

表1 SLEの中樞神経症状と自己抗体

1. 精神症状(35~60%)	
a. 脳器質症候群(organic brain syndrome)	抗Sm抗体, 抗リボソームP抗体
b. 非器質性精神病(non-organic psychosis)	抗リボソームP抗体
2. けいれん(15~35%)	抗リン脂質抗体
3. 脳局所徴候(10~35%)	抗リン脂質抗体
a. 脳神経麻痺	
b. 脳梗塞	
c. 横断性脊髄炎	
d. 視神経炎	
4. 不随意運動(<5%)	抗リン脂質抗体(?)

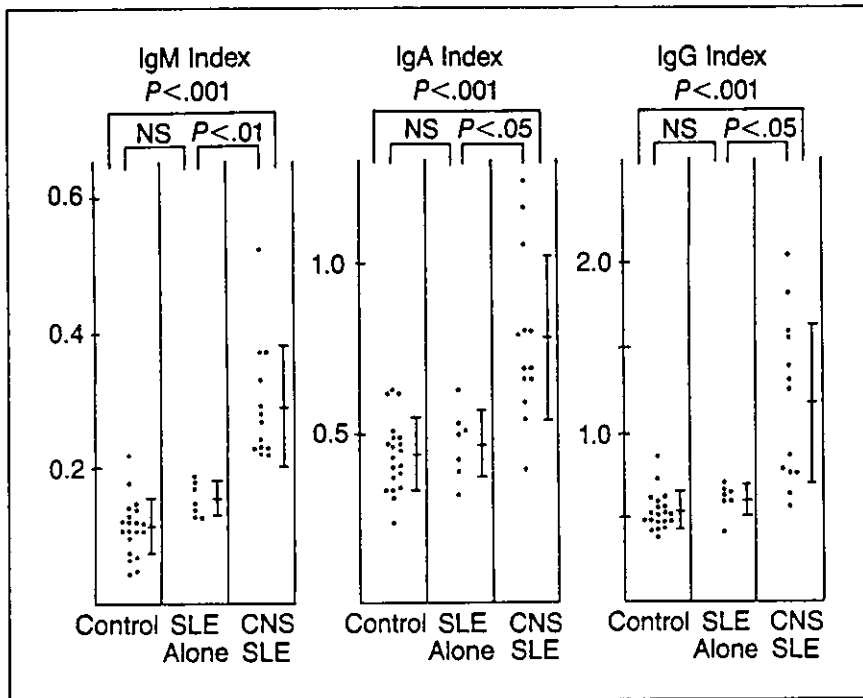


図1 SLEにおけるCSF Ig indexの変化(文献4より引用)

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排反の関係にあるのではないことは明らかである。

2. CNSループスにおける中枢神経内での免疫異常

1)免疫グロブリン産生の異常

1980年代になり、多発性硬化症をはじめとする各種炎症性神経疾患において、中枢神経内での免疫グロブリン産生が亢進していることが明らかにされた。1983年にWinfieldらは、CNSループス患者で、中枢神経内でのIgG産生を示すCSF IgG indexの上昇・oligoclonal IgG bandの存在

が見られたことを報告した³⁾。彼らは同時に、脳血液関門の障害を示すQ albumin([CSF albumin/serum albumin]×10³, 正常9.0以下)の上昇は重症CNSループス例に限られることを示している³⁾。自験15例に関してもQ albuminの上昇を認めたのは4例のみで、しかも程度は軽度であった⁴⁾。一方、CNSループス患者では、CSF IgM・IgA・IgG indexの3つのすべての上昇が認められ、神経症状を欠く活動性のSLEでは、すべて正常範囲であった(図1)⁴⁾。これらCSF Ig indexの上昇は中枢神経内での多クローン性の免疫グロブリン産生の亢進を示しているものと考えられる⁴⁾⁵⁾。しかし、Blusteinらは、抗neuronal cell抗体がCNSループ

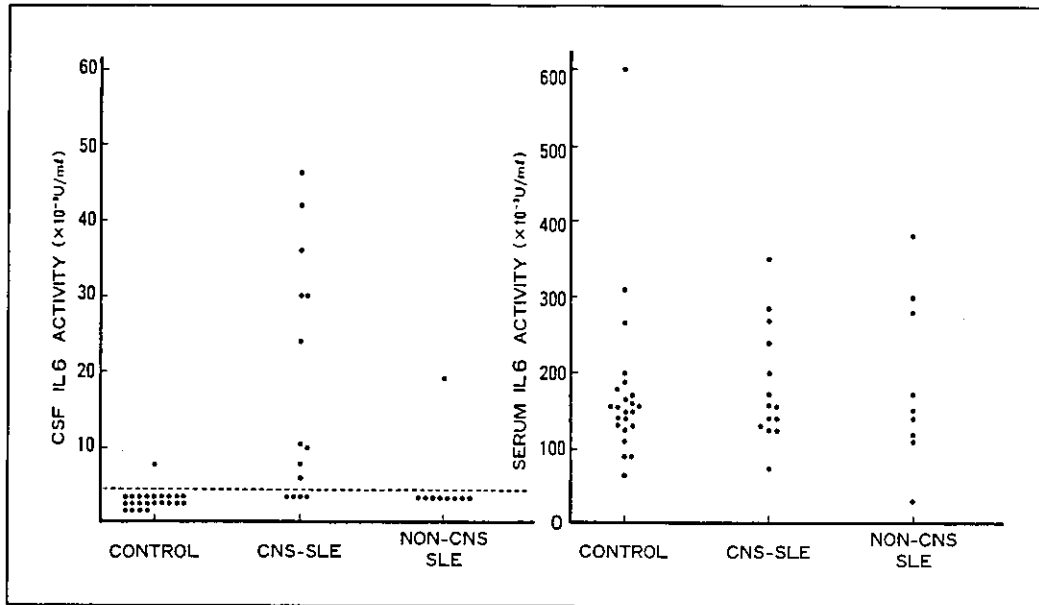


図2 SLEにおける髄液(左)および血清(右)中のIL-6活性 (文献10より引用)

ス患者の脳血液関門を通過し中枢神経内に入り、そこで神経細胞と結合・解離を繰り返しつつ中枢神経内で濃縮され、その結果としてCSF Ig indexの上昇を招いているのではないかと推論している⁶⁾。したがってCSF Ig indexの上昇が中枢神経内での免疫異常を反映するのか否かは議論の余地を残すところとなった。

2) 髄液中のIL-6の異常

インターロイキン6(IL-6)は、活性化B細胞の免疫グロブリン産生細胞への分化を促進する以外に炎症のメディエーターとしても種々の役割を演じている⁷⁾。一方、感染性脳脊髄膜炎の急性期やNBで髄液中のIL-6の上昇が見られることがわかっている⁸⁾⁹⁾。図2に示すように、CNSループスでもやはり有意に髄液中のIL-6活性の上昇が認められた¹⁰⁾。CNSループスにおいては血清IL-6活性の上昇はなく、また髄液中IL-6活性は血清中IL-6活性およびQ albuminのいずれとも相関を示さなかったことから、髄液中IL-6は中枢神経内で産生されたものと考えられる¹⁰⁾。したがって、この知見は、CNSループスの病態として中枢神経内でのimmune systemの活性化が重要な役割を果たしていることを示したものとして重要である。

3) CNSループスと抗neuronal cell抗体

このようにCNSループスでは中枢神経内での異常免疫反応が生じていることが明らかにされ

たが、それがいかにして精神神経症状の発症につながるのかは不明である。1981年にBluesteinがCNSループス患者の髄液中で抗neuronal cell抗体が上昇していることを報告して以来⁶⁾、抗neuronal cell抗体とCNSループスの関係については賛否両論入り交じっていた。しかし、最近われわれは、CNSループスの中で精神症状を示す群で、髄液中の抗neuronal cell抗体が有意に上昇し、中枢神経病変の活動性をよく反映していることを確認した(図3)¹¹⁾。一方、CNSループスの存在・

