トピックス

I. 重要な臓器障害

1. 中枢神経

川畑 仁人

要 旨

自己免疫応答は、甲状腺、膵臓、神経筋接合部など、種々の臓器、器官の疾患に、重要な役割を担っていることが明らかにされてきた。このことは、これまで免疫学的に隔離されている領域とされてきた中枢神経系においても例外ではない。多発性硬化症や急性散在性脳脊髄炎、腫瘍随伴性脳脊髄炎、primary angiitis of the central nervous systemなど、中枢神経系を主座とする自己免疫疾患が知られている。そして、全身性エリテマトーデス (SLE) や抗リン脂質抗体症候群、Behçet病、Sjögren症候群、サルコイドーシスなど、多臓器病変を特徴とする膠原病およびその類縁疾患においても、中枢神経系が主たる病変部位となることがある。本稿では、紙数の関係から幾つかの膠原病に絞り、その中枢神経病変について述べていきたい。

〔日内会誌 102 : 2532~2542, 2013〕

Key words 膠原病, 中枢神経, 自己抗体, ステロイド, 自己免疫抑制薬

1. 全身性エリテマトーデス (SLE)

1) はじめに

全身性エリテマトーデス (SLE) における中枢神経症状の報告は12~75%と報告により実に様々である。その背景には、SLEで認められる神経症状の多彩さと、診断や評価の難しさがあり、このことが報告間の比較や大規模研究を困難にしている。もっとも現在では、従来の報告にはSLEとは関連がない病状も入っている可能性が考え

られ、13~23.6% 程度ではないかと指摘されている。

SLEの神経症状の多彩さは、中枢神経系、末梢神経系いずれにも生じること、運動神経、感覚神経、自律神経いずれの症状も呈しうること、各神経系の中でも種々の症状が存在し更に症状の合併も認めること、神経心理学的検査で初めて指摘される症状から重度の意識障害まで種類も程度も様々であること、疾患活動期は最も注意が必要だが経過中どの時期でも症状を呈しうることなどによる。また、病因に関しても、血

東京大学附属病院アレルギー・リウマチ内科

Serious Organ Damage and Intractable Clinical Conditions in Rheumatic and Connective Tissue Disease—Progress in Pathophysiology and Treatment. Topics : I. Damage to Important Organs Whose Early Treatment Makes a Big Difference; 1. Central nervous system.

Kimito Kawahata : Department of Allergy and Rheumatology, Postgraduate School of Medicine, the University of Tokyo, Japan.

表. Neuropsychiatric lupusの分類 (ACR Nomenclature System) 改変

中枢神経系		末梢神経系
神経症状/局所徴候 (focal manifestations)	精神症状/びまん性徴候 (diffuse manifestations)	
無菌性髄膜炎 脳血管障害 脱随性症候群 [頭痛] 運動異常症・舞蹈病 脊髄症 seizure disorders	意識障害 [不安障害] [認知障害] [気分障害] psychosis	急性炎症性脱随性多発根神経炎 自律神経障害 (多発性) 単神経炎 重症筋無力症 脳神経障害 神経叢障害 多発神経炎

[] はSLEとの関連が不明な点も多い。

管障害, 自己抗体, 中枢神経系におけるサイトカイン産生など種々の要因が指摘され, 治療もその原因に応じた幾つかの選択が存在する。

2) 診療の進め方

中枢神経ループスでは画一的な免疫抑制治療が行われるわけではない。原因に応じて, 必要となるステロイド量も異なれば免疫抑制薬の使用が必要な場合もあり, 免疫抑制療法よりも抗血栓療法や抗てんかん薬や抗精神病薬などによる対症療法が中心となる場合もある。考え方として, 病変主座(びまん性病変か局所病変か), 経過(陳旧性病変か新規病変か), 原因(原発性か続発性か), 病態(炎症性か血管障害か), 緊急性・重症度を判断し, 治療を行っていくこととなる。

3) 原因

SLEにおける精神神経障害の機序は様々な原因が想定されるが, 自己抗体, 炎症性メディエーター, 血管障害に大別できる。更に, SLEに関連した他の要因, 例えば尿毒症, 薬剤による副作用(ステロイド精神病や感染など)も考慮に入れなければならない。また, SLEとは関係なく神経疾患が合併することも当然ありうる。

炎症性メディエーターはびまん性徴候への関与が推定されており, IL(interleukin)-6, IL-8, IL-10, IFN- α (interferon- α) などのサイトカイ

