厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業）
分担研究報告書
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の前駆期-先行感染症期の病態解明による障害防止研究

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者にみられる既往歴の検討
―傍腫瘍性辺縁系脳炎―

分担研究者　西田　拓司
独立行政法人国立病院機構　静岡てんかん・神経医療センター精神科医長

研究要旨
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHALE）は、発病時にうつ、幻覚、妄想、滅裂な言動、行動異常などの精神症状が出現することが多く、うつ病や統合失調症などの内因性精神疾患と鑑別が困難なことがある。一方、NHALE患者には、脳炎発病以前より既に何らかの精神障害の既往がみられることがある。昨年度、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名で既往歴を検討した結果、精神障害関連既往症が21名（10%）でみられた。このことは、NHALE発病前から、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体がグルタミン酸系機能に影響を及ぼし、その結果一部の患者で精神症状を示している可能性を示唆する。本研究の目的は、NHALE患者の既往歴を調査し、脳炎発病以前からみられた精神症状を明らかにすることで、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が脳炎の発病以前から中枢神経系機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆する所見を得ることにある。今回、NHALE患者のうち傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名で、既往歴について後方視的に資料を検討した。結果、産婦人科関連既往症が9名(8%)、精神障害関連が5名(5%)、脳炎・髄膜炎が4名(4%)、てんかんが3名（3%）みられた。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名（11%）で、脳炎発病以前に精神・神経障害の既往がみられた。精神障害関連は5%と非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の場合の10%と比べると少なかったが、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者ではみられなかった脳炎・髄膜炎、てんかんの既往がみられた。これは、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者では非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者より重度の神経障害の既往を生じやすい免疫学的機序の存在が示唆される。

A．研究目的
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHALE）は、発病時にうつ、幻覚、妄想、滅裂な言動、行動異常などの精神症状が出現することが多く、うつ病や統合失調症などの内因性精神疾患と鑑別が困難なことがある。NHALEでは、末梢で生産されたNMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が血液脳関門障害により中枢神経系へ移行するものと考えられている。中枢神経系へ移行した抗体は、NMDA型グルタミン酸受容体をシナプス表面から細胞内に内在化し、その結果グルタミン酸系機能の低下をもたらすことで、辺縁系症状としての種々の精神症状が顕在化することが想定されている。一方、NHALE患者には、脳炎発病以前より既に何らかの精神障害の既往がみられることがある。昨年度、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名で既往歴を検討した結果、精神障害関連既往症が21名（10%）、自己免疫性関連が9名（4%）、産婦人科関連が8名（4%）みられた。このことは、NHALE発病前から、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体がグルタミン酸系機能に影響を及ぼし、その結果精神症状を示している可能性を示唆する。本研究の目的は、NHALE患者の既往歴を調査し、脳炎発病以前からみられた精神症状を明ら

かにすることで、NMDA型グルタミン酸受容体に対する抗体が脳炎の発病以前から中枢神経系機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆する所見を得ることにある。

B．研究方法

NHALE患者のうち傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名で、既往歴について後方視的に資料を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、既に文書にて同意を得ている患者にて行った。院内の倫理申請で承認を得ている。

C．研究結果

対象患者のうち、産婦人科関連既往症が9名(8%)、精神障害関連が5名(5%)、脳炎・髄膜炎が4名(4%)、てんかんが3名（3%）みられた。産婦人科関連の内訳は、妊娠中・出産直後・帝王切開4名、卵管手術2名、子宮頚癌1名、子宮筋腫手術1名、不妊治療1名だった。精神障害関連既往症の内訳は、気分障害3名、不安障害1名、摂食障害1名だった。

D．考察

Dalmauらの提唱する抗NMDA受容体自己抗体陽性脳炎では、100例中77例で不安、焦燥、奇異な行動、妄想、幻視、幻聴などの精神症状を呈した。また、3週間の経過のうちに88例が意識障害を呈し、緊張病様状態に進展した。一方、NHALEでも統合失調症様の精神症状で発病することが多く、抗NMDA受容体自己抗体陽性脳炎と共通の病態基盤がある可能性が考えられている。NMDA受容体阻害作用をもつケタミン、フェンサイクリジンなどは統合失調症の陽性症状、陰性症状、認知機能障害と類似した症状を惹起することが知られており NMDA受容体と各種精神症状の関連が示唆されている。

本研究の結果では、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名（11%）で、脳炎発病以前に精神・神経障害の既往がみられた。精神障害関連は5%と非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の場合の10%と比べると少なかったが、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者ではみられなかった脳炎・髄膜炎、てんかんの既往がそれぞれ4名（4%）と3名（3%）でみられた。これは、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者では非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者より重度の神経障害の既往を生じやすい免疫学的機序の存在が示唆される。

いずれにしてNHALE発病以前からみられるこれらの精神・神経障害の既往に、NMDA型抗グルタミン酸受容体に対する自己抗体が何らかの影響を及ぼしている可能性と矛盾しないと考える。

E．結論

NHALEを呈した患者の精神障害の既往を明らかにすることで、NHALE発病の早期発見、早期介入の可能性の糸口を得ることができるものと考える。

F．健康危険情報

G．研究発表

1．論文発表

なし

2．学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

1．特許取得

なし

2．実用新案登録

なし

3．その他

なし