

症例報告

多系統萎縮症の診断基準を満たし、免疫治療が奏効した自己免疫性小脳失調症の2症例

東田 和博, 大野 陽哉, 加藤 雅彦, 竹腰 顕, 吉倉 延亮, 木村 暁夫, 下畑 享良*

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野

要旨: 多系統萎縮症 (multiple system atrophy, 以下 MSA と略記) の診断基準を満たした自己免疫性小脳失調症 (autoimmune cerebellar ataxia, 以下 ACA と略記) の2症例を報告する。症例1は72歳男性, 症例2は68歳男性, 両者ともに小脳性運動失調症, 自律神経障害, 錐体外路徴候を認めたが, 症例1では自然経過で症状の改善を認めた点と脳脊髄液検査で炎症所見を認めた点, 症例2では急速な進行を認めた点が MSA として非典型的であった。免疫組織染色にて両者の血清中にプルキンエ細胞細胞質を標的とする自己抗体を検出したことから免疫療法を施行し運動失調の改善を認めた。MSA に類似する臨床像を呈し, 免疫療法が奏効する ACA が存在することが示唆された。

Key words: 抗神経抗体, 自己免疫性小脳失調症, 多系統萎縮症, 免疫療法

はじめに

多系統萎縮症 (multiple system atrophy, 以下 MSA と略記) は, 進行性に小脳, 錐体外路, 自律神経が障害される神経変性疾患である。2022年に発症早期の確実な診断を目的とした Movement Disorder Society (MDS) による MSA 診断基準が提唱された¹⁾。しかしこの診断基準においても, 従来の診断基準と同様, 類似する臨床像を呈する他疾患の除外が必要である。特に近年, MSA に類似する臨床・画像所見を呈した自己免疫性小脳失調症 (autoimmune cerebellar ataxia, 以下 ACA と略記) や傍腫瘍性神経症候群の報告が増加しており²⁾³⁾, これらの疾患を見逃さず診断することは, 免疫療法が奏効するという点において重要である。今回, 我々は MDS-MSA の診断基準を満たし, 免疫療法が有効であった ACA の2症例を経験したので報告する。

症 例

症例1: 72歳男性

主訴: ふらつき

既往歴: 前立腺肥大症, 便秘症。

家族歴: 類症なし。

現病歴: 70歳時に片脚立ちや走ることの困難さを自覚した。1年後にはふらつきによる歩行障害を認めた。歩行障害は進行性に悪化し, その1ヶ月後には車椅子を使用するようになった。また同時期より構音障害も出現した。しかし自然経過で歩

行障害が改善し, 杖歩行が可能となったが, その後, 症状に改善がみられず持続するため, 発症1年8ヵ月後に精査目的で当科に入院した。

入院時現症: 一般身体所見: 身長160cm, 体重48.8kg, 体温36.5°C, 血圧160/97mmHg, 脈拍73分・整, SpO₂98% (室内)。心肺聴診異常なし。リンパ節腫脹なし。

神経学的所見: 意識清明。認知機能正常。構音障害を認めたが, その他の脳神経に異常は認めなかった。徒手筋力テスト (manual muscle test, 以下 MMT と略記) は上下肢ともに5/5, 筋萎縮は認めず, 筋トーンは正常であった。手回内・回外運動は両側とも拙劣。指鼻指試験・膝踵試験では左優位に測定障害と運動分解を認めた。腱反射は上肢は正常, 下肢で亢進を認めた。病的反射は認めず, 感覚障害も認めなかった。自律神経系では, シェロングテストが陽性で, 神経原性起立性低血圧を認め (Δ 脈拍/ Δ 収縮期血圧 = 0.28), 便秘と頻尿も認めた。歩隔の広い失調様歩行であった。Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA) スコアは9点であった。

入院時検査所見: 血算, 生化学, 凝固系は正常であった。各種ビタミン類も正常であった。腫瘍マーカーは prostate-specific antigen が43.5ng/ml と軽度の上昇を認めた以外, 正常であった。また既知の抗神経抗体はすべて陰性であった (Supplementary data)。脳脊髄液検査では細胞数11 cells/ μ l (すべて単核球), 蛋白量56mg/dl, immunoglobulin G (IgG)-index 0.91 と上昇し, オリゴクローナルバンドも陽性であった。ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色で, 主にプルキンエ細胞の細胞質が, 患者

(Received January 29, 2024; Accepted March 27, 2024; Published online in J-STAGE on July 24, 2024)
This article is available in Japanese with an abstract in English at www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi.

