

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：22701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26860938

研究課題名(和文) 難治性精神疾患と抗NMDA受容体抗体の関連について

研究課題名(英文) The relationships between treatment resistant psychiatric patients and anti NMDA receptor antibodies

研究代表者

千葉 悠平 (CHIBA, Yuhei)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：50722500

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、抗NMDA受容体抗体が、精神症状、認知機能の出現に関連する可能性について検討するために、難治性精神疾患患者の中で抗NMDA受容体抗体を有する者について調査を行った。結果は、ケースシリーズとしてステロイドパルス療法の効果を認めた症例とレビー小体型認知症の特徴を有する症例を報告した。また、難治性精神疾患患者の認知機能と抗NMDA受容体抗体価の関係を明らかにした。これらの結果から、精神疾患患者の中で免疫学的異常を有する者の存在が示唆され、今後免疫異常を持つ精神疾患の治療について免疫療法の適応の可能性を示唆する成果を得ることができた。

研究成果の概要(英文)：I investigated the clinical characteristics of the treatment-resistant psychiatric patients with anti NMDA receptor antibodies to reveal the pathological association between anti NMDA receptor antibodies and psychiatric symptoms or cognitive impairments. I reported the case series of patients responded to the steroid pulse therapy and the case series with features of Lewy body dementias. I also reported the relationships between anti NMDA receptor antibodies and cognitive impairment in the treatment-resistant psychiatric patients. This will open the new treatment strategy for the psychiatric patients with autoimmune disturbance.

研究分野：精神医学

キーワード：精神免疫学 脳器質性精神疾患 辺縁系脳炎 自己免疫性脳炎 NMDA受容体脳炎 橋本脳症

1. 研究開始当初の背景

N-methyl-d-aspartic acid(NMDA)受容体は、神経可塑性や学習に関連し、統合失調症や認知症の発症に関係する重要な分子である。NMDA受容体は、NR1、NR2といったサブユニットから形成されており、統合失調症では、NMDA受容体の機能低下が幻覚や妄想を生じるというグルタミン仮説に基づいてNMDA受容体に対する創薬が行われている。

自己免疫性辺縁系脳炎患者は、高頻度に精神症状を伴う脳炎であるが、一部の患者血清及び髄液から、抗NMDA受容体抗体(抗NR1抗体、抗NR2抗体)が陽性となることが知られている。近年になり、一部の精神疾患患者の血清において抗NMDA受容体抗体、特に抗NR1抗体が陽性となる事が報告され、精神疾患患者における自己抗体の関与が注目されている。しかし、髄液における自己抗体の陽性率を多数例の精神疾患患者で調査した報告は全く施行されていない。

研究代表者は2013年に、抗甲状腺抗体陽性の難治性精神疾患患者(Psychiatric Patient with Thyroid Antibodies: PPAT)において血清または髄液から抗NR2抗体が比較的高頻度に検出されることを報告した。(引用文献)これは、自己抗体が精神症状発症において何らかの役割を果たしていることを示唆する世界で初めての報告であった。

2. 研究の目的

本研究では、この報告を発展させる形で、難治性の精神疾患患者に対して、抗NR1抗体と抗NR2抗体を血清および髄液で測定を行う。さらにそれぞれの抗体の有無または、組み合わせによって患者を分け、臨床症状、認知機能、サイトカイン、脳構造、脳機能の検討を行い、その特徴を明らかにする事を目的とする。また、臨床的に臨床症状への免疫異常の影響が強く疑われる症例については、免疫療法を施行し、その効果を評価する。

これにより、精神疾患患者における自己抗体の関与を明らかにし、免疫療法などの精神疾患患者に対する新しい治療アプローチの可能性を追求する。

精神疾患患者における自己抗体の関与が解明されれば、治療方法においても革新的な変化が起こることが予想され、今まで難治とされてきた精神疾患患者への恩恵は計り知れない。

3. 研究の方法

2012年6月から~2016年1月までの間に横浜市立大学附属病院精神科に入院した患者の中で、難治性、薬物抵抗性、非典型的な経過を示したことから、器質性精神疾患が疑われた症例92例について、検討した。

