両側急性感音難聴を反復した neuro-Sweet 病と 考えられた 1 症例

和田 匡史, 佐藤 斎, 泉 修司, 窪田 和
植木 雄志, 藤崎 俊之, 高橋 姿
新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室

要旨：Sweet 病は特有の皮疹に発熱，好中球増多を伴う疾患で，なかでも脳炎，髄膜炎などの神経合併症を伴うものは neuro-Sweet 病といわれている。今回，感音難聴を合併した neuro-Sweet 病と考えられた33歳男性の症例を経験した。本例は髄膜炎症状に随伴，前後して急性感音難聴を左右で計5回繰り返し，明らかに病勢を反映した難聴であった。反復性髄膜炎の所見，頭部 MRI での白質病変，HLA-B54，CW1陽性であることより，neuro-Sweet 病と診断された。ステロイド治療により，難聴は改善を認めるも病勢に伴い再発を繰り返した。難聴の原因は自記オーディオグラム，SISI 検査，ABR，SPECT などから内耳と中枢の複合病変が考えられた。原因不明の急性感音難聴に髄膜炎などの神経症状を伴う場合には本症も念頭におく必要があると考えられた。

－キーワード－

neuro-Sweet 病，急性感音難聴

はじめに

Sweet 病は特有の皮疹に発熱，好中球増多を伴う疾患で¹⁾，全身症状のひとつとして神経症状を合併する場合，neuro-Sweet 病とされる^{2,3)}。神経内科領域の報告例は散見されるものの^{4,5)} 聴覚障害を伴う例の報告はまれで^{6,7)}，なかでも感音難聴反復例の報告はない。今回，約4年間の経過観察期間に髄膜炎症状とともに右3回，左2回の軽度から中等度の急性感音難聴を繰り返し，病勢と聴力の変動に関連を認め，neuro-Sweet 病と考えられた症例を経験したので報告し，考察を加える。

症 例

症例：33歳 男性。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2000年3月と9月に頭痛，発熱があり，近医内科で加療を受けるも原因不明とされていた。

10月には右難聴，耳鳴を訴え近医耳鼻咽喉科を受診した。そこで右高音漸傾型軽度感音難聴（図1a）を認め，ビタミン剤，循環改善剤の内服を投与され軽快している。2002年6月になって発熱，頭痛，嘔吐があり，某院神経内科に入院，MRIを施行したところ軽度脳萎縮，白質病変を認め，白質病変を伴う髄膜炎と診断された。同年12月には発熱，頭痛に伴い左難聴を自覚，同院耳鼻咽喉科にて左70dBの急性感音難聴（図1b）と診断された。突発性難聴に準じてステロイド剤（デキサメサゾン8mgから漸減），ビタミン剤，血管拡張剤の点滴治療を行った結果，発熱，頭痛とともに難聴も改善した。さらに2003年4月14日，再び右難聴，耳鳴と軽いめまいがあり，同院耳鼻咽喉科で右35dBの感音難聴（図1c）を認め，再度突発性難聴に準じた点滴治療を行い改善している。しかし，4月30日より発熱，頭痛を認め，5月6日同院神経内科を受診，WBC9500/ μ l，CRP14.6mg/dl，深部腱反射の亢進を認めた。

図1 聴力像（上段）と臨床経過（下段）
難聴の棒グラフの高さは平均聴力の悪化の程度，頭痛・発熱の棒グラフの高さは症状の強さを，幅は，それぞれ病脳期間を示す。

表1 検査所見

	右	左	
語音了解閾値	15	15	(dB)
語音弁別能	95	95	(%)
SISI 検査	60	90	(%)
自記オーディオメトリー	I	II	(型)

図2 ABR

そこで反復性髄膜炎として，精査加療のため5月8日当院神経内科に入院，難聴の精査目的に5月13日当科を紹介された。

初診時所見：両側鼓膜は正常，その他鼻咽喉頭に異常所見を認めなかった。

神経耳科学的検査所見：純音聴力検査では右耳3分法平均8dB，高音部に25～40dBの高音漸傾型感音難聴，左耳3分法平均18dBの山型感音難聴であった。語音聴力検査は語音了解閾値右15dB，左15dB，語音弁別能は右95%，左95%，SISI検査では右500Hzで60%，左4000Hzで90%，自記オーディオ

