

症例報告

発症早期から MRI 拡散強調画像を経時的に しらべえた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

富田 逸郎¹⁾ 佐藤 克也²⁾ 調 漸²⁾
長郷 国彦³⁾ 佐藤 聡¹⁾ 辻畑 光宏¹⁾

要旨：急性に発症し、急速に進行した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例で経時的に MRI 拡散強調画像 (DWI) 検査を施行した。症状出現 14 日では明瞭ではなかったが、20 日では皮質、基底核で明瞭な高信号域がみられた。MRIT₂ 強調画像では皮質病変の検出は DWI より劣っていた。症状出現 15 日の時点の髄液の tau 蛋白、14-3-3 蛋白はすでに陽性となっていた。感度、特異性の面ですぐれていると思われるが、これらの検査が日常検査として可能になっていない現状では、DWI は簡便で、反復検査が可能であり CJD の早期診断に有用であると思われる。

(臨床神経, 44: 182—186, 2004)

Key words: CJD, tau protein, 14-3-3 protein Diffusion-weighted imaging

はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (以下 CJD と略) は、臨床的には進行性の痴呆、運動失調、ミオクロヌスをきたす。脳波では周期性同期性放電 (PSD) が、画像では、MRI T₂, T₁, FLAIR 画像などで異常信号 (高信号) が報告されてきた。近年、MRI 拡散強調画像の有用性の報告がかなりみられる。脳卒中とことなり、発症時期を正確には決めることはできないものの、急性に症状の出現をみとめた CJD の 1 症例で比較的早期より経時的に MRI 拡散強調画像 (DWI) を検査できた。その有用性について若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

67 歳男性。

主訴：歩行障害。

家族歴：同様の疾患はみられない。

既往歴：手術、輸血歴はない。

現病歴：比較的急な発症で 1999 年 5 月 5 日歩行時に左の方によるける感じに気付いた。そのため、翌日からは通勤の際、車の運転を控えるようにした。5 月 11 日某脳神経外科を受診し頭部 CT 検査を受けたが、異常はないといわれた。5 月 13 日某病院内科を受診したが異常なしといわれた。5 月 17 日には歩行障害は悪化し、つかまり歩行となり、翌 18 日運動失調の精査のため紹介され、同日入院した。

入院時現症：一般的所見；脈拍、血圧、胸部、腹部などに異

常所見はみられなかった。

神経学的所見；意識は清明、精神状態は軽度抑うつ的であった。言語は軽度不明瞭であった。脳神経は正常、深部腱反射は軽度の左右差がみられ、左上肢および下肢で軽度の亢進がみられた。Babinski 反射はみられなかった。筋トーヌスは正常、感覚障害はみられなかった。協調運動では、鼻指鼻、指鼻、踵膝、変換反復運動、膝打ち試験など拙劣 (左>右) で dysmetria をみとめた。また、指鼻試験では企図振戦がみられた。起立・歩行は介助をしなければ不可能な状態であった。急性発症の運動失調症であることより、入院時には急性小脳炎や傍腫瘍性症候群がうたがわれた。

入院後経過：5 月 20 日より構音障害は悪化し、起立は不可能となった。5 月 26 日より端座位保持不可能でほぼ寝たきりの状態となった。5 月 27 日頃より四肢にミオクロヌスが出現し、6 月 4 日頃より発語不能、6 月 10 日頃より無動性無言の状態になった。

検査所見：血算、肝機能、電解質など異常なし。髄液検査 (5 月 19 日施行、症状出現後 15 日) では、髄液は無色透明。蛋白は 64mg/dl、糖 71mg/dl、細胞数 1/mm³、neuron specific enolase 150ng/ml、14-3-3 蛋白 (+ +)²⁾、tau 蛋白 12,416 pg/ml と著明に上昇 (正常 < 390)²⁾。prion 蛋白遺伝子解析では点突然変異はなく、129/219 多型は Met/Met、Glu/Glu であった (14-3-3 蛋白および遺伝子解析結果は 7 月 1 日に報告をえた。また、tau 蛋白は最近測定可能となったもので、保存していた髄液で測定した)。6 月 2 日の脳波では高振幅徐波 (δ 波) がみられたが、PSD は 6 月 22 日の脳波で明瞭となった。

¹⁾ 特別医療法人春回会長崎北病院神経内科

²⁾ 長崎大学大学院医歯薬総合研究所医療科学専攻病態解析・制御学 (第 1 内科) 神経病態制御学

³⁾ 健康保険諫早総合病院神経内科

(受付日：2003 年 7 月 22 日)

