

type 30 meningitis : EM) における髄液中サイトカイン解析を行い<sup>13)</sup>, MM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め, 髄液中 IFN  $\gamma$  も 16 例中 15 例 (94%) で上昇を認めた. EM では髄液中 IL-6 は全例で上昇を認め, 髄液中 IFN  $\gamma$  も 34 例中 20 例 (59%) で上昇を認めた (図 3). ウイルスの中枢神経への直接侵襲による髄膜炎においても, 脳炎と類似の免疫応答がなされている.

## おわりに

HSE を中心に, 髄液中サイトカインの動態をほかの中枢神経系感染症と比較し, 臨床的意義を含めて筆者らの成績を中心に解説した.

### ■文献

- 1) Lokensgard JR, Hu S, Sheng W, et al. Robust expression of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , RANTES, and IP-10 by human microglial cells during nonproductive infection with herpes simplex virus. *J Neurovirol* 2001; 7: 208-19.
- 2) Archin NM, Atherton SS. Infiltration of T-lymphocytes in the brain after anterior chamber inoculation of a neurovirulent and neuroinvasive strain of HSV-1. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 117-27.
- 3) Lokensgard JR, Cheeran MC, Hu S, et al. Glial cell responses to herpesvirus infections: Role in defense and immunopathogenesis. *J Infect Dis* 2002 186: S171-9.
- 4) Sellner J, Dvorak F, Zhou Y, et al. Acute and long-term alteration of chemokine mRNA expression after anti-viral and anti-inflammatory treatment in herpes simplex virus encephalitis. *Neurosci Lett* 2005; 374: 197-202.
- 5) Marques CP, Hu S, Sheng W, et al. Microglial cells initiate vigorous yet non-protective immune responses during HSV-1 brain infection. *Virus Res* 2006; 121: 1-10.
- 6) Aurelius E, Andersson B, Forsgren M, et al. Cytokines and other markers of intrathecal immune response in patients with herpes simplex encephalitis. *J Infect Dis* 1994; 170: 678-81.
- 7) Röser A, Pohl M, Braune HJ, et al. Time course of chemokines in the cerebrospinal fluid and serum during herpes simplex type 1 encephalitis. *J Neurol Sci* 1998; 157: 82-9.
- 8) Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-1 $\beta$  and interleukin-6 in cerebrospinal fluid from children with prolonged febrile seizures. Comparison with acute encephalitis/encephalopathy. *Neurology* 1998; 50: 407-11.
- 9) Ichiyama T, Hayashi T, Nishikawa M, et al. Cerebrospinal fluid levels of soluble tumor necrosis factor receptor in acute encephalitis. *J Neurol* 1996; 243: 457-60.
- 10) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, et al. Non-herpetic acute limbic encephalitis: Cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. *Intern Med* 2004; 43: 42-8.
- 11) 市山高志. 脳炎・脳症のサイトカイン解析. *Neuroinfection* 2005; 10: 53-7.
- 12) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, et al. Analysis of cytokine levels and NF- $\kappa$ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. *Cytokine* 2004; 27: 31-7.
- 13) Ichiyama T, Maeba S, Suenaga N, et al. Analysis of cytokine levels in cerebrospinal fluid in mumps meningitis: Comparison with echovirus type 30 meningitis. *Cytokine* 2005; 30: 243-7.

## 19

## 難治てんかん：West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかん

高橋幸利，久保田裕子，大谷英之，山崎悦子，池田浩子，江川 潔  
(国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター)

