

症例報告

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

南里 和紀^{1)*} 大塚 敬男¹⁾ 竹口 将文¹⁾ 田口 丈士¹⁾
石河 朝子¹⁾ 三苫 博²⁾ 小泉 潔³⁾

要旨：51 歳の男性例を報告した。5 年前から歩行失調，構音障害が緩徐に増悪し独歩困難となった。頭部 MRI，SPECT-eZIS において小脳萎縮，血流低下所見は明らかではなかった。しかし，voxel-based morphometry, fineSRT では，小脳皮質萎縮，血流低下所見をみとめ，抗グリアジン抗体，抗 SS-A/Ro 抗体が陽性であり，自己免疫性小脳失調症と診断した。大量免疫グロブリン療法が著効し，独歩可能となった。進行性小脳失調症の患者では，voxel-based morphometry, fineSRT などの画像検査で早期に小脳萎縮を診断し，抗グリアジン抗体，抗 GAD 抗体，抗甲状腺抗体などが陽性であれば，自己免疫性小脳失調症である可能性があり，IVIg をふくめた免疫治療を考慮すべきである。

(臨床神経，49：37—42，2009)

Key words：小脳萎縮症，IVIg，抗グリアジン抗体，Voxel-based morphometry，FineSRT

はじめに

症 例

小脳萎縮症では，2 次性小脳萎縮症として，薬剤性小脳萎縮症，傍腫瘍症候群，甲状腺機能低下症，ビタミン E 欠乏などがあげられるが，近年，免疫治療が有効な自己免疫性小脳失調症の報告が蓄積されつつある。

小脳萎縮症の診断・病型分類では，MRI，SPECT が多用されており有用ではあるが，病初期の段階では，通常の撮像法では小脳萎縮の診断・病型分類が困難なことをしばしば経験する。

われわれは，歩行時のふらつき，構音障害が緩徐に進行し，独歩不能となった抗グリアジン抗体陽性患者で，通常の MRI・SPECT 画像では小脳萎縮症と診断することが困難であったが，voxel-based morphometry (VBM)，fine stereotaxic ROI template (FineSRT) により自己免疫性小脳萎縮症と診断，大量免疫グロブリン療法 (IVIg)，ステロイド治療，タクロリムスの投与により独歩可能となった症例を経験した。小脳萎縮症の診断，治療において示唆に富む症例と考えられ，文献的考察をふくめ報告する。

患者：51 歳男性。

主訴：構音障害，歩行時のふらつき。

既往歴：虫垂炎，十二指腸潰瘍，胆石症。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2002 年頃より，構音障害，歩行時のふらつきが出現し緩徐に増悪した。2007 年 8 月，当科受診，頸椎 MRI で頸椎症性脊髄症をみとめた。同年 9 月，当院整形外科にて頸椎症手術がおこなわれた。十分な減圧手術がおこなわれたが，その後も構音障害，歩行障害は徐々に増悪し独歩困難となった。2008 年 1 月当科再受診，精査加療目的に同月当科に入院した。

入院時現症：身長 173cm，体重 45.5kg，血圧 158/98mmHg，脈拍 72 回/分，体温 36.3℃，胸腹部に異常をみとめず，浮腫・リンパ節腫脹はなかった。神経所見では，意識清明，長谷川式簡易知能評価スケールは 22/30 であり，構成失行をみとめた。脳神経系では，注視方向性眼振，構音障害をみとめた。歩行は開脚歩行で介助が必要であった。閉脚立ちは不能，開脚でのロンベルグテストは陰性であった。筋力・筋トーンは正常であった。反復拮抗運動，指鼻試験，膝踵試験は軽度拙劣であった。深部腱反射正常，病的反射をみとめなかった。感覚系では，

*Corresponding author: 東京医科大学八王子医療センター神経内科 [〒193-0998 八王子市館町 1163]

¹⁾東京医科大学八王子医療センター神経内科

²⁾東京医科大学卒業臨床研修センター

³⁾東京医科大学八王子医療センター放射線科

(受付日：2008 年 7 月 31 日)

