

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791222

研究課題名(和文) ベーチェット病の臨床特徴の検討 神経ベーチェット病の早期発見を目指して

研究課題名(英文) Clinical patterns in the early stage of Neuro-Behcet's disease

## 研究代表者

鎌田 鮎子 (KAMADA, Ayuko)

横浜市立大学・医学(系)研究科(研究院)・共同研究員

研究者番号：70573921

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：神経ベーチェットの前期では精神症状として抑うつ気分が高頻度に認められた。認知機能における特徴的な所見はなく、更なる症例数の蓄積が必要と考えられた。脳血流SPECT検査による脳血流低下はこの初期の段階では特異性がなく、頭部MRIや髄液中のインターロイキン6も神経ベーチェットの早期発見の指標にはならない可能性が示唆された。神経ベーチェットは慢性進行性の疾患であり、今後は長期の縦断的調査が必要と考えられた。

研究成果の概要(英文)：IN the early stage of Neuro-Behcet's disease, depression was seen with high frequency.Reduction of cerebral blood flow in brain SPECT has a low specificity in this stage and brain MRI and IL-6 in cerebrospinal fluid might not be the index for the early detection of Neuro-Behcet's disease.Neuro-Behcet's disease is chonic and progressive and therefore is needed to be investigated longitudinally.

研究分野：神経免疫学

キーワード：神経ベーチェット Subclinical 早期発見 早期治療

1. 研究開始当初の背景

ベーチェット病は多彩な症状を呈する炎症性全身疾患であり、その中でも中枢神経症状を合併する場合は神経ベーチェット (NBD) と呼ばれる。

NBD は、ベーチェット病の約 10 ~ 25% に合併するといわれている一方で、剖検ではそれよりも多くの NBD の存在が明らかになっており、これらから、「subclinical neuro behcet」と言われるより初期段階の神経ベーチェットの存在が示唆されている。またそれらの多くが、頭部 MRI 検査ではなく、脳血流 SPECT 検査で異常を示すことも報告されているが、依然としてこのような病態の臨床的特徴は明らかになっていない。

これまでの報告や今までの臨床経験から、NBD のないベーチェット病患者の中にも一定の割合で NBD の前段階の状態が存在すると考えられる。

2. 研究の目的

NBD は治療抵抗性であり、患者や家族が抱える苦痛は問題であり、その対応は急務である。我々は、他の認知症性疾患と同様にできるだけ早期からの病状把握をすることが、病態解明や治療的介入につながるのではないかと考えている。本研究の目的は、精神医学的、神経心理学的評価などを行うことにより、NBD に進行する前段階を明確に定義し、その臨床特徴の詳細を把握することにある。

3. 研究の方法

(1) 対象

2009 年から 2016 年 5 月まで当科を受診した 24 名(男性 9 名、女性 15 名)を対象とした。対象は全て当院の膠原病内科専門医により BD の診断がなされ、精神症状または神経症状を呈し、精神科で精神医学的評価および神経心理学的評価を行うことを希望した者である。なお、24 名中 7 名においては、NBD の確定診断が下りている。

(2) 方法

24 名の対象者について一般的な臨床歴、症状、検査所見について診療録よりまとめた。精神神経学的所見については、日本精神神経学会専門医による評価がなされた。それぞれの患者に対して頭部 MRI 検査、頭部 SPECT 検査、ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D)、前頭葉機能検査 (FAB)、MMSE、長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-)、髄液検査が施行された。精神症状・神経症状の進行や、頭部 MRI 画像、頭部 SPECT 検査、髄液検査で異常を認められた群で他の疾患を除外した 7 名を A 群、既に膠原病内科で NBD と診断されている 7 名を B 群、それ以外の 10 名の BD 患者を C 群と分類した。それぞれのデータ間の単変量解析には t 検定を用い、有意水準を 5% とした。(なお、症例においてはは

ベーチェット病の眼病変による視力障害があり、MMSE、HDS-R、FAB、WAIS- の施行は困難であり、今回の結果には含まれていない。)