ンなどの関与が報告されている。一方, 血管障害は局所徴候に関与していると考えられ, 抗リン脂質抗体に基づく血栓や, 頻度は少ないと考えられているが脳血管炎, 白血球凝集によるSchwartzman現象, 動脈硬化などが関与している。自己抗体はその種類により, びまん性徴候, 局所徴候いずれにも関与していると考えられている。前者には抗ribosomal-P抗体, 抗神経細胞抗体が, 後者には抗リン脂質抗体が知られている。その他, 神経細胞に対する抗体として抗GFAP (glial fibrillary acidic protein) 抗体, 抗MAP2 (microtubule-associated protein 2) 抗体, 抗ガングリオシド抗体などが知られている。最近では, 更に神経機能障害との直接的関連も示唆される抗NMDA (N-methyl D-aspartate) 受容体抗体や抗NR2 glutamate受容体抗体の存在も報告されている。

4) 分類

1997年ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature¹⁾が, SLEの精神神経症状に対するACR Nomenclature Systemやその診断に有用な検査を発表した(表)。この分類に関しては, 以下のようにその後の記載や報告に一定の役割を示しているが, いくつかの問題点も指摘されている²⁾。例えば, 頭痛やcognitive dysfunction, mood disorder, anxiety disorder

トピックス

に関しては、原病との関連が確認できない例が多く含まれている可能性である。一方、重要な概念として、中枢神経症状を、神経症状と精神症状、もしくは、病巣の局在の観点から前者を局所徴候 (focal manifestations)、後者をびまん性徴候 (diffuse/nonfocal manifestations) とほぼ対応させて分類している点があげられる。局所徴候の存在は脳血管障害、特に血栓との関連を示唆する場合が多く、検査、治療や病因の推察に結びつくことから、この分類が有用なものになっている。

精神症状に関しては、これまで、意識障害や認知障害等を呈する器質性脳症候群 (organic brain syndrome) と、統合失調症様症状や抑鬱症状などを呈する非器質的精神症状に分類することが多かった。しかし、本分類ではこれらの用語や分類を採用していない。これには、統合失調症や躁鬱病といった内因性精神病とされてきた精神障害も、生物学的基盤をもつ疾患であるとする今日の考えが背景にある。あえて精神症状を二分するよりも、個々の症状の鑑別を問題とした方が、検査や治療等の観点からも有用である。

(1) acute confusional state

acute confusional stateはいわゆるdeliriumに相当する用語であり、organic brain syndromeやencephalopathyなどとも呼ばれてきた症状である。これをせん妄と訳すと意識混濁に幻覚、精神運動性不穏、日内変動を伴うものがまず考えられるが、いわゆる意識障害としての意味を有している。意識混濁および意識変容からなる意識障害では、幻覚妄想状態、鬱状態、躁状態、神経症様症状や認知障害等の精神神経症状に注意が向けられ意識混濁の存在が認識されていない場合もあり注意したい。まず感染及び向精神薬、NSAIDs (非ステロイド性抗炎症薬) などの薬剤による症状を鑑別する。検査では脳波が重要である。一般に、SLEによる場合は中枢神経系

もしくは全身性の活動性の徴候である場合が多い。SLE患者の4~7%に生じると報告されている。

(2) cognitive dysfunction

認知障害 (cognitive dysfunction) という用語に関しては、いわゆる器質性脳症候群に代わり使用する流れもあるが、本分類では注意、記憶、言語などの高次脳機能障害を示している。SLEの5~87%で認めると報告されているが、この数字の違いは、その評価方法が定まっていないことのほか、SLEとの関連が低い例も含まれている可能性がある。診断には神経心理学的検査が有用であり、日本では、知能に関しては、長谷川式痴呆診査スケールやMMS (mini mental state), WAIS-R (Wechsler adult intelligence battery), RCPM (Raven's coloured progressive matrices), 記憶に関しては、WMS-R (Wechsler memory scale), Benton記銘力検査, Rey複雑図形記銘検査、特に手続き記憶に関してはハノイの塔や鏡映像描写、前頭葉機能に関してはWCST (Wisconsin card sorting test), motor sequence test, word fluency, 失語に関してはWAB (Western aphasia battery) やSLTA (standard language test of aphasia), 失行を中心とした高次動作性障害に関しては標準高次動作性検査などがある。

NPSLE (neuropsychiatric SLE) では決まった障害パターンが有るわけではなく、attentionやworking memoryの障害をはじめ種々の障害が存在している。検査のフォローに関しては学習効果を考え行わなければならない。認知障害の原因として、SLEのよる未知の原因も想定されているが、薬物、精神的要因、内分泌、易疲労感、睡眠障害などの影響にも考慮が必要である。SLEの活動性との関連に関しては、関連があるとの報告もあれば否定的な報告もある。実際の治療においては、SLE以外の要因を十分に明らかにし、全身的また中枢神経系における活動性の判断が

