

抗 RNP, 抗 Sm 抗体の臨床的研究

第 2 編

全身性エリテマトーデスに認められる中枢神経症状の臨床免疫学的研究

— 抗 RNP 抗体との関連において —

岡山大学第3内科 (主任: 太田善介教授)

河 本 紀 一

(昭和59年8月20日受稿)

Key words : anti-RNP antibody

SLE

Central nervous system disease in SLE

緒 言

全身性エリテマトーデス (SLE) に出現する中枢神経症状 (CNS 症状) は治療が困難であり, SLE の死因として腎症とともに最も重要な問題である¹⁾. しかしその病態, 成因については多くの研究, 報告がなされているが異論も多く定説はない. 今回抗 RNP 抗体陽性の SLE 症例に CNS 症状が多発する傾向が認められたので, この事実を中心に CNS 症状を合併した SLE について臨床的, 血清学的に検討を加えた.

対象および方法

対象はアメリカリウマチ協会の診断予備基準²⁾を満足する SLE 150例で, これを CNS 症状を合併した症例 (CNS SLE) と合併していない症例 (Non-CNS SLE) に大別し比較検討した. CNS 症状の診断は数人の医師の観察により決定し, SLE 以外の原因が明らかな CNS 症状は除外した. またステロイド剤増量後精神症状が出現した症例については, ステロイド剤減量後精神症状が改善された症状を除き CNS SLE に含めて分析した. 抗 RNP, 抗 Sm 抗体は沈降反応および受身血球凝集反応にて検出同定した³⁾. n-DNA 結合能はカールらの方法にしたがい, H³ ラベルアクチノマイシン D を結合した二本鎖

DNA を用いて50%硫酸法で測定した⁴⁾. 血清補体価は Mayer の50%溶血法 (CH50) を用いて測定した⁵⁾.

成 績

1. SLE 150例の CNS 症状 (Table 1)

SLE 150例中 CNS SLE は40例 (27%) に認められた. CNS 症状出現時の平均年齢は27才で, 女性39例, 男性1例であった. SLE の診断より CNS 症状出現までの期間は平均1年2ヶ月で, 最も多いのは6ヶ月以内の20例 (50%) であった.

CNS SLE の CNS 症状について, 1症例につき最も重要と思われた1回の発作について検討した (Table 1), 精神症状24例, 痙攣10例, 昏睡2例, 髄膜炎3例, 視力障害1例であった. このうち精神症状を認めた24例中2例は異なる時期に昏睡を合併していた. 同様に痙攣10例中3例は精神症状をも合併していた. 視力障害の症例は左半身不全麻痺, 知覚鈍麻, 軽い膀胱麻痺を伴い, 多発性硬化症と鑑別困難であった.

その他の原因による CNS 症状として, 尿毒症 (uremic encephalopathy) 6例, 感染性髄膜炎 (クリプトコッカス, アスペルギルス, 溶連菌) 5例があり, これらは Non-CNS SLE として扱った.

Table 1. Manifestations of Central Nervous System Disease in Patients with SLE

Manifestations	Number of Patients
Psychosis	24
Seizure	10
Coma	2
Meningitis	3
Blindness	1
Total	40

Table 2. Clinical and Laboratory Features of SLE Patients with and without Central Nervous System Disease

Manifestations	CNS SLE (40 patients)	Non-CNS SLE (110 patients)	P
Butterfly rash	21 (53%)	48 (44%)	NS
Raynaud's phenomenon	24 (60%)	45 (41%)	p<0.05
Alopecia	15 (38%)	45 (41%)	NS
Photosensitivity	5 (13%)	17 (16%)	NS
Mucocutaneous ulceration	12 (30%)	18 (16%)	NS (P<0.07)
Polyarthralgia	31 (78%)	96 (87%)	NS
LE cells	17 (43%)	72 (66%)	p<0.02
False-positive STS	3 (8%)	11 (10%)	NS
Clinical renal involvement	17 (43%)	67 (61%)	p<0.05
Pleuropericarditis	7 (18%)	17 (16%)	NS
Thrombopenia/leukopenia	21 (53%)	57 (52%)	NS
Elevated n-DNA binding*	23 (58%)	63 (57%)	NS
Decreased CH50#	28 (70%)	77 (52%)	NS
Positive anti-Sm antibody	17 (43%)	29 (26%)	NS (P<0.07)
Positive anti-RNP antibody	31 (78%)	52 (47%)	p<0.002