Supplementary data for this article is available in our online journal.
Official Website <http://www.neurology-jp.org/Journal/cgi-bin/journal.cgi>
J-STAGE <https://www.jstage.jst.go.jp/browse/clinicalneuroi>

©2024 Japanese Society of Neurology



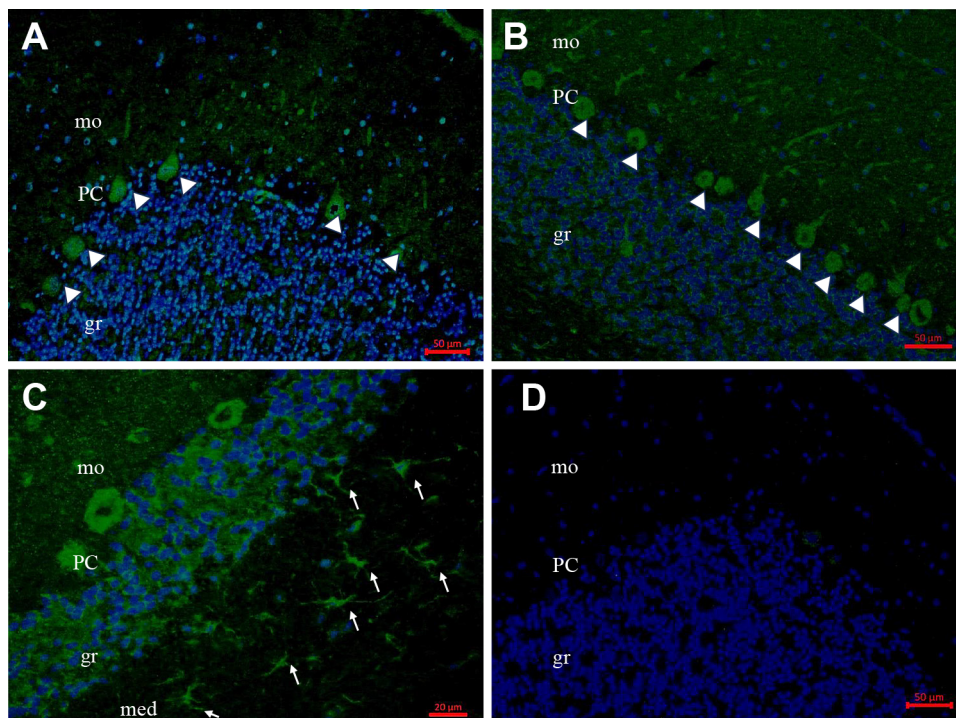


Fig. 1 Immunohistochemical analysis using frozen rat brain sections.

Sera from the two patients mainly reacted with the somata of Purkinje cells (arrowheads) (A: Patient 1, B: Patient 2). The serum from Patient 2 also reacted with the cytoplasm of granular cells and astrocytes in the medulla (arrows) (C). No reactivity was observed in the serum of a healthy control (D). mo: molecular layer, PC: Purkinje cell layer, gr: granular cell layer, med: medulla.

の血清中の IgG で染色された (Fig. 1A)。脳脊髄液では明らかな染色性は認めなかった。

画像検査：胸腹部骨盤部単純 CT では完全内蔵逆位を認める以外に異常は認めなかった。頭部単純 MRI では軽度の小脳萎縮と、びまん性に軽度の脳萎縮を認めるものの、hot cross bun sign や被殻の萎縮は認めなかった (Fig. 2A, B)。脳血流シンチグラフィーでは小脳と脳幹部に血流低下を認めた。脳ドパミントランスポーターシンチグラフィーは正常であった。

