



精神科領域における自己免疫性脳炎

筒井 幸^{1,2,3)}，大森 佑貴⁴⁾，神林 崇^{5,6)}，加藤 倫紀¹⁾，嵯峨 佑史¹⁾，
三島 和夫³⁾，清水 徹男⁷⁾，加藤 征夫¹⁾，田中 恵子⁸⁾

2000年代より、神経細胞表面抗原などに対する自己抗体と、これに関連する脳炎/脳症が次々と発見され、神経免疫学領域は短期間のうちに新しい知見を重ねることとなった。現在、抗 NMDAR 抗体や抗 LGI1 抗体などを代表として約 20 種類が挙げられるが、これらの自己抗体は脳炎/脳症や脱髄性疾患のみならず多彩な病態に関与していることが判明している。精神科領域においては鑑別すべき重要な症状や病態として、精神症状や行動障害、認知機能障害、けいれん、睡眠障害などが挙げられる。自己免疫性脳炎/脳症は、早期診断を行い免疫療法を含む適切な治療が導入された場合、良好な予後が期待できるため、既知の疾患の除外と精査を確実に行う必要がある。しかし、臨床の現場において自己免疫性脳炎疑いのケースが発生した際、検査や診断などさまざまに考慮すべきことが多く、所属する施設によっては施行可能な検査に制限が生じる場合もある。髄液検査などが困難な場合は、自己免疫性脳炎/脳症は脳波異常を呈する頻度が高いことより、脳波検査により徐波やてんかん波の有無の確認を行いたい。一部のケースでは初期の脳波で異常を呈さないこともあるため、疑い例に関しては精神症状や身体症状の細やかな観察を行い状態像が変化した際など、複数回の施行が望ましい。施行可能な施設においては、抗体測定用に免疫療法導入前かつ急性期の血清と髄液をペアとして採取・保管することが推奨される。自己免疫性脳炎と精神症状の関連性は周知されるようになったものの、初発の精神疾患との鑑別が困難で精神科受診となることも依然珍しくはない。疑い例は、各施設でできるかぎりの検査を速やかに行いつつ、適切なコンサルテーションに結びつける必要がある。

索引用語

抗 NMDAR 脳炎，睡眠障害，自己免疫性脳炎

はじめに

自己免疫性脳炎（autoimmune encephalitis：AE）は各

自己抗体によって異なる、非常に幅広い症状を呈することが知られている。現在、神経細胞表面抗原などに対する抗体介在性の CNS 疾患はおよそ 20 種類が挙げられるが¹⁰⁾、脳神経内科領域においてこれらの自己抗体は脳炎/脳症や

著者所属：1) 特定医療法人祐愛会加藤病院精神科 2) 平鹿総合病院心療センター 3) 秋田大学大学院医学系研究科医学専攻病態制御医学系精神科学講座 4) 東京都健康長寿医療センター精神科 5) 茨城県立こころの医療センター 6) 筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 7) 医療法人三愛会介護老人保健施設悠久荘 8) 新潟大学脳研究所モデル動物開発分野

編 注：本特集は第 118 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに神林崇（筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構，茨城県立こころの医療センター）を代表として企画された。

doi：10.57369/pnj.24-022

表 1 自己免疫性脳炎と主な特徴

抗体 主たる IgG クラス	主たる症候群	精神科領域で重要な症状	腫瘍の頻度、腫瘍の種類	検査所見
NMDAR IgG1	精神病症状、けいれん、口部や顔面のジスキネジア、ジストニア肢位、意識レベル低下、低換気、自律神経症状	精神病症状、気分症状、不安症状、認知機能障害、言語障害、睡眠障害	年齢、性別により異なる：女性で18～45歳の60%程度は奇形腫を伴う 奇形腫の関連性は性別年齢に依存	MRI：70～80%は正常～非特異的变化 CSF：80%が異常あり EEG：90%が異常あり
LG1 IgG4 IgG1	辺縁系脳炎、FBDS、低ナトリウム血症	認知機能障害、人格変化、精神症状、睡眠障害	<10%（胸腺腫）	MRI：50～75%異常あり CSF：～35%異常あり EEG：～50%異常あり
CASPR2 IgG4 IgG1	辺縁系脳炎、Morvan 症候群、ニューロミオトニア、けいれん	認知機能障害、睡眠障害、精神症状	全症例の20%位に胸腺腫、Morvan 症候群を伴う場合頻度が上がる（～40%）	MRI：～30%側頭葉内側の高信号 CSF：～30%異常あり EEG：～70%異常あり
GABA _A R IgG1	頻回のけいれんとけいれん重積を伴う脳炎	認知機能障害、行動障害、人格変化、不安、抑うつ症状、幻覚、カタトニア	～30%（主に胸腺腫）	MRI：>80%異常あり CSF：25～50%で細胞増多±OCBと蛋白上昇 EEG：>80%異常あり
GABA _B R IgG1	早期からの顕著なけいれんを伴う辺縁系脳炎	認知機能障害、行動障害、精神病症状、幻覚	50～60%（主に肺小細胞癌）	MRI：～70%異常あり CSF：～80%細胞増多 EEG：～75%で異常あり
AMPA IgG1	辺縁系脳炎	認知機能障害、精神症状（行動障害、興奮、気分症状、精神病症状）、錯乱	60～70%（胸腺腫、肺小細胞癌、乳癌）	MRI：～85%異常あり CSF：～70%異常あり EEG：～45%で異常あり