評価内容としては、精神症状の評価、認知機能の評価、神経症状の評価を、スケールを用いておこなった。また、一般血液検査、甲

状腺機能検査、甲状腺自己抗体を含む自己抗体の測定、頭部MRI検査、脳波検査、頭部CT検査、頭部SPECT検査を施行した。また、血液および髄液から、抗NR1、抗NR2抗体を測定した。

対象患者の中から、特徴的なグループを抽出し、ケースシリーズとして詳細を報告した。また、免疫療法を行ったものは、治療の前後で症状を評価した。

難治性精神疾患患者およびPPAT群において抗NR1抗体、抗NR2抗体の血清、および髄液の陽性率を調査し、比較した。また、臨床症状や検査所見との相関を検討した。

4. 研究成果

4-1 ケースシリーズの報告

4-1-1 ステロイドパルス療法により精神症状の改善を認めた、抗NMDA受容体抗体陽性精神疾患患者4例の臨床的特徴(学会発表)

【背景】抗NMDA受容体抗体は、卵巣腫瘍を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎、橋本脳症、中枢神経ループス患者の血清および髄液中から検出され、近年一部の統合失調症や認知症患者からも検出されることが報告されている。NMDA受容体は、NR1、NR2サブユニットより構成される。経過や症状が非定型で、向精神薬への反応性が乏しい精神疾患患者の場合、抗NMDA受容体抗体が陽性であれば免疫療法が検討されるが、治療に反応する症例の特徴については分かっていないことが多い。【方法】2014年度に当院受診となり、非定型な精神症状を呈し、向精神薬への反応が乏しく、抗NMDA受容体抗体が陽性で、ステロイドパルス療法を行った4症例について、患者背景、臨床経過、臨床症状、検査所見を調査した。症例はすべて女性で、年齢は33歳から78歳。統合失調症様の2例と、認知症様の2例だった。本報告は、匿名性に配慮し、報告に関しては、患者および家族に書面による同意を得ている。【結果】4症例に共通してみられた臨床的特徴としては、併存疾患を有し(卵巣嚢腫2例、橋本病2例、SLE1例)、症状としては多彩であったが、脱抑制、軽度から認知症レベルの認知機能障害を認めていた。抗NMDA受容体NR1抗体、NR2抗体は、血清で陰性、髄液で陽性だった。脳血流SPECT検査で脳血流量低下を認めた。一方で、髄液蛋白、細胞数の著しい異常は認められず、頭部MRI検査で、脳炎を示唆する明らかな所見は認められなかった。ステロイドパルスへの反応性は、精神症状について2例で改善、2例で部分的な改善を認めた。【考察】本報告の結果をふまえ、今後、ステロイドへの反応性を認める症例を蓄積し、髄液中の抗NMDA受容体NR1抗体、NR2抗体と、併存疾患、脱抑制を含む多彩な精神症状、認知機能、脳血流量との関係を検討していくことが必要と考えられた。

4 - 1 - 2 . 抗 NMDA 受容体抗体を有するレビー小体型認知症の 4 症例 (学会発表)

【背景】レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) は、認知機能障害に加えて、認知機能の動揺性、パーキンソニズム、幻視を呈する。MIBG 心筋シンチグラフィの取り込み低下や脳血流 SPECT 検査での後頭葉の血流低下所見が臨床診断を支持する。NMDA 受容体抗体は自己免疫性脳炎患者で検出される自己抗体である。我々は髄液中から抗 NMDA 受容体抗体を有する 4 例の DLB 患者を経験したので、報告する。

【症例】症例はすべて日本人で、3 名が女性で、年齢は 59-78 歳だった。すべての症例が、認知症、認知機能の動揺性、パーキンソニズムを呈していた。3 例が幻視を呈していた。2 例が、レム睡眠行動障害を呈していた。2 例が

