

脳卒中様の症状で発症した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

鴨川 賢二^{1,2)} 戸井 孝行¹⁾ 岡本 憲省¹⁾ 奥田 文悟¹⁾

要 約 症例は 79 歳の女性。急性の左不全片麻痺と意識障害にて発症し、一旦症状の回復がみられた。その後、次第に発語減少、歩行障害が進行し、発症 8 カ月頃よりミオクローヌス、驚愕反応が出現した。プリオント蛋白遺伝子検査によりコドン 180 変異 (Val→Ile) が判明し、家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) と診断した。頭部 MRI では、拡散強調画像で右大脳皮質の一部にみられた高信号が経過とともに両側大脳皮質と基底核に拡大した。両側中心回や後頭葉内側、海馬の信号変化は軽度にとどまった。codon180 変異を伴う CJD では非典型的な臨床経過をとり、選択的な皮質・皮質下病変の進展様式を呈する可能性が示唆された。

Key words : Creutzfeldt-Jakob 病, プリオント蛋白, codon180, MRI, 脳卒中様発症

(日老医誌 2009; 46: 458-461)

緒 言

Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD と略す）は亜急性に経過して認知機能障害、ミオクローヌス、脳波上の周期性同期性放電などを主徴とする予後不良な疾患である。その初発症状は認知症、精神症状、歩行障害、視覚異常、小脳失調など多彩であり、急性発症することもある¹⁾。今回我々は、脳卒中様の症状で発症した codon180 点変異を伴う高齢発症 CJD の 1 例を経験した。頭部 MRI にて特異な経時的变化も確認し、プリオント蛋白の遺伝子変異と臨床病型との関連を知る上で貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：79 歳、女性、右利き。

主訴：意識障害、左半身脱力。

既往歴：64 歳 特発性血小板減少性紫斑病、77 歳 脳幹梗塞、糖尿病、硬膜・角膜の移植歴なし、輸血歴なし。

家族歴：CJD なし、進行性認知症なし。

生活歴：海外渡航歴なし、喫煙、飲酒なし。

現病歴：2007 年 1 月某日の朝より左上下肢の脱力を自覚した。自宅で様子をみていたが、症状の改善はなく歩行も困難となった。夜になり意識レベルも低下したため、当科に入院となった。

入院時現症：体温 36.5°C、血圧 104/62 mmHg、脈拍 78/min、整。胸腹部に異常所見なし。意識レベルは JCS II-10 で、眼位は正中、瞳孔は正円同大、対光反射は正常であった。左中枢性顔面神経麻痺、構音障害がみられた。左上肢に回内下垂徵候、左下肢に Barré 徵候を認めた。四肢腱反射は左側で軽度亢進していた。足底反射は左側で背屈を呈した。四肢遠位部のしびれを訴え、両下肢で振動覚が低下していた。半側空間無視はみられなかった。意識状態改善後の Mini mental state examination (MMSE) は 26 点であった。

検査所見：血液検査では血小板数が $7.5 \times 10^4/\mu\text{l}$ と減少し、血糖 210 mg/dl、HbA1c 8.4%、総コレステロール 212 mg/dl、HDL-C 69 mg/dl、TG 77 mg/dl であった。心電図及びホルター心電図に異常はなかった。甲状腺機能は正常で、各種自己抗体やウイルス抗体価の上昇もなかった。髄液所見は細胞数 1/ μl 、蛋白 37 mg/dl、糖 159 mg/dl で、髄液細胞診にも異常はなかった。髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白も陰性であった。頭部 MRI では拡散強調画像（以下 DWI と略す）にて右大脳皮質に沿った高信号を認めた（図 1）。¹²³I-IMP SPECT では同部位の血流が低下していた。脳波では一部に徐波の混入を認めたが、periodic synchronous discharge（以下 PSD と略す）はみられなかった。