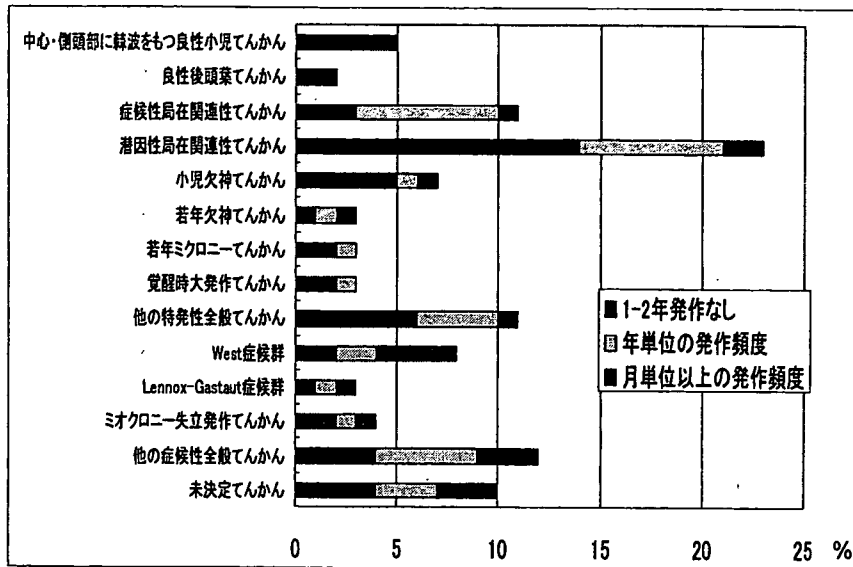
てんかんにはさまざまな原因・病態の疾患が存在し，20～30%の症例が薬物療法で寛解に至らない難治てんかんと考えられる。てんかんの多くは小児期に発病する。小児期のてんかん症例で発作コントロールの程度をてんかん分類の面から見てみると，West 症候群，Lennox-Gastaut 症候群で特に悪く，症候性局在関連性てんかん，他の症候性全般てんかん，未決定てんかんが次にコントロール不良となっている(図1)<sup>1)</sup>。未決定てんかんには乳児重症ミオクロニーてんかん，新生児発作などが含まれる。これらのてんかん分類の症例が，成人期に至っても難治な発作に苦しんでいる。一方，てんかんの原因の面から検討すると，静岡てんかん・神経医療センター小児病棟入院難治症例 383 例のうち 41 例(10.7%)は頭蓋内感染症によるもので，次に脳形成不全 39 例が続いた。脳炎などの頭蓋内感染症は難治てんかんの主要な成因となっていることがわかる<sup>2)</sup>。難治てんかんの代表的疾患である，West 症候群，乳児重症ミオクロニーてんかん，脳炎後てんかんについて診断・治療・福祉面での留意事項を述べる。

## A. West 症候群

West 症候群は，通常何らかの脳障害(出生前，周産期，出生後)を基盤として，年齢依存性に乳児期の中盤に発病することが多い(表1)<sup>3)</sup>。てんかん発作を来すのみならず発達にも影響し，てんかん脳症と考えられている。基礎疾患としては，結節性硬化症，Aicardi 症候群，胎児感染症などが有名である。

診断のポイントは，頭部を通常は前屈し，四肢を屈曲させるスパズムと呼ばれる発作現象を，数秒から十数秒ごとに繰り返す(シリーズ形成と呼ばれる)特徴的な発作の存在である。発作は主として起き抜け(睡眠から目が覚めるとき)に起こる特徴がある。発作の1回の持続時間はさまざまで，数秒間から30分程度のものまで存在する。発作が始まったら，患児を座位に保持すると特徴的な頭部前屈が観察しやすい(臥位のままでと頭部の動きが捉えにくい)。

発作間歇時脳波は，有名なヒプスアリスミアを示すことが多く，発作時脳波には低振幅



K. J. Eriksson and M. J. Koivikko, *Epilepsia*, 38 (12): 1275-1282, 1997.

図1 小児てんかんの発作予後図<sup>1)</sup>

表1 West症候群の特徴<sup>2)</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>・発病年齢が2歳未満、男児(60%)が多い。</li> <li>・発病前から精神運動発達に遅れが出る事がある。</li> <li>・(視線が合わない、首が据わらなくなる、他)</li> <li>・発作は、単発のクローズド眼を伴った、1-2秒の全身形成を呈するものになる。</li> <li>・発作頻度は、1日1-3回程度のクローズド眼を数回、1-2回/日見られることが多い。</li> <li>・特異性全般発作は約10%存在する。</li> <li>・発作間歇期に脳波がSlowly rhythmic (delta waves)を示す。</li> <li>・発作期にはさまざまな所見を呈するが、</li> <li>・画像は異常所見を呈する事もある。</li> <li>・発作の自然寛解(約16%)もあり得る。</li> <li>・発作予後は90-95%の症例で残存。</li> <li>・知的予後は71-81%の症例で知的発達障害。</li> </ul>
--