必要であろう。SLEによるものと考えられても、脳の非可逆的病変に基づく後遺状態と考えられる場合や症候の形成も緩徐である場合が多く、高用量のステロイド治療や他の免疫抑制薬の適応となることは非常に少ない。ただしステロイド治療の効果を認めたとする報告もあり、中枢神経系の活動性や病状の変化と重症度、治療を試みる必要性を総合的に判断する。また持続的抗リン脂質抗体の上昇と認知障害との関連についての報告もあり、多発梗塞に伴う認知障害例では抗血小板療法の適応が考えられる。

(3) psychosis, anxiety disorder, mood disorder

psychosisは幻覚や妄想によって特徴づけられ、日常生活の遂行に支障をきたし現実との接触が損なわれる状態である。薬物や病気に関連したストレスに伴い反応性に生じる症状との鑑別が必要である。deliriumにおいても幻覚や妄想は認めるが、意識障害がない症例をpsychosisとして分類する。急性に生じる本症候は、中枢神経病変が活動性の場合に多い。抗ribosomal P抗体との関連も示唆され、抗体価が治療経過の参考になることもある。また抗ribosomal P抗体の上昇に伴う肝機能障害出現が、中枢神経症状発現の前兆となった例も報告されている。

anxiety disorderは、不安感の精神的表出、自律神経系の過活動性による身体的表出が、現実的な危険とは無関係に起きる病的状態であり、慢性の全般性の不安である全般性不安障害、不安発作として生じるパニック障害、強迫性障害が本分類に含まれる。acute confusional stateやmood disorder, psychosisにおいてのみ認められる不安は含めない。一般に、活動性中枢神経病変による直接の症状ではないと考えられており、SLEによる中枢神経病変として考えてよいかわからない点も多い。mood disorderは、感情の異常な抑鬱や高揚が持続する状態である。本症状もSLEとの関連を疑う際には十分な注意が必要であ

り、病気に関連したストレスによるものと鑑別を要する。特に抑鬱に関しては、SLEに認められる抑鬱状態には、主に反応性の症状、薬剤による場合、そしてSLEによる中枢神経病変による場合が考えられる。重度の抑鬱状態の場合に、他の所見や鑑別も含めてSLEとの関連を総合的に判断する。

上記のいずれの症候においても、希死感の有無、衝動性の有無、psychosisの有無にまず注意しなければならない。精神科医との連携のもと必要あれば向精神薬の投与を行う。そして、認知障害や意識障害の有無の評価、中枢神経病変の活動性評価、感染や薬物等の他の原因の有無について検討していく。SLEにおける自殺は重要な問題であり、このNPSLEとの関連が国内外で示唆されている。NPSLEの既往、高活動性、発病早期などの要因が関連しているとの報告があり注意したい。

(4) seizure disorders

SLEの分類基準にもある症状であり、大脳神経細胞の発作性の異常発射に由来する発作症状(seizure)を示している。SLEの14~25%で認め、一般の0.5~1%と比較し明らかに高頻度である。SLEの中枢神経症状の中でも比較的早期の症状としても知られ、小児でも頻度が高い症状である。

SLEでは、種々の発作型を呈し、びまん性と局所性、すなわち全般型と焦点型に大別されることが多い。前者では全身性もしくは中枢神経系の活動性の上昇を伴う場合が多く、後者では脳血管障害に由来する場合や、局所神経細胞への自己抗体による直接作用などが機序として考えられ、特に抗リン脂質抗体症候群との関連が示唆される。しかし、脳血管障害に由来する場合でも全般型もありうるように、個々の症例で除外診断と中枢及び全身における炎症評価、進行性評価などが重要である。

除外診断では、感染、腫瘍、薬物による直接作用や離脱症候群、外傷や脳血管障害後の脳癲

トピックス

痕などを鑑別する。SLEによるものでも、陳旧性の非活動性病変の場合もありうる。抗てんかん薬には薬剤性ループスとの関連が示唆されているものがあるが（フェニトイン、カルバマゼピン、エトスクサミド、トリメタジオン、プリミドン）、実際には発作型を考慮して用いている。ただし、フェノバルビタールやフェニトインは、ステロイドの代謝を促進するため、その使用に際しては注意する。他にSLEによる全身性もしくは中枢神経系の活動性の上昇を伴う場合は、ステロイドや他の免疫抑制薬の治療も行われる。抗てんかん薬の使用期間については一定の見解がないが、発作が脳血管障害や他の原因による脳癲痕に基づくものではなく、再発もなく、神経学的にも脳波においても異常を認めない場合は、一年間の内服を目安とする案も報告されているがその妥当性に関しては不明である。

