

症例報告

免疫グロブリン治療が奏効した罹病期間 16 年の抗 TPO 抗体・
抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症の 1 例

田中 伸幸* 大嶽 宏明 伊藤 傑 新山 和秀 南里 和紀

要旨：症例は 87 歳女性である。16 年前よりの歩行時のふらつきが緩徐進行性に増悪し、介助なしでの歩行は不能となった。著明な小脳皮質萎縮と小脳の血流低下をみとめ、抗 TPO 抗体・抗グリアジン抗体陽性、特発性血小板減少性紫斑病を合併しており、自己免疫性小脳萎縮症と診断した。大量免疫グロブリン療法を施行したところ、失調症状が改善し独歩可能となった。緩徐進行性自己免疫性小脳萎縮症では、罹病期間が長期にわたっていても治療可能な症例が存在すると考えられた。

(臨床神経 2012;52:351-355)

Key words：抗甲状腺抗体、抗グリアジン抗体、大量免疫グロブリン治療、高齢、小脳萎縮症

はじめに

自己免疫性小脳萎縮症としては、抗 GAD 抗体陽性小脳萎縮症^{1)~3)}、抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症 (グルテン失調症)^{3)~9)}、抗甲状腺抗体陽性小脳萎縮症 (橋本脳症)^{10)~12)}、全身性エリテマトーデス¹³⁾、シェーグレン症候群¹⁴⁾、神経ベーチェット病¹⁵⁾などさまざまな病態が報告されている。これら自己免疫性小脳萎縮症に対する治療法として、大量免疫グロブリン治療 (IVIg) が有効であったとの報告がある^{1)~7)10)}。われわれは罹病期間が 16 年にわたり、緩徐進行性の失調症状を呈した高度小脳萎縮症の高齢女性例を経験した。抗 TPO 抗体・抗グリアジン抗体が陽性であり、特発性血小板減少性紫斑病を合併したことから、自己免疫性小脳萎縮症と診断し IVIg 治療をおこなったところ、失調症状の明らかな改善をみとめた。本症例のように、罹病期間が長期で高度萎縮をきたした自己免疫性小脳萎縮症に対しての免疫治療の可能性について文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例：87 歳、女性

主訴：歩行時のふらつき

既往歴：1960 年頃、子宮筋腫 (子宮摘出術施行)、胃潰瘍、C 型肝炎ウイルスキャリアー、高血圧症。1996 年、糖尿病 (以後食事、運動療法中)。

家族歴：類症者なし。

現病歴：1994 年頃より歩行時のふらつきが出現し、その後

緩徐に増悪、某病院にて皮質性小脳萎縮症と診断された。血小板 8~9 万/ μ l と血小板減少がみとめられている。2003 年まで杖歩行可能であった。2006 年 12 月当科紹介受診したが、立位保持不安定であった。2007 年 3 月、開脚立ちはできるが、歩行は介助が必要であった。頭位変換時、起床時にめまいがおりベッドからおき上がれなくなったエピソードがある。同年 6 月、血小板数 6.5 万/ μ l に減少、骨髓穿刺をおこない特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と診断され、同年、H. pylori IgG 抗体陽性であり除菌治療がおこなわれ、除菌が確認された。2010 年 7 月、小脳萎縮症の精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長 149cm、体重 47.1kg、血圧 136/60mmHg、脈拍 66 回/分、体温 36.6℃、甲状腺腫なし。胸腹部に異常をみとめず、浮腫・リンパ節腫脹はない。神経所見では意識清明、脳神経系に異常なし。眼振、構音障害をみとめず。独歩不能。片手介助で歩行可能、閉脚立ち不能。筋力はほぼ正常であり筋トーンも正常であった。ジスジアドコキネーシスをみとめ、指鼻試験、膝踵試験は両側拙劣であった。深部腱反射は正常、病的反射なし。振動覚・位置覚をふくめ感覚系に異常をみとめなかった。

入院時検査所見：一般血液学的所見は白血球数 4,850/ μ l、赤血球数 349 万/ μ l、Hb 11.4g/dl、血小板数 4.6 万/ μ l、APTT 秒 33.1 (APTTcont33.7)、PT-INR 1.12、Na 146mEq/l、K 4.7 mEq/l、AST 22IU/l、ALT 17IU/l、BUN 22.2mg/dl、Cr 0.88 mg/dl、CK 35IU/l、CRP 0.28mg/dl、血糖 194mg/dl、HbA1c 6.1% と血小板数の減少と耐糖能異常をみとめた。甲状腺機能は FT3 2.77pg/ml、FT4 1.41ng/dl、TSH 1.88IU/ml と基準値内、自己抗体検査では、リウマチ因子 28IU/ml (正常値<18 IU/ml)、抗 TPO 抗体 42U/ml (正常値<16U/ml)、PAIgG