速波が見られたり、徐波が対応したり、対応する変化がない場合もあり、さまざまである(図2)<sup>4)</sup>。

治療効果について確実なエビデンスのある承認薬剤(ACTHを含めて)が日本にはない。そのため、施設ごとに使用薬剤・使用

量・薬剤選択順序などがまちまちであるが、通常はビタミンB<sub>6</sub>大量療法が第一選択で、次にバルプロ酸(VPA)、合成ACTHが用いられることが多い<sup>5)</sup>。最近ではゾニサミド(ZNS)も有効であることがわかってきた<sup>6)</sup>。小児期の症例では、ビタミンB<sub>6</sub>は10

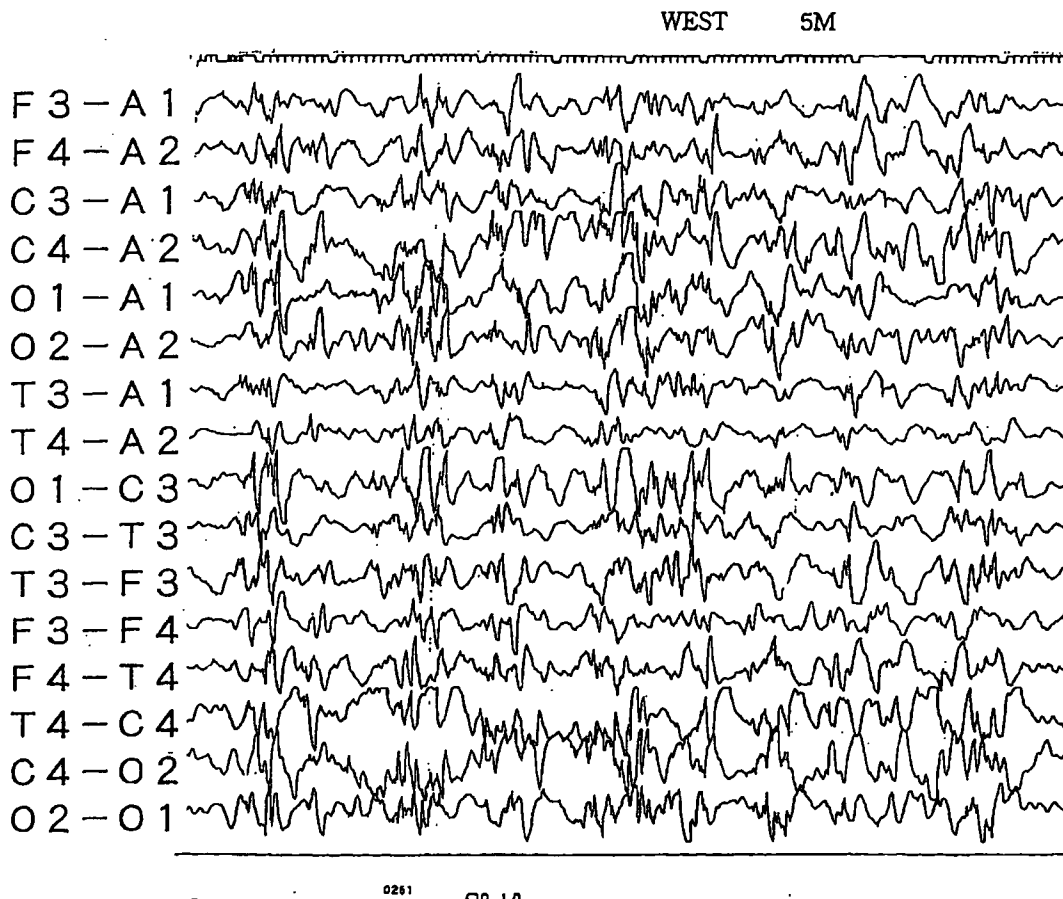


図2 West 症候群の発作間歇時脳波（ヒプスアリスミア）

4) 大谷英之，高橋幸利，West 症候群，監修：藤原建樹，編集：高橋幸利，小児てんかん診療マニュアル，診断と治療社，pp.170-177.

mg~50 mg/kg（体重）の投与量が一般的で漸増投与する。VPA は 10 mg~50 mg/kg（体重）の投与量が一般的で，漸増投与する。ACTH は 0.005~0.02 mg/kg（体重）の範囲で一般的には筋注で用いられ，漸減中止する。

