

Table 3. Summary results of additional analyses that included published studies from database searches\*

Comparison	No. of studies	No. of subjects	Weighted sensitivity (95% CI)	Weighted specificity (95% CI)
NPSLE versus non-NPSLE	32	2,861	0.28 (0.22–0.35)	0.80 (0.75–0.85)
Psychosis and/or mood disorder versus non-NPSLE	25	1,909	0.42 (0.30–0.53)	0.81 (0.76–0.85)
Patients with psychosis and/or mood disorder versus all other lupus patients	31	3,309	0.41 (0.31–0.52)	0.81 (0.77–0.85)
Active NPSLE versus non-NPSLE	10	1,025	0.34 (0.27–0.43)	0.82 (0.74–0.87)

\* Data from the studies shown in Table 1 as well as from additional studies retrieved from a search of the Medline, EMBase, and Cochrane databases are included. Weighted sensitivity and specificity were determined according to the random-effects model. Between-study heterogeneity was statistically significant for all comparisons ( $P < 0.01$ ). 95% CI = 95% confidence interval; NPSLE = neuropsychiatric systemic lupus erythematosus.

P antibodies was largely unaffected in all other comparisons (data not shown).

### DISCUSSION

This meta-analysis demonstrated with large-scale evidence that the value of anti-P antibody testing for the diagnosis of NPSLE overall or for particular disease phenotypes is negligible. No large differences in diagnostic performance with ELISA measurements or with Western blotting were discerned. Serum anti-P antibodies are detected by ELISA in less than one-third of patients with NPSLE, while 15–25% of lupus patients without neuropsychiatric involvement have this auto-antibody specificity. Testing for anti-P antibody is not useful in excluding disease-mediated psychosis or mood disorder with enough certainty, since more than 60% of cases are false negative. Also, a false-positive rate of ~20% militates against the dependence on this laboratory test for diagnosing psychiatric disorders in lupus patients.

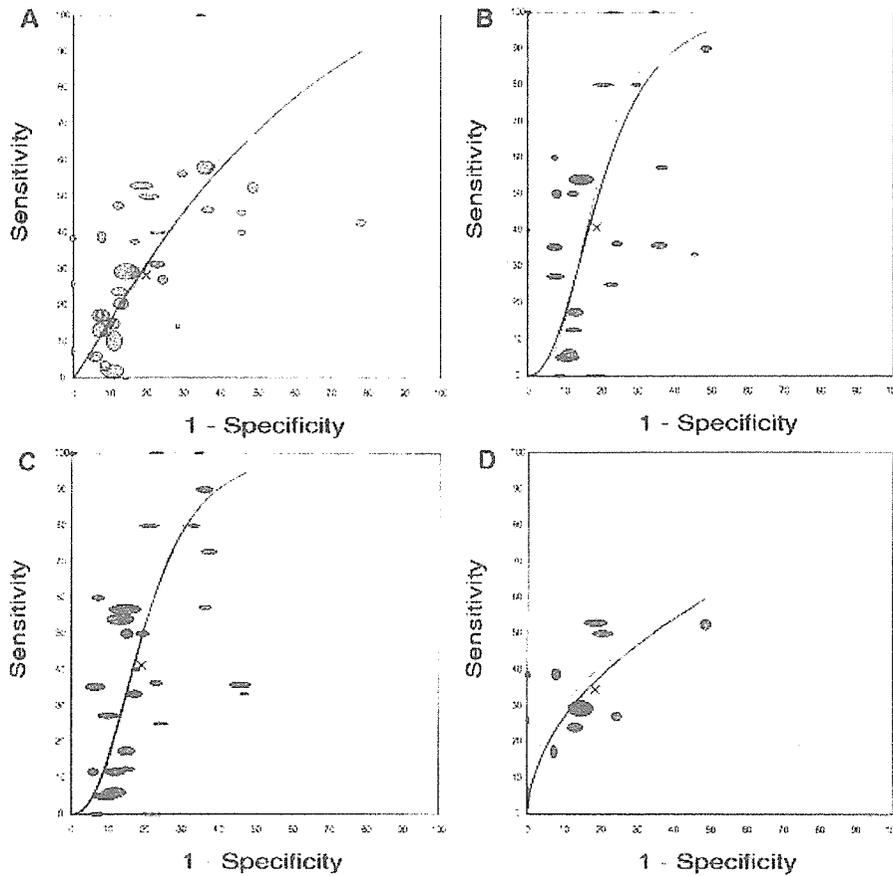
Whereas nearly all studies suggested poor diagnostic performance, the exact test performance varied substantially. Variability beyond chance could be attributed to ethnic differences in the study patients, the clinical setting, the type of assay used, differences in test thresholds, and differences in therapy at the time of testing. Anti-P antibodies were more prevalent in Asian patients with lupus than among those of other racial ancestries. This finding is consistent with the observation that their production is influenced by certain class II major histocompatibility complex alleles (8). Despite the use of uniform criteria for defining neuropsychiatric disease, the prevalence of NPSLE differed across centers. This difference probably reflects varying referral patterns at the research sites, as well as varying practice

patterns for performing anti-P antibody testing in lupus patients with possible NPSLE syndromes.

The immunoassays used for anti-P antibody determination often differed in terms of the antigenic source, the conditions of protein extraction and denaturation, the nature of the coating antigen, and the carrier proteins and coupling agents used for binding antigen to the plate. The selected cutoff value designating a positive result in enzyme immunoassays could also affect the sensitivity and specificity. Nevertheless, a standardization of anti-P antibody testing is essential to avoiding technical or analytical differences among centers. Treatment with immunosuppressive drugs at the time of testing might influence the antibody response and, therefore, could also account for the discrepancies in test performance. Heterogeneity stemming from all these sources is probably unavoidable, and it reflects actual clinical practice.

Our analysis addressed heterogeneity by using a random-effects model that incorporated the uncertainty arising from between-study differences. SROC curves, which correct for variation due to differences in test thresholds across studies, were also consistent with the independently weighted estimates, and accordingly, the results of the meta-analysis should be generalizable to diverse settings.

Specific design flaws of primary studies of diagnostic tests including lack of blinding, use of different reference tests according to the results of the experimental test, and insufficient description of the population under study can lead to biased, usually optimistic estimates of diagnostic accuracy (48). Our study had the methodologic advantage of using data from adequately described lupus cohorts in which a consistent application of standardized definitions of NPSLE syndromes, and



**Figure 3.** Summary receiver operating characteristic curves for the performance of antibodies to ribosomal P proteins in the diagnosis of various forms of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Results are from sensitivity analyses that included additional published data. Each ellipse corresponds to a study estimate of sensitivity and specificity; the area of each ellipse is proportional to the study size. Thin lines indicate nonweighted analyses; thick lines indicate weighted analyses. Shaded rectangles mark the 95% confidence intervals of the pooled sensitivity and pooled specificity obtained by random-effects calculations. × indicates exact estimates. **A**, NPSLE overall versus non-NPSLE. **B**, Psychosis and/or mood disorder versus non-NPSLE. **C**, Patients with psychosis and/or mood disorder versus all other lupus patients. **D**, Active NPSLE versus non-NPSLE.

blinded interpretation of both the test results and the reference standard was ensured in most cases. In addition, the overall estimates did not materially change after we excluded the few studies that did not specify blinding or did not use the ACR case definitions for NPSLE.

We should acknowledge that the ACR criteria may not be a perfect reference standard for assessing the presence or absence of NPSLE syndromes in lupus patients. In fact, this classification system has been

criticized for some lack of specificity; disorders such as headache, anxiety, mild cognitive dysfunction, mild depression, and polyneuropathy without electrophysiologic confirmation may not truly be NPSLE syndromes (1,49). Nevertheless, until revised criteria (49,50) are accepted and validated, the ACR case definitions constitute the best available tool with which to categorize neuropsychiatric events in SLE (4,51).

