

症例報告

シェーグレン症候群関連脳症との鑑別を要した
遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の1例

崔 聡^{1)*} 今井 啓輔¹⁾ 傳 和真¹⁾
山本 敦史¹⁾ 猪奥 徹也¹⁾ 松尾 宏俊²⁾

要旨：亜急性進行性の歩行障害と認知機能障害にて当科入院。臨床経過と頭部 MRI 拡散強調画像での両側大脳皮質の異常高信号からクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease, 以下 CJD と略記) を疑ったが、血清抗 SS-A 抗体の異常高値からシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, 以下 SjS と略記) 関連脳症も否定できなかった。感染防御下での唾液腺生検と検体の病理診断にて SjS と確定診断した上でステロイド療法を導入した。同療法に反応はみられず、髄液のタウ蛋白増加、14-3-3 蛋白強陽性、コドン 180; Val/Ile 変異と合わせ、遺伝性 CJD と臨床診断した。CJD 疑い例に対し治療可能な脳症の鑑別のために侵襲的処置を実施する際には、感染防御面での院内連携が重要となる。

(臨床神経 2022;62:198-204)

Key words：クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、シェーグレン症候群 (SjS)、急性脳症、唾液腺生検、ステロイド療法

はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease, 以下 CJD と略記) は、異常プリオンにより脳組織に海綿状変化が生じ、急速に進行する認知症と全身のミオクロヌスを呈する疾患である。初発症状は認知症、歩行障害など多彩であるが¹⁾、頭部 MRI 拡散強調画像 (Diffusion weighted image, 以下 DWI と略記) により発症早期から疑われる例が多くなってきている²⁾。その一方で、CJD の DWI 所見に酷似する治療可能な脳炎の報告も散見され³⁾、ステロイド治療にて改善が得られたシェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome, 以下 SjS と略記) 関連脳症の報告もある⁴⁾。今回、我々は臨床経過と画像所見から CJD が疑われたが、同時に SjS 関連脳症も否定できず、感染防御下での唾液腺生検と検体の病理診断にて SjS と確定診断した上でステロイド療法を導入した遺伝性 CJD の1例を経験した。鑑別のために侵襲的処置を実施する際の、感染防御面での院内連携の重要性を含めて報告する。

症 例

症例：86 歳、女性
主訴：歩行困難ともの忘れ

既往歴：高血圧症、脂質異常症。頭頸部の手術歴や輸血歴なし。

家族歴：血族婚なし、類症なし。生活歴：海外渡航歴や動物との接触歴なし。

現病歴：某年 12 月初旬から歩行困難とめまいが出現し、翌年 1 月からもの忘れがみられた。同月中旬某日に当院の耳鼻咽喉科にて頭部 MRI を受け異常所見を指摘され、同月下旬に当科外来を受診した。目や口腔などの乾燥症状の自覚はなかった。

入院時身体所見：身長 151 cm、体重 41.6 kg、血圧 147/78 mmHg、脈拍数 47 回/分・整、体温 37.0°C。身体診察では胸腹部や四肢に異常所見はなかった。

入院時神経学的所見：意識レベルは Glasgow Coma Scale にて E4 V4 M6 で、軽度の注意力低下がみられた。長谷川式簡易知能評価スケール；16/30 (見当識-2、作業記憶-2、近時記憶-5、非言語性記銘-5) であった。脳神経系では眼球運動は正常、顔面筋力の左右差はなく、左聴力低下と右高音性耳鳴がみられた。運動系では左不全片麻痺があるも、振戦やミオクロヌス、驚愕反応はなかった。感覚系では左上下肢の表在覚は軽度低下 (8/10) し、協調運動系は正常であった。四肢の深部腱反射の異常はなく、Babinski 反射は左側にて陽性であった。Romberg 試験は陰性で、歩行は軽度開脚位であ

*Corresponding author: 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科 [〒 605-0981 京都市東山区本町 15-749]

¹⁾ 京都第一赤十字病院脳神経・脳卒中科

²⁾ 近江八幡市立総合医療センター脳神経内科

(Received July 19, 2021; Accepted November 5, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology.001672

