

Fig. 6 典型的な HHV-6 初感染時の痙攣重積型脳症の臨床経過と治療 (仮説)

DNA 量をモニタリングすることは、ウイルス増殖程度を評価するうえで有用と思われる。正確な解析ははまだ実施していないが、HHV-6 初感染時の中枢神経系合併症と比べ、成人の免疫不全宿主での HHV-6 神経感染症では髄液中 HHV-6 DNA コピー数は高値を示す。よって私見ではあるが、既存のリアルタイム PCR 法でも容易に髄液中ウイルス DNA を検出できると思われ、髄液中ウイルス DNA 陽性の間は抗ウイルス療法の適応があるのではないかと考えている。

PCR 法、リアルタイム PCR 法ともに迅速とはいえないが最終結果判定までに数時間を要し、使用機器が高価なこともあり、いまだ病院検査室レベルまでは普及しておらずコマーシャルラボラトリーで実施可能な状況である。これでは、検体採取後最終結果を得るまで数日間を要する。少なくとも、突発疹の有熱期に迅速診断し早期に抗ウイルス剤を投与することは不可能である。そこでわれわれは、loop-mediated isothermal amplification (LAMP) 法という新しい核酸増幅法を用いた HHV-6 DNA の増幅法を確立した²¹⁾。この方法は等温で核酸増幅が可能のため、安価な機器で実施可能で、かつ迅速な点が最大の特徴である。これは、病院検査室レベルでの遺伝子検査を可能にする画期的な方法と考えられるが、われわれはさらに血清から DNA を抽出することなく直接 LAMP 法でウイルス DNA を検出する方法 (全行程約 45 分) を確立した。現時点では、本方法が迅速診断法としては最適と考えている。

移植後 HHV-6 脳炎についての神経放射線学的な解析

が進むにつれ、単純ヘルペスウイルス感染に伴うヘルペス脳炎との鑑別診断に有用な MRI 所見の相違点も報告されている²²⁾。その報告によると、移植後 HHV-6 脳炎はヘルペス脳炎と比べ急性期の MRI 異常所見が海馬に局限しており、かつヘルペス脳炎では回復期にも異常所見が持続するのに比べ移植後 HHV-6 脳炎では病期が進むにつれて速やかに異常所見が消失するとされている。

2. 治療方法

HHV-6 による中枢神経系合併症に対する抗ウイルス剤の効果はいまだ明らかにされていない。*In vitro* の解析結果からは、ガンシクロビルやフォスカルネットの抗ウイルス効果が認められている。臨床的な抗ウイルス剤の有用性を検討した報告は限られており、少なくとも初感染時 (突発疹罹患時) の中枢神経系合併症に対する抗ウイルス剤投与の報告はない。

骨髄移植患者をはじめとした免疫不全宿主での再活性化時にみられた中枢神経系合併症に対してはガンシクロビルやフォスカルネットを投与した報告があり、一部では有効だったとされている²³⁾。しかし、2 重盲検比較対照試験は実施されておらず、本当に有効かどうかは今後の検討を待つ必要がある。HHV-6 感染症の病態から考えると、ウイルス血症の時期に抗ウイルス剤を投与することは有効と思われるが、ウイルス血症が消退した後は抗ウイルス剤の使用意義は少ないと考えられる。

Fig. 6 に最近注目されている痙攣重積型 HHV-6 脳症時の病態と、それに基づく治療法の考え方 (仮説) を示

す。前述のように、HHV-6 脳炎には種々の臨床病型があることが明らかにされつつあり、痙攣重積型脳症を含め病型ごとのより詳細な病態解析が適切な治療法を確立するためにも不可欠である。また、成人の免疫不全宿主患者での HHV-6 感染症においては、髄液中の HHV-6 DNA が陽性（中枢神経系での HHV-6 感染がある時期）であれば抗ウイルス剤の適応があると思われる。さらに、最近、Ogata ら²⁴⁾ によって血清中の HHV-6 DNA 検出を指標としたガンシクロビル[®]の guided-treatment も試みられているが、いまだ満足すべき成績は得られていない。このような新たな試みが移植後の HHV-6 脳炎患者の予後改善につながる可能性があり、今後のさらなる進展が期待される。

おわりに

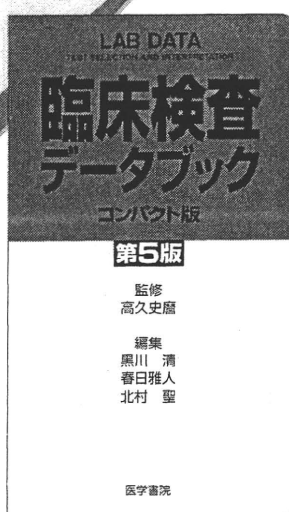
HHV-6 感染の初感染、再活性化時の臨床像についてはかなり明確になってきた。しかし、このウイルス感染に伴う中枢神経系合併症の発症機序についてはいまだ完全に解明されていない。HHV-6 中枢神経系感染症は、小児だけでなく成人領域においても稀ではあるが重篤な臨床経過をたどる場合があるため、今後も基礎、臨床両面から解析を進め、適切な診断、治療法の確立を目指したい。

文 献

- 1) Salahuddin SZ, Ablashi DV, Markham PD, Josephs SF, Sturzenegger S, et al: Isolation of a new virus, HBLV, in patients with lymphoproliferative disorders. *Science* **234**: 596-601, 1986
- 2) Yamanishi K, Okuno T, Shiraki K, Takahashi M, Kondo T, et al: Identification of human herpesvirus-6 as a causal agent for exanthem subitum. *Lancet* **1**: 1065-1067, 1988
- 3) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Yazaki T, Hata T, et al: Viremia and neutralizing antibody response in infants with exanthem subitum. *J Pediatr* **114**: 535-539, 1989
- 4) Asano Y, Yoshikawa T, Suga S, Kobayashi I, Nakashima T, et al: Clinical features of infants with primary human herpesvirus 6 infection (exanthem subitum, roseola infantum). *Pediatrics* **93**: 104-108, 1994
- 5) Yoshikawa T, Suga S, Asano Y, Yazaki T, Kodama H, et al: Distribution of antibodies to a causative agent of exanthem subitum (human herpesvirus-6) in healthy individuals. *Pediatrics* **84**: 675-677, 1989
- 6) Yoshikawa T: Human herpesvirus 6 infection in hematopoietic stem cell transplant patients. *Brit J Haematol* **124**: 421-432, 2004
- 7) Yoshikawa T, Asano Y, Akimoto S, Ozaki T, Iwasaki T, et al: Latent infection of human herpesvirus 6 in astrocytoma cell line and alteration of cytokine synthesis. *J Med Virol* **66**: 497-505, 2002
- 8) Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, Matsunaga K, et al: Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokines in patients with drug induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol* **37**: S92-S96, 2006
- 9) Ohashi M, Sugata K, Ihira M, Asano Y, Egawa H, et al: Human herpesvirus 6 infection in adult living related liver transplant recipients. *Liver Transplant* **14**: 100-109, 2008
- 10) Fujita A, Ihira M, Suzuki R, Enomoto Y, Sugiyama H, et al: Elevated serum cytokine levels are associated with human herpesvirus 6 reactivation in hematopoietic stem cell transplantation recipients. *J Infect* **57**: 241-248, 2008
- 11) Suga S, Suzuki K, Ihira M, Yoshikawa T, Kajita Y, et al: Clinical characteristics of febrile convulsions during primary HHV-6 infection. *Arch Dis Child* **82**: 62-66, 2000
- 12) Yoshikawa T, Ohashi M, Miyake F, Fujita A, Usul C, et al: Nationwide survey of exanthem subitum-associated encephalitis in Japan. *Pediatr Neurol* **41**: 353-358, 2009
- 13) Ichiyama T, Ito Y, Kubota M, Yamazaki T, Nakamura K, et al: Serum and cerebrospinal fluid levels of cytokines in acute encephalopathy associated with human herpesvirus-6 infection. *Brain Dev* **10**: 731-738, 2009
- 14) Oki J, Yoshida H, Tokumitsu A, Takahashi S, Miyamoto A, et al: Serial neuroimages of acute necrotizing encephalopathy associated with human herpesvirus 6 infection. *Brain Dev* **17**: 356-359, 1995
- 15) Nagasawa T, Kimura I, Abe Y, Oka A: HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* **36**: 61-63, 2007
- 16) Yoshinari S, Hamano S, Minamitani M, Tanaka M, Eto Y: Human herpesvirus 6 encephalopathy predominantly affecting the frontal lobes. *Pediatr Neurol* **36**: 13-16, 2007
- 17) MacLean HJ, Douen AG: Severe amnesia associated with human herpesvirus 6 encephalitis after bone marrow transplantation. *Transplantation* **73**: 1086-1089, 2002
- 18) Wainwright MS, Martin PL, Morse RP, Lacaze M, Provenzale JM, et al: Human herpesvirus 6 limbic encephalitis after stem cell transplantation. *Ann Neurol*

- ol 50: 612-619, 2001
- 19) Seeley WW, Marty FM, Holmes TM, Upchurch K, Soiffer RJ, et al: Post-transplant acute limbic encephalitis: clinical features and relationship to HHV6. *Neurology* 69: 156-165, 2007
- 20) Drobyski WR, Knox KK, Majewski D, Carrigan DR: Brief report: fatal encephalitis due to variant B human herpesvirus 6 infection in a bone marrow-transplant recipient. *N Engl J Med* 330: 1356-1360, 1994
- 21) Ihira M, Yoshikawa T, Enomoto Y, Akimoto S, Ohashi M, et al: Rapid diagnosis of human herpesvirus 6 infection by a novel DNA amplification method, loop-mediated isothermal amplification. *J Clin Microbiol* 42: 140-145, 2004
- 22) Noguchi T, Yoshiura T, Hiwatashi A, Togao O, Yamashita K, et al: CT and MRI findings of human herpesvirus 6-associated encephalopathy: comparison with findings of herpes simplex virus encephalitis. *AJR Am J Roentgenol* 194: 754-760, 2010
- 23) Cole PD, Stiles J, Boulad F, Small TN, O'Reilly RJ, et al: Successful treatment of human herpesvirus 6 encephalitis in a bone marrow transplant recipient. *Clin Infect Dis* 27: 653-654, 1998
- 24) Ogata M, Satou T, Kawano R, Goto K, Ikewaki J, et al: Plasma HHV-6 viral load-guided preemptive therapy against HHV-6 encephalopathy after allogeneic stem cell transplantation: a prospective evaluation. *Bone Marrow Transplant* 41: 279-285, 2008

常に携帯可能なコンパクト版が、さらに内容を充実させて登場!



臨床検査データブック

[コンパクト版] 第5版

監修 高久史磨
編集 黒川 清・春日雅人・北村 聖

大好評の『臨床検査データブック』本体から『コンパクト版 第5版』が飛び出した! いつでもどこでも必要になる検査を中心に、205項目をセレクト掲載! ポケットに入る判型で、病棟、外来、実習など、常に携帯可能! 今版から新たに小見出し「検査目的」「採取保存」が加わり、さらに内容が充実! 本体と共に読者の臨床をサポートします!