Another limitation of the study is that patients having both diffuse and focal NPSLE events were clas-

sified according to the predominant disorder. Such complex presentations might reflect a multifactorial pathogenic etiology with overlapping mechanisms (2,3,6), and therefore, we cannot completely exclude the possibility that some of these patients may have been misclassified. Nevertheless, this limitation is unlikely to have significantly affected the estimated performance, since anti-P antibodies had poor discriminating ability for all disease subtypes. Another possibility is that some patients who tested positive for anti-P antibodies could have been misclassified as non-NPSLE patients, because the disease phenotype may not have had adequate time to express itself. This seems implausible, since nervous system involvement occurs within the first 2 years of disease onset in most patients and rarely presents late (52). The median disease duration in the study population was 7.3 years. A further explanation for anti-P positivity in patients without neuropsychiatric involvement could be the presence of other manifestations that have been linked with these antibodies, such as liver or renal disease, but here, the evidence is far sparser than for NPSLE (53-56). Titers may also fluctuate with the course of the disease (53,55), making the appraisal of a positive or negative result even more difficult. Finally, the diagnostic ability of anti-P antibody in the cerebrospinal fluid needs further study, although it seems to be even more limited than the ability of serum autoantibodies to detect NPSLE (6,16,26,27).

The overall sensitivity of anti-P antibodies for identifying lupus patients with disease-associated psychosis, mood disorder, or both was slightly improved when further published studies were included in the analyses. However, these estimates have widely overlapping confidence intervals with those obtained from the collaborative meta-analysis. Yet, methodologic weaknesses frequently encountered in the relevant reports, such as the use of less strict definitions of psychiatric disorders and the lack of blinding during test or reference standard interpretation, might well have led to inflated sensitivity estimates.

Although the extent of publication bias in diagnostic studies is unknown, we should be aware that studies that failed to show a diagnostic value for anti-P antibodies may have remained unpublished. If this is so, the true diagnostic performance of anti-P antibodies may be even worse than what was demonstrated in this analysis.

There is increasing interest in synthesizing diagnostic information on tests used in autoimmune diseases (57-59). Based on the categorization standards adopted

in meta-analyses conducted by the ACR Ad Hoc Committee on Immunologic Testing, the diagnostic performance of anti-P antibodies would be rated as "not useful" for most of the comparisons that we examined, since the observed sensitivity and specificity estimates would correspond to a positive likelihood of ratio  $<2$  and a negative likelihood ratio of  $>0.5$ . Previous meta-analyses (57-59) have been based on published data, whereas in our meta-analysis, we made an effort to include the primary investigators and to obtain additional unpublished and prospectively accrued data. It is important to encourage such collaborations in an attempt to obtain large-scale unbiased evidence in the field.

In conclusion, anti-P antibody testing has negligible diagnostic utility for NPSLE overall or for particular neuropsychiatric presentations of SLE. A consortium approach with synthesis of standardized data through a comprehensive meta-analysis may offer a powerful method by which to rigorously evaluate diagnostic tests in SLE. Such an approach could limit health care costs by preventing unnecessary testing.

#### ACKNOWLEDGMENTS

We acknowledge the contributions of the other investigators of the collaborating study teams involved in this project, as follows: Borut Bozic, PhD, and Blaz Rozman, MD, University Medical Centre, Ljubljana, Slovenia; Nuray Gurel Polat, PhD, and Bahar Artim Esen, MD, Istanbul Medical Faculty, Istanbul University, Turkey; Eric Chan, MD, Queen Mary Hospital, Hong Kong, SAR, China; Takashi Sawada, MD, Teikyo University School of Medicine, Tokyo, Japan; and Veronica Bellomio, MD, Eleonora Lucero, MD, Alberto Berman, MD, and Silvia Presti, MD, School of Medicine, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina.

#### REFERENCES

1. Hanly JG, McCurdy G, Fougere L, Douglas JA, Thompson K. Neuropsychiatric events in systemic lupus erythematosus: attribution and clinical significance. *J Rheumatol* 2004;31:2156-62.
2. Hermosillo-Romo D, Brey RL. Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:229-44.
3. West SG. Neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20:129-58.
4. Karassa FB, Ioannidis JP, Boki KA, Touloumi G, Argyropoulou MI, Strigaris KA, et al. Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 2000;109:628-34.
5. Rood MJ, Breedveld FC, Huizinga TW. The accuracy of diagnosing neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in a series of 49 hospitalized patients. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:55-61.
6. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric

- lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. *Am J Med* 1995;99:153-63.
7. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 1999;42:599-608.
  8. Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, Georgescu L, Elkon KB. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: frequencies in different ethnic groups and clinical and immunogenetic associations. *Arthritis Rheum* 1996;39:1833-9.
  9. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, Skelly S, Weissbach H, Brot N, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987;317:265-71.
  10. Chan EY, Ko OK, Lawton JW, Lau CS. The use of anti-ribosomal P antibodies in the diagnosis of cerebral lupus: superiority of western blotting over enzyme-linked immunosorbent assay. *Hong Kong Med J* 1998;4:145-50.
  11. Conti F, Alessandri C, Bompane D, Bombardieri M, Spinelli FR, Rusconi AC, et al. Autoantibody profile in systemic lupus erythematosus with psychiatric manifestations: a role for anti-endothelial-cell antibodies. *Arthritis Res Ther* 2004;6:R366-72.
  12. Corres Gonzalez JM, Rodriguez Hernandez C, Zea Mendoza AC, Sequi Navarro J, Sanchidrian Fernandez I. Anti-ribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rev Clin Esp* 1995;195:16-21.
  13. Gerli R, Caponi L, Tincani A, Scorza R, Sabbadini MG, Danieli MG, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41:1357-66.
  14. Hoffman IE, Peene I, Meheus L, Huizinga TW, Cebecauer L, Isenberg D, et al. Specific antinuclear antibodies are associated with clinical features in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1155-8.
  15. Isenberg DA, Garton M, Reichlin MW, Reichlin M. Long-term follow-up of autoantibody profiles in black female lupus patients and clinical comparison with Caucasian and Asian patients. *Br J Rheumatol* 1997;36:229-33.
  16. Isshi K, Hirohata S. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1483-90.
  17. Johanet C, Andre C, Sibilla J, Baquay A, Oksman F, San Marco M, et al, and the Study Group on Autoimmunity (GEAI). Clinical significance of antiribosomal antibodies. *Rev Med Interne* 2000;21:510-6.
  18. Jonsen A, Bengtsson AA, Nived O, Ryberg B, Truedsson L, Ronnblom L, et al. The heterogeneity of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus is reflected in lack of association with cerebrospinal fluid cytokine profiles. *Lupus* 2003;12:846-50.
  19. Kao CH, Ho YJ, Lan JL, Changlai SP, Liao KK, Chieng PU. Discrepancy between regional cerebral blood flow and glucose metabolism of the brain in systemic lupus erythematosus patients with normal brain magnetic resonance imaging findings. *Arthritis Rheum* 1999;42:61-8.
  20. Mahler M, Kessenbrock K, Raats J, Williams R, Fritzier MJ, Bluthner M. Characterization of the human autoimmune response to the major C-terminal epitope of the ribosomal P proteins. *J Mol Med* 2003;81:194-204.
  21. Massardo L, Burgos P, Martinez ME, Perez R, Calvo M, Barros J, et al. Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus* 2002;11:379-83.
  22. Nojima Y, Minota S, Yamada A, Takaku F, Aotsuka S, Yokohari R. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1053-5.
  23. Press J, Palayew K, Luxer RM, Elkon K, Eddy A, Rakoff D, et al. Antiribosomal P antibodies in pediatric patients with systemic lupus erythematosus and psychosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:671-6.
  24. Sanna G, Piga M, Terryberry JW, Peltz MT, Giagheddu S, Satta L, et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: cerebral imaging and serological profile in patients with and without overt neuropsychiatric manifestations. *Lupus* 2000;9:573-83.
  25. Sato T, Uchiyama T, Ozawa T, Kikuchi M, Nakano M, Kominami R, et al. Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J Rheumatol* 1991;18:1681-4.
  26. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, Blodgett JK, Allen LG, Cheronis JC, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991;90:54-62.
  27. Teh LS, Bedwell AE, Isenberg DA, Gordon C, Emery P, Charles PJ, et al. Antibodies to protein P in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992;51:489-94.
  28. Teh LS, Hay EM, Amos N, Black D, Huddy A, Creed F, et al. Anti-P antibodies are associated with psychiatric and focal cerebral disorders in patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:287-90.
  29. Teh LS, Lee MK, Wang F, Manivasagar M, Charles PJ, Nicholson GD, et al. Antiribosomal P protein antibodies in different populations of patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993;32:663-5.
  30. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, Boki KA, Sakarellos-Daitsiotis M, Sakarellos C, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59:99-104.
  31. Van Dam A, Nossent H, de Jong J, Meilof J, ter Borg EJ, Swaak T, et al. Diagnostic value of antibodies against ribosomal phosphoproteins: a cross sectional and longitudinal study. *J Rheumatol* 1991;18:1026-34.
  32. Weiner SM, Otte A, Schumacher M, Klein R, Gutfleisch J, Brink I, et al. Diagnosis and monitoring of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: value of F-18 fluorodeoxyglucose PET. *Ann Rheum Dis* 2000;59:377-85.
  33. Williams RC Jr, Sugiyama K, Tan EM. Antibodies to microtubule-associated protein 2 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2004;50:1239-47.
  34. Yalaoui S, Gorgi Y, Hajri R, Goucha R, Chaabouni L, Kooli C, et al. Autoantibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Joint Bone Spine* 2002;69:173-6.
  35. Yoshio T, Masuyama J, Ikeda M, Tamai K, Hachiya T, Emori T, et al. Quantification of antiribosomal P0 protein antibodies by ELISA with recombinant P0 fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995;22:1681-7.
  36. Elkon K, Skelly S, Parnassa A, Moller W, Danho W, Weissbach H, et al. Identification and chemical synthesis of a ribosomal protein antigenic determinant in systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:7419-23.
  37. Ghirardello A, Caponi L, Franceschini F, Zampieri S, Quinzanini M, Bendo R, et al. Diagnostic tests for antiribosomal P protein antibodies: a comparative evaluation of immunoblotting and ELISA assays. *J Autoimmun* 2002;19:71-7.
  38. Mahler M, Kessenbrock K, Raats J, Fritzier MJ. Technical and clinical evaluation of anti-ribosomal P protein immunoassays. *J Clin Lab Anal* 2004;18:215-23.
  39. Rayno K, Reichlin M. Evaluation of assays for the detection of autoantibodies to the ribosomal P proteins. *Clin Immunol* 2000;95:99-103.

40. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271-7.
41. Owens DK, Holodny M, Garber AM, Scott J, Sonnad S, Moses L, et al. Polymerase chain reaction for the diagnosis of HIV infection in adults: a meta-analysis with recommendations for clinical practice and study design. *Ann Intern Med* 1996;124:803-15.
42. Ioannidis JP. The value of meta-analysis in rheumatology research. *Autoimmun Rev* 2004;3 Suppl 1:S57-9.
43. Fleiss JL. The statistical basis of meta-analysis. *Stat Methods Med Res* 1993;2:121-45.
44. Mantel N, Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J Natl Cancer Inst* 1959;22:719-48.
45. Littenberg B, Moses LE. Estimating diagnostic accuracy from multiple conflicting reports: a new meta-analytic method. *Med Decis Making* 1993;13:313-21.
46. Moses LE, Shapiro D, Littenberg B. Combining independent studies of a diagnostic test into a summary ROC curve: data-analytic approaches and some additional considerations. *Stat Med* 1993;12:1293-316.
47. Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol* 1995;48:119-30.
48. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, Bossel GJ, Prins MH, van der Meulen JH, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA* 1999;282:1061-6.
49. Ainala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. *Arthritis Rheum* 2001;45:419-23.
50. Hanly JG. ACR classification criteria for systemic lupus erythematosus: limitations and revisions to neuropsychiatric variables. *Lupus* 2004;13:861-4.
51. Afeltra A, Garzia P, Mitterhofer AP, Vadacca M, Galluzzo S, del Porto F, et al. Neuropsychiatric lupus syndromes: relationship with antiphospholipid antibodies. *Neurology* 2003;61:108-10.
52. Kovacs JA, Urowitz MB, Gladman DD. Dilemmas in neuropsychiatric lupus. *Rheum Dis Clin North Am* 1993;19:795-814.
53. Chindalore V, Neus B, Reichlin M. The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1998;87:292-6.
54. Hulsey M, Goldstein R, Scully L, Surbeck W, Reichlin M. Anti-ribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;74:252-6.
55. Reichlin M, Broyles TF, Hubscher O, James J, Lehman TA, Palermo R, et al. Prevalence of autoantibodies to ribosomal P proteins in juvenile-onset systemic lupus erythematosus compared with the adult disease. *Arthritis Rheum* 1999;42:69-75.
56. Arnett FC, Reichlin M. Lupus hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995;99:465-72.
57. Kavanaugh AF, Solomon DH, and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 2002;47:546-55.
58. Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 2002;47:434-44.
59. Benito-Garcia E, Schur PH, Lahita R, and the American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Immunologic Testing Guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-Sm and anti-RNP antibody tests. *Arthritis Rheum* 2004;51:1030-44.

# Medical Practice

2006 vol. 23 no. 4 別冊

中枢神経病変

廣畑俊成

東京 文光堂 本郷

## 中枢神経病変

廣畑俊成

帝京大学医学部内科/ひろはた・しゅんせい

### 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。特に全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE) および Behçet 病における中枢神経病変は、おのこの central nervous system (CNS) ループス、神経 Behçet 病と呼ばれており、頻度も高く、臨床上重要な病態である<sup>1)</sup>。本稿においては、SLE, Behçet 病を中心として、おのこの中枢神経病変の臨床的特徴とその診断と治療について概説してみたい。

### SLE ●

#### 1. 中枢神経病変の臨床的特徴

##### a. 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)とけいれんである<sup>1)</sup>。1999年にアメリカリウマチ学会 American College of Rheumatology (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/neuropsychological syndromes の二つに分け、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 の中枢神経病変の病態解明の上でも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。本稿では、SLE における中枢神経病変を総称して CNS ループスと記載し、精神症状は diffuse NP-SLE と、局所神経症状は focal NP-SLE と呼ぶこととする。

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
<u>neurologic syndromes</u>
aseptic meningitis
cerebrovascular disease
demyelinating syndrome
headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
movement disorder (chorea)
myelopathy
seizure disorders
<u>diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes</u>
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

(文献2)を一部改変)

(<http://www.rheumatology.org/publications/ar/1999/aprilappendix.asp?aud=mem>)

##### b. 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 diffuse NP-SLE 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 dif-

- diffuse NP-SLE の活動性は全身の疾患活動性とは相関しない。
- CSF Ig index や髄液 IL-6・IFN- $\alpha$  は CNS ループスで上昇する。  
髄液 IL-6 (カットオフ 4.3 pg/ml) は diffuse NP-SLE の診断上有用である。

