

## 統合失調症の歩み — 精神分裂病から自己免疫性精神病へ —

高木 学

岡山大学学術研究院医歯薬学域 精神神経病態学

キーワード：統合失調症，神経発達障害仮説，抗 NMDA 受容体抗体脳炎，自己免疫性精神病，research domain criteria

## History of schizophrenia : From schizophrenia to autoimmune psychosis

Manabu Takaki

Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

## はじめに

約30年前，学生実習で岡山県の慈恵病院の精神科デイケアに伺った際，精神分裂病の患者さんは，絵と文字でびっしりのノートを見せ，（妄想の）内容を1時間熱心に私に説明された．患者さんにとって妄想は妄想ではなく事実であった．私は論理的な思考に驚き，「精神分裂病」の神秘さに惹かれ精神科医となった．その当時，本人に「精神分裂病」と告知しないことも多く，病名は「心因反応」と記載され，電子カルテ病名も※で伏せられていた．精神分裂病は2002年に「統合失調症」と名称変更され，リスペリドン，クロザピンなどの新規治療薬，認知療法，作業療法の発展もあり，長期入院が必要な患者さんは減少，社会生活を送り，就労者も増加している．告知がはばかれた「精神分裂病」は，良い予後も期待できる「統合失調症」に変わり，軽症化も議論される一方，依然として難治例が多い状況も続く．

精神疾患は生物学的指標が発見できないことから，未だに DSM-5 や ICD-10 に沿って臨床症状から診断

を行い，疾患に適応が認められている治療薬を用いて治療を行うことが原則である．これが，評価者間の診断や症状評価の相違を生み，適切な治療選択や創薬を阻むことが問題である<sup>1)</sup>．アメリカ国立精神衛生研究所（NIMH）は，精神疾患を既存の診断を超えたディメンションとして評価する Research Domain Criteria (RDoC) を提唱している．RDoC の目的は，精神疾患を遺伝学，神経科学，行動科学などの生物学的に正当性のある枠組みとして分類し直す試みである．時代の変化につれ，異なる疾患の集合体（症候群）であった統合失調症も，生物学的な原因解明により異なる病気に再分類され，統合失調症と診断する機会は減少している．

私は，岡山で精神科医をしていたことで「8年越しの花嫁」や「Brain on Fire（脳に棲む魔物）」にて書籍，映画化され，広く知られる抗 *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体脳炎の患者さんに出会った．初期診断は統合失調症で抗精神病薬は無効であったが，当科で行った検査で抗 NMDAR 抗体を髄液内に認め，免疫療法を行い完全寛解した．診断で人生が変わる姿を見て喜びと共に重責を感じ，私も RDoC の流れに自然に乗る結果となった．本総説では，私が精神科医でいた27年間に臨床，研究で経験したことを中心に，統合失調症の病態解明や治療の方向性が変化し，そし

2023年4月27日受理

〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7242 FAX：086-235-7246

E-mail：manabuta@cc.okayama-u.ac.jp

## ◆ プロフィール ◆



1996年3月 岡山大学医学部卒業  
 2002年3月 岡山大学大学院医学研究科修了  
 2004年4月 ジョンスホプキンス大学 精神科（米国）（A. Sawa 教授）留学  
 2007年4月 岡山県精神科医療センター 精神科救急病棟医長  
 2008年6月 岡山大学病院 精神科神経科 助教  
 2017年6月 岡山大学病院 精神科神経科 講師  
 2022年10月 岡山大学学術研究院医歯薬学域 精神神経病態学 教授  
 現在に至る

て、どこに向かうかをまとめたい。

## マウスモデル（逆耐性現象）

統合失調症には遺伝的、生化学的、細胞などの決定的なマーカーがない。複雑な統合失調症の症状は他の動物の行動で反映できないという批判はあるが、疾患解明のため動物モデルを得る必要があった。結果、人間と高い遺伝的相同性を持つマウスが選ばれ、抗精神病薬の効果を調査する目的で広く用いられてきた。各モデルマウスの行動の評価には、多動(hyperlocomotion)、常同行動(stereotypic behavior)の増加、それを指標にしたストレス反応への脆弱性、prepulse inhibition (PPI) や P50 (sensorimotor gating response) の障害、仲間との接触 (social interaction) の減少、空間学習 (spatial learning) 能力の低下などが用いられ、人間の統合失調症の陽性症状や陰性症状に見合うと考えられている<sup>2)</sup>。

統合失調症はドパミン過剰によって症状が起こると考えられていた。実際、ドパミン受容体を阻害する物質が、患者の症状を改善し、逆に、アンフェタミン、メタンフェタミンなどの神経刺激物質は、人に統合失調症に類似した幻覚などの精神病状態を惹起する。更に、以前よりも少量の再使用や非特異的ストレスによって幻覚妄想が容易に再燃する。これは耐性とは正反対であり「逆耐性現象」と呼ばれる<sup>3)</sup>。統合失調症患者の線条体で内在性ドパミンによる D2 受容体占有率が増加 (PET 研究) し、アンフェタミン投与シナプスのドパミン濃度が増加し、ドパミン系への過剰反応が統合失調症の症状に関連する。神経刺激物質を動物に投与すると、多動、常同行動の増加、P50の障害、注意の欠損、攻撃性、性的行動の増加、認知機能の低下など行動が変化する<sup>3)</sup>。更に、神経刺激物質を一回または反復投与した後、薬物を長期に中断しても、再投与の際に薬物反応性の亢進が持続し、逆耐性現象が実験動物でも確認された<sup>3)</sup>。更に、光顕レベルで神経突起の伸張、枝分かれ、シナプスの増加<sup>4)</sup>、分子レベルで、synaptophysin<sup>5)</sup>、stathmin<sup>5)</sup>、MAP キナーゼフォスファターゼ<sup>6)</sup>、Arc<sup>7)</sup> など神経可塑性に関係する遺伝子発現が変化し、逆耐性現象には中枢神経の可塑性変化 (シナプスの新生、再構築、アポトーシスなど) が関与する<sup>3)</sup>。しかし、このモデルは陽性症状しか再現できないと批判され、統合失調症ではグルタミン酸の減少が病態に関係するとされ、PCP (phencyclidine)