(5) 脳血管障害

脳血管障害はSLEの示す局所徴候で最も頻度が高く、脳梗塞がその中でも多い。SLEの5～18%で生じると報告されているが、その原因は様々である。SLEでは動脈硬化とそれに基づく心血管障害のリスクが高いことが知られているが、脳梗塞にも同様に関与していると考えられている。

脳梗塞では、脳血栓のほか、Libman-Sacks心内膜炎に起因することが多いとされる脳塞栓による場合があり、いずれも抗リン脂質抗体との関連が示唆されている。診断や治療の過程で重要なのは、抗リン脂質抗体も含めた危険因子の評価である。一般に、全身性もしくは中枢神経系の活動性を認めることは少なく、劇症型抗リン脂質抗体症候群の一症状としての脳梗塞以外は、免疫抑制薬の適応は少ない。

SLEにおいても脳出血は、高血圧が最も重要な因子と考えられているが、脳血管炎の関与の症例報告もある。くも膜下出血の報告もあるが、その原因は動脈瘤、血管炎など様々である。抗リン脂質抗体の関与が疑われる脳静脈洞血栓症

の報告もあり、頭痛やseizure、局所徴候出現時には鑑別の一つとなる。

(6) movement disorder (chorea)

SLEにおけるmovement disorderにおいて最も頻度の高い症状はchoreaである。choreaはSLEの4%以下であり決して頻度の高い症状ではないが、SLEのhallmark徴候といわれてきた有名な症状である。choreaは、病初期に生じることが多く、数週間持続後、自然に軽快する事もあり、再発を認めない場合が多い。抗リン脂質抗体との関連が示唆されているが、（その場合でも）一般に治療はステロイドである。脳血流イメージによる検討でも虚血性の病変ではないことから、抗リン脂質抗体の関与として血栓以外の機序が想定されている。

(7) aseptic meningitis

無菌性髄膜炎は発熱、頭痛、種々の程度の髄膜刺激症状を伴い、髄液培養検査は正常で、髄液細胞数（多核球、単核球いずれもある）の増加を中心とした髄液検査の異常を認める症候群である。SLEではその頻度は低い。Sjögren症候群の神経症状はSLEと類似しているが、本症状に関してはSjögren症候群に多いと考えられている。Sjögren症候群や混合性結合組織病における無菌性髄膜炎では髄液糖は必ずしも正常ではなく低下例もあることが知られている。

本徴候は単回の場合のほか再発性の場合もある。局所徴候を示すことはないが、脊髄障害や他の中枢神経症状の前兆である場合がある。一般細菌や抗酸菌、真菌、（一般的な）ウイルスによる感染、NSAIDs（イブプロフェンの報告が多いが、スリダク、ジクロフェナク、ロキソプロフェン、ナプロキセンなどでも報告あり。抗U1RNP抗体陽性例が多い）やintravenous immunoglobulin、アザチオプリン、ST合剤（トリメトプリムによる）などの薬物によるものとの鑑別を要する。治療はステロイドを用いるが、自然軽快例もある。

(8) demyelinating syndrome

脱髄性疾患に関しては1~3%以下と考えられ、SLEとの関連が不明な症状である。多発性硬化症の診断に従い、時間的空間的多発性を有する病変とそれに基づく症状を有し、進行性多巣性白質脳症(PML)などの感染やビタミンB12欠乏症など他の原因を除外できる場合、本病態を考慮する。

(9) headache

頭痛はSLEの24~72%で認めるとされ頻度の高い症状ではあるが、SLEに特有のいわゆるlupus headacheといわれるものがあるのかについては不明な点も多い。感染や脳静脈洞血栓症などの脳血管障害、薬物による無菌性髄膜炎、(離脱症候群も含め)薬物によるpseudotumor cerebriなどとの鑑別が重要である。

5) 検査の進め方

血液・尿検査、画像検査、髄液検査、電気生理学的検査、神経心理学的検査などにより、SLEの活動性評価、薬物や感染などの他の原因の鑑別とともに神経系の評価を行っていく。特に、上述のようにびまん性徴候、局所徴候を把握し、それに応じた必要な検査を施行し、病因の推定を行うことが重要である。

血液検査では、他疾患の鑑別とともに、TTP(thrombotic thrombocytopenic purpura)やクリオグロブリン、過粘稠症候群などSLEに間接的に関連した病態や、抗ribosomal P抗体、抗リン脂質抗体などのNPSLEで有用な検査が病状に応じで行われる。画像検査は、脳MRI(magnetic resonance imaging)では血管障害の有無と他疾患の鑑別、FDG-PET(fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)ではびまん性徴候での異常の検出に有用である。びまん性徴候では脳MRIでの異常を認めない例もありうる。髄液検査でも、びまん性徴候では必ずしも異常が出るわけではないが、中枢神経系の炎症性もしくは免疫学的活動性の判断や、感染などの他疾患の鑑別

