

受賞対象論文

Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, Yoshimura B, Yada Y, Matsumoto N, Sato K, Abe K, Okahisa Y, Kishi Y, Takao S, Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K, Yamada N : Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* (2019) 29, 1041-1050.

ハイライト

- ・初診時に気分障害と診断された患者における抗 NMDAR 抗体保有率を調査した。
- ・気分障害と抗 NMDAR 抗体脳炎を識別するための症状および特徴について検討した。
- ・抗 NMDAR 抗体価と精神症状の関連を示し、本疾患の精神症状に対し免疫療法を行う根拠を得た。

河合 弘 樹

Hiroki Kawai

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 精神神経病態学

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences



<プロフィール>

平成29年 3月 香川県立保健医療大学保健医療学部看護学科卒業
平成29年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修士課程入学
平成31年 3月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科修士課程修了
平成31年 4月 岡山大学病院 看護師
令和2年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科博士課程入学
現在に至る

研究の背景と経緯

抗 N-Methyl-D-aspartic acid 受容体 (NMDAR) 抗体脳炎は、NMDA 受容体サブユニットである NR1A および NR2B と、それに対する特異的な IgG 抗体との相互作用によって引き起こされる自己免疫性脳炎である。2007年に Dalmau ら¹⁾ によって報告され、精神症状を惹起する自己免疫性疾患では最も頻度が高い疾患とされている。本疾患を発症した患者の約 8 割は初診で精神科を受診しているという報告もあり、本疾患と精神障害の病因学的関連も指摘されている。

これまでの先行研究では、統合失調症と診断された患者群の中に抗 NMDAR 抗体脳炎である可能性が高い患者が混在している可能性が指摘されている²⁾。しかし、統合失調症以外の精神障害、特に気分障害における抗体保有率について検討している研究は少なく、血清で検討されており、結果も一致しない。

気分障害は、患者に精神的苦痛をもたらすだけでなく、社会的、経済的損失にも影響を与え得る精神障害である。また、その生涯有病率は比較的高く、うつ病が 14.4%、双極性障害が 4.1% と報告されている³⁾。しかし、

初回の薬物療法が奏功する患者は約 3 割に留まる⁴⁾。また、気分障害の病態生理にグルタミン酸シグナル伝達に関与している可能性も指摘されている。

今回我々は、初期診断が気分障害であった患者における抗 NMDAR 抗体保有率を調査し、気分障害と抗 NMDAR 抗体脳炎の識別、および抗 NMDAR 抗体脳炎の臨床的な特徴について検討した。また、本疾患における精神症状に対し、免疫療法を行う根拠を得ることを目的に本研究を実施した。

研究成果の内容

2017年 3月 から 2018年 5月 に岡山大学病院精神科神経科または関連病院を受診し、初診時に気分障害と診断された患者 100 名のうち同意を得られた 62 名を対象とした。診断は精神科医 2 名が DSM-IV に基づき行った。抗 NMDAR 抗体脳炎の診断は Graus らの診断基準⁵⁾ に基づき行われた。抗体の同定には NR1A/NR2B を抗原とした cell-based-assay 法を用い、抗 NMDAR 抗体の有無を対象者の血清または脳脊髄液またはその両方で調査した。精神症状の評価には Brief Psychiatric

Rating Scale (BPRS) を用いた。本研究は岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会の承認を受けて行った。

初期診断が気分障害であった患者62名中4名の脳脊髄液(うち3名は血清も)で抗体陽性であった。初診時の抗体陽性患者の臨床症状は、陰性患者に比べ、異常感覚($P=0.0008$)、カタトニア($P=0.049$)、異常脳波($P<0.0001$)が多く、BPRSは思考解体($P<0.0001$)、敵意($P=0.0010$)、猜疑心($P<0.0001$)が高く、情動鈍麻($P<0.0001$)、運動減退($P<0.0001$)が低かった。抗体陽性患者は、後の臨床経過でGrausら⁵⁾の抗NMDAR抗体脳炎診断基準を満たし、陰性患者は満たさなかった。抗体陽性患者は免疫療法(ステロイドパルス療法、IVIg、血漿交換)や抗腫瘍療法(リツキシマブ)によって加療され、抗体価が減少した患者は精神症状の改善を認めた。また、単回帰分析によりBPRSスコアと抗体価における関連が示唆された($R^2=0.318$)(図1)。

