

- psychosis. *Arthritis Rheum.* **35** : 417-422, 1992
- 18) Arnett, FC. *et al.* : Lupus hepatitis : An under-recognized disease feature associated with antibodies to ribosomal P. *Am. J. Med.* **99** : 465-472, 1995
- 19) Reichlin, M. *et al.* : Evidence for the participation of anti-ribosomal P antibodies in lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* **42** : 2728-2729, 1999
- 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, JB. *et al.* : Antilymphocyte autoantibodies. In : *Dubois' Lupus Erythematosus.* *et by* Wallace, D J., Hahn, B H. Lea and Febiger, Philadelphia, pp. 254-259, 1993
- 22) Hirohata, S. *et al.* : Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus reacts specifically with activated T cells. *Lupus* **10** : 612-621, 2001
- 23) Crow, MK. *et al.* : Autoantigen-specific T cell proliferation induced by the ribosomal P2 protein in patients with systemic lupus erythematosus. *J. Clin. Invest.* **44** : 345-352, 1994

## 関節リウマチにおける B 細胞の関与

—抗原特異的 B 細胞活性化

Involvement of B cell in the pathogenesis of rheumatoid arthritis



広畑 俊成

Shunsei HIROHATA

帝京大学医学部内科学教室

◎関節リウマチ(RA)は関節滑膜を主座とする慢性の非感染性の炎症性疾患である。最近、抗 CD20 抗体(rituximab)が RA に有効であることが報告され、RA の病態形成における B 細胞の重要性が認識されている。RA の炎症の主座である関節滑膜の病理像のひとつの特徴はリンパ球を中心とする単核球の浸潤で、定型的な RA 滑膜はあたかもリンパ節を思わせるような組織像を呈する。これはリンパ節にみられる胚中心に似た構造(pseudo-germinal center: p-GC)が形成されることによる。RA においては関節滑膜での抗原特異的の反応に基づくと考えられる B 細胞の clonal expansion が病態形成に重要な役割を果たしており、その抗原としては近年明らかにされたシトルリン化抗原(cyclic citrullinated peptide: CCP)(とくに citrullinated fibrin)が注目されている。今後、こうした抗原特異的の反応の詳細とともに従来より見られている IgM 型の RF 産生のメカニズムを明らかにすることが、RA の病因・病態解明上重要であると考えられる。

**Key word** : 関節リウマチ, B 細胞, 滑膜, 抗 CCP 抗体, リウマトイド因子

関節リウマチ(RA)は関節滑膜を主座とする慢性の非感染性の炎症性疾患である。RA の炎症の進展にあたっては、免疫系の異常が重要な役割を果たすことは周知のとおりである。この RA の免疫異常に関しては抗原提示細胞と T 細胞の interaction を中心として研究が進められてきた<sup>1)</sup>。一方で、RA においてはその約 80%において血清中にリウマトイド因子(RF)が検出されることから、B 細胞が病態形成に関与することもこれまでに示唆されてきたが、その本態についてはいぜんとして不明な点が多かった。

近年 Mathis らのグループによって、H-2K 拘束性にウシ脾由来 RNase を認識する T 細胞抗原レセプターのトランスジェニックマウス KRN と、糖尿病の自然発症マウス NOD とを交配することにより、ヒトの RA に酷似した関節炎を自然発症するモデルマウス(K/BxN マウス)が作製され、注目を集めた<sup>2)</sup>。とくに重要な点として、この K/BxN マウスにおける関節炎の発症にあたっては CD4<sup>+</sup>

T 細胞のみならず B 細胞の存在が必須であることが証明された<sup>2)</sup>。さらに、この K/BxN マウスの関節炎の発症にあたっては、解糖系の酵素である glucose-6-phosphate isomerase(GPI)に対する抗体が重要な役割を果たすことが証明された<sup>3)</sup>。したがって、ヒト RA における B 細胞の役割についても改めて注目を集めることとなった。また、最近抗 CD20 抗体(rituximab)が RA に有効であることが報告され<sup>4)</sup>、RA の病態形成における B 細胞の重要性がますます認識されている。

本稿においては、ヒトの RA における B 細胞の異常についてここ数年間に得られたあらたな知見を交えて概説してみたい。

### ● RA 炎症局所における B 細胞から plasma 細胞への分化

RA の炎症の主座である関節滑膜の病理像のひとつの特徴は、リンパ球を中心とする単核球の浸潤である。浸潤しているリンパ球の主体は T リン

パ球で、これらは clonal expansion を示すことが近年明らかにされている。しかし、Tリンパ球以外にも plasma cell の局所的な expansion が認められる点が RA 滑膜の大きな病理組織学的特徴である(図 1)<sup>5)</sup>。電子顕微鏡的には plasma cell は小胞体(endoplasmic reticulum)に富んでいる点が特徴で、RA 患者滑膜においてはしばしば postcapillary venule の周辺に集簇して認められる。酵素抗体法

