

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：11401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591696

研究課題名(和文) 精神疾患および嗜眠性脳炎、ナルコレプシーでの抗NMDA受容体抗体脳症の検索

研究課題名(英文) Evaluation of anti-NMDAR antibodies in the patients with psychiatric and sleep disorders.

研究代表者

清水 徹男(Shimizu, Tetsuo)

秋田大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90170977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：NMDAR抗体は、緊張病7/11、精神症状を伴うナルコレプシー3/5、無い例2/10、反復性過眠症で1/10、非定型精神病で8/120、修正型電気けいれん療法の施行例の中で2/70を認めた。総計25/180が陽性であった。陽性と陰性例での比較検討を行っている。  
ヒスタミンに関してはパーキンソン症候群のMSA(59例)、PSP(4例)、CBD(3例)を検討した。MSAが2600pg/mlであったのに比べてPSPは351pg/ml、CBDは306pg/mlと低値であった。シクレイパチであるMSAとタカパチであるPSP、CBDでの差異を認めており、鑑別検査の一助になりうる。

研究成果の概要(英文)：The catatonic symptoms can occur in young females with ovarian teratomas and are associated with autoantibodies to the NMDA receptor (NMDAR). The study included a total of 180 patients. 25 cases were NMDAR antibody positive, including, catatonia cases (n=7), sleep disorders (n=6), atypical psychosis (n=8). Further research of NMDAR antibody and this encephalitis would be important clues for the investigation of schizophrenia and catatonia.  
The CSF histamine levels in progressive supra nuclear palsy (PSP:351 pg/ml) and corticobasal degeneration (CBD:306 pg/ml) were lower compared to multiple system atrophy (MSA:2651 pg/ml). The levels of orexin were within normal range in all subjects. Since PSP and CBD are classified tauopathy, and MSA is classified synucleinopathy. Although the differential diagnosis of parkinsonian syndromes is considered one of the most challenging in clinical neurology, the histamine levels could be used for the diagnosis.

研究分野：精神医学、睡眠障害

キーワード：抗NMDA受容体抗体 パーキンソン症候群 ヒスタミン オレキシン

## 精神疾患および嗜眠性脳炎、ナルコレプシーでの抗NMDA受容体抗体脳症の検索

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 最近神経内科領域で、卵巣奇形腫関連傍腫瘍性脳炎で、抗 NMDA 受容体抗体に関連した辺縁系脳炎が注目されている (Dalmau2009)。若年女性に好発する自己免疫性脳炎であり、頭痛などで発症し、当初に精神運動興奮が認められる。続いて妄想様の言動や緊張病性昏迷を呈するため、多くの場合精神科疾患とみなされ、最初は精神科受診や入院となってしまうことが多い。その後、典型例ではけいれん発作や意識レベルの低下、中枢性の低換気、呼吸不全、多彩な自律神経症状、不随意運動などを生じて、神経内科に転科となる場合が多い。病初期に緊張病性昏迷を呈するために、当初は精神科疾患と考えて、電気治療の準備などを開始していた。しかし、その後には卵巣腫瘍などが明らかになり、意識レベルの低下、呼吸不全を呈して神経内科に転科となっている。この経過がこれまでに「致死性緊張病」と呼ばれてきたケースと類似点が多く、上記診断で加療が行われた中に抗 NMDA 受容体脳炎の患者が存在した可能性を考えている。最近の報告では (Niehusmann 2009)、精神病症状を伴うてんかんの患者の中にも、本疾患の患者がいる可能性が示されている。また、我々は精神症状が主体で身体症状が軽微なケースを経験しており、中には統合失調症、あるいは非定型精神病との診断で精神科のみで加療が行われてきた症例が複数存在している。更に、ナルコレプシー患者で幻覚妄想など精神病症状を伴う一群の中で (N=5)、本抗体陽性例を3例確認している。一方で精神症状のないナルコレプシー群でも、10例中で2例の陽性例を認めている ( $p=0.025$ )。また精神症状をとまなう嗜眠性脳炎の症例でも陽性例の報告がある (Dale 2009)。本疾患は、自然経過にて完全寛解が認められたケースも確認されている。このことより、呼吸抑制や自律神経症状などの身体症状が重篤でない群については、当科疾患として現在も加療が行われているケースがあるものと推測する。抗 NMDA 受容体脳炎は自己免疫疾患であり、当科のみにて加療を行っていたケースのうち確定診断に至り大幅な治療方針の変更のうえ、症状改善を得ている症例がある。このようなことより、精神科受診患者の中での網羅的な検討の重要性は非常に高いと考えられる。

