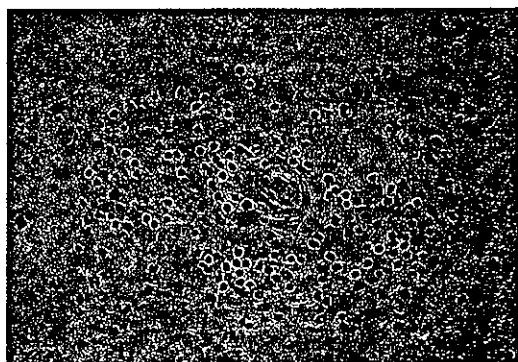


図1 神経ベーチェット病患者の脳組織所見①
H&E染色, 原倍率25倍



A/B

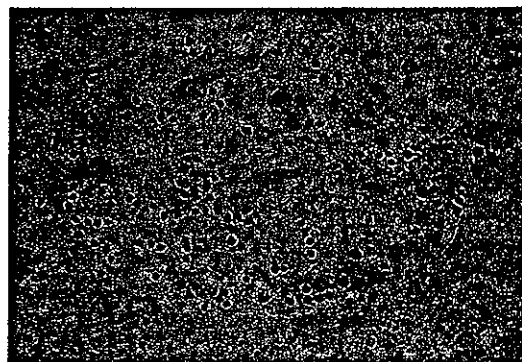


図2 神経ベーチェット病患者の脳組織所見②
A: H&E染色, 原倍率50倍, B: 免疫染色 (CD45RO), 原倍率50倍

の単核球, 多核白血球の浸潤像が, 脳幹・大脳基底核・大脳白質にわたって多発性に認められる点である。おそらく, これらの病変が大きくなるとMRIのT2強調画像におけるhigh density lesionsとして捉えられるものと考えられる。図2に示すように, 脳実質に浸潤しているのは主としてTリンパ球である⁹⁾。また, これらの炎症巣およびその周囲においては, 神経細胞のapoptosisが認められる(図3)⁹⁾。このように, 神経ベーチェット病においては, 細小静脈を中心に単核球の脳実質内への浸潤を主徴とする炎症が生じる点が特徴的であると考えられる。

結節性多発動脈炎(古典的PN)

古典的PNでは, 全身の中小の動脈に壊死性の血管炎を生じる。中枢神経系にも血管炎を生じるがそれほど頻度は高くない。古典的PNでは全身の諸臓器において, 血管炎による二次的な多発性の動脈瘤の形成を認めるが, 頭蓋内においては稀である。古典的PNにおいてもっとも多くみられる中枢神経病変は脳実質の小梗塞である(図4)⁹⁾。症状は通常の脳梗塞と同様で, 突然発症する神経局所徴候を示す。発熱は必ずしも伴わない場合もある。脳の小梗塞は壊死性血管炎による細小動脈の閉塞に基づくと考えられてお

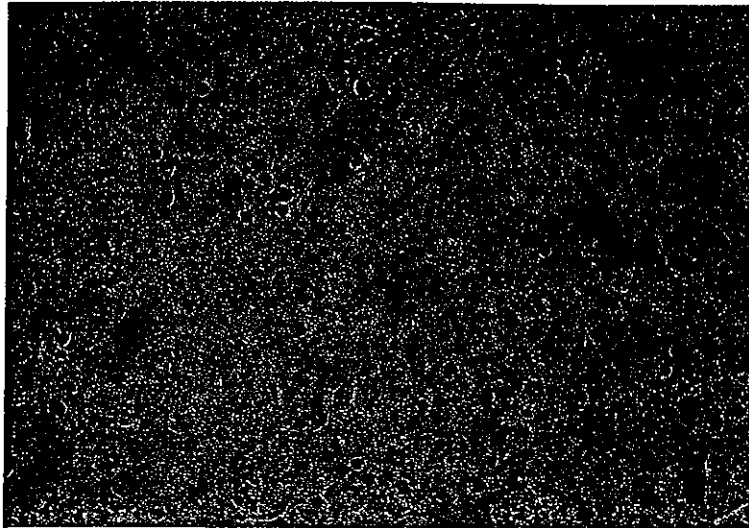


図3 神経ベーチェット病患者の脳組織所見③
Tunnel染色, 原倍率50倍

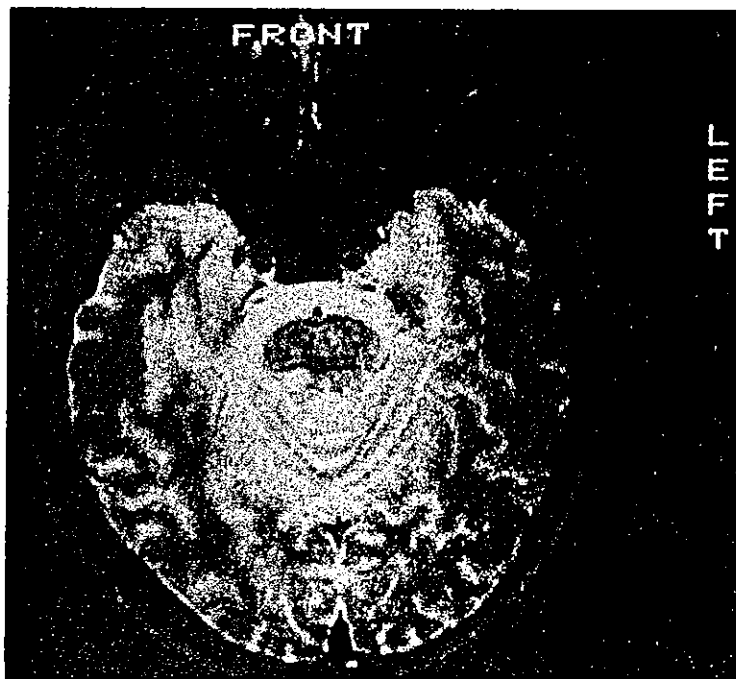


図4 古典的PN患者にみられた脳幹梗塞
頭部MRI T2強調画像において右橋被蓋部に高信号域を認める。

り、活動性に一致して髄液中のIL-6が上昇することが報告されている⁷⁾。治療としては中等量以上の副腎皮質ステロイドの投与が行われる。

ANCA関連血管炎

ANCA関連血管炎にはWegener肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎(MPA)があり、前者はC-ANCA(PR3-ANCA)、後者はP-ANCA(MPO-ANCA)の陽



図5 肥厚性硬膜炎

頭部MRI T1強調画像においてGdで増強される硬膜の肥厚を認める(矢印). A: 水平断, B: 前頭断.

性率が高い。これらの疾患でも中枢神経病変は稀ではあるが、最近肥厚性硬膜炎(hypertrophic pachymeningitis)の合併が注目されている。ANCA陽性の肥厚性硬膜炎については、これまで24例が報告されている⁸⁾⁹⁾。この24例中P-ANCAが陽性であるものが17例であったが、MPAと確定診断されたものはわずか2例であった⁸⁾。一方、24例中11例の患者はWegener肉芽腫症であった⁸⁾⁹⁾。しかも、この11例のWegener肉芽腫症患者のうち5例ではC-ANCAは陰性でP-ANCAが陽性であった⁸⁾⁹⁾。したがって、P-ANCA陽性の肥厚性硬膜炎をみた場合は、MPAよりもむしろWegener肉芽腫症の可能性を考えて精査する必要がある。

病理組織学的特徴は、リンパ球・形質細胞の浸潤を伴った硬膜の線維性の肥厚であり、壊死巣や肉芽腫性病変や多核の巨細胞を認めることもある。また、動脈にはほとんど変化を認めないものの、静脈には閉塞性血管炎を認めることもある⁸⁾。

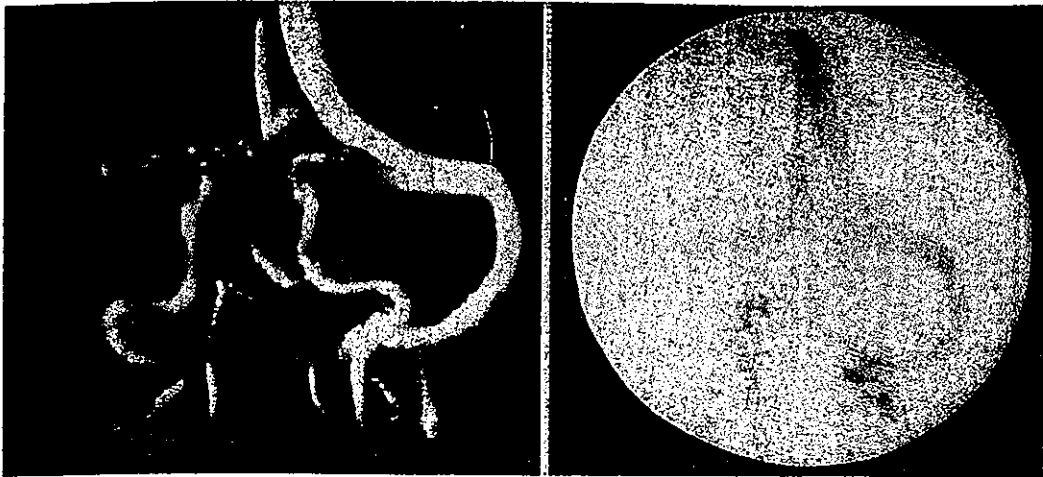
肥厚性硬膜炎の臨床症状は頭痛と種々の脳神経障害であり、項部硬直などの髄膜刺激症状は一般的には認められない⁸⁾。髄液では、単核球を中心とする軽度の細胞数の増加があり、約50%において蛋白濃度の上昇を認める。自験の2症例においては、髄液中のIL-6濃度の中等度の上昇を示した。診断上もっとも重要な検査はMRIで、T1強調画像におけるgadolinium (Gd) enhance-

mentで、硬膜の肥厚と同部位のGd enhancementを認める(図5)。さらに、自験例においてはS状静脈洞の血栓に起因すると考えられる閉塞も認められた(図6)。

治療としては、中等量～大量の副腎皮質ステロイドに加えて免疫抑制剤の併用が行われる⁸⁾⁹⁾。免疫抑制剤としては、主としてシクロフォスファミドが用いられるが、アザチオプリンやメトトレキサートの有効性も報告されている⁸⁾⁹⁾。大体において治療に対する反応性は良好であるが、長期予後についての報告はなされていない。

側頭動脈炎(巨細胞性動脈炎)

側頭動脈炎は、血管炎症候群のなかで中枢神経病変をきたす頻度をもっとも高いといわれている¹⁰⁾。側頭動脈炎においては、とくにelastic tissueの多い動脈が罹患しやすく、浅側頭動脈・椎骨動脈・眼動脈・後毛様体動脈がこれに含まれるが、内頸動脈や頭蓋内の動脈の罹患は稀である。もっとも頻度の高い臨床症状は黒内障(失明)である。そのほかの症状としては、稀ではあるが、精神症状、一過性脳虚血発作、脳梗塞、失神発作など多彩な症状をきたし得る⁷⁾¹¹⁾。これらの症状が側頭動脈炎に起因する場合は、中等量～大量の副腎皮質ステロイドに反応して改善することが期待されることから、側頭動脈炎の存在について十分



AIB 図6 S状静脈洞の血栓
A : MR angiogram(静脈相), B : 右内頸動脈撮影(静脈相). MR angiogramと右内頸動脈撮影において右S状静脈洞が造影されていない.