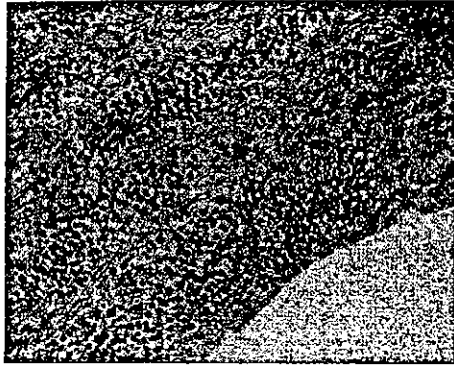


図 1 RA 関節滑膜における形質細胞の浸潤  
HE 染色(原倍率×50)。

による IgM 染色を施すことにより、plasma cell まで分化していない B 細胞中の小胞体中、および細胞間の間隙にも IgM の存在を証明することができる<sup>5)</sup>。したがって、RA 患者滑膜局所においても B 細胞の活性化と plasma cell への分化が起こっていることが推察され、こうした plasma cell への terminal differentiation には RA 滑膜中の Tリンパ球だけでなく synoviocyte も関与するものと考えられている<sup>6)</sup>。

定型的な RA 滑膜は、あたかもリンパ節を思わせるような組織像を呈する。これはリンパ節にみられる胚中心(germinal center)に似た構造(pseudo-germinal center : p-GC)が形成されることによる。この p-GC の中心部には CD21<sup>+</sup> の follicular dendritic cell (FDC) を認め、B 細胞を引き込んで plasma cell や memory cell へと分化させていく働きをしているものと考えられている(図 2)。こうした p-GC の存在は、RA の関節滑膜において抗原特異的な B 細胞の活性化が生じている可能性を強く示唆している。

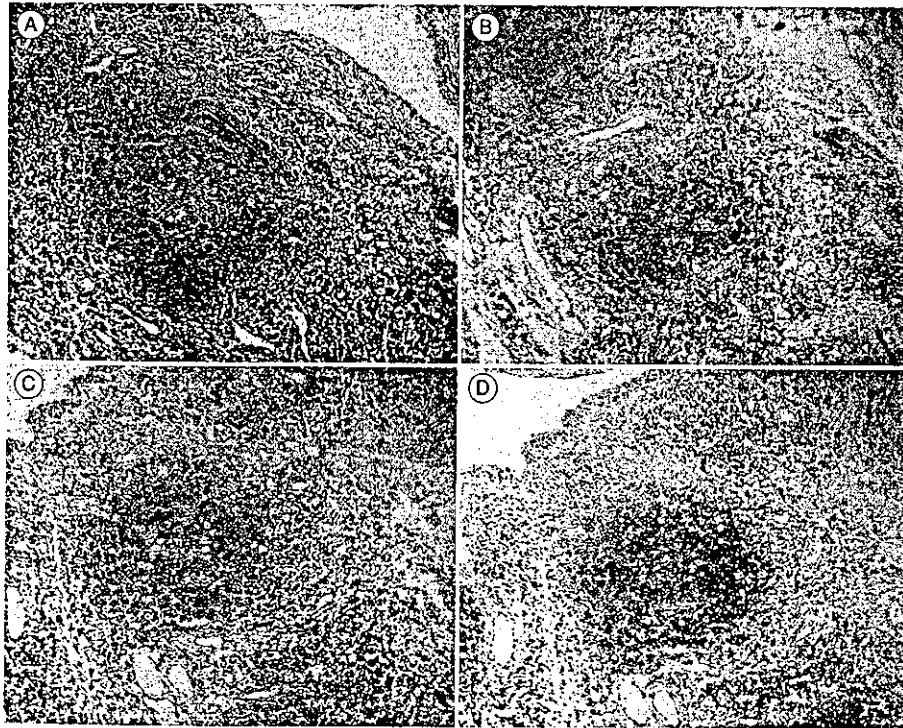


図 2 関節リウマチ関節滑膜中の pseudo-germinal center  
A : HE 染色(原倍率×25), B : CD21 染色(原倍率×25), C : CD45RO (UCHL-1) 染色(原倍率×25), D : CD20 (L26) 染色(原倍率×25)。

## ● RA 関節滑膜における B 細胞の clonal expansion

B 細胞の活性化の機序としては、①多クローン性の活性化と、②抗原特異的活性化の 2 通りがあげられる。後者の場合にはある特定の CDR 領域 (complementarity determining regions) を含む V 遺伝子を有する B 細胞のクローン性の増加が認められる。近年、RA 患者の関節滑膜中の VK 遺伝子産物の解析の結果、RA の関節滑膜においては RF をはじめとする自己抗体と関連した VKIII 遺伝子 (Humkv 325)<sup>7)</sup> の頻度が増加していること、さらにこの Humkv 325 を含む L 鎖に含まれる特定の CDR3 領域が RA 患者の末梢血にはみられず関節滑膜のみにみられることが報告された<sup>8)</sup>。この知見は、RA 患者の関節滑膜のなかでは抗原特異的な B 細胞の活性化によって oligoclonal な B 細胞の expansion が起こっていることを示唆するものである。また別に RA 関節滑膜に浸潤している B 細胞の VK 遺伝子産物の解析により、これらに高頻度に mutation が認められたことから、RA 関節

滑膜では抗原特異的な B 細胞の活性化の機序が働いていることが確認された<sup>9)</sup>。

さらに、RA 滑膜 B 細胞の VH 遺伝子 CDR 領域の解析により、B 細胞は RA 関節滑膜において活性化を受けて増殖するとともに、V 領域遺伝子の変異導入を集積しつつ、クローンの拡大をきたしていることが示された<sup>10,11)</sup>。この B 細胞のクローンの拡大は、RA 関節滑膜において何らかの抗原に対する持続的な免疫反応を生じていることを示唆している。RA 患者の RF 産生細胞の VK 遺伝子産物のみならず、VH 遺伝子産物にも somatic mutation がみられることはよく知られており<sup>12)</sup>、抗原特異的な活性化を受けている B 細胞のなかに RF 産生細胞が含まれていることは確実である。しかし、次項で述べるように RF 以外にも RA に特異的に出現するいくつかの自己抗体の存在が示唆されており<sup>13,14)</sup>、これらの抗体の出現が関節滑膜の B 細胞の持続的活性化とクローンの拡大と密接に関係していると考えられる。