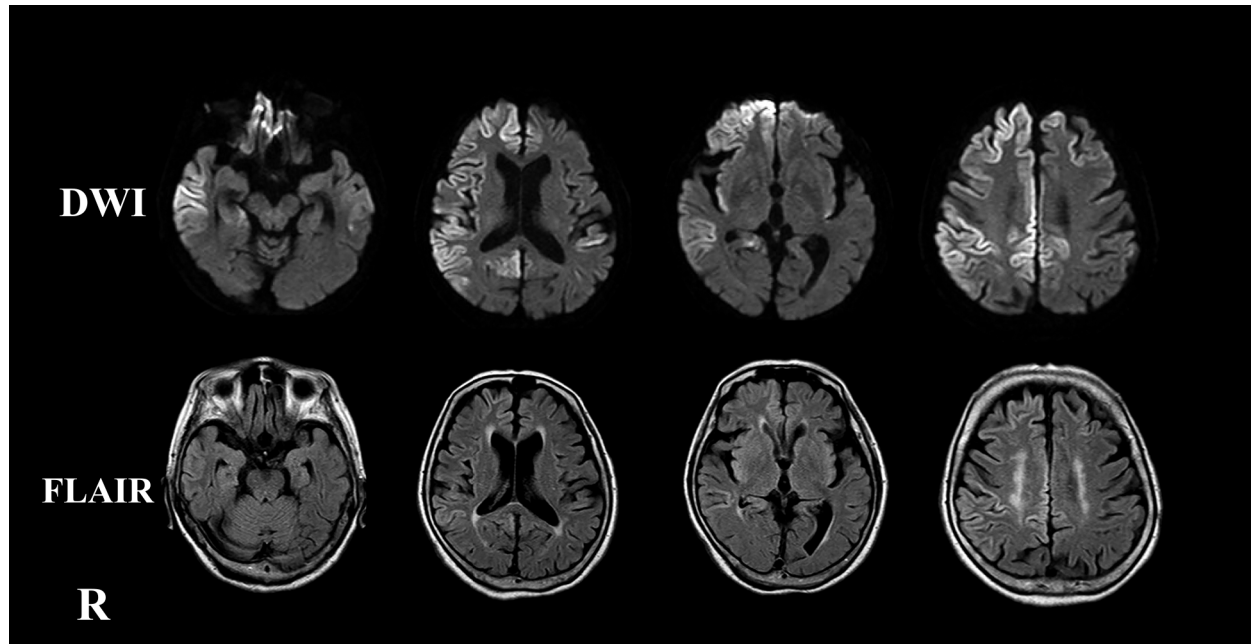


Fig. 1 Axial views of brain MRI-DWI and FLAIR.

DWI and FLAIR images (1.5 T, TR: 10,000 msec, TE: 120 msec) on the day of admission showed abnormal hyperintensities in the bilateral anterior cortex, dominantly on the right side.

り、つぎ足歩行は困難であった。

検査所見：血算と一般生化学検査では特記事項なく、免疫学的には抗核抗体は 40 倍未満、ANCA は正常範囲内であった。抗 SS-A 抗体は 91.8 U/ml と異常高値、抗 SS-B 抗体は基準値内であった。抗サイログロブリン抗体と抗甲状腺マイクロゾーム抗体、抗 TSH 受容体抗体、抗 GAD 抗体は陰性であり、抗 NAE 抗体までは測定しなかった。血清 IgG は 1,112 mg/dl であった。脳脊髄液検査では初圧 130 mmH₂O、細胞数 2 個/mm²、蛋白 43 mg/dl、糖 50 mg/dl と正常範囲、IgG index は 0.45、ミエリン塩基性蛋白は 40 pg/ml 未満、オリゴクローナル IgG バンドは陰性で、髄液 NSE は 93.7 ng/ml であった。

画像検査：頭部 MRI（入院日）の DWI と FLAIR 画像にて右大脳半球皮質に浮腫状の高信号（ADC 値低下）をみとめたが、両側後頭葉内側面には異常信号はみられなかった（Fig. 1）。

¹²³I-IMP-SPECT 画像（入院 23 日目）にて同高信号域に一致した脳血流の低下が確認された（Fig. 2）。

脳波検査（入院 4 日目）：周期性放電やてんかん性放電はみられなかった（Fig. 3）。

外部施設の依頼検査：髄液中のタウ蛋白は >2,200 pg/ml、14-3-3 蛋白は >500 ug/ml とともに上昇していたが、RT-QUIC（real time quaking induced conversion）法は陰性であった。血液検体を用いた遺伝子解析検査ではコドン 129; Met/Met、コドン 219; Glu/Glu、コドン 180; Val/Ile をみとめた。

