

## 特発性小脳失調症患者の免疫治療効果予測における 抗マウス小脳組織由来抗原抗体検査の有用性

大友 隆之<sup>1)\*</sup> 荻野 桜<sup>1)</sup> 柳井 清佳<sup>1)</sup> 中山さやか<sup>1)</sup> 矢嶋 理沙<sup>1)</sup>  
菅原 麻弓<sup>1)</sup> 山田 純司<sup>1)</sup> 相澤 仁志<sup>2)</sup> 田口 丈士<sup>3)</sup> 南里 和紀<sup>3)4)</sup>

**要旨**：小脳失調症関連自己抗体陽性の自己免疫性小脳失調症（autoimmune cerebellar ataxia, 以下 AICA と略記）では免疫治療の奏効が期待できるとされるが、検査結果と治療効果が一致しない例も報告されている。本研究では、進行性小脳失調を呈する患者の中から免疫治療有効な AICA 患者をみいだすため、マウス小脳組織由来抗原に対する抗体を検出し免疫治療効果との関係を検討した。両者には有意な相関が認められ、さらに抗 GAD 抗体と抗グリアジン抗体検査の併用では感度 94%、特異度 86% で免疫治療有効患者を予測できることが示唆された。抗マウス小脳組織由来抗原抗体検査は自己免疫性機序を疑う小脳失調症患者における免疫治療施行において有益な情報を提供する可能性が考えられた。

（臨床神経 2022;62:112-122）

**Key words**：特発性小脳失調症，自己免疫性小脳失調症，原発性自己免疫性小脳運動失調症，  
抗マウス小脳組織由来抗原抗体，免疫治療

### 前 文

自己免疫性小脳失調症（autoimmune cerebellar ataxia, 以下 AICA と略記）は、抗グリアジン抗体が陽性となるグルテン失調症や抗グルタミン酸脱炭酸酵素（glutamic acid decarboxylase, 以下 GAD と略記）抗体関連小脳失調症などのように抗神経抗体が失調の病態に直接関与していることが示されている失調症に加えて、傍腫瘍性小脳変性症（paraneoplastic cerebellar degeneration）や感染後小脳炎などのトリガーが判明している失調症も含まれる<sup>1)</sup>。しかし、抗 GAD 抗体が高力価陽性または抗グリアジン抗体が陽性であっても免疫治療に反応が乏しい場合もあり<sup>2)</sup>、そのような症例では副作用の発現の懸念や医療費の損失という問題も生じる。一方、上記のような AICA とは診断されないが、抗甲状腺抗体や抗 GAD 抗体低力価陽性、自己免疫疾患の既往がある症例で免疫治療に反応性を示

すことがしばしば経験され、それらは原発性自己免疫性小脳運動失調症（primary autoimmune cerebellar ataxia, 以下 PACA と略記）と総称することが提唱されている<sup>1)</sup>。PACA は診断バイオマーカーが乏しいことから、その診断は容易ではなく、免疫治療可能な小脳失調症患者が見逃されている可能性がある。現在、Society for Research on the Cerebellum and Ataxias (SRCA) は PACA の診断クライテリアを考案する作業に着手しているが、臨床医が進行性失調症患者に遭遇した時に PACA を早期に診断し治療を開始できるようにすることをその目的としている<sup>1)</sup>。

今回我々は、上記のような現状をふまえ、進行性小脳失調を呈する患者の中から免疫治療が有効な AICA 患者や PACA 患者をみいだすため、抗神経抗体を含めた自己抗体の存否について有益な情報を提供する検査方法の開発を試みた。すなわち、マウス小脳タンパク質を基質とし、マウス小脳組織由

\*Corresponding author: 東京薬科大学薬学部臨床医療薬学センター [〒 192-0392 東京都八王子市堀之内 1432-1]

<sup>1)</sup> 東京薬科大学薬学部臨床医療薬学センター

<sup>2)</sup> 東京医科大学脳神経内科

<sup>3)</sup> 東京医科大学八王子医療センター脳神経内科

<sup>4)</sup> 飯能老年病センター内科

(Received March 25, 2021; Accepted September 24, 2021; Published online in J-STAGE on January 31, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001621

来抗原に結合する抗体群を「抗マウス小脳組織由来抗原抗体」(以下、抗マウス小脳抗体と略記)と定義して、患者血清におけるその総力価で自己抗体の存否を評価しようと試みた。これにより未同定の自己抗体も含めて包括的に疾患関連抗体を評価できると考えた。そこで、抗マウス小脳抗体検査 (anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test) の結果と免疫治療効果の独立性を評価し、AICA 患者、PACA 患者の免疫治療効果予測における当該検査の有用性を検討した。さらに他の抗体検査との併用効果についても併せて検討した。

### 対象・方法

本研究を遂行するに当たり、東京医科大学病院による承認を受け、ヘルシンキ宣言の倫理基準に従って研究調査への参加同意を得られた患者を対象として実施した (承認番号: H-171, 承認日: 2017 年 6 月 8 日)。動物実験は、東京薬科大学動物実験委員会で審査・承認を経て、東京薬科大学動物実験規則に従って実施した (承認番号: P17-15, P18-31, P19-10, 承認日: 2017 年 4 月 24 日, 2018 年 4 月 13 日, 2019 年 5 月 21 日)。

本研究では抗甲状腺抗体、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、及び抗 transglutaminase 6 (TG6) 抗体を「小脳失調症関連自己抗体」と定義した。それらのうち、抗グリアジン抗体は anti-gliadin IgA ELISA kit 及び同 IgG ELISA kit (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany) または anti-DGP IgA kit 及び同 IgG kit (Orgentec Diagnostika, Mainz, Germany)、また抗 TG6 抗体は neuronal transglutaminase (TG6) ELISA kit (IgA) 及び同 ELISA kit (IgG) (Zedira, Darmstadt, Germany) を用いて測定した。抗甲状腺抗体 (抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体)、抗 GAD 抗体、及びその他の自己抗体 (抗核抗体、抗カルジオリピン抗体、抗好中球細胞質抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 ss-DNA 抗体など) の測定は株式会社エスアールエル (SRL, Tokyo, Japan) に委託した。