*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]
東京医科大学八王子医療センター神経内科
(受付日：2011 年 9 月 29 日)

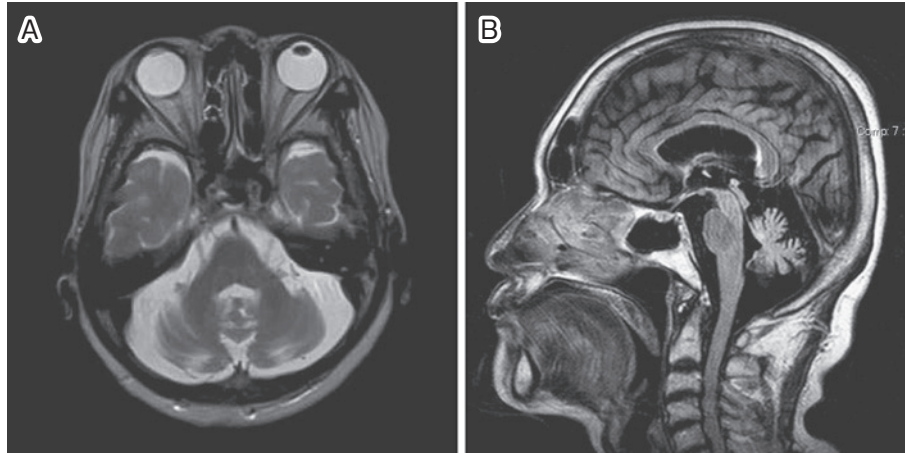


Fig. 1 Brain MRI findings.

(A) T₂ weighted axial image and (B) T₂ weighted sagittal image (1.5 T; TR 4,000 ms, TE 88 ms). The images reveal severe atrophy of the cerebellar cortex.

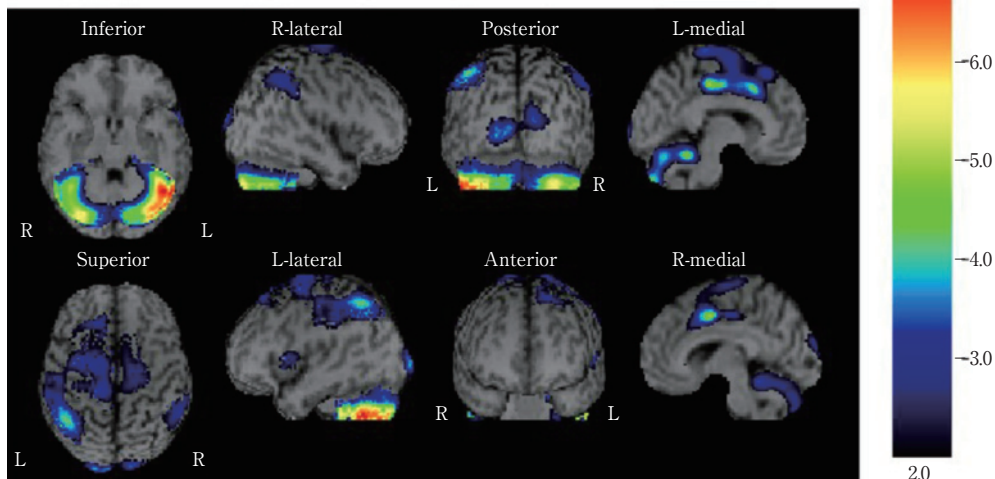


Fig. 2. SPECT e-ZIS (easy Z-score imaging system).

The image shows poor blood perfusion in the cerebellar cortex.