入院後経過（Fig. 4）：急性脳症の診断にて当科外来の初診日に入院となった。頭部 MRI-DWI 画像所見から CJD が強く疑われたため、院内感染対策チームに相談した上で、採血の

際には標準予防策を、腰椎穿刺などの侵襲的な処置の際には厳重な感染防御（マキシマルプレコーション）をおこなった。治療としては髄液単純ヘルペスウイルス PCR 陰性の確認まではアシクロビル 1,500 mg/日を継続した。入院後も意識障害が遷延したため、脳波でのてんかん性放電はみられていなかったが、非痙攣性てんかん重積の可能性も考慮し、入院 15 日目から 27 日まで抗てんかん薬（レベチラセタム；最大投与量は 2,000 mg/日）を併用した。入院時血液検査にて抗 SS-A 抗体が異常高値であり、治療可能な SjS 関連脳症を看過することはできないと判断した。治療方針としてまずは、感染対策の面から病理学的確定診断なしに、診断的治療としてステロイド・パルスのみ実施することが選択肢として挙げられた。一方で自己免疫性脳炎の場合、治療効果の判定には経口ステロイドによる後療法も必要であること⁵⁾、高齢者においてステロイド内服による副作用の影響が大きいこと、説明時には Greenspan 分類を含めて SjS の診断基準を満たした方が、患者家族の理解が得られやすいことなどから、唾液腺生検と病理解析までおこないステロイド投与まで実施することも別の選択肢として挙げられた。耳鼻咽喉科と病理診断科に相談したところ、プリオン病診療ガイドライン 2017（当時の最新ガイドライン）⁶⁾ とプリオン病感染予防ガイドライン 2008⁷⁾ を遵守した感染防御下であれば、唾液腺生検と採取検体の病理解析は可能との結論に至り後者の方針となった。入院 43 日目に、標準予防策に準じた個人用防護具（personal protective equipment、以下 PPE と略記）を着用下に耳鼻咽喉科部長が、使い捨て可能な器具を用いて唾液腺組織を摘出し、主治医が容器に密閉した状態で検査部まで運んだ。特注のディスプレイ可

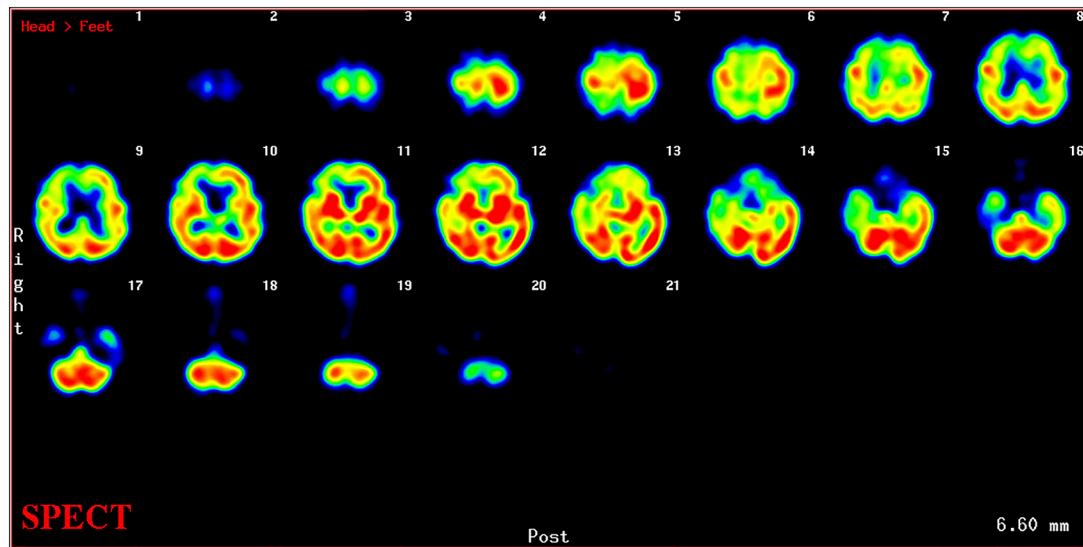


Fig. 2 123-IMP-SPECT.

SPECT revealed a decrease of cerebral blood flow in the frontal lobe, dominantly on the right side, and normal flow in the cerebellum.