発作予後は，特発性と思われる症例と一部の潜因性の症例を除き，不良の場合が多いとされている。スパズムがコントロールできても，その後に非定型欠伸発作・強直発作・ミ

オクロニー発作などが出現し，Lennox-Gastaut 症候群に変容したり，局在病変を有する症例を中心に部分発作が出現し，局在関連性てんかんに変容する症例がある。知能予後も不良の場合が多い。

福祉面では，小児慢性特定疾患に指定されており，保健所にて申請すると医療費補助などのサービスを受けることができる。



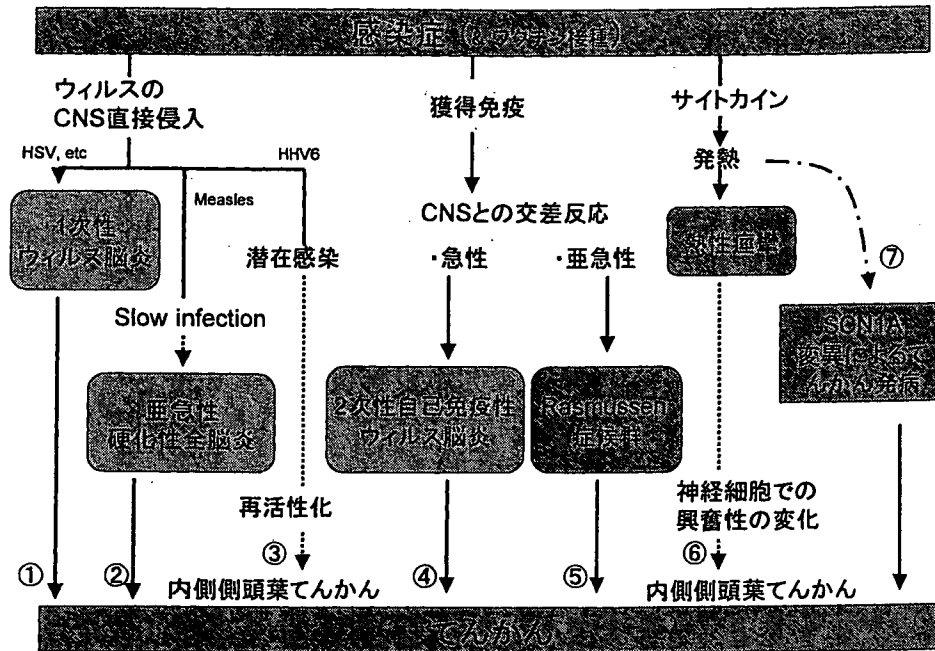


図3 感染症からてんかん発病へのメカニズム<sup>14)</sup>

熱を籠らせないためのクールベスト支給などのサービスを受けることができる。

### C. 脳炎後てんかん

感染症からてんかんが発病するメカニズムはさまざまな経路が考えられる (図3)<sup>14)</sup>。その中で重篤な経過をとり重要なのは、①1次性ウイルス脳炎によるものと、④2次性自己免疫性ウイルス脳炎による急性脳炎の形をとるものであろう。

急性脳炎後のてんかんの75%は脳炎後1ヵ月以内に発症し、症候性局在関連性てんかん(75%)に分類される症例が多い。発作症状や発作間歇時脳波では、多焦点性あるいは多葉性の複雑な特徴を示すことが多い<sup>2)</sup>。

よって通常のとてんかんにおける臨床脳波特徴を当てはめて診断することが困難な症例が多いことが特徴である。治療においても薬剤抵抗性の難治症例が多い。多剤治療にならないように薬剤を慎重に選択していく必要がある。

われわれは国立病院機構の政策医療ネットワーク研究I-急性脳炎脳症後遺症における自己免疫機序の解明(主任研究者：高橋幸利)において2005年度に199症例の脳炎脳症症例の後遺症を検討した。2005年1月～12月の入院・外来症例199例(男=105例，女=94例)で，脳炎脳症発病年齢は $9.3 \pm 12.4$ 歳，現在の年齢は $26.3 \pm 16.4$ 歳，脳炎後の罹病期間は $17.3 \pm 16.0$ 年である(図4-5)。ADLの評価指標であるBathel scoreは小児期発病例で，特に乳幼児期発病

