

までの期間・臨床効果・副作用などについては類似している点も多い。しかし、この両薬剤は構造上決定的な違いを有している。すなわち、DPCは分子内にSH基を1つしかもたないのに対し、BUCは同一分子内にSH基を2つ有しているという点である。このために、BUCを投与された患者においては生体内でいくつかのユニークな代謝産物が形成されることが明らかになっている。その中には、2つのSH基が分子内S-S結合を形成したSA981、2つのSH基のうちの1つがメチル化されたSA679、SH基が2つともメチル化されたSA672が含まれる³⁾。このような代謝経路以外にも、DPC・BUCは分子間でS-S結合を形成することが知られている。

2. BUCの薬理作用

a. リンパ球に対する作用

BUCはラットのI型コラーゲン誘発関節炎に対する抑制効果を有すること²⁾、およびRA患者に投与した場合も血清Igやリウマトイド因子(以下RF)を低下させることからBリンパ球に対する抑制効果を有するものと考えられている^{3,4)}。

図2に *in vitro* におけるBUCの各種代謝体とDPC(すべて50 $\mu\text{g/ml}$)のBリンパ球に対する作用を示した³⁾。BUCは銅イオンの非存在下においても *Staphylococcus aureus* (SA)+インターロイキン(IL)-2により刺激されたBリンパ球のIgM産生を抑制したが、銅イオンの添加によりその抑制作用はさらに増強した。カタラーゼはBUCのIgM産生抑制作用を部分的に解除した。一方、DPCは銅イオンの存在下においてのみBリンパ球のIgM産生を抑制し、この抑制効果はカタラーゼの添加により完全に消失した。SA679はDPCと全く同様の抑制効果を示したが、SA672には全くBリンパ球の抑制効果が認められなかった。注目すべき点は、分子内S-S結合を有するSA981は銅イオンの存在・非存在にかかわらず強いIgM産生抑制作用を示し、しかもこの抑制効果がカタラーゼにより全く影響を受けなかった。

BUCとDPCの免疫調節作用についての重要なポイントは以上に示したデータに集約されている。すなわち、①BUCにおいてもDPCにおいて

もフリーのSH基の存在がその作用上必須であり、これは主として銅イオンとの相互作用により生じた過酸化水素などの活性物質を介して働く、②BUCの代謝体であるSA679の作用はDPCの作用とほぼ同一である、③分子内S-S結合を有するSA981は独特の強力なBリンパ球の抑制作用を有し、この代謝体の形成がBUCのユニークな作用を支えている。おそらく *in vivo* でもBUCからSA981への転換が起こっており、これがBUCの銅イオン非依存性の抑制作用を支えているものと考えられる。

BUCとその代謝体はBリンパ球以外にTリンパ球に対しても同様の抑制作用を有することが報告されている⁵⁾。ただSA981のTリンパ球に対する抑制作用はやはり銅イオンの存在には依存していないが、Bリンパ球に対する抑制作用ほど著明で

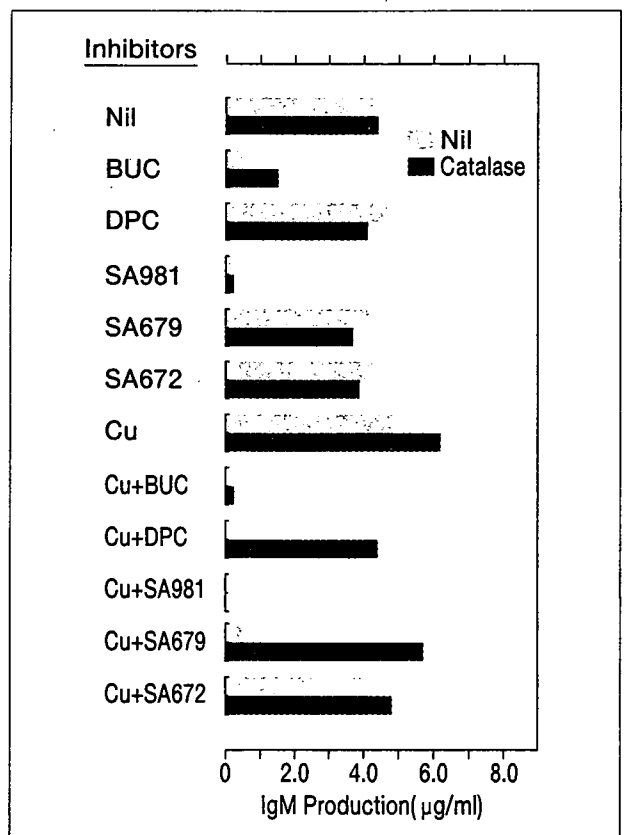


図2 DPC、BUCおよびその代謝体のBリンパ球によるIgM産生の抑制効果の比較

SA+IL-2によりBリンパ球を刺激し、IgM産生を誘導、薬剤はすべて50 $\mu\text{g/ml}$ で添加。CuSO₄ (5 $\mu\text{g/ml}$)、カタラーゼ (10 $\mu\text{g/ml}$)を適宜添加。(文献1より引用)

表1 ブシラミン(BUC)による顆粒球減少

1. 投与開始後1ヶ月前後の発症が多い
2. 感冒様症状(発熱・咽頭痛)が前駆症状として見られることが多い
3. 進行が急激である
4. 投与中止で徐々に回復する
5. G-CSF使用時は顆粒球が増え過ぎないように十分注意する

はないようである。

b. 骨髄細胞に対する作用

近年、RAの病態形成において骨髄の異常が関与することが報告されている⁹⁾。RA関節滑膜には、マクロファージ様のA型滑膜細胞と線維芽細胞様のB型骨髄細胞が存在し、このいずれもが骨髄CD34+細胞より分化しうるということがわかっている⁹⁾。MTXは骨髄CD34+細胞からのA型滑膜細胞様細胞の分化を阻害すると考えられるが、BUCにはこの作用はないようである⁹⁾。逆に、SA-981は骨髄CD34+細胞からのB型滑膜細胞様細胞の分化を阻害すると考えられるが、MTXにはその作用はないようである⁹⁾。従って、これらのin vitroのデータよりMTXとBUCの併用による治療効果が十分期待されるところである。

B. 有効性

BUCのRAに対する有効性は臨床治験により実証されているが、プラセボとの二重盲検試験では投与8週間目より有意差がみられている⁷⁾。一方で、自験例の中には投与後6ヶ月より効果が著明に出現し始めたものもあることから、副作用のない限り少なくとも6ヶ月間は投薬を継続するべきであろう。

RA患者を対象とした5年間にわたる長期投与試験ではブシラミンは20.6%の患者で5年間にわたり有効性を示し、投与継続率は他のDMARDとほぼ同等であることが報告されている⁸⁾。しかし、この報告でのBUCの初期投与量が300mg/日であり、かつ副作用による中止例が23.5%であったことから、初期投与量を100mg/日としていた場合は5年間の継続率が上昇していた可能性が示唆される⁸⁾。

表2 ブシラミン(BUC)による腎障害

1. 投与開始後6ヶ月以内での発症が多い
2. 用量依存性の傾向がある(DPCでは用量依存性が証明されている)
3. 膜性腎症の組織像をとることが多い
4. 休薬で陰性化しない場合、プレドニゾン30mg/日程度の投与により完全に陰性化する

BUCは注射金剤・経口金剤の無効例や効果減弱例に対しても有効であることが数多く報告されている⁹⁾。また、DPC無効例に対してもBUCが有効であることが多いが、これは前述したように同じSH基剤であるDPCともBUCの作用機序は異なることより理解できる¹⁰⁾。