認識しておくことが重要である¹¹⁾.

おわりに

以上、中枢神経系に血管炎をきたす疾患のうち主要なものについて概説した。上記で述べた疾患以外にも、Henoch-Schönlein紫斑病やHIV・HCVなどの感染症においても中枢神経系に血管炎を生じ得る。一方で、原因疾患のないものについては、isolated CNS angitisと診断されるが、常に根底にある疾患の有無について留意しておくことが重要であると思われる。

文 献

- 1) Harris EN, Hughes GR. Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. Springer Semin Immunopathol 1985 ; 8 : 251.
- 2) Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al. Neurological complications in Behçet's syndrome. Brain 1999 ; 122 : 2183.
- 3) 広畑俊成. 神経ベーチェット病の病態. 臨床神経 2001 ; 41 : 1147.
- 4) Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. Clin Immunol Immunopathol 1997 ; 82 : 12.
- 5) Hirohata S, Arai H, Matsumoto T. Immunohistological studies in neuro-Behçet's disease. Adv Exp Med Biol 2003 ; 528 : 385.
- 6) Oran I, Memis A, Parildar M, et al. Multiple intracranial aneurysms in polyarteritis nodosa : MRI and angiography. Neuroradiology 1999 ; 41 : 436.
- 7) Hirohata S, Tanimoto K, Ito K. Elevation of cerebrospinal fluid interleukin-6 activity in patients with vasculitides and central nervous system involvement. Clin Immunol Immunopathol 1993 ; 66 : 225.
- 8) Saeki T, Fujita N, Kourakata H, et al. Two cases of hypertrophic pachymeningitis associated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)-positive pulmonary silicosis in tunnel workers. Clin Rheumatol 2004 ; 23 : 76.
- 9) Fam AG, Lavine E, Lee L, et al. Cranial pachymeningitis : an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. J Rheumatol 2003 ; 30 : 2070.
- 10) Moore PM. Central nervous system vasculitis. Curr Opin Neurol 1998 ; 11 : 241.
- 11) Shanahan EM, Hutchinson M, Hanley SD, et al. Giant cell arteritis presenting as lateral medullary syndrome. Rheumatology 1999 ; 38 : 188.

* * *

特集：膠原病の難治性病態

総説

中枢神経病変

廣畑 俊成

Central nervous system involvement in connective tissue diseases

Shunsei HIROHATA

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

(Received April 12, 2004)

summary

Neuropsychiatric manifestations are relatively common and serious complications in systemic lupus erythematosus (CNS lupus). Overall, in patients with CNS lupus, CSF IgM, IgA, IgG indexes (indicators of intrathecal Ig synthesis) as well as CSF IL-6 activities were significantly elevated. Of note, especially in patients lupus psychosis, but not in those with focal CNS lesions, anti-ribosomal P antibody (anti-P) in the sera as well as anti-neuronal antibody (anti-N) in the CSF was significantly elevated in relation to their CNS disease activities. These data indicate that the immune system activation within the CNS, possibly resulting in the elevation of CSF anti-N, plays an important role in the pathogenesis of CNS lupus, including lupus psychosis. CNS involvement in Behçet's disease, usually called neuro-Behçet's syndrome (NB), includes acute type and chronic progressive type. Acute NB is characterized by acute meningoencephalitis with focal lesions, presenting high intensity areas in T2-weighted images or Flare images on MRI scans, whereas chronic progressive NB is characterized by intractable slowly progressive dementia, ataxia and dysarthria with persistent elevation of CSF IL-6 activity. Chronic progressive NB is resistant to conventional treatment with steroid, cyclophosphamide, or azathioprine, but responds to low dose methotrexate. As for ANCA-related vasculitis, pachymeningitis has been found to be associated with P-ANCA as well as C-ANCA.

Key words—anti-ribosomal P antibody; anti-neuronal antibody; interleukin-6; methotrexate; pachymeningitis

抄録

膠原病および膠原病類縁疾患においてはしばしば中枢神経病変の合併が見られる。全身性エリテマトーデス (SLE) における中枢神経病変 (いわゆる CNS ループス) においては、中枢神経内での免疫異常が重要な役割を果たすことが明らかにされている。すなわち、中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標である CSF Ig index や髄液中の IL-6 や IFN- α は、CNS ループスの患者において上昇している。一方、CNS ループスの病態形成には、血清中抗リボソーム P 抗体および髄液中の抗神経細胞抗体という自己抗体のトロビズムが重要であると考えられている。ベーチェット病の中枢神経病変 (神経ベーチェット病) は大きく急性型と慢性 (進行) 型に分けられる。急性型の神経ベーチェット病は、脳幹・基底核周辺部・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことも多い。慢性進行型の神経ベーチェット病では、痴呆様の精神神経症状がみられ、治療抵抗性で徐々に進行し、ついには人格の荒廃をきたしてしまう。こうした例では HLA-B51 の陽性率が極めて高く、また持続的に髄液中の IL-6 が異常高値を示すのが特徴である。慢性進行型の神経ベーチェット病に対しては、最近メトトレキサートの少量パルス療法が有効であることが示されている。ANCA 関連血管炎における中枢神経病変としては、最近肥厚性硬膜炎が注目されている。

はじめに

膠原病および膠原病類縁疾患においては、しばしば中枢神経病変の合併が見られる。全身性エリテマ

トーデス (SLE) における中枢神経病変 (いわゆる CNS ループス) においては、従来中枢神経内での血管炎が重要と考えられてきたが、病理学的に血管炎の証明されることは極めてまれであり、現在では血管炎以外の免疫学的異常がその発症に関与すると考えられている¹⁾。しかしながら、その他の疾患

(特に血管炎症候群)の中中枢神経病変の病態形成においては中枢神経系の血管炎が主要な役割を果たす場合も少なくない。従って、膠原病および膠原病類縁疾患において中枢神経病変を生じる病態生理は単一なものではない。本稿においては、SLE、パーチエット病、ANCA 関連血管炎を中心として、各々の中枢神経病変の特徴と病態生理について概説してみたい。

I. SLE

1. 中枢神経病変の臨床的特徴

1) 症状の多様性

SLEにおいては、実に多彩な中枢神経症状がみられる。この中で特に頻度の高いものが、高次脳機能の異常(広義の精神症状)と痙攣である¹⁾。高次脳機能の異常は、見当識・記憶・認知・計算などの知的機能の異常を主徴とする脳器質症候群(organic brain syndrome)と、神経症・抑うつ・精神分裂病様症状などの精神症状を主体とする非器質性精神病(non-organic psychosis)に大別されてきた¹⁾。1999年にアメリカリウマチ学会(ACR)によって、

SLEの精神神経症状についての新しい分類案が提唱された(表1)²⁾。この分類では中枢神経病変を、局所病変を主としたNeurologic syndromesと高次脳機能異常を主としたDiffuse psychiatric/neuropsychiatric syndromesの2つに分け、さらに後者をacute confusional state, anxiety disorder, cognitive dysfunction, mood disorder, psychosisの5項目に細分化している²⁾。今後、SLEの中中枢神経病変の病態解明の上でもすべての研究者がこの分類に基づいて症例を評価してゆくことが重要である。

2) 副腎皮質ステロイドの影響

SLEの増悪に際して、副腎皮質ステロイドを増量した後に精神症状が出現したり増悪したりすることがしばしば経験される。これは単純な副腎皮質ステロイドの副作用(いわゆるsteroid psychosis)ではなく、むしろ潜在的に進行していたCNSループスが副腎皮質ステロイドの投与によって一気に顕在化したと考えたほうが理解しやすい。事実、以前よりsteroid psychosisはCNSループスの患者に発生しやすいことが指摘されており、この両者は必ずしも二律背反の関係にあるのではないことを銘記すべ

表1 アメリカリウマチ学会(ACR)による全身性エリテマトーデスの精神神経症状の分類

Central nervous system	
Neurologic syndromes	
	Aseptic meningitis
	Cerebrovascular disease
	Demyelinating syndrome
	Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
	Movement disorder (chorea)
	Myelopathy
	Seizure disorders
Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes	
	Acute confusional state
	Anxiety disorder
	Cognitive dysfunction
	Mood disorder
	Psychosis
Peripheral nervous system	
	Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
	Autonomic disorder
	Mononeuropathy, single/multiplex
	Myasthenia gravis
	Neuropathy, cranial
	Plexopathy
	Polyneuropathy

(ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum, 42: 599, 1999 を一部改変)
(<http://www.rheumatology.org/ar/1999/aprilappendix.html>)

きである³⁾。さらに、CNS ループスの活動性は、血清補体価や抗 DNA 抗体価などの全身の疾患活動性とは必ずしも相関しないこと⁴⁾を念頭に置いておかないと、CNS ループスを単なる steroid psychosis と見誤ることになってしまう。

2. SLE における中枢神経病変の病態

1) 中枢神経内の免疫異常

CNS ループスの病態形成においては、中枢神経内での免疫異常が重要な役割をはたすことが明らかにされている。たとえば、中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標である CSF Ig index や脳脊髄液中の IL-6 は、CNS ループスの患者においてのみ上昇することが明らかにされている^{4,5)}。しかし、これら CSF Ig index や髄液 IL-6 は、CNS ループスの各種病型のあいだでは有意な差が認められない。

