原 著

全身性エリテマトーデスの中中枢神経障害に かんする臨床的ならびに免疫学的研究

北里大学医学部内科

柏崎 禎夫[◇] 岡田 純 古明地 智 蓼沼 翼
保科 博登 古橋 紀久 田崎 義昭

A CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL STUDY ON CENTRAL NERVOUS SYSTEM INVOLVEMENT IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Sadao KASHIWAZAKI, MD, Jun OKADA, MD, Satoshi KOMEJI, MD, Tadashi TADENUMA, MD

Hiroto HOSHINA, MD, Norihisa FURUHASHI, MD and Yoshiaki TAZAKI, MD

Department of Internal Medicine, Kitasato University, School of Medicine

Sagamihara-shi, Kanagawa-Ken, Japan

概要 SLEの中中枢神経障害の病態および発症機序を解明するために、中中枢神経障害を合併したSLE (CNS-SLE) について、臨床的ならびに免疫学的解析を行なった。SLE58例中20例が中中枢神経障害を合併し、そのうち原因がSLEによると考えられたものが14例(24.1%)あつた。CNS-SLEは皮膚硬塞症状、強度のレイノー現象、末梢神経障害およびリウマトイド因子陽性の頻度が高かつたのに対し、腎障害は少なく、かつその程度は軽度であつた。異常脳波はSLEの60%に、CNS-SLEでは90.9%と高率に認められ、その脳波所見は中中枢神経障害あるいはSLEの活動性と並行して動いた。CNS-SLEでは腎障害の有無に関係なくDNA抗体価は高値をとり、低補体血症を長期間持続していた。lymphocytotoxinはCNS-SLEの全例で陽性を示し、かつその値も高かつた。髄液中のIgG値およびDNA-DNA抗体結合物はCNS-SLEでは活動期に高く、寛解期に低下する傾向がみられた。以上から、CNS-SLEは特異な病像を形成すること、SLEの中中枢神経障害の発症機序として免疫結合物やlymphocytotoxinあるいは両者の関与が推測された。また、本症の中中枢神経障害の診断およびその病勢推移の指標として、脳波所見、髄液IgG就中髄液中のDNA-DNA抗体結合物の測定が役立つことを明らかにした。

緒 言

全身性エリテマトーデス(以下SLE)にみられる中中枢神経障害は本症の病像を形成する主要症状の一つであるのみならず、最大死因の一つである点からも、今日その認識は臨床的に欠かせぬ重要な事柄となつてゐる。

しかし、本症の中中枢神経障害はその種類・程度において実に多彩であるために、他の原因に基づ

くものとの鑑別診断はしばしば困難である。また、その臨床症状と脳病理組織所見との間の相関にかんしても有りとするものと無しとするものとに分かれ、いまだ結論が得られていない。そのために、その病態の解析にかんする研究もルプス腎症のそれと比較して少なく、成因についてはいまだ不明のままである。したがつて、本研究はSLEの中中枢神経障害の病態とその発症機序の解明を目的として、中中枢神経障害を有するSLE症例について臨床的ならびに免疫学的に検討を加えた。

対象および方法

ARAのSLE分類予備基準を満し、死亡例を除き

〔昭和51年11月24日受稿〕

なお、本論文の主要旨は第25回日本アレルギー学会総会(昭和50年)、第73回日本内科学会講演会(昭和51年5月)で発表した。

6 カ月以上経過観察し得たSLE患者58名を対象とした。死亡例を含めた平均観察期間は21カ月である。

1) 臨床的検討

SLEに基づくと考えられる中枢神経障害の有無で2群に分類し、中枢神経障害を合併したSLE (CNS-SLE) の臨床的ならびに血清学的特徴像を追求した。さらに、中枢神経障害を神経症状と精神症状とに分けて同様の検討を行なった。なお、腎障害については臨床的には主に尿所見と血清クレアチニン値から解析し、同時に病理組織学的にPollakの分類に準拠して検討を加えた。すなわち、正常群(normal)、糸球体の一部に極めて軽度のメサンギウム細胞の増殖や肥厚像を認めるが、分類不能のものを軽度変化群 (mild changes)、細胞増殖が一部の糸球体に限られる巣状糸球体腎炎群(focal GN)、細胞増殖がみられず、糸球体毛細管係蹄が肥厚する膜性糸球体腎炎群 (MGN) (さらに毛細管係蹄の肥厚が不連続であるものをmild MGN、連続したものをsevere MGNとして2群に分けた) および全部あるいは大部分の糸球体で内皮細胞とメサンギウム細胞の増殖がみられるび慢性増殖性糸球体腎炎群 (DGN) の6型に分類して分析した。

