

Behçet 病の神経合併症の臨床的および
神経放射線学的多様性の検討ほんま ゆうこ やさき しゅんじ
本間 裕子 矢崎 俊二

(受付:平成16年4月19日)

抄 録

本研究では、1983年から2003年の間に我々の病院に入院した Behçet 病患者 223 例について、神経合併症の臨床的および神経放射線学的徴候を retrospective に検討した。診断は本邦の厚生労働省の Behçet 病研究班の診断基準（1987 年）を用いた。神経症状を合併した症例は 30 例（13%：男性 17 例，女性 13 例）であった。神経症状発現時の平均年齢は 40.7 歳で、Behçet 病と診断されてから平均 5 年後より出現しているが、3 分の 1 の患者は Behçet 病初発時から神経症状を呈していた。合併した神経症状は、中枢神経症状が 27 例（90%）あり、そのうち運動麻痺が 60% と最も多く、他に筋症状が 2 例、脊髄炎が 1 例あった。運動麻痺と頭痛が初発症状として最も多かった。眼球運動障害やめまいなどの脳幹症状は稀だった。神経症状初発時に頭部 MRI を施行した 22 例中の 14 例（63.6%）に異常所見を認めた。画像診断所見の病変の部位は脳幹（橋 81%、中脳 42%）が最も多かったが、次に大脳基底核が多かった。小脳病変を示す症例はなかった。ステロイド治療は合併する神経症状にも有効であった。

本研究から、Behçet 病の神経合併症の臨床像は多様であり、MRI 所見から病変は脳幹が最も多く、次に大脳基底核が多く、小脳病変はきわめて稀であることがわかった。しかし臨床的に、脳幹症状は稀であった。さらに、頭蓋外の神経障害として脊髄や筋肉病変も稀に合併することがわかり、頭蓋外の神経合併症についてもさらに検討する必要があると思われた。

索引用語

ベーチェット病，神経ベーチェット，中枢神経障害，MRI

緒 言

Behçet 病は、再発性の口腔内アフタ、外陰部潰瘍、ブドウ膜炎、結節性紅斑などの皮膚症状を特徴とする多臓器侵襲性の炎症性疾患であり、1937 年にトルコの皮膚科医 Behçet¹⁾ によって初めて報告され、HLA-B51 との関連²⁾ などの免疫異常が考えられているが、病因はいまだ不明である³⁾。本疾患の地理的分布は、

世界的にはトルコを始めとする地中海沿岸から日本までのシルクロード沿いの地域に偏っている³⁾。本邦での推定新規発症者数は 1991 年の全国調査で 925 人、指定罹患率は人口 10 万人対 0.89、性比（男性/女性）は 0.98 でほぼ同数であり⁴⁾、患者数は北高南低の分布を示す³⁾。神経合併症については 1954 年 Cavara ら⁵⁾ が最初に報告したが、その後の大規模な患者数での集約的検討報告では神経合併症の頻度は 4 ~ 49%^{6,7,8,9,10)} と幅は広い。放射線学的検討では病変の好発部位は脳幹が多く、大脳白質、大脳基底核や視床にも生じ

る¹¹⁾と報告されているが、他の部位の病変の報告¹²⁾もあり、まだ検討の余地がある。本邦においては、一定の施設での大規模な Behçet 病患者の神経症状の臨床的検討は殆ど行われていない。今回我々は、当院に入院し Behçet 病と診断された患者 223 症例について神経症状の有無を retrospective に調査し、また臨床的神経症状と神経放射線学的所見について検討を行った。

対象と方法

対象は 1983 年から 2003 年の間に当院リウマチ・膠原病・アレルギー内科または神経内科に入院して Behçet 病と診断された患者 223 例について、診療録を retrospective に調査した。Behçet 病の診断は本邦の厚生労働省の Behçet 病研究班の診断基準（1987 年）¹³⁾を用いた。この診断基準に従い、口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍、皮膚症状、外陰部潰瘍および眼症状を 4 主症状とした。副症状として変形や硬直を伴わない関節炎、副睾丸炎、回盲部潰瘍に代表される消化器病変、血管病変、中等度以上の中樞神経病変の 5 つがあり、経過中に 4 主症状が出現したものを「完全型」、3 主症状あるいは 2 主症状と 2 副症状が出現したものを、または定型的眼症状とその他の 1 主症状あるいは 2 副症状が出現したものを「不全型」、主症状の一部が出没するが不完全型の条件を満たさないもの、および定型的な副症状が反復あるいは増悪するものを「疑い」と診断した。なお本診断基準には特殊病型として、腸管 Behçet 病、血管 Behçet 病、神経 Behçet 病が別に設けられている。

