

橋本脳症の診断と治療

米田 誠

(臨床神経 2012;52:1240-1242)

Key words : 橋本脳症, 自己抗体, 臨床病型, 免疫療法

はじめに

橋本甲状腺炎(橋本病)は、潜在症例もふくめると、日本人の3~5%が罹患する国民病ともいえる頻度の高い内分泌疾患である。橋本病にともなう精神神経症状(脳症)としては、甲状腺ホルモンの低下にともなう粘液水腫性脳症が古くからよく知られている。近年、甲状腺機能異常によらない自己免疫的機序による脳症の存在が明らかとなり、“橋本脳症”と呼ばれている¹⁾。橋本脳症はステロイドなどの免疫療法が奏功するにもかかわらず、臨床徴候・検査所見が多彩であることから、診断が遅れたり、見過ごされるばあいが多く、潜在的な患者も多数存在すると考えられる²⁾。そのため、早期診断のための特異的な診断マーカーが切望されていた。近年の筆者らのプロテオミクスをもちいた研究から、橋本脳症患者血清中にα-エノラーゼのN末端(NAE)を標的抗原として認識する疾患特異的な新規自己抗体が存在することが明らかとなり、血清診断がはじめて可能となった^{3,4)}。現在、国内外より多数の抗NAE抗体の解析依頼があり、臨床情報も集積してきている。橋本脳症の早期の適切な診断こそ、本疾患の治療への近道である。本稿では、抗NAE抗体陽性の橋本脳症の臨床的特徴と治療に関して述べる。

橋本脳症の一般的臨床的特徴

橋本脳症の臨床像を理解してもらうため、筆者らに解析の依頼があった抗NAE抗体を有する橋本脳症患者80例の臨床的解析結果を述べる。

平均発症年齢は、62.3歳で、20~30歳台と60~70歳台の二峰性の分布を呈した。男女比は、1:5で、橋本病(1:20)にくらべると比較的男性の患者の比率が大きかった。

臨床病型としては、抗NAE抗体陽性の橋本脳症の大部分の症例は、急性の意識障害や精神症状を呈する急性脳症型であった(58%)。次いで、慢性にうつや統合失調症様の精神症状を呈する病型(精神病型17%)や小脳失調を主調とする病型(小脳失調型16%;別項参照:米田 誠, シンポジウムS(3)―15―1「脳炎・脳症における最近の話題」, 橋本脳症―小脳失調型を中心に―)がみとめられた。これらの他にもいくつ

かの特殊病型が存在する(後述)。

抗甲状腺抗体としては、抗甲状腺抗体(TG)や抗サイログロブリン抗体(Tg)を様々な組み合わせで有していた。甲状腺機能は、大部分の72%で正常で、25%で軽度の低下、3%で一過性の亢進を呈していた。

臨床徴候としては、急性脳症型を反映し、意識障害が66%ともっとも頻度が高かったが、精神症状53%、認知症38%も比較的よくみられる徴候であった。橋本脳症が免疫療法による治療可能である点を考えると、“treatable dementia”の一つとしても位置付けられる。他の神経徴候としては、不随意運動(振戦やミオクローヌス)31%、けいれん29%、失調28%が比較的良くみとめられた。自律神経障害、脊髄症、末梢神経障害などはきわめてまれであった。頻度の高い精神症状・認知症に着目して解析すると、急性症例の多くは、不穏・せん妄(19%)、幻覚・妄想(7%)を呈し、慢性症例ではうつ・不安、無気力を呈する傾向がみとめられた。

検査・画像所見としては、高率に脳波異常(80%)や脳SPECTでの血流低下(76%)を呈する割に、頭部MRIでの異常に乏しい(36%)という特徴を有していた。また、髄液での蛋白・IgGの上昇は、45%にみとめられた。

橋本脳症の特殊病型

橋本脳症では、脊髄小脳失調症やクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)に類似した臨床像を呈する患者も存在し⁵⁾、多くはステロイドの効果があることより臨床上きわめて重要である。さらに、自己免疫機序が原因の一つとしてあげられている非ヘルペス性辺縁系脳炎の一部にも抗NAE抗体陽性でステロイドが奏功する橋本脳症が存在することも明らかとなってきている⁶⁾。また、脊髄小脳変性症に類似した、慢性の純粋小脳失調症を呈する症例⁷⁾もあり鑑別が必要である(Matsunaga et al. Eur Neurol in press)。

橋本脳症に対する治療

橋本脳症の治療に関しては、治療アルゴリズムが提唱はされてはいるが⁸⁾、二重盲験などの統計的に信頼できる臨床試験は存在しない。筆者らに解析依頼があった80症例を中心に、

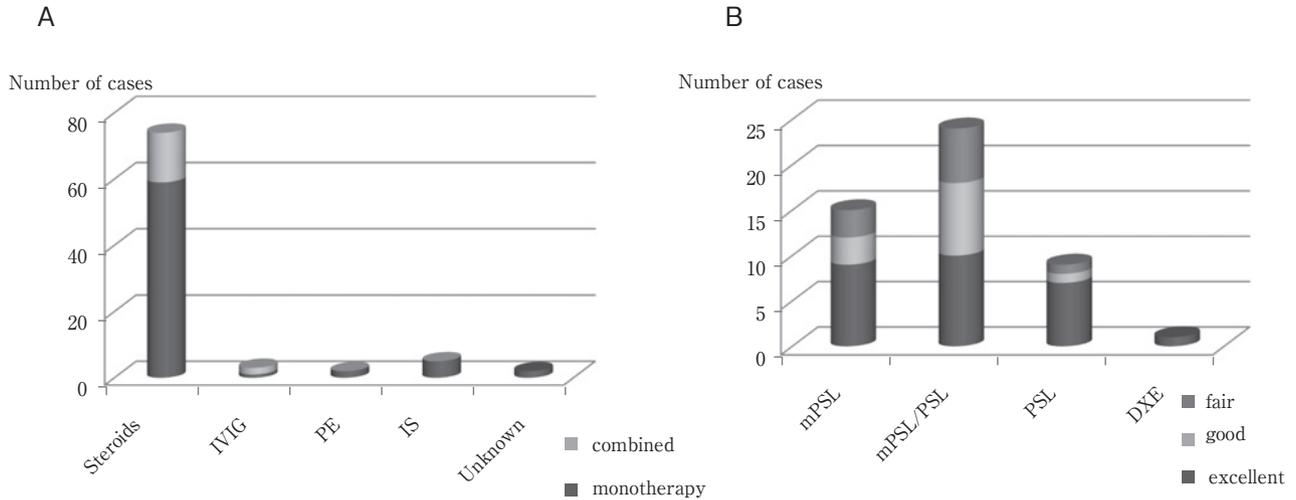


Fig. 1

A. Immunotherapy for patients with Hashimoto's encephalopathy.

B. Steroid therapy for patients with Hashimoto's encephalopathy.

IVIg, intravenous immunoglobulin; PE, plasma exchange; IS, immunosuppressants; mPSL, methylprednisolone; PSL, oral prednisolone; DXE, dexamethasone

後ろ向きにどのような治療法が選択され、効果があったかを検討した (Fig. 1)。多くの患者でステロイドが奏功するが、大量免疫グロブリン静注の効果がある例なども散見された。使用したステロイドの種類としては、mPSL 超大量療法/経口 PSL の併用がもっとも多く、mPSL 超大量療法、経口 PSL がそれに次いだ。mPSL の単独超大量療法がもっとも効果があったようだが、効果があったため後療法としての PSL を追加しなかった可能性もある。また、少数例ではあるが再燃の抑制に免疫抑制剤の効果があった (4 例)。

おわりに

橋本脳症は広い臨床スペクトラムを有しながらも幾つかの臨床的な特徴を有する。本疾患の臨床的特徴を知ることによって早期診断・早期治療をおこなうことが可能であり、日常の神経内科診療において忘れてはいけない疾患の一つである。橋本脳症の治療に関しては、多くの患者でステロイドが奏功するが、大量免疫グロブリン静注の効果がある例などもみいだされている。また、再燃の抑制には免疫抑制剤が効果がある。今後は、全国規模での Randomized control study (RCT) などの前向き試験による検討が必要と思われる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

1) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's en-

cephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991;41:228-233.

- 2) Ghika-Schmid F, Ghika J, Regli F, et al. Hashimoto's myoclonic encephalopathy: an underdiagnosed treatable condition? *Mov Disord* 1996;11:555-562.
- 3) 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;162:130-136.
- 4) 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.
- 5) 桜井岳郎, 田中優司, 香村彰宏ら. Creutzfeld-Jakob 病と類似の臨床経過を示した, Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例. *Brain Nerve* 2008;60:559-565.
- 6) 米田 誠. 自己免疫疾患に合併する辺縁系脳炎. 橋本病. *Clin Neurosci* 2008;26:532-535.
- 7) Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:196-197.
- 8) Marshall GA, Dolye JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2006;18:14-20.

Abstract**Diagnosis and treatments of Hashimoto's encephalopathy**

Makoto Yoneda, M.D.

Department of Neurology, University of Fukui Hospital

Hashimoto's encephalopathy (HE), which is occasionally associated with chronic thyroiditis (Hashimoto's disease), presents with a variety of neurologic and neuropsychiatric features. We investigated the clinical features and treatments in 80 cases of HE with serum anti-NH₂-terminal of α -enolase [anti-NAE] autoantibodies, a useful diagnostic marker of this disease.

The acute encephalopathy form was the most common clinical phenotype (58%), followed by chronic psychiatric form (17%), cerebellar ataxic form (16%), and other forms such as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)-like form and limbic encephalitis. The common neuropsychiatric features were consciousness disturbance (66%), psychosis (53%) and dementia (38%). Involuntary movements (31%, tremor or myoclonus), seizures (31%) or ataxia (28%) occasionally occurred. Abnormalities on EEG (80%) were common while abnormalities on brain MRI were relatively rare (36%).

On the treatments for HE, steroid therapy was most usually applied and successful. Intravenous immunoglobulin therapy or plasma exchange was successfully applied for the treatment of HE in some cases of HE.

Taken together, we should be aware of the possibility of HE for early diagnosis and treatment of this disease.

(Clin Neurol 2012;52:1240-1242)

Key words: Hashimoto's encephalopathy, autoantibodies, clinical features, immunotherapy
