

Fig. 2

T<sub>1</sub>-weighted image (TR 522ms, TE 11ms) showed cerebral atrophy, and T<sub>2</sub>-weighted image (TR 4,075 ms, TE 100 ms) showed high intensity at the periventricular lesion and basal ganglion. Diffusion-weighted image (TR 2,675 ms, TE 66 ms) demonstrated no high-intensity lesion.

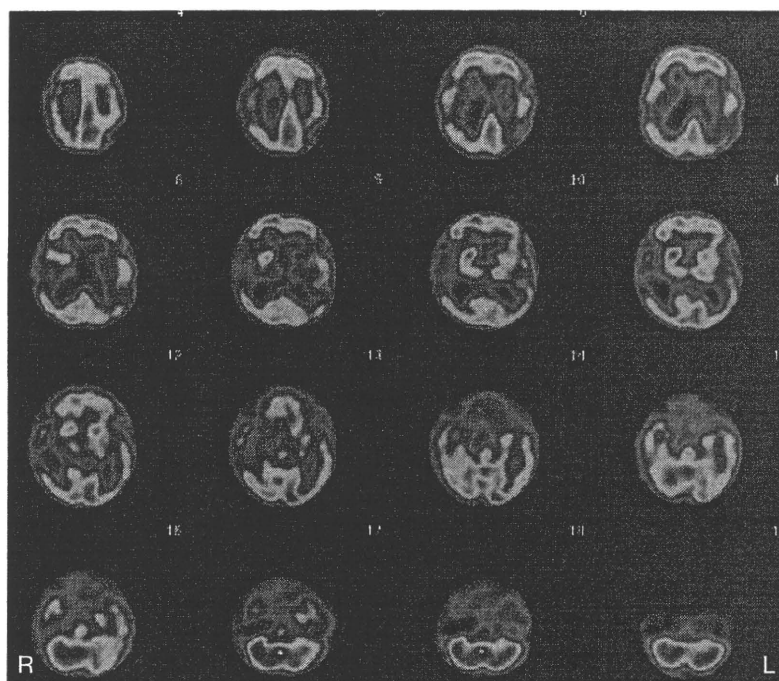


Fig. 3

Brain <sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT image on admission demonstrated an overall decrease in the accumulation of <sup>99m</sup>Tc in the cerebrum.

ウマチ因子, 抗DNA抗体, 抗Sm抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, P-ANCA, C-ANCA) は陰性であった。髄液検査では, 細胞数 1/mm<sup>3</sup>(単核球), 蛋白 24 mg/dL, 糖 58 mg/dL と正常範囲であり, 髄液抗 TPO 抗体は 0.3 U/mL 以下であった。甲状腺エコー検査では, 甲状腺のび慢性の腫大と, 内部血流の著明な増加を認めた。これらの所見は Basedow 病の診断ガイドラインで“確からしい Basedow 病”に該当するものであった。

脳波では, 時に PSD 様の異常波を認めた (Fig. 1)。頭部 MRI では, T<sub>1</sub>WI で大脳の全体的な萎縮を認め, T<sub>2</sub>WI で両側側脳室周囲白質, 基底核領域, 右側頭葉に高信

号域を認めた (Fig. 2)。DWI で有意な異常高信号域は認めなかった。Evans index は 0.3 以下であり, 高位円蓋部の脳溝, くも膜下腔の狭小化は認めなかった。脳血流<sup>99m</sup>Tc-ECD-SPECT (Fig. 3) では, 大脳皮質, 基底核領域を含む, 全体的な血流の低下を認めた。

入院後経過 (Fig. 4) 入院時, 甲状腺機能亢進状態に対し, チアマゾール (15 mg/day), ルゴール (3 mL/day) を投与し, freeT3 は正常範囲内となったが, 症状の改善は認めなかった。甲状腺に対する自己抗体が検出され橋本脳症と診断し, 入院 19 日後よりステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1g/day×3days) と, 後療法として

