

症例報告

精神症状で発症し、頭部MRIにてびまん性深部白質病変を呈した橋本脳症の1例

高橋 なおみ^{1)*}, 鹿間 幸弘¹⁾, 川原 光瑠²⁾, 岡部 裕真¹⁾, 栗村 正之¹⁾, 太田 康之²⁾

1) 公立置賜総合病院神経内科

2) 山形大学大学院医学系研究科内科学第三講座神経学分野

要旨：症例は51歳男性。X-1月、急性の意識障害と精神症状で発症し、X月当院精神科に入院した。頭部MRIでびまん性白質病変を認め当科に紹介された。¹²³I-IMP-SPECTでは前頭葉中心に広範な脳血流低下を認めた。抗Tg抗体、抗TPO抗体、抗NAE抗体が陽性であり橋本脳症と診断した。ステロイドパルス療法、ステロイド後療法、免疫グロブリン大量静注療法に反応し、症状、画像所見の改善を認めた。橋本脳症では急性の意識障害や精神症状で発症した場合、辺縁系脳炎類似のMRI所見を呈することが多いとされるが、本例はびまん性白質病変を呈し鑑別診断を考える上で臨床的に重要と思われた。

Key words : 橋本脳症、急性脳症型、びまん性深部白質病変、抗NAE抗体、精神症状

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症である¹⁾。甲状腺機能は軽度低下か正常に保たれていることが多い、抗甲状腺抗体を有し免疫治療が著効する。しかし神経症状が多彩であるため、ときに診断が困難なことが指摘されている^{1,2)}。また、抗N末端α-エノラーゼ抗体（抗NAE抗体）の特異度は90%と高い¹⁾が、結果が出るのにかなり時間を要し、この点も早期診断を困難にする。一方、橋本脳症の臨床病型と頭部MRI所見の特徴にはある程度の関連性が知られており¹⁾、早期診断の上でもその知見の重要性は高い。急性脳症型では両側側頭葉内側のfluid-attenuated inversion recovery(FLAIR)画像高信号を示し、慢性精神病型では深部白質のびまん性FLAIR高信号を認めるとしている^{3,4)}。本例は臨床的には急性脳症型であるにもかかわらず、頭部MRIではびまん性深部白質病変を呈したことが特徴的で、興味深い症例と考え報告する。

症 例

患者：51歳、男性

主訴：意識障害

既往歴：41歳時、不眠、抑うつ状態で近医精神科に通院し、ミルタザピン、プロチゾラム、フルニトラゼパム、エチゾラムの処方を受けたが、症状は軽快したので1年間通院したのみであった。その後は精神症状を認めなかった。

生活歴：33歳で離婚したが、自立して独りで生活しており、仕事上も責任のある役職についていた。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：発症2か月前、母親が大腸癌の手術を受けた際は、

キーパーソンの役割を務め、特に言動に異常は認められなかつた。20XX年X-1月上旬以降、母親との連絡が途絶えがちになった。X-1月中旬に自転車を運転中に転倒し、その後に泥まみれになった状態のまま他人の家に上がり込み不法侵入で逮捕された。しかし言動にまとまりがなく、Z病院精神科に措置入院となった。入院当初は会話がまとまらず、応答はするがしばしば的外れな言動がみられた。X-1月下旬に嘔吐し、以後開眼しても会話ができず活動性が低下したため、X月Y日に当院精神科に転院した。頭部MRIで両側大脳にびまん性白質病変を認めたため、神経内科に転科となった。

現症：身長168cm、体重42kg、BMI15、開眼、無言昏睡状態、GCS10(E4V1M5)であった。瞳孔4mm/4mm、対光反射は両側迅速、右上肢屈曲硬直を認め、振戦は認めなかった。下顎反射と口尖らし反射は陽性で、四肢腱反射は軽度亢進していた。その他の病的反射は認めなかった。明らかな筋力低下はなかった。頸部硬直とケルニッヒ徵候は陽性であった。

