

発症から 10 年が経過したプリオン蛋白 V180I 変異 Creutzfeldt-Jakob 病患者における頭部 MRI 画像所見の変遷

清水 洋^{1)2)*} 志賀 裕正³⁾ 松本 有史¹⁾ 久永 欣哉¹⁾

要旨：発症から 10 年が経過したプリオン蛋白 V180I 変異 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 患者の頭部 MRI 画像所見の変遷を検討した。発症から約 1 年 6 ヶ月後までは大脳皮質および基底核を中心に DWI 画像, FLAIR 画像で高信号域がみとめられたが, 3 年目では皮質の高信号域が減少し, 4 年目以降はほとんど消失した。大脳皮質, 基底核を主体とした萎縮は発症初期から急速に進行したが, 視床, 脳幹, 小脳では 10 年を経過しても萎縮はきわめて軽微であった。CJD 患者の脳において部位による脆弱性の違いが生じる理由は明らかでなく, プリオン蛋白遺伝子変異の違いが関与する可能性もふくめ, 今後症例を重ねて検討していく必要がある。

(臨床神経 2013;53:235-238)

Key words : Creutzfeldt-Jakob 病, プリオン蛋白, V180I 変異, MRI 画像, 脳萎縮

はじめに

本邦におけるプリオン病のうち遺伝性のプリオン病とされる割合は約 16.7%と報告されているが, そのうちの実に 40%以上がコドン 180 Val → Ile のプリオン蛋白遺伝子異常を有する V180I 変異 Creutzfeldt-Jakob 病 (以下 CJD) であり, 欧米における割合とはかなりの隔りがある¹⁾。その臨床的特徴としては比較的高齢発症で, 進行は孤発性 CJD に比較して緩徐であり, 脳波では周期性鋭波複合 (periodic sharp wave complex, 以下 PSWC) はみとめられず, magnetic resonance imaging (以下 MRI) では後述するように大脳皮質の特徴的な異常信号を呈するなどが挙げられる²⁾。このため初期の頭部 MRI 画像の特徴については多くの報告がなされているが, 長期経過した症例についての報告はまれである。今回われわれは発症から 10 年経過した V180I 変異 CJD 患者の頭部 MRI 画像所見の変遷について検討したので, ここに報告する。

症 例

症例：67 歳男性

発症時の主訴：認知機能低下

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：類症なし。

現病歴：約 10 年前に自宅近くで日常使用している自動車

を運転中, 道をまちがえるようになった。とくに暗くなってからその頻度が増えた。また, 物の置き忘れや電話での要件を忘れるようになり, 仕事に支障を来すようになったため, 発症から約 3 ヶ月後に当科外来を受診した。

入院時現症：身長 164 cm, 体重 64 kg, 血圧 109/88 mmHg, 脈拍 66/分, 整。一般身体所見に異常なし。神経学的所見は mini-mental state examination 19 点と認知機能が低下している以外に明らかな異常所見はみとめなかった。

検査所見：血算・一般血液生化学は正常範囲内であった。髄液検査では細胞数 2/μl (単核球：多形核球 2：1), 蛋白 74 mg/dl, 糖 55 mg/dl (血糖 88 mg/dl), ミエリン塩基性蛋白 1.1 ng/ml, oligoclonal band 陰性, IgG index 0.67, NSE 22 ng/ml, 14-3-3 蛋白 (±) と, 髄液蛋白がやや高値であった以外に明らかな異常値はみとめなかった。血液から抽出したゲノム DNA をもとに施行されたプリオン蛋白遺伝子の検査ではコドン 180 Val/Ile の変異とコドン 129 Val/Met の多型をみとめ, コドン 180 の変異はコドン 129 Val とはことなるアレル上に存在した³⁾。脳波では全汎性に徐波化をみとめるが, 明らかでないかん波や PSWC はみとめなかった。

画像所見：MRI では diffusion-weighted image (DWI), fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR), T₂-weighted image (T₂WI) で両側前頭葉, 側頭葉, および頭頂葉を中心に高信号域がみとめられた。また, 尾状核や被殻にも高信号域をみとめたが, 視床, 脳幹, 小脳に異常信号はみとめなかった。

*Corresponding author: 独立行政法人国立病院機構山形病院神経内科 [〒 990-0876 山形県山形市行才 126 番地 2]