対象は 2005 年から 2016 年までの期間に東京医科大学八王子医療センター脳神経内科を受診した小脳性運動失調症患者 (多系統萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、担癌患者、フェニトイン内服患者を除く) のうち、小脳失調症関連自己抗体または他の自己抗体が陽性、human leukocyte antigen (HLA) タイピングで DR4 陽性など、免疫機序の小脳性運動失調症が疑われ、免疫治療が行われた 25 例である。次の三つの基準を満たしたときに免疫治療が有効であると判断し、AICA と診断した。1) 姿勢及び歩行障害に対する国際協調運動失調評価尺度 (ICARS) が 2 点以上改善した、あるいは失調性歩行が明らかに改善したとき、2) 1 ヶ月以上効果が続いた、または再治療が有効だったとき、3) 患者及び家族が治療の効果を認めたとき。25 例の判定結果は、免疫治療有効 18 例、無効 7 例であった。有効例を抗グリアジン抗体、抗 TG6 抗体、高力価抗 GAD 抗体のいずれかが陽性であれば AICA と診断し、それらの抗体が認められない場合は PACA と診断した。また、診断の信頼性の分類として明確な分類基準があるわけ

ではないが、経過と免疫治療の効果の確実性から、暫定的に definite, probable, possible に分類した。抗マウス小脳抗体の測定では、C57BL/6N マウス (雌, 10 週齢) (SLC, Shizuoka, Japan) を塩酸メドトミジン+ミダゾラム+酒石酸ブトルファンオール混合全身麻酔下、放血により安楽死させ、小脳を摘出し、ポッター型ホモジナイザーを用いて 1 mM EDTA, 10 mM Tris-HCl (pH 7.5) 及び protease inhibitor cocktail (cOmplete Mini; Sigma-Aldrich Japan, Tokyo, Japan) を含む 250 mM sucrose 水溶液中で 10% (w/v) ホモジネートを調製した。そこに等量の 2.7% (v/v) SDS 水溶液を添加し、超音波処理後、遠心分離 (100,000 × g, 60 分間, 4°C) で得られた上清をマウス小脳タンパク質抽出液とした。次に抗マウス小脳抗体をス

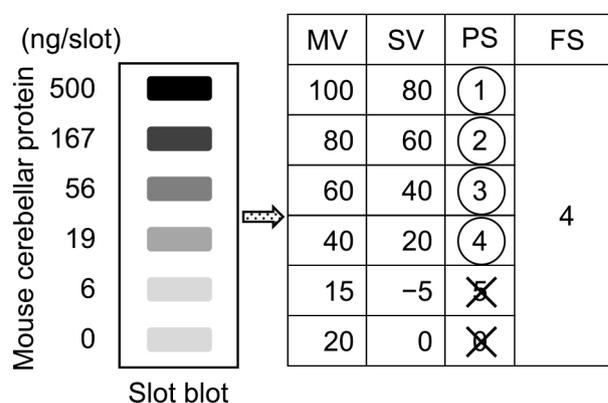


Fig. 1 Detection and scoring of antibodies against mouse cerebellar tissue-derived antigens by slot blot.

Cerebellar proteins of mice were absorbed at amounts of 500 ng/slot, 167 ng/slot, 56 ng/slot, 19 ng/slot, and 6 ng/slot on a polyvinylidene difluoride (PVDF) membrane. For the negative control, only solvent was absorbed by the PVDF membrane. The PVDF membrane was blocked with tris-buffered saline with Tween 20 containing 5% skim milk for 60 minutes and then incubated with patient serum for 60 minutes and horseradish peroxidase-labeled anti-human IgG antibody for 30 minutes. After measuring the antibodies against mouse cerebellar tissue-derived antigens by chemiluminescence, the negative control slot value was subtracted from the measured values of slots with absorbed cerebellar proteins from mice. If the subtracted value was positive, the primary score was determined on the basis of the amount of protein in the slot (500 ng/slot, 1 point; 167 ng/slot, 2 points; 56 ng/slot, 3 points; 19 ng/slot, 4 points; and 6 ng/slot, 5 points). If the value was not positive, a score of 0 points was assigned. The highest primary score was recorded as the patient's final score. For example, if the measured values were 100 at the 500 ng/slot, 80 at the 167 ng/slot, 60 at the 56 ng/slot, 40 at the 19 ng/slot, 15 at the 6 ng/slot, and 20 at the negative control slot, the subtracted values were 80 at the 500 ng/slot, 60 at the 167 ng/slot, 40 at the 56 ng/slot, 20 at the 19 ng/slot, and -5 at the 6 ng/slot. The patient's final score was 4 points because the subtracted value of the 19 ng/slot was positive, but that of the 6 ng/slot was negative. MV, measured value; SV, subtracted value; PS, primary score; and FS, final score.

ロットプロット法により検出した。メタノールで前処理した polyvinylidene difluoride (以下, PVDF と略記) 膜をドットプロッター (スロットタイプ) (Sanplatec, Osaka, Japan) に装着し, アスピレーターで吸引しながらマウス小脳タンパク質抽出液を各スロットに注入した。このとき PVDF 膜に吸着させるタンパク質量を 500, 167, 56, 19, 6 ng protein/slot と 5 段階に設定し, また, 陰性対照としてタンパク質抽出溶媒を注入した (Fig. 1)。これらの 1 組 6 スロット (0~500 ng protein/slot) からなる PVDF 膜の短冊を, 5% (w/v) スキムミルクで 60 分間ブロッキングした後, 患者血清 (IgG 濃度として 370 ng/ml) と 60 分間, さらに HRP 標識抗ヒト IgG 抗体 (タンパク濃度として 63 ng/ml) (SeraCare Life Sciences, MA, USA) と 30 分間, いずれも室温で反応させた。抗原抗体複合体の検出には ImmunoStar LD (Fujifilm wako pure chemical, OSAKA, Japan) を用い, LumiCube Plus 化学発光計測器 (Liponics, Tokyo, Japan) で発光強度を測定した。各スロットの測定値 (measured value: MV) から陰性対照の測定値を差し引き, その値 (subtracted value 以下, SV と略記) が正の値であればタンパク質量に応じた一次得点 (primary score: PS) を記録し (500 ng, 1 点; 167 ng, 2 点; 56 ng, 3 点; 19 ng, 4 点; 6 ng, 5 点), 最高得点をその血清試料の最終得点 (final score 以下, FS と略記) とした。一方, いずれの SV も正の値を取らなかった場合は FS を 0 点とした (Fig. 1)。患者血清及び HRP 標識抗ヒト IgG 抗体の使用濃度については, 事前に正常ヒト血清を用いた検討を行った。すなわち, 正常ヒト血清として Pooled Human Complete Serum (Innovative research, MI, USA) 及び Human Serum Normal donor UID565652 及び UID548093 (BioreclamationIVT, NY, USA) を用いて, いずれの血清でも FS が 0 点となる条件とした。