入院後経過：臨床像から Gilman 分類⁴⁾ で probable MSA に、MDS-MSA の診断基準で clinically probable MSA に合致し、MSA-cerebellar type (MSA-C) に該当した。しかし自然経過で症状が軽度改善したこと、脳脊髄液検査および免疫組織染色の結果から ACA を疑い、メチルプレドニゾンパルス療法を 2 回、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg 療法) を 1 回施行した。治療により SARA スコアは 9 点から 2 点に改善し、外来経過観察とした。しかし、その後、再発を 2 回繰り返す、メチルプレドニゾンパルス療法と IVIg 療法を行い、SARA スコアの軽度改善を認めた。2 回目の再発後に経口プレドニゾン 20 mg/日を開始し漸減したが、自律神経症状と認知機能障害の改善は乏しく、自宅での対応が困難となり施設入所となった。

症例 2：68 歳 男性

主訴：歩行困難

既往歴：関節リウマチ。

家族歴：類症なし。

服薬歴：タルチレリン水和物 10 mg/day、レボドパ・カルビドパ水和物 150 mg/day、トシリズマブ皮下注 162 mg (2 週に 1 回)、フェキソフェナジン塩酸塩 120 mg/day、プレドニゾン 1 mg/day。

現病歴：66 歳時に易疲労感、頻尿、ふらつきにて発症した。67 歳時に構音障害、歩行困難が出現し、他院にて MSA と診断された。その後も症状は進行し、上肢の巧緻運動障害、嚥下障害と体重減少をきたし、胃瘻造設術が施行された。症状の進行が早いことから、当院に紹介され入院した。

入院時現症：一般身体所見：身長 178 cm、体重 60.6 kg、体温 36.6°C、血圧 149/93 mmHg、脈拍 67/分・整、SpO₂ 98% (室内)。心肺聴診異常なし、リンパ節腫脹なし。

神経学的所見：意識は清明で、認知機能障害なし。眼球運動障害はないが、注視方向性眼振を認めた。構音障害、嚥下障害を認めた。その他の脳神経に異常は認めなかった。MMT は上下肢ともに 5/5、筋萎縮は認めず、筋トーンスは正常であった。手回内・回外運動は両側ともに拙劣で、指鼻指試験・膝踵試験では両側で測定障害と運動分解を認めた。腱反射は上肢は正常、下肢で亢進を認めた。病的反射は認めず、感覚障害も認めなかった。便秘と頻尿 (残尿量 100 ml 以上) を認めた。歩隔の広い失調様歩行であった。SARA スコアは 30 点であった。

入院時検査所見：血算、生化学、凝固系は正常であった。Rheumatoid factor が陽性であった。ビタミンと腫瘍マーカーは正常であった。また既知の抗神経抗体を測定したが、すべて陰性であった (Supplementary data)。脳脊髄液検査では細胞数 1 cell/ μ l、