OCB：オリゴクローナルバンド

（文献 6, 10, 14, 24, 37, 38, 44 を参照し作成）

脱髄性疾患をはじめとし、自律神経症状、運動障害、ウイルス性脳炎後の AE など多種の病態に関与することが明らかとなった。精神科領域においては、精神病症状や気分症状、行動障害、急速進行性の認知機能低下、けいれん、睡眠障害などが鑑別すべき重要な症状や病態として挙げられる。AE は早期診断を行い強力な免疫療法を、また、腫瘍を伴う場合はその治療を行うことで良好な生命予後を得られることが多い。精神症状などで発症するケースに関しては、精神科医がかかわる場合も多く、脳神経内科へのコンサルテーションなど、適切な受療に結びつける必要がある。

本稿では、精神科領域でとくに重要と思われる自己抗体に関するレビューと、AE と睡眠障害について主に論ずる。

1. 自己免疫性脳炎の特徴と 精神科領域における重要な自己抗体

多くの AE には、(i) 薬理学や遺伝子学的な抗原変化により生じる症状に、臨床的な表現型が類似しやすい、(ii) 重篤な症状を呈するが可逆的であることが多い、(iii) 抗

体はシナプスの可塑性や伝達に関与する蛋白、あるいは受容体の細胞外エピトープと反応する、(iv) 抗体は直接的に受容体やシナプス蛋白の構造や機能変化を生じさせるなどの共通点がある¹⁰⁾。また、抗体による機能的な異常を呈するメカニズムは、IgG のサブクラスにも依存していることが指摘されている¹⁰⁾。例えば抗 *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体に代表される IgG1 抗体は標的抗原を架橋して受容体を内在化することで、抗 leucine-rich glioma-inactivated protein 1 (LG1) 抗体に代表される IgG4 抗体は蛋白間の相互作用を変化させることで、機能的な異常を呈する。

以下に、精神科臨床において特に重要と思われる自己抗体と呈する症候群、症状を挙げる（表 1）。

1. 抗 NMDAR 抗体

2007 年、Dalmau, J.らにより確立された、自己免疫性脳炎を生じる代表的な抗体である⁹⁾。典型的には若年女性に多く、発症の中央値 21 歳で男女比は 1:4、腫瘍を伴う場合卵巣奇形腫の合併率が高く、奇形腫との関連性は年齢と

性別に明瞭に依存する³⁷⁾。感冒様症状や胃腸炎症状を前駆症状として呈し、その後幻覚や妄想、気分症状、脱抑制などの著しい精神症状を呈するが、精神病エピソードの前に不安症状や抑うつ症状を認めることもある³⁶⁾。病期が進行すると、けいれんや意識障害に加え、脈拍や血圧の著しい変動や流涎などのさまざまな自律神経症状、顔面・口舌や四肢の不随意運動を生じる。その特異的な症状や経過より、特に悪性緊張病（あるいは致死性緊張病）との相同性が当初は注目された。その後、気分症状や言語障害、認知機能障害などの出現頻度が高いことも判明しており²⁴⁾、初発の統合失調症や双極性感情障害などとの鑑別が重要となる疾患である。MRIを含めた一般的な諸検査で大幅な異常を指摘されないことがままたり³⁷⁾、従来の器質性障害の概念にとらわれ過ぎると見逃す可能性がある。

2016年には、Graus, F.らが本疾患の診断基準を提唱しており¹⁷⁾、他の疾患が除外でき、(a) 精神・行動障害あるいは認知機能障害、(b) 言語障害、(c) けいれん、(d) 不随意運動、ジスキネジア、筋強剛、姿勢異常、(e) 意識レベル低下、(f) 自律神経障害あるいは中枢性の低換気、いずれか1つ以上の症状を呈し、かつ抗NMDAR抗体を髄液より検出することで診断確定に至る（血清のみしか得られない場合は種類を変えた、追加の検査を要する）。

最近発表された抗NMDAR脳炎18例における睡眠障害の研究では、精神症状に関しても詳細な言及があり³⁰⁾、半数の9例が発症時精神疾患と診断されており、うち6例がF4圏内（4例が不安症、2例が解離あるいは身体症状症）と判断されていた。なお、18例中4割弱の7例は精神科入院から治療が開始されており、存在は周知されているものの確定診断に至るまでに臨床の現場を悩ませることは変わらないようである。

疑い例に関しては、精神症状や身体症状の細やかな観察を行い、その変化や動揺には持続的な注意が必要である。免疫療法に加え、腫瘍合併例は腫瘍切除を行うことで良好な予後を得られるが、ケースにより回復は緩徐で月単位～年単位を要し、精神症状や認知機能障害が残遺する場合もある²⁹⁾。

