

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

高 紀信¹⁾ 長坂 高村^{1)*} 小林 史和¹⁾
 山城 亘央¹⁾ 新藤 和雅¹⁾ 瀧山 嘉久¹⁾

要旨：症例は77歳の女性である。めまい、構音障害で発症し、その後失調、見当識障害が出現し入院した。頭部MRI拡散強調像で、両側大脳皮質、被殻、尾状核に高信号病変をみとめ、髄液ではNSE、14-3-3蛋白、タウ蛋白が上昇し、脳波ではPSDをみとめた。プリオン蛋白遺伝子に特異的変異をみとめず、孤発性Creutzfeldt-Jakob病(CJD)と診断した。発症2ヵ月後にCheyne-Stokes呼吸(CSR)が出現し、およそ5ヵ月間持続した後、ミオクロヌス、PSDの減少と共に消失した。CSRは、まれながらもCJDの呼吸器合併症として留意すべき症状である。

(臨床神経 2013;53:642-645)

Key words：クロイツフェルト・ヤコブ病, チェーンストークス呼吸, 無呼吸, ポリソムノグラフィー

はじめに

クロイツフェルト・ヤコブ病(以下CJD)は進行性認知症を主徴とするプリオン病のひとつであり、睡眠時無呼吸症候群などの呼吸障害をみとめることがある。われわれは、経過中に周期性呼吸を合併したCJDを経験し、まれな合併症と考えられたため報告する。

症 例

患者：77歳、女性

主訴：ふらつき、構音障害

既往歴：20歳代、僧帽弁狭窄症にて機械弁置換術施行。40歳代、子宮筋腫。60歳代、糖尿病でインスリン導入。

家族歴：特記事項なし。

海外渡航歴：東南アジア 時期不明。

現病歴：2010年10月初旬より浮動性めまい、構音障害、起立障害が出現した。11月下旬当科を受診し、見当識障害、小脳失調、相手や物を認識できないが視覚障害を否定する症状などをみとめ、12月上旬入院した。息切れ、倦怠感、呼吸異常の既往はない。

入院時現症：血圧114/66 mmHg、脈拍98回/分・整、体温36.5°C。一般身体所見では、睡眠時、意識レベル低下時に、およそ30秒おきに10秒程度の無呼吸をみとめ、数日後には、呼吸期と無呼吸期が各々約30～60秒で交代する周期性呼吸

をみとめた。機械弁置換による心雑音をみとめたが、浮腫や頸静脈怒張はなかった。神経学的所見は、意識はJCS1～3と変動し、高度の見当識障害をみとめ、脳神経では、瞳孔は正円同大で対光反射は正常であったが、光に対する羞明感や逃避反応を欠如し、病歴からも皮質盲と考えた。衝動性眼球運動、不明瞭言語、四肢腱反射減弱をみとめ、Babinski・Chaddock徴候は両側陽性、四肢筋力はMMT3～4で、四肢で左優位に測定障害、運動分解をみとめ、立位保持不能であった。起立性低血圧、膀胱直腸障害、髄膜刺激徴候はみとめなかった。

検査所見：入院時、肺炎合併によりWBC 13,180/ μ l、血清CRP 14.3 mg/dlと上昇し、BNPは216.3 pg/ml(正常18.3 pg/ml<)>)であったが、胸部X-Pで心拡大(臥位CTR 48%)、肺うっ血、胸水貯留はなかった。心電図は不完全右脚ブロックで、心エコーは、弁異常なくEF 32%で左室壁の運動不良を軽度にとめた。呼吸機能検査は意識障害により不能で、血液ガス所見(room air)は、pH 7.414、pCO₂ 42.2 mmHg、pO₂ 83.5 mmHg、HCO₃ 26.5 mmol/lで、動脈血酸素飽和度は96～98%であった。髄液検査は細胞数1/ μ l(単核球)、蛋白70 mg/dlで、NSE 121.7 ng/ml(正常値:8.6 ± 2.9 ng/ml)、14-3-3蛋白4,421.2 μ g/ml(カットオフ値:500 μ g/ml<)>)、総タウ蛋白10,860 pg/ml(カットオフ値:1,300 pg/ml<)>)と上昇していた。プリオン蛋白遺伝子検査は、コドン129 Met/Met、コドン219 Glu/Gluで特異的変異はなかった。頭部MRI拡散強調画像では、両側大脳皮質(後頭葉優位)、尾状核、被殻に高信号域をみとめ(Fig. 1)、脳波は、9 Hzの α 波にやや周期性、同期性のある δ

*Corresponding author: 山梨大学医学部神経内科学講座〔〒409-3898 山梨県中央市下河東1110〕

¹⁾ 山梨大学医学部神経内科学講座

(受付日：2012年10月14日)

