

Table 1 The association of antibodies, neurologic symptoms, and tumors in paraneoplastic neurologic syndrome (modified from ref 6 and 11).

Table 2. The clinical features of paraneoplastic limbic encephalitis (modified from ref 22.).

Table 3. Diagnostic criteria for paraneoplastic limbic encephalitis [modified from ref 22.]. The diagnosis of paraneoplastic limbic encephalitis requires neuropathological examination (biopsy or autopsy), or fulfillment of all four criteria.

Table 4. CTL activity against 5 peptides of HuD protein in three patients with anti-Hu syndrome at several effector/target (E/T) ratio [ref 52 with permission]. Patient 1 and 2 had sensory neuropathy, patient 3 had limbic encephalitis. NT: not tested.

Table 1.

antibodies	symptoms or syndrome	malignant tumors
anti-Yo anti-Hu carcinoma	cerebellar ataxia limbic encephalitis, cerebellar ataxia	uterus, ovarium, breast small cell lung
anti-Ri anti-Tr anti-Ma anti-CV2/CRMP-5 carcinoma,	subacute sensory neuropathy opsoclonus, cerebellar ataxia cerebellar ataxia limbic encephalitis cerebellar ataxia, retinal neuropathy	breast Hodgkin's disease testicular carcinoma small cell lung
anti-amphiphysin	stiff-person syndrome	thymoma breast, small cell lung carcinoma
anti-Zic4 carcinoma anti-recoverin carcinoma	cerebellar ataxia visual loss, photophobia,	small cell lung
anti-VGKC carcinoma	photosensitivity neuromyotonia, limbic encephalitis	small cell lung
anti-VGCC carcinoma	Lambert-Eaton myasthenic syndrome cerebellar ataxia	thymoma small cell lung

Table 2.

## 2. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎

日本大学内科学講座神経内科部門助教授 亀井 聡

**key words** non-herpetic encephalitis, prolonged clinical course, anti-glutamate receptor antibody, interleukin, female

### 動 向

1997年に西村らは、若年女性に起こり、強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な5症例を報告<sup>1)</sup>した。その後、このような若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 acute juvenile female non-herpetic encephalitis (以下、AJFNHEと略す)<sup>2)</sup>が注目され、同様の症例報告<sup>3-16)</sup>が集積されてきている。一方、本症は楠原、庄司らが提唱した非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 non-herpetic acute limbic encephalitis (NHALE)<sup>17,18)</sup>との異同がしばしば問題となる。本稿では、この鑑別も含め、AJFNHEの最近の動向について、①臨床像、②他の脳炎との比較、③治療、④病態・病因、および⑤位置づけの順で概説する。

### A. 臨床像

自験11例<sup>1,2)</sup>と従来報告されている本症および類似症例<sup>3-16)</sup>の臨床像のまとめを表1に示す。他施設から男性例が3例報告されているが、それ以外は若年女性である。また、多くが精神症状で初発し、急性期には意識障害、痙攣、不随意運動を認める。頭部MRIでは、自験1例を含む数例で海馬・扁桃体にFLAIRで淡い高信号や腫脹を示

唆した所見があるが、多くは明らかな病巣検出がみられず、MRIによる病巣検出はきわめて乏しい。一方、経過は1例を除きいずれも1カ月以上の遷延経過を呈するが、最終的な予後は良好である。その他として、感冒症状の前駆や腱反射の亢進やBabinski徴候といった錐体路徴候、さらにoral dyskinesiaも多くの症例で見られる。一方、急性期に人工呼吸器管理を要することも多い。自験例では、痙攣に対する治療の影響がなく、意識障害が高度となる症例や呼吸不全を呈する症例が存在していた。検査では、髄液細胞数と蛋白濃度は正常～軽度の増加である。単純ヘルペスウイルス(HSV)は、PCR、化学発光法による抗原定量、さらにEIAによる髄液抗体価も陰性であり、非ヘルペス性と考えられる。脳波は全般性徐波または発作性異常を全例で認める。長期予後は、継続的に観察し得た自験例にて、退院時に記憶力低下や症候性てんかんといった後遺症を全例で認めたが、後遺症は1年以後も改善を認め、長期的にみると全例日常生活は自立し得た。

以上より、AJFNHEの臨床像は、精神症状・意識障害・痙攣にて発症する脳炎像を認め、症状は急速に意識障害の悪化・重篤な痙攣を呈し、しばしば人工呼吸器管理を要し、各種治療に抵抗性

表1 AJFNHE 自験例および本症類似症例の報告

報告者 (発表年)	例数	年齢(歳) /性別	精神症状 での初発	急性期の神経症候			頭部MRI にて 病巣検出	遷延経過の有無 (改善認めだした時期)	急性期の治療	急性期治療の 有効性
				意識障害	痙攣	不随意 運動				
自験例 (西村1997, 亀井2004)	11	17~37, 平均24/F	全例+	全例+ うち7例は 痙攣が増悪 する前に意 識障害が高 度になった.	全例+	全例+	10例は-, 1例でFLAIR にて、海馬に 淡いHIA+	全例+ (36日~2年)	acv 全例 ara-a 8例で併用 ステロイド全例 γ-globulin 7例で使用	全例-. ただし, 1 例で意識障害が一時 軽快したが, 1週間 以内に再度増悪し, 持続的な軽快が確認 できたのは3カ月後 であった.
山田(1997)	2	20, 23/F	両例+	両例+	両例+	-	-	+(1.5, 1カ月)	acv + γ-globulin, acv	-
森(1997)	1	26/F	+	+	+顔面	-	-	+(1.5カ月)	acv + ara-a + ステロイド	-
平山(1998)	1	18/F	+	+	-	+	-	+(1カ月)	ara-a + ステロイド	-
野倉(1999)	6	19~40/F	5例+	全例+	全例+	2例+	異常は軽微	+	acv 全例 + ステロイド4例	-
瀬川(2000)	1	28/F	+	+	-	-	T2にて白質 に散在性病巣	-	acv + ステロイド	+投与2週間で自発 開眼・不穏↓
保月(2001)	4	18~28/3例F, 1例M	全例+	全例+	全例+	全例+	-	+(2~6カ月)	acv + ステロイド全例, γ-globulin 2例	-
成川(2001)	1	19/F	+	+	+	+	-	+(1.5カ月)	acv	- (後遺症の情動障 害にSSRI有効)
小出(2002)	1	19/F	+	+	-	+	-	+(3カ月)	acv + ステロイド	-
井手(2003)	3	平均23.3/F	+	+	+	?	-	+	acv + ステロイド	-
湯浅・根本・ 木村(2003)	4	18~26/F3例 49/M1例	全例+	全例+	全例+	1例+	1例-, 3例は 海馬・扁桃体 の淡いHIAや 腫脹	+(1~3カ月)	acv + ステロイド	1例でステロイドが 有効
吉澤(2003)	4	18~34/F4	3例+	全例+	3例+	2例+	全例-	+(1~1.5カ月)	acv 全例, ara-a3例, gcv 1例, ステロイド1例	-
田口(2003)	1	20/F	+	+	+	+	-	+	acv	-
福武(2003)	6	14~36/F5例 32/M1例	全例+	全例+	全例+	4例+	5例は-, 1例で 両側海馬・側 頭葉・島回に HIA?	+	ステロイド2例 (1981年 からのretrospectiveな 症例)	ステロイド(パルス) 施行2例で有効

註1. 性別のF: 女性, M: 男性. 註2. MRIのHIA: 高信号域. 註3. 急性期の治療のacv: aciclovir, ara-a: adenine arabinoside, gcv: ganciclovir.