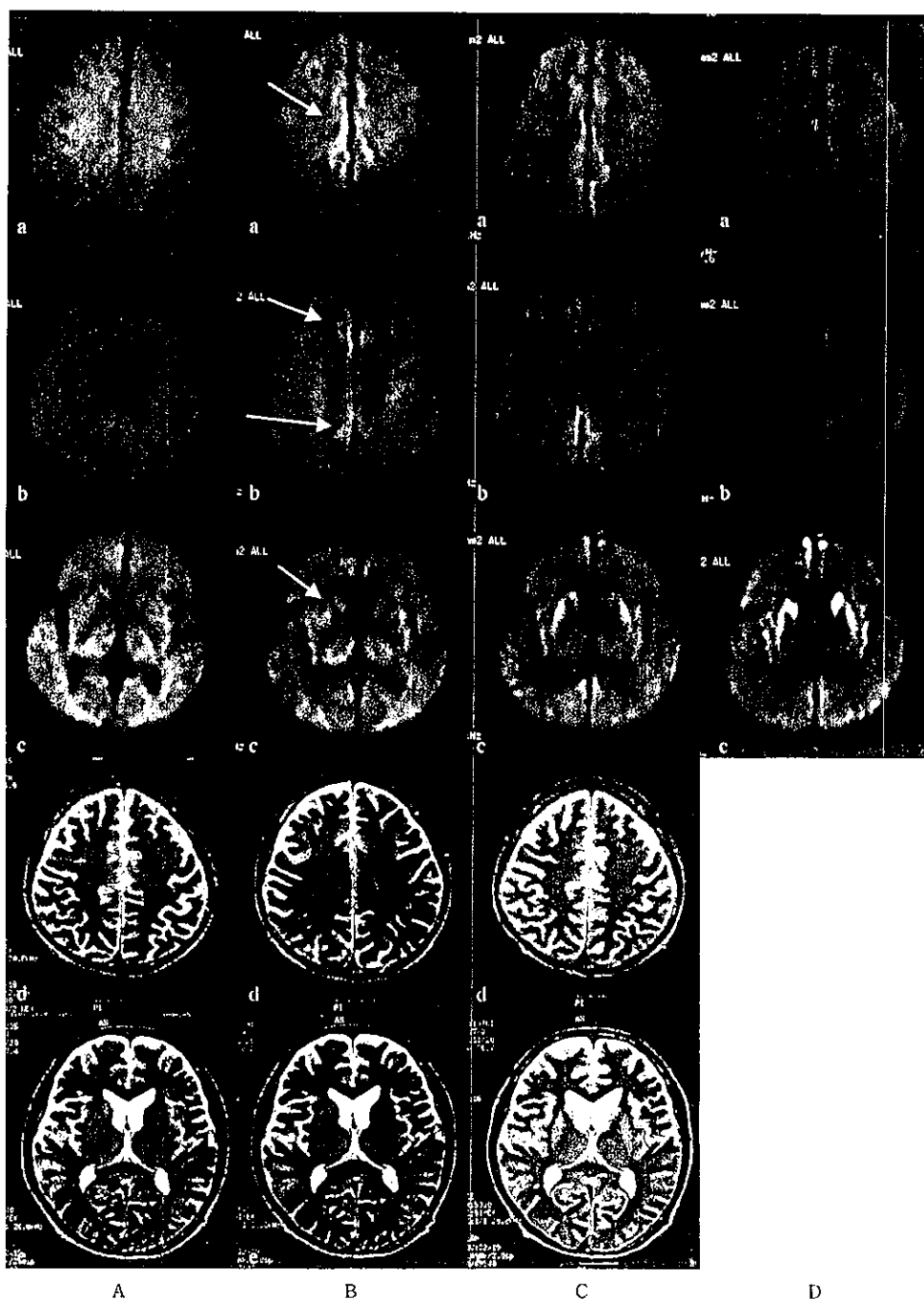


Fig. 1 MRI performed on May 18, 1999 (14 days after the onset of symptoms) (A), on May 24 (B), on June 30 (C) and August 12 (D). DW images in a, b and c, and T2-weighted images in d and e. DWI disclosed no definite signal changes in the inner frontal and parietal cortex, and basal ganglia on May 18 (A), and high signal intensity in the cortex, and in the caudate nuclei and putamina on May 24 (B-a, b, c) (arrows). The signals in the caudate nuclei and putamina increased further on June 30 and Aug. 12. On the contrast, T2-weighted images disclosed high signal intensity in the caudate nuclei and putamina on May 24 and in the follow-up MRIs, but not in the cortex at all (B-d and C-d).