やケタミン (ketamine) のグルタミン酸モデルが生まれた。実際、これらを人に投与すると陽性症状、陰性症状、認知障害を引き起こし、マウスでは常同行動の増加、P50の障害、仲間との接触の低下、認知機能の低下などが見られた。更に、定型抗精神病薬と比較し、セロトニン受容体に作用する非定型抗精神病薬や難治性統合失調症治療薬であるクロザピンがグルタミン酸モデル動物の行動を改善するのに対して、アンフェタミンモデルでは、定型抗精神病薬ハロペリドールの方が効果的であった<sup>8)</sup>。

動物モデルは統合失調症の発症後変化や精神薬理学の研究に大きく寄与した。しかしこのモデルが統合失調症と根本的に異なる点を次の章で説明したい。

## 神経発達障害仮説と疾患候補遺伝子

統合失調症は、様々な遺伝的検討により、発症への遺伝的要因の関与が確実であり、根治が困難な慢性疾患であるため、病因や病態の解明が行われてきた。統合失調症の MRI や CT を用いた画像研究では、側脳室の拡大、主に前頭葉、頭頂葉の大脳皮質の萎縮、海馬の萎縮などが知られている。また、死後脳を用いた神経病理学的所見によって、海馬、大脳皮質錐体細胞の体積の減少が指摘され中枢神経の器質的変化が存在し、画像研究と論理的に一致する所見が得られている。この体積の減少にはグリオーシスが関係しないという報告が多い<sup>9)</sup>。グリオーシスは、大脳の基本構造が完成した後の、感染症、自己免疫疾患、神経変性の際に生じるが、これを欠くことから、統合失調症の中枢神経系の形態異常を神経の発達時期に求める根拠となり、神経発達障害仮説と呼ばれている。神経の形態変化には、神経遊走、神経突起、シナプス、樹状突起の構造変化が関与する。この神経発達障害が、統合失調症の発症脆弱性として強く働く。

1990～2000年にかけて盛んに統合失調症の疾患候補遺伝子探求がなされた。2000年に同定され、その後の連鎖研究と相関研究で有意な結果が得られてきた DISC-1 (Disrupted-In-Schizophrenia-1) 遺伝子とその変異が最も注目された。変異型 DISC-1 の翻訳タンパク質は、chromosome (1;11)(q42.1;q14.3) の転座によって全854アミノ酸のうちC末端側の257アミノ酸を失う。DISC-1 蛋白の機能解析では、NUDEL、Dynactin、14-3-3 $\gamma$  などの微細管系、Spectrin などのアクチン系、PSD95と結合する Citron、Kalirin、ARHGEF11蛋白と

結合する。DISC-1 蛋白はこれら結合蛋白を制御し、神経突起伸長<sup>10)</sup>、神経遊走<sup>11)</sup>、シナプス機能 (図 1)<sup>12)</sup>、神経分化<sup>13)</sup> に影響を及ぼした。我々は ARHGEF11 遺伝子が統合失調症の発症と関連するとともにシナプス機能を制御することを示した<sup>14)</sup>。ARHGEF11 遺伝子は 2 型糖尿病の発症との関連も指摘され、統合失調症と 2 型糖尿病の共通遺伝子としても興味深い<sup>15)</sup>。別の疾患候補遺伝子の NRG1 (Neuregulin 1) は、シナプスにおいてグルタミン受容体、特に NMDA 受容体の発現調整や活性化に重要な役割を持っており、NRG1 やその受容体である ErbB4 が低発現なマウスは多動となり、この変化は抗精神病薬のクロザピンによって改善した。更に、NRG1 低発現マウスでは PPI も消失し、統合失調症の臨床表現型を再現した。また、機能的に両者で NMDA 受容体の活性が低いことも報告された<sup>16)</sup>。PRODH (proline dehydrogenase) は proline 分解酵素で、これが不活性化すると高 proline 血症となり、運動障害やシナプスでグルタミンや GABA などの化学物質の伝達障害を引き起こす。この PRODH 欠損マウスでも PPI が消失していた<sup>17)</sup>。これら疾患候補遺伝子の機能解析が、統合失調症患者で胎生期の神経発達障害を認めるという仮説の根拠となった。

しかし、これらの疾患候補遺伝子は数百と報告されており、人種が異なると有意差が認められなくなることも多く、各遺伝子が統合失調症を発症することに与える影響は微細であるという考え方が主流である。更に、DISC-1 が注目を浴びた最初の報告であるスコットランドの家系研究でも分かるように、DISC-1 の変異は統合失調症だけを発症するのではなく、反復性大うつ病性障害、双極性障害、アルコール依存症、行為障害、不安神経症など様々な臨床表現型を示し、発症しない健常者も存在する<sup>18)</sup>。疾患候補遺伝子の異常が胎生期の神経発達障害を来し精神疾患を発症する神経の脆弱性を高めると考えられる。

## 精神薬理学

神経発達障害という観点では根治が困難だが、対症療法としての薬物療法は、統合失調症の病期、重症度、症状に応じて、適切な抗精神病薬の選択、用量を工夫する試みが常に行われてきた。

初発統合失調症は、慢性統合失調症と比べ、抗精神病薬の有効率が高く、錐体外路系の副作用が起きやすい。また、非定型抗精神病薬は定型抗精神病薬より、

短期の治療反応率と症状改善、長期の副作用の点で推奨される<sup>19)</sup>。さらに、眠気、過鎮静などの副作用の少ないアリピプラゾール、プロナセリン、プレクスピプラゾール、ルラシドン (非鎮静系抗精神病薬) で投与開始する<sup>20)</sup>。しかし、精神科領域では同意が取れず臨床試験に参加できない、例えば隔離拘束が必要な重症患者が存在する。このような患者には副作用リスクはあっても、リスパリドン、オランザピンなど (鎮静系抗精神病薬) での開始も考慮する。