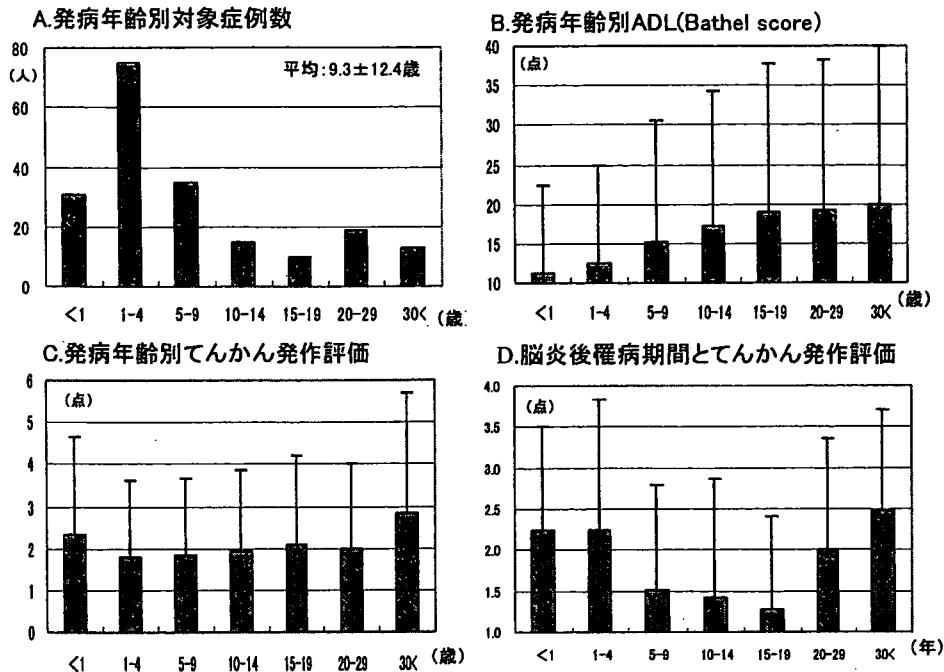


図4 発病年齢・罹病期間と脳炎後遺症

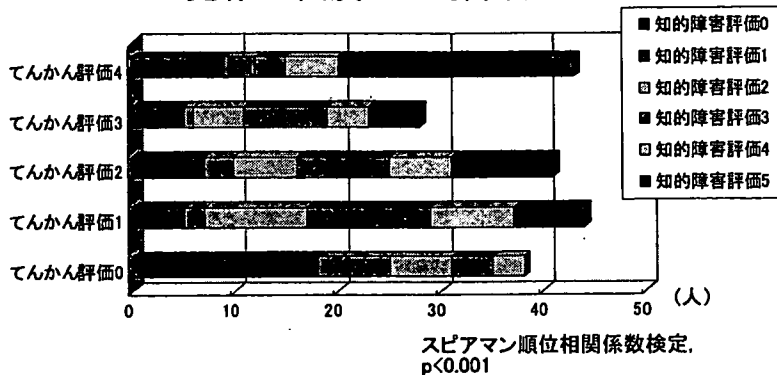
- A: 対象症例の脳炎脳症発病年齢別に見た症例数を示す。発病年齢の平均は  $9.3 \pm 12.4$  歳である。
- B: 発病年齢とADLの後遺障害を示すBathel scoreの関係を示す。Bathel scoreは最低が0点で20点が満点で、数字が大きいほど障害が少ないことを示す。
- C: 発病年齢別に見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は0-4に分類し、0は日単位の発作があることを示し、1が週単位、2が月単位、3が年単位、4が発作はないことを示す。
- D: 脳炎後の罹病期間ごとに見たてんかん発作の評価スコアの平均を示す。

国立病院機構脳炎研究班（静岡てんかん・神経医療センター：高橋幸利，西札幌病院：長尾雅悦，青森病院：小出信雄，山形病院：宇留野勝久，西新潟中央病院：遠山潤，名古屋医療センター：岡田久，長良医療センター：渡辺宏雄，宇多野病院：樋口嘉久，南岡山医療センター：高田裕，香川小児病院：夫敬憲，長崎医療センター：馬場啓至，呉医療センター：村木幸太郎，三重中央医療センター：田中滋己，精神・神経センター-武蔵病院：須貝研司，精神・神経センター-国府台病院：湯浅龍彦）

例で不良であることが分かる。成人期の症例ではADL障害は軽度のことが多いが、かなりばらつきがある（図4B）。一方、てんかん発作の程度は発病年齢と有意な関係はなく、どの年齢の発病でも月単位程度の発作が平均的には障害として残っていることがわかった（図4C）。横断的解析ではあるが、発