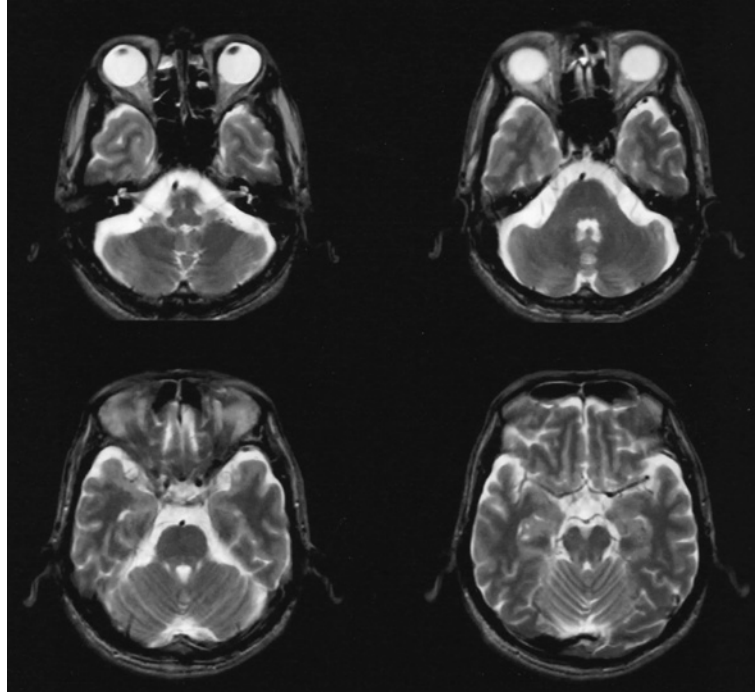


Fig. 1 Brain MRI T2-weighted image (axial view: T2 TR/TE = 4,000/128)

This MRI axial view gives the impression of a small cerebellum; here, dilatation of the cerebellar fissures cannot be observed.

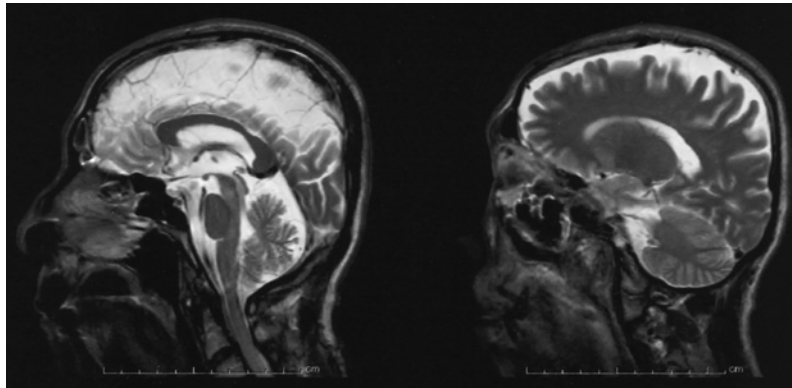


Fig. 2 Brain MRI T2-weighted image (sagittal view: T2 TR/TE = 4,000/128)

Dilatation of the cerebellar fissures is not evident on this MRI sagittal view, and there is no evidence of cerebellar atrophy.

右上肢にしびれ, 右下腿以下に触覚・痛覚鈍麻あり, 足趾振動覚は右8秒, 左9秒であり, 位置覚は正常であった。

入院時検査所見: 血液検査では, 末梢血液, 凝固系, 生化学検査で異常所見はみとめられなかった。ビタミンEは正常であった。各種自己抗体検査では, 抗核抗体, リウマチ因子, 抗TPO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, MPO-ANCA, PR3-ANCA, 抗AChR抗体, 抗Yo抗体はすべて陰性であった。抗SS-A/Ro抗体は15.1U/ml (<10)と陽性, 抗SS-B抗体は陰性であった。抗グリアジン抗体IgAは32.6 EU

(<20)と陽性, 抗グリアジン抗体IgGは陰性であった。髄液は無色透明, 細胞数3/μl (リンパ球), 蛋白58mg/dl, 糖53mg/dl, 神経伝導検査では, 運動神経・感覚神経ともに異常なく, 反復誘発筋電図も異常はなかった。下肢SSEPでは, P36が右44.0ms, 左43.7msと延長していた。胸腹部・骨盤CTでは異常はなかった。

