

## 総 説

自己免疫性小脳失調症  
Autoimmune cerebellar ataxia南 里 和 紀  
Kazunori NANRI東京医科大学八王子医療センター神経内科  
Department of Neurology, Tokyo Medical University Hachioji Medical Center

## 1. はじめに

小脳失調症の治療として、thyrotropin-releasing hormone (TRH) 誘導体、プロチレリンが頻用されているが、治療効果について実感できるほどの有効性はないのが実情である。しかし、小脳失調症には免疫治療が有効な自己免疫性小脳失調症が含まれていることが示唆され、小脳失調症の早期診断・病型分類の重要性が増してきている。本総説では、自己免疫性小脳失調症について画像診断を含め、治療症例を提示しながら概説する。

## 2. 小脳失調症

小脳失調症には様々な疾患が含まれており、多系統萎縮症、遺伝性脊髄小脳変性症、皮質性小脳萎縮症、その他、原因の判明した症候性皮質性小脳萎縮症、つまり、アルコール性、甲状腺機能低下、ビタミンE欠乏<sup>1)</sup>、自己免疫性小脳失調症<sup>2)</sup>などがあげられる。

以上のように小脳失調症は、病因、病理所見の異なる様々な疾患の総称である。多系統萎縮症は、脳幹、小脳皮質など広範に変性がおこり、数年で歩行不能となる予後不良な疾患である<sup>3)</sup>。また遺伝性脊

髄小脳変性症も脳幹を含めて広範に傷害される疾患が多く治療が困難であるのが実情である。

しかし、症候性皮質性小脳萎縮症に関しては、小脳皮質プルキンエ細胞障害が主体であり、プルキンエ細胞傷害をおこす原因について治療を行えば、小脳変性の進展を抑制することが可能と考えられ、症状の改善も期待できる。

## 3. 自己免疫性小脳失調症

以上のように、小脳萎縮症には、治療可能なさまざまな原因の疾患が含まれている。近年、その原因のひとつとして自己免疫性小脳失調症、つまり、橋本脳症、抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体陽性小脳失調症、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症、全身性エリテマトーデス (SLE)、シェーグレン症候群、神経ベーチェット病などが報告されている<sup>4)</sup>。

これらの自己免疫性小脳失調症のほとんどは、皮質性小脳萎縮症であり、小脳皮質に存在するプルキンエ細胞の変性が主体である<sup>5-7)</sup>。自己免疫性小脳失調症は治療可能な疾患であり、小脳失調症の患者を診療する際には、鑑別診断を慎重に行うことが重要である。

平成 25 年 1 月 5 日受付、平成 25 年 2 月 4 日受理

キーワード：小脳失調症 (cerebellar ataxia)、抗 GAD 抗体 (anti-GAD antibody)、抗グリアジン抗体 (anti-gliadin antibody)、橋本脳症 (Hashimoto's encephalopathy)、voxel-based morphometry

(別冊請求先：〒193-0998 東京都八王子市館町 1163 東京医科大学八王子医療センター 神経内科)

