

< Symposium 22-3 > 自己免疫性脳炎の最近の知見

精神科における anti-NMDAR 脳炎：悪性緊張病と非定型精神病と電気治療

神林 崇¹⁾²⁾ 筒井 幸¹⁾ 田中 恵子³⁾ 大森 佑貴¹⁾ 高木 学⁴⁾
面川 真由¹⁾ 森 朱音¹⁾ 草薙 宏明¹⁾ 西野 精治⁵⁾ 清水 徹男¹⁾²⁾

要旨：精神科領域において従来致死性（悪性）緊張病と呼び慣らわしてきた病態の経過が、抗 NMDA 受容体脳炎にきわめて類似していることが指摘された。これ以降、経過中に精神症状を呈する可能性の高い辺縁系脳炎は、精神科においても注目をあびることとなっている。難治性の病態ではある悪性緊張病だが、これまでには電気治療などが試みられて、ある程度の効果がえられていたと考えられる。抗 NMDA 受容体脳炎をはじめとした辺縁系脳炎の存在は、統合失調症患者群の異種性を明らかにしその一部の原因追求のため、重要な端緒になると思われる。本稿では、精神科領域からみた抗 NMDA 受容体脳炎と、その治療的アプローチについて述べる。

（臨床神経 2014;54:1103-1106）

Key words：抗 NMDA 受容体脳炎，悪性緊張病，非定型精神病，修正型電気けいれん療法

はじめに

統合失調症の経過中に意識障害やけいれん発作，不随意運動，血圧の変動などをともなう重篤な身体症状を呈し，致死的な経過をたどる一群があることが従来より知られている。われわれ精神科医はそれらのケースを，致死性緊張病（あるいは悪性緊張病）と呼び慣らわし，加療をおこなっていた¹⁾。

しかし，近年抗 NMDA 受容体脳炎が疾患として確立し^{2)~4)}，その特異的な経過が致死性緊張病にきわめて類似していることが明らかとなり，同脳炎をふくむ辺縁系脳炎は精神科領域においてにわかに注目を集めることとなった⁵⁾⁶⁾。

われわれは，致死性緊張病として加療をおこなっていた症例の中で抗 NMDA 受容体抗体陽性例を発見した。これを契機とし，卵巣腫瘍，あるいはてんかん発作などの既往のある統合失調症患者を精査し，これらの患者群にも抗 NMDA 受容体抗体陽性例が混在していることを指摘した⁵⁾。本稿では，精神科領域からみた抗 NMDA 受容体脳炎と，その治療的アプローチについて述べる。

以下に典型的な脳炎症状をみとめず，抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった 1 例の症例を提示する⁷⁾。

精神症状がメインであった，
抗 NMDA 受容体抗体陽性例の経過

20 代女性

X-7 年抑うつ気分や気分の易変性を生じ，精神科初診と

なった。X-6 年には軽躁状態を生じ躁うつ病の診断で加療をおこなっていたが，寛解となり治療を中断した。

X-1 年抑うつ状態のため A 病院へ入院となった。入院時は重昏迷様の病像を呈していたがその後は被注察感，妄想，思考の混乱，自傷行為を生じた。統合失調症の診断で各種薬剤を使用するも部分寛解をみとめるのみだった。このため X 年当院にて修正型電気けいれん療法（以下 m-ECT と略す）を施行し，寛解にいたった。以降も，定期的に m-ECT をおこなうことで精神症状は安定をえていた。

X+2 年不正出血を生じたことから産婦人科を初診し卵巣腫瘍を指摘された。このため，抗 NMDA 受容体抗体を測定したところ陽性の結果であった（Dalmau 先生に依頼）。腫瘍に関しては産婦人科の指示で経過観察としていたが，腫瘍が増大の傾向を示したため，X+5 年腫瘍摘出術が施行された。これを契機とし m-ECT の間隔を徐々に延長し，最終的に中止とした。切除術施行後に抗 NMDA 受容体抗体は陰性となり，現在は内服加療のみで安定をえている。経過中，明らかなけいれん発作や意識障害，自律神経症状などは確認されなかった。

この症例は，躁うつ病として発症し一度寛解をえている。その後統合失調症の診断基準を満たす症状を呈しており，精神的な視点から見ると非典型的な経過であった。また，継続して定期的に m-ECT を施行することで精神症状の安定がえられていたが，卵巣腫瘍の切除後は抗体が陰性となり同療法が不要となったことから，腫瘍摘出が一定の効果をあげたのではないかと推測している⁷⁾。

上記の症例を端緒とし，われわれは脳炎症状を示さない精

¹⁾ 秋田大学精神科 [〒 010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1]

²⁾ 筑波大学睡眠研究機構

³⁾ 金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究所領域蛋白質制御研究分野／神経内科

⁴⁾ 岡山大学精神科

⁵⁾ スタンフォード大学睡眠研究センター

（受付日：2014 年 5 月 23 日）

Table 1 グループ A : 悪性緊張病との鑑別を要した群 (10 例中 8 例で陽性).

