

症例報告

自己免疫性小脳失調症の可能性が示唆された HIV 感染症の 1 例

長尾 茂人¹⁾³⁾* 近藤 誉之²⁾ 中村 敬¹⁾
 中川 朋一¹⁾ 松本 禎之¹⁾

要旨：症例は 43 歳の男性である。亜急性に小脳失調症が出現し、ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 感染症が確認された。小脳失調症の原因として、HIV 脳症や二次性脳症を来たすウイルス、真菌、抗酸菌などの存在は否定的であった。一方で、自己免疫性小脳失調症と関連のある抗体である抗 Yo 抗体及び抗グリアジン抗体が検出された。HIV 感染症では自己免疫現象がしばしば惹起されることが報告されている。HIV 感染症に伴う小脳失調症では自己免疫機序による可能性を考慮する必要がある。

(臨床神経 2016;56:255-259)

Key words : human immunodeficiency virus (HIV), 小脳失調症, 自己免疫, 抗 Yo 抗体, 抗グリアジン抗体

はじめに

ヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 感染症は主として CD4 陽性 T リンパ球に感染するレトロウイルスである。CD4 陽性 T リンパ球は、正常な免疫能を維持するために必要な細胞であり、その数が 200/μl を下回るようになると細胞性免疫不全を呈する。HIV 感染症では日和見感染症や日和見腫瘍といった後天性免疫不全症候群指標疾患の他に、自己免疫疾患の合併も報告されている^{1)~3)}。HIV 感染症における自己免疫現象は、CD4 陽性 T リンパ球が 200/μl 以上と比較的免疫能が保たれている時期に起こりやすいとされている¹⁾³⁾。

HIV 感染者における小脳失調症は稀ではあるが報告されている^{4)~8)}。その原因としては、HIV 脳症^{4)~6)}や JC ウイルス (JCV) の小脳顆粒細胞への限局性感染⁷⁾⁸⁾などが報告されているが、自己免疫機序による小脳失調症の報告はない。

今回、われわれは、小脳失調症で発症し、自己免疫性小脳失調症に関連する抗体である抗 Yo 抗体、抗グリアジン抗体が陽性であった HIV 感染症例を経験したので文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：43 歳、男性
 主訴：歩行時のふらつき
 家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒なし。内服歴なし。有機溶媒や重金属に暴露する機会はない。

現病歴：2015 年 4 月頃より、歩行時のふらつきを自覚するようになった。その後もふらつきが徐々に強くなり、小走りができなくなった。また足の指で反対側の足を掻こうとした時にうまく足の指をもっていきにくいことを自覚していた。同年 7 月には歩行時にバランスがとれず、杖を使用するようになり、7 月下旬当院受診し、精査目的にて入院となった。

入院時現症：身長 171 cm、体重 87 kg、血圧 130/87 mmHg、脈拍 80/分、体温 36.6°C。胸腹部に異常所見は認めなかった。神経学的所見では、意識清明、長谷川式簡易知能評価スケール 30 点、Mini Mental State Examination 30 点、Frontal Assessment Battery 18 点であった。脳神経領域は正常で、眼振及び構音障害は認めなかった。四肢筋力、筋トーンスは正常であった。深部腱反射正常で、病的反射は認めなかった。指鼻試験では異常は認めなかったが、踵膝試験は左右ともに軽度の測定過大と運動分解を認め、Mann 試験と片脚立ちでの立位保持は困難であった。感覚系では表在感覚は触覚、温痛覚ともに正常、深部感覚は尺骨茎状突起と外果での振動覚は正常であり、位置覚も正常、Romberg 徴候陰性であった。歩行時の開脚歩行はめだたなかったが、つぎ足歩行は不可能であった。

入院時検査所見：末梢血液では白血球は 5,200/μl、リンパ球は 2,220/μl であった。Hb 12.6 g/dl と軽度の貧血を認めた。凝固系、生化学検査で異常所見は認められなかった。ビタミン

*Corresponding author: 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科 [〒 530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20]

¹⁾ 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院神経内科

²⁾ 京都大学附属病院地域ネットワーク医療部

³⁾ 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科精神神経病態学

(Received December 4, 2015; Accepted February 5, 2016; Published online in J-STAGE on March 24, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-000851

