

Case 17-2009: A 30-Year-Old Man with Progressive Neurologic Deficits

【症例概要】皮膚病変、関節痛、口腔内潰瘍ならびに陰部潰瘍の病歴を持つ韓国系アメリカ人の 30 歳男性が、進行性の神経学的異常を呈した。神経学的に、左半球・脳幹の機能障害、そして自律神経不安定性を示し、脳脊髄液検査では好中球増加が認められ、画像検査では皮質・皮質下・脳幹に炎症、浮腫と矛盾しない所見が認められた。

【鑑別診断】浸潤性腫瘍、感染症、脱髄性疾患、炎症性疾患が挙げられる。

1, 浸潤性腫瘍: 膠芽腫、リンパ腫などが考えられるが、間欠的な病状改善が見られたので、可能性は低い。

2, 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 の初回感染時）が起こったりすることはある。HSV 脳炎は側頭葉に起こることが多く、壊死や出血が起こることがある。ただ、HSV 脳炎は单相性の経過を辿り、本症例の経過よりも急性で急速進行性であることや、関節炎や皮膚症状を呈することがないこと、さらに PCR 法による HSV DNA が陰性だったことより、否定的。

・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、頭痛や髄膜炎を起こす。脳底部髄膜炎を起こし、脳神経麻痺（発症頻度: VII>VI>II）の頻度は高い。陰部潰瘍は起こり得るが、典型的には無痛性である。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するが、口腔内潰瘍、関節炎、結節性紅斑は稀であり、本症例では梅毒検査も陰性であった。

・その他の可能性が比較的低い感染症：

-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す。脳実質の病変も生じ得る。脳脊髄液検査所見、口腔内潰瘍・陰部潰瘍、脳脊髄液での結核の検査陰性、皮膚生検標本で肉芽腫を認めなかったことから否定的。

-VZV: VZV は血栓症・皮膚病変を伴う肉芽腫性ないし壊死性血管炎を起こしうる。全身性 VZV 感染は免疫不全患者にしばしばみられる。PCR 検査で陰性であったことから否定的。

-Lyme 病: 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し得る。皮膚病変は通常ターゲット状の遊走性紅斑であり、本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。

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

3, 脱髄性疾患

・多発性硬化症: 典型的には、症状は時間～日のオーダーで生じ、数日～数週間続く。症状は再発・寛解する

場合も、進行性の場合もある。病変は通常白質に限定され、普通初期において高次機能は保たれる。脳脊髄液は軽度の細胞増加（通常リンパ球性・単球性）を示す。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。脳幹部の病変は頻度が高く、自律神経障害も起こり得る。単症状と頭痛は病初期で、癲癇発作や発作性イベントは病後期で起こり得る。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および灰白質を含む著名な脳炎が見られたこと、およ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。

4. 炎症性疾患: 本症例では多数の全身性、中毒性、炎症性、原発性中枢神経系血管炎が考えられる。

- ・ **SLE:** 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得、皮疹は通常狭部紅斑・円板状紅斑で、結節性紅斑に類似し得る。神経学的症状としては精神や行動の変化、痙攣、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塞栓による虚血性脳梗塞も起こり得る。しかし、真の中枢神経系の血管炎は極めて稀である（あるいは起こらない?）。抗体検査陰性、口腔内・陰部潰瘍の存在より、否定的。

- ・ **サルコイドーシス:** 中枢神経系を侵し、また脳底部髄膜炎や脳神経障害を起こし得る。脳実質病変は脳幹や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、肺病変が認められないことから否定的。

- ・ **関節リウマチ:** 皮膚、眼、関節、CNS に病変を来し得る。また、脳底部髄膜炎や痙攣、脳症も起こし得るが、広範な脳実質病変は通常見られない。環軸関節亜脱臼によって圧迫性ミエロパチーも起こり得る。

- ・ **反応性関節炎 (Reiter 症候群):** 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:** 脳底部髄膜炎を発症し、脳神経障害や頭痛、脳卒中、痙攣が起き得る。脳脊髄液所見では、軽度～中等度のリンパ球性の細胞増加、総タンパク量の増加、IgG index 増加が認められる。本症例では ANCA 陰性であり、肺・副鼻腔・腎病変が認められないため否定的。

- ・ **結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎、Churg-Strauss 症候群:** 中枢神経系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認められるか、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得る。本症例はこれらの疾患の典型的症状を呈していない。

- ・ **巨細胞性動脈炎 (側頭動脈炎):** 50 歳以上で起こり、主に頭蓋外の大動脈分枝を侵すが、頭蓋内分枝も稀ではあるが侵し得る。年齢や、病変部位から否定的。

- ・ **高安動脈炎:** 高安動脈炎は大動脈やその主な近位分枝に病変を生じ、脳神経障害や虚血性視神経症を生じ得る。病変部位からして否定的。

- ・ **原発性 CNS 血管炎:** 頭痛、錯乱、限局性ないし瀰漫性の神経学的異常を生じ、経過は増悪・改善を繰り返す。赤沈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は、遠位の動脈枝の単状分節性の狭窄がみられる（偽陰性の場合がある）。この疾患は定義上、全身性の血管炎の症状がないため、否定的。

- ・ **Vogt-小柳-原田病:** ぶどう膜髄膜炎症候群であり、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/mm³ 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、女性よりも男性に多い疾患である。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
- ・ 陰部の潰瘍あるいは瘻痕
- ・ 眼病変 (特にぶどう膜炎)
- ・ 皮膚病変 (結節性紅斑、毛囊炎、座瘡)
- ・ 針反応陽性