を示し、遷延化する。しかし、最終的な予後は比較的良好で、若年女性に好発し、通常MRIでは、限局性異常を示さないことが多く、ウイルス学的検査にて、HSVの感染は否定的であるといえる。

最近、我々は脳機能低下部位を描出するのを目的とした解析ソフトである3 dimension-stereotactic surface projections (3D-SSP) を含む脳血

流SPECTを2例で施行し、両例とも両側前頭・側頭・頭頂部の広範な血流低下が認められた<sup>2)</sup>。さらに、飯塚らは、PETを用い前頭葉から側頭葉に及ぶ広範な病巣を検出し、我々と同様に広範性脳炎である<sup>19)</sup>と報告している。以上より、本症の病巣検出には、3D-SSPを含む脳血流SPECTやPETが有用であり、広範性病巣が示唆される。

## B. 他の脳炎との比較

従来、本症の報告はいずれも症例報告であり、若年女性の重篤な脳炎例を選択しているだけとの指摘もあった。この点から、本症の独立性を検討するために、AJFNHE と他の脳炎との臨床像の比較し報告<sup>20)</sup>した。対象は1980～2001年までの急性脳炎89例で、従来、本症の特徴とされる「急性期きわめて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRにより単純ヘルペス脳炎(HSVE)でないと確認された症例」で選択し、この群を「非HSVE—基準合致群」とし、基準を満たさないのを「非HSVE—基準非合致群」とし、HSVE との3群にて、臨床像を比較した。なお、例数は「非HSVE—基準合致群」7例、「非HSVE—基準非合致群」54例、およびHSVE 28例であった。その結果のまとめを表2に示す。性、年齢を基準にしないで選択した場合でも、「非HSVE—基準合致群」は他の2群に比較し有意に若年女性に多く、精神症状の初発、痙攣、oral dyskinesia、JCSで3桁を呈した頻度も高かった。以上から、本症はHSVE、本症以外の非ヘルペス脳炎とは異なった特徴を有する一群と考えられる。

## C. 治療

本症報告例における使用薬剤は、抗ウイルス薬と副腎皮質ステロイドが多く使用されている。しかし、数例で副腎皮質ステロイドが奏功したとの所見もあるが、多くは明らかな改善を認めずいずれも遷延化している。痙攣は、自験11例中抗痙攣薬でコントロール可能であったのは4例のみで、その他はmidazolamなどの全身麻酔薬を使用していた。

## D. 病態・病因

本症の病態・病因はいまだ不明である。自験例を対象に行った我々の検討は、①女性ホルモンを含む各種ホルモンの測定、②ウイルス学的検討、③脱髄のマーカーの測定、④髄液中サイトカインの動態、⑤抗グルタミン酸受容体(GluR)抗体の測定、⑥抗カリウムチャンネル抗体の測定、および⑦血中・髄液中のカテコールアミン・セロトニン・GABA濃度の測定の7項目である。その詳細は別著<sup>2)</sup>に報告しているので参照して頂きたい。本稿では、異常を認めた④髄液中サイトカインの動態と⑤抗GluR抗体の測定について紹介す

表2 自施設の急性脳炎89例(1980～2001年)の臨床像の検討

	非HSVE		③ HSVE * (28例)	検定結果
	①基準**合致群 (7例)	②基準非合致群 (54例)		
発症年齢(M±SD:歳)	22±4	41±16	46±19	①<②③ (p<0.01) #
女性の頻度(%)	100	35	39	①>②③ (p<0.01) ##
精神症状の初発(%)	100	35	39	
痙攣を呈した頻度(%)	100	17	21	
oral dyskinesiaを呈した頻度(%)	100	9	11	
Japan Coma Scaleにて3桁を呈した頻度(%)	86***	9	46	①>②③ (p<0.05) ##

註:\*HSVE=単純ヘルペス脳炎,\*\*基準=急性期きわめて重篤で1カ月以上遷延化するも、最終的に転帰良好であった症例で、抗体価およびPCRによりHSVEでないと確認された症例,\*\*\*=全身麻酔で意識障害の程度が評価できなかった1例を除く,#=Mann-Whitney U test,##=Fisher's probability test

る。

#### ④髄液中サイトカインの動態

髄液中サイトカインの測定は、7例の経時的な髄液にて施行した。結果は、IL-1 $\beta$ とIL-2は全検体検出感度以下であったが、IL-6は全検体で軽度の高値を認めた。また、IL-10は1例で軽度高値、その他は検出感度以下を呈し、IFN- $\gamma$ は全検体検出感度以下、TNF- $\alpha$ は2例の初回髄液で軽度高値以外は検出感度以下であった。さらに比較対照とした、NHALE3例とHSVE2例では、NHALEが同様にIL-6の高値を認め、HSVEではIFN- $\gamma$ とIL-6が高値であった。以上より、本症の病態には、軽度ながら炎症性サイトカインの誘導が想定される。

#### ⑤抗GluR抗体の測定

GluRは中枢神経系の早い興奮性シナプス伝達の中心的役割を担っている分子で、Rasmussen脳炎にて抗GluR抗体が高頻度に検出されることが知られている。自験7例の経時的な髄液にて、GluR $\epsilon$ 2、GluR $\delta$ 2抗体を測定した。測定は、既報の方法<sup>21)</sup>にて、 $\epsilon$ 2、 $\delta$ 2を遺伝子組み換えによりNIH3T3細胞内にて合成させ、そのホモジネートを抗原として抗体を定性的に判定した。結果は、AJFNHE 7例中6例にて抗GluR  $\epsilon$ 2抗体を、7例中5例で抗GluR  $\delta$ 2抗体を検出した。比較対照とした、NHALE 1例と風疹後脳炎1例では陰性であったが、HSVE2例にて、両例とも抗GluR  $\epsilon$ 2抗体を検出した。

以上より、本症の病態に、抗GluR抗体が自己抗体として関与している可能性が示唆された。しかし、HSVEでも抗GluR抗体を検出しており、本症に比較的特異的といえるのか否かについては今後の検討が望まれる。

## E. 位置づけ

我々は、本症と他の脳炎との比較から、本症は

HSVE、本症以外の非ヘルペス性脳炎とは異なった特徴を有する一群であると確認し、自験例が全例若年女性例であったことから若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 acute juvenile female non-herpetic encephalitis (AJFNHE) とよぶことを提唱した<sup>2)</sup>。NHALEが辺縁系に限局する脳炎で、MRIにて病巣確認が容易で、遷延経過を示すことなく軽快するのに対し、AJFNHEはMRIにて病巣検出は乏しく、先に述べたSPECT・3D-SSPやPETの所見から、限局性ではなく広範性病巣が示唆され、急性期きわめて重篤で遷延経過を示すが、長期にみると比較的予後良好な疾患と位置づけられ、NHALEとは異なる臨床像を呈する。

発端となった、教室の西村の報告<sup>1)</sup>以前の精神症状で初発した急性脳炎についての報告をみると、Sobinらは、Mount Sinaiにて1949～1964年に精神症状で初発した急性脳炎10例を報告<sup>22)</sup>し、9例が女性、うち8例が16～29歳であったと指摘している。また、Braininらは、Wien大学にて1974～1980年に精神症状で初発した急性脳炎49例を報告<sup>23)</sup>し、38例が女性であったと記載している。さらに、本邦で1984～1996年に精神症状で初発し、無菌性かつウイルスの同定できなかった急性脳炎例は精神科を中心に10例報告があるが、すべて女性、13歳～34歳であり、多彩な精神症状に続き、意識障害と痙攣重積にて遷延化するが、転帰良好と記載されている<sup>2)</sup>。以上より、本症は1997年以前から存在し、かつ本邦のみではなく、欧米でもこのような疾患が存在すると考えられる。

AJFNHEは、現在の十分な全身管理などにより救命し得るが、以前の医療水準では死亡していた可能性が高い。この点から過去の脳炎の剖検例の報告を検討すると、Iizukaが1965年にacute diffuse lymphocytic encephalitis (ADLE)として報告<sup>24)</sup>された症例が、AJFNHEの臨床的特徴