3 例がカタトニアを呈していた。すべての例が便秘や発汗過多といった自律神経症状を呈していた。すべての症例で、幻視、イライラ、強い不安、またはカタトニア症状に対して入院加療が必要であった。3 例は、甲状腺抗体を有していた。2 例で MIBG 心筋シンチの取り込み低下を認めた。2 例で SPECT による後頭葉の血流低下を認めた。3 例で、ステロイドパル療法またはステロイド内服を行い、症状の改善を認めた。残りの 1 例はカタトニア症状に対して電気けいれん療法が施行され、症状は軽快した。すべての症例が自宅退院している。3 例で、認知機能は軽度認知機能障害レベルまで改善したが、1 例は認知症状態のままであった。

【考察】NMDA 受容体抗体が、神経変性から二次的に発生したものかどうかは不明であるが、3 例では免疫療法後に症状の軽快を示していた。何らかの免疫学的な機序が臨床症状に影響した可能性が考えられた。

4 - 2 難治性精神疾患患者および PPAT における、抗 NR1 抗体、抗 NR2 抗体についての調査 (学会発表)

【背景】甲状腺抗体を有する精神疾患患者 (PPATs) が免疫療法への反応性を示す場合は、橋本脳症と診断される。しかし、一般的に精神疾患患者に対して免疫療法を施行することは侵襲が大きく、何らかのバイオマーカーが必要であった。申請者が 2013 年に報告したように、PPATs の一部においては、血液、および髄液より、抗 NMDA 受容体が検出されることがわかっている。また、2016 年に Ikura らが、PPATs の血清 NR1 抗体が不安症状、血清 NR2B 抗体が幻覚症状へのリスクファクターであることを見出している。(雑誌論文)一般的に、精神疾患患者の精神症状の発現の背景に、認知機能障害が明らかになることが多い。認知機能障害は、障害を受けた脳部位と対応するものであるため、抗 NMDA 受容体抗体と認知機能障害の関係を評価することは、抗体が脳のどの部分に作

用しているのかといった病態を考えるうえで非常に重要な知見である。本研究では、同意を得ることができた PPATs および難治性精神疾患患者の臨床症状を評価し、血液、および髄液の抗 NMDA 受容体抗体との関連を検討した。

【方法】2012 年 6 月から ~ 2016 年 1 月までの間に横浜市立大学附属病院精神科に入院した患者の中で、難治性、薬物抵抗性、非典型的な経過を示したことから、器質性精神疾患が疑われた症例 92 例を抽出した。さらに感染性や内分泌異常による明らかな器質性疾患であった患者を除外し、認知機能評価として WAIS-III 検査を終了した患者 32 例について検討した。

この中で、血清から甲状腺抗体が陽性であった症例 20 例と、陰性であった症例 12 例について、抗 NMDA 受容体抗体の抗体価と、患者背景、WAIS 検査結果の相関を検討した。本研究は、横浜市立大学附属病院の倫理委員会の承認を得ている。(難治性精神疾患と抗 NMDA 受容体抗体陽性脳炎の関連について、承認番号 B140703003) 抗 NMDA 受容体抗体の測定、および患者背景や検査結果の研究利用については、患者および家族から、口頭および文章で同意を得ている。

【結果】不安症状の頻度は、甲状腺抗体陰性の難治性精神疾患患者において、甲状腺抗体陽性の難治性精神疾患患者より有意に高かった (91.7% vs 45.0%)。それ以外の年齢、性別、臨床症状、血液検査所見、髄液検査所見、抗 NMDA 受容体抗体価、WAISIII 所見で有意な差を認めなかった。

甲状腺抗体陰性の難治性精神疾患患者、甲状腺抗体陽性の難治性精神疾患患者両群において、血清 NR1 抗体、血清 NR2B 抗体は、有意な強い相関、髄液 NR1 抗体、髄液 NR2B 抗体は、有意な強い相関、血清 NR1 抗体と髄液 NR1 抗体はやや相関を認めた。血清 NR2 抗体と、髄液 NR2 抗体は有意な相関を認めなかった。

甲状腺抗体陽性の難治性精神疾患患者において、WAIS 検査の、全検査 IQ、動作性 IQ、知覚統合のスコアが、血清 NR2B 抗体価と有意に関連していた。また、作動記憶、処理速度のスコアは、血清 NR1 抗体価と有意に関連していた。