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・中枢神経・血管病変である。

ぶどう膜炎を伴う眼病変は 70% の症例で生じる。本症例の 26 歳時の病像はベーチェット病と矛盾せず、免疫抑制剤で治療されたところ、良く反応した。ベーチェット病診断後 3 年経って、神経症状が出現した。神経症状はベーチェット病患者の 5~10% で起こるが、血管型 (硬膜静脈洞の血栓症或いは動脈血栓によるもの) と脳実質の炎症によるもの、の 2 タイプが区別される。神経症状を呈するベーチェット病の半数以上は後者に属する。進行例では、脳幹ならびに基底核にも病変が及ぶ。大半の患者において認知機能障害、注意欠陥、前頭葉機能不全が生じていることが神経学的・精神医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パターンや頻度によらず本症例のように進行性であることが多い。経過は再発・寛解を繰り返したり、慢性

進行性であったり、二次性に進行したりする。

検査結果では、赤沈の上昇、白血球数増加、CRP 上昇、補体・IL-6・IL-8・TNF- α の上昇が認められる。脳脊髄液所見は、本症例のような顕著な好中球優位の細胞増加が特徴的である。初圧は本症例のように上昇していることが多く、タンパク量も増加し、オリゴクローナルバンドも現れ得る。画像検査では本症例のように髄膜と、皮質・基底核・脳幹を含む脳実質の信号増強がみられる。

【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、脳・髄膜の生検を行った。

【病理学的考察】

陰囊潰瘍から生検では、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として矛盾しない。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、ヒアリン化して壊死した大口径の軟膜動脈への瀰漫性の炎症性浸潤（リンパ球とわずかの形質細胞）がみられた。皮質ではグリオーシスならびに空胞化を認め、白質では血管周囲の著名な炎症（T細胞優位、少量のB細胞、マクロファージの血管周囲ならびに脳実質への浸潤）と小範囲の壊死がみられた。感染症は否定的であった。

【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であるため、大規模な試験が成り立ちにくく、治療法は確立しておらず、症例報告・症例シリーズに基づいて治療方針が立てられているのが現状である。本症例では発症時（およそ1年前）に infliximab, methotrexate, corticosteroid が投与されたが、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 と cyclophosphamide の併用療法を行ったが、日和見感染、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。その後、リハビリ病院に転院となったが、神経症状の悪化は止まらず、発話が不可能になり、反応もしなくなった。さらに、非共動性凝視・眼振・除皮質硬直を示したため、家族との協議の上、安楽死の方針となった。死後、脳のみでの剖検を行った（下写真；Right は比較のため、健常人のスライスが提示されている）。

【おまけ：薬剤リスト】

Colchicine: 微小管重合阻害剤。痛風の発作を抑える。ベーチェット病治療にも利用される。

Mycophenolate mofetil: リンパ球の増殖を抑えることにより免疫を抑制する。臓器移植後の拒絶反応を抑えるためなどに用いる。IMP dehydrogenase の可逆的阻害剤で、プリン合成を阻害する。

Prednisone: 副腎皮質ステロイドの合成薬。

Methotrexate: 葉酸のアナログとして、TMP の合成を阻害する。免疫抑制薬。

Infliximab: 抗ヒト TNF- α モノクローナル抗体。

Valproic acid: 抗癲癇薬（全般発作の第一選択）。また、躁病の治療や、片頭痛の予防にも用いる。

Phenytoin: ヒダントイン系の抗癲癇薬。

Pegylated interferon alpha: 肝炎ウイルスなどに対する抗ウイルス薬、抗癌剤などとして用いられる。

Oxcarbazepine: 小児の癲癇部分発作の多剤併用療法に用いる抗コリン作用を有する抗癲癇薬。不安や気分障害などの治療に用いられることもある。

Trimethoprim-sulfamethoxazole: ST 合剤。

Alendronate: ビスホスフォネート。

Azathioprine: グルタチオンなどと反応して、メルカプトプリンを生成する。メルカプトプリンはプリンヌクレオチドの合成を阻害するため、結果として DNA 合成を抑制する免疫抑制剤。

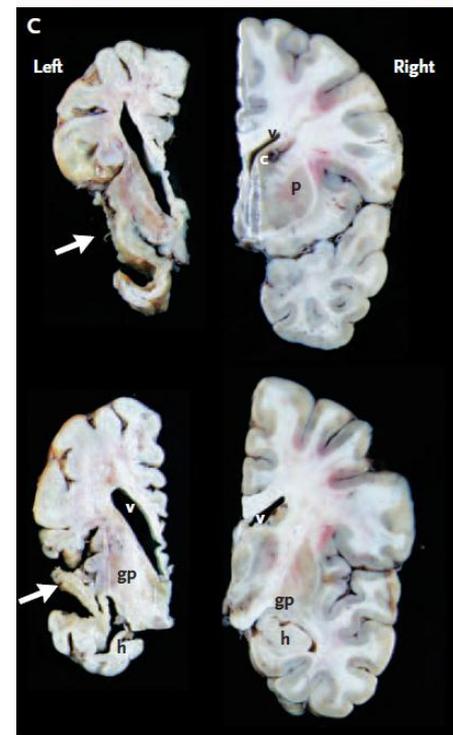
Cyclosporine: カルシニューリンによるシグナルを阻害することにより、免疫抑制効果を有する。

Adalimumab: ヒト型抗 TNF- α 抗体。

Etanercept: 抗 TNF- α 受容体抗体。

Cyclophosphamide: アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤（抗がん剤）、免疫抑制剤。

Chlorambucil: アルキル化剤に分類される抗悪性腫瘍剤（抗がん剤）、免疫抑制剤。



#Q5: ブドウ膜の三要素は？