

厚生労働科学研究費補助金（障害者対策総合研究事業（障害者対策総合研究開発事業））  
（総合）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および  
抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床的特徴の検討

研究分担者 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患者の既往症の検討】**

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎（以下NHALE）患者には、脳炎発病以前より精神障害の既往がみられることがある。抗グルタミン酸受容体抗体が脳炎発病以前からNHALE患者の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ために、NHALE患者324名（傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名）の既往歴について後方視的に資料を検討した。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名では、産婦人科関連既往症が9名(8%)、精神障害関連が5名(5%)（うち、気分障害3名、不安障害1名、摂食障害1名）、脳炎・髄膜炎が4名(4%)、てんかんが3名(3%)でみられた。非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名では、精神障害関連既往症が21名(10%)（うち、気分障害8名、アルコールあるいは薬物依存症8名、発達障害5名）、自己免疫性疾患関連が9名(4%)、婦人科関連が8名(4%)でみられた。NHALE患者に精神・神経障害の既往が多くみられることから、抗グルタミン酸受容体抗体がNHALE発病以前から既に精神症状の発現に対して何らかの影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

**【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】**

統合失調症、てんかん精神病などの精神疾患患者の一部で抗グルタミン酸受容体抗体が陽性を示すことが報告されている。抗グルタミン酸受容体抗体が精神神経患者の精神症状発現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ために、抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者8名および精神症状を伴う脳炎後てんかん患者4名の臨床的特徴について後方視的に資料を検討した。精神疾患患者8名の主たる精神症状は、抑うつ2名、幻覚妄想2名、躁1名、行動異常1名、不安1名、見当識障害1名だった。既往歴はアルコール依存症あるいは大量飲酒が3名、橋本病が1名でみられた。精神症状を伴う脳炎後てんかん患者4名は全例部分てんかんで、主たる精神症状は興奮、衝動行為、行動異常、幻聴だった。抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者および精神症状を伴う脳炎後てんかん患者とNHALE患者の臨床的特徴との類似点が見出されたことから、抗グルタミン酸受容体抗体がこれらの患者の精神症状発現に何らかの影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

**【てんかん精神病患者の抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】**

てんかんには幻覚、妄想などの精神病症状、うつ症状、不安症状などさまざまな精神症状が出現するが、その発現機序は不明である。てんかんでみられる精神症状にグルタミン酸受容体自己免疫学的機序が関与する可能性を示唆する所見を得るために、てんかん精神病患者で抗グルタミン酸受容体抗体の陽性率および経時的変化を検討した。てんかん精神病患者23名のうち血清中あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体の抗体価が高値を示したのは3名(13%)だった。これら

の3名は発病から検査時までの期間が平均7か月（6か月～9か月）と比較的短かった。複数回血清あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体を測定した3名のうち1名では精神症状寛解後も血清中の抗体価は高値を示し、1名では精神症状寛解後は血清中の抗体価は高値を示さなくなり、1名では精神症状寛解後も髄液中の抗体価は高値を示したが低下した。てんかん精神病患者の一部で抗グルタミン酸抗体の抗体価が高値を示すことがあることから、てんかん精神病の病態にグルタミン酸受容体自己免疫学的が関与している可能性が考えられた。てんかん精神病の精神症状と抗グルタミン酸受容体抗体の継時的関連は更なる検討を要する。

## A．研究目的

### 【非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の既往症の検討】

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(以下NHAE)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、これらの精神症状の発現機序に抗グルタミン酸受容体抗体が関与していることが考えられている。またNHAE患者には、脳炎発病以前より何らかの精神障害の既往がみられることがある。このことは、NHAE発病前から既に、抗グルタミン酸受容体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。そこで、抗グルタミン酸受容体抗体が脳炎発病以前からNHAE患者の中樞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ためにNHAE患者の既往歴を調査した。

### 【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】

統合失調症、てんかん精神病などの精神疾患患者の一部で抗グルタミン酸受容体抗体が陽性を示すことが報告されている。これまで、NHAE患者と抗グルタミン酸受容体抗体陽性を示す精神疾患患者の臨床的特徴の違いは明らかにされていない。そこで、抗グルタミン酸受容体抗体がこれらの患者の精神症状発現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ために、抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者およ

び精神症状を伴う脳炎後てんかん患者の臨床的特徴を検討した。

### 【てんかん精神病と抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】

てんかんには幻覚、妄想などの精神病症状、うつ症状、不安症状などさまざまな精神症状が出現するが、その発現機序は不明である。そこで、てんかんでみられる精神症状にグルタミン酸受容体自己免疫学的機序が関与する可能性を示唆する所見を得るために、てんかん精神病患者で抗グルタミン酸受容体抗体の陽性率および経時的変化を検討した。

## B．研究方法

### 【非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の既往症の検討】

NHAE患者324名(傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名)の既往歴について後方視的に資料を検討した。