C. 副作用

BUCはDPC同様SH基をもっていることから、DPC類似の副作用がみられる。主な副作用として、過敏症(皮膚症状)、白血球減少(特に顆粒球減少)、ネフローゼ症候群(蛋白尿)、肝障害、間質性肺炎ならびに胃腸障害等がある⁹⁾。

1. 白血球減少(顆粒球減少)(表1)

BUCによる顆粒球減少はDPCと同様、投与開始後1ヶ月前後で発症する例が多い。また発症した場合進行が急激であるため、この期間に必ず血液検査を行い顆粒球の変動を確認することが大切である。特に、顆粒球減少の前駆症状としてみられる発熱や咽頭痛の発現には注意を要する。白血球の減少は、本剤の投与中止により徐々に回復するが、1000/mm³台に低下したり感染症がある場合にはG-CSF (granulocyte colony-stimulating factor)を使用することになる。血小板減少をきたすこともある。

2. 腎障害(ネフローゼ症候群)

BUCによる腎障害の特徴を表2に示す。蛋白尿はBUCの用量が多くなるほど出現しやすい。DPCによる腎障害と同様に、組織学的には膜性腎症の病理像を示す。BUCの投与を中止するだけでは改善しないことが多い。このような場合には、ステロイドの投与もしくは増量(プレドニゾン 30 mg/日程度)によりすみやかに改善することが多い。

表3 プシラミン(BUC)による肺障害

1. 高齢者に多い
2. リウマトイド因子(RF)高値陽性例が多い
3. 投与開始後3ヶ月前後での発症例が多い
4. RAに対するプシラミン有効例に多い
5. 初発症状では乾性咳嗽が見られる
6. 胸部X線上ではmottled型(まだらな浸潤影, 索状影)を示すことが多い
7. 投与中止のみで軽快することもあり, 必ずしもただちにステロイドの投与が必要なわけではない

3. 肺障害(表3)

BUCによる肺障害は, 高齢者あるいはRF高値の症例に発現することが多く, 投与後3ヶ月前後の発症が多いとされる¹³⁾. また, RAに対する有効例に多い¹⁴⁾. 初発症状では乾性咳嗽がみられる. 胸部X線上ではまだらな浸潤影・索状影を示すことが多い. 投与中止だけで肺炎が消失することもあり, 必ずしもただちにステロイドの投与が必要なわけではない. 発症様式は潜行性で徐々に進行していき, 投与を中止すると改善がみられる. 致命的な症例は報告されておらず, その意味ではMTX肺炎と対照的である.

D. 使い方

BUCが一般臨床に使用され始めた当時, BUCによる治療は添付文書どおり300mg/日(100mg錠を1日3回, 毎食後に経口投与)で開始されていた. しかし, 300mg/日では副作用の発現頻度が上昇することが明らかになり¹⁵⁾, 現在では1日100mgより投与を開始し, 増量していく方法が推奨されている. しかし, 1日300mgまで増量されることは少ない. これは, BUCの効果と副作用の発現とのバランスに基づいている. 逆に, 最近では1日50mgでも良好な効果が得られることが明らかになってきており, 50mg錠も処方することができる.

現在, BUCの1日平均処方量は約200mgである. 投与中に副作用の発現がみられた場合には, 減量または休薬して経過観察する.

動物実験でBUCによる催奇形性は認められていないが, 妊婦に対する報告はないため, 投与は

避ける. 尚, 血液障害, 骨髄機能低下, 腎障害のある患者に対しては投与禁忌である.

E. MTXとの併用療法

市川らによりRAに対するBUCとMTXの併用効果が検討された結果, BUC+MTXの併用は各々の単剤投与に比較して, 24ヵ月後のACR20の改善率が79%と有意に高かったことが報告されている¹⁶⁾. 前述したように, BUCとMTXはRA骨髄CD34+細胞に対する作用が異なり, 両者の併用によりA型滑膜細胞とB型滑膜細胞の両者の分化を阻害し得る可能性が示唆されている. このように, BUC+MTXの併用効果についてはin vitroのデータからも裏付けられている⁹⁾. 実際的に使用する場合には, BUCとMTXの両者を同時に開始すると, 副作用の出現した際にいずれの薬剤に起因したものかの同定に苦慮する可能性がある. 従って, まず片方の薬剤より開始して, 副作用のないことを確認した上で併用を行う方が無難であろう.

文 献

- 1) Hirohata S, Lipsky PE: Regulation of B cell function by bucillamine, a novel disease-modifying antirheumatic drug. *Clin Immunol Immunopathol* 66: 43-51, 1993
- 2) Hayashi M, et al: Effect of bucillamine (SA96) on type II collagen induced arthritis in rats. *J Rheumatol* 18: 691-695, 1991
- 3) Kashiwazaki S, Shiokawa Y: Bucillamine: a new immunomodulator. *Int J Immunother* 3: 1-6, 1987
- 4) 塩川優一, 小川暢也, 安倍千之ほか: 新しい抗リウマチ剤SA96の慢性関節リウマチに対する臨床評価 炎症 6: 192-213, 1986
- 5) Hashimoto K, Lipsky PE: Immunosuppression by the disease modifying antirheumatic drug bucillamine: inhibition of human T lymphocyte function by bucillamine and its metabolites. *J Rheumatol* 20: 953-957, 1993
- 6) 広畑俊成: シンポジウム5 関節リウマチにおける抗リウマチ薬併用療法の現況と今後の展望 関節リウマチ患者骨髄由来細胞に対するメトトレキサートとプシラミンの作用 第19回日本臨床リウマチ学会総会抄録集p.53, 2004

- 7) 塩川優一ほか：SA96の慢性関節リウマチに対する薬効検定—多施設共同二重盲検群間比較試験—医学のあゆみ 135:1116-1133, 1985
- 8) 西村慶太, 内田詔爾, 渡辺房雄ほか：慢性関節リウマチに対するブシラミンの長期投与成績—5年間投与成績および投与初期における効果の予測 炎症 13:293-299, 1993
- 9) 後藤真：抗リウマチ剤・ブシラミン 新薬と臨床 47:118-132, 1998
- 10) 西村慶太ほか：慢性関節リウマチに対するブシラミンからD-ペニシラミンへのスイッチング(第二報)—スイッチングの効果およびD-ペニシラミンからブシラミンへのスイッチングとの比較 リウマチ科 8:344-350, 1992
- 11) 根岸雅夫ほか：Bucillamineによる肺障害—全国アンケート調査を基にして リウマチ 32:135-139, 1992
- 12) 西谷皓次, 太田善介：SH剤の最近の使い方—効果と副作用 リウマチ科 5:42-47, 1991
- 13) 市川陽一ほか：早期関節リウマチに対するメトトレキサート(MTX)及びブシラミン(BUC)併用療法の二重盲検比較試験による検討. 厚労省「関節リウマチ早期治療指針の確立に関する研究班」報告 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集p.190, 2004

*

*

*

《内科疾患に伴う treatable dementia》 膠原病による痴呆

広畑 俊成*

要 旨

- 全身性エリテマトーデス(SLE)および Behçet 病ではしばしば痴呆様の症状を合併する。
- SLE の中枢神経病変(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。すなわち、中枢神経内での Ig 産生の指標である CSF Ig index や、髄液中の IL-6, IL-8, IFN- α の上昇を認める。さらに、血清抗リボソーム P 抗体および髄液抗神経細胞抗体という自己抗体のトロピズムが CNS ループスの病態形成上重要であると考えられる。
- Behçet 病の中枢神経病変(神経 Behçet 病)は大きく急性型と慢性進行型に分けられ、とくに後者で痴呆様の精神神経症状がみられる。この病型では HLA-B51 の陽性率がきわめて高く、髄液 IL-6 の持続的異常高値を示し、methotrexate の少量パルス療法が有効である。

