

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 8 月 28 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591081

研究課題名（和文）中枢神経ループスの診断及び活動性マーカー確立の為の研究

研究課題名（英文）Prospective study of the prevalence of neuropsychiatric lupus erythematosus (NPSLE) manifestation among patients with SLE in Tochigi prefecture from 2010 to 2012 and the intrathecal production of IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF increase more highly than the serum production in patients with central NPSLE.

研究代表者

吉尾 卓 (YOSHIO TAKU)

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：20221666

研究成果の概要（和文）：1. CNS ループス出現頻度の検討（栃木県モデル）栃木県 3 医療機関で前向きに 3 年間、年度毎の SLE 患者数、CNS ループス発症頻度と症状内訳を調査研究した。SLE 登録患者は開始時 719 例、終了時 823 例、栃木県人口に対する SLE 患者有病率は 0.041%であった。10 年度 12 例、11 年度 16 例、12 年度 15 例が CNS ループスの診断を受け、半数以上が SLE 発症直後に出現し、症状内訳は約 7 割がループス精神病であった。

2. CNS ループス診断に有用な CSFcytokine/chemokine (cy/ch) の検討 SLE 患者で CSF と血液採取が同時に行われた 52 例 (CNS ループス陽性群 30 例、陰性群 22 例) の CSF と血清の 28 種類 cy/ch 測定を行った。陽性群の CSFIL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、G-CSF 濃度が血清の各々に比較して高値を示し、陽性群と陰性群でのこれら CSF 濃度比較検討では陽性群が有意に高値を示した。特に IL-6 の有意差が最も大きく、CSF IL-6 濃度測定が CNS ループスの診断に最も有用である可能性が示された。

研究成果の概要（英文）：1. **Prospective study of the prevalence of NPSLE manifestation among patients with SLE in Tochigi from 2010 to 2012:** 719 SLE patients were enrolled at the first of study and 823 enrolled patients were confirmed at the end of study. Prevalence of SLE patients was 0.041% in Tochigi population. 12, 16 and 15 SLE patients were diagnosed to have NPSLE in 2010, 2011, 2012, respectively. Over half numbers of NPSLE occurred in patients with new onset of SLE each year. About 70% of neuropsychiatric symptoms were diffuse psychiatric/neuropsychiatric syndromes.

2. **The intrathecal production of IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF increase more highly than the serum production in patients with NPSLE:** 52 SLE patients, of whom the CSF and serum samples were obtained at the same time, were enrolled. Of 52 SLE patients, 30 had NPSLE and the remainder 22 did not have NPSLE. The levels of 28 kinds of cytokines/chemokines in the CSF and serum samples were measured. The mean levels of each IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF were higher in the CSF than in the sera, respectively in 30 with NPSLE. Furthermore, these levels in the CSF in 30 with NPSLE were significantly higher than in 22 without NPSLE, respectively. Especially, the difference of CSF IL-6 levels was most largest. In NPSLE, the intrathecal levels of these cytokines are not influenced by the serum levels, indicating that the production of these cytokines might take place in CNS. These increased CSF cytokines might be associated with the pathogenesis and appearance of NPSLE. The measurement of these cytokines, especially IL-6 might be useful for the diagnose of NPSLE.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,900,000	570,000	2,470,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2012 年度	200,000	60,000	260,000
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、膠原病・アレルギー内科学

キーワード：全身性エリテマトーデス、中枢神経ループス、ループス精神病、髄液、サイトカイン、ケモカイン、血液脳関門、インターロイキン6

(1)中枢神経(CNS)ループス出現頻度の検討(栃木県モデルとして)

1. 研究開始当初の背景

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematoses; SLE)の臓器障害としてループス腎炎に次いで多いのがCNSループスである。他の膠原病および類縁疾患に比べて腎病変と同様に中枢神経障害の出現頻度が高いのがSLEの特徴である。

CNSループスの頻度は世界的には12%~75%と報告者により非常にばらつきがある。このばらつきは人種差、精神神経症状の多彩さと診断や評価の難しさに起因しているのかもしれない。