●三五変 頁392 2009年 定価1,890円(本体1,800円+税5%) [ISBN978-4-260-00935-5]
消費税率変更の場合、上記定価は税率の差額分変更になります。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23
[販売部] TEL: 03-3817-5657 FAX: 03-3815-7804
E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp http://www.igaku-shoin.co.jp 振替: 00170-9-96693

携帯サイトはこちら



HSV 脊髄炎と Elsberg 症候群

中嶋 秀人

HSV 脊髄炎

1. 臨床症状

単純ヘルペスウイルス (HSV) による脊髄炎は、当初、急性上行性壊死性脊髄炎や脊髄神経根炎として報告され、その臨床像は下肢痛、排尿障害、腰背部痛で発症し、下肢から始まる感覚運動障害が1~2週間かけて頸胸髄レベルに上行するのが特徴であり、発症時や経過中にしばしば発熱を伴い、また約半数に口唇ヘルペスや性器ヘルペスなど皮疹が認められた。これらの報告例は後天性免疫不全症候群 (AIDS)、担癌状態や糖尿病など免疫抑制状態を来す基礎疾患を有する症例が多く、予後不良で致死的であった。そのため大半の症例は剖検により診断が確定し、原因のほとんどが HSV-2 であった¹⁾。

1990年代後半から MRI による脊髄画像診断と PCR 法を用いたウイルス学的診断により、それまでの HSV 脊髄炎の特徴である上行性脊髄炎とは異なり、頸胸髄レベルの横断性脊髄症で発症する症例や上行性経過が認められない症例 (非上行性脊髄炎)、一側上肢の感覚運動障害で発症しポリオ様筋萎縮を呈した症例、再発例が報告された²⁾。また免疫抑制を引きおこす基礎疾患を有する症例は減り、軽症例や回復例の報告が増加した (表)。

2. 検査所見

髄液検査では外観は水様透明でリンパ球優位の細胞増多、蛋白増加を認めるが、細胞数と蛋白の増加の程度は様々で、糖は正常である。MRI 所見として脊髄病変は T1 強調画像にて等信号、T2 強調画像にて線状の高信号のパターンを示すことが多いが (図)、T1 強調画像にて低信号、T2 強調画像にて辺縁不鮮明かびまん性の高信号病変として描出されることもある²⁾。急性上行性脊髄炎では病変は横断性脊髄症のレベルから脊髄円錐まで連続し、脊髄病変が出血壊死に陥っている場合は T1 強調画像、T2 強調画像とも高信号を呈する²⁾。また、急性期には脊髄の紡錘型腫大や造影剤による増強効果がみられることもある。増強効果は脊髄周囲の髄膜や後根神経に認めることもあり、脊髄神経根炎を示唆する¹⁾。

3. 診断

MRI 画像所見から HSV 脊髄炎と HSV 以外の病原体による脊髄炎、脱髄疾患、炎症性疾患、脊髄腫瘍などと鑑別

なかじま ひとと 清恵会病院/内科部長

336

するのは困難であるが、一般には HSV 脊髄炎の病巣は多発性ではない。剖検による病理学的所見から、HSV 脊髄炎の発症機序として脊髄後根神経節に潜伏感染していた HSV が再活性化し、脊髄後根を介して脊髄後索に侵入した後、脊髄内を増殖拡大することが推測されていることより、連続性の脊髄病変、脊髄後索病変、神経根炎の所見は HSV 脊髄炎の診断において参考所見として有用と考えられる。

臨床症状として上行性脊髄症や背部痛、発熱は原因として HSV を疑う所見であるが、神経学的検査を進め、ウイルス学的検査を行うことが必須である。ヘルペス疹は HSV 脊髄炎の診断の手がかりになると考えられるが、最近の報告では皮疹の出現頻度は高くなく、性器ヘルペス皮疹と髄液とで HSV の型が異なる仙髄神経根炎 (Elsberg 症候群) の症例報告もあることから³⁾、髄液検体を用いて HSV 感染を証明することが診断に不可欠である。

4. 治療

抗ウイルス薬により HSV 脊髄炎の生命予後は著明に改善されるが、対麻痺や四肢麻痺など高度後遺症を残すことが多く、抗ウイルス薬のアシクロビルの早期開始が重要で

HSV 脊髄炎の報告例

	1995 年以前 (n=14)	1995 年以降 (n=15)
年齢 (平均)	48 歳	52 歳
性別 (男 : 女)	9 : 5	12 : 3
臨床像		
急性上行性脊髄炎	10	8
亜急性上行性脊髄炎	2	1
再発性上行性脊髄炎	1	1
急性脊髄炎 (非上行性)	1	3
亜急性脊髄炎 (非上行性)	—	1
再発性脊髄炎 (非上行性)	—	1
HSV 皮疹あり	8	4
HSV 型別 (HSV-1 : HSV-2)	3 : 9 (不明 2)	4 : 9 (不明 2)
基礎疾患		
糖尿病	2	2
AIDS	2	—
肺癌	1	—
成人 T 細胞白血病	1	—
予後		
死亡	10	0
高度後遺症	4	7
軽度後遺症・回復	0	8

0289-0585/10/¥500/論文/JCOPY

あり、単純ヘルペス脳炎と同様の用法用量により使用する。

過去の報告例の中には抗ウイルス薬とステロイドが併用された症例が多い。自験例9例についても内7例が併用投与され、使用されたステロイドは4例がメチルプレドニゾンパルス療法、2例がベタメサゾン、1例がプレドニゾンであった²⁾。ステロイドが投与された経緯は、HSV 脊髄炎の診断に基づいた場合もあるが、脱髄疾患、自己免疫疾患や血管炎などに関連した横断性脊髄症も疑われたため、抗ウイルス薬と併せて投与されたなど様々である。最近、単純ヘルペス脳炎に対して抗ウイルス薬とステロイドの併用投与が抗ウイルス薬単独投与より効果が優れていることが報告され⁵⁾、ステロイドによる炎症性サイトカインの産生抑制や二次的に生じる自己免疫機序の抑制作用が推測されており、HSV 脊髄炎の治療においてもステロイドの併用は積極的に用いてよいと考える。

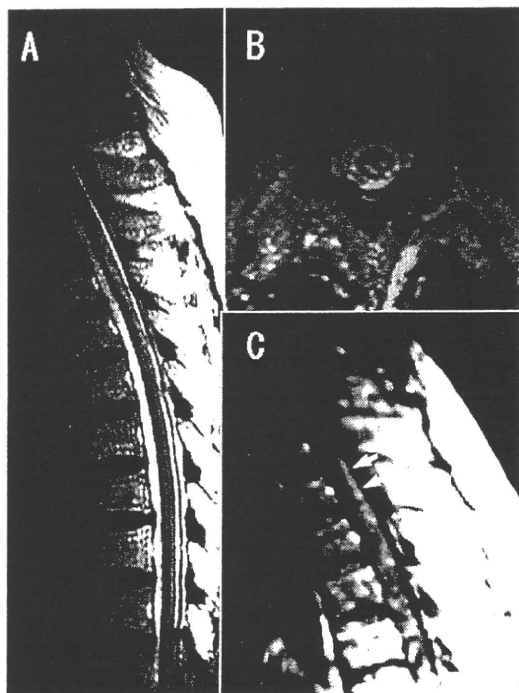
Elsberg 症候群

1. 概念・原因

Elsberg 症候群とは両側性の仙髄神経根障害による症候をいい、尿閉に加えて会陰・下肢の感覚障害や神経痛の症状がみられる。性器ヘルペスに伴うことがあることから、Elsberg 症候群は性器ヘルペスに伴う仙髄神経根炎による

HSV 脊髄炎の MRI (A, B : 60 歳女性, C : 49 歳女性)

A) 胸髄 T2 強調画像矢状断, T1-5 レベルにかけて脊髄内に線状の高信号域を認める。B) T3 レベル T2 強調画像水平断, 脊髄後索部を中心に脊髄背側部に高信号域を認める。C) 胸髄造影 MRI 矢状断, T2-4 レベルの脊髄後索部に Gd-DTPA による信号増強効果を認める。



尿閉を指すこともあったが(狭義)、現在では無菌性髄膜炎に伴う仙髄神経根障害とされている(広義)。Elsberg 症候群の発症機序として、主に直接的なウイルス感染が考えられており、原因ウイルスとしては HSV が最も多く、型別では HSV-2 の頻度が高い。その他には帯状疱疹ウイルス、EB ウイルス、麻疹ウイルスなどの報告がある⁵⁾。原因ウイルスが同定されていない症例も多いが、性器ヘルペスなどヘルペス疹がなくても HSV-2 抗体価高値を示した尿閉を伴う髄膜炎の報告もあることから、HSV-2 の関与している症例が多いと推測される⁵⁾。直接的なウイルス感染以外として、尿閉が髄膜炎症状消失後に出現した症例や髄液中のミエリン塩基性蛋白の上昇例があることから、感染後の脱髄による脊髄神経根炎も推測されている⁶⁾。

2. 臨床症状

全身倦怠感、頭痛、筋肉痛、下肢感覚異常など前駆症状を有することが多く、その後、仙髄神経根障害による症状として排尿障害、便秘、インポテンツ、下肢や会陰の感覚障害が出現する。頭痛、嘔気、項部硬直など髄膜炎症状や性器ヘルペスの出現後、排尿障害が出現するまでの期間は2週間以内が多い。髄液検査ではリンパ球優位の細胞増多を認めることが多く、蛋白増加を認めることもある。胸腰髄 MRI では明らかな異常が認められないことが多いが、仙髄神経根や脊髄円錐に造影増強効果を認めることがある⁷⁾。Elsberg 症候群の神経症候は上行性壊死性脊髄炎の初期症状と類似しているが、Elsberg 症候群の病変は神経根にあり脊髄炎とは区別される。

3. 治療

治療として尿閉時には導尿が必要となるが、髄膜炎の軽快とともに尿閉も改善することが多い。まれに1ヵ月以上遷延することもある。尿閉に対するアシクロビルの効果についてエビデンスはないが、性器ヘルペスを有している症例ではアシクロビル投与の適応があり、また髄膜炎症状の明らかな症例では、HSV による髄膜炎としてアシクロビルによる治療を考慮する。ステロイド薬の早期使用が有効な症例もあり、仙髄神経根炎の改善を促すと考えられる。

文 献

- 1) 中嶋秀人. 単純ヘルペス感染と脊髄炎. Annual Review 神経 2007. 中外医学社 ; 2007. p.106-13.
- 2) Nakajima H, Furutama D, Kimura F, et al. Herpes simplex virus myelitis : clinical manifestations and diagnosis by the polymerase chain reaction method. Eur Neurol. 1998 ; 39 : 163-7.
- 3) Yoritaka A, Ohta K, Kishida S. Herpetic lumbosacral radiculoneuropathy in patients with human immunodeficiency virus infection. Eur Neurol. 2005 ; 53 : 179-81.
- 4) Kamei S, Sekizawa T, Shiota H, et al. Evaluation of combination therapy using aciclovir and corticosteroid in adult patients with herpes simplex virus encephalitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 ; 76 : 1544-9.
- 5) 林 良一, 大原慎司. Elsberg 症候群. Annual Review 神経 2004. 中外医学社 ; 2004. p.126-32.
- 6) 中村憲一郎, 上山秀嗣, 荒川竜樹, 他. 後脛骨神経 F 波の異常を認めた Elsberg 症候群. 神経内科. 2004 ; 61 : 565-9.
- 7) Eberhardt O, Kuker W, Dichgans J, et al. HSV-2 sacral radiculitis (Elsberg syndrome). Neurology. 2004 ; 63 : 758-9.