病後てんかん発作は徐々に悪化し、発病後5~20年は週単位の発作頻度に近くなることがわかった（図4D）。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態と思われ、脳炎後遺症期におけるてんかん診療の重要性が示唆される。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強いことが

A. てんかん発作の程度と知的障害



B. てんかん発作の程度と運動障害

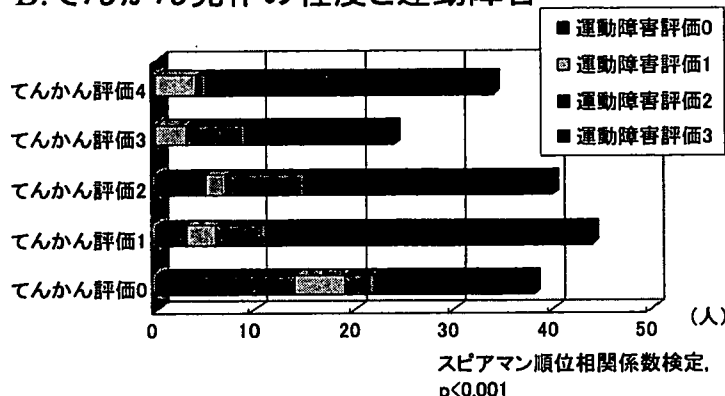


図5 てんかん発作の程度と知的障害・運動障害

A：てんかん発作の程度と知的障害の程度との関係を示す。てんかん発作の評価スコアの平均を示す。てんかん発作の程度は0-4に分類し、0は日単位の発作があることを示し、1が週単位、2が月単位、3が年単位、4が発作がないことを示す。知的障害の程度は、0-5に分類し、0が最重度 (IQ/DQが19以下)、1が重度 (IQ/DQが34~20)、2が中等度 (IQ/DQが49~35)、3が軽度 (IQ/DQが69~50)、4が境界 (IQ/DQが79~70)、5が正常 (IQ/DQ≥80)を示す。

B：てんかん発作の程度と運動障害の程度との関係を示す。運動障害の程度は0~3に分類し、0は四肢麻痺、1は障害があるが自力移動可能 (はいはい・伝い歩きなど)なレベル、2は支えなく歩行できるが走れないレベル、3は運動障害がないことを示す。

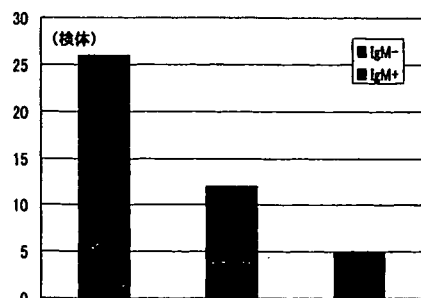
示唆され (図5A) (スピアマン順位相関係数検定,  $p < 0.001$ ), また運動障害の程度も強いことがわかった (図5B) (スピアマン順位相関係数検定,  $p > 0.001$ )。てんかん発作頻度が高い症例では知的障害・運動障害な

どの障害を重複して有することが多いことがわかり、脳炎急性期・慢性期の病態の解明と治療法の改善が望まれる。

われわれは、急性脳炎の自己免疫的病態を解明するためにグルタミン酸受容体自己免疫

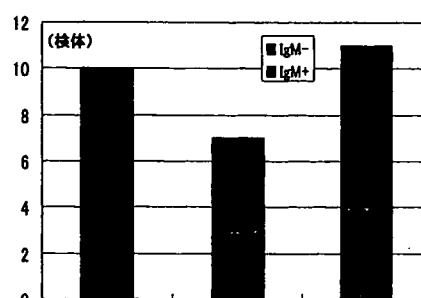


## A. 限局性脳炎型(予後良好群)



0~20日 21~60日 61日~

## B. 広汎性脳炎型(予後不良群)



0~20日 21~60日 61日~

Y Takahashi, Infections as causative factors of epilepsy, Future Neurology, 2006; 1, No. 3, : 291-302.