*n-DNA binding>20% (normal<10%)

#CH50<20 (normal 30-40)

2. CNS SLE の臨床的, 血清学的特徴 (Table 2)

臨床症状では, レイノー現象が Non-CNS 群に比し, CNS 群で有意に高頻度であった。逆に臨床的に明らかに認められる腎障害の頻度は CNS 群に低かった。

血清学的には, 抗 RNP 抗体の頻度は CNS 群に高く, LE 細胞現象は Non-CNS 群に有意に高く発現した。

皮膚粘膜潰瘍, 抗 Sm 抗体は CNS SLE 群に

高率であったが, 有意差は得られなかった。

3. 抗 RNP, 抗 Sm 抗体と CNS 症状 (Table 3)

抗 RNP, 抗 Sm 抗体両者陽性46例中, 精神症状10例, 痙攣3例, その他4例, 計17例(37%)に, また抗 RNP 抗体陽性, 抗 Sm 抗体陰性37例中精神症状9例, 痙攣5例, 計14例(38%)に各々 CNS 症状を認めた。他方抗 RNP, 抗 Sm 抗体両者陰性例では, 67例中精神症状5例, 痙攣2例, その他2例計9例(13%)に CNS 症状を認めたのみであった。

4. CNS 症状出現時の血清学的検討 (Table 4)

CNS 症状出現時, 血清学的に検討しえたのは37例であった。この37例と Non-CNS SLE 110例を比較検討した。n-DNA 結合能については CNS 症状出現時平均 $17 \pm 16\%$ (正常 10% 以下)で, 20% 以上は12症例(32%)であった。CH50 については CNS 症状出現時平均 24 ± 13 (正常 $30-40$)で, 20 以下の低値を示した症例は13例(35%)のみであった。n-DNA 結合能,

Table 3. Antibodies to RNP and Sm Antigens and CNS Disease

Manifestations	Anti-RNP (+)	Anti-RNP (+)	Anti-RNP (-)
	Anti-Sm (+) (n=46)	Anti-Sm (-) (n=37)	Anti-Sm (-) (n=67)
Psychosis	10 (22%)	9 (24%)	5 (7%)
Seizure	3 (7%)	5 (14%)	2 (3%)
Others	4 (9%)	0	2 (3%)
Total	17 (37%)	14 (38%)	9 (13%)

さらに CNS SLE 症例において, CNS 症状出現時と全経過中最も活動的であった時の n-DNA 結合能, CH50 を比較検討した. 血清学的活動期には n-DNA 結合能は $32 \pm 25\%$, CH50 は 13 ± 11 であった. CNS 症状出現時には n-DNA 結合能 $17 \pm 15\%$, CH50

Table 4. Comparison of Serological Data at the Onset of CNS SLE and that from Non-CNS SLE

	CNS SLE Serological Data at the Onset (n=37)	Non-CNS SLE (n=110)	P
Antibodies to n-DNA *			
Number elevated ($> 20\%$)	12 (32%)	63 (57%)	$P < 0.01$
%n-DNA binding	17 ± 15	27 ± 18	$P < 0.005$
Serum CH50 #			
Number decreased (< 20)	13 (35%)	77 (70%)	$P < 0.002$
Hemolytic unit	24 ± 13	15 ± 12	$P < 0.001$
Anti-Sm			
Number positive	13 (35%)	29 (26%)	NS
Anti-RNP			
Number positive	29 (78%)	52 (47%)	$P < 0.002$

*Normal range less than 15%

#Normal range 30-40

Table 5. The role of corticosteroids in the development of CNS disease

Development of CNS disease	Number of episodes
A. Within 8 weeks after increased steroid dosage	28 (70%)
Within 1 week	9 (23%)
During 2nd week	9 (23%)
During 3rd week	2 (5%)
During 4th week	5 (13%)
During 5th-8th week	3 (8%)
B. During maintenance dosage	6 (15%)
C. Non steroid	6 (15%)

CH50 については Non-CNS SLE 群と比較し, CNS SLE 群の方が CNS 症状出現時正常に近い傾向を示した. 抗 Sm 抗体については差を認めなかった. 抗 RNP 抗体は CNS 症状出現時 29例 (78%) に陽性で, Non-CNS SLE 群に比し有意に高率であった. つぎに両群の抗 RNP 抗体陽性例について抗体価を比較したが, CNS 群 $2^{16 \pm 6}$, Non-CNS 群 $2^{15 \pm 5}$ と有意差はなかった.