メトリーでは右耳はI型，左耳はII型を示し，後迷路性難聴を疑わせる所見はなかった（表1）。聴性脳幹反応（ABR）では右側は各波の潜時は正常範囲内であったが，左側はⅢ～Ⅴ波の潜時が延長（Interpeak latency：Ⅰ-Ⅲの延長・2.77msec，Ⅲ-Ⅴは正常・1.87msec）し，脳幹部の障害が疑われた（図2）。2004年1月29日にも再検したが同様の所見であった。

図3 MRI (2003年5月15日)
びまん性の血管に沿う白質病変 (→) と軽度の脳萎縮を認める。

画像所見：当科初診時のMRIではびまん性の静脈に沿う白質病変と軽度の脳萎縮を認めたが(図3 a, b), 小脳橋角部や内耳には異常所見はなかった(図3 c)。また, SPECTでは脳幹, 大脳基底核の血流の低下を認めた。

神経学的所見：長谷川式簡易痴呆スケール18/30点と低下がみられ, 頸部硬直, 深部腱反射の亢進, 病的反射を認めた。

血液検査所見：白血球数6630/ μ l (好中球84.2%), CRP18.7mg/dlであった。

経 過

臨床症状ならびにMRI所見より中枢神経系の血管炎と診断され, 副腎皮質ステロイドのパルス療法(メチルプレドニゾロン1000mg/日, 3日間)を施行したところ, 発熱, 頸部硬直, 頭痛は速やかに改善した。同時に長谷川式簡易痴呆スケールも28/30点まで回復した。治療と平行して行ったHuman leukocyte antigen (以下HLA) のハプロタイプの検索でB54とCw1がともに陽性であることよりneuro-Sweet病が疑われた。プレドニゾロン(以下PSL)の内服を30mgまで漸減したところで, 2003年6月6日退院となった。

その後, 外来にてPSLを20mgまで漸減した8月1日に, 急に右難聴, 耳鳴を自覚し, 8月9日よりめまいも出現したため同日当科を再診した。右高

音域に30~75dBの感音難聴を認め, 頭位眼振検査で懸垂頭位, 左下懸垂頭位にて左向き眼振を認めた。再度, ステロイド剤(デキサメサゾン8mgから漸減), ビタミン剤, 血管拡張剤の点滴治療を行い, 9月11日には右側の聴力は正常に回復した。8月27日に施行した平衡機能検査(ENG)では, 注視眼振検査で眼振はなく, 頭位眼振検査で懸垂頭位にて左向き水平回旋混合性眼振を認めた。温度眼振検査では左側の反応低下を認めたが, 追跡眼球運動検査(ETT), 視運動性眼振検査(OKN)は正常であった。

以後, 経過良好であったが, PSLを漸減し12.5mg内服中の2004年1月11日より発熱が生じ, 1月19日には左難聴, 耳鳴, めまいを認め, 1月22日に当院神経内科に再入院となった。当科では左3分法平均53dBの感音難聴(図1d)と右向き定方向性眼振を認めた。そこで前回同様のステロイドのパルス療法を施行したところ, 発熱, 難聴ともに軽快した。2月28日に施行したENGでは, 注視眼振・頭位眼振検査で眼振はなく, 温度眼振検査で左半規管麻痺を認めた。ETT, OKNで異常所見は認めなかった。それ以降, neuro-Sweet病の診断にてメトトレキセート(6mg/week)の内服も併用しながら, ステロイドを慎重に漸減し外来にて経過観察中である。2005年6月の時点ではPSL15mgまで漸減したが, 聴力の変動や神経症状の増悪もなく経過良好で

表2 診断基準

1、神経症状

ステロイドに反応するが、しばしば再発する
脳炎または髄膜炎(38℃以上の発熱を伴う)