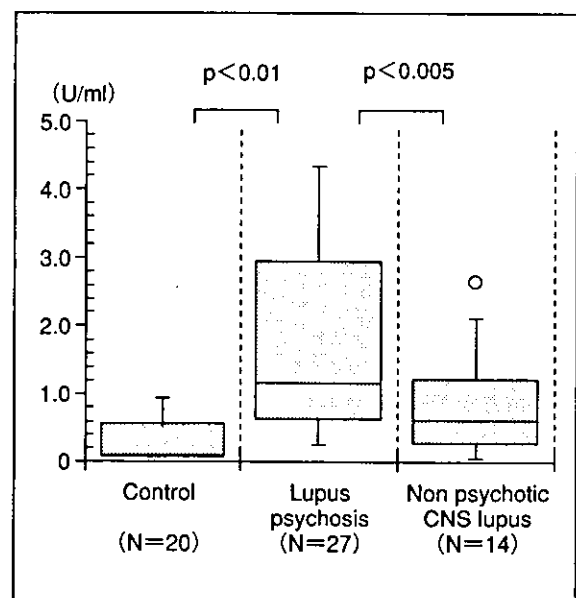


図3 SLEにおける髄液中抗neuronal cell抗体 (文献11より引用)

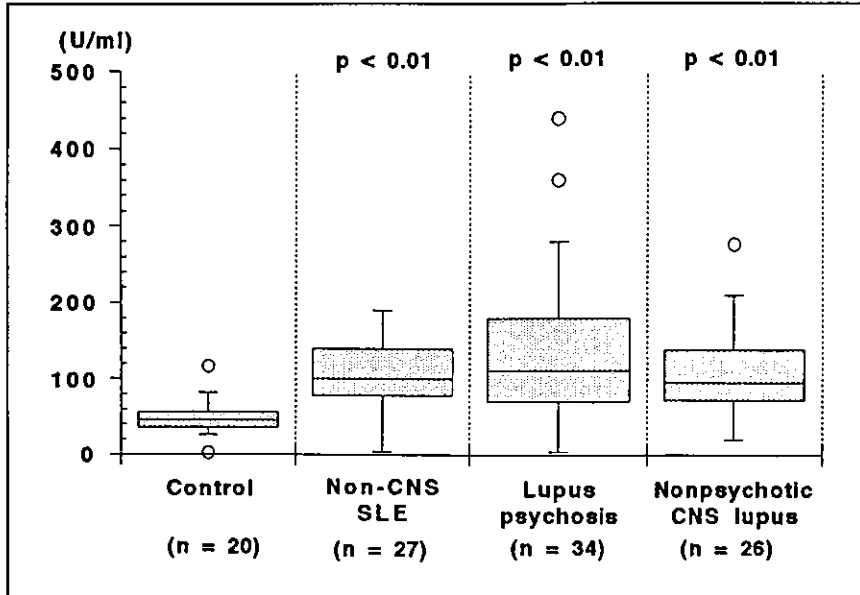


図4 SLEにおける血清中抗neuronal cell抗体 (文献11より引用)

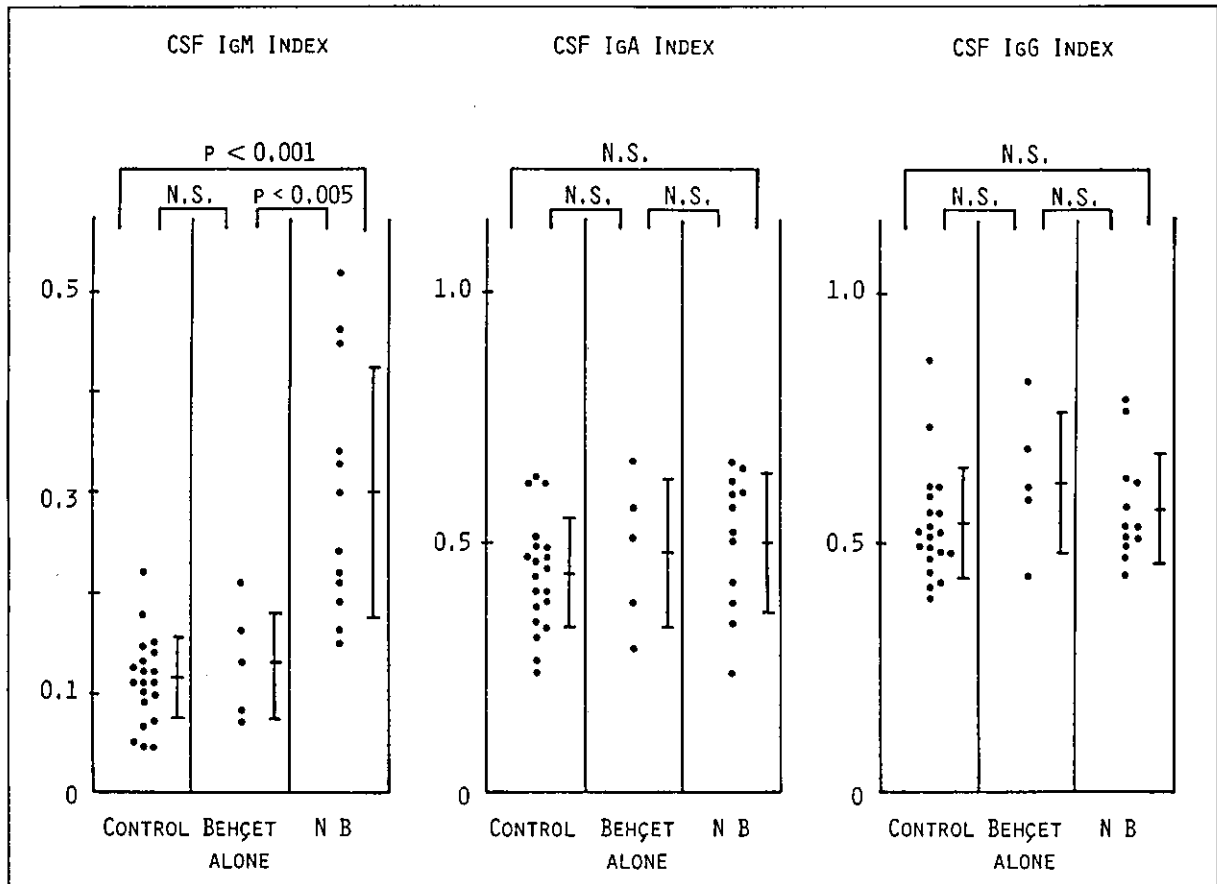


図5 神経ベーチェット症候群(NB)におけるCSF Ig indexの変化 (文献16より引用)

非存在に拘らず, SLE患者血清中の抗neuronal cell抗体は健常人に比し有意に上昇していたことから(図4)¹¹⁾, 抗neuronal cell抗体産生B細胞はSLE患者の末梢血レベルでは中枢神経症状の有無

にかかわらず, すでに活性化されているものと考えられる. こうしたB細胞が何らかの機序で中枢神経内に侵入し, 中枢神経内での抗neuronal cell抗体の産生が起こり, これらの抗体が神経細胞