V. 感染症—2. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎

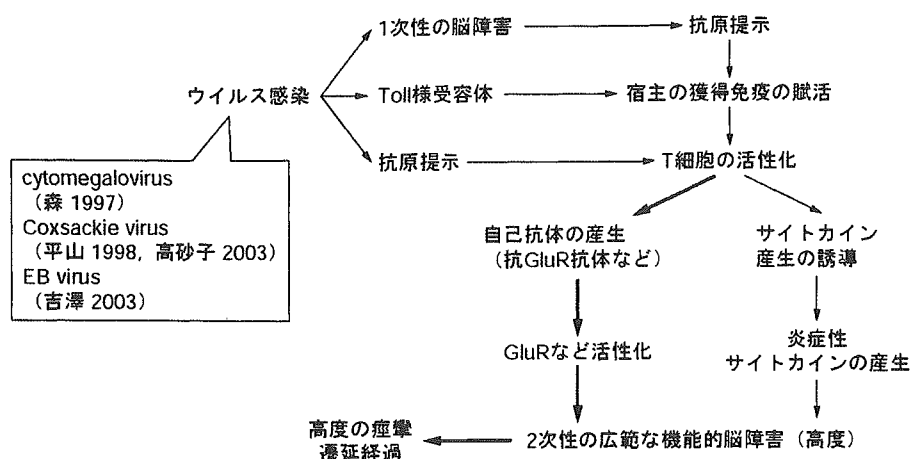


図1 本症の病態仮説

に類似している。ADLEの病理学的特徴は、臨床的にきわめて重篤であるにもかかわらず、脳の病理学的変化は比較的軽度であること、両側の前頭・側頭・頭頂葉・視床・基底核・海馬から、時には脳幹に及ぶ広範な血管周囲のリンパ球浸潤を認めること、グリアの増生は多くは軽度であり、小血管周囲の脱髄は伴っておらず、神経細胞は保たれているとまとめられる。この所見から、急性散在性脳脊髄炎のような脱髄を伴っていないことは、AJFNHEの多くの症例が画像上明らかな異常所見を示していないことと合致するし、神経細胞が保たれるとの所見は、長期予後が良好との経過と合致する。また、ADLEの病巣分布は自験AJFNHEのSPECT・3D-SSPによる異常分布ときわめて類似している。

以上の検討を踏まえ、現在我々が考えている病態仮説を図1に示す。本症の発端は、やはりウイルス感染が契機となっていると考えている。過去の症例でサイトメガロウイルスやコクサッキー、EBウイルスの関与が示唆された報告がある<sup>2)</sup>ことは、たとえ自験例で確認できないからといって考慮からはずすべきでない。ただ、特定のウイルスではなく、不特定、あるいはいくつかのウイルス感染が契機として発症してくると考えている。ウイル

ス感染すると、ウイルス自体による1次性の脳障害が起きてくると想定される。一方、自然免疫でToll様受容体に作用し、さらにシグナル伝達を受け宿主の獲得免疫が賦活され、その結果としてT細胞が活性化するが、この段階で、ウイルス自体か初期の脳障害かが抗原提示となり、抗GluR抗体などの自己抗体が産生されていると想定される。この自己抗体がGluRなどを活性化させ、2次性の広範な高度の機能的脳障害を惹起し、その結果として高度の痙攣や遷延経過を呈してくると我々は考えている。一方、T細胞の活性化からサイトカインが誘導され、細胞障害性にこの機能障害をさらに助長していると考えている。

文献

- 1) 西村敏樹, 三木健司, 小川克彦, 他. 無菌性非ヘルペスウイルス性急性脳炎の病態—若年女性に起こり, 強い意識障害と遷延性経過を示すが転帰比較的良好な1群について—. *Neuroinfection*. 1997; 2: 74-6.
- 2) 亀井 聡. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (Acute Juvenile Female Non-Herpetic Encephalitis: AJFNHE). *神経研究の進歩*. 2004; 48: 827-36.
- 3) 山田治来, 黒川勝己, 船川 格, 他. 著しい精神症状で発症し急激に意識障害に陥るもほぼ完全に回復した原因不明の脳炎症例. *Neuroinfection*. 1997; 2: 77-9.
- 4) 森 昌忠, 竹島多賀夫, 荒賀 茂, 他. 健康成人に見られたサイトメガロウイルス脳炎の一例. *Neuroin-*

- fection. 1997; 2: 69-71.
- 5) 平山幹生, 得田 彰, 武藤多津郎, 他. 精神症状と意識障害で発症し, 予後良好なコクサッキーウイルスB4による脳炎の若年女性例. 臨床神経. 1998; 38: 60-2.
  - 6) 野倉一也, 伊藤由里, 大澤宏之, 他. 痙攣と意識障害を主徴とした非単純ヘルペス脳炎の検討. Neuroinfection. 1999; 4: 54-5.
  - 7) 瀬川文徳, 上木英人, 河野知之, 他. 精神症状で発症し, その後意識障害, 発熱を呈した非定型脳炎. Neuroinfection. 2000; 5: 59-60.
  - 8) 保月隆良, 林 貴士, 田丸ひろみ, 他. 精神症状を初発症状とし, 原因が不明であった脳炎の特異な臨床経過について. Neuroinfection. 2001; 6: 79-81.
  - 9) 成川孝一, 長谷川隆文, 武田 篤, 他. 難治性の情動障害に対しセロトニン系賦活剤が有効であった非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例. 臨床神経. 2001; 41: 805-8.
  - 10) 小出玲爾, 磯崎英治, 宮崎之男, 他. 精神症状で発症し, 遷延性意識障害, 呼吸障害および激しい不随意運動を呈した原因不明の脳炎の1症例. Neuroinfection. 2002; 7: 44-5.
  - 11) 井手俊光, 飯塚高浩, 飯ヶ谷美峰, 他. 統合失調症様症状で発症した亜急性脳炎の3症例(会). 第44回日本神経学会総会抄録集. 2003. p. 105.
  - 12) 湯浅龍彦, 根本英明, 木村暁夫. 精神症状で発症, 比較的若年女性を冒し画像所見に乏しい急性可逆性辺縁系脳炎-4症例の報告と考察. 神経内科. 2003; 59: 45-50.
  - 13) 根本英明, 木村暁夫, 湯浅龍彦. 若年女性に発症し呼吸器管理を要した非ヘルペス性脳炎の3例. 神経内科. 2003; 59: 179-83.
  - 14) 吉澤浩志, 太田宏平, 竹内 恵, 他. 良好な転帰をとった重症非ヘルペス脳炎. 神経内科. 2003; 59: 166-72.
  - 15) 田口朋広, 川上忠幸, 中野今治. 失読・失書で初発し, 痙攣重積を呈するがMRI上有意の所見を認めず epilepsy partialis continuaを残した脳炎の20歳女性例. 神経内科. 2003; 5: 184-7.
  - 16) 福武敏夫, 山中 泉, 服部孝道, 他. 精神症状で初発し, 極期に痙攣重積・昏睡・呼吸抑制, 経過中に特異な不随意運動を呈する非ヘルペス脳炎('acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis'?)—6例の臨床症候と長期の転帰—. 神経内科. 2003; 59: 188-94.
  - 17) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英, 他. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経. 1994; 34: 1083-8.
  - 18) 庄司紘史, 浅岡京子, 山本寛子, 他. 非ヘルペス急性辺縁系脳炎. 神経内科. 2003; 59: 9-13.
  - 19) 飯塚高浩, 井出俊光, 由井進太郎, 他. 精神症状で発症し, 意識障害, 異常運動が遷延した難治性脳炎の一例(その2)—PET及びIMP-SPECTによる検討—(会). Neuroinfection. 2004; 9: 50.
  - 20) 亀井 聡, 東郷将希, 三木健司, 他. 若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎の臨床像の検討. 神経内科. 2003; 59: 173-8.
  - 21) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. Neurology. 2003; 61: 891-6.
  - 22) Sobin A, Ozer MN. Mental disorders in acute encephalitis. J Mt Saini Hosp. 1966; 33: 73-82.
  - 23) Brainin M, Presslich O, Eichberger G, et al. Akute virale Enzephalitis mit primär psychotischer Symptomatik-Diagnose, Verlauf und Prognose. Fortschr Neurol Psychiat. 1982; 50: 387-95.
  - 24) Iizuka R. Beitrag zur akuten diffusen lymphocytären Meningoencephalitis und Encephalopathie. Arch Psychiat Nervenkr. 1965; 206: 705-17.

