

D. まとめ

抗 NAE 抗体の陽性率は 44% で、橋本脳症に特異性が高いが、陰性例も存在し、抗体の多様性の存在が推察される。甲状腺機能は正常例が多く、臨床症状として意識障害や精神症状、けいれんを伴い、急性脳症型を呈するものが、橋本脳症の典型像と思われた。また、特に抗 NAE 抗体陽性例でその傾向が強かった。検査所見では、抗 NAE 抗体陽性例では、脳波異常がより高頻度に認められた反面、頭部 MRI の異常頻度は低かった。

III. 橋本脳症の診断の実際

橋本脳症の臨床像は多彩ではあるが、幾つかの診断のヒントが存在する。まず、日常診療において原因不明の急性脳症に遭遇した場合には、橋本脳症の可能性を疑い、抗甲状腺抗体(抗 TPO 抗体、抗 TG 抗体、抗 TSH 受容体抗体)を測定することが必要である。しかし、初診時には抗甲状腺抗体が陰性であっても、経過とともに陽性化してくる症例の経験もあり、疑わしければ期間をおいて、再度測定してみることも大切である。また、既に橋本病やバセドウ病と診療されている患者において精神・神経症状が出現した場合には、TSH/FT3/FT4 などの甲状腺機能が正常であっても、橋本脳症の可能性を見逃さないことが重要である。また、初老期の認知症、小脳失調、CJD 様の症例の存在を忘れてはならない。

次に、抗甲状腺抗体が陽性で、橋本脳症を疑った場合は、脳波異常の有無や脳血流 SPECT の異常を検証することが必要である。橋本脳症では、脳波や SPECT の異常頻度が高く、早期診断の助けとなる。脳波では高度の徐波化のみであることも多い。逆に、臨床症状が強い割に、頭部 MRI 画像の異常頻度が低いのも特徴であり診断の一助となる。また、他のウイルス性脳炎、各種の膠原病に伴う脳症、ビタミン欠乏症、CJD などを鑑別することが必要である事は言うまでもない。

以上から、橋本脳症が考えられた場合は、積極的にステロイドなどの免疫療法を行う。それと同時に、免疫療法前の血清中の抗 NAE 抗体を測定することで診断が得られる。

IV. 疾患概念の変遷と論争

橋本脳症は、一部の内分泌医や神経内科医から疾患概念に関する疑問も呈されている¹⁸⁾²⁴⁾。神経内科

医である Chong らは、抗甲状腺抗体の存在とステロイド反応性は橋本脳症以外の疾患でもありうる組み合わせで、病態機序が明らかになるまでは、橋本脳症という疾患名に関しては慎重な扱いが必要であると指摘している¹⁸⁾。また、内分泌医である Sawka らは、1950 年から 1996 年の間に Mayo clinic における橋本病の 188 症例を解析した結果、橋本脳症と考えられた症例はわずか 9 例に留まり、橋本脳症は存在するが極めて稀な疾患であると指摘している²⁵⁾。しかし、筆者らの施設に抗 NAE 抗体の解析の依頼のあった国内症例は約 4 年間で 400 例を越し、十分な臨床情報が得られ橋本脳症と診断された症例に限っても少なくとも 84 例に及び、橋本脳症は決して稀な疾患でないと考えられる。この頻度の差は、精神・神経症状を呈する患者を診察する機会を主とする神経内科医と橋本病(慢性甲状腺炎)を主として診察する内分泌医との間での対象患者の違いが大きく影響していると考えられる。さらに、筆者らの検討では、橋本脳症と診断された患者において、明らかな橋本病の既往のあった患者は 2 割に留まった。これは、橋本病と橋本脳症は抗甲状腺抗体が陽性(共通の免疫学的背景)である点は共通しているが、一部は重複しながらも異なる臨床スペクトラムを形成していることを示唆していると考えられる(Fig. 4)。また、Fig. 4 中の数字は、筆者らの検討した 84 例での分布を示したが、橋本脳症患者が色々な要素を持つことが示唆された。

疾患名に関しても、橋本脳症という呼び名の他に、橋本病だけでなくバセドウ病に合併することもある

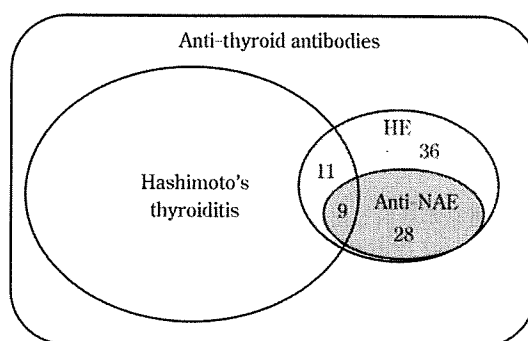


Figure 4 Clinical spectrum of Hashimoto's encephalopathy.
HE, Hashimoto's encephalopathy.

ことから Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT) という疾患名称²⁶⁾, ステロイド以外の免疫療法に反応する例もあることから, Encephalopathy associated with autoimmune thyroid disease という疾患名称も提唱されている²⁷⁾。疾患の名称に関しては, 今後の病因論的検討や多数症例の臨床的検討が必要と考えられる。

抗 NAE 抗体以外に橋本脳症で明らかになった自己抗体としては, 最近の Gini らによるプロテオーム解析を用いた解析から, ヒトの中樞神経系の内皮細胞に発現している Dimethylarginase-I (DDAHI) と, 神経細胞と内皮細胞に発現している Aldehyde reductase-I (AKIRIAD) に対する自己抗体が橋本脳症患者の脳脊髄液中に存在することが報告されており²⁸⁾, 抗 NAE 抗体陽性症例の中には橋本脳症に対する新たな自己抗体が存在する可能性も示唆されている。しかし, 現時点では少数例での検討に留まり, 疾患特異性や感度などは今後の慎重な検討が必要と考えられる。

V. おわりに

自己免疫性甲状腺疾患に伴う脳症の原因は多種に及ぶが, 橋本脳症はその原因の一つとして念頭に置くべきである。特に, 橋本脳症は, 早期の診断と適切な治療により軽快する疾患であり, 抗甲状腺抗体の測定のみならず抗 NAE 抗体の解析による診断が推奨される。抗 NAE 抗体の測定は, 筆者らの施設に依頼されたい(米田 ; myoneda@u-fukui.ac.jp)。

橋本脳症の自己抗体の解析の機会と臨床情報の御提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。また, 原稿を御校閲いただいた栗山教授に深謝致します。本稿で紹介した研究は, 福井大学倫理委員会承認の元で行われ, 厚生労働省神経免疫調査研究班(吉良班, 楠班)および厚生労働省こころの健康科学事業(高橋班)の支援を頂いた。

文 献

- 1) Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966; 11: 512-4.
- 2) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991; 41: 228-33.
- 3) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999; 41: 79-84.
- 4) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 1996; 11: 555-62.
- 5) Maydell BV, Kopp M, Komorowski GV, et al. Hashimoto encephalopathy—is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics* 2002; 33: 86-9.
- 6) Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000; 54: 769-70.
- 7) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005; 162: 130-6.
- 8) Yoneda M, Fujii A, Ito A, et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007; 185: 195-200.
- 9) Hoffmann F, Reiter K, Kluger G, et al. Seizure, psychosis and coma: Severe course of Hashimoto encephalopathy in a six-year-old girl. *Neuropediatrics* 2007; 38: 197-9.
- 10) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠. 橋本脳症の臨床病態—報告例 127 症例の臨床像—. 編集 柳澤信夫ら, *Ann Review 神経*. 東京: 中外医学社; 2005. p.221-9.
- 11) Chaudhuri A, Behan PO. The clinical spectrum, diagnosis, pathogenesis and treatment of Hashimoto's encephalopathy (recurrent acute disseminated encephalopathy). *Curr Med Chem* 2003; 10: 1945-53.
- 12) Huete AJ, Sanchez-del-Rio M, Franch O. Hashimoto's encephalopathy mimicking migraine with aura. *Headache* 2007; 130-1.
- 13) Cao NJ, Tselis AC, Li J, et al. A case of Hashimoto's encephalopathy: Association with sensory ganglinopathy. *J Neurol Sci* 2005; 238: 105-7.
- 14) Ferracci F, Moretto G, Candeago RM, et al. Antithyroid antibodies in the CSF: their role in the pathogenesis of Hashimoto's encephalopathy. *Neurology* 2003; 60: 712-4.
- 15) 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:

- 1549-50.
- 16) Schäuble B, Cantillo PR, Boeve BF, et al. EEG findings in steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Clinical Neurophysiol* 2003; 114: 32-7.
 - 17) Seo SW, Lee BI, Lee JD, et al. Thyrotoxic autoimmune encephalopathy: a report positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 504-6.
 - 18) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003; 60: 164-71.
 - 19) Mahad DJ, Staugaitis S, Ruggieri P, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis and primary CNS demyelination. *J Neurol Sci* 2005; 228: 3-5.
 - 20) Striano P, Pagliuca M, Andreone V, et al. Unfavourable outcome of Hashimoto encephalopathy due to status epilepticus. *J Neurol* 2006; 253: 248-9.
 - 21) Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004; 455-6.
 - 22) Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, et al. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005; 64: 165-6.
 - 23) Sellal F, Berton C, Andriantseheno M, et al. Hashimoto's encephalopathy: exacerbations associated with menstrual cycle. *Neurology* 2002; 59: 1633-5.
 - 24) Fatourech V. Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 53-66.
 - 25) Sawka AM, Fatourech 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.
 - 26) Lopez-Giovanelli J, Moreaud O, Faure P, et al. Corticosteroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT). *Ann Endocrinol* 2007; 68: 173-6.
 - 27) Janes SE, Santosh B, Thomas D, et al. Hashimoto's encephalopathy: An usual cause of seizures in the intensive unit. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5: 578-81.
 - 28) Gini B, Laura L, Riccardo C, et al. Novel autoantigens recognized by CSF IgG from Hashimoto's encephalitis revealed by a proteomic approach. *J Neuroimmunol* 2008; 80: 153-8.