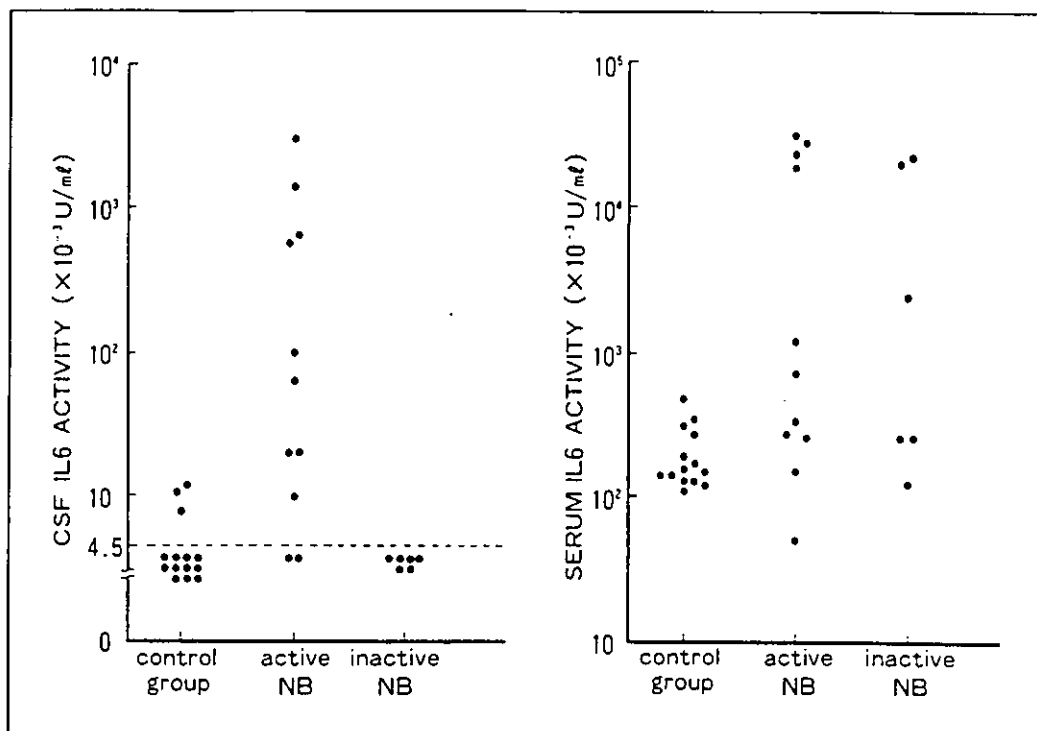


図6 神経ベーチェット症候群(NB)における髄液(左)および血清(右)中のIL-6活性(文献17より引用)

の機能に変調をきたすのではないかと考えられるが、この点については今後の検討が必要であろう。

3. CNSループスと自己抗体

血清中の自己抗体の中では、抗Sm抗体はorganic brain syndromeと¹²⁾、また抗リボソームP抗体がorganic brain syndromeとnon-organic psychosisを含む精神症状と相関する¹¹⁾。さらに、けいれんや脳局所徴候とは抗リン脂質抗体がよく相関することが報告されている¹³⁾。したがって、CNSループスの症状のdiversityの形成にあたっては、血清中の自己抗体が重要な役割を担っているものと考えられる。

神経ベーチェット症候群(NB)

1. 臨床症状

ベーチェット病に見られる神経病変は、一般に静脈洞血栓などの血管の炎症に基づくものと、脳の実質の炎症に基づくものに大別される。前者の頻度は低く、むしろ血管ベーチェットとよぶべきものである。本稿では後者を神経ベーチェット症候群(NB)とよぶことにする。一般にNBは、ベーチェット病発症後数年以上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¹⁴⁾。

NBにおいてもCNSループスと同様に多様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¹⁴⁾。このような神経病変の分布(とくに脳幹・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。NBの精神症状は、ループス精神病とは異なって、認識・計算などの知的機能の障害が軽微であるのに比し、感情鈍麻・意欲の低下・人格退行が前景に立つという、いわゆる皮質下痴呆の病像を呈する¹⁴⁾。近年、このような痴呆様症状は緩徐進行性であり、ADLの深刻な低下をきたすことが認識され、進行性NBと呼ばれている¹⁵⁾。進行性NBの臨床的特徴は、脳局所徴候が先行症状として一過性に出現した後に、数年の間をおいて痴呆・精神症状が出現し、これが徐々に進行し、ついには患者は廃人同様になってしまうという憂慮すべきものである¹⁵⁾。

一方、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

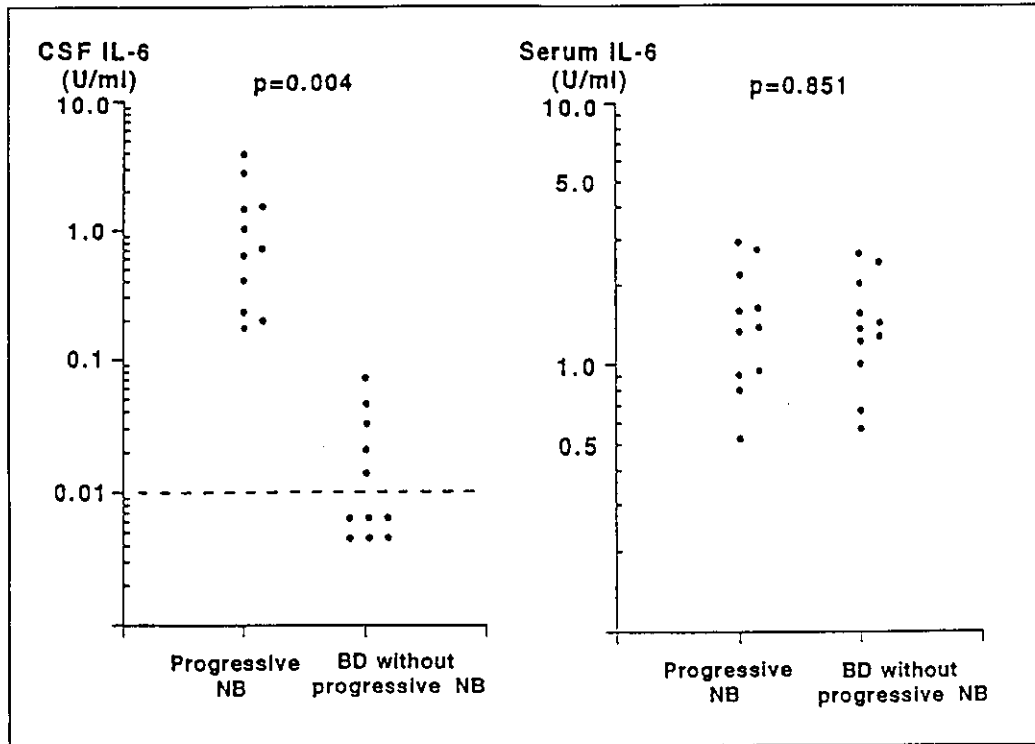


図7 進行性神経ベーチェット症候群(Progressive NB)における
髄液(左)および血清(右)中のIL-6活性
BD:ベーチェット病(文献15より引用)

な脳局所徴候や意識障害を合併することもある。

2. NBの中枢神経内での免疫異常

1) 免疫グロブリン産生の異常

一般髄液検査では、ほぼ全例に何らかの異常が認められる。軽度～中等度の細胞数・蛋白濃度の増加がもっともよくみられる¹⁴⁾。髄液中の細胞では多核球と単核球が相半ばするといわれるが、細胞数の増多が軽微な症例では単核球優位である¹⁴⁾。蛋白濃度の上昇を受けて、NBでは脳血液関門の機能を示すQ albuminの上昇を示す例が多い¹⁶⁾。中枢神経内での免疫グロブリン(Ig)産生の指標であるCSF Ig indexについて見てみると、NBではCSF IgM indexのみ上昇しており、CSF IgA・IgG indexはいずれも正常範囲であった(図5)¹⁶⁾。このCSF IgM indexの上昇は治療により症状が軽快すると低下したことから、NBの病態と密接にかかわっているものと考えられる¹⁶⁾。