今回の結果から、気分障害と抗NMDAR抗体脳炎の識別において異常感覚が指標となり得ることが示された。しかし、不安や緊張、抑うつ状態に起因する精神症状、使用した抗精神病薬による錐体外路系副作用、ヘッschel回や腹側皮質視覚路由来の痙攣発作に関連

した異常感覚である可能性を考慮する必要がある。また、抗体陽性患者4名中3名は初回入院時にDSM-5のカトニア診断基準を満たしていた(残る1名も経過中に診断基準を満たした)。そのため、患者がカタトニアを呈する場合は、脳波や脳脊髄液の異常所見の有無が内因性の気分障害との鑑別に重要である。また、抗NMDAR抗体脳炎には免疫療法が有効であり、抗体価の減少に伴う精神症状の改善が示唆されたため、脳脊髄液を用いた抗体価測定が非典型的な臨床経過の気分障害の場合に重要である。

研究成果の意義

これまでに気分障害患者における抗NMDAR抗体保有率を報告している研究は散見するが、抗体検出に際しNR1Aサブユニットのみを発現しているcell-based-assay法であることや、血清のみを調査していることなどから、偽陽性や非特異的反応の影響が否定できない。我々はNMDARの構造を加味したNR1A/NR2B共発現のcell-based-assay法を用いて、血清に加え脳脊髄液における患者IgG抗体を調査した。気分障害患者のサンプルを前向きに収集し、気分障害と抗NMDAR抗体脳炎との識別方法について検討した研

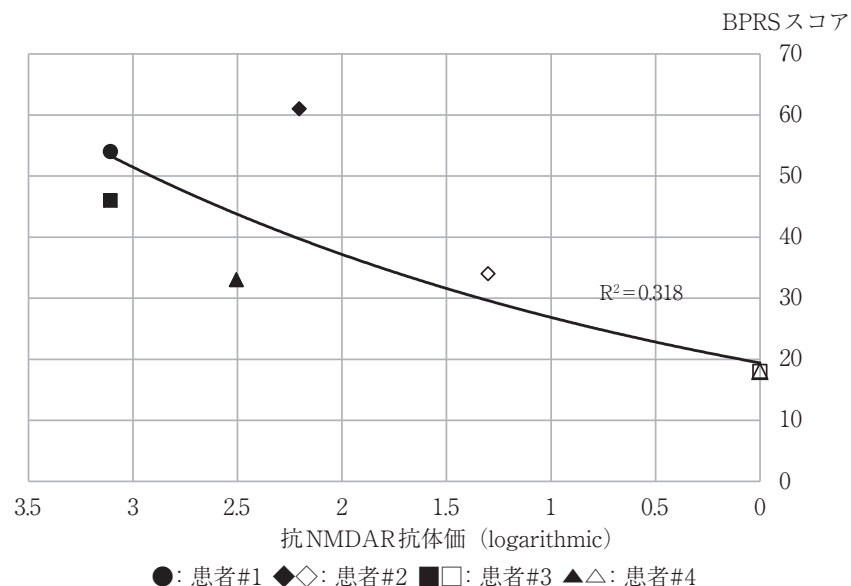


図1 脳脊髄液中抗NMDAR抗体価とBPRSスコアの関連

抗NMDAR抗体価を独立変数、BPRSスコアを従属変数に設定し、線形回帰分析を行った。統計解析にはSPSS Statistic software version 19.0 (SPSS Japan Inc., Tokyo, Japan)を用いた。症状が改善した患者3名のBPRSスコアは免疫療法で加療後に減少しており、脳脊髄液中の抗NR1A/NR2B IgG抗体価との間に弱い関連が示唆された($R^2=0.318$)。患者#1 ● (免疫療法前)、患者#2 ◆ (免疫療法前) ◇ (免疫療法後)、患者#3 ■ (免疫療法前) □ (免疫療法後)、患者#4 ▲ (免疫療法前) △ (免疫療法後)。(受賞論文より引用)

