こりうる。巣症状と頭痛は病初期で起こりうるし、てんかん発作や発作性のイベントは病後期で起こりうる。本症例では、関節炎や口腔内・陰部潰瘍、皮膚病変などの全身症状の存在、白質を含む深部の脳炎の存在、及び脳脊髄液でオリゴクローナルバンドがみられなかったこと、などから多発性硬化症は否定的である。

○炎症性疾患

本症例では多数の全身性、中毒性、炎症性、原発性の中枢神経系(CNS)血管炎が考えられる。

●SLE

SLEは通常、皮膚・関節・腎臓を含む全身性に症状を呈する。口腔内潰瘍も起こりうるし、皮疹は通常狭部紅斑或いは円板状紅斑で、結節性紅斑に類似することもある。神経学的症状としては精神或いは行動の変化やけいれん、末梢神経障害などがある。抗リン脂質抗体による凝固亢進や心臓の弁から出来た血栓による虚血性脳梗塞も起こりうる。しかし、CNSに影響を与えるような真の血管炎は起こったとしても稀である。抗体検査が陰性であったことと、口腔内・陰部潰瘍の存在は、SLEの診断に否定的である。

●サルコイドーシス

サルコイドーシスはCNSを侵し、また脳底部髄膜炎や脳神経障害を起こしうる。脳実質病変は脳幹と視床下部に起こりやすい。全身性の病変としては結節性紅斑が起こりうる。しかし、口腔内・陰部潰瘍の存在、脳脊髄液と血清内のACEが正常値であったこと(※プレゼンテーションでの記載なし)、肺病変がないこと、よりサルコイドーシスの診断は本症例では否定的である。

●関節リウマチ

関節リウマチは皮膚、眼、関節、CNSに病変を来しうる。また、関節リウマチは脳底部髄膜炎やけいれん、脳症も起こりうるが、広範な脳実質病変は通常ない。環軸関節亜脱臼によって圧迫性ミエロパチーも起こりうる。

●反応性関節炎(ライター症候群)

反応性関節炎により結膜炎、関節炎、仙腸骨炎、無痛性の陰部病変は起きるが、CNS病変は稀である。

●Wegener肉芽腫症

Wegener肉芽腫症によって脳底部髄膜炎が発症し、脳神経障害や頭痛、脳卒中、けいれんが起きうる。脳脊髄液の所見では、軽度から中等度のリンパ球性の細胞増加、総たんぱく量の増加、IgG indexの増加がみられる。本症例ではANCA陰性であり(※プレゼンテーションでの記載なし)、肺・副鼻腔・腎病変がみられないため、Wegener肉芽腫症の診断は否定的である。

●結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss症候群

CNSに病変を来すこともあるが、典型的には全身性の血管炎がみられるか、Churg-Strauss症候群の場合には喘息や好酸球増加がみられるはずである。前部の虚血性ニューロパチーが起こりうる(※Churg-Strauss症候群により視神経症が起こったという症例報告がある)。本症例ではこれらの疾患の典型的な症状を呈していない。

●巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)

巨細胞性動脈炎は50歳以上で起こり、主に頭蓋外の大動脈分枝を侵すが、頭蓋内分枝も侵すことは稀である。

●高安動脈炎

高安動脈炎は大動脈やその主な近位の分枝に病変が生じ、脳神経障害や虚血性視神経症が生じうる。

●原発性 CNS 血管炎

頭痛、精神錯乱、限局性或いはびまん性の神経障害が生じ、経過は増悪・改善を示す。赤血球沈降速度は上昇する場合もしない場合もある。特徴的な血管造影像としては、巣状分節性により遠位の動脈枝の狭窄がみられるが、この所見は偽陰性の場合がある。この疾患は定義状全身性の血管炎性の症状がないため、本症例には適さない。

