

clinical question 2015年5月25日
J Hospitalist Network

橋本脳症の診断と治療

施設名 市立福知山市民病院

作成者 : 氏名 北村 友一

監修 : 氏名 川島 篤志 分野 : 内分泌/神経
テーマ : 診断、治療

症例

- ADL完全自立、認知能低下のない81歳女性。
- 既往歴;糖尿病、高血圧、脂質異常症、両側白内障術後
- 来院3週間前から労作時呼吸苦・浮腫が徐々に出現し倦怠感が出現。
来院当日 労作時呼吸苦の訴えが強くなり、息子夫婦に連れられERを受診。

• 来院時は意識清明。
バイタルサイン;BP162/66mmHg HR124/min,irregular
RR31/min BT37.4°C SpO2 95%(room air)
身体所見;頸静脈怒張、両下腿にslow pitting edema
胸部X線;両側胸水、肺うっ血像
採血;TSH<0.010、fT4 5.24、fT3 13.35
ECG;HR112/min、Af

#急性心不全(CS1) #甲状腺機能亢進症 #心房細動
の診断で循環器科入院。

症例

- ・ 急性心不全については、hANP、フロセミド静注による治療を行い、1日1000~2000mlの尿量を認めた。
- ・ 第3病日の昼頃より急に意識レベルが低下したため、総合内科コンサルト。
- ・ 意識レベルJCS:100、痛みに対し払いのけようとするが開眼せず。瞳孔;対光反射あり、左右差無し。
体温37.8℃ HR(ECG)110~130/min SpO2:94%(O2 3L/min)
- ・ 同日緊急で検査追加
採血;血糖、BUN、電解質を含めて異常なし
頭部CT/頭部単純MRI;異常所見なし
髄液;色調は無色透明、蛋白35、糖96、細胞数3、単核球1、多核球0
- ・ 入院時の採血結果が判明(TSHレセプター抗体は結果待ち)
サイログロブリン抗体1228 IU/ml 甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
22.3 IU/ml マイクロゾーム抗体 400倍

意識障害の鑑別

Alcohol:なし

Insulin:なし

Uremia:なし

Electrolyte/Endocrine/Encephalopathy:甲状腺ク
リーゼ、橋本脳症

Oxygen、Overdose:なし

Temperature、Trauma:なし

Infection:ありうる

Psychiatric:せん妄

Seizure,Stroke:現時点で否定的

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

甲状腺クリーゼの診断基準 第2版(2012年)

定義 甲状腺クリーゼ(Thyrotoxic storm or crisis)とは、甲状腺中毒症の原因となる未治療ないしコントロール不良の甲状腺基礎疾患が存在し、これに何らかの強いストレスが加わった時に、甲状腺ホルモン作用過剰に対する生体の代償機構の破綻により複数臓器が機能不全に陥った結果、生命の危機に直面した緊急治療を要する病態をいう。

必須項目 甲状腺中毒症の存在(遊離T3および遊離T4の少なくともいずれか一方が高値)

症状 (注1)

1. 中枢神経症状 (注2)
2. 発熱 (38 度以上)
3. 頻脈 (130 回/分以上) (注3)
4. 心不全症状 (注4)
5. 消化器症状 (注5)

確実例 必須項目および以下を満たす (注6)。

- a. 中枢神経症状+他の症状項目1つ以上、または、
- b. 中枢神経症状以外の症状項目 3 つ以上

疑い例

- a. 必須項目+中枢神経症状以外の症状項目2つ、または
- b. 必須項目を確認できないが、甲状腺疾患の既往・眼球突出・甲状腺腫の存在があつて、確実例条件の a または b を満たす場合 (注6)。

甲状腺クリーゼの診断基準 第2版(2012年)

(注1) 明らかに他の原因疾患があって発熱(肺炎、悪性高熱症など)、意識障害(精神疾患や脳血管障害など)、心不全(急性心筋梗塞など)や肝障害(ウイルス性肝炎や急性肝不全など)を呈する場合は除く。