## ● RA における自己抗体

### 1. 抗 CCP 抗体

RA に特異性の高い自己抗体として頬粘膜剥離細胞を基質とした蛍光抗体法で認められる抗核周囲因子 (antiperinuclear factor : APF) やラット食道凍結切片を基質として検出される抗ケラチン抗体 (antikeratin antibodies : AKA) が報告されてきた<sup>13,14)</sup>。その対応抗原は不明であった。近年になり、APF と AKA の対応抗原がサイトケラチンフィラメントの凝集に関与する filaggrin、およびその先駆体である profilaggrin であることが明らかにされた<sup>15)</sup>。さらに、この filaggrin は peptidylarginine deaminase (PADI) という酵素によってアルギニン残基がシトルリンに変換されて citrullinated filaggrin となり、この蛋白質上のシトルリン残基が RA 特異的自己抗体の認識するエピトープ形成に重要であることが証明された<sup>16)</sup>。Citrullinated filaggrin 上のこのエピトープペプチドを人工的に環状化した分子 (citrullinated circular peptide : CCP) を抗原として検出される抗 CCP 抗体は、RA における感度は 87.6%、特異性は 88.9% といわれている<sup>17)</sup>。また、発症早期 RA や seronegative RA

サイド  
メモ

### RA と自己抗体

RA においては、本文で詳述したリウマトイド因子や抗 CCP 抗体以外にもいくつかの自己抗体が特異的に出現することが知られている。抗カルバスタチン抗体や抗ホリスタチン関連蛋白抗体は、カルバスタチンやホリスタチン関連蛋白の関節保護作用を抑制することにより病原性を発揮すると考えられている。また、K/BxN マウスではじめて証明された抗 GPI 抗体も RA 患者で出現することが報告されている。GPI は関節軟骨表面に局在しており、抗 GPI 抗体は関節軟骨表面の GPI に結合し、軟骨の破壊・炎症を引き起こすと考えられる。抗 GPI 抗体のヒト RA における陽性率は、報告により差が大きかった。しかし、最近の報告では抗 GPI 抗体は RA の関節外症状 (とくに Felty 症候群) を示す患者において高率に陽性となることが示されている。いずれにせよ、これらの自己抗体が最初に出現して、それにより RA が惹起されるのか、あるいはこれらの自己抗体の出現は RA の関節の炎症・破壊の結果二次的に生じたものであるのかについてはいまだ結論は出ていない。

にも抗 CCP 抗体は発現し、さらに本抗体価は RA の重症度とも相関することから、RA の病態形成上重要な役割を果たすものと考えられる<sup>18)</sup>。IgG 型の抗 CCP 抗体が関節滑膜中で産生されていることが明らかにされていることから、これは抗原特異的の刺激により関節局所で生じた B 細胞活性化に基づくものであると考えられる<sup>19)</sup>。しかし、これまでの研究により、関節滑膜中には filaggrin も profilaggrin も存在しないことが確認されていた。近年、関節滑膜中では citrullinated fibrin がアポトーシスに陥ったマクロファージの放出する PADI の作用により形成され、これが抗 CCP 抗体の産生に関与する可能性が示唆されている<sup>20)</sup>。したがって、前項で述べた滑膜中の B 細胞の clonal expansion を引き起こす B 細胞の刺激因子として、この citrullinated fibrin が関与している可能性は十分考えられる。

## 2. リウマトイド因子(RF)

RA 患者の約 80%において、血清に RF が検出される。RF そのものは肝疾患をはじめ他の疾患でも検出されることから、かならずしも RA に特異的ではない。事実、RF は前述の抗 CCP 抗体に比べて特異度の面ではかなり劣っている。しかし、感度は抗 CCP 抗体と同じ 80%程度であり、また単位免疫グロブリン当りの RF の力価は RA においてももっとも高く、したがって、RA における免疫異常として RF 産生 B 細胞の選択的活性化をあげることができる。

これまでの研究により、RA 患者においては骨髄および関節滑膜内の B 細胞は末梢血 B 細胞に比べ多量の RF を産生することがすでに明らかにされている<sup>21,22)</sup>。骨髄および関節滑膜中において T 細胞の活性化が起こっていることから<sup>1)</sup>、これら T 細胞よりヘルパーシグナルが B 細胞活性化に働いていることは十分に考えられる。一方、RA における選択的な RF の産生においては、単なる T 細胞依存性の多クローン性の B 細胞の活性化以外の機序が関与する可能性を考える必要がある<sup>23)</sup>。

前述したように、RA 関節滑膜では RF と関連した VKIII 遺伝子(Humkv 325)などの oligoclonal expansion が起こっていることから、抗原特異的な B 細胞の活性化によって RF の産生が亢進して