TEL : 042-665-5611 (内線 7721) FAX : 042-665-5639

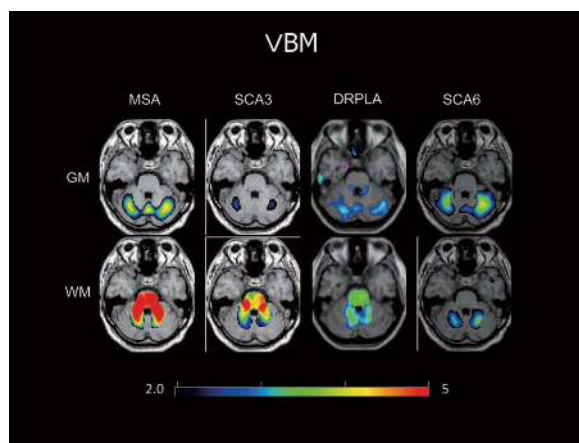
#### 4. 画像診断

小脳失調症患者を診療する際には、まず、治療可能な皮質性小脳萎縮症なのか、または治療困難な多系統萎縮症などの脳幹萎縮を伴う広範な小脳萎縮症であるのかを鑑別する必要がある。その診断・病型分類では magnetic resonance imaging (MRI)、脳血流シンチが有用なのだが、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。初期には予後良好な皮質性小脳萎縮症と診断された患者が後に予後不良な多系統萎縮症と診断が変更されることもある。しかし、治療可能な小脳失調症を早期に発見し、治療を開始することは重要である。

MRI 検査では、通常の MRI 撮影の他に、Voxel-based morphometry (VBM) を行なうことが推奨される<sup>8)</sup>。VBM 画像は、早期アルツハイマー型認知症診断支援システムとして多用されているソフトウェア Voxel-based Specific Regional Analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)<sup>9)</sup> を利用している。VBM は MRI 脳画像から灰白質と白質を分離・抽出し、健常者平均画像と被験者画像を統計比較し、萎縮の程度が平均値からどれだけの標準偏差分離しているかを Z スコアで表し色調でその程度を表示する。Z スコア「2」とは、平均値から標準偏差の2倍を超えた値を示し、5%の危険率で統計学的有意差があることをしめしており、Z スコア「2」以上が萎縮として表示される。

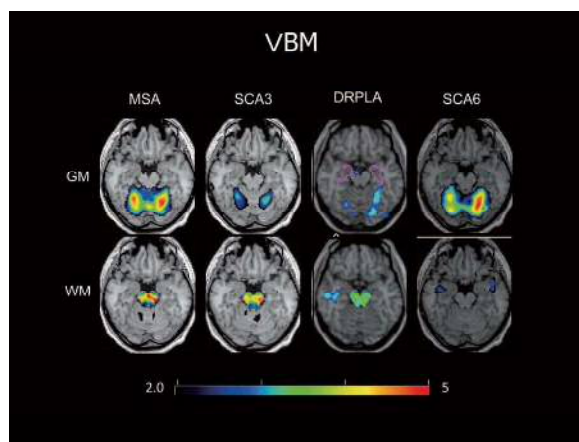
小脳萎縮症では、小脳が萎縮するのは共通しているが、萎縮する部位は様々である。つまり、皮質性小脳萎縮症ではプルキンエ細胞の萎縮により小脳皮質が萎縮し<sup>10)</sup>、多系統萎縮症では脳幹を含めて広範囲な変性萎縮をきたし<sup>11)</sup>、spinocerebellar ataxia (SCA)3 では小脳皮質は比較的保たれ、小脳白質の変性、脳幹萎縮をきたす<sup>12)</sup>。SCA6 ではプルキンエ細胞の変性が主体であり、小脳系の変性はほぼ小脳皮質に限られ、そこでは上面に強い虫部優位の病変分布をとることが多く、随伴して歯状核にも軽度の病理変化が生じると報告されている<sup>13)</sup>。それらの画像診断には、病理所見に一致して灰白質、白質の萎縮を明瞭に示すことが可能な VBM は有用であり、自己免疫性小脳失調症を早期に診断することが可能となる<sup>8)</sup>。脊髄小脳変性症では、左右対称性に上記萎縮所見を認めるが、自己免疫性小脳失調症では、

非対称性の萎縮所見を呈することも多く、診断の参考になる (Fig. 1, 2)。



**Fig. 1** Superimposed VBM findings at the cerebellopontine level for each disease (MSA 9 patients, SCA3 6 patients, SCA6 2 patients, DRPLA 1 patient). GM: gray matter, WM: white matter