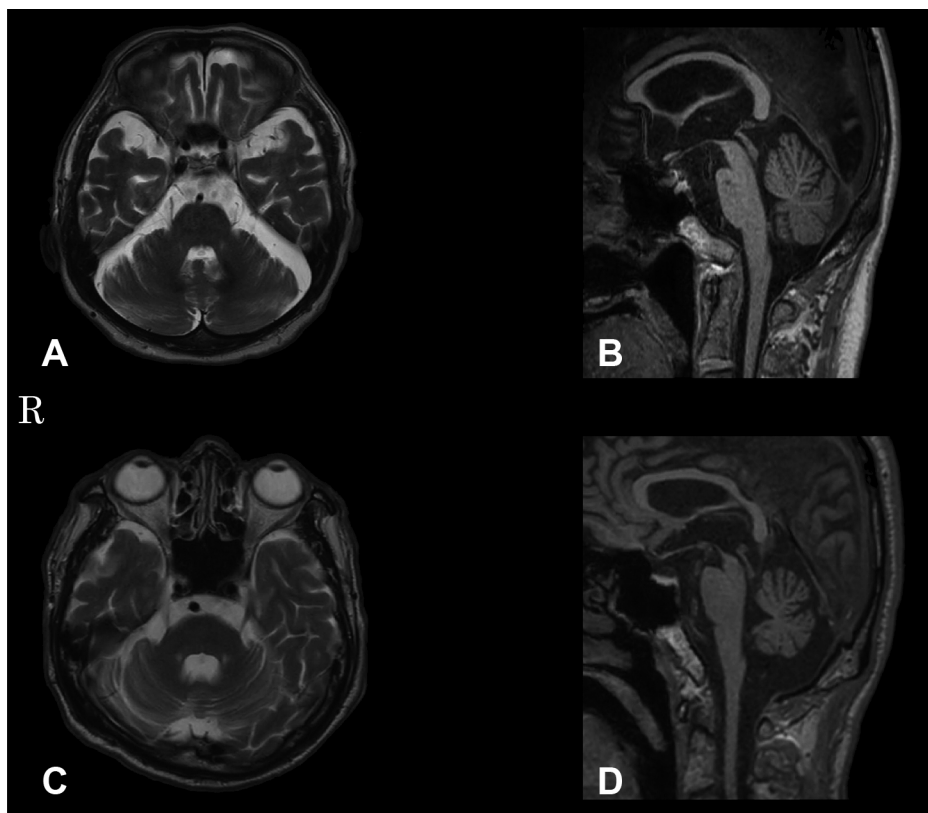


Fig. 2 Brain MRI of patients.

Cerebellar atrophy was observed in Patients 1 (A, B) and 2 (C, D). T₂ weighted axial images (A, C) and T₁ weighted sagittal images (B, D).

蛋白 38 mg/dl, IgG-index 0.44 と正常で、オリゴクローナルバンドは陰性であった。一方、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色で、プルキンエ細胞及び顆粒細胞の細胞質が、血清中の IgG (×100) で染色された。また小脳髄質および大脳脳室周囲のアストロサイトにも染色性を認めた (Fig. 1B, C)。脳脊髄液では明らかな染色性は認めなかった。

画像検査：胸腹部骨盤部単純 CT では腫瘍を疑う病変は認めなかった。頭部単純 MRI では小脳萎縮を認めたが、hot cross bun sign や被殻の萎縮は認めなかった (Fig. 2C, D)。脳血流シンチグラフィでは小脳虫部下部と小脳半球背側上部に血流低下を認めた。脳ドパミントランスポーターシンチグラフィは正常であった。

入院後経過：当初、MSA-C が疑われ、Gilman 分類で probable MSA, MDS-MSA の診断基準では clinically established MSA に該当したが、症状の進行が急速であること、および免疫組織染色の結果から ACA を疑い、メチルプレドニゾロンパルス療法を 2 回施行したところ、四肢体幹失調に改善を認め、SARA スコアが 30 点から 23 点に低下した。一方、嚥下障害と自律神経障害の改善は乏しかった。その後の免疫療法は、現行の関節リウマチに対する治療のみで、再燃・再発は認めていない。

考 察

上述の 2 症例は、いずれも MDS-MSA の診断基準を満たし、当初 MSA-C が疑われた。しかし、MSA に非典型的な臨床像を

認めたことから、ACA を疑い、免疫組織染色を行ったところ、プルキンエ細胞を標的とする抗神経抗体陽性であったため免疫療法を施行したところ、運動失調の改善を認めた症例である。

本報告は ACA に関して、二つの重要な知見を明らかにした。第 1 は MSA 診断基準を満たす、治療可能な ACA が存在するという点である。いずれの症例も Gilman 分類および MDS-MSA 診断基準の双方の基準を満たした。しかし、症例 1 では自然経過で症状が軽度改善している点、脳脊髄液検査で細胞増多、蛋白量の上昇、IgG-index の上昇、オリゴクローナルバンド陽性といった炎症所見を認めたことから、ACA の可能性を疑った。症例 2 は発症 1 年以内に胃瘻造設を必要とする急速な進行が MSA としては非典型的と考え、ACA の可能性を疑った。このように、臨床診断基準を満たす症例においても、臨床的に非典型的と考えられる臨床所見を見逃さず、ACA を疑うことが重要である。

第 2 は既知の抗体が陰性であっても、ラットなどの齧歯類の凍結脳切片を用いた免疫組織染色による抗体スクリーニングで未知の抗体の存在が示唆される症例の中に、免疫療法が奏効する症例が存在することである。ACA に関連する抗神経抗体としては、これまでに傍腫瘍性神経症候群関連抗体を含め 40 種類以上の抗体が報告されている⁶⁾。この中には、抗体陽性患者で MSA に類似する臨床・画像所見を呈した症例も報告されている^{7)~20)}。一方で、日常臨床においてこれらの抗体をすべて測定することは困難であり、ラットやマウスなどの齧歯類の凍結脳