1) K. Kamogawa, T. Toi, K. Okamoto, B. Okuda : 愛媛県立中央病院神経内科

2) K. Kamogawa : 愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学

受付日：2008.12.22、採用日：2009.3.31

第 19 回日本老年医学会四国地方会推薦論文

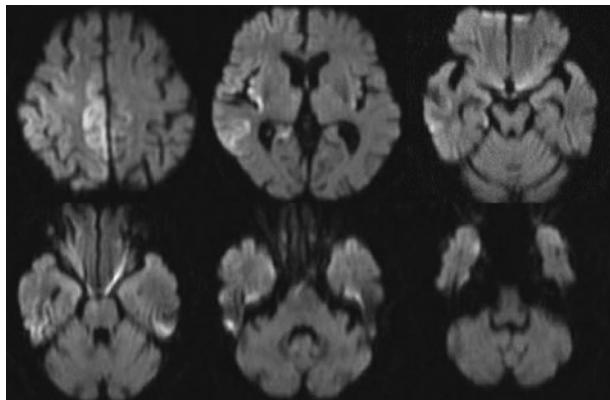


図1 入院時頭部MRI-DWI
右大脳皮質の一部に高信号を認める。

臨床経過：入院時は脳梗塞も否定できなかったため、抗血小板薬による治療を開始した。第3病日には意識状態は改善し、軽度の左錐体路徵候が残存したが自力歩行は可能となった。確定診断には至らなかったが、本人・家族の希望により、3月にリハビリ病院へ転院となった。しかし、4月末より次第に発語が減少し、自力歩行も困難となってきたため、同年5月に当科に再入院となった。第2回入院時には、意識は覚醒していたが、自発語は乏しく、あいさつ程度の発語であった。簡単な命令に従うことは可能であった。左不全片麻痺、構音障害、動作緩慢、筋固縮がみられたが、ミオクローヌスなどの不随意運動は認めなかった。血液検査では、血小板低値とHbA1c高値以外に異常はなかった。髄液所見に異常はなく、各種ウイルス抗体価の変動もみられなかった。脳波では全般的な徐波化のみで、PSDは認めなかった。頭部MRIでは、DWIでの右大脳皮質の高信号が拡大し、右尾状核頭部と被殻前方に淡い高信号を認めた。左大脳皮質の一部にも高信号が出現した(図2A)。MRAやMR venographyでは異常はなかった。進行性認知機能障害を呈する各疾患について鑑別を行ったがいずれも否定的であった。プリオン蛋白遺伝子解析ではcodon129 Met/Met, codon219 Glu/Gluで、codon180に点変異(Val→Ile)を認めたため、家族性CJDと診断した。家族のプリオン蛋白遺伝子解析は施行していない。

発症6カ月後のDWIでは、後頭葉を除く右大脳皮質で広範囲に高信号が拡大し、左大脳皮質にも同様に高信号がみられた。右尾状核頭部や被殻前方の高信号も明瞭化した(図2B)。8カ月後には両側大脳皮質の高信号がより広範となり、右後頭葉にも病変が及んだ。左尾状核頭部、被殻前方にも高信号が出現した。両側の側脳室体部や下角の拡大はみられるが、大脳皮質の萎縮は目立た

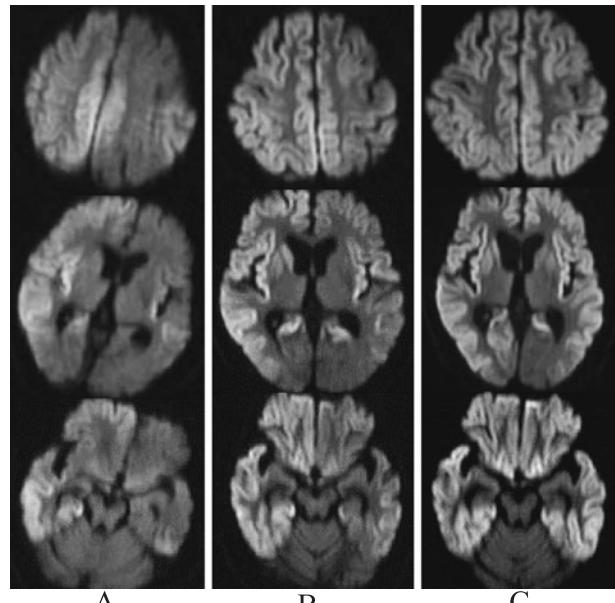


図2 頭部MRI-DWIの変化
A:4カ月後、右大脳皮質の高信号が拡大し、右尾状核頭部や被殻前方、左大脳皮質の一部にも新たな高信号が出現している。
B:6カ月後、後頭葉を除く右大脳皮質の広範囲に高信号が拡大し、右尾状核頭部や被殻前方の高信号、左大脳皮質の高信号も明瞭化している。
C:8カ月後、両側大脳皮質、両側尾状核と被殻、右後頭葉にも高信号がみられる。