(2) オレキシン神経の下位で働き覚醒の実行系の役割を担っているのがヒスタミン神経であることが明らかとなっている (Huang2001, Yamanaka2002)。これまで過眠症に関して髄液オレキシン測定に加えて、髄液ヒスタミン値をも継続的に測定してきた (Kanbayashi, Sleep2009)。オレキシン値は HLA-DR2 陽性で脱力発作のあるナルコレプシーで特異的に低値であり、一方でヒス

タミン値は過眠症状に依存的に低値であることを明らかにしている。またオレキシン値はリタリン等の投与にて影響を受けないが、髄液ヒスタミン値は高値になることを明らかにした。最近では視床下部病変による2次性の過眠症の報告も増えて来ている。原因としては、多発性硬化症 (MS) の一部である視神経脊髄型 (NMO) が多く、抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体が陽性である場合が主である。また先述の NMDAR 抗体による2次性の過眠症も当科の関連施設で経験している。これまでの少数例の検討では、炎症性の疾患ではヒスタミン高値であるが、脱随性の疾患では低値の傾向がある (Ito, Sleep2010)。より多くの2次性の症例において検討して、過眠症状が存在する場合にはヒスタミン低値であることが普遍的であるのか、否かの検討が必須である。

### 2. 研究の目的

(1) これまでに緊張病性昏迷として診断・加療されてきた症例や、てんかんと精神症状の合併した症例、難治例の統合失調症として修正型電気けいれん療法を施行されてきた症例の中に抗 NMDA 受容体脳炎に原因がある場合を考えており、その仮説を検証する。またナルコレプシーや嗜眠性脳炎でも抗 NMDA 受容体抗体が陽性の群があるとの報告があり、検証する。(2) 視床下部に病変がある2次性の過眠症での髄液ヒスタミン値を検討し、過眠症状の指標となり得るか検討する。

### 3. 研究の方法

(1) (NMDA抗体) 当初は精神症状にて精神科を受診したものの、その後には辺縁系脳炎症状が明らかとなる典型的な症例 (20例目標) はもちろん、緊張病性昏迷を呈した症例 (30例目標) や、精神病症状を伴うてんかんの患者 (120例目標) の中で、血清中の抗 NMDA 受容体に関連する抗体を網羅的に調べてゆく。一方で精神症状のないナルコレプシー群でも、10例中で2例の陽性例を認めているので、ナルコレプシーでは新患に加えて加療中の患者においても抗体を検索する (100例目標)。嗜眠性脳炎の範疇と考えられる患者さんにおいても抗体を測定する (10例目標)。現在までに、辺縁系脳炎とはなっていないが上記のどれかには該当する56症例のうち7症例で Dalmau 抗体が陽性であり、卵巣腫瘍を含めて詳細を検討中である。陰性であった症例を含めて検討した全ての症例を比較して、どのような症例群が陽性を示す場合が多いのか、詳細に検討する。

(2) (ヒスタミン) これまで研究で髄液ヒスタミン値が過眠症状に依存性に低値であることを明らかにした (Kanbayashi, Sleep2009)。DR2陽性で脱力発作のあるオレキシンが低値のナルコレプシーだけでは

なく、オレキシン値は正常である特発性過眠症、DR2陰性や脱力発作のないナルコレプシーでもヒスタミン値は有意に低値であった。過眠症状における状態感受性、状態特異性を確認し、診断の手段として確立するために、より多くの様々な疾患(Ito, Sleep2010)についての髄液ヒスタミン値の検討を行って来たが、2次性の過眠症では検討されていなかった。