抗体検査と免疫治療効果の独立性は, Fisher の正確検定で評価した。免疫治療効果と有意な相関が認められた検査は, receiver operating characteristic (ROC) 曲線により解析した。さらに抗マウス小脳抗体検査と他の抗体検査の独立性を Fisher の正確検定で評価した。統計解析ソフトとして JMP Pro 15 (SAS Institute Japan, Tokyo, Japan) を用い, 95% の信頼度 ( $P < 0.05$ ) を以て統計学的有意とみなした。

## 結 果

対象 25 例の詳細について Table 1 に示した。免疫治療有効は 18 例, 無効は 7 例, 事前確率は 0.72 であり, 免疫治療効果と相関が認められた自己抗体検査はなかった (Table 2)。まず血清中の抗マウス小脳抗体を測定し, Fig. 1 に基づいた最終得点 (以下, 得点と略記) を与えた (Table 3)。つぎに各得点にカットオフ値を設定し, 抗マウス小脳抗体検査と免疫治療効果の独立性を Fisher の正確判定で評価した (Table 4)。カットオフ値を 2 点以上にすると抗マウス小脳抗体検査と免疫治療効果に有意な相関が認められた。

つぎに抗マウス小脳抗体検査と小脳失調症関連自己抗体検査の併用効果を検討した。全ての組合せを検討した結果,

(i) 「抗マウス小脳抗体検査または抗 GAD 抗体検査のどちらかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S1), (ii) 「抗マウス小脳抗体検査または抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査のどちらかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S2), (iii) 「抗マウス小脳抗体検査または抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 検査のどちらかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S3), (iv) 「抗マウス小脳抗体検査または抗 GAD 抗体検査または抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査のいずれかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S4), (v) 「抗マウス小脳抗体検査または抗 GAD 抗体検査または抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 検査のいずれかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S5), (vi) 「抗マウス小脳抗体検査または抗 GAD 抗体検査または抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 検査のいずれかで抗体が検出されれば陽性」 (Table S6) の条件において免疫治療効果と有意な相関が認められた。一方, 抗マウス小脳抗体検査を併用しない場合は, いずれの組合せにおいても免疫治療効果と有意な相関が認められなかった (データ省略)。

つぎに抗マウス小脳抗体検査単独及び前述 (i) から (vi) の併用について ROC 曲線で解析し, 最適なカットオフ値における AUC, Youden's index, 感度, 特異度, 陽性尤度比, 陰性尤度比, 検査陽性患者の事後確率及び検査陰性患者の事後確率を算出した (Fig. 2, Table 5)。最適なカットオフ値は, 7 法ともに 2 点であった。AUC の比較では, 7 法に有意な差は認められなかった。

最後に, 抗マウス小脳抗体検査と他の抗体検査の相関を評価した。抗マウス小脳抗体検査のカットオフ値を 2 点で評価すると, 抗マウス小脳抗体陽性者 14 名のうち抗甲状腺抗体陽性者が 9 名 (64.3%), 抗 GAD 抗体陽性者が 2 名 (14.3%), 抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 陽性者が 4 名 (28.6%), 抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 陽性者が 0 名 (0.0%), 抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 陽性者が 1 名 (7.1%), 抗 TG6 抗体 (IgG クラス) 陽性者が 0 名 (0.0%) であった (Fig. 3A)。抗マウス小脳抗体陰性者 11 名では, 抗甲状腺抗体陽性者が 4 名 (36.3%), 抗 GAD 抗体陽性者が 1 名 (9.1%), 抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 陽性者が 3 名 (27.3%), 抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 陽性者が 4 名 (36.4%), 抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 陽性者が 1 名 (9.1%), 抗 TG6 抗体 (IgG クラス) 陽性者が 0 名 (0.0%) であった (Fig. 3B)。Fisher の正確検定の結果, 抗マウス小脳抗体検査と抗グリアジン抗体 (IgG クラス) と検査に有意な負の相関が認められた (Table S7)。それ以外の抗体検査は抗マウス小脳抗体検査と有意な相関が認められなかった。

## 考 察

我々はこれまで, 進行性小脳失調症患者に遭遇した際には, 抗グリアジン抗体, 抗 TG6 抗体, 抗甲状腺抗体, 抗 GAD 抗体を小脳失調関連自己抗体と認識し, それらが低力価であっても陽性の場合, AICA, PACA を考慮して診療を行ってきた。AICA ではこれらの自己抗体は重複して検出されること

Table 1 Patient characteristics.