頭部MRIでは, 脳梗塞や大脳萎縮はみとめず, また, 小脳も小ぶりではあるが小脳溝の開大をみとめず小脳萎縮は明らかではなかった (Fig. 1, 2)。^{99m}Tc-ECDによるSPECT-eZISにおいては, 両側前頭葉・頭頂葉に血流低下所見をみとめた

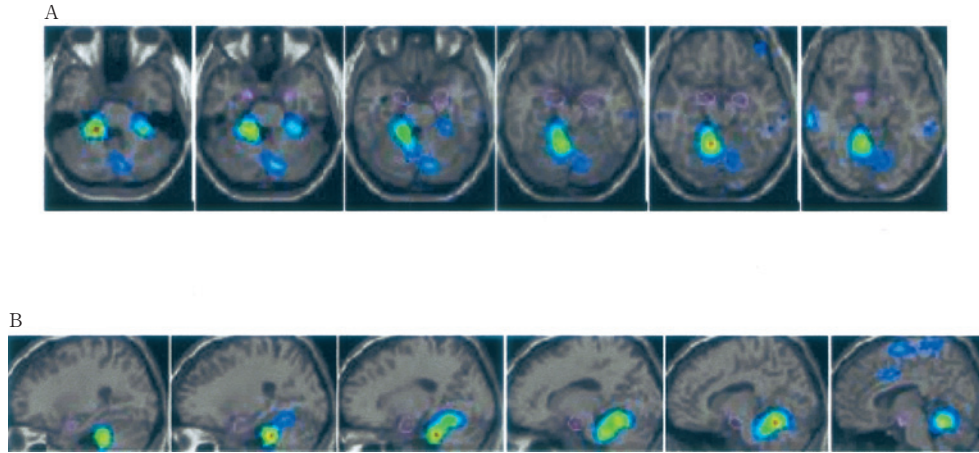


Fig. 3 A: VSRAD (axial image), B: VSRAD (sagittal image)

Cortical atrophy was observed predominantly on the right side of the anterior lobe of the cerebellar vermis and the anterior cerebellar hemispheres.

Table 1 rCBF on FineSRT (ml/100 g/min)

	Right (Normal)	Left (Normal)
Vermis	47.38 ↓ (56.0 ± 3.9)	49.14 ↓ (55.7 ± 3.7)
Anterior lobe	37.38 ↓ (49.0 ± 3.5)	40.94 ↓ (48.4 ± 4.0)
Posterior lobe	54.48 (56.4 ± 4.3)	52.22 (55.6 ± 4.3)
Pons	32.28 (36.3 ± 3.9)	31.89 (34.7 ± 4.0)

With FineSRT, significantly reduced blood flow findings in the cerebellar vermis and the anterior cerebellar hemisphere were observed. However, no such findings were seen in the posterior cerebellar hemisphere or pons.

Normal data are expressed as means ± SD.

が小脳に血流低下所見をみとめず、画像上、小脳萎縮症の確定診断は困難であるように思われた。しかし、MRI voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) ソフトウェアをもちいVBM 画像の検討をおこなったところ、小脳虫部前葉、小脳半球前葉に皮質萎縮を示唆する所見をみとめ (Fig. 3)、FineSRT 検査では、rCBF は右小脳虫部 47.38ml/100g/min (正常 56.0 ± 3.9)、右小脳半球前葉 37.38ml/100g/min (正常 49.0 ± 3.5) と有意な小脳血流低下を示した (Table 1)。

入院後経過：MRI-VBM, FineSRT 画像より小脳皮質萎縮を確認し、抗グリアジン抗体、抗 SS-A/Ro 抗体が陽性であったことから、自己免疫性小脳失調症と診断した。また、構成失行と軽度知能障害についても抗グリアジン抗体が関連した大脳機能障害によるものと推測した。右上下肢の感覚障害については、頸髄症後遺症と考えられた。IVIg を行ったところ、構音障害改善、四肢失調、歩行失調は改善し独歩退院となった。姿勢・歩行に関する International Cooperative Ataxia Rating Scale (ICARS) スコアは 19/34 から 5/34 に改善し、重心動揺計総軌跡長は 284cm/分から 125cm/分に改善した。

