

## 症例報告

難聴を呈し、経過中に中枢性低換気を認めた E200K 変異による  
家族性 Creutzfeldt-Jakob 病の 43 歳女性例宮川 晋治<sup>1)\*</sup> 向井 泰司<sup>1)</sup> 谷口 洋<sup>1)</sup>

要旨：症例は 43 歳女性。1ヶ月の経過で異常言動、難聴、失調性歩行、過呼吸が出現した。経過中に中枢性低換気を呈したが自然軽快と再出現を繰り返した。髄液 14-3-3 蛋白は陰性で家族歴もないが、髄液で RT-QUIC 法により異常プリオン蛋白が検出され遺伝子検査で E200K 変異による家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) と診断された。経過を通して DWI での皮質の信号変化や、脳波で周期性同期放電を認めなかった。中枢性低換気は脳幹の呼吸中枢の障害によるものと推測され、難聴も聴性脳幹反応 (auditory brainstem response; ABR) 所見から脳幹レベルでの障害と考えられた。CJD では皮質症状に加えて脳幹症状が早期に出現する場合があります、DWI で異常を呈さない例もあるため鑑別に留意する必要がある。

(臨床神経 2018;58:673-676)

Key words : Creutzfeldt-Jakob 病, E200K 変異, 難聴, 中枢性低換気, ABR

## はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) は異常プリオン蛋白が中枢神経内に蓄積することにより、視覚異常、失調症状、異常言動等で発症し、進行性認知症を呈する疾患である。睡眠時無呼吸等の中枢性呼吸障害を認めることもあるが、非典型的な症状として難聴を呈することがある。難聴は大脳聴覚野病変による皮質性難聴の報告が多く<sup>1)2)</sup>、脳幹病変による報告は稀である<sup>3)4)</sup>。今回我々は難聴を呈したものの MRI で皮質病変を伴わず、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response; ABR) から難聴の原因として脳幹部の障害が関与していると考えられた症例を経験したため報告する。

## 症 例

症例：43 歳、女性

主訴：異常言動、難聴

既往歴：18 歳 交通外傷、卵巣嚢腫。

家族歴：2 人同胞の第 2 子。父：74 歳。母：71 歳。姉：46 歳。いずれも健康。2 親等内に類症・若年時死亡なし。

現病歴：2015 年 9 月中旬から食思不振が出現した。10 月初旬より、年齢や仕事内容を間違える、手を洗いすぎて出血する、急に服を脱ぎだす、ごみ箱を枕にする等の異常言動が出現し、徐々に増悪した。難聴も出現して頻繁に聞き返すよう

になり、筆談でコミュニケーションをとるようになった。ふらつきも加わり何度も転倒するようになった。精神神経科で統合失調症が疑われたが、急性の経過であり当院を紹介受診し 11 月上旬に精査目的で入院となった。

入院時所見：血圧 134/89 mmHg, 脈拍 105/分, 体温 37.2°C, 呼吸数 30 回/分と過呼吸を認めた。呼吸は規則正しく深かった。息こらえの指示には従えた。一般身体所見では両下腿に打撲痕が多発し、両手指には頻回の手洗いによる潰瘍形成を認めた。神経学的所見では、高度の両耳難聴があり耳元で大声で話すとうまく聞こえるレベルであった。言語だけでなくブザー等の音も聞こえづらかった。筆談で簡単な会話は可能であったが認知機能障害のため名前を言ったり、お腹がすいた等の具体的な要求を言ったりするだけであった。病歴を自ら話すことは不可能であった。瞳孔は左右同大で眼球の偏倚はなかった。明らかな筋力低下はなく歩行可能ではあったが失調性歩行があり、動揺が強くて容易に転倒した。下肢の腱反射は両側とも低下していた。病的反射は認めなかった。時折両下肢をこすりつけるような奇妙な常同運動も認めた。強制把握は認めなかった。

検査所見：血液検査では血算は正常であり、一般生化学では CRP 6.1 mg/dl と軽度上昇があり、手指の潰瘍や打撲痕によるものと推測された。各種ビタミンや腫瘍マーカー、各種自己抗体はいずれも陰性であり、抗神経抗体も陰性であった。髄液検査も細胞数 1/μl, 蛋白 16 mg/dl, NSE (neuron specific

\*Corresponding author: 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科 [〒 277-8567 千葉県柏市柏下 163-1]

<sup>1)</sup> 東京慈恵会医科大学附属柏病院神経内科

(Received July 9, 2018; Accepted September 7, 2018; Published online in J-STAGE on October 27, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001197

