

症 例

孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病の一例

田口 啓太¹⁾, 伊藤 浩平²⁾, 津田 圭介²⁾, 鳴海 新介²⁾

八戸赤十字病院 臨床研修医¹⁾, 同神経内科²⁾

論文要旨

先行感染の病歴と神経学的所見から Fisher 症候群(不全型)を疑ったが, 入院後急速に神経症状が進行し, Creutzfeldt-Jacob 病の診断に至った 1 例を経験したので報告する。

症例は 69 歳, 男性. 腰椎圧迫骨折, 肋骨骨折の既往がある. X 年 3 月 7 日頃から鼻汁, 全身倦怠感などの感冒症状が, 3 月 10 日頃からめまい感, 歩行時のふらつき, 構音障害が出現し, 4 月 4 日に前医より当科へ紹介された. 神経学的に, 意識清明, 構音障害, 四肢の運動失調, 失調性歩行, 四肢の腱反射減弱を認めた. 眼球運動制限は明らかではなかった. 前医の頭部 MRI では異常所見なく, 脳脊髄液検査で蛋白細胞解離を認め, Fisher 症候群(不全型)を疑い, 免疫グロブリン大量静注療法にて初期治療を行った. しかし, 入院翌日より神経症状が徐々に悪化し, 認知機能低下, 視覚障害, 失語, 四肢のミオクローヌスが出現した.

入院時に減弱していた四肢の腱反射は亢進し, 病的反射を認めた. MRI の再検で, 右線条体, 右大脳皮質に拡散強調画像で高信号を認め, 脳波では周期性同期性放電を認めた. 脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白陽性, 総タウ蛋白上昇, RT-QUIC (real-time quaking-induced conversion) 法での異常型プリオン蛋白が陽性であり, プリオン蛋白遺伝子解析の結果より, 最終的に孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病 (MM 型)

と診断した. 神経症状が急速に進行する症例では非特異的な症状であっても Creutzfeldt-Jacob 病を念頭に置くことが重要であった.

I. 緒 言

プリオン病は, 正常プリオン蛋白が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し, 主に中枢神経内に蓄積し神経細胞変性を起こす疾患群であり, Creutzfeldt-Jacob 病(以下 CJD)は, その代表疾患である¹⁾. CJD は, 急速に進行する認知機能障害, ミオクローヌス, 脳波での周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)を特徴とし, 発症から 3~4 ヶ月で無動無言となる¹⁾.

プリオン病は病因により孤発性, 遺伝性, 獲得性の 3 型に分類され, 孤発性が最も多く, 76.6% を占め¹⁾, 発症率は 100 万人に 1 人とされる²⁾.

今回我々は, 先行感染を有し, 構音障害, 四肢の運動失調, 腱反射減弱から不全型の Fisher 症候群を疑ったが, 神経症状が進行し, 最終的に孤発性 CJD の診断に至った 1 例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

II. 症 例

症 例: 69 歳, 男性

主 訴: ふらつき, 構音障害

既往歴: 67 歳時 腰椎圧迫骨折, 68 歳時 肋骨骨折

家族歴：特記事項なし

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし，職業は農業

現病歴：20XX年3月7日より鼻汁，全身倦怠感などの感冒症状が出現した。3月10日から，めまい感，歩行時のふらつき，構音障害が出現し，前医で頭部MRI検査を施行したが，明らかな異常は指摘されなかった。4月になり会話も聞き取りにくくなったため，4月4日に前医を再診し，同日に当科へ紹介された。

入院時現症：血圧127/86 mmHg，脈拍67回/分（整），体温36.6℃。

眼瞼結膜に貧血なし。心音は整，心雑音なし。呼吸音は清，下腿浮腫なし。神経学的には，意識清明，構音障害，四肢の運動失調，失調性歩行，四肢の腱反射減弱を認めた。

血液検査所見：血算に明らかな異常なし。腎機能，電解質に異常なし。総ビリルビンが4.0 mg/dlと上昇していたが，ASTやALTは正常であった。甲状腺機能にも明らかな異常はなかった。