我が国に於ける全国規模でのCNSループスの発症頻度、特に年間当りの発症頻度を調査研究した報告は見当たらない。

2. 研究の目的

非常に狭い地域ではあるが、栃木県(最新人口動態では栃木県の人口は約200万人)、及び隣接した地域の群馬県、茨城県、埼玉県及び福島県の一部の地域に居住しているSLE患者の診療に当たっている栃木県の3医療機関(リウマチ膠原病診療の専門医が常勤であり、CNSループスの診断とその後の治療が可能な医療機関)で、前向きに3年間、年度毎にCNSループスの発症頻度と症状の内訳を調査研究し、CNSループスの実態を明らかにすることとした。

3. 研究の方法

SLE患者全体におけるCNSループスの出現頻度を明らかにする為に、3年間(2010年4月1日から2013年3月31日まで)の前向き調査を自治医科大学附属病院アレルギーリウマチ科(自治医大アレリウ)、独協医科大学附属病院呼吸器・アレルギー内科(独協医大アレ内)、済生会宇都宮病院血液リウマチ科(済生会)の3科で2010年4月1日より行った。

SLE患者数把握のため、開始時(2010年4月1日)にSLE患者数を把握し、その後は新規患者の登録(SLE新規発症患者数・既に他医療機関にてSLEと診断・治療され、調査3施設に転院したSLE患者数)及び死亡の確認を行って行き、2010年度末、2011年度末、2012年度末の各々の時点でSLE患者数を登録した。

2010年度(2010年4月1日から2011年3月31日まで)、2011年度(2011年4月1日から2012年3月31日まで)、2012年度(2012年4月1日から2013年3月31日まで)の3年間の年度別に3施設の各々でCNSループス患者の登録を行った。更にアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)のNPSLE分類に基づいて中枢神経症候別の診断を行った。

なお研究の実施にあたっては自治医大、独協医大、済生会宇都宮病院のIRBの承認を得ている。

4. 研究成果

①結果

1) 年度別新規登録患者数

年度別新規登録患者数(3調査施設で新規にSLEと診断された患者数合計と他施設でSLEと診断され、3調査施設に転院した患者数合計)の推移を図1.に示し、調査施設別の年度別新規登録患者数を表1.に示している。

図1. 年度別新規SLE患者登録数推移

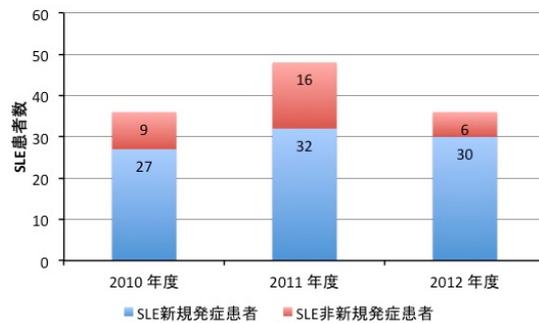


表1. 年度別各施設SLE登録患者数

年度別	自治医大アレリウ		独協医大アレ内		済生会	
	新規発症	既診断	新規発症	既診断	新規発症	既診断
2010	13	5	13	4	1	0
2011	15	3	13	7	4	6
2012	15	3	13	3	2	0

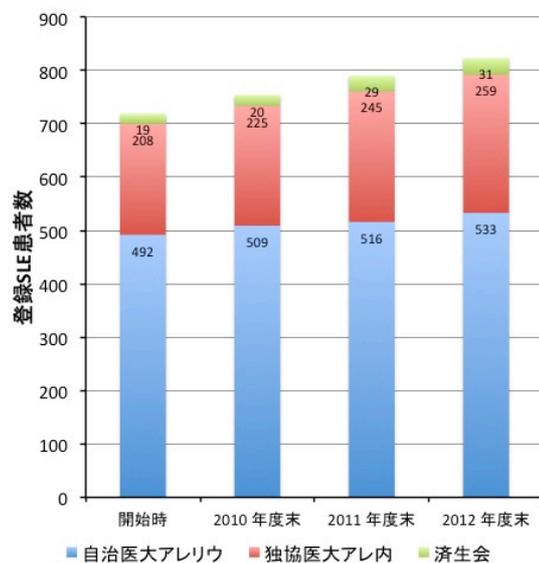
新規発症:各調査施設に於いて新規にSLEと診断された患者

既診断:他施設にてSLEと診断され、調査施設に転院した患者

2) SLE患者数の年度末推移

SLEとして登録された患者は2010年4月1日時点(開始時)で719例、その後の年度末の各施設の患者数の推移を図2.に示している。

図2. 年度別登録SLE患者数推移



患者の死亡に関しては 2010 年度自治医大患者 1 例が死亡、2011 年度に自治医大患者 1 例と済生会患者 1 例が死亡、それとは別に 2011 年度末に自治医大患者 10 例の死亡を確認した。2012 年度に自治医大患者 1 例と獨協医大患者 2 例が死亡した。3 年間で 16 例の SLE 患者が死亡した。2012 年度末の SLE 登録患者数は 823 例となった。