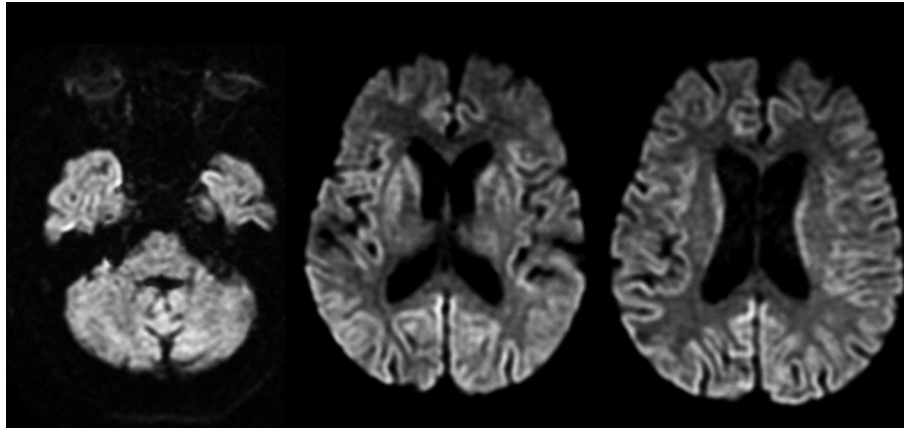


Fig. 1 Brain MRI.

On DWI (slice thickness/gap, 5/6.5 mm; TR/TE, 8,000/76.2 msec), abnormal high intensity areas are observed in the cerebral cortices, especially in the occipital lobes, putamen and caudate nucleus bilaterally. No abnormality is found in the brainstem.

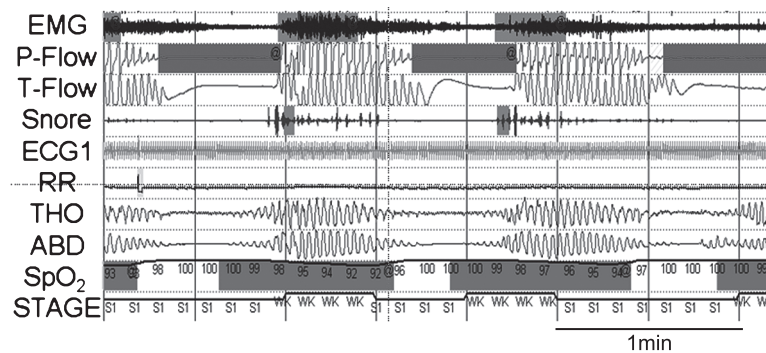


Fig. 2 Polysomnography.

Polysomnography (EMG, electromyography of mentalis muscle; P-Flow, waves observed with flow pressure sensor; T-Flow, waves observed with thermistor; ECG1, electrocardiogram lead I; R-R, R-R interval on ECG; THO, thoracic respiration; ABD, abdominal respiration; SpO₂, oxygen saturation; STAGE, sleep stage). Central sleep apnea; reduction of thoracic and abdominal respiration, followed by attenuated oxygen saturation is observed. Periodicity of apnea and hyperpnea is compatible with Cheyne-Stokes respiration.

波の混入を全脳にみとめた。

経過:入院3週目頃より全身性にミオクロームスが出現し、入院1ヵ月後の脳波に PSD をみとめ CJD と診断した。周期性呼吸は、意識障害の進行にともないほぼ終日みとめるようになった。入院82日目のポリソムノグラフィー (PSG) では、10時間記録のおよそ2/3で胸部、腹部の運動消失をともなう中枢性無呼吸を周期性にみとめ、Cheyne-Stokes呼吸(以下CSR)と考えた(Fig. 2)。入院5ヵ月後からCSRが減少して呼吸は正常化し、ほぼ同時期にミオクロームスとPSDも減少した。その後も周期性呼吸や無呼吸はみとめないまま、入院6ヵ月後に肺炎のため死亡した。死亡直前の胸部X-Pに心拡大はみとめていない。

考 察

CJDの呼吸障害として睡眠時無呼吸がよく知られ¹⁾²⁾、まれながら、心不全や脳幹梗塞の合併症として知られるCSR³⁾⁴⁾や、両側声帯外転麻痺⁵⁾の報告もある。本症例は、心不全症状を欠くものの心臓弁置換術後で左室機能低下所見をみとめており、CSRへの関与が推測できるが、CSRはCJD発症後にみとめられ、意識障害の進行と共に増加したあと終末期には減少し、ミオクロームスやPSDとも相関していたことから、CJDが主たる要因と考えられる。