究は過去に例がないものである。

Dalmau らの先行研究⁶⁾では抗 NMDAR 抗体価と神経症状との相関が報告されていたが、精神症状については検討されていなかった。本研究では、抗体陽性患者の精神症状および抗体価を加療前後で評価しており、それらの関連を示唆している。この結果から、抗 NMDAR 抗体脳炎に起因する精神症状に対して免疫療法を実施する根拠が得られ、抗体価を減少させる治療の重要性を示すことができた。

また、本研究から抗 NMDAR 抗体脳炎患者が気分障害と初期診断を受けた患者内に存在しており、最善の治療を受けられていない可能性がある危険性を提唱することができた。本結果は、NMDA 受容体を介するグルタミン酸シグナリング機能障害が気分症状を惹起していることを示唆しており、気分障害の有力な病因仮説の一つであるグルタミン酸仮説を補強、傍証している。このことから、本研究が気分症状に対する新たな治療アプローチを探索する契機となることも期待される。

今後の展開や展望

気分障害だけでなく、統合失調症のような精神障害においてもグルタミン酸の調節は重要な役割を果たしていると考えられる。これまでの様々な研究によりそれらの関連を示唆する知見が蓄積されているが、その病態機序については不明な点が多いためが現状である。自己免疫性脳炎は、精神科における鑑別疾患として重要性が増大しており、抗 NMDAR 抗体以外の自己抗体についても研究が進められている。今回の研究においても、抗 NMDAR 抗体のほかに、抗 AQP4抗体や抗 GAD 抗体などの自己抗体が同時に検出された患者も認め、自己免疫系と精神症状の関連や、非モノアミン系の治療機序の解明は今後の重要な課題である。

今後は、サンプル数を増やすと同時に、今回用いた cell-based-assay 法に加え免疫組織化学染色法などを用いて抗体検出の特異度をさらに高くし、本研究結果

をより確かなものとしていくことが求められる。また、基礎的アプローチとして、in utero 遺伝子導入法によって胎児期に抗 NMDAR 抗体の曝露を受けたマウスを用いて行動実験を行い、精神疾患モデルマウスで見られるような不安行動や抑うつ行動、常同行動、認知機能障害が認められるか、さらにそれらが抗精神病薬投与で改善するかを調査し、抗 NMDAR 抗体が精神疾患に与える影響について検討するのも興味深い。

文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, Rossi JE, Voloschin A, et al. : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* (2007) 61, 25-36.
- 2) Steiner J, Walter M, Glanz W, Sarnyai Z, Bernstein HG, et al. : Increased prevalence of diverse N-methyl-D-aspartate glutamate receptor antibodies in patients with an initial diagnosis of schizophrenia : specific relevance of IgG NR1a antibodies for distinction from N-methyl-D-aspartate glutamate receptor encephalitis. *JAMA Psychiatry* (2013) 70, 271-278.
- 3) Kessler RC, Petukhova M, Sampson NA, Zaslavsky AM, Wittchen H-U : Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States. *Int J Methods Psychiatr Res* (2012) 21, 169-184.
- 4) Gaynes BN, Warden D, Trivedi MH, Wisniewski SR, Fava M, et al. : What did STAR *D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatric Serv* (2009) 60, 1439-1445.
- 5) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, et al. : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* (2016) 15, 391-404.
- 6) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, et al. : Anti-NMDA-receptor encephalitis : case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* (2008) 7, 1091-1098.

令和 3 年 1 月 4 日受稿

〒700-8558 岡山市北区鹿田町 2-5-1

電話 : 086-235-7242 FAX : 086-235-7246

E-mail : pvwc43q1@s.okayama-u.ac.jp