

症例報告

多系統萎縮症との鑑別を要した多腺性自己免疫症候群関連 パーキンソン症候群の1例

小林 正武¹⁾ 南里 和紀^{2)*} 田中 伸幸²⁾
長谷川 明²⁾ 田口 丈士²⁾ 齊藤 和裕¹⁾

要旨：症例は76歳女性である。12年前に多系統萎縮症と診断され徐々に歩行障害が進行し独歩困難となった。頭部MRI T₂強調画像で両側被殻は低信号、その外側に線状高信号をみとめ、SPECTでは両側線条体の血流低下所見をみとめた。抗GAD抗体陽性1型糖尿病、抗甲状腺抗体陽性、抗内因子抗体陽性ビタミンB₁₂欠乏症であり多腺性自己免疫症候群3型に関連したパーキンソニズムと診断、ビタミンB₁₂筋注治療、大量免疫グロブリン療法により安定した歩行が可能となった。診断困難な難治性神経疾患患者を診療する際には多腺性自己免疫症候群に関連したビタミンB₁₂欠乏症、自己免疫機序の神経障害である可能性を考慮し十分な鑑別診断をおこなう必要がある。

(臨床神経 2010;50:704-709)

Key words：抗GAD抗体、抗甲状腺抗体、多腺性自己免疫症候群、ビタミンB₁₂、大量免疫グロブリン療法

はじめに

パーキンソニズムを呈する患者については、鑑別疾患として、パーキンソン病以外に、脳血管障害性・薬剤性パーキンソン症候群、水頭症、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺など多くの疾患があげられている。しかし、詳細な診察、画像検査をおこなってもパーキンソニズムの原因を同定することが困難な症例をしばしば経験する。

自己免疫性脳障害としては、小脳萎縮¹⁾、てんかん²⁾、辺縁系脳炎³⁾など多くの疾患が報告されているが、パーキンソニズムについてもシェーグレン症候群⁴⁾、橋本脳症⁵⁾などの症例報告が散見される。

今回、われわれは、多系統萎縮症と診断され経過観察されていた患者で、抗glutamic acid decarboxylase (GAD)抗体、抗甲状腺抗体、抗内因子抗体が陽性、ビタミンB₁₂が測定感度以下と著明低下しており、多腺性自己免疫症候群(APS)と診断しビタミンB₁₂の投与、大量免疫グロブリン治療により歩行障害など神経症状が改善した高齢女性例を経験した。パーキンソニズムをふくめ難治性の神経症状を有する患者を診療する上で示唆に富む症例と考えられ、若干の考察を加え報告する。

症 例

患者：76歳 女性

主訴：歩行障害

既往歴：変形性腰椎症、1型糖尿病、狭心症、子宮筋腫、
家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：1996年、歩行時のふらつきを自覚し、某病院神経内科にて多系統萎縮症と診断され、L-DOPA 300mg/日、プロモクリプチン7.5mg/日を処方されるも明らかな効果はみとめられなかった。2003年11月、当科紹介受診した。MRIでは両側被殻が低信号であり、外側に線状高信号をみとめ前医での診断の多系統萎縮症として矛盾しない所見と考えられた。歩行は伝い歩きの状態で転倒することが多かった。外来にて前医内服薬を継続し経過観察を続けた。2004年11月、抗GAD抗体は1,970U/mL、抗TPO抗体は39.4IU/Lであった。2007年1月、抗グリアジン抗体IgAは25.8U/mL(正常≤25)と陽性であった。MIBG心筋シンチでは後期像心縦隔比1.45(正常>2.2)と集積の低下がみとめられパーキンソン病の可能性が示唆されたため、L-DOPAを400mg/日に増量、塩酸アママンタジン100mg/日を追加投与したが、歩行障害の改善はみとめられなかった。神経伝導検査では、左脛骨神経運動神経伝導速度は33.5m/sと低下しtemporal dispersionの所見をみとめた。右脛骨神経についても運動神経伝導速度は36.3m/sと低下していた。同年2月、ビタミンB₁₂が50pg/mL

*Corresponding author: 東京医科大学八王子医療センター神経内科 [〒193-0944 東京都八王子市館町 1163]

¹⁾東京医科大学八王子医療センター

²⁾同 神経内科

(受付日：2010年5月12日)

Table 1 Laboratory findings.