In the MSA group, gray matter atrophy was found extensively in the cerebellar hemispheres and vermis. In addition, remarkable white matter atrophy was observed in the middle cerebellar peduncle and brainstem. In the SCA3 group, gray matter atrophy was not obvious in the cerebellar hemispheres and vermis, whereas white matter atrophy was remarkable in the middle cerebellar peduncle and brainstem. In the case of DRPLA, white matter atrophy was observed in the brainstem and around the dentate nucleus, whereas gray matter atrophy of the cerebellum was not remarkable. In the SCA6 group, gray matter atrophy was notable in the cerebellar hemispheres and vermis; however, white matter atrophy was not found in the middle cerebellar peduncle and brainstem, whereas symmetric atrophy of white matter was found in the vicinity of the dentate nucleus. In each of these diseases, the findings of VBM were consistent with the pathological findings.



**Fig. 2** Superimposed VBM findings at the midbrain level for each disease (MSA 9 patients, SCA3 6 patients, SCA6 2 patients, DRPLA 1 patient). GM: gray matter, WM: white matter

さらに、脳血流シンチの併用により診断精度は向上する。通常の MRI では小脳萎縮が不明瞭な患者においても、VBM と脳血流シンチを併用して画像診断を行えば、小脳の血流低下・萎縮所見は確認可能であり<sup>14)</sup>、治療可能な症候性皮質性小脳萎縮症、自己免疫性小脳失調症を早期の段階で診断することが可能となる<sup>8)</sup>。

### 5. 橋本脳症（甲状腺抗体陽性小脳失調症）

1991 年に Shaw らは、1) 精神神経症状の存在、2) 抗甲状腺抗体（抗サイログロブリン抗体、抗 thyroid peroxidase (TPO) 抗体）の存在、3) ステロイドに対する反応性が良好、という 3 つの基準を満たすものを一つの疾患単位として提唱し、橋本脳症（Hashimoto encephalopathy）と名付けた<sup>15)</sup>。

橋本脳症は慢性甲状腺炎（橋本病）に伴う自己免疫性脳症であり様々な精神神経徴候を呈するが、進行性小脳失調を主徴候とする病型も約 1 割存在する。 $\alpha$ -エノラーゼの N 末端に対する抗体（抗 NH (2) terminal of  $\alpha$ -enolase (NAE) 抗体）が本症患者血清中に特異的に検出され、診断マーカーとして有用であることが報告されている<sup>16)</sup>。

米田らは本邦における橋本脳症の小脳型の 13 症例の臨床像を報告している。13 例の内訳は男性 5 名、女性 8 名で、小脳失調を発症した平均年齢は 56 歳であった。慢性甲状腺炎を先行して合併していたものは 5 症例（38%）で、他の臓器特異的な自己免疫疾患の合併は認めなかった。全例に歩行失調などの体幹失調が認められ、四肢の失調は 69% の症例で、構音障害は 62% の症例で認められたが、眼振を示す症例は少なく 17% であった。また、小脳失調症以外に、軽度意識障害、軽度認知機能障害・精神症状が 54% の症例に合併していた。MRI では 8 例（62%）で小脳萎縮を認めず、残りの 5 例も軽度の萎縮にとどまった。8 例（62%）に抗 NAE 抗体が認められた。全例、免疫治療に対する治療反応性は良好で（10 症例でステロイド、2 症例でステロイドと大量免疫グロブリン療法 (IVIg)、1 症例で IVIg)、4 症例で失調症状が完全に改善し、4 症例では軽度の失調が残るまでに改善した。抗 NAE 抗体が陽性的場合、また、MRI で小脳の萎縮を認めない場合に、特に治療反応性が良好であった<sup>17)</sup>。

免疫治療を行った橋本脳症の自験例を記載する。72 歳女性であるが、5 年前からふらつきが出現、1

年前から四肢しびれ、ふらつきが急に増悪し、独歩困難となった。抗甲状腺抗体が陽性であったことから、橋本脳症、自己免疫性末梢神経障害と診断し、大量免疫グロブリン療法を行なったところ、しびれが改善し、独歩可能となった。この患者は、後に SCA3 であることが判明したが、SCA3 に橋本脳症が合併し、橋本脳症に関して免疫治療が奏功したと推測した<sup>18)</sup>。他にも、特発性血小板減少性紫斑病を伴った女性患者<sup>19)</sup>、めまい発作を繰り返した男性患者など、免疫治療が有効であった抗甲状腺抗体陽性小脳失調症患者を経験している。