はじめに

膠原病は全身を侵す炎症性疾患であり、多彩な精神神経症状がみられる。中でも、とくに全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)や Behçet 病においては、中枢神経病変は主要な症状の一つであり、CNS ループスあるいは神経 Behçet 病と呼ばれている。これら中枢神経病変を合併する患者においては痴呆様症状を示す場合が少なくない。こうした痴呆様症状は適切な治療により軽快することから、的確な診断を行うことが重要である。

本稿においては、この CNS ループスおよび神経 Behçet 病を中心として、その臨床的特徴・病態・治療について概説してみたい。

CNS ループス

1. 臨床的特徴

SLE においては多彩な症状がみられるが、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。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(Table 1)¹⁾。この分類基準では、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 2 つに分け、さらに後者を 5 つの症状に分類している。この中で、cognitive dysfunction が臨床的には痴呆様症状を主徴とするものである。

SLE の増悪に際して副腎皮質ステロイドを増量したあと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 psy-

* S. Hirohata(助教授): 帝京大学内科。

Table 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

<http://www.rheumatology.org/publications/ar/1999/aprilappen dix.asp?aud=mem> [文献 1)より引用, 一部改変]

chosis)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²⁾。

CNS ループスにおいては、血中抗 DNA 抗体価・血清補体価・白血球数(リンパ球数)などの全身の疾患活動性の指標は中枢神経病変の活動性を反映しないので注意する必要がある。

2. CNS ループスの病態

1) 中枢神経内の免疫異常：中枢神経内での

Ig 産生の指標である CSF Ig index や髄液中の IL-6 や IL-8 は、CNS ループスにおいて上昇する^{3,4)}。しかしこれらは、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、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³⁾。また、CNS ループス患者の髄液中で MMP-9 が増加していることが最近報告された⁵⁾。CNS ループスでは IL-6 や IL-8 により MMP-9 の産生が亢進し、これが神経細胞やグリア細胞を障害することが病態上重要な働きをしていることが示唆されている⁵⁾。このように、CNS ループスにおいては、中枢神経内での Ig やサイトカインの産生に反映される免疫異常が病態形成に深く関与していると考えられるが、各病型特有の異常についてはいまだ不明な点が多い。

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可能性が示唆されている³⁾。われわれ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、とくに神経細胞内に IL-6 mRNA の発現が増強していることを明らかにした(Fig. 1)⁶⁾。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) ループス精神病と抗 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。この中でも、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(38 kD)、P1(19 kD)、P2(17 kD)からなり、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 個のアミノ酸からなるエピトープを認識する³⁾。抗 P 抗体とループス精神病との相関については一定の見解が得られていなかったが、純度 99%以上のリボ

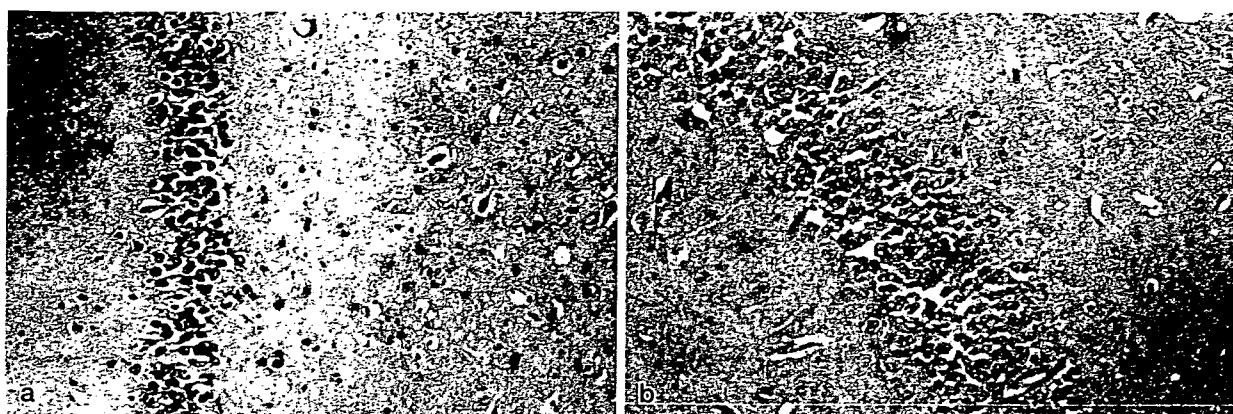


Fig. 1. CNS ループス(ループス精神病)患者の剖検脳(海馬)における IL-6 mRNA の発現
 CNS ループス患者(a)においては対照患者(b)に比し, IL-6 mRNA の神経細胞内での発現が増強している.

ソーム P ペプチドを用いて検討するとやはり有意の相関がみられたことから, 報告者による不一致の一因は抗原の純度によると考えられる³⁾. 抗 P 抗体のループス精神病の診断における有用性については, 現在国際的な横断的研究によるメタアナリシスが行われている.

抗 P 抗体はループス精神病の約 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. 一方, 抗 P 抗体はループス精神病の髄液中ではほとんど検出されない³⁾. したがって, 抗 P 抗体が中枢神経の障害を直接惹起するのではなく, その下流に髄液異常をきたす何らかのプロセスが存在すると考えられる.

b) 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: 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, 細胞表面に 38 kD のリボソーム P0 蛋白が発現していることが示された⁷⁾.

ヒト末梢血の 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い. しかし, 抗 CD3 抗体などで活性化すると, CD4⁺T 細胞と CD8⁺T 細胞はいずれもリボソーム P エピトープを発現するが³⁾, B 細胞はいかなる刺激で活性化したあともリボソーム P エピトープを発現しない. 一方, 活性化ヒト末梢血単球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⁸⁾. さらに, 抗 P 抗体はヒト末梢血単球からの TNF- α や IL-6 の産生およびその mRNA の発現を著明に増強することが明らかになった (Fig. 2)⁸⁾. この効果は抗 P 抗体を F(ab')₂にした場合もまったく減弱せず, Fc γ レセプターの関与を必要としない⁸⁾. したがって, 抗 P 抗体は, 単球からの炎症性サイトカインの産生を増強することで, 血管内皮細胞やリンパ球の機能に影響を及ぼすことにより, ループス精神病をはじめとする SLE の病態形成に関与する可能性が示唆されている.