ン B1 46 ng/ml, ビタミン B12 188 pg/ml, 銅 107 μ g/dl と正常であった。感染症では HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性, 梅毒定性 RPR 陰性, *treponema pallidum* Latex Agglutination (TPLA) 陰性であった。免疫系では IgG 1,880 mg/dl (861~1,747), IgA 563 mg/dl (93~393), C4 37 mg/dl (11~31), CH50 47 U/ml (30~45) であった。各種自己抗体検査では抗核抗体, 抗 ds-DNA 抗体, 抗カルジオリピン抗体 (anti-cardiolipin antibody; aCL), ループス抗凝固因子 (lupus anticoagulant; LAC), 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体, 抗サイログロブリン抗体, 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体, 抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体, 抗糖脂質抗体は陰性であった。抗好中球細胞質プロテナーゼ 3 抗体は 4.9 U/ml (< 3.5) と軽度上昇していた。アンギオテンシン変換酵素活性, リゾチームは正常であった。各種腫瘍マーカーは陰性であった。可溶性 IL-2 受容体は 1,430 U/ml (145~519) と上昇を認めた。髄液検査では外観は無色透明, 細胞数 4/ μ l (単核球 3/ μ l, 多核球 1/ μ l), 蛋白 24.5 mg/dl, 糖 62 mg/dl, IgG index は 1.2 (< 0.8) と上昇を認め, オリゴクローナルバンドは陽性であった。髄液培養では一般細菌, 結核菌, 非定型抗酸菌は陰性。髄液細胞診は陰性であった。画像検査では, 単純及び造影頭部 MRI にて, 脳幹, 小脳, 大脳に萎縮や異常信号, 造影病変は認めなかった (Fig. 1)。脳血流シンチ (123 I-IMP-SPECT) では前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉に散在性の血流低下を認

め, 小脳, 脳幹にも血流低下を示唆する所見を認めた (Fig. 2)。

入院後経過: 各種腫瘍マーカーは陰性であったが, 傍腫瘍性神経症候群の可能性も否定できず, 脳幹造影 CT を施行したところ, 両肺野にびまん性にスリガラス影や粒状影を認めた (Fig. 3)。CT 所見からニューモシスチス肺炎 (*Pneumocystis pneumonia*; PCP) の可能性も示唆され, 本人同意の上で HIV 検査を行った。スクリーニング検査では化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA 法) で HIV-1/2 抗体陽性であった。確認検査では Western blot 法で HIV-1 抗体陽性, Real time PCR 法での HIV-RNA 定量では 1.2×10^5 copies/ml であった。白血球は 6,500/ μ l, リンパ球は 1,790/ μ l で, CD4 陽性 T リンパ球数は 141/ μ l と減少を認めた。肺病変の原因検索では, β -D-グルカン 16.1 pg/ml (< 11.0) と軽度上昇を認めた。血清クリプトコッカス抗原陰性, カンジタマンナン抗原陰性, アスペルギルス抗原陰性, サイトメガロウイルス (cytomegalo virus; CMV) 抗原 (C7-HRP) 陰性, *Mycobacterium avium complex* 抗体陰性, 結核菌特異的 INF γ 陰性であった。喀痰では結核 PCR 陰性, *Pneumocystis jirovecii* PCR 陽性であった。以上より HIV 感染症及び PCP と診断した。その後の髄液の詳細な検査では, PCR 法で単純ヘルペスウイルス 1 型 (herpes simplex virus type 1; HSV-1), HSV-2, 水痘帯状疱疹ウイルス, Epstein-Barr ウイルス (EBV), CMV, ヒトヘルペスウイルス 6 (human herpes virus 6; HHV-6), HHV-7, HHV-8 は検出されず, HIV 及び JCV も検出されなかった。そ