TOPICS
クリニカルトピックス

米田 誠
1983年新潟大学医学部卒業，新潟大学脳研究所神経内科入局。90年医学博士学位取得。同年米国カリフォルニア工科大学生物学部研究員。95年名古屋大学医学部生化学助手。07年福井大学医学部内科学2准教授。研究テーマは免疫性神経疾患の病態解析，ミトコンドリア病の病態解析（細胞遺伝学，機能画像）。

Key words : 橋本脳症，プロテオミクス，抗NAE抗体

橋本脳症

よねだ まこと
■米田 誠

福井大学医学部病態制御医学内科学（2）（神経内科）

Abstract

慢性甲状腺炎（橋本病）は，内分泌疾患であるとともに，自己免疫性疾患の側面を持つ。橋本病患者において，甲状腺機能の低下によって精神・神経症状を呈することはよく知られており，粘液水腫性脳症として有名である。しかし，甲状腺機能異常を伴わない自己免疫性脳症が存在し，“橋本脳症”として注目されている。橋本脳症は，抗甲状腺自己抗体の存在とステロイドを主体とした免疫療法が奏功することから疑われるが，臨床像の多彩さから確定診断は容易ではなかった。最近，筆者らによってプロテオーム解析から，患者血清中に α -エノラーゼのN末端（NAE）に対する特異的自己抗体が見いだされ，血清診断が可能となり，臨床スペクトラムが明らかになりつつある。

はじめに

慢性甲状腺炎（橋本病）は，約100年前に日本人の橋本策博士によって発見された内分泌疾患であり，日本人における罹患率は3%にも達すると考えられている。橋本病は，内

分泌疾患としての側面だけでなく，自己免疫性疾患としての側面を有する。一方，橋本病においては，甲状腺機能低下に伴い意識障害，認知症，運動失調を来たす粘液水腫脳症は古くから知られており，甲状腺剤の投与によって症状が改善する。しかし，1966年，英国の神経内科医Lord Brainにより，甲状腺機能異常に伴わない自己免疫機序による一人の男性患者が最初に報告され，橋本病に伴う自己免疫性脳症の存在が指摘された。その後，長い間，同様の患者の報告はなく，この病気は注目されなかったが，1991年にShawらが，5名の類似症例を報告し，“Hashimoto's encephalopathy”（橋本脳症）という疾患名を初めて使用し，再び脚光を浴びるようになった。この際，橋本脳症の診断指針として，抗甲状腺抗体の存在とステロイド反応性がこの疾患の特徴であるとした。しかし，この診断指針は，甲状腺抗体の一般人口における高い検出率（日本人

Hashimoto's encephalopathy :

Makoto Yoneda, M.D., Ph.D. Associate Professor. Second Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui.

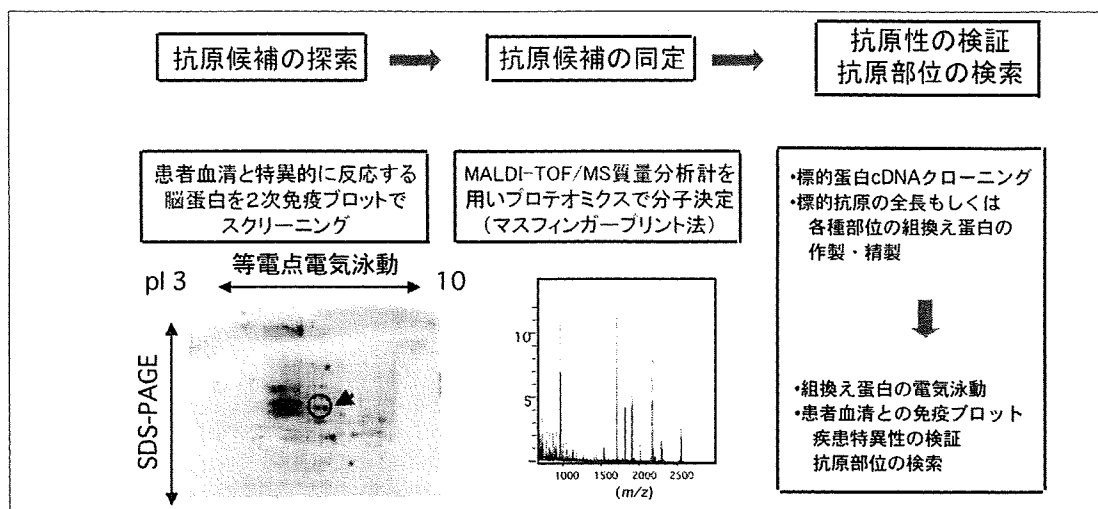


図1 プロテオミクスによる自己抗体検出と標的抗原の同定システム

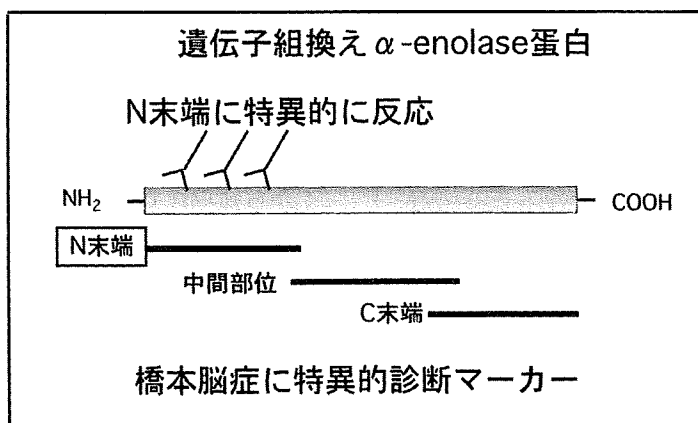


図2 橋本脳症患者血清中の抗NAE抗体

男性5~15%、女性10~25%)や他の免疫疾患においてもステロイドの反応性を有することなどから、本症のスクリーニングとしては適切であっても、診断基準として不十分であった。そのため、一部の米国の内分泌医を中心として、橋本脳症の疾患概念そのものに対する批判もあった。また、本症の認知度が低かったこともあり、診断が困難な場合も多く存

在し、'Under-diagnosed treatable disorder' (診断を見過ごされている治療可能な疾患)の一つとして考えられていた。そのため、橋本脳症に有効な診断マーカーが切望されていた。

2005年に、筆者らはプロテオーム解析を用いて、橋本脳症の血清診断マーカーとして、解糖系酵素の一つである α -エノラーゼのN末端 (NH₂-terminal of α -enolase ; NAE) に対

する自己抗体が本症患者血清に特異的に存在することを明らかにし、血清による確定診断を可能にした。

今回、これまでに筆者らの施設で行ったプロテオーム解析による自己抗体と標的抗原の同定システムを紹介し、多数症例の解析結果をふまえた抗NAE抗体の臨床的意義、臨床像、検査・画像所見の特徴について述べる。また、本邦症例と外国症例との臨床的な差や実地診療における診断のヒントについても言及したい。

1. プロテオーム解析による橋本脳症

患者血清中のNAE抗体の同定

筆者らは、脳蛋白を二次元電気泳動し、橋本脳症の患者血清（自己抗体）に特異的に反応するスポットに含まれる標的抗原蛋白をプロテオーム解析を用いて同定した、さらに、標的蛋白に対する遺伝子組み換え蛋白を精製し、免疫ブロットを行い、橋本脳症患者に特異的な自己抗体の存在をつきとめた（図1）。その結果、解糖系酵素の一つである α -エノラーゼのN末端側に対する自己抗体が、橋本脳症の患者血清中に疾患特異的に存在することが明らかとなった（図2）。さらに、抗NAE抗体は、脳炎、Creutzfeldt-Jakob病（CJD）、中毒性疾患、脳血管障害、他の自己免疫疾患（多発性硬化症、重症筋無力症、傍腫瘍性神経症候群など）、膠原病（全身性エリテマトーデス、混合性結合織炎、シェーグレン症候群、ベーチェット病など）では検出されず、きわめて疾患特異性が高いことも明らかとなった。これによって、抗NAE抗体の同定によって、本症の血清診断が可能となり、橋本脳

