

令和 5 年 6 月 12 日現在

機関番号：23401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07923

研究課題名(和文)統合失調症に潜む橋本脳症の臨床画像的特徴と背景遺伝子多型の探求

研究課題名(英文)Latent Hashimoto encephalopathy in schizophrenic patients

研究代表者

米田 誠 (Yoneda, Makoto)

福井県立大学・看護福祉学部・特命教授

研究者番号：70270551

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究室で抗NAE抗体を測定した2,350例(2016年4月～2021年6月)中で、抗甲状腺抗体陽性で統合失調症様症状を呈した症例を抽出した。その結果、32例の統合失調症様の橋本脳症が抽出された(抗NAE抗体陽性8例)。また、9例でステロイドが投与され、結果が判明した7例中3例に効果があった。一方、福井大学および関連施設でICD-10によって統合失調症と診断された患者20名の抗NAE抗体を解析し、10名で抗NAE抗体陽性であった。以上より、橋本脳症の中には統合失調症様の患者が潜在し、逆に、統合失調症と診断されている患者の中にも、ステロイドの効果がある橋本脳症が存在することが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統合失調症の一部に自己免疫が背景にありステロイドを含め免疫療法が効果のある橋本脳症が存在することは、根治療法の可能性があり、抗精神病薬に抵抗性の患者の治療にも寄与する。患者のQOLの向上や社会復帰にもつながら、患者・家族にとって大きな福音となる。

研究成果の概要(英文)：We examined the clinical features in 2,350 cases in which anti-NAE autoantibodies were analyzed in our laboratory from 2016 to 2021. We screened 32 cases of Hashimoto encephalopathy (HE) and detected 8 cases of positive for anti-NAE autoantibodies. In 9 cases, steroid were administered and effective 3 out of 7 cases. We also analyzed anti-NAE antibodies in patients who were diagnosed as having schizophrenia, and detected 10 out of 20 cases for positive. These findings strongly suggested the possibility of latent patients with HE in schizophrenia.

研究分野：神経免疫学

キーワード：橋本脳症 抗NAE抗体 統合失調症

1. 研究開始当初の背景

本邦における甲状腺疾患の罹患数は700万人を超えていると言われている。その中の大部分を慢性甲状腺炎（橋本病）が占める。橋本病に伴う甲状腺機能低下によって精神神経症状をきたすことは、粘液水腫脳症として古くから知られている。近年、橋本病に伴い、粘液水腫脳症とは異なる自己免疫異常による精神神経疾患が「橋本脳症」として注目されている。「橋本脳症」はステロイド療法が奏効するにも関わらず、臨床症状が多様なため診断が困難なことが多く、以前は「診断が見逃されている治療可能な病態」（Ghika-Schmid, Mov Disord 1995）とまで言われていた。

応募者らは、蛋白質の精密解析であるプロテオミクス法を用いて、橋本脳症の分子診断マーカーを探索した。その結果、2005年に橋本脳症患者血清中に、解糖系酵素α-エノラーゼのN末端部位に特異的に反応する自己抗体（抗NAE抗体）を世界で初めて同定し、本疾患の血清診断を可能にした。この抗NAE抗体を診断に用いて、全国の多数の橋本脳症患者を臨床的に解析した結果、幾つかの病型が存在することが明らかとなった（米田 平成21～23年度, 24～26年度, 27～29年度 基盤C；松永、米田 平成30年度～令和元年度 基盤C）。

橋本脳症では、一般に精神症状を呈することが多く（53%）、幻覚・妄想も多い（23%）。病型としては、急性に意識障害、てんかんや精神症状をきたす「急性脳症型」が最も多い（58%）。この中には、幻覚・妄想をきたす「辺縁系脳炎型橋本脳症」も多数含まれる。一方、慢性の精神症状を主体とした病型「慢性精神病型」も認められる（17%）。特筆すべきは、この中には、「統合失調症様の幻覚・妄想を呈する橋本脳症」が存在することで、橋本脳症が統合失調症と診断されている可能性がある。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「統合失調症患者に潜在する橋本脳症」を探索し、その臨床画像的特徴と背景遺伝子多型を明らかにすることである。これにより、統合失調症の中から、免疫療法が奏効する「統合失調症様の橋本脳症 ” Schizophrenia-mimic Hashimoto encephalopathy”」という新しい器質的精神疾患の存在と特徴を解明できれば、患者の診断と免疫治療につながる。

本研究により、「統合失調症様の橋本脳症」の存在と臨床的特徴を確定できれば、免疫治療につながる。しいては、患者のQOLの向上や社会復帰にもつながり、患者・家族の福音となる。