CSR発生機序として、心不全では、循環時間の延長、肺ダンピング効果の減弱、呼吸中枢の反応性亢進などが考えら

れている⁶⁾。一方中枢性として、片山は、間脳後部ないし中脳網様体付近に存在が推定される脳幹発振中枢への直接障害および前脳抑制系からの同中枢の解放が重なっておきとしている⁷⁾。また、CSRの呼吸リズム生成に、脳幹の複数のgeneratorと橋や延髄を中心とした広範なネットワークの関与も推定されている⁸⁾。したがってCJDでは、PSDやミオクロヌスが広範な大脳皮質障害による下位への抑制減弱によるとされているのと同様、CSRについても、前脳抑制系障害による脳幹機能の賦活が関与していると考えられる。

CSRを合併したCJDはこれまで2報告³⁾⁴⁾のみで、1例⁴⁾は、CJD発症当初より睡眠時無呼吸をみとめ、7ヵ月目のPSGでCSRを確認した慢性閉塞性肺疾患合併例であり、本症例と同様基礎疾患にCJDを合併しCSRが顕性化したとも考えられ、CSRの中枢機序を考察するうえでも有意義な症例と考えられた。いずれの剖検所見も、通常の大脳皮質病変に加え、脳幹では海綿状変化、神経細胞脱落を欠くがプリオン蛋白陽性であるという過去の報告⁹⁾¹⁰⁾と合致し、この脳幹所見をもってCSRの起源と考察しており、大脳皮質障害、脳幹障害両者のCSRへの関与を支持するものと思われる。

まとめ

CJDにCSRを合併した77歳女性例を報告した。CSRは大脳皮質、脳幹をふくむ広範な障害が関与しているものと考えられ、まれな合併症であるが診断上留意すべきである。

謝辞：プリオン遺伝子検査を実施していただいた、東北大学プリオン蛋白研究部門、北本哲之先生、堂浦克美先生、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感染分子解析学分野、佐藤克也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) Goto K, Umezaki H, Suetsugu M. Electroencephalographic and clinicopathological studies on Creutzfeldt-Jakob syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976;39:931-940.
- 2) 小野田嶺雄, 古池保雄, 日比野隆一ら. Creutzfeldt-Jakob 病および亜急性硬化性全脳炎にみられた睡眠時無呼吸—Periodic synchronous discharge との関連について. *臨床神経* 1978;18:601-607.
- 3) 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. *Neuropathol* 2006; 26:550-556.
- 4) Gascon-Bavarri J, Campdelacreu J, Monasterio C, et al. Central apnea in a sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease with brainstem involvement. *Acta Neurol Belg* 2010;110:113-115.
- 5) 岩田真一, 中村昭範, 中村尚人ら. 両側声帯外転麻痺を来した Creutzfeldt-Jakob 病の 2 例. *臨床神経* 1988;28:333-337.
- 6) Geraldo LF, Pedro RG, Adelaide C, et al. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clinics* 2005;60:333-344.
- 7) 片山宗一. Cheyne-Stokes 呼吸と中枢性睡眠時無呼吸. *Clin Neurosci* 2007;25:438-440.
- 8) Feldman JL, Del Negro CA. Looking for inspiration: new perspectives on respiratory rhythm. *Nature Reviews. Neuroscience* 2006;7:232-242.
- 9) Iwasaki Y, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Neuropathologic characteristics of brainstem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 2005;109:557-566.
- 10) Shintaku M, Yutani C, Doh-ura K. Brainstem lesions in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A histopathological and immunohistochemical study. *Neuropathol* 2006;26:43-49.

Abstract**Cheyne-Stokes respiration appeared in an early stage of the disease
in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease**

Kishin Koh, M.D.¹⁾, Takamura Nagasaka, M.D., Ph.D.¹⁾, Fumikazu Kobayashi, M.D.¹⁾,
Nobuo Yamashiro, M.D.¹⁾, Kazumasa Shindo, M.D., Ph.D.¹⁾ and Yoshihisa Takiyama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Faculty of Medicine, University of Yamanashi

A 77-year-old female developed vertigo and dysarthria. Two months later, she was hospitalized with disorientation and ataxia. CSF showed increased levels of NSE, 14-3-3 protein and tau. EEG demonstrated periodic synchronous discharges (PSD). Brain MRI showed abnormal high intensity areas in the cerebral cortices, especially in the occipital lobes, putamen and caudate nucleus bilaterally, on DWI. Genetical analysis of prion protein revealed no specific mutation. She was diagnosed as having sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). Cheyne-Stokes respiration (CSR) had been observed since an early stage, and decreased 5 months later coincident with attenuation of myoclonus and PSD. We should also pay attention to CSR in the diagnosis of CJD, although the complication is rare.

(Clin Neurol 2013;53:642-645)

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, Cheyne-Stokes respiration, apnea, polysomnography