2) 髄液中のIL-6の異常

一般に、活動性のベーチェット病では血清中のIL-6の上昇を示すものが多いが、髄液中のIL-6の上昇は活動性のNBにおいてのみ認められる(図6)¹⁷⁾。また、多発性硬化症とNBとの鑑別がしば

しば問題となるが、前者では一般的に髄液中のIL-6は上昇しないといわれている⁸⁾。われわれも同様の結果を確認している¹⁸⁾。したがって、髄液中のIL-6の著明な上昇を認めた場合は、多発性硬化症よりもNBの存在を考えるべきであろう。

先に述べた進行性NBにおいては、髄液IL-6の持続的な上昇を示すのが大きな特徴である¹⁵⁾。図7に示すように、進行性NBを示す患者の髄液IL-6は著明な上昇を示し、しばしば1.0U/mlを超えるが、血清IL-6は対照群と比し有意の上昇は認められない¹⁵⁾。他の炎症性サイトカインであるTNF- α やINF- α などはNBの髄液中ではほとんど上昇しておらず(データ未発表)、したがって、IL-6が進行性NBの病態形成上重要であることが示唆されている。

Cyclosporin Aにより誘発された神経症状を示す患者の場合も髄液中のIL-6は著明に上昇することから¹⁹⁾、髄液IL-6によりいわゆるNBと鑑別することは不可能である。一方、cyclosporin Aによる神経症状の誘発は、臓器移植の際などではほとんど認められず、ベーチェット病に特異的なものであることが示唆されている。したがっ

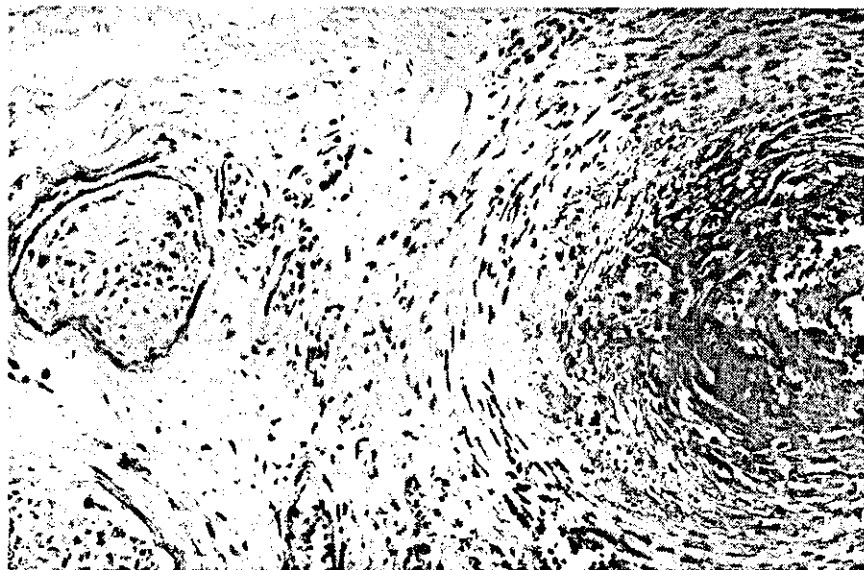


図8 悪性関節リウマチの腓腹神経生検所見
血管への細胞浸潤と内膜のフィブリノイド壊死を認める(原倍率×100, HE染色)

て, cyclosporin Aによって惹起される髄液IL-6の上昇を伴った中枢神経内での炎症は, NBと共通の病態を共有しているものと考えられる。

慢性関節リウマチの神経病変

1. 臨床的特徴

RAに伴う神経病変は, 大きく中枢神経病変と末梢神経病変に大別される。中枢神経病変では頭蓋内病変はきわめて稀で, ほとんどが脊髄病変を示す。もっとも多いのが環軸関節の亜脱臼に伴う脊髄の圧迫である。末梢神経病変は, その病態により絞扼性神経障害(entrapped neuropathy)と血管炎による神経障害(vasculitic neuropathy)に大別される。

2. 病態

1) 脊髄病変

RAにおいては環軸椎亜脱臼(水平脱臼・垂直脱臼)・下位頸椎の破壊などによる圧迫によって, 脊髄障害をきたすことが少なくない。この場合は, 圧迫のレベルと程度に応じて種々の脊髄横断症状を呈する。脊髄根症状を合併することも少なくない。RAの中では環軸椎亜脱臼は頻度が高く, 無症状の場合も多い。頸椎単純X線では, 前屈位をとらせることで水平脱臼が顕在化することが多い。その他, 歯突起の頭蓋底への陥入がないかについても留意する必要がある。MRIス

キャンでは歯突起のまわりの肉芽組織も描出することができ, 単純X線よりも脊髄の圧迫を的確に診断できる。

2) 末梢神経病変

(1) entrapment neuropathy

RAでもっとも多く見られる末梢神経症状は機械的な神経組織の圧迫に伴うものである²⁰⁾。手関節での滑膜炎の結果, 正中神経のentrapment neuropathyをきたし, 母指対立筋の筋力低下・手掌のシビレ感などを生じる(手根管症候群)。この場合正中神経の絞扼部の叩打により電撃様の放散痛を生ずる(Tinel徴候)。これ以外の部位としては, 肘関節部での尺骨神経の圧迫, 膝関節部での総腓骨神経の圧迫などがみられる。Entrapment neuropathyをきたした場合, 末梢神経伝導速度の遅延がみられる。

(2) vasculitic neuropathy

RAの中でも全身の血管炎を示す悪性関節リウマチや, シェーグレン症候群を合併した場合には, 血管炎に伴う末梢神経障害を生じることがあり, vasculitic neuropathyとよばれる²¹⁾。この特徴は, 知覚障害や筋力低下の分布が左右非対称でかつ不規則で, いわゆる多発性単神経炎の臨床像を示す点にある。さらに, 症状の出現は比較的急激であり, また単なる知覚障害や運動障害のみでなく激しい疼痛を伴うことがあるの

も大きな特徴である。筋電図では脱神経領域の分布に注意する。神経伝導速度検査では、速度の低下だけでなく、神経刺激時に得られる波形とその振幅の異常がみられる。振幅の減少は末梢神経の軸索の変性を意味する。神経生検では、epineuriumの中等大の筋性動脈に壊死性血管炎の所見を認めることが多く(図8)、また軸索の変性・消失の程度が異なる神経束が混在するのが一つの特徴である。このようなvasculitic neuropathyはRAのみならず、結節性多発動脈炎などの血管炎症候群やSjögren症候群においても合併がよく見られる。

3. 診断と鑑別診断

神経病変の診断にあたっては、前項で述べたように、頸椎単純X線写真、MRIなどの画像検査、筋電図・神経伝導速度などの生理検査、末梢神経生検による病理組織検査などが必要である。鑑別診断としては、脊髄病変については変形性脊椎症・後縦靭帯骨化症・脊髄腫瘍など、末梢神経病変については抗リウマチ剤(とくに注射金剤・D-ペニシラミン)による末梢神経障害や、シェーグレン症候群や結節性多発動脈炎などの他のリウマチ性疾患に起因する末梢神経障害を鑑別する必要がある。