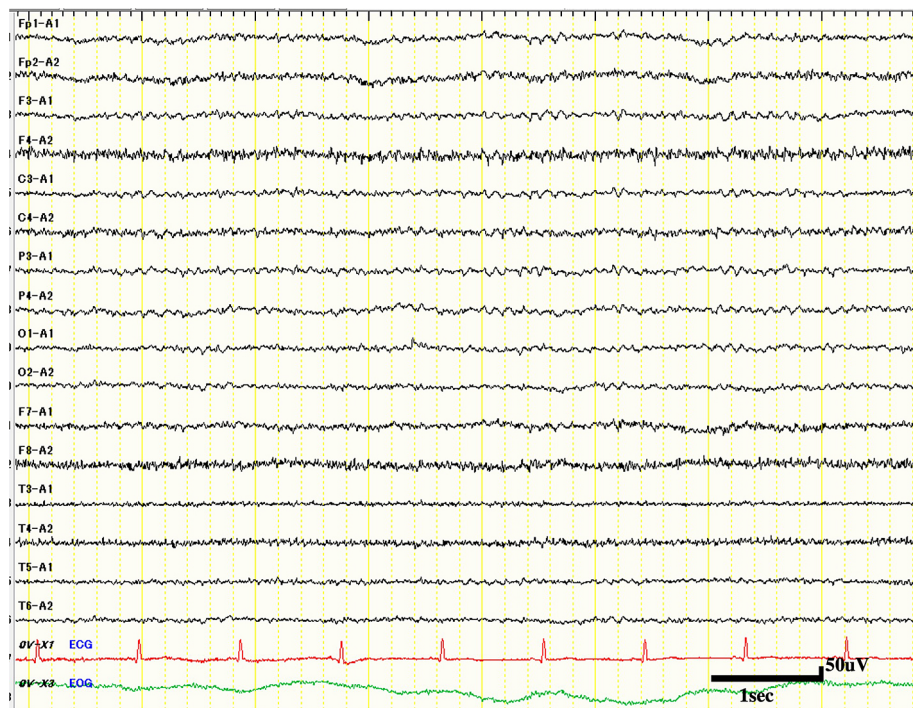


Fig. 3 Electroencephalogram (EEG).

EEG showed slightly low frequencies (10 Hz) in background activity, but no paroxysmal abnormality such as periodic synchronous discharges. The time constant was 0.3 sec and the high cut filter was set at 60 Hz.

能な器具を用意し、PPE 着用下で病理診断科部長自身が検体の固定・染色・検鏡を順次実施し、終了後は各器具を感染性廃棄物として取り扱った。その結果、組織検体の病理所見として、唾液腺周囲の著明なリンパ球浸潤 (Fig. 5) が確認され、小唾液腺生検の組織分類 (Greenspan 分類) にて grade 4

(1 focus/4 mm² 以上) と診断された。なお、プリオン蛋白抗体染色は試薬が準備できずおこなわなかった。1999 年の SJS の日本改定診断基準⁹⁾ に照らし合わせ、SJS と確定診断した。入院 51 日目から診断的治療としてメチルプレドニゾロン大量点滴 (1,000 mg/日×3 日間) を実施し、その後にプレドニ

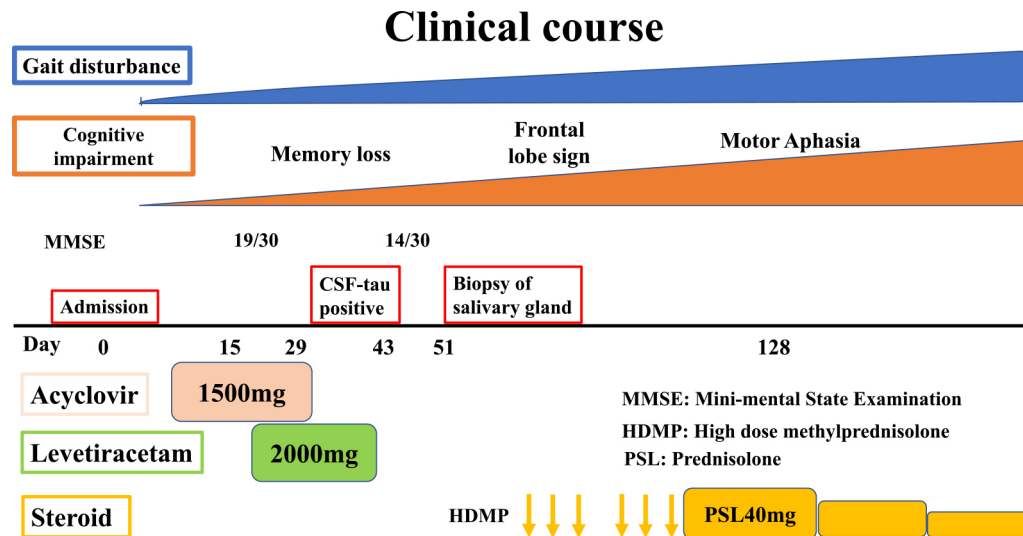


Fig. 4 Clinical course.

