

氏名・(本籍)	筒井幸 (秋田県)
専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	医博乙第593号
学位授与の日付	平成26年3月27日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題名	Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features (抗NMDA受容体抗体が陽性であった脳炎, 統合失調症, 精神症状を伴うナルコレプシーの症例)
論文審査委員	(主査) 教授 今井由美子 (副査) 教授 澤田賢一 教授 高橋勉

学位論文内容要旨

Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia,
and narcolepsy with psychotic features

抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった脳炎、統合失調症、
精神症状を伴うナルコレプシーの症例

筒井 幸

研究目的

近年、精神症状をはじめとしジスキネジア、けいれん発作、自律神経症状や呼吸抑制などを主症状とする抗 NMDA (N-メチル D-アスパラギン酸) 受容体抗体に関連した脳炎(以下、抗 NMDA 受容体脳炎と略する)の存在が広く認められるようになってきている。抗 NMDA 受容体脳炎は同受容体に対する抗体が血清や脳脊髄液より同定され、これが様々な症状を呈する誘因となっている。

発症初期に、統合失調症によく似た精神症状を呈することから精神科にて治療が開始されることも多く認められる。典型例は悪性症候群に極めて類似した経過をたどるため、その異同について議論をされている。また、精神症状のみを呈する、不全型ともいえるケースも指摘されている。

今回我々は、抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった 10 例を 3 群に分け、その症状や臨床経過などを比較検討した。

研究方法

対象は、2005年1月1日から2010年12月31日までに秋田大学精神科とその関連病院を受診した61人であり、年齢は15才から61才にわたる。この61人を比較検討するため、後方視的に臨床症状より3つのグループに分類した。最初のグループAは、典型的な抗 NMDA 受容体脳炎の経過をたどったものである。精神症状ではじまり、その後けいれん発作や意識障害などを生じた。重篤な精神症状を伴うナルコレプシー患者を、グループBとして分類した。グループCとして、統合失調症、あるいは統合失調感情障害の患者と判断されていたものを分類した。

研究成績

抗NMDA受容体陽性例は、精神障害、行動障害、運動障害、睡眠障害などが主たる症状として認められた。61例中合計10例が抗NMDA受容体陽性であった。典型的な脳炎の経過をたどった群5例のうち3例が抗NMDA受容体抗体陽性のグループAとして分類された。また、広義の精神症状を呈したナルコレプシー群5例のうち3例が同受容体抗体陽性としてグループBに分類された。更に、統合失調症、あるいは統合失調感情障害として加療されていた群51例中4例が同受容体抗体陽性であり、これをグループCとして分類した。

結論

典型的な抗NMDA受容体脳炎の3例に加え、更に我々は7例の抗NMDA受容体抗体陽性例を見いだした。この7例は、経過中脳炎を想定させるけいれん発作や自律神経症状などをあまり生じず、種々の精神症状や睡眠障害を呈した。更にこの7例は臨床上的特徴より、ナルコレプシーに精神症状を伴ったもの（3例）、統合失調症や統合失調感情障害と判断されたもの（4例）に分類された。3例は比較的典型的な抗NMDA受容体脳炎の経過をたどり、免疫治療が奏功した。他の7例のうち3例は、オレキシン欠損型のナルコレプシーに難治性の精神症状を合併しており、抗精神病薬を使用されていた。また、残り4例に関しては身体症状が殆ど目立たず、ほぼ精神症状のみを呈しており、病像が非定型であったり薬剤抵抗性と判断されm-ECTが施行され、これが奏功した。抗NMDA受容体抗体陽性例と精神症状の因果関係に関しては、まだ未知の部分が多い。しかし、独特な臨床像と性差を認めており、10例中8例は女性で、2例は卵巣腫瘍を伴っており、年齢分布は20-30才代が大半を占めていた。

今まで非器質性とされていた非定型精神病やてんかん発作を伴う統合失調症、睡眠障害などにおいて、自己免疫機序による症状が発現している頻度は、我々が想定しているよりも高いのではないかと考える。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査： 今井 由美子

申請者： 筒井 幸

論文題名： Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features
(抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった脳炎、統合失調症、精神症状をともなうナルコレプシーの症例)

要旨

著者の研究は、論文内容要旨に示すように、統合失調症様症状を認めた脳炎患者や精神症状を伴うナルコレプシー患者、統合失調症や統合失調感情障害として治療を行ってきた患者の一部に抗 NMDA 受容体抗体陽性例があること指摘した。

抗 NMDA 受容体脳炎は、精神症状や意識障害、ジスキネジア、けいれん発作、自律神経症状や呼吸抑制などを主症状とする自己免疫性の脳炎であり、脳炎症状を呈した 5 例の脳脊髄液の抗 NMDA 受容体抗体を測定し、3 例の陽性例の比較検討を行った。

また更に、非典型的な精神症状を示した 56 例の脳脊髄液、あるいは血清中の抗 NMDA 受容体抗体を測定し、精神症状が主たる群と難治の精神症状を伴うナルコレプシー群に分類し、陽性例の比較検討を行った。

本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

統合失調症は現在に至ってもなお、その成因に不明瞭な点が多い。遺伝子解析を含めた研究が進められたが、病因論については諸説ある状態が続いている。

単一の疾患ではなく症候群と捉えるのが妥当とする考えもあるほど、症状や経過に個人差の大きい疾患である。

また、ナルコレプシーに難治の精神症状を呈する例が知られているが、ナルコレプシーに統合失調症を発症したものとして扱うべきか否か、治療者を悩ませていた。本研究の斬新性は、統合失調症として治療が行われてきた一群や、難治の精神症状を呈したナルコレプシー患者、脳炎の患者の一群に、新規の自己免疫疾患が混在している可能性を指摘するものである。

2) 重要性

今まで内因性の疾患として治療が行われてきた統合失調症患者の一群や、精神症状を合併したナルコレプシー患者に関しては、治療の枠組みが大幅に変更となることが期待される。また、脳炎の可能性のあるものに関しては、いち早く診断を行うことでスムーズな治療への移行が可能となると思われる。

非定型な精神病症状を呈する患者の一部が NMDA 受容体抗体脳炎によるものであることを明らかにできれば、未だに原因不明である統合失調症の一部の原因を明らかに出来ると思われる。

3) 研究方法の正確性

抗 NMDA 受容体抗体の測定は、ペンシルベニア大学と金沢医科大学に依頼し、測定を行っている。いずれも、HEK239 細胞を使用し cell-based assay により抗体を検査している。HEK239 細胞に、NMDA 受容体のサブユニットである NR1、NR2B を発現させ、それに患者の検体を一次抗体として反応させ、更に二次抗体を反応させたものを、蛍光顕微鏡にて陽性細胞の有無を確認している。ふたつの大学とも、同じ技法を用いて測定を行っており、正確性があると考えられている。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわち非定型の精神病症状を呈した患者群の中に抗 NMDA 受容体抗体陽性例が混在していることを明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔、明瞭に記載していると考えられる。

以上述べたように、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。