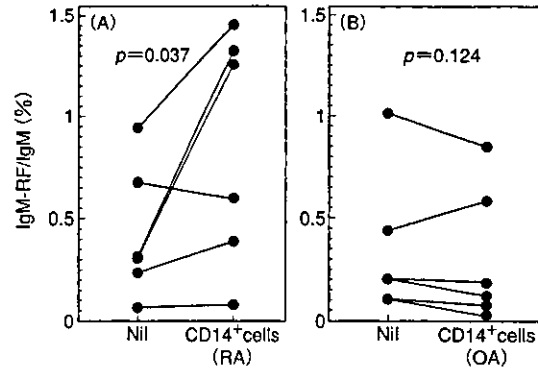


図 3 RA 骨髄 CD14<sup>+</sup>細胞より誘導した CD14<sup>+</sup>細胞の固相化抗 CD3 抗体刺激下での IgM-RF 産生への影響<sup>25)</sup>  
IgM 産生量のなかでの IgM-RF 産生量の割合で選択的 IgM-RF 産生を評価した。

いる可能性が考えられる。事実、RA 関節滑膜中では免疫複合体も増加しており、これが抗原刺激となって RF 産生に至る可能性は高い。しかし、持続性の抗原刺激を受けて B 細胞が somatic hypermutation を起こしつつ clonal expansion していく場合、通常 IgM から IgG へのクラススイッチを伴う<sup>24)</sup>。もちろん、RA においても IgG 型の RF はかなりの例で検出されるが、多くの患者では RF に限っては IgM 型の抗体の出現の割合が圧倒的に多い。したがって、選択的な RF の産生の機序として抗原特異的の刺激以外の機序が存在する可能性が考えられる。

著者らは以前、RA 患者骨髄血より誘導した CD14<sup>+</sup>細胞が抗 CD3 抗体により刺激されたヘルパー T 細胞の存在下に選択的な RF 産生を増強することを明らかにした(図 3)<sup>25)</sup>。このような RF 産生の選択的な増強効果は、変形性関節症(OA)患者骨髄血より誘導した CD14<sup>+</sup>細胞にはみられず、RA に特異的な現象であると考えられる<sup>25)</sup>。この骨髄由来 CD14<sup>+</sup>細胞は関節滑膜内での A 型滑膜細胞の前駆細胞であると考えられる<sup>26)</sup>。したがって、RA 関節滑膜中でも骨髄由来の CD14<sup>+</sup>細胞あるいはそこからさらに分化した細胞が局所での RF 産生の選択的増強に関与している可能性が十分に考えられる。今後はこのような選択的な RF 産生の増強にいかなる分子が関与するかについて検討していくことが、RA の病因・病態の解明のうえでも

重要であると考えられる。

## ● おわりに

以上、RAにおけるB細胞の関与について最近の知見を交えて概説した。RAにおいては関節滑膜での抗原特異的反応に基づくと考えられるB細胞のclonal expansionが病態形成に重要な役割を果たしており、その抗原としては近年明らかにされたCCP(とくにcitrullinated fibrin)が注目されている。今後、こうした抗原特異的反応の詳細とともにIgM型のRF産生のメカニズムを明らかにすることが、RAの病因・病態解明上重要であると考えられる。

## 文献

- 1) Firestein, G.S. and Zvaifler, N.J. : *Arthritis Rheum.*, **33** : 768-773, 1990.
- 2) Kouskoff, V. et al. : *Cell*, **87** : 811-822, 1996.
- 3) Matsumoto, I. et al. : *Science*, **286** : 1732-1735, 1999.
- 4) De Vita, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **46** : 2029-2033, 2002.
- 5) Hirohata, K. et al. : *Ultrastructure of Bone and Joint Diseases*, 2nd ed.(ed. by Hirohata, K. et al.). Igakushoin, Tokyo, 1981.
- 6) Dechanet, J. et al. : *J. Clin. Invest.*, **95** : 456-463, 1995.
- 7) Harindranath, N. et al. : *Int. Immunol.*, **3** : 865-875, 1991.
- 8) Lee, S. K. et al. : *J. Clin. Invest.*, **93** : 361-370, 1994.
- 9) Gause, A. et al. : *Eur. J. Immunol.*, **25** : 2775-2782, 1995.
- 10) Itoh, K. et al. : *Arthritis Res.*, **2** : 50-58, 2000.
- 11) Miura, T. et al. : *Mol. Med.*, **9** : 166-174, 2003.
- 12) Borretzen, M. et al. : *Eur. J. Immunol.*, **27** : 735-741, 1997.
- 13) Nienhuis, R. L. F. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **23** : 302-305, 1964.
- 14) Young, B. J. J. et al. : *Br. Med. J.*, **2** : 97-99, 1979.
- 15) Sebbag, M. et al. : *J. Clin. Invest.*, **95** : 2622-2679, 1995.
- 16) Schellekens, G. A. et al. : *J. Clin. Invest.*, **101** : 273-281, 1998.
- 17) Suzuki, K. et al. : *Scand. J. Rheumatol.*, **32** : 197-204, 2003.
- 18) Goldbach-Mansky, R. et al. : *Arthritis Res.*, **2** : 236-243, 2000.
- 19) Reparón-Shuijt, C. C. et al. : *Arthritis Rheum.*, **44** : 41-47, 2001.
- 20) Masson-Bessiere, C. et al. : *J. Immunol.*, **166** : 4177-4184, 2001.
- 21) Panush, R. S. et al. : *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **34** : 387-391, 1985.
- 22) Wernick, R. M. et al. : *Arthritis Rheum.*, **28** : 742-752, 1985.
- 23) Hirohata, S. et al. : *J. Immunol.*, **145** : 1681-1686, 1990.
- 24) Okazaki, I. et al. : *Ann. NY Acad. Sci. USA*, **987** : 1-8, 2003.
- 25) Hirohata, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **38** : 384-388, 1995.
- 26) Hirohata, S. et al. : *Arthritis Rheum.*, **39** : 836-843, 1996.