### 【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】

髄液中のGluN2B-NT2抗体が対照髄液(非炎症性部分てんかん)の平均+2SD以上の高値を示した精神疾患患者8名と精神症状を伴う脳炎後てんかん患者4名の既往歴と精神症状について後方視的に資料を検討した。

### 【てんかん精神病と抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】

Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders(SCID-I)にて、調査時の精神病症状あるいは過去の精神病症状の既往が確認できたてんかん患者23名の血清中あるいは髄液中のGluN2B-NT2抗体、GluN2B-C抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗体をE

LISAにより測定した(高橋, 2013)。複数回血清あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体を測定できたのは8名だった。患者の抗体価が対照(てんかん、あるいは不随意運動をもつ患者)の血清あるいは髄液と比較して平均+2SD以上を示す場合を高値とした。

(倫理面への配慮)

本研究は、文書にて同意を得た患者、あるい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

### 【非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の既往症の検討】

傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち、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。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。非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名のうち、精神障害関連既往症が21名(10%)で、自己免疫性疾患関連が9名(4%)で、婦人科関連が8名(4%)でみられた。精神障害関連既往症の内訳は、気分障害8名、アルコールあるいは薬物依存症8名、発達障害5名だった。

### 【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】

精神疾患患者8名の主たる精神症状は、抑うつ2名、幻覚妄想2名、躁1名、行動異常1名、不安1名、見当識障害1名だった。既往歴は、アルコール依存症あるいは大量飲酒が3名、橋本病が1名でみられた。精神症状を伴う脳炎後てんかん患者4名は全例部分てんかんで、主たる精神症状は、興奮、衝動行為、行動異常、幻聴だった。

### 【てんかん精神病と抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】

対象患者23名のうち血清中あるいは髄液中、抗グルタミン酸受容体抗体の抗体価が高値を示したのは3名(13%)(高抗体価群)だ

った。高抗体価群3名と残りの20名(正常抗体価群)の臨床特徴を比較すると、精神病発症から検査時までの期間は、高抗体価群は平均7か月(6か月~9か月)に対し、正常抗体価群は平均7年(1か月~24年)だった。高抗体価群の女性1名では骨盤MRIを施行したが卵巣病変はみられなかった。複数回血清あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体を測定した8名のうち、抗体価が高値を示したのは3名だった。3名のうち1名では精神症状寛解後も血清中の抗体価は高値を示し、1名では精神症状寛解後は血清中の抗体価は高値を示さなくなり、1名では精神症状寛解後も髄液中の抗体価は高値を示したが低下した。

## D. 考察

### 【非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の既往症の検討】

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、Dalmauらの提唱する抗NMDA型グルタミン酸受容体自己抗体陽性脳炎でも、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。NHALEと抗NMDA型グルタミン酸受容体自己抗体陽性脳炎は共通の病態基盤がある可能性が考えられている。NMDA型グルタミン酸受容体に対して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グルタミン酸系機能と精神症状の関連が示唆されている。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。

本研究の結果では、脳炎発病以前に、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名(11%)で精神・神経障害の既往、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名のうち21名(10%)で精神障害の既往がみられた。特に、うつなどの気分障害、アルコールや覚醒剤に対する依存症が多くみられた。気分障害および依存症はいずれも辺縁系の機能障害との関連が示唆されている。NHALE発病以前からみられるこれらの精神障害の既往から、抗グルタミン酸受容体抗体が脳炎発病以前から既にNHALE患者の中樞神経系に何らかの影響を及ぼしている可能性があると考え。傍腫瘍性辺縁系脳炎患者では精神障害関連は5%と非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者の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、および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。

いずれにしても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、抗グルタミン酸受容体抗体が何らかの影響を及ぼしている可能性があると考え。

#### 【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】

抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者および精神症状を伴う脳炎後てんかん患者の精神症状は多彩であった。抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者でアルコール関連の既往、自己免疫疾患の既往がみられた。すでに述べたように、傍腫瘍性辺縁系脳炎患者107名のうち12名(11%)で精神・神経障害の既往がみられ、非傍腫瘍性辺縁系脳炎患者217名のうち21名(10%)で精神障害の既往がみられた。特にアルコールを含めた依存症が8名でみられた。抗グルタミン

酸受容体抗体陽性の精神疾患患者とNHALE患者の間の臨床特徴に共通点がみられ、何らかの共通する機序がある可能性が考えられる。

#### 【てんかん精神病と抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】

これまでの報告では、若年女性の原因不明の初発てんかんにおいて、19名中5名でNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体がみられ、うち4名は精神症状を呈した(Niehusmann P, 2009)。一方、統合失調症、統合失調感情障害患者51名中4名でNMDA型グルタミン酸受容体に対する自己抗体がみられたが、うち2名はてんかん発作を呈した(Tsutsui K, 2012)。