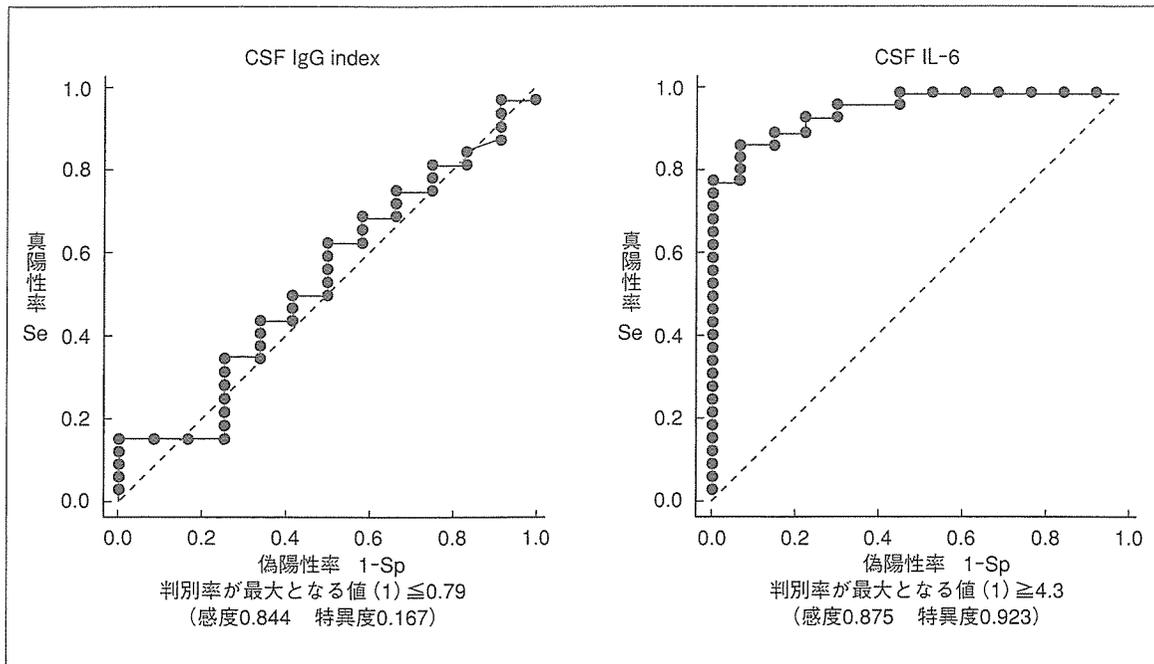


図1 CSF IgG index および CSF IL-6 とループス精神病(diffuse NP-SLE)  
(文献3)より引用)

diffuse NP-SLE 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<sup>1)</sup>。さらに、CN diffuse NP-SLE 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>1)</sup>を念頭においておかないと、diffuse NP-SLE 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診断

### a. CSF Ig index, 髄液中サイトカイン

SLE 患者に中枢神経病変を生じた場合、それが SLE に起因するものか否かの判断には苦慮する場合が少なくない。一方、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果たすことが明らかにされている。例

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 や IFN- $\alpha$  は、CNS ループスの患者において上昇することが明らかにされている<sup>1)</sup>。しかし、これらの指標が必ずしも CNS ループスの診断に有用であるかについては十分検討されていなかった。われわれは、多施設共同の後向き研究により、SLE により精神症状をきたしたと考えられる患者 (diffuse NP-SLE) と SLE 以外の原因による精神症状をきたした患者について CSF IgG index や髄液 IL-6 がその診断に役立つかを検討した。その結果、図1に示すように、CSF IgG index は SLE に起因する精神病の診断には有用性がないが、髄液 IL-6 はカットオフ値を 4.3 pg/ml とした場合、感度 87.5%、特異度 92.3% となり、診

- 抗 P 抗体は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様 SLE に特異性が高い。
- 抗 P 抗体は、diffuse NP-SLE の患者でも、髄液にはほとんど検出されない。
- diffuse NP-SLE の髄液中では抗神経細胞抗体が上昇する。

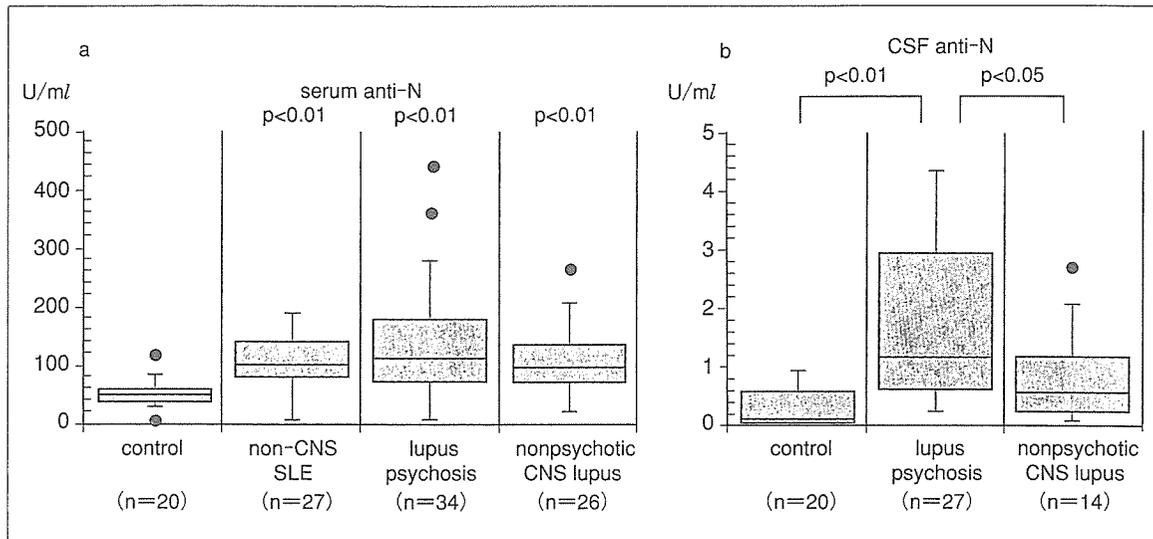


図2 全身性エリテマトーデスの抗神経細胞抗体

a 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かかわらず、SLE 患者で上昇していた。b ループス精神病患者における髄液抗神経細胞抗体：diffuse NP-SLE (lupus psychosis)において他群に比し、髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。

lupus psychosis = diffuse NP-SLE, non psychotic CNS lupus = focal NP-SLE (文献 4) を改変

断上有用であることが示唆された<sup>3)</sup>。この結果は、多施設前向き試験でもその有用性が確認されたが、髄液 IL-6 はあくまで非特異的のマーカであることから、脳血管障害や感染症の除外が必要であるという短所を有している。

#### b. 自己抗体—抗リボソーム P 抗体 (抗 P 抗体)

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>4)</sup>。したがって、抗 P 抗体の出現は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様に、SLE に特異的であると考えられる。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>4)</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、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。

抗 P 抗体は diffuse NP-SLE の約 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。したがって、血清抗 P 抗体は、diffuse NP-SLE の診断においては、感度・特異度ともに低く有用性は高くはない。一方、抗 P 抗体は diffuse NP-SLE の患者であっても髄液中ではほとんど検出されない<sup>4)</sup>。したがって、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れる。

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。しかし、図 2a に示すように血清中の抗神経細胞抗体は SLE 患者では中枢神経障害の有無にかかわらず上昇しており診断には有

- diffuse NP-SLE 治療の基本は副腎皮質ステロイドである。
- NB は臨床的に急性型と慢性進行型に分けられる。
- cyclosporin A は NB 様の症状を誘発する。

用ではない。一方、diffuse NP-SLE 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(図 2b)<sup>4)</sup>。

この diffuse NP-SLE 患者にみ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まだ明らかにされていない。最近 Diamond らのグループは、SLE でみられる抗 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>1)</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>1)</sup>。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。

#### c. CNS ループスの治療

diffuse NP-SLE 治療の基本は副腎皮質ステロイドである。cyclophosphamide (パルス療法)や azathioprine の併用が行われることもある。最近、rituximab の有用性も症例報告レベルで示されている。focal NP-SLE については、おのおの症状ごとに対症療法が中心となるが、副腎皮質ステロイドの必要な場合も少なくない。

### Behçet 病●

#### 1. Behçet 病の中樞神経病変の臨床的特徴

##### a. 一般的特徴

Behçet 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 Behçet 病(NB)と呼ぶことが多い。NB は臨床的に急性型と慢性進行型に分けられる<sup>5)</sup>。

##### b. 急性型 NB の診断と治療

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<sup>5)</sup>。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異なっている<sup>5)</sup>。急性型 NB の治療の主体は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行うことが重要である。

Behçet 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。

##### c. 慢性進行型 NB の診断と治療

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>5)</sup>。この臨床的特徴は、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。MRI では局所の T2 high intensity lesion は必ずしも認められず、大脳・小脳および脳幹の萎縮を認めることが多い。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>5)</sup>。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>5)</sup>。慢性進行型 NB の診断上、この髄液 IL-6 の持続的な上昇はきわめて重要である。

慢性進行型 NB では髄液 IL-6 が持続性高値を示す(20 pg/ml 以上).

