

## 小児の autoimmune psychosis に関する実態調査

佐久間啓

東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野

### 【研究の背景】

我々は小児の炎症・免疫性神経疾患の病態解明のために、全国 80 以上の医療機関が参加する多施設共同研究を実施し、患者試料レポジトリの血清・髄液を用いて抗神経抗体やサイトカイン等の解析を行っている。これまでにメタアナリシス<sup>1)</sup>、国際診療コンセンサスの作成と検証<sup>2, 3)</sup>、新規治療法の開発<sup>4)</sup>、診療ガイドラインの作成<sup>5)</sup>などを通じてエビデンスを積み上げてきた。

これらの解析の過程で、比較的急性に統合失調症や自閉症様の症状を発症する症例がかなり多く存在することに気付いた。これらの症例は統合失調症、短期精神病性障害、自閉性スペクトラム障害などと診断されているものの臨床経過はしばしば非典型的で、未解明の原因が潜んでいる可能性がある。

最近、比較的急性に精神症状を発症する症例の中に自己免疫に関係する一群が存在することが明らかにされ、autoimmune psychosis と呼ばれ関心を集めている。幻覚・妄想など統合失調症様の症状を呈する場合は、特に抗 NMDA 受容体脳炎の鑑別が重要である。実際に統合失調症として治療が開始された後に抗 NMDAR 抗体が証明された症例もあったが、多くの例では既知の自己抗体は検出されなかった。しかし中には免疫療法に反応が見られ、免疫学的異常の関与が疑われたものもあった。最近統合失調症に関連する自己抗体として抗 NCAM1 抗体が同定され、他にも未知の神経抗原に対する自己抗体やその他の免疫学的異常がこれらの病態を引き起こしている可能性がある。

そこで当研究所のレジストリに登録された症例を対象に、神経系の抗原に対する自己抗体とサイトカインを網羅的に解析して臨床的特徴との相関を調べ、小児における autoimmune psychosis の実態を明らかにするための研究を計画した。

### 【目 的】

1. 自己免疫性脳炎が疑われる症例のうち、精神症状を呈するものの割合を明らかにすることで、我が国の小児における autoimmune psychosis の罹患率・発症率を明らかにすること
2. Autoimmune psychosis 症例の試料を用いて抗神経抗体等を測定して確定診断を行い、どのような原因疾患が多いかを明らかにすること
3. 症例レジストリのデータを用いて、それぞれの原因疾患においてどのような精神症状が特徴的に認められ、またどのような随伴神経症状が多いかを明らかにすること

### 【方 法】

#### 対象

Autoimmune psychosis の診断基準(Lancet Psychiatr 2020)を満たす 20 歳未満の症例を対象とした。具体的には 3 カ月未満の経過で急性または亜急性に発症する精神症状を認め、1) probable: 運動異常症、けいれん発作などの随伴症状を認める場合、2) possible: 髄液細胞数増加、MRI 異常等の検査所見の異常を認める場合、と定義する。2012 年以降に東京都医学総合研究所の小児免疫性神経疾患レジストリに登録され、血清・髄液等が保存されている症例を対象とした。臨床症状ならびに検査・画像所見は主治医が記載したフォームの情報を利用した。

## 方法

- 1) Cell-based assay による抗神経抗体の証明:NMDA 受容体等の標的抗原を HEK293 または CHO 細胞に導入し、抗原を細胞表面に発現するアッセイ細胞を作製する。これらの細胞を人試料と反応させ、フローサイトメトリーまたは免疫細胞化学法で解析する。
- 2) 髄液中バイオマーカーの網羅的解析:bead-based multiplex assay によるサイトカイン解析等  
これらの方法により probable/possible autoimmune psychosis の症例の脳脊髄液を用いて抗神経抗体ならびにサイトカインを測定し、臨床的特徴との相関があるか否かを調べた。  
なお本研究は東京都医学総合研究所人対象研究倫理審査委員会の承認を受けた。血清・髄液は診療のために採取された残検体(既存試料)を使用し、患者または代諾者の同意を取得した。

## 【結 果】

2019 年から 2022 年までの 3 年間で当研究所に抗神経抗体の解析依頼があった 214 症例のうち、94 例(44%)に何らかの精神症状を認めた。精神症状を認めた症例の平均年齢は 8.7 歳で、男女比は 45:49 であった。具体的な精神症状は、興奮(63 例)、情動異変性(50 例)、性格変化(40 例)、幻覚(25 例)、攻撃性(20 例)が多く、鬱症状は 1 例のみだった。随伴する神経症状としては、意識障害(65 例)、けいれん発作(52 例)、認知行動面の変化(38 例)、運動異常症(28 例)、言語面の異常(24 例)が多く見られた。また、検査所見では髄液細胞数増加(38 例)、脳波異常(63 例)、神経画像異常(37 例)が認められた。

