

ポイント

- ▶ NPSLE (neuropsychiatric SLE) の診療は、基本的に2010年 EULAR recommendations を参考にするとよい。
- ▶ NPSLE の頭部 MRI 異常所見として、径1cm以上の大きな病変は診断や surrogate marker として有用であるが、頻度は低い。一方で偶発的に発見される数mmの小さい病変は活動性を反映しないことが多い。
- ▶ NPSLE (特に diffuse manifestation) では、髄液検査が正常であることは珍しくない。髄液検査で有用な特殊項目として、髄液 IL-6 (NPSLE 全般で cut off 値 4.3 pg/mL が鑑別に有用、ACS (acute confusional state) では高値をとる)、IgG index (ACS において有用) などが挙げられる。血清抗体では抗 ribosomal P 抗体 (特に精神症状に対して、感度は低いが特異度は高い) が有用である。
- ▶ 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) に伴う脊髄炎は、時間～日の単位で急速に進行し、不可逆性麻痺を残しうするため、特に注意を要する。灰白質病変 (SLE 全般の活動性が高く、髄液検査で強い炎症所見を伴い、単相性だが不可逆性対麻痺になりやすい)、白質病変 [再発が多く、optic neuritis 合併例も多い。NM0 (neuromyelitis optica : 視神経脊髄炎) 診断基準を満たすものが多い] という2つの病型に主に分類されうるとの報告がある。
- ▶ ステロイドによる副作用としての精神症状は CIPDs (corticosteroid-induced psychiatric disorders) と呼ばれ、その発症形式は通常、急性もしくは亜急性 (多くはステロイド開始から数日以内) である。最も重要な危険因子は高用量ステロイド [PSL (prednisolone) 40mg/day 以上] と言われている。用量依存性に発症率が上昇するが、一方でステロイド投与量と発症時期、重症度、精神症状の種類、持続期間には関連がないと言われる。
- ▶ NM0 は、EULAR recommendations では言及されていないが、長大病変の脊髄炎、optic neuritis、再発例などで考慮され、急性期治療に血漿交換が有用な可能性が

ある。

- ▶ NPSLEと鑑別すべき他の疾患として、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) や可逆性後白質脳症症候群 (posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES) がある。

症例集

症例 1 SLEの活動性上昇とともに発症したACS

31歳女性。X年8月、他医にてSLEと診断されたが、自己判断でPSL 10mgしか内服していなかった。1カ月後、急に不穏状態になり、当院に救急搬送となった。心外膜炎を認め、抗dsDNA抗体の経時的上昇などから、SLEの活動性を伴ったNPSLEが疑われた。髄液検査にて髄液細胞数 $7.7/\text{mm}^3$ と軽度上昇を認めたが、頭部MRI上は明らかな異常を認めなかった。

NPSLEと診断し、搬送当日よりステロイドパルス療法を開始したところ、意識レベルは徐々に正常化した。ループス腎炎の合併も判明し、本人がIVCY (intravenous cyclophosphamide) を希望せず、MMF (mycophenolate mofetil) を追加。外来でmultitarget療法としてTAC (tacrolimus) を追加したところ、PSL 10mgまで減量可能となった。しかし、X+1年11月より再度、異常行動が出現し、当院救急受診となった。

髄液検査では、IgG indexが1.11 (正常値0.73以下) と高値であった。ステロイド増量に加え、IVCYに関しては希望しなかったことから12月よりRTX (rituximab) 投与を開始したが、精神状態は不安定であった。重ねて説得の上、X+2年1月よりIVCY 500~750mgを2週間ごとに投与開始したところ、精神状態が安定し、退院となった。外来でPSL 5mgまで減量し、再燃を認めない。

ギモン① NPSLEの診断材料として髄液検査をどこまで利用するか **コタエはp000**

ギモン② NPSLEの診断材料として頭部MRIをどこまで利用するか **コタエはp000**

ギモン③ NPSLEに対するRTXの有効性はどの程度か **コタエはp000**

症例 2 CIPDsと鑑別を要したACS

24歳女性。X年9月、他院にて抗核抗体陽性、抗DNA抗体陽性、抗Sm抗体陽性などによりSLEと診断された。同年11月末より発熱、12月初旬に蝶形紅斑や関節痛が出現し、12月中旬には白血球減少傾向を認めたため、SLEの活動性上昇と判断さ