調査方法は、以下の 4 項目について検討した。

1. Behçet 病患者の神経症状合併の有無による疫学的背景と一般臨床症状の相違
2. 合併した神経症状と脊髄液検査所見
3. 神経症状初発時の急性期 magnetic resonance imaging（以下、MRI と略す）画像所見における病変の出現部位の分布と出現頻度
4. 治療効果

Table 1. Clinical Backgrounds and Symptoms in Two Groups with or without Neurological Complications in 223 Patients with Behçet Disease

	Number of patients (%)	
	Neurological complications	
	+	-
Total	30	193
male	17 (57)	83 (43)
female	13 (43)	110 (57)
Age (y.o.) *		
at onset of Behçet disease **	36.3 ± 9.5	38.2 ± 12.6
at onset of neurological complications	40.7 ± 11.4	
Diagnosis by criteria ***		
complete	12 (40)	56 (29)
incomplete	15 (50)	110 (57)
suspicious	3 (10)	27 (14)
Main symptoms		
aphthous stomatitis	29 (97)	193 (100)
skin lesions	26 (87)	170 (88)
genital ulceration	24 (80)	147 (76)
panuveitis	21 (70)	85 (44)
Sub-symptoms		
arthropathy	12 (40)	108 (56)
epididymitis	0 (0)	0 (0)
intestinal lesions	3 (10)	33 (17)
vascular lesions	0 (0)	19 (10)
central nervous lesions	30 (100)	0 (0)
Positive needle reaction	6 (20)	39 (20)

*: mean ± standard deviation

**: no significant statistical difference between two groups with or without neurological complications by Student's t-test ($p > 0.05$)

***: Criteria by the Study Group of Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare for Behçet disease (1987)

結 果

1. Behçet 病患者の神経症状合併の有無による疫学的背景と一般臨床症状の相違

223 例の Behçet 病の中で神経症状を合併した症例は 30 例（男性 17 例，女性 13 例）（13%）であり、合併しない症例は 193 例（男性 83 例，女性 110 例）で、性比は合併例が約 3 : 2 とやや男性が多く、非合併例が約 2 : 3 とやや女性が多かった（Table 1）。Behçet 病発症年齢は神経症状合併例は 36.3 ± 9.5 歳，非合併例は 38.2 ± 12.6 歳で有意差はなかった。また，神経症状の初発年齢は 40.7 ± 11.4 歳で，本症初発時より約 4.4 年後だった。わが国の Behçet 病診断基準に従うと，223 例の中で，完全型，不全型，疑い例は神経症状合併例ではそれぞれ 40%，50%，10%，および非合併例で 29%，57%，14%と不全型が多く，合併例の方が完全型の比率がやや高かった（Table 1）。なお，4 主症状の出現頻度の比較では眼症状が神経症状合併例で 70% あり，非合併例の 44% より高かつ

Table 2. Initial Symptoms in 30 Patients with Behçet Disease

Symptoms	Number of patients (%)
Paralysis	15 (50)
Headache	12 (40)
Meningeal irritation	7 (23)
Numbness	5 (17)
Eye movement dysfunction	4 (13)
Dysarthria	4 (13)
Psychological symptom	4 (13)
Vertigo	4 (13)
Disturbance of consciousness	2 (7)
Muscular pain	2 (7)
Parkinsonism	1 (3)

Table 3. Neurological Symptoms in the Course of the Disease in 30 Patients with Behçet Disease

Symptoms	Number of patients (%)
Paralysis	18 (60)
Headache	16 (53)
Dysarthria	9 (30)
Meningeal irritation	8 (27)
Abnormal sensation	7 (23)
Psychological symptom	7 (23)
Eye movement dysfunction	5 (17)
Disturbance of consciousness	5 (17)
Vertigo	3 (10)
Involuntary movement	3 (10)
Muscular pain	2 (7)

た (Table 1)。副症状では関節炎が神経症状合併例で 40 %、非合併例で 56 % と最も多かったが、消化器病変と血管病変は神経症状合併例でそれぞれ 10 % と 0 %、非合併例で 17 % と 10 % と少なかった。針反応の陽性率は、神経症状の有無にかかわらず 20 % であった (Table 1)。

2. 合併した神経症状と脊髄液検査所見

30 例の神経症状合併例の中で、中枢神経症状が 27 例 (90 %)、筋症状が 2 例 (7 %)、脊髄炎が 1 例 (3 %) があった。初発神経症状は片麻痺 50 %、頭痛 40 %、髄膜刺激症状 23 %、異常知覚 17 % の順で多く、眼球運動障害、構音障害、精神症状およびめまいはどれも

Table 4. Findings of Cerebrospinal Fluid Examination in 22 Patients with Behçet Disease

Total number of cells (cells/mm ³)	145.7 ± 203.6
Mononuclear cells (cells/mm ³)	93.5 ± 110.8
Polymorphs (cells/mm ³)	52.2 ± 151
Protein (mg/dl)	55.2 ± 32.8