抗神経抗体は 20 例(21%)で陽性であり、いずれも NMDA 受容体抗体であった。最終的な診断は NMDAR 脳炎が 20 例と最も多く、脳梁膨大部脳炎・脳症が 6 例とこれに次いだ。43 例は臨床的に自己免疫性脳炎が疑われたが既知の抗神経抗体は同定されなかった。NMDAR 脳炎と脳梁膨大部脳炎・脳症に特徴的な症状があるかどうかを調べたところ、精神症状に特徴的なものは見られなかったが、NMDAR 脳炎では随伴症状としてけいれん・不随意運動・認知行動面の変化が多く、一方で脳梁膨大部脳炎・脳症はけいれんを除き随伴神経症状を全く認めない点が特徴的だった。検査所見では NMDAR 脳炎においてオリゴクローナルバンドの陽性率が高かったが、脳脊髄液(サイトカインを含む)、脳波、神経画像所見については疾患ごとに異なる特徴は見出せなかった。

## 【考 察】

神経細胞に対する自己抗体が原因で発症する自己免疫性脳炎という疾患概念が確立されるとともに、その臨床スペクトラムは実に幅広いことが明らかとなった。例えばてんかんの中にも免疫異常を原因とするものが少なからずあり、最新のてんかん分類では免疫性てんかんという概念が採用された。同様の考え方は精神症状を主徴とする症例に対しても適用され、最近では autoimmune psychosis という用語が用いられるようになってきている。これまで autoimmune psychosis が疑われる成人の症例に対して抗神経抗体を系統的に解析した研究はあるが、小児を対象とした研究は未だ報告されていない。

本研究により小児にも精神症状を呈し自己免疫の関与が疑われる症例は比較的多いことが明らかになった。診断が確定した症例の中では NMDAR 脳炎が最も多く、精神症状を呈する小児の炎症性疾患を診た場合にはまず本疾患を想起する必要があると考えられた。また NMDAR 脳炎や脳梁膨大部脳炎・脳症を予測するパラメータとして精神症状以外の随伴症状が疾患ごとに異なることも明らかになった。一方で精神症状の具体的な兆候や検査所見は原因疾患の鑑別にはあまり役立たないという結果となった。

## 【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究は、比較的急性に精神症状を発症する症例を対象として免疫学的異常の有無を調べたものであるが、同時に免疫学的異常が関与する特定の症候群にはどのような共通した特徴があるか、という点にも重点を置いて調査を行った。自己免疫性脳炎は早期診断・治療が予後改善のために重要であることが知られており、抗体検査の結果を待つことなく臨床症状と簡単な検査の結果だけで診断が可能となるような臨床診断基準が提唱されている。本研究で得られたデータから

autoimmune psychosis に特徴的な臨床パラメータが明らかになったことから、これにより迅速な治療判断が可能となり、予後の改善が期待できる。

我々は小児の免疫性神経疾患に関する疫学調査やバイオマーカー研究を実施するだけでなく、診療ガイドラインの作成などを通じて我が国の小児医療に関する施策に対しても貢献してきた。本研究の成果を診療ガイドラインなどの形で日常臨床に還元することで、診療水準の向上に繋げることができる。

#### 【参考・引用文献】

- 1) Nosadini M, Eyre M, Sakuma H, Dalmau J, Dale RC, \*Lim M, et al. Use and Safety of Immunotherapeutic Management of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antibody Encephalitis: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 78:1333-134, 2021
- 2) Nosadini M, Thomas T, Sakuma H, Dalmau J, Lim M, \*Dale RC, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 8:e1052, 2021.
- 3) \*Nishida H, Kohyama K, Kumada S, Takanashi JI, Okumura A, Horino A, Moriyama K, Sakuma H. Evaluation of the Diagnostic Criteria for Anti-NMDA Receptor Encephalitis in Japanese Children. *Neurology.* 96:e2070-e2077, 2021.
- 4) Horino A, \*Kuki I, Inoue T, Kawawaki H, Shiomi M, \*Sakuma H, et al. Intrathecal dexamethasone therapy for febrile infection-related epilepsy syndrome. *Ann Clin Transl Neurol.* 8:645-655, 2021.
- 5) Mizuguchi M, Ichiyama T, Imataka G, Okumura A, Goto T, Sakuma H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute encephalopathy in childhood. *Brain Dev.* 43:2-31, 2021.