3) 脳脊髄液中の自己抗体——抗神経細胞抗体: 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, 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報告され, またわれわれもこれを確認している³⁾. CNS ループスにおいては中枢神経内での Ig 産生の亢進を認める. したが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

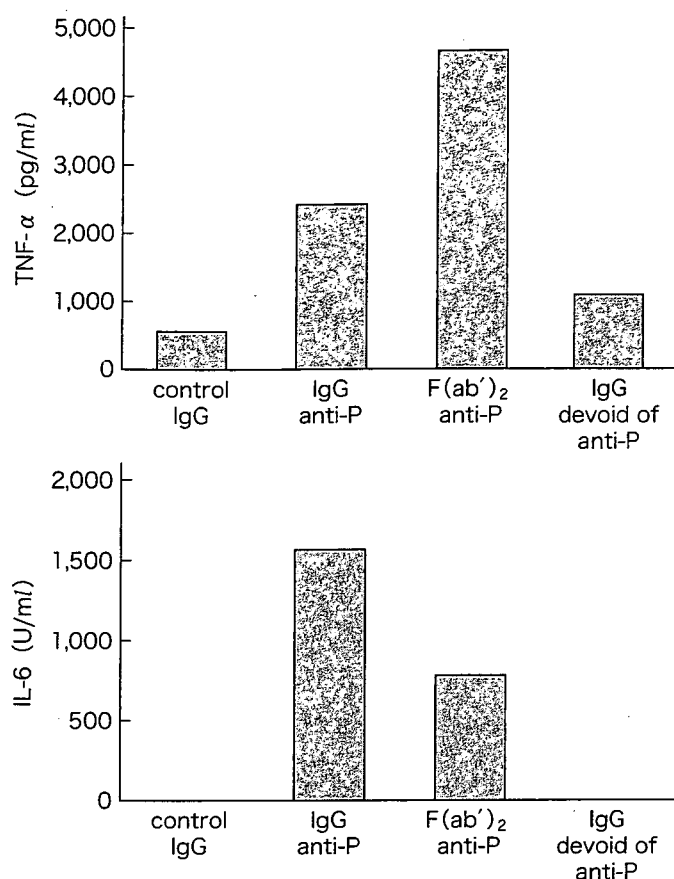


Fig. 2. 抗リボソーム P 抗体 (anti-P) による末梢血単球の TNF- α および IL-6 産生の増強効果

抗体が神経細胞に対して作用することにより、IFN- α や IL-6 の産生亢進に反映されるような神経細胞の機能異常が惹起され、CNS ループスの発症にいたるのではないかと考えられる。

抗神経細胞抗体の認識するエピトープについてはいまだ不明である。最近 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が同定され、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⁹⁾。この抗体と CNS ループス患者髄液抗神経細胞抗体との異同については今後明らかにしていく必要がある。

3. CNS ループスの治療

治療の基本は副腎皮質ステロイドで、十分な効果が得られない場合は、ステロイドパルス療法、cyclophosphamide (エンドキサン) の投与 (経口あ

るいはパルス療法)などが行われる。近年抗 CD20 モノクローナル抗体 (rituximab (リツキサン)) が CNS ループスの治療において有効であるという報告がなされている¹⁰⁾。CNS ループスの病態に髄液中の抗神経細胞抗体が深く関与することを考えると、この rituximab の効果は非常に興味深い。

神経 Behçet 病

1. 臨床的特徴

Behçet 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 Behçet 病 (NB) と呼ぶことが多い¹¹⁾。一般に NB は、Behçet 病発症後数年を経た遷延期に出現し、血管病変と密接に関連する傾向がある。NB においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある。また、NB は臨床的には急性型と慢性進行型の 2 型に分けられる。

2. 急性型 NB¹²⁾

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が、痴呆様の症状を認めることはまずない。障害部位は MRI の T2 強調画像やフレア画像において高信号域として描出される。髄液では、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 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る³⁾。Behçet 病の眼発作の抑制に有用である cyclosporin は NB 様の症状を誘発し、この場合発熱を伴う髄膜脳炎の型 (急性型 NB) をとることが多い。cyclosporin 誘発の中枢神経病変でも髄液 IL-6 の上昇が認められる。急性型 NB、とくに脳局所徴候が進行する症例に対しては速やかに中等量～大量の副腎皮質ステロイドの投与を行う。

3. 慢性進行型 NB (Table 2)¹²⁾

急性型 NB とは異なり、副腎皮質ステロイドな

Table 2. 慢性進行型神経 Behçet 病の特徴

patients	CNS manifestations	finding on MR scans
58, F	dementia, ataxia, dysarthria	scattered T2 high, Bs atrophy
68, M	dementia, ataxia, dysarthria	scattered T2 high, Bs atrophy
28, M	dementia, ataxia, dysarthria	Bs atrophy
35, M	psychosis	unremarkable
45, F	dementia, myclonus, ataxia, dysarthria	Cbr & Bs atrophy
48, M	dementia, ataxia, dysarthria	scattered T2 high, Bs atrophy
59, M	psychosis, ataxia	scattered T2 high, Bs atrophy
53, M	dementia, ataxia, dysarthria	scattered T2 high, Cbr & Bs atrophy
50, M	dementia, ataxia, dysarthria	Bs atrophy
53, M	dementia, ataxia, dysarthria	Cbr & Bs atrophy
37, M	dementia, ataxia, dysarthria	Cbr & Bs atrophy

Bs : brain stem, Cbr : cerebrum

[文献 12) より引用]

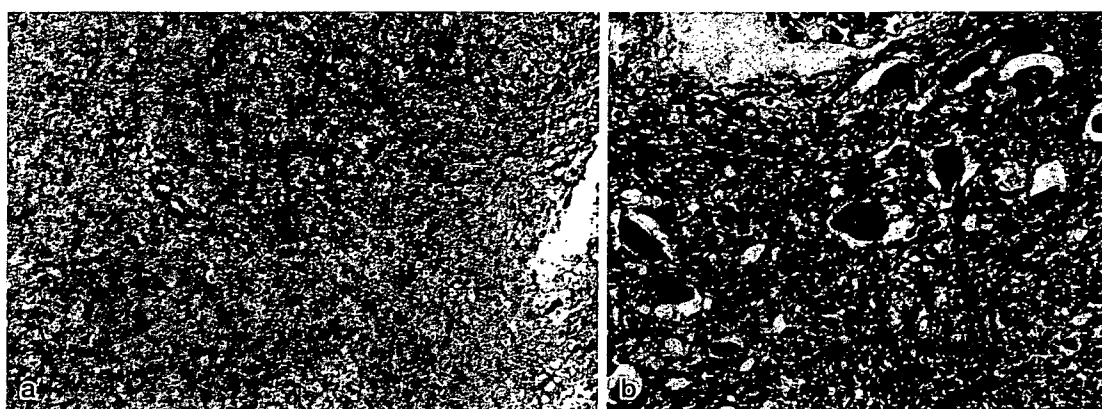


Fig. 3. 神経 Behçet 病患者の脳組織所見
HE 染色. a : 原倍率 25 倍, b : 原倍率 50 倍

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¹²⁾。精神症状(痴呆・人格変化)・ataxia・構語障害をきたす頻度が高く、MRI では脳幹・小脳の萎縮や大脳の萎縮が認められる。

慢性進行性 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出現したあとに、数年のあいだをおいて痴呆・精神症状や構語障害・ataxia 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点である。また、HLA-B51 の陽性率が約 90% と高く、喫煙率もほぼ 100% である点も大きな特徴である。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 が数ヶ月以上持続して 0.1 U/ml (20 pg/ml) 以上の異常高値を示す¹³⁾。IL-6 の神経細胞に対する toxic effect は最近注目されており、髄液 IL-6 の持続的異常高値により、神経細胞の変性をきたすのではないかと考えられる¹³⁾。

慢性進行型 NB は副腎皮質ステロイドや cyclophosphamide は無効で、methotrexate (MTX) の少量パルス療法が有効である¹⁴⁾。

4. 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、Fig. 3a 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・大脳白質にわたって多発性に認められる点である (Fig. 3a)。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、神経細胞のアポトーシスも認められる³⁾。さらに、活動性の NB で死亡した患者の脳においてしばしば 2 核のニューロンがみられる (Fig. 3b)¹⁵⁾。このような 2 核のニューロンがいかなる機序で出現するのかは不明であるが、IL-6 などにより生じたニューロンの変性やアポトーシスなどが原因として考えられる。