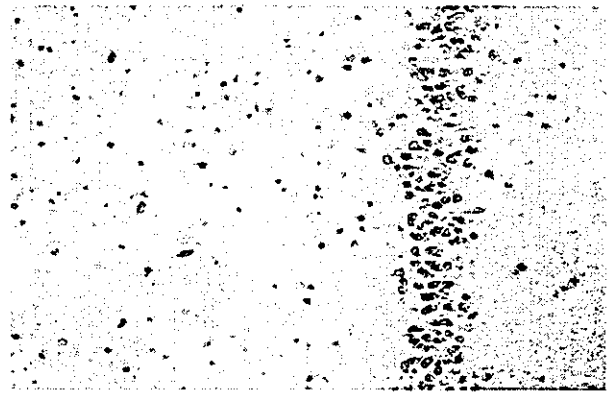
一方、脳脊髄液中の IFN- α も精神症状を示す SLE 患者において特異的に上昇することが明らかにされているが、痙攣のみを示す患者ではこうした異常は認めず、これは精神症状特有の病態形成に関与すると考えられる⁶⁾。このように、CNS ループスの病態形成においては、中枢神経内での免疫グロブリンやサイトカインの産生に反映される免疫異常が深く関与していることが明らかになっているが、各病型特有の異常については未だ不明な点が多く残されている。

髄液中の IL-6、IFN- α などのサイトカインの上昇は、主として神経細胞による産生増強に起因するものであるという可能性が示唆されている⁶⁾。我々もループス精神病で死亡した患者の大脳皮質および海馬において、特に神経細胞内に IL-6 mRNA の発現が増強していることを明らかにした (図 1)⁷⁾。しかし、こうした神経細胞によるサイトカインの産生の異常が如何なる機序によって生じるのかについては今後の解明を待たなくてはならない。

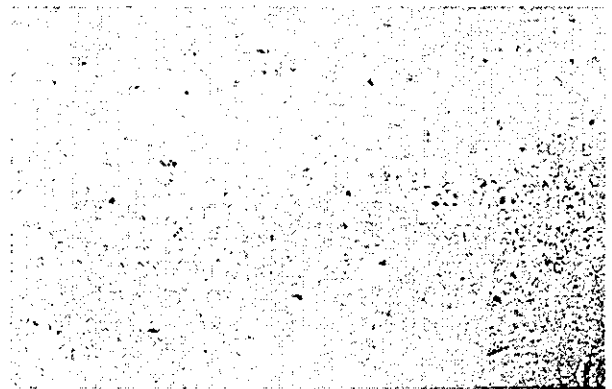
2) 血清中の自己抗体 — 抗リボソーム P 抗体 (抗 P 抗体)

A. SLE と抗 P 抗体

SLE 患者血清中にリボソームと反応する自己抗体が存在することが 1967 年 Schur らによって初めて報告された⁸⁾。近年になり、その対応抗原が明らかにされている。その中には ribosomal acidic phosphoprotein (P 蛋白), ribosomal small subunit protein (S10), ribosomal large subunit protein (L12) がある⁹⁾。この中でも、P 蛋白に対する抗体 (抗リボ



(A)



(B)

図 1 CNS ループス (ループス精神病) 患者の剖検脳 (海馬) における IL-6 mRNA の発現: CNS ループス患者 (A) においては対照患者 (B) に比し、IL-6 mRNA の神経細胞内での発現が増強している。

ソーム P 抗体; 抗 P 抗体) が近年特に注目を集めている。リボソーム P 蛋白は P0 (38 Kd), P1 (19 Kd), P2 (17 Kd) から成り、抗 P 抗体はこれら 3 つの抗原に共通して存在する C 末端 22 個のアミノ酸から成るエピトープを認識することがわかっている¹⁰⁾。

抗 P 抗体は SLE に特異性が高く、他の疾患ではほとんど陽性とならない¹¹⁾。強皮症にて陽性例が見られることが報告されているが、その頻度は 0.3% 程度であり¹²⁾、しかも陽性例のほとんどが SLE との重複症例であったという¹²⁾。従って、抗 P 抗体の出現は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様に、SLE に特異的あると考えられる。抗 P 抗体の SLE 患者における陽性率は 12-16% といわれているが^{10,13)}、本邦での検討例による陽性率が 28-40% と高い傾向があり^{9,14,15)}、その出現頻度には人種差による遺伝的素因が影響することが示唆されている。

B. 抗 P 抗体とループス精神病

SLE に伴う高次脳機能の異常は一般的にはルー

プス精神病 (lupus psychosis) と称される。1987年に Bonfa ら¹⁶⁾により抗 P 抗体がループス精神病と相関することが報告され注目を集めたが、その後反対の見解を示す報告者もあり一定の見解が得られていなかった¹⁷⁾。報告者によりループス精神病と抗 P 抗体との相関についての見解が一致しないのは、リボソーム P 抗原の純度に起因する可能性が十分に考えられる。事実、抗 P 抗体とループス精神病との間に相関を認めたとする報告¹⁶⁾では抗原の純度が高く (95-99%)、相関を認めないとする報告では純度の低い抗原を使用している傾向がみられている¹⁸⁾。我々はこの点を検証するために、純度 99% 以上のリボソーム P ペプチドをヒト血清アルブミンに結合したものを抗原としたサンドイッチ ELISA 法による抗 P 抗体の測定法を確立し、この測定法を用いて SLE 患者 75 例 (non-CNS SLE 26 例、ループス精神病 28 例、non-psychotic CNS SLE 21 例) の血清中抗 P 抗体を測定した。その結果、ループス精神病では non-CNS SLE、non-psychotic CNS SLE に比べ有意に血清抗 P 抗体の上昇を認めた (図 2)¹⁵⁾。従って、抗 P 抗体とループス精神病との関連が報告者によって異なる 1 つの原因としてリボソーム P 抗原の純度が関連する可能性が確認された。

抗 P 抗体はループス精神病的約 50% で認められるが、抗 P 抗体が血清中より消失しない段階でも精神症状に著明な改善がみられることがあり、逆に、症状増悪時に必ずしも血清抗 P 抗体の上昇が認められないこともある。一方、抗 P 抗体はループス精神病的患者であっても髄液中ではほとんど検出されない¹⁹⁾。従って、抗 P 抗体が中枢神経病変の発症に直接関与しているのではないものと考えら

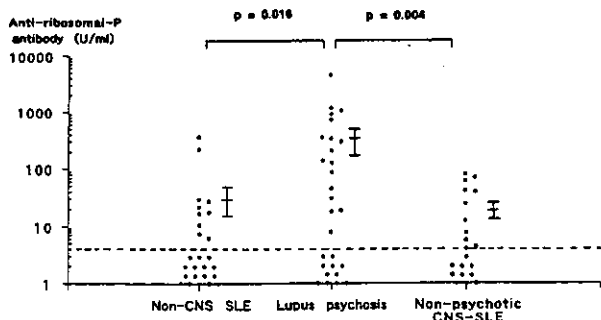


図 2 全身性エリテマトーデスにおける血清抗リボソーム P 抗体：ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群に比し、血清中抗リボソーム P 抗体の有意な上昇がみられた。(文献 15) を改変)

れる。

C. 抗 P 抗体の病態との関係 — 抗 P 抗体の認識するエピトープの各種細胞表面での発現

リボソームそのものは細胞質に存在するために、抗 P 抗体が細胞質のリボソームをターゲットとしていることは考えにくい。これまでの研究により抗 P 抗体の認識するエピトープが種々の細胞の表面に発現されていることが明らかになった。これらは、肝細胞癌由来細胞、神経芽細胞腫細胞、線維芽細胞、血管内皮細胞である²⁰⁾。ウェスタンブロットによる解析では、これらの細胞表面に発現しているのは 38 Kd のリボソーム P0 蛋白であることが明らかになっている²⁰⁾。

以前より SLE 患者においては、IgM および IgG 型の抗リンパ球抗体が発現し、その抗体価は SLE の免疫異常とよく相関することが指摘されてきた²¹⁾。我々は、ヒト末梢血リンパ球の表面上に抗 P 抗体の認識するエピトープ (リボソーム P エピトープ) が発現するか否かについて、フローサイトメトリーにて検討を行なった。その結果、末梢血 CD4+ T 細胞、CD8+ T 細胞、B 細胞は、いずれも無刺激の状態ではリボソーム P エピトープを発現していなかった。しかし、固相化抗 CD3 抗体で活性化すると、CD4+ T 細胞と CD8+ T 細胞はいずれもリボソーム P エピトープを発現した (図 3)²²⁾。これに対して、B 細胞は、抗 CD3 抗体刺激 T 細胞あるいは *Staphylococcus aureus* + IL-2 のいずれによって活性化した後もリボソーム P エピトープを発現しなかった。さらに、これに一致して、抗 P 抗体はヒト T 細胞由来の Jurkat とは反応するもののヒト B 細胞由来の Ramos とは反応しなかった²²⁾。従って、SLE において抗 P 抗体は活性化 T 細胞に結合し、その機能に影響を及ぼしていることが示唆される。一方、活性化したヒト末梢血単球やヒト単球由来の THP-1 細胞表面にもリボソーム P エピトープが発現していることが最近確認された。今後、抗 P 抗体がこうした“抗リンパ球抗体”として、SLE の免疫異常の形成において、如何なる役割を果たしているかを解析することが、抗 P 抗体の病態形成における役割の解明にとって重要であると考えられる。

