

症例報告

シクロホスファミドパルス療法が奏効した橋本脳症の69歳男性例

松尾 欣哉¹⁾²⁾ 古賀 道明¹⁾ 本田 真也¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：橋本脳症はステロイドが奏効する自己免疫性脳炎だが、近年ステロイド抵抗性で追加の免疫治療を要した報告が増えている。しかし追加の免疫治療には明確な方針が定まっていない。症例は3ヶ月の経過で認知機能が低下した69歳男性。頭部MRIでFLAIR高信号域が複数の血管領域に認めることから当初中枢神経血管炎を疑った。ステロイド治療に反応が乏しく、シクロホスファミド (cyclophosphamide; CPA) パルスを追加すると、速やかに認知機能は正常化しステロイド漸減後も再発はなかった。後日抗 NAE 抗体陽性が判明し橋本脳症と診断した。CPA パルスはステロイド抵抗性の橋本脳症に対する追加治療として有効な選択肢と考えられた。

(臨床神経 2018;58:390-394)

Key words：橋本脳症, シクロホスファミド, 抗 N 末端 α -エノラーゼ抗体, ステロイド抵抗性

はじめに

橋本脳症は慢性甲状腺炎 (橋本病) に伴う自己免疫性脳炎であり、 α -エノラーゼ N 末端側 (NAE) に対する自己抗体が約半数の症例で検出される¹⁾。Shaw ら²⁾ が1991年に本症を提唱した際にはステロイド治療に良好に反応することが強調されていたが、近年、ステロイド治療に抵抗性を示し追加の免疫治療を必要とした症例が多く報告されている³⁾。しかし、それらの報告の中でも免疫治療の効果は様々であり、ステロイド以外の治療方法に関して明確な方針は定まっていないのが現状である。ステロイド抵抗性の橋本脳症に対するシクロホスファミド (cyclophosphamide; CPA) の報告はわずかで、その特徴は明らかにされていない。難治例に対するセカンドライン治療としてのCPAパルス療法の有効性を、その病態生理の考察と併せて報告する。

症 例

症例：69歳、男性 (会社経営者)

主訴：認知機能低下

既往歴・家族歴・内服薬：特記事項なし。

現病歴：生来健康で先行感染のエピソードはなかった。2014年9月下旬、同じことを繰り返し聞くようになり仕事の効率が低下した。10月中旬には同僚の名前が出てこなくなり仕事ができなくなった。11月中旬には会話が成立せず独語が続き、食事はできるが更衣は自らできず介助が必要となった。

近医脳神経外科で施行された頭部MRIで異常を認めず、精神疾患を疑われて近医精神科に紹介された。しかし、認知機能低下の出現が急激に進行していたため器質性疾患を疑われ、12月中旬に当科を紹介受診し入院となった。

入院時現症：身長165 cm、体重56 kg、体温36.7°C、血圧131/89 mmHg、脈拍100/分・整、甲状腺腫大なし。

神経学的所見：病識はなく、自分が入院していることを理解できなかった。現在の状況を仕事に絡んだものと解釈して一方的に話し続けるが内容にはまとまりがなく、会話は成立しなかった。長谷川式簡易知能評価スケール改訂版 (HDS-R) は7点 (日時-3、場所-1、減算-2、数字の逆唱-2、遅延再生-6、物品記銘-4、野菜の名前-5) で、ウェクスラー成人知能検査 (WAIS-III) は評価困難であった。髄膜刺激症候はなく、脳神経、錐体路、感覚系、小脳系、自律神経系に異常はなかった。アステリキシスや不随意運動はみられなかった。

検査所見：赤血球数 $452 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、血小板数 $42.8 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、白血球数 $6,630/\mu\text{l}$ 、CRP 0.05 mg/dl、ESR 6 mm (1時間値)、肝腎機能に異常なく、HbA1c (NGSP) 6.0%と正常で、抗核抗体やリウマトイド因子、抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCA はいずれも陰性。腫瘍マーカーや可溶性 IL-2 受容体の上昇はなかった。甲状腺機能は正常であったが、抗サイログロブリン抗体 840.2 IU/ml (基準値 28 IU/ml 未満)、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 283.1 IU/ml (基準値 3.0 IU/ml 未満) と甲状腺自己抗体が上昇していた。脳脊髄液検査では、細胞数 ($14/\mu\text{l}$ [単核球 79%、多形核球 21%]) と蛋白 (73.9 mg/dl)、IL-6