## 1. 橋本脳症の臨床病態

### — 報告例 127 症例の臨床像を中心に

福井大学第2内科教授 栗山 勝

同 第2内科 藤井明弘

同 講師 米田 誠

**key words** Hashimoto's encephalopathy, Hashimoto's thyroiditis,  $\alpha$ -enolase, anti-thyroid antibody, autoimmune disease

#### 動 向

橋本甲状腺炎は、甲状腺疾患の中でも頻度の高い疾患であり、潜在的甲状腺機能低下症は女性の6～8%（60歳以上では10%）、男性の3%に認められる。甲状腺マイクロゾーム抗体陽性の潜在的甲状腺機能低下症は毎年4%が顕性化するとされている。原因は自己免疫によるものであり、甲状腺組織は胚中心構造をもつリンパ球の著明な浸潤を伴い、しだいに萎縮する慢性炎症性疾患である<sup>1)</sup>。精神症状や神経筋障害が合併することがよく知られており、多くは甲状腺機能低下症によるものである<sup>1)</sup>。しかし、患者の中には甲状腺機能は正常なのに著明な精神神経症状を呈する者が報告され、橋本脳症とよばれている。

本脳症は、1966年Brainらにより最初に報告された<sup>2)</sup>。意識障害と精神症状がくり返した48歳男性の症例であり、甲状腺ホルモンの補充療法では軽快せず、甲状腺自己抗体が症状と相関することから、何らかの自己免疫機序により生ずる脳症であろうと推論された。その後10年経過した後、同様症例が散発的に報告されるようになり、特にステロイド治療により著効することが強調され、疾患の存在が認識されるようになった。1995年までの報告では10数例だった症例も、1995年以

後さらに疾患の認識が広まり、現在までに調べ得る限り127例が報告されている<sup>2-74)</sup>。本脳症は治療が劇的に奏功する疾患であるが、いまだ臨床場で十分に認識された疾患とはいえない。本稿では橋本脳症の認識を深めるため、報告症例の臨床の全体像、およびこれまでに解明された病因、病態を紹介する。

#### A. 臨 床

##### 1. 頻度・年齢

現在までに文献的に検討できた症例は男性28例、女性99例の合計127症例である。男女比は1：3.5で、基礎となる橋本病の頻度が反映され女性に多い。ヨーロッパから85例、米国26例、アジア10例（本邦8例）、他6例などから報告されている。年齢の平均は男性 $37.0 \pm 15.4$ 歳、女性 $45.0 \pm 20.8$ 歳で最年少8歳<sup>28)</sup>、最高年齢86歳<sup>23)</sup>と幅広く発症している。年齢分布は男女ともに50～60歳台と10歳台の2峰性のピークを示す（図1）。橋本脳症は中高年に多い症例であるが、小児科領域でも注目すべき疾患である。



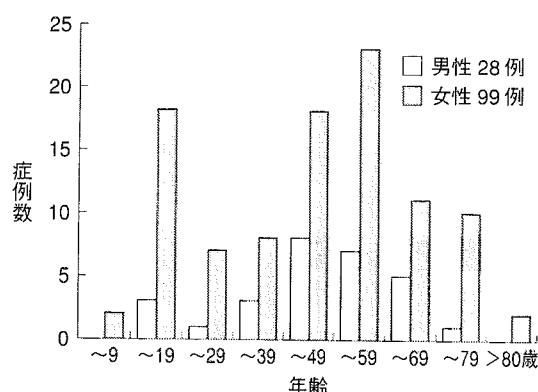


図1 橋本脳症患者の年齢分布

## 2. 臨床 (表1)

意識障害は最も高頻度の症状であり、その程度は昏睡から軽度の傾眠、嗜眠および意識の変容に至るまで種々である。多くは錯乱 confusion といったものが多い。軽度のものまで含め127例中93例(73.2%)に認められる。精神症状も高頻度であり、何らかの症状が64例(50.4%)に認められる。うち幻覚が27例(21.3%)で認められ聴覚性幻覚が多い。その他興奮性の症状が多く agitated, irritable, restless と表現される症状や易怒性、感情不安などが報告されているが、逆にうつ症状を示した症例も認められ、無為、自発性の低下 abulia を示す症例も報告されている。その他、妄想、人格変化、行動異常なども報告され種々の症状が出現しうる。

知能低下および認知力低下、記憶力低下、見当識障害など痴呆症状を呈する症例が44例(34.6%)に報告されている。動揺性ないし進行性であり、亜急性に進行する痴呆は鑑別上非常に重要である。不随意運動も高頻度に認められ、ミオクローヌスが43例(33.9%)、振戦(様運動)が33例(26.0%)とともに共存する症例もある。またオブソクローヌス<sup>37)</sup>、舞踏病運動<sup>52)</sup>、myorhythmia<sup>59)</sup>、palatal tremor<sup>59)</sup>、眼瞼けいれん<sup>66)</sup>などを呈した症例がおのおの1例ずつ報告されている。

表1 臨床症状および所見

1) 意識障害 93/127 (73.2%)
傾眠～嗜眠～錯乱, 意識の変容
2) 精神症状 64/127 (50.4%)
幻覚(特に聴覚性) 27/127 (21.3%)
興奮性症状 (agitated, irritable, restless),
易怒性, 感情不安
うつ症状, 無為, 自発性低下 (abulia),
妄想, 人格変化, 行動異常
3) 知能低下 44/127 (34.6%)
認知力低下, 記憶障害, 見当識障害:
動揺性～進行性
4) 全身けいれん 84/127 (66.1%)
強直・間代性けいれん, 複合型てんかん, 重積
5) 不随意運動
ミオクローヌス 43/127 (33.9%),
振戦(様)運動 33/127 (26.0%)
オブソクローヌス, 舞踏病運動
6) 脳卒中様発作 25/127 (19.7%)
大脳皮質症状, 失語7, 失行3, 失読1
7) 錐体路症状 41/127 (32.3%)
片麻痺, 四肢麻痺
8) 小脳症状 33/127 (26.0%)
9) 感覚障害 17/127 (13.4%)
10) その他
Parkinson 様錐体外路症状5,
睡眠障害1, 聴覚過敏1, 強度の片頭痛10

脳卒中様発作 stroke like episode は本症の特異的症狀の一つである。25例(19.7%)が報告され、複数回にわたって発作を繰り返す症例が多い。大脳皮質症状を呈する症例もあり、失語7例<sup>2,10,14,21,34,49,74)</sup>、失行3例<sup>14,15,27)</sup>、失読1例<sup>13)</sup>などが報告されている。

全身性けいれんを呈する症例が84例(66.1%)と高頻度である。強直・間代性けいれん tonic-clonic seizure が多いが、複合型てんかんも報告され、初回からけいれん重積で救急患者として搬送されてくる患者も多い。

神経学的には、錐体路症状が41例(32.3%)に認められ、片麻痺、四肢麻痺を呈した症例が報告されている。小脳性失調が33例(26.0%)、何ら

X. 代謝性疾患—1. 橋本脳症の臨床病態

かの感覚障害が17例(13.4%)に認められる。その他筋強剛などのParkinson様の錐体外路症状が5例<sup>23,30,36,72,73)</sup>、睡眠障害2例<sup>37,67)</sup>、聴覚過敏1例<sup>72)</sup>なども認められる。また強度の片頭痛様の頭痛が10例(7.9%)報告されている。以上のごとく本症は多彩な症状を呈しうる疾患である。

3. 検査所見 (表2)

脳波では記載された114例のうち87例(76.3%)で全般性徐波が認められており、臨床症状と相関することが多い。三相波が7例<sup>13,20-22,49)</sup>で認められ、棘波 spike、棘徐波 spike & waveおよびてんかん性脳波が11例(9.6%)、突発性徐波が4例に認められている。全身性けいれんが高発する疾患であるが、てんかん性脳波を示す症例が少ないのは本症の特徴の可能性があり、病態を反映する所見とも思える。

CTないしMRI画像では、記載された121例中79症例(65.3%)で異常所見は認めないが、高齢患者を中心に37例(30.6%)で皮質下白質にラクナと思われる小梗塞巣や白質の変性像、萎縮像が認められ、これらは本症によるものではなく非特異的所見と思われる。両側海馬、側頭葉内側に辺

縁系脳炎様の所見を2例<sup>12,32)</sup>、小脳病変を2例<sup>18,41)</sup>認めているが、高頻度ではなく本質的所見かどうかは疑問である。また血管炎によるとすると後大脳動脈梗塞が1例報告されている<sup>62)</sup>。

SPECTが15例で検討されており、14例(93.3%)で脳全体の低灌流所見が認められ、また1例で行われたPETでも低代謝の所見が示されている<sup>68)</sup>。最近、甲状腺機能が正常で神経症状のない橋本病41人の患者と正常健常人35人でSPECT検査を行い比較検討した結果、橋本病患者では脳血流が低下していると報告されている。甲状腺機能正常で脳症状がなくても、すでに何らかの影響が生じている可能性が推測される<sup>75)</sup>。

髄液所見では、明確に記載された117例中83例(70.9%)で蛋白増加が認められ、34例(29.1%)は正常であった。100mm/dl以内の軽度増加が多いが、300mm/dl近い著明な増加を認めた症例も報告されている。細胞数に関しては95例で記載されており、7例(7.4%)で軽度の増加が認められているが、他はすべて正常である。