慢性進行型 NB に対してはステロイドや cyclophosphamide は無効である.  
methotrexate 少量パルス療法が慢性型 NB には有効である.

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 の少量パルス療法が慢性進行型 NB に対して有用であることを確認している<sup>5)</sup>. 近年, NB に対しての infliximab の有用性も報告されており, 今後検討してゆく必要があろう.

#### 文 献

- 1) 廣畑俊成: 膠原病の難治性病態—中枢神経病変. 日本臨床免疫学会誌 27: 109-117, 2004
- 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) 橋本博史: ループス精神病の分類基準. 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究. 平成 14~16 年度総合研究報告書, 厚生労働省, p.29-33, 2005
- 4) 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
- 5) 廣畑俊成: 神経ペーチェット病の病態. 臨床神経 41: 1147-1149, 2001

## 856 語の基本語をもとに熟語・関連語・語源などから 医学英語の主要な(プライマリー)用語をマスター!

これから医学英語を学ぼうとする方にとって, 最初の(プライマリー)辞典として最適!!

カナ発音付き

# プライマリー臨床英語辞典

関連語と語源でおぼえる 1 万語

好評  
発売中!



A6判・556頁/定価 2,940円 (本体2,800円+税5%)

編集◎小林充尚 | 防衛医科大学校名誉教授  
日本医学英語教育学会名誉理事

- ❖ 医学英語の骨格ともいえる「基本中の基本語」865語を厳選(カナ発音付き).
- ❖ 基本語とその代表的な熟語, 用例, 語源, 類語や反語, また重要関連語とその熟語, 用例を掲載.
- ❖ 付録として解剖図, 解剖用語, 薬剤名, 専門科名を収録し(カナ発音付き), 主要な語源を一覧にまとめ, 実例・用例を示した.
- ❖ さらに英和索引・和英索引を付けて, 読者の便を図った(合計約1万語を掲載).
- ❖ これから医学英語を学ぼうとする方, 医学英語を身につけたい方に最適な, ハンディな英語辞典.

文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

## はじめに

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の増殖による進行性の骨・軟骨破壊を主徴とする原因不明の炎症性疾患である。増殖した滑膜は軟骨・骨に侵入しパンナスとなってこれらを破壊してゆく。関節滑膜を構成する主要な細胞としては、マクロファージ様の A 型滑膜細胞 (M 型滑膜細胞) と線維芽細胞様の B 型滑膜細胞 (F 型滑膜細胞) が存在することが知られている<sup>1)</sup>。これまで、このような滑膜増殖は関節滑膜局所に存在する滑膜細胞の異常増殖に起因すると考えられてきた。しかし、近年になって、A 型滑膜細胞は骨髄に由来する可能性が示唆されているが<sup>2)</sup>、B 型滑膜細胞の由来については未だ明らかにされていない。本稿については、これまでわれわれが明らかにしてきた RA の骨髄の異常について述べるとともに、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの線維芽細胞様細胞の分化能の亢進についても触れてみたい。

## 1. A 型滑膜細胞と骨髄

A 型滑膜細胞がライソゾームを多く含むのに対し、B 型滑膜細胞は小胞体に富んでいる (図 1)。図 1 に示すように A 型滑膜細胞は apoptosis に陥った細胞を貪食し、リンパ球と接触して抗原提示しているように見受けられる。この所見は、A 型滑膜細胞が抗原提示能を有することを示している<sup>3)</sup>。

A 型滑膜細胞は、骨髄から産生された単球系細胞が体循環を介して局所に recruit されたものであると考えられる。この点においては、動物の実験関節炎モデルにおいては骨髄と関節腔を結ぶ canal を通じて細胞が侵入する経路も確認されているが<sup>4)</sup>、ヒトでは未だ証明されていない。一方、RA 骨髄からは、A 型滑膜細胞の前駆細胞への分化が亢進しており、これが滑膜増殖に寄与しているものと考えられる<sup>5)</sup>。事実、電子顕微鏡像上も、RA においては滑膜に単球系細胞が入り込む像が認められる。

## 2. B 型滑膜細胞と骨髄

RA の関節滑膜の線維芽細胞様の B 型滑膜細胞の由来については未だ意見の一致をみていない<sup>6)</sup>。しかしながら、A 型滑膜細胞と同様に B 型滑膜細胞も骨髄に由来する可能性が十分考えられる。そこで、われわれは RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞から B 型滑膜細胞様細胞が誘導できるかについて検討を行った。変形性関節症 (OA) 患者の骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞を stem cell factor (SCF) + granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) の存在下に培養を行い、そこに IL-4 あるいは TNF- $\alpha$  を添加したところ、TNF- $\alpha$  の存在下にやや線維芽細胞様細胞が多くなる傾向がみられた (図 2A)<sup>7)</sup>。一方、IL-4 を添加した場合は、すべての細胞は円形の細胞となり、cluster を形成し、さらに

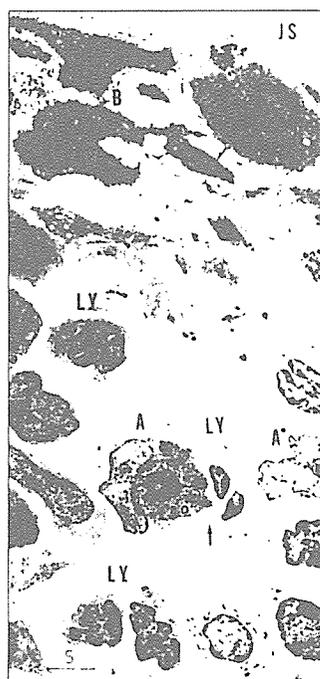
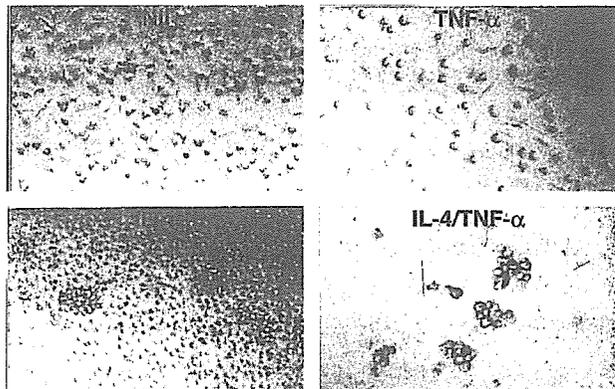


図 1 関節リウマチ滑膜細胞の電子顕微鏡像：A 型 (M 型) 滑膜細胞と B 型 (F 型) 滑膜細胞  
LY：リンパ球、APO：apoptosis、JS：関節腔。スケールは 5  $\mu$ m を示す。〔文献 3) を改変〕

A. OA



B. RA

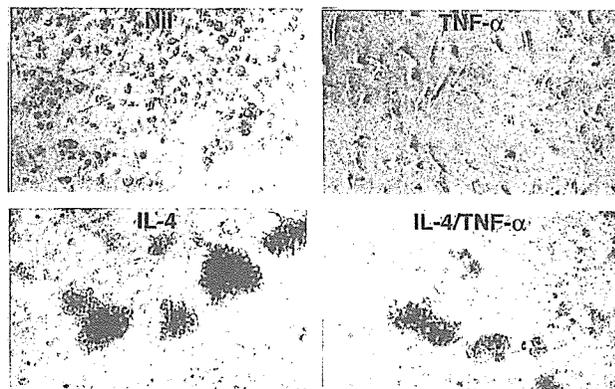


図2 変形性関節症 (OA) (A) および関節リウマチ (RA) (B) 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの各種細胞の分化  
骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞を SCF + GM-CSF の存在下に、各種サイトカインとともに4週間培養したときの形態変化を示す。〔文献7〕を改変

