

## 症例報告

## ステロイドパルス療法, 血漿交換療法, 免疫グロブリン静注療法に抵抗性で, 長期ステロイド経口投与が有効であった橋本脳症の1例

徳田 直輝<sup>1)2)\*</sup> 今井 啓輔<sup>2)</sup> 笠井 高士<sup>1)</sup> 木村 彩香<sup>1)</sup>  
 阿部 能成<sup>3)</sup> 富永 敏行<sup>4)</sup> 福居 顯二<sup>3)</sup> 米田 誠<sup>5)</sup>  
 中川 正法<sup>6)</sup> 水野 敏樹<sup>1)</sup>

要旨：30歳女性。失語症状後に抑うつ傾向となり，最初の医療施設に入院した。急性辺縁系脳炎を疑い，ステロイドパルス療法を実施するも改善なく，入院同日より幻覚や精神運動興奮などの精神症状が出現した。血漿交換療法と免疫グロブリン静注療法の追加も無効であり，精神症状が強く一般病棟での管理は困難となった。第17病日に他院精神科病棟に転院となった。ステロイドパルス療法と長期ステロイド経口投与および精神科治療により，症状は徐々に改善し第143病日に自宅退院できた。臨床経過および抗甲状腺抗体と抗NAE抗体の存在より橋本脳症と診断した。本例では精神科治療下での長期ステロイド経口投与が唯一有効であった。

(臨床神経 2015;55:737-742)

Key words：抗NAE抗体，橋本脳症，免疫グロブリン静注療法，長期ステロイド経口投与，血漿交換療法

## はじめに

橋本脳症 (Hashimoto's encephalopathy; HE) は甲状腺機能障害によらない自己免疫性急性脳症であり，意識障害，精神症状，認知症様症状など多彩な症状を呈する。HEではステロイド療法が著効する例が多く，その治療反応性が診断基準の一つとされているが<sup>1)</sup>，ステロイド無効例も散見される。今回われわれはステロイドパルス療法後に精神症状が悪化し，血漿交換療法や免疫グロブリン静注療法も無効であったが，長期ステロイド経口投与にて軽快した精神症状が非常に強い橋本脳症の1例を経験した。橋本脳症に対する治療，治療中の精神症状の管理について示唆に富む1例であり，文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

症例：30歳，右利き，女性

主訴：言葉がでにくい，言葉を理解しにくい

既往歴：10代から甲状腺機能低下症を指摘も無治療で安定

していた。

生活歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年2月某日(第1病日)から同じ言葉が何度も頭の中に浮かぶようになった。第7病日にはゆっくりとしか話せなくなり，文章を読んでも理解しにくくなった。第11病日に最初の医療施設を受診したが，血液検査，髄液検査，頭部CT，頭部MRIでは異常を指摘されなかった。その後，意欲が低下し終日泣いて過ごすようになった。第17病日，精査加療目的で同施設に入院した。

入院時診察所見：血圧124/76 mmHg，心拍数78回/分，体温37.5°C，身長165 cm，体重49 kg。甲状腺腫大はなく甲状腺に腫瘤は触知しなかった。神経学的には，Japan Coma Scale (JCS) II-10と意識障害をみとめた。発語は非流暢で長文理解は困難であり，復唱，語想起にも障害がみられた (JCS II-10で不十分な評価)。脳神経，運動・感覚機能，協調運動，腱反射，歩行に問題はなく，項部硬直，不随意運動，自律神経障害もみられなかった。

検査所見：血液生化学では甲状腺機能は正常であったが，抗サイログロブリン抗体は400 IU/ml(基準値28 IU/ml未満)，

\*Corresponding author: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 [〒602-0841 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465]

<sup>1)</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

<sup>2)</sup> 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

<sup>3)</sup> 京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学

<sup>4)</sup> 京都府給与厚生課健康管理室 (精神保健担当)

<sup>5)</sup> 福井県立大学看護福祉学部

<sup>6)</sup> 京都府立医科大学附属北部医療センター

(Received March 31, 2015; Accepted June 4, 2015; Published online in J-STAGE on September 11, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000743