Intravenous acyclovir and levetiracetam were started on the day of admission, but neurological symptoms deteriorated subacutely. Biopsy of the salivary gland was performed and the specimen obtained from the gland indicated a histopathological diagnosis of Sjögren syndrome. Intravenous high-dose methylprednisolone followed by oral prednisolone were started for the purpose of differential diagnosis of Sjögren syndrome-associated encephalopathy at 51 days after admission. However, these steroid therapies were ineffective and neurologic symptoms deteriorated gradually until transfer of the patient to another hospital.

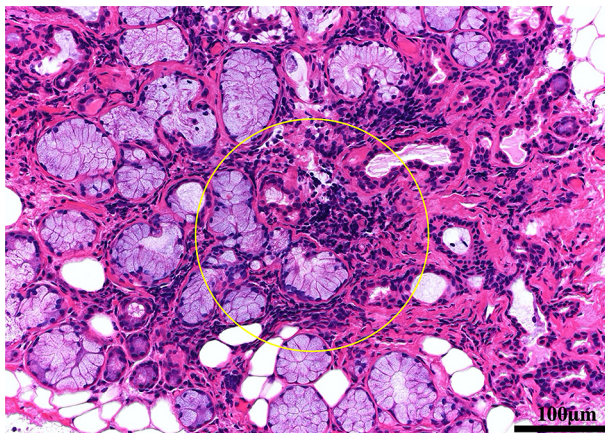


Fig. 5 Pathological findings of salivary gland biopsy (hematoxylin-eosin stain).

Hematoxylin-eosin staining of salivary gland tissue showed lymphoplasmacytic infiltration with strong interstitial fibrosis around the salivary glands (yellow circle), which was judged to be grade 4 in the Greenspan classification. (×200, bar = 100 μm)

ゾロンの経口投与 (40 mg/日) を開始した。しかし、同療法は奏効せず、MRI 上も改善なく (Fig. 6) プレドニゾロンは漸減し休止とした。その後も認知機能障害と歩行障害は亜急性に進行し、入院 75 日目には無動性無言の状態となった。入院 22 日目に髄液中の蛋白解析の結果が判明し、入院 28 日目には遺伝子検査の結果も判明した。これらの検査結果と臨床・治療経過を合わせて、最終的に遺伝性 CJD と臨床診断した。

入院 128 日目に臥床状態にて転院となった。同施設に入院 35 日目に呼吸停止をきたし死亡した。病理解剖はおこなわれなかった。

考 察

CJD は異常プリオンにより脳組織に海綿状変化が生じ、急速に進行する認知症と全身のミオクロヌスを呈する疾患である。最近では頭部 MRI-DWI の画像所見により早期発見が可能となってきた。CJD は一般的に孤発性と遺伝性、変異性、医原性などに分類され、本症例は血液検体を用いたプリオン蛋白遺伝子検査にてコドン 180; Val/Ile (以下 V180I 変異) をみとめたため遺伝性 CJD に該当した⁶⁾。V180I 変異を有する遺伝性 CJD の特徴としては、高齢発症、緩徐進行性、ミオクロヌスや視覚異常が多く、髄液中の NSE (neuron specific enolase) と 14-3-3 蛋白、タウ蛋白、RT-QUIC 法の陽性率が低いこと、脳波での周期性同期性放電: PSD (periodic synchronous discharge) や家族歴を有する頻度が低いことなどが挙げられている⁹⁾。本症例においても高齢発症、脳波での PSD の欠如、孤発例、髄液中の RT-QUIC 法陰性は合致していた。