WBC	5,490 / μ L	FT3	2.02 μ g/dL	GAD antibody	6,340 U/mL
RBC	444 / μ L	FT4	1.29 μ g/dL	Gliadin antibody IgA	2.4 U/mL
Hb	12.1 g/dL	TSH	0.91 μ g/dL	Gliadin antibody IgG	1.4 U/mL
Hct	39 %	Vit B ₁	21 ng/mL	TPO antibody	18.7 U/mL
PLT	29.6 $\times 10^4$ / μ L	Vit B ₁₂	1,870 ng/mL	Thyroglobulin antibody	0.5 U/mL
T-Protein	6.3 g/dL	Vit E	0.97 μ g/mL	Anti-nuclear antibody	40 U/mL
ALB	3.2 g/dL	Folate	9.3 ng/mL	DNA antibody	(-)
AST	8 IU/L			SS-A/Ro antibody	< 7.0
ALT	7 IU/L			AIF antibody	(+)
LDH	201 IU/L			parietal cell antibody	(-)
LAP	38 IU/L			Hu antibody	(-)
γ -GTP	13 IU/L			Yo antibody	(-)
Amy	32 IU/L			C-ANCA	(-)
T-Chol	166 mg/dL			P-ANCA	(-)
TG	99 mg/dL			HLA typing	DR4, DR13
CK	28 IU/L				
BUN	20.8 mg/dL				
Cr	0.72 mg/dL				
Na	141 mEq/L				
K	4.5 mEq/L				
Cl	103 mEq/L				
Glucose	235 mg/dL				
HbA1c	8.3 %				
CRP	0.75 mg/dL				

AIF: anti-intrinsic factor

以下と測定感度以下であり、抗内因子抗体が陽性であったため、ビタミン B₁₂ 内服・筋注治療を始めたところ、歩行障害が改善し、つえ歩行が可能となった。2008 年 1 月、抗 GAD 抗体は 7,520U/mL と上昇した。ビタミン B₁₂ 治療は継続していたが、2009 年 6 月、歩行が不安定、困難となり精査治療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 135cm、体重 44kg、血圧 148/72mmHg、脈拍数 80 回/分、体温 36.2℃、胸腹部に異常所見はみとめなかった。神経所見では、意識清明、HDS-R 18/30、脳神経系では異常はみとめなかった。歩行は前傾姿勢、wide-based、小刻み歩行であり不安定で独歩困難であった。わずかに開脚することにより立位保持は可能であった。ロンベルグテストは陰性であった。姿勢反射障害をみとめた。四肢筋力はほぼ正常であったが両上肢に姿勢時振戦、下肢に軽度筋強剛をみとめた。反復拮抗運動、指鼻試験、膝踵試験は正常であった。深部腱反射は上肢低下・下肢消失、病的反射はみとめなかった。感覚系では、左下肢に感覚鈍麻、足趾振動覚は 6~8 秒、位置覚は正常であった。排尿障害・起立性低血圧はみとめなかった。

入院時検査所見：血液検査所見を Table 1 に示した。血糖 235mg/dL、HbA1c 8.3% と血糖コントロールは不良であった。CRP 0.79mg/dL と軽度炎症所見をみとめた。抗 GAD 抗体抗体価は 6,340U/mL と著明高値であった。甲状腺機能は正常であったが抗甲状腺抗体は陽性であった。2007 年 1 月陽性であった抗グリアジン抗体 IgA は陰性化していた。神経伝導検査では、左脛骨神経運動神経伝導速度は 41.0m/s と正常範囲内であり temporal dispersion の所見は改善していた。左腓腹神経の感覚神経伝導速度は 59.6m/s と正常であった。

頭部 MRI では右側頭葉は萎縮しており T₂ 強調画像にて両側被殻は低信号で被殻外側に線状の高信号をみとめた (Fig. 1)。脳血流シンチグラフィーでは右側頭葉・両側線条体の集積低下をみとめた (Fig. 1)。

入院後経過：抗 GAD 抗体 6,340U/ml、抗 TPO 抗体 18.7U/mL、抗内因子抗体陽性であり、歩行障害・認知障害の原因として抗 GAD 抗体関連神経疾患、橋本脳症などの自己免疫性神経障害の可能性をうたがいが、大量免疫グロブリン療法を 400mg/kg/日 で 5 日間施行した。治療後、独歩可能となり、振戦・めまい感も軽減した。脳血流シンチグラフィーでは、小脳を基準部位とした相対的な血流量の評価画像により定性的に評価したところ大脳血流分布の改善をみとめた (Fig. 2)。