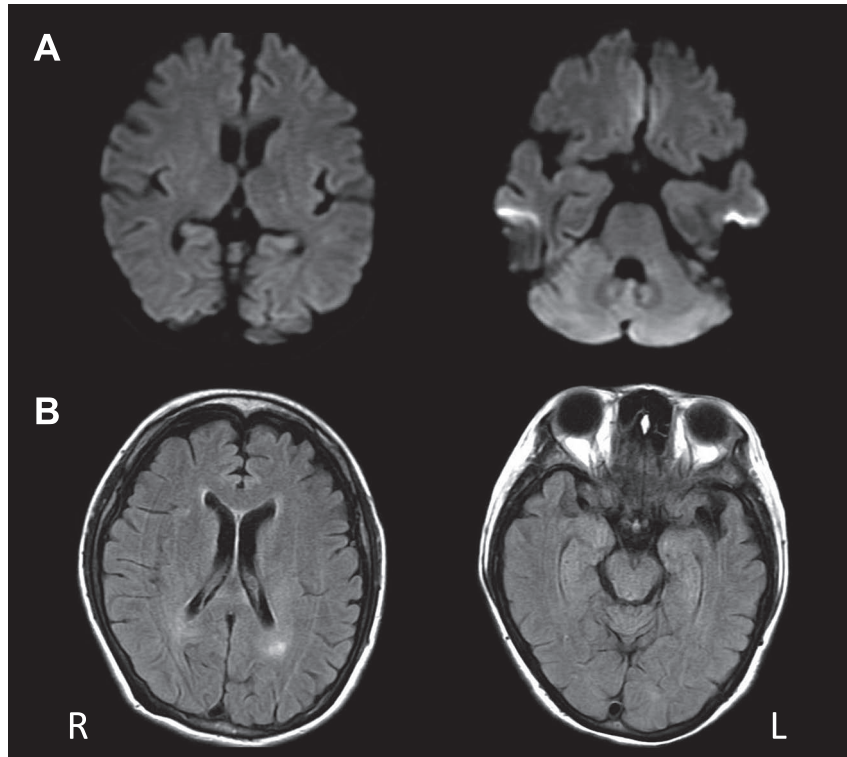


Fig. 1 Brain MRI imaging findings on admission (A, B: 1.5 T).

A) Diffusion-weighted images showed no abnormal signals including the auditory cortex. B) FLAIR images also showed no abnormal findings.

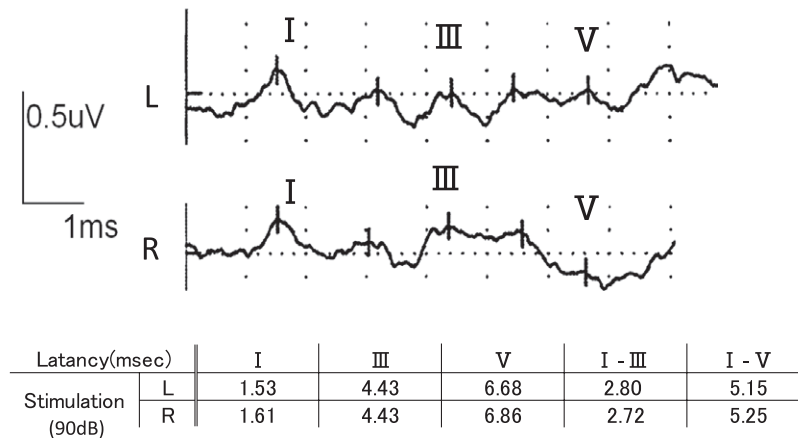


Fig. 2 Auditory brainstem response showed prolongation of the central conduction time (waves I-III, I-V) with stimulation (90 dB) on both sides.

enolase) 2.8 ng/ml)といずれも正常範囲であった。頭部MRIでは拡散強調像およびFLAIR像で高信号となる異常は認めず、脳萎縮もなく、異常に造影される病変はなかった (Fig. 1)。脳波では後方優位に $\alpha$ 波が少量出現し、 $\theta$ 波を不規則に混入したが周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge; PSD) は認めなかった。純音聴力検査は患者の協力が得られず施行

できなかったが、ABRでは左右ともI波の潜時は正常範囲でIII波から潜時が延長し、I~III波とIII~V波の伝導遅延を認めた。難聴の原因は脳幹部の障害によるものと推測された (Fig. 2)。