しかし、このような疾患の中にはクリーゼの誘因となるため、**クリーゼによる症状か単なる併発症か鑑別が困難な場合は誘因により発症したクリーゼの症状とする。**

このようにクリーゼでは誘因を伴うことが多い。甲状腺疾患に直接関連した誘因として、抗甲状腺剤の服用不規則や中断、甲状腺手術、甲状腺アイソトープ治療、過度の甲状腺触診や細胞診、甲状腺ホルモン剤の大量服用などがある。

また、甲状腺に直接関連しない誘因として、感染症、甲状腺以外の臓器手術、外傷、妊娠・分娩、副腎皮質機能不全、糖尿病ケトアシドーシス、ヨード造影剤投与、脳血管障害、肺血栓塞栓症、虚血性心疾患、抜歯、強い情動ストレスや激しい運動などがある。

(注2) 不穏、**せん妄**、精神異常、傾眠、けいれん、昏睡。**Japan Coma Scale (JCS)1以上またはGlasgow Coma Scale (GCS)14以下。**

(注3) 心房細動などの不整脈では心拍数で評価する。

(注4) 肺水腫、肺野の50%以上の湿性ラ音、心原性ショックなど重度な症状。New York Heart Association (NYHA)分類4度またはKillip分類III度以上。

(注5) 嘔気・嘔吐、下痢、黄疸(血中総ビリルビン > 3mg/dl)

(注6) **高齢者は、高熱、多動などの典型的クリーゼ症状を呈さない場合があります(apathetic thyroid storm)、診断の際注意する。**

甲状腺中毒症と甲状腺クリーゼの区別は必要か

臨床的に重要な点は、重症の患者では甲状腺中毒症や甲状腺クリーゼを考慮し、可能性があれば全ての検査結果が出るのを待たず積極的に検査、治療することが最も良いということである。

重症の甲状腺中毒症/生命に危険のある甲状腺中毒症/甲状腺クリーゼは、臨床的な判断で区別される。

診断基準を過度に信頼して実際に甲状腺クリーゼの基準を満たしているか熟考するより、甲状腺クリーゼとして積極的に治療するのが慎重な対応である。

ICUで綿密なモニタリングも通常必要となる。

重症の甲状腺中毒症と甲状腺クリーゼを区別する血清T4、T3の閾値は存在しない。

また、重症患者では、T4をT3に変換する能力が減少している。

したがって、重症患者でT3がわずかに上昇している or T3 正常の場合、不適切に上昇していると判断すべきである。

[Nayak B, Burman K. Thyrotoxicosis and thyroid storm. Endocrinol Metab Clin North Am 2006; 35:663.](#)

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか→区別がつかなければ、甲状腺クリーゼとして治療を始める。診断は後で考える。
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか→区別がつかなければ、甲状腺クリーゼとして治療を始める。診断は後で考える。
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

甲状腺クリーゼの治療①

前向き研究が存在しないため、治療薬は臨床経験と症例研究に基づく。
また、甲状腺クリーゼの基準を満たしていない、重症の甲状腺機能亢進症にもしばしば使用される。

治療薬は通常複数併用で行い、各々異なる作用機序がある。

- β -blocker; アドレナリン作用の亢進による症状、徴候をコントロール
- Thionamide; 新たなホルモン合成を阻害
- ヨード; 甲状腺ホルモンの放出を阻害
- ヨード造影剤(使用可能な場合のみ); 末梢でのT4→T3変換を阻害
- グルココルチコイド; T4→T3変換の減少、血管運動の安定化、相対的副腎不全の治療
- 胆汁酸吸着剤; 甲状腺ホルモンの腸肝循環を減少させる

- Volume : 脱水の場合もあれば、心不全でvolume overloadになっている場合もある
- アセトアミノフェン : 解熱目的。アスピリンと異なり、血清T4、T3を上昇させない
- ジゴキシン : 頻脈に対して使用。通常よりもかなり多い量が必要(薬剤の代謝亢進のため)

甲状腺クリーゼの治療②

- 甲状腺クリーゼの場合(重症の甲状腺中毒症ではあるが甲状腺クリーゼの基準を完全には満たさない場合でも)下記薬剤を使用

○β-blocker;プロプラノロール 60~80mgを4~6時間毎 内服(血圧、脈拍が適正になるよう調整)