CJD の診断において、髄液中 14-3-3 蛋白は感度 61~96%、特異度 67~93%、髄液タウ蛋白は感度 75~98%、特異度 67~99%と報告⁹⁾¹⁰⁾ されているが、これらのバイオマーカーはヘルペス脳炎や NMDAR 脳炎、自己免疫脳炎などでも陽性になると報告されており、CJD を支持するものでしかない。一方、V180I などの遺伝子変異については、浸透率が 1% と低

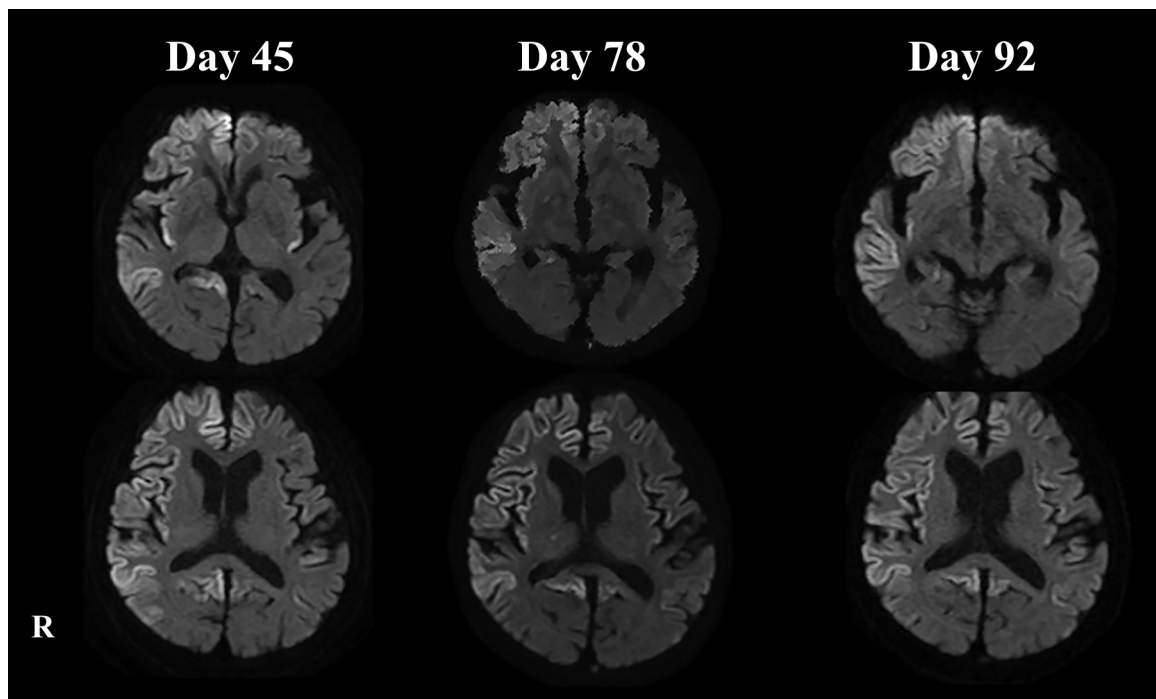


Fig. 6 Axial views of brain MRI-DWI on hospital days 45, 78 and 92.

Brain MRI-DWI (1.5 T, TR: 10,000 msec, TE: 120 msec) on day 45 showed abnormal hyperintensities in the bilateral anterior cortex, dominantly on the right side. Brain MRI-DWI on days 78 and 92 showed no marked changes.

いため孤発例が多くなり、逆に遺伝子変異をみとめた例でも急性脳症の原因をその変異によるものと限定することはできない。また、CJD の神経症候は他の急性脳症でもみられ、Chitravas らは生前に CJD が疑われて死亡後に剖検された 1,106 例のなかで免疫介在性疾患など治療可能な疾患が 71 例も含まれていたと報告している³⁾。Maat らも生前に CJD が疑われた剖検例の 12% が自己免疫性脳炎であったと報告している¹²⁾。Kim らは最終的に CJD で死亡したが、経過中に LGI1 抗体陽性脳炎の診断にて免疫調整療法をおこない一時的な改善が得られた 1 例を報告している¹³⁾。CJD に特徴的な MRI-DWI の異常信号をみとめた急性脳炎・脳症として、Matsuo らは臨床的にプリオン病を疑いつつも SjS の診断基準も満たし、ステロイド治療により改善が得られた SjS の 1 例⁴⁾を、村松らは Matsuo らと同様の経過をたどった橋本脳症の 1 例を報告している¹⁴⁾。本症例では臨床経過と画像所見から CJD を第一に疑いながらも、血清抗 SS-A 抗体高値の結果から SjS 関連脳症を鑑別疾患に挙げる必要があった。