2) 中枢神経障害の解析

経過を追って脳波を測定し、得られた所見について臨床症状および血清学的成績の面から解析した。

3) 免疫学的検討

i) 血清および髄液の免疫グロブリン値と血清補体成分 β_2C および β_2E 値は一次元免疫拡散法で測定した。

ii) 血清中のDNA抗体価は ^{125}I 標識DNA (RC社) を抗原とし、髄液中のDNA抗体価は大腸菌より合成抽出した 3H 標識DNAを抗原として一次結合反応を行ない、50%硫酸法を用いてDNA結合率を測定することによって求めた。髄液中のDNA-DNA抗体結合物は仔牛脾臓DNase I (Worthington Biochemical社) (20 μ g) による処理前後の髄液

について上述の方法を用いて 3H 標識DNA結合率を求め、その差で表わした¹⁾。

iii) 血清中のcold lymphocytotoxic antibodies (lymphocytotoxin) はTerasakiら²⁾の方法に準じ、反応条件15°Cで測定した。すなわち、抗原リンパ球としてその都度同一健康人5人からの末梢血リンパ球を用い、少なくとも1種類以上の抗原リンパ球に対して80%以上のcytotoxicityを示した時にlymphocytotoxin陽性と判定した。また、同時に血清を希釈してその力価も測定した。

結 果

1) 臨床的解析

SLE患者58名の初診時年齢は8才から64才平均31.9才、性比は女56名、男2名である。平均罹病期間は推定初発症状の出現より67.9カ月、診断確定日より23.5カ月である。観察期間中何らかの中中枢神経障害を認めたものは20症例 (34.5%) で、その原因がSLEによると考えられたもの14例 (24.1%)、その他によると考えられたもの6例 (10.3%) である (表1)。なお出現した中枢神経障害の原因を原病以外にもとめることが出来ず、同時にその発症時点で臨床的ならびに血清学的にSLEの活動性を有していた時にSLEに基づく中枢神経障害と規定した。また、CNS-SLE 14例と中枢神経障害を有しなかつたSLE (Non CNS-SLE) 44例との間には年齢、罹病期間および観察期間で差はなかつた。

CNS-SLEの中中枢神経症状発症時年齢は19才から

表1. Central nervous system manifestations of SLE (58cases).

Due to SLE 14 cases (24.1%) Episodes		
Psychosis	6	10.3 %
Seizures	3	5.2
Coma	2	3.4
Hemiplegia	2	3.4
Chorea	1	1.7
Meningitis	3	5.2
Due to other causes 6 cases (10.3%) Episodes		
Bacterial meningitis (TB)	1	1.7 %
Viral meningitis (Mumps, CMV)	2	3.4
Uremic encephalopathy	2	3.4
Steroid psychosis	1	1.7

55才平均33.5才，性比は女性13名，男性1名であつた。推定初発症状および診断確定日から中枢神経症状発症時までの年数はそれぞれ0から20年（平均54.3カ月）および0から3年10カ月（平均9カ月）であつた。因みに診断確定日より1年以内にその発症をみたものは11例（78.6%）あつた。中枢神経障害の内訳は精神症状6例，けいれん発作3例，昏睡，片麻痺それぞれ2例，舞蹈病1例および髄膜炎の3例である（表1）。けいれん発作を呈した症例は全例精神症状を合併していた。

中枢神経障害発症時の副腎皮質ステロイド剤（副ス）の使用状況については，服用していなかつた者が7例（50%）あつた。そのうちの2例はSLEの加療中消化器症状が出現し，他医で副作用と考えられ，それまで服用していた副スを中断，その1カ月後に他臓器症状の再燃と共に中枢神経症状の発現をみた症例であつた。その他はprednisolone換算1日20mg以下の服用者3例，30～40mg服用者

