

症例報告

複数の免疫療法にも関わらず再燃を反復し橋本脳症が疑われた1例

原田しずか^{1)2)*} 稲富雄一郎²⁾ 中島 誠¹⁾ 米原 敏郎²⁾

要旨：甲状腺機能低下症の既往がある初発時51歳、男性。全身倦怠、頭痛の数日後に急激に昏睡となった。入院時JCS III-200で局在症候は認めなかった。血清抗サイログロブリン抗体 >4,000 IU/ml、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 265 IU/mlであった。抗神経抗体検索は不十分であったが抗甲状腺抗体陽性により橋本脳症を疑った。ステロイドパルス療法により軽快したが、プレドニゾン漸減中に計7回再燃した。各再燃時とも髄液所見、頭部MRIでは異常なし。血漿交換、アザチオプリンを追加し発症2年で急性症候再燃は収束したが、注意、記憶障害は残存した。橋本脳症では再燃を繰り返す事があり、経過観察が必要である。

(臨床神経 2020;60:200-205)

Key words：橋本脳症、抗サイログロブリン抗体、ステロイド、血漿交換療法、アザチオプリン

はじめに

橋本脳症は慢性甲状腺炎（橋本病）に関連し、かつ甲状腺機能異常によらない自己免疫性脳症の一つである。その臨床像は意識障害、精神症候、けいれんなどから構成され、急性から慢性の多彩な病型が存在する¹⁾。

橋本脳症の治療については、1991年にShawらのステロイド奏効例の報告²⁾以来、例外症例の報告³⁾はあるものの、ステロイド反応性が良好であると認知されてきた¹⁾。しかし本疾患には再燃例があることも同時に知られており、再燃率は成人で15~46%と報告されている^{4)~9)}。ただし再燃例の特徴については、初回発作時の重度意識障害が指摘されている⁹⁾程度で、十分解明されていない。

今回我々は約2年間に初発時以後7回の再燃を来し、ステロイドに加えて、免疫抑制剤、血漿交換療法を実施した橋本脳症が疑われる1例を経験した。再燃抑制が困難であった例は臨床上重要であると考え報告する。

症 例

患者：初回発症時51歳、男性

主訴：意識障害

既往歴：47歳時に甲状腺機能低下症に対する治療が開始されたが、48歳時から自己中断していた。

生活歴：教育歴12年。幼少期より算数などの学業成績は悪かったが、自動車免許は取得しており、家業の農業を含め

た日常生活は自立していた。

嗜好歴：機会飲酒程度。喫煙歴はなし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2017年5月某日（第1病日）日中より、浮動性めまい、全身倦怠に気付いた。第10病日に近医を受診し、free T3 2.22 pg/ml、free T4 0.37 ng/mlであり甲状腺機能低下症の診断でレボチロキシン 150 µg/日が開始されたが、症状は進行性に増悪した。第11病日には呼びかけへの反応が鈍くなり、第12病日の朝に介助で前医を再度受診した。外来でさらに意識状態が悪化し昏睡に至り、当院に搬送された。

初回入院時一般身体所見（昏睡5時間後）：血圧120/76 mmHg、脈拍78回/分、整、体温37.1°C、巨舌なし、顔面、体幹および四肢に皮膚乾燥や浮腫なし、その他胸腹部、皮膚、筋骨格系に異常なし。

神経学的所見：JCS III-200、瞳孔正円同大、対光反射迅速、眼球偏倚なし、項部硬直なし。運動系では痛み刺激で四肢の動きは見られなかったが、他動的に挙上させると一瞬保持しゆっくり下垂した。不随意運動なし、Babinski徴候なし。

検査所見：血液検査では、抗サイログロブリン抗体 >4,000 (基準値 <28) IU/ml、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 265 (同 <16) IU/ml、その他の一般血液検査では明らかな異常は認めなかった。抗NAE (NH₂-terminal of α-enolase)抗体、抗NMDAR (N-methyl-D-aspartate receptor)抗体、抗VGKC (voltage-gated potassium channel)複合体抗体は陰性であった。