症の早期診断への道を開いた。橋本脳症の脳病理像に関する報告は極めて少ないが、脳血管炎が病態として考えられているため、他の中枢神経の炎症とは異なり、敢えて髄液を用いなくとも血清での診断が可能であったことも幸いした。さらに、このプロテオミクスと遺伝子組み換え蛋白を用いた自己抗体の検出手法は、原理的には、自己抗体が関与する可能性がある他の自己免疫疾患にも広く応用可能である。

2. 抗NAE抗体測定に基づいた多数例の検討および考察

現在、筆者の施設には、国内外から年間150件以上の解析の依頼があり、総数も500件近くに及ぶ。これらの解析依頼のあった症例の中から、十分な臨床情報が得られ、①精神・神経症状が存在し、②抗甲状腺抗体が陽性であり、③ステロイドなどの免疫療法に対する反応性が良好であり、他の鑑別疾患が除外され、橋本脳症が強く疑われた患者84例を抽出した解析結果について述べる。

A. 疫学

筆者らの84例の検討では、84例中の37例（44%）で抗NAE抗体が陽性であった。一部の症例で、血清の倍々希釈法によって力価を算定しているが、高力価群と低力価群の存在することが見いだされた。このため、橋本脳症は、免疫学的には、抗NAE抗体陽性群と陰性群、高力価群と低力価群などの多様な免疫学的背景が存在することも示唆され、臨床像との対応が今後模索される。また、年齢（以下順に、抗NAE抗体陽性/抗NAE抗体陰性）は、平均年齢58歳 [28-85歳] / 58歳 [19-87歳] と平均年齢は同じであり、年齢分布は両者とも

表1 本邦橋本脳症と海外報告例の比較

	Chong et al. Arch Neurol 2003 (文献例集計)	Yoneda et al.		
		合計	NAE陽性	NAE陰性
症例数	85	84	37	47
性差 (女性%)	81%	69%	75%	63%
平均年齢	44歳	58歳	58歳	58歳
甲状腺機能				
正常	33%	73%	78%	68%
低下	59%	18%	3%	32%
亢進	8%	9%	19%	0%
甲状腺抗体				
TPO	100%	79%	78%	81%
TG	73%	83%	86%	81%
意識障害	100%	75%	84%	66%
けいれん	66%	37%	43%	31%
認知症・精神症状	36%	67%	70%	64%
不随意運動	38%	33%	32%	34%
局所神経徴候	27%	17%	6%	17%
頭部画像異常	49%	36%	34%	40%
脳波異常	98%	76%	88%	72%
髄液蛋白上昇	78%	50%	56%	50%

二峰性を持ち、NAE陽性例では30代と70代の二つにピークを持ち、NAE陰性例では20代と50代にピークを示した。男/女比は、9:28/17:30であり、橋本病にみられる極端な女性優位の男女比(1:20)に比べると男性の割合が高い傾向が見出された。

病歴から脳症発症時に橋本病の既往が明らかであったものは24%/23%と2割程度であり、橋本脳症発症前から内分泌内科医にかかっていた患者は少なかった。また甲状腺機能は、正常(78%/68%)、低下(3%/29%)、亢進(19%/0%)と圧倒的に甲状腺機能正常例が多かった。特に抗NAE抗体陽性例では甲状腺機能はほとんどが正常であった。血清中の抗甲状腺抗体は抗TG抗体と抗TPO抗体の両方が陽性(65%/64%)の例が最も多く、単独陽性は抗TPO抗体陽性(14%/17%)、抗TG抗体陽性(22%/17%)であった。このように大部分は甲状腺機能が正常であるため原因不明の脳症をみた場合は甲状腺機能が正常であっても、抗

甲状腺抗体を測定することが重要である。

B. 臨床症状と診断

臨床病型では、意識障害・精神症状・けいれんを呈するような急性脳症型(辺縁系脳炎を含む)が半数以上を占め(68%[3%]/55%[8%])、繰り返す幻覚やせん妄、認知症を呈する精神病型(22%/28%)が次いで多かった。その他に、小脳失調型(体のふらつき・細かい運動の障害・ことばの流暢さの障害)(5%/6%)やCJD様の臨床像を呈した症例も散見された(5%/4%)。このように、橋本脳症は原因不明の脳症の鑑別診断として重要であるばかりではなく、認知症や小脳失調、CJD類似の病状を呈し、治療可能な点で鑑別として重要である。

神経徴候では、意識障害(84%/66%)が最も多く、精神症状(62%/44%)、認知症(46%/30%)、けいれん(43%/32%)、不随意運動(32%/34%;振戦やミオクローヌスなど)、小脳失調(16%/17%)の順で認められた(表1)。

再燃を認めた例は、84例中7例と8%のみであった。ChaundhuriとBehanらは16年間の橋本脳症患者18例の追跡調査の結果、再燃率は67%と報告しており、筆者らの結果とは大きく異なる。この原因としては、筆者らの対象患者のほとんどでは、追跡期間が短く、今後、長期に追跡することで再燃の割合は増加することが予想される。

脳脊髄液検査では、蛋白、IgGの上昇は、84例中の約半数（56%/50%）に認められたが、細胞増多を認めた例は1割程度にとどまった（10%/12%）。脳脊髄液検査では、このように細胞増多を伴わない蛋白上昇が特徴である。

国内外からの報告では、脳脊髄液中に抗甲状腺抗体や免疫複合体が存在するという報告や、CJD様の臨床像を呈し、CJD診断には感度、特異度ともに高いとされる14-3-3蛋白を脳脊髄液中に認めた例も報告されている。しかし、いずれも少数例の検討であり、橋本脳症に特異的かどうかは疑問が残る。

脳波検査では、基礎波の徐波化や鋭波が高率（88%/72%）に認められた。画像検査では、頭部MRI検査での異常頻度は低かった（34%/40%）。他の報告でも頭部MRI画像は特異所見に乏しく、正常という報告が多い。しかし、自験例では辺縁系に異常信号を認める例や、白質脳症の画像を認める例などが存在し、症状の改善にともないMRI画像も改善した例がみられた。脳血流SPECT検査では、少数例の検討ではあるが、6例中5例（83%）で脳血流の低下が認められた。他の報告例もいくつも見られるが、びまん性の脳血流低下をみとめた症例では、治療によって症状が改善するとともに脳血流が改善している例が多い。このことから、自己抗体または免疫複合体の沈着を伴う脳実質内の細小血管炎によ

り、血管内皮が障害され、びまん性に脳血流が低下する可能性が示唆されている。その他、F15-FDG PETにて糖代謝低下を示し、ステロイド治療によって代謝が改善した報告も認められる。

C. 治療

治療に関しては、ステロイドを含む免疫療法が中心となる。筆者らの検討した症例では、治療効果は、著効（46%/53%）、中等度（24%/36%）、軽度（24%/11%）であり、多くの症例で良好な効果を示した。ステロイド治療の詳細は、メチルプレドニンによるパルス療法例（ハーフパルス療法も含む）、パルス療法後に経口または水溶性プレドニンで後療法を行った例、経口または水溶性プレドニン治療例、デキサメサゾン投与例があった。ステロイド治療以外では、免疫グロブリン大量療法や血漿交換を行って奏功した例も少数ながら存在した。ステロイド以外を選択した理由としては、ステロイドには反応しなかったためや、糖尿病合併のためにステロイド治療が行いにくかったためなどであった。また、2例のみで自然軽快も見出された（5%/0%）。

ステロイドに対する反応性は、急性脳症型の発症早期では良好であるが、慢性・亜急性に精神症状を繰り返す症例では、反応性はあるものの障害が残存したり、効果発現までに時間を要するようになったりする。しかし、ステロイドの漸減時（PSL 10～15 mg以下）に再燃する例が多く、ステロイド使用量を減らし再燃を防止するため、免疫抑制剤（アザチオプリン、メトトレキサート、サイクロスポリンなど）の併用も推奨される。また、ステロイド治療が経過中に無効になったが、免疫グロブリン大量療法が効果を示した報告や、ステロイド漸減時に再燃した際に血漿交