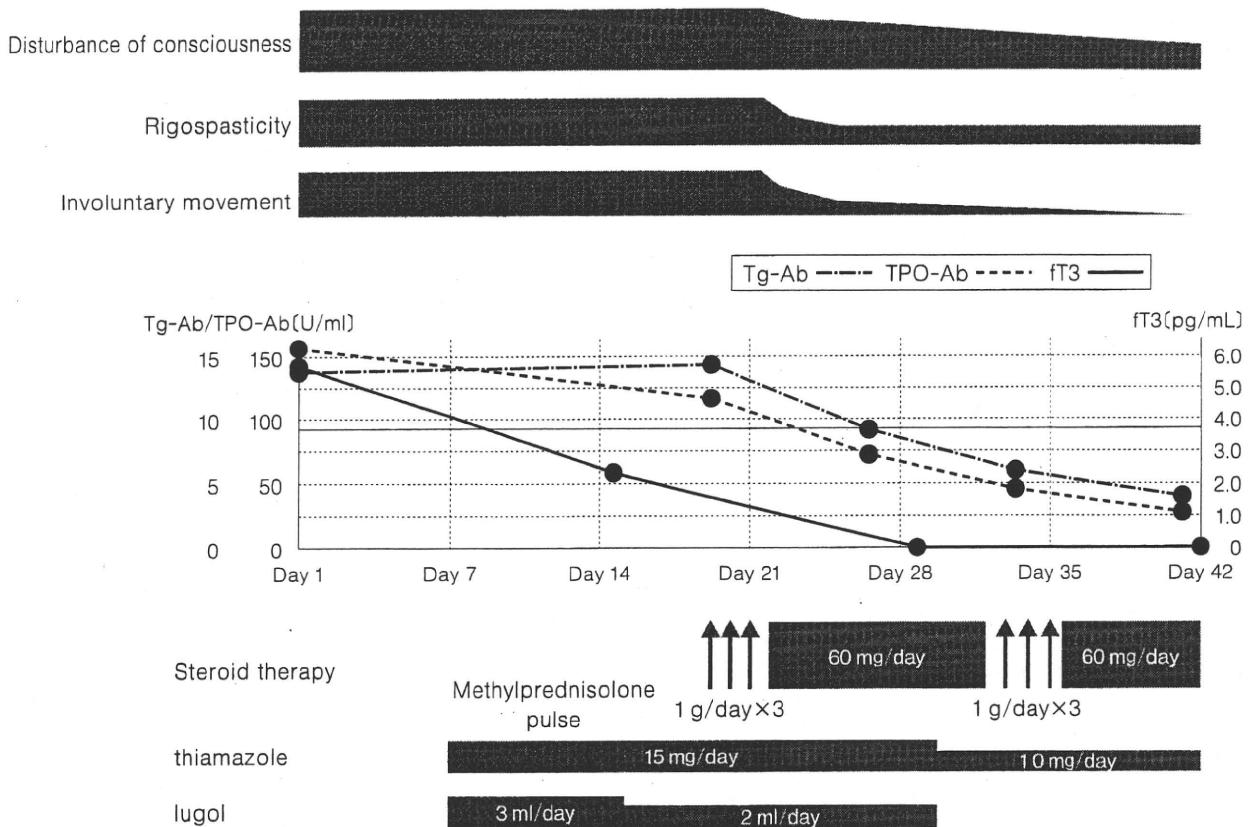


Fig. 4 Clinical course

Although we treated the patient with thiamazole and lugol, she didn't recover. She recovered rapidly after the initiation of steroid therapy.

経口プレドニンを60 mg/日から開始，漸減した。ステロイド治療開始3日目より意識レベルの改善を認め，名前，年齢を言うことができるようになり，自発語を認めるまでに改善した。また，右上下肢のrigospasticityは軽減し，顔面右側・右上下肢の不随意運動は消失した。ステロイドパルス療法後，抗甲状腺抗体の抗体価は低下傾向となった。ステロイド治療開始12日目の脳波では9 Hz前後の $\alpha$ 波を基礎波に認め，PSD様の異常波はまったく消失した(Fig. 5)。後に，治療前の患者血清中にNAEに対する抗体が免疫プロット法にて強陽性と確認された(Fig. 6)。なお，プリオン蛋白遺伝子ではcodon129 Met/Met, codon219 Glu/Gluの正常多型であり，髄液中14-3-3蛋白は陰性であった。

ステロイド療法による症状改善後，神経症候は不変であったため，2006年8月上旬，長期療養目的で転院となった。

## II. 考 察

1966年Brainら<sup>9)</sup>が，橋本脳症について，甲状腺自己

抗体に関連する脳症として報告し，何らかの自己免疫機序を想定した。その後同様の報告が散見され，副腎皮質ステロイド薬などの免疫抑制剤が著効することが明らかとなった<sup>7)</sup>。