日本人の抗NMDAR脳炎患者の追跡調査では、生命予後は良好ながら、病前のレベルと変わらぬ復学や復職を果たしたのは6割程度という報告がある²⁰⁾。診断・治療導入の遅れは予後不良と関連しており、発症初期に介入することが多い精神科医の果たす役割はきわめて重要と言える。

2. 抗LGI1抗体、抗CASPR2抗体

電位依存性カリウムチャンネル（voltage-gated potassium channel：VGKC）に対する自己抗体をもつ辺縁系脳炎が2004年に報告され⁴⁰⁾、当初はVGKCを直接的なターゲットとしていると考えられていた。その後の詳細な研究により、VGKCと複合体を形成する種々の蛋白が抗原であることが判明し、具体的にはVGKCの構成蛋白であるLGI1とcontactin-associated protein 2（CASPR2）であることが明らかとなった。これに伴い、各々の自己抗体に伴う臨床的な特性の把握が進んだ。各々頻度の低い自己抗体でありながら、ダブルポジティブを呈する頻度が予測される発生率より高いこともあり、現在は各抗体陽性例の臨床像に違いはあるものの、連続した疾患スペクトラム上にあると推察する研究もある⁶⁾。

Gadoth, A.らが2017年に発表した抗LGI1抗体 and/or 抗CASPR2抗体陽性256例（LGI1陽性：196例、CASPR2陽性：51例、9例がダブルポジティブ）の報告¹⁴⁾では、けいれん、認知機能障害、人格変化、睡眠障害が抗LGI1抗体あるいは抗CASPR2抗体いずれかの陽性例3割以上に認められる症状であった。

1) 抗LGI1抗体

抗LGI1抗体陽性例は、典型的には中高年発症（発症年齢の中央値64歳）でやや男性例が多く（男女比2：1）、辺縁系脳炎との関連性が高い。前出の報告¹⁴⁾によれば、種類を問わずけいれんを生じる頻度が最も高く、80%で指摘されており、ほか認知機能障害は70%、人格変化35%、精神症状（抑うつ症状、幻覚、パノイア、不安を含めている）55%、睡眠障害48%の内訳となっている。

本抗体においてはfaciobrachial dystonic seizure（FBDS）が、特徴的かつ特異的である。一側の顔面と上肢・下肢に同期して生じる数秒程度の不随意運動であり、1日に十数回から時に100回以上の頻度で生じるが、軽微な症状のため見逃される場合もある。FBDSを生じる場合は、MRI上は基底核病変を伴う⁶⁾。また、低ナトリウム血症を生じることもしばしば指摘されている¹⁴⁾。

腫瘍を伴う頻度は10%を超えず、合併する場合はそのほとんどが胸腺腫である¹⁰⁾。MRI上は側頭葉内側の異常信号を伴うことが多いが、非特異的な変化や正常例もあり注意が必要である^{6,14)}。急性～亜急性に進行する認知機能障害や抗てんかん薬に反応の乏しい難治のてんかん初発例、原因不明の抗利尿ホルモン不適分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）

などに関しては本疾患が鑑別に上がる可能性がある。

2) 抗 CASPR2 抗体

抗 CASPR2 抗体は男性例が多く（男女比 9 : 1）、Morvan 症候群との関連性が指摘されている¹³⁾。Issacs 症候群は末梢神経の過興奮由来のニューロミオトニアと呼ばれる持続的な筋活動の亢進が特徴で、このほか、睡眠時も持続する四肢や体幹のけいれん、神経性の疼痛や感覚異常などの末梢神経症状、中枢神経症状として不眠などを生じる。Morvan 症候群はこれらの末梢神経症状に加え、自律神経症状や中枢神経症状として著明な不眠、錯乱を生じ、しばしば昼夜を問わない幻視を呈する。前述の Gadoth らによれば、抗 CASPR2 陽性例の精神科関連症状としてはけいれん（49%）、認知機能障害（39%）、精神症状（13%）、睡眠障害（33%）などが指摘されている。精神科領域では過去に本邦で、胸腺腫を伴う重症筋無力症の経過中、著しい精神症状や認知機能障害を呈した 3 症例が報告されているが、これらの症状に加え自律神経症状を呈した症例は本抗体あるいは抗 LGII 抗体の関連性が疑われる³¹⁾。

3. 抗 GABA_AR 抗体、GABA_BR 抗体

Gamma-aminobutyric acid A (GABA_A) 受容体、gamma-aminobutyric acid B (GABA_B) 受容体のそれぞれに対する特異的な自己抗体と関連する脳炎も報告されており、現時点では抗 GABA_BR 脳炎の報告数が多い。Ronchi, N. R. らによる抗 GABA_AR 脳炎 (N=37) と抗 GABA_BR (N=116) 脳炎の比較検討研究³³⁾によると、双方いずれも、主たる症状としてけいれんの頻度が顕著であり 90% 程度に及び、重積に至る可能性が高い。認知機能障害は、抗 GABA_BR 脳炎でより高頻度で (93% vs 61%)、記憶、実行機能、注意障害への影響が大きかった。失語、緘黙などの言語障害は抗 GABA_AR 脳炎では 21% (8/39)、抗 GABA_BR 脳炎では 2% (2/115) で指摘された。