2例，50mg以上服用者2例であつた。1日50mg以上の服用者は心膜炎と共に片麻痺を起こした症例と分娩後SLEの再燃と共に分裂病様症状を呈した症例である。

a) CNS-SLEの臨床的特徴像

CNS-SLEでは皮膚血管炎を示す皮膚硬塞症状，強度のレイノー現象（再現性が容易で，皮膚潰瘍などの末梢循環障害によると思われる症状を有するもの）および末梢神経障害がNon CNS-SLEと比べ有意に（ $P<0.01$ ）多く認められた。また，脱毛も含め，その他の皮膚症状もCNS-SLEで多く観察された（図1）。かかる傾向はCNS-SLEの中でも，神経症状群で顕著であつた。しかし，脱毛は神経症状群で多くみられた。

b) CNS-SLEの一般検査成績

CNS-SLEはリウマトイド因子の陽性頻度（42.9

%)が有意に高く、1.8g/dl以上の高 γ -グロブリン血症の頻度も高かった。それに対して、テレスコープ沈渣所見を示した症例は28.6%とNon CNS-SLEの47.7%に比べ低く、さらに血清クレアチニン値が1.5mg/dl以上を呈した腎機能低下例はCNS-SLEでは皆無であつた(図2)。また、CNS-SLEでみられる腎障害は、副スに対する反応態度も一般に良好であつた。上記の傾向はやはり精神症状群より神経症状群で一層著明であつた。要約すると、CNS-SLEは臨床的に腎障害の出現頻度が低く、その程度も軽いといえよう。そこで、この点を腎病理組織所見の上から検討してみた。DGNはNon CNS-SLEで28例中12例(42.9%)と高率にみられたのに対して、CNS-SLEでは9例中1例(11.1%)のみしかみられず、有意に低かつた。逆にMGNはCNS-SLEで高率にみられたが、その程度は一般に軽い傾向にあつた(図2)。

c) 脳波所見の検討

中樞神経症状の有無に関係せず、SLE 40例について総計82回の脳波を測定した。なお、死亡直前に施行した脳波は対象から除外した。脳波異常所見はSLE 24例(60%)にみられた。CNS-SLEでは異常脳波が90.9%(10/11)とNon CNS-SLEに比べ有意に高率に認められた。しかも、一部の例外を除き、ほとんどのCNS-SLEで脳波所見の変動と中樞神経障害の消長がほぼ並行していたことが観察された。また、Non CNS-SLEも29例中14例(48.3%)で脳波の異常を示し、その中の10例(71.4%)が脳波測定時点でSLEの活動性を同時に示したことから、SLEの活動性の消失と並行してこれら脳波所見の改善がみられたことは興味深かつた(図3)。そこで、全症例について脳波測定時点での脳波所見と検査成績および神経系を除く障害臓器数との関係をみてみた。異常脳波を示した時は貧血、血沈の亢進、高 γ -グロブリン血症および低補体血症を示し、かつ障害臓器数も多い傾向がみられ、上述の結果を裏づける成績と考えられた(表2)。SLEの活動性の判定は中樞神経症状が含まれていないSchur⁹⁾の基準に準拠して行なつた。

なお、異常脳波のpatternは一般に徐波を主体としていたが、種々のものが観察され、脳波所見と中枢神経症状の内容との間にも一定の関係はみい出されなかつた。

2) 免疫学的解析

a) 血清学的所見

CNS-SLEの中中枢神経障害出現時の血清学的所見は、表3の如く腎障害の存在の有無に関係せず、DNA抗体価が高く、低補体血症を示したことは活動性ループス腎症と同様の結果であつた。一方、lymphocytotoxinはSLE 48例中40例(81.6%)が陽性であつたが、CNS-SLEでは9例全例(100%)が陽性を示し、かつ、その値もNon CNS-SLEに比べ高かつた(表3, 図4)。それに対して、Non CNS-SLEの中でもテレスコープ沈渣を有す腎障害群ではlymphocytotoxinの陽性頻度は低率で、かつその値も低かつた。この傾向は腎障害の程度が

Figure 3. EEG findings in SLE.

表 2. EEG and laboratory findings in SLE.

E E G	Normal	Slightly abnormal	Abnormal
Anemia (%)	32.4	39.1	71.4
Leukopenia (%)	17.6	26.1	23.8
ESR (mean mm/hr)	38	50	71
T-Gl (mean gr/dl)	1.5	1.5	2.1
β_1 C (mean mg/dl)	76	86	59
β_1 E (mean mg/dl)	16	21	14
No. Involved organs	1.5	1.8	2.8

表 3. Associated serological findings in CNS-SLE.