甲状腺抗体陰性の難治性精神疾患患者においては、言語性 IQ と、作動記憶のスコアが、髄液 NR1 抗体価と有意に関連していた。

【考察】難治性精神疾患患者において、抗 NMDA 受容体抗体は、認知機能と有意な関係を認めることが示唆された。自己抗体が認知機能に作用する機序は不明であるが、甲状腺抗体の有無で、認知機能と関連する NMDA 受容体が、血清・髄液で変わっていることは、興味深い所見であった。

4 - 3 . 本研究の成果のまとめ

本研究から、難治性精神疾患患者の一部で、

抗 NMDA 受容体抗体に関連する病態が存在する可能性が示唆された。今後は、抗 NMDA 受容体抗体と精神症状、認知機能との関係を介在する、脳構造、脳神経線維構造、脳機能などを明らかにして、病態の解明が必要である。また、免疫療法の前後での変化を検討し、治療の可能性と限界を評価していく事が重要である。

<引用文献>

Chiba Y, Katsuse O, Takahashi Y et al., Anti-glutamate receptor $\epsilon 2$ antibodies in psychiatric patients with anti-thyroid autoantibodies--a prevalence study in Japan. *Neurosci Lett.* 2013 ;534:217-22.

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 6 件)

千葉悠平、藤城弘樹、自己免疫脳症を鑑別することの重要性、検査、および治療法、臨床精神薬理、査読無し、21 巻、2018 年、印刷中

Saito T, Tamura M, Chiba Y, Katsuse O, Suda A, Kamada A, Ikura T, Abe K, Ogawa M, Minegishi K, Yoshimi R, Kirino Y, Ihata A, Hirayasu Y. Regional cerebral glucose metabolism in systemic lupus erythematosus patients with major depressive disorder. *J Neurol Sci.* 査読あり、2017 379: 127-130.

doi: 10.1016/j.jns.2017.05.059.

Ikura T, Katsuse O, Chiba Y, Takahashi Y, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Hirayasu Y. Evaluation of titers of antibodies against peptides of subunits NR1 and NR2B of glutamate receptor by enzyme-linked immunosorbent assay in psychiatric patients with anti-thyroid antibodies. *Neurosci Lett.* 査読あり、2016; 628: 201-6.

doi: 10.1016/j.neulet.2016.06.028.

Saito T, Hama M, Chiba Y, Katsuse O, Kamada A, Ikura T, Minegishi K, Ihata A, Takahashi Y, Ishigatsubo Y, Hirayasu Y. Brain FDG-PET reflecting clinical course of depression induced by systemic lupus erythematosus: Two case reports. *J Neurol Sci.* 査読あり、2015; 358: 464-6.

doi: 10.1016/j.jns.2015.08.015.

Ikura T, Fujishiro H, Takahashi Y, Yoneda M, Saito T, Chiba Y, Kamada A, Katsuse O, Hirayasu Y. [A Patient with Probable Dementia with Lewy Bodies and Positive Autoantibodies

against the Anti-NH₂-terminal of α -Enolase]. *Japanese Brain Nerve.* 査読あり、2015; 67: 967-72.

doi: 10.11477/mf.1416200239.

Chiba Y, Katsuse O, Fujishiro H, Kamada A, Saito T, Ikura T, Takahashi Y, Kunii M, Takeno M, Hirayasu Y. Lymphopenia helps early diagnosis of systemic lupus erythematosus for patients with psychosis as an initial symptom. *Psychosomatics.* 査読あり、2015; 56: 85-8.

doi: 10.1016/j.psym.2013.07.001.