SLE 登録患者の住所は栃木県だけではなく、近隣の茨城県、群馬県、埼玉県及び福島県なども含まれる。栃木県の最新人口動態では人口は約 200 万人である。正確ではないが、概算として栃木県の人口に対する SLE 患者の有病率は 0.041%となる。

3) CNS ループス診断患者数の年度別推移
2010 年度 12 例、2011 年度 16 例、2012 年度 15 例が CNS ループスの診断を受けた(図 3、表 2)。

図3. 年度別CNSループス患者数推移

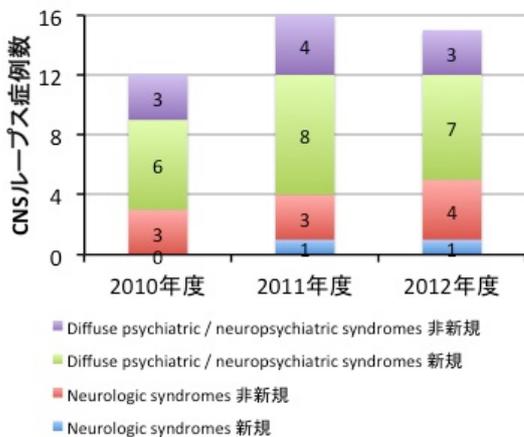


表2. 年度別CNSループスの局所性中枢神経障害患者数とループス精神病患者数推移

		2010年度	2011年度	2012年度	
局所性	新規	0	1	1	5
	非新規	3(再発2)	3(再発1)	4	
び慢性	新規	6	8	7	10
	非新規	3(再発3)	4(再発1)	3(再発1)	

局所性: Neurologic syndromes

び慢性: Diffuse psychiatric / neuropsychiatric syndromes

a. 2010 年度(表 2、表 3)

2011 年 4 月 1 日時点登録 SLE 症例全体 (754 例) に対する 2010 年度 CNS ループス発症頻度は 1.59%であった。2010 年度 SLE 新規発症登録患者 27 例中 6 例が CNS ループスを発症し、SLE 新規発症登録患者に対する CNS ループス発症頻度は 22.2%であった。2009 年度以前発症患者(研究開始時登録患者・2010 年度非新規発症登録患者)の内、6 例が CNS ループスを発症し、更にその内 1 例が初回 CNS ループス発症、他 5 例が 2 度目以上の CNS ループス発症(2010 年 4 月 1 日以前にも CNS ループスを発症)であった。

2010 年度 CNS ループス症状の内訳に関しては、2010 年度新規発症登録患者 6 例全てがループス精神病であり、2009 年度以前発症患者に於けるループス精神病 3 例全てが 2 度目以上

上の CNS ループス再発であった。

表3. 2010年度精神神経症状内訳

精神神経症状	SLE新規有無	症例数
Aseptic meningitis	非新規	1(再発)
Myelopathy	非新規	2(再発1)
Acute confusional state	新規	3
	非新規	1(再発)
ACS+Seizure dis.	非新規	1(再発)
Cognitive dysfunction	新規	1
Mood disorder	新規	2
Psychosis	非新規	1(再発)
合計		12
	新規	6
	非新規	6(再発5)

ACS: Acute confusional state (表 4、表 5、も同様)

Seizure dis.: Seizure disorder (表 4、も同様)

SLE 新規有無: 新規は 2010 年度に 3 調査施設で SLE と診断、非新規は 2009 年度以前に SLE と診断

b. 2011 年度(表 2、表 4)

2012 年 4 月 1 日時点登録 SLE 症例全体 (790 例) に対する 2011 年度 CNS ループス発症頻度は 2.03%であった。2011 年度 SLE 新規