●Vogt-小柳-原田病

Vogt-小柳-原田病はぶどう膜髄膜症候群であり、白斑、脱毛症、白毛症を伴う。脳脊髄液の細胞増加が顕著で、白血球数が $700/\text{mm}^3$ にまでなりうる。この疾患の患者は、口腔内・陰部潰瘍を呈さず、脳実質病変はほとんど生じない。

★神経ベーチェット病

ベーチェット病は 40 歳以下の、女性よりも男性に起こりやすい疾患である。診断のための大基準は、1 年の間に 3 回以上起こる口腔内潰瘍、陰部の潰瘍或いは瘢痕、眼病変(特にぶどう膜炎)、皮膚病変(結節性紅斑、毛囊炎、座瘡)、及び針反応陽性、であり、小基準は関節炎、深部静脈血栓症、表在性血栓性静脈炎、精巣上体炎、家族歴あり、腸管・CNS・血管病変、である。ぶどう膜炎は 70% の症例で生じる。本症例における患者の 26 歳時の病歴はベーチェット病と矛盾しない。このとき患者は、ベーチェット病に対して免疫抑制剤で治療され、治療に良く反応した。ベーチェット病の診断後 3 年経って、神経症状が現れた。

ベーチェット病では神経症状が患者の 5~10% で起こる。二つのタイプがあり、一つは血管型で硬膜静脈洞の血栓症或いは動脈血栓によるもので、もう一つは脳実質の炎症によるタイプで、神経症状を呈するベーチェット病の 50% を超えるケースが後者に因る。進行したケースでは、脳幹と基底核にも病変が生じる。大半の患者に認知機能障害、注意欠陥、前頭葉機能不全が生じていることが神経精神学的検査により示されるが、これらの障害は急性神経発作の型や頻度によらず進行性であることが多く、本症例と一致する。病気の経過は再発・寛解したり、慢性に進行したり、二次性に進行したりする。

検査結果では、赤血球沈降速度の上昇、白血球数の増加、CRP 値上昇、補体・interleukin-6・interleukin-8・TNF- α の上昇がみられる。脳脊髄液の所見は特徴的で、本症例のように好中球優位の細胞増加が顕著である。初圧は本症例のように上昇していることが多く、蛋白量も増加し、オリゴクローナルバンドも現れうる。画像検査では髄膜と、皮質及び基底核並びに脳幹を含む脳実質の増強がみられるが、これも本症例にみられる。

【臨床診断】

神経ベーチェット病

患者は免疫抑制の治療を行っているため、感染の合併症の可能性も考え、皮膚・脳・髄膜の生検を行った。

【病理学的考察】

陰囊の潰瘍から生検を行ったところ、急性炎症と慢性炎症が混在した接合部皮膚炎とリンパ球性血管炎がみられ、リンパ球が血管壁内にみられた。これらの特徴はベーチェット病の皮膚病変に一致する。

脳については軟膜と左側頭葉先端から生検を行った。軟膜は繊維性でコラーゲンが増生しており、クモ顆粒細胞の増殖と、リンパ球とわずかの形質細胞によるヒアリン化して壊死した大口径の軟膜動脈へのびまん性の炎症性浸潤がみられた。白質では血管周囲への強い炎症と小範囲の壊死がみられた。

【病理診断】

神経ベーチェット病

【本症例のマネージメント】

神経ベーチェット病は稀な疾患であるため、治療法についての前向き研究が十分でない。本症例の患者は神経ベーチェット病の発症時(およそ 1 年前)に infliximab、methotrexate、corticosteroid が投薬されたが、一時的に改善・安定化した後に進行した。今回の入院時、脳生検により診断が確定した後は、corticosteroid パルスと cyclophosphamide の併用療法を行ったが、感染、誤嚥性肺炎、自律神経機能不全、腭炎、SIADH、などを合併し、気管切開、胃瘻造設を行った。入院第 102 日目にリハビリ病院に転院となったが、その後も神経症状が悪化し、ついには言葉を発することが出来ず、反応しなくなり、非共動性凝視と眼振、除皮質硬直を示し、家族と話し合って安楽死させた。