CNS manifestation	Serum Anti-DNA ab >20% bind	Lympho- cytotoxic positive	Serum β C (70 mg/dl)	Serum β II _s (15 mg/dl)
Psychosis	4 / 4	4 / 4	4 / 5	3 / 5
Seizures	3 / 3	3 / 3	3 / 3	1 / 3
Hemiplegia	1 / 1	1 / 1	2 / 2	1 / 2
Aseptic meningitis	0 / 1	1 / 1	2 / 3	2 / 3
Total	8 / 9	9 / 9	11 / 13	7 / 13

図 4. Associated serological findings in CNS-SLE.

 図 5. Response of serum β_2c to therapy (PSL ≥ 40 mg).

臨床的にも病理学的にも進行するにつれ、顕著になることが認められた。なお、CNS-SLEにおける上述の成績については、中枢神経障害の内容では差は得られなかつた (図 4)。

b) 血清補体値の変動

CNS-SLE の中枢神経障害の発現時は血清補体値が低下していたことは前記した通りであるが、治療によるその値の変動も Non CNS-SLE とは異なっていた。図 5 は副 prednisolone 換算 1 日 40mg 以上の大量投与 SLE 例について、血清補体 (β_2c) 値の改善率をみたものである。Non CNS-SLE では血清補体値の回復は速やかで、全例 3 カ月以内に正常域に復していた。それに対して、CNS-SLE では腎障害の有無に係わりなく、低補体血症をより長期間持続する傾向がみられた。9 例中

図 6. CSF IgG in SLE

3 例は 4 カ月を過ぎてもなお低補体血症を示していた。いずれの症例についても肝機能障害の存在を認めていない。

c) 髄液中の免疫グロブリン値

髄液中の IgG 値は CNS-SLE の半数例で 10mg/dl 以上の異常高値を示し、その平均値も Non CNS-SLE より高く、しかも中枢神経障害の消失に並行して低下する傾向がみられた (図 6)。この髄液 IgG の高値が血清 IgG 値あるいは髄液蛋白量の反映である可能性も考えられるので、髄液 IgG 値とこれらの値との比を同一時期に採取した検体について求め、その点を検討してみた。いずれの比も CNS-SLE で高い傾向がみられ、CNS-SLE での髄液 IgG の高値が血清 IgG 値および髄液蛋白量の単なる反映だけであるとは考えられなかつた。なお、髄液 IgG は CNS-SLE の中でも精神症状群より神経症状群で高値をとる傾向がみられた。

d) 髄液中の DNA 抗体と DNA-DNA 抗体結合物

CNS-SLE での髄液 DNA 抗体価は Non CNS-SLE に比べやや高値をとつたが、有意差は得られなかつた。しかし、その値は活動期に高く、寛解期に低値をとる傾向がみられた。これに対して、DNA-DNA 抗体結合物の量は CNS-SLE では Non CNS-SLE と比べ有意に高値をとり、中枢神経障害の軽快と

図7. CSF DNA: anti-DNA complexes in SLE.

図8. Associated immunological findings in CNS-SLE.

平行して減少を示した(図7)。

以上のCNS-SLEにかんする免疫学的成績を一括して示したのが図8である。すなわち、CNS-SLEにおいては、血清補体値は活動期に低く、中枢神経障害の軽快と平行して正常化した。血清DNA抗体価、髄液IgG値およびDNA・DNA抗体結合物は活動期に高く、寛解と共に低値をとることが証明された。

考 案

SLEの中枢神経障害は、その頻度が予想以上に高いこと、診断および治療が難しいこと、予後におよぼす影響が大きいことなどの理由から近年とみに注目されるようになった。その呈する症状は非常に多彩ではあるが、主なものはけいれん発作と精神症状であり、その頻度はそれぞれ7~54%、3~50%と報告者により異なる^{4)~9)}。

本研究では中枢神経障害の合併をSLE 58例中20例(34.5%)に認め、その中、原疾患に基づくものと考えられたものは14例(24.1%)であつた。この頻度は文献的にやや低いが、その理由として、経過観察期間が短かつたことや対象の選択、中枢神経障害の定義の違いなどを含めた研究方法の差によると考えられる。これら14症例はいずれも中枢神経症状の発症時点で他臓器の炎症症状あるいは低補体血症や血清DNA抗体価の高値を示した。