2、皮膚症状

有痛性または圧痛を伴う紅斑または結節
壊死性血管炎を伴わない真皮層の好中球主体の細胞浸潤

3、その他の症状

ペーチェット病でみられる皮膚病変または
眼病変(ぶどう膜炎)がない

4、HLA

HLA-Cw1またはB54が陽性
HLA-B51が陰性

Probable NSD: 1, 2, 3をすべて満たすもの

Possible NSD: 何らかの神経症状と2or4と3
の3項目を満たすもの

NSD=Neuro-Sweet disease

ある。

考 察

neuro-Sweet 病は1999年の Hisanaga らの報告²⁾以来、数例の報告がある^{4,5)}。Sweet 病は、特有の皮疹(顔面や頸部、四肢に浸潤性紅斑)と、発熱、好中球増多を認める疾患¹⁾で、そのうち脳炎・髄膜炎などの神経合併症を伴うものがあり neuro-Sweet 病と診断される。これまでは明確な診断基準はなかったが最近になり Hisanaga らが、日本での16例を含めた42例の neuro-Sweet 病について検討し臨床的特徴と診断基準について報告している³⁾。その特徴としては、男女比は1:1で、発症年齢はほとんどが30から70歳、中枢神経系のどこが侵されてもよいが、脳炎、髄膜炎は必須である。また、HLA-Cw1が陽性であることが多く、治療には副腎皮質ステロイドが有効であるが、再発もまれではない。典型皮疹の併発や既往が不明瞭で、神経症状単独で起こることもある。本例は Hisanaga らの提唱する neuro-Sweet 病の診断基準(表2)の1, 3, 4を満たし、彼らのいう possible NSD(neuro-Sweet 病)と考えられた。

鑑別診断としては、反復性の急性感音難聴の観点から、ステロイド依存性感音難聴、メニエール病が挙げられる。しかし、本例はステロイドに反応する両側の反復性急性感音難聴が、髄膜炎、脳炎に随伴あるいは前後して発症する点において特異的である。neuro-Sweet 病に難聴を合併した報告は2, 3

例のみであり^{6,7)}、詳細な聴力像、聴力経過の報告はない。しかし、髄膜炎、脳炎などに前後して急性の感音難聴を認めた場合には、本症も念頭におく必要があると思われる。

本症例では反復性髄膜炎と MRI での T2強調、および FLAIR 法で高信号域として描出される静脈に沿った白質病変、すなわち血管の炎症性変化がみられた。同様の画像所見を呈する鑑別すべき疾患として再発性散在性脳脊髄炎、neuro-Behcet 病が挙げられる。再発性散在性脳脊髄炎は難聴を伴うことはないが、neuro-Behcet 病では、高音部の感音難聴をきたしやすいことや、突発難聴を繰り返す例の報告もある^{8,9)}。皮疹については、Sweet 病では境界が明瞭で周囲より隆起する浮腫性紅斑を呈し、Behcet 病では結節性紅斑、皮下の血栓性静脈炎、毛嚢炎様皮疹を呈する。皮膚科学的には視診及び病理診断により、鑑別は比較的容易とされる¹⁾。しかし、共通点も多く、Hisanaga らの検討した neuro-Sweet 病42例中13例では Behcet 病の診断基準を満たしていたと報告している³⁾。

皮膚病変以外の鑑別方法としては、neuro-Sweet 病では HLA のハプロタイプが HLA-B51ではなく B54と相関¹⁰⁾し、さらに Cw1が高率に陽性²⁻⁴⁾である点である。本例では特有の皮疹を認めなかったが、HLA のハプロタイプの検索により HLA-B54と Cw1がともに陽性であることから neuro-Sweet 病と診断した。さらに典型的な皮疹を認めない症例でも、後に皮疹が出現し診断が確定することもあり³⁾、長期にわたる経過観察が必要である。

neuro-Sweet 病の神経症状の発現に好中球増多の関与の可能性はいわれているものの詳細は不明である²⁻⁴⁾。本例における難聴の発症機序については、自記オーディオグラムⅡ型、SISI 検査陽性より内耳障害を示唆したことやステロイドに反応したことより、好中球浸潤による内耳炎の可能性、そして ABR での潜時延長、SPECT での脳幹部を含む血流低下所見より蝸牛神経核付近での可逆性循環障害の可能性が考えられた。めまいについては、MRI、SPECT などより、中枢性要素の関与も否定できないが、2度の ENG 検査で ETT、OKN が正常であったこと、温度眼振検査で左末梢前庭障害の所見を認めたことより、主な原因は左末梢前庭障害によるものと考え

られた。

これまでに両側の急性感音難聴を反復した症例の報告はなく、本例において難聴が出現した正確な理由は不明であるが、難聴は neuro-Sweet 病の病勢を明らかに反映していた。今後の neuro-Sweet 病に伴う感音難聴症例の蓄積が期待される。neuro-Sweet 病の神経症状はステロイドによく反応する²⁻⁴⁾が、再発例も多いとされている³⁾。本症例でもステロイドの漸減中に中枢神経症状、感音難聴ともくり返し再発した。そこで免疫抑制剤であるメトトレキサートを併用して PSL15mg 漸減まで約1年半の間、難聴、神経症状の再燃を認めていない。感音難聴の予後については不明であるが、両側感音難聴が進行した報告⁶⁾もあり、引き続き嚴重に経過観察を行う予定である。

