

コドン 180 変異の家族性クロイツフェルト・ヤコブ病例における 脳血流・酸素代謝と MRI 画像の比較検討

柴田俊秀¹、米澤久司¹、高橋 智¹、高橋純子¹、工藤雅子¹

小原智子¹、寺山靖夫¹

佐々木敏秋²、寺崎一典²、世良耕一郎²

¹岩手医大附属病院神経内科・老年科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医大サイクロトロンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

プリオン病は、生体内で正常に存在するプリオン蛋白(PrPc)が感染性を有する異常プリオン蛋白(PrPsc)に変換され中枢神経に蓄積して神経機能を障害する疾患である。現在のところ有効な治療法がなく発症すると必ず死に至る。感染性の高い組織中のプリオン蛋白を介して個体から個体へ伝播する可能性があるため、我が国では第5類感染症に分類されており、診断後1週間以内に保健所に届け出る義務がある¹⁾。世界的な変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の出現により、日本では厚生労働省のサーベイランス対象疾患として、全数把握を目標に登録され、1999年4月から2008年9月まで9年6ヶ月の間に、日本全国で1129人が新規のプリオン病患者として登録された。このうち弧発性CJDが869例(77%)、家族性CJDは146例(13%)、医原性CJDが70例(6%)、変異型CJDが1例と登録されている²⁾。プリオン病の一病型である、弧発性CJDは急速に始まる認知症で、その経過は早く、1から2ヶ月の間に無言無動状態になる。近年、MRI 拡散強調画像上、プリオン病では皮質に高信号を多くが認めることがわかり、診断に大きな進歩をもたらし、さらに、弧発型CJDにおいては、MRI 拡散強調画像の高信号病変の出現以前にSPECTあるいはPET検査で脳循環代謝量が低下することが報告されている^{3) 4) 5) 6)}。プリオン蛋白遺伝子異常で生じる家族性CJDでは、経過がゆっくりなタイプが存在し、皮質の炎症を生じる脳炎やミトコンドリア脳筋症との鑑別が難しい症例もある。我々は、ミトコンドリア脳筋症との鑑別が困難であったCodon180変異の家族性CJD症例を経験し、頭部MRIとPET検査所見の詳細な検討を行ったので報告する。

2 症例

症例 78歳、男性

主訴 物忘れ

既往歴 胆石症 膀胱癌手術 その他、角膜移植歴、人工硬膜移植歴、輸血歴なし

家族歴 特記事項なし

職業歴 元大工

嗜好歴 飲酒歴なし 喫煙歴なし

現病歴 H19年8月中旬、部屋を間違えたり、左右が分からなくなることがあった。また10月25日、右白内障の手術のため入院した際、点眼方法が覚えられなかった。12月11日、左白内障の手術のため再入院した際、部屋を間違え他人のベッドに入ったり、携帯電話や財布を置き忘れるなどの行動を認めたため、12月18日当科初診。

入院時現症 一般身体的所見上明らかな異常なし。神経学的所見は、記銘力障害、構成失行、失語、左側同名半盲を認めた。その他、錐体路症状や錐体外路症状、ミオクローヌスは、認めなかった。

検査所見 血液一般、血液生化学、血液凝固系、血清検査で異常なし。ANA 80倍、抗DNA抗体 陰性、LEテスト 陰性、PR3-ANCA 10未満、MPO-ANCA 10未満、血清乳酸 18.9 mg/dl(3~17)、血清ピルビン酸 1.39 mg/dl(0.3~0.94)。脳脊髄液検査：初圧 160 mmH₂O、外観：清、細胞数 3 / μ l(すべて単核球)、蛋白 33 mg/dl、糖 63 mg/dl、オリゴクローナルバンド 陰性、ミエリン塩基性蛋白 40.0以下、乳酸 18.9 mg/dl、ピルビン酸 1.38 mg/dl。

脳波：generalized intermittent theta(6~7Hz)。周期性同期性放電(PSD)は認めなかった。知的機能検査：改訂版長谷川式簡易認知症スケール(HDS-R) 11点、WAIS-R：言語性IQ 76、動作性IQ 55、総IQ 63 軽度低下を認めた。ゴールドマン視野検査：左側の同名半盲を認めた。