4. 研究成果(1)NMDA受容体抗体が陽性な症例は、現在のところ、緊張病で11例中の7例、精神症状を伴うナルコレプシーで5例中の3例、精神症状の無いナルコレプシーで10例中2例が陽性、反復性過眠症で10例中1例が陽性であった。非定型精神病で120例中の8例、修正型電気けいれん療法を施行されてきた症例の中で70例中2例を認めている(他のグループと症例の重複あり)。総計で180例中の25例が陽性であった。また研究連携を行っている金沢医大では、精神科の医療機関から計482検体の検査依頼があり、うち187検体が髄液で、陽性例が19例であった。血清では296検体の依頼があり、26例が陽性であった。現在は陽性例と陰性例での症状や病歴の比較検討を行っている。

(2)ヒスタミンに関しては、パーキンソン症候群に含まれる、MSA(多系統萎縮症:59例)、PSP(進行性核上性麻痺:4例)、CBD(大脳皮質基底核変性症:3例)を検討した。オレキシン値は199-345pg/mlと正常範囲内であったが、ヒスタミン値はMSAが平均で2600pg/mlであったのに比べて、PSPは351pg/ml、CBDは306pg/mlと低値であった。またオレキシン値とヒスタミン値に相関は認められなかった。MSAに比べるとPSPの過眠症状は強いことを反映している可能性を考えている。またシヌクレイノパチーであるMSAとタウオパチーであるPSP、CBDでの差異を認めており、パーキンソン症候群の中でも鑑別診断が困難である両群の鑑別検査の一助になる可能性を検討している。

#### 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17件)

1. Yuya TAKAHASHI, Takashi KANBAYASHI, Masamitsu HOSHIKAWA, Aya IMANISHI, Yohei SAGAWA, Kou TSUTSUI, Yasuhiro TAKEDA, Hiroaki KUSANAGI, Seiji NISHINO and Tetsuo SHIMIZU. The relationship of orexin(hypocretin) system and astrocyte activation in parkinson's disease with hyper somnolence. Sleep and Biological Rhythms, 2015 (in press),

doi:10.1111/sbr.12112

2. Suzuki K, Kawasaki A, Miyamoto M, Miyamoto T, Kanbayashi T, Sato M, Shimizu T, Hirata K. Insulinoma Masquerading as Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder Case Series and Literature Review. Medicine, 2015 inpress, DOI: 10.1097/MD.0000000000001065

3. Koyama Takashi, Sato Shinichi, Kanbayashi Takashi, Kondo Hideaki, Watanabe Hiroyuki, Nishino Seiji, Shimizu Tetsuo, etc. Apnea during Cheyne-Stokes-like breathing detected by a piezoelectric sensor for screening of sleep disordered breathing. Sleep and Biological Rhythms(1446-9235) 13(1) ;57-67,2015

4. Toyoda H, Miyagawa T, Koike A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Takeuchi M, Kirino Y, Meguro A, Remmers EF, Kawamura Y, Otowa T, Miyashita A, Kashiwase K, Khor SS, Yamasaki M, Kuwano R, Sasaki T, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Mizuki N, Uchimura N, Shimizu T, etc. A polymorphism in CCR1/CCR3 is associated with narcolepsy. Brain Behav Immun. 2015 ,(15)00129-4. doi:10.1016/j.bbi.2015.05.003.

5. Kanbayashi T, Tsutsui K, Tanaka K, Omori Y, Takaki M, Omokawa M, Mori A, Kusanagi H, Nishino S, Shimizu T. Anti-NMDA encephalitis in psychiatry; malignant catatonia, atypical psychosis and ECT. Rinsho Shinkeigaku. 2014;54(12):1103-6. doi: 10.5692/clinicalneuro.54.1103.

6. Kikuchi YS, Sato W, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine-induced seizures, electroencephalography abnormalities, and clinical responses in Japanese patients with schizophrenia. Neuropsychiatr Dis Treat. 2014,15(10):1973-8. doi: 10.2147/NDT.S69784. eCollection 2014.