\* \* \*

特集

血管炎をきたす疾患の鑑別診断と治療

## 中枢神経系に 血管炎をきたす疾患\*

広畑俊成\*\*  
菊地弘敏\*\*

**Key Words :** Behçet's disease, Wegener's granulomatosis, pachymeningitis, temporal arteritis, polyarteritis nodosa

### 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みられる。全身性エリテマトーデスにおける中枢神経病変(いわゆるCNSループス)においては、中枢神経系での血管炎は重要と考えられてきたが、病理学的に血管炎が証明されることはきわめて稀であり、現在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<sup>1)</sup>。しかしながら、そのほかの疾患(とくに血管炎症候群)の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が少なくない。本稿においては、こうした中枢神経系に血管炎をきたす主要な疾患について概説したい。

### ベーチェット病

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と呼ぶことが多い<sup>2)</sup>。一般に神経ベーチェット病は、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<sup>3)</sup>。神経ベーチェット病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<sup>3)</sup>。このような神経病変の分布(とくに小脳・脳幹の病変)と寛解・増悪を繰り返す経過はとき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。

定型的には、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(急性型)<sup>3)</sup>。シクロスポリンA投与中の患者に急性型の神経ベーチェット病に酷似する病変が出現することがある<sup>3)</sup>。一方、一部の患者には、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(慢性進行型)<sup>3)</sup>。神経ベーチェット病では、急性型では髄液の細胞数・蛋白濃度の上昇をきたすが、慢性進行型ではむしろ正常のことが多い。しかし、慢性進行型では髄液中のIL-6が持続的に異常高値を示すのが特徴である<sup>4)</sup>。急性型神経ベーチェット病でも髄液中のIL-6は上昇するが、症状の改善とともにすみやかに低下する。一方、慢性進行型神経ベーチェット病ではHLA-B51の陽性率が約90%にみられる点も注目すべき特徴である<sup>3)</sup>。神経ベーチェット病の病理学的特徴は、図1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

\* Vasculitis in the central nervous system.

\*\* Shunsei HIROHATA, M.D. & Hirotoshi KIKUCHI, M.D., Ph.D.: 帝京大学医学部内科(〒173-8605 東京都板橋区加賀2-11-1); Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo 173-8605, JAPAN

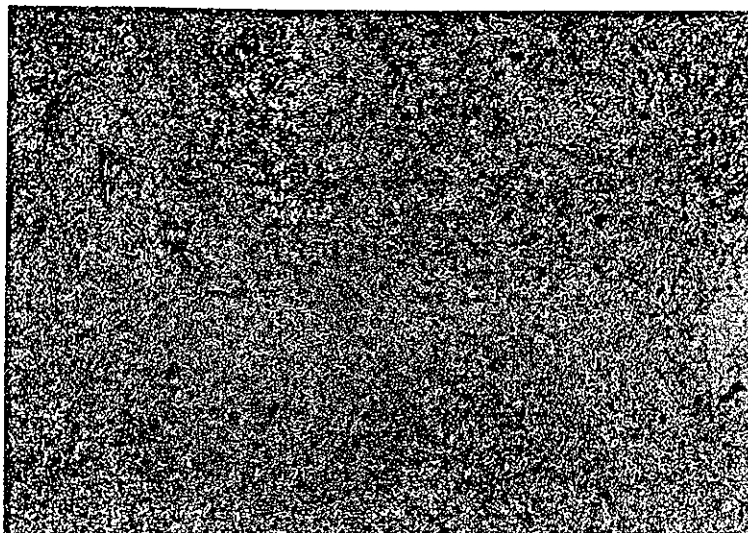
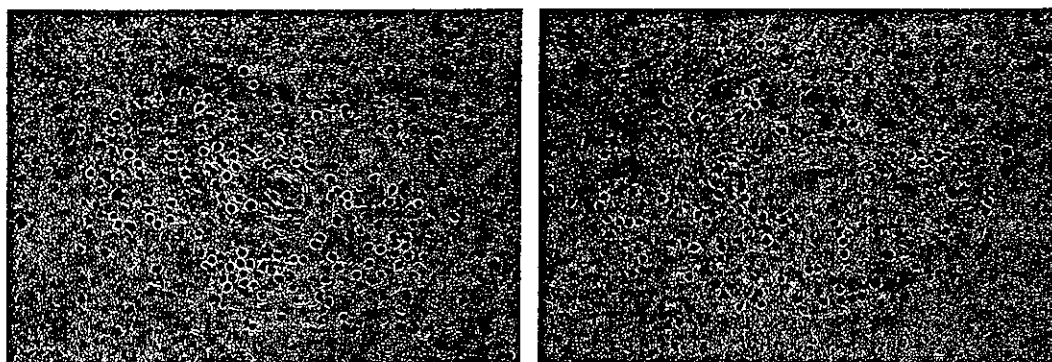


図1 神経ベーチェット病患者の脳組織所見①  
H&E染色, 原倍率25倍



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<sup>5)</sup>。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)<sup>5)</sup>。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)<sup>6)</sup>。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