おわりに

以上、膠原病において痴呆様症状を示す頻度の高い CNS ループスと NB の病態を中心に概説した。CNS ループスにおいては、抗 P 抗体・抗神経細胞抗体といった自己抗体が病態形成に重要な役割を果たしていると考えられる。一方、NB における痴呆様中枢神経病変の発症には中枢神経内における持続的な IL-6 産生の異常亢進が重要な役割を果たすと考えられる。今後は、さらに詳細な機序について検討していく必要がある。

文献

- 1) 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, 1999
- 2) Hirohata S et al: A patient with systemic lupus erythematosus presenting both central nervous system lupus and steroid induced psychosis. *J Rheumatol* 15: 706, 1998
- 3) 廣畑俊成: 膠原病の難治性病態: 中枢神経病変. *日臨免疫会誌* 27: 109, 2004
- 4) Trysberg E et al: Intrathecal cytokines in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Lupus* 9: 498, 2000
- 5) Trysberg E et al: Intrathecal levels of matrix metalloproteinases in systemic lupus erythematosus with central nervous system involvement. *Arthritis Res Ther* 6: R551, 2004
- 6) 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, 1999
- 7) 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, 1992
- 8) Nagai T et al: Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus upregulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum* 52: 847, 2005
- 9) 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, 2001
- 10) Saito K et al: Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. *Lupus* 12: 798, 2003
- 11) Kidd D et al: Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 122: 2183, 1999
- 12) 廣畑俊成: 神経ベーチェット病の病態. *臨神経* 41: 1147, 2001
- 13) Hirohata S et al: Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin Immunol Immunopathol* 82: 12, 1997
- 14) Hirohata S et al: Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J Neurol Sci* 159: 181, 1998
- 15) 十束支朗ほか: 神経ベーチェット病の臨床病理学的研究. 厚生省特定疾患ベーチェット病調査研究班 昭和 57 年度研究業績, p125-128, 1982

抗リウマチ薬と副作用

広畑 俊成

ポイント

- ▶ ブシラミンの主な副作用は、ネフローゼ症候群、白血球減少、間質性肺炎である。
- ▶ メトトレキサートの主な副作用は、骨髄抑制、肝障害、胃腸障害、間質性肺炎である。
- ▶ レフルノミドの間質性肺炎は致死率が高いことから、十分注意する必要がある。

現在、本邦で関節リウマチ(rheumatoid arthritis: RA)に適応が承認されている抗リウマチ薬(disease modifying antirheumatic drug: DMARD)は11種類である。本稿では、これらDMARDのなかで使用頻度が高く、今後も長く使用されるであろうブシラミン(bucillamine: BUC)、サラゾスルファピリジン(salazosulfapyridine: SASP)、メトトレキサート(methotrexate: MTX)の3薬剤と最近認可されたレフルノミド(leflunomide: LEF)について、主な副作用とその対策について述べる。

ブシラミン(BUC)

BUCはD-ペニシラミン(D-penicillamine: DPC)同様SH基をもっていることから、DPC類似の副作用がみられる。主な副作用として、過敏症、ネフローゼ症候群(蛋白尿)、肝障害、白血球減少(特に顆粒球減少)、間質性肺炎ならびに胃腸障害などがある。

1. 白血球減少(顆粒球減少)

BUCによる顆粒球減少は、投与開始後1カ月前後で発症する例が多く、また発症した場合進行が急激であるため、この期間に必ず血液検査を行い顆粒球の変動を確認することが大切である。白血球の減少は、本剤の投与中止により徐々に回復するが、 $1,000/\text{mm}^3$ 台に低下したり感染症がある場合にはG-CSF(granulocyte colony-stimulating factor)を使用することになる。

2. ネフローゼ症候群(蛋白尿)

蛋白尿はBUCの用量が多くなるほど出現しやすい。組織学的には膜性腎症のパターンを示す。薬剤の投与を中止するだけでは改善がみられないことが多く、一般にステロイドの投与もしくは増量(プレドニゾロン30 mg/日程度)を必要とする。

3. 肺障害

BUCによる肺障害は、高齢者あるいはリウマトイド因子(RF)高値の症例に発現することが多く、投与後3カ月前後の発症例が多いとされる。また、RAに対する有効例に多く、初発症状では乾性咳嗽がみられる。発症様式は潜行性で徐々に進行していき、投与を中止するとすぐに改善がみられる。致命的な症例は報告されおらず、その意味ではMTX肺炎と対照的である。

サラゾスルファピリジン(SASP)

SASPの主な副作用は皮疹(光線過敏症)、胃腸障害、肝障害、白血球減少、間質性肺炎などである。比較的多い副作用は皮疹(光線過敏症)であり、光に当たるとかゆみが出るといった症状がみられ、こうした場合、本剤の投与を中止せざるを得ない。間質性肺炎は有名だが、BUCやMTXに比較して報告は少ない。

SASPの副作用のなかでは、白血球減少に最も注意すべきである。またグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼ(glucose-6-phosphodehydrogenase: G-6-PD)の代謝異常のある患者に投

与した場合には、溶血が起こるおそれがあり、危険である。また、サルファ剤やサリチル酸製剤に過敏症の既往歴をもつ患者には投与禁忌である。G-6-PD代謝異常の患者がRAを発症する確率は低いと思われるが、BUCと同様に、本剤の投与に際しては、投与前ならびに投与開始後3カ月間は2週間ごとに、その後も毎月1回、血液学的検査を行うべきである。

メトトレキサート(MTX)

MTXの副作用のうち重篤なものとしては、骨髄抑制、間質性肺炎、肝障害があり、その他胃腸障害、口内炎などが報告されている。

1. 葉酸代謝阻害による副作用

MTXはグルタミン化されて活性体となり、葉酸の還元酵素であるジヒドロ葉酸リダクターゼ(dihydrofolate reductase: DHFR)を阻害することにより細胞増殖を抑制する。MTXはDHFRのほか、プリン代謝系に関係するチミジル酸合成酵素(thymidylate synthase: TS)や、最近では5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide(AICAR) transformylaseやglycinamide ribonucleotide(GAR) transformylaseも阻害するといわれている。

骨髄抑制、肝障害、胃腸障害、口内炎などの副作用はMTX葉酸の代謝阻害作用に基づくものと考えられ、後述するように葉酸あるいはロイコボリンの補充により予防が可能である。

2. 間質性肺炎

MTXによる間質性肺炎は葉酸やロイコボリンの補充では予防することができないことから、アレルギー性の機序が考えられている。表1にKremerらにより報告されたMTXによる肺炎の特徴を示した。平均年齢は比較的高く、発症までのMTX使用期間や使用量の幅が大きく一定の傾向はない。したがって、MTXによる治療中は、投与開始前も含めて少なくとも1年に1回は胸部X線を撮り、また副作用の種類や肺炎の症状について患者にしっかり説明しておくことがMTX肺炎の早期発見と予防にとって重要である。

表1 MTX肺炎の特徴(Kremer JM, et al: Arthritis Rheum 40: 1829-1837, 1997より)

1. 発症年齢	61.7±9.7 歳(39~78 歳)
2. メトトレキサート使用期間	66.1±91 週
3. メトトレキサート使用量	540.6±758.5 mg(総量)
4. 胸部X線上の所見	間質性病変のみ 72 %
	肺胞性病変のみ 3 %
	間質性病変+肺胞性病変 13 %