考 察

本症例は進行性の歩行障害を呈した 1 型糖尿病患者で、他院神経内科で多系統萎縮症と診断され 7 年間加療された後、2003 年当科紹介受診以降、多系統萎縮症として外来通院、経過観察を続けていた。MRI T₂ 強調画像で両側被殻は低信号であり、被殻外側に線状の高信号をみとめ、SPECT eZIS では両側基底核の血流低下所見をみとめた。これらの画像所見は多系統萎縮症として矛盾しない所見と考えられた。しかし、MRI での被殻外側の線状高信号が直線状ではなく外側に凸状となっていること、発症後 12 年を経ても歩行可能であり、自律神経障害や小脳失調は明らかではないことから、多系統萎縮症は否定的と考えられた。

本症例では、MIBG 心筋シンチで心縦隔比が低下しており、

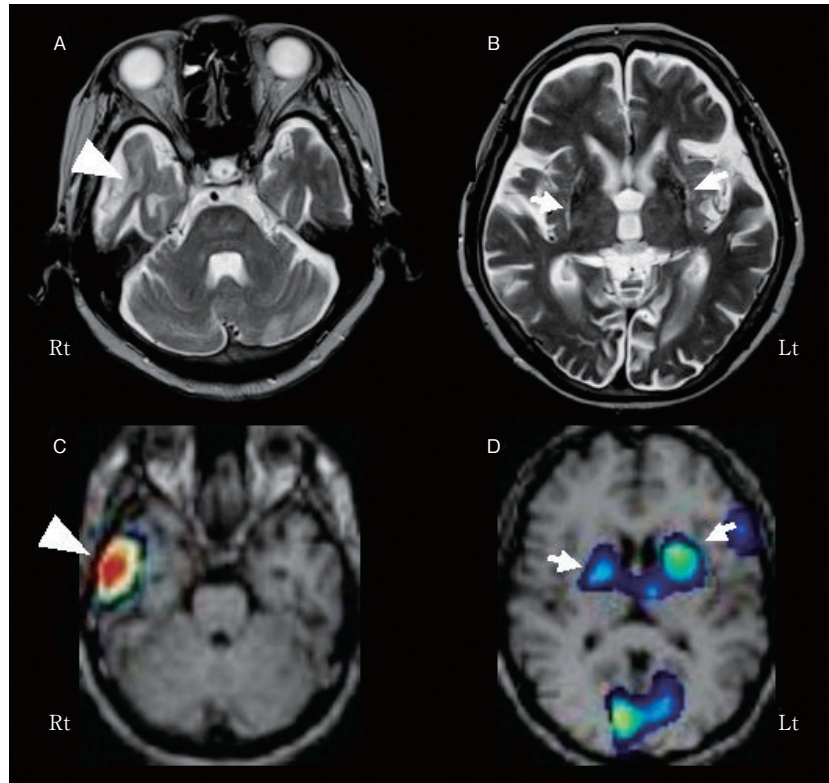


Fig. 1 A and B: Brain MRI T₂-weighted imaging (axial view: T₂ TR/TE=4,000/128) revealed marked atrophy in the right temporal lobe (arrow head). MRI T₂-weighted imaging showed low signal intensity in both putamina and a linear high-signal-intensity area on their outsides (arrows). C and D: SPECT using eZIS disclosed a reduced blood flow at the site of atrophy detected by MRI in the temporal lobe (arrow head). A reduced blood flow was seen in both corpora striata (arrows).

