

症例報告

抗 transglutaminase 6 抗体陽性のグルテン失調症と考えられた 1 例

佐藤 健治¹⁾³⁾* 小林万希子²⁾ 上田 優樹³⁾
 田中 伸幸³⁾ 南里 和紀³⁾

要旨：症例は 81 歳女性である。歩行障害を主訴に来院し、頭部 MRI にて軽度小脳萎縮、脳血流シンチグラフィーでは小脳に血流低下をみとめ皮質性小脳萎縮症と診断した。タルチレリン水和物は無効であった。発症 13 年後に抗 transglutaminase 6 (TG6) IgA 抗体陽性が判明し、グルテン失調症と診断した。ステロイド治療と無グルテン食治療は無効で独歩不能となった。大量免疫グロブリン療法にて、ICARS (姿勢・歩行障害) は 15 から 11 と改善した。我が国ではグルテン失調症の報告は少ないが、抗 TG6 抗体はその診断に有用と考えられた。

(臨床神経 2016;56:413-417)

Key words：グルテン失調症，抗 TG6 抗体，小脳萎縮症，大量免疫グロブリン療法

はじめに

我が国においては、遺伝的背景からグルテン関連疾患は少ないと考えられ、グルテン失調症については注目されることはなかった。しかし、近年グルテン失調症の報告は、本邦においても蓄積されつつあり¹⁾、治療可能な疾患として原因不明の失調症患者を診療する際には鑑別疾患として考慮しなければならない。その診断においては、抗グリアジン抗体が有用であるとされてきた²⁾。

グルテン失調症の発症機序は不明な点が多いが、グルテンペプチドが transglutaminase 6 (TG6) により脱アミド化されることによる自己免疫反応との関連が示されており³⁾、近年抗グリアジン抗体以外の biomarker として TG6 に対する自己抗体の有用性が報告されている³⁾。本症例は、孤発性小脳失調症として発症し、13 年後に抗 TG6 抗体陽性が判明し、グルテン失調症と診断した。診断まで 13 年と無治療期間が長かったが、大量免疫グロブリン療法が有効であった。我が国では抗 TG6 抗体陽性グルテン失調症の報告例はなく、貴重な症例と考えられ文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：81 歳，女性

主訴：歩行困難

既往歴：腹部大動脈瘤，腰部脊柱管狭窄症，高脂血症。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2001 年頃から歩行障害が出現し、徐々に増悪、2011 年当院を受診した。歩行は不安定ながら可能、閉脚立ちは不安定、つぎ足歩行は不能、ロンベルグテスト陽性であった。頭部 MRI で軽度小脳萎縮、脳血流シンチグラフィーでは小脳に血流低下がみとめられた。ビタミン E 正常、その他抗甲状腺抗体や抗 GAD 抗体を含めた自己抗体は陰性であった。皮質性小脳萎縮症と診断し、タルチレリン水和物を投与したが症状は緩徐に進行した。その後、2014 年 10 月に抗 TG6 IgA 抗体陽性が判明し、グルテン失調症と診断した。ステロイドハーフパルス療法 (メチルプレドニゾロン 500 mg×3 日間) を行ったが、明らかな効果はみとめられなかった。無グルテン食を指導し外来で経過観察したが、症状は進行し独歩不能となり 2015 年 1 月当科へ入院した。経過中、腸疾患を疑う消化器症状はみとめなかった。

入院時現症：身長 150.3 cm，体重 49 kg，血圧 126/81 mmHg，脈拍 95/分，体温 36.7°C。一般身体所見に異常なし。神経学的には、意識清明，眼球運動は上方視で軽度制限あり，眼振なし，構音障害なし，筋力は下肢で軽度低下あり，筋トーンスは正常，指鼻試験は両側に企図振戦あり，踵膝試験では両側運動分解，軽度測定障害をみとめた。体幹失調あり，独歩不能であった。感覚系は表在覚正常，位置覚正常であったが，振動覚は両足趾で消失していた。両下肢腱反射は消失し，病的反射としては Babinski 反射が両側陽性であった。International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS)⁴⁾ の姿勢・歩行障害は 15/34 であった。