¹⁾ 独立行政法人国立病院機構宮城病院神経内科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構山形病院神経内科

³⁾ あおば脳神経外科神経内科

(受付日：2011 年 12 月 12 日)

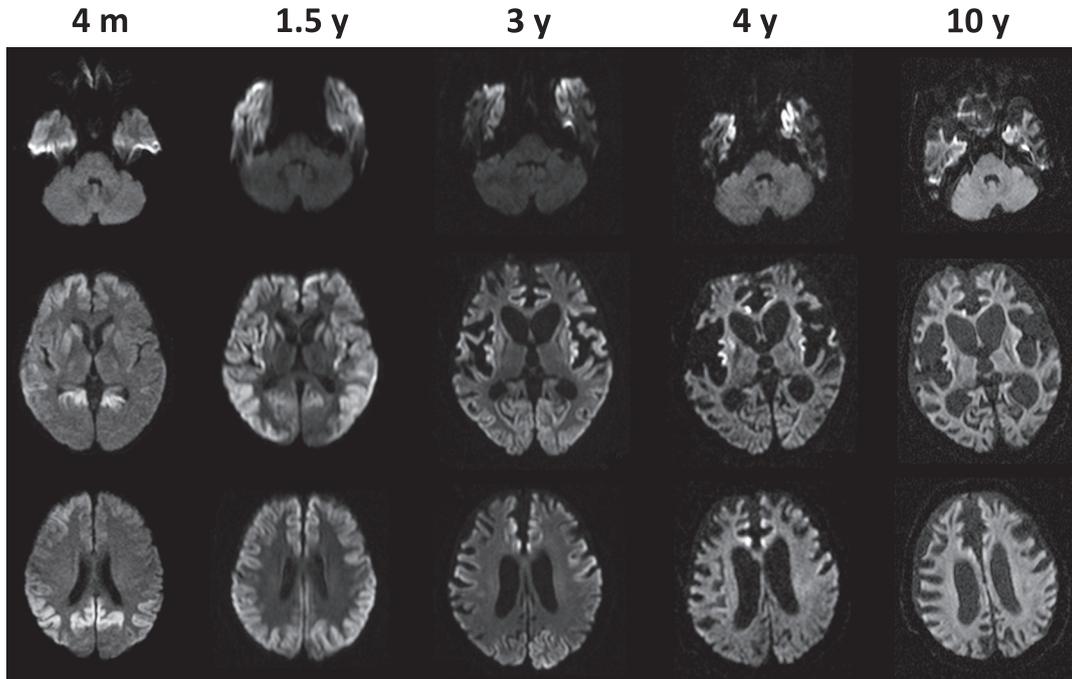


Fig. 1 Brain MR images (diffusion weighted images).

High-intensity areas in the cerebral cortex and basal ganglia were observed until 3 years after symptom onset in diffusion weighted images (DWI) (SIEMENS MAGNETOM 1.5T; 5-mm-thick sections, TR 3,600 ms, TE 100 ms, b value=1,000 sec/mm²). These signal abnormalities disappeared 4 years after symptom onset.

臨床症状と MRI 画像の変遷について

その後の臨床経過と MRI 画像を Fig. 1, 2 に示す。発症後 6 ヶ月経過後からミオクロヌスがみとめられ始め、約 1 年 6 ヶ月後からは自発語が無くなった。当初めだっていた両側頭頂葉後部から頭頂葉内側部にかけての高信号域はしだいにめだたなくなり、大脳皮質の他の広範囲な部位に高信号がみとめられるようになった。ミオクロヌスが頻発してきた頃の発症後 3 年では無動性無言で経鼻経管栄養の状態となった。DWI では後頭葉内側部の高信号もめだつようになり、一方で後頭葉以外の大脳皮質の高信号は減少し、萎縮の進行も顕著になった。更に 4 年目以降には高信号域はほとんど消失し、後頭葉内側部をふくめ、大脳皮質および基底核を主体とした萎縮は急速に進行したが、視床、脳幹、小脳における萎縮はきわめて軽微であった。FLAIR では大脳白質の高信号域が徐々に拡大した。

考 察

V180I 変異 CJD 患者において病初期に信号異常を示した部位がその後萎縮してくることは報告されているが²⁾⁴⁾、今回の検討では 10 年を経ても比較的保たれる部位が存在することが明らかになった。