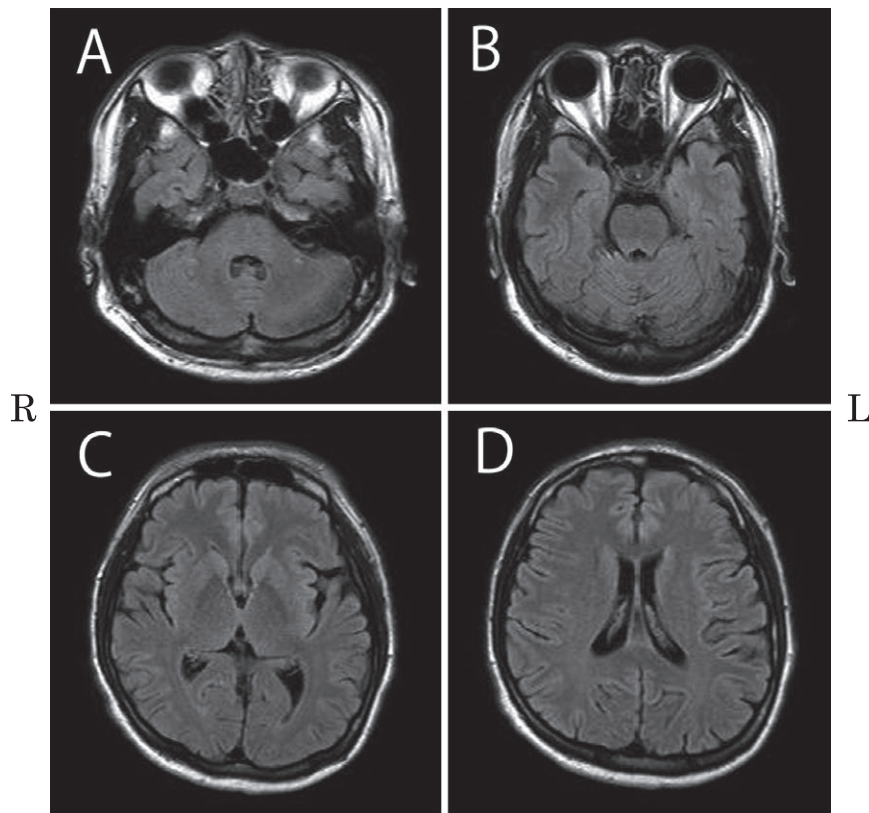


Fig. 1 Brain MRI.

Brain MRI revealed no atrophy and no abnormal signals in the brain stem, cerebellum, cerebral white matter, or cortex (A-D: FLAIR).

の他 PCR 法で髄液中の *Pneumocystis jirovecii*, アスペルギルス, カンジタ, クリプトコッカス, トキソプラズマ, 結核, 梅毒は陰性であった. 一方で, 血清抗グリアジン抗体 IgA 100 U 以上 (< 20) と強陽性, 血清抗 Yo 抗体陽性と自己免疫性小脳失調症に関連する抗体が検出され, 本症例の小脳失調症が HIV 感染症に伴った自己免疫機序に起因する可能性が示唆された. 同年 8 月中旬 HIV 感染症及び PCP 加療のため他院転院となった.

考 察

本症例では重急性に小脳失調症が出現し, HIV 感染症が確認された. また, 血清から抗 Yo 抗体及び抗グリアジン抗体が検出され, 自己免疫性小脳失調症の可能性が示唆された.

HIV 感染症において, 小脳失調症を呈しうる病態として HIV 脳症や HIV 感染症に伴う二次性脳症が挙げられる. HIV 脳症は HIV 感染による直接的な脳障害と HIV 感染細胞が産生するサイトカインなどによる間接的な障害が関与していると