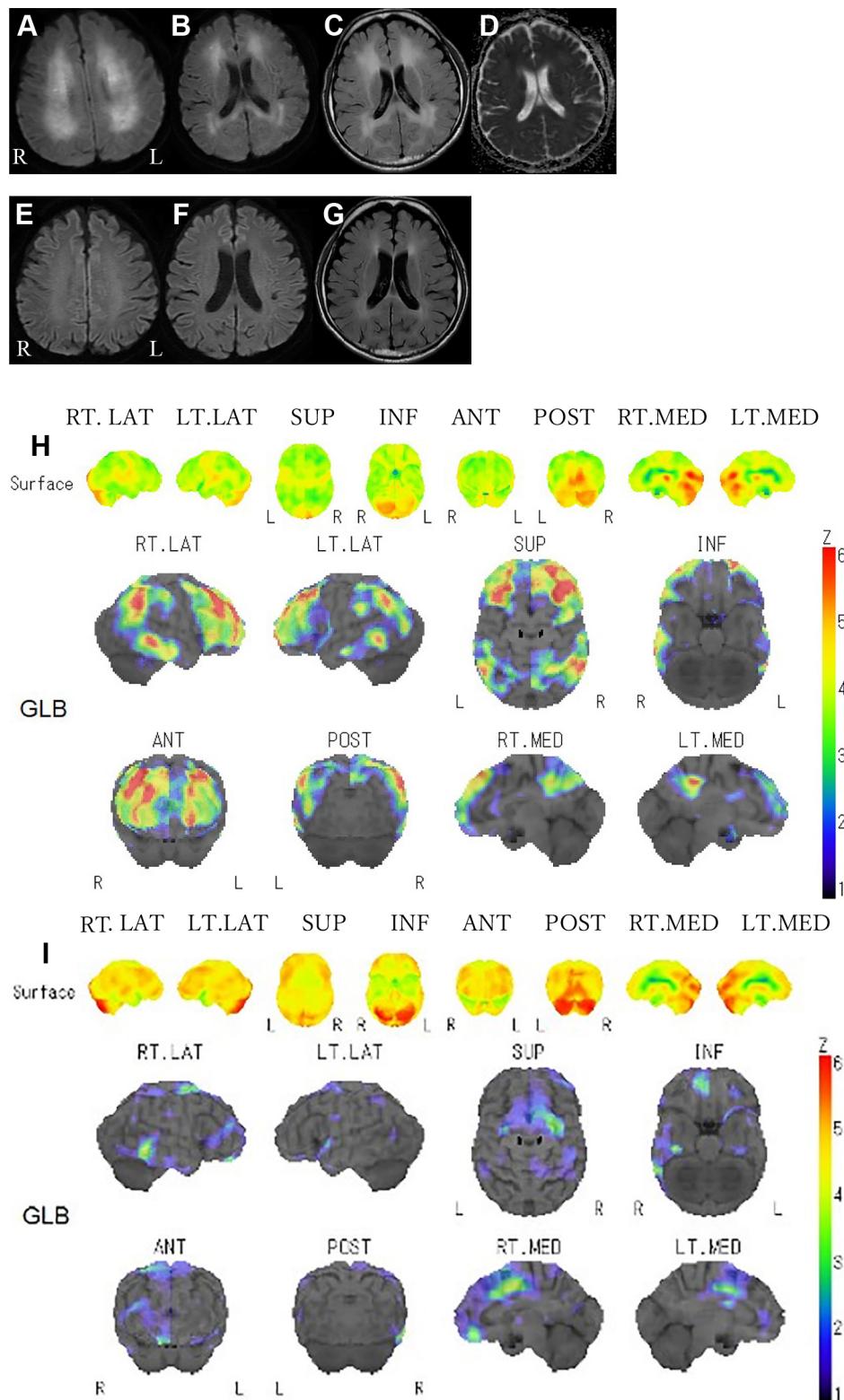
検査所見：血液生化学、凝固系には異常なかった。腫瘍マーカーはNSEが13.4ng/ml(正常値12.0)と軽度上昇を認め、抗核抗体、抗dsDNA抗体、抗SS-A,B抗体は上昇を認めず、傍腫瘍性神経症候群関連抗体ではZic4が±の他は、抗AMPH抗体、抗CV2抗体、抗PNMA2抗体、抗Ri抗体、抗Yo抗体、抗Recoverin抗体、抗SOX1抗体、抗titin抗体、抗GAD65抗体、抗Tr(DNER)抗体、抗Hu抗体で陰性であった。αガラクトシダーゼ、極長鎖脂肪酸、アリルスルファターゼAは正常範囲であった。抗MOG抗体(CBA法)は陰性であった。抗糖脂質抗体(GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1b, GQ1b, Gal-C, GT1aに対するIgM型抗体・IgG型抗体)はいずれも陰性であった。TSH 0.763 μIU/ml(正常値0.35~4.94)、FT3 2.24 pg/ml(正