4. 研究成果

(1) 結果: 対象とした患者の一覧を臨床症状とともに Table1 に、各群の性別、年齢について Table2 に示す。

table1	精神症状	神経症状 他
A	抑うつ気分、意欲低下、睡眠障害	記憶力障害、歩行障害
	抑うつ気分、不安、焦燥感、思考のまとまらなさ	×
	嫉妬妄想、抑うつ気分	×
	抑うつ気分、不安、焦燥感、睡眠障害	頭痛、痙攣発作
	不安感、イライラ	×
	幻聴、RBD	×
	抑うつ気分、不安	記憶力障害
	パニック発作、不安	×
	なし	左手企図振戦
B	抑うつ気分、不安	×
	強制笑い	両側深部腱反射亢進
	なし	頭痛、めまい、手のしびれ
	なし	めまい
	抑うつ気分、不安	頭痛
	睡眠障害	記憶力障害
	なし	記憶力障害、歩行障害、構音障害、四肢深部腱反射亢進
C	睡眠障害	頭痛
	睡眠障害	×
	軽度不安	×
	なし	×
	① 睡眠障害、抑うつ気分	×
	② 睡眠障害、抑うつ気分、不安	×
	③ 抑うつ気分、不安	×
④ 抑うつ気分、不安	×	

Table1. 対象患者一覧

table2	性別 (名)		平均年齢 (歳)
	M	F	
A	3	6	48.4 (±15.1)
B	4	3	51.3 (±12.1)
C	2	6	28.9 (±8.8)
全体	9	15	42.8 (±15.3)

Table2. 群別の性別、年齢

平均年齢はC群がA群、B群に比して有意に若かった。MMSE、HDSR、FABの結果はそれぞれ有意な差はなかったが、HAMDの平均値はA群でもっとも高く、B群に対して有意差をもって抑うつ傾向が高かった。(p<0.05)。またB群が最も低い結果となった。(table3)

table3	HAMD	FAB
A	17.1 (±10.3)	16.5(±0.7)
B	6.7 (±5.7)	15.7(±2.0)
C	13.3 (±7.7)	16.2(±1.5)
全体	13.9 (±10.3)	16.3(±1.5)
	MMSE	HDSR
A	27.4 (±3.2)	27.8(±3.1)
B	28 (±2.8)	27.8(±3.1)
C	27.9 (±1.9)	29.0(±1.0)
全体	27.7 (±2.7)	28.2(±3.1)

Table3. 群別 HAM-D、FAB スコア

WAIS- においては、すべての群で言語性IQ、動作性IQの平均に有意差は認めなかった。下位項目の平均においても、それぞれの群内で一元配置分散分析を行ったところ、有意な差はなかった。(table4)

一方で、各郡間での比較に関しては、A群とB群間では各項目の平均に有意差はなかったが、B群に比してC群では知覚統合の項目で有意差をもって低かった。

頭部MRIに関しては、A群では9名中7名で異常はなかったが、2名ではT2強調画像で大脳白質の高信号領域が散在していた。同群での小脳、脳幹の萎縮は認めなかった。B群では7名中2名で異常はなく、残り5名においてT2強調画像で白質、基底核、脳幹での高信号領域を認めており、その中の1名で脳幹・小脳の萎縮を認めた。(table5)

頭部脳血流SPECT検査の結果をtable6に示す。各郡の平均脳血流指数(BPI)は各同年代の院内平均参考値と比較し下回っていたが、群間での有意差はなかった。脳血流の低下部位に関しては、A群で9名中3名、B群では7名中1名に小脳の血流低下を認めた。脳幹の血流低下に関しては、B群の2名のみ認められた。またB群では他の群と比較し前頭葉部位の血流低下が目立った。

髄液検査の結果をtable7に示す。A群の全例、B群の7名中6名で、C群の8名中6名で検査が施行された。蛋白の上昇はA群の9名中5名で、B群の6名中3名で認められたが、細胞数の上昇はB群のみで、A群、C群には認められなかった。同様にIL-6の上昇もB群の一例のみで認めた。