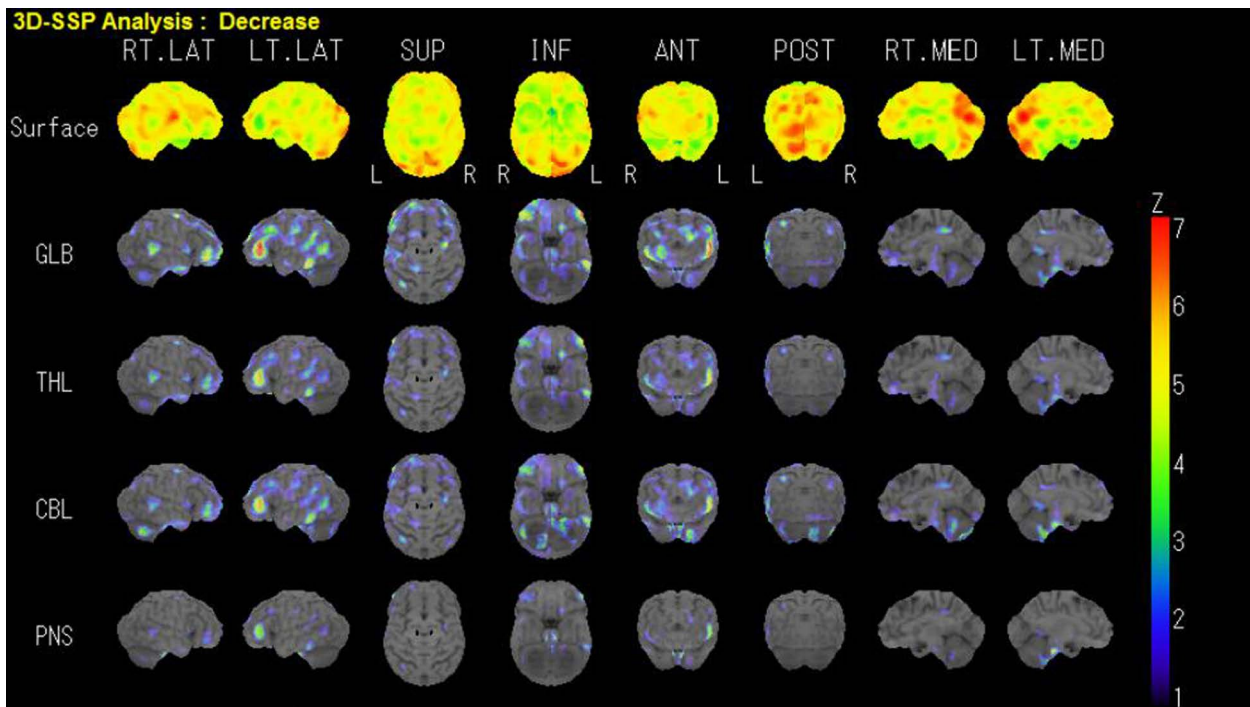


Fig. 2 ¹²³I-IMP-SPECT.

¹²³I-IMP-SPECT revealed disseminated deterioration of the blood flow in the frontal, temporal and parietal lobes. The possibility of deterioration of the blood flow was suggested in the brain stem and cerebellum.

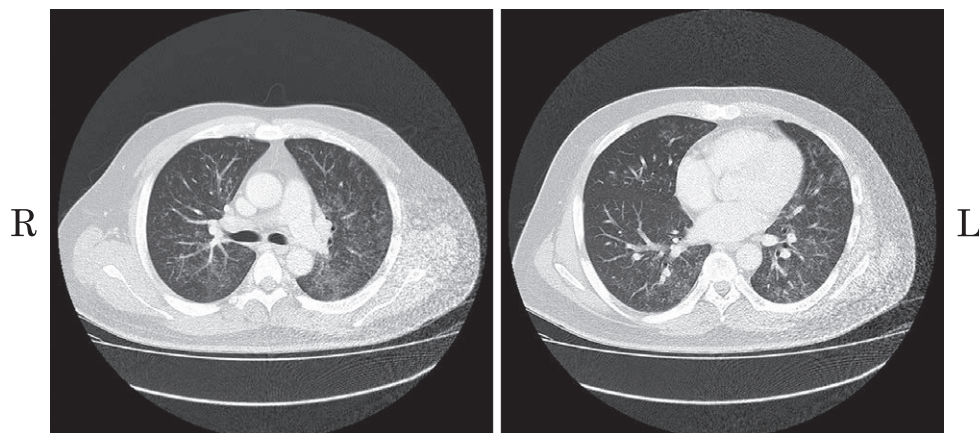


Fig. 3 Chest CT.

Chest CT revealed diffuse ground glass opacity and some nodular shadows suggesting the presence of *Pneumocystis pneumonia*.