(mean ± standard deviation)

Table 5. MRI Findings at Onset in 22 Patients with Behçet Disease

Results	Number of patients	(%)
Normal	8	36
Abnormal	14	64

13 % と少なかった (Table 2)。小脳症状はみられなかった。経過中に出現していた神経症状では、片麻痺 60 %、頭痛 53 %、構音障害 30 %、髄膜刺激症状 27 %、異常知覚 23 %、精神症状 23 %、眼球運動障害 17 %、意識障害 17 % の順に多く認められたが、めまいは 10 % と少なかった (Table 3)。経過中も小脳症状はみられなかった。

また、神経症状を合併した 22 症例に腰椎穿刺検査が実施され、脳脊髄液所見では平均細胞数は 145.7 /m³ で、そのうち単核球は 93.5 /m³、多核球 52.2 /m³ であり、平均蛋白量は 55.2 mg/dl であった (Table 4)。

3. 神経症状初発時の急性期 MRI 画像所見における病変の出現部位の分布と出現頻度

本研究では T2 強調画像で高信号域、または Gadolinium (以下 Gd と略す) 造影 T2 強調画像で造影効果、あるいは fluid-attenuated inversion recovery (以下、FLAIR と略す) 画像で高信号域を異常所見とした。神経症状の初回発現時に頭部 MRI 検査が施行された 22 症例中で異常所見を認めた症例は 14 症例 (64 %)、異常を認めなかった症例は 8 症例 (36 %) であった (Table 5)。病変が確認された 14 症例の頭部 MRI 所見の病変部位別の異常所見を認めた患者数は、脳幹部全体で 8 例、延髄 5 例、橋 8 例、中脳 5 例、大脳基底核 9 例、内包 5 例、大脳皮質 3 例、脳梁 1 例

Table 6. Locations and Numbers of Main Lesions on MRI at Onset in 14 Patients with Behcet Disease

Locations		Number of lesions
Brain stem	Medulla oblongata	0.4 ± 0.4 *
	Pons	0.9 ± 0.8 *
	Midbrain	0.5 ± 0.6 *
Others	Basal ganglia	1.6 ± 1.5
	Internal capsule	0.5 ± 0.6
	Corona radiata	0.4 ± 0.6
	Cerebral cortex	0.2 ± 0.4
	Corpus callosum	0.1 ± 0.2
	Cerebellum	0

(mean ± standard deviation)

* Total number of brain stem: 1.7 ± 1.6

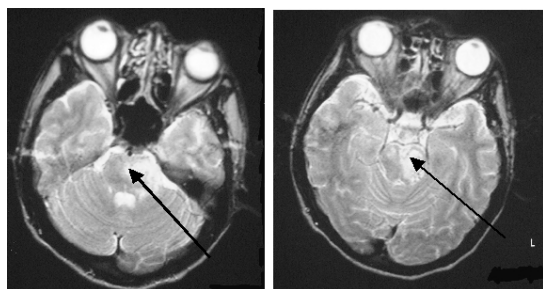


Fig. 1. MRI finding: Case 1. Male, 38 y.o.

Arrows show high signal lesions at left midbrain and medulla oblongata on MRI (T2 weighted images).

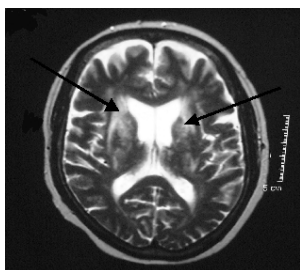


Fig. 2. MRI finding: Case 2. Female, 44 y.o.

Arrows show high signal lesions at basal ganglia on MRI (T2 weighted images).

であり、小脳に病変は認めなかった。また病変部位別の平均病変数は脳幹部 1.7 個、大脳基底核 1.6 個、内包 0.5 個、放線冠 0.4 個、大脳皮質 0.2 個、脳梁 0.1 個であった (Table 6)。脳幹部の中では延髄 0.4 個、橋

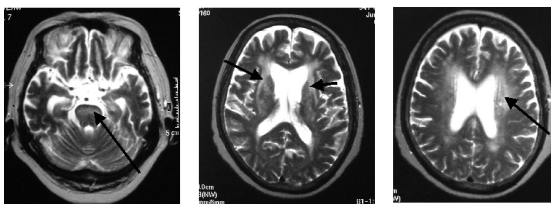


Fig. 3. MRI finding: Case 3. Female, 54 y.o.

Arrows show high signal lesions at pons, basal ganglia, and corona radiata on MRI (T2 weighted images).

