自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候

要 旨

一部の自己免疫性脳症と精神疾患は臨床徴候が類似することが多く、しばしば誤って診断されている。従来の神経診察法のみで正確に診断することは難しく、脳がびまん性に障害された場合の神経徴候を理解するという視点が必要である。見極めるためには詳細な問診と神経診察が重要であり、SPECT (single photon emission computed tomography)、甲状腺自己抗体ならびに抗GluR抗体測定が診断に有用である。

〔日内会誌 106: 1542~1549, 2017〕

荒田 仁

高嶋 博

Key words 甲状腺自己抗体, びまん性脳障害, give-way weakness, 多発性脳血流低下, 抗GluR抗体

はじめに

自己免疫性脳症と精神疾患は臨床症状が類似することが多く、しばしば誤って診断されている。代表的な自己免疫性脳症の1つである抗NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体脳炎は若年女性に多く発症する脳炎だが、統合失調症様の精神症状で発症することが多く、頭部MRI (magnetic resonance imaging) で異常所見を認めない例も多い。患者の多くは抑うつ、不安等の精神症状を自覚し、まずは精神科を受診する。その後、興奮、幻覚、妄想、不随意運動等の統合失調症様の症状が出現し、その後、無反応期に移行するとされる。以前では、抗NMDA受容体脳症は急性発症の統合失調症として取り扱われてきたようであるが、医学の進歩により

精神疾患の原因が明らかになった代表的疾患と言える。加えて、統合失調症の精神症状は従来から脳のNMDA受容体機能が低下することが原因で、これら2つの疾患は原因が異なるものの、共通した病態が関与しているのではないかと考えられるようになってきている¹⁾。当初は、脳疾患が精神疾患と考えられていたという報告は多数にのぼり、精神的な症状を呈する患者の中に自己免疫的機序による器質的脳疾患が原因である患者が多数含まれている可能性は高い。我々は、過去5年で100例近くの自己免疫性脳症の症例を経験し、自己免疫性脳症をより正確にピックアップするための知見を得たので、そのポイントについて記載する。

鹿児島大学神経病学講座神経内科・老年病学

Encephalitis/encephalopathy in disorders of internal medicine. Topics : I. Neurological findings to identify autoimmune encephalopathy.

Hitoshi Arata and Hiroshi Takashima : Department of Neurology and Geriatrics, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

1. 誤って診断されることが多い 自己免疫性脳症の種類と臨床情報

橋本脳症は甲状腺自己抗体に関連した脳症であるが、はっきりとした病態は明らかになっていない。一般的には甲状腺自己抗体が陽性で、意識障害・精神症状、認知機能障害、痙攣発作等を伴ってステロイドへの反応が良好な疾患群を指す。初期の報告では、意識に変容を来たような重症例の報告が多く、稀な疾患と考えられていた。しかし、橋本脳症は従来考えられていたより日常診療に多く潜んでおり、軽症例も多数存在することがわかった²⁾。我々の施設では過去3年間に19例の橋本脳症の患者を診断している。これらの患者の多くは不定愁訴と診断され、対症療法のみで経過をみられているか、身体表現性障害のような精神疾患と診断されて心療内科か精神科に紹介されていた。診断のためには、まず本疾患を疑って甲状腺自己抗体を測定し、ステロイドへの反応性を確認しなくてはならないため、正確に診断されずに見逃されていることが多い。

近年、子宮頸がんワクチン（HPV（human papillomavirus）ワクチン）接種後に自己免疫性脳症を発症する例の報告もされている。一般的には、ワクチンが急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）や血管炎のような自己免疫疾患を引き起こすことは既に知られている³⁾。HPVワクチン接種後の脳症は経過観察のみで改善する軽症例から強力な免疫療法を必要とする重症例までさまざまであるが、一般には重篤な意識障害を発症する例は少なく、脱力、歩行障害、疼痛等の異常感覚、不随意運動、精神症状、倦怠感、睡眠障害、発汗障害やPOTS（postural orthostatic tachycardia syndrome）等、多彩な神経症状を呈し、社会問題ともなっている。これらは従来使用されている神経学的診察法では解釈困難であるため、身体表現性障害、疼痛性障害等の精神疾患と診断