table4	教育歴(年)	FIQ(全IQ)	VIQ(言語性)	PIQ(動作性)
A群	13.5 (±2.1)	86.3 (±13.8)	90.9 (±15.6)	82.9 (13.6)
B群	12.8 (±1.0)	97.6 (±16.6)	94.6 (±15.5)	102 (±17.3)
C群	13.8 (±1.9)	84.4 (±8.5)	86.0 (±9.3)	85.6 (±7.9)
全体	13.4 (±1.8)	88.2 (±13.9)	89.9 (±13.9)	88.5 (±14.9)
	VC(言語理解)	WM(作動記憶)	PO(知覚統合)	PS(処理速度)
A群	96.8 (±15.8)	82.0 (±12.7)	87.3 (±18.4)	81.5 (±9.4)
B群	95.2 (±8.0)	91.4 (±18.6)	106.2(±18.8)	85.6 (±20.3)
C群	88.5 (±8.6)	88.4 (±11.9)	86.0 (±9.7)	95.0 (±15.7)
全体	91.6 (±12.7)	87.7 (±14.1)	91.8 (±16.9)	88.7 (±15.9)

Table4. 群別のWAIS- スコア

table5	MRI 所見
A	異常なし
	両側深部白質、基底核、右大脳脚に慢性虚血性変化、ラクナ梗塞
	異常なし
	異常なし
	異常なし
	両側大脳半球にT2高信号領域が散在
	異常なし
B	異常なし
	橋、大脳白質、基底核にT2高信号散在
	脳幹、大脳深部白質にT2高信号
	左側頭葉白質、基底核部、視床、橋などにも小結節状のT2高信号
	左視床、左中小脳脚、橋にT2高信号
	異常なし
C	脳幹、小脳の萎縮。大脳白質にT2で粒状の高信号
	異常なし
	異常なし
	異常なし
	異常なし
	① 異常なし
	② 異常なし
	③ 異常なし
④ 異常なし	

Table.MRI 所見

table6		SPECT 所見
A		両側大脳の斑状血流低下、左小脳の血流低下
		両側頭頂後頭葉の血流低下
		左前頭葉、頭頂葉に血流低下
		左前頭葉、両側後頭葉で血流低下
		両側小脳半球、左側頭一後頭葉の血流低下
		両側後頭葉の血流低下あり
		両側後頭葉、レンズ核で血流低下
		前頭葉、後頭頭頂葉で血流低下。両側小脳半球の軽度血流低下
		左頭頂葉、左後頭葉で軽度血流低下
	B	
		右側頭葉の血流低下、脳幹の軽度血流低下
		異常なし
		両側頭頂葉の血流低下
		両側大脳半球のびまん性血流低下
		頭頂葉、後頭葉での血流低下
		両側小脳半球、脳幹及び頭頂皮質血流の低下
		両側前頭葉、頭頂葉、左前頭葉の血流低下
C		両側前頭葉、頭頂の皮質、後頭葉や基底核、橋の血流低下
		両側前頭葉皮質に血流低下あり
		両側前頭葉、両側後頭葉皮質の軽度血流低下
	①	両側レンズ核や視床、両側後頭葉内側の相対的血流低下
	②	両側前頭葉、左頭頂葉血流低下
	③	両側前頭葉、および左頭頂葉優位の軽度血流低下
	④	両側前頭葉の血流低下

Table6.脳血流 SPECT 検査所見

table7		
A		
	髄液異常所見	IL 6(pg/ml)
	なし	2.8
	蛋白	4
	蛋白	2.2
	蛋白	0.9
	蛋白	2.1
	なし	2
	なし	2.3
	なし	1.9
	圧 蛋白 IgG	1.9
B		
	髄液異常所見	IL 6(pg/ml)
	蛋白 細胞数	不明
	蛋白	2.2
	なし	3.9
	細胞数	3.6
	蛋白 細胞数	32.2
	なし	不明
C		
	髄液異常所見	IL 6(pg/ml)
	OB 陽性	1.1
	なし	2.4
①	なし	0.8
②	IgG index	1.8
③	なし	1.3
④	なし	1.1

Table7.髄液検査結果

## (2) 考察

今回の調査では、NBD と診断されている B 群が、精神症状、認知機能の面で比較的保たれていることがわかった。むしろ、Subclinical NBD に近い状態として設定した A 群が B 群に比して有意差をもって抑うつ状態にあった。WAIS- では、A 群に特徴的な傾向は見られなかった。過去の報告では、神経ペーチェットの多くで精神症状と記憶障害があるとされており、今回の調査はそれとはやや異なる結果となった。B 群では 7 名中 4 名で評価時に NBD としてのメトトレキサートによる治療が導入されていることもあり、それらの治療が奏功していることも推測された。