換が奏功した報告などが少数ではあるが存在し、ステロイド以外の免疫療法に対しても今後の検討が必要である。

D. 欧米と本邦の橋本脳症の臨床像の比較

橋本脳症に関する我々の84例の解析結果とChongらが2003年までに欧米の論文に発表された85例の橋本脳症の集計結果を比較検討した結果を示す(表1)。本邦症例も欧米症例もMRIなどの頭部画像所見に乏しく高率に脳波異常を呈する点は共通しているが、欧米症例では本邦症例に比べて、発症年齢が若く、けんれんや脳神経局所徴候(脳血管病変や強い炎症など)が認知症・精神症状より高率に認められ、脳の炎症を反映する髄液蛋白の上昇も高率である。このように、欧米症例では、本邦例に比べ臨床的に激しい病態を呈する例が多いような印象を受ける。

実際、欧米の報告では、脳血管病変や急性脱髄性脳脊髄炎(ADEM)様の強い脳脊髄の炎症が強調されているが、本邦ではこのような症例は極めて少ない。しかし、欧米症例では、甲状腺機能の異常を呈する例が多く存在し、報告例の中には橋本脳症以外の症例あるいは非典型例も混在している可能性がある。また、欧米症例の報告では、抗NAE抗体を検討したものはなく、検討も必要と考えられる。このように、欧米と本邦の橋本脳症の症例間には、臨床的特徴の差が認められ、他の自己抗体の関与やHLA型の差などを今後検討する必要があると考えられる。

3. 実地診療における橋本脳症の診断のヒント

橋本脳症の臨床像は多彩ではあるが、幾つかの診断を導くヒントが存在する。まず、日常診療において原因不明の急性脳症に遭遇した場合には、橋本脳症の可能性を疑い、抗甲状腺抗体(抗TPO抗体、抗TG抗体、抗TSH受容体抗体)を測定することが必要である。しかし、初診時には抗甲状腺抗体が陰性であっても、経過とともに陽性化してくる症例の経験もあり、疑わしければ期間をおいて、再度測定してみることも大切である。また、すでに橋本病と診断され診療されている患者において精神・神経症状が出現した場合には、TSH/FT3/FT4などの甲状腺機能が正常であっても、橋本脳症の可能性を見過ごさないことが重要である。また、初老期の認知症、小脳失調、CJD様の臨床病型を呈する症例のあることも忘れてはならない。

次に、抗甲状腺抗体が陽性で、橋本脳症を疑った場合は、脳波異常の有無や脳血流SPECTの異常を検証することが必要である。橋本脳症では、脳波やSPECTの異常頻度が高く、早期診断の助けとなる。脳波では高度の徐波化のみであることも多い。逆に、臨床症状が強い割に、頭部MRI画像の異常頻度が低いのも特徴であり診断の一助となる。また、他のウイルス性脳炎、各種の膠原病に伴う脳症、ビタミン欠乏症、CJDなどを鑑別することが必要である事は言うまでもない。

以上から、橋本脳症が考えられた場合は、積極的にステロイドなどの免疫療法を行い、それと同時に、免疫療法前の血清中の抗NAE抗体を測定することで診断が得られる。

表2 粘液水腫脳症と橋本脳症

	粘液水腫脳症	橋本脳症
経過	緩徐進行性	急性～慢性・動揺性・再発性
症状	不活発な感情, 思考力低下, 記憶力・理解力・判断力低下, 抑うつ, 認知障害	意識障害, けいれん, 認知障害, 幻覚・せん妄, 振戦・ミオクローヌス, 小脳失調
鑑別	認知症, パーキンソン病	各種脳症, 精神病, CJD, SCD
検査	甲状腺機能 低下 甲状腺抗体 陽性 高脂血症, 高CK血症 画像異常 乏しい	甲状腺機能 正常～軽度異常 甲状腺抗体 陽性 脳波異常 高率 画像異常 乏しい (一部で, 白質や辺縁系病変)
病因	抗NAE抗体 陰性 ホルモン不足(機能的異常)	抗NAE抗体 陽性(44%) 自己免疫性

粘液水腫性脳症と橋本脳症を比較したものを示す(表2)。粘液水腫脳症では、傾向としては認知症や感情鈍磨・抑うつが目立つのに対して、橋本脳症では、てんかんや幻覚・せん妄といった陽性の精神症状が目立つ。そのため、前者の鑑別としては、認知症をきたす疾患やパーキンソン病があげられ、後者では各種の脳炎・脳症、精神病が上げられる。検査所見では、甲状腺機能が正常でも抗甲状腺機能抗体の測定により、両者を鑑別することが必要である。

おわりに

自己免疫性甲状腺疾患に伴う脳症の原因は多種に及ぶが、橋本脳症はその原因の一つと

して念頭に置くべきである。特に、橋本脳症は、早期の診断と適切な治療により軽快する疾患であり、抗甲状腺抗体の測定のみならず抗NAE抗体の解析による診断が推奨される。抗NAE抗体の測定は、筆者らの施設に依頼されたい(米田; myoneda@u-fukui.ac.jp)。

謝辞：橋本脳症の自己抗体の解析の機会と臨床情報の御提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。本稿で紹介した研究は、福井大学倫理委員会承認の元で行われ、文部科学省科学研究費、厚生労働省神経免疫調査研究班(吉良班, 楠班), 厚生労働省こころの健康科学事業(高橋班), 福井大学重点領域研究および先進医療シーズ研究の支援を頂いた。

橋本脳症

—見過ごされやすい精神疾患—

米田 誠*

抄録：橋本脳症は、橋本病（慢性甲状腺炎）に伴う甲状腺自己抗体陽性の自己免疫性脳症である。甲状腺機能低下症に伴う粘液水腫性脳症とは区別される。橋本脳症の臨床徴候は多彩であり診断が困難であったが、血清の抗 α -エノラーゼの N 末端 (NH₂-terminal of alpha-enolase : NAE) 抗体の解析によって診断が可能となった。急性脳症型（辺縁系脳炎含む）、慢性精神病型、その他の特殊病型（クロイツフェルト・ヤコブ病様など）を有し、ステロイドを含めた免疫療法が奏効する。脳波での異常頻度はきわめて高いが、頭部 MRI での異常所見に乏しい。認知症や精神症状（特に、不穏、興奮、幻覚、うつ）をきたすことが多く、アルツハイマー病などの認知症疾患や統合失調症・双極性障害の鑑別として、精神科領域において重要である。 精神科治療学 24(11) : 1385-1390, 2009

Key words : Hashimoto's encephalopathy, psychosis, anti-NAE autoantibodies, steroid

I. はじめに

認知症や精神症状を呈する患者を診察した際に、ある程度の経験を積んだ臨床医であれば、甲状腺の異常が背景に存在しないかを考える。甲状腺機能低下症に伴う精神・神経症状を呈する病態は、“粘液水腫性脳症”として古くから知られており、甲状腺ホルモン剤の投与によって、症状が劇的に改善した経験を持つ医師も少なくないと思われる。また、頻度は低いながら、甲状腺機能亢進症に伴ってせん妄や幻覚を呈する患者も存在

し、“甲状腺中毒性脳症”として知られている。しかし、多くの臨床医は、甲状腺ホルモン値が正常な時点で、認知症や精神症状の原因として甲状腺との関連を否定しているのではないだろうか。

橋本病（慢性甲状腺炎）は甲状腺疾患の中の大部分を占める。橋本病患者の一部は、甲状腺ホルモンが低下をきたし精神・神経症状を呈しうる。しかし、甲状腺機能が正常であっても自己免疫的機序によって精神・神経症状を呈する病態が存在し、“橋本脳症”として近年注目されている。本稿では、認知症や精神症状の患者を第一線で診察している精神科医に、橋本脳症の臨床的特徴を知ってもらい、早期診断と治療に役立てればと考える。

Hashimoto's encephalopathy as an under-diagnosed disorder.

*福井大学医学部病態制御医学内科学(2) (神経内科)
〔〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23-3〕
Makoto Yoneda, M.D., Ph.D.: Department of Neurology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 23-3, Matsuoka, Shimoaizuki, Eihei-cho, Fukui, 910-1193 Japan.