抗甲状腺抗体の陽性率については、人間ドック受検者 1818 名の検討で、抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体いずれか一方陽性は女性 31.4%、男性 17.7%、甲状腺腫を有する受検者を除外した場合でも女性 23.4%、男性 14.8% と高率であった<sup>20)</sup>。このように、抗甲状腺抗体は健常者にも多く検出される自己抗体ではあるが、自己免疫性小脳失調症のスクリーニングの検査として重要な自己抗体と考えられる。小脳失調症の患者では、原因不明であり抗甲状腺抗体が陽性であれば、一度は免疫治療を試みてもいいことを考慮すべきである。

### 6. 抗 GAD 抗体陽性小脳失調症

自己免疫性小脳失調症として IVIg を行った 2 例目の患者は弟も小脳萎縮症である家族性発症の 52 歳女性であった。大量免疫グロブリン療法を行なったところ、重心動揺計 (Fig. 3)・歩行障害は著明に改善、上肢の運動失調も改善した。また治療後に脳血流シンチ検査で小脳を含め脳血流が著明に増加していることを確認した。この患者は、抗 GAD 抗体が 3.0 IU/ml と軽度であるが陽性であることがわか

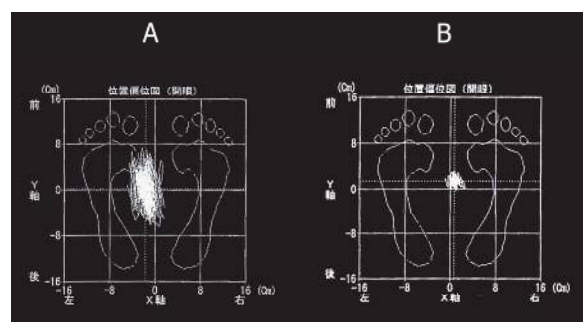


Fig. 3 Stabilometric tracing (A : before IVIg, B : after IVIg) Locus length decreased from 2,351 cm to 292 cm after IVIg.

り、また抗甲状腺抗体も陽性であった<sup>18)</sup>。

GAD は、興奮性伝達物質であるグルタミン酸から、抑制性伝達物質の  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) を合成する酵素である。膵島細胞に存在し、抗 GAD 抗体は 1 型糖尿病の発症に関連している（陽性率 60~90%）<sup>21)</sup>。また、GAD は中枢神経系にも広く存在しており、抗 GAD 抗体は stiff-person 症候群や小脳失調症などの神経疾患でも認められる<sup>22)</sup>。

抗 GAD 抗体陽性小脳失調症の報告はすでに多数蓄積されており、ステロイドや IVIg 治療の有効例の報告も多い。しかし、報告例の大半は抗 GAD 抗体 2,000 U/mL 以上の高力価であり、抗 GAD 抗体陽性小脳失調症の診断には高力価であることが重要視されていた<sup>23)</sup>。

我々は、上述した自験例を含め、6 例の低力価例を報告し (Table 1)、低力価であってもその病因に免疫異常が関与している可能性があり、小脳萎縮症では抗 GAD 抗体の測定を行うことは重要であり、低力価であっても陽性であれば免疫治療を考慮すべきことを報告した<sup>24)</sup>。低力価 6 例中 2 例は免疫治療が有効であったがいずれも家族性発症であった。

抗 GAD 抗体陽性小脳失調症の患者では抗甲状腺抗体も陽性となることが多く、これらの内分泌系の自己抗体が複数存在する患者は多腺性自己免疫症候群に相当する<sup>25)</sup>。多腺性自己免疫症候群は遺伝性の疾患であり、我々が経験した抗 GAD 抗体陽性小脳

