

## リウマチ・膠原病と神経疾患

川上 純<sup>1)\*</sup>

要旨：リウマチ性疾患の臓器障害は多様であるが、中でも神経障害や筋・骨格筋障害は患者の機能障害や生命予後に重要な位置を占める。通常、これらは活動性病変として現れ、原疾患に対する治療薬の選択にも大きく影響する。本稿では、神経障害や筋・骨格筋障害（とくに前者）と関連が深い、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎/多発性筋炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病および血管炎症候群を対象を絞り、これら疾患にみとめる代表的な神経障害と筋・骨格筋障害について概説する。

(臨床神経 2013;53:507-512)

Key words：リウマチ性疾患，神経障害，筋・骨格筋障害

## はじめに

リウマチ学は関節や結合組織の疾患を対象とする分野である。これら関節や結合組織に異常を生じる原因・要因は多彩であり、したがって、リウマチ性疾患にふくまれる疾患も多岐にわたり、その数は100を超える。これらリウマチ性疾患にはいくつかの臓器障害が共通症状・所見として現れるのが特徴の一つであり、神経障害も多くのリウマチ性疾患でみとめられる。しかしながら、いくつかのリウマチ性疾患においては、神経障害が現れやすい疾患・神経障害が予後に強く関連する疾患・特徴的な神経障害をきたす疾患などの特徴がある。本稿では神経障害や筋・骨格筋障害（とくに前者）が臨床的に重要なリウマチ性疾患について概説する。

## 全身性エリテマトーデス

全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus; SLE）は男女比が約1:10で、20歳代に発症のピークがある、代表的なリウマチ性疾患である。SLEはその名のごとく全身性で、あらゆる臓器に障害をきたすが、神経障害もSLEの好発症状の一つである。Table 1に米国リウマチ学会（American College of Rheumatology; ACR）が定義したSLEの神経精神症状を示すが、この分類でも、SLEでは中枢神経、脊髄、末梢神経のすべてが障害されることがわかる<sup>1)</sup>。この中でもSLEを特徴づけ、また、予後に深くかかわる病態として、中枢神経SLE（neuro-psychiatric SLE; NPSLE）と抗リン脂質抗体症候群（anti-phospholipid syndrome; APS）が上げられる。

NPSLEはTable 1の中では、精神症状/びまん性徴候を主にくきたすSLEの総称である。診断にはNPSLEに特異的なも

Table 1 SLEの神経精神症状の分類（ACR委員会，1999）。

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 脱髄性症候群 頭痛 運動異常症（舞蹈病） 脊髄症 痙攣性疾患	意識障害 不安障害 認知障害 気分障害 精神障害	急性炎症性脱髄性多発根神経炎 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

\*Corresponding author: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野（第一内科）  
〔〒852-8501 長崎市坂本1-7-1〕

<sup>1)</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学講座リウマチ免疫病態制御学分野（第一内科）  
（受付日：2013年2月6日）

Table 2 NPSLE と自己抗体.

Table 2-1 Psychiatric manifestations and associated Abs.		Table 2-2 AutoAbs associated with specific psychiatric manifestations.		
NPSLE の症状	関連する自己抗体	抗原の局在	自己抗体	NPSLE の症状
Cognitive dysfunction	Anti-neuronal Abs Anti-NMDA Abs AGA LCA aCL, LA Anti-Ro Abs	Brain-specific	Neuronal	Cognitive dysfunction psychosis psychosis
			Brain-reactive antigen Ab (BRAA)	Cognitive dysfunction Depression psychosis
			N-methyl-D-aspartate (NMDA)	Cognitive dysfunction Depression
			MAP-2	Cognitive dysfunction Depression
			Ganglioside (AGA)	Cognitive dysfunction Depression
Psychosis	Anti-neuronal Abs BRAA Anti-MAP-2 aCL, LA Anti-P Anti-Ro Anti-Sm Abs	Systemic	Serum lymphocytotoxic Neurofilament	Cognitive dysfunction Diffuse NP manifestations
			Glial fibrillary acidic protein (GFAP)	Organic/major type NP manifestations
			Cardiolipin (aCL)	Dementia psychosis Depression Cognitive dysfunction
			LA	Cognitive dysfunction psychosis
			Endothelial cell (AECA)	Mood disorders NP manifestations
Depression	Anti-NMDA Abs AGA aCL Anti-P Abs AECA	Systemic	Nedd5	NP manifestations psychosis Depression
			Ribosomal P (anti-P)	Cognitive dysfunction; psychosis psychosis
			Ro(SSA)-serum	Cognitive dysfunction; psychosis psychosis
			Sm	psychosis