抗 GABA_AR 脳炎は、性差は目立たず、乳幼児～老年期まで幅広い年齢層で生じ（中央値 47 歳：2.5 ヶ月～88 歳）、MRI 上は皮質下～皮質下白質にかけて生じる多巣性の T2/FLAIR 高信号病変が特徴的である¹⁸⁾。Guo, C. Y. らのレビューによれば発症時は精神症状を呈する頻度も高く (36%)、行動障害 and/or 人格変化、不安、抑うつ症状などが含まれており、そのほかに幻覚、カタトニア症状なども指摘されている¹⁸⁾。3 分の 1 程度の症例で腫瘍が関連し、最も多いのは胸腺腫だった。

一方、抗 GABA_BR 脳炎は抗 GABA_AR 脳炎に比較する

と平均 57.4 歳³³⁾～中央値 66 歳³⁸⁾ と高齢発症で、MRI 上両側あるいは一側性の側頭葉内側の T2/FLAIR 高信号を呈し臨床症候群としては辺縁系脳炎の頻度が高い。van Coevorden-Hameete, M. H. らのレビュー³⁸⁾では、経過中にほとんどの症例 (31/32) で認知障害あるいは行動障害を生じており、精神病症状や幻覚の頻度は 32% と報告されている。少数ではあるが、急速進行性の認知症を呈しクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) が疑われたケースも 4 例指摘されている。抗 GABA_BR 脳炎は 50～60% 程度に腫瘍を合併し、主には肺小細胞癌 (small cell lung cancer : SCLC) を伴っていた。

4. 抗 AMPAR 抗体

抗 alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor (AMPA) 抗体脳炎は、2009 年に Lai, M. らによって報告された²⁵⁾。前述の自己抗体に比較してさらに稀な疾患ではあるが、辺縁系脳炎をはじめとした多様な症状を呈する。システマティックレビュー (N=66)⁴⁴⁾によれば亜急性～急性発症の経過をたどり、発症年齢の中央値は 57 歳で男女比は 1 : 2 程度である。脳炎症状として最も一般的なのが認知機能障害 (54/66) であり、ついで精神症状 (53/66 : 多い順に行動障害、興奮、気分症状、精神病症状)、意識レベルの動揺 (51/66)、錯乱 (45/66) などが続き、けいれんは 19/66 のケースで指摘されている。MRI は施行された 65 例中 49 例が異常を呈し、一側性～両側性の側頭葉病変が主であったが、発症当初に施行された脳波は 53 例中 20 例 (約 38%) が正常であった。髄液は半数以上で細胞増多を指摘されており、腫瘍合併は 60% ほどで胸腺腫が最多だが、60 歳以下のケースが多かった。ほか、SCLC や乳癌などの合併が指摘されている。

II. 自己免疫性脳炎と睡眠障害

睡眠障害もまた AE において高頻度に指摘される症状であり、睡眠障害国際分類 (International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed : ICSD-3)³⁾におけるほぼすべての領域の睡眠障害を生じうることが判明している^{12,30)}。しかも自己抗体の種類によっては同時期に複数の睡眠障害を呈したり、病期により異なる睡眠障害を生じうる。緊急性の高い身体症状への対応が優先され過小評価されたり見逃されることも多いが、睡眠障害に対する早期からの適切な評価やマネジメントは、予後に影響を与えることがわかつ

表 2 自己抗体と特徴的な睡眠障害

抗体	主たる睡眠障害や症候群
NMDAR	急性期：不眠，中枢性低換気 回復期：過眠 回復期の経過中：錯乱性覚醒，睡眠関連摂食障害
LGI1	不眠，RBD，dream-enacting behaviors，悪夢
CASPR2	不眠，Morvan 症候群，RBD，agrypnia excitata
IgLON5	不眠，睡眠時随伴症，RBD，閉塞性睡眠時呼吸障害，過眠，喘鳴，周期性四肢運動障害，喉頭閉塞，呼吸不全
AQP4	症候性ナルコレプシー
Ma2	症候性ナルコレプシー，RBD，睡眠時無呼吸

(文献 4, 5, 8, 11, 12, 15, 21, 23, 26, 28, 30, 35, 39 を参照し作成)

ている³⁰⁾。睡眠障害が AE の主訴となることは稀であるが，自己抗体の種類によっては特徴的な睡眠障害や検査所見が診断につながることもある。以下に，特に精神科領域で重要と思われる自己抗体とこれに伴う睡眠障害を挙げる(表 2)。