のために有用である。髄液の一般的検査の他、IgG index, IL-6, IFN- α , 抗神経細胞抗体の測定などが行われる。また研究的ではあるが髄液GFAP, NFL(neurofilament light chain)の測定、血清や髄液のMMP-9(matrix metalloproteinase-9)の有用性も報告されている。脳波はseizureや意識障害の診断や経過を診ていく際に重要な検査であり、神経心理学的検査も認知障害を疑う例では必須である。局所徴候例では、頸部や心エコー(Libman-Sacks心内膜炎など)、動脈硬化の評価、抗リン脂質抗体はじめ他の危険因子の評価が重要である。

6) 治療

治療は症状と病因に対する治療に大別できる。対症療法では、その症状により、抗てんかん薬や抗精神病薬、抗不安薬、NSAID/トリプタン製剤などが用いられる。病因に対する治療では、尿毒症、高血圧、感染や薬物などSLEに間接的に関連したものや、SLEとは関連がない他神経疾患では、それらに応じた治療が行われる。SLEによる場合でも、血管障害、特に抗リン脂質抗体の関与が考えられる場合は、抗血栓療法を行う。びまん性徴候では、機序として炎症もしくは免疫学的活動性が疑われる場合、免疫抑制治療が適応となる。この場合、ステロイド治療が中心となるが、重症度、進行性次第ではパルス療法やシクロホスファミドパルス療法(IVCY)³⁾の併用も有効な治療となる。

TTPでは血漿交換や血漿輸注を施行する。血管障害の関与やステロイドによる凝固亢進による二次的影響を考慮し、ヘパリン等の抗凝固療法を免疫抑制療法に併用することもある。seizureにおいては、抗てんかん薬使用のもと、想定した病因に基づく治療を行う。陳旧性脳病変によると考えられる場合や抗てんかん薬により十分なコントロールが得られるなど積極的な免疫抑制療法強化が適応とならない場合もあれば、大発作、特に全身的活動性上昇例や、その他の型

トピックス

でも進行性や中枢神経系の炎症・免疫学的活動性が示唆される例ではステロイドの併用も試みられる。治療抵抗性ではIVCYによる効果も報告されている。抗リン脂質抗体による血管障害が原因と推定される場合は、抗血栓療法が併用される場合もある。また近年ではNPSLEの治療でB細胞を標的とする抗CD20抗体リツキシマブの有効性も報告されている。

7) ステロイド精神病

ステロイド精神病は膠原病診療において原病との鑑別で問題となることが多く、ここで触れておく。一般的にステロイド治療開始後3日～6週まで、平均11.5日で出現する。大凡、ステロイド開始もしくは増量後8週内に生じると考えてよい。一方、ステロイドの中止により、最初の2週間に50%、6週間に90%が改善をする。用量依存性も認め、プレドニゾロン一日40mg以下では1.3%、41～80mgでは4.6%、80mg以上では18.4%の頻度と報告されており、高用量での発症においては、まず40mg以下への減量が重要である。ただし、低用量、隔日投与、吸入療法などでも報告があり注意が必要である。ステロイドの種類と発症に関しても不明な点が多いが、相対的にメチルプレドニゾロンでは少ないことが報告されている。その他のリスクとしてSLEを有していること自体が影響している可能性が指摘されている。その場合でも、局所徴候や髄液IL-6の上昇などがある場合は原病の影響の可能性が高い。治療はステロイドの減量と抗精神病薬などの薬物治療の併用である。

2. 抗リン脂質抗体症候群

1) はじめに

抗リン脂質抗体症候群（APS）は、大小の動静脈系血管に生じうる血栓症、習慣性流産、血小板減少が主要な症状である。血栓症では、下肢深部静脈血栓症が静脈系で最も多いが、動脈

系では脳卒中が最も多く、中枢神経症状は抗リン脂質抗体症候群の主要な症状の一つである。抗リン脂質の関与する中枢神経障害の特殊病型としては、cerebral ischemia/left-sided heart valve lesionsや、cerebral ischemia/livedo reticularis（Sneddon's syndrome）が知られている。