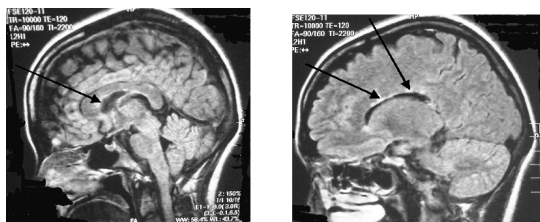


Fig. 4. MRI finding: Case 4. Female, 32 y.o.

Arrows show high signal lesions at corpus callosum on MRI (FLAIR images).

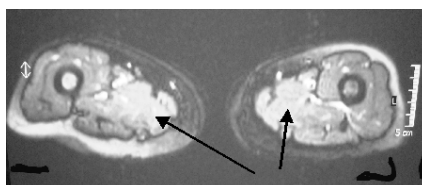


Fig. 5. MRI finding: Case 5. Female, 67 y.o.

Arrows show high signal lesions in muscles adductor magnus of thighs on MRI (T2 weighted images).

0.9 個、中脳 0.5 個の分布であった (Table 6)。

MRI 画像上での病変の代表例を図に示した (脳幹 : Fig. 1, 基底核 : Fig. 2, 脳幹と基底核および大脳白質 : Fig. 3, 脳梁 : Fig. 4)。また、頭蓋内病変以外に筋膜に T2 強調画像で高信号域を認めた症例を Fig. 5 に、頸髄 MRI にて頸髄に T2 強調画像で高信号域病変を認めた症例を Fig. 6 に示した。

4. 治療効果

30 症例の治療内容は経口副腎皮質ステロイド薬 70.0 %、ステロイドパルス療法 31.0 %、サイクロスポリン 6.9 %、メソトレキセート 6.7 %、アザチオプリン

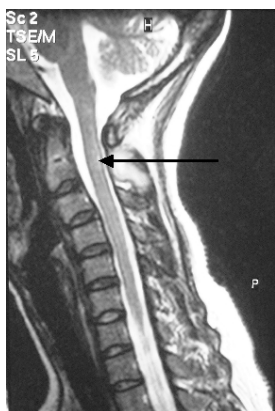


Fig. 6. MRI finding: Case 6. Female, 32 y.o.
Allow show high signal lesions in cervical spine at C1/C2 levels on MRI (T2 weighted images).

Table 7. Treatments in 30 Patients with Behcet Disease

Therapies	Number of patients (%)
Oral steroid	21 (70)
Steroid pulse	9 (30)
Ciclosporin	2 (7)
Methotrexate	2 (7)
Azathioprine	2 (7)
Colchicine	16 (53)

Table 8. Outcome of Neurological Complications after Treatment in 30 Patients with Behcet Disease

Outcome	Number of patients (%)
Very improved	3 (10)
Improved	18 (60)
Unchanged	8 (27)
Advanced	1 (3)

ン 6.7 % , コルヒチン 53.3 % であり (Table 7) , 治療によつての神経症状の改善度は著効 3 例 (10 %) , 改善 18 例 (60 %) , 変化なし 8 例 (27 %) , 進行 1 例 (3 %) と , 全体の 70 % (21 例) に改善がみられた (Table 8) .

考 察

本研究の結果, Behçet 病の神経合併症の頻度は 223 例中の 13 % であった。これまでの海外での報告ではその頻度に大きな幅 (4 - 49 % ¹⁴⁾) があるが, 本邦の全国調査では小児で 13 % , 成人で 15 % ⁴⁾) であり, 我々の結果とほぼ同じであった。この神経合併症の頻度の相違の原因として Behçet 病の臨床症状の多様性や診断基準が一定でないことが考えられる。Behçet 病の診断基準は, わが国では 1987 年の「厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班」の診断基準 ¹³⁾ が用いられており, 上述の 4 主症状と 5 つの副症状から, 臨床経過中の症状の出現状態により完全型, 不全型および疑いと診断するもので, 特に眼症状には重み付けがなされているのが特徴的である。一方, 国際的には 1990 年に国際 Behçet 病研究グループによって Behçet 病国際診断基準 ¹⁵⁾ が作成されているが, 本研究では我が国の診断基準を用いた。この国際診断基準では 12 カ月間に少なくとも 3 回の再発性口腔内潰瘍の出現が必須であり, これに再発性陰部潰瘍, 眼病変, 皮膚症状および針反応 (パテルギーテスト) 陽性の 4 項目のうち 2 項目があり, 他疾患を除外できれば Behçet 病と診断される。また, 国際診断基準の診断項目の一つに挙げられている針反応陽性率は本研究では Behçet 病の 20 % ときわめて低く, わが国の全国調査でも 43.8 % ²⁾) である。なお, 副症状については我々の症例では関節炎の出現率が神経症状合併例で 40 % , 非合併例で 56 % と多かったが, 本邦の全国調査でも関節炎は患者の半数以上にみられており ⁴⁾) ほぼ同様の結果だった。消化器病変の出現率は神経症状合併例で 10 % , 非合併例で 17 % であった。血管病変の出現率は神経症状合併例で 0 % , 非合併例で 10 % であった。本邦の全国調査ではそれぞれ 5 - 10 % であり ⁴⁾ , 我々の結果とほぼ同様であった。