3) 脳脊髄液中の自己抗体 — 抗神経細胞抗体

抗神経細胞抗体と CNS ループスの関係が以前に注目を集めたことがある。しかし、図 4 に示すように血清中の抗神経細胞抗体は SLE 患者では中枢

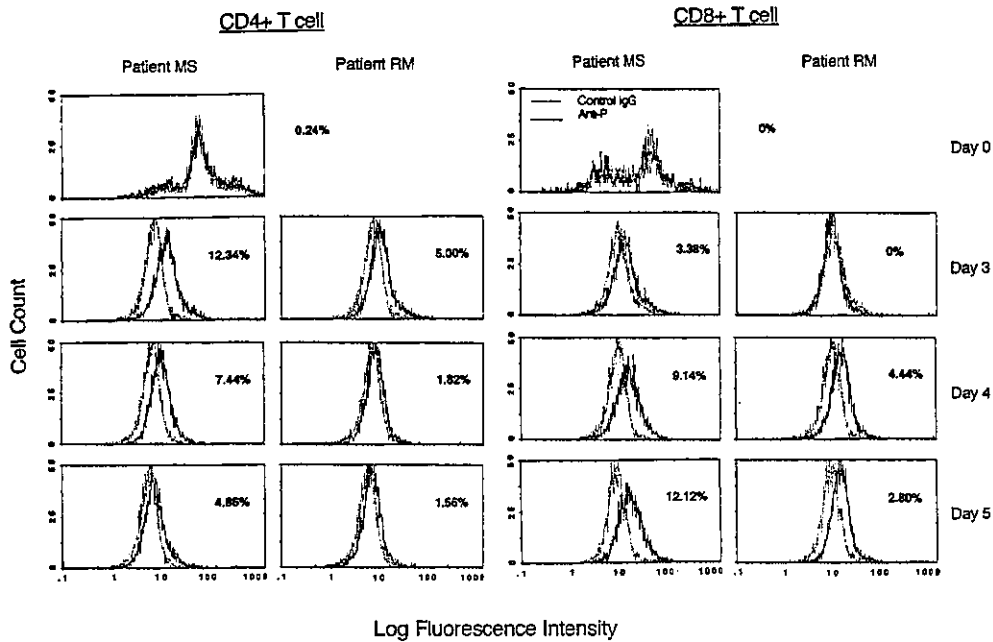


図3 ヒト末梢血 CD4+ T 細胞および CD8+ T 細胞表面上のリボソーム P エピトープの発現：
CD4+ T 細胞および CD8+ T 細胞いずれにおいても、固相化抗 CD3 抗体刺激によりその表面上にリボソーム P エピトープの発現が誘導された。(文献 22)より引用)

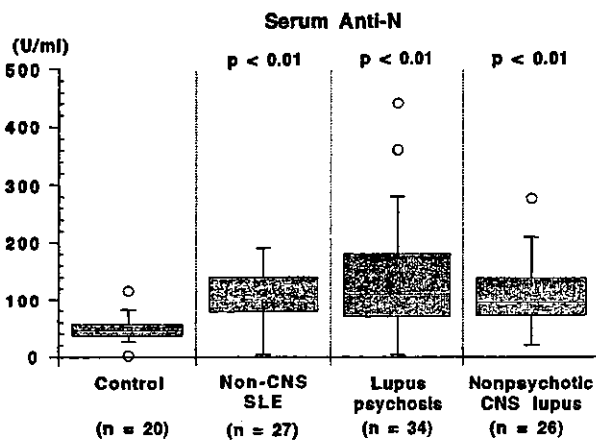


図4 全身性エリテマトーデスにおける血清抗神経細胞抗体：
血清中抗神経細胞抗体は各種中枢神経症状の有無に拘らず、SLE 患者で上昇していた(文献 19)を改変)

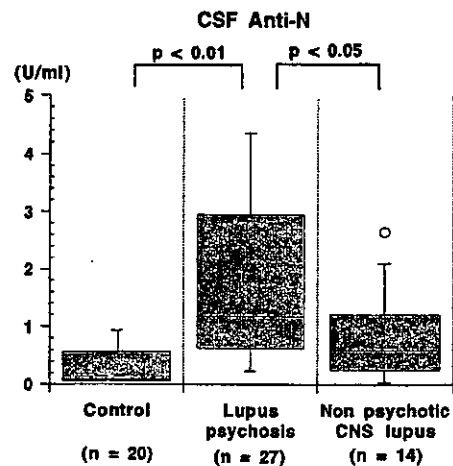


図5 ループス精神病患者における髄液抗神経細胞抗体：
ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群に比し、髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。(文献 19)を改変)

経障害の有無にかかわらず上昇しており、この点から CNS ループスの病態への関与の可能性は低いと考えられる。一方、CNS ループスでは髄液中の抗神経細胞抗体が特異的に上昇し、疾患活動性をよく反映することが、1981年に Bluestein らによって報告されたが²³⁾、その後の追試では一定した見解が得られていなかった。しかし、我々が新たに確立した抗核抗体の混入を排除した特異的な測定法により髄液中の抗神経細胞抗体と CNS ループスの関係が改めて裏付けられた(図 5)¹⁹⁾。CNS ループスにおいては中枢神経内での免疫グロブリン産生の亢進を認

めることから、この髄液中の抗神経細胞抗体の上昇は中枢神経内での産生亢進に起因すると考えられる。従って何らかの機序で中枢神経内で産生された抗神経細胞抗体が神経細胞に対して作用することにより、IFN- α や IL-6 の産生亢進に反映されるような神経細胞の機能異常が惹起され、CNS ループスの発症に至るのではないかという仮説が成り立つわけである。

この CNS ループス患者に見られる抗神経細胞抗体の認識するエピトープについては未だ明らかにさ

れていない。最近 Diamond らのグループは、SLE で見られる抗 DNA 抗体の中に神経細胞のグルタミン酸レセプターと反応するサブセットを同定した²⁴⁾。この抗体をマウスの脳に注射したところ神経細胞のアポトーシスが誘発されたという²⁴⁾。従って、この抗体と抗神経細胞抗体との異同については今後明らかにしてゆく必要がある。

II. ベーチェット病

1. ベーチェット病の中樞神経病変の臨床的特徴

1) 一般的特徴

ベーチェット病における中樞神経病変は上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起因するものと（約 20%）、脳実質に起因するもの（約 80%）に大別され、後者を狭義の神経ベーチェット病（NB）と呼ぶことが多い²⁵⁾。一般に NB は、ベーチェット病発症後数年を経た遷延期に出現し、血管病変と密接に関連する傾向がある。NB においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある。このような神経病変の分布（特に脳幹・小脳の病変）と寛解・増悪を繰り返す経過は時として多発性硬化症と酷似し、両者の鑑別の困難な場合がある。

2) 急性型 NB (表 2)²⁶⁾

急性型 NB は一般的に発熱を伴った髄膜脳炎の型をとる。これに片麻痺や脳神経麻痺などさまざまな脳局所徴候を伴うことが多い。発熱などの炎症所見が軽微である場合も見られる。障害部位は MRI の T2 強調画像やフレア画像において high intensity lesion として描出される。髄液検査では、細胞数お

よび蛋白の中等度以上の上昇を示す。細胞分画では好中球の割合が増加する。髄液の IL-6 活性も著明に上昇することが多く、この点で多発性硬化症と大きく異なっている²⁷⁾。急性型 NB の治療の主体副腎皮質ステロイドである。特に脳局所徴候が進行する症例に対してはすみやかに中等量～大量の副腎皮質ステロイドの投与をおこなうことが重要である。

ベーチェット病の眼発作の抑制に有用であることが確認されている cyclosporin A は NB 様の症状を誘発することが知られている。この場合、発熱を伴った髄膜脳炎の型（急性型 NB）をとることが多い。急性型 NB と同様に、さまざまな脳局所徴候や意識障害を合併することもある。Cyclosporin A 誘発の中樞神経病変でも髄液 IL-6 の上昇が認められることより、むしろ Cyclosporin A が急性型 NB を誘発すると考えるべきであろう。Cyclosporin A の中止だけで軽快する場合もあるが、中等量～大量の副腎皮質ステロイドの投与を必要とすることが多い。

3) 慢性進行型 NB (表 3)²⁶⁾

近年、急性型 NB とは異なり、副腎皮質ステロイドなどによる治療に抵抗して痴呆などの精神症状が

表 2 急性型神経ベーチェット病の特徴

Patients	CNS manifestations	Finding on MR scans	CyA
57 M	left hemiplegia	T2 high (right IC)	(-)
46 M	headache	not done	(+)
38 M	left hemiparesis	T2 high (right IC & Th)	(+)
59 F	right hemiparesis	T2 high (left IC)	(-)
17 M	headache	Scattered T2 high	(+)
59 M	ataxia, dysarthria	T2 high (Bs & right IC)	(+)

CyA: cyclosporin A, IC: Internal capsule, Th: Thalamus, Bs: Brain stem (文献 26) より引用)

表 3 慢性型神経ベーチェット病の特徴

Patients	CNS manifestations	Finding on MR scans
58 F	dementia, ataxia, dysarthria	Scattered T2 high, <u>Bs atrophy</u>
68 M	dementia, ataxia, dysarthria	Scattered T2 high, <u>Bs atrophy</u>
28 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Bs atrophy</u>
35 M	psychosis	unremarkable
45 F	dementia, myoclonus, ataxia, dysarthria	<u>Cbr & Bs atrophy</u>
48 M	dementia, ataxia, dysarthria	Scattered T2 high, <u>Bs atrophy</u>
59 M	psychosis, ataxia	Scattered T2 high, <u>Bs atrophy</u>
53 M	dementia, ataxia, dysarthria	Scattered T2 high, <u>Cbr & Bs atrophy</u>
50 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Bs atrophy</u>
53 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Cbr & Bs atrophy</u>
37 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Cbr & Bs atrophy</u>

Bs: Brain stem, Cbr: Cerebrum (文献 26) より引用)

進行し、ついには廃人同様になってしまう一群が存在することが強く認識され、慢性進行型 NB と呼ばれている²⁶⁾。自験 11 例では、精神症状（痴呆・人格変化）・ataxia・構語障害が各々 11 例・10 例・9 例に見られ、頻度が高かった。これに一致して、MRI では脳幹・小脳の atrophy が 10 例に、また大脳の atrophy が 4 例に認められた。T2 強調画像での散在性の小さな high intensity lesion は 5 例に認められたが、必ずしも慢性進行型 NB に特異的な変化ではなく、神経症状のないベーチェット病患者にも散見された。

進行性 NB の臨床的特徴は、急性型 NB に起因する脳局所徴候が先行症状として一過性に出現した後に、数年の間において痴呆・精神症状や構語障害・ataxia が出現し、これが徐々に進行し、遂には患者は廃人同様になってしまうという点である。また、HLA-B51 のベーチェット病全体での陽性率はたかだか約 50% 強であるが、慢性進行型 NB においては、自験 11 例中 9 例が HLA-B51 陽性であった。一方、髄液中の細胞数・蛋白はごく軽度上昇するかあるいは正常であるにも拘わらず、髄液 IL-6 活性が数ヶ月以上持続して異常高値を示すことが明らかになっている²⁷⁾。これに対して、急性型 NB では症状の軽快とともに髄液 IL-6 活性は細胞数・蛋白と平行して低下する。一般的には、慢性進行型 NB では髄液 IL-6 が 0.1 U/ml (20 pg/ml) 以上で存続する²⁷⁾。