年齢, 性別	診断	精神症状	けいれん発作	脳波所見	治療 (向精神薬以外)	腫瘍	その他
12/F	抗 NMDA 受容体脳炎	不登校, 暴言, 興奮	(-)	低電位で徐波の混入が指摘された	抗生剤, 抗ウイルス薬	成熟のう胞性奇形腫あり, 後日摘出	
18/F	抗 NMDA 受容体脳炎	多弁, 過活動, 奇異行動	強直間代発作	異常なし	ステロイドパルス療法	なし	両側側頭葉内側に若干の高信号域 (FLAIR, T ₂)
23/F	抗 NMDA 受容体脳炎	見当識障害, 幻視, 精神運動興奮	強直間代発作	全般性の徐波	ステロイドパルス療法, 血漿交換	卵巣奇形腫あり後日摘出術施行	
24/M	抗 NMDA 受容体脳炎	カタレプシー, 同語反復, 妄想	強直間代発作	基礎波 11 Hz の α 波, (ステロイドパルス療法後)	ステロイドパルス療法	なし	
26/F	抗 NMDA 受容体脳炎 うたがいの CNS lupus うたがいの	幻視, 妄想, 幻聴	(-)	明らかな徐波や てんかん波みとめず	ステロイドパルス療法, 免疫抑制剤	なし	頭部の不随意運動あり
26/F	抗 NMDA 受容体脳炎	幻視, 幻聴, 反響言語, 空笑	強直間代発作	全般性の徐波	ステロイドパルス療法, 血漿交換	卵巣奇形腫あり脳炎症状経過中に摘出術施行	自律神経症状と低換気, 意識障害を生じ人工換気施行
27/F	抗 NMDA 受容体脳炎	昏迷, カタトニア	非特異的なけいれん	異常なし	m-ECT	精査せず	m-ECT 後に運動失調, 眼振, 失書を指摘された
49/F	抗 NMDA 受容体脳炎, 統合失調症	不安焦燥感の亢進, 食欲低下, 無為	(-)	施行されず	ステロイドパルス療法	精査せず	低換気にて人工換気施行, 意識障害と不随意運動あり MRI にて大脳皮質に高信号域あり
陰性例 59/F, 25/M, 21/M	辺縁系脳炎 うたがいの, 統合失調症	昏迷, カタレプシー, 奇異行動, 被害妄想	強直間代発作 (n = 1)	spike and wave complex (n = 1), diffuse slow alpha wave (n = 2)	m-ECT (n = 2)		感冒様症状 (n = 2)

神経疾患患者における抗 NMDA 受容体抗体陽性例の症例集積とその解析をおこなうこととした。

当院と関連病院における抗 NMDA 受容体抗体陽性例

対象は、2005 年 1 月 1 日から 2013 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 147 人であり、年齢は 12 歳から 72 歳にわたる。具体的な内訳として、①悪性(致死性)緊張病、あるいは悪性症候群として治療がおこなわれたケース、②経過中けいれんを生じた統合失調症、③非定型な経過をたどった統合失調症あるいは躁うつ病、④卵巣腫瘍の既往があるもの、⑤精神症状をとともなう睡眠障害などが選ばれた。抗体測定は、3 例を Pennsylvania 大学の Dalmau 教授に、それ以外のケースに関しては金沢医科大学の田中教授に依頼した。147 例中合計 20 例が抗 NMDA 受容体抗体陽性であり、これを 3 群に分類し比較検討をおこなった。

典型的な辺縁系脳炎の経過をたどり、悪性緊張病との鑑別を要した 10 例中 8 例をグループ A として分類した (Table 1)。統合失調症をはじめとする神経疾患として加療されていた群 120 例中 8 例が同受容体抗体陽性であり、これをグループ B として分類した (Table 2)。最後に、精神症状をとともなう睡眠障害群をグループ C とした。この群にはナルコレプシーと反復性過眠症 (KLS) がふくまれており、17 例中 4 例が陽性であった。