過去の報告例においては, Behçet 病の臓器症状のうちで神経症状の出現はもっとも遅発性と言われており, 200 例に及ぶトルコの神経 Behçet 病症例では Behçet 病の発病が 25.8 ± 7.8 歳, 神経症状の初発は 31.5 ± 8.9 歳で, 神経症状発症までの期間は約 5 年である ¹⁶⁾ 。本研究の結果では, Behçet 病の発病が 36.3 ± 9.5 歳, 神経症状の初発は 40.7 ± 11.4 歳であり, 発症年齢がやや遅いが, 神経症状発症までの期間は平

均 4.4 年と同報告例とほぼ同様であった。

また、Behçet 病の中樞神経病変は男性に多いとされており³⁾、我々の神経症状合併症例でも性比は約 3:2 で男性に多かったが、その原因はまだわかっていない。

過去の報告例¹⁷⁾において、神経症状の初発症状は頭痛 (50.0%)、記憶障害 (25.0%)、排尿障害 (25.0%)、構音障害 (20.8%)、歩行障害 (20.8%)、四肢運動障害 (20.8%)、の順に高頻度であった。我々の症例においても運動麻痺が 50%、頭痛が 40% と比較的多く、経過中でも運動麻痺が 60%、頭痛が 53% と半数以上にみられた。

Behçet 病の神経障害については、Pallis and Fudge (1956)¹⁸⁾ と Wadia and Williams (1957)¹⁹⁾ らはそれらを 3 つのタイプに分類している。1 つは発熱、関節痛や皮膚症状を伴った脳幹障害であり、脳幹症状は亜急性に中枢神経系にも波及しながら進展し、動眼神経麻痺、眼振、注視麻痺、構音障害、小脳失調、頭痛などの症状を生じる。第 2 には髄膜脊髄炎があり、第 3 には混合性の症候群で、最終的には痴呆やパーキンソンニズム、反性球麻痺や四肢運動障害を来すものである。Kidd ら²⁰⁾ の報告例によると、Behçet 病の神経障害を呈した 50 症例のうち、半数の 25 例が脳幹症状による髄膜脳炎症状で発症、脊髄病変 7 例、大脳半球症状 5 例、と脳幹障害が最も多く、その他に中枢神経症状 (顔面神経麻痺、三叉神経障害)、静脈血栓症 2 例を認めている。自験例においては、眼球運動障害とめまいの出現頻度は神経症状初発時も経過中も 10 ~ 17% 程度と比較的少なく、脳幹症状自体は目立たないと考えられた。また、我々の症例では髄膜刺激症状は神経症状初発時も経過中も 23 ~ 27% 程度と比較的少なく髄膜炎型は少ないと考えられ、脊髄液の細胞増多と蛋白増加は非特異的炎症所見と考えられた。本研究結果では脊髄症状の頻度も低かった。また、これまでの報告例で少数ながら認められていた小脳症状^{12, 21)} は認められなかった。なお、筋浸潤は Arkin et al²²⁾ や Lang et al²³⁾ により過去にも報告されているが、非常に稀である。自験例においても 2 症例と少なく、筋症状の合併は稀であった。

神経 Behçet 病の神経病変の画像診断には主に MRI が使われており、これまでに多くの報告^{11, 12, 14, 21, 24, 25)} がある。神経 Behçet 病の病変は典型的には脳幹部を

中心とした亜急性播種性脳脊髄炎を呈し、病理組織学的所見では毛細血管や小静脈周囲の炎症性細胞浸潤、壊死、脱髄、漏出性出血である²⁶⁾。脱髄巣は炎症による二次性脱髄が主で、急性期の剖検例²⁷⁾ では壊死は虚血によるものではなく炎症によるとの報告がある。このような病理組織学的変化を反映して、神経 Behçet 病の病変は左右非対称性に中脳間脳移行部に好発し、急性期には MRI の T2 強調画像や FLAIR 画像では浮腫性変化による高信号が橋から延髄にかけて認められると考えられている²⁸⁾ この点は我々の症例も同様であった。さらに病変は視床・視床下部、大脳基底核、内包にもみられる。大脳半球では側頭葉から後頭葉にかけての皮質下白質に病変が多く認められるが、皮質病変は少ない²⁴⁾ とされている。なお、病変は急性期に多発し¹¹⁾、急性期を過ぎると高信号域は縮小して脱髄性変化やグリオシスを残す²⁸⁾。脳幹や頸髄の錐体路には Waller 変性による高信号域が認められる²⁴⁾ ことがあり、慢性期には脳萎縮を認めることが報告されている²⁸⁾。一般に T2 強調画像や FLAIR 画像の方が T1 強調画像よりも病変の検出感度が良い。単発性のこともあるが、多くは多発性、散在性である。隣接する病変は融合性を示す。大きさは大小さまざまであるが直径 5 mm 以下の病変が多く^{11, 29)}、時には大きく mass effect を伴う病変のこともある。形状は円形から三日月状、不整形など多様である³⁰⁾。増強効果のパターンは均一性のこともリング状または不均一性のこともあり、急性期でも Gd 増強効果が認められないこともある³⁰⁾、T2 強調画像では描出されずに Gd 造影 T1 強調画像での増強効果でのみ発見される病変もあるので注意を要する³⁰⁾。トルコ、イギリスの 50 症例以上の報告例で、病巣部位においては、脳幹部、基底核が多い傾向があり、自験例においても、大脳白質・脳幹部に病巣を多く認めていた (主な文献を Table 9 に示す)。またトルコの Akman-Demir¹⁶⁾、Siva³¹⁾ らの報告においては、静脈洞血栓症や、小脳病変も認めていたのに対し、自験例ではどちらも認めなかった。また脊髄病変は Behçet 病の剖検例では比較的多くみられるとの報告¹¹⁾ もあるが、本研究では 1 例と少なかった。筋病変を認めた症例があり、稀に筋病変も合併すると考えられた。また脳幹部病変が多いとされているが、慢性期の神経 Behçet 病では、54.5% の症例で脳幹病変を認めなかったという報告

Table 9. Previous Presentative Studies and Our Cases in Patients with Neuro-Behçet Disease

	Number (average y.o.)	Main symptoms (%)	Lesions on MRI (at onset)	Outcome (%)
A. Siva <i>et al.</i> (1997) ³¹⁾ Turkey	136 (32.0)	Headache (85) Paresis (57) Ataxia(50)	Brain stem > Cerebrum	---
D. Kidd <i>et al.</i> (1999) ²⁰⁾ UK	50 (31.0)	Vertigo, ataxia (50) >spinal cord involvement (14)	Brain stem > Cerebral hemisphere	---
G. A. Demir <i>et al.</i> (1999) ¹⁶⁾ Turkey	200 (33.4)	Paresis Change of behavior Headache	Basal ganglia + Brain stem > Basal ganglia, brain stem, cerebral white matter	Improved (69) Unchanged (21) Advanced (10)
Present report (2004) Japan	30 (40.7)	Paresis > Headache > Meningeal irritation	Brain stem >Basal ganglia	Improved (70) Unchanged (27) Advanced (3)

例もあり³²⁾、急性期の画像診断が診断に有用と考えられる。Jagar ら³³⁾ は神経 Behçet 病患者 18 人に FLAIR 画像で異常所見を認め、さらに大脳皮質と皮質直下白質に全病変の 63 % を認めたと報告しており、本研究でも FLAIR 画像で脳梁に異常所見を認めた症例があった。最近、MRI の拡散強調画像 (diffusion weighted magnetic resonance imaging: 以下、DWI と略す) が神経 Behçet 病の急性期病変の検出に有用との報告³⁴⁾ がある。我々の症例では急性期に DWI は施行できなかったが、急性期には T2 強調画像で高信号、DWI で等信号を示すとされている³⁴⁾。DWI で明瞭な高信号を示さないのは、本疾患の神経病変は脳血管障害などの虚血性病変ではないことを示しており、鑑別診断に役立つと考えられる³⁰⁾。また single photon emission computed tomography (SPECT) は今回の症例では施行されなかったが、MRI で正常であった神経 Behçet 病患者でも脳血流低下部位が検出されることがあるとの報告^{35,36)} がある。

なお、神経 Behçet 病の診断では多発性硬化症、systemic lupus erythematosus (SLE)、サルコイドーシス、神経 Sweet 病や脳腫瘍との鑑別が重要である。多発性硬化症の病変は脳室周囲に楕円形の脱髄所見として認められることが多く、Behçet 病とは分布が異なる^{28,30)}。

SLE は動脈性血管炎であり、皮質を障害するが脳幹病変はまれである²⁸⁾。サルコイドーシスも脳室周囲に広がる白質病変を認め、髄膜に増強効果を認めることが多く Behçet 病とは異なる²⁸⁾。神経 Sweet 病は皮膚の炎症性紅斑性疾患であり、神経 Behçet 病と MRI 所見に類似したところがあるが HLA-B54 の陽性率が高い点が異なる³⁷⁾。また神経 Behçet 病は病変が多発性であることが多い。

本疾患の治療については、自験例では経口ステロイド薬投与が 70 % の症例で施行され、次にステロイドパルス療法例が 31 % で、免疫抑制剤の併用投与例もあった。なおステロイド療法については、症状の程度によりステロイドパルス療法と経口ステロイド投与の選択をおこなった。主に重症である場合はステロイドパルス療法を、症状の程度が軽度症例には経口ステロイド投与を選択したが、個々の症例の合併症や全身状態などを考慮し選択が行われた。臨床症状の改善率は 70 % と高かった。治療により神経 Behçet 病の神経精神症状の約 70 % は緩解をみとめるものの、根治的な治療法がないため、1/4 の例では進行性に悪化するとされている²⁰⁾。予後不良な例として Kidd²⁰⁾ らは頻回に再燃を認める症例、症状の完全緩解を認めない症例、脳脊髄液検査上白血球数が高値である症例を挙げてい

る。今後もこれらの点につき長期的な検討を行うことが重要であると考えられる。

結 語

Behçet 病患者 223 例について神経合併症の臨床的、放射線学的検討を行った。Behçet 病の神経合併症の臨床像は多様であり、MRI 所見から病変部位は脳幹部が最も多く、一部の症例には脊髄病変や筋病変も認められた。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御教示を賜りました聖マリアンナ医科大学総合診療内科松田隆秀助教授に深甚なる謝意を捧げます。さらに、本研究に多大なるご協力をいただいた神経内科学教室の関係各位に深謝いたします。

なお本論文の要旨は第 128 回 American Neurological Association Annual Meeting (2003 年 10 月 21 日)、国際内科学会 (2002 年 5 月)、日本神経学会総会 (2002 年 5 月)、聖マリアンナ医学会 (2003 年 12 月) において発表した。

引用文献

- Behçet H: Uber risidivierende, aphtose, durchein virus verursachte Geschwure am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105: 1152-1157.
- 中江公裕. 臨床疫学的成绩と HLA-B51 との関連. ベーチェット病全国疫学調査成績 (第 2 報), 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班平成 4 年度研究業績, 1993, 70-82.
- ベーチェット病調査研究班. ベーチェット病. 厚生省保健医療局疾病対策課監修, 難病の診断と治療指針 1, 六法出版社, 東京, 1997: 1-13.
- 藤野雄次郎. Behçet 病. *日本臨床, 増刊号*, 1 本邦臨床統計集 (3) 2002; 1: 381-388.
- Cavara V, D' Ermo F: A case of neuro-Behçet's syndrome. *Acta Concillum Ophthal* 1954; 3: 1489-1505.
- Chajek T and Fainaru M. Report of 41 cases and review of the literature. *Medicine (altimore)* 1975; 54: 179-196.
- Motumura S, Tabira T and Kuroiwa Y. A clinical comparative study of multiple sclerosis and neuro-Behçet's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1980; 43: 210-213.
- O'Duffy JD and Goldstein NP. Neurologic involvement in seven patients with Behçet's disease. *Am J Med* 1976; 61: 170-178.
- Serdaroglou P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdarkul S, Bahar S and Aktin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 1989; 46: 265-269.
- Wolf SM, Schotland DL and Phillips LL. Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome. *Arch Neurol* 1965; 12: 315-325.
- Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhe Mt, Dormon t D, Piette JC, Blety O and Godeau P. MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psy* 1993; 56: 793-798.
- Lee SH, Yoon PH, Park SJ and Kim DI. MRI findings in Neuro-Behçet's disease. *Clinical Radiology* 2001; 56: 485-494.
- ベーチェット病診断の手引き. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班, 昭和 61 年度研究業績, 1987, 11-15.
- Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, Rudge P, MacManus DG, Kendall B and McDonald WI. Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behçet's disease. *Eur Neurol* 1993; 33: 287-293.
- International Study Group for Behçet's disease: criteria for Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
- Akman-Demir G, Tasci SB and the Neuro-Behçet Study Group. Clinical patterns of neurological involvement in Behçet's disease: evaluation of 200 patients. *Brain* 1999; 122: 2171-2181.
- 高瀬貞夫, 遠藤 実, 倉根一郎, 中村正三, 円谷建治, 大原義朗, 板原克哉, 今井克彦: 神経ベーチェット症候群の臨床並びに臨床免疫学的研究. 厚生省特定疾患ベーチェット病研究班昭和 54 年度研究業績集. 1980: 52-70.
- Pallis CA, Fudge BJ: The neurological complications of Behçet's syndrome. *Arch Neurol Psychiatry* 1956; 75: 1-14.
- Wadia N, Williams E.: Behçet's syndrome with neurological complications. *Brain* 1957; 80: 59-71.

- 20) Kidd D, Steuer A, Denman AM and Rudge P: Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999;122,2183-2194.
- 21) Tali ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Isik S and Yuh WTC. MRI in Neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1997;39:2-6.
- 22) Arkin CR, Rothschild BM, Florendo NT, Popoff N: Behçet's syndrome with Myositis: a case report with pathologic findings. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 600-604.
- 23) Lang BA, Laxer RM, Thorner P, Greenberg M and Silverman ED. Pediatric onset of Behçet's syndrome with myositis: case report and literature review illustrating unusual features [Review]. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 418-425.
- 24) Kocer N, Islak C, Siva A, Saip S, Akman C, Kantarci O, and Hamuryudan V. CNS Involvement in Neuro-Behçet Syndrome: An MR Study. *Am J Neuroradiol* 1999; 20: 1015-1024.
- 25) Zuheir M, Kawi A, Bohlega S and Banna M. MRI findings in neuro-Behçet's disease. *Neurology* 1991; 41: 405-408.
- 26) 十束支朗. Neuro-Behçet 病. *神経内科* 1978; 9: 11-21.
- 27) Hadfield MG, Aydin F, Lippman HR and Sanders KM. Neuro-Behçet's disease. *Clin Neuropathol* 1997; 16: 55-60.
- 28) 岡本浩一郎, 小澤哲哉, 石川和宏. 神経 Behçet 病 (neuro-Behçet disease). *画像診断* 2004; 24: 308-309.
- 29) Gerber S, Biondi A, Dormont D, Wechsler B and Marsault C. Long-term MR follow-up of cerebral lesions in neuro-Behçet's disease. *Neuroradiology* 1996; 38: 761-768.
- 30) 太田晃一: 神経ベーチェット病の画像診断. *神経内科* 2000, 52: 492-502.
- 31) Siva A, Saip S, Kantarci O, Hamuryudan V, Kocer N, Islak C and Yazicy H. Neuro- Behçet's syndrome (NBS): Clinical and imaging features (abstract). *Neurology* 1997; 48: A362.
- 32) Coban Q, Bahar S, Akman-Demir G, Tasci B, Yurdakul S, Yazici H and Serdaroglu P. Masked assessment of MRI findings : is it possible to differentiate neuro-Behçet's disease from other central nervous system, *Neuroradiology* 1999; 41: 255-260.
- 33) Jager HR, Albrecht T, Curati-Alasonatti WL, Williams EJ and Haskard DO. MRI in neuro-Behçet's syndrome: comparison of conventional spin-echo and FLAIR pulse sequences. *Neuroradiology* 1999; 41: 750-758.
- 34) Kang DW, Chu K, Cho JK, koo JS, Yoon BW, Roh JK, Song IC and Chang KH. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in neuro-Behçet's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 412-413.
- 35) Garcia-Burillo, Castell J, Fraile M, Jacas C, Vilardell M, Ortega D and Bosch JA. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in Behçet's disease. *J Nucl Med* 1998; 39: 950-954.
- 36) Jacas C, Castell J and Bosch JA. Usefulness of brain SPECT and psychological tests for diagnostic of neurological involvement in Behçet's disease. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 427-438.
- 37) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N, Mochizuki H and Itoyama Y. "Neuro-sweet disease": benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. *Arch Neurol* 1999; 56: 1010-1013.

Abstract**Clinical and Neuroradiological Study on Heterogeneities
of Neurological Complications in Behçet Disease****Yuko Homma and Shunji Yasaki**

In this study, we analyzed the clinical and neuroradiological features of neurological complications in 223 patients with Behçet disease in our hospitals (from 1983 to 2003) retrospectively. The criteria by the Study Group of the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare for Behçet disease (1987) were used for diagnosis. Thirty patients (13 %: 17 males, 13 females) had neurological complications. The average age of onset of neurological complications was 40.7 years which was 5 years later after the diagnosis of Behçet disease. A third of these 30 patients manifested neurological symptoms since the onset of Behçet disease. In these patients, 27(90 %) involved the central nervous system (paresis is most common: 60 %), 2 had muscular symptoms, and 1 had myelitis. Paralysis and headache are the most common initial symptoms in Behçet disease with neurological complications. Symptoms of brainstem such as dysfunction of eye-ball movement or vertigo were rare. By neuroradiological studies on 22 patients of Behçet disease with neurological complications at onset, 14 (63.6 %) showed abnormal findings, and the brainstem was mostly involved (pons: 81 %, mid brain: 42%). Basal ganglia was involved secondly. Cerebellum was intact in our study. Steroid therapy was effective for treatment of Behçet disease with neurological complications.

From this study, it is considered that clinical aspects of neurological complications of Behçet disease are heterogeneous. In MRI study, the brainstem may be most involved and basal ganglia may be vulnerable secondly in Behçet disease. Cerebellar complication may be very rare. Extracranial neurological and muscular symptoms such as spinal cord lesion and muscular lesion occur rarely. It is considered that further clinical study is needed for evaluation of extracranial complications.