脳 MRI 画像での信号異常と病理所見との関係については

まだはっきりとした結論はえられていない。発症初期にみとめられる DWI での異常高信号が細胞性浮腫とそれに続いて生じる血管性浮腫を反映している可能性や、それにともなうミクログリアの増生を示すものである可能性が示唆されている⁵⁾。V180I 変異 CJD 患者では MRI で同部位に腫脹がみられるとする報告があり²⁾⁴⁾⁶⁾⁷⁾、さらにコドン 129 Val/Met 多型の併存が病態に対して影響する可能性も示唆されている²⁾⁴⁾⁸⁾。既報ではいずれも本例と同様にコドン 180 の変異 (Ile) とコドン 129 多型 (Val) がことなるアレル上に存在していると報告されているが、腫脹の有無は一定せず、本例でも腫脹は明らかではなかった。

進行にともない空胞形成がみられる海綿状変化から、更に基質の粗鬆化が高度になり、萎縮が進行すると考えられる。これを反映して DWI での異常高信号域は徐々に消退傾向になるものと理解される。徐々に明瞭になった FLAIR での大脳白質の高信号は髄鞘の脱落やグリオーシスを反映していると思われる⁷⁾。

V180I 変異 CJD 患者の剖検例がいくつか報告されている^{4)6)~9)}。最近 Iwasaki らは発症から 108 ヶ月の経過で死亡した V180I 変異・コドン 129 Met/Met の CJD 剖検例を報告している⁷⁾。それによると病理組織上も脳幹と小脳は比較的保たれているが、小脳においても軽度の海綿状変化はみとめられており、長期間経過すると程度の差こそあれ、あらゆる中枢神経系の部位の障害が出現する可能性も示唆されている。

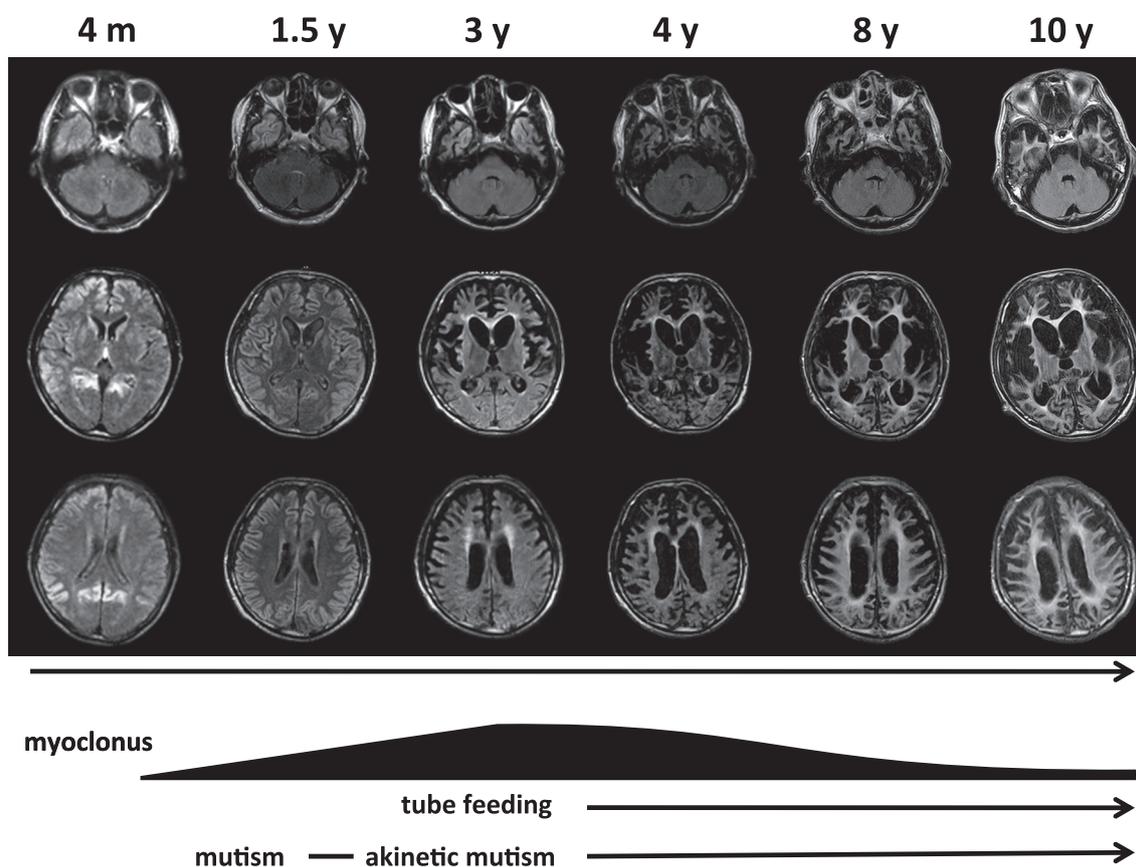


Fig. 2 Fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) images of the patient's brain and clinical course.

