

臨床病理検討会報告

V180I 変異を認めた 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

臨床担当：須野賢一郎（研修医）・横山 徳幸（神経内科）
病理担当：工藤 和洋（病理診断科）・下山 則彦（病理診断科）

A case of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation on prion protein gene

Kenichiro SUNO, Noriyuki YOKOYAMA, Kazuhiro KUDOH, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) – codon180 – V180I

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 70歳代, 男性

【主 訴】 物忘れ

【現病歴】

物忘れがあり, 道に迷うなどの初発症状あり。発症1か月後に動作が鈍い, 眠たがるなどの症状を認めた。発症1か月半後には, ありえない話をするようになり, 前医受診し入院。入院後も記憶力低下が著明で, 見守りが必要な状態であった。検査の結果, Creutzfeldt-Jakob 病 (以下, CJD) が疑われ, 精査目的のため発症2か月後に当院へ入院となった。

【既往歴】 腰椎椎間板ヘルニア, 高尿酸血症, 胃ポリープ, 虫垂炎, 不整脈, 気管支喘息

【生活歴】 喫煙：(20~40歳まで40本/日, 現在はなし), 飲酒：(20~40歳まで毎日, 現在はなし), アレルギー：なし

【家族歴】 両親, 姉2人：悪性腫瘍

【入院時現症】

意識, 認知機能：JCS 0, 発語問題なし, Mini-Mental State Examination 14/30点, 長谷川式簡易知能スケール 6/30点

頭頸部：顔貌正常, 項部硬直なし

胸部：心音整・呼吸音清

腹部：平坦, 軟, 圧痛なし

脳神経：瞳孔左右とも3mm, 対光反射正常, 眼球運動正常, 眼振なし, 顔面感覚正常, 顔面筋運動正常, 聴力正常, カーテン徴候なし, 口蓋垂の拳上異常なし, 胸鎖乳突筋・僧帽筋運動正常, 舌運動正常・萎縮なし

運動神経：不随意運動なし, 攣縮なし, ミオクローヌスなし, 筋緊張左右ともに亢進なし, 腱反射正常, 病的反射なし

感覚神経：触覚, 位置覚, 温痛覚いずれも正常

小脳機能：指鼻試験で左手終末振戦あり, 反復拮抗運動は左手拙劣, 膝踵試験で両側測定障害と運動分解あり

【検査所見】

[血液検査]

<血算>		AMY	67 IU/L	<免疫>	
WBC	62×10 ² /μ	T-CHO	146 mg/dl	抗核抗体	(-) 倍
RBC	503×10 ⁴ /μ	TG	67 mg/dl	RF	5 U/ml
Hb	15.7 g/dl	NA	138 mEq/L	IgG	1206 mg/dl
Ht	44.9 %	K	4.4 mEq/L	IgA	131 mg/dl
Plt	14.5×10 ⁴ /μ	CL	103 mEq/L	IgM	41 mg/dl
<生化学>		BUN	23 mg/dl	C3	75 mg/dl
T-Bil	1.0 mg/dl	Cre	1.1 mg/dl	CH50	34 U/ml
TP	6.3 g/dl	CK	78 IU/L	抗DNA-RIA	2.0> IU/ml
Alb	4.1 g/dl	HbA1c	5.0 %	抗Tg抗体	51 IU/ml
ALP	164 IU/L	血糖	99 mg/dl	抗TPO抗体	5> IU/ml
AST	16 IU/L	CRP	0.03 mg/dl	<腫瘍マーカー>	
ALT	11 IU/L	NH3	65 μg/dl	AFP	4.3 ng/ml
LDH	152 IU/L	Lac	7.7 mg/dl	CEA	1.9 ng/ml
γ-GTP	27 IU/L	ビルビン酸	0.74 mg/dl	CA19-9	11 U/ml
		FreeT4	1.50 ng/dl		

[髄液検査]

白血球数	21	クロール	126 mEq/L
単核球数	10	潜血反応	3 +
多核球数	11	IgG	13.5 mg/dl
単核球%	47.6	蛋白定量	97.9 mg/dl
多核球%	52.4	アルブミン	56.3 mg/dl
糖定量	75 mg/dl	NSE (髄液)	35 ng/ml
T-Tau 蛋白	2686 (>1300pg/ml)		
14-3-3蛋白	598.75 (>500ug/ml)		

[プリオン蛋白遺伝子解析]

codon129M/M, codon219E/E, V180I 変異あり

【画像所見】

[脳 MRI]