II. “忘れられた疾患” から “見過ごされている疾患”へ

1966年、英国の Lord Brain は、昏迷、昏睡、

幻覚、振戦、認知症を繰り返す橋本病を有する40歳代の男性を報告した。この男性は甲状腺生検で橋本病の病理所見を得られていたが、甲状腺機能異常は伴っていなかった。ミクロゾームテストの変化とともに臨床徴候が変動し、甲状腺剤投与では症状が改善しないことから、粘液水腫性脳症とは異なる自己免疫的機序を背景とした病態（脳症）の存在が示唆された¹⁾。この報告から25年もの間、同様の患者の報告はなく“忘れられた疾患”であったが、1991年に米国のShawらが5名の類似症例を改めて報告し、“橋本脳症 (Hashimoto's encephalopathy: HE)”という疾患名称を初めて使用した。この論文では、精神・神経症状、甲状腺自己抗体の存在、ステロイド反応性をこの疾患の特徴であるとした²⁰⁾。この報告を契機として、橋本脳症が再び臨床医の目にとまるようになった。その結果、数年後には、“an under-diagnosed treatable condition”（治療可能な見過ごされている病態）であるとの指摘もされるようになり、一疾患概念として確立していった^{9,15)}。

しかし、橋本脳症として報告されている症例は、多彩な臨床徴候を呈している。また、甲状腺自己抗体の陽性率は、日本人男性で5~10%、日本人女性で10~25%にも達するため、甲状腺自己抗体の存在は、診断のきっかけにはなり得ても確定診断には至らない。さらに、本症の鑑別疾患は多種に及び、各種膠原病に伴う脳炎、ウイルス性脳炎、自己免疫性脳炎、クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、統合失調症、うつ病などが挙げられる。そのため、診断が困難な場合も多い。また、橋本脳症以外に、膠原病や他の自己免疫疾患に合併する脳症においても、ステロイドに反応する可能性がある。以上から、橋本脳症に特異性が高い診断マーカーが切望されていた。筆者らは2005年に、蛋白質の網羅的解析法であるプロテオミクスを用いて、橋本脳症の血清診断マーカーとして、解糖系酵素の一つである α -エノラーゼのN末端 (NH₂-terminal of alpha-enolase: NAE) に対する自己抗体を同定し、自己免疫の関与を示した^{7,14,22)}。その結果、抗NAE抗体は橋本脳症の血清診断を可能とし、早期診断への道を開いた。

Ⅲ. 橋本脳症の一般的臨床特徴

現在、国内外の多数の施設から、抗NAE抗体の解析の依頼があり、各担当医からの臨床調査票をもとに詳細な臨床情報を集積している。その結果、橋本脳症の一般的な臨床的特徴が明らかとなってきた。Shawらの臨床指針を満たした症例の解析結果を、抗NAE抗体の有無に分けて一般的な橋本脳症の臨床的特徴を示す（表1）。詳細に関しては、筆者らの他の総説を参照されたい¹⁴⁾。以下に橋本脳症の一般的な臨床的特徴について簡単に述べる。

平均発症年齢は58歳であるが、19歳から87歳までの広い二峰性の年齢分布を呈する。性比では女性優位であるが、橋本病のような極端な性差は認めない。橋本脳症発症時の橋本病の既往は2割程度にとどまるが、筆者らの症例が、抗NAE抗体の解析により早期診断されている可能性がある。臨床病型は、急性脳症型が大部分を占めるが、慢性精神病型も2割程度存在し、統合失調症や双極性障害との鑑別が重要である。さらに、1割程度は、その他の特殊病型が存在し、小脳失調やCJD様の病型も散見される。精神・神経徴候としては意識障害やけいれんが多いが、後述するように認知症や精神徴候も多い。逆に、末梢神経障害、脊髄障害や自律神経障害は極めて稀である。検査所見では、甲状腺自己抗体は全例で陽性であるが、ほとんどの甲状腺機能は正常である。抗NAE抗体は43%で陽性であるが、陰性例の中に他の自己免疫疾患の混在が必ずしも否定できず、実際の陽性率はより高いと考えられる。抗NAE抗体の正確な特異度は不明であるが、他の自己免疫疾患や感染症では検出されないことから、きわめて橋本脳症に特異性は高いと考えられる²²⁾。現在、抗NAE抗体の側面から臨床徴候を解析している。中枢神経の炎症を反映する髄液蛋白の上昇は半数程度であり、必須ではない。それに反して、脳波異常は橋本脳症の大部分で認められ、診断的価値が高い。一方、頭部MRIでの異常出現は2割程度と頻度が低く、MRI画像が正常であることは、橋本脳症を疑う契機にもなりうる。橋

表1 橋本脳症の一般的な臨床的特徴⁷⁾

[発症年齢] 平均年齢58歳 [19~87歳] (20歳台と50歳台に二峰性のピーク)。
[性差] 男性:女性 1:2~3 (橋本病では, 1:20)
[橋本病の既往] 2割強。
[臨床病型] 急性脳症型7割, 慢性精神病型2割, その他の病型1割。
[神経徴候]
出現しやすい徴候: 意識障害, けいれん, 認知症・精神症状, 振戦・ミオクロヌス。
出現しにくい徴候: 末梢神経障害, 脊髄障害, 自律神経障害。
[血液・髄液検査]
甲状腺自己抗体: 全例で陽性。
甲状腺機能: 7割は正常 (高度の機能低下・亢進は稀)。
抗 NAE 抗体: 43%で陽性。
髄液: 半数で蛋白上昇。細胞増多は稀。
[脳波]
異常頻度はきわめて高い (9割), 多彩な異常所見。 (基礎波の徐波傾向が多いが, 鋭波や周期性同期性突発波も出現)
[頭部 MRI]
異常頻度は低い (2割程度)。時に, 血管炎やび慢性白質病変。
[頭部 SPECT]
び慢性血流低下を呈することが多い (7割)。
[治療]
ステロイドの反応性良好。一部で, 免疫グロブリン大量療法が奏効。

本脳症の病理学的特徴に関しては, 数少ない剖検例からではあるが, び慢性の脳血管炎が示唆されている¹⁰⁾。このため, 脳のび慢性の虚血状態を反映して, 頭部 SPECT での脳血流の低下が約7割に認められ, 診断の一助となる³⁾。治療としては, 多くの症例でステロイドが用いられ効果があるが, 慢性の経過や再燃を繰り返す症例では, 効果が低くなる傾向がある。ステロイドに反応しない症例でも, 保険適応外ではあるが, 免疫グロブリンの大量投与が奏効する例がある¹²⁾。

IV. 器質性精神疾患としての橋本脳症

橋本脳症の臨床像の多様性が診断を困難にして

表2 橋本脳症における認知症・精神症状

	全体	抗 NAE 抗体陽性	抗 NAE 抗体陰性
症例数	100例	43例	57例
認知症	36例(36%)	19例(44%)	17例(30%)
精神症状	52例(52%)	27例(63%)	25例(44%)
不穏	11例	7例	4例
興奮	7例	5例	2例
幻覚	7例	3例	4例
抑うつ	4例	2例	2例
せん妄	3例	2例	1例
異常行動	3例	0例	3例
妄想	2例	1例	1例
性格変化	2例	1例	1例
不安	2例	2例	0例
無気力	2例	0例	2例
詳細不明	12例	7例	5例

いる一因でもある。我々の解析した100例 (抗 NAE 抗体陽性43%; Shaw らの診断指針による) の橋本脳症の中で, 認知症を呈する症例は全体の36% (抗 NAE 抗体陽性44%) を占める (表2)。文献的にも, 進行性の認知症を呈した症例が多く報告されており, いずれもステロイド治療により軽快している^{8,21)}。このように, 橋本脳症は, 治療可能な認知症の一つとして見過ごしてはいけない疾患である⁸⁾。

何らかの精神症状を呈する症例は, 我々の解析では全体の52% (抗 NAE 抗体陽性63%) にも達する (表2)。精神症状の内容としては, 不穏, 興奮, 幻覚, せん妄が目立ち, 甲状腺機能低下症にみられる無気力, 抑うつなどの症状の頻度は低い (表2)。他の報告例でも, 幻覚やせん妄を主徴とした報告が目立つ^{2,11,16)}。

筆者らは, 橋本脳症の臨床病型を, 急性脳症型, 慢性精神病型, 特殊病型に分類している。それぞれの病型の臨床的特徴を精神徴候に重きを置いて述べる。

1. 急性脳症型

急性に意識障害, 精神症状, けいれんを呈する病型で, 抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症の68%を占

め、最も頻度の高い病型である。数日から1～2週間程度の中に、意識障害やてんかんをきたし急性脳症との鑑別が必要である。しかし、発熱などの炎症徴候をきたすことは稀であり、精神症状が前景に立つ症例では、統合失調症などの増悪時との鑑別が重要である。初発時に、手指のふるえ（振戦やミオクロヌス）を半数に認める。症例によっては、症状出現時に甲状腺の腫脹を認める例もある。特殊な病型として、辺縁系を主体とした急性脳症を呈することがあり、単純ヘルペス脳炎や各種の自己免疫性辺縁系脳炎との鑑別が重要である²⁹⁾。

2. 慢性精神病型

橋本脳症の全体の2割程度であるが、精神科医が最も遭遇する機会が多い病型ではないだろうか。筆者らが精神科領域から抗NAE抗体の解析を依頼された症例の中には、高齢発症の統合失調症様の症例や、向精神薬とは関連しない症状の増悪をきたした統合失調症・双極性障害様の症例が多い。これらの症例の多くは、臨床医が橋本脳症を念頭に置き、甲状腺自己抗体を測定したところ陽性であり、抗NAE抗体の解析を依頼された場合が多い。急性脳症ほどのステロイド反応性はないものの、一部の症例ではステロイドが奏効している。このような、慢性精神病型の橋本脳症では、頭部MRIで慢性の白質病変を呈する例がみられるが、高齢の場合には加齢性変化として見過ごされている例も多いのではないだろうか。