れ、PSL 50mgが開始された。その後、解熱傾向を認め、血球減少や蝶形紅斑の改善を認めたものの、X+1年1月3日から勝手に帰宅したり、大声で騒ぐといった精神症状が出現。1月7日には首吊りまで行おうとしたため、精神科病棟のある当院に転院となった。

転院時、PSL 50mgが継続投与されていたが、当院にて改めてステロイドパルス療法を施行した。しかし、精神症状は改善を認めなかった。髄液所見にてIgG index高値を示したことからNPSLEの可能性が高いと判断し、1月29日からIVCYを開始。劇的に症状は改善したが、3回目のIVCY投与時、ショックを起こし、以降IVCYは断念した。

その後、ステロイドを減量。現在、PSL 6mgおよびMMF 2,000mgで精神症状は安定し、仕事もしている。

ギモン① CIPDsと精神症状を主体とするNPSLEとをどのように鑑別するか コタエはp000

症例3 急性期脳虚血所見を伴ったmovement disorder¹⁾

33歳女性。X年(25歳)発症のSLE。X+3年(27歳)、SLEに伴う血球貪食症候群を発症したが免疫抑制治療により軽快した。以降、SLEの病勢は安定し、PSL 5mg + TAC 0.5mg/dayで維持治療中であった。X+8年11月、右上下肢の不随意運動(舞踏様運動、アテトーゼが混在)および1時間程度の右同名半盲を自覚し、緊急入院となった。

入院時、軽度血小板減少、抗dsDNA抗体陽転化、抗カルジオリピン抗体IgG弱陽性を認め、髄液検査で細胞数や蛋白は正常であるもののIgG index上昇(0.97)を認めた。頭部MRIでは、発症日は異常なかった。NPSLE(movement disorder)と診断し、ステロイドパルス療法後、PSL 1mg/kg/day、免疫抑制薬を投与(当初、IVCYに対する同意が得られなかったため、RTX投与もアレルギー反応を示し、再度説得の上、IVCYを施行。4回目投与後に無顆粒球症を呈したため、MMFに変更)するとともに、一過性の右同名半盲が一過性脳虚血発作(transient ischemic attack: TIA)だった可能性を考慮し、抗血栓療法(ヘパリン)、対症療法(ドパミン拮抗薬としてhaloperidolなどを使用)を併用した。7日後、頭部MRIで左淡蒼球に急性期虚血所見に矛盾しない所見を認めた。MRAで有意狭窄を認めず、ラクナ梗塞に準じてヘパリンからcilostazolに変更した。不随意運動の経過は部分寛解にとどまったが、最終的にパソコンでイラスト作業ができるまでに改善した。

movement disorderは、画像異常が稀である点を含め、虚血のみでは説明しがたい点が多く、主に免疫機序が想定された。本症例では、免疫機序と虚血の両者の関与が示唆された。

ギモン① SLEに伴う局所徴候（本症例の場合、movement disorder）などのNPSLE症状に対してどのような治療戦略を取ればよいか **コタエはp000**

症例4 SLE活動性上昇とともに急性に発症したSLEに伴うmyelopathy

25歳女性。15歳発症のSLEで、X年8月の時点でPSL 10mgまで減量し、維持していた。X+1年4月より、CRP陽転化、軽度の尿蛋白、血小板低下が出現しはじめ、SLE再燃としてPSL 20mgへ増量およびTACを1.5mgで開始したところ、改善傾向を示し、ステロイドを再度、徐々に減量した。しかし、減量過程で再び、汎血球減少や尿蛋白陽性や尿潜血陽性といった腎炎所見を認めはじめた。同年7月中旬、発熱および急性腰痛で動けなくなり、当科入院となった。