4. 甲状腺検査所見 (表3)

甲状腺機能に関しては、甲状腺機能障害による症状の有無にかかわらず低下を示す例が43例(33.9%)、亢進が10例(7.9%)、正常が74例(58.3%)であった。ただし正常症例中27例は

表2 検査所見

1) 脳波
全般性徐波 87/114 (76.3%)
てんかん性脳波 11/114 (9.6%)、突発性徐波 4
2) 画像 (CT/MRI)
異常なし 79/121 (65.3%)、
非特異的所見 37/121 (30.6%); ラクナ、萎縮、
白質変化
両側海馬、側頭葉内側の辺縁系脳炎様所見 2、
小脳病変 2、PCA 梗塞 1
3) SPECT
低灌流所見 14/15 (93.3%)、PETにて低代謝 1
4) 髄液
蛋白増加 83/117 (70.9%)、正常 34/117 (29.1%)
細胞数増加 7/95 (7.4%)

表3 甲状腺機能検査

1) 甲状腺ホルモン (T <sub>3</sub> , T <sub>4</sub> )
正常 74/127 (58.3%)、うち TSH 高値 27
低下 43/127 (33.9%)
潜在的低下を含め 70/127 (55.1%)
亢進 10/127 (7.9%)
2) 抗甲状腺抗体
抗 TPO 抗体 陽性 110/120 (91.7%)、正常 10、
未施行ないし不明 7
抗 TG 抗体 陽性 60/84 (71.4%)、正常 24、
未施行ないし不明 43

TSHが高値を示しており、機能低下の代償状態と推測された。この潜在性の患者を含めると70症例(55.1%)が、基本的には機能低下症と思われる。抗甲状腺抗体では、抗マイクロゾーム抗体(抗TPO抗体)は測定された120例中110例(91.7%)が陽性を示しており、正常上限の数倍から数百倍の高値を示す症例も認められる。抗サイログロブリン抗体(抗TG抗体)は、未測定あるいは記載のない症例も多いが、測定された84例のうち60例(71.4%)で陽性、24例は陰性ないし正常である。抗TPO抗体陽性率が高く、またともに陽性でも抗TPO抗体値の上昇が著明な症例が多い。しかし逆に抗TPO抗体より抗TG抗体値が著明な症例が5例、抗TPO抗体陰性(正常)で抗TG抗体のみ陽性例が8例認められる。検査の際はTSHを含めた(遊離型)T3、T4の測定および抗TPO抗体、抗TG抗体の両者を測定することが重要である。TSH受容体抗体が10数例に測定されているが、2症例で軽度の異常を示した以外はすべて陰性である。

## 5. その他

本症は診断が確定し、ステロイド投与が行われるまでは症状が増悪をくり返す例が多く、自然に症例が緩解する例があり、また月経と同調し症状がくり返した女性例<sup>11,61)</sup>も報告されている。その他、Down症に合併した例<sup>60)</sup>、尿崩症<sup>14)</sup>、腎尿細管アシドーシス<sup>12)</sup>、悪性貧血<sup>12)</sup>、ACTH単独欠損症<sup>30)</sup>など合併した例が報告されている。

## 6. 治療

127例中102例(80.3%)でステロイド治療が行われている。効果不明が2例、無効が1例であるが、99例(97.1%)は効果を認めており、投与1~2日目から劇的に著効している例も多い。自然治癒が1例<sup>40)</sup>報告されている。他の24症例に関してはステロイド投与の有無は明記されておらず

不明である。

その他、免疫抑制剤(cyclophosphamide, azathioprineなど)、免疫グロブリン投与、血漿交換療法<sup>48)</sup>なども試みられているが、ステロイド治療と比較した効果の差異は不明である。ステロイドと免疫抑制剤の併用は長期の治療に当たっては充分考えられる選択と思われる。脳梗塞様発作には、ステロイド投与前に診断が確定してない時期の治療として、一般的脳梗塞の処置が行われている。またてんかん発作、重積に対しても抗てんかん剤の投与が行われている。

## B. 診断上の問題点

鑑別診断としては、急性ないし亜急性に意識障害、けいれん、脳局在症状を生ずる疾患が問題となる。また亜急性ないし数カ月を経過して進行する痴呆症も鑑別疾患となるため幅広い鑑別を要する。何度も増悪・緩解を示すこともあり多発性硬化症も鑑別上あげられる。原因不明のてんかん発作および重積を起こし、抗てんかん剤に難治性を示すが、脳波上基礎波の徐波化が主であり、てんかん発作波を示すことが少ないことは本症の特徴ともいえる。ミオクローヌスや振戦(様)不随意運動を高率に起こし、すべての中毒性疾患、代謝性疾患を考えなければならない。脳波上三相波を示すことがあり、肝疾患、腎疾患に伴う脳症として検討された症例があり、また甲状腺低下症が判明しても粘液水腫性精神症状 myxoedematous madnessとして長期に対処されていた例<sup>35)</sup>もある。MRIにて両側海馬、側頭葉内側に病的所見を2例<sup>12,32)</sup>に認めており、臨床症状も辺縁系脳炎と共通したものが認められ鑑別を要する。辺縁系脳炎の患者では必ず本症の可能性を考え検査を行う必要がある。

最も重要な鑑別疾患としては、Creutzfeldt-Jakob病(CJD)があげられる。亜急性に進行す

る痴呆，ミオクローヌス，小脳失調，精神症状など発現する症状と経過がきわめて類似する。CJDとの鑑別を問題にした症例も多数認められ<sup>20,22,23,37,43,72)</sup>，生検病理所見でCJD類似の海綿状白質変化を示した症例<sup>58)</sup>などもみられる。髄液で14-3-3が陽性に出現した症例<sup>37)</sup>も報告されたが，その後の多数例ではすべて陰性であった<sup>23)</sup>。これまでCJDと診断され適切な治療がなされずに死亡した症例もかなり存在したのではないかと推察され，臨床上最も強調されるべき点と思われる。CJDは予後不良であり橋本脳症は治療可能な回復可能な疾患なので，この点きわめて重要である。鑑別診断で本症を思い浮かべるか否かで患者の予後が運命的に左右されることを，臨床家は充分認識せねばならない。

本症は成人のみの対象疾患ではない。50～70歳台に多い疾患であるが，10歳以前からの発症もあり，患者数は10歳台にもう一つのピークを認める。小児科領域でも充分認知すべき疾患である。難治性のでんかんはもとより，小児の交代性片麻痺 alternating hemiplegiaを呈する疾患<sup>24)</sup>や，ミトコンドリア脳(筋)症，特に脳卒中様発作を呈するMELASなど鑑別の重要な疾患となる。甲状腺機能検査の点からは，多くの場合T<sub>3</sub>，T<sub>4</sub>，TSHを含めた機能検査で甲状腺疾患を除外することが多いと思われるが，それだけでは充分でない。正常機能が約半数を占めるため，本症を考える場合，抗甲状腺抗体，特に抗TPO抗体を測定することが重要である。最近髄液中の抗体価が特異的とする報告があるが<sup>71)</sup>，診断上は血中抗体をまず測定することが重要である。

### C. 病理所見

死亡症例および脳生検で本症6症例が病理学的に検討されている。4症例において脳実質内動脈，毛細管周囲や，髄膜の血管周囲特に静脈を中

心にリンパ球，マクロファージなどの著明な細胞浸潤が認められており<sup>10,36,53,67)</sup>，vasculitis(血管炎)が本症を引き起こす病態であると推察されている。また2次性のびまん性グリオーシスも大脳，視床，基底核などに認められている。MRI所見で局在性の血管内腔の狭窄が認められた症例があり，血管炎の所見と報告されている<sup>62)</sup>。自殺した症例<sup>72)</sup>および脳生検<sup>58)</sup>の2例では，リンパ球浸潤などの血管炎の所見は認められておらず，病変の部位的な要因や時期的な要因もあると推察される。うち1症例<sup>58)</sup>では，血管炎よりむしろ海綿状の病巣を認めプリオン病も否定できないと報告されている。しかし本疾患はプリオン病，CJDと臨床的には類似する点は認められても明らかに異なる疾患である。

病巣の主座に関しては，脳幹部の髄膜に血管炎所見が限局した症例から，brainstem vasculitis(脳幹血管炎)とする報告<sup>36)</sup>，側頭葉内側にてんかん波や，MRI画像が認められた症例<sup>12,32)</sup>があるが，まだ確定的なものではない。