Case	Sex	Age of onset Age at therapy (y)	Walking ability Other symptoms and disorders	Cerebellar atrophy	Positive autoantibodies and other findings	HLA	CSF	FS	Immunotherapy	Diagnosis
1	F	74 80	Able to walk unassisted, Wide based gait, Hashimoto's disease, Hypothyroidism	Marked	NAE-Ab, Tg-Ab, TPO-Ab		Cells: 1/ $\mu$ l P: 49 mg/dl	5	IVIg effective	PACA Definite
2	F	60 68	Unsteadiness but able to walk unassisted	Mild	DGP-Ab (IgG class), TG6-Ab (IgA class)		Cells: 1/ $\mu$ l P: 32 mg/dl	1	IAPP ineffective, IVIg ineffective, Steroid therapy ineffective	
3	F	54 54	Unsteadiness but able to walk unassisted  Multiple mononeuropathy	Not clear	TPO-Ab		ND	4	IVIg effective	PACA Definite
4	M	59 65	Able to walk with assistance	Marked	RF, TPO-Ab		Cells: <1/ $\mu$ l P: 52 mg/dl	5	IAPP effective, IVIg effective, Methylprednisolone pulse therapy effective	PACA Possible
5	F	77 78	Unsteadiness but able to walk unassisted, Wide based gait Dysarthria, Dementia	Mild	DGP-Ab (IgG class), DGP-Ab (IgA class), TPO-Ab		Cells: <1/ $\mu$ l P: 61 mg/dl	5	Gluten free diet effective, Methylprednisolone pulse therapy effective	AICA Probable
6	F	46 48	Unsteadiness but able to walk unassisted	Not clear	DGP-Ab (IgA class), SS-A-Ab		Cells: <1/ $\mu$ l P: 26 mg/dl	2	Methylprednisolone pulse therapy (half dose) effective	AICA Possible
7	F	64 76	Able to walk unassisted, Wide based gait, Ulcerative colitis	Mild	Tg-Ab, TPO-Ab	DR4	Cells: <1/ $\mu$ l P: 45 mg/dl	1	IVIg ineffective, Steroid therapy ineffective	
8	F	76 77	Unsteadiness but able to walk unassisted	Mild	AGA (IgG class), Tg-Ab		Cells: <1/ $\mu$ l P: 38 mg/dl	1	IAPP ineffective, IVIg ineffective, Steroid therapy ineffective	
9	F	67 81	Able to walk with assistance	Moderate	ANA, TG6-Ab (IgA class)		ND	2	IVIg effective	AICA Possible
10	F	47 50	Able to walk unassisted, Myoclonus, Hyperreflexia, Numbness in whole body	Mild	AGA (IgA class), P-ANCA, RF		ND	1	Methylprednisolone pulse therapy effective, Oral prednisolone therapy effective	AICA Possible
11	F	36 40	Unsteadiness but able to walk unassisted, History of optic neuritis	Not clear		B51	Cells: <1/ $\mu$ l P: 54 mg/dl	1	IVIg ineffective, Steroid therapy ineffective	
12	F	64 76	Able to walk with assistance Vitamin B12 deficiency	Mild	AGA (IgA class), AIF-Ab, GAD-Ab (high titer), TPO-Ab	DR4	ND	5	IVIg effective	AICA Probable
13	F	51 60	Able to walk unassisted, Wide based gait	Marked	DGP-Ab (IgA class), ss-DNA-Ab,		ND	1	IVIg ineffective	
14	F	79 81	Able to walk with assistance, Dementia	Marked	NAE-Ab, Tg-Ab, TPO-Ab		ND	1	IVIg ineffective, Methylprednisolone pulse therapy ineffective, Oral prednisolone therapy ineffective	
15	F	54 59	Able to walk unassisted, Wide based gait	Moderate		DR4	Cells: <1/ $\mu$ l P: 41 mg/dl	1	IVIg effective, Repeat administration was necessary	PACA Probable
16	F	71 87	Able to walk with assistance Idiopathic thrombocytopenic purpura	Marked	DGP-Ab (IgA class), PA-IgG, RF, TPO-Ab		Cells: 1/ $\mu$ l P: 43 mg/dl	2	IVIg effective	AICA Possible
17	F	59 61	Able to walk unassisted, Wide based gait	Mild	RF		Cells: <1/ $\mu$ l P: 35 mg/dl	2	Methylprednisolone pulse therapy effective	PACA Possible

Table 1 Continued.

Case	Sex	Age of onset Age at therapy (y)	Walking ability Other symptoms and disorders	Cerebellar atrophy	Positive autoantibodies and other findings	HLA	CSF	FS	Immunotherapy	Diagnosis
18	F	40 40	Unsteadiness but able to walk unassisted	Mild	ss-DNA-Ab, Tg-Ab	DR4	Cells: <1/ $\mu$ l P: 34 mg/dl	5	Methylprednisolone pulse therapy effective, Oral prednisolone therapy effective	PACA Probable
19	F	7 50	Able to walk with assistance, Epilepsy, Myoclonus	Not clear	AGA (IgG class)	DR4	ND	0	Steroid therapy ineffective	
20	M	68 75	Able to walk unassisted, Wide based gait Polyneuropathy	Mild	AGA (IgA class), Tg-Ab, TPO-Ab		Cells: 1.3/ $\mu$ l P: 45 mg/dl	5	Oral prednisolone therapy effective	AICA Possible
21	F	75 77	Able to walk unassisted, Wide based gait, Dementia, Parkinsonism	Marked	Tg-Ab, TPO-Ab	DR4	Cells: 1/ $\mu$ l P: 63 mg/dl	5	IVIg ineffective, Methylprednisolone pulse therapy effective, Oral prednisolone therapy effective	PACA Probable
22	M	41 55	Able to walk unassisted, Wide based gait	Marked	S-GAD: <0.3 U/ml C-GAD: 0.8 U/ml	DR4	Cells: 1/ $\mu$ l P: 28 mg/dl	5	IVIg effective, Oral prednisolone therapy effective	PACA Probable
23	F	77 84	Able to walk with assistance Sjögren's syndrome, Basedow's disease	Mild	AGA (IgA class), DGP-Ab (IgA and IgG class), SS-A-Ab, SS-B-Ab, RF, TPO-Ab		ND	0	IVIg effective, IVIg was necessary for every half a year	AICA Possible
24	F	41 52	Able to walk with assistance	Marked	S-GAD: 3.0 U/ml, C-GAD: 1.2 U/ml TPO-Ab	DR4	Cells: <1/ $\mu$ l P: 27 mg/dl	1	IVIg effective, Oral prednisolone therapy effective	PACA Probable
25	M	29 61	Able to walk unassisted, Wide based gait, Diarrhea, Dementia, Epilepsy	Marked	DGP-Ab (IgA and IgG class) S-GAD: 1.6 U/ml	DR4	Cells: <1/ $\mu$ l P: 39 mg/dl	5	Gluten free diet effective, IVIg effective	AICA Definite

AGA: anti-gliadin antibody, AICA: autoimmune cerebellar ataxia, AIF-Ab: anti-intrinsic factor antibody, ANA: anti-nuclear antibody, CSF: cerebrospinal fluid, C-GAD: anti-glutamic acid decarboxylase antibody in cerebrospinal fluid, DGP-Ab: anti-deamidated gliadin peptide antibody, FS: final score of anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test, GAD-Ab: anti-glutamic acid decarboxylase antibody, HLA: human leukocyte antigen, IAPP: immunoadsorption plasmapheresis, IVIg: intravenous immunoglobulin, NAE-Ab: anti-NH<sub>2</sub> terminal of alpha-enolase antibody, ND: not detected, P: protein, PACA: primary autoimmune cerebellar ataxia, PA-IgG: platelet associated immunoglobulin G, P-ANCA: perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, RF: rheumatoid factor, S-GAD: anti-glutamic acid decarboxylase antibody in serum, SS-A-Ab: anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A antibody, SS-B-Ab: anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B antibody, ss-DNA-Ab: anti-single stranded DNA antibody, Tg-Ab: anti-thyroglobulin antibody, TG6-Ab: anti-transglutaminase 6 antibody, TPO-Ab: anti-thyroid peroxidase antibody.