本研究の結果では、てんかん精神病患者23名中3名(13%)で、血清中あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体(GluN2B-NT2抗体、GluN2B-CT抗体、GluN1-NT抗体、GluD2-NT抗体)のいずれかが、対照血清あるいは髄液抗体価の平均+2SD以上の高値を示した。抗体価の高かった患者は発病から検査までの期間が1年以内と短かった。てんかん精神病の一部で急性期から亜急性期において、抗グルタミン酸受容体抗体がその病態に関与している可能性が考えられた。また、複数回血清中あるいは髄液中の抗グルタミン酸受容体抗体を測定し、対照血清あるいは髄液抗体価の平均+2SD以上の高値を示した3名で、うち1名は精神症状寛解後も血清中の抗体価は高値を示し、1名は精神症状寛解後に血清中の抗体価は高値を示さなくなり、1名は精神症状寛解後も髄液中の抗体価は高値を示したが低下した。抗グルタミン酸受容体抗体と精神症状の経時的関連は更なる検討を要する。

#### E. 結論

#### 【非ヘルペス性急性辺縁系脳炎患者の既往症の検討】

NHALE患者に精神・神経障害の既往が多く

みられることから、抗グルタミン酸受容体抗体がNHLE発病以前から既に精神症状の発現に対して何らかの影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

#### 【抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神神経疾患患者の臨床特徴の検討】

抗グルタミン酸受容体抗体陽性の精神疾患患者および精神症状を伴う脳炎後てんかん患者とNHLE患者の臨床的特徴との類似点が見出されたことから、抗グルタミン酸受容体抗体がこれらの患者の精神症状発現に何らかの影響を及ぼしている可能性があると考えられる。

#### 【てんかん精神病患者の抗グルタミン酸受容体抗体の関連の検討】

てんかん精神病患者の一部で抗グルタミン酸抗体の抗体価が高値を示すことから、てんかん精神病の病態にグルタミン酸受容体自己免疫学的が関与している可能性が考えられた。てんかん精神病の精神症状と抗グルタミン酸受容体抗体の継時的関連は更なる検討を要する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Sakakibara E, Nishida T, Sugishita K, Jinde S, Inoue Y, Kasai K. Acute psychosis during the postictal period in a patient with idiopathic generalized epilepsy: postictal psychosis or aggravation of schizophrenia? A case report and review of the literature. *Epilepsy Behav* 24: 373-376, 2012.

##### 2. 学会発表

1. 西田拓司. てんかん外科治療前後の側頭葉てんかん患者の精神医学的側面に関する前方視的研究(第一報); 第48回日本てんかん学会; 2014 Oct2; 東京.

2. 西田拓司. てんかん学習プログラムMOSES; 第56回日本小児神経学会; 2014 May31; 浜松.
3. 西田拓司. てんかんの診断・治療はどのように行われるのか; 第26回日本総合病院精神医学会; 2013 Nov30; 京都.
4. 西田拓司. 患者教育: 患者学習プログラムの実践, 特別企画セッション「てんかん医療と教育: 人材育成と啓発のための提言」; 第47回日本てんかん学会; 2013 Oct12; 北九州.
5. Nishida T. EEG studies in epilepsy-related psychiatric disorders; 11<sup>th</sup> World Congress of Biological Psychiatry; 2013 Jun23; Kyoto.
6. 西田拓司. てんかんの診断; 第109回日本精神神経学会; 2013 May24; 福岡.
7. 西田拓司. 法的問題検討委員会報告: 事例検討とアンケートからみた現行制度の問題点, ワークショップ1「てんかんと運転」; 第46回日本てんかん学会; 2012 Oct11; 東京.
8. 西田拓司. てんかん診療の現状と課題, シンポジウム48「てんかん診療の最前線」; 第108回日本精神神経学会; 2012 May26; 札幌.

##### 3. 書籍の刊行

1. 西田拓司. てんかん. ガイドライン外来診療2014. 日経メディカル開発. 東京: 539-541, 2014.
2. 西田拓司. 分類: 進化する概念. 井上有史監訳. てんかん症候群: 乳幼児・小児・青年期のてんかん学, 第5版. 中山書店, 東京: 2-12, 2014.
3. 西田拓司. 遺伝規定性の焦点てんかん. 井上有史監訳. てんかん症候群: 乳幼児・小児・青年期のてんかん学, 第5

- 版．中山書店，東京：364-378，2014.
4. 西田拓司，荒木剛．てんかん．最新心理学事典．平凡社．東京：543-544，2013.
  5. 西田拓司．脳波検査．現代臨床精神医学改訂第12版．金原出版．東京：136-142，2013.
  6. 西田拓司．てんかん．現代臨床精神医学改訂第12版．金原出版．東京：214-239，2013.
  7. 西田拓司，笠井清登．うつ病および不安障害の薬物治療．高折修二，橋本敬太郎，赤池昭紀，石井邦雄監訳．グッドマン・ギルマン薬理書：薬物治療の基礎と臨床，第12版．廣川書店，東京：495-517，2013.
  8. 西田拓司．新規発病症例の抗てんかん薬選択：成人．プライマリ・ケアのための新規抗てんかん薬マスターブック．診断と治療社．東京：30-39，2012.
- 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