臨床症状の解析から本症を1)血管炎型 vasculitic typeと，2)びまん性進行型 diffuse progressive typeに分類ができるとする報告がある<sup>14)</sup>。繰り返す脳卒中様発作や脳局所症状を示す症例が前者に属し，精神症状，痴呆症状などがしだいに進行する症例が後者に属す。病理学的には血管炎所見や虚血性変化は認められるが，神経変性像は認められず両者を区別する病理学的差異は認められない。今後の症例の検討と病態の解析が必要である。

### D. 病 因

本症は自己免疫性の脳症と考えられる。原因抗原に対する自己抗体が，抗神経抗体として作用し神経症状を引き起こすことが考えられる。我々はヒト脳組織の2次元電気泳動を用いて，患者血清

が反応する蛋白を同定し (48kDa), MALDI-TOF-MASS 分析により, その抗原蛋白が  $\alpha$ -enolase であることを認めた. 同様の報告が九大グループからも報告され, *E. coli* で発現されたりリコンビナント蛋白に対して, 橋本脳症患者血清が特異的に反応すると報告された<sup>76)</sup>. しかし, 我々はこの発現系では橋本脳症, 橋本病甲状腺炎, 正常血清との差異を確認できなかった. 発現をヒト由来の細胞で行い, さらにリコンビナント  $\alpha$ -enolase 蛋白の N 末端部分, C 末端部分, 中間部分のペプチドに分画し, 特異性を検討した結果, N 末端部分に対して橋本脳症患者血清の特異性があることが判明した<sup>80)</sup>. 近年, 38kDa 蛋白が一次元電気泳動で陽性であるとする報告があるが, 詳細は検討されていない<sup>72)</sup>.

#### むすび

橋本脳症は, いまだ臨床の場で十分に認識された疾患とはいえない. 本症は多彩な神経精神症状をきたすため広く鑑別診断をする必要があるが, 特に CJD は臨床像がきわめて類似するため重要である. CJD は予後不良であり, 橋本脳症は治療可能な疾患なので, この点きわめて重要である. 橋本脳症の認識を深めるため, 現在までに報告された 127 症例の臨床の全体像, およびこれまでに解明された病因, 病態を紹介した. なお本症に関してはすでいくつかの総説があり, あわせて参考にしていただきたい<sup>77-79)</sup>.

#### 文献

- 1) Jameson JL, Weetman AP. Disorders of the thyroid gland. In: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors. *Harrison's principles of Internal Medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.2060-84.
- 2) Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 2(7462): 512-4.
- 3) Latinville D, Bernardi O, Cougoule JP, et al. Hashimoto's thyroiditis and myoclonic encephalopathy. pathogenic hypothesis. *Rev Neurol (Paris)* 1985; 141: 55-8.
- 4) Shein M, Apter A, Dickerman Z, et al. Encephalopathy in compensated Hashimoto thyroiditis: a clinical expression of autoimmune cerebral vasculitis. *Brain Dev* 1986; 8: 60-4.
- 5) Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease, encephalopathy, and splenic atrophy. *Lancet* 1976; 1(7971): 1248.
- 6) Thrush DC, Boddie HG. Episodic encephalopathy associated with thyroid disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37: 696-700.
- 7) Mauriac L, Roger P, Kern AM, et al. Hashimoto thyroiditis and encephalopathy. *Rev Franc Endocrinol Clin* 1982; 23: 147-50.
- 8) Henderson LM, Behan PO, Aarli J, et al. Hashimoto's encephalopathy: a new neuroimmunological syndrome. *Ann Neurol* 1987; 22: 140-1.
- 9) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.
- 10) 柴田直樹, 山本祐司, 角南典生, 他. 橋本病に合併した限局性脳血管炎の一例. *臨床神経* 1992; 32: 191-8.
- 11) 石井一弘, 林 明人, 玉岡 晃, 他. 月経周期に関連して寛解増悪を繰り返した橋本脳症の一例. *臨床神経* 1993; 33: 995-7.
- 12) Takahashi S, Mitamura R, Itoh Y, et al. Hashimoto encephalopathy: etiologic considerations. *Pediatr Neurol* 1994; 11: 328-31.
- 13) Henchey R, Cibula J, Helveston W, et al. Electroencephalographic findings in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1995; 45: 977-81.
- 14) Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996; 243: 585-93.
- 15) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 1996; 11: 555-62.
- 16) Baker R, Zajicek J, Wilkinson I. Thyrotoxic Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 234.
- 17) Bostantjopoulou S, Zafiriou D, Katsarou Z, et al. Hashimoto's encephalopathy: clinical and laboratory findings. *Funct Neurol* 1996; 11: 247-51.
- 18) Manto M, Goldman S, Bodur H. Cerebellar syndrome associated with Hashimoto's encephalopathy.

X. 代謝性疾患—1. 橋本脳症の臨床病態

- pathy. *Rev Neurol (Paris)* 1996; 152: 202-4.
- 19) Sue CM, Morris JG. Another case of Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord* 1997; 12: 471-2.
  - 20) Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC. Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 1997; 49: 623-6.
  - 21) Bohnen NI, Parnell KJ, Harper CM. Reversible MRI findings in a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 1997; 49: 246-7.
  - 22) Wilhelm-Gossling C, Weckbecker K, Brabant EG, et al. Autoimmune encephalopathy in Hashimoto's thyroiditis. A differential diagnosis in progressive dementia syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 279-84.
  - 23) Seipelt M, Zerr I, Nau R, et al. Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 172-6.
  - 24) Balestri P, Grosso S, Garibaldi G. Alternating hemiplegia of childhood or Hashimoto's encephalopathy? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 548-9.
  - 25) van Oostrom JC, Schaafsma A, Haaxma R. Variable manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 1319-22.
  - 26) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41(2): 79-84.
  - 27) Desai J, Wadia N. Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 1999; 163: 202-4.
  - 28) Vasconcellos E, Pina-Garza JE, Fakhoury T, et al. Pediatric manifestations of Hashimoto's encephalopathy. *Pediatr Neurol* 1999; 20: 394-8.
  - 29) Sybesma CA, v Pinxteren-Nagler E, Sinnige LG, et al. Hashimoto encephalopathy in a 12-year-old girl. *Eur J Pediatr* 1999; 158: 867-8.
  - 30) Skodda S, Kraus M, Durwen H, et al. Hashimoto's encephalopathy associated with isolated ACTH deficiency and hyponatremia: a case report. *J Neurol* 1999; 246: 970-1.
  - 31) Vrancken AF, Braun KP, de Valk HW, et al. Epilepsy, disturbances of behavior and consciousness in presence of normal thyroxine levels: still, consider the thyroid gland *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 5-8.
  - 32) McCabe DJ, Burke T, Connolly S, et al. Amnesic syndrome with bilateral mesial temporal lobe involvement in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 737-9.
  - 33) Canton A, de Fabregas O, Tintore M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci* 2000; 176: 65-9.
  - 34) Byrne OC, Zuberi SM, Madigan CA, et al. Hashimoto's thyroiditis—a rare but treatable cause of encephalopathy in children. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 279-82.
  - 35) Garrard P, Hodges JR, De Vries PJ, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting as "myxedematous madness". *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 102-3.
  - 36) Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769-70.
  - 37) Hernandez Echebarria LE, Saiz A, Graus F, et al. Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2000; 54: 1539-40.
  - 38) Watemala N, Willis D, Pellock JM. Encephalopathy as the presenting symptom of Hashimoto's thyroiditis. *J Child Neurol* 2000; 15: 66-9.
  - 39) Chen HC, Marsharani U. Hashimoto's encephalopathy. *South Med J* 2000; 93: 504-6.
  - 40) Querol Pascual MR, Aguirre Sanchez JJ, Velicia Mata MR, et al. Hashimoto's encephalitis: a new case with spontaneous remission. *Neurologia* 2000; 15: 313-6.
  - 41) Gucuyener K, Serdaroglu A, Bideci A, et al. Tremor and myoclonus heralding Hashimoto's encephalopathy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1137-41.
  - 42) McGinley J, McCabe DJ, Fraser A, et al. Hashimoto's encephalopathy; an unusual cause of status epilepticus. *Ir Med J* 2000; 93: 118.
  - 43) Papatanasopoulos P, Mallioris K, Karanasios P, et al. Febrile Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 795.
  - 44) Archambeaud F, Galinat S, Regouby Y, et al. Hashimoto encephalopathy. Analysis of four case reports. *Rev Med Interne* 2001; 22: 653-9.
  - 45) Rolland F, Chevrollier JP. Depression, anti-thyroid antibodies and Hashimoto encephalopathy.