切片を用いた免疫組織染色による抗体スクリーニングの有用性を指摘した報告がある²¹⁾。またごく最近の報告でも、今回の2症例で検出されたプルキンエ細胞を標的とする抗神経抗体の存在は、ACAを疑う重要な所見であることが指摘されている²²⁾。

本研究の問題点として、免疫組織染色により検出した抗神経抗体の標的抗原と病的意義が不明な点があげられる。上述したように、抗原未同定の未知の抗体の可能性もあるが、未測定の見知らぬ抗体の可能性も否定はできない。また染色パターンが異なることから、今回の2症例で検出された抗体は異なる可能性が推測される。上述したMSA類似の表現型を呈したACA患者から検出された既知の抗神経抗体の中で、主にプルキンエ細胞の細胞質を標的とする抗体として報告があるのは、Homer-3抗体とITPR1抗体であり²⁾¹²⁾、これらの抗体の測定は今後必要である。抗体の病的意義に関しては、2症例で検出した抗神経抗体は、細胞内抗原抗体の免疫組織染色パターンを呈し、抗体介在性の病態ではない可能性が推測される。しかし、抗プルキンエ細胞抗体の存在は、プルキンエ細胞を標的とする自己免疫病態を背景として産生された可能性を示すものであり、本症例のように免疫療法による症状の改善もしくは安定化を予想する重要な所見である可能性がある。

結論として、MSAの診断基準を満たす症例の中にも治療可能なACAが存在するため、非特異的な臨床経過や脳脊髄液検査所見を認めた場合には抗神経抗体の検査を追加する必要がある。

文 献

- 1) Wenning GK, Stankovic I, Vignatelli L, et al. The movement disorder society criteria for the diagnosis of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2022;37:1131-1148.
- 2) Mulroy E, Balint B, Bhatia KP. Homer-3 antibody disease: a potentially treatable MSA-C mimic. *Mov Disord Clin Pract* 2022; 9:178-182.
- 3) Yamahara N, Kimura A, Shimohata T. Autoimmune encephalitis and paraneoplastic neurological syndromes presenting atypical parkinsonism: a scoping review. *Rinsho Shinkeigaku* 023;63: 497-504.
- 4) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* 2008;71:670-676.
- 5) 下畑享良. New Movement Disorder Society criteria による多系統萎縮症の診断. *神経治療* 2023;40:3-6.
- 6) Muñoz-Castrillo S, Vogrig A, Lundah N, et al. Novelty in autoimmune and paraneoplastic cerebellar ataxias: twenty years of progresses. *Cerebellum* 2022;21:573-591.
- 7) Ricigliano VAG, Fossati B, Saraceno L, et al. MSA Mimic Rare occurrence of anti-Hu autonomic failure and thymoma in a patient with Parkinsonism: case report and literature review. *Front Neurosci* 2018;12:17.
- 8) Shiraishi W, Iwanaga Y, Yamamoto A. A case of an anti-Ma2 antibody-positive patient presenting with variable CNS symptoms mimicking multiple system atrophy with a partial response to immunotherapy. *Rinsho Shinkeigaku* 2015;55:96-100.
- 9) Tada S, Furuta M, Fukada K, et al. Severe parkinsonism associated with anti-CRMP5 antibody-positive paraneoplastic neurological syndrome and abnormal signal intensity in the bilateral basal ganglia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87: 907-910.
- 10) Yap SM, Lynch T, MacMahon P, et al. Paraneoplastic atypical Parkinsonism with Anti-CRMP5 antibodies and severe caudate and putaminal hypometabolism on 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the brain. *Mov Disord Clin Pract* 2017;4:263-265.
- 11) Piquet AL, Khan M, Warner JEA, et al. Novel clinical features of glycine receptor antibody syndrome: a series of 17 cases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2019;6:e592.
- 12) Berzero G, Hacohen Y, Komorowski L, et al. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with anti-ITPR1 antibodies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e326.
- 13) Ishikawa H, Kawada N, Taniguchi A, et al. Paraneoplastic neurological syndrome due to burned-out testicular tumor showing hot cross-bun sign. *Acta Neurol Scand* 2016;133: 398-402.
- 14) Liu M, Ren H, Lin N, et al. The “hot cross bun sign” in patients with autoimmune cerebellar ataxia: a case report and literature review. *Front Neurol* 2022;13:979203.
- 15) Liu M, Ren H, Fan S, et al. Neurological autoimmunity associated with homer-3 antibody: a case series from China. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8:e1077.
- 16) Duan RN, He JZ, Cao LL. “Hot Cross Bun” sign in a patient with glutamic acid decarboxylase 65-KDa isoform associated cerebellar ataxia: case report and review of the literature. *Cerebellum* 2024;23:1204-1210.
- 17) Schlapakow E, Keil VC, Paus M, et al. Multiple system atrophy mimicry in MRI: Watch out for paraneoplastic rhombencephalitis. *J Clin Neurosci* 2020;76:238-240.
- 18) Gaig C, Compta Y, Heidebreder A, et al. Frequency and characterization of movement disorders in anti-IgLON5 disease. *Neurology* 2021;97:e1367-e1381.
- 19) Kanno S, Nambiar V, Gopinath S, et al. Expanding spectrum of contactin-associated protein 2 (CASPR2) autoimmunity-syndrome of parkinsonism and ataxia. *Neurol Sci* 2018;39: 455-460.
- 20) Kanno S, Anandakuttan A, Mathai A, et al. Autoimmune atypical parkinsonism—a group of treatable parkinsonism. *J Neurol Sci* 2016;362:40-46.
- 21) Takekoshi A, Kimura A, Yoshikura N, et al. Clinical features and neuroimaging findings of neuropil antibody-positive idiopathic sporadic ataxia of unknown etiology. *Cerebellum* 2023;22: 915-924.
- 22) Zhang W, Ren H, Fang F, et al. Autoimmune cerebellar ataxia associated with anti-Purkinje cells antibodies: the next frontier of neuroimmunology. *Ann Transl Med* 2023;11:285.