初発統合失調症の 1 年内の再発は、服薬を継続した場合は 27%、非継続の場合は 64% で服薬の継続は必要で、発症 2 年以内に服薬中止すると、その後 2 年以内に 98% 再発するという報告もあり病初期は特に服薬の継続が必須である。各国のガイドラインは、再発を繰り返す患者で抗精神病薬の継続投与は推奨されることに変更はないが、初発統合失調症では完全寛解し、数年の維持療法をした後に投与中止も推奨と変更された<sup>21)</sup>。投与用量は、初発後 2 年以内は量による差がないが、長期期間 (7 年) では減量した患者の方で QOL が高いと報告され、近年は減量、少量維持が推奨される<sup>21)</sup>。一方、再発の場合は減量せず、用量を維持したほうが再発率を下げる<sup>22)</sup>。また、高齢者は薬物代謝が低下するため、抗精神病薬の減量が必要である。

抗精神病薬のスイッチングは症状を悪化させるリスクがあり、長期安定している患者は無理にスイッチングする必要はない。鎮静系抗精神病薬が、維持期に体重増加、高プロラクチン血症などの副作用を引き起こし不利益となる場合は、副作用の少ない非鎮静系抗精神病薬へのスイッチを考慮する<sup>23)</sup>。スイッチングの際は半減期の長いアリピプラゾールなどの抗精神病薬は血中濃度が上がらないため、前薬に上乗せでスイッチングの方が有利であることを我々は報告した<sup>24)</sup>。また、クロザピン、オランザピンなど抗ムスカリン受容体遮断効果が高い抗精神病薬から切り替える場合は、著しい興奮などの離脱症状を認めることがあり、前薬に上乗せでスイッチングする必要がある。

統合失調症の 30% は難治性である。クロザピンは抗精神病薬 2 種類を十分用量 (クロルプロマジン換算で 600mg/日以上) で 4 週間以上投与しても効果がない (Global Assessment of Functioning : GAF 40 点以下) 難治性統合失調症患者の 2/3 に有効な治療薬である。難治な陽性症状の改善だけでなく、陰性症状の改善、再入院率、長期死亡率、自殺率の低下など大きなメリ