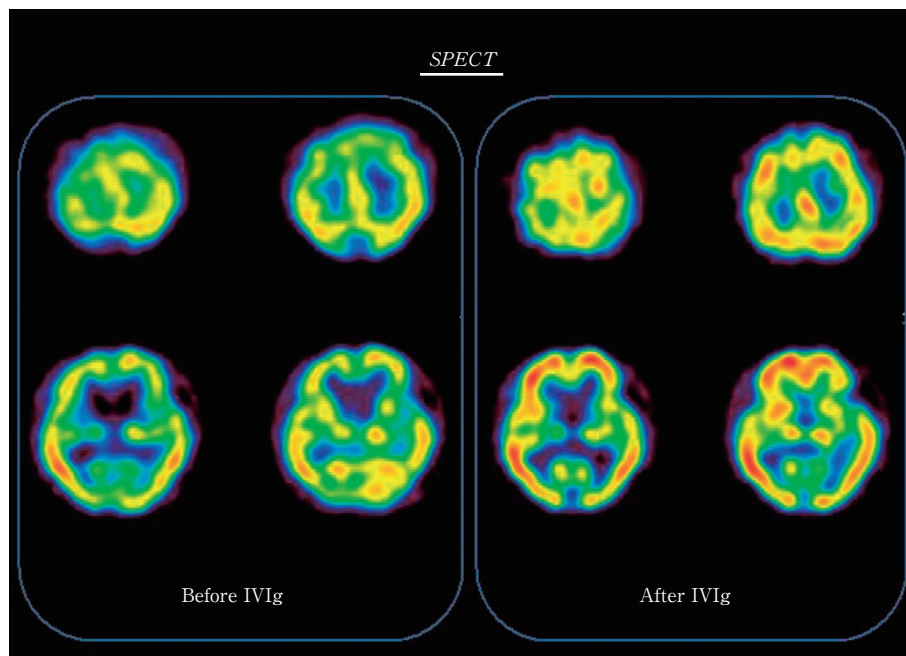


Fig. 2 After IVIg treatment, cerebral blood flow was seen to improve.

パーキンソン病も鑑別疾患としてあげられたが神経学的診察で典型的なパーキンソン病所見ではないこと、また、抗パーキンソン病薬の効果が乏しいことなどから、パーキンソン病についても否定的であり、MIBG心筋シンチの所見は糖尿病ニューロパチーの自律神経障害によるものと考えられた。

本症例では、ビタミンB₁₂ 50pg/mL以下と著明なビタミンB₁₂欠乏をみとめ抗内因子抗体が陽性であった。2007年1月よりビタミンB₁₂筋注、内服治療を開始したところ、ビタミンB₁₂値は正常化し歩行障害改善、神経伝導検査所見も改善した。ビタミンB₁₂は、抗内因子抗体、H2ブロッカーやプロトンポンプ阻害薬内服による胃酸減少、萎縮性胃炎、胃切除後による吸収障害、摂取不足などにより欠乏しやすく⁶⁾、高齢者では10~30%でビタミンB₁₂の摂取が低下しているといわれている⁷⁾。ビタミンB₁₂が低下すると亜急性連合性脊髄変性症、末梢神経障害、脳症をきたし様々な精神神経症状をきたしうる。本症例のように血液検査にて貧血所見をみとめなくてもビタミンB₁₂欠乏による神経障害をおこすことがあり、原因不明の末梢中枢神経障害の患者を診察する際には常にビタミンB₁₂欠乏症を鑑別疾患にあげることが必要である⁶⁾。

抗GAD抗体については1型糖尿病やStiffman症候群の発症に関与していることはほぼ確立されている⁸⁾。本症例では、抗GAD抗体1,970U/mLと著明高値であったが、その後、7,520U/mLとさらに増加し、それとともに歩行障害も増悪した。抗GAD抗体陽性神経疾患としては、Stiffman症候群以外にも小脳萎縮症⁹⁾、てんかん¹⁰⁾、Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus¹¹⁾などが報告されている。本症例はいずれの疾患にも該当しないが、GADは線条体をふくめて脳内に広く分布しており¹²⁾、抗GAD抗体が本症例の病態に関与している可能性を否定することはできない。

本症例では、抗GAD抗体以外に抗甲状腺抗体も陽性であった。抗甲状腺抗体陽性神経精神疾患として橋本脳症という疾患概念が提唱され多くの症例報告がなされているが¹³⁾、パーキンソニズムを呈し免疫治療が有効であった橋本脳症の報告例も散見される¹⁴⁾。パーキンソニズムを呈する自己免疫疾患としては、橋本脳症以外にもシェーグレン症候群⁴⁾、CNSループス¹⁵⁾の報告がある。パーキンソニズムの鑑別疾患としては本論文冒頭に述べたように多くの疾患があげられるが、橋本脳症をふくめた自己免疫機序の病態についても念頭に置く必要があると考えられた。

以上のように、本症例は抗内因子抗体陽性のビタミンB₁₂欠乏症、抗GAD抗体陽性1型糖尿病、また抗甲状腺抗体も陽性であり、多腺性自己免疫症候群 Autoimmune polyglandular syndrome (APS) 2型または3型に該当すると考えられた。抗副腎抗体検査は行っていないため、APS 2型、APS 3型の型判定は困難であるが、APS 3型はAPS 2型の亜型とみる考えもある¹⁶⁾。APS 2型はHLA-DR3, DR4との強い関連が報告されており¹⁷⁾、本症例についてもHLAタイピングがDR4陽性であったことはAPSとして矛盾しない所見であった。