髄液検査では初圧120 mmH₂O、細胞数1/mm³、蛋白31 mg/dl、糖58 mg/dlであった。オリゴクローナルバンドは陰性、IgG

*Corresponding author: 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学分野 [〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1]

¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部脳神経内科学分野²⁾ 済生会熊本病院脳神経内科

(Received August 28, 2019; Accepted December 11, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-001361

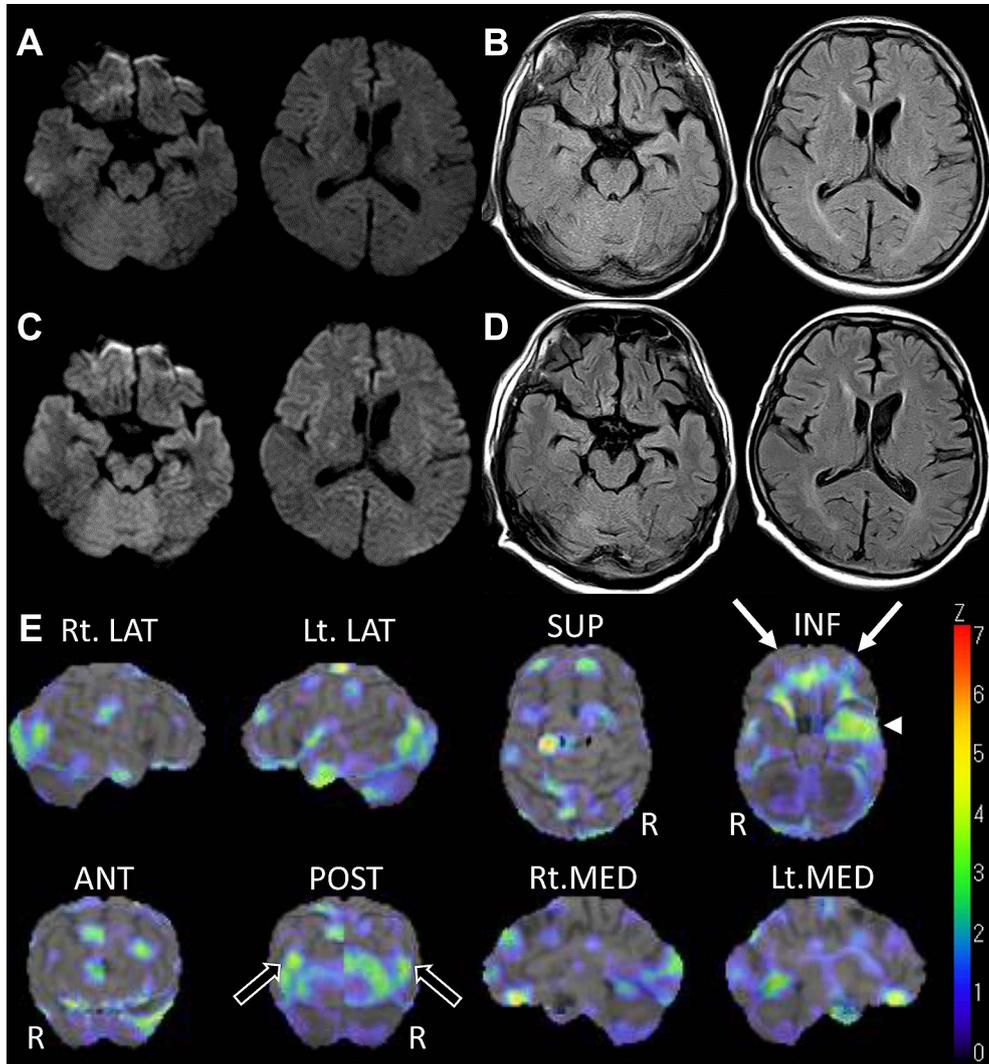


Fig. 1 Neuroradiological findings.