文 献

- 1) 広畑俊成：リウマチ性疾患の中樞神経病変の診断—特に脳脊髄液検査を中心として。帝京医学雑誌, 16 : 99, 1993.
- 2) Harris, E.N. & Hughes, G.R.V.: Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. Springer Semin. Immunopathol., 8 : 251, 1985.
- 3) Winfield, J.B., Shaw, M., Silverman, L.M., et al.: Intrathecal IgG synthesis and blood-brain barrier impairment in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. Am. J. Med., 74 : 837, 1983.
- 4) Hirohata, S., Hirose, S. & Miyamoto, T.: Cerebrospinal fluid IgM, IgA, and IgG indexes in systemic lupus erythematosus: Their use as estimates of central nervous system disease activity. Arch. Intern. Med., 145 : 1843, 1985.
- 5) Hirohata, S. & Miyamoto, T.: Increased intrathecal immunoglobulin synthesis of both kappa and lambda types in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. J. Rheumatol., 13 : 715, 1986.
- 6) 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, 1981.
- 7) Hirano, T., Yasukawa, K., Harada, H., et al.: Complementary DNA for a novel human interleukin (BSF-2) that induces B lymphocytes to produce immunoglobulin. Nature, 324 : 73, 1986.
- 8) Houssiau, F.A., Bukasa, K., Sindic, C.J.M., et al.: Elevated levels of 26K human hybridoma growth factor (interleukin 6) in cerebrospinal fluid of patients with acute infection of the central nervous system. Clin. Exp. Immunol., 71 : 320, 1988.
- 9) 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., 66 : 225, 1993.
- 10) Hirohata, S. & Miyamoto, T.: Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. Arthritis Rheum., 33 : 644, 1990.
- 11) 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, 1998.
- 12) Hirohata, S. & Kosaka, M.: Association of anti-Sm antibodies with organic brain syndrome secondary to systemic lupus erythematosus. Lancet, 343 : 796, 1994.
- 13) Herranz, M.T., Rivier, G., Khamashta, M.A., et al.: Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum., 37 : 568, 1994.
- 14) 広畑俊成：神経パーチュエット症候群。Brain Medical, 3 : 375, 1991.

- 15) Hirohata, S., Isshi, K., Oguchi, H., et al.: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 82 : 12, 1997.
- 16) Hirohata, S., Takeuchi, T. & Miyamoto, T.: Association of cerebrospinal fluid IgM index with central nervous system involvement in Behçet's disease. *Arthritis Rheum.*, 29 : 793, 1986.
- 17) Hirohata, S., Takeuchi, A. & Miyamoto, T.: Elevated levels of interleukin 6 in cerebrospinal fluid from patients with Neuro-Behçet's syndrome. In *Behçet's Disease* (edited by O'Duffy, J.D. & Kokmen, E.), Marcel Dekker, New York, 1991, p. 337.
- 18) 広畑俊成, 竹内明輝, 橋本喬史: 神経ベーチェット症候群における脳脊髄液中のIL-6活性の上昇-多発性硬化症との比較. *臨床神経*, 33 : 1404, 1993.
- 19) 一志邦夫, 須田洋子, 原岡ひとみ, ほか: シクロスポリン A により神経ベーチェット病を発症したと考えられる 2 症例. *リウマチ*, 37 : 311, 1997.
- 20) Chamberlain, M.A. & Bruckner, F.E.: Rheumatoid neuropathy. *Ann. Rheum. Dis.*, 29 : 609, 1970.
- 21) Goetz, C.G.: Polyarteritis nodosa. In *Handbook of Clinical Neurology* (edited by Vinken, P.J. & Bruyn, G.W.), North-Holland, Amsterdam, 1980, p. 295.

綜合臨牀 第51巻第7号
(平成14年7月1日発行 別刷)

CNS ループスおよび神経病変

Neuropsychiatric manifestation in systemic lupus erythematosus

広畑 俊成
HIROHATA Shunsei

永 井 書 店

CNS ループスおよび神経病変

Neuropsychiatric manifestation in systemic lupus erythematosus

特集

広畑 俊成

HIROHATA Shunsei

膠原病と合併症

膠原病, 中でも全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う精神神経病変(CNS ループス)は, ループス腎炎とともにSLEの難治性病態の一つである. その頻度は軽症のものも含めると全患者の25~60%にも及ぶとされている¹⁾. 一般的に, CNS ループスという用語は広くSLEの中枢神経病変を指して用いられるが, 狭義にはループス精神病と痙攣という2大神経病変をいうこともあり一定しない. 本稿では, 広義のSLEの中枢神経病変をCNS ループスと呼ぶことにする. 今回, CNS ループスを中心としたSLEの精神神経病変の臨床的特徴と病態について, これまでの知見をまとめてみたい.

I. SLEの精神神経病変の臨床的特徴

1. 症状の多様性

SLEにおいては多彩な精神神経症状がみられるが, 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(表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)に大別される¹⁾.

一方, 抗リン脂質抗体症候群に伴って片麻痺などの局所神経徴候がみられることがある. このようにSLEの精神神経病変の臨床像は多彩であるが, 大まかには高次脳機能の異常(ループス精神病[lupus psychosis])を中心としたdiffuse type

と脳局所徴候や痙攣などのfocal typeに分けることができる.

アメリカリウマチ学会(ACR)は1999年にSLEの神経病変の新分類基準を提唱している²⁾. この基準では, 特にSLEによる精神症状が従来の分類に比してより細分化されているのが特徴である. しかし, これらの分類の基準は症候診断に全面的に依存しており, また特に精神症状の分類は

表1 Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus

I. 精神症状(35~60%)
a. 脳器質症候群(organic brain syndrome)
b. 非器質性精神病(non-organic psychosis)
II. けいれん(15~35%)
III. 脳局所徴候(10~35%)
a. 脳神経麻痺
b. 脳梗塞
c. 横断性脊髄炎
d. 視神経炎
IV. 不随意運動(<5%)

帝京大学医学部内科学教室 助教授

その内容がややわかりにくいものであること、さらに病態生理の違いを反映しているというエビデンスに欠けるということから、はたして妥当なものであるかという疑問は残る。むしろ、治療を考えるうえからは、従来の分類のほうが有用であると考えられる。

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きである³⁾。

3. 全身の疾患活動性ととの解離

一般的に SLE の治療を行う場合には、血中抗 DNA 抗体価・血清補体価・白血球数(リンパ球数)などが全身の疾患活動性の指標として用いられる。CNS ループスにおいては、これらの全身の疾患活動性を示す指標は中枢神経病変の活動性を反映しない⁴⁾。このことが CNS ループスの診断を困難にしていたわけである。したがって、CNS ループスの診断においては、中枢神経病変の活動性を的確に示す指標を念頭においた評価が必要である。

II. CNS ループスの診断

1. 脳脊髄液検査

脳脊髄液の一般検査(細胞数・タンパク)では特に異常を認めないことが多い。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 は CNS ループスを合併した SLE 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⁾。また脳脊髄液中の IL-6 活性も CNS ループスにおいて上昇を示すことから診断的価値が高い⁵⁾。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⁶⁾。これらの異常は、中枢神経内において免疫異常や炎症が独自に進展することにより生ずると考えられる。

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⁾。事実、我々は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いかなる機序によって生じるのかについては未だ不明である。

2. CNS ループスと自己抗体

SLE の hallmark は血清中における種々の自己抗体の出現である。血清中の自己抗体では、抗 Sm 抗体・抗リボソーム P 抗体が各々脳器質症候群・ループス精神病と相関することがこれまでに明らかにされている。特に、抗リボソーム P 抗体とループス精神病との関係については従来賛否両論に分かれていたが、我々が検討した限りでは図 2 に示すように、この両者には有意の相関が認められた⁸⁾。抗リボソーム P 抗体は、抗 Sm 抗体と異なり、その陽性率は organic brain syndrome (OBS) と non-organic psychosis の間で有意差がなかった(図 2)⁸⁾。