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串1丁目1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学²⁾ 現：山口県立総合医療センター神経内科

(Received March 15, 2018; Accepted April 13, 2018; Published online in J-STAGE on June 1, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001169

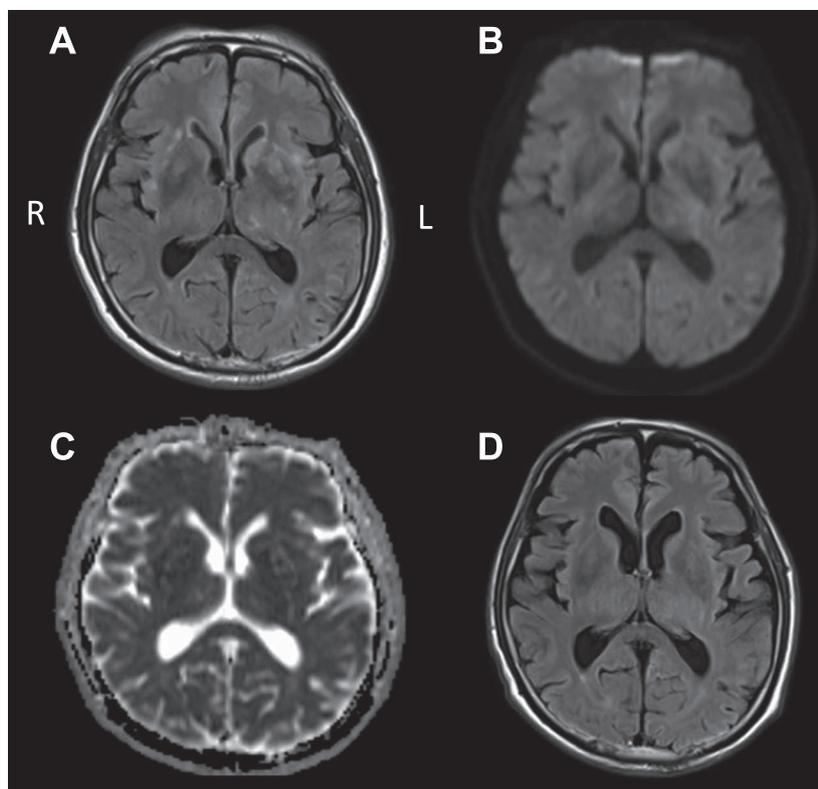


Fig. 1 MRI findings before and after immunological therapy.

FLAIR on admission shows high intensity signals at left thalamus, bilateral lenticular nucleus and subcortical white matter of island (A). Apparent diffusion coefficient (ADC) map (B) shows high intensity signals and DWI (C) iso signal at the same lesion. Follow-up brain MRI obtained 6 months later reveal no obvious high intensity area (D). R = right side; L = left side.

(21.1 pg/ml)が上昇していたが、IgG インデックスは 0.65、オリゴクローナルバンドは陰性で、糖の低下はなかった。髄液細胞診を複数回行ったが悪性所見はなく、感染症を示唆する特異的な所見はみられなかった。脳波検査では、背景脳波は 6~7 Hz の θ 波で α 波の出現は極めて不良であった。頭部造影 MRI では、両側基底核や左視床、両側島皮質下白質に造影効果のない斑状の FLAIR 高信号域があり、同部位は DWI では等信号からわずかに高信号、ADC 高信号を呈していた (Fig. 1)。脳血管造影では異常はなく、脳血流 SPECT では前頭葉から側頭葉にかけてまだらな集積低下がみられた。ガリウムシンチグラフィではリンパ節などへの有意な集積はなく、ランダム皮膚生検でも悪性所見は認めなかった。

臨床経過：入院後は病識がなく夜間の徘徊がみられたため、医療保護入院として精神科の閉鎖病棟に転棟した。部屋内の物品を破壊し、拘束をしても安静を保てず、HDS-R は 2 点に低下し、興奮や易怒性、攻撃性が強くみられていた。入院後は食事摂取がほとんどなくなり、胃管による経管栄養を開始した。リスペリドンとバルプロ酸の内服を開始・漸増し（それぞれ 4 mg/日、400 mg/日）、易怒性や攻撃性はわずかに軽減したものの、常時対話性の独語があり医療スタッフの介入など外的な刺激で増悪した。脳脊髄液の細胞数は自然

経過で正常化した。蛋白高値は持続していた。抗甲状腺抗体が陽性であったことから橋本脳症を疑ったが、FLAIR 高信号域が複数の血管領域にみられることから中枢神経血管炎や血管内リンパ腫を重要な鑑別診断と考えた。鑑別に挙げたいずれの疾患であっても一定の効果が期待できるステロイド治療を 2015 年 1 月中旬から開始した。ステロイドパルス (methylprednisolone 1,000 mg/日 3 日間) 2 コール施行後に、prednisolone (PSL) 1 mg/kg/日の内服を 1 ヶ月間継続した (Fig. 2)。頭部 MRI における FLAIR 高信号はわずかに縮小したものの、HDS-R は 5 点と認知機能障害の改善が乏しく、脳脊髄液の蛋白の高値は持続していた。ステロイド単独では効果不十分と考え、PSL の漸減を行いながら、中枢神経血管炎の治療に準じて、2 月中旬から CPA パルス (700 mg/回 : 500 mg/m²/回相当) を施行した。1 回目の CPA パルス後から反応性は急速に改善し、話のつじつまがあうようになった。3 月中旬に CPA パルス 2 コール目を行い、3 月下旬には HDS-R は 20 点となった。その後 1 ヶ月毎に CPA パルスを合計 6 コール繰り返した。CPA パルス中に 2 回の熱発があり尿路感染として加療したが、膀胱出血や重篤な感染症などの重大な副作用はみられなかった。8 月中旬には HDS-R は 30 点となり、WAIS-III は全検査 IQ90 点、言語性 IQ97 点、動作性 IQ90 点

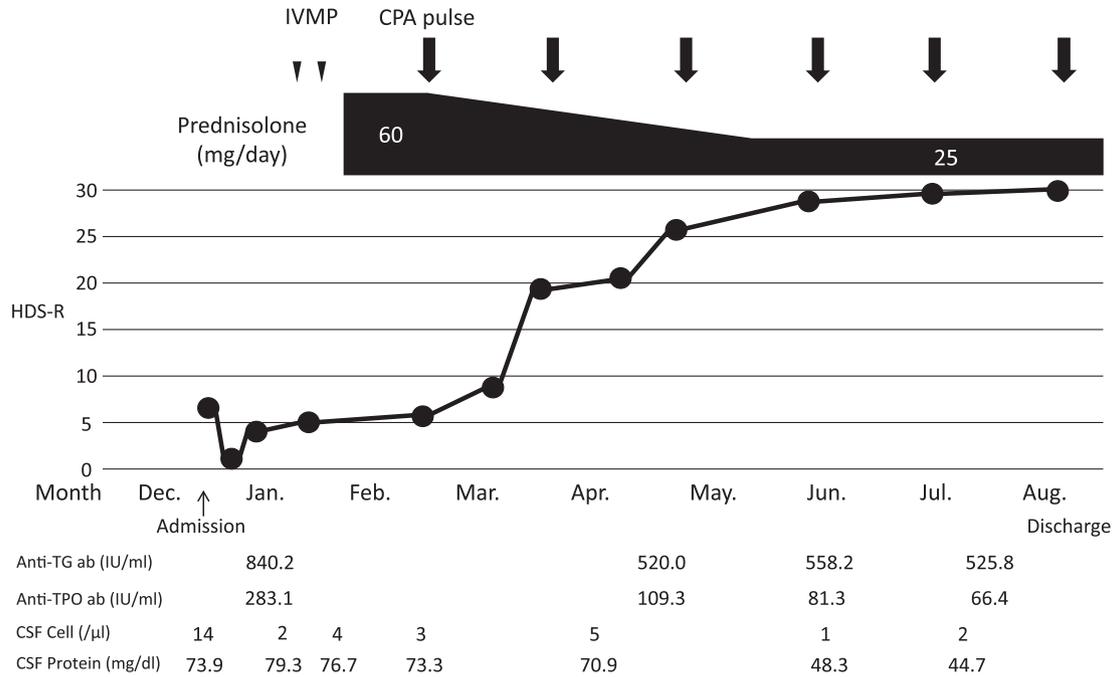


Fig. 2 Clinical course.

Cognitive dysfunction did not improve after intravenous and oral steroid therapy, whereas it began to improve after CPA pulse and finally recovered completely. Titers of anti-TG and anti-TPO gradually became reduced, but were still high after CPA pulse therapy. CPA: cyclophosphamide. HDS-R: Hasegawa dementia rating scale-revised. Anti-TG ab: anti-thyroglobulin antibody. anti-TPO ab: anti-thyroid peroxidase antibody. CSF: cerebrospinal fluid.

であった。7月末に自宅退院した後、8月より職場復帰したが、大きな支障はなかった。その後提出していた抗NAE抗体が陽性であったことが判明し、橋本脳症と診断した。発症3年後にはPSLを9mg/日まで漸減しているが、症状の再燃はみられていない。

考 察

橋本脳症は甲状腺機能低下による粘液水腫とは区別された、慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳炎である。1991年にShawら²⁾が定義した、①精神症状の存在、②抗甲状腺抗体の存在、③ステロイドに対する良好な反応、という特徴は現在でも中核的な位置付けとなっている。しかし症例が蓄積されるにつれて、ステロイド単独では効果が不十分であったり、ステロイドの漸減とともに再発を繰り返すために追加の免疫治療を必要とする症例が少なからず存在することが明らかになってきた³⁾⁴⁾。ステロイド抵抗性の症例に対する追加治療としては免疫グロブリン大量静注療法⁵⁾⁶⁾や血漿交換⁷⁾⁸⁾の報告に加えて、アザチオプリン⁹⁾、セルセプト¹⁰⁾、メトトレキサート¹⁰⁾、リツキシマブ¹¹⁾を使用した症例も報告されているが、未だ症例数が少なく、後遺症の残存や再発のある報告もあることから、その有効性は確立されていない。本症例はステロイドパルスおよび大量のステロイド内服(PSL 1 mg/kg/日1ヶ月間)では認知機能の改善が乏しかった。

一方、CPAパルスの追加後は速やかかつ完全に認知機能が改善し、その後も免疫抑制剤の追加なくPSLを漸減しても3年間にわたり再発はみられていない。橋本脳症に対するCPA治療の報告はごく少数だが、いずれの症例もステロイド治療後に再発した、または症状が残存する症例にCPAを投与し、症状が消失している(Table 1)¹⁰⁾¹²⁾¹³⁾。Marshallら¹⁰⁾の症例はCPAパルスから4ヶ月後に再発したが、追加の免疫治療を施行し軽快している。比較的短期間の観察ではあるが、重大な副作用はなかった。

CPAはナイトロジェン・マスタードの誘導体であり、DNAを架橋することで、細胞増殖抑制と細胞障害性を発揮する薬剤である。投与方法には連日の経口投与と静注でのパルス療法があり、ANCA関連血管炎における検討では、両者の有効性に差はなく、また後者が総投与量が少なく済み、副作用の発現頻度が低いとされる¹⁴⁾。自己免疫性疾患に投与した場合、Bリンパ球、Tリンパ球ともに減少するが、B細胞に比較的感受性が高く¹⁵⁾、自己抗体の関与が想定されている橋本脳症への使用は病態生理の観点からも妥当と考えられる。血管炎症候群に対するCPAはすでに標準的治療として確立されており、中枢神経、末梢神経いずれにおいても、ステロイド抵抗性の自己免疫性血管炎に対して強力な免疫抑制作用を発揮するキードラッグである¹⁶⁾¹⁷⁾。

橋本脳症では頭部MRIで異常を呈するのは約半数程度とされているが、本症例では両側基底核および島皮質下白質

Table 1 Reported cases of Hashimoto's encephalopathy treated with cyclophosphamide.

	Case 1 ¹²⁾	Case 2 ¹⁰⁾	Case 3 ¹³⁾	Our case
age/sex	37y/Female	79y/Female	49y/Female	69y/Male
symptoms	impaired consciousness, depression, seizure	impaired consciousness, involuntary movement	impaired consciousness, involuntary movement	decline in cognitive function
positive antibodies	[thyroid antibody]	anti-TPO ab	anti-TPO ab	anti-TPO ab anti-TG ab anti-NAE ab
prior treatment	Administration of dexamethasone	IVMP	IVMP; oral PSL	IVMP; oral PSL
CPA	oral CPA (100 mg daily)	6 courses of CPA pulse	1 course of CPA pulse	6 courses of CPA pulse
outcome	returned to cognitive baseline	returned to cognitive baseline, but relapsed after 4 months.	returned to cognitive baseline	returned to cognitive baseline
observation period after treatment	about 1 year	2 months	6 months	3 years

All patients had insufficient effect with initial steroid therapy had favorable response to CPA. Only Case 2 relapsed after CPA treatment. He returned to cognitive baseline after additional immunological treatment. anti-TPO ab: anti-thyroid peroxidase antibody, anti-TG ab: anti-thyroglobulin antibody, anti-NAE ab: anti-NH₂ terminal of alpha-enolase antibody, IVMP: intravenous methylprednisolone, PSL: prednisolone, CPA: cyclophosphamide.

に多発する斑状の FLAIR 高信号を認め、それらは免疫学的治療の後に消退した。同部位には造影効果はなく、apparent diffusion coefficient (ADC) 高信号、DWI 等信号を示していることから脳実質の浮腫性変化と考えられた。橋本脳症における過去の病理学的検討では、脳実質において血管周囲の炎症細胞浸潤¹⁸⁾や、リンパ球性血管炎の所見¹⁹⁾が報告されている。αエノラーゼは主に細胞質内での解糖系経路に関与する酵素だが、プラスミノゲン活性や免疫応答や遺伝子の転写にも関与することが知られており、特に血管内皮細胞においては細胞質内のみでなく細胞表面にも存在している。免疫学的検討においても橋本脳症患者の血清中の抗 NAE 抗体が血管内皮に結合することが観察されている²⁰⁾。これらのことから、本症例で認めた FLAIR 高信号病変は、血管壁の炎症による透過性亢進によって引き起こされた血管原性の浮腫を反映していた可能性がある。血管炎に対する治療効果が確立している CPA 投与は、病態の面からも本症に有効と考えられた。

橋本脳症の病態については今後も検討が必要であるが、免疫学的治療が有効であることから脳実質での何らかの炎症機序が働いていると考えられる。しかし、長期経過した症例では頭部 MRI で脳萎縮を認めるとの報告があり²¹⁾、持続する炎症によって二次的に脳組織の破壊や変性など不可逆的な変化がおきることが示唆される。橋本脳症はこれまでステロイドが奏効する予後良好な疾患と考えられてきたが、ステロイド抵抗性の症例に対しては 2 次性の不可逆的な変化が起こらないよう、早期に強力な追加治療を行うことが重要と考える。CPA には幾つか注意すべき副作用が報告されているが、適応を選択し、総投与量に注意しつつ適切な予防処置を行えば、比較的高齢の症例であっても安全に使用することが可能である。自己免疫性疾患に対して強力な治療効果を持つ CPA はステロイド抵抗性の橋本脳症に対する有効な選択の一つと考え

られた。今後も CPA および他の免疫学的治療について症例の蓄積と検討が必要である。

本症例の要旨は第 99 回日本神経学会中国四国地方会で発表した。

謝辞：抗 NAE 抗体を測定していただきました福井県立大学看護福祉学部看護学科看護福祉学研究所米田誠先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 米田 誠. 橋本脳症と自己抗体. *Brain Nerve* 2013;65:365-376.
- 2) 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.
- 3) 岸谷 融, 松永晶子, 米田 誠. 橋本脳症のバイオマーカーと治療. *日本臨床* 2013;71:893-897.
- 4) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-171.
- 5) Drulović J, Andrejević S, Bonaci-Nikolić B, et al. Hashimoto's encephalopathy: a long-lasting remission induced by intravenous immunoglobulins. *Vojnosanit Pregl* 2011;68:452-454.
- 6) Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:455-456.
- 7) Pari E, Rinaldi F, Premi E, et al. A follow-up 18F-FDG brain PET study in a case of Hashimoto's encephalopathy causing drug-resistant status epilepticus treated with plasmapheresis. *J Neurol* 2014;261:663-667.
- 8) Cook MK, Malkin M, Karafin MS. The use of plasma exchange in Hashimoto's encephalopathy: a case report and review of the literature. *J Clin Apher* 2015;30:188-192.

- 9) Arain A, Abou-Khalil B, Moses H. Hashimoto's encephalopathy: documentation of mesial temporal seizure origin by ictal EEG. *Seizure* 2001;10:438-441.
- 10) Marshall GA, Doyle JJ. Long-term treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:14-20.
- 11) Maas A, Braun KP, Geleijns K, et al. Risks and benefits of rituximab in the treatment of Hashimoto encephalopathy in children: two case reports and a mini review. *Pediatr Neurol* 2017;66:28-31.
- 12) Thrush DC, Boddie HG. Episodic encephalopathy associated with thyroid disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974; 37:696-700.
- 13) Agorastos A, Wiedemann K. Autoimmune Thyroiditis-associated encephalopathy without clinical steroid-responsiveness and recovery after cyclophosphamide. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2013;25:E17-18.
- 14) de Groot K, Harper L, Jayne DR, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:670-680.
- 15) Hurd ER, Giuliano VJ. The effect of cyclophosphamide on B and T lymphocytes in patients with connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1975;18:67-75.
- 16) 本田真也, 古賀道明, 神田 隆. 中枢神経血管炎の治療戦略. *Brain Nerve* 2015;67:287-293.
- 17) 古賀道明. 血管炎性末梢神経障害の evidence-based treatment. *Brain Nerve* 2016;68:243-251.
- 18) Duffey P, Yee S, Reid IN, et al. Hashimoto's encephalopathy: postmortem findings after fatal status epilepticus. *Neurology* 2003;61:1124-1126.
- 19) Nolte KW, Unbehaun A, Sieker H, et al. Hashimoto encephalopathy: a brainstem vasculitis? *Neurology* 2000;54:769-770.
- 20) Yoneda M, Matsuonaga A, Ikawa M. Hashimoto's encephalopathy. Kusunoki S editor. *Neuroimmunological Disease*. 1st ed. Tokyo: Springer; 2016. p. 241-142.
- 21) Chen N, Qin W, Wei C, et al. Time course of Hashimoto's encephalopathy revealed by MRI: report of two cases. *J Neurol Sci* 2011;300:169-172.

Abstract

A case of Hashimoto's encephalopathy successfully treated with cyclophosphamide pulse therapy

Kinya Matsuo, M.D.¹⁾²⁾, Michiaki Koga, M.D.¹⁾, Masaya Honda, M.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

²⁾Present address: Department of Neurology, Yamaguchi Prefectural Grand Medical Center

Hashimoto's encephalopathy has been described as an autoimmune disorder which demonstrates favorable response to corticosteroid therapy. However, steroid-resistant cases which require additional treatment are frequently reported, and there is no consensus how such cases should be treated. We present a 69 years-old man, who progressed cognitive dysfunction in the past three months. Anti-thyroid and anti-NH₂ terminal of alpha-enolase antibodies were positive. Because initial corticosteroid therapy was ineffective, cyclophosphamide (CPA) pulse therapy was added, and his cognitive function was immediately improved. He had no relapse after tapering dose of corticosteroid for three years. CPA pulse therapy should be considered for steroid-resistant Hashimoto's encephalopathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:390-394)

Key words: Hashimoto's encephalopathy, cyclophosphamide, anti-NH₂ terminal of alpha-enolase antibody, steroid-resistant