初診時脳 MRI にて, 両側前頭葉と帯状回の皮質, 尾状核, 被殻に, 拡散強調画像 (diffusion weighted image : 以下 DWI) でリボン状の高信号を認め, ADC (apparent diffusion coefficient) の低下を伴っている。また, FLAIR (fluid-attenuated inversion-recovery) 画像でも同部位に高信号を認める。(図1)

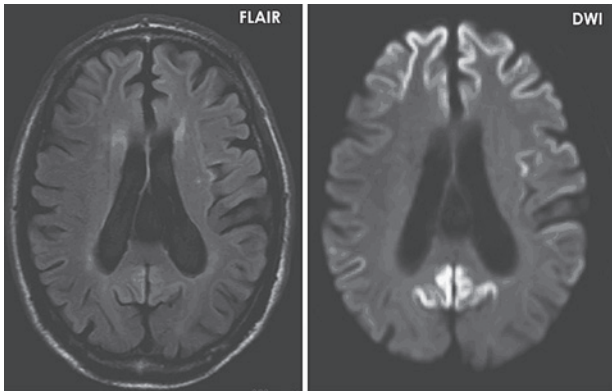


図1 初診時脳MRI 両側前頭葉と帯状回の皮質、尾状核、被殻にリボン状の高信号

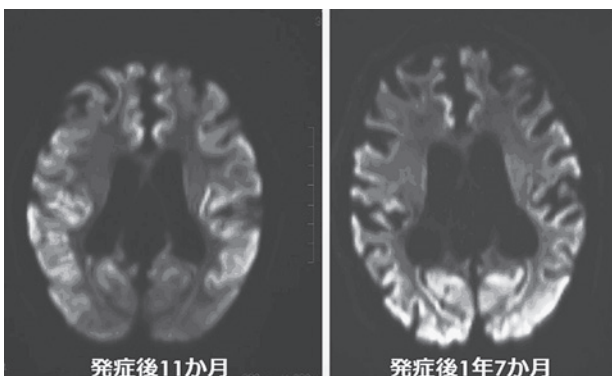


図2 脳MRI (DWI) の経過 両側前頭葉の異常高信号は消褪している一方で、新たに側頭葉や後頭葉に異常高信号の出現

発症11か月後と発症1年7か月後のDWIでは、両側前頭葉の異常高信号は消褪している一方で、新たに側頭葉や後頭葉に異常高信号の出現を認める。(図2)

【脳波】

開眼時、閉眼時、過呼吸刺激、光刺激(3-21Hz)、いずれも周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: 以下PSD)を認めなかった。

【入院後経過】

発症2か月後、CJDの精査目的に当院紹介入院。

発症3か月後、精査にてCJDの可能性が高いと考えられ、可能なところまで在宅療法を行う方針で退院となり、その後外来フォローとなった。

発症4か月後、急性肺炎で救急入院。38度台の発熱、呼吸困難あり。抗生剤で軽快。入院中にミオクローヌスを認めた。声かけすると驚く仕草あり。

発症4か月半後、遺伝子検査にてV180I変異CJDの診断。今後は療養しかないとご家族に確認。

発症6か月後、ADLベッド上にて全介助、経鼻栄養管理。発症1年後、無言無動状態となる。肺炎の繰り返しあり。ミオクローヌスは時折あり、永眠されるまで認めた。脳波は最後までPSDを認めなかった。

発症1年8か月後、肺炎により永眠。家族の了承を得て剖検施行。

II. 病理解剖により明らかにしたい点

- 脳萎縮と海綿状変性はどの程度であったか。また、脳部位(前頭葉と後頭葉など)によって差があったかどうか。
- DWI上は小脳に高信号は認めなかったものの、臨床的には小脳症状を呈していたが、小脳の病理像はどうだったか。
- 他の変性疾患の合併はなかったか。

III. 病理解剖所見

【肉眼所見】

身長160cm、体重34kg。るいそう著明。皮膚乾燥。瞳孔は散大し左右とも4mm。体表リンパ節触知せず。死斑なし。死後硬直なし。下腿浮腫なし。開頭のみ実施。脳915g、16×11.5×7.5cm。萎縮している。

【脳割面肉眼像】

脳溝の著明な拡大を認める。(図3)