3. MTXによる副作用に際しての葉酸あるいはロイコボリン投与について

葉酸(folic acid)、MTXおよびロイコボリン(folinic acid)の構造は非常に類似している。ロイコボリンは葉酸が還元(フォルミル化)されたもので、その投与によりMTXが阻害したDHFRの下流にある物質を補充することになるため、MTXの毒性を中和する働きをする。これまでの研究では、葉酸あるいはロイコボリンの投与は副作用防止に有用であることは一致しているが、MTXの効果については、それを減弱するという報告と、効果は変化させないという報告がみられる。この差異については、表2に示すとおり、MTXを投与した後の葉酸あるいはロイコボリンの投与を行うタイミングが重要と思われる。すなわち、MTXの副作用を防止し効果を維持するためには、葉酸やロイコボリンの投与まではMTX投与後24時間以上あける必要があると思われる。アメリカリウマチ学会(ACR)では葉酸として7 mg/週、ロイコボリンとして5 mg/週を推奨しているが、いずれも投与量に格別な根拠はない。なお、国内ではRAに対しMTXの副作用予防を目的としたこれらの投与は承認されていない。

レフルノミド(LEF)

1. 市販前にみられた副作用

米国での治験によりみられた副作用は、下痢、嘔吐、皮疹、可逆的脱毛、頭痛、肝機能異常、口内炎などで、間質性肺炎については1例も報告されていない。以上の臨床試験の結果、LEFはMTXと同等の効果を有するDMARDであるとの評価を受けることになり、1998年に米国で承

表2 葉酸またはロイコボリン補充による MTX の効果と副作用への影響

報告者	年	補 充	MTX 投与との関係	副作用防止	効果減弱
Tishler	1988	ロイコボリン 15 mg/日, 3日連続	4~6時間後	+	+
Buckley	1990	ロイコボリン, MTX と等量/週	4 時間後	+	—
Morgan	1990	葉酸 1 mg/日, 連日	—	+	—
Joyce	1991	ロイコボリン 15 mg/週	2 時間後	ND	+
Shiroky	1993	ロイコボリン 2.5~5 mg/週	24 時間後	+	—
村山	1995	葉酸 15 mg/週	同時	+	+
長岡	1996	ロイコボリン 2.5 mg/週	24 時間後	+	—
自験例		葉酸 10 mg/週	24 時間後	+	—

ND: 記載なし

ACR の推奨する用量: 葉酸 7 mg/週あるいはロイコボリン ≤ 5 mg/週

認められ、Arava®として発売されることとなった。

2. 市販後明らかになった問題点

1) 免疫抑制

LEF は MTX と同様に細胞の DNA 合成を抑制することから、汎血球減少や免疫抑制などの重篤な副作用を生じる可能性がある。特に、MTX や他の免疫抑制作用を有する薬剤が併用された患者や、それらの薬剤による治療からの切り替えの場合にこうした副作用が出現しやすいことが指摘されている。

2) ウォッシュアウトの必要性

LEF の血漿蛋白結合率は 99 % 以上と高く、またその血中からの消失半減期は 14 日ときわめて長い。したがって、投与中に骨髄抑制などの重篤な副作用のみられた場合や、LEF から他剤へ切り替える場合にはウォッシュアウトが必要である。これにはコレステラミン(商品名: クエストラン)(12~24 g 分 3) が用いられる。

3) 肝障害

市販後に致命的な肝障害の発生が報告されてから、LEF の肝障害についての懸念が高まった。LEF の肝障害は、非ステロイド抗炎症薬 (NSAID) や MTX との併用で増加することが知られている。LEF とアルコールの同時摂取は厳禁であり、また LEF はアルコール中毒者や B 型肝炎ウイルス・C 型肝炎ウイルス陽性者には投与すべきではない。いずれにせよ、LEF 投与中は定期的に肝機能を検査し、異常がみられた場合

は、すぐに減量・休薬すべきである。

4) 間質性肺炎

本邦では 2003 年の発売以来、治験時には予想できなかった LEF の副作用として、間質性肺炎が重大な問題として認識されるに至った。これは組織型としてびまん性肺胞障害型を示すことが多く、致死率は約 50 % で、MTX の間質性肺炎に比しても重篤である。2004 年 9 月に市販後全例調査の解析結果がまとめられ、間質性肺炎の危険因子としては、間質性肺炎の合併もしくは既往、70 歳以上の高齢者、血中アルブミン濃度の低値 (3.0 g/dl 以下) が挙げられ、これらの認められる患者には LEF は投与しない、もしくは慎重に投与するべきであるとされている。間質性肺炎を発症した場合には、速やかに LEF を中止するとともにコレステラミンを投与し、ステロイドパルス療法を行うことが推奨されている。この際、 β -D-グルカンの測定などでカリニ肺炎の合併の有無を検索し、必要があれば ST 合剤を投与する。

●おわりに 以上、本邦で用いられている主要な DMARD について、その副作用と対策について概説した。日常診療のなかで副作用の有無について常に念頭に置くとともに、定期的な臨床検査を行っていくことが重要である。

文献

- 1) 西岡久寿樹, 中村 洋: 実地医療のための抗リウマチ薬使用マニュアル, 医薬ジャーナル社, 2001
- 2) 廣畑俊成: 慢性関節リウマチにおける低用量メト

レキサートによる Adversed drug reaction の病態
とその予防。アレルギーの臨床 20 : 132-136, 2000
3) 廣畑俊成 : 抗リウマチ薬 (DMARD) の進歩。治療

学 33 : 857-860, 1999
4) 廣畑俊成 : Leflunomide の有用性。日本臨牀 60 :
2357-2363, 2002

medicina バックナンバー

Vol. 39 (2002 年)

- No. 6 頭痛とめまい—外来診療ガイド
- 7 わかりやすい不整脈診療
- 8 内分泌疾患の拾い上げとマネジメント
- 9 内科医に必要な血管疾患診療の知識
- 10 一般医も診なければならない B 型・C 型肝炎
- 11 内科医が使う薬の副作用・相互作用 (増刊号)
- 12 画像でせまる呼吸器疾患
- 13 内科臨床における“こころ”と“からだ”

Vol. 40 (2003 年)

- No. 1 内科医と虚血性心疾患
- 2 臓器感染と抗菌薬のえらび方
- 3 糖尿病にどう対処するか
- 4 緊急時に画像診断を使いこなす
- 5 一般医も診る血液疾患
- 6 内科医のための皮膚科的スキル
- 7 プレインアタック 超急性期から維持期まで
- 8 循環器薬の使い方 2003
- 9 消化器疾患のエビデンスとエキスパート・オピニオン
- 10 前期高齢者・後期高齢者を診る
- 11 水・電解質と輸液
- 12 臨床研修コアスキル (増刊号)

13 肺炎

Vol. 41 (2004 年)

- No. 1 高血圧診療のエビデンスと個別的治療—主治医の役割とジレンマ
- 2 腹部疾患をエコーで診る
- 3 アレルギー診療 Update
- 4 内科コモンプロブレム
- 5 臨床行動に結びつく検査戦略
- 6 血栓症の予防と治療
- 7 臨床医のための呼吸調節と障害
- 8 内科医が診るしびれと痛み
- 9 内科レッド・フラッグサイン—よくある症例から危険を見抜く
- 10 肝疾患の疑問に答える—研修医と内科医のために
- 11 慢性心不全を最近の知見から整理する—病態生理から治療まで
- 12 臨床医必携単純 X 線写真の読み方・使い方 (増刊号)
- 13 ミネラルと骨代謝異常と骨粗鬆症

Vol. 42 (2005 年)

- No. 1 日常診療で診る GERD (胃食道逆流症)
- 2 肥満症—診断・治療の新展開
- 3 Digital 時代の脳神経画像診断
- 4 これだけは知っておきたい不整脈の診かたと治療のポイント