A, B: MRI at initial attack disclosing no abnormal findings on diffusion weighted images (A) and fluid attenuated inversion recovery images (B). C, D: MRI, including the frontal, temporal and occipital lobes, at first relapse disclosing no abnormal findings on diffusion weighted images (C) and fluid attenuated inversion recovery images (D). E: Three-dimensional stereotactic surface projection of SPECT at first relapse disclosing low uptake lesions spreading to the left temporal lobe (arrow head), bilateral frontal lobes (arrows), and bilateral occipital lobes (open arrows).

index 0.51, 単純ヘルペスウイルス DNA は陰性であった。

入院時の頭部単純 MRI (Fig. 1A, B), 造影 MRI ともに異常を認めなかった。脳血流 SPECT では左側頭葉に集積低下を認めた。脳波では基礎律動で全般性に低振幅徐波を高頻度に認めた。

臨床経過 (Fig. 2): ウイルス性脳炎を念頭にデキサメタゾン 39.6 mg/日, アシクロビル 1,500 mg/日を開始したところ, 翌朝にはほぼ覚醒していた。デキサメタゾン終了後は, 橋本脳症が疑われプレドニゾン 50 mg/日の内服投与を開始し, 緩徐に漸減した。意識障害の再燃はなかったが, 第 13~27 病日に実施した前頭葉機能バッテリー, Trail Making Test, および標準注意試験の成績は, 同年代平均と比較し低下していた。しかし回復期病院に転院後, 自宅退院し, 農作業や自家用車

運転も可能であった。

プレドニゾンを 7 mg/日まで漸減していた発症 28 週 (第 1 回再燃時), 数時間の経過で昏睡に至り当院に搬送された。ステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾン 1,000 mg/日 (以後の再燃時も同用量) を開始したところ, 意識レベルは翌日には速やかに改善した。MRI (Fig. 1C, D) では異常を認めず, 第 1 回再燃 12 日後の脳血流 SPECT では左側頭葉下面, 両側前頭葉下面, および両側後頭葉外側部に集積低下を認めた (Fig. 1E)。プレドニゾンを漸減中に再燃したことや, ステロイド糖尿病が認められたことから, アザチオプリン 50 mg/日を追加したが, 肝機能障害のため 25 mg/日に減量した。

発症 47, 51 週目 (第 2, 3 回再燃時) には同様の意識障害

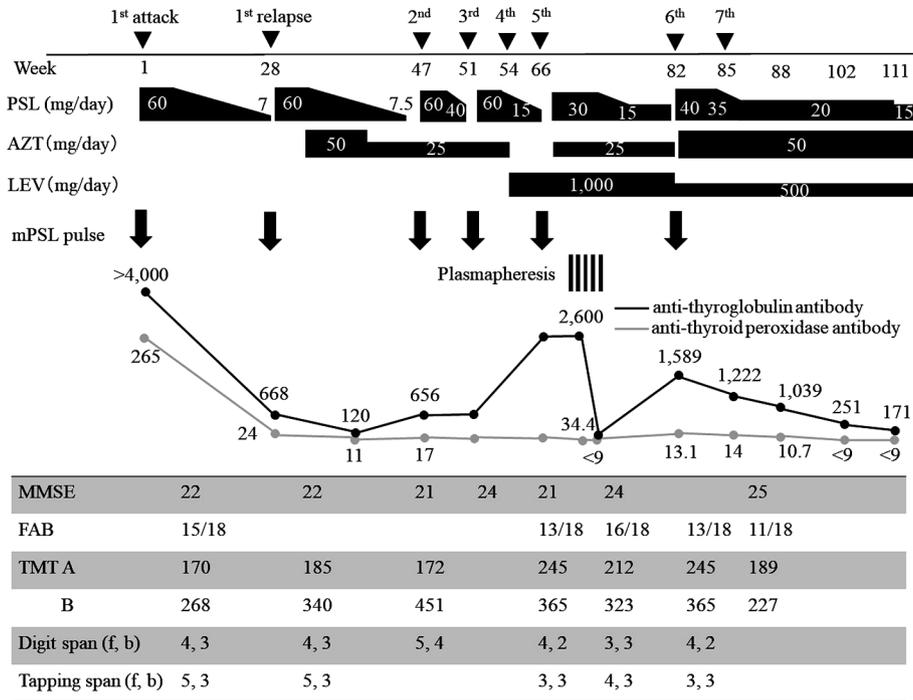


Fig. 2 Clinical course.