経過：入院後に歩行障害および難聴は進行した。呼吸リズムも変化し入院第14病日には過呼吸から無呼吸に転じ、II型

呼吸不全のため人工呼吸器管理となった。陥没呼吸や喘鳴を認めず、胸部 CT でも異常なく中枢性低換気による呼吸不全と考えられた。特に呼吸抑制を来す薬剤は投与されていなかった。頭部 MRI や髄液検査は正常だが自己免疫性脳炎を疑い診断的治療としてステロイドパルス療法を施行した。中枢性低換気は速やかに改善し、第 17 病日に抜管を試みた。しかし上気道の閉塞からすぐに再挿管となった。そのため第 27 病日に気管切開を行った。第 32 病日に人工呼吸器離脱したが、認知機能障害が進行して意思疎通は不可能となっていた。

経鼻経管栄養で寝たきりの状態となり、両手および肘関節は過度に屈曲位となる異常肢位が徐々に出現した。第 110 病日に中枢性低換気および高二酸化炭素血症に伴う意識障害が再出現した。呼吸のリズムや深さは不規則であり、失調性呼吸に一致した。一時は PaCO<sub>2</sub> 113 mmHg まで上昇し喘ぎ呼吸となったが、自然経過で徐々に自発呼吸が再出現し、一週間程度で PaCO<sub>2</sub> は 44 mmHg まで改善した。第 143 病日にも同様の中枢性低換気および自然軽快を繰り返した。

難聴や中枢性低換気は非典型的な症状であったが、進行性認知機能障害の観点からプリオン病の検索を行った。髄液 14-3-3 蛋白は陰性であったが、総タウ蛋白 1,704 pg/ml (カットオフ値: 1,300 pg/ml) と陽性であり、RT-QUIC 法<sup>5)</sup>で異常プリオン蛋白が検出された。プリオン蛋白遺伝子は、コドン 129 Met/Met, コドン 219 Glu/Glu であったが、コドン 200 Glu/Lys の変異を認め、E200K 変異による家族性 CJD と診断した。状態が安定し第 161 病日に療養病院へ転院した。経過中にミオクローヌスは認めず、繰り返し髄液検査、頭部 MRI、脳波を再検したが、髄液検査での蛋白の上昇、拡散強調画像での皮質高信号、脳波での PSD といった典型的所見は認めず、脳萎縮の進行もなかった。

## 考 察

本症例は、約 1ヶ月の経過で進行性認知機能障害、難聴、失調、中枢性呼吸障害が出現し、異常プリオン蛋白の存在と遺伝子検査から E200K 変異による家族性 CJD と診断した。E200K 変異による家族性 CJD は、我が国で 2 番目に多い家族性 CJD であり、浸透率は高く約 70% で家族歴が確認されている<sup>6)</sup>。一般に E200K 変異による家族性 CJD の臨床像は、孤発性典型例に類似することが多く、脳波での PSD が 82.6% に出現し MRI では 88.1% に典型的な DWI での大脳皮質と基底核の高信号を認める。髄液検査での 14-3-3 蛋白や RT-QUIC 法による異常プリオン蛋白の陽性率はそれぞれ 85%、84.6% とされる<sup>7)</sup>。本症例はこれらの特徴は有せず、DWI での皮質高信号はめだたず脳波で PSD も認めなかった。髄液 NSE や 14-3-3 蛋白も陰性であり、家族歴もなかったため診断は難渋した。次に本例で認めた呼吸障害と難聴について考察する。

当初は深いリズミカルな頻呼吸を呈し、代謝性アシドーシスや糖尿病もなかったため、中枢性神経原性過換気と診断した。これは中脳から橋の病変の存在が示唆される。その後、薬剤の影響なしで中枢性低換気を呈するようになり、病変が

延髄に伸展したと考えられた。CJD の呼吸障害として睡眠時無呼吸が知られるが、E200K 変異家族性 CJD では睡眠呼吸障害が特に多いとされ<sup>8)</sup>、稀に覚醒時の中枢性無呼吸を呈する場合もある<sup>9)10)</sup>。脳幹への異常プリオン蛋白沈着に起因する呼吸調整中枢の障害によるものと推測されている。本例では中枢性低換気が自然軽快と再出現を繰り返した点が特徴的だった。同様に自然経過で中枢性低換気が改善した既報もあるが<sup>10)</sup>、器質的障害なら不可逆性ではあるはずが、なぜ喘ぎ呼吸の状態から自然に通常の呼吸パターンに改善したのかは不明である。