7. Kikuchi YS, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. Clozapine administration and the risk of drug-related pure red cell aplasia: a novel case report. J Clin Psychopharmacol. 2014 ,34(6):763-4. doi:10.1097/JCP.0000000000000227.

8. Miyagawa T, Toyoda H, Hirataka A, Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Kotorii N, Kotorii T, Hashizume Y, Ogi K, Hiejima H, Kamei Y, Hida A, Miyamoto M, Imai M, Fujimura Y, Tamura Y, Ikegami A, Wada Y, Moriya S, Furuya H, Kato M,

Omata N, Kojima H, Kashiwase K, Saji H, Khor SS, Yamasaki M, Wada Y, Ishigooka J, Kuroda K, Kume K, Chiba S, Yamada N, Okawa M, Hirata K, Uchimura N, Shimizu T, etc. New susceptibility variants to narcolepsy identified in HLA class II region. *Hum Mol Genet.* 2015 ;1;24(3):891-8. doi: 10.1093/hmg/ddu480.

9. Sato M, Sagawa Y, Hirai N, Sato S, Okuro M, Kumar S, Kanbayashi T, Shimizu T, etc. Noninvasive detection of sleep/wake changes and cataplexy-like behaviors in orexin/ataxin-3 transgenic narcoleptic mice across the disease onset. *Exp Neurol.* 2014 ;261:744-51. doi:10.1016/j.expneurol.2014.08.004.

10. Inomata Yoshiyuki, Echizenya Masaru, Takeshima Masahiro, Shimizu Kazumi, Shimizu Tetsuo. Validity and reliability of the Japanese version of the Morningness-Eveningness Questionnaire evaluated from actigraphy *Sleep and Biological Rhythms.*2014;12(4);289-296

11. Takeshima Masahiro, Echizenya Masaru, Inomata Yoshiyuki, Shimizu Kazumi, Shimizu Tetsuo. Comparison of sleep estimation using wrist actigraphy and waist actigraphy in healthy young adults. *Sleep and Biological Rhythms;*2004;12(1) 62-68

12. Kondo H, Ozone M, Ohki N, Sagawa Y, Yamamichi K, Fukuju M, Yoshida T, Nishi C, Kawasaki A, Mori K, Kanbayashi T, Izumi M, Hishikawa Y, Nishino S, Shimizu T. Association between heart rate variability, blood pressure and autonomic activity in cyclic alternating pattern during sleep. *Sleep.* 2014 ;1;37(1):187-94. doi: 10.5665/sleep.3334.

13. Tokunaga Jun, Sato Shinichi, Kanbayashi Takashi, Imanishi Aya, Sagawa Yohei, Sato Masatoshi, Sakai Noriaki, Nishino Seiji, Shimizu Tetsuo. SYMPATHETIC AND PARASYMPATHETIC CONTROL OF HEART RATE RESPONSE TO RESTRAINT STRESS DURING THE VULNERABLE PERIOD IN NEWBORN RATS. *Akita Med ;*2013;40(2) 89-103

14. Inoue Y, Shimizu T, etc. Rotigotine Trial Group. Efficacy and safety of rotigotine in Japanese patients with restless legs syndrome: a phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *Sleep Med.*2013 ;14(11):1085-91. doi: 10.1016/j.sleep.2013.07.007.

15. Kikuchi Y, Ataka K, Yagisawa K, Omori Y, Shimizu K, Kanbayashi T, Shimizu T.

Clozapine-induced cardiomyopathy: a first case in Japan. *Schizophr Res.* 2013;150(2-3):586-7. doi: 10.1016/j.schres.2013.08.032.

16. Murata A, Kanbayashi T, Shimizu T, Miura M. Risk factors for drug nonadherence in antidepressant-treated patients and implications of pharmacist adherence instructions for adherence improvement. *Patient Prefer Adherence.* 2012;6:863-9. doi: 10.2147/PPA.S36295.

17. Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Boku S, Ito W, Tokunaga J, Mori A, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry.* 2012 ;8;12:37. doi:10.1186/1471-244X-12-37.