1. 抗 NMDAR 抗体

抗 NMDAR 脳炎は，不眠，過眠，昼夜逆転など，さまざまな睡眠障害が病期により異なる症状を呈する^{2,7,19)}。Ariño, H.ら⁴⁾によれば，急性期においては日中の過度の眠気 (excessive daytime sleepiness : EDS) を伴わない著明な不眠が数日～数週続き，病期が進行し，身体症状が増悪すると中枢性の低換気を合併する。回復期には非周期性ではあるが，過眠，過食，性欲亢進，児戯的行動など Klein-Levin 症候群に類似の症状を呈する。同時期においてはさらに，睡眠時随伴症 (パラソムニア) の既往のない者でも 3 分の 1 のケースに錯乱性覚醒 (confusional arousal) が指摘され，コントロール群と比較して長時間かつ頻回のエピソードを伴っていることが報告された。

2. 抗 LGI1 抗体，抗 CASPR2 抗体

抗 LGI1 抗体陽性辺縁系脳炎の睡眠障害は不眠が多く，稀に Morvan 症候群を呈する場合がある。不眠は時に重篤となり，病初期に出現し EDS を伴うことがあるが，初発症状となることは稀である。また，レム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder : RBD) も急性期にしばしばみとめられる^{5,28,30,38)}。Morvan 症候群では 80% 程度に抗 CASPR2 抗体陽性が指摘され²²⁾，不眠は発症初期に 90% の頻度で認められる。一部のケースは agrypnia excitata³²⁾

と呼ばれる，致死性家族性不眠症，振戦せん妄，Morvan 症候群に共通する，重度の不眠と自律神経系・運動神経系の過活動を特徴とする複雑な臨床症候群を呈する。

3. 抗 IgLON5 抗体

抗 IgLON5 抗体関連疾患は 2014 年に最初の報告がなされた³⁵⁾。多くは慢性進行性の病態であり，球麻痺，末梢神経障害，進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核症候群様の症状などのさまざまな神経症状に加え，複雑で多彩な睡眠障害を生じ，同時期に複数領域にまたがることもある。睡眠関連呼吸障害としては閉塞性睡眠時無呼吸障害 and/or 睡眠関連喘鳴や睡眠時随伴症の頻度が高い^{15,21,30,35)}。睡眠時随伴症は発語や運動を伴い，非定型のノンレム関連睡眠時随伴症 and/or RBD の形をとることが多い。また，不眠や過眠もしばしば生じ，重篤な症状を呈する場合がある。周期性四肢運動障害もみられ，典型例よりも間欠期の時間が短いことが特徴である^{15,21,30,35)}。対症療法や免疫療法施行後も，睡眠構築の異常が年単位で続くことがあり，睡眠中の突然死の報告もある^{21,30,35)}。本抗体陽性例における睡眠障害の評価と治療的介入は，生命予後に影響を与える。

4. 抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体

視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) は，視神経や脊髄，脳幹などに炎症をきたす中枢性の自己免疫疾患である。視神経脊髄型多発性硬化症との異同性が議論されたが，抗 AQP4 抗体が関与し，補体介在性にアストロサイトへの障害を生じることが判明し，現在は多発性硬化症とは区別されている²⁷⁾。症候性ナルコレプシーは NMOSD の診断基準にも含まれてお

表3 自己免疫性脳炎診断のための検査チェックリスト

血液検査（入院時一般検査に追加する項目）
・自己抗体：抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗リン脂質抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗 ARS 抗体、抗 GAD 抗体、抗 TPO 抗体、抗サイログロブリン抗体、TRAb 定量
・免疫学的検査：IgG、IgM、IgE、C3、C4、血清補体価
・腫瘍マーカー：CEA、CA19-9、CA125、ProGRP、NSE、SCC
・抗体測定用血液（EDTA スピッツ 2～3 本）
髄液検査
・髄液一般検査、ヘルペスウイルス（PCR）、オリゴクローナルバンド、IgG index
・抗体測定用（500 μ ～1000 μ 程度に分注）
脳波検査
頭部 MRI
脳血流 SPECT
胸部～骨盤単純・造影 CT、必要に応じ婦人科相談、あるいは泌尿器科相談（精巣/卵巣腫瘍が疑われる場合）
抗体検査
・抗 NMDAR 抗体、抗 LGI1 抗体、抗 CASPR2 抗体、古典的抗神経抗体、抗 NAE 抗体などケースの経過、症状に応じて
ケースに応じ適宜、取捨選択を行う（甲状腺機能やビタミン類などは入院時一般検査に含む）。

り⁴²⁾、両側視床下部や第三脳室周囲の MRI 所見を伴う。著明な EDS を生じ、反復睡眠潜時検査（multiple sleep latency test：MSLT）による睡眠潜時の短縮や髄液中のオレキシン濃度低下などのナルコレプシー診断基準を満たす。しかし、情動脱力発作（カタプレキシー）は基本的に伴わず、入眠時幻覚や睡眠麻痺の頻度も低いという特徴がある²³⁾。免疫療法は MRI 所見や髄液オレキシン値の改善をもたらし、これに伴いナルコレプシー症状も改善を得られることが多い²³⁾。