On admission after the 1st attack, serum anti-thyroglobulin (black line in graph) and anti-peroxidase (gray line) antibodies were markedly elevated. Though methylprednisolone pulse therapy (mPSL) was effective, every time the dose of oral prednisolone (PSL) was reduced, relapse attacks similar to the first episode occurred, a total of seven times. Plasmapheresis and azathioprine (AZT) were added, until two years after onset, when further acute neurological attacks no longer occurred, but attention and memory impairments persisted. Relapse in Hashimoto encephalopathy is not rare; careful, long-term follow-up is needed. LEV, levetiracetam; MMSE, mini-mental state examination; FAB, frontal assessment battery; TMT, trail making test; f, forward; b, backward.

を来し、ステロイドパルス療法が奏効するも、プレドニゾロンを漸減中に再燃する事を繰り返した。また、発症 54 週 (第 4 回再燃時) に他院入院中に JCS III-200 の意識障害と眼球左共同偏倚を認めた。Arm drop test で顔を避ける上肢落下も確認された。ステロイドパルス療法を行わず症状は一旦改善した。てんかん疑いでレベチラセタム 1,000 mg/日を開始した。

発症 66 週 (第 5 回再燃時) にはステロイドパルス療法後に意識障害は改善したものの、抗サイログロブリン抗体は 2,600 IU/ml まで上昇していた。追加の治療が必要と判断し、計 5 回の血漿交換療法を実施した結果、抗サイログロブリン抗体は 34.4 IU/ml まで低下した。アザチオプリン 25 mg/日、プレドニゾロンは 15 mg/日で維持していたところ、発症 82, 85 週 (第 6, 7 回再燃時) に意識障害を来した。両再燃時とも arm drop test は顔を避けて落下した。発症 82 週 (第 6 回再燃時) にはステロイドパルス療法が奏効したが、発症 85 週 (第 7 回再燃時) にはステロイドパルス療法を行うことなく、意識障害は翌日までには改善した。以上の再燃時に実施した髄液、脳波、MRI はすべて異常なかった。プレドニゾロンは 15 mg/日まで減量、アザチオプリンは 50 mg/日とし、第 7 回再燃を最後に、以後発症 115 週 (2 年 2 か月) 現在まで再燃はなく経過している。依然、前頭葉機能、記憶、注意障害評

価、および抗サイログロブリン抗体に異常値を認める (Fig. 2) が、農作業を含めた日常生活は可能であった。

考 察

本例では意欲低下、全身倦怠感の後、数時間から数日で昏睡にいたる一過性急性神経症候で発症し、同様の再燃を、2 年間で計 7 回繰り返した。ステロイドパルス療法により急性神経症候は毎回速やかに改善したが、プレドニゾロン漸減時に再燃を繰り返し、アザチオプリンの投与や血漿交換療法を追加した後に再燃は収束した。また注意、記憶障害が併発し、寛解期にも持続していた。

本例では初発時に抗サイログロブリン抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体が強陽性であった。一方で抗 NAE 抗体は陰性であった。橋本脳症は 1991 年に Shaw らによりはじめて提唱され、その診断基準は、①精神神経症状、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、とされた²⁾。しかし、2016 年に Graus らにより提唱された新たな診断基準では、①てんかん、ミオクロヌス、幻覚や脳卒中様のエピソード、②潜在性もしくは軽度の甲状腺疾患、③頭部 MRI は正常もしくは非特異的变化、④血清抗甲状腺抗体が陽性、⑤既知の抗神経抗体が陰性である、とされた¹⁰⁾。Graus らの

Table 1 Clinical characteristics of adult patients with relapsing Hashimoto encephalopathy*.