投稿論文

急性脳炎の後遺症に関する調査

— ADL・てんかん発作・知的障害・精神障害・記憶障害・運動障害—

Complications after acute encephalitis and encephalopathy

- ADL, epileptic seizures, mental retardation, psychiatric symptom, memory disturbance, motor disturbance -

高橋幸利^{1,2}、山崎悦子¹、長尾雅悦³、小出信雄⁴、宇留野勝久⁵、遠山潤⁶、岡田久⁷、渡辺宏雄⁸、樋口嘉久⁹、高田裕¹⁰、夫敬憲¹¹、馬場啓至¹²、村木幸太郎¹³、田中滋己¹⁴、湯浅龍彦¹⁵、須貝研司¹⁶

国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター¹、岐阜大学医学部小児病態学²、国立病院機構 西札幌病院³、国立病院機構 青森病院⁴、国立病院機構 山形病院⁵、国立病院機構 西新潟中央病院⁶、国立病院機構 名古屋医療センター⁷、国立病院機構 長良病院⁸、国立病院機構 宇多野病院⁹、国立病院機構 南岡山医療センター¹⁰、国立病院機構 香川小児病院¹¹、国立病院機構 長崎医療センター¹²、国立病院機構 呉医療センター¹³、国立病院機構 三重中央医療センター¹⁴、精神・神経センター国府台病院¹⁵、精神・神経センター武蔵病院¹⁶

National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders¹, Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine², NHO Nishisapporo hospital³, NHO Aomori Hospital⁴, NHO Yamagata Hospital⁵, NHO Nishiniigata Hospital⁶, NHO Nagoya Hospital⁷, NHO Nagara Hospital⁸, NHO Utano Hospital⁹, NHO Minamiokayama Hospital¹⁰, NHO Kagawa childrens' Hospital¹¹, NHO Nagasaki Hospital¹², MHO Kure Hospital¹³, NHO Miechuuou Hospital¹⁴, NCNP Kounodai Hospital¹⁵, NCNP Musashi Hospital¹⁶

Yukitoshi Takahashi^{1,2}, Etsuko Yamazaki¹, Masaetsu Nagao³, Nobuo Koide⁴, Katsuhisa Uruno⁵, Jun Tohyama⁶, Hisashi Okada⁷, Hiroo Watanabe⁸, Yoshihisa Higuti⁹, Hiroshi Takada¹⁰, Kyong Hin Puoh¹¹, Keishi Baba¹², Koutaro Muraki¹³, Shigeki Tanaka¹⁴, Tatsuhiko Yuasa¹⁵, Kenji Sugai¹⁶

Key words : 急性脳炎、後遺症、てんかん、

Acute encephalitis, Sequelae, Epilepsy

【要旨】 急性脳炎・脳症後の 199 症例を調査した。Barthel score は 14.5 ± 8.1 、てんかん発作は 2.0 ± 1.4 (月単位の発作頻度)、精神症状は 1.4 ± 0.8 (軽度障害)、知的障害は 2.6 ± 1.9 (軽～中等度障害)、記憶障害は 1.1 ± 0.8 (軽度障害)、運動障害は 2.2 ± 1.2 (歩行はできるが何らかの障害あり) であった。知的・運動障害は発病年齢が若いほど強く、てんかん発作・知的障害は慢性期に進行する経過を示した。急性期の免疫学的治療と後遺症との関連では、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例が、デキサメサゾン治療を受けた症例に比べて軽症となることが分かった。

Abstract

In 199 patients after acute encephalitis or encephalopathy, Barthel index was 14.5 ± 8.1 (mean \pm SD), and score of epileptic seizures was 2.0 ± 1.4 (monthly frequency), and score of psychiatric symptoms was 1.4 ± 0.8 (mild), and score of mental retardation was 2.6 ± 1.9 (mild-moderate), memory disturbance was 1.1 ± 0.8 (mild), motor disturbance 2.2 ± 1.2 (mild). Mental retardation and motor disturbance were severe in the patients with earlier onset age. Severity of epileptic seizures and mental retardation aggravated evolutionally in chronic stages. In the relationship between immunological treatments in acute stages and sequelae after encephalitis, patients treated by steroid-pulse therapy tended to take better outcomes in epileptic seizures and memory disturbance than patients with dexamethasone therapy.

はじめに

急性脳炎は年間 2000 人前後発生しているものと思われ、亀井らによる 1990 年を中心とした全国大病院調査では、脳炎の入院患者は年間 2200 人ほどあり、原因ウイルスのはっきりしているものが 30% (20% が単純ヘルペス、2.5% が水痘帯状疱疹ウイルス)、細菌性が 6%、原因の分からないものが 50% を占めている¹⁾。ウイルス性のうち単純ヘルペス脳炎等は抗ウイルス剤による治療法があるが、多くの脳炎は特異的治療法がないもので、対症療法的に治療されているのが現状であろう。フィンランドでの 462 例の調査では、小児の脳炎では 10% 程度が死亡あるいは重度障害になり、軽度の障害も加えると、脳炎の後遺症に苦しむ患者家族はかなりの数に上ると報告されている²⁾。日本における急性脳炎後の後遺症の詳細な実態は、ほとんど調査されていない。我々は、急性脳炎後の慢性期の患者が多く外来入院診療を受けている国立病院機構の病院で、後遺症の調査を行った。

対象・方法

著者ら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) 研究班において、2005 年度に 199 症例の急性脳炎脳症症例の後遺症を調査した。対象は各病院の 2005 年 1 月 - 12 月に入院・外来診療を受けた、急性脳炎後の症例 199 例 (男 = 105 例、女 = 94 例) で、急性脳炎脳症発病年齢は平均 9.3 ± 12.4 歳、現在の年齢は平均 26.3 ± 16.4 歳、脳炎後の罹病期間は平均 17.3 ± 16.0 年である (図 1)。約半数が 5 歳未満に急性脳炎・脳症に罹患している。急性脳炎脳症の原因は様々であり、198 例中 107 例は原因不明である。原因の診断できている症例の中では、インフルエンザによるものが 18 例、単純ヘルペスによるものが 15 例と多い。

ADL は Barthel score (<http://www.patient.co.uk/printer.asp?doc=40001654>) に基づいて 20 点満点で評価し (表 1)、てんかん発作は、発作頻度により 0 - 4 に、知的障害は IQ または DQ に基づいて 0 - 5 に、精神障害は 0 - 2 に、記憶障害は 0 - 2

図1. 発症年齢と原因

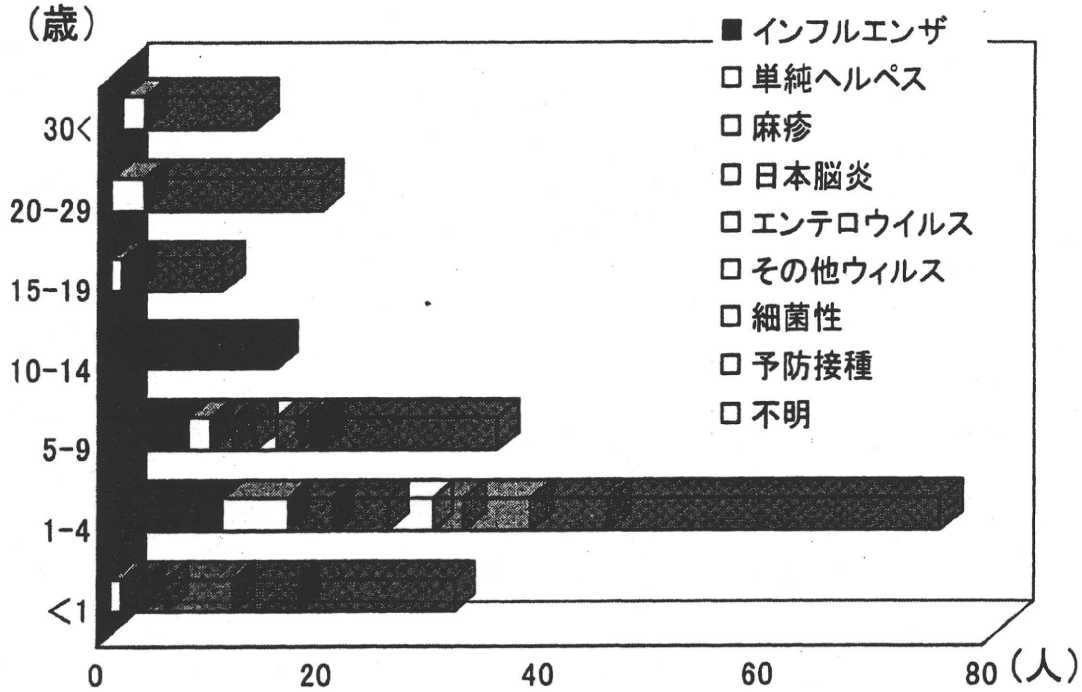


表1. Barthel index による基本的 ADL 評価

機能	各スコアと状態				
	0	1	2	3	
1.排便	失禁・おむつ	ときどき失敗 (1週間に1回程度)	自立		
2.排尿	失禁、おむつ、またはカテーテルが必要 (カテーテルを自分で処理できない)	ときどき失敗 (24時間に1回以下)	自立 (1週間以上にわたり1度も失敗がない)		
3.洗顔	洗顔、髪を洗う、歯磨き、髪剃りに介護が必要	自立 (用具の準備してもらってよい)			
4.便器の使用	全介助	部分介助	自立 (下着を脱いだり下ろしたりできる、自分で拭ける、下着を上げたり着たりできる)		
5.食事	全介助 (口の中まで運んでもらう、あるいはなかなか飲み込むことができない、経管栄養)	部分介助 (おかずを細かく切ったり、バターをぬったり、その他食べやすいようにしてもらえば、自分で食べることができる)	自立 (食事は用意してもらってよい)		
6.起居・移乗	起居不能 (座位バランスがとれない)	全介助だが、座位はとれる (1, 2人の介助を必要とする)	部分介助 (1人で簡単に介助ができる、または監視・指示が必要)	自立 (監視・指示なしに自分でベットから椅子に移れる、またはその逆も可能)	
7.歩行	歩行不可能	介助必要だが、曲がり角もうまく曲がれる	1人の介助で歩行可 (監視・指示または身体を支えてもらう)	独立歩可 (補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)	
8.更衣	全介助	介助必要だが、半分以上は自分でできる (ボタン・チャック等)	自立 (ボタンかけ、チャック、紐を結ぶことなども可能)		
9.階段	不可能	介助必要 (監視・指示・身体を支えてもらう、昇降装置を使用するなど)	昇降自立 (歩行のための補助具を使用してもよい、監視・指示は不要)		
10.入浴	介助	自立 (監視なしに浴槽に出入りでき、1人で体を洗える、監視・介助なしにシャワーが浴びられる)			