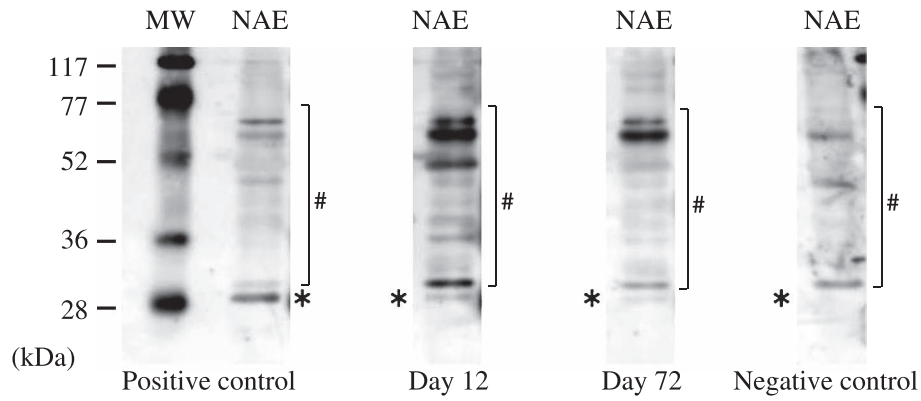


Fig. 1 Immunoblotting of recombinant anti-amino (NH<sub>2</sub>)-terminal of  $\alpha$ -enolase (NAE) autoantibodies with sera from the patient. Anti-NAE antibodies were positive on day 12 and 72. MW, molecular weight marker; \*the position of the recombinant NAE, #non-specific derivative from cultured cells<sup>5)</sup>.

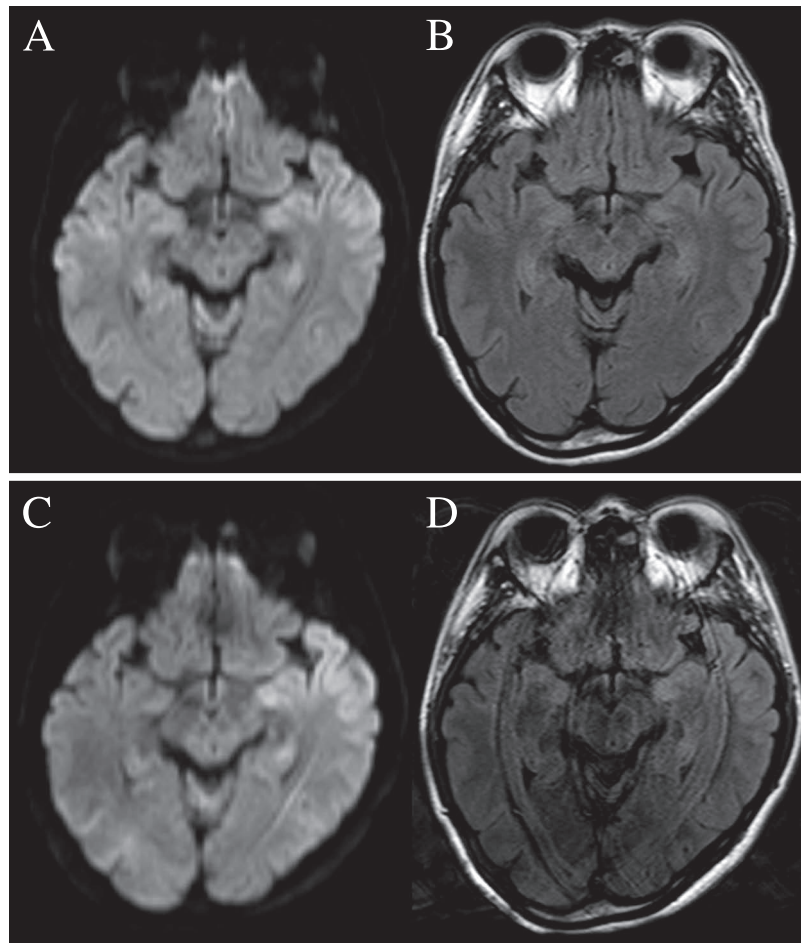


Fig. 2 Magnetic resonance imaging (MRI) of the head.

(A) Diffusion-weighted images (DWI) (axial, 1.5 T; TR 2,626 msec, TE 70 msec, b value 1,000 sec/mm<sup>2</sup>) and (B) fluid-attenuated inversion-recovery images (FLAIR) (axial, 1.5 T; TR 6,000, TE 120 msec) on day 11 reveal no obvious high-intensity areas. (C) DWI and (D) FLAIR on day 26 show slightly high signal intensities in the left temporal lobe.

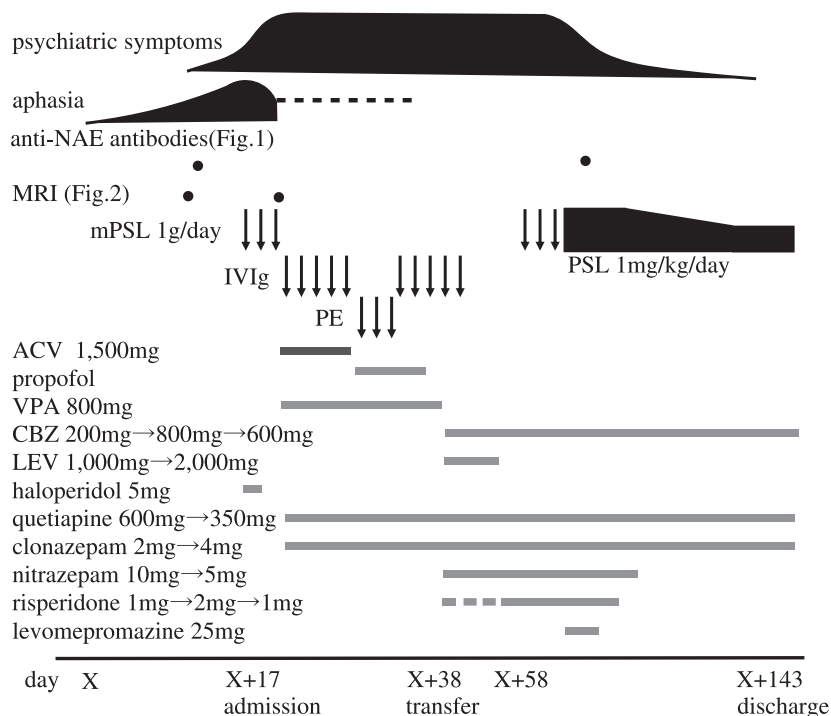


Fig. 3 Clinical course, results of examination, and therapy.

The patient was treated with intravenous high-dose methylprednisolone, plasma exchange, intravenous immunoglobulin and a second course of intravenous high-dose methylprednisolone, followed by long-term oral steroid therapy. See text for details. ACV, acyclovir; CBZ, carbamazepine; IVIg, intravenous immunoglobulin; LEV, levetiracetam; mPSL, methylprednisolone; MRI, magnetic resonance imaging; NAE, amino (NH<sub>2</sub>)-terminal of α-enolase, PE, plasma exchange; PSL, prednisolone; VPA, sodium valproate.

抗 TPO 抗体は 600 IU/ml 以上 (基準値 16 IU/ml 未満) と著明に上昇していた。抗 N 末端 α-enolase 抗体 (抗 NAE 抗体) の弱陽性が後日確認された (Fig. 1)。抗核抗体は 160 倍と上昇しており、抗 ds-DNA 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 GAD 抗体、ACE の上昇はなかった。第 26 病日の血清、髄液を用いて cell-based assay で測定した抗 N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容性抗体は陰性であった (静岡てんかん・神経医療センターの高橋利率先生に依頼)。第 32 病日の血清を用いて 125I-α-Dendrotoxin による免疫沈降法で測定した抗電位依存性カリウムチャンネル抗体 (抗 VGKC 抗体) は陰性であった (鹿児島大学病院神経内科の渡邊修先生に依頼)。腫瘍マーカーに関しては、CA125、CEA、CA19-9、AFP、可溶性 IL-2 受容体に有意な上昇はなかった。血清での単純ヘルペスウイルス抗体、サイトメガロウイルス抗体、EBウイルス抗体、麻疹ウイルス抗体は既感染パターンであった。血算に異常はなく、赤沈の亢進もみられなかった。髄液検査では、外観は無色透明、細胞数は 11/mm<sup>3</sup> (主に単核球)、蛋白は 38 mg/dl、糖は 55 mg/dl (血糖 92 mg/dl)、髄液圧は 170 mmH<sub>2</sub>O であった。髄液中の単純ヘルペスウイルス DNA は陰性で、細胞診で悪性細胞の検出はなかった。複数回施行した脳波では基礎波の軽度徐波化のみみられた。頭部 MRI では

(Fig. 2)、第 11 病日には異常信号はなかったが、第 26 病日には拡散強調画像と FLAIR 画像において左側頭葉の淡い高信号域がみられた。第 54 病日の脳血流シンチで血流異常はなかった。胸腹部 CT や骨盤 MRI では腫瘍性病変はなく、ガリウムシンチでも異常集積はみとめなかった。婦人科の診察で奇形腫を含めた病変は指摘されなかった。

入院後経過 (Fig. 3): 入院時 (第 17 病日) には既に抗甲状腺抗体が陽性であることが判明しており、臨床経過と合わせて橋本脳症の可能性を第一に考え、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g 3 日間点滴) を当日より開始した。点滴直後に言語障害は軽度改善したが、同日夜より独語や幻聴が出現し始め、点滴 3 日目には大声を出しながら病棟の廊下を走り回るようになった。ステロイドによる精神症状の可能性も否定できず、心療内科医と相談の上でステロイド経口投与による後療法は実施しなかった。その後、1 日のうち数分間のみ意識疎通が可能となる時間もみられたが、概して精神症状が強く、家人の全面的協力を得ても一般病棟での管理は困難な状態であった。単純ヘルペス脳炎や急性症候性発作の可能性も否定できず、第 26 病日よりアシクロビル 1,500 mg/日を開始するとともに (髄液で単純ヘルペスウイルス DNA の陰性を確認しえた第 30 病日で休止)、免疫グロブリン静注療法 (20 g 5 日間) とバルプロ酸ナトリウム 800 mg/日を追加

した。しかし、精神症状の改善はみられず、看護スタッフを含めた多職種カンファレンスでの方針確認後、第32病日から集中治療室に移動し持続鎮静を開始した。その上で、単純血漿交換療法(第32病日より3日間)と免疫グロブリン静注療法(20g第34病日より5日間)を実施した。しかし、同療法も効果はなく、無気肺と誤嚥性肺炎を合併したため一般病棟に戻った。その時点では興奮状態と感情失禁が終日みられるようになり、一般病棟での管理は困難と判断し、第38病日に医療保護入院として、他院精神科病棟に転院した。

転院後、血小板減少のためバルプロ酸ナトリウムは中止し、カルバマゼピン600mg/日、レベチラセタム2,000mg/日を使用した。しかし、精神運動興奮をはじめとした精神症状の改善はみられず、四肢・体幹拘束をした状態でも錯乱してベッド柵に頭部を打ちつけてしまうため、ヘッドギアまで必要であった。抗精神病薬やベンゾジアゼピン系薬は著効しなかった。そこで、第58病日より2クール目のステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g3日間)をおこない、第61病日より経口ステロイドの後療法(プレドニゾロン1.0mg/kg)を追加したところ、翌日には興奮が軽減した。その後、感情失禁も徐々に軽くなり、意思疎通が可能な時間も延長した。以後、症状の再増悪はなく、第122病日に一般病棟に転棟した。プレドニゾロンを30mg/日まで減量した第143病日に自宅退院した。退院時にはmini-mental state examinationは28/30点、frontal assessment batteryは17/18点と、軽度の高次脳機能障害がみられたが、数か月の経過で日常生活に復帰できた。退院後は最初の医療施設の外来に通院となり、第373病日に抗精神病薬、第443病日にプレドニゾロン、第562病日に抗てんかん薬を休止できた。休止後も症状の再燃はみられていない(第1,084病日の外来受診時まで)。臨床経過と諸検査の結果からHEと最終診断した。

## 考 察

本例は失語様の言語障害で発症し、その後、興奮や感情失禁などの精神症状を呈したため急性辺縁系脳炎を疑った。急性辺縁系脳炎の一因としてはHEがあり、本例と同様に急性の意識障害や精神症状を呈する急性脳症型が58%と最も多い<sup>2)3)</sup>。HEでは全例で抗甲状腺抗体は陽性であるが、抗甲状腺抗体は本邦の男性では5~15%、女性では10~25%で陽性になるため<sup>2)</sup>、HEの診断にはより特異度の高い抗NAE抗体が有用とされている<sup>4)5)</sup>。米田は抗NAE抗体の特異度は91%、感度は50%と報告しているが<sup>2)</sup>、他疾患でも陽性となることが報告されている<sup>6)</sup>。本例では第12病日、第72病日の血清で抗NAE抗体を2回測定した結果、ともに弱陽性であった(Fig. 1)。本例では最終的に、臨床経過および抗甲状腺抗体と抗NAE抗体の存在よりHEと診断した。しかし、抗NMDA受容体抗体、抗VGKC抗体は治療開始後の検体で測定しており、それらの抗体による自己抗体介在性の辺縁系脳炎も完全には否定できなかった。さらに、本例での抗NAE抗体の結果は病勢と一致しておらず、自己免疫性辺縁系脳炎では複数

の抗体が検出されることもあり<sup>7)</sup>、今回検索できていない別の機序の関与も否定できなかった。一方、HEの症状が軽快したのちも抗NAE抗体が陽性のまま経過した例<sup>8)</sup>や陰性化した例<sup>2)</sup>もあり、本例では同抗体が関与していたと考えたが、抗NAE抗体は症例ごとに慎重に解釈する必要がある。

HEの治療上の特徴として、ステロイド療法に対する良好な反応性が挙げられ当初は診断基準にも含まれていたが<sup>1)</sup>、ステロイド無効例の報告も散見される。ステロイドが無効であってもHEは否定できず、アザチオプリンやシクロホスファミドによる免疫抑制療法、血漿交換療法<sup>9)</sup>、免疫グロブリン静注療法<sup>10)</sup>を試みるという治療アルゴリズムも提唱されている<sup>11)</sup>。本例では、ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法はいずれも無効であり、ステロイドの長期経口投与療法のみが唯一有効であった。ただし、ステロイドパルス療法のみで軽快した症例<sup>3)</sup>や、無治療で軽快した症例<sup>12)</sup>の報告もあり、本例でも自己免疫疾患としてのHEの自然経過をみていた可能性は否定できない。また、ステロイドパルス療法が遅れて効いた可能性や、併用していた抗精神病薬や抗てんかん薬が徐々に効果を示した可能性もあった。しかし、本例のように種々の免疫調整療法をおこなわれたHEの報告は渉猟した範囲にはなく、HEの治療難渋例ではステロイドの長期経口投与療法も試みるべきである。

HEで精神症状が主体となる場合には、精神科疾患との鑑別を含め初期診断で迷うことがある<sup>13)</sup>。また、ステロイド治療開始後に精神症状が悪化した場合にも、原疾患が増悪したのか、ステロイド精神病を合併したのかの判断が難しく、本例でも入院当日の精神症状悪化の判断に難渋した。精神症状が強い場合、ステロイドの再投与は慎重にならざるを得ない。さらに本例のように、ステロイド経口投与では効果発現までに時間を要することもあり、その間の一般病棟管理は家人や医療スタッフに大きな負担がかかることになる。ステロイド治療開始後の精神症状については、ステロイド経口量の減量<sup>14)</sup>や抗精神病薬の追加<sup>15)</sup>で軽快した例の報告もあるが、本例の精神症状は非常に強く、精神科病棟での管理目的にて転院が必要であった。

ステロイドパルス療法、血漿交換療法、免疫グロブリン静注療法に抵抗性で精神症状の強いHE例においては、精神科治療下での長期ステロイド経口投与が唯一有効な治療選択肢となることがある。

本論文の要旨は第17回日本神経感染症学会総会学術集会(2012年10月19日)にて発表した。

謝辞：京都第一赤十字病院心療内科の渡邊明先生、抗NMDAR抗体を測定いただいた静岡てんかん・神経医療センターの高橋幸利先生、抗VGKC抗体を測定いただいた鹿児島大学神経内科の渡邊修先生に深謝いたします。

※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) 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.
- 2) 米田 誠. 橋本脳症と自己抗体. *Brain Nerve* 2013;65:365-376.
- 3) 米田 誠. 橋本脳症の診断と治療. *臨床神経* 2012;52:1240-1242.
- 4) Yoneda M, Fujii A, Ito A, et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007;185:195-200.
- 5) Fujii A, Yoneda M, Ito T, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2005;162:130-136.
- 6) Terrier B, Degand N, Guilpain P, et al. Alpha-enolase: a target of antibodies in infectious and autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2007;6:176-182.
- 7) 新堂晃大, 伊井裕一郎, 佐々木良元ら. 血清と髄液中の抗グルタミン酸受容体  $\epsilon 2$  抗体が陽性で非ヘルペス性急性辺縁系脳炎様の症状を呈した橋本脳症の1例. *臨床神経* 2007;47:629-634.
- 8) 青田泰雄, 北川尚之, 池井佑丞ら. 辺縁系脳炎症状を呈しステロイドパルス療法が著効した橋本脳症の1例. *神経治療* 2010;27:563-566.
- 9) Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:132.
- 10) Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:455-456.
- 11) Mijajlovic M, Mirkovic M, Dackovic J, et al. Clinical manifestations, diagnostic criteria and therapy of Hashimoto's encephalopathy: report of two cases. *J Neurol Sci* 2010;288:194-196.
- 12) Katoh N, Yoshida T, Shimojima Y, et al. An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. *Intern Med* 2007;46:1613-1616.
- 13) Prat S, Jouan Y, Magnant J, et al. Hashimoto encephalopathy diagnosis after 40 years of a schizophrenia-like disorder. *Schizophr Res* 2012;139:269-270.
- 14) 藤岡麻実, 本田洋子, 富永信平ら. 橋本脳症治療中にステロイド精神病を併発し診断に苦慮した一例 (会). *心身医学* 2014;54:966.
- 15) Pellicciari A, Cordelli DM, Leo I, et al. Psychotic episode during steroid therapy in hashimoto encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012;24:E45-46.

## Abstract

**A case of Hashimoto's encephalopathy successfully treated with oral steroid therapy, resistant to high-dose methylprednisolone, plasma exchange and intravenous immunoglobulin**

Naoki Tokuda, M.D.<sup>1)2)</sup>, Keisuke Imai, M.D.<sup>2)</sup>, Takashi Kasai, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Ayaka Kimura, M.D.<sup>1)</sup>, Yoshinari Abe, M.D.<sup>3)</sup>, Toshiyuki Tominaga, M.D., Ph.D.<sup>4)</sup>,  
Kenji Fukui, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>, Makoto Yoneda, M.D., Ph.D.<sup>5)</sup>,  
Masanori Nakagawa, M.D., Ph.D.<sup>6)</sup> and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital

<sup>3)</sup>Department of Psychiatry, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

<sup>4)</sup>Health Management Doctor's Office (Mental Health), Salary, Personnel Health and Welfare Division, Kyoto Prefecture

<sup>5)</sup>Faculty of Nursing and Social Welfare Science/Department of Nursing Science,

Graduate School of Nursing and Social Welfare Sciences, Fukui Prefectural University

<sup>6)</sup>North Medical Center, Kyoto Prefectural University of Medicine, Graduate School of Medicine

A 30-year-old woman was admitted to the first institution with subacutely progressive aphasia and depression. Despite of lacking conclusive evidence on magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid examination, or electroencephalogram, we tentatively diagnosed her disease as limbic encephalopathy due to its acute progression. High-dose methylprednisolone was started on admission. However, symptoms did not improve. To make matters worse, psychiatric symptoms, such as hallucinations and emotional incontinence, appeared on the same day. Additional treatment with plasma exchange and intravenous immunoglobulin administration was also ineffective. Therefore, we could not manage the patient in a general ward due to severe psychiatric symptoms. The patient was transferred to a psychiatric ward in the second institution. She received both psychiatric treatment and steroid therapy, including a second course of intravenous high-dose methylprednisolone, followed by long-term oral prednisolone. Her symptoms gradually improved. A final diagnosis of Hashimoto's encephalopathy was made based on the patient's clinical course and positive results for both serum anti-thyroid antibody and anti-NAE antibody. In our case, long-term oral steroid therapy under psychiatric treatment was effective for good outcome.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2015;55:737-742)

**Key words:** anti-NAE antibody, Hashimoto's encephalopathy, intravenous immunoglobulin therapy, long-term oral steroid therapy, plasma exchange