〔学会発表〕(計 8 件)

1. Takashi Kanbayashi, Kou Tsutsui, Keiko Tanaka, Akane Mori, Aya Imanishi, Yohei Sagawa, Yuka Kikuchi, Eriko Narita, Seiji Nishino and Tetsuo Shimizu. Symposium Session; Potential role of NMDA-receptor antibodies in schizophrenia: overlap and distinction from NMDA-receptor encephalitis . Anti-NMDA-receptor antibody detected in limbic encephalitis, schizophrenia and narcolepsy with psychotic symptoms. 4th Schizophrenia International Research Society Conference, 5-9 April, 2014, Florence, Italy

2. Takashi Kanbayashi, Kou Tsutsui, Keiko Tanaka, Aya Imanishi, Yohei Sagawa, Mayu Omokawa, Yuki Ohmori, Hiroaki Kusanagi, Seiji Nishino, Tetsuo Shimizu. Symposium Session; Neuro-inflammation and Infection in Psychosis. Anti-NMDA-receptor Antibodies Detected in Limbic Encephalitis, Schizophrenia and Narcolepsy with Psychotic Symptoms. 9th International Conference on Early Psychosis, 17th – 19th November 2014, Tokyo, Japan

3. Sato S, Nishijima T, Kanbayashi T, Endou F, Tokunaga J, Sagawa Y, Sakurai S, Shimizu T, Nishino S. DIFFERENTIATION OF CENTRAL AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA BY FAST FOURIER TRANSFORM (FFT) ANALYSIS ON CARDIORESPIRATORY SIGNALS DETECTED BY A PIEZOELECTRIC SENSOR. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

4. Kanbayashi T, Imanishi A, Sagawa Y, Inomata Y, Uemura-Ito S, Sato M, Takeshima M, Suzuki R, Nishino S, Shimizu T. CSF NEUROENDOCRINE REGULATORY PEPTIDE (NERP)-2 LEVELS ARE POSITIVELY CORRELATED WITH OREXIN (HYPOCRETIN) LEVELS. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

5. Imanishi A, Kanbayashi T, Shimohata T, Sagawa Y, Takahashi Y, Suda H, Takahashi J, Kubota H, Kikuchi Y, Shimizu T. SYMPTOMATIC NARCOLEPSY AMONG INHERITED DISORDERS, SUCH AS NIEMANN-PICK TYPE C AND MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

6. Kanbayashi T, Imanishi A, Hanaoka Y, Tanaka K, Tsutsui K, Narita E, Ohmori Y, Omokawa M, Nishino S, Shimizu T. N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTOR ANTIBODY POSITIVE CASE WITH KLEIN-LEVIN SYNDROME. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

7. Imanishi A, Tokunaga J, Sagawa Y, Takahashi M, Aburakawa Y, Hattori Y, Kanbayashi T, Shimizu T. THE INTERVENTION OF OREXIN SYSTEM IN PARKINSON'S DISEASE AND PROGRESSIVE SUPRANUCLEAR PALSY WITH HYPERSOMNIA. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

8. Suda H, Ito SU, Sagawa Y, Tokunaga J, Imanishi A, Takahashi Y, Takahashi J, Kikuchi Y, Kanbayashi T, Shimizu T. RESIDUAL EFFECTS OF ESZOPICLONE ON DAYTIME ALERTNESS, PSYCHOMOTOR AND PHYSICAL PERFORMANCE. SLEEP 2014 held May 31 – June 4, 2014, in Minneapolis, Minnesota, American Sleep Research Society Meeting

〔図書〕(計 1 件)

Kanbayashi T, Imanishi A, Ohmori Y, Sagawa Y, Takahashi Y, Omokawa M, Sato M, Hishikawa Y, Shimizu T, Nishino S. Symptomatic narcolepsy or hypersomnia, with and without hypocretin (orexin) deficiency  
Narcolepsy, 2nd Edition: A Clinical Guide, 2015 (in press)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

6. 研究組織  
(1)研究代表者  
清水 徹男 (SHIMIZU TETSUO)  
秋田大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：90170977

(2)研究分担者 ( )

研究者番号：

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：