【病理解剖学的最終診断】

1. Creutzfeldt-Jakob病 Genetic CJD with V180I mutation

【主要組織所見及び総括】

- 大脳灰白質の神経細胞脱落およびグリオシスが顕著で、組織の粗鬆化も著しい。
- 大脳皮質の広範囲(前頭葉、帯状回、後頭葉)、基底核、扁桃体、視床にspongiform changeを認めた。
- 前頭葉：皮質が0.8mm前後と著明に菲薄化。(図4上、図5)
- 後頭葉：前頭葉に比べると萎縮は乏しく、実質が保たれている様に見える。(図4下)前頭葉よりも著明なspongiform changeあり。(図6)
- 海馬：spongiform changeを疑う空胞が若干あり、ただしartifactも否定しきれない。
- 中脳(図7)、延髄、小脳、小脳虫部：異常所見指摘不能。
- 免疫組織化学染色プリオン蛋白(prion protein: 以下PrP): 大脳皮質で微細顆粒状、小斑状の陽性像が点在。海馬陽性、小脳分子層に広範に陽性(シナプス型沈着)(図8)
- ウェスタンブロット解析: V180I変異例に特徴的なDiglycosylated formを欠くタイプ2異常型PrPが見られた。

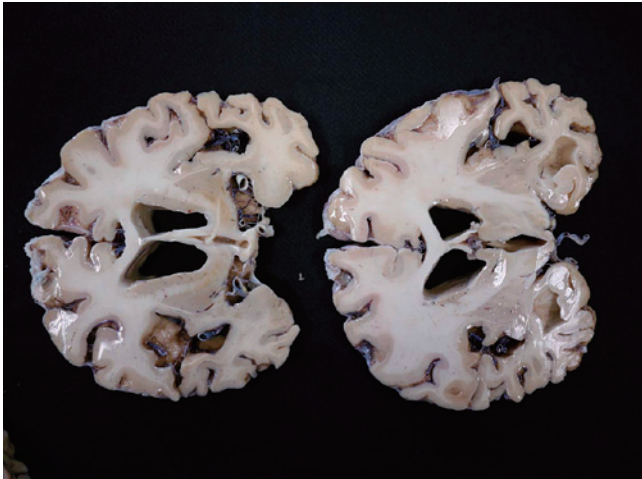


図3 脳断面像 脳溝の拡大

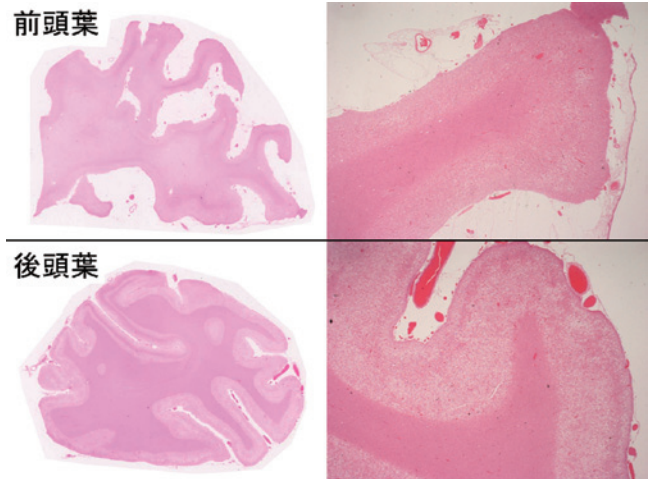


図4 脳ルーベ像と弱拡大像 左上と右上は前頭葉で皮質の萎縮が著明 左下と右下は後頭葉で皮質は前頭葉よりも保たれている

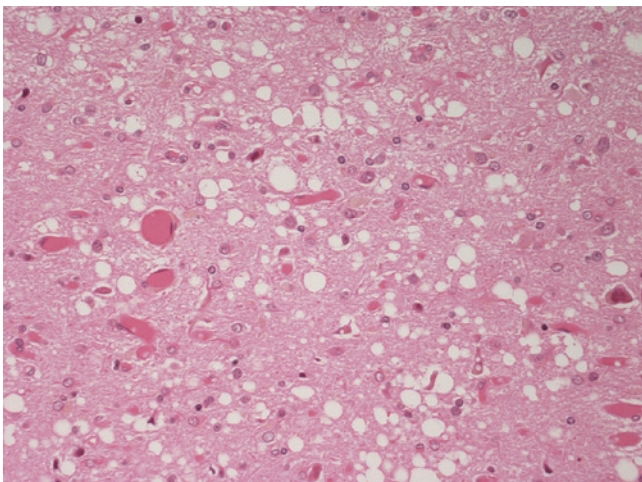


図5 前頭葉組織所見 海綿状変化あり (HE 対物40倍)