慢性進行型 NB は副腎皮質ステロイドや cyclophosphamide などでは寛解導入することは困難である。我々は、methotrexate の少量パルス療法により髄液中 IL-6 が劇的に低下した症例を経験した。そこで、この methotrexate の少量パルス療法の慢性進行型 NB に対する有用性を検討するためにオープン試験を行った結果、methotrexate 開始後 (7.5~15 mg/週) 12 ヶ月において、投与前に比し髄液 IL-6 は有意に低下し、症状の進行も認められなかった。しかし、投与開始 12 ヶ月後で methotrexate を中止したところ、その 6 ヶ月後にはほとんどの例で髄液 IL-6 の上昇とともに症状の再燃が見られた²⁸⁾。そこで、現在では、髄液 IL-6 が低値のまま 1 年間以上持続した後に、髄液 IL-6 の値を見ながら methotrexate を徐々に減量し、中止し得た症例を 2 例経験するに至っている。この 2 例については、methotrexate 中止後 6 ヶ月以上経ても髄液 IL-6 の上昇はなく、症状の増悪も見られてい

ない。従って、methotrexate 少量パルス療法は、慢性進行型 NB の寛解導入療法として十分期待が持てる治療法であると考えられる。

2. NB の病理学的特徴

NB においては、CNS ループスとは対照的に大脳、脳幹、小脳に特徴のある病理学的変化が認められる。その病理学的特徴は、図 6 に示すような毛細血管や細静脈周囲を中心とした脳実質への単核球、多核白血球の浸潤像が、脳幹・大脳基底核・大脳白質に亘って多発性に認められる点である。恐らく、これらの病変が大きくなると MRI の T2 強調画像における high density lesions として捉えられるものと考えられる。脳実質に浸潤しているのは主として T リンパ球である。また、これらの炎症巣およびその周囲においては、神経細胞の apoptosis が認められる (図 7)²⁹⁾。このように、神経ベーチェット病においては、細小静脈を中心に単核球の脳実質内への浸潤を主徴とする炎症が生じる点が特徴的であると考えられる。



図 6 神経ベーチェット病患者の脳組織所見(1) (H & E 染色, 原倍率 25 倍)

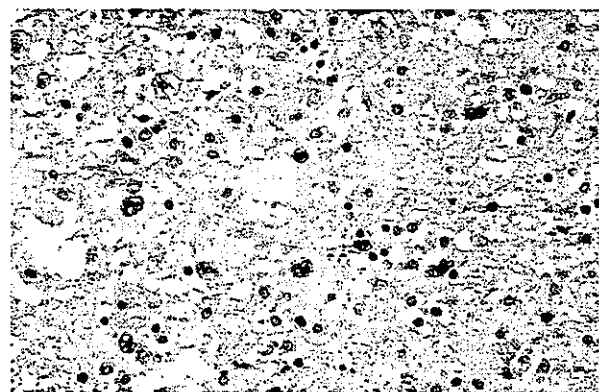


図 7 神経ベーチェット病患者の脳組織所見(2) (Tunnel 染色, 原倍率 50 倍)

III. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎

ANCA 関連血管炎には Wegener 肉芽腫症と顕微鏡的多発血管炎 (MPA) があり, 前者は C-ANCA (PR3-ANCA), 後者は P-ANCA (MPO-ANCA) の陽性率が高い. これらの疾患でも中枢神経病変はまれではあるが, 最近肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis) の合併が注目されている. ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎については, これまで 24 例が報告されている^{30,31)}. この 24 例中 P-ANCA が陽性であるものが 17 例であったが, MPA と確定診断されたものはわずか 2 例であった³⁰⁾. 一方, 24 例中 11 例の患者は Wegener 肉芽腫症であった^{30,31)}. しかも, この 11 例の Wegener 肉芽腫症患者のうち 5 例では C-ANCA は陰性で P-ANCA (MPO-ANCA) が陽性であった^{30,31)}. 従って, P-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎を見た場合は, MPA よりもむしろ Wegener 肉芽腫症の可能性を考えて精査する必要がある.

肥厚性硬膜炎の病理組織学的特徴は, リンパ球・形質細胞の浸潤を伴った硬膜の線維性の肥厚であり, 壊死巣や肉芽腫性病変や多核の巨細胞を認めることもある. また, 動脈には殆ど変化を認めないものの, 静脈には閉塞性血管炎を認めることもある³⁰⁾.

肥厚性硬膜炎の臨床症状は頭痛と種々の脳神経障害であり, 項部硬直などの髄膜刺激症状は一般的には認められない³⁰⁾. 髄液では, 単核球を中心とする

経度の細胞数の増加があり, 約 50%において蛋白濃度の上昇を認める. 自験の 2 症例においては, 髄液 IL-6 濃度の中等度の上昇を示した. 診断上最も重要な検査は MRI で, T1 強調画像における gadolinium (Gd) enhancement で, 硬膜の肥厚と同部位の Gd enhancement を認める (図 8). さらに, 自験例においては S 状静脈洞の血栓に起因すると考えられる閉塞も認められた.

治療としては, 中等量~大量の副腎皮質ステロイドに加えて免疫抑制剤の併用が行われる^{30,31)}. 免疫抑制剤としては, 主としてシクロフォスファミドが用いられるが, アザチオプリンやメトトレキサートの有効性も報告されている^{30,31)}. 大体において治療に対する反応性は良好であるが, 長期予後についての報告はなされていない.

おわりに

以上, 膠原病および膠原病類縁疾患において比較的頻度の高い SLE, ベーチェット病における中枢神経病変と, 頻度は少ないが最近注目されている ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎について概説した. ベーチェット病の中枢神経病変は別として, 抗 P 抗体・抗神経細胞抗体・ANCA といった自己抗体が中枢神経病変を惹起することは興味深い. 今後は各々の抗体が病態形成上如何なる役割を果たしているかについて明らかにしてゆくことが重要である.

文 献

- 1) Harris E. N., Hughes G. R. V.: Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. *Springer Semin. Immunopathol.* 8: 251-266, 1985.
- 2) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and classification and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum.* 42: 599-608, 1999.
- 3) Hirohata S., et al.: A patient with systemic lupus erythematosus presenting both central nervous system lupus and steroid induced psychosis. *J. Rheumatol.* 15: 706-710, 1988.
- 4) Hirohata S., Hirose S., Miyamoto T.: Cerebrospinal fluid IgM, IgA and IgG indexes in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 145: 1843-1846, 1985.
- 5) Hirohata S., Miyamoto T.: Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from

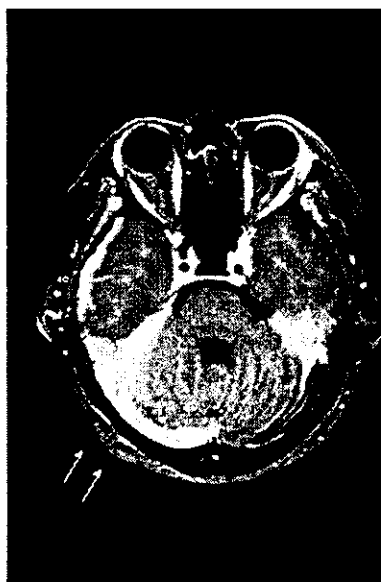


図 8 Hypertrophic Pachymeningitis (肥厚性硬膜炎) の 1 例: 頭部 MRI T1 強調画像においてガドリニウムにて増強される硬膜の肥厚を認める (矢印)

- patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* **33** : 644-649, 1990.
- 6) Shiozawa S., et al. : Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum.* **35** : 417-422, 1992.
 - 7) Hirohata S., Hayakawa K. : Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **42** : 2729-2730, 1999.
 - 8) Schur P. H., Moroz L. H., Kunkel H. G. : Precipitating antibodies to ribosomes in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunohistochemistry* **4** : 447-453, 1967.
 - 9) Sato T., et al. : Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J. Rheumatol.* **18** : 1681-1684, 1991.
 - 10) Elkon K. B., Parnassa A. P., Foster C. L. : Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J. Exp. Med.* **162** : 459-471, 1985.
 - 11) 一志邦夫, ほか : 固相化酵素抗体法による血清抗リボソーム P 抗体の測定. *臨床病理* **45** : 1177-1181, 1997.
 - 12) Fujimoto M., et al. : Detection of antiribosomal P protein antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* **34** : 908-911, 1995.
 - 13) Bonfa E., Elkon K.B. : Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* **29** : 981-985, 1986.
 - 14) Nojima Y., et al. : Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **51** : 1053-1055, 1992.
 - 15) Isshi K., Hirohata S. : Association of anti-ribosomal P antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **39** : 1483-1490, 1996.
 - 16) Bonfa E., et al. : Association between lupus psychosis and anti ribosomal P protein antibodies. *N. Engl. J. Med.* **317** : 265-271, 1987.
 - 17) Teh L. S., Isenberg D.A. : Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **37** : 307-315, 1994.
 - 18) Derksen R. H. W. M., et al. : A prospective study on antiribosomal-P protein in two cases of familial lupus and recurrent psychosis. *Ann. Rheum. Dis.* **49** : 779-782, 1990.
 - 19) Isshi K., Hirohata S. : Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **41** : 1819-1827, 1998.
 - 20) Koren E., et al. : Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with a plasma membrane related target on human cells. *J. Clin. Invest.* **89** : 1236-1241, 1992.
 - 21) Winfield J. B., Mimura T., Fernsten P. D. : Antilymphocyte autoantibodies. Wallace, D. J., Hahn, B. H., eds. *Dubois' Lupus Erythematosus*. Lea and Febiger : Philadelphia, pp 254-259, 1993.
 - 22) Hirohata S., Nakanishi K. : Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus reacts specifically with activated T cells. *Lupus* **10** : 612-621, 2001.
 - 23) Bluestein H. G., Williams G. W., Steinberg A. D. : Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells-association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus-. *Am. J. Med.* **70** : 240-246, 1981.
 - 24) DeGiorgio LA, et al. : A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nature Med.* **7** : 1189-1193, 2001.
 - 25) Kidd D., et al. : Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain.* **122** : 2183-2194, 1999.
 - 26) 広畑俊成. 神経ベーチェット病の病態. *臨床神経* **41** : 1147-1149, 2001.
 - 27) Hirohata S., et al. : Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **82** : 12-17, 1997.
 - 28) Hirohata S., Suda H., Hashimoto T. : Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J. Neurol. Sci.* **159** : 181-185, 1998.
 - 29) Hirohata S., Arai H., Matsumoto T : Immunohistological studies in neuro-Behçet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **528** : 385-387, 2003.
 - 30) Saeki T., et al. : Two cases of hypertrophic pachymeningitis associated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)-positive pulmonary silicosis in tunnel workers. *Clin. Rheumatol.* **23** : 76-80, 2004.
 - 31) Fam A.G., et al. : Cranial pachymeningitis : an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J. Rheumatol.* **30** : 2070-2074, 2003.