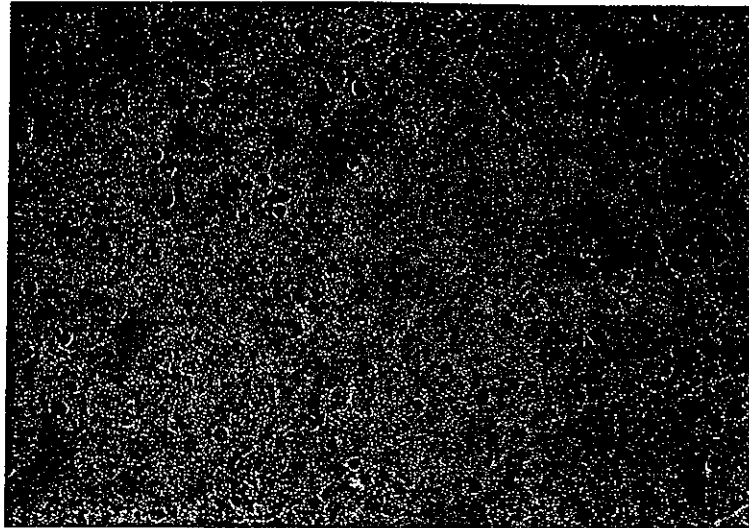


図3 神経ベーチェット病患者の脳組織所見③  
Tunnel染色, 原倍率50倍

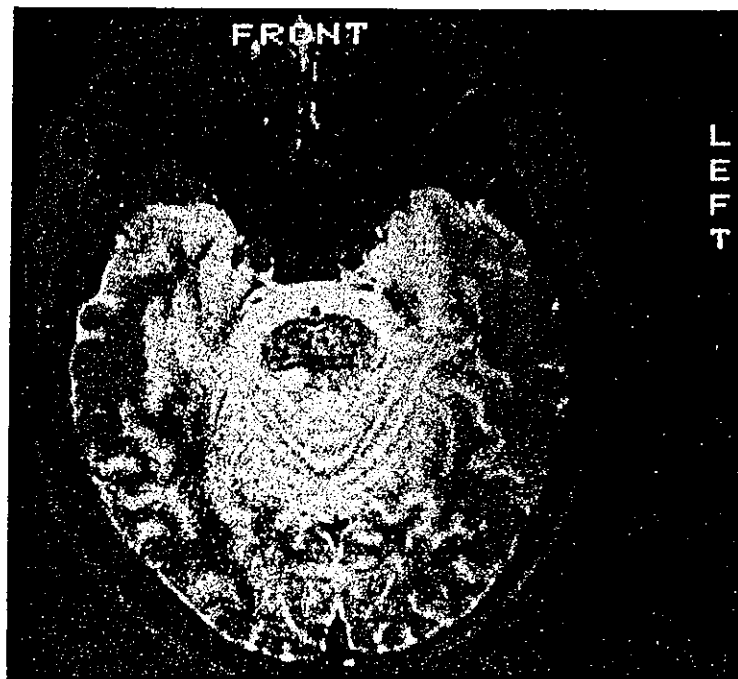


図4 古典的PN患者にみられた脳幹梗塞  
頭部MRI T2強調画像において右橋被蓋部に高信号域を認める。

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<sup>7)</sup>。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<sup>8)9)</sup>。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<sup>8)</sup>。一方、24例中11例の患者はWegener肉芽腫症であった<sup>8)9)</sup>。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<sup>8)9)</sup>。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<sup>8)</sup>。

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<sup>8)</sup>。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<sup>8)9)</sup>。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<sup>8)9)</sup>。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<sup>10)</sup>。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<sup>7)11)</sup>。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

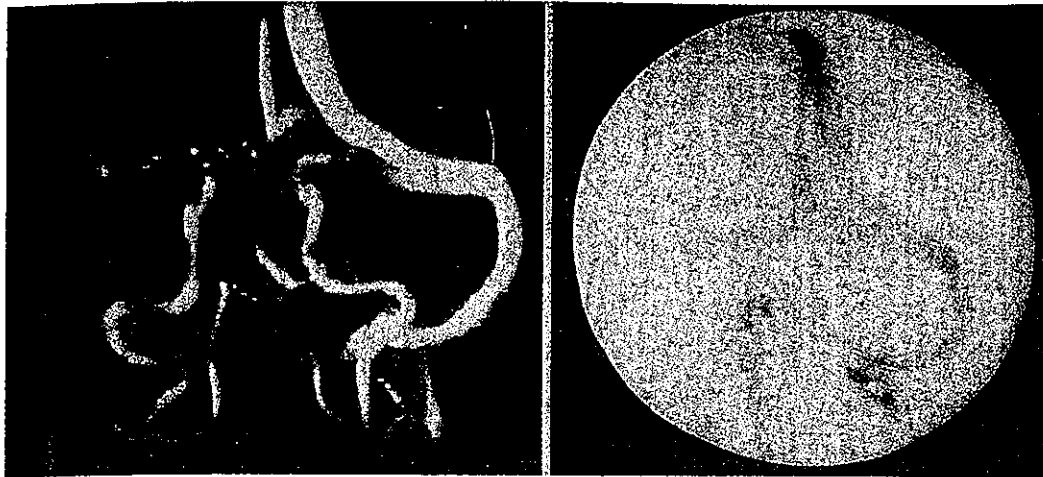


図6 S状静脈洞の血栓  
A: MR angiogram(静脈相), B: 右内頸動脈撮影(静脈相). MR angiogramと右内頸動脈撮影において右S状静脈洞が造影されていない。

認識しておくことが重要である<sup>11)</sup>.