合計 20 点満点

に、運動障害は0-3に後遺症の程度を分類した(表2)。

結果

1. 発病年齢と後遺症

Barthel score では、発病年齢が若いほどADLの後遺症が強いことを示し、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障害として残っていることが分かった(図2)。精神症状と発病年齢は一定の傾向を示さない。知的障害・運動障害は発病年齢が若いほど後遺症が強いことを示した。記憶障害は10-14歳発病群で強い傾向が見られた^{3,4)}。

2. 脳炎罹患後の後遺症の経過

横断的解析ではあるが脳炎罹患後の年数と後遺症の関係を検討した。罹患後 Barthel score・精神症状・記憶障害・運動障害は一定の傾向は示さなかった。てんかん発作・知的障害は徐々に悪化し、てん

図2. 発病年齢と後遺症

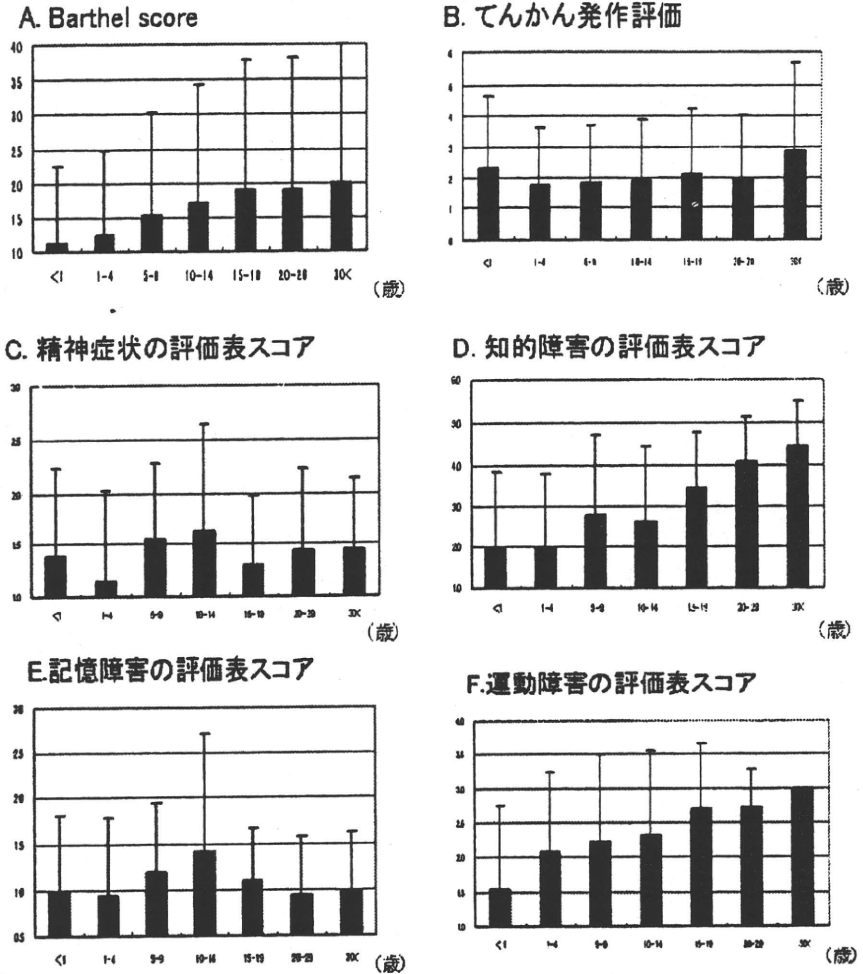


表2. 後遺症(てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害・運動障害)の評価基準

後遺症	各スコアと状態				
てんかん発作	0 日単位: 毎日発作がある	1 週単位: 週に数回発作がある	2 月単位: 月に数回発作がある	3 年単位: 年に数回発作がある(数年にも一回も含める)	4 発作はない
精神症状	0 精神症状のため日常生活が自立困難	1 精神症状はあるが日常生活は自立可能	2 精神症状はない		
知的障害	0 最重度(IQ/DQ <19)	1 重度(IQ/DQ = 34-20)	2 中等度(IQ/DQ = 49-35)	3 軽度(IQ/DQ = 69-50)	4 境界(IQ/DQ = 79-70) 5 正常(IQ/DQ ≥80)
記憶障害	0 記憶障害のため日常生活が自立困難	1 記憶障害はあるが日常生活は自立可能	2 記憶障害はない		
運動障害	0 四肢麻痺	1 障害があるが自力移動可能(はいはい・伝い歩きなど)	2 支えなく歩行できるが走れない	3 運動障害はない	

かん発作は発病後 5-20 年は週単位の発作頻度に近くなる事が分かった(図3)^{3,4)}。

3. てんかん発作と他の障害との関連

てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が強く(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く(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$)、記憶障害も強いことが分かった(スピアマン順位相関係数検定, $p<0.001$) (図4)。一方、てんかん発作頻度と精神症状のスコアとは関連が見られなかった^{3,4)}。

4. 急性脳炎初期治療と後遺症の関連

脳炎急性期の免疫学的治療(ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法)と後遺症との関連を表3に示した。Barthel score に基づいた ADL の後

図3. 罹病期間と後遺症

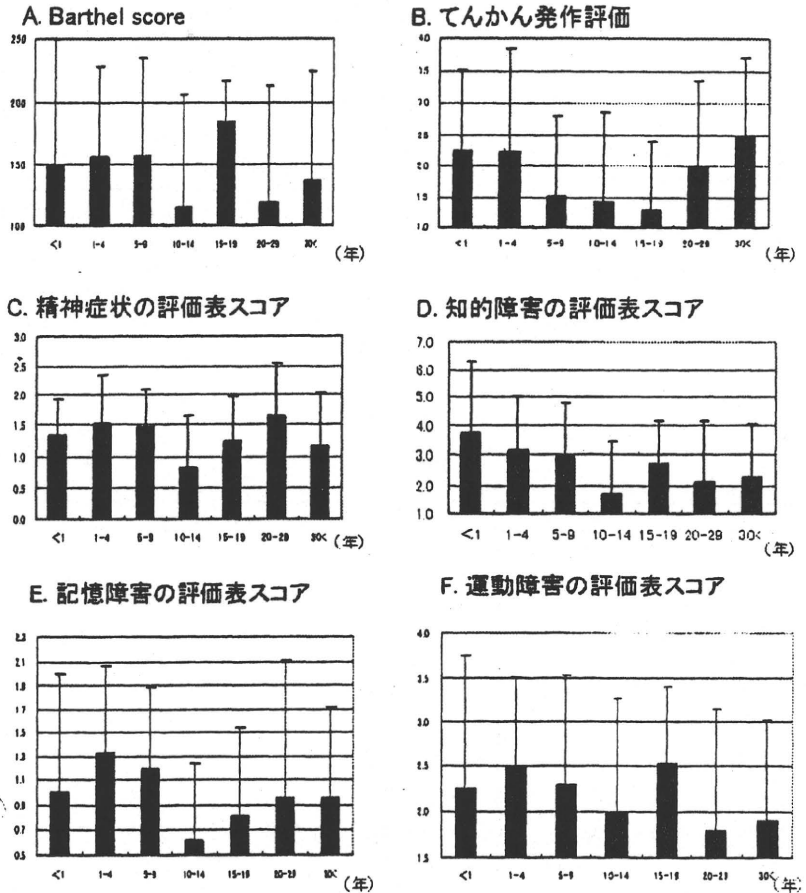


図4. てんかん発作の程度と後遺症

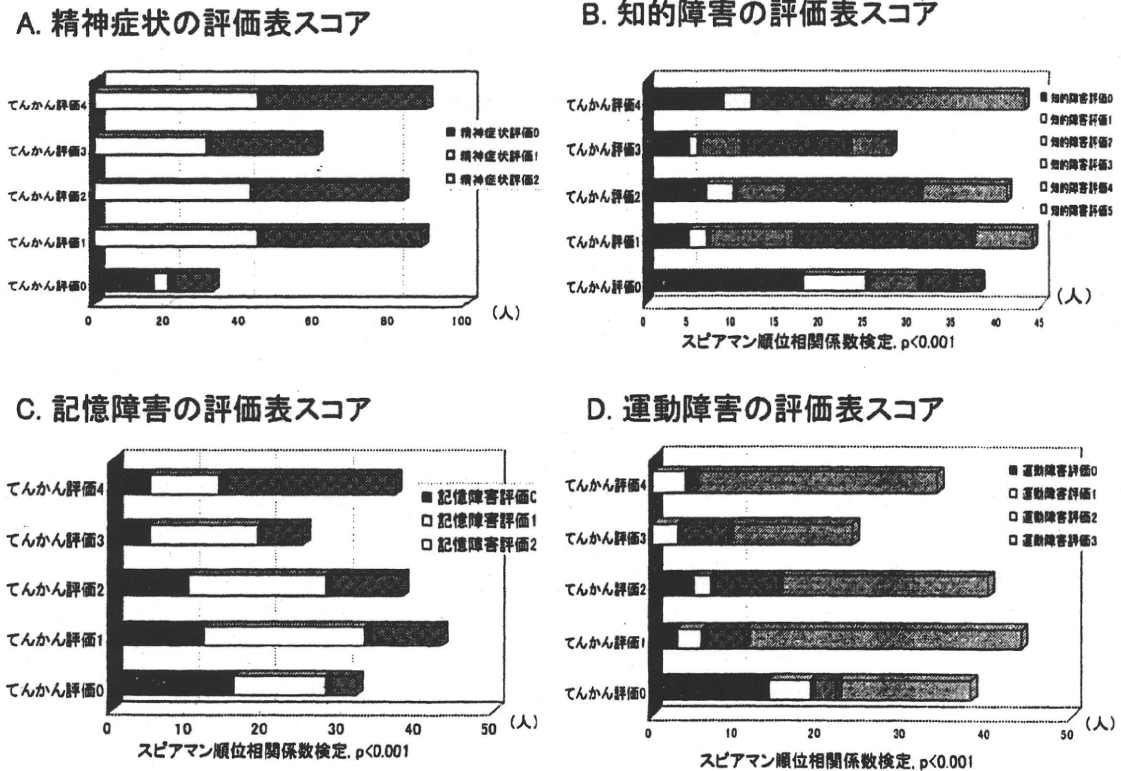


表3. 急性期治療と後遺障害

		Barthel の ADL 評価表スコア	てんかん発作の 評価表スコア	精神症状の 評価表スコア	知的障害の 評価表スコア	記憶障害の 評価表スコア	運動障害の 評価表スコア
ステロイドパ ルス治療	+	16.2±7.0	2.7±1.6	1.6±0.7	3.6±1.7	1.4±0.6	2.5±0.9
	-	17.4±5.8	1.6±1.4	1.2±0.8	3.1±1.5	1.0±1.6	2.5±0.9
デキサメサゾ ン治療	+	12.0±10.1	1.3±1.5	0.8±1.1	2.0±1.4	0.4±0.5	2.0±1.4
	-	17.5±5.6	2.0±1.5	1.4±0.8	3.3±1.5	1.1±0.6	2.6±0.9
ガンマグロブ リン大量療法	+	15.0±8.4	2.5±1.8	1.7±0.8	3.2±1.8	1.5±0.5	2.2±1.3
	-	17.3±5.8	1.8±1.5	1.3±0.8	3.2±1.5	1.0±0.7	2.6±0.9
統計的有意差		3つの治療群間に有意 差なし	[ステロイドパルス治 療-デキサメサゾン 治療]間に有意差 ($p=0.047$)	3つの治療群間に有 意差なし	3つの治療群間に有意 差なし	[ステロイドパルス 治療-デキサメサ ゾン治療]間に有意 差 ($p<0.05$), [ガンマグロブリン 大量療法-デキサ メサゾン治療]間に 有意差 ($p<0.05$)	3つの治療群間に有 意差なし