○抗甲状腺薬;PTU 200mg 4時間毎 or メチマゾール 30mg 6時間毎 内服

- * 甲状腺クリーゼのcriteriaを満たさない重症機能亢進症では用量を減量して用いる
- * PTUはT4→T3変換を阻害する作用があるため、甲状腺クリーゼにおいてはメチマゾールよりも好まれる

○ヨード;抗甲状腺薬初回投与から少なくとも1時間以上あけて投与開始(ヨード投与による甲状腺ホルモン合成をおこさないようにするため)

- 飽和ヨードカリウム(saturated solution of potassium iodide:SSKI) 5滴を6時間毎
- ルゴール液 10滴を8時間毎

* ヨードは甲状腺ホルモンの材料であるが、大量にあるとかわってdown regulationが生じ、産生が落ちる(Wolff-Chaikoff effect)

* 2週間以上使いつづけると逆に効かなくなる(escape現象)

○グルココルチコイド

- ヒドロコルチゾン 100mgを8時間毎 静注

○コレスチラミン 4gを6時間毎 内服

甲状腺クリーゼの治療③

○ β -blocker

- ・プロプラノロール;60~80mgを4~6時間毎 内服(血圧、脈拍が適正になるよう調整)

*収縮不全による心不全や、その他の β -blockerの禁忌(喘息、COPD、重篤なPADなど)がないか最大限に注意しつつ使用する

- ・プロプラノロール静注;0.5~1mgを10分間で投与し、その後数時間おきに1~2mgを10分間で投与

- ・上記より高用量が必要な場合もあるが、低血圧や既存の心不全の悪化をおこさないよう注意

- ・エスモロール;プロプラノロールの代替薬、短時間作用型 β -blocker

- ・ loading doseとして250~500 mcg/kg投与し、その後50~100 mcg/kg/minで投与。この投与方法により、副作用を最小限にする一方で、薬の迅速な投与量の調節が可能になる。

- ・メトプロロール、アテノロール;気道過敏性のある患者で、心選択的な β -blockerを使いたいとき

○Ca拮抗薬(ジルチアゼムなど);重症の喘息の既往があり、 β -blockerが禁忌の場合に rate control目的に使う

甲状腺クリーゼの治療④

○thionamides(チオ尿素薬)1

- 投与後1～2時間で、甲状腺ホルモン合成を阻害する。しかし、甲状腺で既に作られたホルモンの放出には効果がない。
- 甲状腺クリーゼあるいは重症の甲状腺中毒症では、緊急治療として
 - PTU;200mg 4時間毎 or
 - メチマゾール; 20mg 4～6時間毎 経口or経鼻胃管で開始する。
- thionamidesのうちどの薬が最も有効かを示すデータはないが、ICU入室患者で生命に危険のある甲状腺クリーゼの急性期治療ではPTUを推奨する。
- PTUにはT4→T3変換を阻害する作用があるが、メチマゾールにはない。また、初回投与の数時間後に、PTUはメチマゾールより速く血清T3を減少させることがいくつかの研究で証明されている。
- しかし、メチマゾールは
 - 作用持続時間が長い
 - 治療開始から数週間後ではPTUより血清T3正常化が速く、肝毒性が低いという点から、重度であるが生命に危険のない甲状腺機能亢進症ではメチマゾールが好まれる。
- ICUでPTUを開始した患者は、退院前にメチマゾールに変更する。

甲状腺クリーゼの治療⑤

○thionamides(チオ尿素薬)2

- 甲状腺クリーゼ患者に投与されるthionamideの用量は、甲状腺ホルモン合成を完全に阻害するのに必要な量よりも多くなりやすい。これは
 - 甲状腺クリーゼに関連した死亡率が非常に高い
 - クリーゼでは消化管の機能障害が併存し、薬の吸収率が悪くなる