24 ± 13 と CNS 症状出現時, 血清学的にはむしろ改善している傾向が認められた.

5. ステロイド治療と CNS 症状出現時期の検討 (Table 5)

ステロイド剤増量後 CNS 症状の発現をみた症例が 40 例中 28 例 (70%) で, うち 1 週以内が 9 例, 2 週目が 9 例, 3 週目が 2 例, 4 週目が 5 例, 4 から 8 週の間が 3 例であった. またス

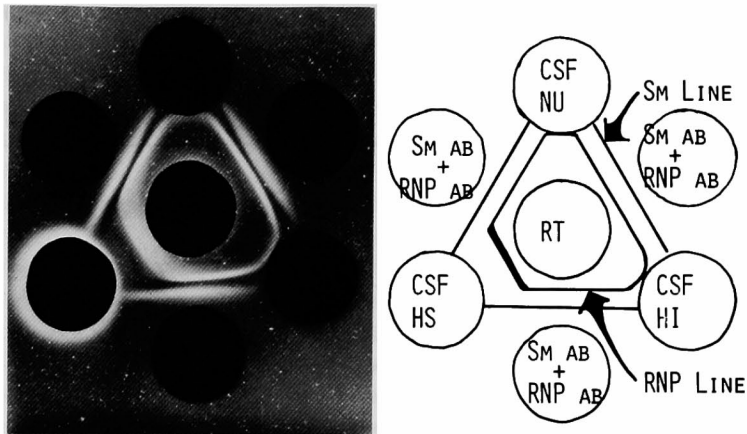
Table 6. Antibodies to RNP and Sm Antigens in Cerebrospinal Fluid from Patients with SLE at the Onset of CNS Disease

No.	CNS Manifestation	CSF				Serum	
		WBC/mm ³	Protein mg/dl	Anti-Sm	Anti-RNP	Anti-Sm	Anti-RNP
1.	Seizure	104	100	10*	18*(2.3)#	19*	23*
2.	Coma	0	150	-@	11 (0.2)	-@	19
3.	Seizure	0	100	-	9 (0.6)	-	16
4.	Seizure	0	10	-	5 (0.5)	-	15
5.	Psychosis	0	10	-	7 (6.2)	11	14
6.	Psychosis	1	20	-	9 (4.7)	11	15
7.	Psychosis	3	127	-	4 (0.5)	-	11

*Titer log²

@Negative value

#Comparison between anti-RNP titer in the CSF and the serum level. This was calculated as follows : $\frac{\text{serum protein g/dl}}{\text{CSF protein g/dl}} \times 2^{(\text{CSF titer} - \text{serum titer})}$



NU= PATIENT WITH SLE AND PSYCHOSIS
 HI= PATIENT WITH SLE AND PSYCHOSIS
 HS= PATIENT WITH SLE WHO DIED OF CNS DISEASE
 RT= RABBIT THYMUS EXTRACTABLE NUCLEAR ANTIGEN

Fig. 1. Anti-RNP Antibody in CSF from Patients with CNS Disease

ステロイド剤維持量投与中に CNS 症状が出現した症例は40例中6例(15%), ステロイド剤非投与時に CNS 症状が出現した症例も6例であった。なお, CNS 症状出現前に投与されていたステロイド剤の種類はプレドニゾン31例, リンデロン3例で, うち1例はメチルプレドニゾンによるパルス療法を併用していた。

6. CNS SLE の脳脊髄液所見 (Table 6)

CNS SLE 7 症例の脳脊髄液 (CSF) について検討した。CSF 中の抗 RNP, 抗 Sm 抗体は沈降反応にて確認した (Fig. 1)。表 6 中痙攣発作の第 1 例では CSF 中の抗 RNP 抗体価は 2¹⁸ で, これを血清の抗 RNP 抗体価 2²³ と同一蛋白濃度で比較すると CSF 中の抗 RNP 抗体価は血清中の 2.3 倍になった。CSF 中の白血球増多は 1 例に, CSF 中の蛋白増加は 4 例に, CSF