謝辞：本研究は、厚生労働科学研究費補助金の課題番号 20FC1041 および AMED の課題管理番号：23ek0109532h0003 の支援を受けた。

COI：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。

***Corresponding author**：下畑享良

岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野（〒 501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1）

Two patients of immunotherapy-responsive autoimmune cerebellar ataxia fulfilled with criteria of multiple system atrophy

Kazuhiro Higashida, M.D., Yoya Ono, M.D., Masahiko Kato, M.D., Akira Takekoshi, M.D., PhD., Nobuaki Yoshikura, M.D., Ph.D., Akio Kimura, M.D., Ph.D. and Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Gifu University Graduate School of Medicine

Abstract: We report two patients with autoimmune cerebellar ataxia who fulfilled the diagnostic criteria of multiple system atrophy (MSA) and responded to immunotherapies. Patient 1 was a 72-year-old man who was diagnosed with clinically probable MSA according to Movement Disorder Society criteria. Patient 2 was a 68-year-old man who was diagnosed with clinically established MSA according to Movement Disorder Society criteria. Both patients showed cerebellar ataxia, autonomic dysfunction, and pyramidal tract signs; however, they also had atypical clinical features. Patient 1 exhibited self-limiting mild improvement of clinical symptoms and had inflammatory findings in his cerebrospinal fluid. Patient 2 showed a rapidly progressive clinical course. We therefore examined anti-neuronal antibodies using tissue-based immunohistochemical assays with frozen rat cerebellum sections. We detected autoantibodies that mainly reacted with the cytoplasm of Purkinje cells. The two patients then underwent immunotherapies, which led to substantial improvements in their clinical symptoms. Our findings indicate that some patients with autoimmune cerebella ataxia have clinical features that resemble MSA, and respond well to immunotherapies.

Key words: anti-neuronal antibody, autoimmune cerebellar ataxia, multiple system atrophy, immunotherapy

Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2024;64:589-593

doi: 10.5692/clinicalneurology.cn-001979