データは平均±SDを示す。統計的有意差はMann-Whitney's U testを用い検定した。

遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかった。てんかん発作の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療-デキサメサゾン治療]群間に有意差 ($p=0.047$) を認め、急性期におけるパルス治療がデキサメサゾン治療より有意に軽症となることが分かった。精神障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかった。知的障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかった。記憶障害の後遺症スコアは、[ステロイドパルス治療-デキサメサゾン治療]群間に有意差 ($p<0.05$)、[ガンマグロブリン大量療法-デキサメサゾン治療]群間に有意差 ($p<0.05$) を認め、デキサメサゾンに比べて、ガンマグロブリン大量療法、ステロイドパルス治療で、後遺症が軽くなることが分かった。運動障害の後遺症評価では、3つの治療群間で有意差は認めなかった。

考 察

今回の我々の199症例の調査は、急性脳炎脳症発病から約17年経過した状況を調査したことになる。199例全体で見ると、Barthel score(20点満点)に基づいたADLの後遺症評価では平均14.5±8.1と何らかのADL障害があり、自立が難しい症例が存在する。てんかん発作の後遺症スコアは、平均2.0±1.4と月単位のてんかん発作があるレベルで、精神症状の後遺症評価では、平均1.4±0.8と軽度の障害があるレベルである。知的障害の評価表スコアは、平均2.6±1.9と軽度から中等度の知的障害があり、記憶障害の評価表スコアは、平均1.1±0.8と軽い障害が存在するレベルである。運動障害の評

価表スコアは、平均2.2±1.2と歩行はできるが何らかの障害があるレベルである。この199例で見られた軽度から中等度の精神・知能・記憶・運動の障害と月単位のてんかん発作の存在という障害レベルは、急性脳炎の後遺症のない症例や軽症例は病院に通院しないので、この調査に含まれないと思われるので、急性脳炎全体の障害レベルよりやや重くなっていると思われるが、脳炎慢性期のひとつの姿と考える。精神・知能・てんかんなどの各障害のレベルを比較すると、てんかん発作が月単位と多いが、これは静岡てんかん・神経医療センターの症例が90例と多いためかもしれない。

後遺症の内、ADL (Barthel score)・知的障害・運動障害は、発病年齢が若いほど障害が強く、乳幼児における急性脳炎は脳の記憶学習に関わる神経メカニズムを傷害し、その後の精神運動発達への影響が大きいことを示す。

脳炎慢性期の障害の中で比較的重いてんかん発作は、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て、発病後てんかん発作頻度は徐々に悪化することが分かった。このことは急性期の幼弱脳障害に基づく知的・運動障害などとは異なり、てんかん発作は成熟脳にも起こり、慢性期にも病態が進行することを示す。発作が発作をさらに起こりやすくする“キンドリング”現象に似た病態かもしれない。てんかん発作の頻度が高いほど、知的障害が・運動障害・記憶障害の程度も強いことが分かったが、てんかん発作が知的障害などの原因となっているのか、脳炎の程度が重い症例で共通して障害が出るのか、更なる検討が必要である。

脳炎急性期の免疫学的治療（ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法）と後遺症との関連では、ADL・精神障害・知的障害・運動障害は有意な関連は見られなかったが、てんかん発作・記憶障害はステロイドパルス治療を受けた症例がデキサメサゾン治療を受けた症例に比べて有意に軽症となることが分かった。今回の検討は後方視的調査なので、ステロイドパルス治療・デキサメサゾン治療・ガンマグロブリン大量療法が行われた症例の脳炎の重篤度に差がある可能性がある。今後多変量解析等を用いた検討を行うていく予定である。

急性脳炎・脳症の病態には、①ウィルス直接侵襲（1次性）脳炎・脳症、②傍感染性脳炎・脳症、③傍腫瘍性脳炎・脳症、④全身性膠原病合併脳炎・脳症、⑤その他・分類不能がある。我々の「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班」（H17-こころ-一般-017）では、②-④の病態では自己免疫的機序が働いていると考え、自己免疫介在脳炎の診断・治療を確立すべく、研究を行ってきている。その中で、辺縁系脳炎を代表とした限局性脳炎型では、急性期にIgM-GluR ϵ 2抗体が髄液中に出現していて、IgGおよびIgM自己抗体は必ず細胞外ドメインであるN末エピトープを含んでいることが判明し、GluR ϵ 2抗体が発病に関与している可能性が出てきた^{5,6)}。また、辺縁系脳炎の中に抗VGKC抗体が陽性となる症例があることも分かっている^{7,8)}。橋本脳症患者では抗NAE抗体が陽性となることが報告されている⁹⁾。これらの知見から辺縁系脳炎症状を呈する症例では色々な自己抗体が存在し、自己免疫が病態に関与している可能性が有力と成ってきている。今後、急性脳炎症状を呈する疾患の自己免疫病態が解明され、免疫治療の有効性が詳細に検討されることが望まれる。

結 語

急性脳炎・脳症発病から平均17年経過した199例の後遺症を調査し、ADL・てんかん発作・精神症状・知的障害・記憶障害の中では、てんかん発作の障害レベルが比較的強かった。

文 献

1. Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med.* 2000; 39(11): 894-900.
2. Rautonen J, Koskiniemi M, Vaheri A. Prognostic factors in childhood acute encephalitis. *Pediatr Infect Dis J.* 1991; 10(6): 441-6.
3. 高橋幸利、久保田裕子、大谷英之、他、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、阿部康二編集、「神経難病のすべて」新興医学出版社、印刷中。
4. 高橋幸利、西村成子、角替央野、他、自己免疫反応から見たてんかん予防・治療の可能性、臨床精神薬理、2007; 10: 印刷中。
5. Takahashi Y, Infections as causative factors of epilepsy, *Future Neurology*, 2006; 1: 291-302.
6. 高橋幸利、山崎悦子、久保田裕子、他、シンポジウム—非ヘルペス性辺縁系脳炎(NHLE)再考、抗グルタミン酸受容体e2抗体と辺縁系脳炎、*Neuroinfection*, in press.
7. 有村公良、渡辺修、長堂竜維、NHLE再考-抗VGKC抗体、*Neuroinfection* 2006; 11; 9.
8. Pozo-Rosich P, Clover L, Saiz A, et al., Voltage-gated potassium channel antibodies in limbic encephalitis, *Ann Neurol* 2003; 54(4): 530-533.
9. Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al., Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto 1 s encephalopathy. *J Neuroimmunology* 2005; 162: 130-136.

症例報告

髄液抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系 脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の 1 例

増田 曜章^{1)*} 木村 成志¹⁾ 石橋 正人¹⁾
伊東真知子²⁾ 高橋 幸利³⁾ 熊本 俊秀¹⁾

要旨：42 歳女性例を報告する。視力低下で発症し、頭痛、耳鳴、情動異常が出現した。胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査での脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光より Vogt-小柳-原田病（原田病）と診断した。髄液検査で単核球優位の細胞数増多、抗グルタミン酸受容体（GluR） $\epsilon 2$ IgM 型抗体陽性、頭部 MRI にて左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎が考えられた。神経症状、髄液所見はステロイド療法で改善した。原田病の病態として自己免疫機序が報告されているが、本例における脳炎の発症にも抗 GluR 抗体などの抗神経抗体の関与の可能性が考えられた。これまで原田病にともなう辺縁系脳炎の報告はないが、今後留意する必要がある。

（臨床神経，49：483—487，2009）

Key words：抗グルタミン酸受容体抗体，Vogt-小柳-原田病，辺縁系脳炎，MRI

はじめに

Vogt-小柳-原田病（以下、原田病）は、日本を中心とするアジアに多く、両側ぶどう膜炎、耳鳴、難聴、脱毛、白斑などを特徴とする疾患である¹⁾²⁾。自己抗原であるメラノサイト関連抗原のチロシナーゼに感作され、炎症性サイトカインを産生する CD4⁺T リンパ球が原田病の発症に中心的な働きをしていると考えられている^{3)~5)}。原田病にともなう神経症状としては、髄膜刺激症状、意識障害、多発脳神経麻痺、片麻痺、運動失調などの髄膜脳炎の報告はあるが、辺縁系脳炎を呈することはきわめてまれである^{6)~12)}。今回、われわれは髄液中のグルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体陽性の非ヘルペス性急性辺縁系脳炎をともなった Vogt-小柳-原田病の一例を経験したので報告する。

症 例

患者：42 歳，女。

主訴：視力低下，不安・焦燥感，抑うつ。

既往歴：1999 年：胆石症，2001 年：胆嚢摘出術。

家族歴：類症なし，血族結婚なし。

現病歴：2008 年 3 月某日に両眼の歪視を自覚した。翌日より頭痛，視力低下も出現したため，第 3 病日に近医眼科に入院

となった。眼底所見にて後極の網膜浮腫をみとめ，原田病がうたがわれステロイドパルス療法および内服療法が開始された。頭痛と視力低下は改善したが，不安・焦燥感がみられるようになった。ステロイドの減量にともない，第 11 病日に視力低下が再燃したため再度ステロイドパルス療法が施行された。視力低下は改善したが，精神症状が増悪し，第 22 病日の頭部 MRI で左海馬傍回に病変がみとめられた。脳炎がうたがわれ，第 30 病日に当科転院となった。

入院時現症：身長 157cm，体重 65kg，血圧 130/78mmHg，脈拍 68 回/分・整，体温 37.1℃，白髪・脱毛はみとめない。口腔内アフタ・陰部潰瘍なし。胸腹部に異常なし。頸部，体幹，四肢のリンパ節腫脹や紅斑・白斑・脱毛はなし。