(Received July 13, 2023; Accepted December 2, 2023; Published online in J-STAGE on February 22, 2024)

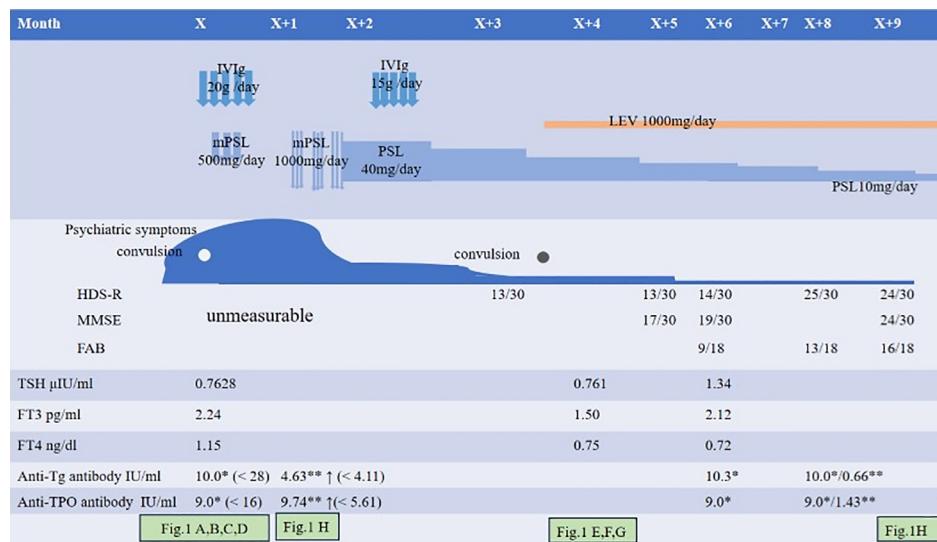
This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneurol.

©2024 Japanese Society of Neurology



**Fig. 1** Neuroradiological findings.

A, B, C, D: Brain MRI on admission revealed diffuse high signal in the bilateral cerebral deep white matter on diffusion-weighted images (DWI) (A, B) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images (C). Apparent diffusion coefficient (ADC) map (D) showed iso-signal in the same areas. E, F, G: Brain MRI four months after immunotherapy showed that the high signal almost disappeared in the cerebral white matter on all images (E, F, G). H, I: ^{123}I -IMP-SPECT before immunotherapy demonstrated hypoperfusion in bilateral frontal, parietal, and mid-temporal lobes (H), which improved eight months after immunotherapy (I). A, B: Diffusion-weighted images (3 T TR 6,000/TE 72). C: Fluid-attenuated inversion recovery images (3 T TR 12,000/TE 140). D: Apparent diffusion coefficient map (3 T TR 6,000/TE 72). E, F: Diffusion-weighted images (3 T TR 6,000/TE 75). G: Fluid-attenuated inversion recovery images (3 T TR 12,000/TE 140).

