

他院で M232R の診断がついた 6 年後にはじめて頭部 MRI DWI で
高信号を認めた 62 歳女性症例

研究分担者:塚本忠 (独)国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究協力者:坂本崇, 村田美穂, 水澤英洋 (独)国立精神・神経医療研究センター病院
神経内科

研究要旨

他院にて M232R の診断がついた時には頭部 MRI DWI に異常信号を認めなかったものが、6 年後、精査目的入院で頭部 MRI 高信号を認めた症例を経験した。62 歳女性、MRI をフォローしたところ、DWI で高信号を認めた。緩徐進行型の M232R であり、現在進行中の自然歴調査において、病院・施設が変わった後も調査を継続する事が重要である事が示唆された。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病(CJD)サーベイランス調査を用いた自然歴調査に関して、検討を要する点を考察する。

B. 研究方法

6 年前に M232R 型の CJD と診断されたものの、症状の進行なく、画像でも異常高信号を認めなかった症例に対して、画像検査を再検し、頭部 MRI DWI 異常高信号が出現している事を確認する。

CJD の精査目的入院を行なう事で、CJD の各亜分類(孤発、遺伝性、GSS、FFI、硬膜手術後)の自然史を調べる研究に協力すると同時に、死亡時には剖検・病理検査を行うよう努力する。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランスは、当施設倫理委員会承認済みである。

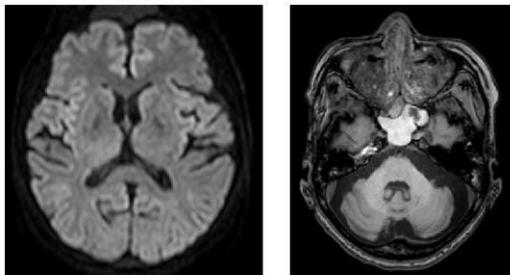
C. 研究結果

症 例:62 歳、女性。主訴:歩行困難。
家族歴:近親婚なし、認知症の類症なし。既往歴:X 年腎盂腎炎、うつ病。生活歴:喫煙歴なし。機会飲酒。現病歴:X 年、友人から呂律不良を指摘。同年 6 月抑うつ状態となり、O 病院より抗うつ剤、睡眠導入剤などを投与され、9 月 呂律障害・ふらつき・書字困難、さらには嘔下障害出現。10 月 K 大学病院受診、12 月から X+1 年 4 月まで精査入院。CSF では、14-3-3 陰性、NSE 5.1ng/ml。脳波正常、頭部 MRI では小脳萎縮のみを指摘された。MIBG シンチ H/M 比(後期)1.97。末梢神経伝導検査正常。脳血流 SEPCT 高位 前頭葉、左基底核の軽度血流低下。プリオン遺伝子検査で codon 129 Val/Met, codon 219 Glu/Glu, codon 232 Met/Arg であり、M232R 型の遺伝性プリオン部と診断され、4 月 J 病院転院、その後転院を繰り返し、

X+2年現在のB病院入院。入院時の所見として、歩行困難(車椅子自走)、視力障害(焦点が合わない)、構音障害があった。その後、症状は殆ど変化せず、X+7年、主治医が精査を求めて当科受診を指示。当科初診。精査目的で入院した。入院時神経所見：失調性構音障害、嚥下障害、眼振、四肢・体幹失調、腱反射亢進、異常反射(両側陽性、強制笑い(疑い))

画像所見：頭部MRI：DWIで両側前頭葉、島皮質に高信号域を認める。基底核には明らかな高信号域は認めない。両側小脳半球にT2*で点状の低吸収域を認める。微小出血と思われる。小脳の萎縮を認める。

• 画像所見：MRI

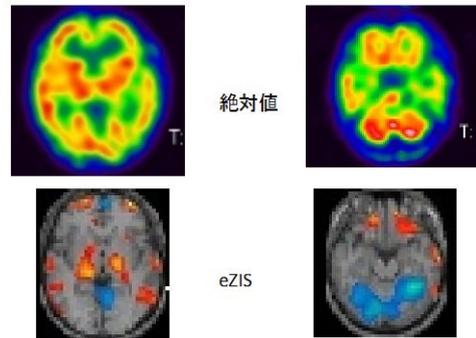


DWI

T1WI

脳血流 SPCT：基底核の血流は左で低下、視床の血流は保たれている。小脳の血流は保たれている。統計画像(eZIS)では、両側小脳に血流低下あり、前頭葉後部に低下が見られる。

画像所見：脳血流SPECT(ECD-SPECT)



脳波：基礎波：9-10Hzのα波が後頭葉有意に出現。5-6Hzの徐波が混在。PSDはない。

検査所見：血液検査で特記すべき異常なし。

入院後経過：入院時、MMSE 25/30(計算-4、病院名-1)。易刺激性、易怒性あり。易怒性(K大学の退院要約に情緒不安定の記載あり)のためか、全ての検査・診察を拒否するなどの行動があった。入院後3日目からやや機嫌がよくなったが、髄液検査は退院時まで同意が得られなかった。