も多く、本研究においても抗グリアジン抗体陽性 11 例中 5 例が抗甲状腺抗体陽性であり、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体がすべて陽性の症例も含まれていた。Hadjivassiliou らは、グルテン失調症の 40 人中 16 人 (40.0%) が抗 GAD 抗体低力価陽性であり、無グルテン食を行った 11 例中 10 例で抗 GAD 抗体が陰性化した。無グルテン食治療を行わなかった 5 例では抗 GAD 抗体価に変化がなかったことから、抗 GAD 抗体関連小脳失調症とグルテン失調症は重複しうること、また同じ疾患スペクトラムである可能性があると指摘している<sup>3)</sup>。多腺性自己免疫症候群 2 型は、副腎皮質機能低下症、自己免疫性甲状腺疾患、1 型糖尿病、性腺機能低下症、重症筋無力症、セリアック病のうち 2 種類以上を合併した場合と定義されているが、上記の 3 抗体に関連する疾患が 3 疾患 (自己免疫性甲状腺疾患、1 型糖尿病、セリアック病) が含まれている。これまでに、小脳失調症を有する多

腺性自己免疫症候群は 18 例報告されており 6 例に免疫治療が行われ 4 例に有効であった<sup>4)</sup>。多腺性自己免疫症候群 2 型は HLA-DR3, DR4 との強い関連が報告されている<sup>5)</sup>。以上のように、小脳性運動失調症における抗甲状腺抗体、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体の関与の報告は多く、その意義については未だ不明な部分もあるが、たとえ低力価であっても AICA, PACA を早期に診断するための重要な診断マーカーとなりうると考えられる。これらの状況を踏まえて本研究では、抗甲状腺抗体、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗 TG6 抗体を「小脳失調症関連自己抗体」と定義し、対象を「小脳失調症関連自己抗体または他の自己抗体が陽性、HLA タイピングで DR4 陽性など、免疫機序の小脳性運動失調症が疑われ免疫治療が行われた 25 例」とした。

抗マウス小脳抗体検査結果と免疫治療効果の独立性を Fisher の正確判定で評価すると、カットオフ値が 2 点以上で

Table 2 Correlation between immunotherapy effectiveness and each antibody test.

Inspection item	Judgement	Effect of immunotherapy		Fisher's exact test
		Ineffective	Effective	
Anti-thyroid antibody	Negative	4	8	$P = 0.673$
	Positive	3	10	
Anti-GAD antibody	Negative	7	15	$P = 0.534$
	Positive	0	3	
Anti-gliadin antibody (IgA class)	Negative	6	10	$P = 0.355$
	Positive	1	8	
Anti-gliadin antibody (IgG class)	Negative	4	17	$P = 0.053$
	Positive	3	1	
Anti-TG6 antibody (IgA class)	Negative	6	17	$P = 0.490$
	Positive	1	1	
Anti-TG6 antibody (IgG class)	Negative	7	18	—
	Positive	0	0	
Autoantibodies associated with cerebellar ataxia	Negative	1	3	$P = 1.000$
	Positive	6	15	
Autoantibodies other than those associated with cerebellar ataxia	Negative	7	15	$P = 0.534$
	Positive	0	3	

GAD: glutamic acid decarboxylase, TG6: transglutaminase 6. Autoantibodies associated with cerebellar ataxia include anti-thyroid antibody, anti-GAD antibody, anti-gliadin antibody (IgA class), anti-gliadin antibody (IgG class), anti-TG6 antibody (IgA class), and anti-TG6 antibody (IgG class), while autoantibodies other than those associated with cerebellar ataxia include anti-intrinsic factor antibody, anti-nuclear antibody, anti-cardiolipin antibody, anti-NH<sub>2</sub> terminal of alpha-enolase antibody, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody, anti-SS-A antibody, anti-SS-B antibody, and anti-ssDNA antibody. Positive criteria for anti-thyroid antibody: anti-thyroglobulin antibody  $\geq 28$  IU/ml or anti-thyroid peroxidase (TPO) antibody  $\geq 16$  IU/ml. Positive criteria for anti-GAD antibody: anti-glutamic acid decarboxylase antibody in serum (S-GAD)  $\geq 1.5$  IU/ml or high titer of anti-glutamic acid decarboxylase antibody was detected.

Table 3 Patient score distribution according to the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test.

Score	Number of patients with each score	
	Ineffective immunotherapy	Effective immunotherapy
0	1	1
1	6	3
2	0	4
3	0	0
4	0	1
5	0	9

両者に相関が認められた (Table 4). ROC 曲線による解析では、最適なカットオフ値は2点であった (Fig. 2). 対象患者の事前確率は0.72であったが、抗マウス小脳抗体検査のカットオフ値を2点とすると検査陽性患者の事後確率は1.00であり良好であった。この結果から対象患者においては、免疫治療有効者は高確率で抗マウス小脳抗体検査が陽性となることが明らかになった。一方、検査陰性患者の事後確率は0.36であり、偽陰性率の高さが明らかになった。

抗マウス小脳抗体検査と小脳失調症関連自己抗体検査の併用効果については、(i) 抗 GAD 抗体検査との併用 (Table S1), (ii) 抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査との併用 (Table S2), (iii) 抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 検査との併用 (Table S3), (iv) 抗 GAD 抗体検査及び抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査との併用 (Table S4), (v) 抗 GAD 抗体検査及び抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 検査との併用 (Table S5), (vi) 抗 GAD 抗体検査及び抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 検査との併用 (Table S6) において免疫治療効果との有意な相関が認められた。ROC 曲線の AUC 比較では抗マウス小脳抗体検査単独及び (i) から (vi) に統計学的な有意差はなく、診断能に差は認められなかった。最適なカットオフ値における比較では、抗マウス小脳抗体検査単独と (i) は特異度、陽性尤度比、陽性患者の事後確率が優れており、(iv) は感度、陰性尤度比、陰性患者の事後確率が優れていた (Table 5)。特に、(iv) では感度 94.0% で免疫治療有効患者を予測できることが示唆された。(i) 及び (vi) の AUC 及び Youden's index は抗マウス小脳抗体検査単独のそれらを上回っており (有意差なし)、少なくとも併用による検査精度の低下はないと考えられた。

抗 GAD 抗体検査と併用効果が認められた理由として、マウス小脳で発現する GAD アイソフォームの違いが考えられ

Table 4 Correlation between immunotherapy effectiveness and a positive anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test.