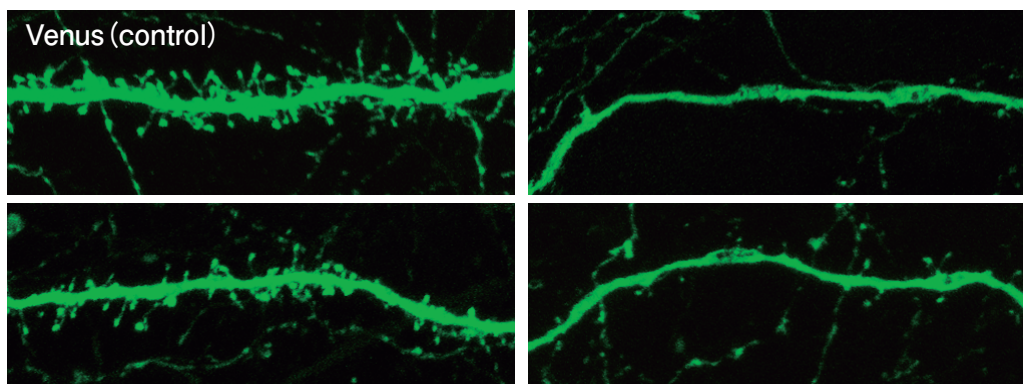


図1 DISC-1 による樹状突起スパインの維持

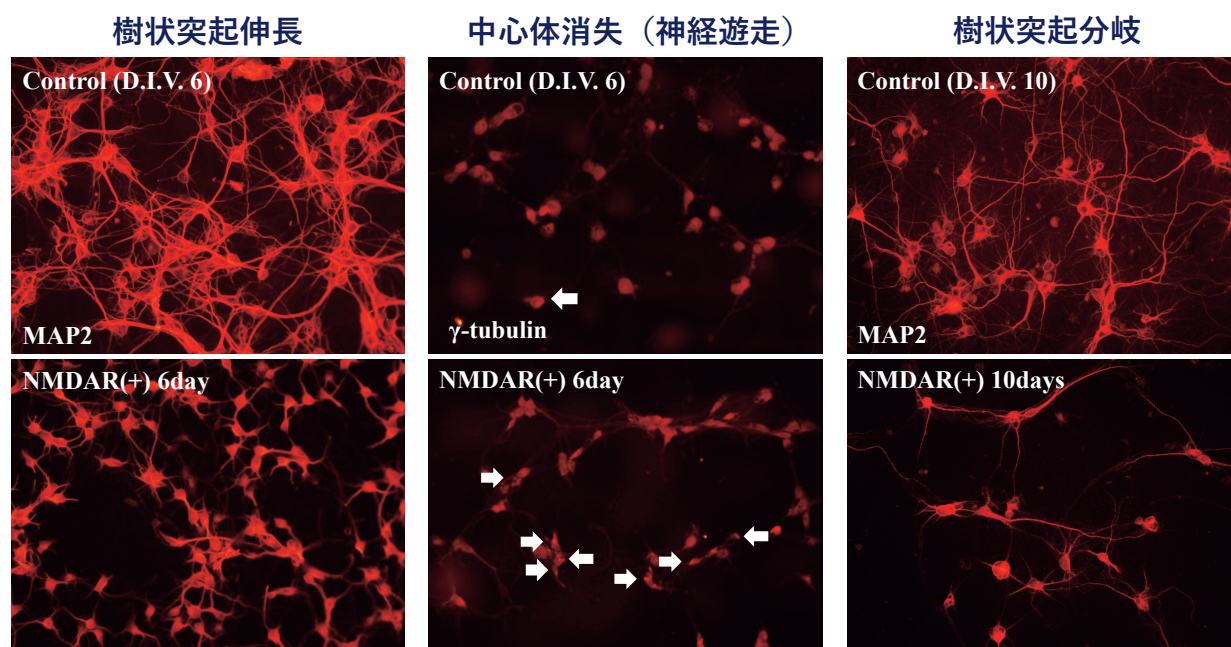


図3 抗 NMDA 受容体抗体による大脳皮質初代培養細胞の神経成長障害

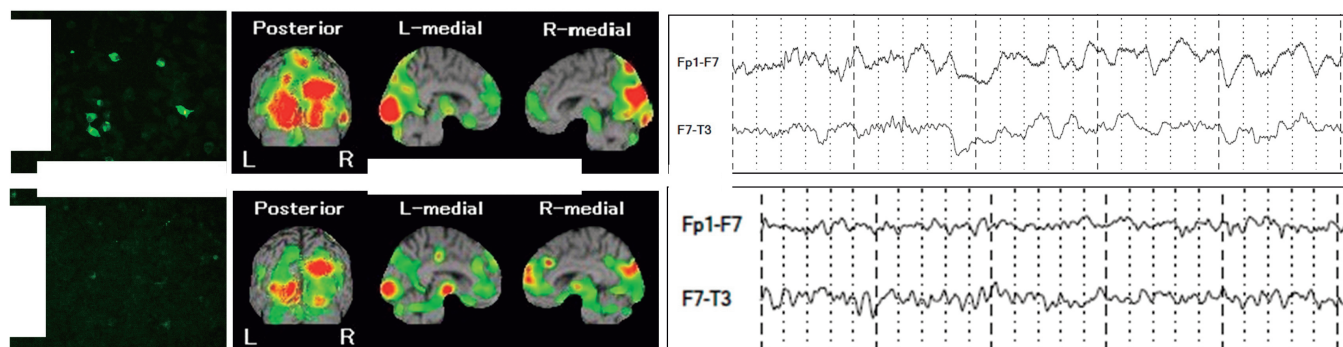


図4 抗 NMDA 受容体抗体脳炎 (20歳代男性)

初期診断：気分障害。誘因なく感情失禁，易怒性，多幸感，退行した話し方（のちに構音障害であったことが判明）を数日間で認めた。精神科に入院。身体拘束を要するまでの興奮を認めた。髄液検査にて抗 NMDAR 抗体陽性。脳波検査にて徐波異常がみられ，脳血流 SPECT で後頭葉の血流低下を認めた。ステロイドパルス療法4クール，血漿交換1クールにて完全寛解。

ットを持つ反面、軽微なものも含め副作用発生率は100%であり、無顆粒球症、心筋炎、胸膜炎、イレウスなど重篤な副作用を認める。諸外国は1989年より導入してきたが、無顆粒球症を原因とした発売停止の後、本邦の再開は2009年と遅れ、治療導入に最低3週間（原則18週間）の入院が必須（諸外国は必要なし）、導入時の白血球数は4,000/mm<sup>3</sup>以上必要（諸外国は3,500/mm<sup>3</sup>以上）など厳しい規定が影響し、本邦では10万人当たり0.9人（最多のニュージーランドの1/100）の処方に留まる。これは難治性統合失調症患者の1～2%程度にすぎず、本邦で入院患者数が世界最多である大きな原因である。最近、岡山大学、岡山県精神科医療センターを中心とした共同研究により、クロザピン血中濃度が効果、副作用（けいれん）と相関することを報告した（図2）<sup>25)</sup>。この業績にて、本年より本邦もクロザピン血中濃度測定は保険収載され、諸外国と同様に血中濃度を測定しながらの投薬が可能となった。

統合失調症は、生涯の自殺企図率50%、死亡率5～10%である。統合失調症で抑うつは統計によって異なるが25%程度認める。抑うつの有無と統合失調症の転帰は病期で異なる。急性期は良好な転帰、慢性期は再発率、自殺率の増加など悪い転帰と関係する。日本神経精神薬理学会「統合失調症薬物治療ガイドライン（2016）」では、

- 抗精神病薬による抑うつや不快気分（アンヘドニア）はドパミン D2 受容体遮断率に比例して生じるた

め、抗精神病薬起因性が疑われる場合は抗精神病薬の減量（2D）

- 第一世代抗精神病薬のハロペリドールを使用している場合は第二世代抗精神病薬に変更推奨（1C）<sup>26)</sup>
- 抗うつ薬やリチウムの併用はしないほうが望ましい（2D）
- ECT は抗うつ効果を認めないため行わないことが望ましい（2D）

（1C：推奨するがエビデンスは少ない。2D：望ましいがエビデンスはほとんどなし）

である。クロザピンは自殺率を下げるため、積極的な導入が推奨される。抗うつ薬や炭酸リチウムの併用については否定的な見解であるが、3環系、4環系、SSRI、NRI、MAOI、NDRIの併用が有効、ミルタザピン、シタロプラムが有効などの反論もある。我々は、2010～2011の岡山大学に通院していた発症2年後以降の慢性期統合失調症患者462名（罹病期間19.2年）のうち168名（36.4%）にうつエピソードを認め、うつ症状を伴う場合、抗うつ薬や炭酸リチウムを併用する方が予後が良いことを示した<sup>27)</sup>。

### 抗 NMDA 受容体抗体脳炎と自己免疫性精神病

2008年、ペンシルバニアの Dalmau らにより非ヘルペス性辺縁系脳炎の本態として抗 NMDAR 抗体脳炎は報告された。髄液内の NMDAR の GluN1 (NR1) サブユニットに対する自己抗体により、脳炎症状と、統