頭部単純MRI検査（前医）：明らかな新鮮梗塞なし。MRAでは明らかな主幹動脈の狭窄を認めなかった。

神経伝導検査：右正中神経と尺骨神経，後脛骨神経，腓腹神経で施行したが，明らかな異常所見はなかった。

脳脊髄液検査：細胞数0/μl，蛋白60.4 mg/dl，糖77 mg/dl（血糖131 mg/dl）で軽度の蛋白細胞解離が疑われた。

入院後経過：

病歴と入院時検査所見から，不全型Fisher症候群を疑い，入院後第1病日より免疫グロブリン大量静注療法で治療を開始した。しかし，治療開始後も症状の改善なく，徐々に神経症状が急速に悪化し，字や物が歪んで見えるといった視覚障害，認知機能低下，失語，右上肢のミオクローヌスが出現し，四肢腱反射は亢進，病的反射を認めた。第6病日に頭部MRIを再度施行したところ，右線条体，右大脳皮質に拡散強調画像（DWI）で高信号を認め（図1），第8病日の脳波検査ではPSDを認めた（図2）。前医のMRIを改めてみると軽度ではあるが，同部位に高信号を呈していた。脳脊髄液検査では，Neuron Specific Enolase（NSE）が125 ng/ml（cut off: 35 ng/ml）と上昇していた。特徴的な経過，神経学的所見と各種検査所見より，CJDが強く疑われた。第20病日に施行した頭部MRIでは，DWIでの高信号域は両側線条体，両側大脳皮質に拡大していた（図3）。直接ビリルビン高値に関しては，幼少時から指摘されていたとのことであったが，消化器内科に紹介し，体質性黄疸と診断された。CJDが強く疑われる旨を御家族に説明し，第35病日に療養型病院へ転院した。退院後，脳脊髄液中の14-3-3蛋白は陽性。

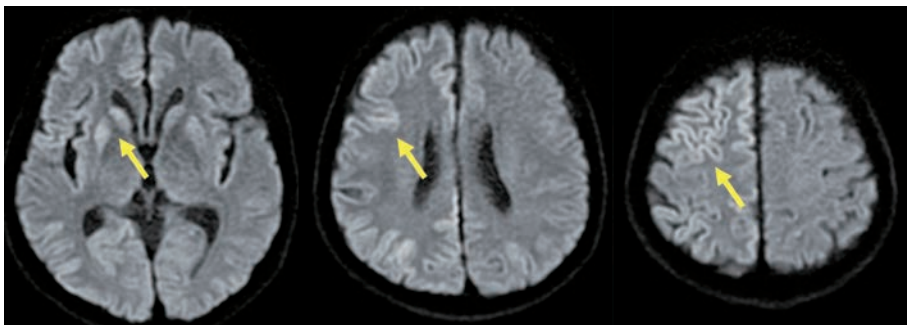


図1：頭部単純MRI拡散強調画像(第6病日)右線条体，右大脳皮質に高信号を認める(矢印)。

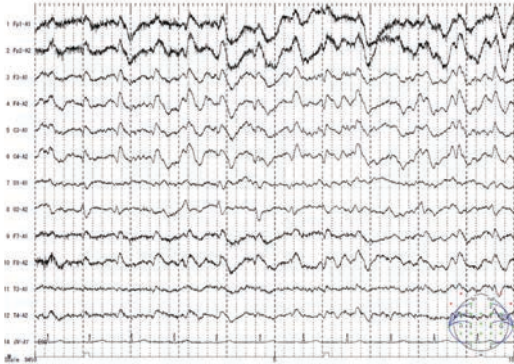


図2：脳波（第8病日）
周期性同期性放電（PSD）を認める。

および総タウ蛋白は 2200 pg/ml (cut off: 1200 pg/ml) と上昇を認め、RT-QUIC (real-time quaking-induced conversion) 法にて異常型プリオン蛋白が検出された。プリオン蛋白遺伝子解析では、codon 129 はメチオニン/メチオニン (MM 型)、codon 219 はグリシンをホモに持つ GG 型であり日本人に最も多い正常型であり、遺伝子変異は認められなかった。以上より孤発性 CJD (MM 型) と診断した。

Ⅲ．考 察

孤発性 CJD は急速に進行する疾患であるが、本症例と同様に初期はミオクロースや認知機能低下、無動無言といった CJD に特徴的な所見が目立たず、めまいやふらつき、意欲低下などの非特異的な症状のみの場合がある²⁾。剖検

にて CJD と診断された 6 例の解析では、ミオクロースや無動無言などの出現時期は発症から 4 週～1 年後であり³⁾、本例でも発症約 4 週間後からミオクロースが明らかになった。

孤発性 CJD には、大部分を占める古典型に加え、稀な型である視床型、皮質型、失調型などの分類が存在する²⁾。蓄積する異常プリオン蛋白は、プロテアーゼ処理後ウエスタンブロット上の分解断片が 21 kDa のタイプ 1、19 kDa のタイプ 2 に大別され、プリオン蛋白遺伝子 codon 129 にはメチオニン/メチオニン (MM 型)、メチオニン/バリン (MV 型)、バリン/バリン (VV 型) の 3 種類の遺伝子多型が存在し、孤発性 CJD ではこれらと組み合わせると臨床病型とよく一致することが知られている⁴⁾。プリオン蛋白遺伝子 codon 129 は、日本人では MM 型が 92% と大部分を占め、MM 型の孤発性 CJD は古典的臨床経過を呈することが多い⁴⁾。本症例でも、プリオン蛋白遺伝子 codon 129 は MM 型であり、典型的な臨床病型とも一致する結果であった。