入院同日、尿閉、両大腿部異常感覚が出現しはじめ、数時間で臍下の感覚低下を伴う典型的な対麻痺症状を認めた。髄液検査上、細胞数 $277.6/\text{mm}^3$ （好中球 $272.3/\text{mm}^3$ ）、髄液蛋白 $185\text{mg}/\text{dL}$ 、糖 $34\text{mg}/\text{dL}$ 、初圧 $220\text{mmH}_2\text{O}$ で著明な炎症反応を認めた。緊急脊髄MRIでも横断性脊髄炎を認め、SLEに伴う脊髄炎と診断してステロイドパルス療法を開始。翌日にはIVCYを開始した。しかし効果に乏しく、対麻痺は残存した。

ギモン① 本症例のように急激に進行する脊髄炎にはどのような特徴があるか **コタエはp000**

症例5 NMOと鑑別を要したSLEに伴うmyelopathy

40歳、SLE女性。特に重要臓器病変のないSLEで、軽度の血小板減少、血清学的活動性に対してPSL 10mg + TAC 1mgで維持していたが、1週間程度続く発熱および全身倦怠感を主訴に入院となった。

軽度の血球減少傾向を認めるほかは、特記すべき異常を認めなかった。項部硬直を伴う頭痛と、髄液検査で著明な細胞数および蛋白上昇を認めた。感染性髄膜炎を想定し、抗菌薬、アシクロビルの投与を開始したが、日の単位で進行する下肢筋力低下と尿閉、さらに吃逆などが出現。画像検査を施行したところ、頭部MRIにてFLAIR像上、延髄背側・第四脳室から中脳水道周囲・第三脳室および側脳室壁が淡い高信号を示し、脊髄MRIでは延髄～Th8レベルの脊髄炎を認めた。

NMOとSLE myelitisの鑑別を要したが、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、IVCYを行ったところ、徐々に四肢麻痺および痺れは改善傾向を認め、最終的には歩行可能となった。後に抗AQP (aquaporin) 4抗体陰性が判明し、一元的にSLEに伴う脊髄炎と診断した。

ギモン① MOとSLEに伴う脊髄炎との違いは何か **コタエはp000**

症例6 再発を繰り返すSLEに伴う myelopathy

36歳，SLE女性。PSL 10mgで寛解維持していたが，X年12月より発熱および吐き気が持続し，当科入院となった。

SLEに伴う発熱と診断し，PSL 30mgへ再増量したが改善は乏しく，吃逆や下肢脱力が出現した。X+1年1月，PSL 50mgへ増量し，解熱が得られたが，右温痛覚低下自覚，胸部左側に異常感覚が出現しはじめた。脊髄MRIを撮像したところ，Th1-5に脊髄炎を認め，頭部MRI上も延髄背側にT2延長領域を認めた。SLEに伴う脊髄炎として，ステロイドパルス療法，IVCYを施行すると，頭部および脊髄MRIで改善傾向を認め，退院となった。

しかし，X+2年1月，胸髄MRIにてTh4-5に病変の拡大がみられ，下肢神経症状増悪および歩行困難も出現した。脊髄炎再燃としてRTXの投与を開始。効果を認めたが，3回目の投与中にアレルギー症状にて中止し，IVCYを再施行したところ軽快した。X+2年6月，下肢深部知覚障害が再び増悪し，再入院となった際，デキサメタゾンパルスおよびMMFを投与開始した。下肢神経症状は改善傾向となり，以降，再燃を認めず経過している。

ギモン1 再発を繰り返すSLEに伴う脊髄炎にはどのような特徴があるか コタエはp000

症例7 SLE活動性とともに発症した脳神経障害

66歳女性。X年5月より出現した発熱を契機に受診し，抗核抗体陽性，抗dsDNA抗体陽性，腎生検でIV型腎炎があり，SLEと診断した。コントロール不良の糖尿病を合併しており，6月よりPSL 30mg + IVCY 500mg×隔週で加療を開始したところ，腎炎は改善傾向を認めた。一方，7月下旬頃より複視，左外転障害，左内斜視が出現したが，MRIおよび髄液検査上，異常所見を認めなかった。数日後には右側にも症状が出現しはじめたため，NPSLEによる脳神経麻痺（末梢神経系）と診断。ステロイドパルスを開始し，後療法としてPSLを50mgに増量すると，症状は軽快した。