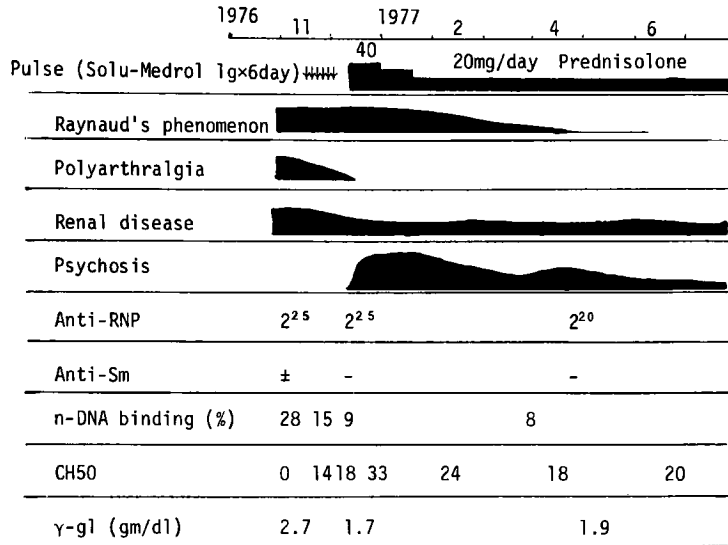


Fig. 2. Case 31 years-old Female Systemic Lupus Erythematosus

中の抗 Sm 抗体は血清中に陽性であった 3 例中 1 例に, CSF 中の抗 RNP 抗体は全例に認めた. 3 症例については, CSF 中の抗 RNP 抗体価は血清中の抗 RNP 抗体価と同一蛋白濃度で比較すると高抗体価であった.

7. 症例 (Fig. 2)

31才女性, 抗 RNP 抗体陽性の SLE 症例であるが治療により, n-DNA 結合能, CH50 が改善しつつある時, 精神症状が出現している. 精神症状はステロイド剤減量によっても容易に改善せず, 精神科に転科した. SLE に認められる精神症状出現のパターンをよく表現している症例と考えられる.

考 案

SLE の CNS 症状は 20~40% の症例で出現すると報告されている^{1),6)-8)}. 今回は 150 例中 40 例 (27%) であった. その内容として精神症状, 痙攣, 昏睡, 髄膜炎, 失明を認めた. これらは同一症例に何回か出現する傾向があったが, 本研究では 1 症例につき最も重要な 1 回の発作について検討した. 全発作を取り扱った研究方法もみられるが⁹⁾, 血清学的に異常値がつづく症例とそうでない症例, 抗 DNA 抗体のようにステロイド剤に反応する抗体と, 抗 RNP, 抗 Sm 抗

体のように反応のよくない抗体系もあるため, 経過中のあらゆる発作を対象とすると, かたよった成績となるおそれがあると思われる.

SLE の精神症状はステロイド剤投与後に出現することが多く, ステロイド精神症との鑑別が徒来より問題となっている¹⁰⁾. その診断には全経過より総合的に判断するより有効な方法はない. 徒来の報告では, ステロイド精神症は 1~2% と少ない^{3),11)}. 今回の検討でも大部分がステロイド投与後に発症した精神症であったが, ステロイド減量により症状の改善をみなかった症例は CNS SLE に含めた.

CNS SLE と Non-CNS SLE を比較した報告では, Feinglass らは CNS SLE に血管炎, 血小板減少が高率であったという⁷⁾. 柏崎らは CNS SLE 群に皮膚硬塞症状, レイノー現象, 末梢神経障害が高率で, 腎障害が低率であったと報告している⁸⁾. Winfield らによれば受身血球凝集反応のみを用いて, 抗 Sm 抗体が CNS SLE 群に高率であるという⁹⁾. 本研究では CNS SLE 群はレイノー現象, 抗 RNP 抗体が高率で, LE 細胞現象, 腎症が低率であった. 本研究第 1 編の成績では, 抗 RNP 抗体単独陽性 SLE はレイノー現象が高率で, 腎症, LE 細胞現象が低率であった. また皮膚粘膜潰瘍, 抗