萎縮症のように免疫性小脳萎縮症が家族性に発症する可能性は十分推測される<sup>24)</sup>。

糖尿病の有無にかかわらず、小脳萎縮症の患者では抗 GAD 抗体を測定し、陽性であればステロイド治療、IVIg や血液浄化療法など免疫治療を考慮することが望まれる。

## 7. 抗グリアジン抗体陽性小脳失調症

セリアック病は、小麦や大麦、ライ麦などに含まれるタンパク質の一種であるグルテンに対する免疫反応が引き金になって小腸の吸収不良をきたす遺伝性の自己免疫疾患で、欧米人に多く発症しアジアでは稀とされてきた。セリアック病の症状は個人差があり、消化管に異常がみられずに、消化管以外の臓器傷害をきたすことがある。神経障害については大脳萎縮、認知障害、てんかん、末梢神経障害、小脳失調などが報告されている<sup>26)</sup>。

小脳失調に関しては、グルテン感受性によるものであることからグルテン失調症と呼ばれ、抗グリアジン抗体が陽性となることが知られている。抗グリアジン抗体はプルキンエ細胞と交差反応し、また、患者血清中にはプルキンエ細胞に対する抗体が存在し<sup>27)</sup>、病理所見として、プルキンエ細胞の消失と後索の変性が報告されている<sup>5)</sup>。

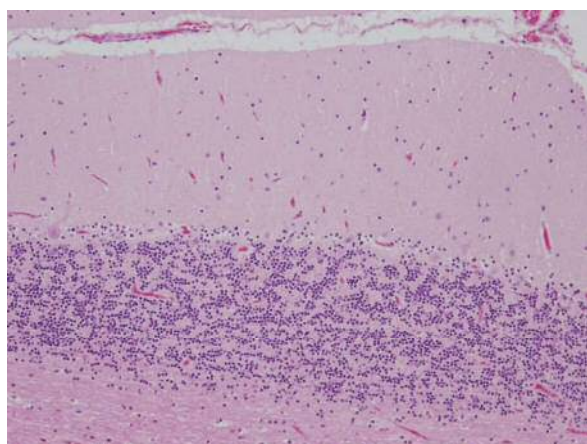
グルテン失調症は、無グルテン食により改善が期待され、また免疫治療の有効例の報告もある。Bürk

Table 1 Clinical characteristics of anti-GAD antibody-positive cerebellar atrophy patients

Case	Age Sex	Clinical features	Serum GAD Ab	CSF GAD Ab (index)	Other Autoantibodies	DM	Type of atrophy	Immunotherapy
1	52 F	Similar disease in her younger brother.	3.0 U/mL	1.2 U/mL (253.2)	TPO Ab (+) Gliadin Ab (-)	-	CCA	IVIg highly effective
2	51 F	Similar disease in 2 of her mother's 9 siblings.	28.6 U/mL	<0.3 U/mL (<1.0)	Negative Gliadin Ab (-)	-	CCA	Steroid highly effective
3	52 F	Onset at age 50, subacute exacerbation. Sjögren's syndrome.	6.7 U/mL	Negative (<1.0)	SS-A Ab (+) ANA (+) Neuronal Ab (+)	-	CCA	Steroid transiently effective
4	76 F	Onset at age 68, repeated paroxysmal gait disorder but able to walk independently.	5.5 U/mL	n.d.	Negative Gliadin Ab (-)	+	CCA	No therapy
5	70 F	Onset at age 60, type 2 DM, progressive gait ataxia appeared, walks with assistance now.	66.1 U/mL	0.8 U/mL (1.4)	TPO Ab (+) Gliadin Ab (-)	+	CCA	No therapy
6	79 M	Onset at age 76, type 1 DM, slowly progressive truncal ataxia, but able to walk independently	5.3 U/mL	0.4 U/mL (9.75)	Negative Gliadin Ab (-)	+	CCA	No therapy

Ab, antibody; ANA, antinuclear antibody; CCA, cortical cerebellar atrophy; CSF, cerebrospinal fluid; DM, diabetes mellitus; F, female; GAD, glutamic acid decarboxylase; IVIg, intravenous immunoglobulin; n.d.: not determined; Pt, patient; TPO, : thyroid peroxidase.