5. 抗 Ma2 抗体

抗 Ma2 抗体は、細胞内抗原に対する抗体であり、精巣腫瘍を伴い、若い男性に比較的多く認められ、辺縁系や間脳、脳幹の病変部位を複数組み合わせた症状を呈しやすい⁸⁾。なかでも視床下部病変を生じた場合、症候性ナルコレプシーによる亜急性～急性の過眠症状を呈することがある。また、ナルコレプシーの診断基準を満たしたうえに睡眠時無呼吸や RBD を併存した症例報告が複数あり^{1,11,26)}、抗 Ma2 抗体陽性例はナルコレプシーのみならず、他の睡眠障害の合併も考慮すべきである。

III. 実際の臨床で自己免疫性脳炎を疑われるケースへの対応

実際の臨床の場面において AE が疑われるケースが発生

した際、不穏興奮が著しい場合の検査の困難さ、精神症状のマネジメント、コンサルテーションのタイミングなど、対応に苦慮する場面は多い。ひとまずは既知の疾患として、感染性脳炎、膠原病などの自己免疫性疾患、代謝性疾患、ビタミン欠乏症などの除外は確実に行わなければならない（表3、入院時一般検査に追加する項目を参照）。所属する施設により施行可能な検査に大きな幅があると思われるが、精神科専門病院でも脳波検査が可能な施設は比較的多く、AE は脳波異常を呈する割合も高いことより^{16,43)}、髄液検査などが困難な場合はひとまず脳波検査を行い、最低限徐波やてんかん波の混入の有無を確認する必要がある。なお、自己抗体によっては発症時の脳波で異常波が指摘されない場合もあり^{6,14)}、AE が疑わしいケースに関しては状態像が変化した際や病期を変えての複数回施行が望ましいものと思われる。

除外診断を行い、AE の可能性が高まった場合、さらなる精査を要する。検査チェックリスト（表3）などを参考に、臨床症状より可能性が高いと思われる抗体、腫瘍精査などを行っていくこととなる。

免疫療法開始後は、抗体産生が抑制されたり抗体そのものが除去され、正確な結果が反映されない可能性があり、血清や髄液はペアとして免疫療法前の急性期での採取と保存が推奨される。自己抗体の種類により抗体測定に適切な検体の種類は異なることもあり（例：抗 NMDAR 抗体は血清のみによる結果は基本的に信頼されず、反対に抗

表 4 抗体測定により妥当な検体

抗体	抗体測定により妥当な検体
NMDAR	髄液
LGI1	血清
CASPR2	血清
GABA _A R	血清あるいは髄液
GABA _B R	髄液
AMPA	髄液
IgLON5	血清
Hu, Ri, Ma2 など古典的神経抗体	血清

原則は、急性期かつ免疫療法前の髄液と血清双方をペアで採取。
(文献 34 より引用)

LGI1 抗体や抗 CASPR2 抗体の髄液を用いた検出率は 50%程度で血清からの精査が推奨される)⁴¹⁾、一方のみの検体採取では不十分となるリスクもはらむ (表 4)。AE は病期が数日単位で急激に進行し身体症状が重篤化したり、けいれん重積を生じ、ICU にての管理を要する場合もあり、脳神経内科をはじめとした身体科との共働は欠かせない。

おわりに

近年の神経免疫学の研究発展に伴い、さまざまな種類の抗体介在性自己免疫性脳炎が発見された。特に辺縁系を主座として障害を生じる自己抗体は、精神症状やけいれん、認知機能障害を症状として生じやすいことより、その存在がクローズアップされることとなった。それらの多くは髄液や頭部画像所見で異常を指摘でき、脳神経内科疾患であることが明瞭であるが、一部は検査上著明な異常を呈さないものもある。また、最近では受診のハードルが下がっており、身体精査が行われないまま精神科受診が最初の受療という場合も少なくない。抗体介在性の自己免疫性脳炎は早期診断と免疫療法導入により良好な予後を得られる場合が多く、適切なコンサルテーションを含む総合的な判断を要することもあり、われわれ精神科医の手腕が問われることとなる。