Sm 抗体は CNS SLE 群にやや高率であった¹²、これらの報告は矛盾しないように思われる。

従来、CNS 症状は SLE の活動期に出現するとして、SLE の血清学的指標である抗 DNA 抗体価、血清補体価が重視されていた^{7),8)}。一方寛解期に突然出現する CNS 症状も注目されていた。Winfield らによると CNS SLE の 20% を非活動期に認めている⁹⁾。柏崎らは CNS 症状は活動期、ステロイド剤投与後に出現することが多いと報告している⁸⁾。本研究でもステロイド剤投与後、n-DNA 結合能、CH50 が改善している時に最も多く認められた。

CNS SLE の髄液異常所見としては細胞数増加、蛋白増加、圧上昇等が CNS SLE の 10~40% に認められている^{7),13),14)}。免疫血清学的には CSF 中の C₄ 低下¹⁵⁾、IgG 上昇、DNA-抗 DNA 抗体免疫複合体の存在を指摘した文献もあるが⁸⁾、それに反論する研究者も多い。今回 CNS SLE 患者の CSF 中の抗 RNP 抗体を沈降反応にて確認し、うち 3 例は CSF 中抗 RNP 抗体価が血清抗 RNP 抗体価より同一蛋白濃度で比較すると高抗体価であった。

一般に抗 RNP 抗体はレイノー現象、肺高血圧症など末梢血管病変との関連が認められている¹⁶⁾。また Alarcon-Segovia らは抗 RNP 抗体は生きた細胞に入り込み細胞を障害する可能性がある¹⁷⁾。また CNS SLE の脳病理所見として、動静脈炎、血管内血栓、血管壁周囲の細胞浸潤、フィブリノイド等 Microangiopathy が認められている¹⁸⁾。これらの点より抗 RNP 抗体が CNS 症状発現になんらかの役割を果たしている可能は否定しえないと思われる。

以上、抗 RNP 抗体陽性 SLE はステロイド剤投与後、CNS 症状を合併する頻度が高かった。この事実より、臨床面で抗 RNP 抗体陽性の SLE 症例は特にステロイド剤投与後に CNS 症状の出現に留意すべきと思われた。

結 語

SLE150例を CNS SLE40例と Non-CNS SLE 110例に 2 分し、比較検討した結果以下のことが判明した。

1. CNS 症状の内容は精神症状 24 例、痙攣 10 例、昏睡 2 例、髄膜炎 3 例、視力障害 1 例であった。
2. CNS SLE 群は Non-CNS SLE 群に比し、レイノー現象、抗 RNP 抗体が有意に高頻度で、腎症、LE 細胞現象が低頻度であった。
3. CNS 症状出現時の血清学的所見を Non-CNS SLE 群と比較すると抗 RNP 抗体は有意に高頻度であったが、n-DNA 結合能、CH50 はむしろ正常値に近かった。
4. ステロイド剤増量後 8 週以内に CNS 症状の発現をみた症例が 70% と多数をしめていた。
5. 検査しえた CNS SLE 7 症例全例の CSF 中に抗 RNP 抗体を認め、うち 3 例は同一蛋白濃度にて血清中より高抗体価であった。
6. 以上により抗 RNP 抗体陽性の SLE はステロイド剤投与後 CNS 症状の出現に留意すべきと思われた。