Positive criteria: Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test score exceeded the reference score.			Effect of immunotherapy		Total	Fisher's exact test			
			Ineffective	Effective					
Reference score	1	Negative	Frequency	1	1	2	$P = 0.490$		
			Percentage	50.0%	50.0%	100.0%			
	Positive	Frequency	6	17	23				
		Percentage	26.1%	73.9%	100.0%				
	2	Negative	Frequency	7	4	11		$P < 0.001$	
			Percentage	63.6%	36.4%	100.0%			
	Positive	Frequency	0	14	14				
		Percentage	0.0%	100.0%	100.0%				
	3	Negative	Frequency	7	8	15			$P = 0.020$
			Percentage	46.7%	53.3%	100.0%			
	Positive	Frequency	0	10	10				
		Percentage	0.0%	100.0%	100.0%				
	4	Negative	Frequency	7	8	15	$P = 0.020$		
			Percentage	46.7%	53.3%	100.0%			
	Positive	Frequency	0	10	10				
		Percentage	0.0%	100.0%	100.0%				
	5	Negative	Frequency	7	9	16		$P = 0.027$	
			Percentage	43.8%	56.3%	100.0%			
	Positive	Frequency	0	9	9				
		Percentage	0.0%	100.0%	100.0%				
Total	Frequency	7	18	25					
	Percentage	28.0%	72.0%	100.0%					

る。GAD には分子量 65,000 (GAD65) と 67,000 (GAD67) の二つのアイソフォームが知られており、GAD65 は I 型糖尿病や小脳失調症における体液性免疫の主要な標的であるが<sup>6,7)</sup>、抗 GAD67 抗体が検出された小脳失調症やスティッフパーソン症候群の症例も報告されている<sup>8)</sup>。マウス小脳の主要なアイソフォームは GAD67 であることから<sup>9)</sup>、マウス小脳タンパク質を用いた抗マウス小脳抗体検査では、抗 GAD67 抗体の検出が可能となる一方、抗 GAD65 抗体を十分に検出できない可能性があり、抗マウス小脳抗体検査に抗 GAD 抗体検査を併用することは有用と考えられた。また、抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査に併用効果が認められた理由として、今回の抗マウス小脳抗体検査では自己抗体の検出に HRP 標識抗ヒト IgG 抗体を用いたので、IgG クラスのみが評価されたことが考えられた。そのため、IgA クラスの抗グリアジン抗体検査の情報を加えることで、感度及び偽陰性の改善に繋がったと考えられる。最近 Jaffe らは IgM クラスの抗マウス小脳抗体が AICA に関与する可能性を報告しており<sup>10)</sup>、今後は他クラスの抗マウス小脳抗体の検討も必要であると考えられる。

抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 検査は、(v) の抗マウス

小脳抗体検査と抗 GAD 抗体検査との 3 者併用で免疫治療効果と有意な相関が認められたが (Table S5)、(i) の抗マウス小脳抗体検査と抗 GAD 抗体検査の 2 者併用に対して感度以外に優位性が認められなかった (Table 5)。抗 TG6 抗体 (IgA) 検査は、(iii) の抗マウス小脳抗体検査との 2 者併用 (Table S3) 及び (vi) の抗マウス小脳抗体検査と抗 GAD 抗体検査との 3 者併用 (Table S6) で免疫治療効果と有意な相関が認められたが、いずれの項目でも (iii) は抗マウス小脳抗体検査単独に対して、(vi) は (i) に対して優位性が認められなかった (Table 5)。したがって、抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 検査及び抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 検査は、抗マウス小脳抗体検査に対する併用効果は乏しいと考えられた。しかしながら、対象患者における抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 陽性者は 4 名、抗 TG6 抗体 (IgA クラス) 陽性者は 2 名であり、信頼性のある結論を得るには症例数を増やした検討が必要である。

抗甲状腺抗体検査で併用効果がみられない理由として、抗甲状腺抗体が抗マウス小脳抗体の一部として測定された可能性が考えられる。抗甲状腺抗体は抗マウス小脳抗体検査陽性者の 64.3% で検出されており (Fig. 3A)、その可能性は十分

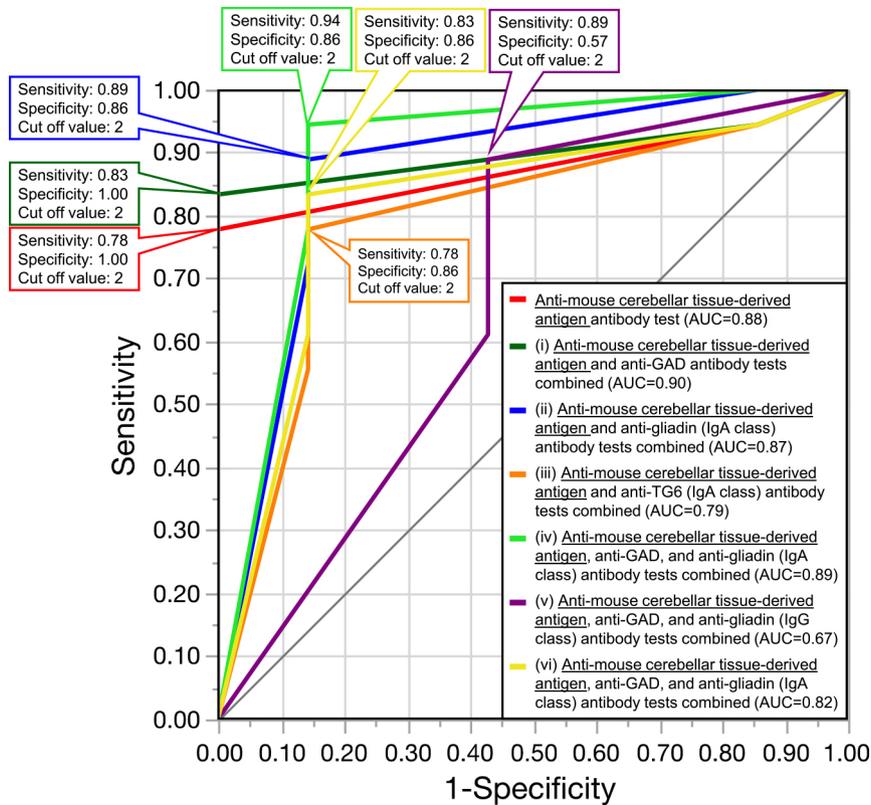


Fig. 2 Receiver operating characteristic (ROC) curves and areas under the curve (AUCs) were determined to assess the ability of antibody tests to predict the effectiveness of immunotherapy.