ま と め

1. 両側の感音難聴を合併した neuro-Sweet 病の1例を報告した。
2. 両側急性感音難聴は髄膜炎症状に伴って軽快増悪を反復した。
3. 難聴の発症機序は内耳と蝸牛神経核付近での可逆性循環障害の複合病変が考えられた。
4. 急性感音難聴に髄膜炎、脳炎を合併する場合には、neuro-Sweet 病を鑑別する必要があると思われた。

本論文の要旨は、第49回日本聴覚医学会学術講演会（福岡）において口演した。

Neuro-Sweets' disease in a patient with bilateral recurrent acute sensorineural hearing loss

Tadashi Wada, Hitoshi Satoh, Izumi Syuji, Ueki Yushi, Yamato Kubota, Toshiyuki Fujisaki, Sugata Takahashi

Department of Otolaryngology, Niigata University Faculty of Medicine

Sweets' syndrome is an usual disease characterized by fever, leukocytosis, and distinctive skin lesions. The involvement of the central nervous sys-

tem in Sweets' syndrome is termed neuro-Sweet disease. Only a few reports have mentioned sensorineural hearing loss in neuro-Sweet disease. Here, we present a case of neuro-Sweet disease with sensorineural hearing loss. A 33-year-old man experienced bilateral recurrent acute sensorineural hearing loss with meningitis and encephalitis. Magnetic resonance images showed increased signal intensity in the white matter on T2-weighted and FLAIR scans. HLA typing revealed B54 and CW1, which are frequently observed in Sweets' syndrome. Steroid therapy was remarkably effective for alleviating the sensorineural hearing loss as well as the meningitis and encephalitis. Analysis of an SISI test, Bekesy test, auditory brain stem response and SPECT abnormality revealed both cochlear and brainstem lesions.

Neuro-Sweet disease should be included in a differential diagnosis of unexplainable recurrent acute sensorineural hearing loss complicated by meningitis and encephalitis.

参 考 文 献

- 1) 溝口昌子, 近兼健一郎, 朝比奈義仁・他: Sweet 病—Bechet 病との関連, 診断基準など—, 皮膚臨床 **28**: 131-142, 1986
- 2) Hisanaga K, Hosokawa M, Sato N et al: "Neuro-Sweet disease" Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol **56**: 1010-1013, 1999
- 3) Hisanaga K, Iwasaki Y, Itoyama Y et al: Neuro-Sweet disease, Clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurol **64**: 1756-1761, 2005
- 4) Noda K, Okuma Y, Fukae J et al: Sweet's syndrome associated with encephalitis. J Neurol Sci **188**: 95-97, 2001
- 5) Nobeyama Y, Kamide R: Sweet's syndrome with neurologic manifestation: case report and literature review. Int J Dermatol **42**: 438-443, 2003

- 6) Pharis DB, Cerenko D, Caughman SW :
Sweet's syndrome in a patient with idiopathic
progressive bilateral sensorineural hearing
loss. *J Am Acad Dermatol* **42** : 932-935, 2000
- 7) 大堀展平, 木下忠嗣, 戸田健一・他 : 一過性の
シャルゴン失語をきたした Sweet 病 (acute febrile
neutrophilic dermatosis) の 1 例, *臨床神経*
39 : 1156-1159, 1999
- 8) Adler YD, Jovanovic S, Jivanjee A, et al :
Adamantiades-Behcet's disease with inner ear
involvement, *Clin Exp Rheumatol* **20** : 40-42,
2002
- 9) AK E, Harputluoglu U, Oghan F, et al :
Behcet's disease and hearing loss, *Auris Nasus*
Larynx **31** : 29-33, 2004
- 10) Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, et
al : Human leukocyte antigen in Sweet's syn-
drome and its relationship to Behcet's disease.
Arch Dermatol **124** : 1069-1073, 1988
(原稿受付 平成18.1.19)
-
- 別刷請求先 〒951-8510 新潟市旭町通1
新潟大学医学部耳鼻咽喉科学教室
和田 匡史
- Reprint request :**
Tadashi Wada
Department of Otolaryngology, Niigata Univer-
sity, Asahimachi 1, Niigata 951- 8510, Japan