なかった。両側中心回や左後頭葉内側、海馬の信号変化は軽度にとどまっていた(図2C)。発症8カ月頃よりミオクローヌスと驚愕反応が出現するようになった。12カ月頃までが驚愕反応のピークでその後は徐々に軽減した。四肢にみられたミオクローヌスも次第に軽減し、両側の前腕から手指に限局するようになった。無言状態となつたが、呼名に反応して視線をむけたり、退室時に前腕を挙上し、バイバイのような動作はみられた。経過を通して脳波上のPSDは認めなかった。本例は現在も存命中である(図3)。

考 察

本症例は、左不全片麻痺と意識障害にて急性発症したCJDの1例である。頭部MRIでは脳幹部や錐体路に一致した異常信号は認めず、責任病巣は右前頭葉や傍矢状領域の皮質病変が推測された。発症様式は脳卒中に類似していたが、MRI所見は動脈支配域に一致しない高信号域であり、脳梗塞としては非典型的であった。脳梗塞の他に脳炎、脳症やCJDなどの可能性は否定できなかった。MRI以外にはCJDを疑わせる所見に乏しかったが、

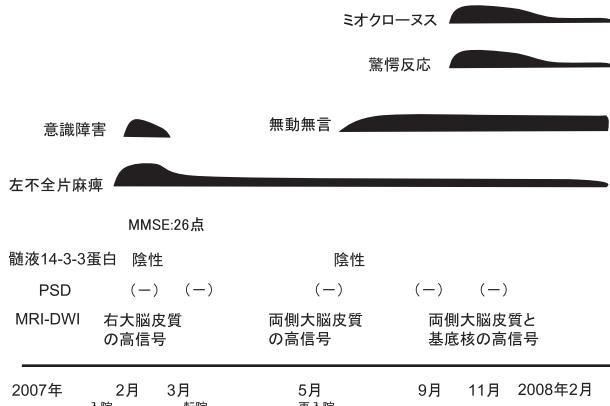


図3 臨床経過

その後の臨床経過とDWI高信号域の拡大から、プリオント蛋白遺伝子解析を行い、最終的にV180I変異CJDと診断した。高齢発症の孤発例で、脳波上のPSDを認めないことは、既報告例とも類似している^{2)~9)}。脳卒中様に急性発症した報告もあるが¹⁾¹⁰⁾、一旦症状の回復をみた例はない。本例では1~2カ月の経過で症状の再燃を認め、その後の経過は進行性であった。

近年、CJDの早期診断におけるDWIの有用性が報告されている¹¹⁾。V180I変異CJDにおいては発症早期より、臨床症状とは不釣り合いに大脑皮質が華々しい高信号を呈し、T2WIよりもDWIの方が皮質病巣の検出に優れるとされている⁹⁾¹²⁾。また本例のように、初期には片側もしくは非対称性病変であっても、経過とともに対称性となることが多い。DWIと脳液検査との比較診断も検討されている¹³⁾。MRIでの信号変化と病理所見を対比した報告は少ないが、ミクログリアの増生¹⁴⁾やsynapse終末のvacuolation change¹⁵⁾などが推測されている。

本例のもう一つの特徴としてDWI高信号の進展様式が挙げられる。皮質病変は片側の側頭一頭頂葉や島皮質、前頭葉の一部から始まり、次第に拡大しながら対側にも拡がった。大脑基底核領域は皮質病変より数カ月遅れて片側の尾状核頭部や被殼前方が侵され、経過とともに対称性となった。初期には後頭葉内側面は保たれていたが、発症8カ月頃より片側から出現した。著明な大脑皮質の高信号のなかで両側中心溝付近の信号変化は末期においても比較的軽度であった。これまでにも本例のように中心回皮質は相対的に保たれたとする報告もある²⁾⁵⁾。このような選択的な皮質・皮質下病変の進展様式はV180I変異を伴うCJDに特徴的である可能性もあり、今後の症例の蓄積が望まれる。

まとめ

脳卒中様の症状で急性発症したCJDの1例を報告した。プリオント蛋白遺伝子検査にてcodon180変異を認めた。頭部MRI拡散強調画像では両側大脑皮質と基底核に高信号が拡大したが、中心回や後頭葉内側面、海馬の信号変化は軽度にとどまった。Codon180変異を伴うCJDでは非典型的な臨床経過に加えて、選択的な皮質・皮質下病変の進展様式を呈する可能性が示唆された。

謝辞：プリオント蛋白遺伝子解析をして頂きました東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センター、プリオント蛋白研究部門CJD早期診断・治療法開発分野の北本哲之先生、脳液14-3-3蛋白・総タウ蛋白を測定して頂きました長崎大学医学部第一内科の佐藤克也先生に深謝致します。