Age, sex	Symptoms at initial attack	Treatment at onset	Number of relapses	Treatment after 1st relapse	Outcomes	Cause of relapse	Follow-up period	References
57, F	C	Improved spontaneously	4	mPSL, PSL, AZT	Completely recovered	Not described	2Y	2
18, F	GTCS	PSL, T, AD	Multiple	Chlorpromazine	Recovered	Not described	8Y	2
58, F	Stroke-like episodes	Aspirin	Multiple	PSL	Recovered	Not described	1Y	2
56, F	C, S	DX, ACV, AD	1	DX, PSL, T, AD	Completely recovered	Not described	Not described	2
47, F	C, G, I	Propranolol, carbimazole	2	mPSL, PSL, Increasing steroid dose	Completely recovered	PSL tapering	2Y	12
28, F	C, S	Improved spontaneously	4	mPSL, PSL, AD, permanent progestin treatment	Completely recovered	Menstrual cycle PSL taper	36M	13
47, M	S, C	AD	4	mPSL, PSL, AZT, PA, IVIG (No effect)	Recovered but he was dead after discharged	Rising antibody titers	6M	14
63, F	CI, A, H	ACV	2	ACV, antibiotics, AD, mannitol, mPSL, PSL	Completely recovered	Not described	6Y	15
29, F	H, C, P	ACV, antibiotics	Multiple	DX, IVIG	Completely recovered	Sudden withdraw of oral steroids or chest infection	17Y	16
41, M	GCSE	Diazepam, phenobarbital	3	DZ, PB, AG, T, mPSL, PSL	Completely recovered	Not described	21M	17
54, M	C	Improved spontaneously	6	Improved spontaneously, mPSL, PSL, methotrexate	Minimal residual forgetfulness and occasional irritability persisted	Not described	27M	18
79, F	CI, P, I, S	AD	2	mPSL, PSL, CPA, Mycophenolate mofetil	Completely recovered	PSL tapering	Unknown (≥1Y)	18
49, F	CI, P, D, G	PSL, AD	1	mPSL, PSL, T	Mild numbness on the right side persisted	Not described	3M	19
56, F	Limb weakness	mPSL	3	AZT	Completely recovered	Not described	3Y	20
51, F	S, C	AD, mPSL, PSL	1	mPSL	Completely recovered	Not described	3Y	21
69, M	CI, P, D, G	mPSL, PSL	1	T (Improved spontaneously)	Completely recovered	Not described	7M	22
26, F	GCSE	AG	5	AG, mPSL, PSL, CPA, PA, AD	Higher brain dysfunction persisted	PSL tapering	7Y	23
52, M	C	DX, ACV, PSL	7	mPSL, PSL, AZT, PA	Higher brain dysfunction persisted	PSL tapering	2Y	Our case

GTCS, Generalized tonic-clonic seizure; GCSE, Generalized convulsive status epilepticus; C, consciousness disturbance; S, seizures; CI, cognitive impairment; P, psychiatric symptoms; I, involuntary movements; A, ataxia; G, gait disturbance; D, dysarthria; H, headache; mPSL, methylprednisolone; PSL, prednisolone; DX, dexamethasone; IVIG, intravenous administration of immunoglobulin G; ACV, acyclovir; AD, antiepileptic drugs; AG, Anesthetic agents; AZT, azathioprine; CPA, cyclophosphamide; PA, plasmapheresis; T, thyroxine; M, months; Y, years.

*Patients who did not fulfill the diagnostic criteria for Hashimoto encephalopathy (Graus criteria 2016 Lancet Neurology) are included.

診断基準には、ステロイド反応性は含まれておらず、既知の抗細胞表面抗原抗体や古典的な傍腫瘍性神経抗体が血清、髄液のいずれからも検出されないことが必須項目に明記されている点が重要となる¹¹⁾。このように、抗神経抗体陽性脳炎や脳症を否定して初めて橋本脳症と診断すべきであると提唱されている。本例ではShawらの橋本脳症の基準は満たしていると考えられた。一方で、Grausの診断基準項目⑤の抗神経抗体の検索については、抗NMDAR抗体、抗VGKC複合体抗体陰性に留まり、同基準では橋本脳症と診断確定するには不十分である。

しかし本例のように、橋本脳症が疑われ、治療に反応し頻回に再燃する自己免疫性脳症の一群が存在すると考えられた。

本例では全身倦怠や頭痛の後に意識障害を来す急性神経症候と、持続性の注意、記憶障害という経過の異なる病態が併存した。この両者の病態機序について検討する。まず、意識障害を主体とする急性神経症候はステロイド漸減中に再燃を繰り返した。自己免疫性脳症の原因として、細胞膜表面抗原に結合した自己抗体が、可逆性にシナプス機能を障害する機