入院時検査所見：血液検査では末梢血液は正常，生化学で

*Corresponding author: かわさき記念病院神経内科 [〒 216-0013 川崎市宮前区潮見台 20-1]

¹⁾ かわさき記念病院神経内科

²⁾ 東京医科大学神経内科

³⁾ 東京医科大学八王子医療センター神経内科

(Received September 27, 2015; Accepted April 1, 2016; Published online in J-STAGE on May 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000817

はアルブミン 3.3 g/dl と低蛋白血症をみとめた以外は正常であった。その他、リウマチ因子陰性、甲状腺機能正常、抗甲状腺抗体陰性、ビタミン B12 2,290 pg/ml と高値、ビタミン E 正常、総ホモシステイン 5.9 nmol/ml、抗核抗体 160 倍、抗 ss-DNA 抗体陰性、抗 ds-DNA 抗体陰性、抗カルジオリピン抗体陰性、抗 SS-A 抗体陰性、PR3-ANCA 陰性、MPO-ANCA 陰性、抗 GAD 抗体陰性、HLA-B62, B44, DR6 であった。HBs 抗体は陽性であったが HBs 抗原陰性で既感染パターンであった。抗 TG6 IgA 抗体 57.5 U/ml {カットオフ値 33, 当院陰性対照者群 (n = 47) 9.3 ± 6.5 U/ml}, 抗 TG6 IgG 抗体 6.6 U/ml {カットオフ値 35, 当院陰性対照者群 (n = 48) 6.6 ± 6.2 U/ml} と抗 TG6 IgA 抗体が陽性であったが、その他グルテン感受性を反映する抗 deamidated gliadin peptide (DGP) IgA 抗体、抗 DGP IgG 抗体、抗グリアジン IgA 抗体、抗グリアジン IgG 抗体はいずれも陰性

であった。尚、抗 TG6 抗体測定は NZB Neuronal transglutaminase (TG6) ELISA kit を使用した。胸部レントゲンと心電図では異常所見をみとめなかった。頭部 MRI で軽度小脳萎縮 (Fig. 1)、脳血流シンチグラフィでは小脳での血流低下がみとめられた (Fig. 2)。末梢神経伝導検査では、感覚神経優位の軸索障害が示唆された (Table 1)。

入院後経過：孤発性の小脳失調症患者で抗 TG6 IgA 抗体が陽性であったこと、腸疾患をみとめなかったことからグルテン失調症と診断した。すでに無グルテン食 (厳密な無グルテン食ではなかった)、ステロイド治療 (ステロイドハーフパルス) を行っていたが無効であったため、大量免疫グロブリン療法を行った。投与前後の ICARS (姿勢・歩行障害) の変化は歩行能力 6 → 3, 歩行速度 4 → 3, 開眼時の起立 2 → 3, 開眼立位での開脚度 0 → 1, 開眼時の体幹の揺れ 1 → 2, 閉眼時