2) 診断

(1) 症状

脳卒中は、抗リン脂質抗体症候群の動脈血栓症で最も頻度の高い症状である。どの年代にも生じうるが、特に若年発症や、再発性・多発性の場合、SLEを中心とした膠原病患者で脳卒中が認められた場合、病因としての意義は大きい。他の脳血管障害の危険因子の検索も予防を考える上で重要である。また、心原性脳塞栓も抗リン脂質抗体に伴う脳梗塞の機序の一つとして考えられており、抗リン脂質抗体と心内膜病変の出現、脳卒中の発症が関連している可能性が示唆されている（cerebral ischemia/left-sided heart valve lesions）。抗リン脂質抗体を伴う脳卒中の約三分の一の症例で、心エコーで異常を認めるとされる。これらは、僧帽弁で認められることが多く、弁肥厚を中心とした非特異的弁異常所見を呈し、いわゆるLibman-Sacks心内膜炎の一部が含まれていると考えられるが、原発性APSでも認められる所見である。再発をしばしば認め、中でも発症一年内の早期の再発が比較的多く、再発の型（動脈血栓、静脈血栓、流産など）も、例外もあるが、以前に出現した型が多い。lupus anticoagulantや血小板減少症、若年発症等が予後に影響するという意見もある。

動脈系だけではなく、静脈系にも血栓形成も認められ、閉塞性脳静脈疾患を呈することもある。静脈閉塞による脳環流障害により、脳浮腫、静脈性梗塞、出血性梗塞をきたし、頭痛、嘔吐、うっ血乳頭、意識障害、痙攣等の脳圧亢進症状や梗塞による種々の症状を呈することがあるが、いずれも非特異的な症状であり、疑うことが大

事である。単純CT (computed tomography) では、血栓により脳表の索状高吸収域を示すcord sign, 造影CTでは、上矢状洞が造影されず三角形の低吸収域を示すempty triangleもしくはdelta sign, MRIでは、正常血流による信号欠損 (flow void) が消失し、閉塞静脈がT1・T2強調画像で高信号強度を呈する。MRA (magnetic resonance angiography) では、静脈洞の描出が認められず、より直接血管の評価が可能で非常に有用である。脳実質では、動脈支配域に一致しない出血性梗塞を示すことがあり、しばしば両側性である。

livedo reticularisと再発性の脳梗塞を呈する例は、Sneddon症候群 (cerebral ischemia/livedo reticularis)として知られているが、この一部は抗リン脂質抗体と関連があると考えられている。抗リン脂質抗体陽性例は、陰性例と比較してほとんど臨床像に相違はないが、血小板減少や痙攣が認められる頻度が高い。時に数カ月から数年にわたり、頭痛やめまいなどの前駆症状を示す場合や、経過中多発性脳梗塞による痴呆を呈することもある。(Kohlmeier-)Degos' disease (malignant atrophic papulosis) は、皮膚・消化器の血栓病変による、特徴的な萎縮性丘疹や、腹痛、腸管潰瘍・穿孔などを主症状とし、他臓器の血栓病変を合併しうる予後不良な希な症候群である。一部で、抗リン脂質抗体が関与している可能性が示唆されている。虚血による眼症状も重要な徴候である。網膜病変として、動脈血栓による網膜中心動脈閉塞症や網膜動脈分枝閉塞症、静脈血栓による網膜中心静脈閉塞症や網膜静脈分枝閉塞症、いわゆるlupus retinopathy/lupus optic neuropathyが認められたり、視神経病変として前部・後部虚血性視神経症、一過性の視力喪失を呈するamaurosis fugax等が生じうる。lupus retinopathyとして知られる綿花様白斑や網膜出血、視神経萎縮も血管閉塞が関与していると考えられ、抗リン脂質抗体との関連

も示唆されている。chorea等の不随意運動も抗リン脂質抗体との関連が示唆されているが、これには抗体の直接の神経機能障害への関与が推定されている。

(2) 抗リン脂質抗体の検出

現在臨床では、主に抗カルジオリピン・ β 2GP I抗体とlupus anticoagulants (LA)の検査が行われている。前者は、陰性荷電リン脂質を用いたELISA (enzyme-linked immunosorbent assay)により検出される。後者は、リン脂質依存性凝固試験での凝固時間延長、混合試験によるインヒビターの存在と凝固因子に対し特異的なものではないことの証明、インヒビターがリン脂質依存性であることの証明によりその存在が明らかにされるが、現在抗phosphatidylserine・prothrombin抗体であることが示されELISAによる測定もなされている。中性荷電リン脂質のphosphatidylethanolamineとkininogenに対する抗リン脂質抗体に対する抗体の測定もなされている。