謝 辞

稿を終るにあたり、御指導ならびに御校閲を賜りました恩師大藤眞前教授、太田善介教授ならびに宮脇昌二講師に深く謝意を表します。

なお本論文の要旨は第 6 回日本臨床免疫学会総会にて発表した。

文 献

1. 大藤 眞, 宮脇昌二: 全身性エリテマトーデスのすべて, 疫学的事項(頻度・性比・年齢), 内科シリーズ 25, 南江堂, pp.105-122, 1977.
2. Cohen, A.S., Reynolds, W.E., Franklin, E.C., Kuluka, J.P., Ropes, M.W., Shulman, L.E. and Wallace, W.E.: Preliminary criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Bull. Rheum. Dis.* 21, 643-648, 1971.
3. 河本紀一, 宮脇昌二, 倉田典之, 大藤 眞: MCTD の臨床免疫学的研究. リウマチ, 19, 310-319, 1979.
4. 西村隆夫, 宮脇昌二, 倉田典之, 垂水禧直, 大藤 眞: Actinomycin-D (³H)-DNA (AM-DNA) 法による DNA 抗体の検索. リウマチ, 11, 328-335, 1971.
5. Mayer, M.M.: Procedure for titration of complement. In *Experimental Immunochemistry*. ed. E.A. Kabat and M.M. Mayer, Charles, C. Thomas, Publisher. Springfield, pp.149-153, 1961.
6. Decker, J.L., Steinberg, A.D. and Gershwin, E.M.: Systemic lupus erythematosus (NIH conference). *Ann. Int. Med.* 82, 391-404, 1975.
7. Feinglass, E.L., Arnett, F.C. and Dorsch, C.A.: Neuropsychiatric manifestation of systemic lupus erythematosus: Diagnosis, clinical spectrum and relationship to other features of the disease. *Medicine* 55, 323-339, 1976.
8. 柏崎禎夫, 岡田 純, 古明地智: 全身性エリテマトーデスの中枢神経障害にかんする臨床的ならびに免疫学的研究. 内科, 66, 405-413, 1977.
9. Winfield, J.B., Brunner, C.M. and Koffler, D.: Serological studies in patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system dysfunction. *Arthritis Rheum.* 21, 289-294, 1978.
10. 原田憲一: ループス精神病. 総合臨牀, 20, 1592-1600, 1971.
11. Dubois, E.L.: The clinical picture of systemic lupus erythematosus. In *Lupus Erythematosus*, 2nd ed. ed. E.L. Dubois, University of Southern California Press, pp.311-316, 1974.
12. 河本紀一: 各種膠原病における抗 RNP, 抗 Sm 抗体の臨床的研究. 岡山医学会雑誌, 96, 933-943, 1984.
13. Sergent, L.S., Lockshin, M.D. and Klempner, M.S.: Central nervous system disease in systemic lupus erythematosus-therapy and prognosis. *Am. J. Med.* 58, 644-654, 1975.
14. Gibson, T. and Myers, A.R.: Nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Ann. Rheum. Dis.* 35, 398-406, 1976.
15. Petz, L.D., Sharp, G.C., Cooper, N.R. and Irvin, W.S.: Serum and cerebral fluid complement and serum autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Medicine* 50, 259-275, 1971.
16. Jones, M.B., Osterholm, R.K., Wilson, R.B., Martin, F.H., Commers, J.R. and Bachmayer, J.D.: Fatal pulmonary hypertension and resolving immune-complex glomerulonephritis in mixed connective tissue disease. *Am. J. Med.* 65, 855-863, 1978.
17. Alarcon-Segovia, D., Ruiz-Arguelles, A. and Fishbein, E.: Antibody to nuclear ribonucleoprotein penetrates live human mononuclear cells through Fc receptors. *Nature* 271, 67-69, 1978.
18. Johnson, R.J. and Richardson, E.P.: The neurological manifestations of systemic lupus erythematosus. *Medicine* 47, 337-369, 1968.

Clinical studies on anti-RNP and anti-Sm antibodies

Part 2. Clinical and serological study of central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus, and the relationship to antibodies of ribonucleoprotein

Kiichi KOHMOTO

The Third Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School

(Director : Prof. Z. Ota)

Forty of 150 (27%) patients with systemic lupus erythematosus (SLE) had central nervous system (CNS) disease including psychosis (24), seizure (10), coma (2), meningitis (3) and blindness (1). Raynaud's phenomenon (60%) and antibody to ribonucleoprotein (RNP) (78%) were significantly more common in the CNS SLE group than non-CNS SLE group. On the contrary, LE cell (40%) and clinical renal disease (43%) were less common in the CNS SLE group than the non-CNS SLE group. At the onset of CNS disease, the incidence of elevated n-DNA binding (35%) and decreased CH50 (35%) were significantly lower than in patients without CNS disease. Anti-RNP was present in 78% of the patients at the onset of CNS disease and 47% of the patients without CNS disease; this difference was significant ($p < 0.002$).

Anti-RNP in CSF was demonstrated by the precipitin reaction in 7 patients at the onset of CNS disease. Anti-Sm in CSF was found in only one patient with CNS disease. Enrichment of anti-RNP in CSF over the serum level was demonstrated in 3 patients.

Seventy percent of the CNS episodes began within 8 weeks of the initiation or increase in dose of corticosteroids, including 9 patients within the 1st week, 9 during the 2nd week, 2 during the 3rd week, 5 during the 4th week and 3 during the 5th to 8th week.

These data suggest a high incidence of CNS episodes in patients with SLE and anti-RNP after increasing the corticosteroid dosage.