APSに関連した神経疾患としては、IVIgが有効であった小脳障害のAPS 1型24歳女性¹⁸⁾、多発性硬化症類似の経過、

画像所見を呈したAPS 1型28歳女性¹⁹⁾、可逆性の中枢神経脱髄疾患のAPS 3型33歳男性²⁰⁾などの報告例がある。また、Fetissovらは、APS 1型患者17例の血清をもちいて検討したところ11例の血清でラット脳のドパミン・セロトニン・ノルアドレナリン作動性神経が染色され、6例の血清でGABA作動性神経が染色されたことから、これらの自己免疫病態が認知障害など神経障害に関与している可能性があるとして述べている²¹⁾。これまでAPSとパーキンソニズムとの関連を指摘した報告はないが、線条体にもGADは分布していること、上述のように患者血清でGABA作動性神経が染色されたとの報告もあることから、APSにおいて免疫機序の線条体障害によるパーキンソニズムをきたす可能性は十分推測される。本症例は、多系統萎縮症と診断され経過観察されていたが、発症11年後にAPSと診断され、ビタミンB₁₂補充、免疫治療により症状を改善させることが可能となった。診断困難な難治性神経疾患患者を診察する際には、APSの可能性も考慮し、内分泌系自己抗体についても詳細な検討をおこなうべきであろう。

本症例の大量免疫グロブリン療法的作用機序として、抗イデオタイプ抗体による自己抗体のブロック、補体消費、免疫グロブリン産生抑制などの免疫調節作用の他に、スルホ化IgGによる細胞再生促進作用も考えられる。スルホ化IgG製剤はインスリン様成長因子-I (IGF-I)産生促進作用により、抗炎症作用、細胞の再生促進作用を発現させると報告されている²²⁾。大量免疫グロブリン療法は自己免疫性神経疾患以外にもアルツハイマー病など様々な神経疾患への応用が期待されており²³⁾、今後の研究の発展が望まれる。また、本症例における大量免疫グロブリン治療の作用部位については、SPECTによる脳血流改善所見をみとめたことから中枢神経に作用していると考えられるが、糖尿病²⁴⁾、橋本病²⁵⁾に合併した自己免疫性末梢神経障害への効果もあるのかもしれない。

以上のように、APSは神経内科の分野においても注目すべき病態と考えられる。診断困難な難治性神経疾患患者を診察する際には、APSによるビタミンB₁₂低下、橋本脳症、抗GAD抗体関連神経疾患なども考慮し、ビタミンB₁₂、総ホモシステイン値測定、内分泌系自己抗体をふくめた詳細な自己抗体検査をおこなうことは重要である。

文 献

- 1) Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, et al. Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord* 2008;23:1370-1377.
- 2) McKnight K, Jiang Y, Hart Y, et al. Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 2005;65:1730-1736.
- 3) Watanabe Y, Shimizu Y, Ooi S, et al. Steroid-responsive limbic encephalitis. *Intern Med* 2003;42:428-432.
- 4) Nishimura H, Tachibana H, Makiura N, et al. Corticosteroid-responsive parkinsonism associated with primary Sjögren's syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 1994;96:327-