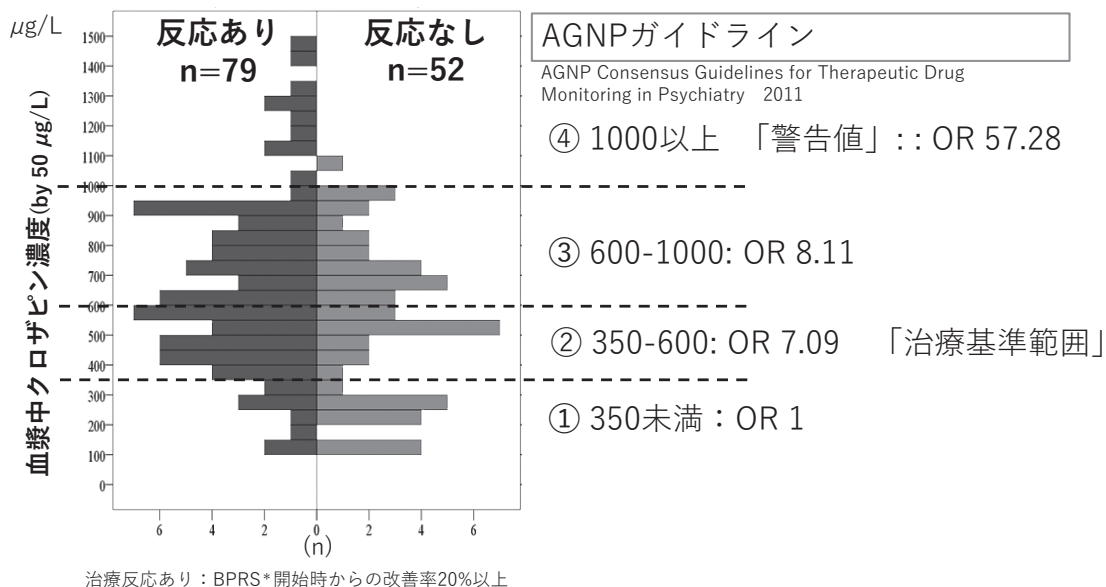


図2 クロザピン血中濃度と治療反応性

合失調症、気分障害などに類似した様々な精神症状を引き起こす自己免疫疾患である。シナプスやシナプス関連蛋白質の表面抗原部位や核内蛋白を標的とする。最も多い抗 NMDAR 抗体脳炎（比較的若年女性に多い）、次に多い、電位依存性カリウムチャンネル (voltage-gated potassium channel : VGKC) 複合体蛋白である、leucine-rich glioma-inactivated 1 (LGII) 蛋白や contactin-associated protein (CASPR) 2 蛋白脳炎（比較的高齢男性に多い）など、精神疾患の病態に関与が報告される神経伝達物質受容体の自己抗体が国内外で続々と発見されている。抗 NMDAR 抗体脳炎は、発症初期に約90%の患者で先行する精神症状や行動異常を認め、神経症状は20%程度しか認めないため、内因性精神疾患との鑑別が困難である<sup>28)</sup>。そのため、最初に本疾患の診療にあたる医師の8割が精神科医である<sup>29)</sup>。1,000名を超える抗 NMDAR 抗体脳炎のレビューでは、464名に精神症状についての記載があり、異常行動(68%)、精神病症状(47%)、気分症状(47%)、カタトニア(30%)、睡眠障害(21%)など多彩な症状が報告される<sup>30)</sup>。また、精神症状のみを呈する（神経症状を全く又は微細にしか認めない）患者群は、典型的な自己免疫性脳炎とは区別し、自己免疫性精神病 (autoimmune psychosis : AP) と呼ばれている<sup>31)</sup>。一方、抗 NMDAR 抗体脳炎の有病率は10万人に0.7人とされ<sup>32)</sup>、精神疾患を抗 NMDAR 抗体脳炎と誤診断する問題も指摘されている<sup>33)</sup>。

自己免疫脳炎の診断基準は Graus (2016) ら（脳神経内科医）が主流であり<sup>34)</sup>、自己免疫性精神病的診断基準は Pollak (2020) ら（精神科医）が主流である<sup>31)</sup>。Pollak らの診断基準は、Graus らの probable 診断に「抗精神病薬による副作用や悪性症候群を疑わせる所見（固縮、発熱、クレアチニンキナーゼ上昇）」や「カタトニア又はジスキネジア」の独自項目が加わっている<sup>31)</sup>。これは抗 NMDAR 抗体脳炎患者に抗精神病薬を投与すると、悪性症候群を25%以上認めるという複数の報告やカタトニアを高頻度（33%または73%）に認める報告を反映している。自己免疫性脳炎（自己免疫性精神病）の確定診断には、髄液内の抗体陽性が、自己抗体合成を示唆するため必要十分条件である<sup>34)</sup>。検査は cell-based assay (CBA) 法で行うが、施設間でその方法に相違があることに注意が必要である<sup>35)</sup>。抗 NMDAR 抗体脳炎では、脳波 (90%)、脳脊髄液 (79%；蛋白上昇、糖の低下は含まない)、MRI (33%) 異

常を認める<sup>29)</sup>。脳波は全般性徐波化や基礎律動異常に加えて、1～3 Hz の両側同期性の律動性デルタ波に20～30Hz の高周波速波の重畳を認める extreme delta brush が6.7%で観察され、delta 波レベルの徐波は ICU 使用と関連があり重症例に多い。髄液検査は白血球増多（5個/ $\mu$ L 以上だが、ウイルス性脳炎より低い）を病初期に認め、オリゴクローナルバンドも高頻度に認めるが発現は遅れる。