3. その他の特殊病型

急性脳症型や慢性精神病型以外の病型も散見される。代表的なものとしては、小脳失調を主体とした歩行障害や言葉のろれつ困難を主体とする病型が認められ、主に神経内科領域では脊髄小脳変性症との鑑別が問題になる¹⁷⁾。精神科医に知ってもらいたい病型としては、CJD様の病型が認められることである^{4,5)}。筆者らも、亜急性に進行する認知症・精神症状（せん妄、幻覚）を呈し、手足・体幹のミオクロヌス（ふるえ）を呈したCJD様の橋本脳症を認めている。この症例では、甲状腺自己抗体が陽性であったことを契機に、橋

本脳症を疑い抗NAE抗体を解析したところ陽性であり、橋本脳症と診断し、ステロイドにより軽快した。筆者らに抗NAE抗体の解析の依頼があった他施設症例の中にも、CJD様の病型が散見される。これらの症例の臨床像は、通常の孤発型CJDと酷似しており、診断に有用とされる髄液の14-3-3蛋白も半数で陽性であり、他の報告でもこの点が指摘されている¹⁰⁾。ただし、孤発型CJDの初期の頭部MRIの拡散強調画像で認められる大脳皮質と基底核領域の高信号を、このようなCJD様の橋本脳症では欠くか、非定型的像であり、孤発型CJDに比べ全身けいれんをきたしやすい点が鑑別上重要である。

V. “見過ごされている疾患”から “見過ごさない疾患”へのヒント

橋本脳症の最初の報告から40数年、橋本脳症という疾患単位が提唱されてから20年ほどが経過した。しかし、未だに、臨床医の中でこの疾患に関する認知度は低い。それどころか、一部の内分泌医の中には橋本脳症の存在自体に疑いを持つ者もいる^{6,19)}。また、疾患名称に関しても、甲状腺自己抗体は陽性であるが、橋本病（甲状腺炎）を一部にしか認めないため、別の疾患名称を提唱している臨床家もいる¹⁹⁾。筆者らは、橋本病と橋本脳症は、甲状腺自己抗体という共通の免疫学的背景を有しながらも、橋本脳症では抗NAE抗体などの異なる免疫学的特徴を有していると推察している。橋本脳症という疾患名称が適切であるかは今後の検討の余地があるが、このような病態が一つの疾患単位として存在することは間違いない。多くの他の膠原病・自己免疫疾患と同様に、根本的な免疫学的機序に関しては未解決であるが、今後の症例の解析と基礎研究の進歩によって明らかにされてゆくと期待される。多くの症例を経験し、精神・神経徴候を呈する患者の中に、“見過ごされている疾患”として橋本脳症が埋もれている感を否めない。

表3に、筆者が現在考える精神科医への橋本脳症の診断と治療のヒントをまとめた。何より、この疾患の存在を知ることが第一である。橋本脳症

表3 精神科領域における橋本脳症の診断と治療へのヒント

- ・橋本脳症の存在を知る。
- ・認知症や精神症状を呈する患者では、一度は橋本脳症を疑い、甲状腺ホルモンのみならず、甲状腺自己抗体を調べる。
- ・橋本病(甲状腺炎)の既往がなくても、橋本病を疑う。
- ・高齢発症の統合失調症、向精神薬と無関係に精神症状が変動する統合失調症や双極性障害では橋本脳症を疑う。
- ・脳波が異常で頭部MRIが正常な場合は、橋本脳症を疑う。
- ・特殊な病型の橋本脳症を見逃さない(辺縁系脳炎, CJD様)。
- ・橋本脳症を疑った場合は、抗NAE抗体の解析と免疫療法(主にステロイド)を考慮する。

が早期に的確に診断され、治療による軽快により、患者の福音になることを願って止まない。

VI. おわりに

認知症や精神症状を呈する疾患は多種に及ぶが、橋本脳症はその原因の一つとして精神科医も念頭に置いていただきたい。特に、橋本脳症は、早期の診断と適切な治療により軽快する疾患(a treatable condition)であり、甲状腺自己抗体の測定のみならず抗NAE抗体の解析による診断が推奨される。抗NAE抗体の測定は、筆者らの施設に依頼されたい(米田: myoneda@u-fukui.ac.jp)。

謝 辞

橋本脳症の自己抗体の解析の機会と臨床情報のご提供をいただいた多施設の先生方に深謝いたします。本稿で紹介した研究は、福井大学倫理委員会承認の元で行われ、厚生労働省神経免疫調査研究班(吉良班, 楠班), 厚生労働省こころの健康科学研究事業(高橋班), 文部科学省科学研究費, 福井大学競合的配分研究費と先進医療シーズの支援をいただいた。

文 献

- 1) Brain, L., Jellibeck, E.H. and Ball, K.: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet*, ii; 512-514, 1966.
- 2) Brusa, L., Panella, M., Koch, G. et al.: Hashimoto's encephalopathy presenting with musical hallucinosis. *J. Neurol.*, 250; 627-628, 2003.
- 3) Chen, P.L., Wang, P.Y. and Hsu, H.Y.: Reversible electroencephalographic and single photon emission computed tomography abnormalities in Hashimoto's encephalopathy. *J. Chin. Med. Assoc.*, 68; 77-81, 2005.
- 4) Creutzfeldt, C.J. and Haberl, R.L.: Hashimoto encephalopathy: a do-not-miss in the differential diagnosis of dementia. *J. Neurol.*, 254; 542, 2007.
- 5) Doherty, C.P., Schlossmacher, M., Torres, N. et al.: Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease: brain biopsy findings. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 73; 601-602, 2002.
- 6) Fatourechi, V.: Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 19; 53-66, 2005.
- 7) Fujii, A., Yoneda, M., Ito, T. et al.: Autoantibodies against the amino terminal of α -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuroimmunol.*, 162; 130-136, 2005.
- 8) Galluzzi, S., Geroldi, C., Zanetti, O. et al.: Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, 15; 175-179, 2002.
- 9) Ghika-Schmid, F., Ghika, J., Regli, F. et al.: Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov. Disord.*, 11; 555-562, 1996.
- 10) Hernandez-Echebarria, L.E., Saiz, A., Graus, F. et al.: Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. *Neurology*, 54; 1539-1540, 2000.
- 11) Hoffmann, F., Reiter, K., Kluger, G. et al.: Seizure, Psychosis and Coma: Severe course of Hashimoto encephalopathy in a six-year-old girl. *Neuropediatrics*, 38; 197-199, 2007.
- 12) Jacob, S. and Rajabally, Y.A.: Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76; 455-456, 2004.
- 13) Lopez-Giovaneli, J., Moreaud, O., Faure, P. et al.: Cortico-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT).

- Ann. Endocrinol, 68; 173-176, 2007.
- 14) 松永晶子, 米田誠: 抗N末端 α エノラーゼ抗体陽性橋本脳症. 臨床病理, 57; 271-278, 2009.
- 15) Maydell, B.V., Kopp, M., Komorowski, G.V. et al.: Hashimoto encephalopathy—is it underdiagnosed in pediatric patients? *Neuropediatrics*, 33; 86-89, 2002.
- 16) McKeon, A., McNamara, B. and Sweeney, B.: Hashimoto's encephalopathy presenting with psychosis and generalized absence status. *J. Neurol.*, 251; 1025-1027, 2004.
- 17) Nakagawa, H., Yoneda, M., Fujii, A. et al.: Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 78; 196-197, 2007.
- 18) Nolte, K.W., Unbehauen, A., Sieker, H. et al.: Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology*, 54; 769-770, 2000.
- 19) Sawka, A.M., Fatourechi, V., Boeve, B.F. et al.: Rarity of encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis: a case series from Mayo clinic, from 1950 to 1996. *Thyroid*, 12; 393-398, 2002.
- 20) Shaw, P.J., Walls, T.J., Newman, P.K. et al.: Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology*, 41; 228-233, 1991.
- 21) Spiegel, J., Hellwig, D., Becker, G. et al.: Progressive dementia caused by Hashimoto's encephalopathy—report of two cases. *Eur. J. Neurol.*, 11; 711-713, 2004.
- 22) Yoneda, M., Fujii, A., Ito, A. et al.: High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J. Neuroimmunol.*, 185; 195-200, 2007.
- 23) 米田誠: 自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎. 橋本病. *Clin. Neurosci.*, 26; 532-535, 2008.