本稿の内容は、第 118 回日本精神神経学会総会にて発表した内容に一部変更および修正を加えたものである

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Adams, C., Mckeon, A., Silber, M. H., et al. : Narcolepsy, REM sleep behavior disorder, and supranuclear gaze palsy associated with Ma1 and Ma2 antibodies and tonsillar carcinoma. Arch Neurol, 68 (4) ; 521-524, 2011
- 2) Al-Diwani, A., Handel, A., Townsend, L., et al. : The psychopathology of NMDAR-antibody encephalitis in adults : a systematic review and phenotypic analysis of individual patient data. Lancet Psychiatry, 6 (3) ; 235-246, 2019
- 3) American Academy of Sleep Medicine : International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien, 2014
- 4) Ariño, H., Armangué, T., Petit-Pedrol, M., et al. : Anti-LGI1-associated cognitive impairment : Presentation and long-term outcome. Neurology, 87 (8) ; 759-765, 2016
- 5) Ariño, H., Muñoz-Lopetegi, A., Martínez-Hernandez, E., et al. : Sleep disorders in anti-NMDAR encephalitis. Neurology, 95 (6) ; e671-684, 2020
- 6) Binks, S. N. M., Klein, C. J., Waters, P., et al. : LGI1, CASPR2 and related antibodies : a molecular evolution of the phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 89 (5) ; 526-534, 2018
- 7) Blattner, M. S., de Bruin, G. S., Bucelli, R. C., et al. : Sleep disturbances are common in patients with autoimmune encephalitis. J Neurol, 266 (4) ; 1007-1015, 2019
- 8) Dalmau, J., Graus, F., Villarejo, A., et al. : Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. Brain, 127 (Pt 8) ; 1831-1844, 2004
- 9) Dalmau, J., Tüzün, E., Wu, H. Y., et al. : Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. Ann Neurol, 61 (1) ; 25-36, 2007
- 10) Dalmau, J., Graus, F. : Antibody-mediated neuropsychiatric disorders. J Allergy Clin Immunol, 149 (1) ; 37-40, 2022
- 11) Dauvilliers, Y., Bauer, J., Rigau, V., et al. : Hypothalamic immunopathology in anti-Ma-associated diencephalitis with narcolepsy-cataplexy. JAMA Neurol, 70 (10) ; 1305-1310, 2013
- 12) Devine, M. F., St Louis, E. K. : Sleep disturbances associated with neurological autoimmunity. Neurotherapeutics, 18 (1) ; 181-201, 2021
- 13) Devine, M. F., Feemster, J. C., Lieske, E. A., et al. : Objective sleep profile in LGI1/CASPR2 autoimmunity. Sleep, 45 (2) ; zsab297, 2022
- 14) Gadoth, A., Pittock, S. J., Dubey, D., et al. : Expanded phenotypes and outcomes among 256 LGI1/CASPR2-IgG-positive patients. Ann Neurol, 82 (1) ; 79-92, 2017
- 15) Gaig, C., Graus, F., Compta, Y., et al. : Clinical manifestations of the anti-IgLON5 disease. Neurology, 88 (18) ; 1736-1743, 2017
- 16) Giné Servén, E., Boix Quintana, E., Martínez Ramírez, M., et al. : Cycloid psychosis as a psychiatric expression of anti-NMDAR encephalitis. A systematic review of case reports accomplished with the authors' cooperation. Brain Behav, 11 (2) ; e01980, 2021
- 17) Graus, F., Titulaer, M. J., Balu, R., et al. : A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol, 15 (4) ;