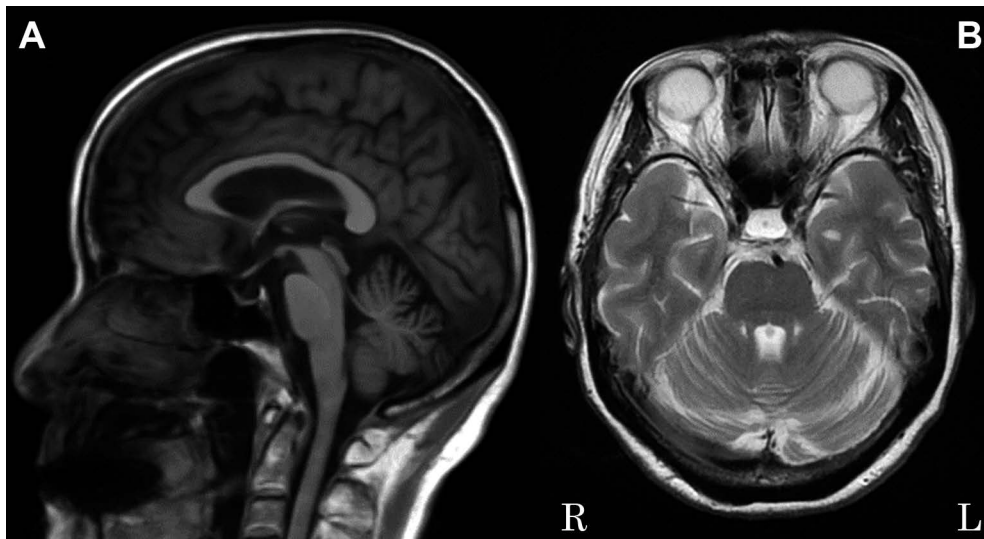


Fig. 1 Brain MR images.

A: T₁-weighted image (sagittal, 1.5 T; repetition time (TR), 9,202 ms; echo time (TE), 120.64 ms). B: T₂-weighted image (axial, 1.5 T; TR, 4,000 ms; TE, 80.32 ms). MRI images show mild cerebellar atrophy.

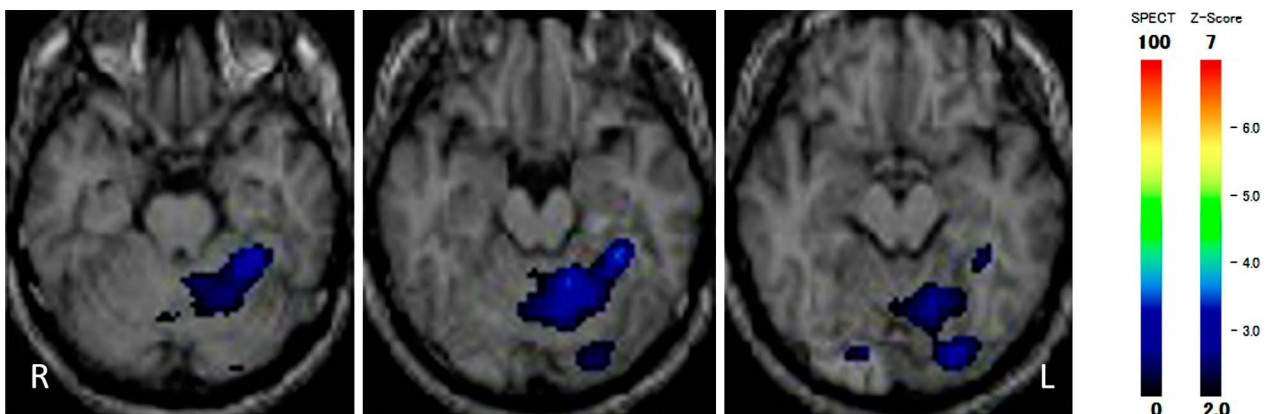


Fig. 2 ^{99m}Tc-ECD brain SPECT (e-ZIS) images.

Hypoperfusion is evident in the cerebellum on ^{99m}Tc-ECD brain SPECT (e-ZIS).

Table 1 Results of nerve conduction study.

	DL (ms)	MCV (m/s)	CMAP amplitude (distal/proximal) (mV)	SCV (m/s)	SNAP amplitude (distal/proximal) (μ V)
Before IVIg therapy					
Median L	3.2	57.8	15.0/13.7	57.1	9.7/4.9
Ulnar L	2.64	60.4	10.56/10.19	64.8	15.0/10.3
Tibial L	5.13	39.1	4.63/3.3		
Sural L				51.2	0.9
After IVIg therapy					
Median L	3.33	57.6	6.84/6.23	58.5	6.4/3.9
Ulnar L	2.91	62.1	6.85/6.39	64.8	8.6/6.2
Tibial L	6.42	42	4.03/3.95		
Sural L				47	2.4

IVIg: Intravenous immunoglobulin, L: left, DL: distal latency, MCV: motor conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential.