脳波や髄液 14-3-3 蛋白に関しては、CJD 初期や MV 型孤発性 CJD の一部では異常を示さないことが少なくなく⁴⁾、早期 CJD 患者において 14-3-3 蛋白の陽性率は 76.2% 程度であったとの報告もあり⁵⁾、早期診断のための検査として十分でない。MRI の DWI における大脳皮質、線条体の高信号が発症後最も早期から出現するとの報告があり、感度 92.3%、特異度 93.8% といずれ

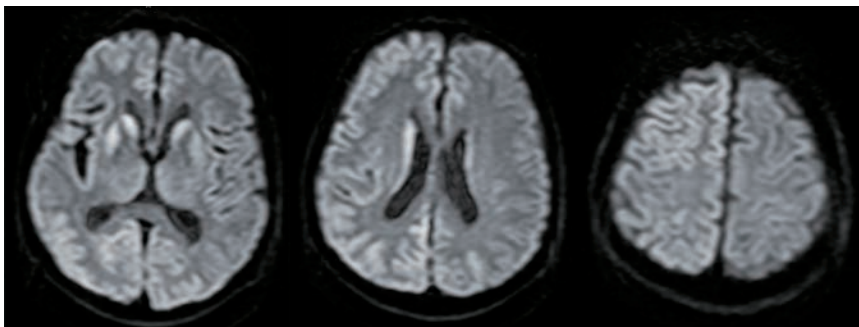


図3：頭部単純MRI拡散強調画像(第20病日)線条体、大脳皮質の高信号は両側性に拡大している。

も高く⁶⁾, 本症例でも結果的に初診時の MRI の DWI で淡い高信号を認めていた. 典型的な CJD の MRI では, 大脳皮質に限局ないし, 大脳皮質と線条体双方に限局した病変を認めることが多く, 線条体のみに病変を認めることは少ない. これは, 多くの場合, まず大脳皮質に病変が出現し, のちになって線条体に変化が加わるためと考えられている⁷⁾. DWI で高信号を示す病変では apparent diffusion coefficient (ADC) は低下を示すことが多く, 大脳皮質の病変は特に cortical ribboning と称され, 初期は左右非対称で側頭葉内側など辺縁系を避ける傾向があるとされる⁸⁾.

しかし, 大脳皮質や線条体に DWI で高信号を認める病態は CJD 以外にも存在し, 大脳皮質の病変は低酸素性虚血性脳症, 低血糖症, 高アンモニア血症, 単純ヘルペス脳炎, 辺縁系脳炎, てんかん発作, ミトコンドリア病, 血管内リンパ腫症, 脳梗塞などで見られる. 線条体の病変は低酸素性虚血性脳症, 一酸化炭素中毒, 低血糖症, 高アンモニア血症などでみられることがある. そのため, 高信号が DWI よりも FLAIR 画像で目立つ傾向があり, ADC が病初期から上昇し, 病変が初期から左右対称性である場合は CJD 以外の病態を考慮するべきである⁷⁾.

遺伝性 CJD の場合, 急速進行性の認知機能障害, 全身性ミオクロオス, 脳波での PSD といった特徴的な所見を呈さない場合もまれではなく⁹⁾, 緩徐進行性, 脳波で PSD を欠き, 特徴的な MRI 所見に乏しい場合は, 積極的に遺伝性や非古典的 CJD, その他の疾患の可能性も考慮するべきである.

IV. 結 語

今回我々は, 非特異的な症状で発症し, 入院後に急速に神経症状が増悪し, 最終的に孤発性 CJD の診断に至った 1 例を経験した. 急速に進行する神経症状を呈する症例では非典型的な症状であっても CJD を念頭に置き診療に当たることが重要であると考えられた.

謝辞: 本症例の脳脊髄液中 14-3-3 蛋白, 総タウ蛋白の測定, RT-QUIC 法による異常型プリオン蛋白の検出を行って頂きました長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション講座の佐藤克也先生, プリオン蛋白遺伝子解析を行っていただきました東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センター北本哲之先生に深謝致します.

文 献

- 1) 山田 正仁, 水澤英洋, 青木 正志ほか: プリオン病診療ガイドライン 2017; プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班, プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班
- 2) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al.: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010;133:3043-3057
- 3) 藤田 和久, 石原 健司, 村上 秀友ほか: 剖検例から見た Creutzfeldt-Jakob 病の早期診断についての検討. *昭和医学会誌* 2015;75:458-464.
- 4) 三條 伸夫, 水澤 英洋: プリオン病-本邦の特徴と診断のポイント. *臨床神経学* 2010;50:287-300.
- 5) Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, et al.: Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:207-212.
- 6) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al.: Diffusion-Weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
- 7) 藤田 浩司: 画像によるプリオン病の診断と鑑別疾患. *臨床神経学* 2013;53:1249-1251.
- 8) Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, et al.: Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011;76:1711-1719.
- 9) 志賀 裕正: プリオン病の臨床と遺伝子異常. *臨床神経学* 2009;49:943-945.