■ 会 告 ■

心理教育・家族教室ネットワーク 第13回研究集会

日程: 平成22年3月19日(金) 12:30~17:45 (FPEのみ10:00開始)

平成22年3月20日(土) 9:30~17:00

会場: クローバーホール (福岡県春日市)

テーマ: 「心理教育の広がり」と、それを繋ぐもの」

大会長: 内村直尚 (久留米大学医学部精神神経科学教室)

主なプログラム(予定): 基調講演…西園昌久 (心理社会精神医学研究所) / シンポジウム I …各職種による心理教育 / シンポジウム II …各疾患領域における心理教育 / 分科会 …①うつ病の心理教育②認知症の心理教育③統合失調症を持つ当事者への心理教育, ほか全部で12分科会

※並行して標準版家族心理教育研修会 (FPE) を実施 (研究集会の会長講演, 特別講演には参加可。定員: 40名 (先着順))

会費: 会員(事前6,000円・当日7,000円) / 非会員(事前7,000円・当日8,000円) / 当事者(事前1,000円・当日1,000円) / 家族・学生(事前2,000円・当日2,000円)

※標準版家族心理教育研修会 (FPE) (10,000円)

一般演題募集(ポスター): 平成21年12月24日(木) 締切 (詳細はホームページをご覧ください)

お問い合わせ: 久留米大学医学部精神神経科学教室内

〒830-0011 福岡県久留米市旭町67

TEL: 0942-31-7564 / FAX: 0942-35-6041

E-mail: shinri_net13@med.kurume-u.ac.jp

ホームページ: <http://www.jnpf.net>

事務局長…小路純央 (担当…原口・大塚)



脊髄炎のみを呈したneuromyelitis optica (NMO) spectrumの2例*

富田 聡** 田中正美** 田原将行**
松井 大** 田中恵子***

Key Words : myelitis, neuromyelitis optica (NMO) spectrum,
classic MS, MRI, aquaporin-4 water channel

はじめに

Neuromyelitis optica (NMO)は両側の視神経と脊髄とを同時に障害する疾患として提唱された後、概念が拡大されていった。再発性NMOの特徴は、大部分が女性で、再発頻度が一般に高く、視神経と脊髄が主に障害されるが、脳が障害され症状を呈することも稀ではない。脊髄液では細胞増多があり、オリゴクローナルIgBバンドの出現率が低い。脊髄MRIでは脊髄中心部に連続3椎体以上に及ぶ病変があり、この病変により歩行不能になることが多い¹⁾。また、古典的多発性硬化症(classic MS)に比して失明の頻度も高い²⁾。病理学的には壊死性変化、空洞形成、病変部への免疫グロブリンや補体の沈着が認められる³⁾。インターフェロン治療は無効と考えられ⁴⁾、ステロイド⁵⁾や免疫抑制剤が投与される。さらに、抗アクアポリン4(AQP4)抗体の発見⁶⁾はclassic MSとの相違を明確にする上で貴重であった。

現在、広く国際的に使用されているNMOの定義は表1⁷⁾に示すものである。さらにWingerchukらは、NMO-IgG/抗AQP4抗体⁸⁾⁻¹²⁾が必ずしも表

表1 Neuromyelitis opticaの診断基準

- 視神経炎と脊髄炎を呈し、
- 1) 連続する3椎体以上の長い脊髄病変
 - 2) 発症時*にMSに特異的なMRI脳病変(Patyの診断基準**)の欠如
 - 3) 血清中にNMO-IgGあるいは抗aquaporin-4抗体が存在
- ・以上の3項目のうち2項目以上を満たすもの

*発症時の所見が入手できない場合、あとで撮影されたMRIでも構わないとされた。この期限は不明確である。 **a) 4カ所以上の大脳白質病変あるいは、b) 脳室周囲に一つの病変がある場合は3カ所の大脳白質病変。(Wingerchukら, 2006⁷⁾)

1のような典型的なNMOだけでなく、他の病態でも認められることから、NMO類似の病態としてNMO spectrum(表2)としてまとめることを提唱している¹³⁾。われわれは、単峰性で3椎体以上の脊髄病変を有する脊髄炎を呈したNMO spectrumの2例を経験した。

症 例

[症例1] 63歳, 女性.

主訴: 両下肢の脱力としびれ感.

* Two patients with myelitis as neuromyelitis optica (NMO) spectrum. (Accepted October 30, 2008).

** Satoshi TOMITA, M.D., Masami TANAKA, M.D. & Masayuki TAHARA, M.D.: 国立病院機構宇多野病院MSセンター〔〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8〕; Department of Neurology, National Utano Hospital, Kyoto 616-8255, Japan.

*** Keiko TANAKA, M.D.: 金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学); Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

表 2 NMO spectrum¹³⁾

- ・ NMO
- ・ 限局型NMO
 - ・ 単峰性もしくは再発性の3椎体以上の脊髄病変
 - ・ 再発性の視神経炎, もしくは両側同時発症例
- ・ アジア型OSMS*
- ・ 全身性自己免疫疾患に関連した視神経炎もしくは長い脊髄病変
- ・ NMOに特徴的な脳病変(視床下部, 脳梁, 脳室周囲, 脳幹部)を伴う視神経炎もしくは脊髄病変

*原文にはこう記載されているため誤解が生じる可能性があるが, 視神経と脊髄が主に障害される病型の中には, 最近の全国調査で増加していることが注目されている, 軽症の古典型が含まれる。従来, 国内でOSMSといわれてきた重症型はNMOと同一と考えられるため, OSMSという名称の解釈には注意を要する^{1,2,20)}。

家族歴：類症はなかった。

既往歴：43歳に虫垂炎。

現病歴：2007年6月15日, 急に両下肢にビリビリ感, 脱力が出現し, 伝い歩きがやっとなった。2日後に近医整形外科でTh₁₀レベル以下の感覚障害(詳細は不明), 両下肢の不全麻痺を指摘された。6月18日には下肢の脱力が増悪し, 翌日, 排尿困難が出現した。胸髄造影MRIでTh₃~Th₁₀

レベルの髄内に造影効果を伴うT2強調画像高信号病変を認め, 脊髄炎疑いで当科に入院した。

入院時所見：一般身体所見に異常はなかった。視力, 中心フリッカー値(CFF), 眼底, 視野に異常は認めなかった。その他の脳神経領域にも異常はなかった。右下肢近位筋, 遠位筋に, MMTで1~3程度の筋力低下を認めた。深部腱反射は両下肢で減弱。感覚障害はTh₈-₁₀のレベル以下の触覚, 冷温覚, 振動覚の両側性の低下を認めた。前医より排尿障害に対し膀胱カテーテルが留置されていた。EDSSは8.0であった。

検査結果：脳MRIでは, 大脳や脳幹, 小脳に病変はなかった。頸胸髄MRIではC₇からTh₆までの約7椎体分の長い脊髄病変を認めた。T2強調画像高信号域は, 髄内の正中に近い部分に存在しておりlong spinal cord lesion (LCL)を呈し, 一部に造影効果を認めた(図1)。血液検査では, 自己抗体は陰性であったが, 抗AQP4抗体が陽性であった。髄液検査では細胞増多(60/mm³)と蛋白上昇(110mg/dl)を認めたが, オリゴクローナルバンドは陰性であった。視覚誘発電位(VEP)検査や末梢神経伝導検査には異常はなかった。