表4. 2011年度精神神経症状内訳

精神神経症状	SLE新規有無	症例数
Aseptic meningitis	新規	1
	非新規	2(再発1)
Seizure disorders	非新規	1
Acute confusional state	新規	2
	非新規	1
ACS+Seizure dis.	新規	2
Cognitive dysfunction	非新規	1
Mood disorder	新規	3
	非新規	1
Psychosis	新規	1
	非新規	1(再発)
合計		16
	新規	9
	非新規	7(再発2)

SLE 新規有無: 新規は 2011 年度に 3 調査施設で SLE と診断、非新規は 2010 年度以前に SLE と診断

発症登録患者 32 例中 9 例が CNS ループスを発症し、SLE 新規発症登録患者に対する CNS ループス発症頻度は 28.1%であった。2010 年度以前発症患者(研究開始時登録患者・

2010 年度登録患者・2011 年度非新規発症登録患者)の内 7 例が CNS ループスを発症し、その内 5 例が初回 CNS ループス発症、他 2 例が 2 度目以上の CNS ループス発症 (2011 年 4 月 1 日以前にも CNS ループスを発症) であった。

2011 年度 CNS ループスの症状の内訳に関しては、2011 年度新規発症登録患者の CNS ループス 9 例中 8 例がループス精神病であり、2010 年度以前発症患者に於ける CNS ループス 7 例中 4 例がループス精神病であった。

c. 2012 年度(表 2、表 5)

2013 年 4 月 1 日時点登録 SLE 患者全体 (823 例) に対する 2012 年度の CNS ループス発症頻度は 1.82% であった。2012 年度 SLE 新規発症登録患者 30 例中 8 例が CNS ループスを発症し、SLE 新規発症登録患者に対する CNS ループス発症頻度は 26.7% であった。2011 年度以前発症患者 (研究開始時登録患者・2010 年度登録患者・2011 年度登録患者・2012 年度非新規発症登録患者) の内、7 例が CNS ループスを発症し、その内 6 例が初回 CNS ループス発症、他 1 例が 2 度目以上の CNS ループス発症 (2012 年 4 月 1 日以前にも CNS ループスを発症) であった。

表 5. 2012 年度精神神経症状内訳

精神神経症状	SLE 新規有無	症例数
Aseptic meningitis	新規	1
	非新規	2
Cerebrovascular dis.	非新規	1
Headache	非新規	1
AGS	非新規	1
Anxiety disorder	新規	1
Mood disorder	新規	2
	非新規	1
Psychosis	新規	4
	非新規	1(再発)
	合計	15
	新規	8
	非新規	7(再発1)

SLE 新規有無:新規は 2012 年度に 3 調査施設で SLE と診断、非新規は 2011 年度以前に SLE と診断

2012 年度 CNS ループスの症状内訳に関しては、2012 年度新規発症登録患者 8 例中 7 例がループス精神病であり、2011 年度以前発症患者の内、2 度目以上の CNS ループスは 1 例でループス精神病であった。他 6 例は初回 CNS ループスを発症した (ループス精神病は 2 例のみ)。

② 考 察

今回の検討では CNS ループス発症患者の半数以上が SLE 初発であり、SLE 初発時に CNS ループスを発症する割合は平均 25.7% であることが判明した。SLE を発症して間もない患者を診察する場合は、CNS ループスの発症に

注意していく必要があると考えられる。

SLE 初発で無い CNS ループスの発症例では CNS ループス再発例 (2010 年度 7 例中 6 例、2011 年度 7 例中 2 例、2011 年度 7 例中 1 例) があった。CNS ループス既往患者をフォローしている場合は、CNS ループスの再発にも注意していく必要があると考えられる。

(2) CNS ループス診断に有用な髄液 cytokine/chemokine (cy/ch) の検討

1. 研究開始当初の背景

NPSLE 研究で、髄液 (CSF) の cy/ch 濃度の測定が行われ、今までに NPSLE 症例 CSF の IL-6、IL-8、IFN- α 、IP-10、MCP-1、IL-1、TNF- α 、RANTES 濃度が対照群 (非 NPSLE 症例) に比較して高値で有ることが報告されている。

しかし、これら cy/ch の NPSLE の発症・病因への関連性、更にこれら CSF cy/ch 濃度測定の NPSLE 診断への有用性についても不明である。

2. 研究の目的

髄腔内 cy/ch 濃度は血中濃度との関連性で、血中濃度の影響を受けているのか、更に血中濃度に比較して髄腔内濃度が上がっている cy/ch と NPSLE の存在との関連性を明らかにする目的で、以下の研究を行なった。