■バックナンバーのお取り扱いについて

① Vol. 41 以降は、弊社販売部 (☎ 03-3817-5659・5660, FAX 03-3815-7804) にてお取り扱いいたします。

また、弊社 HP (<http://www.igaku-shoin.co.jp/>) からのオンライン注文もご利用ください。

② それ以前のものについてのご注文や在庫のご照会などは下記へお願いいたします。

(株) 東亜ブック ☎ 171-0014 東京都豊島区池袋 4-13-4 (☎ 03-3985-4701, FAX 03-3985-4703)

URL : <http://www.netpassport.or.jp/~wsatsuru/>

e-mail : rytsuru@attglobal.net

解 説

神経 Behçet 病 (NB) は、Behçet 病発症後数年を経た遷延期に出現し、多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある。このような神経病変の分布 (特に脳幹・小脳の病変) と寛解・増悪を繰り返す経過は時として多発性硬化症と酷似し、両者の鑑別の困難な場合がある。NB はその臨床経過から、大きく急性型と慢性進行型に分けられる¹⁾。

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¹⁾。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シクロスポリンは 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。他の疾患では、このようなシクロスポリンによる神経病変の誘発はみられないことから、シクロスポリンが急性型 NB を誘発すると考えるべきであろう。

一方、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小脳失調や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¹⁾。進行する症状としては、精神症状 (痴呆・人格変化)・ataxia・構語障害などの頻度が高い。これに一致して、MRI では脳幹・小脳の萎縮の頻度が高く、また大脳の萎縮も認められることが多い。T2 強調画像での散在性の小さな high

表 1 標準治療と最新治療

標準治療	最新治療
1. コルヒチン	1. メトトレキサート少量
2. 副腎皮質ステロイド	パルス療法
3. 免疫抑制剤 アザチオプリン シクロフォスファミド	

表 2 メリット

標準治療のメリット	最新治療のメリット
1. Behçet 病全般の基礎治療として有効である。	1. 関節リウマチに対して投与するのと同じ少量投与で慢性進行型の症例に対して髄液 IL-6 を低下させ、進行を抑制する効果がある。また、長期間投与しても悪性腫瘍の発生のリスクが低い。
2. 作用が強力で、急性型神経 Behçet 病に対して速やかに効果を発揮する。	
3. 副腎皮質ステロイドの効果が不十分でもそれを補う作用がある。	

intensity lesion は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 Behçet 病患者にも散見されるものである。

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-B 51 の Behçet 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 においては約 90% において HLA-B 51 が陽性である。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²⁾。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・蛋白と並行して低下する。一般的には、慢性進行型 NB

Behçet 病

廣畑 俊成 帝京大学助教授
ひろ はた しゅんせい 内科

表 3 デメリット

標準治療のデメリット

1. 作用が弱く、一旦神経病変を発症した場合はほとんど効果がない。
2. 慢性進行型の神経 Behçet 病に対しては有効性はなく、大量投与にて髄液 IL-6 が低下しても、減量すると必ず再上昇し、症状の進行をきたす。長期間のステロイド連用により、感染症・骨粗鬆症の発症の危険性が増加する。
3. 慢性進行型の神経 Behçet 病に対しては無効であり、また長期連用により悪性腫瘍発生のリスクが高くなる。

最新治療のデメリット

1. 肝障害・口内炎・骨髄障害などの葉酸代謝阻害による副作用と、アレルギー性機序に基づく間質性肺炎が生じる危険性がある。

では髄液 IL-6 が 0.1 U/ml (20 pg/ml) 以上の高濃度で持続する²⁾。

標準治療

Behçet 病の全般の基礎治療薬であるコルヒチンは、Behçet 病の各症状の発作の予防薬として用いられるが、一旦 NB が生じた後はほとんど効果を示さない。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。副腎皮質ステロイドで十分な効果が得られない場合は、まずステロイドパルス療法を試みる。それでも不十分な場合は、シクロフォスファミド(経口もしくはパルス)あるいはアザチオプリン(経口)の併用を行う。

しかし、これらの薬剤はいずれも慢性進行型 NB に対しては無効である。やみくもに、これらの薬剤を長期間使用することにより色々な副作用が出現し、生命予後を脅かすことにもなりかねないので注意が必要である。

最新治療

慢性進行型 NB は副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドなどでは寛解導入することは困難である。近年、慢性進行型 NB に対してメトトレキサートの少量パルス療法が有用であるかについてオープン試験を行った結果、メトトレキサート開始後(7.5~15 mg/週)12ヵ月において、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³⁾。しかし、投与開始12ヵ月後でメトトレキサートを中止したところ、その6ヵ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³⁾。そこで、髄液 IL-6 が低値のまま(20 pg/ml 以下)2年間以上持続した後に、髄液 IL-6 の値を見ながらメトトレキサートを徐々に減量し、中止するようにしたところ、現在のところ再燃せずに経過している症例を2例、我々は経験している。この2例については、メトトレキサート中止後6ヵ月以上経ても髄液 IL-6 の上昇はなく、症状の増悪も見られていない。従って、メトトレキサート少量パルス療法は、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。尚、メトトレキサート少量パルス療法を行うにあたっては、副作用防止のために、メトトレキサート内服24時間～48時間後に葉酸(フォリアミン)5~10 mg を投与することが望ましい。

文 献

- 1) 廣畑俊成. 神経ベーチェット病の病態. 臨床神経. 2001; 41: 1147-9.
- 2) Hirohata S, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive neuro-Behçet's syndrome. Clin Immunol Immunopathol. 1997; 82: 12-7.
- 3) Hirohata S, Suda H, Hashimoto T. Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. J Neurol Sci. 1998; 159: 181-5.

はじめに

Introduction



広畑 俊成

Shunsei HIROHATA

帝京大学医学部内科学教室

1993年に本誌でBehçet病の特集が掲載されてはや12年が経過した。この12年間にBehçet病に関してだけでなく、医学の分野においてはいろいろな進歩が遂げられている。疫学ではevidence based medicineの普及、基礎医学ではヒトのゲノム解析の完成があげられよう。また、シグナル伝達を中心とした細胞生物学が発展を遂げている。臨床に目を向けると、関節リウマチの治療において抗TNF- α モノクローナル抗体(infliximab)や可溶性TNFレセプターIg融合蛋白(etanercept)が劇的な成果をあげ、一大革命をもたらそうとしている。このように医学が進歩を遂げるなか、Behçet病の研究も、基礎・臨床の両面において着実に前進している。

疫学面では厚生労働省研究班において重症度の分類基準があらたに策定され、治療ガイドラインの作成の土台が築かれた。全世界でBehçet病患者を多く有する国のうち、国民レベルで疫学調査が行われているのは日本だけである。したがって、わが国より発信される疫学のデータは全世界にとっても貴重な資料となることは疑う余地もない。

近年、HLA-B51遺伝子そのものがBehçet病の原因遺伝子のひとつであることが証明された。しかし、Behçet病におけるHLA-B51の陽性率は50~60%である。現在HLA-B51以外の原因遺伝子の探究も行われているが、あらたな遺伝子が遠からず発見されることを期待したい。

Behçet病ではTリンパ球の異常活性化とそれに伴う好中球の機能亢進がみられるが、その詳細は不明である。近年の免疫学の進歩により、Tリンパ球のシグナル伝達や細菌抗原に対するToll-like receptor(TLR)を介した自然免疫の活性化機構が明らかにされている。Behçet病におけるTリンパ球の異常反応性についてもシグナル伝達の異常、抗原提示細胞との相互作用の異常、TLRからのシグナル伝達の異常など、生体側の要因に加えて、連鎖球菌をはじめとする細菌・微生物の役割についても検討が行われている。