しかし、3 週間後、ふたたび、歩行失調が増悪したため、ステロイドパルス療法後、2 回目の IVIg をおこない、以降プレドニゾロン 40mg/日より漸減投与、またタクロリムス 3mg/日を追加投与し、症状の増悪なく安定している。1 回目 IVIg 治療 3 週間後の SPECT では、小脳虫部の左右平均血流値は 48.3ml/100g/min から 54.1ml/100g/min と改善し、大脳血流についても改善をみとめた (Fig. 4)。抗グリアジン抗体 IgA は 23.6 EU、抗 SS-A/Ro 抗体は 9.1U/ml と減少した。2008 年 9 月、HDS-R は 27/30 に改善したが、構成失行については明らかな改善はみとめられていない。

考 察

本症例では、通常の頭部 MRI, SPECT-eZIS では、小脳萎縮の診断が困難であったが、MRI-VBM, FineSRT で小脳皮質の萎縮、血流低下所見をみとめ、小脳萎縮症の確定診断が可能となった。小脳萎縮症の診断では、MRI, SPECT が有用であるが、病初期の段階では、異常所見を確認できないこともしばしば経験する。そのような症例では、小脳萎縮、血流低下を鋭敏に示す画像検査が必要となるが、本症例では、MRI-VBM, FineSRT が小脳萎縮症の確定診断に有用であった。

VSRAD は、早期アルツハイマー型認知症診断支援システムとして、MRI 3D-T₁強調画像で灰白質の萎縮を数値解析することができるソフトウェアである¹⁾。対象部位の容積を測定する際には、VBM が利用されている。VSRAD は近年、本邦において、アルツハイマー型認知症の診断に多用されているが、われわれはこのソフトウェアの解析で利用される VBM 画像を小脳萎縮症の診断に応用している。小脳萎縮症では、プルキンエ細胞の萎縮により灰白質が萎縮する小脳皮質萎縮症や、橋核神経細胞・オリブ核変性、小脳プルキンエ細胞の脱落など広範囲な変性萎縮をきたす多系統萎縮症、また小脳皮質は比較的保たれ、小脳白質の変性、脳幹萎縮をきたす SCA3

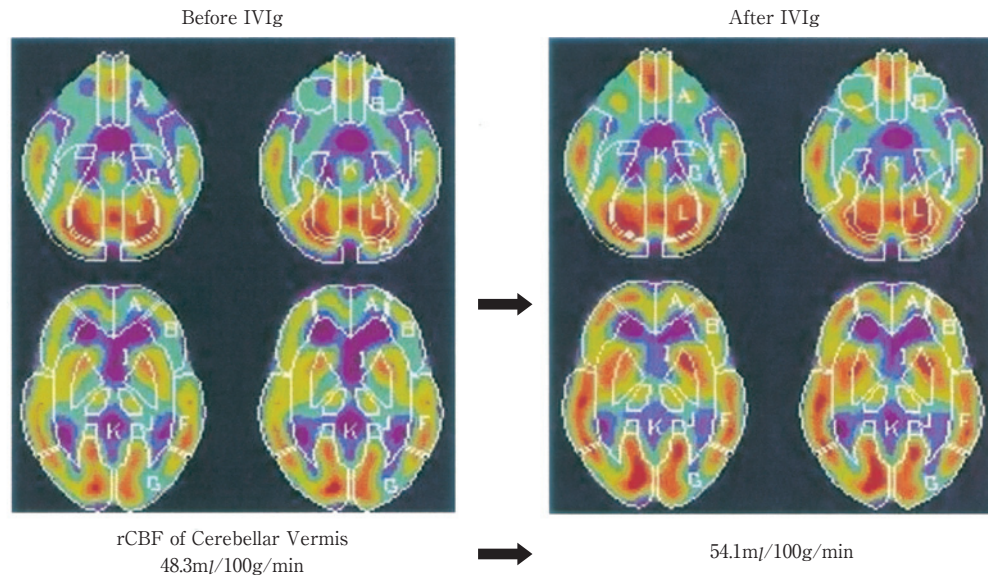


Fig. 4 After intravenous IVIg treatment, rCBF in the cerebellar vermis increased significantly on SPECT from 48.3 ml/100 g/min to 54.1 ml/100 g/min.