Seven ROC curves are shown, including the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test (red), (i) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody tests combined (dark green), (ii) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-gliadin (IgA class) antibody tests combined (blue), (iii) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-transglutaminase 6 (TG6) (IgA class) antibody tests combined (orange), (iv) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-gliadin (IgA class) antibody tests combined (light green), (v) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-gliadin (IgG class) antibody tests combined (purple), and (vi) the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-TG6 (IgA class) antibody tests combined (yellow). The corresponding AUC of each ROC curve is given in the legend. The corresponding sensitivity and specificity at the optimal cut off value of each ROC curve are given in the figure.

にある。一方、抗甲状腺抗体は抗マウス小脳抗体検査陰性者 11 名のうち 4 名 (36.3%) で検出されており (Fig. 3B), 抗マウス小脳抗体検査と抗甲状腺抗体検査に有意な相関は認められなかった (Table 7S)。したがって、現時点では抗マウス小脳抗体検査における抗甲状腺抗体の関与を裏付ける統計的証拠は存在しない。ちなみに、抗 GAD 抗体検査、抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査、抗 TG6 抗体 (IgA 及び IgG クラス) 検査ともに抗マウス小脳抗体検査と有意な相関が認められなかった。唯一、抗グリアジン抗体 (IgG クラス) 検査との相関が認められたが、負の相関であり、抗グリアジン抗体 (IgG クラス) が抗マウス小脳抗体の一部に含まれる可能性は極めて低い。これらの結果は、抗マウス小脳抗体検査が特定の抗体検査の結果を反映するものではなく、複数の抗体検査の結果の総和であることを示唆している。

抗 GAD 抗体検査と抗グリアジン抗体 (IgA クラス) 検査については、それら単独では免疫治療効果との相関が認められ

なかった (Table 2)。これは AICA が多様な自己抗体と関連する疾患の集合体であることに起因しており、疾患理解の上で自己抗体の包括的な評価の重要性を示唆している。この考えに基づけば、抗マウス小脳抗体検査は合理的な検査方法とすることができる。その反面、抗マウス小脳抗体検査が当該疾患に関わる全ての自己抗体を網羅する方法ではないことにも注意が必要である。特に、マウス小脳で発現量の少ないタンパク質やアミノ酸配列に動物差があるタンパク質に対する抗体、または立体構造エピトープ (Conformational epitope) を認識する抗体などにおいては、十分に検出できない可能性がある。また、抗マウス小脳抗体検査は小脳非特異的に発現するタンパク質を排除しておらず、抗マウス小脳抗体に当該疾患とは無関係の抗体が含まれる可能性が考えられる。しかしながら、それにもかかわらず抗マウス小脳抗体検査と免疫治療効果に相関が認められたことは大変興味深い。この結果は、抗マウス小脳抗体検査は自己抗体ができやすい体質 (自己免

Table 5 Area under the curve, optimal cut off value, Youden's index, sensitivity, specificity, likelihood ratio, and posterior probability for each inspection method.

Inspection method	AUC	Cut off value	Youden's index	Sensitivity	Specificity	Likelihood ratio		Posterior Probability	
						Positive test	Negative test	Positive test	Negative test
Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test	0.88	2	0.78	0.78	1.00	+∞	0.22	1.00	0.36
(i) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-GAD antibody tests combined	0.90	2	0.83	0.83	1.00	+∞	0.17	1.00	0.30
(ii) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-gliadin (IgA class) antibody tests combined	0.87	2	0.75	0.89	0.86	6.22	0.13	0.94	0.25
(iii) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-TG6 (IgA class) antibody tests combined	0.79	2	0.64	0.78	0.86	5.44	0.26	0.93	0.40
(iv) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-gliadin (IgA class) antibody tests combined	0.89	2	0.80	0.94	0.86	6.61	0.06	0.94	0.14
(v) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-gliadin (IgG class) antibody tests combined	0.67	2	0.46	0.89	0.57	2.07	0.19	0.84	0.33
(vi) Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-TG6 (IgA class) antibody tests combined	0.82	2	0.69	0.83	0.86	5.83	0.19	0.94	0.33

GAD: glutamic acid decarboxylase, TG6: transglutaminase 6, AUC: area under the curve.

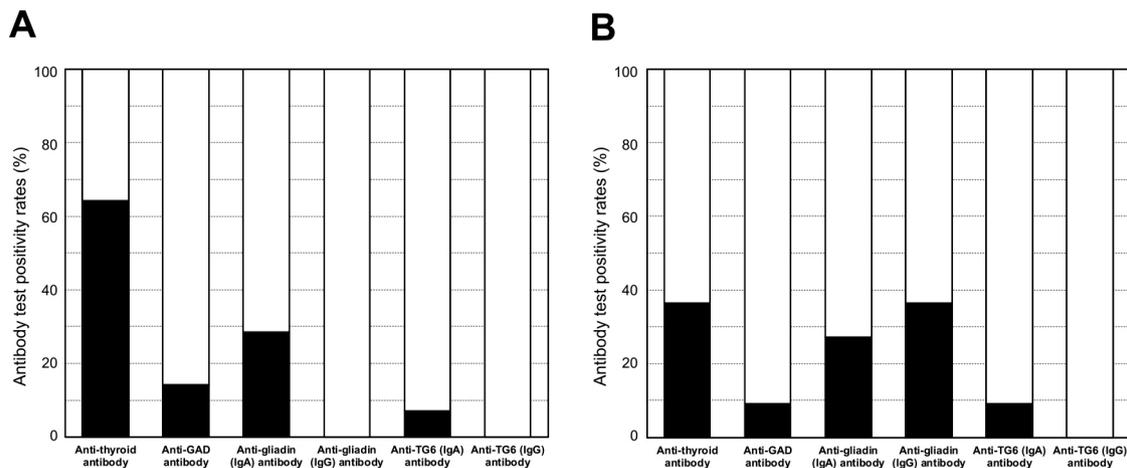


Fig. 3 Stacked bar graph showing the proportions of patients with positive and negative results for various antibody tests, including the anti-thyroid antibody test, anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody test, anti-gliadin (IgA class) antibody test, anti-gliadin (IgG class) antibody test, anti-transglutaminase 6 (TG6) (IgA class) antibody test, and anti-TG6 (IgG) antibody test.

Patients with positive test results are indicated by a black bar, and patients with negative test results are indicated by a white bar. (A) Results of various antibody tests among patients with positive anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test results. (B) Results of various antibody tests among patients with negative anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test results.