The brain MR images show the rapidly progressive atrophy in the cerebral cortex and basal ganglia during 4 years after symptom onset (TR 9,000 ms, TE 143 ms). However, the thalamus, brainstem, and cerebellum are almost preserved over 10 years after symptom onset.

一方 Hama らは同様に日本人に多い家族性 CJD の中で、M232R 変異 CJD の剖検例をまとめているが、M232R 変異 CJD においては、経過期間が1年程度でも小脳、脳幹部の障害が強いことを報告している¹⁰⁾。

本例とこれまでの報告を総合すると V180I 変異 CJD 症例においては、コドン 129 Val/Met 併存例もふくめて他変異型と比較して小脳および脳幹部が10年を超える長期にわたって保たれるという特徴を有することが明らかとなった。CJD 患者の脳において早期に障害される脆弱性の高い部位とそうでない部位がなぜ生じるのかは興味深いところであり、プリオン蛋白遺伝子変異の位置による違いが関与する可能性もふくめて、今後の多数例での検討が望まれるところである。

謝辞：プリオン蛋白遺伝子解析を施行していただきました東北大学 CJD 早期診断・治療開発分野の北本哲之先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010;133:3043-3057.
- 2) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004;62:502-505.
- 3) Kitamoto T, Tateishi J. Human prion diseases with variant prion protein. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1994;343:391-398.
- 4) 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志ら. プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異とことなるアレル上に codon 129 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.
- 5) 藤田浩司, 本田 聡, 西宮 仁ら. CJD の画像診断. *Clin Neurosci* 2006;24:317-320.
- 6) Kobayashi S, Saito Y, Maki T, et al. Cortical propagation of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 180 mutation. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:520-523.
- 7) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, et al. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-

- type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 2011;31:540-548.
- 8) 鈴木一成, 松村典昭, 鈴木達也ら. プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異と codon 129 の MV 多型とを伴った Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *日老医誌* 2008;45:107-111.
- 9) Yoshida H, Terada S, Ishizu H, et al. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a V180I mutation of the PrP gene and Alzheimer-type pathology. *Neuropathology* 2010; 30:159-164.
- 10) Hama T, Iwasaki Y, Niwa H, et al. An autopsied case of panencephalopathic-type Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene at codon 232 and type 1 prion protein. *Neuropathology* 2009;29:727-734.

Abstract

Serial magnetic resonance images of a Creutzfeldt-Jakob disease patient with V180I mutation obtained over 10 years

Hiroshi Shimizu, M.D.^{1,2)}, Yusei Shiga, M.D.³⁾, Arifumi Matsumoto, M.D.¹⁾ and Kinuya Hisanaga, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Miyagi National Hospital

²⁾Department of Neurology, Yamagata National Hospital

³⁾Department of Neurology, Aoba Neurosurgical Clinic

We acquired serial magnetic resonance images (MRIs) of a Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) patient carrying the V180I mutation; his symptoms slowly progressed over a period of 10 years. A 57-year-old man presented with cognitive impairment and was admitted to our hospital. Diffusion-weighted images (DWIs) and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images showed high-intensity areas (HIAs) in the cerebral cortex and basal ganglia, but not in the thalamus, brainstem, and cerebellum, until 1.5 years after symptom onset. The HIAs in the cerebral cortex and basal ganglia disappeared 4 years after symptom onset, while the atrophy in these regions progressed rapidly during this period. However, the thalamus, brainstem, and cerebellum appeared to be preserved over 10 years after symptom onset. The mechanism for the regional vulnerability in brains of CJD patients remains unclear. Further studies in additional cases are required to clarify whether differences in the mutation of the prion protein gene might be associated with the vulnerability.

(*Clin Neurol* 2013;53:235-238)

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein, V180I mutation, MR images, brain atrophy