中枢神経障害はSLEの経過中いずれの時期にもみられたが、その出現は診断確定後平均9カ月であり、11例(78.6%)はその1年以内に発症を認めており、初発あるいは早期症状と考えられた症例も存在していた。従来、中枢神経障害はむしろSLEの遅発症状として扱われる傾向にあつたが、最近Feinglass¹¹⁾らも中枢神経障害の63%(33/52)はSLEの診断後1年以内に発症をみたと報告しており、その認識を変える必要があろう。

本症では副スを大量かつ長期間使用するため、ステロイド剤誘発精神病の可能性は絶えず考える必要はある。しかし、同様に副スを大量・長期間用いるその他の疾患群では精神症状の発症は希であり、SLEにおいても最近では精神症状の発症と副スとの関係は余り強調されない傾向にある⁷⁾¹¹⁾。本研究でも副ホによると推測された精神症状は1例のみであつたことから、SLEにみられる精神症状は原疾患にもとづくものとしてまず取り扱つた方が、誤りが少なからうと考えられる。

さて、SLEにおける中枢神経障害の発症機序は依然不明のままである。剖検成績からの検討では中枢神経症状と脳病理組織所見との間には必ずし

も相関関係がないとする報告⁶⁾もみられ、脳の器質的变化だけではなく、代謝障害、中毒性因子の関与などをその病因として想定する学者もいる。それに対して、Johnson⁷⁾らは両者間に相関関係が存在することを実証し、主な変化として細小動脈、毛細管レベルでの小硬塞と小出血を挙げ、明らかな血管炎像を呈するものは希であつたと述べている。一方、その病態成立にかんして近年免疫学的機序で説明しようとする論文^{11)~13)15)~20)}が増えつつあるが、いまだ結論を出せる段階には至っていない。したがって、本研究は中枢神経障害を有するSLE患者を臨床的ならびに免疫学的に解析し、SLEの中枢神経障害の病態とその発症機序を解明することを目的とした。

CNS-SLEは皮膚血管炎を示すと考えられる皮膚硬塞症状、強度のレイノー現象および末梢神経障害をNon CNS-SLEに比べ有意に多く有していたが、この傾向は神経症状群で顕著にみられた。従来、SLEにおける中枢神経障害は特定の臓器障害や検査成績との間に相関は見出せないとされていた⁶⁾が、最近Feinglass¹¹⁾らもわたくし共と同様に皮膚血管炎症状と中枢神経症状との間に相関があつたと報告している。したがって、CNS-SLEは血管炎症状を持つ症例群であることは充分予想され、臨床的検討からもSLEにみられる中枢神経障害の病態として血管病変にもとづくものが推測される。それに対して、CNS-SLEは腎障害の出現頻度が低く、あつてもその程度は臨床的にも病理組織学的にも軽度であつたことを明らかにした。Cheatumら¹⁴⁾もSLEでは腎障害群は当然のことながら腎不全で死亡し、腎障害無し群は遅れて中枢神経障害で死亡すると述べており、SLEにおける腎障害と中枢神経障害がたとえ同じく免疫学的機序で成立するとしても、その内容は相違することを示唆していると考えられる。

つぎに、中枢神経障害の解析手段の一つとして、脳波を測定して検討した。異常脳波をCNS-SLEでは11例中10例(90.9%)とNon CNS-SLEの48.3%に比べ有意に多く認めた。経過を追った検

討では、ほとんどの症例で中枢神経症状の消長と脳波所見の変化はほぼ並行して動いたことが観察された。さらに興味があつたことは、Non CNS-SLEで脳波異常を示した14例のうち10例(71.4%)は脳波測定時点で同時にSLEの活動性を示し、しかも脳波所見がSLEの活動性の消失と並行して正常化したことである。この事実はSLEではsubclinicalな中枢神経障害がかなりの頻度で存在することを推測せしめる。この可能性は生前中枢神経障害症状のなつたSLEの剖検で、脳に血管炎などの病変を証明した報告もあることから当然予想される所である。したがって、SLEにみられる脳波の異常を、中枢神経系の器質的障害の反映としてとらえることも可能であろう。このことは脳スキャンの検討からも推測出来る¹⁵⁾。