序と、細胞内抗原を標的とし、T細胞を介して細胞障害を来す機序がある²⁴⁾。免疫療法が非常に奏功していることから、何らかの液性因子による機能異常が本症例の病態として想定される。それに加え、自然軽快する意識障害や arm drop test 陽性時もあり、身体表現性障害の合併の可能性も否定できない。しかし、身体表現性障害が疑われる症候が、高畑ら²⁵⁾の指摘する自己免疫性脳症で認められる筋力-運動機能の不一致に関連する病態の可能性があり、病態の特定は容易ではない。

また、本症例では持続性の前頭葉機能、注意、記憶障害も認められ、治療にも関わらず増悪し固定化した。高次脳機能障害の増悪と併行して SPECT 上の低集積変化は、当初左側頭葉のみであったが、両側前頭葉、後頭葉に波及した。牧ら¹⁷⁾も 17 例の橋本脳症の検討で MRI 異常のなかった 6 症例に SPECT で小脳などに臨床症候と合致する集積低下を認めたとしている²⁶⁾。本症例での持続性の高次脳機能障害は、持続性の機能障害性機序の関与の可能性が推測された。しかし症候が改善した場合にこの低集積病変も消退するのかなど、病理学的意義を確定するまでの臨床知見には依然乏しく、今後の症例の集積が待たれる。

本例では頻回に再燃を繰り返し、再燃予防治療に難渋した。Table 1 には再燃時治療について詳細な記載がある報告例を提示した^{2)12)~23)}。再燃はステロイド漸減、中止時に起こるとされる⁷⁾。再燃時に免疫抑制剤の追加が有効であり¹⁸⁾²⁰⁾、ステロイド漸減時に予防的に免疫抑制剤（本邦では保険適用外）追加することが提唱されている¹⁾。この他に血漿交換療法¹⁴⁾²³⁾や免疫グロブリン静注療法³⁾なども試みられている。血漿交換療法後に高次脳機能障害の改善を認め、ステロイド治療よりも長期間、認知機能の維持が可能であった症例も報告されている²⁷⁾が、本症例での血漿交換療法の高次脳機能障害に対する効果は限定的であった。

結 語

本例は橋本脳症が疑われる自己免疫性脳症の 1 例と考えられた。本例のように再燃し、複数の免疫治療が必要となる例が少なからず存在する。再燃に注意し長期的な経過観察が必要である。

本症例の要旨は第 223 回日本神経学会九州地方会で発表した。

謝辞：抗 NH₂-terminal of α -enolase 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, 松永晶子. 橋本脳症. 日内会誌 2017;106:1550-1554.
- 2) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroidresponsive disorder associated with high anti-