疫疾患感受性) を評価している可能性があり, それが免疫治療効果と相関することを示唆しているのかもしれない。

本研究では「小脳失調症関連自己抗体または他の自己抗体が陽性, HLA タイピングで DR4 陽性など, 免疫機序の小脳性運動失調症が疑われ免疫治療が行われた症例」に対し, 抗マウス小脳抗体検査と免疫治療効果が相関することを明らかにした。しかしながら抗マウス小脳抗体検査が免疫治療効果を予測できるかどうかの前向き研究は実施できておらず, 今後の課題である。現時点では専門医が AICA を疑った症例にのみ検討可能な検査法であることを付記する。臨床応用に向けては, 特発性小脳失調症患者のランダム化比較試験や小脳失調のない疾患 (脳血管障害, 筋萎縮性側索硬化症などの他の変性疾患, 多発性硬化症や重症筋無力症などの神経免疫疾患, 全身性エリトマトーデスや関節リウマチなどの全身性炎症性疾患) を対照とした検討が必要と考えられる。

## 結 語

本研究において, 対象患者血清中の抗マウス小脳抗体測定が免疫治療効果予測に有用であることが示唆された。抗マウス小脳抗体検査は, AICA が疑われた特発性小脳失調症患者の免疫治療の施行において有益な情報を提供する可能性が考えられた。

※著者全員に本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar Ataxia-guidelines from an international task force on immune-mediated cerebellar ataxias. *Cerebellum* 2020;19:605-610.
- 2) 南里和紀, 三苦 博, 大友隆之ら. 【自己免疫性小脳失調症の新しい展開】自己免疫性小脳失調症の治療 (解説/特集). *脳神経内科* 2020;93:124-130.
- 3) Hadjivassiliou M, Aeschlimann D, Grünewald RA, et al. GAD antibody-associated neurological illness and its relationship to gluten sensitivity. *Acta Neurol Scand* 2011;123:175-180.
- 4) Kim JY, Chung EJ, Kim JH, et al. Response to steroid treatment in anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia, stiff person syndrome and polyendocrinopathy. *Mov Disord* 2006;21:2263-2264.
- 5) Gunjur A, Klein O, Kee D, et al. Anti-programmed cell death protein 1 (anti-PD1) immunotherapy induced autoimmune polyendocrine syndrome type II (APS-2): a case report and review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7:241.
- 6) Hagopian WA, Michelsen B, Karlsten AE, et al. Autoantibodies in IDDM primarily recognize the 65,000-M(r) rather than the 67,000-M(r) isoform of glutamic acid decarboxylase. *Diabetes* 1993;42:631-636.
- 7) 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.
- 8) Guasp M, Sola-Valls N, Martinez-Hernandez E, et al. Cerebellar ataxia and autoantibodies restricted to glutamic acid decarboxylase 67 (GAD67). *J Neuroimmunol* 2016;300:15-17.
- 9) Sheikh SN, Martin SB, Martin DL. Regional distribution and relative amounts of glutamate decarboxylase isoforms in rat and mouse brain. *Neurochem Int* 1999;35:73-80.
- 10) Jaffe SL, Carlson NG, Peterson LK, et al. Treatment-responsive primary autoimmune cerebellar ataxia in a patient with IgG and IgM anticerebellar antibodies. *Eur J Neurol* 2021;28:1771-1773.

1) Hadjivassiliou M, Graus F, Honnorat J, et al. Diagnostic criteria for primary autoimmune cerebellar Ataxia-guidelines from an

## Abstract

**Usefulness of an anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test in predicting immunotherapy efficacy in patients with idiopathic cerebellar ataxia**

Takayuki Ohtomo, Ph.D.<sup>1)</sup>, Sakura Ogino<sup>1)</sup>, Sayaka Yanai<sup>1)</sup>, Sayaka Nakayama<sup>1)</sup>, Risa Yajima<sup>1)</sup>, Mayu Sugawara<sup>1)</sup>, Junji Yamada, Ph.D.<sup>1)</sup>, Hitoshi Aizawa, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>, Takeshi Taguchi, M.D.<sup>3)</sup> and Kazunori Nanri, M.D., Ph.D.<sup>3)4)</sup>

<sup>1)</sup> Center for Clinical Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences

<sup>2)</sup> Department of Neurology, Tokyo Medical University

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

<sup>4)</sup> Department of Internal Medicine, Hanno Geriatric Center

**Background:** Autoimmune cerebellar ataxia (AICA) is a general term for diseases in which the cerebellum is damaged by an autoimmune mechanism. For the diagnosis of the AICA, anti-thyroid antibodies (anti-thyroid peroxidase antibody and anti-thyroglobulin antibody), anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibodies, and anti-gliadin antibodies are measured. Immunotherapy is known to be effective for AICA, but some patients with effective immunotherapy lack autoantibodies associated with cerebellar ataxia. The purpose of this study was to clarify whether the effectiveness of immunotherapy in patients with suspected AICA could be predicted by anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody tests. **Methods:** This study was conducted on 25 patients with idiopathic cerebellar ataxia (excluding multiple system atrophy, hereditary spinocerebellar degeneration, cancer-bearing patients, and patients taking phenytoin) who received immunotherapy from 2005 to 2016 at Tokyo Medical University Hachioji Medical Center. The patients were suspected of having AICA because they were positive for cerebellar ataxia-related autoantibodies (anti-thyroid antibody, anti-GAD antibody, anti-gliadin antibody, or anti-transglutaminase 6 antibody) or other autoantibodies. Antibodies that bind to mouse cerebellar tissue-derived antigens were defined as “anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibodies” in this study, and their IgG-class antibodies were comprehensively measured using a slot blot. **Results:** Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody test results were correlated with immunotherapy efficacy. Furthermore, the combination of anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen and anti-GAD antibody tests could predict the effectiveness of immunotherapy with 83% sensitivity and 100% specificity, while the combination of the anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen, anti-GAD, and anti-gliadin (IgA class) antibody tests could predict the effectiveness of immunotherapy with 94% sensitivity and 86% specificity. **Conclusion:** Anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibody tests could help to provide useful information for immunotherapy administration to patients with idiopathic cerebellar ataxia suspected to be AICA.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:112-122)

**Key words:** Idiopathic cerebellar ataxia, autoimmune cerebellar ataxia, primary autoimmune cerebellar ataxia, anti-mouse cerebellar tissue-derived antigen antibodies, immunotherapy

---