そこで、CNS-SLEについて二、三の免疫学的検討を行なつてみた。CNS-SLEの中枢神経障害出現時は、腎障害の存在の有無に拘らず血清DNA抗体価が高く、低補体血症を示したことは活動性ループス腎症と同様の成績であつた。しかし、CNS-SLEは他臓器の炎症症状の消失にも拘らず、長期間低補体血症を持続していたことは中枢神経系での補体消費の結果とも考えられ、SLEの中枢神経障害の成因に免疫学的機序の関与を強く推測させる。さらにその点を確認するために、髄液中のIg、DNA抗体、DNA抗体結合物を測定してみた。髄液IgG値はCNS-SLEでは活動期に高く、活動性の低下に平行して低下する傾向がみられた。髄液DNA抗体価もCNS-SLEの活動期に高く、寛解期に低値をとる傾向がみられた。さらに、髄液中のDNA-DNA抗体結合物は活動期CNS-SLEで他群より有意に高値をとり、しかも臨床症状の軽快と平行して正常化した。この結果はHarbeckら¹⁹⁾の成績と一致するものである。活動期CNS-SLEでは髄液の補体第4成分は低値を示すというPetzら¹⁷⁾、Hadlerら¹⁸⁾の成績と合せ考えると、SLEの中枢神経障害も、腎糸球体基底膜への免疫結合物の沈着によるとされているループス腎症とその発症機序を同一にするものではないかと想像される。しかも、

choroid plexusは形態学的にも機能的にも糸球体基底膜と極めて類似性があることを考えると、一層上述の推論は首肯しやすい。また、髄液中のDNA-DNA抗体結合物の証明は、従来困難とされているルプス精神病の診断に役立つだけでなく、その治療の指標にもなり得るものと考えられる。

しかし、SLEの中樞神経障害をルプス腎症と同一機序すなわち免疫結合物の沈着によると考えると、CNS-SLEで腎障害の頻度が低く、しかもその程度が軽度であつた事実を如何に説明すべきかという問題が残る。それは抗原、それに対応する抗体あるいは形成される免疫結合物の物理化学的あるいは生物学的性質の差にあるのか、あるいは実験的血管炎と同様に個体の免疫応答の差に求めるべきなのか、いずれにしろ現況では推測の域を越えることは出来ない。つぎに、SLEではlymphocytotoxinが高率に陽性であつたが、とくにCNS-SLEでその陽性頻度が高く、かつその値も高かつた事実注目したい。マウスではT cellと脳組織との間に共通抗原が存在することはすでに証明されていることから、lymphocytotoxinがヒト脳組織にも反応して、SLEの中樞神経障害発症の一因となり得ないだろうか。現に、Bluesteinら²⁰⁾はヒト脳組織でlymphocytotoxinの活性の高いSLE患者血清を吸収することにより、lymphocytotoxinの活性が低下することを証明している。したがって、前述の成績と合せ考えると、免疫結合物のblood-brain barrierへの沈着により、barrierの機能障害が起こり、lymphocytotoxinが血清から髄膜に遊出することにより広範な中樞神経障害を起こす可能性も充分推測出来る。また、lymphocytotoxinがSLEで高率に陽性であつたことも、脳波の成績と同様にSLE患者にはsubclinicalな中樞神経障害が高頻度に存在することを示唆しているものと考えられる。いずれにしろ、SLEの中樞神経障害の発症に免疫学的機序が関与していると考えられる成績が多く得られつつあるが、すべてをルプス腎症と同様に免疫結合物病としてとらえることは現在

では余りにも短絡すぎるので、結論はさらに多くの事実の集積をもつてなされねばならない。

結 論

SLEの中樞神経障害の病態およびその発症機序の解明を目的として、CNS-SLEについて臨床的ならびに免疫学的検討を行ない、以下の結論を得た。

1) SLE 58例中20例(34.5%)に中樞神経障害の合併を認め、その原因がSLEに基づくと考えられたものは14例(24.1%)であつた。その内訳は精神症状6例、けいれん発作と髄膜炎それぞれ3例、昏睡と片麻痺それぞれ2例および舞蹈病1例であつた。

2) CNS-SLEは皮膚血管炎を示す皮膚硬塞症状、強度のレイノー現象、末梢神経障害およびリウマトイド因子陽性の頻度が高かつた。それに対して、腎障害の出現頻度は低く、その程度も臨床的にも組織学的にも軽度であつた。すなわち、CNS-SLEはSLEの中でも特異な病像を形成している可能性が示唆された。