のはなく、診断に苦慮するばあいも多いが、脳脊髄液異常、脳波異常、MRI や SPECT などの画像異常から総合的に判断するばあいが多い。病因・病態にも不明な点が多いが、炎症性サイトカインや自己抗体が血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) 障害を介して脳内に浸透し、神経細胞死や神経伝達障害を生じ、NPSLE が発症すると考えられている<sup>2)3)</sup>。脳脊髄液異常は NPSLE で検査値異常が検出されやすい。以前より Q-アルブミンや IgG index が BBB 障害や中枢神経での免疫異常の評価法として知られるが、髄液での IL-6 高値が、NPSLE でもっとも感度が高い検査値異常であるといわれている<sup>4)</sup>。IL-6 以外の IFN- $\alpha$  や IL-8 の脳脊髄液での高値も報告されている<sup>5)</sup>。NPSLE と関連する自己抗体も、抗 Sm 抗体や抗リボソーム P 抗体をふくめ以前から関連が報告されているが、確定的な点は不明である<sup>3)</sup> (Table 2)。これら NPSLE と関連する自己抗体として近年、抗 NR2 グルタミン酸受容体抗体 (抗 NMDAR 抗体: anti-N-methyl-D-aspartate receptor 抗体) が注目されており<sup>6)</sup>、私たちも脳脊髄液で抗 NMDAR 抗体が検出され、免疫抑制療法により臨床症状の改善とともに、脳脊髄液での抗体値が低下した症例を経験した。NPSLE には重症・活動性 SLE に準じた免疫抑制療法が導入される。近年、抗 CD20 モノクローナル抗体である rituximab (RTX) の有効性が NPSLE をふくむ重症・活動性 SLE に対して報告され<sup>7)</sup>、私たちもその有用性を経験した (Fig. 1)。しかしながら、

その後、本邦においては rituximab の SLE に対する臨床治験は中止となり、現状では NPSLE に対する RTX の導入は難しい。

APS は抗リン脂質抗体が陽性で、これに関連して血栓症や妊娠合併症を発症する疾患である。原発性と 2 次性に分けられるが、2 次性の原疾患の大部分は SLE であり、APS を合併した SLE では脳梗塞や一過性脳虚血発作などの脳血管障害をしばしば合併する。すなわち、SLE の神経精神症状において、脳血管障害をみとめた時は、APS の合併を考慮する必要がある。また、脳血管障害は、APS でもっとも頻度が高い動脈病変でもある。APS を合併した SLE の治療は NPSLE とはことなる。SLE に関しては疾患活動性に応じた治療が選択されるが、APS 自体については免疫抑制療法の効果は乏しく、急性期の血栓症治療と再発の予防が主体となる (血栓溶解療法や抗凝固療法など)。

### 皮膚筋炎 / 多発性筋炎

皮膚筋炎 (dermatomyositis; DM) は四肢近位筋や咽頭筋と皮膚、多発性筋炎 (polymyositis; PM) はその前者の慢性炎症が主体の疾患である。これら DM/PM にみとめる神経・筋症状の主体は障害された骨格筋の筋痛・筋力低下である。DM/PM は、間質性肺炎や悪性腫瘍などの臓器障害をしばしばと