3 方法

頭部MRIを2008年1月、5月、2009年2月に経時的に施行し、拡散強調画像とFLAIR画像との比較を行った。PET検査は、C¹⁵O₂、¹⁵O₂の持続吸入法によるsteady-state法により実施した。局所脳血流量(rCBF)、局所酸素消費量(rCMRO₂)および局所脳酸素摂取率(rOEF)を測定した。関心領域(ROI)を前頭葉皮質、側頭葉皮質、側頭後頭葉皮質、後頭葉極、尾状核、被殻、視床に置き、rCBF、rCMRO₂、rOEFをそれぞれについて、MRI拡散強調画像で異常信号のない部位(前頭葉皮質、尾状核、被殻、視床)と異常信号のある部位(側頭葉皮質、側頭後頭葉皮質、後頭極)において比較検討した。

4 結果

4.1 本症例の画像所見

- (1) rCBFは、大脳皮質では18.5~28.4ml/100ml/min、基底核と視床においては22.4~30.9ml/100ml/minと、全般的に著明な低下を認めた。拡散強調画像で異常を認めなかった部位においてもrCBFは低下していた。臨床上障害の強かった右後頭葉極では28.4ml/100ml/minと他の皮質に比べ高値であった(図1)。
- (2) rCMRO₂は、大脳皮質では1.15~1.85ml/100ml/min、基底核と視床においては1.65~2.15ml/100ml/minと、rCBFと同様に全般的に著明な低下を認めた。拡散強調画像で異常のなかった部位でも低下を示し、右後頭葉極では、1.15ml/100ml/minと特に低下していた(図2)。

- (3) rOEF は、rCBF と rCMRO₂ がどちらも低下しているため、一見正常範囲であったが、臨床上障害の強かった右後頭極の値は、他の部位に比べ 0.27 と低値であった (図 3)。
- (4) MRI FLAR 画像では、両側側頭後頭葉の皮質に沿って認められた浮腫状の変化は、半年後には増強していたが、14 ヶ月後には軽減していた。拡散強調画像の高信号域は時間とともに次第に、大脳皮質全体に拡大した。大脳皮質の萎縮性変化は、14 ヶ月の間に、前頭葉皮質にのみ軽度認めた (図 4)。

4. 2 本症例の臨床経過

本症例は当初ミトコンドリア病を疑われたが、入院 1 か月後には、記銘力障害、失語、失行の増悪を認め、入院 3 ヶ月後の HDS-R は、0 点 (入院時 11 点) であった。臨床経過、諸検査、頭部 MRI 所見より、CJD も鑑別すべき疾患と考え、遺伝子検索を施行したところ、Codon180 (バリン→イソロイシン) 変異を認める遺伝性 CJD と診断した。

5 考察

本症例は、高次機能障害で発症し、初診時の頭部 MRI 拡散強調画像にて両側側頭後頭葉皮質に、広範囲に著明な高信号域を認めた症例である。認知機能障害の進行は、弧発性 CJD と比べ緩徐であった。ミトコンドリア病のうち mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS) では MRI 上の後頭葉皮質の高信号部位で、rCBF の著明な増加とミトコンドリア代謝の異常による rCMRO₂ の低下が報告されている。本症例は、血清と脊髄液にて乳酸とピルビン酸の上昇を認めたため、ミトコンドリア脳症を疑ったが、筋生検所見にてミトコンドリアの異常を認めず、さらに PET 検査での rCBF の低下所見からも否定された。