- 331.
- 5) Oide T, Tokuda T, Yazaki M, et al. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004;217:7-12.
 - 6) 永石彰子, 黒田康夫. ビタミン B12 の吸収・代謝・利用と神経障害. *神経内科* 2004;61:319-323.
 - 7) Malinow MR, Bostom AG, Krauss RM. Homocyst(e)ine, diet, and cardiovascular diseases: a statement for health-care professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1999;99:178-182.
 - 8) Warich-Kirches M, Von Bossanyi P, Treuheit T, et al. Stiff-man syndrome: possible autoimmune etiology targeted against GABA-ergic cells. *Clin Neuropathol* 1997; 16:214-219.
 - 9) Honnorat J, Saiz A, Giometto B, et al. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-230.
 - 10) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, et al. Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies: diagnostic clues for this association. *Brain* 2008;131:2553-2563.
 - 11) Meinck HM, Faber L, Morgenthaler N, et al. Antibodies against glutamic acid decarboxylase: prevalence in neurological diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71:100-103.
 - 12) Sutoo D, Akiyama K, Yabe K. Quantitative maps of GABAergic and glutamatergic neuronal systems in the human brain. *Hum Brain Mapp* 2000;11:93-103.
 - 13) 栗山 勝, 藤井明弘, 米田 誠. 橋本脳症の臨床病態—報告例 127 症例の臨床像を中心に—. *Annual Review 神経*. 2005. p. 221-229.
 - 14) Oide T, Tokuda T, Yazaki M. Anti-neuronal autoantibody in Hashimoto's encephalopathy: neuropathological, immunohistochemical, and biochemical analysis of two patients. *J Neurol Sci* 2004;217:7-12.
 - 15) Joseph FG, Lammie GA, Scolding NJ. CNS lupus: a study of 41 patients. *Neurology* 2007;69:644-654.
 - 16) 清水 力, 千葉仁志, 小池隆夫. 自己免疫性内分泌腺症候群 (1 型, 2 型, 3 型, 4 型). 別冊 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 3. 2006. p. 565-569.
 - 17) Maclaren NK, Riley WJ. Inherited susceptibility to autoimmune Addison's disease is linked to human leukocyte antigen DR3 and/or DR4, except when associated with type 1 autoimmune polyglandular syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:455-459.
 - 18) Berger JR, Weaver A, Greenlee J, et al. Neurologic consequences of autoimmune polyglandular syndrome type 1. *Neurology* 2008;70:2248-2251.
 - 19) Donadio V, Cortelli P, Liguori R, et al. Multiple sclerosis-like disease in polyglandular autoimmune syndrome. *J Neurol* 2001;248:61-62.
 - 20) Boz C, Velioglu S, Altunayoglu V, et al. Central nervous system involvement in autoimmune polyglandular syndrome. *Clin Neurol Neurosurg* 2003;105:102-104.
 - 21) Fetissov SO, Bensing S, Mulder J, et al. Autoantibodies in autoimmune polyglandular syndrome type I patients react with major brain neurotransmitter systems. *J Comp Neurol* 2009;513:1-20.
 - 22) 岡嶋研二. 静注用免疫グロブリン製剤. 救急・集中治療 2008;20:1405-1412.
 - 23) Hughes RA, Dalakas MC, Cornblath DR, et al. Clinical applications of intravenous immunoglobulins in neurology. *Clin Exp Immunol* 2009;158 Suppl 1:34-42.
 - 24) 野寺裕之, 梶 龍兒. 糖尿病神経障害の臨床的多様性と分類. *内分泌・糖尿病科* 2004;18:31-35.
 - 25) Toth CC. Severe sensory neuropathy occurring in association with Hashimoto's thyroid disease. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:394-395.

Abstract**A case of autoimmune polyglandular syndrome -related Parkinsonian syndrome that required differentiation from multiple system atrophy**

Masatake Kobayashi, M.D.¹⁾, Kazunori Nanri, M.D.²⁾, Nobuyuki Tanaka, M.D.²⁾,
Akira Hasegawa, M.D.²⁾, Takeshi Taguchi, M.D.²⁾ and Kazuhiro Saito, M.D.¹⁾

¹⁾Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

A 76-year-old woman experienced unsteadiness in walking in 1996. On the basis of clinical and imaging findings, the patient was diagnosed multiple system atrophy. During follow-up, her gait disturbance became aggravated leaving her unable to walk unaided. She was referred to our department in 2003. T₂-weighted images on brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed low signal intensity in both putamina and a linear high-signal-intensity area on their outsides. Single photon emission computed tomography (SPECT) disclosed a reduced blood flow in both corpora striata. These findings were consistent with the diagnosis of Parkinsonian-type multiple system atrophy. The patient had anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody-positive type 1 diabetes mellitus and a normal thyroid function, and was positive for antithyroid antibodies. She was not found to have anemia on blood tests, but was positive for intrinsic factor antibodies. Vitamin B₁₂ was markedly reduced to below the detection limit. The findings suggested that the patient's condition was autoimmune polyglandular syndrome type 3. In 2004, treatment with intramuscular injection of vitamin B₁₂ was initiated, after which the patient's gait disturbance was improved and she was able to walk unaided. In 2009, her unsteady gait returned and was again unable to walk unaided. Autoimmune encephalopathy was suspected, and thus high-dose intravenous immunoglobulin therapy was performed. Following treatment she was able to walk steadily. This case suggests the importance of detailed tests for autoantibodies, including endocrine autoantibodies, and the measurement of vitamin B₁₂ and total homocysteine levels in view of the possibility of autoimmune polyglandular syndrome-related neurological disorders in diabetic patients with intractable neurological disorders that are difficult to diagnose.

(Clin Neurol 2010;50:704-709)

Key words: Anti-GAD antibody, Antithyroid antibody, Autoimmune polyglandular syndrome, Vitamin B₁₂, Intravenous immunoglobulin therapy