- Encephale 2001; 27: 137-42.
- 46) Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001; 10: 438-41.
  - 47) Sareen D. Hashimoto's encephalopathy. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 584-5.
  - 48) Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 132.
  - 49) Sawka AM, Fatourechi V, Boeve BF, et al. Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo Clinic from 1950 to 1996. *Thyroid* 2002; 12: 393-8.
  - 50) Galluzzi S, Geroldi C, Zanetti O, et al. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002; 15: 175-9.
  - 51) Brusa L, Panella M, Koch G, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with musical hallucinosis. *J Neurol* 2003; 250: 627-8.
  - 52) Taurin G, Golfier V, Pinel JF, et al. Choreic syndrome due to Hashimoto's encephalopathy. *Mov Disord* 2002; 17: 1091-2.
  - 53) Perrot X, Giraud P, Biacabe AG, et al. Hashimoto's encephalopathy: an anatomicoclinical observation. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158: 461-6.
  - 54) Kalita J, Misra UK, Rathore C, et al. Hashimoto's encephalopathy: clinical, SPECT and neurophysiological data. *QJM* 2003; 96: 455-7.
  - 55) Rekan T, Vedeler C, Gramstad A, et al. Hashimoto's encephalopathy: a treatable cause of mental impairment, stroke and seizures. *Eur J Neurol* 2003; 10: 746-7.
  - 56) Fatemi S, Bedri J, Nicoloff JT. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: use of serum immunoglobulin G as a marker of disease activity. *Thyroid* 2003; 13: 227-8.
  - 57) Zambrana JL, Fuentes F, Rosa F, et al. Hashimoto's disease presenting as encephalitis in a young woman. *Am J Med* 2002; 112: 163-4.
  - 58) Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, et al. Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 601-2.
  - 59) Erickson JC, Carrasco H, Grimes JB, et al. Palatal tremor and myorhythmia in Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2002; 58: 504-5.
  - 60) v Maydell B, Kopp M, v Komorowski G, et al. Hashimoto encephalopathy—is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 2002; 33: 86-9.
  - 61) Sellal F, Berton C, Andriantseho M, et al. Hashimoto's encephalopathy: exacerbations associated with menstrual cycle. *Neurology* 2002; 59: 1633-5.
  - 62) Becker H, Hofmann M, von Einsiedel H, et al. Circumscribed vasculitis with posterior infarct in Hashimoto encephalopathy. *Nervenarzt* 2002; 73: 376-9.
  - 63) 中村治雅, 床並房雄, 山崎正博. 橋本脳症—本邦における症例報告と診断における問題点. *臨床神経* 2002; 42: 162-6.
  - 64) 斉藤浩史, 藤田信也, 宮腰将史, 他. パセドウ病の経過中に発症した橋本脳症の1例. *臨床神経* 2002; 42: 619-22.
  - 65) Mahmud FH, Lteif AN, Renaud DL, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis in an adolescent with chronic hallucinations and depression: case report and review. *Pediatrics* 2003; 112: 686-90.
  - 66) Bertoni M, Falcini M, Sestini S, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto's thyroiditis: an additional case. *Eur J Intern Med* 2003; 14: 434-7.
  - 67) Duffey P, Yee S, Reid IN, et al. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003; 61: 1124-6.
  - 68) Seo SW, Lee BI, Lee JD, et al. Thyrototoxic autoimmune encephalopathy: a repeat positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 504-6.
  - 69) Uzenot D, Suchet L, Feuillet L, et al. Hashimoto's encephalitis and sleep disorders. *Rev Neurol (Paris)* 2003; 159: 793-4.
  - 70) 波田野靖子, 森 秀生, 角坂 薫, 他. 軽度の意識障害による認知機能低下を主症状とした橋本脳症の1例. *臨床神経* 2003; 43: 360-2.
  - 71) Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. *J Neurol Sci* 2004; 217: 165-8.
  - 72) Oide T, Tokuda T, Yazaki M, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004; 217: 7-12.
  - 73) Song YM, Seo DW, Chang GY. MR findings in

X. 代謝性疾患—1. 橋本脳症の臨床病態

- Hashimoto encephalopathy. *Am J Neuroradiol* 2004; 25: 807-8.
- 74) Castillo PR, Mignot E, Woodruff BK, et al. Undetectable CSF hypocretin-1 in "Hashimoto's encephalopathy" associated with coma. *Neurology* 2004; 62: 1909.
- 75) Zettinig G, Asenbaum S, Fueger BJ, et al. Increased prevalence of subclinical brain perfusion abnormalities in patients with autoimmune thyroiditis: evidence of Hashimoto's encephalitis? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 637-43.
- 76) Ochi H, Horiuchi I, Araki N, et al. Proteomic analysis of human brain identifies alpha-enolase as a novel autoantigen in Hashimoto's encephalopathy. *FEBS Lett* 2002; 528: 197-202.
- 77) Schauble B, Castillo PR, Boeve BF, et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clin Neurophysiol* 2003; 114: 32-7.
- 78) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-171.
- 79) Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalomyelitis). *Curr Med Chem* 2003; 10: 1945-53.
- 80) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. The autoantibody against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase is a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. In press.





## 慢性疾患に付随する老年症候群

# 歩行障害

犬塚 貴 岐阜大学大学院医学研究科神経内科・老年学分野

### ■定義■

高齢者における歩行障害を問題とする場合の定義は、いったん獲得された円滑で無意識的にできる二本足歩行が困難になった状態をいう。

### ■原因■

①歩行に関する中枢（大脳前頭葉・脳幹・脊髄）の障害，②歩行の実行に関わる運動器（骨・関節・筋肉）の障害，③歩行中枢と運動器を結ぶ運動ニューロンの障害，④運動調節機構（小脳・前庭神経系・大脳基底核・深部覚や視覚などの感覚系）の障害，による。個々の原因疾患とその鑑別診断については「障害部位別にみた主な原因疾患と診断法」に記す。

### ■問診の際の留意点

#### ○経過

発症が突然か，数日かけて起こったのか，あるいはいつの間にか徐々に起こってきたのか，そして症状がどのように変化してきたのかを明らかにする。

#### ○歩行の様子

歩く姿勢，速度，足の上がり，歩幅，上肢の振り，ふらつきの有無，転倒が生じているかどうか，歩行障害が常にあるのか，どのようなときに生じるのかを尋ねる。

#### ○随伴症状

とくに痛みの有無，部位，性状，起こり方を尋ねる。さらに筋力低下や感

### 表1 歩行障害がもたらすもの

・疼痛や転倒・骨折の危険にさらされる
・歩行が億劫になる
・歩行を避けることが歩行障害の要因となる
・移動の自由やがては人間関係の維持が損なわれる

(文献1より引用)

覚障害の有無とその範囲，なかでも上肢の運動・感覚障害を伴っているかどうか，意識障害，知能障害，排尿障害の有無を確認する。

### ● その他

意欲や全身状態，周囲のサポートの有無，生活環境の整備状況も大きな影響を与えるので注意する。高齢者では低血圧，脱水，貧血，鎮痛薬や鎮静薬の過量によるふらつき，発熱，疼痛などで「歩けなくなった」という訴えで受診することがある。服薬中の薬を確認する。歩行障害に関わりうる複数の要素を併せ持っていることがあるので，膝関節が痛いといっただけで，これが歩行障害の原因と決めつけることはできない。また歩行障害がもたらす行動の変化にも注意を向けることが大切である（表1）。