橋本脳症の臨床症状に関しては，急性ないし亜急性に進行する多彩な神経症状を呈する。意識障害(73.2%)，精神症状(50.4%)，知能低下(34.6%)，全身痙攣(66.1%)，不随意運動〔ミオクローヌス(33.9%)，振戦(様)不随意運動(26.0%)など〕がよく認められる<sup>7)</sup>。脳波では，76.3%で全般性徐波を認め，三相波，棘波，棘徐波，てんかん性脳波，突発性徐波を数%に認める<sup>7)</sup>。三相波の陰性波が鋭くなると鋭波徐波複合に類似した波形となることがあり，周期性同期性放電様所見が認められることがある<sup>8)</sup>。頭部CTないしMRI画像では，34.7%で非特異的な所見を伴うとされる<sup>7)</sup>。側頭葉，前頭葉優位の全般性脳萎縮が軽度認められることがある<sup>8)</sup>。SPECT検査では，93.3%で脳全体の低灌流所見が認められる<sup>7)</sup>。

一方，CJDの臨床症状に関して，急速に進行する認知症，ミオクローヌスを主に認め，数カ月で無動性無言になる。また，広範な中枢神経系の障害を示し，錐体路，

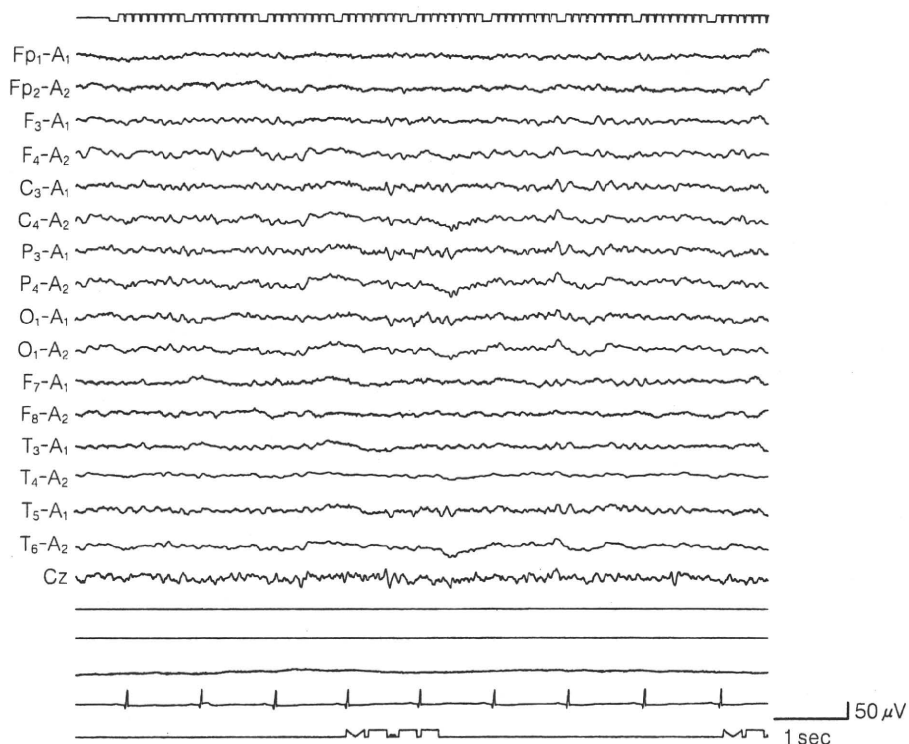


Fig. 5

EEG after treatment with corticosteroids demonstrated an  $\alpha$ -rhythm without paroxysmal abnormal EEG like PSD at monopolar recording.