3. 研究の方法

① 52 SLE 患者プロフィール

SLE 患者で CSF と血液の採取が同時に行われた 52 例 (CNS ループス陽性群 30 例、陰性群 22 例) を用いた。

② CSF と血清抗リボゾーム P 蛋白抗体 (抗 P) 価測定

精製リコンビナントリボゾーム P 蛋白を抗原とした ELISA にて CSF と血清の抗 P 価の測定を行なった。

③ CSF と血清の 28 種類 cy/ch 濃度測定

CSF と血清の IFN- α 以外の 27 種類の cy/ch 濃度 (IL-6、IL-8、TNF- α 、IP-10、MCP-1、IFN- γ 、IL-1 β 、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、IL-7、IL-9、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-15、IL-17、Eotaxin、FGFbasic、G-CSF、GM-CSF、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGF、RANTES、VEGF) を Bio-Plex Pro Assays を用いて測定した。IFN- α 濃度は高感度 ELISA kit を用いて測定した。

なお研究の実施にあたっては自治医大の IRB の承認を得ている。

4. 研究成果

① 結 果

1) 52 SLE 患者プロフィール

CNS ループス陽性群 30 例の中中枢神経症状は ACRNPSLE 分類に基づいて診断された (表 6)。

2) CSF 及び血清抗 P 価

52 例の CSF 抗 P 価と血清抗 P 価は非常に有意な正の相関関係を示した (図 4)。

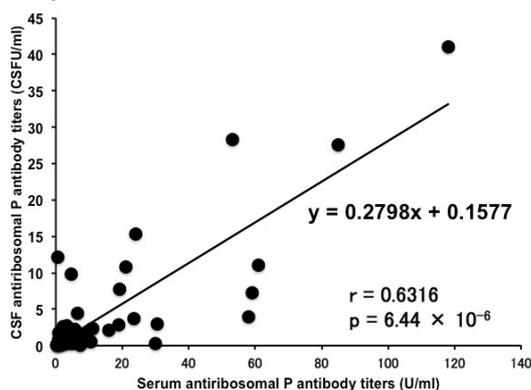
この結果は、髄腔内の抗 P の存在は血中の抗 P の影響を受けている可能性、すなわち血液脳関門に何らかの機序で炎症性変化が出現し、血中の抗 P が髄腔内に侵入した可能性を示した。

3) 同時採取の CSF と血清の cy/ch 濃度比較
SLE 52 症例に於いて何れの cy/ch も血中濃度と CSF 濃度の有意な相関を認めなかった。

表6. NPSLE manifestation in 52 patients with SLE

Diagnosis	Patients No.
Central NPSLE	30
Diffuse NPSLE	22
Acute confusional state	16
Anxiety disorder	1
Mood disorder	4
Psychosis	1
Neurologic syndromes	8
Aseptic meningitis	4
Cerebrovascular disease	3
Myelopathy	1
Non-central NPSLE	22

図4. Relationship between CSF anti-P and serum anti-P in 52 patients with SLE.



4) CNS ループス 30 例に於ける同時採取の CSF と血清の cy/ch 濃度比較

陽性群 30 例では CSF の IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、G-CSF、GM-CSF 濃度の平均は各々の血清平均濃度に比較して高値を示した。IL-6、IL-8、IP-10 濃度は統計学的な有意差を示さなかったが、MCP-1、G-CSF、GM-CSF 濃度は統計学的な有意差を示した(表 7)。

但し、陽性群 30 例中、CSFIL-6、IL-8、IP-10 濃度に関しては各々 16 例、20 例、8 例が血中濃度よりも高値を示したのに対し、CNS ループス陰性 22 例中では 1 例、8 例、3 例のみしか血中濃度よりも高値を示さなかった(IL-6:陽性群 16/30 [53%]対 陰性群 1/22 [4.5%]; p = 0.00015、IL-8: 陽性群 20/ 30 [67%] 対 陰性群 8/22[36%]; p = 0.058、IP-10:陽性群 12/30[40%]対 陰性群 3/22 [14%]; p = 0.036 [Fisher 直接確率計算法])。

