

NPSLE

1. Recommendation : 2010, 2019 ACR. 2019 JCR
2. 治療 : CY, RTX, PE, Review : 2021 Semin Arthritis Rheum.
3. 病態生理 : 2019 NRR
4. 自己抗体 : 抗NMDAR抗体, 抗Ribosomal P抗体, 抗AQP4抗体, 抗AECA抗体, 抗MAP2抗体, 抗suprabasin抗体

NPSLE 1. Recommendation

- Recommendation : 2010, 2019 ACR. 2019 JCR

NPSLEでみとめられる病像の分類

中枢神経病変: Central nervous system

Focal NPSLE: Neurologic syndromes (神経障害)

無菌性髄膜炎: Aseptic meningitis

脳血管障害: Cerebrovascular disease

脱髄病変: Demyelinating syndrome

頭痛: Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)

不随意運動 (舞踏病): Movement disorder (chorea)

脊髄障害: Myelopathy

てんかん性障害: Seizure disorders

Diffuse NPSLE: Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes (ループス精神病)

急性昏迷状態: Acute confusional state

不安障害: Anxiety disorder

認知機能障害: Cognitive dysfunction

気分障害: Mood disorder

統合失調症様精神異常: Psychosis

末梢神経障害: Peripheral nervous system

急性炎症性多発神経根性障害, AIDP: Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)

自律神経障害: Autonomic disorder

単神経炎: Mononeuropathy, single/multiplex

重症筋無力症: Myasthenia gravis

脳神経障害: Neuropathy, cranial

神経叢障害: Plexopathy

ポリニューロパチー: Polyneuropathy

EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs

[Ann Rheum Dis 2010;69(12):2074-82.]

Statement	Category of evidence	Strength of statement	Agreement score
General NPSLE			
NP eventはSLE診断の前/中/後に起こりえるが、一般的に診断1年以内 (50-60%), 高疾患活動性の時に(40-50%) おきる.	2	B	8.2
Common (5-15%): CVD (cerebrovascular disease), 痙攣 Relatively uncommon (1-5%): 重度の認知機能障害, 大うつ病, ACS (acute confusional state), 末梢神経障害 Rare (<1%): Psychosis, 脊髄炎, Chorea, 脳神経炎, 無菌性髄膜炎	2	B	8.4
5倍以上の強いリスク因子: SLEの疾患活動性, 過去の重症NPSLE (特に認知機能障害, 痙攣), aPL (特にCVD, 痙攣, Chorea)	2	B	9.1
診断: SLE患者でNPを示唆する新たなもしくは説明不能な症状や兆候がある場合, 非SLE患者と同様にwork-upすべき.	2	D	9.7
症状に応じて, LPとCSF (CNS感染除外), 脳波, 認知機能の心理的評価, NCS, MRIなどを行う.	2	D	9.8
脳・脊髄MRI protocolの推奨: Conventional (T1/T2, FLAIR), DWI, Gd-enhanced T1	1	A	9.4
治療: SLE以外の原因を除外したあと, 免疫/炎症性機序が原因と思われる病変 (ACS, 無菌性髄膜炎, 脊髄炎, 脳神経/末梢神経炎, Psychosis) に対しては, GCと免疫抑制療法が適応となる.	1	A	9.1
抗血小板/抗凝固療法はaPLに関連する病変 (特に血栓性CVD) で適応となる.	2	B	9.6
対症療法 (抗痙攣薬, 抗うつ薬) と増悪因子 (感染, 高血圧, 代謝異常) への加療も考慮すべき.	3	D	9.8
抗血小板薬は, moderate~high titreのaPLが持続的陽性のSLE患者で一次予防のために考慮される.	2	D	9.8

Statement	Category of evidence	Strength of statement	Agreement score
Specific NPSLE disorders			
CVD: 動脈硬化性/血栓性/塞栓性CVDはcommon, 出血性strokeはrare, 血管炎に由来するstrokeはvery rareなため, 免疫抑制療法の適応はまれである.	2	B	9.1
APSの分類基準を満たすstroke患者に対しては, 再発がよく起こるため, 二次予防目的の長期的抗凝固は考慮すべき.	2	C	9.4
認知機能障害: mildかmoderateの認知機能障害はSLEではcommonだが, severeな認知機能障害はまれであり, 可能であれば専門家と協働してneuropsychological testによる確認をするべきである.	2	B	9.3
SLEとnon-SLEの要因のマネジメントと, psycho-educational supportが, 認知機能障害の増悪を防ぐ. 進行性の認知機能低下は限られた患者にしかみられない.	2	C	9.2
痙攣: 単回の痙攣はSLEではcommonで疾患活動性と関連する. 再発性の痙攣の確率はgeneral populationと同等.	2	B	8.4
MRIと脳波を含むwork upで器質的中枢神経病変や炎症性, 代謝性病変を除外する.	2	D	9.5
痙攣と関連するMRI病変がなく, 痙攣回復後の脳波にてんかん性異常がない場合, 単回の痙攣後であれば抗痙攣薬の中止を検討するべきである. 再発性の痙攣の場合には長期的な抗痙攣薬の使用が考慮される.	3	D	9.3
疾患活動性の亢進がない殆どの患者にとって, 痙攣再発や抵抗性痙攣の予防目的での免疫抑制療法は適応にならない.	3	D	9.0
aPL陽性患者には, 抗凝固療法が考慮されうる.	3	D	8.4
Movement disorder (Chorea): 継続的の症状に対する対症療法 (dopamine agonist)に加えて, 抗血小板薬はaPL陽性のSLE患者で考慮されうる.	3	D	8.9
GC/免疫抑制剤 and/or 抗凝固療法は, 疾患活動性が高い and/or 血栓性病変があるsevere casesで考慮されうる.	3	D	9.0

Statement	Category of evidence	Strength of statement	Agreement score
ACS (acute confusional state): LPとMRIはnon-SLEの原因 (特に感染) 除外のために考慮すべき.	3	D	9.6
GCと免疫抑制療法はsevere casesで考慮されうる.	3	D	9.0
大うつ病とpsychosis: SLE単独による大うつ病はrelatively uncommon, psychosisはrareである. ステロイドによるpsychosisによる症状はvery rareではある.	2	B	9.1
大うつ病の診断を強く支持する採血上のマーカーや画像所見はない.	2	B	8.7
GCと免疫抑制剤は, SLEに関連したpsychosis (特に疾患活動性が高い場合)で考慮されうる.	3	D	8.8
脊髄炎: 診断のwork-upにはGd造影MRIとCSF検査が含まれる.	2	D	9.5
高用量GCとIVCYによる, 可能な限り迅速な寛解導入療法が検討されるべきである.		A	9.4
再発を予防するために, より弱い免疫抑制療法による維持療法が考慮されうる.	3	D	9.3
視神経炎 (SLEでは両側であることが多い): 診断のwork-upには, 完全な眼科的評価 (眼底検査, 蛍光眼底造影), MRI, VEP (視覚誘発電位検査)を含むべきである.	3	D	9.5
視神経炎は, 虚血性視神経症 (通常片側性で, 特にaPL陽性患者で見られる) と鑑別する必要がある.	3	D	9.3
GC (iv mPSL) 単独もしくは免疫抑制剤の併用が検討されるべきだが, 治療失敗は多い.	1	A	9.1
末梢神経炎: 末梢神経炎はしばしば他の神経精神症状と合併する. 筋電図やNCSで診断される.	3	D	9.1
GCと免疫抑制剤の併用療法が重症例では考慮されうる.	1	A	8.8

Recommendation/ Statement (NP部分の抜粋)	Levels of agreement, mean (SD)
3. Special manifestations	
3.2 Neuropsychologic disease	
3.2.1 NP病変がSLEに由来することが必要不可欠で, 神経画像やCSF検査, リスク因子 (Lupusの発症と関連した症状の種類やタイミング, 年齢, 神経以外のLupusの活動性, aPLの有無) の考察と他疾患の除外がなされるべきである (2b/C) .	9.65 (0.85)
3.2.2 NPSLEの治療は, 炎症過程を反映する病変であればGC/免疫抑制剤 (1b/A) , アテローム血栓性/aPL関連の病変であれば抗血小板薬/抗凝固薬 (2b/C) が含まれる.	9.85 (0.48)

全身性エリテマトーデス(SLE)の診療ガイドライン

[日本リウマチ学会 2019]

CQ11: NPSLEの診断・治療効果判断において、必要な検査は何か?

NPSLEにおいては、各病型に応じて画像検査を参考に総合的に診断、活動性評価及び治療効果判定を行うことを推奨する。局所症状を呈する場合はMRI、精神症状を呈する場合はMRIに加え一般的な髄液検査を参考に、その他の原因を十分に除外したうえで診断・評価を行うことを考慮する。(合意度 8.1)

- Focal NPSLEではMRIは必須。
- Diffuse NPSLEではMRI所見を反映しないことも多く他のマーカーも必要。最重症型のACSではMRI必須(所見あれば予後不良で方針決定に重要) [Mod Rheumatol. 2017;27:278-83.]
- 髄液IL-6: Diffuse NPSLEで上昇しSLE以外の原因の精神症状との鑑別上有用 (Cut off 4.3pg/mL以上で感度87.5%, 特異度92.3%) [Clin Rheum. 2009;28:1319-23.]. 感染症でも上昇するため留意。
- 抗ribosomal P抗体: 血清抗体価はPsychosis/気分障害で感度27%, 特異度80% [Arthritis Rheum. 2006;54:312-24.]. LNでも上昇するのでSLEに特異的でもNPSLEに特異的とは言えない。
- 抗NMDAR抗体 (抗NR2抗体): 髄液中抗体はdiffuse NPSLEで有意に高く (>focal NPSLE, 他疾患) [Arthritis Rheum. 2008;58:1130-35.], 効果判定にも有用。血清中抗体はSLEで高いがNP非特異的。

全身性エリテマトーデス(SLE)の診療ガイドライン [日本リウマチ学会 2019]

CQ12: NPSLEの適切な寛解導入療法は何か?

① 活動性NPSLEに対して高用量のGCとIVCYを臨床症候と検査所見などから総合的に判断して行うことを提案する (エビデンスレベルB). ただし, APSに伴うCVDとの鑑別に留意することを推奨する. (合意度 8.5)

② NPSLEに対するRTX投与は, 既存治療抵抗性の治療選択肢として提案する (エビデンスレベルC). (合意度 8.1)

- NPSLEの寛解導入としてのIVCYとmPSL pulseを比較したRCTは1報しかない [Ann Rheum Dis. 2005;64(4):620-25.].
- NPSLEに対するRTXの有効性を既存治療を比較したRCTはない.
- NPSLEは倫理的問題や, 症状が多彩で評価困難な点からRCTは困難である.
- RTXについては, 治療抵抗性SLEのcohort研究や小児NPSLEのretrospective study, 症例報告レベルの有効性の報告はある.

全身性エリテマトーデス(SLE)の診療ガイドライン [日本リウマチ学会 2019]

CQ13: NPSLEの適切な寛解維持の治療は何か?

NPSLEの寛解維持療法として, AZAを提案する (エビデンスレベルD). またはMMFの投与を考慮する (エビデンスレベルD). (合意度 8.1)

- NPSLEの維持療法についてまとまった研究はなく, エビデンスレベルの低い症例報告や少数例のcase seriesに限られる.

NPSLE 2. 治療

- CY
- RTX
- PE
- Review : 2021 Semin Arthritis Rheum.

Neuropsychiatric lupus favourable response to low dose i.v. cyclophosphamide and prednisolone (pilot study)

Low-dose IVCY (2003)

[Lupus 2003;12(1):3-7.]

Table 2 Clinical and other features of 60 NP-SLE patients

<i>Manifestation</i>	<i>Group I (n=37) %</i>	<i>Group II (n=23) %</i>
Diffuse cerebral dysfunction		
Psychosis (all types)	13.5	13.0
Anxiety or affective disorder	27.0	30.4
Focal cerebral dysfunction		
Seizures (all types)	8.1	8.6
Stroke syndrome + TIA	43.2	43.3
Optic neuropathy (all types)	56.7	69.6
Movement disorders		
Chorea	5.4	0.0
Parkinson-like	5.4	4.3
Miscellaneous disorders		
Aseptic meningitis	2.7	0.0
Multiple sclerosis-like	10.8	8.7
Cognitive dysfunction (objective):		
Major domains included IQ < 90,		
Language	10.8	13.0
Attention	24.0	30.4
Memory	24.3	26.0
Perceptual-motor	37.8	43.5
Peripheral neuropathies	29.4	21.7
Combination of NP-SLE	32.4	30.4
Serositis	72.9	82.6
Renal (renal insufficiency—excluded)	78.3	82.6
Haematological	18.9	13.0
Immunological	64.9	78.3
Antiphospholipid antibodies:	100.0	100.0
Lupus anticoagulant (n=54)	14.7	15.0
Anticardiolipin antibodies (n=52)	24.2	21.1
EEG abnormality (n=58)	88.9	50.0
EP abnormality (SEP, AEP, VEP; n=55)	73.5	28.6
MRI abnormality (n=58)	61.1	68.2

- (恐らく非盲検)ランダム化比較試験, 単施設, pilot study.
- 対象: primary NPSLE 60人(SLEはACR1982, NPSLEはACR 1999), CY群とControl群にランダムに振り分けた.
- Group I (n37): IVCY 200-400 mg/M*6M + PSL (平均20.5mg)
- Group II (n23): PSLのみ (平均20.5mg) or +HCQ
- 結果: 6カ月後に評価. 医師/患者のVAS全般的改善度はCY群が有意に高い(p=0.0053), EEG, EPも改善した.
- 治療後数カ月の再燃率もCY群が有意に低い(p=0.0053).
- 再燃率がCY群で37.8%と高く, low-dose IVCYは有用かもしれないが推奨することは難しい(JCR診療GLのコメント).

Table 3 Therapy results for 60 NP-SLE patients

<i>Investigation</i>	<i>Group I (n=37), n (%)</i>	<i>Group II (n=23), n (%)</i>	<i>P</i>
Clinical improvement	23 (62.2%)	5 (21.7%)	0.0053
Relapsed later	14 (37.8%)	18 (78.3%)	0.0053
EEG recovered	24 (75.0%) 32 ^a	2 (18.2%) 11 ^a	0.0030
EP recovered	20 (80.0%) 25 ^a	0 (0%) 6 ^a	0.0140

^aNumber of abnormal findings.

Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus

IVCY vs mPSL (2005)

[Ann Rheum Dis 2005;64(4):620-25.]

Table 3 Patients distribution by neurological syndromes

Syndrome	MP (n=13)	Cy (n=19)
Seizures	6	5
Peripheral neuropathy	3	4
Optic neuritis	1	4
Transverse myelitis	1	3
Brainstem disease	1	1
Coma	1	1
Internuclear ophthalmoplegia	0	1

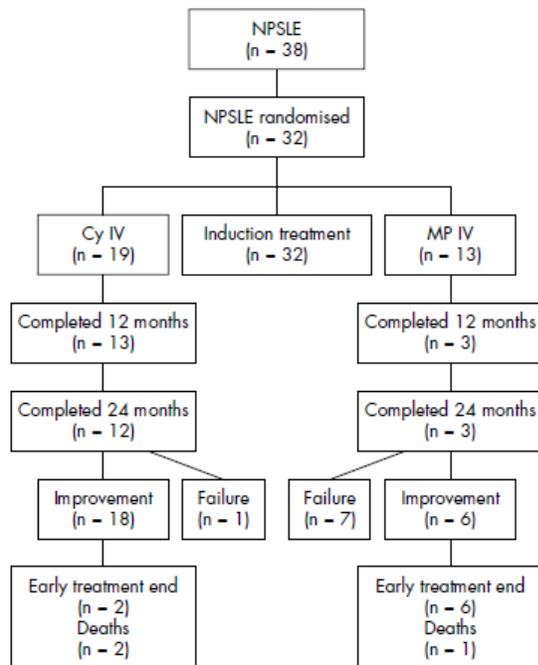


Table 4 Changes in study variables during follow up

Variable	Month	Cy	MP	p Value (Friedman's)
Leucocytes (cells ×10 ⁶ /l)	1	6.11(4-7.6)	9.6(9-10.3)	0.745
	6	6.4(5.9-7)	6.4(5.5-7.3)	
	12	6.2(4.3-69)	5.1(4.3-6)	
Lymphocytes (cells ×10 ⁶ /l)	1	1.4(0.67-1.4)	1.2(0.75-1.7)	0.670
	6	1.4(0.67-1.6)	1.4(0.9-1.2)	
	12	12.2(11.8-14.9)	12.1(11-15.3)	
SLEDAI	1	10(8-23)	14(7-23)	0.007*
	6	2(0-8)	5(1-8)	
	12	1(0-5)	4(0-30)	
SUCC	1	0.88(0-2)	0.82(0-1)	0.071
	6	0.79(0-1)	0.81(0-1)	
	12	0.72(0-1)	0.80(0-1)	
Prednisone (mg/day)	1	60(30-60)	45(20-60)	0.001*
	6	15(10-35)	27.5(5-45)	
	15(10-35)	11.2(5-20)	15.6(5-30)	

- (恐らく非盲検)ランダム化比較試験, 2施設.
- 対象: 発症15日以内の重症NP(痙攣, 視神経炎, 末梢神経炎, 脳神経炎, 昏睡, 脳幹疾患, 横断性脊髄炎)のSLE (ACR criteria 1982 を満たす)
- センターによりランダム化して振り分け.
- 寛解導入: Pulse (1g MP*3d)後 PSL 1 mg/kg
- CY群(n19): IVCY 0.75 g/m²/M*1Y → IVCY /3M*1Y
- MP群(n13): パルス/M*4M → /2M*6M → パルス/3M*1Y
- Primary end point: 24Mの臨床所見, 採血検査, 神経所見がbaseから20%以上改善を“奏功”と定義.
- 結果: 75%で奏功. **CY群 18/19で奏功, MP群 7/13で奏功し有意差あり (p<0.03).**
- 治療12MのSLEDAI, 6M/12MのPSL量は, CY群が有意に低下 (p<0.001).
- 結論: CYはMPより急性/重症NPSLEに有効そう.

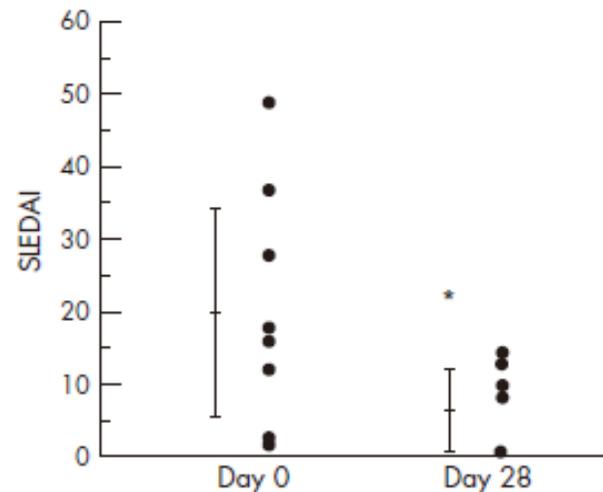
Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system

RTX pilot (2007)

[Ann Rheum Dis 2007;66:470-75.]

Patient	Dose of rituximab	Other treatments at study entry (mg)	CNS manifestations		Objective NPSLE findings after treatment	Duration of remission (m)
			before	after		
1	375 mg/m ² day 1, 8	Bet 1.0	Consciousness disorder, seizure, psychosis	Complete recovery (GCS 7-11→15/5 days)	Improvement of SPECT	22
2	375 mg/m ² day 1, 15	Bet 1.5	Consciousness disorder	Improved consciousness	No follow-up data	18
3	375 mg/m ² day 1, 8	Bet 1.0	Consciousness disorder, seizure	Complete recovery (GCS 3→14/2 days)	No improvement in MRI and SPECT	23
4	375 mg/m ² day 1, 8	m-PSL 20	Headache	Resolution of headache	Improved IgG index (1.05 →0.84/4 w)	29
5	375 mg/m ² day 1, 8	Bet 1.25	Paresthesia of fingers, toes and left precordial-back	Resolution of paresthesia	Improvement of neck MRI	7
6	500 mg day 1, 8, 15, 22	Bet 2.5	Depressive state, insomnia	Improvement of depressive state	Improvement of SPECT	7
7	500 mg day 1, 8, 15, 22	Bet 1.25	Paresis of both lower limbs, muscle weakness, depressive state	Reduction of paresis, improvement of depressive state (SDS 58→50/2 w)	Improvement of SPECT, improvement of IgG index (0.80 →0.72/3 m)	14
8	1000 mg day 1, 15	Bet 1.25, AZ 50	Psychosis, cognitive dysfunction	Improvement of psychosis (BPRS 26→7/8 w)	Improvement of SPECT	11
9	375 mg/m ² day 1	PSL 45	Consciousness disorder, psychosis, paresis of both lower limbs, neurological bladder	Complete recovery	Improvement of PET and MRI, improved IgG index (0.98 →0.61/2 w)	10
10	375 mg/m ² day 1, 8	Bet 3	Consciousness disorder, hallucination, cataplexy	Complete recovery	No significant improvement in objective findings	4

- 治療抵抗性NPSLE 10人にRTX投与したpilot study, Controlはなし (産業医大).
- RTX投与量: 375 mg/m²*2 (n=6), 375 mg/m²*1 (n=1), 500 mg/m²*4 (n=2), 1000 mg/m²*1 (n=1).
- 治療反応性は速やかで, 特に急性昏迷状態に有効. 認知機能障害, psychosis, けいれんにも有効.



- 10人全員, day 28にSLEDAI改善した.
- 臨床症状, 画像改善も認めた.

Efficacy and safety of anti-CD20 antibody rituximab for patients with refractory systemic lupus erythematosus

RTX observational (2018)

[Lupus. 2018;27:802-11.]

Table 2 Changes in renal and neurological BILAG categories in SLE patients treated with rituximab

Renal BILAG A/B score, total	38	Neurological BILAG A/B score, total	26
Changes at one year		Changes at one year	
Improved		Improved	
A→B	2	A→B	0
A→C	4	A→C	4
A→D	22	A→D	13
B→C	0	B→C	0
B→D	4	B→D	5
No change		No change	
A→A	4	A→A	2
B→B	0	B→B	0
Lost to follow-up	2	Lost to follow-up	2

- 2002-2015年にRTXで加療 (500 or 1000mg*2-4回) した治療抵抗性SLE 63名の解析, controlはなし (産業医大).
- Primary endpoint: MCR (major clinical response) 60%, PCR (partial clinical response) 25%.

Table 3 Efficacy of rituximab in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus

Pt	Age	Sex	Before treatment NPSLE classification	Cerebrospinal fluid	After treatment Neuropsychiatric symptoms	SPECT	MRI
1	35	F	Acute confusional state, seizure, psychosis	Not performed	No clinical signs and symptoms	Improved (two weeks)	No change (five months)
2	55	F	Acute confusional state	IgG index 0.73	No clinical signs and symptoms	No change (17 months)	No change (17 months)
3	46	F	Acute confusional state, seizure	IgG index 33.8	No clinical sign and symptoms	No change (two weeks)	No change (one month)
4	20	F	Headache, polyneuropathy	IgG index 0.92, IL-6 8.3	Improved	Not performed	No active lesion
5	34	F	Demyelinating syndrome	IgG index 0.85	Improved	Normal	No active lesion
7	30	F	Mood disorder	Normal	Improved	No change (six months)	No active lesion
8	21	F	Myelopathy, mood disorder, anxiety disorder	IgG index 0.80	Improved	Improved (four months)	No change (eight months)
9	20	F	Psychosis	Normal	Improved (BPRS 44→40, within two weeks)	Improved (two months)	No change (six months)
15	34	F	Cognitive dysfunction, acute confusional state	IgG index 1.52	Improved (YMRS 29→0, within three weeks)	Improved (26 months)	Improved (29 months)
16	39	F	Cognitive dysfunction, acute confusional state	IL-6 23.5	No clinical signs and symptoms	No change (seven months)	No change (26 months)
19	19	F	Headache	Not performed	No clinical sign and symptoms	Improved (four months)	Normal
20	27	F	Acute confusional state, seizure disorders	IL-6 16.6	No clinical sign and symptoms	No change (10 months)	Improved (four months)
22	27	F	Myelopathy, cerebrovascular disease	IL-6 22	No clinical sign and symptoms	Improved (five months)	Improved (five months)
28	24	F	Headache	IL-6 55	No clinical sign and symptoms	Not followed	No active lesion
33	25	F	Headache	IL-6 29.8	No clinical sign and symptoms	Not followed	No active lesion
35	24	F	Cognitive dysfunction, cranial neuropathy, single multiplex	IgG index 0.69	No clinical sign and symptoms (HDS-R 24→28, within two weeks)	Normal	Not followed
37	42	M	Cerebrovascular disease	IL-6 16.8	No clinical sign and symptoms	Not followed	No change (19 months)
38	36	F	Headache, cerebrovascular disease	IL-6 15.9	Relapse	Worse (four months)	Worse (three months)
43	35	F	Mood disorder	IL-6 10.4	Improved	Improved (27 months)	No active lesion
44	37	M	Anxiety disorder	IL-6 4.6	Improved	Not followed	Worse (five months)
46	33	F	Headache	IgG index 0.96	Improved	Improved (six months)	No change (18 months)
51	19	F	Mood disorder, seizure disorders	IL-6 46.1	Relapse	Improved (two months)	Worse (one month)
52	61	F	Cognitive dysfunction, cerebrovascular disease	IgG index 0.85, IL-6 28.2	Improved	No change (five months)	Worse (five months)
53	68	F	Polyneuropathy, cerebrovascular disease	IL-6 5.0	No clinical sign and symptoms (HAM-D 23→9, BPRS 56→18, within two weeks)	No change (two weeks)	Not followed (one month)
54	35	F	Headache, cerebrovascular disease	Normal	No clinical sign and symptoms	No change (seven months)	No change (seven months)
55	32	F	Headache, monooneuritis multiplex	IgG index 0.57 IL-6 95.6	Improved	Improved (two weeks)	No change (37 months)

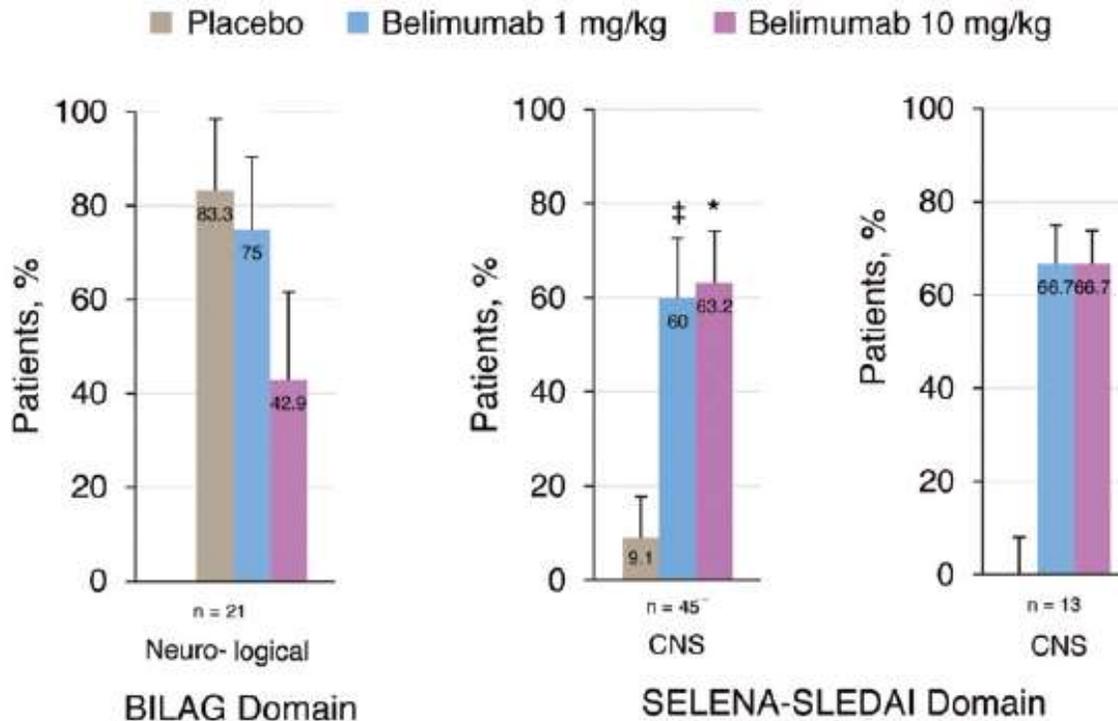
- NPSLEは26人, f/u脱落2
- Overall response 22/24 (91.7%); BILAG A to C (4), A to D (13), B to D (5)

Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials

BLISS post hoc (2012)

[Ann Rheum Dis. 2012;71(11):1833-8.]

- Belimumabと既存治療を比較した2つのphase 3 RCT (BLISS-52, BLISS-76) のpost hoc解析(n= 1684).
- NPSLE (n=45): 重症NPSLEは除外されたstudyであり非常に少ない.
- 頭痛 (n=24, 最も多い症状)の改善率:
BEL(1mg/kg) **100%**, BEL(10mg/kg) **69.2%**, placebo **20%**



BILAG改善率 (左), SELENA-SLEDAI改善率 (中),
SELENA-SLEDAI改善率 (high serological activity群, 右)

Overall response (NPSLE)

- BILAG 改善率 (n=21)
BEL(1mg/kg) **75%**, BEL(10mg/kg) **42.9%**, placebo **83.3%**
- SELENA-SLEDAI 改善率 (n=45)
BEL(1mg/kg) **60%**, BEL(10mg/kg) **63.2%**, placebo **9.1%**
- SELENA-SLEDAI 改善率 (n=13, high serological activity)
BEL(1mg/kg) **66.7%**, BEL(10mg/kg) **66.7%**, placebo **0%**
- サンプルサイズが小さく解析には制限があり, 統計学的に有意な結果は得られなかった. NPSLE群のBILAG, SELENA-SLEDAIの変化は多様であった.

PE reports

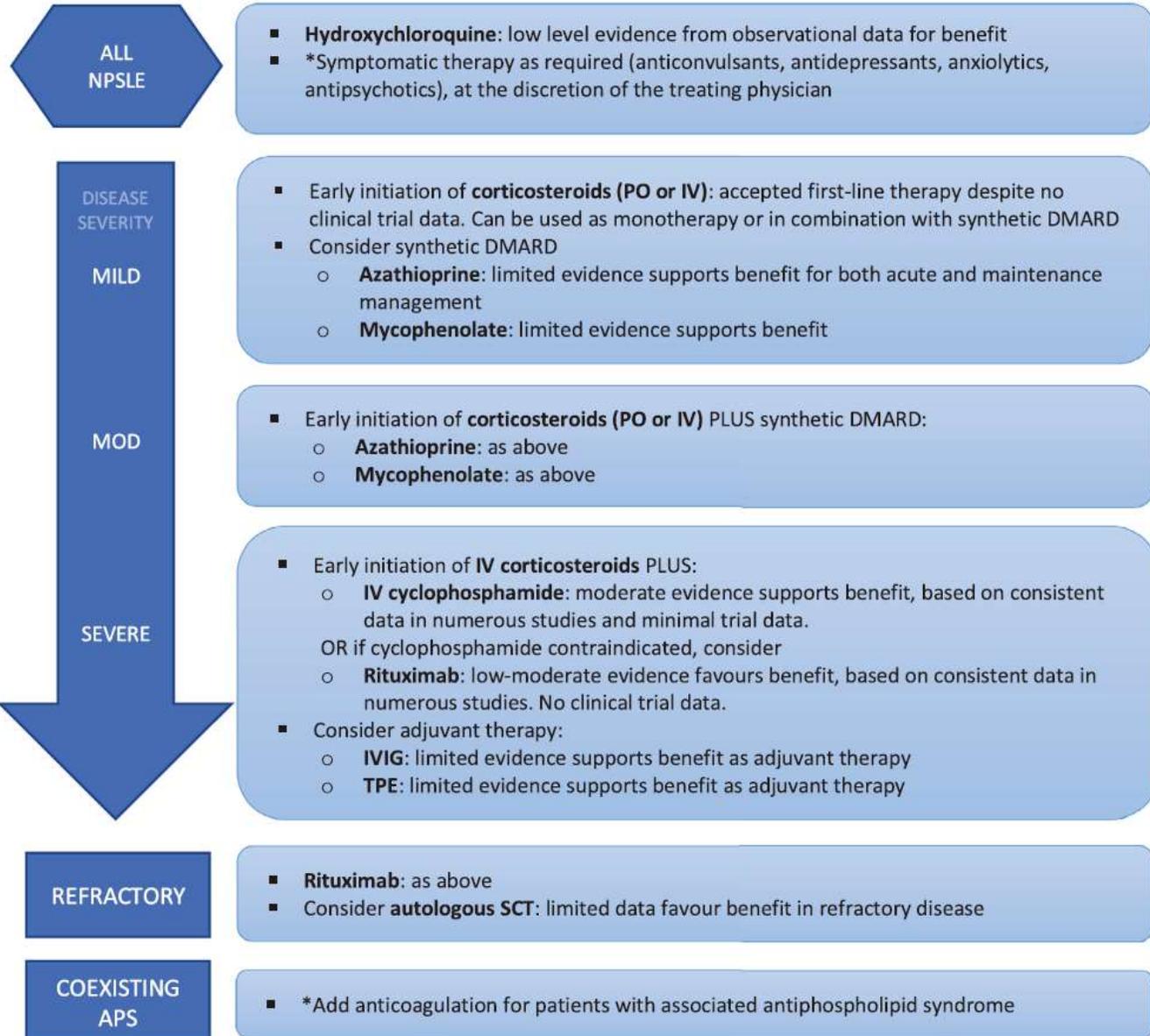
Non-controlled trials:	Bambauer. [Artif Organs. 2000;24(11):852-6.]	N = 18
Observational studies:	Neuwelt. [Ther Apher Dial. 2003;7(2):173-82.]	N = 26
Case series:	Bartolucci. [Lupus. 2007;16(10):817-22.],	N = 10
	Hashimoto. [Ther Apher. 1998;2(4):268-72.]	N = 5, 他2報

- ほとんどの場合, 血漿交換は, 症状に応じて週 2~3回を3~4週行っている.
- すべてのstudyで, 併用療法は行われている (GC, 免疫抑制剤, 幾つかのケースでRTX).
- PEの反応性は高い(74~100%)が, 併用療法(概ねIVCY)を行っており, PEの真の効果は解釈が困難.
- Neuwaltの報告では, ほとんどの例でPE開始1週間で改善/安定が得られている.
- Bartolucciの報告では, complete response の患者は partial response の患者よりも, 最初のIVCYからPE開始までの期間が短かった (0.6週 vs 3.6週).
- Hashimotoの報告は, 唯一のCYを伴わないPEの報告だが, 5例とも治療に反応している.
- PEの有害事象はまれであるが穿刺部の出血, 一時的低血圧, カテーテル感染症, 血栓症, 不整脈, 電解質異常などがある.

Management of inflammatory neurologic and psychiatric manifestations

of systemic lupus erythematosus: A systematic review

[Semin Arthritis Rheum. 2021;51(1):49-71.]



• 筆者らの提案するNPSLE治療

• **全員:** **HCO** (但しlow evidence level)
必要に応じて対症療法:
抗痙攣薬, 抗うつ薬, 抗精神病薬



• **軽症:** **GC** (po/iv)+ **AZA** or **MMF**
• **中等症:** **GC** (po/iv)+ **AZA** or **MMF**
• **重症:** **GC** (iv)+ **IVCY**
CY禁忌の際: **RTX**考慮
追加治療: **IVIg**, **PE**考慮



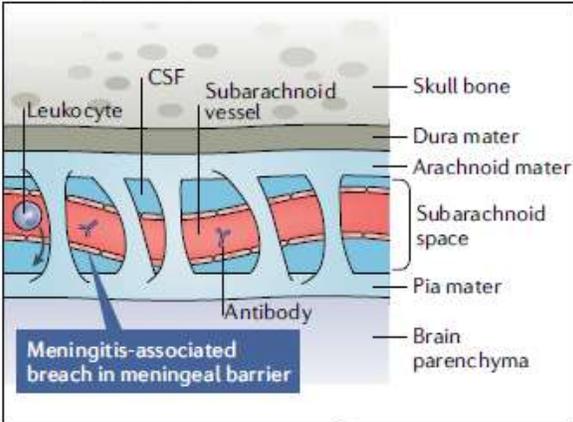
• **治療抵抗例:** **RTX**, auto SCT考慮
• **APS合併例:** 抗凝固追加

NPSLE 3. 病態生理

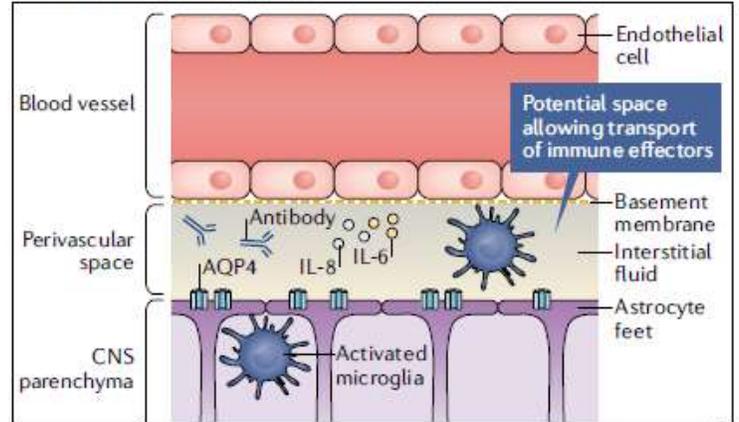
- 2019 NRR

Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions

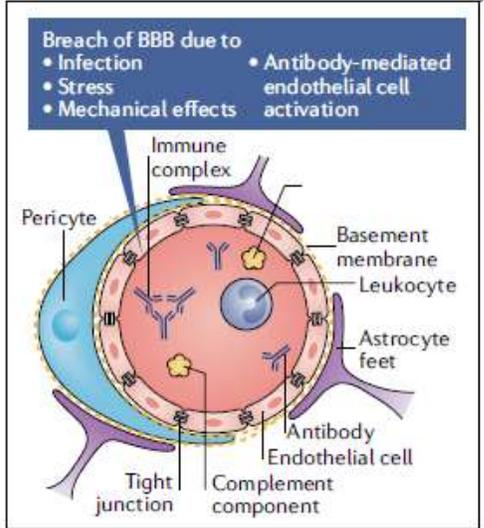
a Meningeal barrier



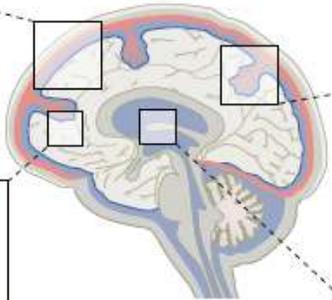
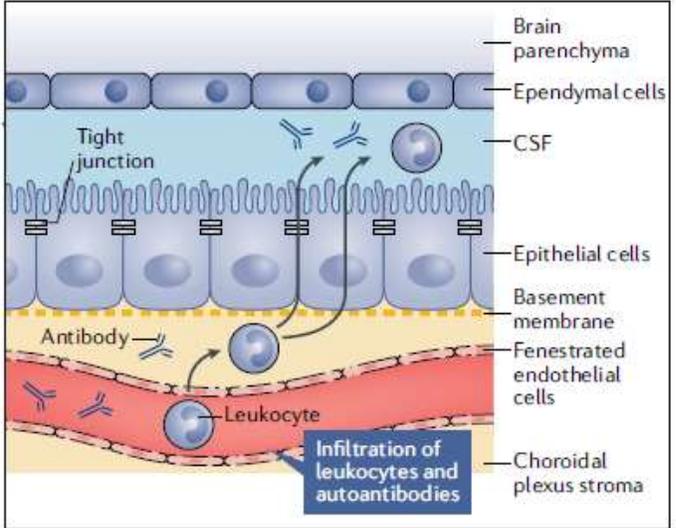
b Glymphatic circulatory system



c Blood-brain barrier



d Blood-CSF barrier (choroid plexus)



総論

- **画像**：MRIは除外診断に有用 (膿瘍・細菌性髄膜炎・感染性動脈瘤, 脳虚血, 脳出血, 横断性脊髄炎の同定). MRIで異常なければ, qMRI, SPECT, PETを追加. SLEの42%でMRI所見がみられ, 診断よりは除外目的.
- SLEの一次病変か(免疫抑制強化有効), 他因子(高用量GC, 心理的ストレス)の二次性病変かの鑑別が重要.
- 精神心理的アプローチ/画像/採血検査の複合評価で診断感度を上げる.

神経免疫のinterface

- **Blood-brain barrier (BBB)**:
- CNSはBBBのために免疫特権が高い(血流から免疫mediator侵入せず). NPSLEはBBBの破綻だけが原因か? NPSLEの多くが脳血管障害(BBB破綻+).
- BBB破綻: CSF中血清Alb (Q_{alb}) がgold standard marker.
- 抗体は通常BBB通過しないが, NPSLEで血清/髄液中自己抗体(NMDAR, Smith, Rib-P)と Q_{alb} 上昇しており, これらの抗体がBBB通過していると示唆される.
- 血中自己抗体の存在はNPSLEの証明には必ずしもならず, 感染やストレスなど 'additional hit' によるBBB破綻を要すると考えられる. 動物モデルでもアラリジンやLPSでストレスや感染をおこしてBBB破綻する過程が必要.
- BBB破綻/拡散以外で自己抗体が髄腔に存在する機序:
 - active and vesicular transport
 - 脳実質内の形質細胞が自己抗体を産生
- **BBB以外のbarrier**: 下記が破綻しても髄液Alb/Ab上昇する
- **Blood-CSF barrier (choroid plexus)**: CNSの深部に存在し, 脳室にある. 毛細血管叢を囲む分泌上皮組織で, 内皮細胞は有窓で内皮細胞tight junctionを含む. CSF産生し, MSや認知症の炎症開始の場合. SLEではIC沈着の場合かもしれない. choroid plexus epitheliumがCSFへの自己抗体流入路になりうる.
- **Meningeal barrier**: 無菌性髄膜炎, NSAID使用
- **Glymphatic circulatory system** : CNSで老廃物などを除去する”リンパ系”に相当するシステム

Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions [Nat Rev Rheumatol. 2019;15(3):137-52.]

自己抗体

aPL: LAC, 抗cardiolipin抗体, 抗β2-glycoprotein 1抗体

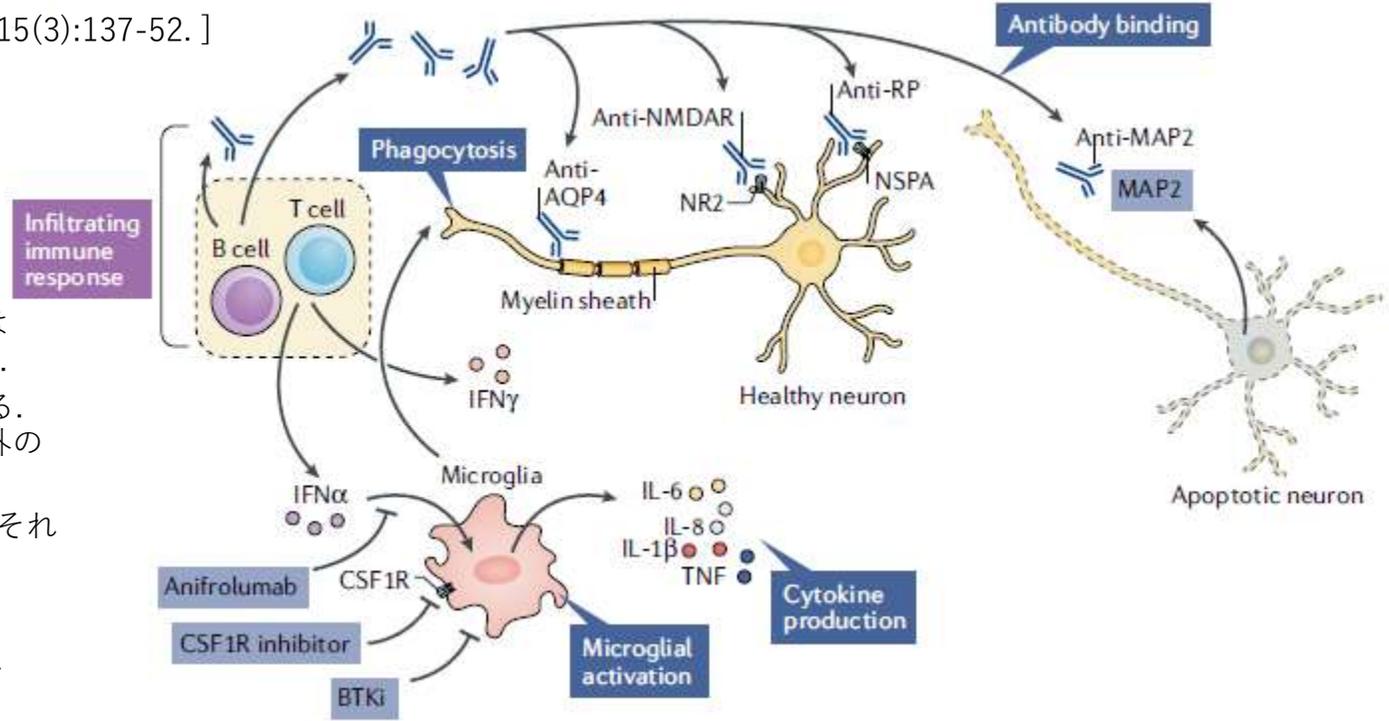
- APSはSLEの10-44% (一般 0.1-5.0%). 50歳未満のstrokeリスクはaPL陽性は陰性より8倍高い. SLE患者ではaPL陽性が陰性よりNPSLEリスクが2倍高い.
- aPLの血栓形成機序として血管内皮細胞/血小板/単球 活性化が言われている. CNSは他組織より血栓形成しやすい. aPLは動脈硬化も促進する. Stroke以外の痙攣/chorea/認知障害/脊髄炎とも関連する.
- aPLが神経組織に結合するというvitroの報告もあるが, 基本は虚血もしくはそれに伴うBBB破綻から派生する症状.

抗NMDA(N-methyl-D-aspartate)R抗体: 脳実質を直接標的とする

- 抗dsDNA抗体の一部がNMDARのサブユニットであるNR2A, NR2Bとcross-reactし, 抗体のNMDARへの結合がCa流入増加で神経細胞死をもたらす.
- 血清中抗NMDAR抗体価はNPSLEの活動性と関連しないが, CSF中の抗体価は活動性・びまん性NPSLEでより高い(focal NPSLEや非炎症性より).
- SLE患者血清 抗NMDAR抗体をBALB/cに移入+ BBB破綻操作でNPSLE発症. BALB/cをNMDAR由来DWEYS pentapeptideで免疫すると抗体産生するが, CNS症状にはBBB破綻操作要. 抗体と, 抗体がCNSに侵入する病態が発症に必要.
- 他には, 活性化microgliaとC1q依存性にdendritic arborizationを障害する(空間認識障害). これはACE阻害薬 (microgliaを不活化) で減弱する.

抗Ribosomal P抗体: 脳実質を直接標的とする

- SLEに非常に特異的な抗体(SLEの46%), 高titreはPsychosisとその他多彩な症状(痙攣, 抑鬱, coma, 横断性脊髄炎, 無菌性髄膜炎)と関連する.
- SLE患者血清の抗ribo-P抗体をマウスに移入すると抑鬱や記憶障害を来し, 海馬/梨状皮質/帯状皮質(辺縁系, moodに関連)に結合する. 抗ribo-P抗体が嗅覚構造に結合すると嗅覚がなくなる.
- 抗ribo-P抗体は, 3つのribosomal P (P0, P1, P2) のC末端に結合する. 抗体は, 神経組織のP epitope (NSPA: neuronal surface P antigen)とcross-reactする.



- NSPAは神経組織にのみ認める膜内在性蛋白質 (IMP)で, シグナス領域のNMDARの機能を制御するubiquitin ligaseとして働く. NSPAは海馬の記憶に関連するシグナス伝達や可塑性にも関わり, 抗ribo-P抗体はNSPAの作用を阻害する.
- In vitroでは抗ribo-P抗体はヒトPBMCのmonocyteに結合しTNF産生させ, CNS炎症を惹起し, BBB破綻に至り抗体がCNSに直接的障害を与える可能性がある.

抗AQP4抗体

- Aquaporin 4 (AQP4) は水チャンネル蛋白で, 血管を取り囲むastrocyteの足の部分に発現する. 脳に水を取り込む役目を果たす.
- 抗AQP4抗体は特に視神経と脊髄の白質のastrocyteを障害し, NMO (neuromyelitis optica) の病態と関連する. 抗AQP4抗体はNMOの70-90%, NPSLEの3%で認め, 脱髄病変をもつNPSLE患者の27%で認める.
- 発症にはBBB破綻が必要. Glucoseregulated protein 78 (脳血管の構成要素)への抗体がBBBを破綻させ, 抗AQP4抗体のCNSへの侵入を許す.
- 抗AQP4抗体が数年陽性でもNMOその他発症しないSLEもいる.

Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions [Nat Rev Rheumatol. 2019;15(3):137-52.]

自己抗体

抗内皮細胞抗体: Anti-endothelial cell antibodies (AECAs)

- NPSLEの>60%でみられ (NPのないSLEは<30%), Psychosisや抑鬱と関連する.
- AECAは内皮細胞の接着因子の発現を亢進し, 好中球のrolling/接着を促進し, 内皮細胞のcytokine (IL-6, IL-8)産生を誘発する.
- 内皮細胞の活性化は脳のvasculopathyとNPSLEに關与する.
- 幾つかのAECAはribosomal Pのepitopeとcross-reactする.

抗MAP2抗体: Microtubule-associated protein 2

- MAP2は神経組織にのみ発現する細胞骨格蛋白.
- 抗MAP2抗体はNPSLE患者血清で認められる抗体で, CSFで陽性であれば, 神経症状と強く関連する. 病理学的役割についてはまだ不明.

抗suprabasin抗体: 抗SBSN抗体

- Suprabasinは重層上皮から分泌される蛋白で, 表皮分化のマーカー.
- NPSLEのCSFで非NPのSLE/MS/NPHと比べて抗suprabasin抗体が高値だった.
- 本抗体によりAstrocyteのsenescence経路とautophagy経路が活性化した.

免疫担当細胞

- MRL/lprマウスでは, 脳血管系における**白血球**のrollingと接着が亢進しており, これが α -インテグリンとVCAM1の阻害で減弱する.
- 脳血管系内の白血球集団 (脳実質内の白血球集団ではないが) には, かなりの数の**DN T細胞**が含まれる. DN TはSLE, 特に腎炎で重要とされるが, NPSLEにおけるその役割は定まっていない.
- MRL/lprマウスでは, 脈絡叢を介した, CNSへの**CD4⁺ helper T細胞**や**形質細胞**の著明な細胞浸潤を認めており, BBBに大きな損傷がなくても, 髄腔内で病原性自己抗体を産生している可能性がある.
- 活性化**マクロファージ**はMRL/lprマウスの病変臓器 (皮膚や腎臓) に見られる. CNSの常在性**ミクログリア**は中枢神経系の主要な免疫細胞であり, 強力なサイ

トカイン産生細胞である. NPSLEのマウスモデルでミクログリアの活性化と異常なシナプス刈り込みを認め, ミクログリアの活性化の阻害がマウスNPSLEの表現型を弱める.

- 脳組織サンプルが得難いため, ヒトNPSLEの炎症過程に関する情報は限られる. NPSLE患者の脳病理研究では, 細胞浸潤よりvasculopathyが目立つとされる.
- NPSLE患者のMRIでは, 炎症性変化は7%以下で見られるとされた. 別のMRI研究では, NPSLEの2人の患者で, 脈絡叢の選択的造影増強を認め, これらのMRI所見は, 免疫細胞によって引き起こされる局所的なCNS炎症過程の存在を示すのではないかと考えられる.

サイトカイン

- MRL/lpr mouseでは, 神経精神症状が血清サイトカイン上昇と関連する (IFN- γ , IL-10, CXCL10 [IP10], CCL2 [MCP1]). 同様に, 患者血清と髄液中サイトカインは潜在的バイオマーカーとして研究されている.
- **IFN- α** : IFN- α はNPSLEの主要なeffectorとしての関与が示唆されてきた. CSF中のIFN- α 上昇がNPSLE患者でみられ, CNS内でのIFN- α 産生も認められる. SLE患者のCSFから得られた抗体は, in vitroでIFN- α の発現を誘導する. Type I IFNの治療的投与は, うつ病に關連する精神症状を誘発する.
- IFN- α 発現とNPSLEの關連に関する研究結果はequivocalではあるが. IFN- α はループスマウスモデルの異常なシナプス刈り込みに直接關与するとしめされた [Nature 2017;546:539-543→**ただし本論文はretractされている.**].
- **TWEAK (TNF-like weak inducer of apoptosis)**: NPSLEのマウスモデルで有望と示唆されているが, このサイトカインは, 神経精神症状があるかどうかに関係なく, SLE患者のCSFで上昇している.
- **IL-6**: IL-6の髄液中の上昇は, Diffuse NPSLE (急性昏迷状態やpsychosis)で示されており, 感染と脳卒中が除外されれば, 有用な診断ツールになる. IL-8やIFN- γ などの上昇もNPSLEの発症と相関しているとされる.
- CSF中のサイトカイン濃度は, 複雑な制御を受け変動がかなり大きいため, CSF分析から正確なCNSの濃度を導き出すことは困難を伴う.

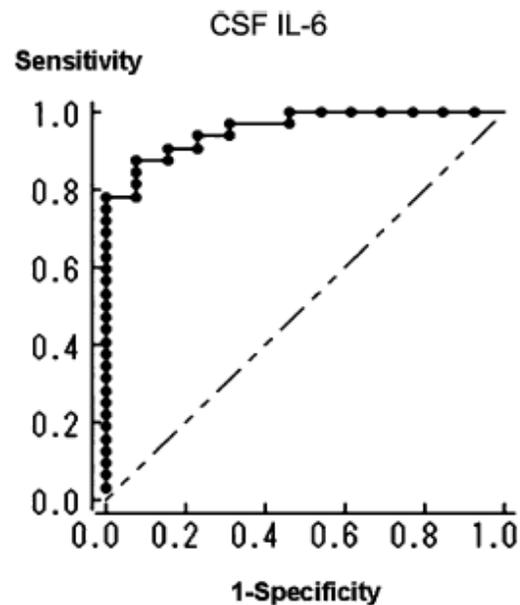
Accuracy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. A multicenter retrospective study

Shunsei Hirohata • Yoshinori Kanai • Akiko Mitsuo •

Yoshiaki Tokano • Hiroshi Hashimoto •

NPSLE Research Subcommittee

[Clin Rheumatol. 2009;28(11):1319-23.]



◀ 髄液 IL-6のcut off値を4.3 pg/mLとした, Lupus psychosis (LP), non-LPのROC曲線.
感度 87.5%, 特異度 92.3%.

-
- I. Fulfill the 1982 (revised in 1999) ACR criteria for the classification of SLE
- II. Show at least one of the following psychiatric manifestations defined in the 1999 ACR nomenclature
- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Acute confusional state | <input type="checkbox"/> Anxiety disorder |
| <input type="checkbox"/> Cognitive dysfunction | <input type="checkbox"/> Mood disorder (depression) |
| <input type="checkbox"/> Psychosis | |
- III. Elevation of CSF IL-6 (more than 4.3 pg/ml)
- IV. Exclusion
1. Cerebrovascular disease of a new onset
 2. Infectious meningoencephalitis
-

▲ 筆者らの提案するLupus psychosisの分類基準

髄液 IL-6の cut off 値 (4.3 pg/mL) に関する報告

- 45人の精神症状のあるSLEが対象
- **Lupus psychosis (LP)** 32人 [SLEが原因], **non-LP** 13人 [7人 steroid psychosis, 4人 内因性精神病, 1人 SLEに対する精神反応, 1人 PML] に, 過去の診療録をもとに分ける.
- LPにおける髄液 IL-6の感度 87.5%, 特異度92.3% (cut-off値を4.3 pg/mLとする).
- 次の4項目を満たすとLPとする分類を提案
 1. ACR 1999 SLE criteria
 2. ACR 1999 SLE criteriaで定義される>1/5項目 (Acute confusion state, 不安障害, 認知機能障害, 気分障害, Psychosis)
 3. 髄液 IL-6 > 4.3 pg/mL
 4. CVDと感染を除外.