錐体外路徴候を認める<sup>9)</sup>。脳波では、82.2%に PSD を認める<sup>9)</sup>。頭部 MRI では急速に進行する脳萎縮を認め、脳血流シンチでは、早期から巣状あるいは広汎な集積低下を呈し、病期の進行に伴い、より広汎に集積低下が進行する<sup>10)</sup>。

これらの臨床症状や検査所見から橋本脳症と CJD との鑑別が問題になることがあるが<sup>11-16)</sup>、橋本脳症は治療可能な疾患であることからその鑑別は重要である。CJD との鑑別を問題にした報告例<sup>11-16)</sup>は散見され、その中には、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>17)</sup>や、髄液で 14-3-3 蛋白が陽性に出現した症例<sup>14)</sup>も報告されている。本例でも、入院当初、約 2 カ月間の進行性の自発性低下、ミオクローヌス様の不随意運動、脳全般の萎縮、PSD 様の脳波所見から CJD との鑑別が問題となった。

Peschen-Rosin らは橋本脳症の診断基準として、原因不明の繰り返すミオクローヌス、全身性痙攣、局所神経症状や精神症状を認める患者の中で、①脳波異常、②抗マイクロゾーム抗体の上昇、③髄液蛋白の上昇またはオリゴクローナルバンドの出現、④副腎皮質ステロイド薬に良好に反応すること、⑤頭部 MRI で異常所見がないこと、のうち 3 つ以上を満たすこと、を挙げている<sup>18)</sup>。本例では入院後検査が進みこの診断基準を満たすことになり、橋本脳症と考えられた。近年、橋本脳症の患者血清

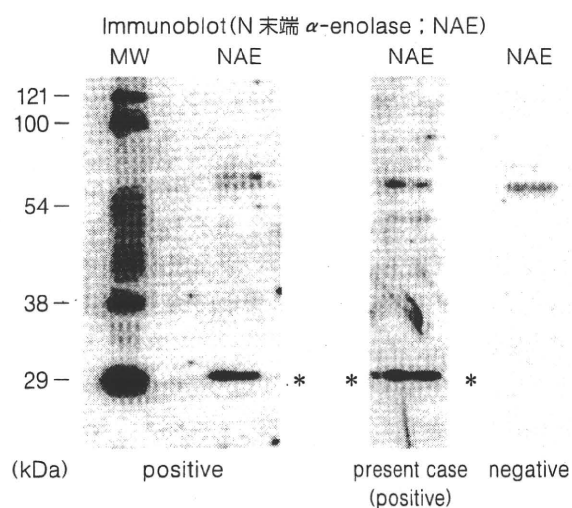


Fig. 6

Immunoblot analysis of the NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase (NAE) with sera yielded strongly positive results for NAE. The asterisks indicate the position of NAE.

に抗 NAE 抗体を高率に認めることが報告されている<sup>12)</sup>。この抗体は橋本脳症の 68%に陽性であり、脳炎、CJD、中毒性疾患、脳血管障害などの他疾患や自己免疫疾患(多発性硬化症、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、Sjögren 症候群、Behçet 病など)、Basedow 病では検出されず、疾患特異性が極めて高いとされている<sup>19)</sup>。また、脳症を呈しな

い橋本病では11%しか抗NAE抗体は検出されず、脳症に特異性が高い<sup>19)</sup>。本例では入院時、臨床症候、脳波所見からCJDと鑑別を要したが、甲状腺自己抗体の陽性、ステロイド治療による効果、抗NAE抗体が陽性を示したことから橋本脳症と診断した。

橋本脳症の基礎疾患は一般的に橋本病であるが、稀にBasedow病を伴った橋本脳症の報告がある<sup>3-5)</sup>。日本甲状腺学会でのBasedow病の診断ガイドラインでは、臨床所見として、①頻脈、体重減少、手指振戦、発汗増加などの甲状腺中毒症所見、②び慢性甲状腺腫大、③眼球突出または特有の眼症状、のうち1つ以上を認め、検査所見として、(i)遊離T4、遊離T3のいずれか一方または両方高値、(ii)TSH低値(0.1 $\mu$ U/ml以下)、(iii)抗TSH受容体抗体(TRAb, TBII)陽性、または刺激抗体(TSAb)陽性、(iv)放射性ヨード(またはテクネシウム)甲状腺摂取率高値でかつシンチグラフィでび慢性、のうち、4つを満たすときはBasedow病と診断し、(i)、(ii)、(iii)を満たす場合を確からしいBasedow病とする<sup>20)</sup>。本例では、臨床所見として②を認め、検査所見で(i)~(iii)を認めることから、“確からしいBasedow病”に相当する。日本甲状腺学会による橋本病診断ガイドラインでは、臨床所見で、①び慢性甲状腺腫大(ただしBasedow病などの他の原因が認められないもの)、検査所見で、(i)抗甲状腺マイクロゾーム(またはTPO)抗体陽性、(ii)抗サイログロブリン抗体陽性、(iii)細胞診でリンパ球浸潤を認める、とし、臨床所見、検査所見の1つ以上を有するものを橋本病と診断する<sup>21)</sup>。本例では、Basedow病の除外規定以外は橋本病の診断基準を満たしている。