### 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- $\alpha$  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ピ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<sup>1)</sup>。しかしながら、その他の疾患

(特に血管炎症候群)の中樞神経病変の病態形成においては中樞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樞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、ベーチェット病、ANCA関連血管炎を中心として、各々の中樞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. 中樞神経病変の臨床的特徴

#### 1) 症状の多様性

SLEにおいては、実に多彩な中樞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<sup>1)</sup>。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<sup>1)</sup>。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)<sup>2)</sup>。この分類では中樞神経病変を、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<sup>2)</sup>。今後、SLEの中樞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

<u>Central nervous system</u>
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
<u>Peripheral nervous system</u>
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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>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<sup>4,5)</sup>。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。

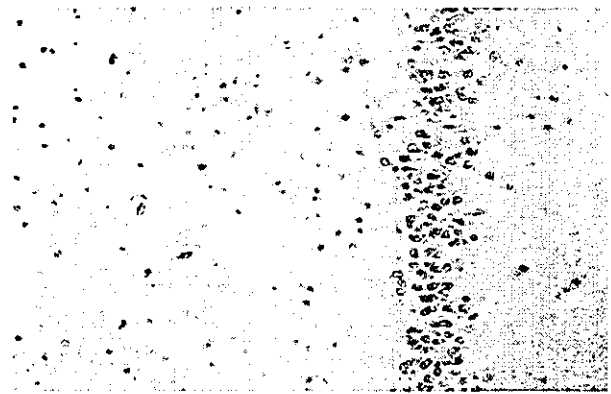
一方、脳脊髄液中の IFN- $\alpha$  も精神症状を示す SLE 患者において特異的に上昇することが明らかにされているが、痙攣のみを示す患者ではこうした異常は認めず、これは精神症状特有の病態形成に関与すると考えられる<sup>6)</sup>。このように、CNS ループスの病態形成においては、中枢神経内での免疫グロブリンやサイトカインの産生に反映される免疫異常が深く関与していることが明らかになっているが、各病型特有の異常については未だ不明な点が多く残されている。

髄液中の IL-6、IFN- $\alpha$  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<sup>6)</sup>。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)<sup>7)</sup>。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。

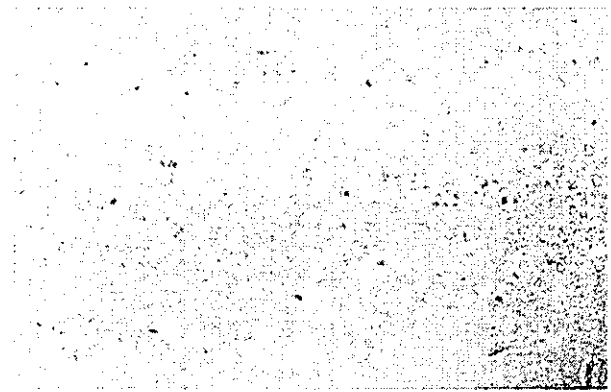
### 2) 血清中の自己抗体 — 抗リボソーム P 抗体 (抗 P 抗体)

#### 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<sup>8)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>10)</sup>。

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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>、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<sup>12)</sup>。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<sup>10,13)</sup>、本邦での検討例による陽性率が 28-40% と高い傾向があり<sup>9,14,15)</sup>、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<sup>16)</sup>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<sup>17)</sup>。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<sup>16)</sup>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<sup>18)</sup>。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)<sup>15)</sup>。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<sup>19)</sup>。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

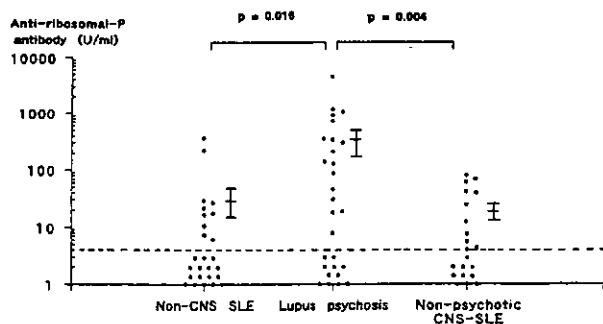


図 2 全身性エリテマトーデスにおける血清抗リボソーム P 抗体：  
ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群に比し、血清中抗リボソーム P 抗体の有意な上昇がみられた。(文献 15) を改変)

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<sup>20)</sup>。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<sup>20)</sup>。

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<sup>21)</sup>。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)<sup>22)</sup>。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<sup>22)</sup>。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 患者では中枢神