3) 治療

抗リン脂質抗体症候群に伴う血栓症でも、急性期の血栓溶解療法の有用性について述べた報告はあるが、本症候群に伴う中枢神経症状に対しては、一般的に抗血栓療法が中心であり、副腎皮質ステロイドやシクロフォスファミドなどの免疫抑制療法は、本症候群と関連していても血栓が明らかではないtransverse myelitisやcatastrophic APS等の限られた病態で用いられる。また、高度の血小板減少を示し、十分な抗血栓療法が困難な場合は、一時的にステロイドを併用することもある。静脈血栓症では主にワーファリンが用いられるが、動脈血栓、特に脳卒中の二次予防に関しては、危険因子の除去とともに、INR (international normalized ratio) 2~3程度のワーファリンのほか少量アスピリンが用いられることもある。抗血栓療法は、投与中止が再発の誘因となりうるため、出来るだけ長期にわ

トピックス

たり投与することが提案されている。抗リン脂質抗体陽性の無症候性例への対処については議論がある。再発例ではワーファリンをややINRを高めに用量調整を行ったり、ワーファリンとアスピリンの併用も行われる。

3. 神経Behçet病

1) はじめに

中枢神経症状がBehçet病の臨床症状の主要部分を形成するものを神経Behçet病とよび、特殊病型の一つとして扱われている。神経Behçet病では多くの症例で、精神神経症状が生命予後、機能予後を左右するため、これに対する治療が臨床的に最優先となることが多い。

2) 診断

(1) 症状

症状は極めて多彩であるが、中枢性運動麻痺、脳幹小脳症状、精神症状は特に頻度の高い症状である。症状は、発熱とともに意識障害や痙攣、髄膜刺激症状等が急性に出現する場合もあれば、緩徐に進行していくこともある。局所症状では、知覚障害も認められることがあるが、運動麻痺の頻度がより高く、仮性球麻痺症状として強迫泣や強迫笑が認められることがある。脳神経麻痺、眼振、口蓋ミオクロームス、失調性歩行や構音障害などの脳幹小脳症状も高頻度に認められる。眼球運動障害でも、脳幹腹側部の障害を反映して、外転神経麻痺等に比し、Parinaud症候群、内側縦側症候群等は少ない。脊髄症状や慢性頭痛などを呈することもある。精神症状では、人格退行や自発性の低下、多幸症などが徐々に顕在化もしくは進行していくことが多い。幻覚が認められることもあるが、その中には、脳幹症状の一部と考えられるpeduncular hallucinationの場合があることに注意したい。

これらの症状が、寛解再燃を繰り返したり(attack and remission type)、当初より(primary

progression type)もしくは発作を繰り返しながら(secondary progression type)、緩徐に進行し不可逆的障害が蓄積していくことが多い。

(2) 画像

脳幹部・小脳病変の評価が重要であるため、脳MRI所見は非常に重要である。脳幹、特に橋腹側から中脳、視床にわたる領域を好発部位として、T2強調画像で高信号、T1強調画像で低信号を示す、時に辺縁が不明瞭で融合傾向をもつ、やや腫脹傾向のある斑状もしくは連続性陰影(mesencephalo-diencephalic lesions)を認めることが多い。造影効果を一部で認める場合があるほか、血管の炎症を反映してADC(apparent diffusion coefficient)では高信号を呈することが多い。ただDWI(diffusion weighted image)ではT2-shine throughの効果により等〜軽度高信号となる。

このほか、T2強調画像で高信号を示す大脳白質の散在性小斑状影も認めることがあるが、この所見は無症候性の場合もある。また、脳静脈洞血栓症など血管病変が、MRIでは検出可能な場合がある。罹病期間の長期化とともに、脳幹部も含めた脳全体の萎縮も認められるようになる。

(3) 電気生理学的検査

脳波異常を認める例も多いが、基礎律動の徐波化、低振幅化などの非特異的異常所見である。誘発電位も疾患特異的所見はないが、病変部位の診断、経過観察に有用なことが多い。特に、潜在性脳幹病変の検出が可能な場合があり、診断の補助となりうる。聴性脳幹反応(ABR)での潜時延長が発症前の潜在的病変の検出に有用とする報告もある。

(4) 髄液検査

髄液検査では、髄液圧の上昇や細胞数、蛋白の増加を認めることが多い。髄液免疫グロブリンindexや、髄液IL-6の高値を認めることが多く、診断とともに治療経過の観察にも役立つことが

多い。

3) 鑑別

一般に遅発性でありBehçet病患者において経過中何らかの精神神経症状が出現した場合、通常の脳血管障害、使用薬剤の影響および神経Behçet病の可能性をまず考える。神経症状先行例における本疾患の診断は、経過中のBehçet病主症状の出現および除外診断によるが、脳幹特に中脳から橋腹側病変による症状やMRI所見、緩徐に進行する人格退行・自発性の低下などの精神症状、髄膜刺激症状の存在、髄液所見特にIL-6高値など神経Behçet病らしい所見の存在が、当初より本疾患を積極的に疑うきっかけとなる。この場合、鑑別すべき主要な疾患は、他の脳幹脳炎を呈する疾患となろう。