ただし、両疾患とも臓器特異性自己免疫疾患で抗甲状腺抗体陽性率は共に高く、両疾患が混在することや両疾患の移行例を時に認めることがあり、Hashitoxicosisという臨床概念が提唱されている<sup>22)</sup>。森は、HashitoxicosisとはBasedow病と橋本病の合併であり、臨床的に活動性Basedow病の所見を有し、かつ組織学的に橋本病像を認めるものと定義している<sup>23)</sup>。また、自己免疫性甲状腺疾患の病因・病態に関するレインボー説では、自己免疫性甲状腺疾患は連続的なスペクトラムを形成する種々の疾患群からなると考え、典型的な橋本病とBasedow病は対照的な両極に位置するとしている<sup>24)</sup>。Hashitoxicosisは両者の中間にあり、時間経過を考慮すると三者はお互いに移行する場合があると考えられている。Basedow病発症頻度は橋本病患者の約1.5~5%であり<sup>22,24)</sup>、本例では組織学的検査を行っていないが、橋本病の組織変化も伴っていた可能性を推測する。

## ま と め

神経症候、脳波所見からCreutzfeldt-Jakob病と類似し、Basedow病を伴う橋本脳症の1例を経験した。各種の甲状腺自己抗体陽性、副腎皮質ステロイド薬の著効から橋本脳症と診断した。本例はBasedow病の診断基準を満たすが、橋本病の共存の確証のためには組織学的検索が必要である。

## 文 献

- 1) Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, et al: Autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 162: 130-136, 2005
- 2) Yoneda M, Fujii A, Ito A, Yokoyama H, Nakagawa H, et al: High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 185: 195-200, 2007
- 3) 斉藤浩史, 藤田信也, 宮腰将史, 新井亜希, 永井博子: 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* 42: 619-622, 2002
- 4) 大喜多賢治, 山田健太郎, 高田幸児, 中澤秀嘉, 森下 学, 他: Basedow病の長年経過後, 橋本脳症を発症した1例(会). *神経治療* 21: 281, 2004
- 5) Canton A, de Fabregas O, Tintore M, Mesa J, Codina A, et al: Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: a more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci* 176: 65-69, 2000
- 6) Brain L, Jellinek EH, Ball K: Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 2: 512-514, 1966
- 7) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠: 橋本脳症の臨床病態—報告例127症例の臨床像を中心に—. *Annual Review 神経* 2005, 中外医学社, 東京, 2005, pp221-229
- 8) 杉田幸二郎: 橋本脳症の臨床的検討. *日本医事新報* 4066: 21-28, 2002
- 9) 厚生労働省選発性ウイルス感染調査研究班: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版). 太陽美術, 東京, 2002, pp17
- 10) 田中優司, 西田 浩, 森脇久隆: 病初期に髄液NSE高値と脳血流低下がみられたCreutzfeldt-Jakob病 経時的なMRI, SPECT, EEG, 髄液NSEの検討. *神経内科* 61: 265-269, 2004
- 11) Forchetti CM, Katsamakis G, Garron DC: Autoimmune thyroiditis and a rapidly progressive dementia: global hypoperfusion on SPECT scanning suggests a possible mechanism. *Neurology* 49: 623-626, 1997
- 12) Wilhelm-Gossling C, Weckbecker K, Brabant EG,

Dengler R: Autoimmune encephalopathy in Hashimoto's thyroiditis. A differential diagnosis in progressive dementia syndrome. Dtsch Med Wochenschr 123: 279-284, 1998

13) Seipelt M, Zerr I, Nau R, Mollenhauer B, Kropp S, et al: Hashimoto's encephalitis as a differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66: 172-176, 1999

14) Hernandez Echebarria LE, Saiz A, Graus F, Tejada J, Garcia JM, et al: Detection of 14-3-3 protein in the CSF of a patient with Hashimoto's encephalopathy. Neurology 54: 1539-1540, 2000