139ng/10⁷cells (正常値<46ng/10⁷cells), 抗グリアジン抗体 IgA 20.2 EU (正常値<20 EU), 抗SS-A抗体 10.2U/ml (正常値<10U/ml)が陽性であった。他, 抗核抗体, 抗サイログロブリン抗体, 抗カルジオリピン抗体 IgG, ループスアンチコアグラント, 抗GAD抗体, 抗SS-B抗体は陰性であった。抗NAE抗体は未検である。髄液検査では, 髄液は無色透明, 細胞数 1/μl (リンパ球), 蛋白 43mg/dl, 糖 90mg/dl と軽度の蛋白増加をみとめた。MRI T₂強調画像では小脳全体に高度の萎縮をみとめたが, 大脳には萎縮など明らかな異常所見はみられなかった (Fig. 1)。MRI Voxel-Based Morphometry (VBM) でも同様に皮質萎縮所見がみとめられ, SPECT-eZISではMRI-VBMの萎縮部分に小脳の血流低下がみとめられた (Fig. 2)。腹部超音波検査では異常所見をみとめなかった。

入院後経過: MRIで小脳萎縮所見をみとめ, 抗TPO抗体・抗グリアジン抗体が陽性であったため自己免疫性小脳萎

縮症と診断した。院内倫理委員会の承認をえた後, IVIg治療 (0.4g/kg×5日)をおこなった。IVIg治療前はふらつき著明, 閉脚立ち不能で, 歩行は片手保持によりかろうじて可能な状態だったが, IVIg治療開始後5日目で立位でのバランス, ジアドキネーシスが改善した。6日目には介助なしでスムーズに直進歩行可能となった。治療前と治療開始後6日目とでICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale) による歩行能力, 歩行速度, 立位, 座位の保持, 体幹の揺れなどを評価したところ, 歩行能力が「同伴者が必要 (7点)」から「独歩可能だが, 軽度のふらつきあり, 軽度の歩行異常 (2点)」, 歩行速度が「かなり遅い (2点)」から「僅かに遅い (1点)」, 開眼時の起立が「開脚立ち可能 (はっきりとした揺れあり) (4点)」から「閉脚立ち可能 (2点)」, 開眼立位時の開脚度が「10cm以上25cm未満 (1点)」から「10cm未満 (0点)」, 閉眼時の起立が「転倒 (4点)」から「頭部10cm未満の動揺 (2点)」

Table 1 Posture and gait disturbance scores on the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) before and after IVIg therapy.

	Before IVIg	After IVIg
Walking capacities	7: Walking only with accompanying person	2: Walking without support, but clearly abnormal and irregular
Gait speed	2: Markedly reduced	1: Slightly reduced
Standing capacities, eyes open	4: Standing in natural position without support, with considerable sway and considerable corrections	2: Able to stand with feet together, but no longer able to stand with feet in tandem position
Spread of feet in natural position without support, eyes open	1: Slightly enlarged (>10 cm)	0: Normal (<10 cm)
Body sway with feet together, eyes open	2: Moderate oscillations (<10 cm at the level of head)	2: Moderate oscillations (<10 cm at the level of head)
Body sway with feet together, eyes closed	4: Immediate falling	2: Moderate oscillations (<10 cm at the level of head)
Quality of sitting position	0: Normal	0: Normal
Total score	20	9

After IVIg therapy, the posture and gait disturbance scores on the International Cooperative Ataxia Rating Scale had improved from 20 to 9.

に改善し、全体で歩行・姿勢障害スコアは 20/34 点から 9/34 点へと改善をみとめた (Table 1)。治療 2 週間後に施行した脳血流シンチグラフィでは小脳の血流低下所見に変化はみとめなかった。治療 3 週間後の血小板数は 4.9 万/ μ l と明らかな増加はみとめなかった。現在、外来通院を続けているが、IVIg 治療後 1 年 4 カ月を経過し、失調症状がやや増悪しているものの、独歩可能な状態を維持している。

考 察

本症例は罹病期間 16 年、緩徐進行性の歩行失調の 84 歳女性で、頭部 MRI 上高度の小脳萎縮をみとめた。抗 TPO 抗体陽性、抗グリアジン抗体が陽性であり、特発性血小板減少性紫斑病を合併していたことから自己免疫性小脳萎縮症をうたがう IVIg 治療をおこなったところ、独歩可能となり ICARS (姿勢・歩行障害) は 20 から 9 に改善した。その後 1 年以上にわたり改善状態を維持している。

小脳萎縮症の原因として甲状腺機能低下症はよく知られている。しかし、甲状腺機能が正常であっても、抗甲状腺抗体 (抗 TPO 抗体かつ/または抗サイログロブリン抗体) が陽性で、臨床症状が緩徐に増悪する小脳萎縮症の報告が散見され、臨床経過は皮質性小脳萎縮症に類似するとされる^{10)~12)}。甲状腺機能正常の抗甲状腺抗体陽性小脳萎縮症の病態は未だ不明である。矢部らは甲状腺機能軽度低下もしくは正常の橋本病にともなう進行性の小脳性運動失調症 8 例を調査し、うち 2 例で遺伝性脊髄変性症、多系統萎縮症など既知の疾患が否定され、自己免疫機序による橋本脳症である可能性を検討している¹¹⁾。また、Selim らは甲状腺機能正常で自己抗体のみ陽性の小脳性運動失調例 6 例を報告し、その機序として何らかの抗プルキンエ細胞抗体の存在を考察している¹⁰⁾。Yoneda らは橋本脳症の特異的診断マーカーとして抗 N 末端 α エノラーゼ (NAE) 抗体を報告しており¹⁶⁾、抗 NAE 抗体陽性の小脳性運動失調を主体とした橋本脳症に、ステロイドパルス療法が奏効したことを報告している¹²⁾。しかし、抗 NAE 抗体陰性例

も存在し¹¹⁾、プルキンエ細胞に対する未知の自己抗体が存在し小脳失調症状を発症している可能性も考えられる。

本例では抗グリアジン抗体も陽性であった。抗グリアジン抗体はプルキンエ細胞のエピトープと交叉反応し、プルキンエ細胞の消失と後索の変性が報告されている⁸⁾。海外では抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症の報告は多く、免疫治療が有効との報告も散見され、Bürk らは、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症 4 例に IVIg をおこない 3 例で有効であったと報告している⁷⁾。本邦では Ihara らが、特発性小脳失調症 14 人中 5 人 (36%) で抗グリアジン抗体陽性であったと報告している⁹⁾。われわれも抗グリアジン抗体陽性の小脳失調症を、本症例をふくめて 5 例経験しているが、IVIg 治療をおこなった 3 例全例で失調症状の改善をみとめている^{3)~5)}。以上より、抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症は、本邦においても決してまれな疾患ではなく、免疫治療が可能な小脳萎縮症の診断において有用なマーカーとなりうると考えられる。

本症例は 16 年の長期罹病期間の高齢女性であり、MRI 上高度の小脳萎縮をみとめたにもかかわらず、IVIg 治療が奏効した。これまで報告されている免疫治療有効な抗 GAD 抗体陽性小脳萎縮症、抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症、抗甲状腺抗体陽性小脳萎縮症の多くは罹病期間数カ月から数年の症例であった。しかし、Abele らは罹病期間 18 年で車いす状態となった抗甲状腺抗体・抗 GAD 抗体陽性小脳萎縮症の 68 歳女性例に 2 回の IVIg 治療をおこない、最初の IVIg 治療終了直後から治療効果がみとめられ、ICARS が 59 から 47 へ改善したと報告している²⁾。また、Sander らは 12 年の罹病期間の抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症の 37 歳女性に IVIg 治療をおこなったところ治療開始後 3 週間で ICARS が 31 から 3 に著明に改善し、以後 0.5g/月の維持療法で 6 カ月間の症状安定をみとめたと報告している⁶⁾。以上のように長期罹病期間の免疫治療有効例の報告が散見され、本症例では罹病期間 16 年の高齢女性で著明な小脳萎縮があったにもかかわらず IVIg 治療が有効であったことを考えると、自己免疫性小脳萎縮症では長期の罹病期間であっても免疫治療が奏効する可能

性がある。

本症例では、16年間、きわめて緩徐に失調症状が進行した後、IVIgは著効しその効果は長期に持続した。その理由としては、抗甲状腺抗体、抗グリアジン抗体ともに低力価陽性であり、小脳神経細胞を強い変性にいたらしめる程の自己免疫異常の病態ではなかったためと推測される。また、本症例では治療開始後5日と早期に症状の改善をみとめている。上述したように Abele からも IVIg 治療終了直後より神経症状の改善をみとめたと報告し、われわれの既報告においても抗 GAD 抗体陽性小脳失調症や抗グリアジン抗体陽性小脳失調症の症例で IVIg 治療後早期に失調症状の改善をみとめている³⁾。このように、免疫性小脳疾患では、免疫治療によりしばしば早期に症状が改善することから、小脳障害の少なくとも一部が細胞変性にいたらない機能的なレベルに留まっていることが推測される。