神経学的所見：意識清明で意識の変容もみとめなかった。行動異常はみとめなかったが，検査や病気への強い不安，焦燥，抑うつ症状をみとめた。Mini Mental State Examination (MMSE) は 30 点，ウェクスラー成人知能評価尺度・改訂版 (WAIS-R) は言語性 IQ 96，動作性 IQ 85，総 IQ 90 と正常であった。両眼視力低下 (0.03/0.02)，眼底に胞状網膜剝離をみとめ，両側の耳鳴をみとめる他に脳神経では異常はなかった。明らかな髄膜刺激徴候はなく，運動系，感覚系，深部腱反射，自律神経系は正常で病的反射は陰性であった。けいれん発作，口周囲の異常運動などの不随意運動はみとめなかった。

入院時検査所見：白血球数が 19,520/ μ l，総コレステロール 268mg/dl，中性脂肪 159mg/dl と上昇している以外に血算，

*Corresponding author: 大分大学医学部総合内科学第 3 講座 (〒879-5593 大分県由布市挾間町医大ヶ丘 1 丁目 1 番地)

¹⁾大分大学医学部総合内科学第 3 講座

²⁾同 眼科

³⁾国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター小児科

(受付日：2009 年 3 月 9 日)

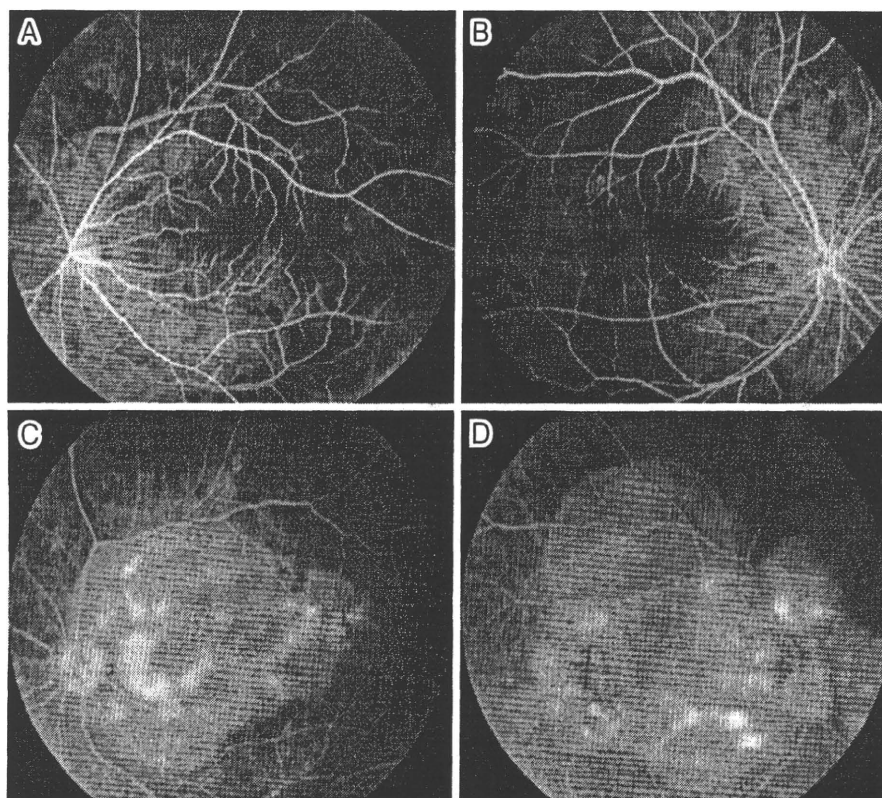


Fig. 1 Fluorescein fundus angiography

Patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling in an initial episode of inflammation at early fluorescein angiographic phase; (A, B). Spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase; (C, D). (A, C) right eye. (B, D) left eye.

生化学, 電解質, 凝固能に異常はなかった. 赤沈値は 3mm/hr であり, 血中の抗核抗体, リウマトイド因子, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体などの各種自己抗体は陰性であった. 甲状腺機能検査は正常で抗サイログロブリン抗体, 抗 TPO 抗体は陰性であった. 各種腫瘍マーカーは陰性であり, 血清および髄液の単純ヘルペスウイルス (HSV), 帯状疱疹ウイルス (VZV), Epstein-Barr virus (EBV), サイトメガロウイルス (CMV), インフルエンザウイルスのペア抗体価に有意な増加はみとめなかった. 主要組織適合抗原 (HLA) は A2, A31, B51, B54, DR4, DR11 で原田病と強い相関を示す DRB1*0405 が陽性であった. 脳脊髄液は無色透明で, 初圧 180mmH₂O, 細胞数 49/μl (単核球 49), 蛋白 40mg/dl, 糖 109mg/dl と単核球の細胞数増多をみとめた. 髄液 IL-6 は 1.2 pg/ml と正常であったが, TNF-α 2.68ng/ml と上昇し, IgG index は 0.7 と軽度上昇していた. オリゴクロナルバンドは陰性でミエリン塩基性蛋白の上昇はなかった. HSV, ヒトヘルペスウイルス 6 (HHV6) の PCR は陰性であった. 細菌・真菌培養, 結核菌塗末・培養および結核菌 PCR はすべて陰性であった. 細胞診では腫瘍細胞はみとめなかった. 血清中の抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体は陰性だが, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体が陽性であった. 蛍光眼底造影検査 (Fig. 1) は早期像で脈絡膜の充盈遅延, びまん性脈絡膜炎, 後期像で造影剤

の点状漏出, 乳頭の過蛍光をみとめた. 頭部 MRI (Fig. 2A, B, C) では左海馬傍回は T1 強調像にて低信号域, T2 強調像, FLAIR 像にて高信号域を呈し, Gd 造影効果はなかった. ^{99m}Tc-ECD 脳血流 SPECT (Fig. 2D) では, 扁桃体をふくむ側頭葉内側部の血流低下を示した. 脳液は正常であった. 胸腹部 CT スキャンや消化管内視鏡などによる悪性腫瘍の精査では, 異常はなかった.

入院後経過: 原田病と同時期に辺縁系症状を発症し, 他に原因となる疾患もなかったことから原田病にともなう辺縁系脳炎と診断し, プレドニゾロン 70mg/日の内服を開始した. 投与 10 日目には頭痛, 耳鳴は消失し, 投与 16 日目より発熱, 辺縁系症状がしだいに改善したためプレドニゾロンの内服は漸減した. 頭部 MRI の左海馬傍回の画像異常に変化はみとめなかったが, 第 65 病日の髄液検査では細胞数 8/μl, IgG index 0.38 と改善した. 脳血流 SPECT は施行していない. また, 髄液中の GluRe2 IgM 型抗体は陰性となり, GluRe2 IgG 型抗体が陽性となった. 不安, 焦燥感, 抑うつを中心とした精神症状も消失したため, 第 77 病日に自宅退院となった. 退院後に皮膚症状 (脱毛) をみとめたが, 辺縁系症状の再燃はみられず, 知能, 精神的機能, 生活状況をふくめ, 発症前と同様の生活をおこなっている.

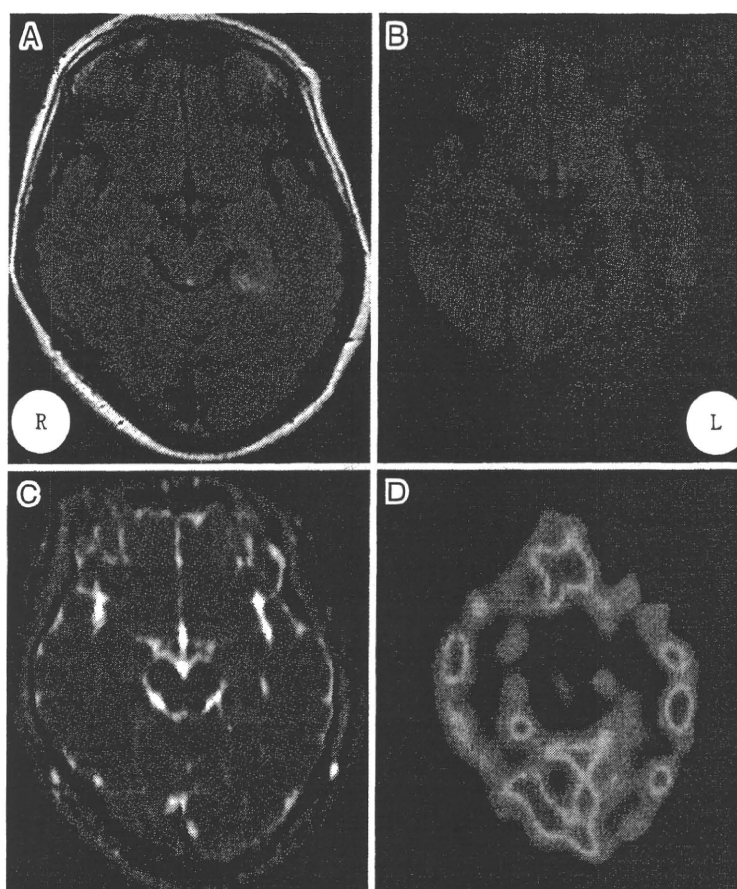


Fig. 2 Brain MRI and SPECT image on the 22nd hospital day.

(A-C) Brain magnetic resonance imaging (MRI) shows a monofocal lesion in the left parahippocampal gyrus. The lesion reveals homogeneously hyperintense on fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR image; TR 8,540/TE 124) (A), diffusion-weighted image (DWI; TR 3,580/TE 78) (B), and apparent diffusion coefficient (ADC; TR 3,580/TE 78) map (C). (D) 99mTc-ethylcysteinate dimmer (ECD)-SPECT image shows hypoperfusion in the left parahippocampal gyrus.

Table 1 Summary of four previously reported cases and the present case of Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting with encephalitis.

Author	Year	Age (ys)/Sex	Symptoms	CSF findings		CT/MRI findings
				Cells (μ l)	Proteins (mg/dl)	
Kato et al. ⁷⁾	1981	24/F	headache, nausea, anxiety	82	normal	normal (CT)
Trebini et al. ⁸⁾	1991	61/M	headache, ataxia, subconfusional state	90	98	front-temporo-parietal (MRI)
Ikeda et al. ⁹⁾	1992	40/F	disorientation, confusion	297	61	multiple focal lesions (MRI)
Osaki et al. ¹⁰⁾	1995	57/M	headache, nausea, ataxia	111	53	vermis of cerebellum (MRI)
Present Case	2009	42/F	headache, anxiety, depression	49	40	parahippocampal gyrus (MRI)

M = male, F = female, CSF = cerebrospinal fluid, CT = computed tomography, MRI = magnetic resonance imaging.