ギモン1 SLEに伴う末梢神経障害にはどのようなものがあるか コタエはp000

NPSLEを疑うときに抱える問題として、「どの程度NPSLEと確信して治療できるか?」、つまり、**症例1**のように全般的なSLEの疾患活動性があるときはよいとして、そうでないときに、「どの程度の診断根拠をもって治療強化に踏み切るのか?」という点に集約されると思われる。また、**症例2**のようにCIPDsと鑑別が非常に難しい場合がある。そのために、「MRIや髄液検査、抗ribosomal P抗体などの他覚的検査をどのような病態に積極的に行うか?」という点や、逆に「他覚的につかまりにくい病態は何か?」、などの疑問がわいてくる。**症例1** **症例2**のようなびまん性徴候や**症例3**のような局所徴候を含むNPSLEに対するEULARの最近のrecommendationを解説したいと思う。また、**症例4** **症例5** **症例6**のような脊髄炎、**症例7**のような末梢神経障害に関する治療と予後、NPSLEと鑑別を要する疾患について詳細に解説していきたい。

1

NPSLEの原因

SLEにおける神経精神障害の機序は長年の研究にもかかわらずいまだによくわかっていないが、①自己抗体、②炎症性メディエーター(サイトカインやケモカイン)、③血管障害(vasculopathy)などの関与が想定される。まず、自己抗体はその種類により、びまん性徴候と局所徴候のいずれにも関与していると考えられており、免疫複合体とともに中枢神経(central nervous system:CNS)内で産生されるか、血液脳関門(blood-brain barrier:BBB)の破綻を経て体循環からCNS内に侵入して、直接、神経細胞を障害する。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-6、IL-8、IL-10、IFN- α などのサイトカインの関与が報告されている(**図1**参考)。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(anti-phospholipid antibodies:aPL)に基づく血栓や(頻度は少ないが)脳血管炎、白血球凝集によるSchwartzman現象、動脈硬化などに関与している。

2

NPSLEの分類

分類に関しては、**表1**に示すように1997年、ACR ad Hoc Committee on

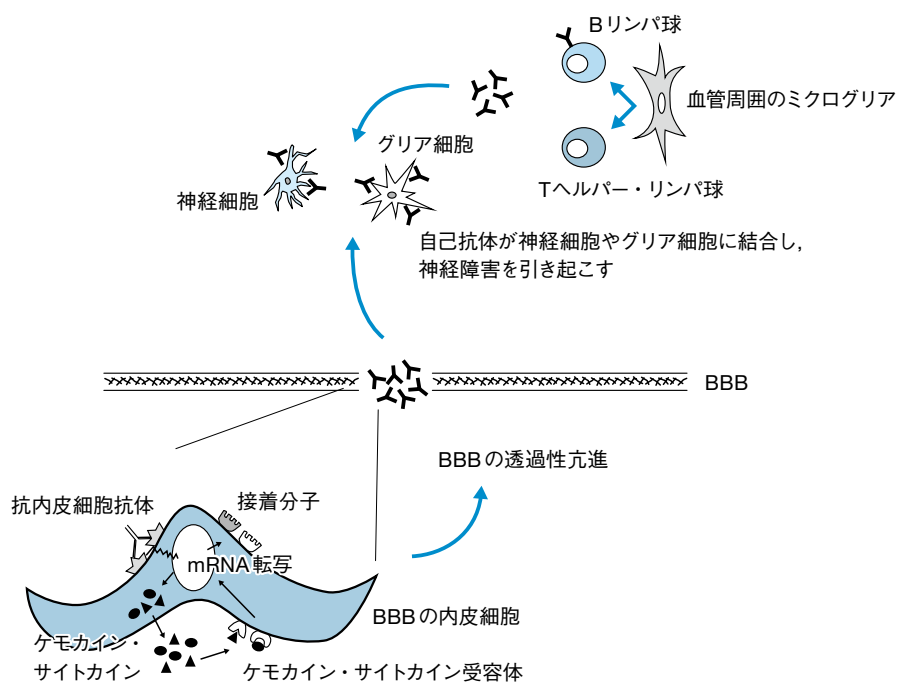


図1 NPSLEの発症メカニズム仮説

抗内皮細胞抗体は内皮を活性化して炎症性サイトカインやケモカインの産生、接着分子の発現を促進し、BBBの透過性を亢進させる。抗体はBBBの破綻によって、あるいは中枢神経内の新規産生によって中枢神経に到達する。自己抗体は神経細胞表面の分子に結合し、神経毒性を発現する。