MRI 画像所見 (Fig. 1) : MRI DWI 検査は 5 月 18 日, 5 月 24 日, 6 月 7 日, 6 月 30 日, 8 月 12 日, 10 月 26 日に施行された。通常の MRI 検査は 6 月 7 日 8 月 12 日にはおこなわれていない。

5 月 18 日の DWI (症状出現後 14 日) では異常信号ははっきりしない (Fig. 1-A-a, b, c)。5 月 24 日 (症状出現後 20 日) には前頭葉-頭頂葉内側皮質の信号強度が増強し, 同部位以外に尾状核・被殻の信号強度が増強している (Fig. 1-B-a,

Table 1 Clinical, MR imaging and CSF findings in CJD patients examined within one month after the onset of symptoms

	Bahn et al ⁵⁾	Demaerel et al ⁶⁾	Demaerel et al	Yee et al ⁷⁾	Na et al ⁸⁾	Giraud et al ⁹⁾	Our case
Age/Sex	53/F	68/F	50/F	69/M	71/M	66/M	67/M
Initial symptoms	unsteady gait, confusion	dementia	attention deficit, rt dystonia, hemiplegia	dementia	visual dist, dressing & eating dist, rt dystonia & hemiplegia	blurred vision, gait ataxia	unsteady gait
EEG	burst suppression (4w)	(3w)	(4w)	PSD (4w)	PSD (4w)	PSD (4w)	PSD (6w)
MRI	(4w)	cortex, caudate n	cortex caudate & putamen (6W)	(4w-6w)	(4w)		(20 days)
DWI (hyperintensity)	caudate n	cortex	negative	cortex	cortex, caudate n		cortex, caudate & putamen n
T2WI (hyperintensity)	caudate n	cortex	negative	negative			caudate & putamen n
FLAIR/Proton (hyperintensity)		caudate n	negative				
ADC					decreased		
CSF							
Tau protein							
14-3-3 protein							
Prion protein/gene					abnormal	positive (18 days) codon 129: MET/MET	marked elevation (15 days) (+ +) (15 days) no point mutations codon 129/219: Met/Met, Glu/Glu
Other examinations	brain biopsy				PET: decreased metabolism	CT: negative brain biopsy	

Abbreviations: n, nuclei; dist., disturbance; parenthesis, interval from symptom onset

b, c). 6月7日, 30日 (Fig. 1-C-a, b, c), 8月12日 (Fig. 1-D-a, b, c) と信号強度は増強を示しているが, 10月26日では著明な白質の萎縮, 脳室拡大にともない基底核部の高信号は不明瞭となっている. 一方, T₂強調画像 (T2WI) では, 5月24日 (Fig. 1-B-d, e), 6月7日, 6月30日 (Fig. 1-C-d, e) と基底核の信号強度が増強してみえるが, 皮質の信号の変化ははっきりしない. T₁強調画像 (T1WI) では信号異常はみられなかった. FLAIR 画像検査は施行されていない.

考 察

急性発症の運動失調より, 入院時は急性小脳炎, 傍腫瘍性症候群がうたがわれたが, 急速な進行と5月24日の MRI 所見より, CJD がもともとうたがわれた. その後, ミオクロノスの出現, 脳波, 髄液検査結果より最終的に孤発性 CJD と診断した.

孤発性 CJD の診断には, 脳液での PSD, 髄液中総 tau, リン酸化 tau 蛋白, 14-3-3 蛋白の検査が有用であると報告されている. これら 3 者の中で, 脳液は簡便な検査であるが, PSD の感度, 特異性¹⁾は tau あるいは 14-3-3 蛋白より低い. Tau および 14-3-3 蛋白の感度および特異性²⁾は 90% 以上できわめて診断的意義が高い. 一方, CJD における画像所見として, T₂強調画像で発症 1 カ月頃より大脳皮質, 尾状核, 被殻, 視床などの高信号変化が報告されてきた. Finkenstaedt ら³⁾は T2WI で 79% の症例で異常所見がみられると報告している. FLAIR 画像, T1WI で高信号をみとめた報告もみられるが, 全体としての異常所見の検出頻度は低いようである.