また、本症例では初期より難聴がめだった点も特徴であった。CJD の非典型的な症状として難聴を来すことがあるが、聴覚野病変による皮質性難聴の報告が多く<sup>1)2)</sup>、脳幹の報告は稀である。本症例では頭部 MRI では聴覚野を含む大脳半球には異常所見を認めず、ABR 所見で脳幹レベルでの障害が捕らえられた。大脳聴覚野の障害も否定はできないが、難聴の責任病巣は脳幹部であったと推測される。同様に脳幹部を責任病巣として難聴を呈した E200K 変異の家族性 CJD は 2 例既報告がある。Cataldi らは難聴で発症し、その後に認知症症状が出現した全経過 6ヶ月の 46 歳女性の E200K 変異の家族性 CJD を報告している<sup>4)</sup>。頭部 MRI では主に尾状核および被殻に高信号があり、ABR では I 波の潜時延長および III 波と V 波の消失がみられていた。また Rene らは耳鳴を伴う両側難聴で発症し、その後に精神症状が出現したものの頭部 MRI は正常であり経過 10 ヶ月で死亡となった E200K 変異の家族性 CJD を報告している<sup>3)</sup>。この報告では剖検で蝸牛神経核での神経脱落と gliosis が証明されている

中枢性呼吸調節障害の存在とあわせて、本症例は脳幹部の障害が早期よりめだった症例であった。CJD は早期から脳幹にも異常プリオン蛋白が蓄積するが、通常は機能障害を呈さず脳幹症状は先行せず、病理学的にも海綿状変化もめだたない<sup>7)11)</sup>。E200K 変異による家族性 CJD では非典型的な脳幹症状で発症する場合がある。更に頭部 MRI の拡散強調画像で皮質や基底核に高信号を呈さない例もあり鑑別に留意しておく必要がある。

謝辞：プリオン遺伝子検査を実施していただいた東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野 北本哲之先生、および髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白を測定していただいた長崎大学大学院医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野 佐藤克也先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Orimo S, Ozawa E, Uematsu M, et al. A case of Creutzfeldt-Jakob disease presenting with auditory agnosia as an initial manifestation. *Eur Neurol* 2000;44:256-258.
- 2) Salazar R, Cerghet M, Ramachandran V. Bilateral hearing loss heralding sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case report and literature review. *Otol Neurotol* 2014;35:1327-1329.
- 3) Rene R, Campdelacreu J, Ferrer I, et al. Familial Creutzfeldt-

- Jakob disease with E200K mutation presenting with neuro-sensorial hypoacusis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:103-104.
- 4) Cataldi ML, Restivo O, Reggio E, et al. Deafness: an unusual onset of genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Sci* 2000;21:53-55.
  - 5) Atarashi R, Sano K, Satoh K, et al. Real-time quaking-induced conversion: a highly sensitive assay for prion detection. *Prion* 2011;5:150-153.
  - 6) 三條伸夫. 【プリオン病 -up to date】遺伝性プリオン病 遺伝性(家族性) Creutzfeldt-Jakob 病. *Clin Neurosci* 2013;31:1060-1063.
  - 7) Higuma M, Sanjo N, Satoh K, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013;8:e60003.
  - 8) Cohen OS, Chapman J, Korczyn AD, et al. Characterization of sleep disorders in patients with E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 2015;262:443-450.
  - 9) Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, et al. Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement. *Neuropathology* 2006;26:550-556.
  - 10) 高 紀信, 長坂高村, 小林史和ら. 経過中に中枢性無呼吸を呈したクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. *臨床神経* 2013;53:642-645.
  - 11) Iwasaki Y, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Neuropathologic characteristics of brainstem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:557-566.

### Abstract

## A case of Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation presenting with hearing loss and central hypoventilation

Shinji Miyagawa, M.D.<sup>1)</sup>, Taiji Mukai, M.D.<sup>1)</sup> and Hiroshi Yaguchi, M.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, The Jikei University Kashiwa Hospital

We report the case of a 43-year-old female patient who presented with symptoms of abnormal behavior, hearing loss, ataxic gait, central hyperventilation which had appeared over the course of one month. Brain MRI showed no abnormal findings in DWI and EEG did not indicate periodic synchronous discharge (PSD). Over the course of the same month, she also presented with central apnea that intermittently showed spontaneous improvement and reappearance. Cerebrospinal fluid 14-3-3 protein tested negative and there was no family history, but an abnormal prion protein was detected in the cerebrospinal fluid by the RT-QUIC assay. We diagnosed her with familial Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) with an E200K mutation after genetic examination. Both high cortical signals on MRI and PSD on EEG were not recognized even in the advanced stage. Central apnea was presumed to be caused by disorders of the respiratory center of the brainstem. Hearing loss was also considered to be an obstacle at the brainstem level from the latency delay after the III wave in auditory brainstem response (ABR). The possibility of brain stem symptoms occurring in the early stages of CJD should be considered.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:673-676)

**Key words:** Creutzfeldt-Jakob disease, E200K mutation, hearing loss, central hypoventilation, ABR