図6 急性脳炎症例の髄液 IgM-GluRε2 抗体出現病日

- A: 限局性脳炎型のうち予後良好群の症例の髄液 IgM-GluRε2 抗体陽性率を急性期(0-20日)・回復期(21-60日)・慢性期(61日以降)に分けて示す。複数回測定例では、急性期中途陽転1例、急性期中途陰転2例、慢性期陰転1例、回復期陰転1例を含む。
- B: 広汎性脳炎型予後不良群のデータを示す。複数回測定例では、慢性期陰転1例、慢性期陽転2例、回復期陽転1例を含む。

の研究を行ってきた<sup>15,16</sup>。急性脳炎の発病初期の臨床症状から、限局性脳炎型(Localized)と広汎性脳炎型(Whole spread)に分類した。限局性脳炎型は、神経症状初発時に意識障害が軽度で、精神症状、幻覚、単発のけいれん発作などで発症する症例で辺縁系脳炎が代表例である。広汎性脳炎型は、神経症状初発直後より重度の意識障害が出現し、痙攣重積などに初期から陥ることが多い臨床型である。限局性脳炎型は、若年成人に多く、経過中に約3分の一の症例に痙攣重積が出現するが、後遺症としてのてんかん・知的障害・運動障害は少なく、予後は重篤ではない。血清中のGluRε2抗体は約75%に見られるが、予後との関連は見られなかった<sup>14-17</sup>。髄液中のGluRε2抗体は急性期から回復期に出現、慢性期にはIgM抗体が消

失する(図6A)。広汎性脳炎型は、乳幼児に多く、経過中、痙攣重積が約80%の症例に出現し、てんかん・知的障害・運動障害が約半数の症例に後遺症として見られる。血清中のGluRε2抗体は約75%の症例に出現し、予後との関連はなかった。髄液中のGluRε2抗体は、回復期から慢性期に形成される(図6B)。後遺障害の中では、知的障害( $p=0.03$ , Mann-Whitney's U test)、てんかん( $p>0.01$ , フィッシャー直接確率)の出現と抗GluRε2抗体に有意な関連があり、運動障害とは関連が見られなかった。広汎性脳炎型での髄液GluRε2抗体の形成に関連する因子としては、入院治療開始後の痙攣重積が有意であった( $p=0.023$ , フィッシャー直接確率)。抗GluRε2抗体は、広汎性脳炎では後遺障害に関与している可能性が

ある<sup>14-17)</sup>。自己抗体等の関与の解明を進め、脳炎後遺症の予後を改善したいと考えている。

福祉面では、てんかんは自立支援医療（精神通院医療）に指定されており、市区町村精神保健福祉担当課にて申請すると外来医療費補助を受けることができる場合がある。重複障害として身障手帳・療育手帳等を有する場合はさらなるサービスが受けられる。

### 参考文献

- 1) K. J. Eriksson, M. J. Koivikko, : Prevalence, Classification, and Severity of Epilepsy and Epileptic Syndromes in Children, *Epilepsia* 38 : 1275-1282, 1997
- 2) 藤原建樹, 重松秀夫, 鳥辺泰久, 他 : 難治てんかんの成因に関する研究—小児例を中心に—, 厚生省精神・神経疾患研究委託費 (7指-1) 難治てんかんの難治化要因と予後と対策に関する研究, 平成9年度研究報告書, pp.113-118
- 3) O. Dulac, : I. Tuxhorn, Infantile spasms and west syndrome. In : J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA.Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 3<sup>rd</sup> Edition, pp.47-63. Eastleigh, John Libbey.
- 4) 大谷英之, 高橋幸利, West症候群, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.170-177
- 5) 大塚頌子, 小児期発症の潜因性あるいは症候性全般てんかんの診断・治療ガイドライン: 年齢依存性てんかん性脳症を中心に, 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費13指-1てんかんの診断・治療ガイドライン作成とその実証的研究総括研究報告書, 2004 : pp.115-124
- 6) Y Suzuki, et al. : Zonisamide monotherapy in newly diagnosed infantile spms, *Epilepsia* 38 : 1035-1038, 1997
- 7) C. Dravet, M. Bureau, H. Oguni, et al. : In : J. Roger, M. Bureau, C. Dravet, P. Genton, CA. Tassinari, P. Wolf (eds), *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 4<sup>th</sup> Edition, pp.89-113. Montrouge, John Libbey.
- 8) Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. : De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet.* 2001 ; 68(6) : 1327-1332
- 9) Sugawara, T., Tsurubuchi Y, Fujiwara T, et al. : 2003. Nav1.1 channels with mutations of severe myoclonic epilepsy in infancy display attenuated currents. *Epilepsy Res.* 2003 ; 54 : 201-207
- 10) 高橋幸利 : てんかんの血液検査, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.72-75
- 11) 四家達彦, 藤原建樹 : 乳児重症ミオクロニーてんかん, 監修: 藤原建樹, 編集: 高橋幸利, 小児てんかん診療マニュアル, 診断と治療社, pp.189-194
- 12) Chiron C, Marchand MC, Tran A, et al. : Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet.* 2000 Nov 11 ; 356(9242) : 1638-1642
- 13) Ceulemans B, Boel M, Claes L, et al : Severe myoclonic epilepsy in infancy: towards an optimal treatment. *J Child Neurol* 2004 ; 19 : 516-521
- 14) Yukitoshi Takahashi : Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006 ; 1, No.3, : 291-302
- 15) Takahashi Y, Mori H, Mishina M, et al. : Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 2003 ; 61 : 891-896
- 16) 高橋幸利, 西村成子, 角替央野, 他 : てんかんの研究と治療: 最近の話題, てんかんと自己免疫, 最新精神医学, 2006 ; 11 : 349-354
- 17) 高橋幸利 : 平成17年度厚生労働科学研究費補助金(こころの健康科学研究事業)急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究(H17-こころ-017)総括研究報告書, p.1-15, 2006年3月発行