の体幹の揺れ 2 → 2, 座位の素養 0 → 0 であり, 歩行能力は改善したものの全体としては 15 → 14 と軽度の改善であった. この時点では, 本人・家族には改善の自覚は乏しかった. しかし, 2 ヶ月後の外来受診時は, 本人・家族とも歩行の改善のはっきりした自覚があり, また他覚的にも 10 m の独歩可能であった (ICARS 歩行能力 3) ことから有効と判断した. 9 か月後の外来では, ICARS (姿勢・歩行障害) 11 (歩行能力 4, 歩行速度 4, 開眼時の起立 2, 開眼立位での開脚度 0, 開眼時の体幹の揺れ 1, 閉眼時の体幹の揺れ 0, 座位の素養 0) と歩行能力は若干悪化したが生点数は改善しており, 本人・家族も改善を維持しているとの評価であった. また, 足趾の振動覚については, 右は消失のままであったが左は 4 秒とわずかであるが改善をみとめた. 神経伝導検査については改善は認められなかった. 9 か月後の抗 TG6 IgA 抗体は 42.8 U/ml と軽度低下していた.

考 察

本症例は, 歩行障害で発症し緩徐進行性の体幹優位の失調症を呈し, また, 振動覚は著明低下し, 下肢腱反射は消失していた. 頭部 MRI 上, 軽度小脳萎縮, 脳血流シンチグラフィで小脳の血流低下をみとめ, 神経伝導検査では感覚神経優位の軸索障害の所見をみとめた. 家族歴はなく, ビタミン欠乏症や大量飲酒歴もみとめなかった. 抗 TG6 IgA 抗体が陽性であったが, 他の自己抗体はすべて陰性であり大量免疫グロブリン療法に反応したことから, グルテン失調症と診断した.

グルテン関連疾患は遺伝的に感受性のある人がグルテンを摂取することにより多様な臨床症状を呈する疾患である⁵⁾. 近年, Sapone らは新たな分類を提唱し, グルテン失調症はセリアック病や疱疹状皮膚炎と並んでグルテン関連疾患の中の自己免疫疾患の一つとして位置づけられている⁵⁾.

グルテン失調症は抗グリアジン抗体陽性の孤発性失調症として報告された²⁾. しかし, 抗グリアジン抗体は欧米では健

常者の 12% で陽性であり⁶⁾, 特異度が高いとはいえない. その後, 抗 TG2 抗体など抗グリアジン抗体以外の自己抗体についても報告がなされた. 抗 TG2 IgA 抗体はグルテン失調症患者の 40% で陽性となる⁶⁾. また, 近年 TG6 に対する抗体も同定された. TG6 は, 特に中枢神経系の神経細胞に大部分が発現し⁷⁾, グルテン失調症患者での標的抗原であることが示された⁶⁾. Hadjivassiliou らの報告では抗 TG6 抗体陽性率は, 特発性孤発性失調症で 32%, グルテン失調症で 73%, セリアック病で 32%, 疾患コントロール群で 5%, 健常者で 4% とグルテン失調症で陽性率が高い³⁾. また, 抗 TG6 抗体陽性が報告されたその他の疾患として, 筋萎縮性側索硬化症, 統合失調症, 脳性麻痺, てんかんと大脳石灰化に関連したまれな神経症候群などがあり⁸⁾, 必ずしも疾患特異的ではないが, 感度は高く有用な biomarker と考えられる. 陰性対照者として当院における多系統萎縮症, 遺伝性脊髄小脳変性症を除く小脳性運動失調症 48 例について抗 TG6 抗体を測定したが, 陰性対照者 47 例の IgA 抗体は 9.3 ± 6.5 U/ml, 48 例の IgG 抗体は 6.6 ± 6.2 U/ml であった. 本症例の抗 TG6 IgA 抗体は 57.5 U/ml と有意に高値であった. 尚, 本研究は東京医科大学八王子医療センター臨床研究に関する倫理委員会の承認 (承認番号 45 番, 承認日: 平成 18 年 9 月 15 日) を得て実施した. また, 対象者には本研究の概要を説明し書面にて同意を得た.