されている例が多く、実際に多くの患者が心療内科の受診を指示されている。多くは心療内科的治療では改善しないため、徐々に増悪してから我々の施設に辿りついており、その症例数は過去3年間で40例以上にのぼる。HPV 16, 18 ワクチン接種後の神経症状には多様な意見があるが、我々独自の解析では何らかの自己抗体を有しており、免疫抑制治療に反応するケースや改善するケースも確認されている⁴⁾。今後の議論を注視したい。

その他、甲状腺自己抗体やワクチンとの関連はなく、脳炎特異的な自己抗体は陰性だが、何らかのトリガー（交通事故、感染、手術、薬物、予防接種、妊娠出産）をきっかけに自己免疫性脳症を発症する例もある。我々の施設での過去3年間の検討ではこのような原因不明の自己免疫性脳症は決して珍しくない。ここには様々な原因の脳症が含まれると思われるが、免疫療法で明らかに改善した患者を検討したところ、重篤な意識障害を認めた症例は少数だが、多くの患者で四肢脱力と異常感覚を認め、その他にも振戦や不随意運動、失語、記憶障害等の神経症状を認めていた。ほとんどの患者で頭部MRIでは特異的な異常所見はなく、髄液一般検査も正常であった。一見不定愁訴と判断されがちな患者の中に自己免疫性脳症の患者が潜んでいることになる。

以上の各種脳症の類似点としては、脱力がある場合、give-way weaknessを伴うことが多い。我々はgive-way weaknessは「力を込めるように指示した時に、持続的に力を込めることが出来ない状態」と定義した。実際には、力を継続して入れることができないため、筋力の強弱が繰り返されて不安定な筋力となっている。他には神経分布に沿わなかったり寛解増悪を繰り返したりする非典型的な異常感覚、原因不明の不随意運動や倦怠感が挙げられる。これらの症候は従来の精神科的神経診察法に照らし合わせると、偽神経症状、すなわち心因性疾患の症状と

ということになってしまうが、その解釈は誤りであり、実際には免疫療法が有効な自己免疫性脳症が多数含まれている⁵⁾。我々の経験した橋本脳症の1例と交通事故後に発症した自己免疫性脳症の1例について提示し、自己免疫性脳症の症候とその想定されるメカニズムについて述べる。

2. 症例呈示

Case 1) 橋本脳症の1例

45歳、女性。既往にBasedow病。X年1月、近医でインフルエンザの予防接種直後にショック状態に陥り、その回復後に頭痛や咽頭部違和感、目の見え方がおかしい等の症状が出現、数時間後には頭痛と下顎部の不随意運動が出現し搬入された。頭部MRI検査や髄液一般検査では異常所見を認めなかったため、予防接種時の疼痛による心因反応として経過観察となったが、頭痛と不随意運動は持続した。その後、右上下肢脱力、右下肢異常感覚等が出現したため、3月に当院入院となった。症状はさらに増悪しており、脱力は四肢全体にみられ、give-way weakness様であり、症状は変動した。右半身異常感覚を認めたが、時に左に移動する等再現性に乏しかった。口周囲と右上肢に振戦がみられたが、他に集中させると消失する等非典型的であった。以上の神経所見は従来の考え方だと心因性を示唆するものであったが、自己抗体検索を行ったところ、抗TPO抗体陽性、抗サイログロブリン抗体陽性、抗N末端 α -エノラーゼ抗体(抗NAE抗体)陽性だった。免疫療法を行ったところ、前述の症状は徐々に軽快し、日常生活に支障のない状態まで回復した。本患者の画像検査ではSPECTで大脳皮質表面の多発性の血流低下を認めた(図1)。