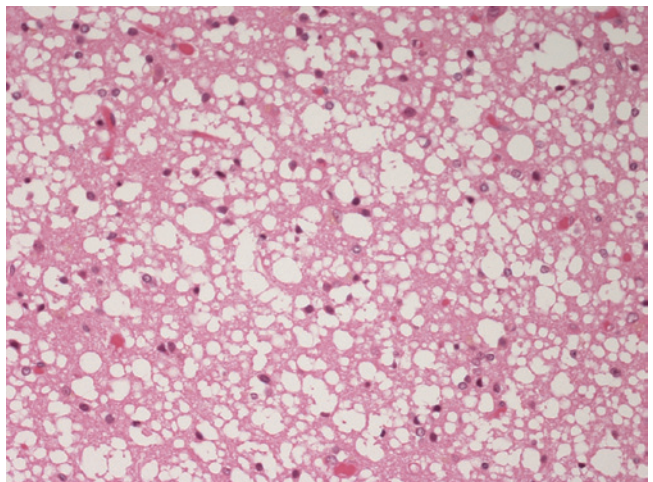


図6 後頭葉組織所見 前頭葉よりも海綿状変化が高度 (HE 対物40倍)

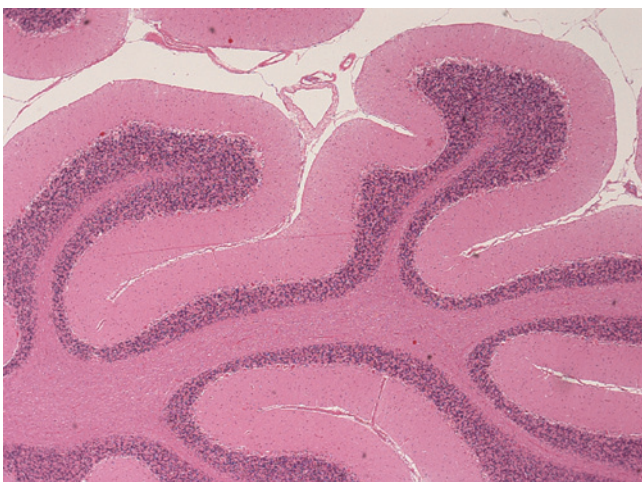


図7 小脳組織所見 顕著な変化は指摘できない (HE 対物4倍)

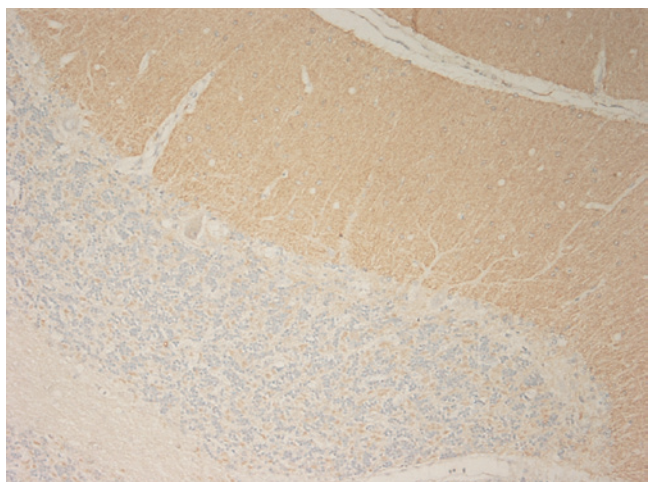


図8 小脳免疫組織化学染色 (PrP) プリオン蛋白の沈着あり (対物20倍)

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

●脳部位によって病理像が異なっていた理由

各脳部位への沈着の違いはPrPの性質の違いによるものなのではないかという意見が出された。

また、病期の進行に伴って、海綿状変化→組織の粗鬆化→萎縮と病理像が変遷していくとすると、DWIで初期に異常高信号を認めた前頭葉と後期にそれを認めた後頭葉での病理像の違いも時相の点で説明がつく。火事を例にしていうと、まず前頭葉が燃え、その後後頭葉が燃えるということになる。剖検時は、前頭葉は燃え尽きて、後頭葉は今まさに燃えさかっている最中と言うことができる。小脳はこれから燃えるのかもしれない。

孤発性CJDほど強い萎縮像を示さない理由としては、孤発性CJDはV180I変異CJDと比較して経過が急速であるためかもしれない。ウエスタンプロッド解析と病理像の対比を数多くの症例で行っていくことが今後の鍵となるかもしれない。