Laminoplasty for cervical myelopathy caused by subaxial lesions in rheumatoid arthritis

YOSHIHIRO MUKAI, M.D., NOBORU HOSONO, M.D., HIRONOBU SAKAURA, M.D., TAKAHIRO ISHII, M.D., TSUYOSHI FUCHIYA, M.D., KEIJI FUJIWARA, M.D., TAKESHI FUJI, M.D., AND HIDEKI YOSHIKAWA, M.D.

Department of Orthopedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine; Department of Orthopedic Surgery, Osaka Prefectural Hospital; and Department of Orthopedic Surgery, Osaka Koseinenkin Hospital, Osaka, Japan

Object. Although controversy exists regarding surgical treatment for rheumatoid subaxial lesions, no detailed studies have been conducted to examine the efficacy of laminoplasty in such cases. To discuss indications for laminoplasty in rheumatoid subaxial lesions, the authors retrospectively investigated clinical and radiological outcomes in patients who underwent laminoplasty for subaxial lesions.

Methods. Thirty patients (11 men and 19 women) underwent laminoplasty for rheumatoid subaxial lesions. The patients were divided into those with mutilating-type rheumatoid arthritis (RA) and those with nonmutilating-type RA according to the number of eroding joints. As of final follow-up examination laminoplasty resulted in improvement of myelopathy in 24 patients (seven with mutilating- and 17 with nonmutilating-type RA) and transient or no improvement in six (five with mutilating- and one with nonmutilating-type RA). In the group with mutilating-type RA, significantly poorer results were displayed ($p < 0.05$). In most patients preoperative radiographs demonstrated vertebral slippage less than or equal to 5 mm at only one or two levels. Postlaminoplasty deterioration of subaxial subluxation and unfavorable alignment change occurred significantly more often in patients with mutilating-type RA ($p < 0.05$).

Conclusions. Patients with nonmutilating-type RA can benefit from laminoplasty for myelopathy due to subaxial lesions.

KEY WORDS • laminoplasty • rheumatoid arthritis • subluxation • myelopathy

RHEUMATOID arthritis commonly involves the cervical spine, and instability and neural compression are notorious complications. These disorders occur predominantly in the upper cervical region, where surgical treatments have been well documented.^{4,5,16} Conversely, great controversy remains regarding subaxial lesions, such as destruction of facet joints, intervertebral discs, endplates, and spinous processes or inflammatory changes in surrounding soft-tissue support, all of which can lead to hypermobility, subluxation, or step-ladder deformity.^{2,3,7,8,14,22,25,26}

Vertebral instability and rheumatoid granulation lead to spinal cord compression. In the subaxial region, relatively minor vertebral translation is more likely to result in spinal cord compression than changes in the upper cervical region, because of the narrowness of the spinal canal. Although multilevel instrumentation-augmented fusion is widely used for subaxial rheumatoid lesions,²⁰ some authors have reported finding instability at levels adjacent to fused segments.^{1,6,7,21} Fusion-related reduced neck mobili-

ty can affect swallowing and daily activities in patients with RA.

Laminoplasty was originally indicated for myelopathy due to cervical spondylosis or ossification of the posterior longitudinal ligament, and satisfactory long-term results have been reported.^{12,24} We have performed laminoplasty for RA-related subaxial lesions in expectation of preserving cervical ROM and avoiding drawbacks associated with arthrodesis. No detailed study regarding laminoplasty for these lesions has previously been conducted. We retrospectively evaluated clinical and radiological outcomes after performing laminoplasty for subaxial lesions and discuss the indications for this procedure.

Clinical Material and Methods

Patient Population

Between 1990 and 2000, 79 patients with RA underwent surgical intervention for subaxial lesions in our hospitals. Instrumentation-augmented fusion was performed in 47 patients, and the remaining 32 patients underwent laminoplasty. Follow-up data in two patients were insufficient; thus, 30 cases (11 men and 19 women) formed the

Abbreviations used in this paper: RA = rheumatoid arthritis; ROM = range of motion.

basis of this study. Twenty-eight patients underwent C3–7, one patient C4–T1, and one patient C2–5 decompression. This was not a randomized study, and criteria for selecting either laminoplasty or arthrodesis depended on individual surgeons. Laminoplasty was generally indicated in the following cases: 1) when subaxial subluxation was relatively mild and no cervical kyphotic deformity was present; and 2) when the main symptom was myelopathy without significant neck pain. Progressive myelopathy represented the main symptom in all 30 patients. All patients fulfilled established criteria for RA. The mean age of patients at surgery was 63.9 years (range 46–82 years). The mean duration of RA was 16.2 years (range 3–48 years) before surgery.

Each patient was screened for osseous erosion in 68 joints throughout the body by an independent rheumatologist. Patients were divided into two groups according to the number of eroding joints: mutilating-type RA (12 cases), in which more than 40 joints were affected, and nonmutilating-type RA (18 cases), in which 40 or fewer joints were affected.^{9,18} In all patients subaxial subluxation of at least 3 mm was present. Concomitant atlantoaxial subluxation and/or vertical subluxation was noted in 21 patients: atlantoaxial subluxation in 10, atlantoaxial subluxation and vertical subluxation in five, and vertical subluxation in six. Two patients had previously undergone upper cervical fusion for the treatment of atlantoaxial subluxation and/or vertical subluxation.

Interventions involved two types of laminoplasty: en bloc procedure¹¹ in 24 patients and midsagittal splitting procedure¹⁵ in six. En bloc laminoplasty was performed as follows. The spinous processes were removed and bilateral gutters were made at the facet–lamina junctions by using a high-speed drill. On the hinged side, the inner cortex was preserved; on the open side, the inner cortex was completely cut down to the epidural space. The laminae were elevated en bloc, and the removed spinous processes were used as a strut graft to hold the opened laminae. In the midsagittal splitting laminoplasty, the spinous processes were split in the midline by using a high-speed drill, bilateral gutters were made at the facet–lamina junctions, and bone graft was used as a spacer. In most patients autologous bone chip graft was placed on the hinged gutter.

Twenty patients underwent laminoplasty only. Concomitant occiput–C2 or C1–2 fusion was added to laminoplasty in five patients each. In all patients in whom concomitant upper cervical fusion was conducted, the primary myelopathy-inducing lesion was located in the subaxial region. Postoperatively, a cervical collar was routinely worn for 1 month by patients who underwent laminoplasty alone. Patients who underwent concomitant upper cervical fusion were placed in a halo jacket for 1 to 2 months.

Radiographic Evaluation

Consecutive radiographs were examined to determine the number of levels displaying vertebral slippage (≥ 3 mm), extent of slippage, and ROM between C-2 and C-7 on lateral flexion–extension x-ray films. Sagittal cervical alignment on lateral neutral radiographs was classified as lordosis, straight, or kyphosis. All radiographic measure-

ments and classifications were performed by one of the authors in a blinded manner.

Clinical Evaluation

Neurological impairment was evaluated according to the Ranawat classification system²¹ (Class I, no neural deficit; Class II, subjective weakness with hyperreflexia and dysesthesia; Class IIIA, objective weakness and long tract signs but ambulating; and Class IIIB, objective weakness and long tract signs but not ambulating). Neck pain was also classified using the Ranawat grading system (0, none; 1, mild; 2, moderate; and 3, severe). The ambulatory ability was classified into four grades (0, can ambulate outdoors without aid; 1, outdoors with aid; 2, indoors; 3, needs a wheelchair; and 4, bedridden). Neurological status was examined just before laminoplasty, 6 months later, and at final follow-up evaluation. For patients who underwent revision surgery, neurological status just before this procedure was used as the final score. The mean postoperative follow-up period was 3.5 years (range 1–9 years).

Statistical Analysis

The chi-square test or Mann–Whitney U-test was used for statistical analysis. Probability values less than 0.05 were considered statistically significant. Analyses were performed using JMP statistical computer software version 5.0 (SAS Institute, Cary, NC).

Results

Radiographic Evaluation

Preoperative dislocation was noted at one level in 22 patients, two levels in five, three levels in two, and four levels in one. Preoperative slippage was 3 to 5 mm in 26 patients and greater than 5 mm in four patients. At final follow up, eight patients (six with mutilating-, two with nonmutilating-type RA) exhibited progression of slippage (Table 1), in two of whom the slippage site displayed spontaneous fusion and stabilization.

Preoperative sagittal cervical alignment was considered lordotic in 17 patients, straight in 11, and kyphotic in only two. Postoperative alignment changes occurred in only five patients (four with mutilating- and one with nonmutilating-type RA). Significant differences in deterioration of

TABLE 1
Correlation between postoperative radiologically documented deterioration and subtype of RA

	RA Type		p Value*
	Nonmutilating	Mutilating	
increase or new development of slippage	2 of 18	6 of 12	<0.05
change of alignment			
lordosis to straight	1	1	<0.05
lordosis to kyphosis		2	
straight to kyphosis		1	

* Statistical analysis according to chi-square test.