一方, 1997 年 Demaerel ら, Bahn らにより CJD における DWI の有用性が報告され, その後同様のレポートが多く報告されるようになった. 急性発症する脳卒中とはことなり CJD で発症時期を決めるのは容易ではないが, 発症からどの程度の経過で DWI で異常所見がみられるか, 発症 1 カ月をめぐりに文献上, 4 論文 5 症例⁴⁻⁶⁾がみられた (Table 1). 本例をふくめて 6 例で DWI, T2WI を比較すると, DWI で尾状核, 被殻に異常信号をみとめた 5 例中 3 例で T2WI でも異常信号をみとめているが, 皮質では DWI で異常信号を呈した 5 例中 1 例のみ T2WI で異常信号をみとめている. 少数例の結果ではあるが, 尾状核・被殻の異常信号は T2WI でもかなり発症早期より証明できる可能性がある. しかし, 皮質病巣については DWI の方がはるかにすぐれているように思われる. CJD における DWI の異常高信号は通常の急性期脳梗塞とはことなり, 数カ月間にわたってみとめられる. その機序については解明されていないが, 渡部ら¹⁰⁾は DWI と剖検組織との対比でミクログリアの増生を反映していると報告している.

一方, 髄液 14-3-3 蛋白および tau 蛋白が発症からどの程度の経過で証明できるか明らかになっていない. Giraud ら⁹⁾の経過を追ってしらべた 2 例中 1 例で髄液 14-3-3 蛋白が発症 18 日で陽性となっている (Table 1). 本症例も入院翌日の髄液 (症状出現後 15 日) で陽性 (結果の報告は 40 日後) となっており, かなり早期より証明できるものと思われる. また, 今

回測定できた髄液 tau 蛋白は症状出現 15 日の時点で著明な上昇を示していたことになる. しかし, DWI にしても, 髄液 tau, 14-3-3 蛋白にしても発症早期の陽性率がどの程度か今後の検討が必要である. 髄液の tau, 14-3-3 蛋白などの検査が一両日で結果がでない現状では, 検査の簡便性という意味で DWI はくりかえして検査が容易であり, CJD の早期診断に有用であると思われる.

#1 髄液 14-3-3 蛋白検査および prion 蛋白遺伝子解析をしていただいた古川ひさ子先生に深謝いたします.

古川ひさ子先生の所属; 当時九州大学大学院医学研究院付属脳神経病研究施設病理部門, 現長崎大学大学院医歯薬学研究所第一薬理学助手.

#2 髄液 total tau 蛋白の測定は今回保存していた髄液より測定した.

文 献

- Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al: Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162—166
- Otto M, Wiltfang J, Cepek L, et al: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192—197
- Everbroeck BV, Green AJE, Vanmechelen E, et al: Phosphorylated tau in cerebrospinal fluid as a marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 79—82
- Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, et al: MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology* 1996; 199: 793—798
- Bahn MM, Parchi P: Abnormal diffusion-weighted magnetic resonance images in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 577—583
- Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, et al: Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999; 52: 205—208
- Yee AS, Simon JH, Anderson CA, et al: Diffusion-weighted MRI of right-hemisphere dysfunction in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1999; 52: 1514—1516
- Na DL, Suh CK, Choi SH, et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1999; 56: 951—957
- Giraud P, Biacabe AG, Chagot G, et al: Increased detection of 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease during the disease course. *Eur Neurol* 2002; 48: 218—221
- 渡部雄治, 若林規良, 妹尾晴夫ら: 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

Abstract

Serial diffusion-weighted MRI (DWI) in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease

Itsuro Tomita, M.D.¹⁾, Katsuya Sato, M.D.²⁾, Susumu Shirabe, M.D.²⁾,
Kunihiko Nagasato, M.D.³⁾, Akira Satoh, M.D.¹⁾ and Mitsuhiro Tsujihata, M.D.¹⁾

¹⁾Section of Neurology, Nagasaki Kita Hospital

²⁾Department of Translational Medical Sciences, Division of Clinical Neuroscience,
Neurology & Neurosurgery, Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University
(1st Dept. of Internal Medicine)

³⁾Section of Neurology, Isahaya General Health Insurance Hospital

Serial DWIs were performed in a patient with CJD who developed symptoms acutely and progressed rapidly. DWI disclosed an increased signal in the frontal and parietal inner cortical areas, and in the caudate nuclei and putamina 20 days after the onset of symptoms. T2-weighted images showed only signal abnormality in the caudate nuclei and putamina, but not in the cerebral cortex. In the CSF obtained 15 days after the onset of symptoms, total tau protein was markedly elevated and 14-3-3 protein was positive. Measurement of these proteins are highly specific and sensitive for the diagnosis of CJD, but not available as a rapid routine examination at present. DWI is not specific, but useful for making the diagnosis of CJD in the early stage of the disease.

(Clinical Neurol, 44 : 182—186, 2004)

Key words : CJD, tau protein, 13-4-4 protein, Diffusion weighted imaging, MRI