他の 22 種類の cy/ch に関しては血中濃度が CSF 濃度に比較して有意に高値を示した(表 7)。

5) CNS ループス陽性群と陰性群における CSFcy/ch 濃度の比較

陽性群の CSFIL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、G-CSF 濃度が陰性群の各々の濃度に比較して有意に高値を示した(表 8)。この中では特に、IL-6 の有意差が最も大きかった(表 8 図 5)。

CSFGM-CSF と IFN-α濃度に関しては陽性群と陰性群で有意差を示さなかった(表 8)。今回の検討では、IFN-αの病的意義を示すことは出来なかった。

CSFIFN-γ、IL-1β、IL-10、TNF-α、RANTES に関しては陽性群が陰性群に比較して有意に高値を示した(表 8)。「4」CNS ループス 30 例に於ける同時採取の CSF と血清の cy/ch 濃度比較」でも述べたように、これら CSF 濃度は血清濃度に比較して非常に低かった。特に CSF RANTES 濃度は血清濃度の 100 分の 1 よりも更に低かった。これらの cy/ch が NPSLE の病的意義を有しているか或いは病態を表しているかは非常に疑問のあるところである。

表7. NPSLE患者の同時測定した血清とCSFのサイトカイン/ケモカイン濃度比較

Cytokines / Chemokines	Patients with central NPSLE (n = 30)		P
	Serum concentrations (pg/ml)	CSF concentrations (pg/ml)	
IL-6	98.5 ± 133.5(42.4 [7.01 - 591.1])	490.0 ± 1144.0(75.7 [1.90 - 4854.5])	0.668
IL-8	62.0 ± 60.9(39.4 [11.4 - 259.4])	1993.0 ± 8665.4(52.9 [9.24 - 47011.9])	0.081
IP-10	6259.3 ± 3884.9(5705.6 [454.2 - 18284.8])	9256.8 ± 15484.3(3775.1 [106.1 - 76941.5])	0.211
MCP-1	225.3 ± 511.8(161.8 [24.5 - 2576.1])	2036.9 ± 7957.0(373.2 [64.6 - 44051.2])	0.00019
G-CSF	75.6 ± 53.7(58.5 [24.7 - 274.3])	176.8 ± 683.5(14.4 [0.81 - 3717.5])	0.00019
GM-CSF	138.8 ± 117.8(100.6 [0 - 345.1])	263.4 ± 62.0(254.3 [179.2 - 433.5])	0.00030
IFN-α	17.8 ± 32.7(1.05 [0 - 160.5])	13.1 ± 57.9(0 [0 - 314.0])	0.00225
IFN-γ	291.8 ± 237.3(220.3 [27.8 - 1232.0])	26.3 ± 36.8(15.5 [0 - 174.8])	1.65 × 10 ⁻⁶
IL-1β	3.48 ± 2.99(2.68 [0.68 - 16.9])	0.79 ± 2.35(0.27 [0.03 - 13.1])	1.34 × 10 ⁻⁶
IL-2	21.1 ± 42.5(9.84 [0.35 - 179.0])	1.46 ± 1.46(0.98 [0 - 5.14])	8.39 × 10 ⁻⁶
IL-4	16.0 ± 6.82(15.8 [1.86 - 35.0])	0.54 ± 0.78(0.41 [0 - 3.65])	3.49 × 10 ⁻⁶
IL-5	5.21 ± 4.32(3.55 [0.82 - 20.7])	0.54 ± 0.92(0.30 [0 - 4.90])	3.80 × 10 ⁻⁶
IL-7	22.6 ± 10.6(19.8 [10.2 - 46.4])	3.71 ± 9.40(0.90 [0 - 51.7])	5.30 × 10 ⁻⁶
IL-9	121.1 ± 130.8(84.0 [20.3 - 698.9])	12.2 ± 4.55(11.6 [6.35 - 22.4])	3.87 × 10 ⁻⁶
IL-10	19.7 ± 41.7(110.0 [1.99 - 236.2])	1.47 ± 1.11(1.15 [0.38 - 4.37])	1.39 × 10 ⁻⁶
IL-12 (p70)	42.7 ± 34.3(32.8 [4.54 - 143.0])	3.76 ± 3.78(2.68 [0.05 - 16.2])	1.53 × 10 ⁻⁶
IL-13	29.9 ± 22.9(22.6 [5.35 - 85.4])	11.4 ± 21.9(1.39 [0.09 - 73.3])	7.21 × 10 ⁻⁶
IL-15	25.3 ± 30.3(15.8 [0 - 117.9])	11.2 ± 7.54(8.95 [3.24 - 39.8])	0.216
IL-17	64.8 ± 142.8(67.1 [5.86 - 143.0])	4.44 ± 3.79(2.91 [0 - 15.8])	7.75 × 10 ⁻⁶
IL-1ra	299.8 ± 159.2(154.4 [45.5 - 716.6])	30.4 ± 54.8(11.1 [0 - 213.9])	6.21 × 10 ⁻⁶
TNF-α	87.4 ± 122.2(62.5 [6.78 - 702.0])	17.3 ± 9.85(15.3 [4.01 - 52.0])	1.10 × 10 ⁻⁶
FGF basic	52.7 ± 31.2(46.5 [9.73 - 147.9])	22.7 ± 13.5(20.0 [10.3 - 80.2])	4.57 × 10 ⁻⁶
RANTES	3978.6 ± 1729.1(3919.6 [418.1 - 10806.4])	15.4 ± 20.9(11.0 [0.29 - 118.2])	2.87 × 10 ⁻⁶
Eotaxin	124.7 ± 130.7(85.2 [0 - 143.0])	2.44 ± 4.43(0 [0 - 15.6])	1.09 × 10 ⁻⁶
MIP-1α	124.7 ± 130.7(61.5 [0 - 143.0])	2.44 ± 4.43(0.00 [0 - 15.8])	3.64 × 10 ⁻⁶
MIP-1β	206.6 ± 167.5(162.8 [66.0 - 897.3])	50.6 ± 134.1(20.1 [8.91 - 752.6])	1.61 × 10 ⁻⁶
PDGF	8030.3 ± 3778.2(8049.1 [616.8 - 13709.2])	10.5 ± 11.1(6.09 [0 - 39.4])	2.86 × 10 ⁻⁶
VEGF	359.7 ± 266.3(273.7 [58.8 - 1086.4])	10.3 ± 12.7(6.26 [1.51 - 63.6])	3.17 × 10 ⁻⁶