- thyroid antibody titers—report of 5 cases. *Neurology* 1991;41:228-233.
- 3) 徳田直輝, 今井啓輔, 笠井高士ら. 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. *臨床神経* 2015;55:737-742.
- 4) Kothbauer-Margreiter I, Sturzenegger M, Komor J, et al. Encephalopathy associated with Hashimoto thyroiditis: diagnosis and treatment. *J Neurol* 1996;243:585-593.
- 5) Castillo P, Woodruff B, Caselli R, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis. *Arch Neurol* 2006;63:197-202.
- 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) de Holanda NC, de Lima DD, Cavalcanti TB, et al. Hashimoto's encephalopathy: systematic review of the literature and an additional case. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2011;23:384-390.
- 8) Olmez I, Moses H, Sriram S, et al. Diagnostic and therapeutic aspects of Hashimoto's encephalopathy. *J Neurol Sci* 2013;331:67-71.
- 9) Laurent C, Capron J, Quillerou B, et al. Steroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis (SREAT): characteristics, treatment and outcome in 251 cases from the literature. *Autoimmun Rev* 2016;15:1129-1133.
- 10) Graus F, Titulaer JM, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol* 2016;15:391-404.
- 11) 飯塚高浩. 自己免疫性脳炎およびその類縁疾患における最近の進歩. *臨床神経* 2019;59:491-501.
- 12) Canton A, De Fabregas O, Tintore M, et al. Encephalopathy associated to autoimmune thyroid disease: A more appropriate term for an underestimated condition? *J Neurol Sci* 2000;176:65-69.
- 13) Sellal F, Berton C, Andriantseho M, et al. Hashimoto's encephalopathy: exacerbations associated with menstrual cycle. *Neurology* 2002;59:1633-1635.
- 14) Boers PM, Colebatch JG. Hashimoto's encephalopathy responding to plasmapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:132.
- 15) Chong JY, Rowland LP, Utiger RD. Hashimoto encephalopathy: syndrome or myth? *Arch Neurol* 2003;60:164-171.
- 16) Jacob S, Rajabally YA. Hashimoto's encephalopathy: steroid resistance and response to intravenous immunoglobulins. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:455-456.
- 17) Ferlazzo E, Raffaele M, Mazzu I, et al. Recurrent status epilepticus as the main feature of Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2006;8:328-330.
- 18) Marshall GA, Doyle JJ. Longterm treatment of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006;18:14-20.
- 19) Chung YJ, Park KY, Ahn J, et al. Steroid-responsive recurrent encephalopathy associated with subacute thyroiditis. *J Clin Neurol* 2008;4:167-170.
- 20) 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.
- 21) Monti G, Pugnaghi M, Ariatti A, et al. Non-convulsive status

- epilepticus of frontal origin as the first manifestation of Hashimoto's encephalopathy. *Epileptic Disord* 2011;13:253-258.
- 22) Li L, Zheng FP, Wang G, et al. Recurrent Hashimoto's Encephalopathy, showing spontaneous remission: A case report. *Intern Med* 2011;50:1309-1312.
- 23) Visée H, Mabiglia C, Vanderaspolden V, et al. Recurrent status epilepticus associated with Hashimoto's encephalopathy. *Epilepsy Behav* 2013;1:113-117.
- 24) Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-851.
- 25) 高畑克徳, 高嶋 博. 自己免疫性脳症を見きわめるための新しい神経診察の提案—身体表現性障害との鑑別—. *神経治療* 2016;33:9-18.
- 26) 牧 美充, 高嶋 博. 自己免疫性脳症のスペクトラムとびまん性脳障害の神経症候学. *Brain Nerve* 2017;69:1131-1141.
- 27) Hussain NS, Rumbaugh J, Kerr D, et al. Effects of prednisone and plasma exchange on cognitive impairment in Hashimoto encephalopathy. *Neurology* 2005;64:165-166.

Abstract

A suspected case of Hashimoto encephalopathy with frequent relapses despite multiple courses of immunotherapy

Shizuka Harada, M.D.¹⁾²⁾, Yuichiro Inatomi, M.D.²⁾, Makoto Nakajima, M.D.¹⁾ and Toshiro Yonehara, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University

²⁾Department of Neurology, Saiseikai Kumamoto Hospital

A 51-year-old man with a past history of hypothyroidism suddenly became comatose after a few days of general malaise and headache. On admission to our hospital, his consciousness level was Japan Coma Scale III-200, but no focal neurological deficits were evident. Serum anti-thyroglobulin antibody was >4,000 IU/ml and anti-thyroid peroxidase antibody was 265 IU/ml. Well characterized neuronal antibodies were not fully examined in this case, but based on high titers of serum thyroid antibodies, methylprednisolone pulse therapy was started under diagnosis of suspected Hashimoto encephalopathy. Although methylprednisolone pulse therapy was effective, every time the dose of oral prednisolone was reduced, relapse attacks similar to the first episode occurred, a total of seven times. At each relapse, cerebrospinal fluid findings and MRI findings were normal. Plasmapheresis and azathioprine were added, until two years after onset, when further acute neurological attacks no longer occurred, but attention and memory impairments persisted. Relapse in Hashimoto encephalopathy is not rare; careful, long-term follow-up is needed.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:200-205)

Key words: Hashimoto encephalopathy, anti-thyroglobulin antibody, steroid, plasmapheresis, azathioprine