3) 異常脳波はSLEの60%(24/40)に、CNS-SLEでは90.9%(10/11)と高率に認めた。中樞神経障害なく脳波異常を示したものは14例あり、その中の10例は活動性SLEであつた。一般に脳波所見は中樞神経障害あるいはSLEの活動性と並行して動いた。

4) CNS-SLEの中樞神経障害出現時は腎障害の存在の有無に関係なく、DNA抗体価が高値をとり、低補体血症を示した。とくに、低補体血症はステロイド剤の大量投与にも拘わらず、長期間持続する傾向がみられた。

5) 血清中のlymphocytotoxinは全SLEの79.9%で陽性であつたが、CNS-SLEは100%陽性を示し、その値も高かつた。

6) CNS-SLEの半数例で髄液IgGは10mg/dl以上の異常高値を示した。しかも、その値は中樞神経症状の消失と平行して低下した。

7) 髄液DNA抗体価はCNS-SLEではNon CNS-SLEと有意差は得られなかつたが、活動期に高く寛解期に低値をとる傾向がみられた。

8) 髄液DNA-DNA抗体結合物はCNS-SLEでは他群に比べ有意に高く、中枢神経症状の軽快と平行して低値を示した。

以上の成績からSLEの中枢神経障害の発症は器質的障害に基づくと推測され、その発症機序として免疫結合物やlymphocytotoxinあるいは両者の関与が推測された。また、本症の中枢神経障害の診断およびその病勢推移の指標として、脳波所見、髄液IgG値就中髄液中のDNA-DNA抗体結合物の測定が役立つことを明らかにした。

本研究の一部は厚生省特定疾患（膠原病の治療）調査研究費による。

文 献

- 1) 岡田 純, 柏崎禎夫: SLE 患者髄液中のDNA-抗 DNA 抗体結合物. 医学のあゆみ 95: 611, 1975. —2) Terasaki, PI et al: Cytotoxins in disease, autocytoxicity in lupus. New Engl J Med 283: 724, 1970. —3) Schur, PH and Sandson, J: Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 278: 533, 1968. —4) Dubois, EL and Tuffanelli, DL: Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, computer analysis of 520 cases. JAMA 190: 104, 1964. —5) Shearn, MA and Pirofsky, B: Disseminated lupus erythematosus; Analysis of 34 cases. Arch intern Med 90: 780, 1952. —6) O'Conner, JF and Musher, DM: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Arch Neurol 14: 157, 1966. —7) Johnson, TR and Richardson, EP: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. Medicine 47: 337, 1968. —8) Estes, D and Christian, CL: The natural history of

- systemic lupus erythematosus by prospective analysis. Medicine 50: 85, 1971. —9) 納 光弘, 井形昭弘: SLE における神経障害—我が国における文献的考察—, 臨床と研究 49: 618, 1972. —10) Glaser, G: Neurologic manifestations in collagen diseases. Neurology 5: 751, 1955. —11) Feinglass, ED et al: Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus: diagnosis, clinical spectrum, and relationship to other features of the disease. Medicine 55: 323, 1976. —12) Diederichsen, H and Pyndt, IC: Antibodies against neurons in a patient with systemic lupus erythematosus, cerebral palsy, and epilepsy. Brain 93: 407, 1970. —13) Quismorio, FP and Friou, GJ: Antibodies reactive with neurons in SLE patients with neuropsychiatric manifestations. Int Arch Allergy 43: 740, 1972. —14) Cheatum, DE et al: Renal histology and clinical course of systemic lupus erythematosus. A prospective study. Arthritis Rheum 16: 670, 1973. —15) 柏崎 禎夫, 他: SLE の精神, 神経症状—その発症機序に関する臨床免疫学的研究—, 臨床免疫 7: 797, 1975. —16) Atkins, CJ et al: The choroid plexus in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med 76: 65, 1972. —17) Petz, LD et al: Serum and cerebral spinal fluid component and serum autoantibodies in systemic lupus erythematosus. Medicine 50: 259, 1971. —18) Hadler, NM et al: The fourth component of complement in the cerebrospinal fluid in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 16: 507, 1973. —19) Harbeck, RG et al: DNA antibodies and DNA: anti DNA complexes in cerebral spinal fluid of patients with SLE (abstract). Arthritis Rheum 16: 552, 1973. —20) Bluestein, HG and Zvaifler, NJ: Brain-reactive lymphocytotoxic antibodies in the serum of patients with systemic lupus erythematosus. J clin Invest 57: 509, 1976.