

＜シンポジウム (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—

米田 誠

(臨床神経 2012;52:1369-1371)

Key words : 橋本脳症, 慢性甲状腺炎, 自己抗体, 小脳失調, 脊髄小脳変性症

はじめに

近年, 自己抗体の関与による進行性の小脳失調の原因疾患として, 非傍腫瘍性としては, 抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体¹⁾や抗グリアジン抗体²⁾, 傍腫瘍症候群では抗 Yo 抗体³⁾や抗 Hu 抗体, 抗 voltage gated calcium channel (VGCC) 抗体に関連するものなどが知られている。さらに, 自己免疫性疾患である橋本脳症でも, 一部に小脳失調を主徴とする病型が存在する。水澤らの厚労省班研究の全国調査によれば, 自己免疫性小脳失調のうちの 21% を小脳失調型の橋本脳症が占め (傍腫瘍性小脳失調症 51%, その他の自己免疫性小脳失調症 28%), 自己免疫性小脳失調症の主要な原因疾患の一つとして注目される。

橋本脳症は, 甲状腺機能低下症による粘液水腫とは区別され, 慢性甲状腺炎 (橋本病) にともなう自己免疫的機序を背景とした脳症である⁴⁾。橋本脳症の診断の指針としては, 抗甲状腺自己抗体が存在し, ステロイドに対する反応性が良好であり, 他の脳症・脳炎が否定されることが従来提唱されていたが, 精神・神経徴候は多彩であり診断が容易でない例も多い。筆者らは, プロテオーム解析から, α -エノラーゼの N 末端側に対する自己抗体 (抗 NAE 抗体) が患者の血清中に特異的に存在することをみだし, 血清診断を可能とした⁵⁾⁶⁾。多施設の橋本脳症の多数症例の解析から, その臨床像も明らかとなってきた。橋本脳症と診断された患者の中で, 何らかの小脳失調を呈したものは 28% におよぶ。また, 橋本脳症の大部分を占める急性脳症型や慢性精神病型の病型以外に, 慢性・亜急性の小脳失調を主徴とする“小脳失調型の橋本脳症”の症例があり⁷⁾, 全体の 16% を占めることも明らかとなった。小脳失調型の橋本脳症は, ステロイドをふくむ免疫療法が奏功することが多く, “treatable ataxia” の一つとして小脳失調を主徴とする疾患の中でも見落としてはいけない。また, 臨床像が脊髄小脳変性症 (SCD) に類似することもあり, 日常の神経内科診療において重要である。

小脳失調型橋本脳症の臨床的特徴

小脳失調症状を主徴とし, 抗甲状腺抗体が陽性, ステロイドなどの免疫療法に反応性を示し, 抗 NAE 抗体陽性であり橋本脳症と診断された 8 例を, 他の自己免疫性小脳失調である抗 GAD 抗関連小脳失症¹⁾, グルテン小脳失調症 (抗 Gliadin 抗体陽性)²⁾, 傍腫瘍性小脳変性症 (抗 Yo 抗体陽性)³⁾ の文献例と比較した (Table 1)。