精神症状を主とする群の特徴

われわれが経験したグループ B 群の特徴として、①発病が

急激であり、多くは位相性ないしは周期性の経過を示し予後は良い、②病像は意識、情動、精神運動性障害が主であり、また幻覚は感覚性がいちじるしく、妄想も浮動的、非系統的でいずれも人格とは異質なものが多く、③病前性格は少なくとも定型統合失調症者のそれとはことなり、感情疎通性が保たれている、④発病に際して、精神的あるいは身体的動機がみとめられることが多い、⑤比較的若年の女性に多いなど、満田の提唱した非定型精神病の病像に類似したケースが多くみとめられた⁸⁾。また、治療の手段としては薬物抵抗性であったため、唯一の手段として m-ECT が奏功したものが多かった⁵⁾。

精神科領域にて、これまで悪性緊張病や非定型精神病として加療がおこなわれた可能性の高い抗 NMDA 受容体脳炎をどのように治療してきたかは興味を持たれるところである。元来両疾患に対しては m-ECT が有効であるとされていた。脳炎に m-ECT は相対禁忌であるが、最近では抗 NMDA 受容体脳炎に随伴する精神症状に m-ECT をおこなった有効例の報告もみられる¹⁰⁾。

精神科医からみた統合失調症と抗 NMDA 受容体脳炎の鑑別点

初診時、幻覚妄想状態で受診した患者を精神症状のみで脳炎と判別することは、われわれの今までの経験上非常に困難をとともなう。このため、頭部画像や髄液検査などの諸検査は必須とした上で船山 (2014) らは、抗 NMDA 受容体脳炎と統合失調症の鑑別点としてとくに、不随意運動や前向き健忘を挙げている。更に統合失調症では一般的でない症状として、

Table 2 グループ B: 精神症状メインの群, 統合失調症や統合失調感情障害と診断された群 (8/120).

年齢, 性別	診断	精神症状	けいれん	脳波所見	治療	腫瘍	その他
26/F	統合失調症	幻聴, 妄想 抑うつ気分, 過活動	(-)	特変なし	抗精神病薬 m-ECT	卵巣嚢腫を指摘され, 手術施行	
30/F	統合失調症	聴覚過敏, 焦燥感	(-)	特変なし	抗精神病薬 抗うつ薬, m-ECT	なし	経過中 口腔ジスキネジアあり
34/F	統合失調感情障害	妄想, 幻聴, 多弁多動, 乱費攻撃性の亢進	複雑部分発作	特変なし	バルプロ酸ナトリウム	卵巣のう腫の再発をくりかえし, 複数回摘出術施行	
52/F	統合失調感情障害	罪業妄想, 被害妄想, 幻聴, 減裂思考, 脱抑制様言動	(-)		抗精神病薬 m-ECT	30歳頃卵巣嚢腫にて手術歴あり	躁鬱病として加療中, 精神病症状もみとめられた
53/F	統合失調症 精神発達遅滞	月経前緊張症 非定型精神病	強直間代発作	特変なし	抗精神病薬 m-ECT	精査せず	
57/F	統合失調症	注釈妄想, 被害関係妄想	(-)		抗精神病薬	精査されず	異常体験に左右され飛び降り企図し, 重篤な多発性の外傷を生じた.
57/F	幻覚妄想状態 躁鬱病	減裂思考, 幻聴, 反響言語	(-)	特変なし	抗精神病薬	精査されず	躁鬱病として20代より加療歴あり, 突然幻覚妄想状態を呈した
60/F	急性一過性 精神病性障害	嫉妬妄想, 幻聴, 興奮	(-)	特変なし	抗精神病薬	52歳頃卵巣嚢腫の手術歴あり	61歳, 内服中断にてふたたび異常体験出現し, 抗精神病薬内服にて急激に症状改善した

120 例中 8 例で陽性であった。

数分から数十分の間に情動が誘因なく変化する一次的情動変化, また生活歴や現病歴から精神科との関連の薄さを感じることも脳炎をうたがう手がかりとして指摘している⁹⁾。

精神症状をともない脳炎がうたがわれるケースに関しては, 今以上に神経内科精神科間の緊密な連携と情報共有が必要であろうと思われた。

おわりに

われわれ精神科医にとって, 統合失調症患者群の異種性を明らかにしその一部の原因追求のため, 抗NMDA受容体脳炎をはじめとした辺縁系脳炎の存在は重要な端緒になると思われる。今後も精神科内で症例を集積し, その差異の比較検討をおこなえればと考えている。