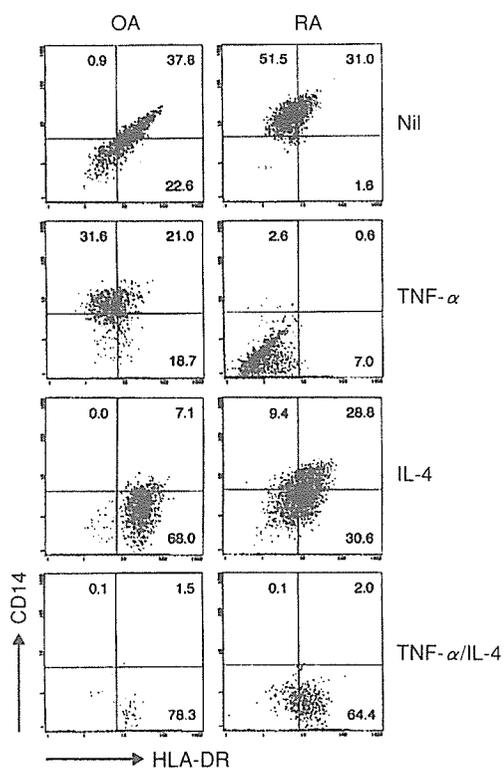


図3 変形性関節症 (OA) および関節リウマチ (RA) 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの各種細胞の分化

骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞を SCF + GM-CSF の存在下に、各種サイトカインとともに4週間培養したときの表面抗原 (CD14, HLA-DR) の変化を示す。〔文献7〕を改変

表 関節リウマチ患者骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの各種細胞の分化

Cytokines	Morphology	OA patients (n=18)		Significance*
		RA patients (n=21)	OA patients (n=18)	
SCF +	M+D	9	13	p > 0.05
GM-CSF	M+D+F	12	5	
	F dominant	0	0	
SCF +	M+D	1	12	p < 0.001
GM-CSF	M+D+F	9	5	
TNF-α	F dominant	11	1	
SCF +	M+D	21	18	p > 0.05
GM-CSF	M+D+F	0	0	
IL-4	F dominant	0	0	

\*Chi-square test for independence [文献7] を一部改変

IL-4 と TNF-α の両者を添加した場合には apoptosis により多くの細胞が死滅する傾向がみられた (図2A)。RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞を同様に培養した際には、IL-4 あるいは IL-4 + TNF-α を添加した場合の形態的变化は、OA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞とほぼ同様であった。

SCF + GM-CSF のみの存在下では RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からは線維芽細胞様細胞への分化がやや多くみられたが、ここに TNF-α を添加するとこの傾向はますます著明となった (図2B)<sup>7)</sup>。Flow cytometry でこれらの培養細胞の表面抗原を検索すると、TNF-α の添加時に、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの線維芽細胞様細胞への分化の亢進に一致して、CD14 抗原、HLA-DR 抗原の発現の著明な低下を認めた (図3)<sup>7)</sup>。IL-4 あるいは IL-4 + TNF-α の添加により CD14 抗原の発現は低下するが、HLA-DR 抗原の発現はむしろ増加し、これは dendritic cell への分化を示唆している。これらの結果をまとめてみると、表に示すように、SCF + GM-CSF + TNF-α の存在下での RA 骨髄 CD34<sup>+</sup> 細胞からの線維芽細胞様細胞への分化は、OA

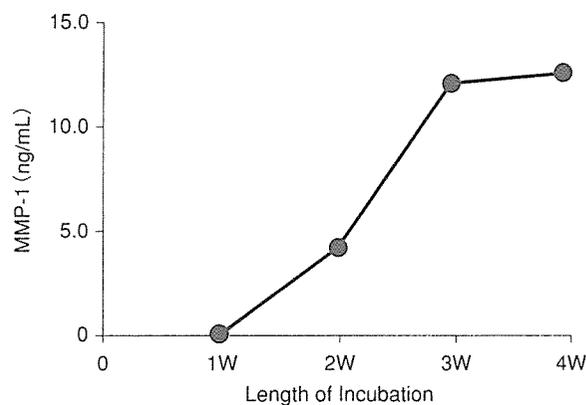
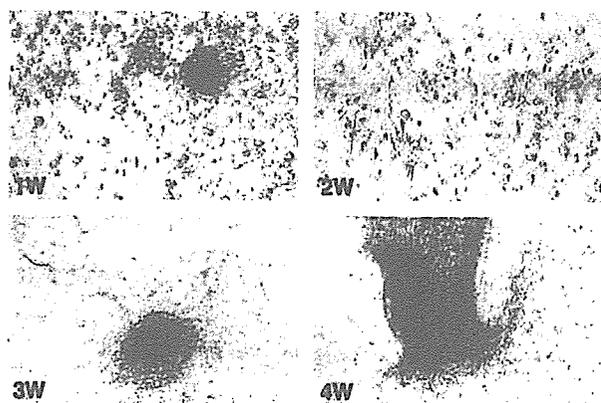


図4 関節リウマチ骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの線維芽細胞様細胞の分化と上清中の MMP-1 濃度の経時変化  
骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞を SCF + GM-CSF + TNF- $\alpha$  の存在下に 4 週間培養した。 [文献 7) を一部改変]

骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比し有意に充進していた。同時に、SCF + GM-CSF + TNF- $\alpha$  で刺激した培養上清中の matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) の産生も、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては OA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比して有意に充進していた。さらに、経時的にみた場合も、線維芽細胞様細胞への分化と並行して、上清中の MMP-1 濃度の上昇がみられた (図 4) <sup>7)</sup>。したがって、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞から分化してくる線維芽細胞様細胞は MMP-1 を産生するという B 型滑膜細胞の性質を有しているものと考えられた。以上より、RA 関節滑膜の B 型滑膜細胞も骨髄に由来する可能性が示唆された。

昨今、抗 TNF- $\alpha$  抗体や可溶性 TNF レセプター-Ig 融合蛋白の RA 治療における有用性が示され、TNF- $\alpha$  が RA の病態形成上きわめて重要な役割を果たすことが確認されている <sup>8)</sup>。上記のわれわれの検討結果は、TNF- $\alpha$  に対する反応性が RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては明らかに OA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞とは異なっていることを端的に示している <sup>7)</sup>。今後、この TNF- $\alpha$  に対する骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞の反応性の異常がいかなる機序によって生じているのかについて検討してゆく必要がある。

#### おわりに

以上、本稿においては RA の骨髄からは A 型滑膜細胞だけでなく、B 型滑膜細胞も産生される可能性の高いことを明らかにした。今後は、骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞

の TNF- $\alpha$  に対する反応性の異常がいかなるメカニズムで生じているのかについて解析することが、RA の病態のみならず病因を解明するうえで重要であると考えられる。

#### 文献

- 1) Kyogoku M, Sawai T, Murakami K, Ito J. Histopathological characteristics of rheumatoid arthritis — as a clue to elucidate its pathogenesis. *Nippon Rinsho* 1992, 50(3): 483-489.
- 2) Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Mononuclear phagocytes and rheumatoid synovitis. Mastermind or workhorse in arthritis? *Arthritis Rheum* 1997, 40(1): 5-18.
- 3) Hirohata S, Hirohata K. Interactions between lymphocytes and type A synoviocytes in rheumatoid synovium. *Lancet* 1994, 344(8930): 1158.
- 4) Nakagawa S, Toritsuka Y, Wakitani S, *et al.* Bone marrow stromal cells contribute to synovial cell proliferation in rats with collagen induced arthritis. *J Rheumatol* 1996, 23(12): 2098-2103.
- 5) Hirohata S, Yanagida T, Itoh K, *et al.* Accelerated generation of CD14<sup>+</sup> monocyte-lineage cells from the bone marrow of rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheum* 1996, 39(5): 836-843.
- 6) Firestein GS. Invasive fibroblast-like synoviocytes in rheumatoid arthritis. Passive responders or transformed aggressors? *Arthritis Rheum* 1996, 39(11): 1781-1790.
- 7) Hirohata S, Yanagida T, Nagai T, *et al.* Induction of fibroblast-like cells from CD34(+) progenitor cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *J Leukoc Biol* 2001, 70(3): 413-421.
- 8) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996, 14: 397-440.