抗 NAE 抗体陽性の小脳失調型橋本脳症 8 例の平均年齢は 56 歳で, 男女比は 2 : 6 であった。橋本病の既往が半数 (4 例) にみられた。発症様式は, 亜急性 3 例 (37%), 慢性 5 例 (63%) と慢性に経過している症例が大半を占めた。小脳症状では, 体幹失調を全例にみとめ, 四肢失調 4 例 (50%) や構音障害 5 例 (62%) も半数以上にみとめた。しかし, 眼振をみとめるものは 1 例もなかった。失調以外の症状としては, 軽度の意識障害 1 例 (12%), 軽度の認知・精神症状 3 例 (37%), 不随意運動 3 例 (37%) をみとめる例が散見され, 小脳以外にも中枢神経の障害がみとめられた。しかし, 明らかなパーキンソンズムや自律神経障害を呈した例はなく, 純粋小脳失調に近い臨床像であった。検査では, 脳波での基礎律動の徐波化 3 例 (37%) をみとめたが, 脳脊髄液中の蛋白上昇は 1 例もみとめなかった。頭部 MRI は, 大多数で小脳萎縮を欠くか [6 例 (75%)], 軽度の小脳萎縮 [2 例 (25%)] をみとめるにとどまった。逆に, 脳血流 SPECT で小脳の血流低下をみとめる例を比較的高率にみとめた [2 例/5 例 (40%)]. 治療反応性は, 著効 4 例 (50%), 中等度効果 1 例 (13%), 軽度効果 3 (37%) 例で概ね良好で, 治療内容はステロイドパルス療法, 経口プレドニゾロン, 大量免疫グロブリン静注療法, 免疫抑制剤が各種の組み合わせで使用されていた。

これらの小脳失調型橋本脳症の臨床的特徴を, 抗 GAD 抗関連小脳失症, グルテン小脳失調症 (抗 Gliadin 抗体陽性), 傍腫瘍性小脳変性症 (抗 Yo 抗体陽性) の自己免疫性小脳失調症の文献例と比較すると (Table 1), 橋本脳症をふくめたいずれの疾患も体幹失調をともなっていたが, 小脳失調型橋本脳症では, 眼振を欠き, 頭部 MRI で小脳の萎縮に乏しいという

Table 1 Clinical, immunological and radiological findings, and treatments in ataxic patients associated with autoimmune mechanisms.

	HE (NAE-positive) n (%)	GAD n (%)	Gliadin n (%)	Yo n (%)
Total number	8	14	147-	18
Number of women (%)	6 (75)	13 (93)	(50)	18 (100)
Mean age (years old)	57	55	53	54
Insidious onset	5/8 (63)	13/14 (93)	n.d.	0 (0)
Clinical features				
Cerebellar sign				
Nystagmus	0/8 (0)	12/14 (86)	(80-)	15/15 (100)
Dysarthria	5/8 (62)	8/14 (57)	n.d.	15/15 (100)
Limb ataxia	4/8 (50)	12/14 (86)	(90-)	15/15 (100)
Truncal ataxia	8/8 (100)	14/14 (100)	(100-)	15/15 (100)
Other symptoms	5/8 (62)	4/14 (29)	(60-)	(60-)
Elevated protein in CSF	0/8 (0)	n.d.	n.d.	5/13 (38)
Cerebellar atrophy on MRI	2/8 (25)*	8/14 (57)	(60-)	n.d.
Slow waves on EEG	3/7 (43)	n.d.	n.d.	n.d.
Hypoperfusion in cerebellum on SPECT	2/5 (40)	n.d.	n.d.	n.d.
Immunotherapy effective	8/8 (100)	n.d.	some cases	n.d.

HE, Hashimoto's encephalopathy; NAE, anti-NH₂-terminal of α -enolase autoantibodies; GAD, anti-glutamic acid decarboxylase antibodies; Gliadin, anti-gliadin antibodies; Yo, anti-Yo antibodies; n, number of patients; n.d., not determined; EEG, electroencephalogram; SPECT, single photon emission computed tomography; *Brain MRI showed mild atrophy of the cerebellum. (Modified from Matsunaga et al. Eur Neurol in press)

特徴がみとめられた。また、免疫療法に対する反応性も良好であった。小脳失調型橋本脳症では、63% (5例/8例)で慢性の経過を呈し、脊髄小脳変性症との鑑別も重要であると考えられた。橋本脳症における脳波所見に関しては、これまでに、筆者らは基礎律動の徐波化が高率 (約90%)であることを報告してきたが、小脳失調型の橋本脳症でも、それより低頻度ではあるが、比較的良くみられる所見と考えられた [43% (3例/7例)]。したがって、一見、SCDと思われる症例においても、眼振の有無、脳波や頭部MRI所見を慎重に観察し、治療可能である小脳失調型橋本脳症を見逃さないことが大切である。

小脳失調型橋本脳症の免疫病態

橋本脳症において小脳失調を呈する機序については未だ十分解明されていない。

Mitomaらは、抗GAD抗体陽性の小脳失調症において、ラット小脳スライスをもちいたパッチクランプ実験から、髄液中IgGが小脳のGABA受容体をシナプス前で抑制することを明らかにした⁸⁾。さらに、Ishidaらにより、髄液中IgGを取り除くことで、小脳のシナプス抑制が解除されることも示された⁹⁾。筆者らと三苦らとの共同研究から、抗NAE抗体陽性の小脳失調型橋本脳症患者の一部で、動物脳スライスをもちいた髄液還流実験からブルキンエ細胞の神経伝達が障害されることがみだされ、自己抗体の小脳における機能的影響の示唆されている。

おわりに

自己免疫性の小脳失調症としては、傍腫瘍性小脳失調症、抗GAD抗体を有する小脳失調症、グルテン小脳失調症などがあげられるが、小脳失調型の橋本脳症もこれらと並んで高頻度に存在する。また、慢性進行性の経過をとることが多く、脊髄小脳変性症との鑑別も重要である。中でも、小脳失調を呈し、自律神経障害やパーキンソンズムを呈さない純粋小脳失調型との鑑別が必要である。橋本脳症は、“treatable ataxia”の一つに位置付けられる。

謝辞：小脳失調型の橋本脳症の血清および髄液の解析の機会と臨床情報をご提供いただいた多施設の先生方に深謝いたします。

※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) Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. Study of 14 patients. Arch Neurol 2001;58:225-230.
- 2) Hadjivassiliou M, Sanders DS, Woodroffe N, et al. Gluten ataxia. Cerebellum 2008;7:494-498.
- 3) Anderson NE, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration: clinical-immunological correlations. Ann Neurol 1988;24:559-567.
- 4) 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.
- 5) 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.
 - 6) 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.
 - 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) Mitoma H, Song SY, Ishida K. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. *J Neurol Sci* 2000;175:40-44.
 - 9) Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. Reversibility of cerebellar GABAergic synapse impairment induced by anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *J Neurol Sci* 2008;271:186-190.

Abstract

Ataxic form of Hashimoto's encephalopathy

Makoto Yoneda, M.D.

Department of Neurology, University of Fukui Hospital

Hashimoto's encephalopathy (HE) presents with a variety of neurologic and neuropsychiatric features. Sixteen percentages of HE patients show cerebellar ataxia as a main neurological feature. The clinical features, treatments, laboratory features, brain images, and serum anti-NH₂-terminal of α -enolase autoantibodies (anti-NAE Abs), which is a useful diagnostic marker of HE, were investigated in 8 patients. They presented with pure cerebellar ataxia and fulfilled the diagnostic criteria for HE based on the presence of anti-thyroid antibodies and responsiveness to immunotherapy, and were compared with clinical features in other autoimmune cerebellar ataxia associated with anti-GAD, anti-gliadin or anti-Yo. All autoimmune cerebellar ataxic patients presented with truncal ataxia, while nystagmus was absent in HE patients. Most of ataxic form of HE patients had insidious onset mimicking spinocerebellar degeneration, but brain magnetic resonance imaging showed no or mild atrophy of the cerebellum in all patients. Ataxic form of HE patients demonstrated an absence of nystagmus and tended to show a better response to immunotherapy. When a pure cerebellar ataxic patient who presents with truncal ataxia without nystagmus and cerebellar atrophy on brain MRI, HE should be considered as a differential diagnosis and anti-NAE Abs should be examined for the screening of this disease.

(Clin Neurol 2012;52:1369-1371)

Key words: Hashimoto's encephalopathy, chronic thyroiditis, autoantibodies, cerebellar ataxia, spinocerebellar degeneration