- 391-404, 2016
- 18) Guo, C. Y., Gelfand, J. M., Geschwind, M. D. : Anti-gamma-aminobutyric acid receptor type A encephalitis : a review. *Curr Opin Neurol*, 33 (3) ; 372-380, 2020
 - 19) Gurrera, R. J. : Recognizing psychiatric presentations of anti-NMDA receptor encephalitis in children and adolescents : a synthesis of published reports. *Psychiatry Clin Neurosci*, 73 (5) ; 262-268, 2019
 - 20) Hirose, S., Hara, M., Kamei, S., et al. : Characteristics of clinical relapses and patient-oriented long-term outcomes of patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *J Neurol*, 269 (5) ; 2486-2492, 2022
 - 21) Honorat, J. A., Komorowski, L., Josephs, K. A., et al. : IgLON5 antibody : neurological accompaniments and outcomes in 20 patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 4 (5) ; e385, 2017
 - 22) Irani, S. R., Pettingill, P., Kleopa, K. A., et al. : Morvan syndrome : clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*, 72 (2) ; 241-255, 2012
 - 23) Kanbayashi, T., Shimohata, T., Nakashima, I., et al. : Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis : new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol*, 66 (12) ; 1563-1566, 2009
 - 24) Kruse, J. L., Lapid, M. I., Lennon, V. A., et al. : Psychiatric autoimmunity : N-Methyl-D-aspartate receptor IgG and beyond. *Psychosomatics*, 56 (3) ; 227-241, 2015
 - 25) Lai, M., Hughes, E. G., Peng, X., et al. : AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Ann Neurol*, 65 (4) ; 424-434, 2009
 - 26) Landolfi, J. C., Nadkarni, M. : Paraneoplastic limbic encephalitis and possible narcolepsy in a patient with testicular cancer : case study. *Neuro Oncol*, 5 (3) ; 214-216, 2003
 - 27) Lennon, V. A., Wingerchuk, D. M., Kryzer, T. J., et al. : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364 (9451) ; 2106-2112, 2004
 - 28) Li, W., Wu, S., Meng, Q., et al. : Clinical characteristics and short-term prognosis of LGI1 antibody encephalitis : a retrospective case study. *BMC Neurol*, 18 (1) ; 96, 2018
 - 29) McKeon, G. L., Scott, J. G., Spooner, D. M., et al. : Cognitive and social functioning deficits after anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis : an exploratory case series. *J Int Neuropsychol Soc*, 22 (8) ; 828-838, 2016
 - 30) Muñoz-Lopetegui, A., Graus, F., Dalmau, J., et al. : Sleep disorders in autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*, 19 (12) ; 1010-1022, 2020
 - 31) Musha, M., Tanaka, F., Ohuti, M. : Psychoses in three cases with myasthenia gravis and thymoma : proposal of a paraneoplastic autoimmune neuropsychiatric syndrome. *Tohoku J Exp Med*, 169 (4) ; 335-344, 1993
 - 32) Provini, F. : Agrypnia excitata. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 13 (4) ; 341, 2013
 - 33) Ronchi, N. R., Silva, G. D. : Comparison of the clinical syndromes of anti-GABA_A versus anti-GABA_B associated autoimmune encephalitis : a systematic review. *J Neuroimmunol*, 363 ; 577804, 2022
 - 34) Rössling, R., Prüss, H. : SOP : antibody-associated autoimmune encephalitis. *Neurol Res Pract*, 2 ; 1, 2020
 - 35) Sabater, L., Gaig, C., Gelpi, E., et al. : A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5 : a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *Lancet Neurol*, 13 (6) ; 575-586, 2014
 - 36) Titulaer, M. J., McCracken, L., Gabilondo, I., et al. : Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis : an observational cohort study. *Lancet Neurol*, 12 (2) ; 157-165, 2013
 - 37) Uy, C. E., Binks, S., Irani, S. R. : Autoimmune encephalitis : clinical spectrum and management. *Pract Neurol*, 21 (5) ; 412-423, 2021
 - 38) van Coevorden-Hameete, M. H., de Bruijn, M. A. A. M., de Graaff, E., et al. : The expanded clinical spectrum of anti-GABA-ABR encephalitis and added value of KCTD16 autoantibodies. *Brain*, 142 (6) ; 1631-1643, 2019
 - 39) van Sonderen, A., Thijs, R. D., Coenders, E. C., et al. : Anti-LGI1 encephalitis : clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*, 87 (14) ; 1449-1456, 2016
 - 40) Vincent, A., Buckley, C., Schott, J. M., et al. : Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*, 127 (Pt 3) ; 701-712, 2004
 - 41) 渡邊 修 : 抗 VGKC 複合体抗体関連疾患とその病態—抗 LGI1 抗体と抗 Caspr2 抗体の関与—, *脳神経内科*, 96 (3) ; 287-295, 2022
 - 42) Wingerchuk, D. M., Banwell, B., Bennett, J. L., et al. : International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85 (2) ; 177-189, 2015
 - 43) Yeshokumar, A. K., Coughlin, A., Fastman, J., et al. : Seizures in autoimmune encephalitis : a systematic review and quantitative synthesis. *Epilepsia*, 62 (2) ; 397-407, 2021
 - 44) Zhang, T. Y., Cai, M. T., Zheng, Y., et al. : Anti-alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptor encephalitis : a review. *Front Immunol*, 12 ; 652820, 2021

Autoimmune Encephalitis in Psychiatry

Ko TSUTSUI^{1,2,3)}, Yuki OMORI⁴⁾, Takashi KANBAYASHI^{5,6)}, Tomonori KATO¹⁾, Yushi SAGA¹⁾,
Kazuo MISHIMA³⁾, Tetsuo SHIMIZU⁷⁾, Yukio KATO¹⁾, Keiko TANAKA⁸⁾

1) Kato Hospital Department of Psychiatry

2) Hiraka General Hospital Department of Psychiatry

3) Akita University School of Medicine Department of Neuropsychiatry Section of Neuro and Locomotor Science

4) Tokyo Metropolitan Institute for Geriatrics and Gerontology

5) Ibaraki Prefectural Medical Center of Psychiatry

6) International Institute for Integrative Sleep Medicine

7) Yukyuso Geriatric Health Services Facility

8) Department of Animal Model Development, Brain Research Institute, Niigata University

Various autoantibodies against neuronal surface antigens and related encephalitis/encephalopathy have been identified since the 2000s. Currently, about 20 types of autoantibodies, including anti-NMDAR and anti-LGI-1 antibodies, have been found to be involved in various pathological conditions such as encephalitis/encephalopathy and demyelinating diseases. Some important symptoms and syndromes that psychiatrists should identify include psychiatric and behavioral disorders, cognitive dysfunction, seizures, and sleep disorders. Early diagnosis of autoimmune encephalitis/encephalopathy can be expected to have a good prognosis especially if it is followed by prompt administration of immunotherapy. Provided that the psychiatrists diagnosed autoimmune encephalitis/encephalopathy correctly, the patients are transferred to neurology department. Because autoimmune encephalitis/encephalopathy frequently presents with EEG abnormalities, EEG testing should be performed to confirm the presence of slow waves and epileptic discharge. As one of the salient and initial symptoms of autoimmune encephalitis/encephalopathy is psychiatric, which is difficult to differentiate from a first-episode psychiatric disorder, psychiatrists may receive consultations from family doctors. Suspected cases should be promptly referred to appropriate medical care, with as much testing as possible performed at each facility.

Authors' abstract

Keywords

anti-NMDAR encephalitis, sleep disorder, autoimmune encephalitis