**Fig. 2** Clinical course.

The patient responded to the immunotherapy, showing improvement in psychiatric symptoms. It was only once that antithyroid antibodies were positive. IVIg: intravenous immunoglobulin, LEV: levetiracetam, mPSL: methylprednisolone, PSL: prednisolone, HDS-R: Hasegawa dementia rating scale-revised, MMSE: mini-mental state examination, FAB: frontal assessment battery.

Anti-Tg antibody, anti-TPO antibody.

*: measured using ECLIA(electrochemiluminescence immunoassay), **: CLIA (chemiluminescent immunoassay).

常値 1.68～3.67), FT4 1.15 ng/dl (正常値 0.70～1.48) と正常, 抗 Tg 抗体 10.0 IU/ml (正常値 28.0 未満), 抗 TPO 抗体 9.0 IU/ml (正常値 16 未満) (いずれも ECLIA 法) であり正常であった。脳脊髄液では細胞数 1/μl, 蛋白 49 mg/dl, 糖, Cl⁻ は正常で抗 N-メチル-D-アスパラギン酸 (NMDA) 受容体抗体は陰性だった。脳波では 2～3 Hz, 20～30 μV の全般性低振幅徐波を認めた。頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion-weighted images, 以下 DWI と略記) (Fig. 1A, B), T₂ 強調画像, FLAIR (Fig. 1C) で両側大脳深部白質や脳梁膨大部にびまん性の淡い高信号域を認め, 同部位は ADC map (Fig. 1D) で等信号を示した。

経過 (Fig. 2) : 自己免疫性脳症などの何らかの急性脳症を疑い X 月 Y+15 日よりステロイドパルス療法としてメチルプレドニゾロン (以下 mPSL) 500 mg/日を 3 日間, 免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin, 以下 IVIg と略記) 20 g/日を 5 日間施行した。意識状態は目線が合うようになったが発語はなく, 頗著な改善はなかった。頭部 MRI でも白質病変は不变であり, X+1 月中旬に山形大学脳神経内科に転院した。血液検査では抗 Tg 抗体 4.63 IU/ml (正常値 4.11 未満), 抗 TPO 抗体 9.74 IU/ml (正常値 5.61 未満) (いずれも CLIA 法) と陽性を認めた。脳波は全般性低振幅徐波と不变, 脳血流 SPECT (¹²³I-IMP) (以下 SPECT) では両側前頭葉外側・頂頭葉・側頭葉中部に血流低下を認めた (Fig. 1H)。Shaw ら⁵⁾, Peschen-Rosin ら⁶⁾ の診断基準を満たし, さらに抗 NAE 抗体が陽性であったことから抗 NAE 抗体陽性橋本脳症と診断した。

状腺自己抗体を大学と同様の CLIA 法で再検したが, いずれも陰性であった。X+3 月下旬に全般性強直間代発作を生じ, レベチラセタム 1,000 mg/日を投与した。その後, 臨床症状は悪化しなかったため, PSL は 2.5 mg/2 週の割合で漸減した。この時点で抗 NAE 抗体が陽性と判明し, 橋本脳症と確定診断した。入院時には改訂長谷川式簡易知能評価スケールは評価困難であったが, X+3 月中旬 13/30 点, X+9 月下旬 24/30 点と改善した。頭部 MRI DWI (Fig. 1E, F) での高信号は消失し, FLAIR (Fig. 1G), T₂ 強調画像では白質病変の改善を認めた。SPECT では前頭葉内側部に血流低下があるものの, 両側前頭葉外側・頂頭葉の血流低下が改善した (Fig. 1I)。現在は集中力の低下などの精神症状が残存しているが, PSL 10 mg/日で加療中である。