考えられ、HIV 脳症の約 30% が小脳失調症で初発するとされている^{4)~6)}。小脳病変を呈しうる二次性脳症としては、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML)、HSV 脳炎、EBV 脳炎、CMV 脳炎、トキソプラズマ症、クリプトコッカス症、結核症、非定型抗酸菌症、中枢神経原発悪性リンパ腫などがあげられる。JCV による重篤な感染症としては免疫不全状態において再活性化して脳内に多発性の脱髄病巣をきたす PML に加えて、JCV が小脳顆粒細胞に限局して感染し小脳失調症のみを呈する症例も報告されている⁸⁾。本症例では髄液中に HIV、JCV は検出されず、頭部 MRI でも小脳病変を認めなかった。また、その他の二次性脳症の原因となりうるものも、血液及び髄液検査、画像検査で認めなかった。本症例では脳生検による病理的検索はされておらず、PCR による髄液 HIV、JCV の検出は偽陰性になることも稀にある。そのため HIV 脳症や JCV の小脳顆粒細胞への限局性感染が関与する可能性は完全には否定できないが、本症例の小脳失調症の原因が HIV 脳症や二次性脳症である可能性は低いと考えられた。

自己免疫性小脳失調症を呈する疾患としては、傍腫瘍性神経症候群⁹⁾¹⁰⁾、抗 GAD 抗体陽性小脳失調症¹¹⁾、橋本脳症¹²⁾、グルテン運動失調症^{13)~15)}などが知られている。傍腫瘍性神経症候群において、小脳失調症と関連する抗 Yo 抗体、抗 Ri 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体、抗 CV2 抗体などでは非腫瘍者でも稀に陽性になることが知られている⁹⁾¹⁰⁾。抗 Yo 抗体は免疫組織学的には小脳プルキンエ細胞、顆粒細胞層の神経細胞の細胞質に染色性を示し、子宮癌、卵巣癌、乳癌などで出現し、小脳症状のみを呈することが特徴である。一方で抗グリアジン抗体はセリアック病などで認められる抗体であり、神経障害として、末梢神経障害、ミオパチー、ミオクロオス、認知症、小脳失調症を呈することがある¹³⁾。小脳失調症についてはグルテン運動失調症として報告されている^{13)~15)}。

HIV 感染症における自己免疫現象は、CD4 陽性 T リンパ球が正常な免疫能を保っている急性感染症期、CD4 陽性 T リンパ球が 200/ μ l 以上ある無症候期、抗レトロウイルス療法によって免疫状態が改善した時期に起こりやすい¹⁾。実際、全身性エリテマトーデス、抗リン脂質抗体症候群、自己免疫性血小板減少症、血管炎、皮膚筋炎、サルコイドーシス、バセドウ病、自己免疫性肝炎など自己免疫疾患の合併が報告されている¹³⁾。また、HIV 感染症では、関連した症候を呈することは少ないが、抗核抗体、抗 RNP 抗体、抗 Sm 抗体、aCL、LAC、抗 β 2 グリコプロテイン I 抗体、抗好中球細胞質抗体、抗糸球体基底膜抗体などの出現が報告されている¹²⁾。Tagliati らの報告では小脳失調症を呈した HIV 感染症において抗 Yo 抗体の出現は認めていない⁷⁾。また我々が調べ得た限り HIV 感染症において抗 Yo 抗体が検出されたという報告はこれまでにないが、HIV 感染症の小児の約 3 割で抗グリアジン抗体陽性になったとの報告がある¹⁶⁾。本症例において検出された抗 Yo 抗体及び抗グリアジン抗体が HIV 感染によって偏倚した免疫状態で出現したと推察することは可能である。

本症例では HIV 感染下にて抗 Yo 抗体と抗グリアジン抗体が出現し、小脳失調症を発症した可能性が示唆された。稀ではあるが、本症例のように HIV 感染下において自己免疫機序により小脳失調症を呈する可能性を考慮する必要がある。