という理由から、薬を高用量で使用することが正当化されるためである。

- 原則経口or経鼻胃管から投与するが、どちらの薬剤も液体に懸濁することができ、坐薬や浣腸として投与することも可能。
- PTUの浣腸vs坐薬を比較した研究では、どちらの群でも血清free T3レベルの著しい減少がみられたが、浣腸の方が坐薬よりbio availabilityが良好だった。

甲状腺クリーゼの治療⑥

○thionamides(チオ尿素薬)3

- 経口や直腸からのthionamidesができない患者では、メチマゾールの錠剤をpH中性の等張食塩水に溶かし、0.22 μ mのフィルタを使用することにより静注することができる。
- PTUは、水酸化ナトリウムでアルカリ性(pH 9.25)に調整した等張食塩水に錠剤を溶かすことにより、静脈内投与することができる。
- 静注するには、個々の病院で定められた薬の無菌テストが必要となる。
- ある報告では、甲状腺機能正常に達するためにPTUを静注で576mg/日(50mg/mL)使用された。
- 重症の甲状腺中毒症で甲状腺クリーゼの基準を満たさない患者では、より低用量で使用される。

今回の症例では

甲状腺クリーゼの診断基準は満たすが、橋本病による重度の甲状腺中毒症の可能性もある→抗甲状腺薬はメチマゾールを減量して使用することとし、以下の薬で治療開始した。

○β-blocker;プロプラノロール(インデラル®) 60mg分3

○抗甲状腺薬;メチマゾール(メルカゾール®) 30mg分3 内服

○ヨード;ヨウ化カリウム丸® 200mg分4

○グルココルチコイド;ヒドロコルチゾン 100mgを8時間毎 静注

○コレステラミン(コレバイン®) 3000mg分3 内服

・上記治療でfT4、TSHは徐々に改善。意識状態も治療開始翌日には著明に改善。治療開始4日目 TSHレセプター抗体 87と正常範囲内→橋本病と診断。同日ヒドロコルチゾン静注→プレドニゾン50mg/日 内服(橋本脳症の治療目的)に変更。治療開始後10日目にメチマゾール、ヨウ化カリウム終了とした。

・頻脈についてはプロプラノロールを60→90→120mg/日に増量するもコントロールがつかず、循環器科と相談の上ランジオロール持続静注に変更。1γ→9γまで漸増し、頻脈のコントロールがついたため治療開始後10日目内服に戻した。

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか→区別がつかなければ、甲状腺クリーゼとして治療を始める。診断は後で考える。
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか→クリーゼに準じた治療を開始するが、本症例では橋本病による甲状腺中毒症の可能性があり、抗甲状腺薬は減量して開始した。
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

Clinical Question

- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で診断をどのように行うか→区別がつかなければ、甲状腺クリーゼとして治療を始める。診断は後で考える。
- 甲状腺クリーゼと甲状腺中毒症の区別がつかない状況で治療をどのように行うか→クリーゼに準じた治療を開始するが、本症例では橋本病による甲状腺中毒症の可能性があり、抗甲状腺薬は減量して開始した。
- 橋本脳症はどんな疾患？ 診断、治療は？

橋本脳症の歴史①

- ・ 1966年 英国の神経内科医Lord Brainにより最初に報告された慢性甲状腺炎に伴う自己免疫性脳症。
- ・ 昏迷、昏睡、幻覚、振戦、認知症を来とし、症状を繰り返す脳症を呈した40代の男性患者が最初に報告された。
- ・ 甲状腺生検で橋本病の所見であったが、甲状腺機能は正常で、マイクロゾームテストの変化と臨床症状が変動した。甲状腺ホルモン補充では症状が改善せず、粘液水腫性脳症とは異なる自己免疫的機序を背景とした疾患の存在が示唆された。

Brain L, et al. Hashimoto's disease and encephalopathy.
Lancet 1966;ii:512-14.

橋本脳症の歴史②

1988年 橋本病に伴う急性散在性脳脊髄面様の自己免疫性脳症の一群があることが指摘された。

Behan PO, et al: Recurrent active disseminated encephalomyelitis is association with Hashimoto's thyroiditis. Ln: Trend in European Multiple Sclerosis Research (ed by Confavreux C, et al), p161-171 Elsevier, Amsterdam, 1988.