4) 病態

病理学的には脳幹病変はほぼ必発と考えられ、散在性髄膜脳脊髄炎を特徴とする。細小血管、特に細静脈や毛細血管周囲のリンパ球を中心とした細胞浸潤 (perivascular cuffing)、および血管周囲組織の軟化、壊死、出血、虚血による二次性の脱髄変化、軽度のグリア・間質線維の増生等が認められる。分布では、脳幹がほとんどの例でおかれ、特に、上部脳幹腹側部に多いが、このほかに基底核周囲や脊髄、大脳皮質下白質、時に大脳皮質等にも散在性に病変を認められることがある。このほか、脳静脈洞血栓症、脳動脈瘤破裂、主幹動脈閉塞などの血管病変による中枢神経症状も認められることがある。

5) 治療

急性髄膜炎では中等量のステロイドで比較的高期間の治療が可能である場合もあるが、その他の精神神経症状が認められる場合は、一般に大量のステロイドが必要となる。また特に意識障害を伴うような重篤な脳脊髄炎は、ステロイドパルス療法の適応である。眼症状を有している例では急激な減量に伴う眼症状の増悪にも注意を要する。ステロイドだけではコントロールが困

難な場合、シクロホスファミドパルス療法などの免疫抑制薬の併用も考慮する。血管病変の関与やステロイドによる易血栓性を考え抗血小板薬の併用や、ステロイドパルス療法を施行する際にヘパリンの併用を行うこともある。また血管型Behçet病による神経症状の出現では、免疫抑制療法の外に抗血栓療法も重要である。

緩徐に進行する精神神経症状はステロイドに対する反応が乏しい。症状や髄液IL-6を目安にMTX (methotrexate) を十分に使用し、それでも効果不十分な場合はTNF (tumor necrosis factor) 阻害薬を考慮する。TNF阻害薬では、抗体製剤のほか受容体製剤も有効性があると考えられているが、TNF阻害薬の実際の適応に関しては現在、抗体製剤で治験が進行中である。またTNF阻害薬の効果不十分例に対しては抗IL-6受容体抗体投与の報告もなされている。

シクロスポリンAやタクロリムスが急性髄膜炎をはじめとする神経Behçet病様の症状を誘発する可能性が指摘されている。この場合は、シクロスポリンA・タクロリムスの減量・中止をまず行う。これだけでも症状が消失し髄液所見も改善をみることがあるが、不十分な場合ステロイドを使用することもある。症状によっては当初よりステロイドを使用することもある。神経症状により抗痙攣薬や抗痙縮薬などの薬物の使用や、運動麻痺を呈する例ではリハビリテーションも並行していく。

短期間における活動性の評価には、髄液検査が有用である。また脳波も有用な場合がある。髄液検査では、細胞数・蛋白・免疫グロブリン・IL-6などが病勢を反映するが、特に細胞数やIL-6が経過のモニターとしてはよい。ある程度の期間をおいた場合は画像所見も参考となりうる。脳脊髄MRIでは、病変部位、大きさのほか造影効果の有無も大事である。SPECT (single photon emission computed tomography)/PETでは、脳MRIで示される以上の広範な病変を血流低下

トピックス

や代謝低下として認めることがある。これらも治療により改善することから、長期の経過のモニターには有用となろう。

膠原病の中樞神経障害に関しては、この他にもSjögren症候群、血管炎などふれなければならない疾患があるが、3疾患に絞って解説した。Sjögren症候群では、SLEと類似した中樞神経病変が報告されているが、若干の臨床像の違いとして、choreaは主にSLEで認められ、(抗RNP抗体と関連のない)髄膜炎はSjögren症候群の方が多い。また、SLEにおいてSjögren症候群の合併や抗SSA抗体陽性例では中樞神経病変合併が多いことも指摘されている。血管炎では各疾患により侵される血管サイズの違いや部位の特徴があり、症状、所見、画像、髄液所見などにその影響が反映されるが、詳細は成書を参考にして欲しい。膠原病の中樞神経病変は多彩な病態と

病変のため、その他臓器病変と比較して臨床研究が困難な分野であるが、基礎的研究とともにバイオマーカーや自己抗体、画像、新薬などの点で今後の進歩が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 42: 599–608, 1999.
- 2) Sciascia S, et al: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: overview on classification criteria. *Autoimmun Rev* 12: 426–429, 2013.
- 3) Barile-Fabris L, et al: Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 64: 620–625, 2005.