本論文の要旨は第19回日本老年医学会四国地方会(2008年2月9日 松山)にて発表した。

文 献

- 1) Brown P, Cathala F, Castaigne P, Gajdusek DC: Creutzfeldt-Jakob disease: clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. Ann Neurol 1986; 20: 597-602.
- 2) Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T: Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 1993; 120: 208-212.
- 3) Ishida S, Sugino M, Koizumi N, Shinoda K, Ohsawa N, Ohta T, et al: Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. Neuroradiology 1995; 37: 531-534.
- 4) 松村多可、小島 進、黒岩義之、高木昭夫、海上雅光、北本哲之：プリオント蛋白codon129の多型とcodon180の点変異を伴ったCreutzfeldt-Jakob病の剖検例。臨床神経 1995; 35: 282-285.
- 5) 小林俊輔、大内敏宏、真木寿之：特異なMRI所見を呈し、プリオント蛋白遺伝子codon180の点変異を認めCreutzfeldt-Jakob病と考えられた1例。臨床神経 1997; 37: 671-674.
- 6) 岩崎 靖、曾根美恵、加藤武志、吉田英治、印東利勝、吉田眞理ほか：プリオント蛋白遺伝子codon180の点変異とことなるアリル上にcodon129の多型をともなったCreutzfeldt-Jakob病の臨床病理学的特徴。臨床神経 1999; 39: 800-806.
- 7) 田中健之、木下郁夫、斎藤勇二、佐藤克也、西浦義博、調 漸ほか：Codon180の点変異を認めたCreutzfeldt-Jakob病の1例。脳神経 2004; 56: 1025-1028.
- 8) 鈴木一成、松村典昭、鈴木達也、中野博司、永山 寛、横尾英明ほか：プリオント蛋白遺伝子codon180の点変異とcodon129のMV多型を伴ったCreutzfeldt-Jakob病の1例。日老医誌 2008; 45: 107-111.
- 9) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, Chida K, Sato Y, Konno H, et al: Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with

- V180I mutation. *Neurology* 2004; 62: 502-505.
- 10) 小尾智一, 高津成美, 北本哲之, 溝口功一, 西村嘉郎: 左上肢単麻痺で発症した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *臨床神経* 1996; 36: 1245-1248.
 - 11) Demaerel P, Baert AL, Vanopdenbosch L, Robberecht W, Dom R: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1997; 349: 847-848.
 - 12) 志賀裕正: 特殊な病型の Creutzfeldt-Jakob 病画像. *神経内科* 2008; 69: 316-322.
 - 13) Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, 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.
 - 14) 渡部雄治, 若林規良, 妹尾晴夫, 長崎真琴, 小林祥泰: 頭部 MRI 拡散強調画像上の高信号域病変はミクログリアの増生を反映している—家族性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例から—. *神経内科* 2002; 56: 353-358.
 - 15) 長岡詩子, 栗田啓司, 細矢貴亮, 北本哲之, 加藤丈夫: 脳 MRI 拡散強調画像で高信号病変を呈した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *臨床神経* 1999; 39: 468-470.

A case of Creutzfeldt-Jakob disease with stroke-like episode as an initial symptom

Kenji Kamogawa¹⁾²⁾, Takayuki Toi¹⁾, Kensho Okamoto¹⁾ and Bungo Okuda¹⁾

Abstract

A 79-year-old woman was admitted to our hospital, due to acute onset of left hemiparesis and disturbance of consciousness. Although her symptoms improved temporarily, she developed gait disturbance and cognitive deterioration 2 months after the onset. After that, she presented with myoclonus and startle response, followed by akinetic mutism within 8 months after the onset. Serial EEGs revealed no periodic synchronous discharge. Serial diffusion-weighted MRIs showed that high intensity lesions, which initially limited to the right cerebral cortex, gradually spread to the bilateral cerebral cortices and basal ganglia, with relative sparing of central gyri, medial occipital cortices, and hippocampus. Prion protein gene analysis revealed a point mutation (Val→Ile) at codon 180. The result of this patient suggests that this type of CJD might be associated with an atypical clinical course such as stroke-like episode and selective involvement of cortical and subcortical lesions.

Key words: *Creutzfeldt-Jakob disease, Prion-protein, Codon180, MRI, Stroke-like onset*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2009; 46: 458-461)

1) Department of Neurology, Ehime Prefectural Central Hospital

2) Department of Geriatric Medicine, Medicine and Bioscience, Graduate School of Medicine, Ehime University