臨床面においては、難治性のぶどう膜炎に対するcyclosporin療法が確立して以降も、生命予後にも大きな影響を及ぼす特殊病型に対する治療は旧態依然としたステロイド中心の治療がevidenceもないまま行われているのが現状である。そのなかで、進行性痴呆を主徴とする慢性進行型神経Behçetの患者では、家族を巻き込んでのその負担は計りしれないものがある。本症については幸いmethotrexateの有効性が明らかになり、比較的安全で効果

のある治療が行われるようになりつつある。しかし、methotrexate への反応がよくない難治例も存在することから、今後さらに有効な治療法を模索していく必要もあろう。

関節リウマチに対する抗 TNF- α 療法が注目されるなか、Behçet 病の眼病変に対しても infliximab が有効であることが示され、目下厚生労働省に適応追加を申請中である。今後、眼病変以外の特殊病変に対しての抗 TNF- α 療法の有効性についても検討していく必要がある。

昨年トルコの Antalya で開かれた第 11 回国際 Behçet 病会議において大野重昭教授が第 1 回の Hulusi Behçet 賞を受賞された。まことに喜ばしい限りで、日本人としても誇りに感じる場所である。この栄誉とこれまで築き上げてきた日本の Behçet 病における全世界に対するリーダーシップを後世に受け継いでいくためにも、若手の育成には十分心をつくす必要がある。本特集がその一助となればまことに幸いである。

* * *

神経Behçet病の臨床

Neuro-Behçet's disease



広畑 俊成

Shunsei HIROHATA

帝京大学医学部内科学教室

◎Behçet 病における中枢神経病変(NB)においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある。このような神経病変の分布と寛解・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、鑑別の困難な場合がある。NB は大きく急性型と慢性進行型に分けられる。急性型 NB は一般的に発熱を伴った髄膜脳炎の型をとり、とき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。障害部位は MRI の T2 強調画像やフレア画像において高信号域として描出される。シクロスポリン A(cyclosporin A) は急性型 NB 様の症状を誘発する。急性型 NB の治療の主体はステロイドである。慢性進行型 NB では痴呆様の精神神経症状がみられ、HLA-B51 の陽性率がきわめて高く、髄液 IL-6 の持続的異常高値を示す。ステロイド大量投与は無効で、メトトレキサート(methotrexate)の少量パルス療法が有効である。



Key word : 神経Behçet病, シクロスポリンA, 慢性進行型, 髄液 IL-6, メトトレキサート

臨床的特徴

Behçet 病においては多彩な中枢神経病変がみられる。Behçet 病における中枢神経病変は、①上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起因するもの(約 20%)と、②脳実質の炎症性病変に起因するもの(約 80%)に大別される。前者はいわゆる血管 Behçet とよばれるべきものであり、後者を狭義の神経 Behçet 病(NB)とよぶことが多い¹⁾。一般に NB は Behçet 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²⁾。しかし、Behçet 病発症時より髄膜炎などの症状を呈する症例もまれではない。

NB においては多彩な精神神経症状が出現するが、その主要な症候が小脳・脳幹部および大脳基底核の障害に基づく点に大きな特徴がある²⁾。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。これまで NB の病型についてはいくつかの分類が試みられてきた。しかし近年、患者の治療反応性

と予後により NB は、臨床的に大きく急性型と慢性進行型の 2 型に分けられることが明らかになってきている³⁾。

NBの診断

NB の診断においては、患者が Behçet 病の診断基準⁴⁾(1987 年厚生省特定疾患調査研究班あるいは国際診断基準)を満たしていることが前提となるべきである。Behçet 病と診断確定できない患者に対して NB と診断することは、十分慎重でなくてはならない。鑑別診断としては多発性硬化症が重要で、ときに鑑別の困難な場合がある。

急性型NB(表 1)³⁾

急性型 NB は一般的には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。また、一方では発熱などの炎症所見が軽微で、脳局所徴候のみを示す場合もみられる。後者の場合は動脈硬化性の脳梗塞との鑑別のため、髄液検査で細胞数の

表 1 急性型神経Behçet病の臨床像³⁾

patients	CNS manifestations	finding on MRI scans	CyA
57 M	left hemiplegia	T2 high (right IC)	(-)
46 M	headache	not done	(+)
38 M	left hemiparesis	T2 high (right IC and Th)	(+)
59 F	right hemiparesis	T2 high (left IC)	(-)
17 M	headache	scattered T2 high	(+)
59 M	ataxia, dysarthria	T2 high (Bs and right IC)	(+)

CyA : cyclosporin A, IC : internal capsule, Th : thalamus, Bs : brain stem.

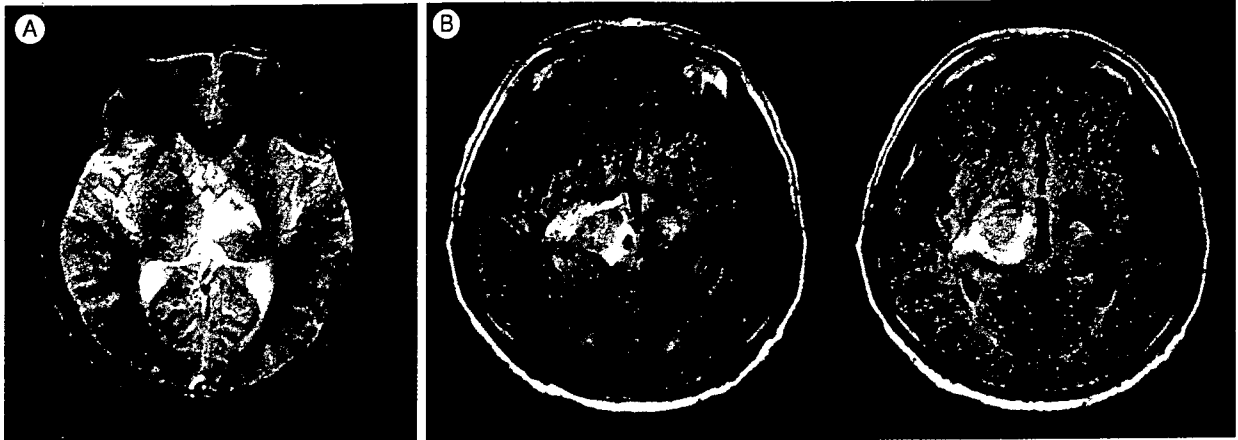


図 1 急性型神経Behçet病患者のMRI所見

A : T2 強調画像, B : フレア画像.

増多を確認する必要がある。また、まれに脳腫瘍を疑わせるような腫瘤性病変を呈する場合も報告されている⁵⁾。一般に、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(図1)。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⁶⁾。

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速やかに中等量～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。一方、ステロイドを使用しなくても数日で自然寛解する場合もある⁷⁾。急性型NBの発作もBehçet病の他の主症状と同様に寛解・増悪を繰り返すことがよくみられる。

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シクロスポリンA内服中の患者の約20%でNB様の症状を誘発することが知られ

ている⁸⁾。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。シクロスポリンA誘発の中枢神経病変でも髄液IL-6の上昇が認められることより、免疫学的にもNBとの鑑別は難しい。また、臓器移植患者や原田病など他疾患患者ではシクロスポリンAによる神経症状は出現しないことより、シクロスポリンAが急性型NBを誘発すると考えるべきであろう。このような中枢神経症状はシクロスポリン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。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)³⁾

これまでもNBのなかには発熱などの炎症症状はないにもかかわらず、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