考 察

本例はまとまりのない言動, 異常行動などの急性の精神症状で発症し, 意識障害, けいれんを呈した。頭部 MRI でびまん性白質病変を認め, ステロイドパルス療法・ステロイド後療法, 免疫グロブリン大量静注療法などで臨床症状および画像所見も改善した。Shaw ら⁵⁾, Peschen-Rosin ら⁶⁾ の診断基準を満たし, さらに抗 NAE 抗体が陽性であったことから抗 NAE 抗体陽性橋本脳症と診断した。

松永ら¹⁾によると, 抗 NAE 抗体陽性橋本脳症の臨床病型は四つに分けられ, 最も頻度の高い臨床病型は急性脳症型で, 急性・亜急性に意識障害や精神症状, 痙攣などをきたす (全体の 58%)。また, 慢性に幻覚や妄想などを来し統合失調症類似の症状や抑うつ, 認知機能低下を呈する慢性精神病型 (17%), 体幹失調による歩行時のふらつきを主徴とする小脳失調型 (16%), 極めてまれではあるが, クロイツフェルト・ヤコブ病

様類似型も知られており、神経症状の多様性がきわめて高い。本例は急性の精神症状で発症し、その後意識障害を生じたため、急性脳症型と考えられた。

頭部 MRI での異常は 40% にしか認められないとされるものの¹⁾、臨床病型と MRI 所見の間にある程度の関連性が報告されている。急性脳症型の代表的な頭部 MRI 所見としては、両側側頭葉内側の FLAIR 高信号域で辺縁系脳炎類似の特徴を有する。一方慢性精神病型では、深部白質のびまん性 FLAIR 高信号を示すとされる³⁾⁴⁾。本例は急性の精神症状で発症し、その後意識障害を生じた。また発症前には精神症状や認知機能障害を病歴上認めなかっただため、急性脳症型と考えられた。それにもかかわらず、MRI では辺縁系脳炎の特徴を有さず、深部白質のびまん性高信号であったことが特徴的であった。岡本ら⁷⁾がびまん性の白質病変を呈した例を報告しているが、彼らの症例は 1 ヶ月の経過で緩徐に発症した進行性の認知機能障害を呈しており本例とは臨床経過が異なっていた。急性脳症型と考えられる例においても白質病変を呈する例がある点は留意しておく必要がある。

びまん性白質病変を呈しながら、精神症状、意識障害を呈した理由としては、SPECT で認められた広範な両側前頭葉・頭頂葉・側頭葉皮質の血流低下が関連していると考えられた。一般的に¹²³I-IMP-SPECT では抗 NAE 抗体陽性例では左前頭前皮質、内側前頭前皮質～前部帯状回に血流低下を認めた⁸⁾という報告がある。大脳の血流低下を示す頻度は 76% に及び²⁾、本例でもみられたように MRI に比べ病変をより鋭敏にとらえうる可能性がある。

臨床的に辺縁系脳炎を疑ったものの、本例のように MRI にて深部白質病変をみた場合には、橋本脳症の可能性は低いと考えてしまう可能性がある。さらに抗 NAE 抗体の結果は現状かなり遅れて判明する。したがって橋本脳症では臨床症状のみならず、画像所見にも多様性がある可能性があり、早期に免疫治療を検討することが肝要であると思われた。

さらに本例では抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体が陽性となったのは

1 回のみであった。抗甲状腺抗体は変動することがあり、1 回の測定では陰性となることがあるということも指摘されており²⁾、抗甲状腺抗体陰性でも臨床症状や画像所見から橋本脳症を否定できない場合には、臨床経過も慎重に評価を行いながら、場合によって測定法を変更して抗甲状腺抗体の確認を行うことや抗 NAE 抗体を検索することが重要と考える。