罹病期間長期の高度小脳萎縮症の患者、また高齢であっても、抗グリアジン抗体、抗 GAD 抗体、抗甲状腺抗体をふくめた詳細な自己抗体検査をおこなうことが望まれ、それら自己抗体が陽性であれば、小脳神経細胞の少なくとも一部は変性にいたらない機能的障害レベルに留まっている可能性があり、IVIg をふくめた免疫治療の開始を考慮すべきである。

謝辞：本稿作成に協力をいただいた東京医科大学八王子医療センター神経内科、石河朝子先生、佐藤健治先生に深謝いたします。

※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。

文 献

- 1) 竹口将文, 南里和紀, 沖田光紀ら. 緩徐進行性小脳萎縮症に対する大量免疫グロブリン療法の効果. 臨床神経 2006;46:467-474.
- 2) Abele M, Weller M, Mescheriakov S, et al. Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Neurology* 1999;52:857-859.
- 3) Nanri K, Okita M, Takeguchi M, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody-positive cerebellar ataxia. *Intern Med* 2009;48:783-790.
- 4) Nanri K, Shibuya M, Taguchi T, et al. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-gliadin-antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia. *Diagn Pathol* 2011;6:14.
- 5) 南里和紀, 大塚敬男, 竹口将文ら. Voxel-based morphometry, FineSRT が診断に有用であった IVIg 有効抗グリアジン抗体陽性小脳失調症の 1 例. 臨床神経 2009;49:37-42.
- 6) Sander HW, Magda P, Chin RL, et al. Cerebellar ataxia and coeliac disease. *Lancet* 2003;362:1548.
- 7) Bürk K, Melms A, Schulz JB, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 2001;50:827-828.
- 8) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691.
- 9) Ihara M, Makino F, Sawada H, et al. Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med* 2006;45:135-140.
- 10) Selim M, Drachman DA. Ataxia associated with Hashimoto's disease: progressive non-familial adult onset cerebellar degeneration with autoimmune thyroiditis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:81-87.
- 11) 矢部一郎, 佐藤和則, 相馬広幸ら. 甲状腺機能正常な“橋本病”にともなう進行性小脳性運動失調症の臨床的検討～小脳性運動失調症における橋本病の自己抗体の関わりについて～. 臨床神経 2008;48:640-645.
- 12) Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:196-197.
- 13) Shimomura T, Kuno N, Takenaka T, et al. Purkinje cell antibody in lupus ataxia. *Lancet* 1993;342:375-376.
- 14) Collison K, Rees J. Asymmetric cerebellar ataxia and limbic encephalitis as a presenting feature of primary Sjögren's syndrome. *J Neurol* 2007;254:1609-1611.
- 15) Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, et al. A possible variant of neuro-Behçet disease presenting chronic progressive ataxia without mucocutaneous-ocular symptoms. *Rheumatol Int* 2006;27:61-65.
- 16) Yoneda M, Fujii A, Ito A, et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of a-enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007;185:195-200.

Abstract**A case of anti-TPO/gliadin antibody-positive cerebellar atrophy that responded to intravenous immunoglobulin therapy begun 16 years after onset**

Nobuyuki Tanaka, M.D., Hiroaki Otake, M.D., Suguru Ito, M.D.,

Kazuhide Niiyama, M.D. and Kazunori Nanri, M.D.

Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

We present a case of slowly progressive gait ataxia with a 16-year history in an 87-year-old woman. In 1994 she became aware of a slight unsteadiness while walking and cortical cerebellar atrophy was diagnosed. She had no familial history of neurological disorders. In 2007, idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) was diagnosed. The symptoms gradually worsened, and she was admitted in 2010 because she could not walk without support. MRI voxel-based morphometry (VBM) imaging showed atrophy of the entire cerebellum, and SPECT using eZIS showed reduced perfusion in the same regions. Her blood was positive for both anti-TPO antibody (42 IU/ml) and anti-gliadin antibody (20.2 EU). We therefore diagnosed autoimmune cerebellar atrophy. The patient showed a positive response to intravenous immunoglobulins (IVIg) and regained the ability to walk unassisted. Her posture and gait disturbance scores on the International Cooperative Ataxia Rating Scale had improved from 20 to 9. Even 16 years after onset, intravenous immunoglobulins were effective. In cases of prolonged disease, immunotherapy can be effective in autoimmune cerebellar atrophy and should not be excluded from the treatment choices.

(Clin Neurol 2012;52:351-355)

Key words: anti-TPO antibody, anti-gliadin antibody, IVIg, advanced age, cerebellar atrophy