抗 NMDAR 抗体脳炎の病態解明は最も進んでいる。一般的な抗 NMDAR 抗体脳炎の機序は、①腫瘍、傍腫瘍性、非腫瘍性要因（ウイルス感染など）により B 細胞が活性化、②抗 NMDAR 特異的抗体が産生、③ BBB が破綻し、抗体産生細胞、特異的抗体が髄液に浸潤、④シナプスの NMDAR と特異的抗体が結合、NMDAR が内在化し、興奮性の後シナプス NMDAR 伝達が障害、⑤特異的抗体が適切に除去されれば、シナプス外の NMDAR が正常の NMDAR と相補的に側方移動しネットワークが改善<sup>36)</sup>と考えられている。成体マウスの脳室内に14日間持続的に抗 NMDAR 抗体脳炎患者の髄液を注入すると、記憶障害、anhedonia（快感消失、無快楽症）、抑うつ様症状を呈する。注入終了後1週間で症状は可逆的に改善する<sup>37)</sup>。一方、我々はラット大脳皮質初代培養細胞に抗 NMDAR 抗体脳炎患者の血清、髄液を処置したところ、神経突起伸長、中心体の消失、神経突起の分岐が阻害され、不可逆であることを示した（図3）<sup>38)</sup>。不可逆な変化が起きる前に、抗体は早期に除去する必要性が示唆される。

精神症状を伴う患者に対して免疫療法を行う際は、抗 NMDAR 抗体や他の抗体による自己免疫性脳炎の強い根拠に基づいた診断が必要である。現時点は、Graus らの definite<sup>34)</sup>、Pollak らの probable<sup>31)</sup>を認める患者で免疫療法が検討される。明確な根拠は、抗 NMDAR 抗体脳炎では髄液中の IgG クラスの抗神経抗体 (IgG のみが NMDAR の内在化を来す) の検出であるが、例えば抗 LGII 抗体脳炎では血清抗体のみで髄液抗体が検出されない場合もある。血清抗体陽性の場合には積極的に腰椎穿刺を行う。しかし、急性期を担当することが多い精神科医は、抗体検査が間に合わない場合でも、上記 probable の診断がつけば早期に腫瘍検索と免疫療法を行うべきである。尚、高用量のステロイド治療による精神病症状の悪化は副作用として頻度が高く、免疫グロブリン大量療法など他の選択肢を行うなど、免疫療法の有効性と副作用のバランスを鑑

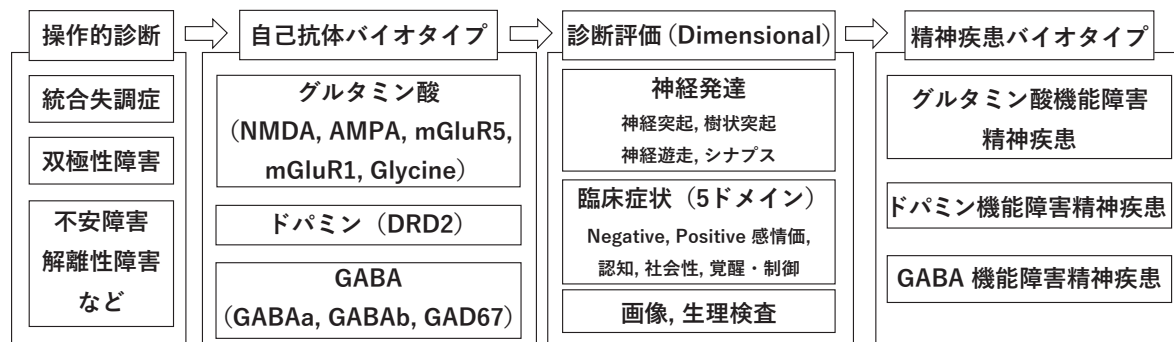


図5 自己抗体からみた精神疾患のディメンショナルアプローチ

みる（図4）。

抗 NMDAR 抗体脳炎に関して、抗体価は神経症状<sup>39)</sup>、精神症状<sup>40)</sup>の病勢と並行して推移する。症状が重篤な病初期の血清及び脳脊髄液に高力価で検出され、治療や病状の改善と共に経時的に低下する。抗体の陰性化が望ましいが、陽性であっても臨床症状の改善を免疫療法の継続の指標とする考え方が一般的である。予後改善には、早期の積極的な免疫療法（第一選択：ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量療法、血漿交換、第二選択：シクロフォスファミド大量療法やリツキシマブ）、腫瘍がある場合は早期の切除術が必要である<sup>41)</sup>。Dalmau らの治療ガイドライン<sup>41)</sup>に沿って治療した場合、発症2年で良好改善（81%）、高度障害残存（10%）、死亡（7～10%）と報告される<sup>29)</sup>。また、発症後30日以内に免疫療法を行わないと、予後が不良となることも報告される<sup>42)</sup>。ただし、本邦ではこれらの治療は自己免疫性脳炎の病名では保険適応外である。我々は、非典型例に対する免疫療法について、けいれん、不随意運動、中枢性低換気、腫瘍合併の要因を伴わず、ほぼ精神症状のみが前景に立つ慢性例を含む22例の系統レビューで、22例中21例で免疫療法が有効であると報告し、これら症例の臨床特徴として、記憶力障害、カタトニア、MRI または脳波異常を列挙した<sup>43)</sup>。電気痙攣療法は、カタトニアを伴う抗 NMDAR 抗体脳炎患者30名で65%に有効（免疫療法を39%は併用せず）と報告され、これは電気痙攣療法が NMDAR のリン酸化を誘導し、NMDAR の機能を変化させるためと推測される<sup>44)</sup>。向精神薬は、カタトニアに対するベンゾジアゼピン投与<sup>45)</sup>、痙攣のコントロールへの抗てんかん薬は不可欠と思われるが、興奮などに対する抗精神病薬投与は悪性症候群のリスクを考慮し非定型薬抗精神病薬を低用量から漸増することが望ましい。