1991年 5例の橋本病に伴う脳症が報告され、“Hashimoto's encephalopathy(橋本脳症)”という疾患概念が提唱された。

その特徴として、

- ・ 精神神経症状の存在
- ・ 抗甲状腺抗体の存在
- ・ ステロイド反応性

が強調された。

Shaw PJ, et al: Hashimoto's encephalopathy: a steroid – responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers – report of 5 cases. Neurology 41:228 – 233, 1991.

橋本脳症の病態

- ・ 機序は解明されていない
- ・ これまでの報告の多くで、自己免疫性の血管炎あるいはそれ以外の炎症過程が指摘されており、免疫複合体の沈着と大脳の微小血管系の破綻が関連していることが推測されている
- ・ これまでの報告の多くで、発症時点で甲状腺機能正常であり、甲状腺機能低下/亢進による甲状腺ホルモンの状態と橋本脳症は直接の関係はなさそう
- ・ 抗甲状腺抗体と反応する抗原は中枢神経系では見つかっておらず、抗甲状腺抗体が橋本脳症の病態に直接関与している可能性は低い

橋本脳症の疫学

- ・ 2006年に公表されたシステマティックレビューでは、これまでの橋本脳症の症例報告はわずか121例しかないことが確認された。

Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity. J Neurol 2006; 253:975.

- ・ しかし、橋本脳症は今まで認識されていなかった可能性もある。橋本脳症と一致する説明がつかない神経症状がある患者に対し積極的に橋本脳症のスクリーニングを行った病院ベースの疫学的研究では、橋本脳症の有病率は2.1/10万と推測された。

Ferracci F, Bertiato G, Moretto G. Hashimoto's encephalopathy: epidemiologic data and pathogenetic considerations. J Neurol Sci 2004; 217:165.

- ・ 報告された症例では、発症年齢の平均は41～44歳(9歳～78歳まで)

- ・ 女性の方が罹患率が高く、男:女≒1:4。

UpToDate Hashimoto encephalopathy

橋本脳症の経過①

- ・急性～亜急性に発症する、認知機能の変化を伴う意識障害が最も多い。

- ・発症様式は2つのパターンが報告されている

1)脳卒中様パターン;再発性かつ急性～亜急性のエピソードで局所性神経脱落症状と、様々な程度の認知機能障害と意識障害が生じる。およそ25%はこの経過。

2)緩徐進行性パターン;緩徐進行性の認知機能障害と、認知症、混乱、幻覚、傾眠が特徴。一部の症例では、急速に昏睡に至るような電撃性の発症もある。

橋本脳症の経過②

- 1) 2)のパターンはオーバーラップすることがある。
- どちらのグループでも、意識障害や精神状態の変化に加えて、以下の神経学徴候を認めることが多い
 - 全身性の強直・間代発作(全体の2/3)
 - てんかん重積(全体の12%)
 - ミオクローヌスや振戦(全体の38%)
*ミオクローヌスは焦点性、多焦点性のどちらもありうる
 - 腱反射の異常亢進や、他の錐体路徴候(全体の85%)
 - Psychosis(特に幻視)、パラノイア様妄想(全体の25~36%)

橋本脳症の経過③

- ・ 長期的な経過;自然軽快、再発-寛解、進行性のいずれもあり
- ・ まれな症候として、孤発性の脊髄障害、舞蹈病といった症状を認めることもある
- ・ 末梢神経障害、脱髄性多発神経障害、筋萎縮といった症状は、個々の症例で報告があるのみ
- ・ 発熱を含む全身症状はなく、あるとしても稀
- ・ 橋本脳症の発症後3年以内に、臨床的な橋本甲状腺炎が顕在化する

橋本脳症の検査所見①

○ 抗甲状腺抗体

- ・ 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb) and/or 抗サイログロブリン抗体(TgAb)上昇は、橋本脳症の基本的な検査所見。しかし、神経症状の重症度-抗体のタイプ/血清濃度に相関はない。また、抗体の数値は治療後に減少することもしないこともある。