Case 1は予防接種直後のショック状態という明らかなトリガーがあるものの、理解困難な神経症状が続発したため、心因反応とされた症例

である。本例は運動、感覚、不随意運動等複数の経路がびまん性に障害されており、びまん性脳障害が疑われる。また、抗NAE抗体という橋本脳症に特異性の高い自己抗体が検出され、免疫療法により改善した。このような橋本脳症の患者は必ずしも甲状腺疾患を有しないが、橋本病やBasedow病に合併する例も多い。

Case 2) 交通事故後に発症した自己免疫性脳症の1例

46歳、男性。X-7年に交通事故で受傷。事故後より両下肢脱力感、左上肢異常感覚があり、頸椎MRIでOPLL (ossification of posterior longitudinal ligament) を認めたため、外傷性の頸髄損傷と診断された。四肢脱力や下肢異常感覚が徐々に増悪したが、頸髄病変の増悪もないため、詐病を疑われた。リハビリ入院を繰り返して経過をみられていたが、X-6年より話しづらさが出現、神経疾患の確認のため、X年に当科紹介受診となった。当科受診時には症状はさらに増悪しており、右半身優位の四肢筋力低下を認め、それぞれgive-way weaknessを認めた。移動はほとんど車椅子を用いていた。四肢末梢や顔面のびりびりした異常感覚、右下肢の温痛覚低下、下肢深部覚低下等神経分布にあわない感覚障害を認めた。Babinski反射は両側陽性、歩行は右下肢に強い痙性歩行だった。普段の会話はおおそ流暢であるのに、物品呼称を間違えることがある等喚語困難を認めた。髄液検査では異常を認めず、頭部MRIでは頭頂葉皮質の非特異的な軽度の萎縮を認めた。以上の経過からは頸髄障害と精神疾患の合併を疑われやすいが、ステロイド投与及び免疫吸着療法を行ったところ喚語困難は消失し、10 m歩行の秒数は95秒→38秒と劇的に改善した。本症例でも¹²³I-IMP SPECTで左前頭前野から前頭葉運動野、下前頭回領域、側頭葉内側、頭頂葉感覚野にかけて多発性の血流低下を認め、左右差を認めた(図2)。本症例は甲状腺関連抗体、膠原病関連抗体、抗神経抗体等全て陰性だったが、後日、髄液中

図1 Case1の ^{99m}Tc -ECD SPECT eZIS統計解析画像
血流低下部位に着色しており、大脳皮質で多発性に広範な血流低下部位がみられている。

の抗グルタミン酸受容体抗体（抗GluR抗体）が陽性であることが判明した。患者は現在も維持療法を継続しており、仕事に復帰することもできている。

Case 2は7年にわたって詐病の合併と誤認され、対症療法とリハビリテーションのみで経過をみられてきた症例である。交通事故後、次第に増悪してくるこのような症例は、事故後の保障の問題も絡んで詐病を疑われがちであるが、実際には本症例のような自己免疫性脳症の患者が含まれている。単純に頸椎病変では説明困難な症状も多く、感覚異常も顔面も含め解剖学的分布に一致せず、言語・思考能力も低下しており、びまん性脳障害の合併が示唆された。我々は交通事故というトリガーと特徴的な神経所見から自己免疫性脳症と診断、適切な免疫療法を

行った。頭部MRIでの頭頂葉皮質の萎縮は脳症の長期経過の影響が疑われる。

まとめ

上記の2症例に限らず、我々の経験した自己免疫性脳症に共通する所見としては頭部MRIで異常所見を認めない症例が多く、髄液一般検査でも細胞数や蛋白は正常範囲であることが多い。従って、これらが正常であるからといって、脳症の可能性を否定することは誤った診断につながる。自己免疫性脳症の診断のためには、びまん性脳障害により複数の脳の系統が障害されていることを見つけて疑うことが重要である。MRI所見や髄液所見に頼りすぎると見逃してしまうこととなる。主な神経症状として筋力低下