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 船山道隆, 古茶大樹. 遅発緊張病の経過中に死亡した3例. 臨精病理 2009;30:11-17.
- 2) Dalmau J, Titulaer MJ, McCracken L, 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.
- 3) 田中恵子. 自己抗体と神経疾患—病態に関わる抗体の最近の動向—. 臨床神経 2010;50:813-815.
- 4) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. Neurology 2008;70:504-511.
- 5) Tsutsui K, Kanbayashi T, Tanaka K. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. BMC Psychiatry 2012;12:37.
- 6) Steiner J, Walter M, Glanz W, 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.
- 7) 須田秀可, 筒井 幸, 森 朱音ら. 統合失調症の診断で維持 m-ECT を施行していた抗 NMDA 受容体抗体陽性の 1 例. 精神科治療 2011;26:1327-1331.
- 8) Mitsuda H, Fukuda T. Biological Mechanisms of Schizophrenia and Schizophrenia-like Psychoses. Tokyo: Igaku Shoin Company Ltd.; 1974.
- 9) 船山道隆, 加藤元一郎, 三村 將. 抗 NMDA 受容体脳炎と精神疾患の鑑別. 臨神経心理 2013;24:5-10.
- 10) 安藤喜仁, 嶋崎晴雄, 澤田幹雄ら. 緊張病と診断された抗 N-methyl-D-aspartate 受容体脳炎/脳症修正電気痙攣療法が奏効した 18 歳男性例. 神経治療 2012;29:767-771.

Abstract**Anti-NMDA Encephalitis in Psychiatry; Malignant Catatonia, Atypical Psychosis and ECT**

Takashi Kanbayashi, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾, Ko Tsutsui, M.D., Ph.D.¹⁾, Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.³⁾,
Yuki Omori, M.D.¹⁾, Manabu Takaki, M.D., Ph.D.⁴⁾, Mayu Omokawa, M.D.¹⁾, Akane Mori, M.D.¹⁾,
Hiroaki Kusanagi, M.D., Ph.D.¹⁾, Seiji Nishino, M.D., Ph.D.⁵⁾, Tetsuo Shimizu, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾

¹⁾Psychiatry, Akita University Hospital

²⁾International Institute for Integrative Sleep Medicine, Tsukuba University

³⁾Medical Research Institute Division of Molecular Oncology and Virology/Neurology, Kanazawa Medical University

⁴⁾Neuropsychiatry, Okayama University Hospital

⁵⁾Sleep and Circadian Neurobiology Laboratory, Stanford University

The symptoms of malignant (lethal) catatonia has been reported similar to initial symptoms of anti-NMDAR encephalitis. Subsequently, this autoimmune limbic encephalitis has been noticed in many psychiatrists. We have experienced several cases with malignant catatonia having anti-NMDAR antibody without clinical signs of encephalitis. Thereafter, we have also found anti-NMDAR antibody positive patients of young females with acute florid psychiatric symptoms without clinical signs of encephalitis. The features of these patients mirror-those of “Atypical psychosis” proposed by Mitsuda in Japan, a notion derived from “Cycloid psychosis” conceptualized by German psychiatrist, Leonhard. Both cycloid and atypical psychosis have coinciding features of acute onset, emotional disturbances, psychomotor disturbances, alternations of consciousness, high prevalence in women and oriented premorbid personality. Both malignant catatonia and atypical psychosis have been known to be effectively treated with modified electroconvulsion therapy (m-ECT). Our 5 cases with anti-NMDAR antibody, m-ECT treatments were effective. Infectious encephalitis is contra indication of m-ECT, but this autoimmune encephalitis would be careful indication. Schizophrenia is a common, heterogeneous, and complex disorder with unknown etiology. There is established evidence of NMDAR hypofunction as a central component of the functional disconnectivity; this is one of the most accepted models for schizophrenia. Moreover, autoimmune mechanisms have been proposed to be involved, at least in subgroups of schizophrenia patients. Further research of anti-NMDAR antibody and encephalitis would be important clues for the investigation of schizophrenia, catatonia and atypical psychosis.

(Clin Neurol 2014;54:1103-1106)

Key words: anti-NMDA receptor encephalitis, malignant catatonia, atypical psychosis, m-ECT