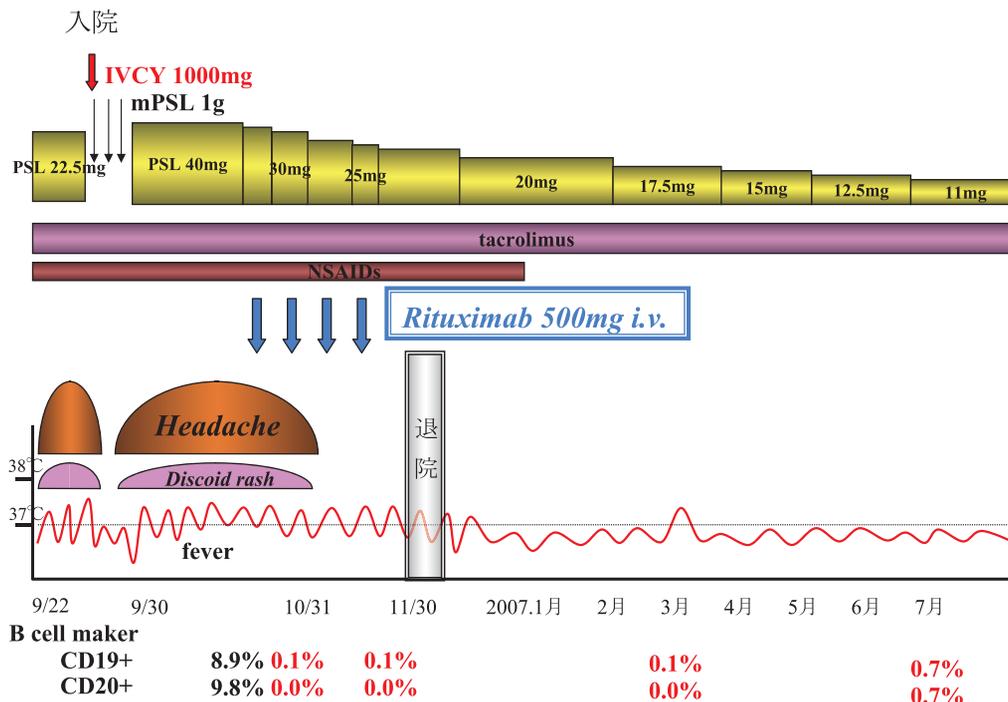


Fig. 1 RTX が著効した NPSLE の 1 症例.

強力な免疫抑制療法 [IVCY やステロイドパルス (mPSL)] に抵抗性の上記症例に RTX を導入した (一回 500mg を 4 回). RTX は著効し, RTX 導入後は, 末梢血 B 細胞は検出されなかった (CD19 および CD20 陽性細胞).

もなうが, 近年の筋炎特異的自己抗体および筋炎関連自己抗体の研究により, これら自己抗体と臨床所見には密接な関連があることがわかってきた<sup>8)9)</sup>. すなわち抗 Jo-1 抗体に代表される抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (抗 ARS 抗体: anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies) と古典的 DM/PM (一般的な DM/PM: 皮膚, 骨格筋, 慢性間質性肺炎など), 抗 CADM-140 抗体 [(anti-clinically amyopathic dermatomyositis 140kDa polypeptide antibodies), 抗 MDA-5 抗体 (anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibodies)] と CADM (筋炎はみとめないもしくは軽度で急速進行性間質性肺炎を併発), 抗 p155 抗体 (抗 TIF-1 $\gamma$  抗体: 抗 transcription intermediary factor 1 $\gamma$  抗体) と悪性腫瘍合併 DM/PM, 抗シグナル認識粒子抗体 (抗 SRP 抗体: 抗 signal recognition particle 抗体) と重症・難治性・再発性筋炎などの関連が明らかとなっている (Table 3).

### シェーグレン症候群

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome; SS) にも末梢, 中枢神経障害をふくむ多彩な神経系の合併が報告されている. 原発性 SS の 27% に末梢神経障害をみとめた報告もある. HTLV-I (human T-cell leukemia virus type 1: ヒト T リンパ好性ウイルス 1 型) は成人 T 細胞白血病 (ATL; adult T-cell leukemia) や HTLV-I 関連脊髄症 (HAM; HTLV-1-associated

myelopathy) を誘発するが, HAM は高率に SS (SS に類似する慢性唾液腺炎) を合併する<sup>10)11)</sup>. 視神経脊髄炎 (NMO; neuromyelitis optica) は抗アクアポリン 4 抗体 (抗 AQP4 抗体: anti-aquaporin-4 antibodies) が陽性で, 視神経と脊髄に炎症が惹起される疾患であるが, NMO に合併するリウマチ性疾患として SS が注目されている<sup>12)13)</sup>.