15) Papathanasopoulos P, Mallioris K, Karanasios P, Dimopoulos D, Papapetropoulos T: Febrile Hashimoto's encephalopathy; an unusual cause of status epilepticus. Ir Med J 93: 118, 2000

16) Oide T, Tokuda T, Yazaki M, Watarai M, Mitsuhashi S, et al: Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. J Neurol Sci 217: 7-12, 2004

17) Doherty CP, Schlossmacher M, Torres N, Bromfield E, Samuels MA, et al: Hashimoto's encephalopathy mimicking Creutzfeldt Jakob disease: brain biopsy findings. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73: 601-602, 2002

18) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dischgens J: Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. Eur Neurol 41: 79-84, 1999

19) 米田 誠, 藤井明弘, 栗山 勝: 甲状腺疾患と脳症. 神経治療 23: 133-137, 2006

20) 遠藤登代志: パセドウ病, 別冊日本臨牀 内分泌症候群 I. 日本臨牀社, 大阪, 2006, pp235-238

21) 岡本泰之: 慢性甲状腺炎(橋本病), 別冊日本臨牀 内分泌症候群 I. 日本臨牀社, 大阪, 2006, pp434-437

22) 紅粉睦男, 伊古田明美, 松田 彰, 井上 篤, 小泉茂樹, 他: 橋本病の経過観察中にパセドウ病を発症した 21 症例の検討. 北勤医誌 27: 11-18, 2000

23) 森 徹: Hashitoxicosis と甲状腺中毒症状を呈する橋本病. 日本臨牀 38: 1677-1683, 1980

24) 赤水尚史: ハシトキシコーシス, 別冊日本臨牀 内分泌症候群 I. 日本臨牀社, 大阪, 2006, pp279-281

**BRAIN and NERVE**  
神経研究の進歩

2007年10月号 (Vol.59 No.10) 増大号

【月刊】1部定価3,780円(本体3,600円+税5%)  
2008年 年間予約購読料 34,860円(税込)

増大  
特集

**ALS—研究と診療の進歩**

主要目次

ALSの病型—臨床と病理……………佐々木彰—  
新しいALSの診断基(Awaji基準)……………野寺裕之, 他  
ALSの電気診断……………東原真奈, 他  
ALSと運動単位数推定法(MUNE)……………内藤 寛  
ALSの錐体路障害の客観的指標……………岩田信恵  
紀伊ALS再訪—ALS-parkinsonism-dementia complexと  
しての新しい概念、疫学、原因についての考察……………葛原茂樹  
グアム島のALSの本体に関する神経病理学的再検討……………小柳清光, 他  
認知症(痴呆)を伴うALSの神経心理学的検討……………河村 満, 他  
認知症を伴うALSの脳血流画像……………石川剛久, 他  
ALSの皮膚変化……………尾野精一  
ALSの軸索イオンチャンネル障害……………桑原 聡, 他  
ALSと興奮性アミノ酸……………相澤仁志, 他  
ALS脊髄前角の遺伝子発現プロファイル……………山本正彦, 他  
ALSとメチルコバラミン大量療法……………和泉唯信, 他  
ALSの嚥下障害対策—喉頭気管分離術/気管食道吻合術の  
有用性と適応基準……………箕田修治

ALSと意思伝達—スキャン型文字入力における言語的戦略……………森 大毅  
ALSとミクログリア—非細胞自律性の神経細胞死……………山中宏二, 他  
ALSでみられるユビキチン化封入体の構成蛋白……………長谷川成人, 他  
近位軸索損傷モデルにおける運動神経細胞変性と治療……………渡部和彦  
RNA干渉によるALSの治療戦略……………横田隆徳  
ALSと神経栄養因子  
—新規神経栄養因子・神経再生因子としてのHGF……………船越 洋, 他

■総説  
精神神経疾患の転帰はニューロイメージングによって予測可能か?  
……………小林伸久, 他

●症例報告  
脊椎前腔血腫による気道緊急と環椎後頭骨脱臼を呈した1生存症例  
……………竹内 誠, 他

●学会印象記  
8th International Conference. AD/PD 参会記……………河村 満

●連載  
神経学を作った100冊(10)……………作田 学

\*広告(一般営業、求人)のご掲載も承っております。お問い合わせはPR部(TEL 03-3817-5696)までどうぞ。



**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