一方で、Monastero らは、明らかな神経症状がないと思われていた BD 患者 26 名と健康人 26 例を比較したところ、遠隔記憶の低下や視空間認知の障害、不安、うつ、認知機能障害が 46.1%の患者で見られ、それらは疾患活動性の高さやプレドニゾロンの量の多さと関連しているとも報告している。今回の調

査でも A 群、C 群で多くの患者がプレドニゾロンを内服していた。その内服量や疾患活動性に関して今回は未調査であるため、今後の課題と思われる。

頭部 MRI 検査では A 群では脳幹病変は認めなかったが、B 群では 7 名中 5 名に脳幹に T2 高信号を認めたことから、早期では頭部 MRI で病変を捉えることは困難なことが考えられた。

脳血流 SPECT 検査においては、NBD を鋭敏に捉える可能性があると思われたが、BPI 値の院内平均との乖離率は各郡間で有意差は認められず、すべての群において低下している傾向にあり、検査としての特異性は認められなかった。これに関しても上記同様、内服薬や疾患活動性との関連を今後調査する必要があると思われる。また、血流の低下部位に関しては B 群で前頭葉の血流低下が目立ったが、FAB 検査での有意差はなく、臨床症状として反映はされていなかった。他の群では血流低下の有意な傾向はなく、NBD で病変が現れやすい小脳や脳幹の血流は全体的に比較的保たれていた。

髄液検査においては、IL-6 の上昇や B 群の 1 名のみ認められ、その 1 名については NBD の診断と治療間もない段階での評価であったことが関係している。B 群ではかつて診断時に上昇を認めていた症例もあることから、免疫治療が奏功して、IL-6 が低下したと考えられる。現在わが国では、慢性進行型の NBD(CPNBD)に関しては、IL6 の上昇が診断基準として定められているが、A 群では IL6 の上昇は皆無であり、蛋白の上昇がむしろ目立った。IL-6 の上昇は NBD の指標として特異性はあると思われるが、前段階を捉える鋭敏な指標とはならないことが推測され、蛋白の上昇などが先行して認められる可能性が高いと思われた。細胞数の上昇に関してもその前段階では認められない傾向にあるとも考えられた。

### (3) まとめ

神経ペーチェットの前段階である subclinical NBD では精神症状として抑うつ傾向にあることが特徴として認められた。脳血流 SPECT 検査は Subclinical NBD を捉えるには特異性がなかった。頭部 MRI や髄液中の IL-6 は疾患特異性がある一方で、NBD 早期からの病変を捉えることは困難と思われた。NBD 特に CPNBD は緩徐進行性であるため、その特徴を捉えるにはもう少し観察期間が長期にわたって必要であること、また更なる症例数の蓄積が必要と思われた。また、治療薬や疾患活動性など他の因子との関連性についても検討する必要がある。

### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 0 件)

[学会発表](計 4 件)

鎌田鮎子、神経ペーチェット病の免疫治療導入後の精神医学的、神経心理学的評価について、第 28 回日本総合病院精神医学学会総会、2015 年 11 月 28 日、あわぎんホール(徳島県・徳島市)

鎌田鮎子、精神神経症状が身体症状に先行してみられたペーチェット病の一例、第 34 回日本精神科診断学会学術集会、2014 年 11 月 14 日、大和屋本店(愛媛県・松山市)

鎌田鮎子、神経免疫外来におけるペーチェット病患者の精神医学的および神経心理学的特徴の検討、第 26 回日本総合病院精神医学学会総会、2013 年 11 月 30 日、京都テルサ(京都府・京都市)

鎌田鮎子、不安・抑うつを伴う軽度認知機能障害を呈したペーチェット病の 1 例、第 32 回精神科診断学会学術集会、2012 年 11 月 23 日、カルチャーリゾート フェーストーン沖縄(沖縄県・宜野湾市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

[その他]  
ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

鎌田 鮎子(KAMADA, Ayuko)  
横浜市立大学・医学研究科・共同研究員  
研究者番号：70573921

#### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

勝瀬 大海 (KATSUSE, Omi)

千葉 悠平 (CHIBA, Uhei)

斎藤 知之 (SAITO, Tomoyuki)

伊倉 崇浩 (IKURA, Takahiro)