- ・ TPOAb、 TgAbは一般的な健康人の集団でも2~20%陽性になることから、橋本脳症の特異的な所見とはいえない。

- ・ 脳脊髄液(CSF)で抗甲状腺抗体が測定されることもあるが稀。感度、特異度とも不明。

橋本脳症の検査所見②

○甲状腺ホルモン

- ・ 甲状腺機能低下～甲状腺機能亢進まで様々
- ・ システマティック・レビューでは
潜在性甲状腺機能低下; 23～35%

明らかな甲状腺機能低下; 17～20%

甲状腺機能亢進; 約7%

甲状腺機能正常; 上記以外

Ferracci F, Carnevale A. The neurological disorder associated with thyroid autoimmunity.

J Neurol 2006; 253:975.

橋本脳症の検査所見③

○脳脊髄液

- ・ 80%で異常が見られる
- ・ 下記の所見がみられる
- タンパク上昇(48~298mg/dL)最多、およそ75%
100mg/dL以上は頻度低い(約20%)
- リンパ球優位の細胞増加(細胞数8~169);10~25%
- グルコース濃度は正常
- オリゴクローナルバンドはある場合もない場合もある
- 14-3-3タンパク(CJDでみられる)も橋本脳症で報告されているが、一部の症例のみ

橋本脳症の検査所見④

○脳波

- ・ 90～98%で非特異的な異常が見られ、非特異的な徐波が見られることが多い
- ・ 焦点性の棘波や鋭波、一過性のてんかん波は頻度低い
- ・ 三相波および前頭部間欠的律動的 δ 波(FIRDA)が見られたという報告もある
- ・ ステロイド投与後の脳波異常
→急速に回復する場合、臨床的改善より遅れて回復する場合のどちらも報告あり

橋本脳症の検査所見⑤

○MRI

・通常は正常だが、①皮質下白質の脳萎縮 ②非特異的なT2高信号が見られることもある。

②は全体の1/2分で報告されており、ガドリニウムでの造影効果はない。

また、治療によってMRI所見が改善もしくは完全に消失したとする報告も少数ある。

・原発性脱髄を示唆する、び慢性or局所性の白質異常の報告も少数ある。

・髄膜の造影効果や、両側の海馬のT2信号異常 の報告もあるが、症例報告レベル。

・フォローアップの画像所見については報告が少ない

橋本脳症の検査所見⑥

○脳血管造影

- ・ 正常(実際に行なわれた報告は少ない)

○SPECT

- ・ 局所性/多焦点性/脳全体の低灌流のいずれもあり

○その他

- ・ CRP、ESR;一部の患者で上昇

- ・ 肝酵素;軽度の上昇が12人/20人で見られた

橋本脳症の検査所見⑦

○抗N末端αエノラーゼ抗体

(NH₂-terminal of alpha-enolase:NAE抗体)

- ・ 2005年 福井大学からの報告で、橋本脳症患者血清中に抗NAE抗体が特異的に存在することが明らかにされた。
- ・ 抗NAE抗体は正常者、脳炎、CJD、中毒性疾患、脳血管障害などの他の疾患では検出されない。
- ・ 橋本脳症との鑑別が重要な他の自己免疫疾患（多発性硬化症、傍腫瘍性神経症候群など）、膠原病(SLE, 混合性結合組織病、シェーグレン症候群、ベーチェット病など)、バセドウ病などでも検出されず疾患特異性が高い。

橋本脳症の検査所見⑧

○抗N末端αエノラーゼ抗体

(NH₂-terminal of alpha-enolase:NAE抗体)

・抗NAE抗体は、橋本脳症に特異性が高く、福井大学の多数例の検討では特異度91%。しかし感度は50%程度であり、抗NAE抗体が検出されない症例も多く存在する。

・したがって、抗NAE抗体が陽性であれば、ほぼ橋本脳症といえるが、陰性例での否定はできない。

・抗NAE抗体の病態への関与はいまだ不明。

・脳症を呈しない橋本病(慢性甲状腺炎)でも10%に抗NAE抗体は検出されるが概して抗体価は低く、将来的に脳症を呈する予備群が含まれる可能性がある。

橋本脳症のバイオマーカーと治療
日本臨林71巻5号 (2013-5)