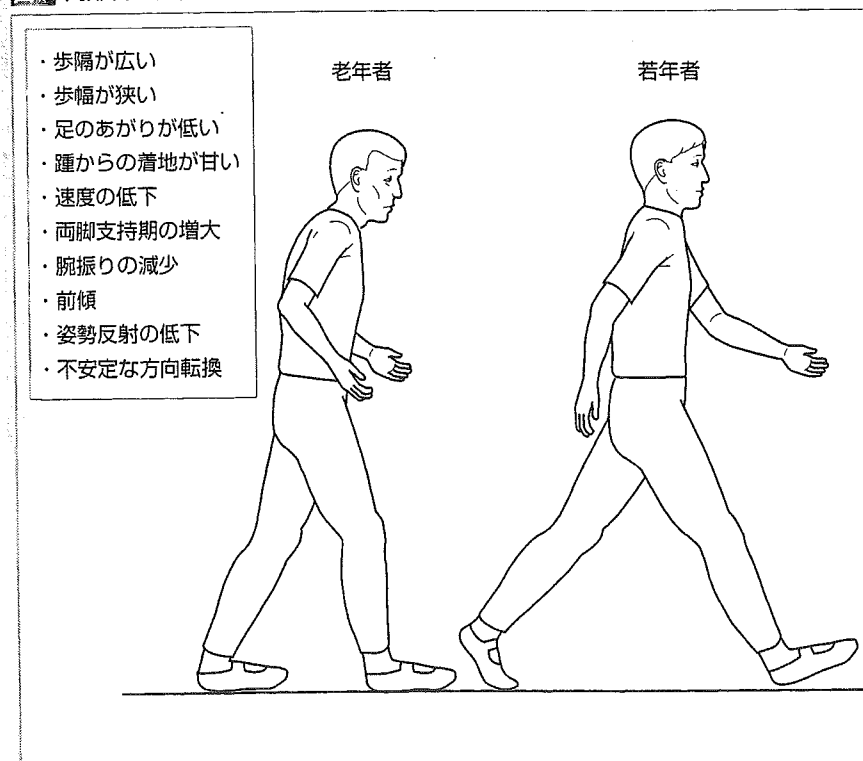
## ■ 必要な検査とデータの読み方

### ● 神経学的診察と整形外科的診察

高齢者では図1に示すような特徴的な歩行がみられるが，歩行障害の観察ポイントは，自由歩行時の姿勢，歩幅，歩隔，上肢の振り，腰の振り，足の着地部位，偏奇の有無を確認することである。障害部位に特徴的ないくつかの歩行パターンが知られており（表2），ひと目見ただけでわかるものがある。意識障害の有無，脳神経領域や上肢の障害，片麻痺の有無を調べ，歩行障害の原因レベルのおおよその見当をつける。徒手筋力検査による筋力評価，筋萎縮の有無，つま先歩き，踵歩き，継ぎ足歩行，片足立ち，踵膝試験，ロン

図1 高齢者の歩行パターンの特徴

高齢者の歩行



(文献2より引用)

慢性疾患に付随する老年症候群

ベルグ徴候，感覚障害，とくに深部感覚障害の有無など，麻痺，小脳失調，感覚失調の関与を調べる。またpush testや踵を上げたしゃがみ込みによる姿勢反射，四肢・頸部の筋トーン，不随意運動の有無など錐体外路の関与を調べる。関節や筋の痛み，関節可動制限の有無，坐骨神経の圧痛点，パトリック徴候，ラセーグ徴候など整形外科的所見も注意深く観察する。

◎画像検査

頭部MRIによる頭蓋内の腫瘍，血管障害，虚血性白質病変の有無を確認する。脳血流シンチによる血流パターンの変化が有用なこともある。頸椎・胸

表2 主な特徴的な歩行障害

1. 片麻痺歩行	麻痺側の下肢は伸展し，つま先は垂れていることが多い。そのため足を前に出す時は股関節を中心にして外側に弧を描くようにして歩く。「コンパス歩行」ともいわれる。つま先は床を引きずる。脳血管障害による痙性片麻痺でよくみられる。
2. 対麻痺歩行	両側の下肢が痙性であるときは，それぞれの下肢が内反尖足となり交互に外側に弧を描くようにして，歩幅を狭くして歩く。「はさみ歩行」ともいわれる。脳性麻痺，両側の錐体路障害を伴う脊髄障害でみられる。
3. パーキンソン歩行	前かがみで膝を曲げ，小刻みに歩く（小刻み歩行）。方向転換で多歩になったり，歩行開始時にすくんだりする。前傾歩行中に重心が前方に移行し，これを追いかけるように駆け足となる（加速歩行，前方突進現象）。パーキンソン病，パーキンソン症候群でみられる。
4. 小脳失調性歩行	両足を広く開き，酩酊様で全身の動揺が強く，「酩酊歩行」ともいわれる。片足立ちも不安定で継ぎ足歩行も拙劣である。小脳の血管障害や脊髄小脳変性症でみられる。
5. 脊髄失調性歩行	両足を広く開き，足を異常に高く上げて，これを投げ出すようにして踵を床に強くたたきつけるように歩く。視力による代償がある程度できるので，暗い環境で症状が強くなる。脊髄痙，感覚性ニューロパチーでみられる。
6. 動揺歩行	腰と上半身を左右に振って歩く。腰帯筋が弱いために一歩ごとに骨盤が傾くために起こる。上体を反らし気味にしてバランスをとる。多発性筋炎，筋ジストロフィーなど筋原性の疾患でみられる。
7. 鶏歩	垂れ足を代償するように膝を高く上げ，つま先から着地する。腓骨神経麻痺でみられる。
8. 間欠性跛行	歩行を続けると腓腹筋の痛みと疲労感が強くなり，休まざるを得なくなる。休息すると再び歩行が可能となる。下肢の閉塞性末梢動脈硬化症，腰髄部の血流不全，腰部脊柱管狭窄による馬尾のしめつけ，Lambert-Eaton筋無力症候群などでみられる。

(文献3より引用)

椎・腰椎部のX線写真やMRIによる椎体の並び・変形，椎間板の突出，後縦靱帯や黄色靱帯の肥厚などによる脊髄や脊髄根の圧迫の有無，脊髄炎や脊髄腫瘍の有無を確認する。脊髄根の観察には脂肪抑制法が有用なことがある。骨・関節部のX線写真やMRIによる変形，骨折，炎症性変化の有無も重要である。下肢血管の狭窄性病変では超音波検査が有用である。

### ●血液検査

リウマチ性疾患に関してはリウマチ因子，抗核抗体，炎症反応など，脊髄炎では成人T細胞性白血病ウイルス（HTLV-1）に対する抗体，膠原病によって脊髄炎を生じることあり各種自己抗体を測定する。筋炎では血中のCKなどの筋逸脱酵素の上昇，代謝性の脊髄・末梢神経・筋障害では甲状腺ホルモン，血糖値，電解質を調べる。

### ●髄液検査

細胞数，蛋白，IgGなどは脊髄炎や脊髄根炎で上昇することがある。

### ●電気生理学的検査

神経筋接合部の障害の検出には電気生理学的検査で反復刺激試験を行うこと，末梢神経・筋の障害では末梢神経伝導検査，針筋電図による評価が有用である。

## ■障害部位別にみた主な原因疾患と診断法

**大脳運動野，錐体路：**脳梗塞，脳出血，脳腫瘍

・脳血管障害は急性発症で片麻痺を呈することが多く，しばしば意識障害を伴う。麻痺側下肢の膝関節伸展，上肢の屈曲拘縮（Wernicke-Mann肢位）をとり，片麻痺歩行をみることがある。

Wernicke-Mann肢位

・頭部MRIが病巣診断にきわめて有用である。急性期の梗塞が疑われる場合には拡散法による撮影を加える。

**大脳の広汎な障害：**多発性脳梗塞，ビンスワンガー病，特発性正常圧水頭症，一過性脳循環不全，椎骨脳底動脈循環不全症

・前頭葉が広汎に障害されると地面を足趾で掴むようなすくみ足や小刻み歩行がみられる。認知障害や排尿障害を伴うことがある。高齢者では一過性の脳循環不全に伴うめまいによると思われる歩行障害の訴えが多い。

・頭部MRI，MRAが診断に有用である。特発性正常圧水頭症には髄液排除（tap test）による歩行の改善を調べる。

**大脳基底核，錐体外路系，補足運動野：**パーキンソン病，パーキンソン症候群

・振戦，強剛，動作緩慢，姿勢反射障害などがみられ，パーキンソン歩行といわれる，前傾姿勢で小刻な歩行，すくみ足，突進現象がみられる。

パーキンソン歩行

・高齢者では多種の薬剤服用があるので薬剤性パーキンソン症候群に注意する。

・パーキンソン症候群の中には頭部MRIが診断に有用なこともある。

**小脳：**小脳梗塞・出血，脊髄小脳変性症

・歩隔が広く酩酊様の「失調性歩行」に加えて，上肢の失調，失調性の構語

失調性歩行