### ベーチェット病

ベーチェット病 (Behçet's disease; BD) は口腔粘膜, 皮膚, 眼, 外陰部を主病変とするが, 特殊病型として神経ベーチェット病 (neuro-BD; NBD) がある. NBD は BD の中でも神経自体が主病変で, 中枢神経病変が主な臨床症状である特殊病型である. 中枢神経症状を呈する BD の中で, 約 20% は血管病変に起因するといわれ, 残りの 80% がいわゆる NBD である. BD には末梢神経障害を呈することはまれである.

NBD の症状・所見としては頭痛, 四肢麻痺, 脳幹症状が多い. これら神経症状が先行し, 経過中に神経症状と精神症状の両者が出現するパターンが多いが, 精神症状が中心となるケースもある. 診断に関しては NPSLE と同様に, NBD に特異的ではないが, 画像・脳脊髄液・脳波などの検査値異常が参考となり, NBD でも活動期には脳脊髄液の IL-6 は高値となる. 近年, BD に対する TNF (tumor necrosis factor) 阻害剤 infliximab (IFX) の有効性が明らかとなったが (眼ペー

Table 3 筋炎特異自己抗体と筋炎関連自己抗体.

自己抗体	PM/DM での出現頻度	臨床的意義
<b>筋炎特異的自己抗体</b>		
抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体	25 ~ 30%	抗ARS抗体症候群 (anti-synthetase syndrome) : 筋炎, 間質性肺炎, 多関節炎, レイノー現象, 発熱, 機械工の手 : 古典的 DM/PM
抗 Jo-1 抗体	10 ~ 20%	
抗 PL-7 抗体	5 ~ 10%	
抗 PL-12 抗体	<5%	
抗 OJ 抗体	<5%	
抗 EJ 抗体	<5%	
抗 KS 抗体	<5%	
抗シグナル認識粒子 (SRP) 抗体	5%	重症・難治性・再発性筋炎 小児・成人の DM CADM (急速進行性間質性肺炎を合併) 悪性腫瘍合併 DM/PM
抗 Mi-2 抗体	5 ~ 10%	
抗 CADM-140 抗体 (抗 MDA-5 抗体)	~ 35%	
抗 p155 抗体 (抗 TIF-1 $\gamma$ 抗体)	~ 20%	
<b>筋炎関連自己抗体</b>		
抗 Ku 抗体	20 ~ 30%	筋炎重複症候群 MCTD, SLE あるいは SSc との重複症候群 筋炎重複症候群 (白人)
抗 U1RNP 抗体	10%	
抗 PM-Scl 抗体	8 ~ 10%	

MCTD: 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease), SLE: 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus), SSc: 全身性硬化症 (systemic sclerosis)