考 察

本例は、視力低下、頭痛、耳鳴などの症状に加えて、眼底の胞状網膜剝離、蛍光眼底造影検査による脈絡膜の充盈遅延、点状漏出、乳頭の過蛍光の所見をみとめたことから原田病と診断された¹³⁾。HLA が原田病と強い相関を示す DRB1*0405 の

遺伝子型であることも合致した¹⁴⁾。本例で特異な点は眼症状に加えて原田病の発症と同時期に情動異常を主体とする辺縁系症状が出現し、髄液検査で細胞数(単核球)増多と IgG index の上昇、頭部 MRI で左海馬傍回に病変をみとめ、辺縁系脳炎をともなっていたことである。頭部 MRI では左海馬傍回に限局した病変であったが、脳血流 SPECT では側頭葉内側に広範な血流低下をみとめたことから、精神症状の病巣は扁

桃体をふくむ側頭葉内側の障害によるものと考えられた¹⁵⁾。辺縁系脳炎の鑑別疾患として単純ヘルペスウイルス脳炎などのウイルス感染症、傍腫瘍症候群および橋本病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、関節リウマチ、再発性多発軟骨炎などの自己免疫性疾患に随伴する脳炎^{16)~20)}が挙げられるが、臨床症状や検査所見からはいずれも否定的であり、本例は原田病による辺縁系脳炎と考えられた。原田病には神経疾患が合併することがよく知られているが、なかでも髄膜炎がもっとも多くみられる²¹⁾²²⁾。この他にギラン・バレー症候群、脳血管障害、脳炎、脳神経麻痺などの報告もある^{6)~12)}。このうち脳炎を合併したと考えられる症例の報告は、4例と非常にまれである。(Table 1)^{7)~10)}。4例の発症年齢は24~61歳(平均45.5歳)、男性2例、女性2例であり、臨床症状としては頭痛、嘔気、意識障害、不安などの精神症状、失調などであった。髄液検査では、細胞数、蛋白の増加をみとめるが程度は様々であり、頭部CTやMRIによる画像検査では、3例において右側頭葉、小脳虫部の限局性病変や左尾状核頭部、左内包前脚、左被殻、左大脳円蓋、中脳、小脳に散在する多発性病変を示した。1例には異常はなかった。Trebini⁸⁾らの症例は精神症状と右側頭葉病変がみられた点で本例と類似しているが、病変がより広範であることと失調症状をともなっている点が本症例とことなっていた。われわれの検索したかぎりでは、これまで本例と同様の辺縁系脳炎を呈した原田病の報告はない。

原田病の発症機序として自己免疫機序が有力であり、チロシナーゼファミリータンパク質が原田病の免疫反応の一つの標的ではないかと提唱されており^{3)~5)}、その他にもミエリン塩基性蛋白に対する細胞性免疫異常や血清中の抗ミエリン抗体の存在の報告もある²³⁾²⁴⁾。しかしながら、中枢神経症状の出現機序における抗神経抗体の関与は検討されていない。本例は抗GluRe2抗体陽性であり、原田病による辺縁系脳炎の発症に自己免疫機序が関与していることを示唆する貴重な症例であると考えられる²⁵⁾²⁶⁾。GluRe2はN-メチル-D-アスパラギン酸受容体(NMDAR)のサブユニットの一つであり、NMDAR依存的シナプス可塑性と記憶・学習にかかわる分子として重要と考えられている²⁷⁾。抗GluRe2抗体の機能に関しては、NMDAR、またはシナプスのGluRe2が活性化され、神経細胞機能障害・細胞死を生じる可能性が考えられる^{28)~30)}。本例における抗GluRe2抗体の意義としては、原田病の免疫異常により抗GluR抗体が産生され中枢神経組織を障害した、あるいは血管炎や髄膜炎により側頭葉内側面が障害されたことで二次的に抗GluRe2抗体が産生された可能性などが考えられる。これらの証明には、今後の症例の蓄積が必要と思われる。本例は、髄液中の抗GluRe2抗体の存在を証明することにより抗神経抗体が原田病にともなう脳炎の発症に何らかの関与をしている可能性を示した。

文 献

- 1) 村上茂樹, 稲葉 裕, 望月 学ら: 我が国における Vogt-小柳-原田病の全国疫学調査とその頻度・分布に関する研究. 日眼会誌 1994; 4: 389-392
- 2) Moorthy RS, Inomata H, Rao NA: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. *Surv Ophthalmol* 1995; 39: 265-292
- 3) Yamaki K, Kondo I, Nakamura H, et al: Ocular and extraocular inflammation induced by immunization of tyrosinase related protein 1 and 2 in Lewis rats. *Exp Eye Res* 2000; 71: 361-369
- 4) Yamaki K, Gocho K, Hayakawa K, et al: Tyrosinase family proteins are antigens specific to Vogt-Koyanagi-Harada disease. *J Immunol* 2000; 165: 7323-7329
- 5) 望月 学: 眼内炎症と恒常性維持. 日眼会誌 2009; 113: 344-377
- 6) 新田水俊, 高守正治: Vogt-小柳-原田病の経過中に Walenberg 症候群を呈した1例. *臨床神経* 1989; 29: 505-508
- 7) 加藤政利, 太田龍朗, 大原健士郎ら: 激しい頭痛, 嘔吐を主訴とした Vogt-小柳-原田症候群の1例. *精神医学* 1981; 23: 944-946
- 8) Trebini F, Appiotti A, Bacci R, et al: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome: clinical and instrumental contribution. *Ital J Neurol Sci* 1991; 12: 479-484
- 9) Ikeda M, Tsukagoshi H: Vogt-Koyanagi-Harada disease presenting meningoencephalitis. Report of a case with magnetic resonance imaging. *Eur Neurol* 1992; 32: 83-85
- 10) 大崎康史, 松林公蔵, 土居義典ら: 頭部MRIで小脳に特異な造影効果を認めた Vogt-小柳-原田病の1例. *臨床神経* 1995; 35: 1160-1162
- 11) 平城由香子, 鎌先なな子, 庄司敏史ら: 前庭迷路性および小脳性運動失調症, 多彩な脳神経麻痺を呈した Vogt-小柳-原田病の各1例. *臨床神経* 1989; 29: 54-58
- 12) Najman-Vainer J, Levinson RD, Graves MC, et al: An association between Vogt-Koyanagi-Harada disease and Guillain-Barré syndrome. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 615-619
- 13) Read RW, Holland GN, Rao NA, et al: Revised diagnostic criteria for Vogt-Koyanagi-Harada disease: report of an international committee on nomenclature. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 647-652
- 14) Shindo Y, Inoko H, Yamamoto T, et al: HLA-DRB1 typing of Vogt-Koyanagi-Harada's disease by PCR-RFLP and the strong association with DRB1*0405 and DRB1*0410. *Br J Ophthalmol* 1994; 78: 223-226
- 15) 湯浅龍彦: 辺縁系脳炎の新しい枠組み. *神経内科* 2003; 59: 1-4
- 16) 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: 228-233
- 17) Stübgen J-P: Nervous system lupus mimics limbic en-

1) 村上茂樹, 稲葉 裕, 望月 学ら: 我が国における Vogt-小柳-原田病の全国疫学調査とその頻度・分布に関する

- cephalitis. *Lupus* 1998; 7: 557—560
- 18) 井出俊光, 飯塚高浩, 塚原信也ら: Sjögren 症候群を合併した急性辺縁系脳炎の 2 例. *神経内科* 2003; 59: 121—127
- 19) 楠原智彦, 庄司紘史, 加地正英ら: 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—1088
- 20) 渡辺俊之, 安田 誠, 田中久貴ら: 精神症候を呈した再発性多発軟骨炎の一例. *臨床神経* 1997; 37: 243—248
- 21) Ohno S, Minakawa R, Matsuda H: Clinical studies of Vogt-Koyanagi-Harada's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1988; 32: 334—343
- 22) Kira J: Vogt-Koyanagi-Harada disease and polymorphonuclear leukocytes pleocytosis in cerebrospinal fluid. *Intern Med* 2006; 45: 839—840
- 23) Manor RS, Livni E, Cohen S: Cell-mediated immunity to human myelin basic protein in Vogt-Koyahagi-Harada syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1979; 18: 204—206
- 24) Iversen TH, Sverrisson T: Vogt-Koyanagi-Harada syndrome. A case report. *Acta Ophthalmol* 1986; 64: 235—238
- 25) 高橋幸利: 抗グルタミン酸受容体 $\epsilon 2$ 抗体と辺縁系脳炎. *Neuroinfection* 2007; 12: 39—44
- 26) 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
- 27) 森 寿: グルタミン酸受容体チャンネルの構造と機能. *生化学* 2005; 77: 619—629
- 28) Papadia S, Hardingham GE: The dichotomy of NMDA receptor signaling. *Neuroscientist* 2007; 13: 572—579
- 29) Hardingham GE, Fukunaga Y, Bading H: Extrasynaptic NMDARs oppose synaptic NMDARs by triggering CREB shut-off and cell death pathways. *Nat Neurosci* 2002; 5: 405—414
- 30) Hardingham GE: 2B synaptic or extrasynaptic determines signalling from the NMDA receptor. *J Physiol* 2006; 572: 614—615

Abstract

A case of Vogt-Koyanagi-Harada disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid

Teruaki Masuda, M.D.¹⁾, Noriyuki Kimura, M.D.¹⁾, Masato Ishibashi, M.D.¹⁾,
Machiko Ito, M.D.²⁾, Yukitoshi Takahashi, M.D.³⁾ and Toshihide Kumamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine III, Oita University, Faculty of Medicine

²⁾Department of Ophthalmology, Oita University, Faculty of Medicine

³⁾Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Institute of Epilepsy and Neurological Disorders

We report a case of Vogt-Koyanagi-Harada (VKH) disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis with autoantibodies against glutamate receptor $\epsilon 2$ in the cerebrospinal fluid. A 42-year-old woman developed a complaint of visual distortion, visual disturbance, headache and mild psychiatric symptoms, such as anxiety and depression. She was diagnosed as VKH through the findings of fluorescein fundus angiography, which revealed patchy hypofluorescence associated with delayed choroidal filling at early fluorescein angiographic phase, and spotted choroidal hyperfluorescence and pooling of dye at late phase. Analysis of the cerebrospinal fluid (CSF) showed slight increase of leukocyte count (49/ μ l, mononuclear cells) and immunoglobulin (Ig) G index. An anti-GluRe2 IgM antibody was positive in CSF. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed a monofocal hyperintensity lesion in the left parahippocampal gyrus on T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images. We diagnosed her VKH disease associated with non-herpetic acute limbic encephalitis. She was treated with oral prednisone, 70 mg day and her symptoms have gradually improved. To our knowledge, meningoencephalitis in VKH disease is extremely rare and the analysis of anti-GluRe2 IgM antibody in CSF has not been reported. We speculate that a certain immunologic mechanism, including the anti-GluRe2 IgM antibody, contributes to the pathogenesis of the VKH disease with non-herpetic acute limbic encephalitis.