図2 Case2の画像所見

左：頭部MRI 頭頂葉後部で大脳皮質の萎縮がみられる。

右上： ^{123}I -IMP SPECT 血流低下部位に矢印。大脳の多発性の血流低下，左右差がみられている。

右下：3D-SSP統計解析画像 血流低下部位に着色しており，大脳皮質の多発性血流低下が確認できる。

があるが，脳卒中等と異なり，直接錐体路が障害される例は少なく，運動のプログラミング異常を示す例が多い。筋力低下の存在する患者の訴えを傾聴していると，力の入れ方がわからないと答えることがあり，give-way weaknessは通常の麻痺とは異なり，力を上手く調整できない状態を示していると考えられる。我々は筋収縮を起こすための持続的な神経発火が上手くいかずに途切れてしまうような機序を想定している。運動に関するプログラミングは主に前頭葉皮質の補足運動野から基底核を経由する脳内回路が担当しているとされており，患者のSPECT所見で示される障害部位と矛盾しない結果であった。

我々は，自己免疫性脳症の症候をより理解しやすいように，びまん性脳障害の神経症候学を提案している。びまん性脳障害とは，脳機能がびまん性，散在性に濃淡を持った形で障害される機序で，神経線維連絡や神経細胞の活動が制限され，脳障害を引き起こすような機序で起こる症状を念頭に置いている。例えば，橋本脳症は，病理学的には微小血管炎が報告され，大脳，脳幹小脳等様々な部位が小血管周囲炎の影響により機能が低下しており，SPECTではその障害部位がある程度捉えられている。びまん性に脳が障害されると重症例では意識障害が出現するが，比較的軽症な例は記憶回路障害に基づく様々な形の記憶障害，思考遅延，言葉の想起困

図3 自己免疫性脳症6症例の ^{123}I -IMP SPECT所見
どの症例も共通して脳の多発性の血流低下，左右差を認めている。

難，運動プログラム障害による巧緻運動障害，筋力の持続力低下，歩行障害，振戦，見たこともないような不随意運動，感覚分布に合わない疼痛，感覚低下，振動覚低下，視覚異常，羞明，視床下部障害に由来する睡眠や覚醒の障害，月経異常，自律神経障害等が出現する．脳障害に基づくと思われる神経症状を複数の系統について持っている，びまん性脳障害と判定できる．

脳症と自己抗体の関連については，抗gACh-R抗体陽性の脳症やGABAA受容体抗体陽性脳症等，新たな知見が次々と生まれており，自己免疫性脳症の病因や病態が多様であることがわかってきている^{6,7)}．これまで病態が不明であった脳症の原因も今後次々に判明してくるものと思われる．自己免疫性脳症を診断するための疾患マーカーとしては，現状ではSPECTが最も高感度であった．特徴的な ^{123}I -IMP SPECTの所見を呈示する（図3）．ほとんどの症例で脳の多発性でpatchyな血流低下を認め，左右差を認める例も多い．これらの血流低下所見は一過性では

なく，複数回撮影した場合でも同様の傾向があり，再現性がみられた．また，Case 2で検出された抗Glu-R抗体は多様な中枢神経疾患で検出されることが知られているが，その病因としての意義に関しては結論が出ていない．この抗体は免疫学的機序が病態に関与する神経疾患で幅広く発現しており，むしろ疾患マーカーとしての意義が高いものと考えられている．高橋らの解析では，HPVワクチン接種後自己免疫性脳症で検討したところ，髄液中の抗GluR抗体が高い確率で陽性であることが示された⁸⁾．

自己抗体による自己免疫性脳症の成立のためには免疫物質が産生された後に，何らかのトリガーが存在することが発症の契機となる例が多いと考えられ，病歴上これらに該当するようなイベントがなかったかどうかを問診することが，自己免疫性脳症を疑ううえで重要である．また，既存の自己免疫疾患（多発性硬化症，膠原病等）が増悪と寛解を繰り返すことがあるのと同様，自己免疫性脳症による神経症状も変動