3. 研究の方法

(1) 抗NAE抗体を用いて橋本脳症の中に統合失調症と診断されている患者を抽出し、その臨床的特徴（臨床情報・症候、脳画像MRI、脳還流SPECT）と背景遺伝子多型（免疫関連）を明らかにする。

(2) 抗NAE抗体を用いて、統合失調症と診断されている患者から橋本脳症を抽出し、その臨床的特徴（臨床情報・症候、脳画像MRI、脳還流SPECT）と背景遺伝子多型（免疫関連）を明らかにする。

(3) 上記(1)(2)から、診断指針を作成する。

4. 研究成果

(1) 橋本脳症の中に統合失調症と診断されている患者が存在

本研究室で抗NAE抗体を測定した2,350例（2016年4月～2021年6月）中で、抗甲状腺抗体陽性で統合失調症様症状を呈した症例を抽出した。その結果、32例の統合失調症様の橋本脳症が抽出された（抗NAE抗体陽性8例）。また、9例でステロイドが投与され、結果が判明した7例中3例に効果があった（表1）。

(2) 統合失調症と診断されている患者の中に橋本脳症が存在

一方、福井大学および関連施設でICD-10によって統合失調症と診断された患者20名の抗NAE抗体を解析し、10名で抗NAE抗体陽性であった。以上より、橋本脳症の中には統合失調症様の患者が潜在し、逆に、統合失調症と診断されている患者の中にも、ステロイドの効果がある橋本脳症が存在することが明らかとなった。

統合失調症の一部に自己免疫が背景にありステロイドを含め免疫療法が効果のある橋本脳症が存在することは、根治療法の可能性があり、抗精神病薬に抵抗性の患者の治療にもつながる。

表1 橋本脳症の中に統合失調症と診断されている患者				
・観察期間	2016年4月～2021年6月			
・解析方法	後方視的観察			
・症例数	2,350例			
・抽出条件	・抗甲状腺抗体陽性			
	・50-60代で急性・亜急性に統合失調症様の精神症状発症例			
抗NAE抗体				
		陽性例	陰性例	まとめ
症例数		8	24	32
年齢		20-84	21-72	
発症	急性	0	3	3
	亜急性	3	6	9
	慢性	4	15	19
甲状腺機能	亢進	1	2	3
	正常	7	14	21
	低下	0	8	8
症状	意識障害	0	4	4
	てんかん	0	3	3
	認知機能低下	3	5	8
	不随意運動	1	5	6
	小脳失調	0	1	1
脳波	正常	4	9	15
	基礎波徐波	3	6	9
	そのほか	0	2	2
	<i>n.d.</i>		5	
頭部MRI	正常	6	12	21
	その他	びまん性軽度萎縮 慢性虚血性変化 脳軽度萎縮		
	<i>n.d.</i>		5	
脳脊髄液	正常	5	12	17
	蛋白	1	4	5
	<i>n.d.</i>	1	7	
既往歴	橋本病	1	9	10
	バセドウ病	4	1	5
	亜急性H炎	0	1	1
	腫瘍	0	0	0
治療	mPSL pulse/PSL	3	6	9
	治療効果	有効2 無効1	有効1 無効3 不明2	
	抗精神病薬のみ	3	8	6
	未治療	1	5	6
	そのほか		2	2
再燃		0	14	14