Laminoplasty for rheumatoid subaxial lesions

TABLE 2
Summary of clinical data in 30 patients with RA*

Case No.	Age (yrs) at Op. Sex	Postop FU (yrs)	RA Subset	Op	Neurological Deficit Class†			Walking Function Grade		
					Preop	6 Mos	FU	Preop	6 Mos	FU
1	62, F	3.5	NM	EB	IIIA	II	II	3	0	0
2	61, F	1.5	NM	EB & UF	IIIA	II	II	0	0	0
3	55, F	4.5	NM	EB	IIIA	II	II	1	0	0
4	70, F	2.5	NM	EB & UF	IIIA	II	II	2	1	1
5	52, F	3.5	NM	EB	IIIB	IIIA	IIIA	4	2	2
6	67, F	3	NM	MS	IIIB	IIIA	IIIA	4	2	2
7	82, F	1	NM	MS	IIIA	IIIA	IIIA	2	1	1
8	76, F	3	NM	MS	IIIB	IIIA	IIIA	4	3	3
9	72, F	5	NM	MS	IIIA	IIIA	IIIA	3	2	2
10	69, F	4	NM	MS	IIIA	II	II	2	1	1
11	60, M	6	NM	MS & UF	IIIA	II	II	2	0	0
12	47, F	2	NM	EB	IIIA	IIIA	IIIA	2	1	1
13	73, M	6.5	NM	EB & UF	IIIA	II	II	0	0	0
14	66, M	2	NM	EB & UF	IIIA	II	II	2	1	1
15	67, M	2	NM	EB & UF	IIIB	II	II	4	2	2
16	70, F	3	NM	EB	IIIB	IIIA	IIIA	3	2	2
17	75, M	1	NM	EB	IIIA	II	II	0	0	0
18	54, F	9	NM	EB	IIIB	IIIA	IIIB	4	2	3
19	66, M	2	MU	EB & UF	IIIA	II	II	2	1	1
20	64, M	5	MU	EB	IIIB	IIIA	IIIB	3	2	4
21	66, F	3	MU	EB	IIIA	II	II	1	0	0
22	56, M	5	MU	EB	IIIB	IIIB	IIIB	4	4	4
23	70, M	6	MU	EB	IIIB	II	II	3	1	1
24	46, F	2	MU	EB & UF	IIIB	IIIB	IIIB	4	3	4
25	57, F	8	MU	EB	IIIA	II	IIIA	1	1	2
26	62, F	4	MU	EB	IIIB	IIIA	IIIA	3	2	2
27	70, F	1	MU	EB	IIIB	IIIA	IIIA	3	2	2
28	66, M	1	MU	EB	IIIB	IIIA	IIIA	3	1	1
29	61, F	1	MU	EB & UF	IIIA	IIIA	IIIA	3	2	2
30	55, M	3	MU	EB & UF	IIIA	II	IIIB	1	1	4

* EB = en bloc laminoplasty; FU = follow up; MS = midsagittal splitting laminoplasty; MU = mutilating; NM = nonmutilating; UF = upper cervical fusion.

† According to the Ranawat classification system.

subaxial subluxation and alignment change were observed between the two groups (Table 1).

The mean ROM in the sagittal plane between C-2 and C-7 was 29° preoperatively (range 6–63°) and 11.4° postoperatively (range 0–31°). The mean ROM decreased to 39% of its preoperative value following laminoplasty. In five patients no motion was displayed between C-2 and C-7 because spontaneous fusion occurred at all levels after laminoplasty.

Clinical Evaluation

Preoperatively, 14 patients reported no neck pain, 15 experienced moderate (Grade 1, five patients; Grade 2, 10 patients) pain, and only one patient suffered severe (Grade 3) pain. In the 16 patients with preoperative neck pain, 10 indicated pain relief by one or two grades, but the remaining six complained of the same level of pain at final follow up. Postoperative deterioration of neck pain occurred in only one patient.

All 30 patients suffered myelopathy preoperatively: Class IIIA in 17 patients and Class IIIB in 13. Postoperative improvement of at least one Ranawat class occurred in 24 patients, with improvement maintained until final follow up in 20 (Table 2). Although six patients had no neurological improvement in Ranawat class, ability to

walk improved postoperatively by at least one grade in five patients, with the improvement maintained until final follow up in four (Table 2).

Of five patients in whom neurological deterioration recurred, in three with mutilating-type RA, significant slip-page or vertebral collapse developed; two needed revision surgery comprising occiput–upper thoracic fusion with instrumentation (Fig. 1) and one died suddenly of respiratory dysfunction 2 years after laminoplasty. In the remaining two patients, reasons for deterioration were unknown.

Finally, patients could be divided into two groups based on outcome: Group A (24 cases), in which improvement of myelopathy was demonstrated through final follow up, and Group B (six cases), in which only transient or no improvement of myelopathy occurred. The prevalence of mutilating-type RA was 29.2% in Group A and 83.3% in Group B, representing a significant difference ($p < 0.05$). Preoperative radiological disorders did not significantly affect clinical outcome after laminoplasty (Table 3).

Discussion

Studies of cervical lesions in patients with RA have predominantly focused on the occipitoatlantoaxial complex, whereas subaxial lesions have received less attention. Few detailed descriptions of surgical interventions for subaxial



FIG. 1. Lateral radiographs obtained in a 46-year-old woman with mutilating-type RA. A: Preoperative radiograph revealing vertebral slippage at C3-4 in flexion. B: The patient underwent laminoplasty and myelopathy improved from Ranawat Class IIIA to Class II. C: Four years postoperatively, new development of slippage occurred at C4-5 followed by collapse of the C-4 vertebral body. Myelopathy deteriorated to Class IIIB. D: Posterior instrumentation-augmented occiput-T4 fusion was performed. Iliac bone graft was added throughout the instrumentation area. The patient became ambulatory after reoperation.

lesions have been reported. Although laminoplasty has been widely conducted to treat degenerative cervical disease, it has not been generally applied to rheumatoid subaxial lesions because of related postoperative instability and poor results.

Most authors of reports on subaxial lesions have discussed spinal fusion. Ranawat, et al.,²¹ reported poor results after anterior spinal fusion for subaxial lesions and recommended posterior fusion. Some authors have insisted that decompression is unnecessary in cases of RA-related myelopathy, as long as solid fusion is attained,¹⁰ however, subaxial compression of the neural elements can also be caused by soft tissues, including pannus formation and extradural rheumatoid nodules. Santavirta, et al.,²³ therefore reported that reduction of subluxation and posterior fusion without laminectomy should be limited to patients in whom signs of cord compression are absent. In their series, vertebral collapse or new subluxations were found at the level adjacent to posterior fusion in some cases, and they indicated the risk of new subluxation below or above the fusion caused by mechanical stress from segmental arthrodesis. Olerud, et al.,²⁰ have recommended total cervical fusion extending to the upper thoracic spine to avoid complications adjacent to the fused segment.

In the surgical treatment of subaxial lesions, rigid stabilization has been considered crucial, but total cervical fusion would represent overtreatment for subaxial lesions. Based on the belief that some patients with RA harboring subaxial lesions can be successfully managed by undergoing decompression alone without solid fusion, we have performed laminoplasty, a very simple procedure that can preserve mobility of the cervical spine. Compared with laminectomy, kyphotic deformity or malalignment is well known to be reduced following laminoplasty with preser-

vation of posterior structures.^{13,17} In the present study, most patients underwent placement of an autologous bone chip graft on the hinged gutter, mainly at the level of subluxation, and we expected local fusion to develop. We anticipated both prevention of cervical instability and preservation of cervical ROM. As a result, cervical ROM was reduced to 39% after laminoplasty. Although some patients indicated complete loss of motion between C-2 and C-7 after laminoplasty, the reasons for such total fusion remain unclear. The quantity of bone graft on the gutter

TABLE 3
Correlation between preoperative severity of subaxial subluxation and result of laminoplasty*

Variable	Symptomatic Outcome†		p Value
	Group A	Group B	
no. of cases	24	6	
ratio of NM/MU RA cases	17/7	1/5	<0.05‡
no. of levels w/ slippage			
1	18	4	NS§
2	4	1	
3	2		
4		1	
slippage >5 mm	3	1	NS§
alignment			
lordosis	13	4	NS‡
straight	9	2	
kyphosis	2	0	

* NS = not significant.

† Group A, improvement of myelopathy and maintenance after laminoplasty; Group B, only transient or no improvement of myelopathy after laminoplasty.

‡ According to chi-square test.

§ According to Mann-Whitney U-test.

Laminoplasty for rheumatoid subaxial lesions

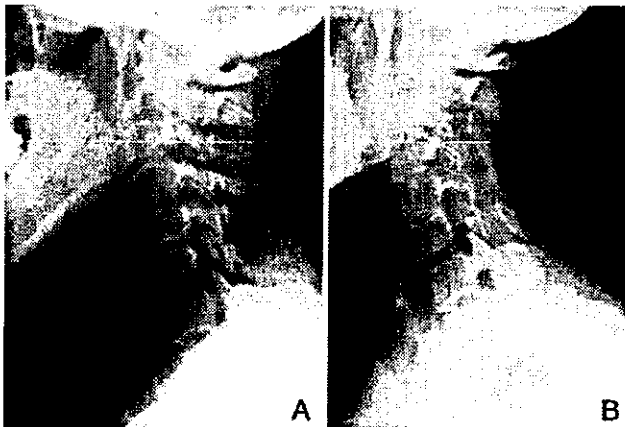


FIG. 2. Lateral radiographs obtained in a 55-year-old woman with nonmutilating-type RA. A: Preoperative radiograph revealing subaxial lesions, such as vertebral slippage at C3-4, facet joint erosion, endplate erosion, and spinous process erosion. Vertical subluxation was stabilized. B: Five years after laminoplasty, deterioration of vertebral slippage was not found. Neurological impairment had improved from Ranawat Class IIIA to Class II.

seems unrelated to the number of fusion levels. In most patients, other than those with mutilating-type RA, not only was radiological stability achieved after laminoplasty but sufficient mobility in the cervical spine remained for daily life (Fig. 2).

Even if subaxial subluxation is not so severe at surgery, it is often progressive irrespective of treatment in patients with mutilating-type RA. Oda, et al.,¹⁹ stated that the RA subset reported by Ochi, et al.,¹⁸ represents a good indicator of progression of subluxation at both upper and subaxial cervical regions, and that the mutilating-type RA group is at high risk for development of subaxial subluxation. In our study, deterioration of slippage and postoperative changes to cervical alignment were found significantly more often in the group with mutilating-type RA than in the other. In the group with nonmutilating-type RA, 17 (94%) of 18 patients experienced improved myelopathy and no recurrence of neurological deterioration, whereas five (42%) of 12 patients with mutilating-type RA experienced poor results. Intergroup clinical outcome thus differed significantly. Significant deterioration of cervical alignment due to increased slippage or vertebral collapse requiring revision surgery was noted in three patients (27%) in the mutilating-type RA group. This deterioration of alignment was the main reason for poor results in these patients. Although preoperative radiologically documented disorders in patients with both mutilating- and nonmutilating-type RA were relatively mild, mutilating-type RA was associated with a significantly higher rate of deterioration of subaxial subluxation after laminoplasty.