●臨床的には初期から小脳症状を呈していたが病理像に異常は指摘されなかった理由

組織の海綿状変化や萎縮は病態のなれの果ての姿であって、臨床症候はPrPの沈着それ自体で生じるのではないか。本症例でも小脳分子層のシナプス型沈着により小脳症状を来した可能性があり、経過が長期になったと仮定すると、小脳にも海綿状変性や萎縮が生じた可能性は否定できない。

●アルツハイマー病を始めとした認知機能の低下を呈する他の疾患との鑑別について

CJDの多くは臨床症候が特徴的であるが、V180I変異CJDのように高齢発症、緩徐進行性で、家族歴を認めず、ミオクローヌスや小脳症状をあまり呈さず、脳波でPSDをほとんど認めないなどの特徴から、アルツハイマー型認知症を始めとした他の認知症と誤診されている例もある。一方でV180I変異CJDはDWIで非常に特徴的な像を示すため、アルツハイマー病を疑った患者へ脳MRIを撮像する際は、DWIやFLAIRも同時に撮像すると鑑別の上で望ましい。

V. 症例のまとめと考察

本症例は、認知機能の低下で発症し、病初期からCJD疑いで加療され、経過中に小脳症状とミオクローヌスを認め、発症から死亡まで約1年8か月という経過をたどったV180I変異CJDの1例である。

CJDとは、伝播性を有する異常PrPが主に中枢神経内に蓄積し、病理学的には海綿状変性を特徴として様々

な神経障害をきたす疾患である。多くの病態が知られており、病態によって孤発性・遺伝性・獲得性の3つに大分され、その臨床像も非常に多彩である。我が国においては遺伝性CJDの割合は約16%と報告されているが、そのうち40%と最多を占めるのが、本症例でも認めたPrP遺伝子Codon180のValからIleの変異を有するV180I変異CJDである。臨床的特徴としては、平均発症年齢が76歳と比較的高齢で、初発症状は記憶力障害や高次脳機能障害であり、進行は孤発性と比較して緩徐である。神経学的には小脳失調や視覚障害はほとんど示さず、ミオクローヌスの出現も多くはない。全経過の平均は約1.9年であり、末期には寝たきりから無動無言状態となり、多くは肺炎などの合併症で死亡する。また、脳波では10%程度にしかPSDは認めず、脳MRIでは後頭葉を除いた大脳皮質にリボン状の異常信号を呈することなどが特徴として挙げられる。

本症例は経過中にミオクローヌスを頻回に認め、小脳症状は病初期から認めていた。また後期にはDWIにて後頭葉にも高信号が出現するといったV180I変異CJDに非典型的な特徴も認められた。これまでV180I変異CJDにおいて脳MRIで信号異常を呈した部位がその後萎縮してくるとの報告があるが、脳MRIでの信号異常と病理所見との関係性については未だ不明な点が多い。本症例の病理所見として、前頭葉は著明に萎縮しており、後期にDWIで高信号を呈した後頭葉は、初期から高信号を呈した前頭葉よりも萎縮は乏しい一方で海綿状変性は顕著であった。また、小脳については免疫組織化学染色で小脳分子層に広範にPrPのシナプス型沈着を認めたが、海綿状変性、萎縮などの異常所見は指摘できなかった。これらの事実から、まず神経細胞へのPrPの沈着が起こり、病期の進行に伴って、組織が海綿状変化を来し、その後粗鬆化が高度になり、やがて萎縮していくものと考えられた。小脳や脳幹での障害が強いタイプの遺伝性CJDも存在することから、CJD患者の脳において障害される部位の局在や程度については、PrP遺伝子変異の位置、さらには正常多型が関与している可能性があり、今後更なる検討を要する。

現在、CJDの確定診断は死後の脳組織の病理検査や異常PrPの証明でなされている。大部分の症例は臨床的にもほぼ確実と診断できるが、CJDの臨床像が多彩であることと鑑別疾患が多く挙げられることから直ぐに診断できない例も少なくない。CJDの研究は着実に進歩しているが、異常PrPの変換機序、神経変性機序など不明な点が多く、有効な治療法も未だ確立していない。CJDの発症機構の解明は、その治療法の開発のみならず、他の神経変性疾患の理解にも繋がることから、本症例もその一助となる大変貴重な症例であると考えられた。

謝辞 本症例の診断に関しては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病コアセンター病理神経学分野の北本哲之先生に多大なるご指導を賜りましたので謹んで御礼申し上げます。