(文献2, 3より引用改変)

Neuropsychiatric Lupus NomenclatureがSLEの神経精神症状に対するACR nomenclature systemやその診断に有用な検査を発表した⁴⁾。この分類はその後の論文報告などに一定の役割を果たしているが、いくつかの問題点も指摘されている⁶⁾。たとえば、頭痛, cognitive dysfunction, mood disorder, anxiety disorder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がある。また, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (Guillain-Barré症候群)や重症筋無力症 (myasthenia gravis:MG) は独立した疾患概念であり, SLEと免疫性神経疾患との合併か否か判断が難しい。さらに, demyelinating disorderは多発性硬化症 (multiple sclerosis:MS), myelopathyはNMOとの合併の可能性がある。

一方、重要な概念として、CNS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 manifestation), 後者をびまん性 (diffuse/nonfocal manifestation) とほぼ対応させて分類している点が挙げられる。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は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などを呈する器質性脳症候群

表1 NPSLEの分類 (ACR nomenclature system) および出現頻度*

NPSLE症状			頻度 (%)	95% CI
中枢神経系	局所徴候 (神経症状) (focal manifestations)	- 無菌性髄膜炎 (aseptic meningitis) - 脳血管疾患 (cerebrovascular disease) - 脱髄疾患 (demyelinating syndrome) - 頭痛 (headache) (片頭痛, 良性頭蓋内圧亢進症含む) - 運動障害 (舞蹈病) (movement disorder) - 脊髄症 (myelopathy) - 痙攣 (seizure disorders)	NA 8 NA 28.3 0.9 0.7 9.9	NA 4.5 ~ 14.3 NA 18.2 ~ 44.1 0.3 ~ 2.7 0.2 ~ 2.3 4.8 ~ 20.5
	びまん性徴候 (ループス精神病) (diffuse manifestations)	- 急性錯乱状態 (意識障害) (acute confusional state: ACS) - 不安障害 (anxiety disorder) - 認知障害 (cognitive dysfunction) - 気分障害 (mood disorder) - 精神病 (統合失調症様精神症状) (psychosis)	3.4 6.4 19.7 20.7 4.6	1.1 ~ 10.3 3.0 ~ 13.6 10.7 ~ 36.0 11.5 ~ 37.4 2.4 ~ 8.8
末梢神経系	- 急性炎症性脱髄性多発神経根障害 (Guillain-Barré syndrome) (acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy) - 自律神経障害 (autonomic disorder) - 単・多発単神経炎 (mononeuropathy, single/multiplex) - 重症筋無力症 (myasthenia gravis) - 脳神経障害 (cranial neuropathy) - 神経叢障害 (plexopathy) - 多発ニューロパチー (polyneuropathy)		NA	NA
			NA	NA
			0.9	0.3 ~ 2.9
			NA	NA
			2.2	1.2 ~ 4.1
			NA	NA
			2.3	0.7 ~ 7.8

* random-effects modelによるメタ解析, NA: 算定不能

(文献4, 5より作成)

(organic brain syndrome: OBS) と統合失調症様症状や抑うつ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を用いていない。あえて精神症状を二分するよりも個々の症状の鑑別を重視したほうが有用と思われる。

3

NPSLE 診断に対する検査

1 MRI

症例1 キモン2 → p000
に対するコタエ

症例1 は頭部MRI所見正常であったが, その異常所見もNPSLEの診断に役立つ場合がある。精神症状(びまん性徴候)主体のNPSLEは基本的に頭部MRIが正常である印象がある。

まず, 「Arthritis and Rheumatism」(2011年)にNPSLE 74例のMRI所見を集計した後ろ向き研究がある⁷⁾。主要所見として, ①局所的な白質もしくは白質・灰白質両者の高信号域(49%)→血管病変や血管炎を示唆する, ②白質の広範に融合した高信号