本邦には満田らが提唱した本邦独自の概念「非定型精神病」の疾患単位があり、金澤らが診断基準を示している<sup>46)</sup>。この「非定型精神病」は、統合失調症、気分障害、てんかんに類似した臨床症状を呈する。加えて、情動的混乱、困惑及び記憶錯乱、緊張病症状、幻覚妄想といった抗 NMDAR 抗体脳炎で認める様々な精神症状をすべて含み、記憶の錯乱という意識障害を示唆する所見を含むことが特徴である。我々は、初期診断が統合失調症、気分障害、てんかん精神病の入院患者218名において、123名が「非定型精神病」の臨床症状を満たし、うち12名が抗 NMDAR 抗体陽性であり、非定型精神病の診断基準を満たさない患者に抗 NMDAR 抗体陽性者はいなかった。更に「非定型精神病」の診断と異常脳波所見を組み合わせることで30%以上に抗 NMDAR 抗体脳炎の検出率を高めることを報告した<sup>47)</sup>。我々は今後、自己抗体からみた精神疾患の再分類の可能性を探索している（図5）。

## おわりに

精神科の病気は、いつ（when）、どこが（where）、なに（what）、なぜ（why）、どのように（how）障害されたかを追及する脳科学に再分類され、精神分裂病が無くなったように、精神科自体が脳神経内科や脳神経外科となり無くなるのが理想である。私が精神科医でいた27年、精神医学は変化し、多くの正解が不正解に変わった。次の27年後、同じように正解は不正解に変わって欲しい、そうであれば精神科は進歩していないこととなる。一方で、患者さん（who）にできることを常に追求し尽くす姿勢は、精神科だけではないが、決して変わってはいけないものと考えている。

## 文 献

- 1) Hyman SE: The diagnosis of mental disorders the problem of reification. *Annu Rev Clin Psychol* (2010) 6, 155-179.
- 2) Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG: Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci* (2001) 24, 527-533.
- 3) Akiyama K, Kanzaki A, Tsuchida K, Ujike H: Methamphetamine-induced behavioral sensitization and its implications for relapse of schizophrenia. *Schizophr Res* (1994) 12, 251-257.
- 4) Robinson TE, Kolb B: Persistent structural modifications in nucleus accumbens and prefrontal cortex neurons produced by previous experience with amphetamine. *J Neurosci* (1997) 17, 8491-8497.
- 5) Takaki M, Ujike H, Kodama M, Takehisa Y, Yamamoto A, et al.: Increased expression of synaptophysin and stathmin mRNAs after methamphetamine administration in rat brain. *Neuroreport* (2001) 12, 1055-1060.
- 6) Takaki M, Ujike H, Kodama M, Takehisa Y, Nakata K, et al.: Two kinds of mitogen-activated protein kinase phosphatases, MKP-1 and MKP-3, are differentially activated by acute and chronic methamphetamine treatment in the rat brain. *J Neurochem* (2001) 79, 679-688.
- 7) Kodama M, Akiyama K, Ujike H, Shimizu Y, Tanaka Y, et al.: A robust increase in expression of arc gene, an effector immediate early gene, in the rat brain after acute and chronic methamphetamine administration. *Brain Res* (1998) 796, 273-283.
- 8) Jentsch JD, Roth RH: The neuropsychopharmacology of phencyclidine: from NMDA receptor hypofunction to the dopamine hypothesis of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* (1999) 20, 201-225.
- 9) Harrison PJ: The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* (1999) 122, 593-624.
- 10) Ozeki Y, Tomoda T, Kleiderlein J, Kamiya A, Bord L, et al.: Disrupted-in-Schizophrenia-1 (DISC-1): mutant truncation prevents binding to NudE-like (NUDEL) and inhibits neurite outgrowth. *Proc Natl Acad Sci U S A* (2003) 100, 289-294.
- 11) Kamiya A, Kubo K, Tomoda T, Takaki M, Youn R, et al.: A schizophrenia-associated mutation of DISC1 perturbs cerebral cortex development. *Nat Cell Biol* (2005) 7, 1167-1178.
- 12) Hayashi-Takagi A, Takaki M, Graziane N, Seshadri S, Murdoch H, et al.: Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nat Neurosci* (2010) 13, 327-332.
- 13) Ishizuka K, Kamiya A, Oh EC, Kanki H, Seshadri S, et al.: DISC1-dependent switch from progenitor proliferation to migration in the developing cortex. *Nature* (2011) 473, 92-96.
- 14) Mizuki Y, Takaki M, Sakamoto S, Okamoto S, Kishimoto M, et al.: Human Rho Guanine Nucleotide Exchange Factor 11 (ARHGEF11) Regulates Dendritic Morphogenesis. *Int J Mol Sci* (2016) 18, 67.
- 15) Mizuki Y, Sakamoto S, Okahisa Y, Yada Y, Hashimoto N, et al.: Mechanisms Underlying the Comorbidity of Schizophrenia and Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Neuropsychopharmacol* (2021) 24, 367-382.
- 16) Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, et al.: Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* (2002) 71, 877-892.
- 17) Gogos JA, Santha M, Takacs Z, Beck KD, Luine V, et al.: The gene encoding proline dehydrogenase modulates sensorimotor gating in mice. *Nat Genet* (1999) 21, 434-439.
- 18) Blackwood DH, Fordyce A, Walker MT, St Clair DM, Porteous DJ, et al.: Schizophrenia and affective disorders-- cosegregation with a translocation at chromosome 1q42 that directly disrupts brain-expressed genes: clinical and P300 findings in a family. *Am J Hum Genet* (2001) 69, 428-433.
- 19) Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, et al.: Antipsychotic treatment strategies for acute phase and treatment resistance in schizophrenia: A systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* (2021) 236, 142-155.
- 20) 高木 学, 岡久祐子, 児玉匡史, 北川航平, 水木 寛, 他: 統合失調症維持期を中心とした非鎮静系抗精神病薬 aripiprazole, blonanserin の比較—薬理学的特性から使い分けを考える—. *臨精薬理* (2012) 15, 949-959.
- 21) Shimomura Y, Kikuchi Y, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, et al.: Antipsychotic treatment in the maintenance phase of schizophrenia: An updated systematic review of the guidelines and algorithms. *Schizophr Res* (2020) 215, 8-16.
- 22) Højlund M, Kemp AF, Haddad PM, Neill JC, Correll CU: Standard versus reduced dose of antipsychotics for relapse prevention in multi-episode schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* (2021) 8, 471-486.
- 23) 高木 学, 吉村文太, 耕野俊樹, 池上陽子, 大和真理子, 他: 岡山県精神科医療センタースーパー救急病棟における統合失調症治療—急性期, 維持期の処方, 予後調査からみえてきたもの. *臨精薬理* (2010) 13, 943-955.
- 24) Obayashi Y, Mitsui S, Sakamoto S, Minao N, Yoshimura B, et al.: Switching strategies for antipsychotic monotherapy in schizophrenia: a multi-center cohort study of aripiprazole. *Psychopharmacology (Berl)* (2020) 237, 167-175.
- 25) Yada Y, Kitagawa K, Sakamoto S, Ozawa A, Nakada A, et al.: The relationship between plasma clozapine