 ライフサイエンス出版

TEL (03) 3664-7900 (代表)

【禁 無断転載・複製】

経時的に明らかに改善しているという結果が得られている。このことは多くの臨床医がおぼろげに認識していることではあるが、かつて一つのコホートの経時変化として信頼できる解析が行われたことはない。現在、多くの切り口による多面的な解析を精力的に実施中であり、RAの日常診療でわれわれが遭遇する多くの疑

問点を解決する資料を提供できるものと信じている。

#### 文献

- 1) 福井次矢. In: EBM・臨床疫学キーワード 150. 医学書院; 2006.
- 2) O'Dell JR. Arthritis Rheum 2002; 46: 283-5.
- 3) Anderson JJ, Wells G, Verhoeven AC, Felson DT.

## suggestion

### 関節リウマチの病態形成における骨髄異常について

#### 1 RAにおける血管新生と骨髄異常

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の増殖による進行性の骨・軟骨破壊を主徴とする原因不明の炎症性疾患である。増殖した滑膜は軟骨・骨に侵入し、パンヌスとなってこれらを破壊してゆく。関節滑膜を構成する主要な細胞としては、マクロファージ様の A 型滑膜細胞 (M 型滑膜細胞) と線維芽細胞様の B 型滑膜細胞 (F 型滑膜細胞) が存在することが知られている<sup>1)</sup>。これまで、このような滑膜増殖は関節滑膜局所に存在する滑膜細胞の異常増殖に起因すると考えられてきた。しかし、近年になって、A 型滑膜細胞は骨髄に由来する可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。一方、RA 関節滑膜においては、すでにその早期より血管新生が存在していることが明らかになっている<sup>3)</sup>。さらに、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの血管内皮細胞への分化能は変形性関節症に比し有意に亢進していることから、これらの異常が関節滑膜の血管新生に関与している可能性も考えられる<sup>4)</sup>。こうした RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの血管内皮細胞の分化の亢進は培養中における TNF- $\alpha$  や VEGF などのサイトカイン産生の亢進に基づくものではなく、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞自体の intrinsic な異常に基づくものと考えられる<sup>4)</sup>。実際、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞は変形性関節症 (OA) 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比し、VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2)/KDR (kinase domain receptor) の mRNA の発現が有意に亢進していることが明らかになった<sup>4)</sup>。

#### 2 RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの B 型滑膜細胞様細胞への分化亢進と NF- $\kappa$ B1 の mRNA の発現の異常

これまでにわれわれは、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞は TNF- $\alpha$  の存在下において、OA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比し効率的に線維芽細胞様細胞に分化することを明らかにした<sup>5)</sup>。この線維芽細胞様細胞はマトリックスメタロプロテアーゼ-1 を産生することから、B 型滑膜細胞と同じ性質を有するものと考えられる。一方、NF- $\kappa$ B は TNF- $\alpha$  のシグナル伝達において重要な役割を果たす。興味深いことに、RA 患者骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては NF- $\kappa$ B1 (p50) mRNA の発現が OA 患者に比して有意に亢進していたが、NF- $\kappa$ B2 (p52) および RelA (p65) の mRNA については有意な差は認められなかった (図 1)<sup>6)</sup>。RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に対して、NF- $\kappa$ B1 siRNA を用いて NF- $\kappa$ B1 mRNA の発現を抑制すると、B 型滑膜細胞様細胞への分化が有意に抑制された<sup>6)</sup>。したがって、このような骨髄 CD34<sup>+</sup>レベルでの NF- $\kappa$ B1 mRNA の発現異常が TNF- $\alpha$  に対する反応性の異常をきたし、これにより B 型滑膜細胞様細胞の分化が亢進し、関節破壊につながってゆくものと考えられる。

#### 3 まとめ

本稿においては、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては VEGFR2/KDR の mRNA および NF- $\kappa$ B1 RNA の発現が異常に亢進しており、これらの異常が血管新生や B 型滑膜細胞様細胞の増殖と密接な関

- Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 22-9.
- 4) van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 1063-74.
  - 5) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, et al. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 3381-90.
  - 6) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines 2002 update.
  - 7) Furst DE. J Rheumatol 2004 ; 31 : 1476-7.
  - 8) Wolfe F, Fries JF. Clin Rheumatol 1987 ; 6 (Suppl 2) : 93-102.
  - 9) Yamanaka H, Tohma S. Modern Rheumatol 2006 ; 16 : 75-6.
  - 10) Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Arthritis Rheum 2003 ; 49 : 784-8.

suggestion

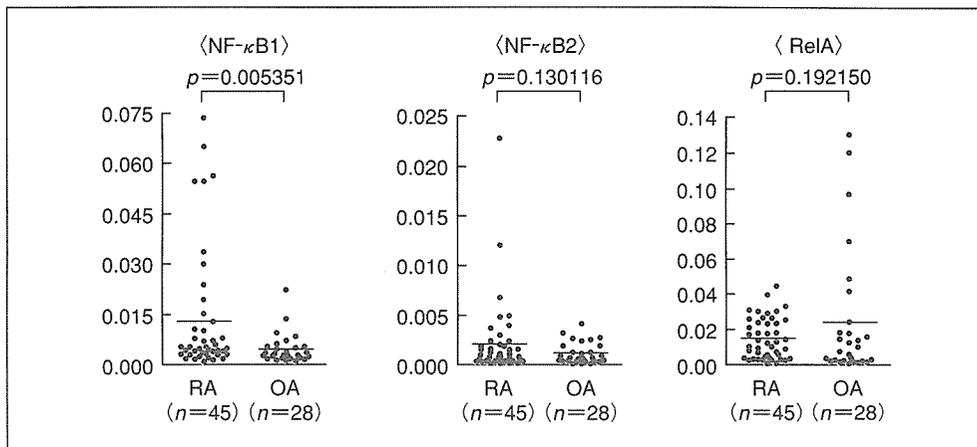


図 1 RA および OA における骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞中の NF-κB 関連分子の mRNA の発現  
データは β-actin mRNA コピー数に対する比で示す。(文献 6 より引用)

係を有する可能性を示した。このような骨髄 CD34<sup>+</sup>レベルでの mRNA 発現の異常が実際に関節炎の発症に寄与するのにかついて、モデル動物などによって確認するとともに、こうした異常をきたすメカニズムを解明することが RA の病因を明らかにするうえで重要であると思われる。

文献

- 1) Kyogoku M, Sawai T, Murakami K, Ito J. Nippon Rinsho 1992 ; 50 : 483-9.
- 2) Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 5-18.

- 3) Hirohata S, Sakakibara J. Lancet 1999 ; 353 : 1331.
- 4) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Kunugiza Y, Hashimoto H, Tomita T, et al. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 3888-96.
- 5) Hirohata S, Yanagida T, Nagai T, Sawada T, Nakamura H, Yoshino S, et al. J Leukoc Biol 2001 ; 70 : 413-21.
- 6) Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T, Chiorazzi N. Arthritis Res Ther 2006 ; 8 : R54.