D. 考察

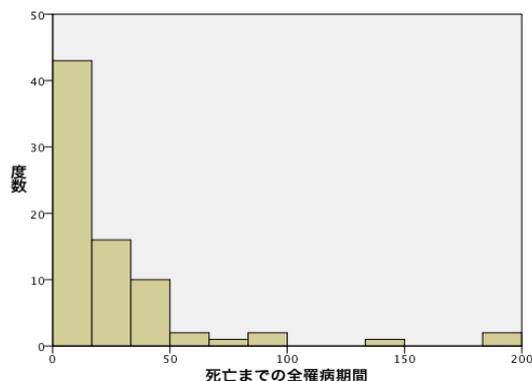
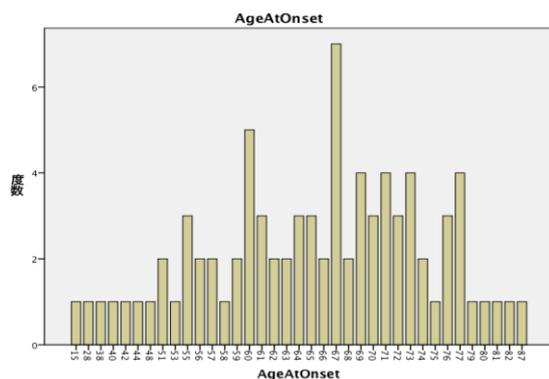
発症から7年、診断から6年経過するが、MMSE 25/30と記憶力障害は明らかではない。しかし、易怒性・易刺激性がり、強制笑いのような症状もあった。小脳症状のほかに、焦点が合わないという視覚障害もある。ミオクローヌスは観察されなかった。

M232Rにはrapid typeとslow typeが存在し、平均罹病期間はそれぞれ12.5ヶ月、49.9ヶ月である(文献1,2)が、本症例はこれに比べてかなり長い。今回、新たにサーベイランスに登録されている1996年から2014年9月までにM232Rと遺伝学的に報告された症例を調べたところ、全95例(重複(男)が1例あり、実際は94例)、男女の割合では男性：女性 = 49：45、発症時年齢は82症例が分かっており、最小値15歳、最

大値 87 歳 平均値 64.39 歳、標準偏差 11.80 であった。死亡が確認されているのはこのうち 77 症例(重複が 1 例あるので 76 症例)。

発症から死亡までの経過年数の分布は 最小 2 ヶ月、最大 197 ヶ月、平均 26.1 ヶ月、標準偏差 36.4 である。

M232Rの発症年齢



当初認められなかった頭部 MRI DWI の高信号が発症後 6 年で認められるようになっており、今後、認知症状などが出現すると思われる。

なお、本症例では、M232R-129Met/Val であった。このような症例は他に 1 件のみである。2 例の発症年齢は、57(本症例)と 71 歳。本症例は女性、他の症例は男性。どちらも新潟県出身。家族歴はないと記載さ

れている。死亡までの全経過はそれぞれ、78 ヶ月と 45 ヶ月。初発症状は呂律障害(本症例)、ミオクローヌス(他症例)であった。他の 1 症例の MRI DWI 高信号はサーベイランス委員会に寄せられた調査票によると陰性であった。

M232R 変化は我が国の遺伝性 CJD の中で、V180I (41.2%), P102L(18.1%), E200K (17.1%)につぐ 4 番目 15.3%を占める(文献 1)。M232R はほとんどが日本で発見されており、ポーランド、中国、韓国、最近になってドイツでの報告があるものの、健常人でのアリル頻度(allele frequency)が>3%であるとの理由で、pathogenic な変異ではなく、polymorphism ではないかという指摘もある(Beck ら、文献 3)。これを考慮すると、本症例の罹病期間の長さは M232R ではなく、MV 多型、さらに顕著な小脳症状などは MV2 型の可能性を考慮する必要がある。なお脊髄小脳変性症の合併も考えられたため、遺伝性脊髄小脳変性症の遺伝子検索も行ったが調べた限りでは陰性であった。

現在、Japanese Consortium of Prion Disease への登録作業が進行しているが、本症例のように経過を追う事によってはじめて自然史の判明が可能となるのに対して、昨今の病院を取り巻く環境から、長期療養病院に転院を繰り返す、いつの間にか経過がわからなくなることも珍しくないと考え。今後、長期経過を追跡するための工夫が必要となるであろう。

【参考文献】

- 1) Nozaki I, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain. 2010; 133:3043-57

- 2) Shiga Y, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. J Neurol.2007;254:1590-17
- 3) Beck et al. Prion protein gene M232R variation is probably an uncommon polymorphism rather than a pathogenic mutation. Brain 2012;135:1-2(e209)

E. 結論

緩徐進行性の CJD の経過を追う必要が依然として高く、複数回の転院を経ても追跡を可能とする工夫が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1 ~ 2015/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし