

自己抗体を通じた精神疾患のディメンショナルアプローチ

高木 学

岡山大学病院 精神科神経科

【研究の背景】

抗 NMDA 受容体 (抗 NMDAR) 抗体脳炎は、神経症状を当初または一貫して認めず、髄液、脳波、MRI 所見も正常で、精神症状のみを認めることも多い (Kayser, 2013)。統合失調症 (Tsutsui, 2012; Steiner, 2013)、双極性障害 (Steiner, 2013) と臨床診断される患者で、抗 NMDAR 抗体陽性が報告された。これら患者に向精神薬は無効で、抗炎症療法、抗免疫療法が有効であった (Zandi, 2011; Kuppaswamy, 2014, Senda, 2016)。脳炎症状を起こす細胞膜自己抗体は、グルタミン酸受容体以外にも、GABA 受容体、ドパミン受容体抗体など精神疾患の原因となる神経伝達物質受容体抗体があるが、精神疾患での検討はない。

【目 的】

本研究では、抗 NMDA 受容体抗体を含む神経伝達物質受容体自己抗体の、動物実験を用いた基礎的検討、患者髄液を用いた臨床的検討を行い、神経発達、臨床症状、治療効果の違いを検討することで、精神疾患を神経伝達物質障害別に新分類するディメンショナルアプローチに寄与する。

【方 法】

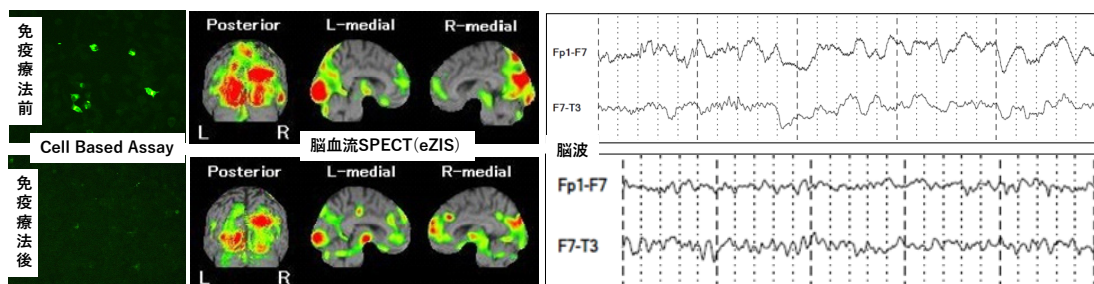
①**臨床的検討**: 精神疾患患者髄液、血清サンプルを用い、Cell Based Assay (CBA) 法を用い、抗 NMDAR 抗体検査、抗 DRD2 抗体検査、抗 GABAA, B、抗グルタミン酸脱炭酸酵素 (GAD67) 抗体検査を行う。あわせて、抗炎症療法、抗免疫療法の精神疾患に対する有効性を検討する。

②**基礎的検討**: ラット大脳皮質初代培養細胞: 神経発達の各段階に合わせた時期に、患者髄液や各受容体抗体で処理する。神経突起伸長、中心体機能 (培養 1 週間以内)、樹状突起形成 (培養 1~3 週)、スパイン形成 (培養 3~4 週間) に与える影響を検討する。 * 本研究は、岡山大学倫理委員会、岡山大学動物実験委員会にて承認を受けている。

【結 果】

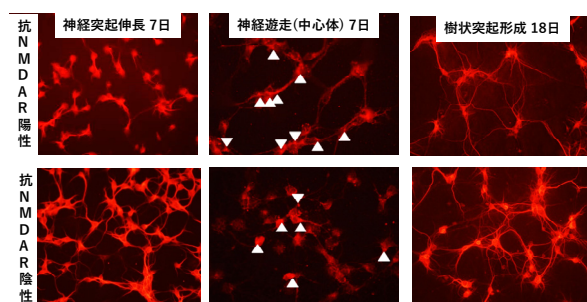
① 初期診断が気分障害である入院患者 62 名で、CBA 法にて髄液や血清で抗 NMDA 受容体抗体検査を行った。4 名の患者で抗体陽性であった。抗体陽性患者は経過の中で精神症状に加え神経症状が後に出現し、免疫療法によって完全または部分的に改善した。気分障害でも、抗 NMDA 受容体脳炎が疑わしい場合は、抗体検査を行い早期発見する重要性を指摘した (Kawai, 2019)。1 名は小児の患者が含まれ、抗腫瘍薬 (リツキンマブ) が有効で、本邦で貴重な報告となった (論文投稿中)。

(図1) 双極性障害で後に抗NMDAR脳炎と診断された患者の免疫療法前後の変化



②統合失調症、気分障害、てんかん患者 122 名のうち、非定型精神病の診断基準を満たす 38 名で、抗 NMDAR 抗体陽性が 6 名(16.8%)、抗体陰性が 32 名であった。他 84 名は診断基準を満たさず抗体陰性であった。非定型精神病の診断基準を満たす患者で、抗 NMDAR 抗体陽性群と陰性群を比較し、緊張病症状の拒絶($p=0.001$)、わざとらしさ($p=0.0001$)、興奮($p=0.05$)、他には、卵巣奇形腫、MRI 異常所見、髄液細胞数増加、オリゴクローナルバンドが、統計学的に有意であった(論文執筆中)。

③ラットをつかった動物実験で、抗 NMDA 受容体抗体は、神経細胞の神経突起形成、樹状突起分岐、中心体消失など神経細胞の正常な成長に影響を及ぼすことを初めて発見した(論文執筆中)。一方、統合失調症、気分障害などの精神疾患患者約 100 名の髄液で、ドパミン受容体(D2 受容体)に対する抗体を調べたが認めなかった。



【考 察】

「非定型精神病」は本邦独自の疾患概念で、1) 2 週間以内の精神症状発症、2) 情動的混乱、困惑及び記憶錯乱、緊張病症状、幻覚妄想、3) 予後が良好(3 カ月以内に病前機能へおよそ改善)の特徴を持つ(Kanazawa, 2013)。統合失調症や双極性障害、てんかんとは独立した疾患であるが、遺伝学的解釈から密接な関連があり(Mitsuda, 1962; 1979)、臨床症状も類似し、既存の ICD、DSM などの診断基準を超えた症候より分類されるディメンショナルな診断単位である。一方、抗 NMDA 受容体抗体脳炎の診断基準(Graus, 2016)は、亜急性(3 カ月以内)の作業記憶障害、精神症状変化、精神病症状とされ、臨床症状は、精神病症状、気分症状、行動障害、睡眠障害、緊張病症状と多彩で(AdamAl-Diwani, 2019)、両者の診断基準が類似していることから上記結果となったと考えられる。

また、抗 NMDAR 抗体脳炎は 2~3 歳の小児例、妊婦の抗 NMDAR 抗体脳炎の報告も多数見られる。成体マウスに患者髄液を持続投与すると、うつ病様症状、不安症状、常同行動などの精神症状や記憶障害をきたすことも知られている。抗 NMDAR 抗体によるグルタミン酸伝達障害が神経発達(神経突起伸長、中心体機能、樹状突起形成)に不可逆な障害を引き起こすことから、思春期の精神疾患の発症脆弱性への関与も推測される。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

自己免疫性脳炎は適切に治療されれば予後の良い疾患であるが、治療の遅れは時に致命的となる。神経症状を認めない例も多く、腰椎穿刺が患者にとって非常に負担が大きい検査であるゆえ容易に行えない。非定型精神病の診断基準を満たす場合、抗 NMDAR 抗体の陽性率が高いことから、積極的な髄液検査を行う指標となる可能性が示唆された。また、幼少期、慢性の精神症状、不登校や行動異常が主訴の小児患者などは、自己抗体陽性でも、抗炎症療法、抗免疫療法、抗腫瘍療法を積極的に行うかは、保険適応の問題もあり、臨床現場で戸惑う経験も多い。基礎的研究から、抗体陽性者に対し積極的に免疫療法を行う根拠を高めたと考える。

【参考・引用文献】

- 1) Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, et al. Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 29(9):1041-1050 2019.
- 2) Sakamoto S, Kawai H, Okahisa Y, et al. Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis in Psychiatry. *Acta Med Okayama* 73(3): 189-195 2019.
- 3) Senda M, Bessho K, Oshima E, et al. Anti-Inflammatory Therapy and Immunotherapy Were Partially Effective in a Patient With Anti-N-Methyl-D-Aspartate Receptor Antibodies and a Special Subgroup of Treatment-Resistant Schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 36(1):92-3, 2016.
- 4) Tanaka K. Neuroimmunology: Are naturally occurring anti-NMDAR autoantibodies pathogenic? *Nat Rev Neurol.* 14(5):255-256 2018.
- 5) Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, et al. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry.* 8(12):37 2012.