橋本脳症の鑑別診断

- ・せん妄あるいは急速進行性の認知能低下をきたす疾患全てが鑑別の対象となる
 - ・具体的な疾患としては以下のものが挙げられる
- CJD
- ADEM
- 代謝性脳症
- 髄膜脳炎
- 精神疾患(うつ病、不安、精神病)
- 癌性髄膜炎
- 腫瘍随伴性脳炎
- 認知症(アルツハイマー病、Lewy小体型認知症、前頭側頭型認知症)
- Stroke、TIA
- 脳底型or片麻痺性片頭痛
- 脳血管炎

まとめ;橋本脳症の診断①

- ・抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体(TPOAb)or抗サイログロブリン抗体(TgAb)の上昇+橋本脳症に矛盾しない臨床症状が必須。
上記所見+ステロイドに対する反応性 によって定義されることが多い。
- ・甲状腺ホルモンは測定すべきだが、低下/正常/亢進いずれもありうる。
- ・除外診断も重要。下記の検査で他疾患を除外
 - 腰椎穿刺;細菌、ウイルス、真菌、結核の除外
 - 脳波
 - MRI(Gd造影で行う)
 - せん妄のスクリーニングの検体検査(電解質、血糖、腎機能、尿+必要に応じてABG、薬の血中濃度、VitB12など)

まとめ;橋本脳症の診断②

- ・ルーチンでは行われませんが、診断的検査として考慮するもの
 - 髄液14-3-3タンパク
 - 髄液細胞診
 - 腫瘍随伴性脳症の抗体スクリーニング+基礎疾患としての悪性腫瘍のスクリーニング検査
- ・血清抗NAE抗体提出も考慮

橋本脳症の治療①

・通常、ステロイドでの治療±甲状腺機能異常の治療 で行われる

○ステロイド

- ・症例が少ないため、最適なステロイドの量は不明。これまでの報告ではプレドニゾロン50mg～150mg使用されている。
- ・高用量のメチルプレドニゾロン静注で治療された例もあるが、経口ステロイドと比較したときの有益性は不明。
- ・ほとんどの患者(90～98%)はステロイド治療に反応する。
- ・症状は典型的には数か月間で改善する。
- ・治療期間やテーパリングのスピードは、臨床的な反応をみながら症例ごとに設定される。これまでの報告では最長2年という例もある。

橋本脳症の治療②

○免疫抑制剤

- ・一部の患者は、アザチオプリンやシクロホスファミドなどによる免疫抑制剤で治療された。
- ・何らかの理由でステロイドが使用できない、もしくはステロイド治療に反応しない、もしくはステロイドをテーパリングしている段階で再発した症例に限り使用される。

○その他

- ・免疫グロブリン静注、血漿交換を行った例もあるが、症例報告レベル。
- ・けいれんの治療薬として、フェニトインなどの抗けいれん薬が使用されることもある。
- ・けいれんに対し抗けいれん薬を使用しても無効だったが、ステロイド投与によりけいれんが消失した例もある。

今回の症例では

・ 診断

- 脳波;非特異的な徐波、橋本脳症に矛盾せず
- 髄液検査として髄液細胞診を提出し陰性(14-3-3タンパクは提出せず)
- 頭部単純MRIを施行するも所見なし(造影のほうがよかった?)
- 血清抗NAE抗体測定を福井大学に依頼→結果待ち(世界中からの依頼を受けており、現在50人まちとのことでした)

・ 治療

甲状腺クリーゼの治療としてヒドロコルチゾン100mg×3回/日で投与開始し、翌日には意識状態は著明に改善。治療開始4日後プレドニゾロン50mg/日に変更、漸減し意識状態の悪化を認めず経過した。

Take Home Message

- 甲状腺クリーゼを疑ったらすぐ治療を開始
- 橋本脳症を疑ったら他疾患の除外が重要
- 橋本脳症が疑わしければステロイドで治療
- 抗NAE抗体は陽性なら診断的(だけど時間がかかる)