**Fig. 4** Selective loss of Purkinje cells. Histologically, the thickness of the molecular layer of the cerebellum appears to be preserved, but a mild thinning of the granular layers was observed. A mild to moderate decrease in the number of the Purkinje cells was observed in association with mild Bergman gliosis.

らは、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症 4 例に IVIg を行い 3 例で有効であったと報告している<sup>28)</sup>。

本邦では、セリアック病は極めて稀な疾患であり、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<sup>29)</sup>。我々も 4 例の抗グリアジン抗体陽性小脳失調症の患者に IVIg を行い 1 例に著効<sup>14)</sup>、2 例に有効<sup>7)19)</sup>であったことを報告した。有効例 1 例については剖検にて小脳プルキンエ細胞の選択的脱落が確認された (Fig. 4)<sup>7)</sup>。

グルテン失調症は欧米には多いが本邦では極めて稀と考えられていた。しかし、上述のように報告例が蓄積されつつあり、小脳失調症患者では、抗グリアジン抗体の測定は重要と考えられる。

## 8. 神経ベーチェット病

神経ベーチェット病では、認知障害、構音障害、失調などが徐々に進行増悪する症例は慢性進行型神経ベーチェット病に分類される。Hirohata らは慢性進行型神経ベーチェット病 11 例中、精神症状 11 例、失調 10 例、構音障害を 9 例に、MRI で脳幹小脳萎縮を 10 例、大脳萎縮を 4 例に、human leukocyte antigen (HLA)-B51 は 9 例で陽性であり、神経症状の進行を抑制するには副腎皮質ステロイドのみでは困難でメソトレキシートの小量パルス療法が有効で

あったと報告している<sup>30)</sup>。

また、Hirose らは皮膚粘膜症状のない HLA-B51 陽性の進行性小脳脳幹萎縮症 2 例を variant of neuro-Behçet disease として報告し、1 例はステロイド治療で改善、1 例はステロイド治療無効で剖検にて神経ベーチェット病に一致した広範な慢性脳炎の所見を認めている<sup>7)31)</sup>。また、Raquel らも粘膜皮膚眼症状を認めずサリドマイド治療が有効であった小脳萎縮症の 16 歳女性例を報告している。我々も、粘膜皮膚眼症状を認めず、小脳失調を呈し、免疫治療が一時的に有効であった HLA-B51 関連小脳萎縮症の女性を報告している<sup>32)</sup>。

HLA-B51 陽性者の好中球は、活性化準備状態にあり、ベーチェット病の有無にかかわらず、好中球による活性酸素産生能が亢進しているといわれている<sup>33)</sup>。近年、不全型ベーチェット病が増加しており、ベーチェット病診断基準を満たさない HLA-B51 陽性者が小脳失調などの神経障害を呈する可能性が考えられる。慢性進行型神経ベーチェット病は免疫治療で改善する可能性があり、小脳失調症の鑑別の際には、HLA タイピング検査、粘膜皮膚眼症状についての詳細な問診、診察は不可欠と考えられる。

## 9. おわりに

本邦ではあまり注目されていなかったが、進行性小脳失調症の中には橋本脳症、抗 GAD 抗体陽性小脳失調症、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含まれていると考えられる。それらの疾患は、免疫治療により症状の改善や進展抑制が可能である。進行性小脳失調症の患者では、家族性発症であったとしても自己免疫性小脳失調症の可能性はあり、また上述の橋本脳症合併 SCA3 症例のように遺伝性脊髄変性小脳変性症に自己免疫性小脳失調症が合併するケースも考えられる。