病態に関しては, フェージ提示法を用いて作成した抗 TG6 抗体はプルキンエ細胞と顆粒細胞の両者と反応することが示されている⁶⁾. グルテン失調症の剖検脳ではプルキンエ細胞消失, Bergmann astrocytosis が報告されており⁷⁾, 抗 TG6 抗体は免疫性に小脳障害を来すと推測される. また, 抗 TG6 IgA 抗体がグルテン失調症患者の脳血管周囲に存在することが示され⁹⁾, TG6 は正常小脳の血管構造には検出されないため⁶⁾, 血管周囲の免疫反応が病態に関与していることが示唆される.

グルテン失調症の臨床症状については Hadjivassiliou らの総説で以下のように記載されている¹⁰⁾. グルテン失調症の多

くは純粋小脳失調症であるが、まれにミオクローヌスや口蓋振戦、オプソクローヌスを伴う失調症や舞踏運動を呈することもある。発症平均年齢は53歳で潜行性に発症する。傍腫瘍性小脳変性症のように急速に進行することもある。注視性眼振や小脳障害を示唆する眼球運動障害が80%にみられる。歩行失調はすべての患者で出現し、大多数は四肢失調を伴う。グルテン失調症で何らかの胃腸症状を呈するのは10%未満だが、生検上1/3に腸疾患が存在する。患者の60%が感覚運動性軸索性神経障害を有しているが、ほとんどは軽度であり失調症状には関与しないとされている。本症例においては、下肢の振動覚が著明低下し、また、位置覚は検査上正常であったが、ロンベルグテスト陽性であり、神経伝導速度検査で感覚神経優位の軸索障害が疑われ、深部知覚障害が歩行失調に関与していた可能性がある。大量免疫グロブリン療法後、振動覚はわずかであるものの改善をみとめており、失調症状の改善については、小脳とともに末梢神経も関与した可能性が示唆された。

グルテン失調症の診断基準、また無グルテン食以外の治療法についてはまだ確立されていない。進行性小脳失調症を呈している患者では抗グリアジン抗体 IgA・IgG 抗体、抗 TG2 抗体、可能であれば抗 TG6 抗体を用いてグルテン感受性のスクリーニングを行い、いずれかの抗体が陽性の患者で失調の原因が他になければ、厳密な無グルテン食を行い定期的にフォローアップし、抗体が消失することを確認し（大抵6～12ヵ月かかる）、1年で失調が安定化、更には改善した場合、患者はグルテン失調症に罹患していたことが強く示唆される¹⁰⁾、とされている。本例において無グルテン食で改善しなかった理由としては、厳密な無グルテン食が行えなかったこと、また発症後13年と長期経過していたことがあげられる。

無グルテン食以外に免疫グロブリンが有効であったとの報告が散見される¹¹⁾。Nanriらはグルテン失調症5人に大量免疫グロブリン療法を行い、1人で著明に改善、2人で中等度改善、2人は無効であったことを報告し、その有用性を報告している¹⁾。また、田中らは罹病期間16年の抗 TPO 抗体・抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症に大量免疫グロブリン療法を行い有効であったことを報告した¹²⁾。本症例も罹病期間が13年と長い、大量免疫グロブリン療法は有効で、頭部 MRI でも小脳萎縮は軽度であり、可逆性の病変が多く残存していたと考えられた。無グルテン食への反応は、診断されるまでの失調症の期間に依存するとされているが¹⁰⁾、大量免疫グロブリン療法は罹病期間が長い場合も有効である可能性が示唆された。しかし、大量免疫グロブリン療法にどの程度の改善効果があるのか、有効期間がどの程度かについては今後の症例の蓄積が待たれる。

近年、SCA35の原因としてTG6をコードするTGM6遺伝子の変異が報告された¹³⁾。これは、グルテン失調症において

TG6が自己免疫反応の標的となって小脳変性を来している傍証であるのかもしれない³⁾。グルテン失調症の診断においては、抗グリアジン抗体のみでなく、抗TG6抗体についても今後注目していく必要があると考えられる。

謝辞：抗TG6抗体を測定していただいた東京薬科大学総合医療薬学講座大熊美咲先生、東京薬科大学医療実務薬学教室佐藤沙紀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) Nanri K, Mitoma H, Ihara M, et al. Gluten Ataxia in Japan. *Cerebellum* 2014;13:623-627.
- 2) Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: genetic epidemiology susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691.
- 3) Hadjivassiliou M, Aeschlimann P, Sanders DS, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the diagnosis of gluten ataxia. *Neurology* 2013;80:1740-1745.
- 4) Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, et al. International cooperative ataxia rating scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci* 1997;145:205-211.
- 5) Sapone A, Bai JC, Ciacci C, et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Medicine* 2012;10:13.
- 6) Hadjivassiliou M, Sanders DD, Aeschlimann DP. Gluten-related disorders: gluten ataxia. *Dig Dis* 2015;33:264-268.
- 7) Jackson JR, Eaton WW, Cascella NG, et al. Neurologic and psychiatric manifestations of celiac disease and gluten sensitivity. *Psychiatr Q* 2012;83:91-102.
- 8) Gadoth A, Nefussy B, Bleiberg M, et al. Transglutaminase 6 antibodies in the serum of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *JAMA Neurol* 2015;48:676-681.
- 9) Tovoli F, Masi C, Guidetti E, et al. Clinical and diagnostic aspects of gluten related disorders. *World J Clin Cases* 2015; 3:275-284.
- 10) Hadjivassiliou M, Duker AP, Sanders DS. Gluten-related neurologic dysfunction. In: Biller J, Ferro JM, Editors. *Neurologic Aspects of Systemic Disease Part II. Handbook of Clinical Neurology*. vol 120. Amsterdam: Elsevier; 2014. p. 607-619.
- 11) Bürk K, Melms A, Schulz JB, et al. Effectiveness of IVIg therapy in cerebellar ataxia associated gluten sensitivity. *Ann Neurol* 2001;50:827-828.
- 12) 田中伸幸, 大嶽宏明, 伊藤 傑ら. 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. *臨床神経* 2012;52:351-355.
- 13) Wang JL, Yang X, Xia K, et al. TGM6 identified as a novel causative gene of spinocerebellar ataxias using exome sequencing. *Brain* 2010;133:3510-3518.

Abstract**A case considered gluten ataxia with anti-TG6 IgA antibodies**

Kenji Sato, M.D.^{1,3)}, Makiko Kobayashi, M.D.²⁾, Yuki Ueta, M.D.³⁾,
Nobuyuki Tanaka, M.D.³⁾ and Kazunori Nanri, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Kawasaki Memorial Hospital

²⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University

³⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

An 81-year-old woman presented with a chief complaint of gait disturbance. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed mild cerebellar atrophy and cerebral blood flow scintigraphy revealed reduced blood flow in the cerebellum. The patient was diagnosed with cortical cerebellar atrophy, and was given taltirelin hydrate, but symptoms slowly progressed. Thirteen years after onset, a positive result for anti-transglutaminase 6 (TG6) IgA antibodies was identified, and gluten ataxia was diagnosed. Despite steroid therapy and gluten-free diet therapy, no improvements were seen, and independent walking became difficult for the patient. High-dose intravenous immunoglobulin therapy resulted in improvements in the Posture and Gait subscore of the International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) from 15 to 11 points, and the patient regained the ability to walk independently. Gluten ataxia are rarely reported in Japan and anti-TG6 antibodies were considered useful for its diagnosis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:413-417)

Key words: gluten ataxia, anti-TG6 antibodies, cerebellar ataxia, immunoglobulin therapy