など様々な病型があり²⁾、それらの病型診断に、灰白質の萎縮を明瞭に示すことが可能なMRI-VBMは有用と考えられる^{3,4)}。本症例では通常のMRIで小脳萎縮の診断は困難であったが、MRI-VBMで右側優位の小脳虫部・半球前葉皮質萎縮が明瞭に示された。

SPECTにおいては、従来おこなわれているeZISは患者データを正常例に合わせるために全脳平均で正規化しており、相対的な血流低下が示されるが絶対値の評価ではない⁵⁾。したがって、病初期の段階や小脳以外にも障害が広がった症例では異常を検出することが困難なばあいがある。しかし、FineSRTでは、細分化された各脳部位の血流値が絶対値で表示されるため、前述のeZISの欠点を補うことが可能である⁶⁾。本症例では、eZISで小脳の血流低下はみとめられなかったが、FineSRTではMRI-VBMでみとめられた小脳虫部・半球前葉の皮質萎縮部位に一致して、有意な血流値の低下が示された。

本症例では、抗グリアジン抗体IgA、抗SS-A/Ro抗体が陽性であり、自己免疫性小脳萎縮症と診断し、IVIg治療、ステロイド治療、タクロリムスの投与をおこない有効であった。自己免疫性小脳萎縮症については、これまでに抗GAD抗体陽性小脳失調症⁷⁾、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症(グルテン失調症)⁸⁾、橋本脳症⁹⁾、SLE¹⁰⁾、シェーグレン症候群¹¹⁾、抗ガングリオシド抗体陽性小脳失調症¹²⁾、慢性進行性神経ペーチュット病¹³⁾などが報告されており、IVIgやステロイド治療をふくめた免疫治療が有効な症例の報告^{14,15)}もある。本症例は、抗SS-A/Ro抗体が陽性であったが、ドライアイや口腔内乾燥症状をみとめずシェーグレン症候群は否定的であり、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症と考えられた。

グルテン失調症は小麦にふくまれるグルテンに対して感受性を示し吸収障害をおこすセリアック病に合併する小脳失調

症であり、抗グリアジン抗体が陽性となる。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。海外での報告は多く、消化器症状を呈さずに小脳失調主体の臨床像のばあいがある⁷⁾。また、小脳失調以外にも、大脳萎縮、認知障害、てんかんなどの報告もあり¹⁶⁾、本症例の構成失行、軽度知能障害は抗グリアジン抗体に関連したものである可能性がある。治療としては、無グルテン食が有効とされているが、免疫治療が有効との報告も散見され¹⁷⁾、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¹⁸⁾。本邦では、セリアック病はきわめてまれな疾患であり、抗グリアジン抗体関連小脳失調症の報告は少ない。しかし、Iharaらは、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り、うち1例は無グルテン食で小脳失調が改善したと報告している¹⁹⁾。われわれも抗グリアジン抗体陽性小脳失調症を、本症例をふくめて3例経験していることから²⁰⁾、本邦においても決してまれな疾患とはいえず、免疫治療が可能な小脳失調症であることから、小脳失調患者では、抗グリアジン抗体の測定は必須と考えられる。

これまで、本邦ではあまり注目されなかったが、進行性小脳失調症の中には抗グリアジン抗体陽性小脳失調症など自己免疫性小脳失調症がふくまれていると考えられる。進行性小脳失調症の患者では、MRI-VBM、FineSRTなどの画像検査で早期に皮質性小脳萎縮を診断し、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る。そして、それら自己抗体が陽性であれば、自己免疫性小脳失調症である可能性があり、プルキンエ細胞が不可逆的な変性に陥る前に、IVIgをふくめた免疫治療を開始することを考慮すべきである。