廣畑俊成

(帝京大学医学部内科)

## 特集

## リウマチ・膠原病にみられる自己抗体—その対応抗原と臨床的意義

## 抗リボソーム P 抗体\*

廣畑俊成\*\*

**Key Words :** CNS lupus, systemic lupus erythematosus, lupus nephritis, T cells, monocytes

## はじめに

全身性エリテマトーデス(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>1)</sup>。近年になり, その対応抗原が明らかにされている。そのなかにはribosomal acidic phosphoprotein (P 蛋白), ribosomal small subunit protein (S10), ribosomal large subunit protein (L12)がある<sup>2)</sup>。このなかでも, P 蛋白に対する抗体(抗リボソーム P 抗体; 抗 P 抗体)が近年とくに注目を集めている。リボソーム P 蛋白はP0(38kDa), P1(19kDa), P2(17kDa)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(図1)<sup>3)-5)</sup>。本稿では, 抗 P 抗体の臨床的意義, 病態との関係などについて最近の進歩をふまえて概説したい。

## 臨床的意義

## 1. SLEと抗 P 抗体

抗 P 抗体はSLEに特異性が高く, ほかの疾患ではほとんど陽性とならない(図2)<sup>6)</sup>。強皮症において陽性例がみ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>7)</sup>, しかも陽性例のほとんどがSLEとの重複症例であった<sup>7)</sup>。したがって, 抗 P 抗体の出現は, 抗Sm抗体や抗DNA抗体と同様に, SLEに特異的であると考えられる。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>8)</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>2)9)10)</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。

## 2. 抗 P 抗体とループス精神病(lupus psychosis)

SLEに伴う精神神経病変(CNS lupus)には多彩な症状がみられる。このなかでとくに頻度の高いものが, 高次脳機能の異常と痙攣である。高次脳機能の異常は一般的にはループス精神病と称される。1987年にBonfaら<sup>11)</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>12)</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あいだに相関を認めたとする報告<sup>11)</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>13)</sup>。われわれ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

\* Anti-ribosomal P antibody.

\*\* Shunsei HIROHATA, M.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

```

60S acidic ribosomal protein P0 (L10E).

MPREDRATWKSNYFLKI IQLLDDYKPCFIVGADNVGSKMQQIRMSLRGKAVVLMGKNTM
MRKAIRGHLENNPALEKLLPHIRGNVGFVFTKEDLTEIRDMLLANKVPAARAGAIAPCE
VTVPAQNTGLGPEKTSFFQALGITTKISRGTIEILSDVQLIKTGDKVGASEATLLNMLNI
SPFSFGLVIQQVFDNGSIYNPEVLDI TEETLHSRFLGVRNVASVCLQIGYPTVASVPHS
I INGYKRVLALS VETDYTFPLAEKVKAF LADPSAFVAAAPVAAATTAAPAAAAAPAKVEA
KEESESEDEDMGFGLFD

60S acidic ribosomal protein P2.

MRVVASYLLAALGGNSSPSAKDIKKILDVSGIEADDDRLNKVISELNGKNI EDVIAQGGIG
KLASVPAGGAVAVSAAPGSAAPAAGSAPAAAEKKEKDEKKEESESESDDDMGFGLFD
    
```

図1 リボソーム P 蛋白 (P0, P2) の22アミノ酸配列

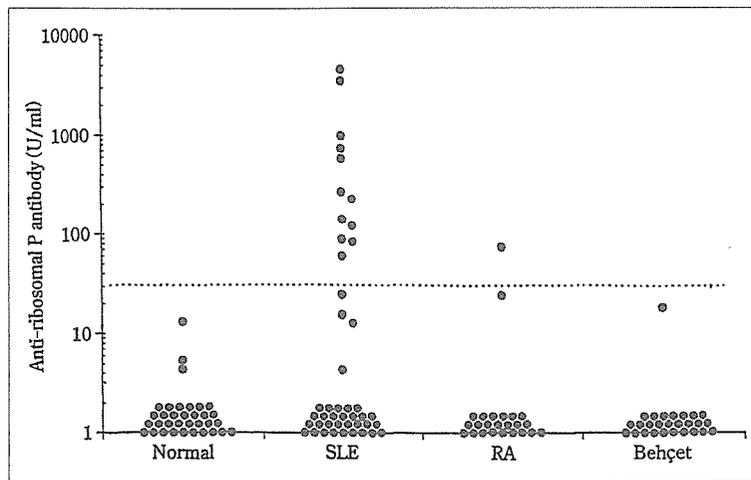


図2 各種疾患における血清抗 P 抗体(文献<sup>6)</sup>より引用)

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3)<sup>10)</sup>。したがって、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 抗体の存在はループス精神病の診断に有

用であると考えられるが、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の患者であっても髄液中ではほとんど検出されない<sup>14)</sup>。近年、全世界の多施設の横断的試験により、血清抗 P 抗体の測定が中枢神経ループスの診断において有用であるか否かが検討された。その結果、感度は26%で特異度80%であった<sup>15)</sup>。また、この傾向は、中枢神経ループスの症状の違いにより変化しなかった。各施設での抗 P 抗体の測

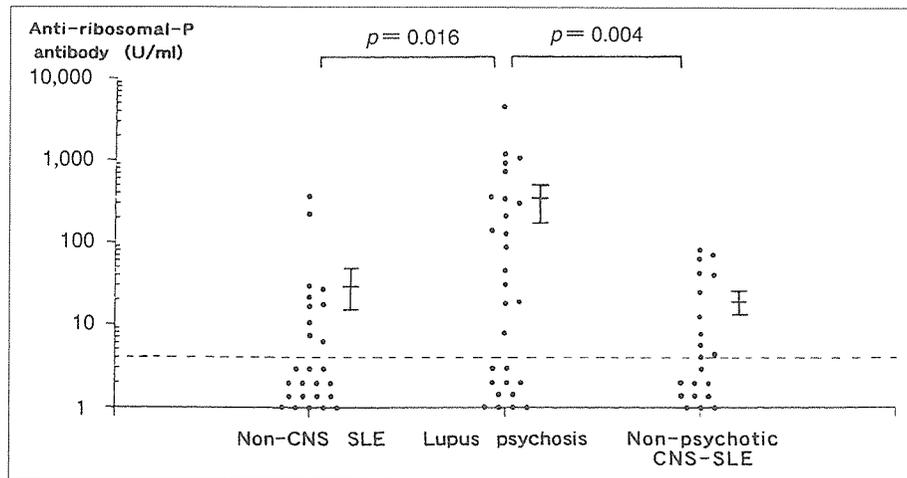


図3 CNSループスにおける血清抗P抗体

ループス精神病(lupus psychosis)においては他群に比較し血清中抗P抗体の有意な上昇がみられる。(文献<sup>10)</sup>より引用)

定法の違いや、診断の精度が異なる影響はあるものの、この結果は、抗P抗体の出現頻度が中枢神経ループスやループス精神病において高くないことを反映するものと考えられる。

### 3. 抗P抗体とそのほかの臨床症状

ループス精神病以外に、抗P抗体がSLEに起因する肝障害や腎炎の発症に関与することが示唆されている<sup>16,17)</sup>。とくに、ループス腎炎の患者の腎抽出液中には血清に比較して30倍以上の高濃度の抗P抗体が含まれていることが示され、これにより抗P抗体もループス腎炎の発症に寄与する可能性が考えられる<sup>17)</sup>。

最近、興味深いことに、血清抗P抗体がWHO V型のループス腎炎(membranous glomerulonephritis)において有意に高率に出現することが報告された<sup>18)</sup>。この論文の中で、抗dsDNA抗体が増殖性変化を促進するのに対し、抗P抗体が膜性変化を惹起する可能性が指摘されている<sup>18)</sup>。今後、その機序について解明してゆく必要があると思われる。

## 抗P抗体の病態との関係

### 1. 抗P抗体の認識するエピトープの発現

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>19)</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38kDa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>19)</sup>。今後、抗P抗体がこれらの細胞の機能に及ぼす影響について検討してゆくことが病態形成における役割を解明する上で重要である。

### 2. 抗リンパ球抗体としての抗P抗体

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>20)</sup>。われわれは、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った。その結果、末梢血CD4<sup>+</sup>T細胞、CD8<sup>+</sup>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<sup>+</sup>T細胞とCD8<sup>+</sup>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4)<sup>21)</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