The study population did not represent all patients who had undergone surgery for subaxial lesions related to RA. Many patients with severe subaxial lesions underwent posterior spinal fusion and placement of instrumentation across the entire cervical spine and were not enrolled in the present study. Retrospectively, we found vertebral slippage of less than or equal to 5 mm at only one or two levels in most patients. In these patients, nonmutilating-

type RA was associated with good results, whereas mutilating-type RA was associated with poor results. We therefore believe that patients with nonmutilating-type RA can benefit from laminoplasty for myelopathy due to mild subaxial lesions. Conversely, good laminoplasty-related results in patients with mutilating-type RA should not be expected, even if radiological changes appear trivial before surgery.

Conclusions

Based on our results, we found that most patients with RA, except those with mutilating-type disease, can benefit from laminoplasty for subaxial lesions in which the degree of slippage is less than or equal to 5 mm in only one or two levels. Neurological improvements and preserved neck ROM ensure high quality of life in patients with RA for a long period. Radiological changes were also trivial. Laminoplasty can be undertaken more widely for compression-related myelopathy associated with subaxial lesions in patients with nonmutilating-type RA.

Disclaimer

No benefits in any form have been received or will be received from commercial parties directly or indirectly related to the subject of this study.

References

1. Agarwal AK, Peppelman WC, Kraus DR, et al: Recurrence of cervical spine instability in rheumatoid arthritis following previous fusion: can disease progression be prevented by early surgery? *J Rheumatol* 19:1364-1370, 1992
2. Baggenstoss AH, Bickel WH, Ward LE: Rheumatoid granulomatous nodules as destructive lesions of vertebra. *J Bone Joint Surg Am* 34:601-609, 1952
3. Bland JH: Rheumatoid arthritis of the cervical spine. *J Rheumatol* 1:319-342, 1974
4. Boden SD, Dodge LD, Bohlman HH, et al: Rheumatoid arthritis of the cervical spine. A long-term analysis with predictors of paralysis and recovery. *J Bone Joint Surg Am* 75:1282-1297, 1993
5. Cabot A, Becker A: The cervical spine in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 131:130-140, 1978
6. Clark CR, Goetz DD, Menezes AH: Arthrodesis of the cervical spine in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 71:381-392, 1989
7. Conaty JP, Mongan ES: Cervical fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 63:1218-1227, 1981
8. Eulerink F, Meijers K: Pathology of the cervical spine in rheumatoid arthritis: a controlled study of 44 spines. *J Pathol* 120:91-108, 1976
9. Fujiwara K, Yonenobu K, Ochi T: Natural history of upper cervical lesions in rheumatoid arthritis. *J Spinal Disord* 10:275-281, 1997
10. Heywood AW, Learmonth ID, Thomas M: Cervical spine instability in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br* 70:702-707, 1988
11. Itoh T, Tsuji H: Technical improvements and results of laminoplasty for compressive myelopathy in the cervical spine. *Spine* 10:729-736, 1985
12. Iwasaki M, Kawaguchi Y, Kimura T, et al: Long-term results of expansive laminoplasty for ossification of the posterior longitudinal ligament of the cervical spine: more than 10 years follow up. *J Neurosurg* 96:180-189, 2002
13. Kubo S, Goel VK, Yang SJ, et al: Biomechanical evaluation of

- cervical double-door laminoplasty using hydroxyapatite spacer. *Spine* 28:227-234, 2003
14. Kudo H, Iwano K: Surgical treatment of subaxial cervical myelopathy in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br* 73: 474-480, 1991
 15. Kurokawa T, Tsuyama N, Tanaka H: [Enlargement of spinal canal by the sagittal splitting of the spinal process.] *Bessatsu Seikeigeka* 2:234-240, 1984 (Jpn)
 16. Lipson SJ: Rheumatoid arthritis in the cervical spine. *Clin Orthop* 239:121-127, 1989
 17. Matsunaga S, Sakou T, Nakanisi K: Analysis of the cervical spine alignment following laminoplasty and laminectomy. *Spinal Cord* 37:20-24, 1999
 18. Ochi T, Iwase R, Yonemasu K, et al: Natural course of joint destruction and fluctuation of serum C1q levels in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31:37-43, 1988
 19. Oda T, Fujiwara K, Yonenobu K, et al: Natural course of cervical spine lesions in rheumatoid arthritis. *Spine* 20:1128-1135, 1995
 20. Olerud C, Larsson BE, Rodriguez M: Subaxial cervical spine subluxation in rheumatoid arthritis. A retrospective analysis of 16 operated patients after 15 years. *Acta Orthop Scand* 68: 109-115, 1997
 21. Ranawat CS, O'Leary P, Pellici P, et al: Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am* 61:1003-1010, 1979
 22. Redlund-Johnell I, Pettersson H: Subaxial antero-posterior dislocation of the cervical spine in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 14:355-363, 1985
 23. Santavirta S, Kontinen YT, Sandelin J, et al: Operations for the unstable cervical spine in rheumatoid arthritis. Sixteen cases of subaxial subluxation. *Acta Orthop Scand* 61:106-110, 1990
 24. Satomi K, Nishu Y, Kohno T, et al: Long-term follow-up studies of open-door expansive laminoplasty for cervical stenotic myelopathy. *Spine* 19:507-510, 1994
 25. Winfield J, Cooke D, Brook AS, et al: A prospective study of the radiological changes in the cervical spine in early rheumatoid disease. *Ann Rheum Dis* 40:109-114, 1981
 26. Yonezawa T, Tsuji H, Matsui H, et al: Subaxial lesions in rheumatoid arthritis. Radiographic factors suggestive of lower cervical myelopathy. *Spine* 20:208-215, 1995

Manuscript received April 17, 2003.

Accepted in final form July 31, 2003.

Address reprint requests to: Yoshihiro Mukai, M.D., Department of Orthopaedic Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamadaoka, Suita 565-0871, Japan. email: mukai@ort.med.osaka-u.ac.jp.

Masataka Nishikawa · Tetsuya Tomita ·
Masakazu Fujii · Tetsu Watanabe · Jun Hashimoto ·
Kazuomi Sugamoto · Takahiro Ochi ·
Hideki Yoshikawa

Total ankle replacement in rheumatoid arthritis

Accepted: 22 August 2003 / Published online: 7 October 2003
© Springer-Verlag 2003

Abstract We reviewed 21 patients with rheumatoid arthritis who had a total ankle replacement between 1984 and 2000. The average follow-up was 72 (15–169) months. Clinical results were evaluated using the American Orthopaedic Foot and Ankle Society (AOFAS) score. At the latest review, three ankles had been revised. Two ankles were excellent, seven good, three fair, and 12 poor. Eleven patients with 13 ankles had residual pain, with radiographs showing a high incidence of radiolucent lines. Migration of the tibial component was seen in 13 ankles and collapse of talus in nine. Although clinical results were poor, patient satisfaction was not.

Résumé Nous avons examiné 21 malades atteints de polyarthrite rhumatoïde qui avaient eu une prothèse totale de la cheville entre 1984 et 2000. La moyenne de suivi était de 72 mois (15–169). Les résultats cliniques ont été évalués avec le score de la Société Américaine du Pied et de la Cheville. À la révision la plus tardive, trois chevilles avaient été réopérées. Deux chevilles avaient un résultat excellent, sept un bon, trois un résultat moyen et 12 un mauvais résultat. Onze malades, avec 13 chevilles opérées, avaient des douleurs résiduelles, avec une grande fréquence de lésions radiologiques. La migration du composant tibial a été notée dans 13 chevilles et l'enfoncement de l'astragale dans neuf chevilles. Bien

que les résultats cliniques étaient assez mauvais, les patients étaient plutôt satisfaits.

Introduction

Rheumatoid arthritis initially affects the ankle and hindfoot in only a few patients; however, with time, the joint is involved in numerous patients. Dereymaeker et al. [2] reported that only 15% of patients with polyarticular rheumatoid arthritis have some involvement of the ankle. Miehke et al. [9] reported that 52% of 300 patients with rheumatoid arthritis with an average duration of disease of 9.5 years had ankle and subtalar affected joints. Conservative therapy such as the use of orthoses and steroid injections is the preferred treatment. Surgical therapy is selected for painful and disabling cases for which conservative therapy is ineffective. In general, ankle arthrodesis is the primary surgical treatment; however, the long-term results are not always good. Lance et al. [7] reported that pseudarthrosis occurred in 22% of their patients treated in this way. The loss of ankle motion caused by arthrodesis increases strain on small joints of the ipsilateral foot, and many patients experience degenerative changes in the subtalar and midtarsal joints [8]. Patients with rheumatoid arthritis who require surgery usually already have degeneration of the subtalar and midtarsal joints. If arthrodesis is done, fusion of the ankle and hindfoot will result. Patients with bilateral ankle arthrodeses have functional problems with gait.

Total ankle replacement that can relieve pain while retaining ankle movement is important for patients with rheumatoid arthritis. The purpose of the current study was to evaluate results and present problems of total ankle replacement in patients with rheumatoid arthritis.

M. Nishikawa · T. Tomita (✉) · J. Hashimoto · K. Sugamoto ·
H. Yoshikawa
Department of Orthopaedics,
Osaka University Graduate School of Medicine,
2-2 Yamada-oka, 565-0871 Suita, Osaka, Japan
e-mail: tomita@ort.med.osaka-u.ac.jp
Tel.: +81-6-68793552
Fax: +81-6-68793559

M. Fujii
Department of Orthopaedic Surgery, Garacia Hospital, Japan

T. Watanabe · T. Ochi
Division of Computer Integrated Orthopaedic Surgery,
Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan

Patients and methods

Thirty-two ankles in 26 patients with rheumatoid arthritis had total ankle replacements between 1984 and 2000. There were two men and 24 women. Six patients received bilateral total ankle replace-