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⁹⁾、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 3)¹⁰⁾。やはり、髄液中

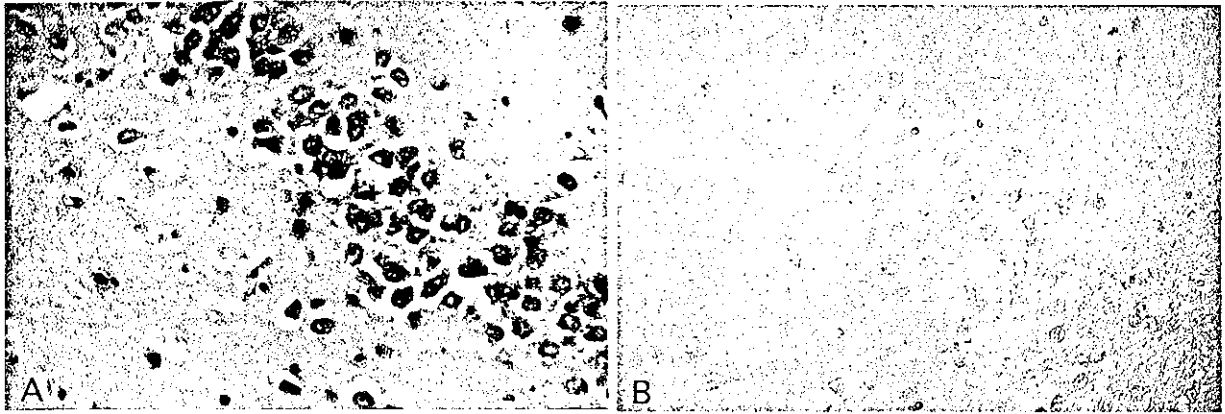


図1 CNS ループス(ループス精神病)患者の剖検脳(海馬)における IL-6 mRNA の発現
CNS ループス患者(A)においては対照患者(B)に比し、IL-6 mRNA の神経細胞内での発現が増強している。

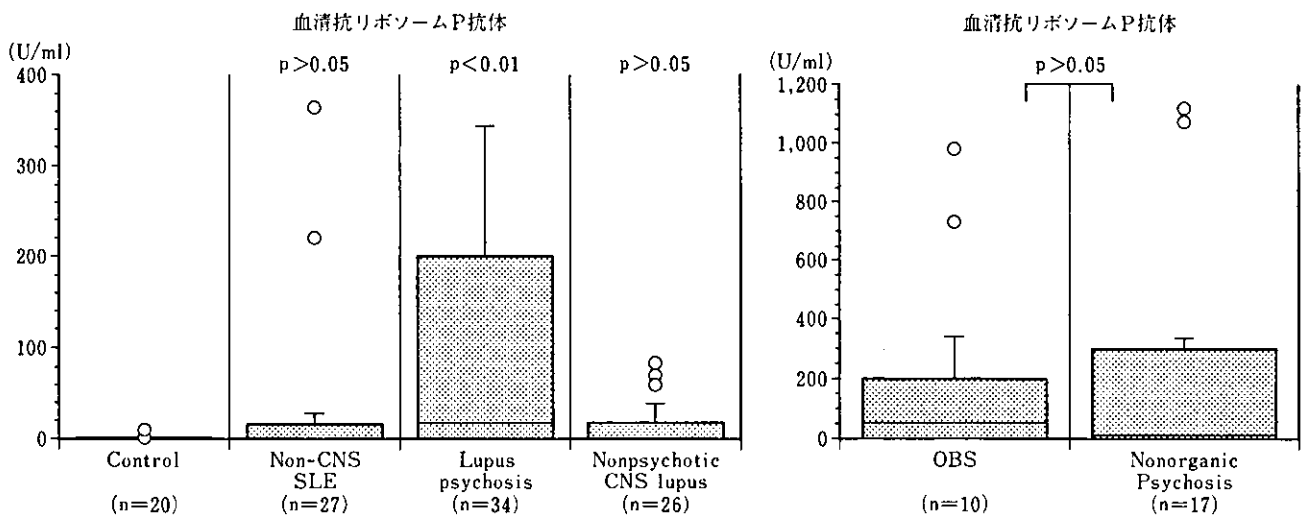


図2 Serum anti-ribosomal P antibody in SLE (文献10を改変)
左：ループス精神病(lupus psychosis)においては他群に比し、血清中抗リボソーム P 抗体の有意な上昇がみられた。
右：血清中抗リボソーム P 抗体は non-organic psychosis と organic brain syndrome(OBS)の間では有意差がなかった。

の抗神経細胞抗体のレベルは、organic brain syndrome と non-organic psychosisの間では差を認めなかった。また、抗リボソーム P 抗体は髄液中に検出されなかった。さらに、血清中の抗神経細胞抗体は、SLE の患者では全般的に上昇しており、特に CNS ループスの有無とは無関係であった(図4)¹⁰⁾。

以上より、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ピズムが CNS ループス(特に lupus psychosis)の病態形成上重要であることが考えられる。

いわゆる抗リン脂質抗体症候群で脳血栓症を生じた患者とは別に、痙攣のみを示す SLE 患者において血清中の抗カルジオリピン抗体の陽性率が

高いことが報告されている¹¹⁾。したがって、抗カルジオリピン抗体が focal type の CNS ループスの発症に深く関与している可能性が考えられる。

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¹²⁾。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¹²⁾。したがって、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。