することが多い。症状が急速に増悪したり軽快したり、非典型的な臨床経過を取る場合にも本疾患を疑う必要がある。経過が非典型的な場合、つい身体的疾患よりも精神的疾患を強く疑ってしまうことが多いかもしれないが、注意しなくてはならない。また、自己免疫性脳症で障害される部位は必ずしも一定ではない。脳のあらゆる部位が障害される可能性があり、その臨床症状は一定ではない。特に大脳が多発性に自己免疫的に障害された場合の神経症状については、未知な部分が多く、その神経診察法は確立されていない。そのため、我々は過去に自己免疫性脳症と診断した症例からその臨床的特徴を集積し、それをもとに次の患者の診療に活かしている。

我々がこれまで示してきたように、自己免疫性脳症の患者ではgive-way weaknessを伴う運動障害、非典型的な感覚障害、非典型的な振戦や不随意運動を示す例が多いことがわかった。これらは従来、“心因性疾患を診断するための身体診察所見”として記載されてきたものである。身体表現性障害の患者を解析した論文は多数あるが、身体表現性障害には確定診断のゴールドスタンダードがなく、原因となる心因さえ必須でないため、ほとんどの論文で診断が正しいかどうか分からないのが現状である。過去の機能的（心因性）片麻痺または一側性感覚障害を呈する患者の長期経過を追った論文の報告では、12.5年間のfollowで83%の患者において症状が長期に残存していることがわかって⁹⁾。我々の解釈では、機能的（心因性）障害

と思われた症状は、実は器質的障害が隠れている可能性がある。身体表現性障害等の心因性疾患と診断されてきた症例の一部または多数が実は自己免疫性脳症であり、少なくとも“心因性疾患を診断するための身体診察所見”の特異性は高くない。救急の現場でもこの身体診察所見を用いて身体表現性障害と診断する場合があるが、実際には患者に大変な迷惑をかけているケースもあるものと思われる。日常診療で自己免疫性脳症を正しく診断するためには、非典型で一見、心因性疾患を疑わせる症例を診察した場合であっても、常に自己免疫性脳症の可能性を捨てずに、前述したような詳細な問診と診察を行ったうえで、可能性が高いと考えたときにはSPECTを施行し、短期間でもステロイドなどの免疫療法を試してみることがポイントである。

おわりに

我々の得てきた知見から自己免疫性脳症を見極めるための神経徴候と検査所見の特徴を示してきた。自己免疫性脳症の病因や病態は依然として不明な点が多く、精神・心因性疾患と類似の神経徴候を示す例も多いため、適切に診断されていない症例が多数存在することが予想される。病因や病態が不明であるからといって治療しなくてよいわけではない。我々は実地臨床において治療可能な自己免疫性脳症を見出す努力をし、適切に治療しなくてはならない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 飯塚高浩：抗NMDA受容体抗体脳炎の臨床と病態. 臨床神経 49 : 774-778, 2009.
- 2) 牧 美充, 他：橋本脳症の診断と治療. Brain Nerve 68 : 1025-1033, 2016.
- 3) Felicetti P, et al : Spontaneous reports of vasculitis as an adverse event following immunization : A descriptive analysis across three international databases. Vaccine 34 : 6634-6640, 2016.
- 4) 荒田 仁, 高嶋 博：ヒトパピローマウイルスワクチン接種後の神経障害：自己免疫性脳症の範疇から. 神経内科 85 : 547-554, 2016.
- 5) 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—. 神経治療学 33 : 9-18, 2016.
- 6) Kuki I, et al : Autoimmune autonomic ganglionopathy in a pediatric patient presenting with acute encephalitis. Brain Dev 38 : 605-608, 2016.
- 7) Akman CI, et al : Limbic encephalitis associated with anti-GAD antibody and common variable immune deficiency. Dev Med Child Neurol 51 : 563-567, 2009.
- 8) Takahashi Y, et al : Immunological studies of cerebrospinal fluid from patients with CNS symptoms after human papillomavirus vaccination. J Neuroimmunol 298 : 71-78, 2016.
- 9) Stone J, et al : The 12 year prognosis of unilateral functional weakness and sensory disturbance. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74 : 591-596, 2003.