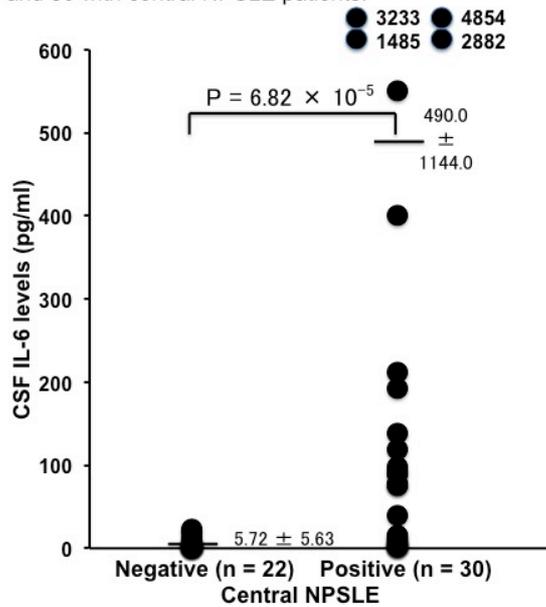
Data present: mean ± SD (median [range]) pg/ml.

表8. NPSLE陽性群と陰性群の髄液サイトカイン/ケモカイン濃度の比較

CSF cytokines / chemokines	Patients with central NPSLE (n = 30)	Patients with non-NPSLE (n = 22)	P
IL-6	490.0 ± 1144.0(75.7 [1.90 - 4854.5])	5.72 ± 5.63(3.45 [1.25 - 22.8])	6.82 × 10 ⁻⁹
IL-8	1993.0 ± 8665.4(52.9 [9.24 - 47011.9])	31.6 ± 27.7(25.2 [12.7 - 144.9])	0.00037
IP-10	9256.8 ± 15484.3(3775.1 [106.1 - 76941.5])	2096.4 ± 3390.3(943.1 [272.8 - 15765.1])	0.0028
MCP-1	2036.9 ± 7957.0(373.2 [64.6 - 44051.2])	250.7 ± 163.5(223.4 [55.6 - 705.6])	0.00065
G-CSF	176.8 ± 683.5(14.4 [0.81 - 3717.5])	5.70 ± 8.71(3.33 [0.24 - 41.4])	0.0001
GM-CSF	263.4 ± 62.0(254.3 [179.2 - 433.5])	252.6 ± 37.8 (257.1 [182.8 - 330.5])	0.882
IFN-α	13.1 ± 57.9(0 [0 - 314.0])	0.17 ± 0.73(0 [0 - 3.44])	0.828
IFN-γ	26.3 ± 36.8(15.5 [0 - 174.8])	7.89 ± 9.13(3.41 [0 - 30.8])	0.0287
IL-1β	0.79 ± 2.35(0.27 [0.03 - 13.1])	0.15 ± 0.11(0.13 [0 - 0.42])	0.0015
IL-10	1.47 ± 1.11(1.15 [0.38 - 4.37])	0.80 ± 0.41(0.79 [0.12 - 1.85])	0.0186
TNF-α	17.3 ± 9.85(15.3 [4.01 - 52.0])	11.1 ± 4.34(10.6 [4.38 - 22.2])	0.0066
RANTES	15.4 ± 20.9(11.0 [0.29 - 118.2])	6.86 ± 3.89(7.42 [0.29 - 13.4])	0.0033

Data present: mean ± SD (median [range]) pg/ml.

図5. CSF IL-6 levels in 22 patients with non-NPSLE and 30 with central NPSLE patients.



考 察

NPSLE では髄腔内で IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、G-CSF 産生が亢進し、これら cy/ch が CNS ループスの発症・病態形成に大きく関与している可能性或いは CNS ループスの髄腔内の病態を反映している可能性が示唆された。

CNS ループスが疑われる場合には CSF の IL-6、IL-8、IP-10、MCP-1、G-CSF 濃度測定、特に IL-6 濃度測定を行なうことが、CNS ループスの診断並びに予後判定の補助になることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 4 件)

- ① Yoshio T, Okamoto H, Hirohata S, Minota S: IgG anti-NR2 glutamate receptor autoantibodies from patients with systemic lupus erythematosus activate endothelial cells. *Arthritis Rheum* 65: 457-63, 2013
- ② Maruyama A, Nagashima T, Kamata Y, Nagatani K, Murosaki T, Yoshio T, Minota S. An unusual cause of hemichorea-hemiballism in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 33:267-8, 2013
- ③ Okamoto H, Cervera R, Rodriguez-Reyna TS, Nishimura H, Yoshio T. Systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis* 2012 (2012), Article ID 815753, 2 pages Hindawi Publishing Corporation
- ④ Sato S, Kawashima H, Hoshika A, Yoshio T. Clinical analysis of anti-NR2 glutamate receptor antibodies and interleukin-6 with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 50:2142-4, 2011

[学会発表] (計 3 件)

- ① 吉尾卓. 膠原病の難治性病態とアンメットニーズシンポジウム 中枢神経ループス 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術

- 総会 2012 年 4 月 26 日 東京
- ② 佐藤智、河島尚志、星加明德、吉尾卓. Cerebrovascular disease を呈し抗 NMDAR2 抗体陽性・高サイトカインをきたした小児中枢神経ループス 2 症例における臨床検討 第 56 回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012 年 4 月 27 日 東京
 - ③ Taku Yoshio, Hiroshi Okamoto, Kazuhiro Kurasawa, Yoshiaki Dei, Shunsei Hirohata, Seiji Minota. The intrathecal production of IL-6, IL-8, IP-10, MCP-1 and G-CSF increase more highly than the serum production in patients with central neuropsychiatric lupus erythematosus (NPSLE). *American College of Rheumatology 75th Annual Scientific Meeting 2011, Chicago, Illinois, USA, November 7, 2011.*

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉尾 卓 (YOSHIO TAKU)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 20221666

(2) 研究協力者

倉沢 和宏 (KURASAWA KAZUHIRO)
独協医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30282479

出井 良明 (DEI YOSHIKI)
済生会宇都宮病院・医長

岡本 完 (OKAMOTO HIROSHI)
南大塚クリニック・院長
研究者番号: 10260100

廣畑 俊成 (HIROHATA SHUNSEI)
北里大学・医学部・教授
研究者番号: 90189895

簗田 清次 (MINOTA SEIJI)
自治医科大学・医学部・教授
研究者番号: 30211593