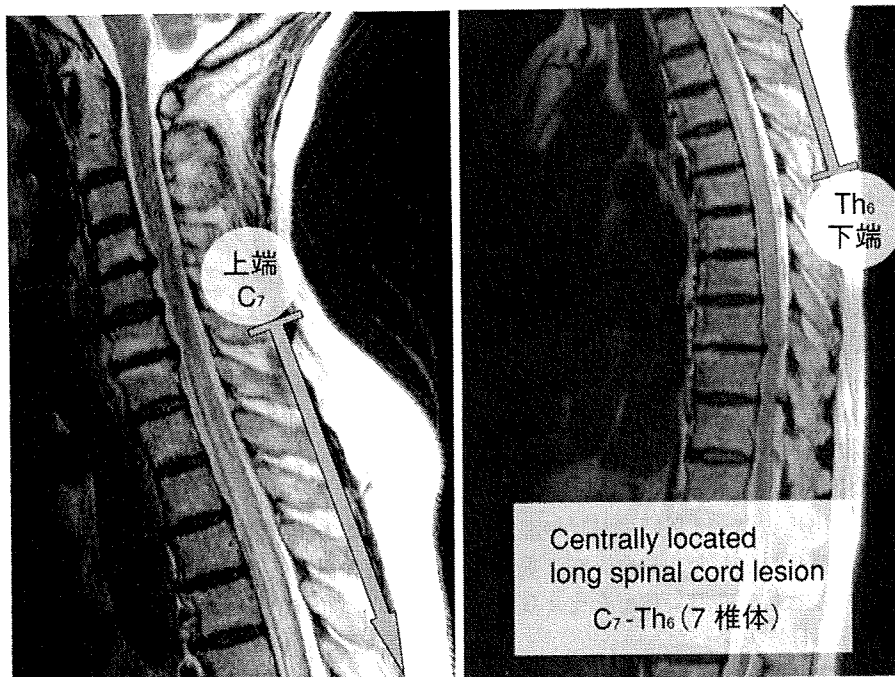


図1 症例1の頸髄MRI
C₇からTh₆までの約7椎体分LCL病変を認め, 一部に造影病変を伴っていた。

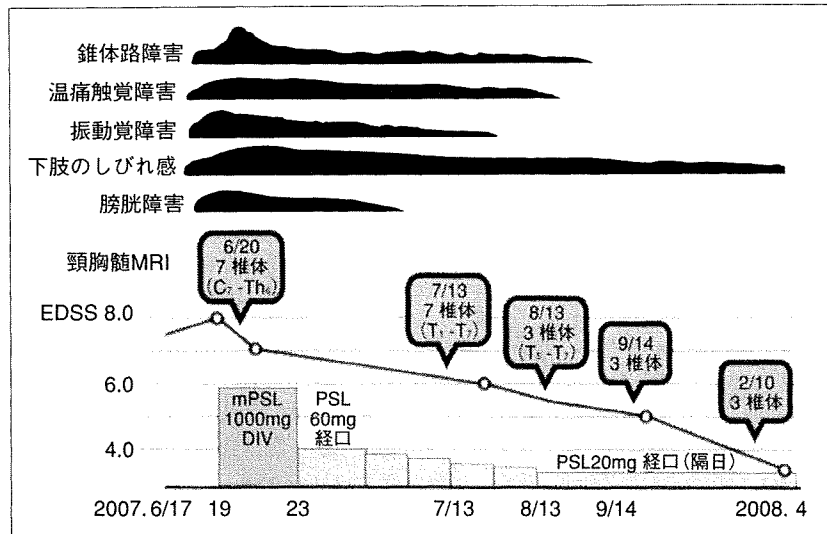


図2 症例1の経過図

ステロイドパルス治療で症状は著明に改善し、脊髓病変は、2008年2月、MRI画像上3椎体にまで縮小し、T2強調画像高信号も淡くなり、脊髓断面の中央部分にわずかに残存するまでになった。

入院後経過(図2)：ステロイドパルス治療に反応し、徐々に下肢の筋力低下、表在覚、深部覚、および膀胱直腸障害は改善した。両下肢のしびれ感に対しては、カルバマゼピン400mg、塩酸アミトリプチリン20mg、ガバペンチン200mgを投与し自覚的に軽減した。

脊髓病変に関しては、2008年2月、MRI画像上3椎体にまで縮小し、T2強調画像高信号も淡くなり、脊髓断面の中央部分にわずかに残存した。

〔症例2〕47歳、女性。

主訴：左下肢のしびれ感と右下肢の筋力低下。

家族歴：類症はなかった。

既往歴：特記すべきことはなかった。

現病歴：2007年1月6日頃から左側胸部に差し込むようなチクチクした痛みがあった。その後、夜も眠れないほどの強い痛みとなり、背部の締めつけ感も出現した。入浴時に左足の温覚低下とビリビリ感を自覚した。また、右下垂足が出現し、その後次第に右膝で体重を支えられなくなり、1月14日に入院した。

入院時所見：脳神経領域に異常なく、MMT2～3程度の右下肢の筋力低下、四肢の深部腱反射亢進を認めた。右Babinski徴候は陽性であった。

右体幹(Th₅₋₁₁)と左腰部～左下肢(Th₁₀以下)の温痛覚、触覚の低下を認めた。

検査結果：頸胸髄MRIでは、C₃～Th₅レベルの約10椎体分のLCL病変を認め、造影効果を伴っていた(図3)。血液検査では抗AQP4抗体が陽性であった。髄液検査では軽度の細胞増多を認めた。オリゴクローナルバンドは陰性であった。視力、視野検査、CFF、VEP検査では異常を認めなかった。

入院後経過：ステロイドパルス治療を開始し、筋力低下と感覚障害は徐々に改善した。しかし、右胸部の差し込まれるようなチクチクとした痛みが強く続いた。第24病日のMRIではTh₁₋₈(9椎体)にT2強調画像高信号域は残存していたが、9カ月後にはLCLは消失した。

考 察

2症例とも女性例で、両下肢の感覚障害と麻痺が急性に出現し、数日後に脊髓障害の症状が完成したという経過が共通していた。3椎体以上の脊髓病変があったが頭蓋内に明らかなMRI病変を認めず、抗AQP4抗体が陽性であった。ステロイドパルス治療を開始し、緩徐に下肢の筋力低下は改善したが、しびれ感などの異常感覚は残存

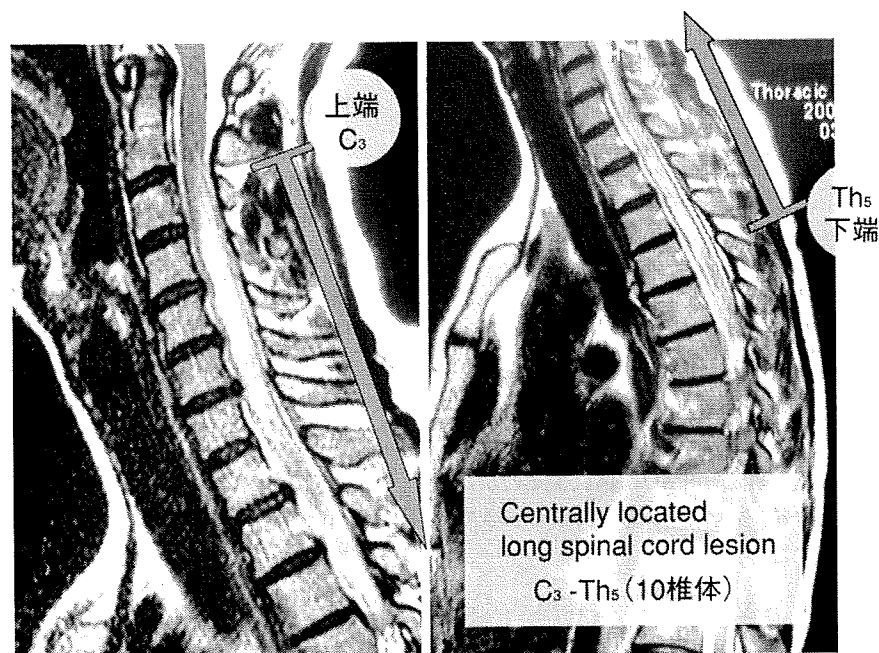


図3 症例2の頸髄MRI

C₃~Th₅レベルの約10椎体分のLCL病変があり、一部で造影効果を伴っていた。9カ月後にはLCL病変は消失した。

した。2008年9月末現在、少量のステロイドを持続内服しており、再発はしていない。

抗AQP4抗体はNMO疾患特異性が高く、抗体価と脊髄病変の長さが相関すること⁹⁾、NMO病変部位でAQP4が特異的に消失していること³⁾、NMO発症前に抗体が出現しうる¹⁴⁾ことから組織破壊により二次性に産生された抗体ではないことが強く示唆されており、最近、患者IgGによる実験的アレルギー性脳脊髄炎を起こして血液脳関門を破壊されたラットへの受動免疫にも成功したことが報告され¹⁵⁾、抗体単独で病変が起こりうるか否かは証明されていないものの、抗AQP4抗体がNMOの病態に深く関与していることがわかっている。

Weinshenkerらによると、LCLで発症した患者29例を1年間観察したところ、6例で再発がみられ、その全例でNMO-IgGが陽性であった。抗体陰性例では再発は認められなかったが、観察期間が1年間と短く、1年以降の再発の可能性は否定できないものの、抗体陽性例では短期間での脊髄炎の再発率が高く、抗体の存在と再発リスクの関連が強く示唆されている¹⁶⁾。

再発性視神経炎患者の20%が抗AQP4抗体陽性で、抗体陽性例12例中6例で後にNMOに進展するが、陰性例15例では1例のみが後にclassic MSになったのみと、抗体がNMOの早期診断に有用であることが示唆されている¹⁷⁾。

また、NMOとhigh risk syndromeの2群で抗体の陽性率を比較した場合、その2群間には抗体の陽性率で明らかな差がなく、high risk syndromeはNMOと同様に扱う必要性が示唆されている⁹⁾。

初発時に原因不明のLCLを伴う脊髄炎を呈した場合には、NMO spectrumの可能性を考慮して、無症候性の視神経炎の有無や抗AQP4抗体の検索を行うことが重要であり、抗体陽性例ではNMO spectrumとして初発時から再発予防を含めた治療の開始が必要である。しかし、NMOでの抗体の陽性率は高感度法でも80~90%程度といわれており¹⁸⁾、通常のアッセイでは抗体が検出されないNMO症例も存在すると考えられ¹⁹⁾、抗体陰性例についても脊髄炎の再発や視神経炎の発症に注意しながら経過観察を行う必要があると考えられる。筆者らは、抗AQP4抗体陰性でLCLを呈