## 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、いまだ臨床の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。

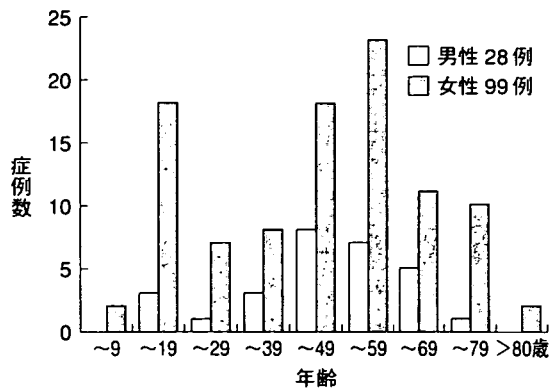


図1 橋本脳症患者の年齢分布

## 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する。

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%) で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%)<br>興奮性症状 (agitated, irritable, restless),<br>易怒性, 感情不安<br>うつ症状, 無為, 自発性低下 (abulia),<br>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;<br>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%),<br>振戦 (様) 運動 33/127 (26.0%)<br>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,<br>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 は本症の特異的症状の一つである。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

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

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%)

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、また月経と同調した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い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。難治性のもてんかんはもとより, 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静脈, 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に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 encephalo-



- 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) Watemberg 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) Papathanasopoulos 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, Fatourehchi 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) Rekand 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. Thyrotoxic 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

- 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) Zetting 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.

# 6.

# ヘルペスウイルス属 の臨床ウイルス学

吉川哲史 藤田保健衛生大学医学部小児科

## はじめに

現在までに、ヒトに感染するヘルペスウイルスは8種類発見されている。性行為感染症の主要な病原体となりつつある単純ヘルペスウイルス2型 (herpes simplex virus type 2: HSV-2) と最も新しく発見されたヒトヘルペスウイルス8型 (human herpesvirus 8: HHV-8) を除けば、いずれもきわめて普遍的なウイルスであり、人類に広く感染している。これら8種類のウイルスは、生物学的性状やゲノム構造の類似性を基に、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$ の3つの亜科に大きく分類されている。 $\alpha$ ヘルペスウイルスは主に皮膚粘膜病変を惹起し、神経節に潜伏感染するという特徴をもち、 $\beta$ ヘルペスウイルスは末梢血単核球に潜伏感染する。また、 $\gamma$ ヘルペスウイルスは血球系の細胞に感染し、トランスフォーメーション能をもつという特徴がある。いずれのウイルスもそれぞれ多彩な臨床症状を呈し、筆者が所属する小児科だけでなく、内科、皮膚科をはじめとしてさまざまな臨床科の医師が診療にあたることになる。神経親和性のあるHSVは以前から一次性脳炎の起因病原体としてよく知られていたが、その他のヒトヘルペスウイルスもさまざまな神経学的疾患に関与していることが明らかになりつつある。

本稿では、ヘルペスウイルスの生物学、初感染時と再活性化時の臨床像、ウイルス学的診断方法について概説する。