[学会発表](計 13 件)

Kie Abe, Yuhei Chiba, Omi Katsuse et al., Investigation of Cognitive functions associated with autoantibodies against NMDA glutamate receptor in psychiatric patients with and without anti-thyroid antibodies. World Psychiatric Association's thematic Congress, 2018, Melbourne Australia

千葉 悠平、勝瀬 大海、伊倉 崇浩他、抗甲状腺抗体陽性難治性精神新患者や Neuropsychiatric SLE 患者における精神免疫学的側面について、第 113 回日本精神神経学会学術総会、2017 年、名古屋

Takahiro Ikura, Hiroshige Fujishiro, Yukitoshi Takahashi, Makoto Yoneda, Kie Abe, Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Yoshio Hirayasu, A patients with probable DLB and positive autoantibodies against anti-NH₂-terminal of arufa-enolase, 13th international conference on Alzheimer's and Parkinson's disease and Related Neurological Disorders 2017, 2017, Vienna, Austria

Nao Toyohara, Junichi Fujita, Kumi Aoyaa, Yoko Tsukamoto, Reiko Sakai, Yuhei Chiba, Yoshio Hirayasu, Neuropsychiatric Manifestation after HPV Vaccination: 4 cases series, 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress, 2016, Calgary, Canada

阿部 紀絵、千葉 悠平、勝瀬 大海他、NPSLE における抗 ds-DNA 抗体と抗 NR1, NR2 抗体、精神症状の関係の検討、第 28 回日本神経免疫学会学術総会、2016 年、長崎

伊倉 崇浩、千葉 悠平、勝瀬 大海他、橋本脳症と Neuropsychiatric SLE における精神免疫学的側面について、第 112 回日本精神神経学会学術総会、2016 年、東京

Hiroyuki Yamaguchi, Yuhei Chiba, Omi Katsuse et al., Two cases of subclinical Cushing's syndrome presenting Catatonia, 17th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific meeting 2016, 2016, Taipei Taiwan.

阿部 紀絵、千葉 悠平、勝瀬 大海他、一般髄液所見正常のNPSLE患者における臨床的特徴と、髄液抗 NR1、NR2 抗体との関連についての調査、第 112 回日本精神神経学会学術総会、2016 年、東京

Yuhei Chiba, Omi Katsuse, Hiroshige Fujishiro et al. Four cases of probable dementia with Lewy Bodies with anti N-Methyl-D-Aspartic acid type receptor antibodies, DLB international Conference 2015、2015 年、Fort Lauderdale, USA

戸代原 奈央、千葉 悠平、勝瀬 大海他、ステロイドパルス療法により精神症状の改善を認めた、抗 NMDA 受容体抗体陽性精神疾患患者 4 例の臨床的特徴、第 111 回日本精神神経学会学術集会、2015 年、大阪

Takahiro Ikura, Omi Katsuse, Yuhei Chiba et al., Evaluation of titers of Antibodies against Peptides of Glutamate Receptor in Psychiatric Patients with Anti-Thyroid、World Psychiatric Association regional Congress、2015 年、大阪

伊倉 崇浩、勝瀬 大海、千葉 悠平他、抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者における ELISA 法を用いた抗グルタミン酸受容体サブユニット (NR1-NT, NR2B-NT) 抗体抗体価の測定、第 36 回日本生物学的精神医学会、2014 年、奈良

千葉 悠平、抗 NMDA 受容体抗体と精神症状 抗甲状腺抗体を有する精神疾患患者における抗グルタミン酸受容体抗体、第 36 回日本生物学的精神医学会 2014 年、奈良

〔図書〕(計 1 件)

千葉 悠平 他、中央医学社、精神科レジデントハンドブック 第 3 版、2017、182-191

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

千葉 悠平 (CHIBA Yuhei)

横浜市立大学・医学研究科・客員研究員

研究者番号：50722500

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

平安良雄 (HIAYASU, Yoshio)

勝瀬大海 (KATSUSE, Omi)

藤城弘樹 (FUJISHIRO, Hiroshige)

鎌田鮎子 (KAMADA, Ayuko)

須田顕 (SUDA, Akira)

斎藤知之 (SAITO, Tomoyuki)

伊倉崇浩 (IKURA, Takahiro)

服部早紀 (HATTORI, Saki)

阿部紀絵 (ABE, Kie)

戸代原奈央 (TOYOHARA, Nao)

山口博行 (YAMAGUCHI, Hiroyuki)