SjS は主に外分泌腺障害をきたす自己免疫疾患であり、慢性的経過で外分泌腺以外の他臓器に浸潤し腺外病変をきたす。その中でも神経病変は全体の中の 20% を占めるとされる。CJD 様の MRI-DWI 画像所見を呈した SjS 関連脳症の報告は、我々が渉猟し得た範囲内では上記の Matsuo らの報告のみであった。SjS 関連脳症をはじめ、CJD 類似の画像を呈する自己免疫性脳炎において、頭部 MRI-DWI の高信号が痙攣重積による場合には、SPECT で脳血流は増加すると報告され

ている¹⁵⁾。本例の SPECT にて脳血流が低下していたことから、痙攣重積を生じていた可能性は低いと判断されうる。しかしながら、一般的にてんかん重積状態では発作急性期の 1~2 日の間は局所の血流増加を呈するが、その後には血流低下に移行すると報告されており¹⁶⁾、本症例の頭部 MRI (入院初日) と SPECT (入院 23 日目) の撮像時期の時間差からは少なくとも入院時の頭部 MRI での高信号域が痙攣重積によるものではないとは断定できなかった。また、自己免疫性脳炎における頭部 MRI-DWI の高信号が全て痙攣重積を反映しているとはいえず、村松らの橋本脳症の症例報告でも¹⁴⁾、MRI (入院 3 日目) の高信号部位に一致して SPECT (入院 10 日目) での血流低下がみられていた。他方、脳波 (入院 4 日目) に関しても、本例では発作波が欠如していた点からは痙攣重積の可能性は低いと判断されうる。しかし、精神症状が前面に出現した橋本脳症の報告例では経過を通じて脳波所見がほぼ正常であったと報告されており⁵⁾、脳波での発作波の欠如のみで自己免疫介在性脳炎を否定する根拠にはならないと考えた。

本例のように臨床的に CJD が強く疑われるが、治療可能な他疾患の可能性も否定できない場合において、侵襲的な検査や診断的治療をどこまでするのかに関しては議論の余地があり、本例での診療方針についても多職種での議論を重ねた上で慎重に決定した。プリオン病感染予防ガイドライン 2008⁷⁾によると、唾液腺やリンパ節に関しては、血液や髄液とともにプリオン病における臓器別の感染性では 2 段階目 (感染性

があるも感染性が低い組織)に分類されており、感染予防対策方法を遵守し、マキシマルプレコーション下、なおかつ使い捨て可能な器具使用下であれば、唾液腺の生検と採取検体の病理診断は可能であると判断した。同時に柳村らの報告¹⁷⁾のように、患者本人や家族への病名告知や治療方針決定時の相談が非常に重要となるため、検査処置をおこなう際にはその都度、事前に説明し同意を取得するよう心掛けた。一方で、検体の採取時や採取後の病理診断における感染暴露のリスクを鑑みると、粘膜やリンパ節においても一層の慎重さが求められる。感染予防を最優先し、抗SS-A抗体陽性かつMRI-DWI高信号を認める急性進行性脳症において、唾液腺生検および採取検体を用いた病理診断までおこなわず、ステロイド・パルスでの診断的治療だけをおこなうという選択肢も十分考えられた。

本例のようにCJDにSjSを合併する病態は稀ではあるが今後も経験する可能性がある。CJD自体は現時点で治療不可能な致死性疾患といえるが、CJD類似の病態を呈する治療可能な疾患もあるため、その鑑別については慎重に進めて行くべきであり、そのような疾患を見逃すことなく、最良の治療法を模索することが重要である。

謝辞：プリオン蛋白の遺伝子検査をしていただいた東北大学プリオン病コアセンターの北本哲之先生、脳脊髄液14-3-3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の佐藤克也先生、唾液腺生検をしていただいた京都第一赤十字病院の耳鼻咽喉科の高木伸夫先生、病理診断をしていただいた同院の病理診断科の浦田洋二先生に感謝いたします。