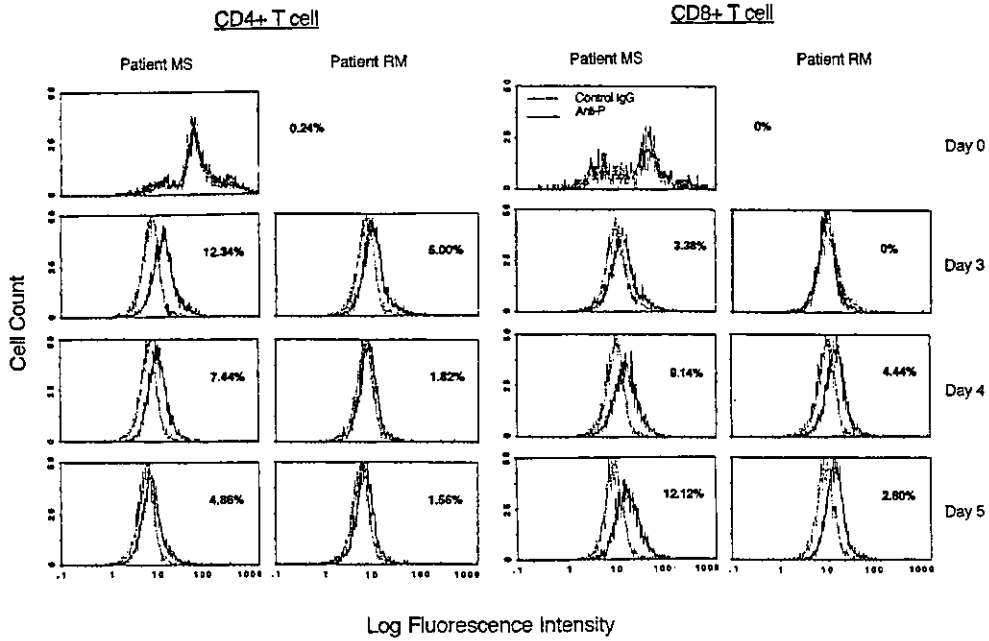


図3 ヒト末梢血 CD4+ T細胞および CD8+ T細胞表面上のリボソーム P エピトープの発現：  
CD4+ T細胞および CD8+ T細胞いずれにおいても、固相化抗 CD3 抗体刺激によりその表面上にリボソーム P エピトープの発現が誘導された。(文献 22)より引用)

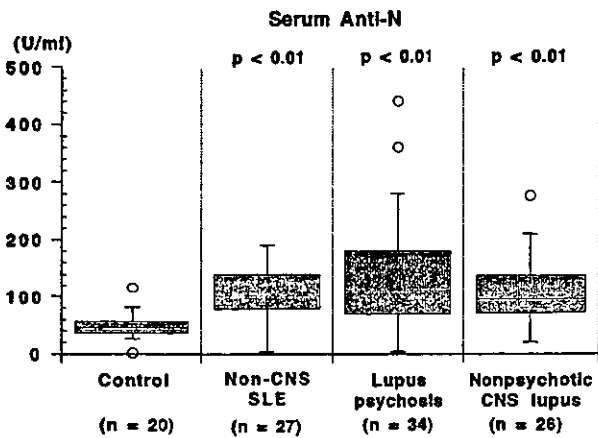


図4 全身性エリテマトーデスにおける血清抗神経細胞抗体：  
血清中抗神経細胞抗体は各種中枢神経症状の有無に拘らず、SLE 患者で上昇していた(文献 19)を改変)

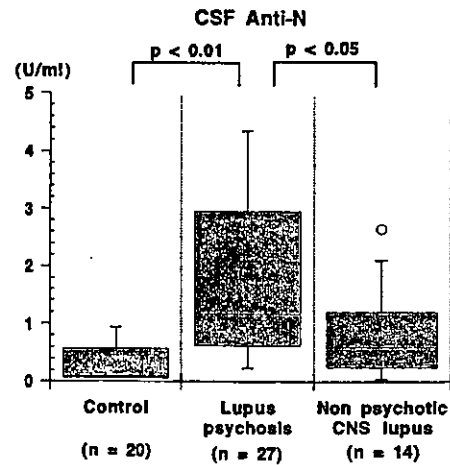


図5 ループス精神病患者における髄液抗神経細胞抗体：  
ループス精神病 (lupus psychosis) においては他群に比し、髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。(文献 19)を改変)

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<sup>23)</sup>、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)<sup>19)</sup>。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- $\alpha$ 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<sup>24)</sup>。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<sup>24)</sup>。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<sup>25)</sup>。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 においては多彩な神経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)<sup>26)</sup>

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<sup>27)</sup>。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)<sup>26)</sup>

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, myclonus, ataxia, dysarthria	<u>Cbr &amp; 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 &amp; Bs atrophy</u>
50 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Bs atrophy</u>
53 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Cbr &amp; Bs atrophy</u>
37 M	dementia, ataxia, dysarthria	<u>Cbr &amp; 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<sup>26)</sup>。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、神経症状のないパーचे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 のパーचे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<sup>27)</sup>。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<sup>27)</sup>。

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<sup>28)</sup>。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)<sup>29)</sup>。このように、神経パーचे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される。



図 6 神経パーचेット病患者の脳組織所見(1) (H & E 染色, 原倍率 25 倍)

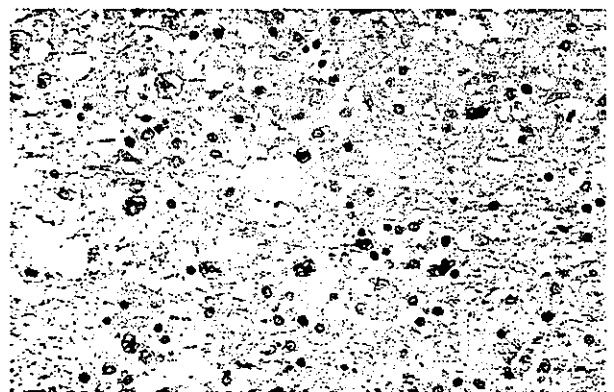


図 7 神経パーचेット病患者の脳組織所見(2) (Tunnel 染色, 原倍率 50 倍)

### 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<sup>30,31)</sup>. 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<sup>30)</sup>. 一方, 24 例中 11 例の患者は Wegener 肉芽腫症であった<sup>30,31)</sup>. 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<sup>30,31)</sup>. 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<sup>30)</sup>.

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<sup>30)</sup>. 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<sup>30,31)</sup>. 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<sup>30,31)</sup>. 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 antiribosomal 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. 神経パ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.