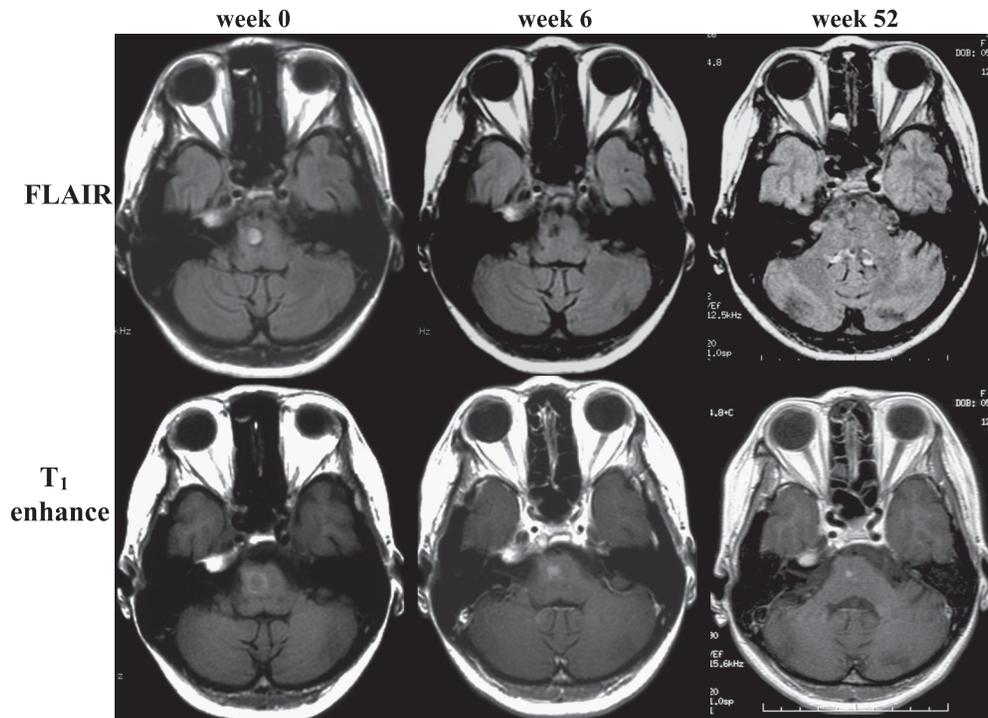


Fig. 2 IFX が著効した NBD の 1 症例 (文献 14 より改変).

強力な免疫抑制療法に抵抗性の上記症例に IFX を導入した (プロトコールは関節リウマチと同一). IFX は著効し, 脳幹部にみとめた病変部も顕著に縮小した.



Fig. 3 IFXで誘発された皮膚白血球破砕性血管炎の1症例(文献18より改変)。

IFX治療6週後に誘発された皮膚白血球破砕性血管炎の1症例。左に皮膚の性状、右には生検組織像を示す。生検組織では好中球浸潤と核塵をみとめ、皮膚白血球破砕性血管炎と診断された。

チェック病：BDの難治性網膜ぶどう膜炎には適応あり)、IFXはNBDにおいても有効である報告がなされている<sup>14)</sup>。Fig. 2に私たちが経験した、IFXが著効したNBDの頭部MRI画像の経過を示した<sup>14)</sup>。

### 血管炎症候群

血管炎症候群は血管炎を共通の病態として持つ、多種多様な臨床像を呈する症候群の総称である。血管炎症候群の分類は、チャペルヒル会議でJennetteらが報告した障害血管の太さに基づく分類が広くもちいられている<sup>15)</sup>。臨床的に血管炎は特異的な所見に乏しく、炎症に基づく臨床所見よりも、血管壁の破壊による2次的な循環障害による臓器所見として認知されることが多い。本稿に関する領域では、多発単神経炎による末梢神経障害が、もっとも頻度が高い病態であり、その代表疾患としてはANCA (antineutrophil cytoplasmic antibody) 関連血管炎があげられる。

これらの以前から知られる血管炎症候群に加え、本稿ではTNF阻害剤に起因する血管炎を紹介する。TNF阻害剤は関節リウマチを中心に広くもちいられる生物学的製剤であるが、皮膚組織を中心に、白血球破砕性血管炎を呈することが報告されている<sup>16)</sup>。病因は不明な点が多いが、TNFを阻害することにより生じたサイトカインバランスの偏りや、形成された免疫複合体(TNF-TNF阻害薬の複合体)による免疫担当細胞の活性化などが想定されている<sup>17)</sup>。現在、本邦では4種類のTNF阻害剤が使用されているが、いずれの薬剤においても報告例がある。Fig. 3に私たちが経験した1症例