結 語

急性脳症型でありながら、MRI 上深部白質病変を呈した抗 NAE 抗体陽性橋本脳症の 1 例を報告した。橋本脳症の臨床的、画像的多様性を常に考慮し、安易に除外してはいけないということを示唆する貴重な症例と考え報告した。

自己免疫性脳症/脳炎の際の免疫グロブリン大量療法については保険適応外ですが、施設の適応外医薬品の使用ルールに遵守しております。

文 献

- 1) 松永晶子、米田 誠. 橋本脳症. Brain Nerve 2021;73:544-551.
- 2) 米田 誠、松永晶子. 橋本脳症. 日内会誌 2017;106:1550-1554.
- 3) 米田 誠. 橋本脳症と認知症. Dementia Japan 2019;33: 190-195.
- 4) 松永晶子、米田 誠. 橋本脳症. 臨床免疫・アレルギー科 2018;70:612-617.
- 5) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. Neurology 1991;41: 228-233.
- 6) Peschen-Rosin R, Schabet M, Dichgans J. Manifestation of Hashimoto's encephalopathy years before onset of thyroid disease. Eur Neurol 1999;41:79-84.
- 7) 岡本憲省、森 千尋、鴨川賢二ら. MRI 拡散強調像で著明な白質病変を呈した橋本脳症の 1 例. 臨床神経 2007;47:112-115.
- 8) 米田誠. 橋本脳症における精神症状の特徴と脳血流 SPECT 所見の解析. 免疫性神経疾患に関する調査研究. 2012. pp. 77-78.

本報告の要旨は、第 108 回日本神経学会東北地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：症例をご紹介いただき、ともに診療にあたっていただいた当院精神科 赤羽隆樹先生、脳血流 SPECT の画像処理に関してご尽力いただいた当院放射線部診療放射線技師 秋保正和様、糖脂質抗体の測定ならびにその解釈についてご教示いただいた近畿大学脳神経内科、寺山敦之先生、楠進先生、山形大学脳神経内科で診療していただいた佐藤裕康先生、猪狩龍佑先生ならびに諸先生方に深謝いたします。

COI :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。

***Corresponding author :**高橋なおみ

公立置賜総合病院神経内科（〒 992-0601 山形県東置賜郡川西町西大塚 2000

A case of Hashimoto's encephalopathy with acute onset of psychiatric symptoms and diffuse deep white matter lesions on brain MRI

Naomi Takahashi, M.D. ¹⁾, Yukihiro Shikama, M.D. ¹⁾, Hikaru Kawahara, M.D. ²⁾, Yuma Okabe, M.D. ¹⁾, Masayuki Kurimura, M.D. ¹⁾ and Yasuyuki Ohta, M.D. ²⁾

1) Department of Neurology, Okitama Public General Hospital

2) Division of Neurology and Clinical Neuroscience, Department of Internal Medicine III, Yamagata University School of Medicine

Abstract: A 51-year-old man developed acute disturbances in consciousness and psychiatric symptoms one month prior to admission. He was referred and admitted to the Department of Psychiatry of our hospital and transferred to the neurology department because diffuse white matter lesions were found on his brain during MRI. ¹²³I-IMP-SPECT showed extensive cerebral hypoperfusion mainly in the frontal lobes. Anti-Tg, anti-TPO, and anti-NAE antibodies were positive. These findings led to a diagnosis of Hashimoto's encephalopathy. The patient responded to steroid pulse therapy, high-dose steroid therapy, and intravenous immunoglobulin therapy, showing improvement in symptoms and imaging findings. Hashimoto's encephalopathy often presents with MRI findings similar to those of limbic encephalitis, when the patient presents with acute consciousness disturbance and psychiatric symptoms. However, this case showed diffuse white matter lesions, which may be clinically important for the differential diagnosis.

Key words: Hashimoto's encephalopathy, acute encephalopathy type, diffuse deep white matter lesions, anti-NAE antibody, psychiatric symptoms

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:171-175

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001905