本論文の要旨は、第185回日本神経学会関東地方会(2008年6

月7日, 東京)にて発表した。

文 献

- 1) 松田博史: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. 日本放射線技術学会雑誌 2006; 62: 1066—1072
- 2) 岩淵 潔: 脊髄小脳変性症の病理. 脊髄小脳変性症の臨床, 安部康二 編, 新興医学出版社, 東京, 1999, pp 107—114
- 3) 南里和紀, 田口丈士, 竹口将文ら: 早期 AD 診断支援システム VSRAD を用いた脊髄小脳失調症の小脳萎縮の評価(会). 臨床神経 2007; 47: 1063
- 4) Döhlinger S, Hauser TK, Borkert J, et al: Magnetic resonance imaging in spinocerebellar ataxias. *Cerebellum* 2008; 7: 204—214
- 5) 松田博史: 神経疾患と SPECT—easy Z-score imaging system (eZIS) による解析. *Brain and Nerve* 2007; 59: 487—493
- 6) Takeuchi R, Sengoku T, Matsumura K: Usefulness of fully automated constant ROI analysis software for the brain: 3DSRT and FineSRT. *Radiat Med* 2006; 24: 538—544
- 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) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al: Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003; 126: 685—691
- 9) Nakagawa H, Yoneda M, Fujii A, et al: Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 196—197
- 10) Shimomura T, Kuno N, Takenaka T, et al: Purkinje cell antibody in lupus ataxia. *Lancet* 1993; 342: 375—376
- 11) 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
- 12) Hitoshi S, Kusunoki S, Chiba A, et al: Cerebellar ataxia and polyneuropathy in a patient with IgM M-protein specific to the Gal (beta 1-3) GalNAc epitope. *J Neurol Sci* 1994; 126: 219—224
- 13) 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
- 14) Abele M, Weller M, Mescheriakov S, et al: Cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Neurology* 1999; 52: 857—859
- 15) Ances BM, Dalmau JO, Tsai J, et al: Downbeating nystagmus and muscle spasms in a patient with glutamic-acid decarboxylase antibodies. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 142—144
- 16) Jacob S, Zarei M, Kenton A, et al: Gluten sensitivity and neuromyelitis optica: two case reports. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1028—1030
- 17) Sander HW, Magda P, Chin RL, et al: Cerebellar ataxia and coeliac disease. *Lancet* 2003; 362: 1548
- 18) 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
- 19) Ihara M, Makino F, Sawada H, et al: Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med* 2006; 45: 135—140
- 20) 南里和紀, 竹口将文, 田口丈士ら: 大量免疫グロブリン療法が有効であった抗グリアジン抗体陽性小脳萎縮症の 82 歳女性例 (会). 臨床神経 2007; 47: 454

Abstract**A case of anti-gliadin-antibody-positive cerebellar ataxia effectively treated with intravenous immunoglobulin in which voxel-based morphometry and FineSRT were diagnostically useful**

Kazunori Nanri, M.D.¹⁾, Takao Otsuka, M.D.¹⁾, Masafumi Takeguchi, M.D.¹⁾, Takeshi Taguchi, M.D.¹⁾,
Tomoko Ishiko, M.D.¹⁾, Hiroshi Mitoma, M.D.²⁾ and Kiyoshi Koizumi, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

²⁾Postgraduate Clinical Residents' Center, Tokyo Medical University

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

We present the case of a 51-year-old man with a 5-year history of slowly progressive gait ataxia and dysarthria who showed a wide-based gait requiring assistance. The patient's score on the Revised Hasegawa Dementia Scale (HDS-R) was 22/30 and constructional apraxia was also evident. Cerebrospinal fluid analysis showed 3 cells/ μ l, and the protein concentration was 58 mg/dl. Brain MRI showed no evidence of cerebellar atrophy, and SPECT-eZIS showed no decrease in cerebellar blood flow. However, voxel based morphometry (VBM) and FineSRT revealed cortical cerebellar atrophy and reduced cerebellar blood flow. In addition, the patient tested positive for anti-gliadin (IgA) and anti-SS-A/Ro antibodies, and was thus diagnosed as having autoimmune cerebellar ataxia. The patient showed positive response to intravenous immunoglobulins (IVIg) and regained the ability to walk unassisted. The HDS-R score also improved to 27/30. If cortical cerebellar atrophy can be diagnosed in the early stages in patients with progressive cerebellar ataxia by imaging techniques such as MRI-VBM and FineSRT, and if such patients test positive for anti-gliadin, anti-GAD or anti-thyroid antibodies, it is possible that they have autoimmune cerebellar ataxia. The commencement of immunotherapy including IVIg should be considered in such cases.

(Clin Neurol, 49: 37—42, 2009)

Key words: cerebellar atrophy, IVIg, anti-gliadin antibody, voxel-based morphometry, FineSRT
