特集：膠原病の難治性病態

総 説

中枢神経病変

廣 畑 俊 成

Central nervous system involvement in connective tissue diseases

Shunsei HIROHATA

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

(Received April 12, 2004)

summary

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

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

抄 録

膠原病および膠原病類縁疾患においてはしばしば中枢神経病変の合併が見られる。全身性エリテマトーデス (SLE) における中枢神経病変 (いわゆる CNS ループス) においては、中枢神経内での免疫異常が重要な役割を果たすことが明らかにされている。すなわち、中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標である CSF Ig index や髄液中の IL-6 や IFN- α は、CNS ループスの患者において上昇している。一方、CNS ループスの病態形成には、血清中抗リボソーム P 抗体および髄液中の抗神経細胞抗体という自己抗体のトロ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¹⁾。しかしながら、その他の疾患

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

I. SLE

1. 中枢神経病変の臨床的特徴

1) 症状の多様性

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

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

2) 副腎皮質ステロイドの影響

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

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

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

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

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

2. SLE における中枢神経病変の病態

1) 中枢神経内の免疫異常

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

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

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

2) 血清中の自己抗体 —抗リボソーム P 抗体 (抗 P 抗体)

A. SLE と抗 P 抗体

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

(A)

(B)

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

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

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

B. 抗 P 抗体とループス精神病

SLE に伴う高次脳機能の異常は一般的にはルー

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

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

れる。

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

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

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

3) 脳脊髄液中の自己抗体 — 抗神経細胞抗体

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

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)

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

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

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

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

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

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

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

II. ベーチェット病

1. ベーチェット病の中樞神経病変の臨床的特徴

1) 一般的特徴

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

2) 急性型 NB（表 2）²⁶⁾

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

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

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

3) 慢性進行型 NB（表 3）²⁶⁾

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

表 2 急性型神経ベーチェット病の特徴

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

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

表 3 慢性型神経ベーチェット病の特徴

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

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

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

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

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

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

2. NB の病理学的特徴

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

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

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

III. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎

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

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

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

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

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

おわりに

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

文 献

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

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

- patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. *Arthritis Rheum.* **33** : 644–649, 1990.
- 6) Shiozawa S., et al. : Interferon-alpha in lupus psychosis. *Arthritis Rheum.* **35** : 417–422, 1992.
- 7) Hirohata S., Hayakawa K. : Enhanced interleukin-6 messenger RNA expression by neuronal cells in a patient with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* **42** : 2729–2730, 1999.
- 8) Schur P. H., Moroz L. H., Kunkel H. G. : Precipitating antibodies to ribosomes in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. *Immunohistochemistry* **4** : 447–453, 1967.
- 9) Sato T., et al. : Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J. Rheumatol.* **18** : 1681–1684, 1991.
- 10) Elkon K. B., Parnassa A. P., Foster C. L. : Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J. Exp. Med.* **162** : 459–471, 1985.
- 11) 一志邦夫, ほか : 固相化酵素抗体法による血清抗リボソーム P 抗体の測定. *臨床病理* **45** : 1177–1181, 1997.
- 12) Fujimoto M., et al. : Detection of antiribosomal P protein antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br. J. Rheumatol.* **34** : 908–911, 1995.
- 13) Bonfa E., Elkon K.B. : Clinical and serologic associations of the antiribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum.* **29** : 981–985, 1986.
- 14) Nojima Y., et al. : Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* **51** : 1053–1055, 1992.
- 15) Isshi K., Hirohata S. : Association of 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. 神経ベーチェット病の病態. *臨床神経* **41** : 1147–1149, 2001.
- 27) Hirohata S., et al. : Cerebrospinal fluid interleukin-6 in progressive Neuro-Behçet's syndrome. *Clin. Immunol. Immunopathol.* **82** : 12–17, 1997.
- 28) Hirohata S., Suda H., Hashimoto T. : Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuropsychiatric manifestations in Behçet's disease. *J. Neurol. Sci.* **159** : 181–185, 1998.
- 29) Hirohata S., Arai H., Matsumoto T : Immunohistological studies in neuro-Behçet's disease. *Adv. Exp. Med. Biol.* **528** : 385–387, 2003.
- 30) Saeki T., et al. : Two cases of hypertrophic pachymeningitis associated with myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic autoantibody (MPO-ANCA)-positive pulmonary silicosis in tunnel workers. *Clin. Rheumatol.* **23** : 76–80, 2004.
- 31) Fam A.G., et al. : Cranial pachymeningitis : an unusual manifestation of Wegener's granulomatosis. *J. Rheumatol.* **30** : 2070–2074, 2003.