(*Clin Neurol*, 49: 483—487, 2009)

Key words: Anti-glutamate receptor antibody, Vogt-Koyanagi-Harada disease, limbic encephalitis, MRI

■臨床経験

ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した、
抗グルタミン酸受容体 ϵ 2抗体陽性の橋本脳症の1例

千葉 悠平¹⁾ 勝瀬 大海¹⁾ 高橋 幸利²⁾
 米田 誠³⁾ 山田 高裕¹⁾ 岸田 日帯⁴⁾
 杉山美紀子⁴⁾ 都甲 崇¹⁾ 平安 良雄¹⁾

抄録：橋本脳症は、抗甲状腺抗体陽性者において認知機能障害をはじめとする精神・神経症状を呈する脳症である。免疫療法に反応性があることから treatable dementia として重要な疾患であるが、見過ごされることも少なくない。症例は51歳男性。比較的急速に短期記憶障害などの認知機能障害が進行し、さらに錐体路徴候などの神経症状を認めた。検査結果では、血液検査で抗甲状腺抗体が陽性、髄液検査でオリゴクローナルバンドと自己免疫介在性脳炎などの疾患と関連が指摘されている抗グルタミン酸受容体 (glutamate receptor: GluR) ϵ 2抗体が陽性であった。さらに脳波検査でも側頭部に棘波を認めた。橋本脳症が強く疑われ、ステロイドパルス療法を行ったところ、認知機能障害や検査所見が改善した。本症例を経験して認知症の診療において橋本脳症の鑑別の重要性を再認識するとともに、橋本脳症と抗 GluR ϵ 2抗体との関連については、今後も検討が必要であると考えられた。

精神科治療学 24(11):1405-1410, 2009

Key words: Hashimoto's encephalopathy, anti NH₂-terminal of α -enolase antibody, anti-glutamate receptor ϵ 2 antibody, treatable dementia

I. はじめに

一般的に認知症の鑑別診断を行う際には、まず treatable dementia を除外することが不可欠で

ある。橋本脳症はこれらの疾患群に含まれる1つとして知られている。しかし、特異的な症状や検査所見に乏しく、診断が困難な場合も多い。そのため現状では、橋本脳症を鑑別するために必要な検索が十分に行われておらず、治療されることも

2009年5月27日受稿, 2009年8月26日受理

Steroid-responsive Hashimoto's encephalopathy with anti-glutamate receptor ϵ 2 antibodies.

¹⁾横浜市立大学医学部精神医学

〔〒236-0004 神奈川県横浜市金沢区福浦3-9〕

Yuhei Chiba, M.D., Omi Katsuse, M.D., Ph.D., Takahiro Yamada, M.D., Takashi Togo, M.D., Ph.D., Yoshio Hirayasu, M.D., Ph.D.: Department of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, 3-9, Fukuura, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa, 236-0004 Japan.

²⁾国立静岡てんかん・神経医療センター小児科

Yukitoshi Takahashi, M.D., Ph.D.: Department of Pediatrics, National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders.

³⁾福井大学医学部病態制御内科学(2)(神経内科)

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

⁴⁾横浜市立大学医学部神経内科

Hitaru Kishida, M.D., Ph.D., Mikiko Sugiyama, M.D.: Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine.

稀である。

橋本脳症は、1966年 Brainら¹⁾によって初めて提唱された疾患概念で、抗甲状腺抗体陽性疾患の患者において精神・神経症状を呈する脳症である。抗甲状腺抗体は橋本病およびバセドー病患者において陽性になることが知られている。しかし、橋本脳症は甲状腺機能は正常であることが比較的多く、橋本病やバセドー病の診断を満たさないこともある¹⁰⁾。臨床症状は多様であり、急性から亜急性に意識障害、けいれん発作、小脳障害、ミオクローヌス、振戦などを呈する症例や亜急性に精神症状や認知症症状を主症状として発症し慢性の経過をたどる症例もある。病因は不明な点が多いが、症状と甲状腺機能異常は相関せず、免疫療法に対する反応性がみられることから、自己免疫性の機序が想定されている¹¹⁾。橋本脳症の診断は症状と経過、血液検査や髄液検査、脳液検査、画像検査、免疫療法への反応性などから総合的になされる。しかし、抗甲状腺抗体が陽性であること以外は疾患に特徴的な所見がないため診断は困難で、明確な診断基準も存在していない。近年、抗 α -エノラーゼN末端(NH₂-terminal of α -enolase: NAE)抗体が、橋本脳症患者血清中に、脳症のみられない橋本病患者より高頻度に出現することが報告され、診断において有用であることが示された¹²⁾。その他、抗グルタミン酸受容体(glutamate receptor: GluR) ϵ 2抗体が陽性である橋本脳症の報告はわずかにみられるが、病態との関連は不明である¹³⁾。

今回われわれは、やや急速に認知機能障害が進行し、抗NAE抗体陰性、抗GluR ϵ 2抗体陽性で、ステロイドパルス療法により認知機能障害が改善した橋本脳症の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

〔症例〕51歳、男性

主訴：物忘れ。計算ができない。

生活歴：同胞5名の第5子。成長・発達に異常なし。高校卒業後、工場に数年間勤務した後、別の会社に勤務しX-1年には、営業所の所長を務

めていた。

家族歴：認知症や精神疾患の遺伝負因なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：X-1年末(50歳)ごろより物忘れがみられ、管理職としての仕事が進まなくなり部下からの不満が多くなっていた。何とか勤務を続けていたものの、X年4月ごろから、自宅近所のよく知っている道を間違えたり、簡単な機械の操作がわからなくなったりすることがあった。さらに、上司から指示されたことを覚えておくことができず、仕事に支障をきたすようになったため、9月に近医脳外科を受診した。頭部CT検査や頭部MRI検査などの精査が行われたが、明らかな異常は指摘されなかった。

精神疾患を疑われて、10月にA精神科病院受診となった。しかし、明らかな精神症状を認めず、見当識障害、短期記憶障害、失算、思考緩慢などの認知機能障害を認めた。改訂版長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R) 21/30であった。若年性アルツハイマー病(AD)を疑われ、精査目的で11月中旬に当院当科に紹介受診となり、12月中旬に入院となった。

入院時現症：意識は清明。礼節は保たれ、疎通は良好であり、穏やかに会話をしていた。返答には時間がかかり思考緩慢を認めた。日時と場所が正答できず、時と場所の見当識障害を認めた。数日前に診察があったこと自体を忘れてしまっていたり、受診内容を忘れていたり短期エピソード記憶障害が著しかった。その他、失算、抽象思考障害、洞察力障害などといった認知機能障害を認め、HDS-R 18/30、Mini Mental State Examination (MMSE) 19/30であった。幻覚・妄想などの精神病症状は認めなかった。頭痛の訴えがみられたが、項部硬直、ケルニツヒ徴候などの髄膜刺激徴候を認めなかった。上肢の変換運動障害、上下肢の深部腱反射軽度亢進といった錐体路徴候を認めていたが、バビンスキー反射などの病的反射は陰性であった。

入院時検査所見：

血液検査：白血球11,800/ μ l(3,300~9,400), CRP 0.10mg/dl (0.0~0.2), TSH 4.458 μ U/ml (0.63~3.89), fT3: 3.31pg/ml (2.79~4.04),

表1 治療経過表

		入院前	ステロイド パルス後 (1回目)	ステロイド パルス後 (2回目)	維持療法 ステロイド 内服中
認知機能 障害	HDS-R	18	16	24	18~21
	MMSE	19	26	26	22~26
	思考緩慢	+	+	+	+~++
神経症状	錐体路徴候	+	+	-	-
検査所見	抗TPO抗体 (U/ml)	248.0	186.0	72.3	20.6
	抗TG抗体 (U/ml)	7.7	7.2	8.3	4.4
	抗GluRε2抗体	陽性	/	陰性	/
	抗NAE抗体	陰性	/	陰性	/
	オリゴクローナルバンド	陽性	陽性	/	/
	脳波異常	poor record*	棘波	なし	なし

*睡眠脳波なし

fT4: 1.09mg/dl (0.85~1.61), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ (thyroid peroxidase: TPO) 抗体 248U/ml (<0.3), 抗サイログロブリン (thyroglobulin: TG) 抗体7.7U/ml (<0.3), 抗GluRε2抗体: 陰性, 抗NAE抗体: 陰性, その他特記事項なし。

髄液所見: オリゴクローナルバンド: 陽性, 抗GluRε2抗体: 陽性, 抗TPO抗体: 陰性, 抗TG抗体: 陰性。その他細胞数や蛋白の上昇を認めなかった。

脳波所見: X年12月下旬施行。基礎律動は10~11Hzのα波で徐波の混入は目立たない。睡眠脳波なし。次にX+1年1月中旬施行。基礎律動は10~11Hzのα波で徐波の混入は目立たない。睡眠脳波にて右前頭部に棘波が散発していた。

頭部MRI検査: びまん性の軽度脳萎縮を認めるが、海馬を含めた側頭葉内側部は比較的保たれていた。その他、局所所見なし。

頭部SPECT検査: 全体的な脳血流は保たれていた。局所的には左頭頂葉から後頭葉に軽度血流低下を認めた。

全身造影CT検査: 悪性腫瘍は認められなかった。

入院後経過: 症状の経過や現症からは、まずADが疑われた。しかし、進行が若干急速で病初期に錐体路徴候がみられる点でADとしてはやや非定型であった。抗甲状腺抗体が陽性であるこ

とから橋本脳症が鑑別に挙がり、診断的治療として神経内科と協力してX年12月下旬よりステロイドパルス療法(methylprednisolone 1,000mg/日, 3日間)を施行した。なお、ステロイド治療前後の認知機能障害, 神経症状, 検査所見の変化については, 表1にまとめた。X+1年1月中旬の診察時には見当識障害や失算の改善を認めたが, 短期記憶障害, 錐体路徴候の変化はなかった(HDS-R 16/30, MMSE 26/30)。効果判定には至らず, 再度行った脳波検査で, 睡眠脳波にて右前頭部に発作波が散発していた。1月下旬からステロイドパルス2クール目(methylprednisolone 1,000mg/日, 3日間)を施行し, 2月上旬の認知機能評価では, HDS-R 24/30, MMSE 26/30と著明に改善し, ステロイドパルス療法の施行前と比べて, 見当識障害, 短期記憶障害, 失算, 腱反射異常の改善が目立っていた。しかし, 軽度の思考緩慢, 抽象思考障害, 洞察力障害は遷延していた。検査所見は, 血液検査では抗TPO抗体が72.3U/ml, 抗TG抗体が8.3U/mlと低下しており, 髄液検査では抗GluRε2抗体は陰性であった。脳波検査では睡眠時の棘波は認めなかった。免疫療法への反応性を認めたことから橋本脳症の診断で矛盾はないと考えられ, 後療法としてprednisolone (1mg/kg/日)の内服を開始し退院となった。維持療法中に施行した血液検査では, 抗甲状腺抗体の抗体価は低下していた(X+1年4月: