

## 症例報告

## 低用量のステロイド治療が奏功し高次脳機能障害の 改善が得られた橋本脳症の1例

石原 健司<sup>1)\*</sup> 内藤百里乃<sup>2)</sup> 福井 康仁<sup>3)</sup> 旭 俊臣<sup>1)</sup>

要旨：症例は83歳、女性。偽痛風の治療に伴う廃用症候群のリハビリテーション目的で入院した。入院後に精神症状が急速に出現し、記憶障害、前頭葉機能低下、遂行機能障害を含む全般的な認知機能低下を認めた。甲状腺機能低下症の存在、抗甲状腺抗体陽性、脳波での異常所見から橋本脳症と診断し、プレドニゾン5 mg/日を内服した結果、抗甲状腺抗体価の低下、脳波所見の改善とともに、高次脳機能障害の改善を得られたが、記憶障害、構成障害は残存した。文献的考察から、橋本脳症には低用量でのステロイドで改善する軽症型の症例が存在する可能性が示唆されるとともに、高次脳機能障害の回復過程は症例により異なり様ではないと考えられた。

(臨床神経 2019;59:570-574)

Key words：橋本脳症，ステロイド，高次脳機能障害

### はじめに

橋本脳症は、かつては橋本病、すなわち慢性甲状腺炎と診断されている患者で精神症状を発症した症例として報告されていた<sup>1)2)</sup>が、近年では、橋本病の存否にかかわらず、甲状腺自己抗体が認められ、ステロイドに反応する脳症を呈する症例が橋本脳症とされる<sup>3)~5)</sup>。好発年齢は40ないし50歳代であるが<sup>6)7)</sup>、高齢発症例も散見され、treatable dementiaの一疾患としても位置づけられている<sup>5)</sup>。神経心理学的検査が橋本脳症の機能予後の把握に有用とする報告<sup>8)9)</sup>もある。われわれは高齢で発症し低用量のステロイド内服で高次脳機能障害の改善を得た橋本脳症の1例を経験したので報告する。

### 症 例

症例：83歳、女性、右利き、中学校卒

主訴：歩行が不安定

既往歴：2012年7月に肺線維症、2014年6月に甲状腺機能低下症（レボチロキシンナトリウム水和物50 µg/日を内服中）、変形性膝関節症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2018年4月頃より反応が遅い、椅子に座ったまま寝てしまう、などの症状が見られていた。6月中旬、発熱お

よび倦怠感のため他院に入院し、偽痛風と診断され、対症療法により全身状態は改善した。しかし歩行不安定であり自宅退院が難しく、廃用症候群に対するリハビリテーション・認知機能評価のため7月中旬、当院に入院した。

入院時現症：身長145 cm、体重52.4 kg、体温37.0°C、血圧144/84 mmHg、脈拍90回/分、整。甲状腺腫大なし。神経学的には、時間・場所ともに見当識が障害されていた。脳神経に異常なく、運動系では両下肢筋力の低下（徒手筋力検査で近位部は4、遠位部は3）を認め、立位歩行に介助を要した。協調運動障害はなく、腱反射は正常であった。高次脳機能（Table 1）ではHDS-R 14/30、MMSE 14/30といずれも低下しており、簡単な計算や単純図形の模写ができなかった。語想起も低下していた。三宅式記銘検査では有関係対2-8-9、無関係対0-0-0といずれも低下していた。Trail making testは施行法Aで170秒、Bは教示に従うことができず、課題の遂行が困難であった。Kohs立方体のIQ 37.5、Raven色彩マトリシス14点、Frontal assessment batteryは4/18であり、概念化、語の流暢性、運動系列、反応の選択、抑制制御のいずれでも高度の失点が見られた。Wechsler成人知能スケール第III版（WAIS-III）ではVIQ 94、PIQ 71、FIQ 82と動作性IQの低下が見られた。群指数では言語理解97、知覚統合70、作動記憶96、処理速度78であり、動作性IQの低下は知覚統合、処理速度両者の障害によるものと判断された。Wechsler記憶

\*Corresponding author: 旭神経内科リハビリテーション病院神経内科〔〒270-0022 千葉県松戸市栗ヶ沢789-1〕

<sup>1)</sup> 旭神経内科リハビリテーション病院神経内科

<sup>2)</sup> 旭神経内科リハビリテーション病院リハビリテーション科

<sup>3)</sup> 旭神経内科リハビリテーション病院臨床心理室

(Received March 19, 2019; Accepted June 17, 2019; Published online in J-STAGE on August 30, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001301

Table 1 Chronological changes of neuropsychological assessment

	before treatment	after treatment <sup>**</sup>
HDS-R	14/30	24/30
MMSE	14/30	24/30
Miyake memory test related	2-8-9	4-5-5
unrelated	0-0-0	0-1-1
Trail making test A	179 s	172 s
B	not performed	474 s
Kohs' block design test	IQ 37.5	IQ 56.3
Raven's colored progressive materices	14	27
Frontal assessment battery	4	14
WAIS-III VIQ	94	95
PIQ	71	86
FIQ	82	90
verbal comprehension index	97	104
perceptual organization index	70	91
working memory index	96	88
processing speed index	78	92
WMS-R verbal	82	95
visual	<50	63
general	66	82
attention/concentration	80	84
delayed recall	72	85

※ WAIS-III and WMS-R were examined 12 weeks after treatment. Other batteries were examined 4 to 6 weeks after treatment.

Table 2 Chronological changes of thyroid function

	before treatment	after 4 weeks	after 7 weeks
TSH $\mu$ IU/ml	6.03	0.61	0.43
Free T <sub>3</sub> pg/ml	2.1	2.3	2.2
Free T <sub>4</sub> ng/dl	1.4	1.6	1.6
thyroid test	< $\times$ 100	< $\times$ 100	< $\times$ 100
microsome test	$\times$ 6,400	$\times$ 1,600	< $\times$ 1,600
anti-thyroglobulin antibody IU/ml	244	257	245
anti-TPO antibody IU/ml	173	114	87

スケール改訂版 (WMS-R) では、言語性 82、視覚性 <50、一般 66、注意集中 80、遅延再生 72 と視覚性指数の著しい低下が見られた。

検査所見：血液検査では軽度の貧血 (RBC  $355 \times 10^4$ , Hb 10.5 g/dl)、腎機能低下 (BUN 52.7 mg/dl、クレアチニン 1.59 mg/dl) を認めたが、その他の血液一般、凝固系、血液生化学には異常なかった。甲状腺機能 (Table 2) では TSH 6.03  $\mu$ IU/ml (正常 0.35~4.00)、FT<sub>3</sub> 2.1 pg/ml (正常 2.2~4.1)、FT<sub>4</sub> 1.4 ng/dl (正常 0.8~1.7)、サイロイドテスト 100 倍未満、マイクロゾームテスト 6,400 倍、サイログロブリン抗体 244 IU/ml (正常 <28)、抗 TPO 抗体 173 IU/ml (正常 <16) であり、他に IgG 2,048 mg/dl (正常 870~1,700)、KL-6 872 U/ml (正常 <500) の上昇を認めた。ビタミン B1 および B12 は正常範囲、抗核抗体は陰性であった。脳脊髄液検査は施行して

いない。頭部 MRI では、拡散強調画像で異常を認めず、T<sub>2</sub> 強調画像では側脳室下角の軽度開大と脳室周囲の軽度慢性虚血性変化を認めるのみで、年齢相当と考えた。脳波では全般に  $\alpha$  波の出現が減少し、低振幅徐波化が見られた (Fig. 1A)。

経過 (Fig. 2)：当院に入院する約 3 ヶ月前より、反応が遅い、傾眠傾向などの認知機能低下を疑わせる症状が出現し、入院後に夜間「すみません」と言い続ける、「息子が殺されてしまう」、持参したぬいぐるみを「盗まれてしまう」など、妄想様の発話が見られ、精神症状が急速に増悪した。脳血管障害の可能性も考え、頭部 MRI を再度施行したが、異常は見られなかった。TSH が上昇していたため、レボチロキシンナトリウム水和物を 75  $\mu$ g/日に増量するとともに、背景に甲状腺機能低下症があり、抗 TPO 抗体が陽性であること、脳波にて異常が認められたことから、橋本脳症の可能性を考えた。そ

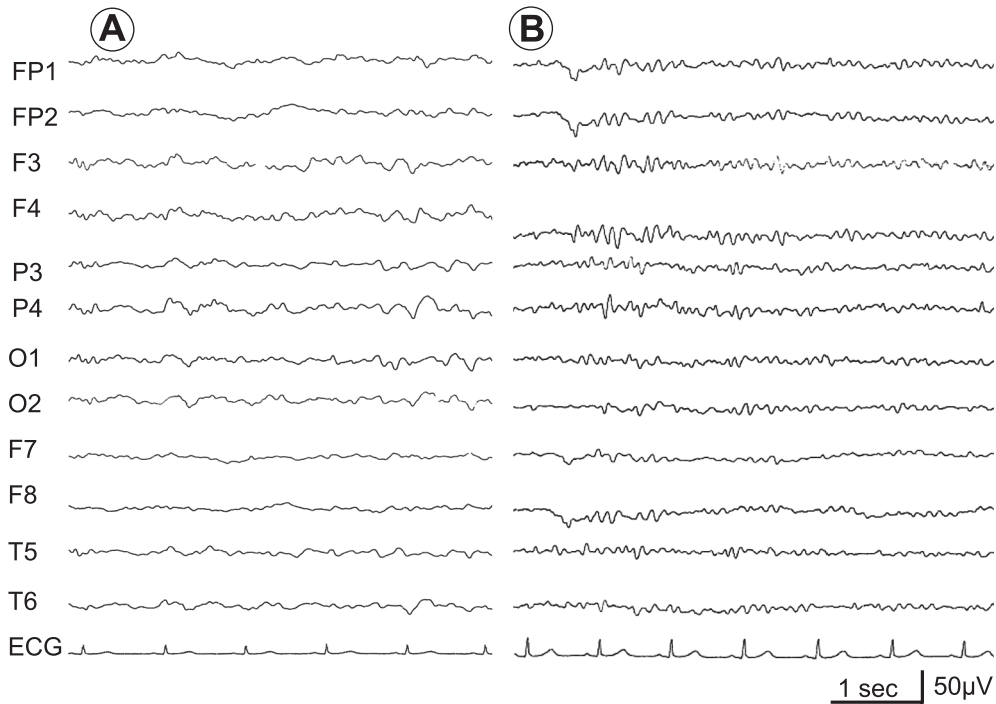


Fig. 1 Chronological changes of electroencephalography (EEG).

A: EEG performed on the 19<sup>th</sup> hospital day (before treatment) shows diffuse-slow rhythm and low voltage. B: EEG performed on the 84<sup>th</sup> hospital day (35 days after prednisolone treatment) shows predominant  $\alpha$  wave in the frontal and occipital regions.

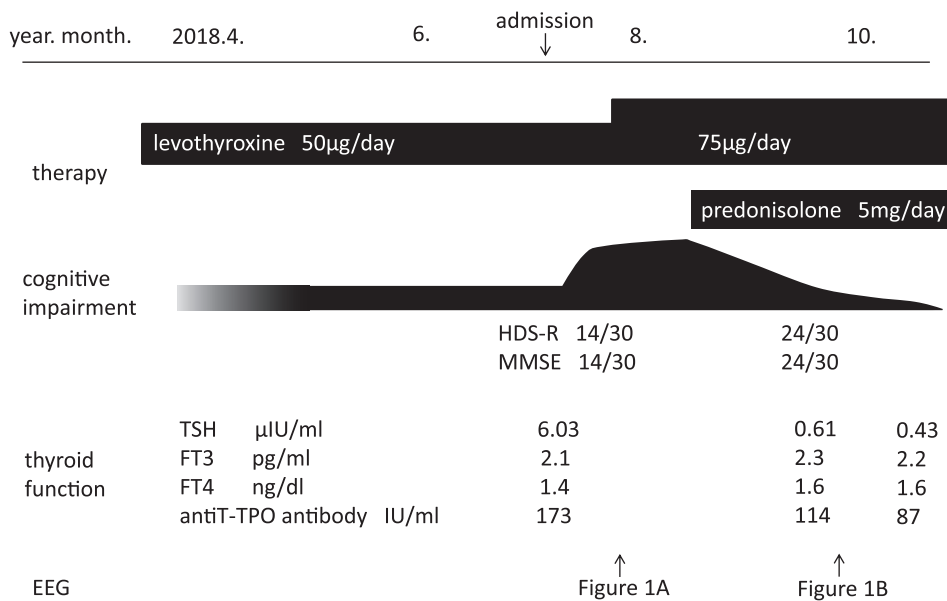


Fig. 2 Clinical course of the patient.

After prednisolone treatment, cognitive impairment and laboratory findings show improvement.

ここで入院約4週間後より、プレドニゾロン1日5mg内服を開始した。また理学療法と作業療法を継続することにより、立位歩行障害、日常生活動作の改善をはかった。

ステロイド内服開始から4週間後に抗TPO抗体が114 IU/ml、7週間後に87 IU/mlまで低下した。これを反映してマイクロゾームテストの数値も6,400倍から1,600倍に低下した。一

方, TSH は正常範囲内に収まり, FT<sub>3</sub> および FT<sub>4</sub> の数値は安定していた (Table 2). 治療開始 5 週間後の脳波では, 徐波は見られず,  $\alpha$  波の出現も良好であった (Fig. 2B). 治療開始 4~6 週間後の高次脳機能検査では, 多くの項目で改善が見られたが, 言語性記憶力低下および構成障害が存続した (Table 1). 治療開始 12 週間後に施行した WAIS-III では VIQ 95, PIQ 86, FIQ 90 と動作性 IQ の改善がめだつた. 群指数では言語理解 104, 知覚統合 91, 作動記憶 88, 処理速度 92 であり, 作動記憶が軽度低下した他は全般的に改善していた. WMS-R ではいずれの項目でも改善が見られたが, 視覚性記憶は 63 と正常下限以下であった (Table 1). 身体運動機能は順調に改善し, 杖を用いての独歩が可能となり, 入院約 3 ヶ月後に自宅退院した. その後は当院外来に通院しているが, 退院約 4 ヶ月後には HDS-R 30/30 まで改善した. なお, ステロイド開始前に採取した血清で N-terminal- $\alpha$ -enolase (NAE) 抗体が陽性であったことが, 退院後に明らかとなった.

### 考 察

本例の特徴をまとめると, 急性の経過で増悪する全般的認知機能低下を認めたこと, 橋本脳症と診断し, 低用量のステロイド内服により高次脳機能障害の全般的な改善を認めたこと, 記憶障害および構成障害が残存したこと, が挙げられる. 本例では脳脊髄液検査および特異的抗神経抗体の検索を施行していないが, その他の点は Shaw ら<sup>3)</sup>, Peschen-Rosin ら<sup>4)</sup>, Graus ら<sup>10)</sup>による橋本脳症の診断基準を満たしていることより, 血清 NAE 抗体陽性と併せて, 本例は橋本脳症と診断される.

橋本脳症の治療では, ステロイドが用いられるが, これまでの報告では, ステロイドパルス治療に続いて, プレドニゾロンで体重 1 kg あたり 1 日 1 ないし 2 mg とするものが多い<sup>7)11)</sup>. 重症例では免疫グロブリン, 免疫抑制剤の併用も行われている. 一方で太田ら<sup>12)</sup>による報告では, プレドニゾロン 1 日 5 mg で改善が得られたとされている. 検索し得た範囲では, 低用量ステロイド治療が奏功した報告は, この 1 例のみであったが, 本例でも脳症が比較的軽度だったこと, 高齢女性であり, 骨粗鬆症や耐糖能異常などの副作用が懸念されたこ

とから, 1 日 5 mg で開始し, 治療効果を得ることができた. 橋本脳症ではステロイドに抵抗性の症例も報告されている<sup>13)</sup>が, 低用量のステロイドにより症状の改善を得られる軽症型の症例が存在する可能性が示唆される. また, 急性脳症型の発症早期ではステロイドに対する反応性が良好, とする指摘<sup>14)</sup>もあり, 本例では診断後速やかに治療開始できたことが症状の改善につながったものと考えられる.

橋本脳症に見られる高次脳機能障害については, Sabbah-Talaszan ら<sup>9)</sup>のレビューがある. 2018 年までに報告された 26 例のうち, 長期記憶障害が 16 例, 視空間認知障害が 13 例, 課題処理速度低下が 13 例, 遂行機能障害が 12 例, 言語機能低下が 5 例, 短期記憶・作業記憶障害が 5 例で, それぞれ見られたとされる (重複を含む). 本例では急性の経過で認知機能障害が進行し, 治療開始前に課題処理速度低下, 遂行機能障害, 短期記憶・作業記憶障害を認め, 治療後も記憶障害, 構成障害が遷延していたが, HDS-R の推移に示されるように, 最終的には言語性記憶を中心とした全般的認知機能に改善が見られた.

治療前後で高次脳機能の評価がなされた橋本脳症成人例は, 検索し得た範囲では 3 例がある (Table 3). 橋本脳症では脳卒中, てんかんに類似した経過をたどる急性型と, 認知症に類似した経過をたどる慢性型の二つのタイプが知られている<sup>8)9)15)</sup>. Galluzzi ら<sup>6)</sup>の症例は約 2 年の経過で認知機能低下が進行した慢性型, Mazzu ら<sup>15)</sup>の症例は約 1 ヶ月, Robles ら<sup>11)</sup>の症例は約 2 ヶ月の経過で精神神経症状の増悪をきたした急性型である. いずれも多領域に及ぶ高次脳機能障害がステロイド治療によって全般に改善しているが, 急性の経過を示した 2 例では, 遂行機能障害, あるいは作業記憶障害が存続しており, 回復が完全ではなかった. 本例も当院入院の 3 ヶ月前より認知機能低下を示唆する症状が見られ, 入院後数日間に急性の経過で精神症状が出現したため, 急性型と考えられる. ステロイド治療により改善が見られ, 記憶障害, 構成障害が遷延したものの, 最終的には日常生活で支障がない程度まで改善した. 橋本脳症にみられる高次脳機能障害の内容は, 治療開始前は全般的な認知機能低下を示すものが多い<sup>8)</sup>とされる. 本例に見られた高次脳機能障害も, 精神症状の存

Table 3 Case reports of adult-onset Hashimoto's encephalopathy neuropsychologically assessed before and after treatment

author (year)	age/sex	clinical type (duration) affected higher brain functions before treatment	outcome
Galluzzi et al (2002)	63y/Male	slowly progressive (over 2 years) memory · executive function · construction · visuospatial · naming	improved
Mazzù et al (2012)	63y/Female	acute (1 months) frontal · memory · construction · general cognition	improved other than executive dysfunction
Robles-C et al (2015)	55y/Female	acute (2 months) visuospatial · language · working memory	improved other than working memory impairment
our case	83y/Female	acute (3 months) frontal · memory · executive · construction · general cognition	improved other than memory impairment and construction disorder

在および脳波所見からは、意識障害あるいは全般的な注意障害を背景としていた可能性もあるが、改善の経過は症例によって異なっていることより、橋本脳症に見られる高次脳機能障害の回復過程は一樣ではないと考えられる。

謝辞：血清 N-terminal- $\alpha$ -enolase 抗体を測定頂いた福井県立大学看護福祉学部、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、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Brain L, Jellinek EH, Ball K. Hashimoto's disease and encephalopathy. *Lancet* 1966;2:512-514.
- 2) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy. Syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-171.
- 3) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers—report of 5 case. *Neurology* 1991;41:228-231.
- 4) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. *Eur Neurol* 1999;41:79-84.
- 5) 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.
- 6) Galluzzi S, Geroldi C, Zanetti O, et al. Hashimoto's encephalopathy in the elderly: relationship to cognitive impairment. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2002;15:175-179.
- 7) Holanda NCP, Lima DD, Cavalcanti TB, et al. Hashimoto's encephalopathy: systemic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2011;23:384-390.
- 8) Wang J, Zhang J, Xu L, et al. Cognitive impairments in Hashimoto's encephalopathy: a case-control study. *PLoS One* 2013;8:e55758.
- 9) Sabbah-Talasz L, Piryatinsky I. Neuropsychological impairment in Hashimoto's encephalopathy: a case report and literature review. *Appl Neuropsychol Adult* 2018;25:572-580.
- 10) Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- 11) Robles-Cedeño R, Gich J, Genís Batlle D, et al. Rapidly progressive dementia with false-positive PCR *Tropheryma whipplei* in CSE. A case of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2015;355:213-215.
- 12) 太田敬之, 山岡博之, 古川安志ら. 橋本脳症の1例. *日内会誌* 2009;98:1375-1377.
- 13) 松尾欣哉, 古賀道明, 本田真也ら. シクロホスファミドパルス療法が奏功した橋本脳症の69歳男性例. *臨床神経* 2018;58:390-394.
- 14) 米田 誠. 橋本脳症の臨床スペクトラムと病態. *神経治療* 2016;33:27-31.
- 15) Mazzù I, Mosti S, Caltagirone C, et al. Hashimoto's encephalopathy: neuropsychological findings. *Neurol Sci* 2012;33:653-656.

## Abstract

### A case of Hashimoto's encephalopathy showing improvement in higher brain functions after a low-dose steroid therapy

Kenji Ishihara, M.D.<sup>1)</sup>, Yurino Naitoh, S.T.<sup>2)</sup>, Yasuhito Fukui, C.P.<sup>3)</sup> and Toshiomi Asahi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Asahi Hospital of Neurology and Rehabilitation

<sup>2)</sup>Department of Rehabilitation, Asahi Hospital of Neurology and Rehabilitation

<sup>3)</sup>Department of Clinical Psychology, Asahi Hospital of Neurology and Rehabilitation

Here, we describe a case involving an 83-year-old woman who was admitted to our hospital for rehabilitation after pseudogout treatment. She had temporal and spatial disorientation. Neuropsychological assessment revealed frontal dysfunction, memory impairment, and executive dysfunction, in addition to general cognitive impairment. Subsequent laboratory examination revealed euthyroid status and elevated titers of anti-thyroid autoantibodies. MRI of the brain revealed no abnormal finding. However, electroencephalography revealed diffuse slowness. We diagnosed Hashimoto's encephalopathy on the basis of the clinical symptoms and laboratory findings. Administration of low-dose prednisolone (5 mg/day) alleviated general cognitive impairment and the laboratory findings; however, memory impairment and construction disorder remained. Previous studies suggest that the characteristics and clinical course of higher brain-function disorder associated with Hashimoto's encephalopathy vary on an individual basis, wherein some patients may respond well to low-dose steroid therapy. Here, we also encountered such a case, that showed good response to a low-dose steroid therapy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:570-574)

**Key words:** Hashimoto's encephalopathy, steroid, higher brain-function disorder