進行性小脳失調症の患者を診療する際には、VBM を含めた MRI、また脳血流シンチ検査により早期に小脳萎縮を診断、病型分類を行い、抗グリアジン抗体、抗 GAD 抗体、抗甲状腺抗体を含めた詳細な自己抗体検査を行うことが重要である。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、免疫治療の開始を考慮すべきである。

## 文 献

- 1) 青木一教、鷺見幸彦、藤森直春：小脳萎縮像を呈した特発性ビタミンE欠乏症の兄弟例。臨床神経学 **30** : 966-971, 1990
- 2) Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünwald RA, Sharrack B, Sanders DS, Woodroffe N, Davies-Jones GAB : Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Movement Disorders* **23** : 1370-1377, 2008
- 3) Abele M, Bürk K, Schöls L, Schwartz S, Besenthal I, Dichgans J, Zühlke C, Riess O, Klockgether T : The aetiology of sporadic adult-onset ataxia. *Brain* **125** : 961-968, 2002
- 4) 竹口将文、南里和紀、沖田光紀、田口丈士、石河朝子、斎藤博彦：緩徐進行性小脳萎縮症に対する大量免疫グロブリン療法の効果。臨床神経学 **46** : 467-474, 2006
- 5) Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünwald RA, Woodroffe NM, Korponay-Szabó IR : Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology* **66** : 373-377, 2006
- 6) Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, Murayama S, Mizusawa H : Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78** : 190-192, 2007
- 7) Nanri K, Shibuya M, Taguchi T, Hasegawa A, Tanaka N : Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-gliadin-antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia. *Diagn Pathol*. 2011 Feb 4 ; 6 : 14. doi : 10.1186/1746-1596-6-14.
- 8) Nanri K, Koizumi K, Mitoma H, Taguchi T, Takeguchi M, Ishiko T, Otsuka T, Nishioka H, Mizusawa H : Classification of cerebellar atrophy using voxel-based morphometry and SPECT with an easy Z-score imaging system. *Intern Med* **49** : 535-541, 2010
- 9) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimers disease from controls. *Neurosci Lett* 2005 ; **382** : 269-274
- 10) Klockgether T : Sporadic adult-onset ataxia of unknown. *Irr : Handbook of Clinical Neurology*. Vol. **103** (3<sup>rd</sup> series) Ataxic disorders (Subramony SH. et al. eds). 255-262, Elsevier, Edinburgh, 2012
- 11) Ota S, Tsuchiya K, Anno M, Niizato K, Akiyama H : Distribution of cerebello-olivary degeneration in idiopathic late cortical cerebellar atrophy : clinicopathological study of four autopsy cases. *Neuropathology* **28** : 43-50, 2008
- 12) Dürr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, Chneiweiss H, Benomar A, Lyon-Caen O, Julien J, Serdaru M, Penet C, Agid Y, Brice A : Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease : clinical, molecular, and neuropathological features. *Ann Neurol* **39** : 490-499, 1996
- 13) Wang X, Wang H, Xia Y, Jiang H, Shen L, Wang S, Shen R, Huang L, Wang J, Xu Q, Li X, Luo X, Tang B : A neuropathological study at autopsy of early onset spinocerebellar ataxia 6. *J Clin Neurosci* **17** : 751-755, 2010
- 14) 南里和紀、大塚敬男、竹口将文、田口丈士、石河朝子、三苫 博、小泉 潔 : 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。臨床神経 **49** : 37-42, 2009
- 15) Shaw PJ, Walls TJ, Newman PK, Cleland PG, Cartledge NE : Hashimoto's encephalopathy : a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers — report of 5 cases. *Neurology* **41** : 228-233, 1991
- 16) Fujii A, Yoneda M, Ito T, Yamamura O, Satomi S, Higa H, Kimura A, Suzuki M, Yamashita M, Yuasa T, Suzuki H, Kuriyama M : Autoantibodies against the amino terminal of  $\alpha$ -enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* **162** (1-2) : 130-136, 2005
- 17) 松永晶子、米田 誠 : 橋本脳症—小脳失調症を中心に—。最新医学 **66** : 1039-1043, 2011
- 18) Nanri K, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Ishiko T, Saito H, Otsuka T, Mitoma H, Koizumi K : Intravenous immunoglobulin therapy for autoantibody-positive cerebellar ataxia. *Intern Med* **48** : 783-790, 2009
- 19) 田中伸幸、大塚宏明、伊藤 傑、新山和秀、南里和紀 : 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。臨床神経学 **52** : 351-355, 2012
- 20) 笠木寛治、高橋則尋、井上 元、本田豊彦、和泉洋一郎、河内康憲 : 人間ドック受検者における甲状腺機能。人間ドック **24** : 74-83, 2009
- 21) Lee YS, Ng WY, Thai AC, Lui KF, Loke KY : Prevalence of ICA and GAD antibodies at initial presentation of type 1 diabetes mellitus in Singapore children. *J Pediatr Endocrinol Metab* **14** : 767-772, 2001
- 22) Dalakas MC : The role of IVIg in the treatment of patients with stiff person syndrome and other neurological diseases associated with anti-GAD antibodies. *J Neurol* 252 Suppl 1 : 119-125, 2005
- 23) Saiz A, Blanco Y, Sabater L, González F, Bataller L, Casamitjana R, Ramió-Torrentà L, Graus F : Spectrum of neurological syndromes associated with glutamic acid decarboxylase antibodies : diagnostic clues for this association. *Brain* **131** : 2553-2563, 2008
- 24) Nanri K, Niwa H, Mitoma H, Takei A, Ikeda J, Harada T, Okita M, Takeguchi M, Taguchi T, Mizu-

- sawa H : Low-Titer Anti-GAD-Antibody-Positive Cerebellar Ataxia. *Cerebellum* 2012 Aug 26. [Epub ahead of print]
- 25) Vianello M, Tavalato B, Armani M, Giometto B. Cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase autoantibodies. *Cerebellum* 2 : 77-79, 2003
- 26) Baizabal-Carvallo JF, Jankovic J : Movement disorders in autoimmune diseases. *Mov Disord* 27 : 935-946, 2012
- 27) Hadjivassiliou M, Boscolo S, Davies-Jones GA, Grünewald RA, Not T, Sanders DS, Simpson JE, Tongiorgi E, Williamson CA, Woodroffe NM : The humoral response in the pathogenesis of gluten ataxia. *Neurology* 58 : 1221-1226, 2002
- 28) Bürk K, Melms A, Schulz JB, Dichgans J : Effectiveness of intravenous immunoglobulin therapy in cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Ann Neurol* 50 : 827-828, 2001
- 29) Ihara M, Makino F, Sawada H, Mezaki T, Mizutani K, Nakase H, Matsui M, Tomimoto H, Shimohama S : Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med* 45 : 135-140, 2006
- 30) 広畑俊成 : 神経ペーチェット病の病態。臨床神経 41 : 1147-1149, 2001
- 31) Hirose M, Ikeuchi T, Hayashi S, Terajima K, Endo K, Hayashi T, Kakita A, Kimura T, Takahashi H, Nishizawa M : A possible variant of neuro-Behçet disease presenting chronic progressive ataxia without muco-ocular symptoms. *Rheumatol Int* 27 : 61-65, 2006
- 32) 南里和紀、大塚敬男、田口丈士、竹口将文、石河朝子 : 神経因性膀胱・小脳失調を呈し HLA-B51 関連神経疾患と考えられた 44 歳女性例。東京都医師会雑誌 62 : 1998-2000, 2009
- 33) 目黒 明、水木信久、猪子英俊 : リウマチ性疾患・膠原病における疾患感受性遺伝子 ペーチェット病。リウマチ科 37 : 232-237, 2007