- concentration and clinical outcome : a cross-sectional study. *Acta Psychiatr Scand* (2021) 143, 227-237.
- 26) Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, et al. : Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia : a meta-analysis. *Lancet* (2009) 373, 31-41.
  - 27) Yamada Y, Yamauchi Y, Sakamoto S, Fujiwara M, Okahisa Y, et al. : Association between depression in chronic phase and future clinical outcome of patients with schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* (2022) 239, 965-975.
  - 28) Dalmau J, Armangué T, Planagumà J, Radosevic M, Mannara F, et al. : An update on anti-NMDA receptor encephalitis for neurologists and psychiatrists : mechanisms and models. *Lancet Neurol* (2019) 18, 1045-1057.
  - 29) Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armangué T, Glaser C, et al. : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol* (2013) 12, 157-165.
  - 30) Al-Diwani, Handel A, Townsend L, Pollak T, Leite MI, et al. : The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults : a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. *Lancet Psychiatry* (2019) 6, 235-246.
  - 31) Pollak TA, Lennox BR, Müller S, Benros ME, Prüss H, et al. : Autoimmune psychosis : an international consensus on an approach to the diagnosis and management of psychosis of suspected autoimmune origin. *Lancet Psychiatry* (2020) 7, 93-108.
  - 32) Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, McKeon A, Lopez-Chiriboga AS, et al. : Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol* (2018) 83, 166-177.
  - 33) Flanagan EP, Geschwind MD, Lopez-Chiriboga AS, Blackburn KM, Turaga S, et al. : Autoimmune Encephalitis Misdiagnosis in Adults. *JAMA Neurol* (2023) 80, 30-39.
  - 34) 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.
  - 35) 高木 学 : 自己免疫性精神病 : 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック, 下畑享良編, 金芳堂, 京都 (2023) pp225-238.
  - 36) Fang Z, Yang Y, Chen X, Zhang W, Xie Y, et al. : Advances in autoimmune epilepsy associated with antibodies, their potential pathogenic molecular mechanisms, and current recommended immunotherapies. *Front Immunol* (2017) 8, 395.
  - 37) Planaguma J, Leypol F, Mannara F, Brito V, Rios J, et al. : Human N-methyl D-aspartate receptor antibodies alter memory and behaviour in mice. *Brain* (2015) 138, 94-109.
  - 38) Okamoto S, Takaki M, Hinotsu K, Kawai H, Sakamoto S, et al. : Impairment of early neuronal maturation in anti-NMDA-receptor encephalitis. *Psychopharmacology (Berl)* (2022) 239, 525-531.
  - 39) Gresa-Arribas N, Titulaer MJ, Torrents A, Aguilar E, McCracken L, et al. : Antibody titres at diagnosis and during follow-up of anti-NMDA receptor encephalitis : a retrospective study. *Lancet Neurol* (2014) 13, 167-177.
  - 40) Kawai H, Takaki M, Sakamoto S, Shibata T, Tsuchida A, et al. : Anti-NMDA-receptor antibody in initial diagnosis of mood disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* (2019) 29, 1041-1050.
  - 41) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Rosenfeld MR, Balice-Gordon R : Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* (2011) 10, 63-74.
  - 42) Nosadini M, Eyre M, Molteni E, Thomas T, Irani SR, et al. : Use and safety of immunotherapeutic management of N-Methyl-D-Aspartate Receptor antibody encephalitis : A meta-analysis. *JAMA Neurol* (2021) 78, 1333-1344.
  - 43) Yoshimura B, Takaki M : Anti-NMDA receptor antibody positivity and presentations without seizure, involuntary movement, hypoventilation, or tumor : A systematic review of the literature. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2017) 29, 267-274.
  - 44) Warren N, Grote V, O'Gorman C, Siskind D : Electroconvulsive therapy for anti-N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor encephalitis : A systematic review of cases. *Brain Stimul* (2019) 12, 329-334.
  - 45) Menza MA, Harris D : Benzodiazepines and catatonia : an overview. *Biol Psychiatry* (1989) 26, 842-846.
  - 46) Kanazawa T, Ikeda M, Glatt SJ, Tsutsumi A, Kikuyama H, et al. : Genome-wide association study of atypical psychosis. *Am J Med Genet Part B* (2013) 162B, 679-686.
  - 47) Hinotsu K, Miyaji C, Yada Y, Kawai H, Sakamoto S, et al. : The validity of atypical psychosis diagnostic criteria to detect anti-NMDA receptor encephalitis with psychiatric symptoms. *Schizophr Res* (2022) 248, 292-299.