Codon180 変異の家族性 CJD の特徴は、平均 74.5 歳で発症と高齢発症であること、家族歴がなく弧発例であること、進行が比較的緩徐であること、視覚異常が初期に出現しないこと、頭部 MRI DWI では臨床症状と不釣り合いに著明な高信号が大脳皮質に広範囲に認められるが、初期には後頭葉内側は含まないと報告されている⁷⁾。本症例において、初期に後頭葉優位の病巣を認め、視野障害を認めたことは、codon180 変異の家族性 CJD として稀な所見であった。MRI 拡散強調画像の高信号は、病理学的に海面状変化やプリオン蛋白沈着が認められる部位と関連があるといわれている⁸⁾⁹⁾。PET 検査と MRI 画像の比較では、以前の報告と同様に、MRI の病巣部位に比し、rCBF はより広範な低下を認めた⁹⁾。このことは、PET 検査は、MRI 拡散強調画像よりも、早期に病巣を検出できる可能性を示唆している。rCMRO₂ も rCBF と同様に、MRI の病巣部位よりも広範囲に、全般的な低下を認めた。血流と酸素代謝は平行して障害され、rOEF は保たれる傾向があったが、MRI 画像上また臨床上障害の強かった右後頭葉極では、rOEF の著明な低下がみられた。CJD において、髄液中の乳酸の上昇は、Awerbuch らによって報告されているが機序は解明されていない¹¹⁾。本症例における右後頭葉極での rOEF の低下と乳酸値の上昇は、本症例における神経組織の嫌気性代謝の変動を示していると考えられた。PET 検査は、ミトコンドリア病等の疾患との鑑別に有用であり、MRI 以上に病勢を反映していた。