3. その他の検査

上記の検査以外にも、CNS ループスに特異的ではないが、その病態把握のうえで有用な検査が

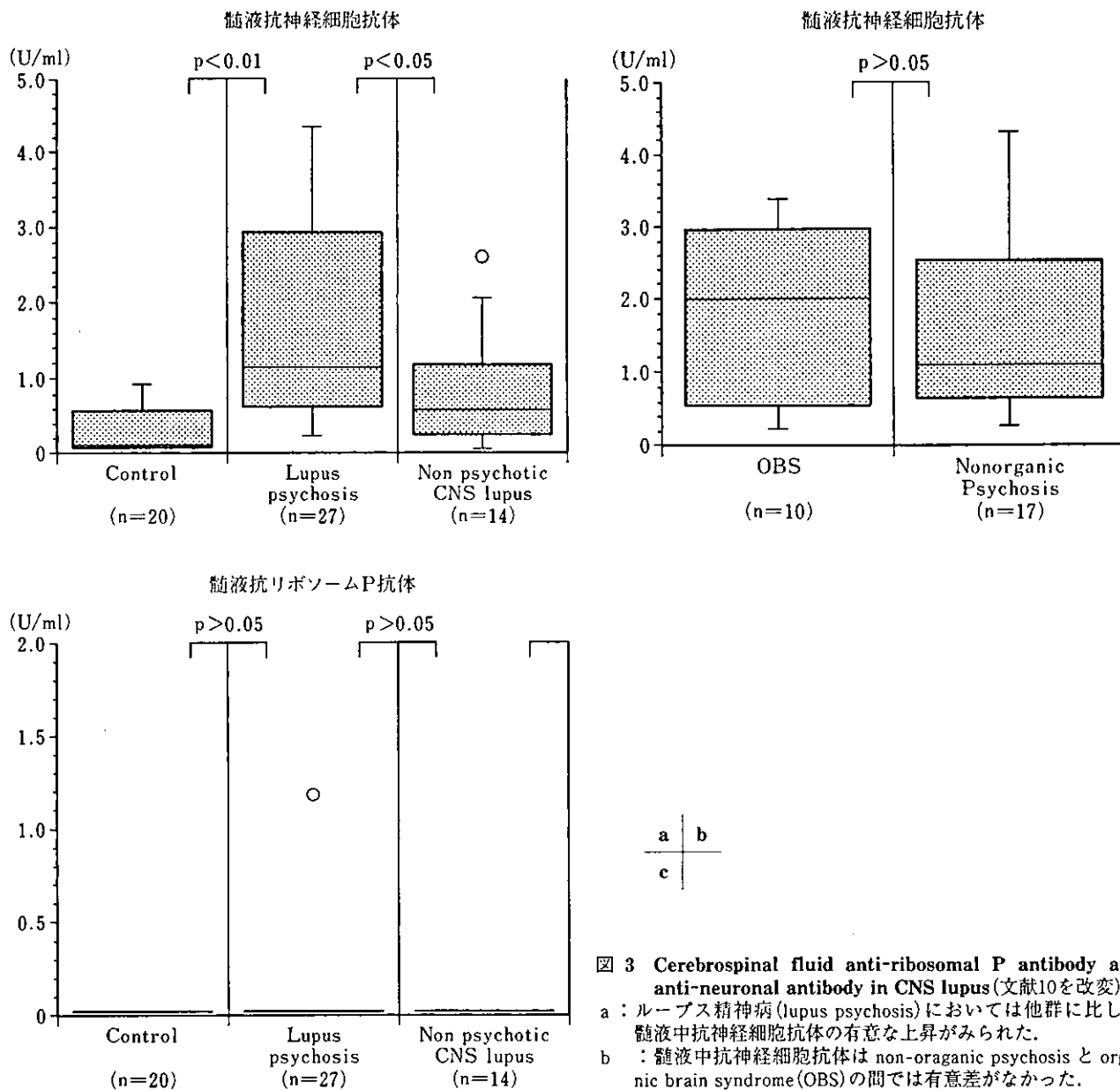


図3 Cerebrospinal fluid anti-ribosomal P antibody and anti-neuronal antibody in CNS lupus (文献10を改変)
 a : ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群に比し、髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。
 b : 髄液中抗神経細胞抗体は non-organic psychosis と organic brain syndrome (OBS) の間では有意差がなかった。
 c : 髄液中抗リボソーム P 抗体は殆どの例で検出できなかった。

ある。脳波は患者の病態を知るうえで有用な検査であり、精神症状を主徴とするものでは基礎律動の徐波化、痙攣を示すものでは棘波の出現が認められる。脳血流シンチグラフィ (SPECT) では特に大脳皮質の血流低下を認めることが多いが、治療により精神症状が改善した後も所見が正常化するまでかなりの時間を要する場合が多い。

一方、CT・MRI の所見は多彩で、まったく異常を認めないものから、focal あるいは diffuse な density の異常を示すものまで様々である。これらの画像検査では、CNS ループスに特異的な

変化はなく、また治療による変化も一定ではなく、単独では診断および治療効果の判定にはさほど役立たない。

Ⅲ. CNS ループスの治療

1. 基本的な治療戦略

治療の基本は副腎皮質ステロイドで、一般的には、まず prednisolone 60mg/日より投与開始する。効果の判定は、症状の改善・脳波所見・髄液所見 (CSF Ig index・CSF IL-6活性など) を総合

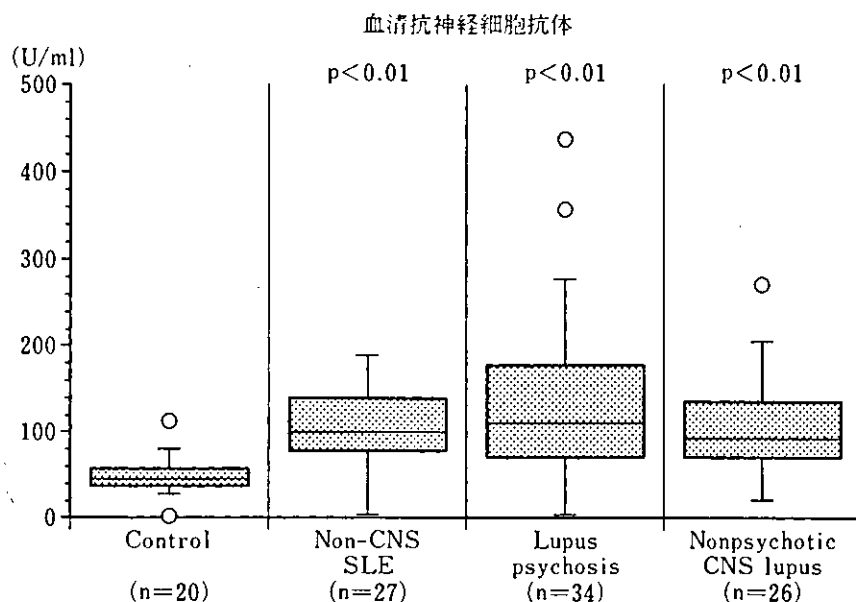


図4 Serum anti-neuronal antibody in SLE(文献10を改変)
血清中抗神経細胞抗体は各種中枢神経症状の有無に拘らず、SLE患者で上昇していた

して行い、効果がみられたらステロイドを徐々に減量する。十分な効果が得られない場合は、ステロイドパルス療法、シクロフォスファミドの投与(経口あるいはパルス療法)などが行われる。

2. 向精神薬・抗痙攣薬

CNS ループスの病態が中枢神経内での免疫異常を基盤とする炎症である以上、向精神薬・抗痙攣薬はいずれも対症療法であることをまず銘記すべきである。病棟管理上支障となるような場合以外には、向精神薬の投与は原則として行わないほうがよい。これは向精神薬が対症療法であるということに加えて、その副作用が重畳した場合患者の症状の把握に混乱をきたす可能性があるからである。抗けいれん薬の中でフェニトインはSLEの活動性を悪化させたり、アレルギー症状を誘発

したりすることが多いので、なるべくバルプロ酸など他剤を用いるほうがよい。

IV. 今後の課題

血清抗リボソームP抗体とループス精神病との関係が明らかにされ、また髄液中のIL-6活性、抗神経細胞抗体などの検査によりCNSループスの活動性を的確に把握できるようになったのは、大きな進歩である。今後は、抗リボソームP抗体と抗神経細胞抗体のトロピズムとCNSループスの病態について詳細を明らかにしてゆくことが重要である。また、これら自己抗体のうち抗神経細胞抗体が認識するエピトープについて解析し、特に抗グルタミン酸レセプター抗体との異同について早急に検討してゆく必要があると思われる。

文 献

- 1) Harris EN, Hughes GRV: 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 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) Isshi K, Hirohata S : Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 39 : 1483-1490, 1996.
- 9) Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD : Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells -association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus-. *Am J Med* 70 : 240-246, 1981.
- 10) 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.
- 11) Herranz MT, et al : Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 37 : 568-571, 1994.
- 12) 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.

〈キーワード〉 CNS ループス CSF Ig index IL-6 抗リボソーム P 抗体 抗神経細胞抗体

〈シンポジウム VIII—3〉 神経免疫性疾患をめぐって

神経ペーチェット病の病態

広畑 俊成

臨床神経学 第41巻 第12号 別刷

(2001年12月1日発行)

〈シンポジウム VIII-3〉 神経免疫性疾患をめぐって

神経ベーチェット病の病態

広畑 俊成

(臨床神経, 41: 1147-1149, 2001)

Key words: 神経ベーチェット病, 髄液, インターロイキン6, メトトレキサート, シクロスポリン A

1. はじめに

ベーチェット病における中枢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¹⁾。一般にNBは, ベーチェット病発症後数年以上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²⁾。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もとづく点に大きな特徴がある³⁾。このような神経病変の分布(とくに脳幹・小脳の病変)と寛解・増悪をくりかえ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ばあいがある。

NBは, その臨床症状と経過により, self-limitingな経過をとる急性型と progressiveな経過をとる慢性進行型に大別することができる³⁾。

2. 急性型NB(表1)

急性型NBは一般的に発熱をともな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ともなうことが多い。発熱などの炎症所見が軽微であるばあみられる。障害部位はMRIのT₂強調画像やFLAIR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こと

表1 The profile of patients with Neuro-Behçet's syndrome (Acute type)

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

CyA: cyclosporin A, IC: Internal capsule, Th: Thalamus, Bs: Brain stem

表2 The profile of patients with Neuro-Behçet's syndrome (Chronic type)

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

Bs: Brain stem, Cbr: Cerebrum

なっている⁹⁾。急性型 NB の治療の主体は副腎皮質ステロイドである。とく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。

一方、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。このばあい、発熱をともなった髄膜脳炎の型 (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 の上昇がみとめられることより、免疫学的にも NB との鑑別は難しい。また、臓器移植患者や他疾患 (原田病など) 患者では cyclosporin A による神経症状は出現しないことより、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ばあいもあるが、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。副腎皮質ステロイドに対する反応は良好で、self-limiting な経過をとることが多い。

3. 慢性進行型 NB (表 2)

近年、急性型 NB とはことなり、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⁹⁾。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 例にみられ、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 例にみとめられた。T₂強調画像での散在性の小さな high intensity lesion は 5 例にみとめられたが、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。

慢性進行型 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かかわらず、髄液 IL-6 活性が数カ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⁹⁾。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 0.1U/ml (20pg/ml) 以上で存続する⁹⁾。髄液 IL-6 値は、細胞数・総蛋白・Q アルブミン値・血清 IL-6 のいずれとも有意の相関を示さず、中樞神経内で産生されていると考えられる。

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。われわれは、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おこなった⁹⁾。その結果、methotrexate 開始後 (7.5～15mg/週) 12 カ月において、投与前に比し髄液 IL-6 は有意に低下し、症状の進行もみとめられなかった。副作用としては、肝障害を示した例が数例みられたが、methotrexate の減量でいずれも軽快した。これにより methotrexate は慢性進行型 NB に対して有用であると考えられた。しかし、投与開始 12 カ月後で methotrexate を中止したところ、その 6 カ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みられたため、methotrexate を再開するにいたっている⁹⁾。髄液 IL-6 が低値のまま 2 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、中止しえた症例を 2 例経験するにいたっている。この 2 例については、methotrexate 中止後 6 カ月以上経ても髄液 IL-6 の上昇はなく、症状の増悪もみられていない。したがって、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。

4. 今後の問題点

慢性進行型 NB の病態を解明することは、ベーチェット病の中でこの病態を示す患者の予後がきわめて悪いことから、きわめて重要である。Methotrexate が髄液 IL-6 を低下させ症状の進行を食い止める効果を有することが明らかになったが、今後は methotrexate の作用機序とともに髄液の IL-6 の持続性の上昇が如何なる機序でおこなうかについて解明してゆく必要がある。さらに、急性型 NB から慢性進行型に移行するポイントを如何にして同定するか、また HLA-B51 が如何に病態形成に関与するかについても明らかにしてゆかなくてはならない。

文 献

- 1) Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al: Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 122: 2183-2194, 1999
- 2) 広畑俊成: 神経ベーチェット症候群. *Brain Medical* 3: 375-381, 1991
- 3) Hirohata S, Isshi K, Oguchi H, et al: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 82: 12-17, 1997
- 4) 広畑俊成: 内科医のための脳疾患講座⑩ 膠原病その 3 ~ベーチェット病~. *Brain Medical* 6: 76-80, 1994
- 5) 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

Abstract**Central nervous system involvement in Behçet's disease**

Shunsei Hirohata, M.D.

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

Central nervous system 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 FLAIR images on MRI scans. Cyclosporin A frequently causes acute NB. Acute NB responds to steroid therapy, and is usually self-limiting. By contrast, chronic progressive NB is characterized by intractable slowly progressive dementia, ataxia and dysarthria with persistent elevation of cerebrospinal fluid IL-6 activity (more than 20 pg/ml). In our series, most patients (approximately 90%) with chronic progressive NB were HLA-B51 positive, and had history of attacks of acute NB prior to the development of progressive neurological symptoms. Chronic progressive NB is resistant to conventional treatment with steroid, cyclophosphamide, or azathioprine. However, recent studies suggest the efficacy of low dose methotrexate in chronic progressive NB.

(Clinica Neurol, 41 : 1147—1149, 2001)

Key words : Neuro-Behçet's syndrome, cerebrospinal fluid, interleukin-6, methotrexate, cyclosporin A

神経・精神症状の特徴

広畑 俊成*
ひろはた しゅんせい

- CNS ループスにおいては多彩な症状がみられるが、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）とけいれんである。
- 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ピズムが CNS ループス（特に lupus psychosis）の病態形成上重要である。
- 慢性進行型の神経ベーチェット病では、HLA-B51 の陽性率がきわめて高く、また髄液の細胞数・蛋白は正常値であるにもかかわらず持続的に髄液中の IL-6 が異常高値を示す。
- 慢性進行型の神経ベーチェット病に対しては、メトトレキサート（メソトレキセート®）の少量パルス療法（7.5～15 mg/週）が有効である
- RA にもなう末梢神経障害は、その病態により絞扼性神経障害（entrapment neuropathy）と血管炎による神経障害（vasculitic neuropathy）に大別される。

Key Words

CNS ループス、神経ベーチェット病、髄液中の IL-6、抗リボソーム P 抗体、抗神経細胞抗体

はじめに

膠原病は全身を冒す炎症性疾患であり、多彩な神経精神症状がみられる。なかでも、特に全身性エリテマトーデス（SLE）やベーチェット病においては、中枢神経病変は主要な症状の1つであり、CNS ループスあるいは神経ベーチェット病と呼ばれる。これらの発症機序については不明な点が多く、また診断にも苦慮することが少なくなかった。しかし、近年、特に髄液の免疫グロブリン・サイトカインの異常と各種炎症性中枢神経疾患の関係が注目されてきており¹⁾、CNS ループスや神経ベーチェット病においても、その発症にあたって中枢神経内の免疫異常が重要な役割を果たすことが明らかになってきている。一方、こうした中枢神経症状とは別に、末梢神経障害が臨床上問題となることも少なくない。本稿においては、このような膠原病の多彩な神経精神症状の臨床的特徴について、特に CNS ループスおよび神経ベーチェット病を中心として概説するとともに、関節リウマチ（RA）による神経症状についても触れてみたい。

表1 SLE の中枢神経症状

1. 精神症状（35%～60%）
 - a. 脳器質症候群（organic brain syndrome）
 - b. 非器質性精神病（non-organic psychosis）
2. けいれん（15%～35%）
3. 脳局所徴候（10%～35%）
 - a. 脳神経麻痺
 - b. 脳梗塞
 - c. 横断性脊髄炎
 - d. 視神経炎
4. 不随意運動（<5%）

□ SLE の中枢神経症状（CNS ループス）

1. CNS ループスの臨床的特徴

a. 症状の多様性

CNS ループスにおいては多彩な症状がみられるが、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）とけいれんである（表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・統合失調症（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）に大別される²⁾。一方、抗リン脂質抗体症

* 帝京大学医学部 内科 <E-mail: shunsei@med.teikyo-u.ac.jp>