※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) Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;66:286-287.
- 2) Shiga Y, Miyasawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
- 3) Chitravas N, Jung RS, Kofskey DM, et al. Treatable neurological disorders misdiagnosed as Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2011;70:437-444.
- 4) Matsuo K, Saburi M, Ishikawa H, et al. Sjögren syndrome presenting with encephalopathy mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2013;326:100-103.
- 5) 徳田直輝, 今井啓輔, 笠井高士ら. ステロイド・パルス療法, 血漿交換療法, 免疫グロブリン静注療法に抵抗性で, 長期ステロイド経口投与が有効であった橋本脳症の1例. *臨床神経* 2015;55:737-774.
- 6) プリオン病診療ガイドライン 2017. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (研究代表者山田正仁), 厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業 (研究代表者 水澤英洋). 2017.
- 7) プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版). 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班 (研究代表者: 水澤英洋, 編集責任者: 黒岩義之). 2009.
- 8) 藤林孝司, 菅井進, 宮坂信之ら. シェーグレン症候群改訂診断基準, 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 平成10年度研究報告書. 1999. p. 135-138.
- 9) Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014;4:e004968.
- 10) Bahl JM, Heegaard NH, Falkenhorst G, et al. The diagnostic efficiency of biomarkers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease compared to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2009;30:1834-1841.
- 11) Chohan G, Pennington C, Mackenzie JM, et al. The role of cerebrospinal fluid 14-3-3 and other proteins in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in the UK: a 10-year review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:1243-1248.
- 12) Maat P, de Beukelaar JW, Jansen C, et al. Pathologically confirmed autoimmune encephalitis in suspected Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2015;2:e178.
- 13) Kim B, Yoo P, Sutherland T, et al. LGI1 antibody encephalopathy overlapping with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e248.
- 14) 村松倫子, 濱野忠則, 白藤法道ら. Periodic synchronous discharge を呈し Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋本脳症の1例. *臨床神経* 2013;53:716-720.
- 15) 荒木邦彦, 松平敬史, 杉浦 明ら. プリオン病の早期診断における SPECT 画像の有用性について. *Dementia Japan* 2015;29:634-642.
- 16) Guerriero RM, Gaillard WD. Imaging modalities to diagnose and localize status epilepticus. *Seizure* 2019;68:46-51.
- 17) 柳村文寛, 下畑享良, 他田正義ら. クロイツフェルト・ヤコブ病における病名告知, 治療の検討. *臨床神経* 2014;54:298-302.

Abstract

A case of genetic Creutzfeldt–Jakob disease that required differential diagnosis of acute encephalopathy associated with Sjogren’s syndrome

Toshi Sai, M.D.¹⁾, Keisuke Imai, M.D.¹⁾, Kazuma Tsuto, M.D.¹⁾, Atsushi Yamamoto, M.D.¹⁾, Testuya Ioku, M.D.¹⁾ and Koushun Matsuo, M.D., Ph.D.²⁾

¹⁾ Department of Neurology and Stroke Treatment, Kyoto First Red Cross Hospital

²⁾ Department of Neurology, Omihachiman Community Medical Center

An 86-year-old female was admitted to our hospital with acute progressive gait disturbance and cognitive impairment. Brain MR diffusion weighted imaging revealed abnormal high signal intensities in the bilateral hemispheres, dominantly in the frontal lobe. We first suspected acute encephalopathy due to Creutzfeldt–Jakob disease (CJD) from her clinical information. At the same time, we could not negate the possibility of Sjögren’s syndrome (SjS) -related encephalopathy based on the abnormal findings on brain MRI and positive anti-SS-A antibody in the serum. After consulting with an otorhinolaryngologist and a pathologist, biopsy of the salivary gland was performed with a strict precaution against infection of prion virus. Pathological examination of the biopsy specimen showed accumulation of many lymphocytes around the gland, which satisfied grade 4 in the Greenspan classification. A definite diagnosis of SjS was made based on the pathological findings, and intravenous high dose methylprednisolone followed by oral prednisolone were administered for suspected SjS-related encephalopathy. However, the neurological symptoms did not improve and we judged that SjS-related encephalopathy was unlikely. The poor response to steroid therapy and the presence of tau protein, strongly positive 14-3-3 protein and a codon 180: Val/Ile mutation in the cerebrospinal fluid finally led to a clinical diagnosis of genetic CJD. In-hospital cooperation in terms of infection prevention is important when performing invasive procedure in the case of suspected CJD to distinguish treatable encephalopathy.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:198-204)

Key words: Creutzfeldt–Jakob disease, Sjogren’s syndrome, acute encephalopathy, salivary gland biopsy, steroid therapy