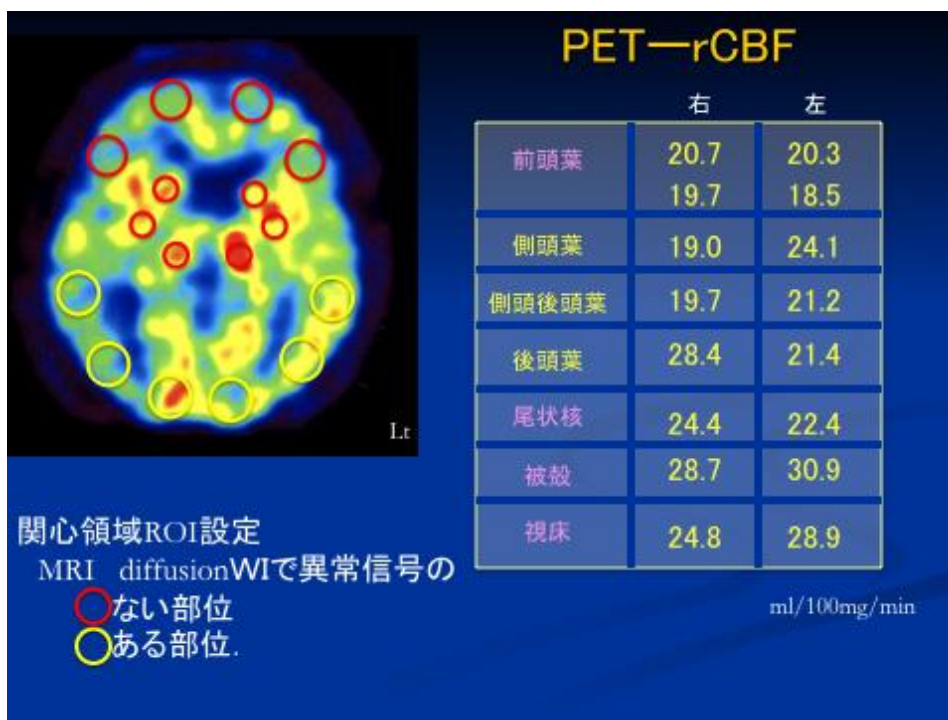


図1

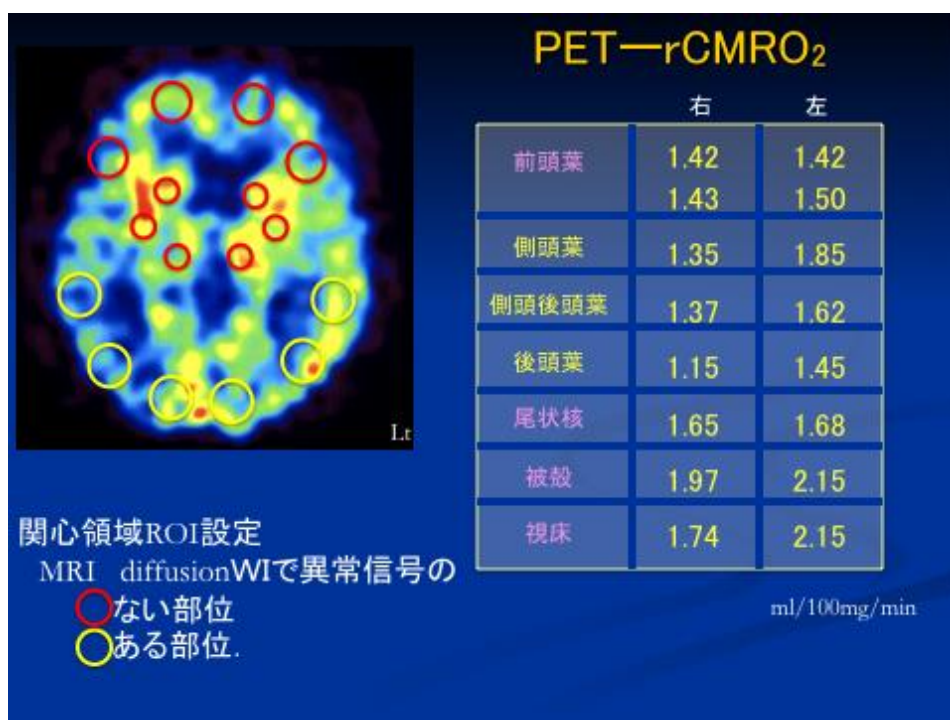


図2

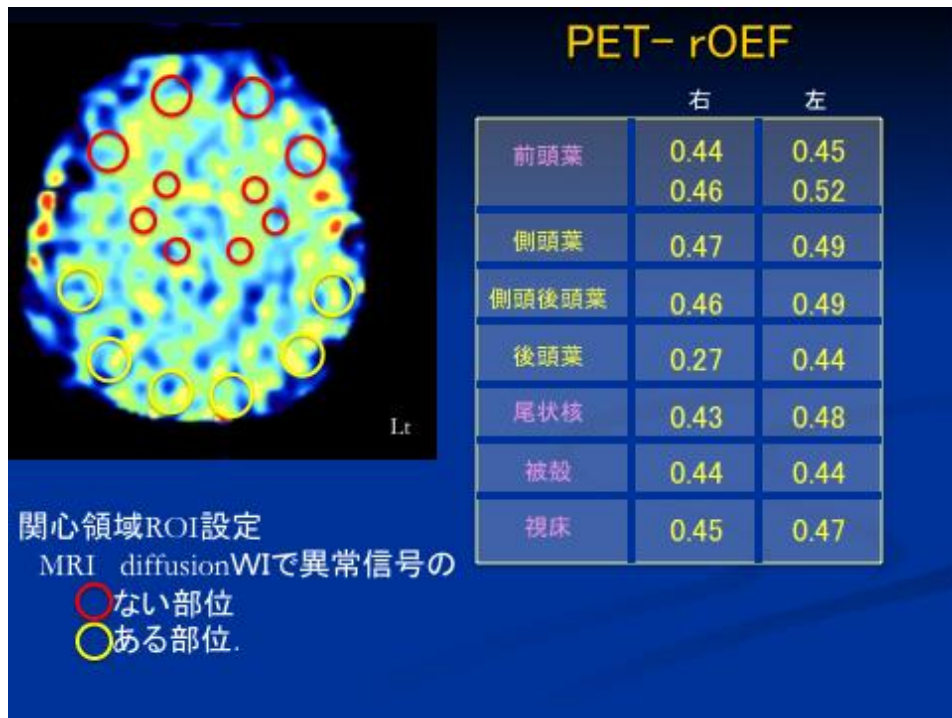


図3

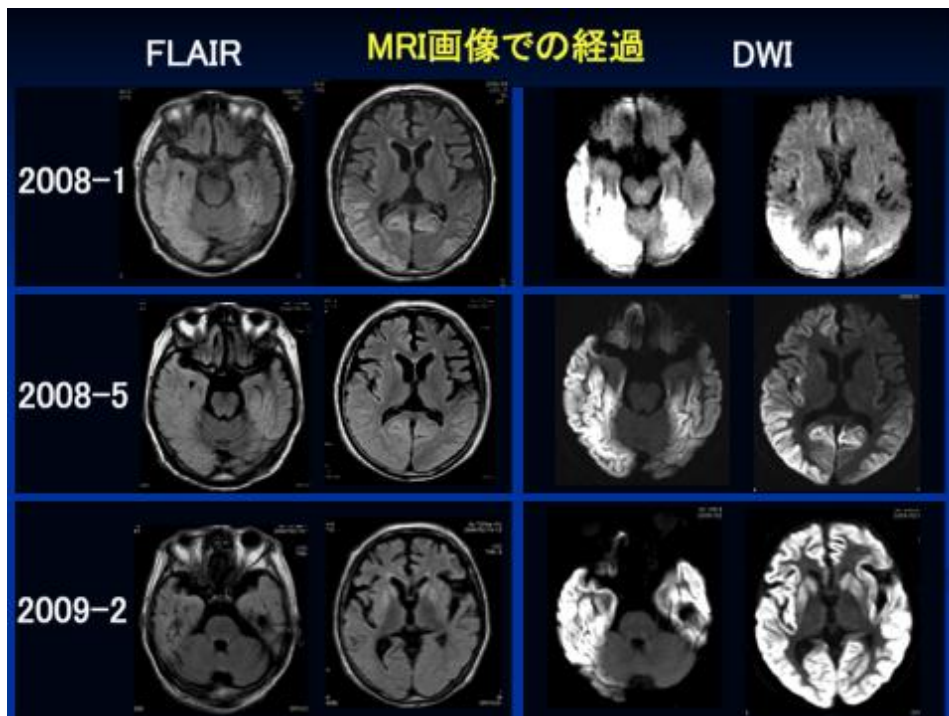


図4

文献

- 1) 水澤英洋：プリオン病の最近の知見—overview— 神経内科 2005;63(5):409-416
- 2) 水澤英洋, 山田正仁, 定金敦子 et al：厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 H20 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議
- 3) Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2003;250:225-225
- 4) Shiga Y, Miyazawa K, Satoh S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449
- 5) 佐々木真理：プリオン病の早期診断における拡散強調画像. 神経内科 2008;69(4):307-309
- 6) 高野大樹, 前田哲也, 長田乾：プリオン病の早期における SPECT 画像. 神経内科 2008;69(4):310-315
- 7) K.Jin, Y.shiga,S. Shibuya et al：Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation *Neurology* 2004;62:502-505
- 8) Mittal S, Farmer P, Kalina P, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-134
- 9) Haik S, Dormont D, Faucheux BA, et al. Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2002;51:797-799
- 10) 町田明, 三條伸夫, 水澤英洋：プリオン病と鑑別すべき疾患の画像. 神経内科 2008;69(4):329-335
- 11) Awerbuch G, Peterson P, Sandyk R：Elevated cerebrospinal fluid lactic acid levels in Creutzfeldt-Jakob disease *Int.J.Neurosci.*1988 Sep;42(1-2):1-5

Comparison MRI findings and positron emission tomography of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation

Toshihide Shibata¹, Hisashi Yonezawa¹, Satoshi Takahashi¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudoh¹
Satoko Obara¹, Yasuo Terayama¹
Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki² and Kohichiro Sera²

¹Department of Neurology and Gerontology, Iwate Medical University
19-1 Uchimarui, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

We report MRI and positron emission tomography (PET) findings of a 78-year-old man of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation who was difficult to be differentiated from mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes (MELAS). The patient showed slow progression of dementia including memory disturbance, aphasia, apraxia, and left hemispatial agnosia during several months. He was suspected of MELAS because of the high-intensity lesion in the occipital lobe by diffusion-weighted MRI (DWI), and elevation of lactic acid in cerebrospinal fluid and serum, while mitochondrial abnormality was not found in muscle biopsy and rCBF was decreased at the lesion by PET. Finally, genotype revealed familial CJD with V180I mutation. The cortical edema was progressed after 6 months and then reduced after 14 months, while high intensity area on DWI was expanding for entire cortex after 14 months. PET showed marked decrease in rCBF in earlier stage and the area was larger than DWI lesion by MRI. The result revealed that the decrease of rOEF and acid increase of lactic acid in the right occipital area anaerobic metabolism in the area suggesting that PET findings in conjunction with MRI are useful for differentiating patient with CJD.