謝辞：傍腫瘍性神経症候群の自己抗体を測定して頂きました杏林大学神経内科内堀歩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) Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. HIV and autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2002;1:329-337.
- 2) Stratton R, Slapak G, Mahungu T, et al. Autoimmunity and HIV. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:49-56.
- 3) Iordache L, Launay O, Bouchaud O, et al. Autoimmune diseases in HIV-infected patients: 52 cases and literature review. *Autoimmun Rev* 2014;13:850-857.
- 4) Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS dementia complex: I. Clinical features. *Ann Neurol* 1986;19:517-524.
- 5) Yebra M, García-Merino A, Albarrán F, et al. Cerebellar disease without dementia and infection with the human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1988;108:310-311.
- 6) Graus F, Ribalta T, Abos J, et al. Subacute cerebellar syndrome as the first manifestation of AIDS dementia complex. *Acta Neurol Scand* 1990;81:118-120.
- 7) Tagliati M, Simpson D, Morgello S, et al. Cerebellar degeneration associated with human immunodeficiency virus infection. *Neurology* 1998;50:244-251.
- 8) Koralnik IJ, Wüthrich C, Dang X, et al. JC virus granule cell neuronopathy: A novel clinical syndrome distinct from progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2005;57:576-580.
- 9) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et al. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1135-1140.
- 10) Honnorat J, Antoine JC. Paraneoplastic neurological syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:22.
- 11) 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.
- 12) Matsunaga A, Ikawa M, Fujii A, et al. Hashimoto's encephalopathy as a treatable adult-onset cerebellar ataxia mimicking spinocerebellar degeneration. *Eur Neurol* 2013;69:14-20.
- 13) Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Davies-Jones GA. Gluten sensitivity as a neurological illness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:560-563.
- 14) Hadjivassiliou M, Grünewald RA, Chattopadhyay AK, et al. Clinical, radiological, neurophysiological, and neuropathological characteristics of gluten ataxia. *Lancet* 1998;352:1582-1585.
- 15) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, et al. Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain* 2003;126:685-691.
- 16) Zuin G, Fontana M, Morelli A, et al. Antigliadin antibodies in HIV-infected children. *Pediatr AIDS HIV Infect* 1996;7:409-412.

Abstract**A case of human immunodeficiency virus infection with cerebellar ataxia that suggested by an association with autoimmunity**

Shigeto Nagao, M.D., Ph.D.^{1,3)}, Takayuki Kondo, M.D., Ph.D.²⁾, Takashi Nakamura, M.D.¹⁾,
Tomokazu Nakagawa, M.D., Ph.D.¹⁾ and Sadayuki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tazuke Kofukai Medical Research Institute, Kitano Hospital

²⁾Department of Community Network, Kyoto University Hospital

³⁾Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

We report a case of human immunodeficiency virus (HIV) infection that showed subacute progressive cerebellar ataxia without HIV encephalopathy or other encephalopathies, including progressive multifocal leukoencephalopathy or encephalitis of other human herpes virus (HHV) infections. A 43-year-old man exhibited unsteady gait. Neurological examination disclosed ataxia of the trunk and lower extremities. Personality change and dementia were absent. Magnetic resonance imaging did not reveal any abnormal finding, including of the cerebellum. The serum HIV-1-RNA was 1.2×10^5 copies/ml, and the absolute CD4 lymphocyte count was 141 cells/ml. Remarkably, the serum anti-Yo antibody, as an anti-cerebellar antibody of paraneoplastic syndrome, and anti-gliadin antibody, associated with celiac disease or gluten ataxia, were positive. The cerebrospinal fluid (CSF) immunoglobulin G index was 1.2 (< 0.8), and oligoclonal bands were present. PCR of the CSF was negative for HIV, JC virus, other HHVs, and mycosis. Previous reports presented HIV-infected patients with concurrent autoimmune diseases such as systemic lupus erythematosus, anti-phospholipid syndrome, autoimmune thrombocytopenia, vasculitis, polymyositis and dermatomyositis, sarcoidosis, Graves' disease, and hepatic diseases. These might have been present in patients with a CD4 T lymphocyte count of more than 200 cells/ml. On the other hand, paraneoplastic syndrome, gluten ataxia, cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibody, and Hashimoto's encephalopathy might manifest as autoimmune cerebellar ataxia. As regards the association of HIV infection and autoimmune cerebellar ataxia, a previous report suggested that anti-gliadin antibody was detected in about 30% of HIV-infected children, though there is no reference to an association with cerebellar ataxia. Moreover, to our knowledge, detection of anti-Yo antibody in an HIV-infected patient with cerebellar ataxia has not been reported. These findings suggest that, although it is extremely rare, clinicians need to consider HIV infection in a patient exhibiting autoimmune cerebellar ataxia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:255-259)

Key words: HIV, cerebellar ataxia, autoimmunity, anti-Yo antibody, anti-gliadin antibody