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 松永晶子, 米田誠	4. 巻 93
2. 論文標題 小脳失調型橋本脳症	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 115-119
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Sugiyama Atsuhiko, Suzuki Masahide, Suichi Tomoki, Uchida Tomohiko, Iizuka Takahiro, Tanaka Keiko, Yoneda Makoto, Kuwabara Satoshi	4. 巻 60
2. 論文標題 Gerstmann's Syndrome in a Patient Double-positive for Antibodies against the N-methyl-D-aspartate Receptor and NH ₂ -terminal of α -enolase	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 1463 ~ 1468
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6344-20	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ryota Amano, Setsuro Tsukada, Shota Kosuge, Rei Yano, Kenjiro Ono, Makoto Yoneda, Katsumi Taki	4. 巻 -
2. 論文標題 Report: Paraneoplastic Hashimoto's encephalopathy associated With lymphomatosis cerebri with periodic synchronous discharges resembling Creutzfeldt-Jakob disease	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontier in Neurology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2021.701178	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kikuchi Akio, Yoneda Makoto, Hasegawa Takafumi, Matsunaga Akiko, Ikawa Masamichi, Nakamura Takaaki, Ezura Michinori, Baba Toru, Sugeno Naoto, Ishiyama Shun, Nakamoto Yasunari, Takeda Atsushi, Aoki Masashi	4. 巻 268
2. 論文標題 High prevalence of serum anti-NH ₂ -terminal of α -enolase antibodies in patients with multiple system atrophy and corticobasal syndrome	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Neurology	6. 最初と最後の頁 4291 ~ 4295
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00415-021-10553-2	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永晶子, 米田誠	4. 巻 73
2. 論文標題 橋本脳症, 中枢神経の自己免疫性炎症性疾患ハンドブック	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brain & Nerve	6. 最初と最後の頁 544-551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 米田 誠、中山 莉奈子、松永 晶子、三浦 桐子、松岡 裕美、松間 滋麻、富樫 和美	4. 巻 78(8)
2. 論文標題 Wesを用いた自動ウエスタンブロットによる橋本脳症の診断バイオマーカー (抗NAE抗体) の測定系開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 医学と薬学	6. 最初と最後の頁 969-976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 米田誠	4. 巻 38
2. 論文標題 自己免疫性脳炎・脳症の診断と治療の進歩	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 神経治療学	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永晶子, 米田誠	4. 巻 40
2. 論文標題 抗NAE抗体による神経障害	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Clin Neurosci	6. 最初と最後の頁 258-259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永晶子, 米田誠	4. 巻 96
2. 論文標題 橋本脳症の臨床スペクトラムと診断・治療	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 脳神経内科	6. 最初と最後の頁 320-326
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 松永晶子, 米田誠	4. 巻 36
2. 論文標題 甲状腺疾患・橋本脳症と認知症	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dementia Japan	6. 最初と最後の頁 281-287
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 米田誠	4. 巻 (増刊号)
2. 論文標題 橋本脳症・免疫性神経疾患 (第2版)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 日本臨床	6. 最初と最後の頁 316-317
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takahashi Kae, Katayama Takayuki, Ichikawa Takaya, Matsuoka Satomi, Kakinoki Yasutaka, Yoneda Makoto, Kimura Akio, Koyama Satoshi, Yahara Osamu	4. 巻 62
2. 論文標題 Possible Chronic Graft-versus-host Disease in the Central Nervous System Manifesting as Cerebellar Ataxia after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 779 ~ 786
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.9720-22	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 6件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 自己免疫性脳炎・脳症の診断と治療の進歩
3. 学会等名 第38回 日本神経治療学会学術集会（教育講演）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 甲状腺疾患・橋本脳症と認知症
3. 学会等名 第39回 日本認知症学会学術集会（シンポジウム）（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 橋本脳症と小脳性運動失調症，ホットトピックス 治療可能な運動失調症～自己免疫性小脳性運動失調症の最近の進歩
3. 学会等名 第63回日本神経学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 橋本脳症の診断と治療 ～見逃したくない治療可能な神経疾患～
3. 学会等名 日本内科学会信越支部，第66回生涯教育講演会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 橋本脳症 疾患の現在地，新知見から得られた病態理解と臨床への応用，シンポジウム<NMO・自己免疫性脳炎>
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 米田誠
2. 発表標題 橋本脳症と抗NAE抗体，特別講演（ランチョンセミナー）
3. 学会等名 第65回日甲状腺学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Makoto Yoneda, Rinako Nakayama, Akiko Matsunaga, Kazuyoshi Togashi
2. 発表標題 New method to detect a diagnostic marker anti-NH2 terminal of -enolase autoantibody for Hashimoto ' s encephalopathy
3. 学会等名 2023 AAN Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 (分担執筆)米田 誠(編集)永井 良三	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 2079
3. 書名 今日の診断指針 デスク判 第8版	

1. 著者名 (分担執筆) 米田 誠 (編集) 矢崎 義雄	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 1960
3. 書名 新臨床内科学 [デスク判] 第10版	

1. 著者名 (分担執筆) Masamichi Ikawa, Akiko Matsunaga, Makoto Yoneda (編集) Pedro Rosa-Neto, Serge Gauthier	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Cambridge University Press	5. 総ページ数 180
3. 書名 In Case Study in Dementia volume 2	

1. 著者名 (分担執筆) 米田 誠 (編集) 下畑 亮良	4. 発行年 2023年
2. 出版社 金芳堂	5. 総ページ数 363
3. 書名 自己免疫脳炎ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田中 雅嗣 (Tanaka Masashi) (60155166)	順天堂大学・大学院医学研究科・客員教授 (32620)	
研究分担者	小坂 浩隆 (Kosaka Hirotaka) (70401966)	福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------