を呈示するが<sup>18)</sup>、薬剤で誘発された血管炎であることを反映し、薬剤中止と適切な加療により、すみやかに改善することが特徴である。

### おわりに

本稿ではいくつかのリウマチ性疾患について、疾患に関連する神経障害や筋障害について概説した。これらの臓器障害は活動性病変として現れることが大部分であり、ステロイドや免疫抑制剤を中心に、ばあいによっては生物学的製剤をもちいて治療されることが多いが、中にはTNF阻害剤で誘発される血管炎も報告される。各疾患の病態に応じたバイオマーカーの研究が進展すれば、より早期からの的確な診断と治療の導入が可能になると思われる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

### 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* 1999;42:599-608.
- 2) Muscal E, Myones BL. The role of autoantibodies in pediatric neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2007;6:215-217.
- 3) Stojanovich L, Zandman-Goddard G, Pavlovich S, et al. Psychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus.

- Autoimmun Rev 2007;6:421-426.
- 4) Hirohata S, Kanai Y, Mitsuo A, et al. Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2009;28:1319-1323.
  - 5) Fragoso-Loyo H, Atisha-Fregoso Y, Núñez-Alvarez CA, et al. Utility of interferon- $\alpha$  as a biomarker in central neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2012;39:504-509.
  - 6) DeGiorgio LA, Konstantinov KN, Lee SC, et al. A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-reacts with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 2001;7:1189-1193.
  - 7) Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis* 2007;66:470-475.
  - 8) Fujikawa K, Kawakami A, Kaji K, et al. Association of distinct clinical subsets with myositis-specific autoantibodies towards anti-155/140-kDa polypeptides, anti-140-kDa polypeptides, and anti-aminoacyl tRNA synthetases in Japanese patients with dermatomyositis: a single-centre, cross-sectional study. *Scan J Rheumatol* 2009;38:263-267.
  - 9) 中嶋 蘭, 三森経世. 多発性筋炎・皮膚筋炎の血清学的診断の進歩. *炎症と免疫* 2012;20:39-43.
  - 10) Nakamura H, Eguchi K, Nakamura T, et al. High prevalence of Sjögren's syndrome in patients with HTLV-I associated myelopathy. *Ann Rheum Dis* 1997;56:167-172.
  - 11) Nakamura H, Takagi Y, Kawakami A, et al. HTLV-I infection results in resistance toward salivary gland destruction of Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:653-655.
  - 12) Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Sjogren's syndrome myelopathy: spinal cord involvement in Sjogren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009;15:1062-1068.
  - 13) Kahlenberg JM. Neuromyelitis optica spectrum disorder as an initial presentation of primary Sjögren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2011;40:343-348.
  - 14) Fujikawa K, Aratake K, Kawakami A, et al. Successful treatment of refractory neuro-Behcet's disease with infliximab: a case report to show its efficacy by magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation and cytokine profile. *Ann Rheum Dis* 2007;66:136-137.
  - 15) Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K, et al. Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994;37:187-192.
  - 16) Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, et al. Autoimmune diseases induced by TNF-targeted therapies: analysis of 233 cases. *Medicine (Baltimore)* 2007;86:242-251.
  - 17) Guillemin L, Mouthon L. Tumor necrosis factor-alpha blockade and the risk of vasculitis. *J Rheumatol* 2004;10:1885-1887.
  - 18) Fujikawa K, Kawakami A, Hayashi T, et al. Cutaneous vasculitis induced by TNF inhibitors: a report of three cases. *Mod Rheumatol* 2010;20:86-89.

### Abstract

### Neurologic manifestations in rheumatic diseases

Atsushi Kawakami, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Unit of Translational Medicine, Department of Immunology and Rheumatology,  
Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences

Among varying organ involvements, neurologic as well as musculoskeletal involvement are important toward the quality of life and prognosis in the patients of rheumatic diseases. In general, these occur as the increment of disease activity and influence the choice of therapeutic regime. In this review, neurologic and musculoskeletal involvements, especially the former, found in systemic lupus erythematosus, dermatomyositis/polymyositis, Sjögren's syndrome, Behçet's disease and vasculitis syndrome are discussed.

(Clin Neurol 2013;53:507-512)

**Key words:** rheumatic diseases, neurologic involvement, musculoskeletal involvement