

症例報告

緩徐な臨床経過後に急速進行性認知機能障害を呈し E200K 変異に コドン 219Lys 多型を伴った遺伝性 Creutzfeldt-Jakob disease の 1 例

高柳 美佳¹⁾ 鈴木 圭輔^{1)*} 中村 利生²⁾
平田 幸一¹⁾ 佐藤 克也³⁾ 北本 哲之⁴⁾

要旨：症例は 57 歳男性。4 年前より緩徐進行性の遂行機能障害と言語症状があり前頭側頭型認知症にて外来加療中であった。その後 4 か月間で急速な認知機能障害と歩行障害を呈した。頭部 MRI 拡散強調像で両側大脳皮質と右尾状核に異常高信号域を認め、髄液 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白が陽性であった。脳波上周期性同期性放電はなかった。プリオン蛋白遺伝子検査では、E200K 変異に加えて、対立遺伝子上にコドン 219Lys 多型が存在し、遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) と診断した。本症例の臨床経過は今までの典型的な E200K 遺伝性 CJD とは異なり、219Lys 多型の稀な合併が影響した可能性が示唆された。

(臨床神経 2018;58:682-687)

Key words：クロイツフェルト・ヤコブ病, プリオン蛋白遺伝子変異, 緩徐進行性, 前頭側頭型認知症

はじめに

プリオン病は異常プリオン蛋白の脳内蓄積による神経細胞変性により急速進行性認知症を来す稀な致死性疾患であり、孤発性、遺伝性、獲得性に分類される。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) がヒトプリオン病の約 85% を占め、最も一般的である¹⁾。10~15% を占める遺伝性プリオン病はプリオン蛋白遺伝子変異に起因して発症し、臨床的特徴と病理学的所見を基に、Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 型、遺伝性 CJD 型、致死性家族性不眠症、その他に分類され、プリオン蛋白遺伝子変異の種類によりさまざまな表現型を呈する。遺伝性プリオン病の中で、欧米では E200K 変異が最も多いが、日本では E200K 変異は 4 番目に多く (約 14%)、その家族歴は 37.5% に認められる²⁾。平均発症年齢は 60 歳で、古典的な CJD に類似した臨床症状を呈すると報告されている^{2)~4)}。今回、我々は E200K の対立遺伝子上にコドン 219Lys 多型を伴い、一般的な E200K 変異 CJD とは異なる臨床経過を呈した遺伝性 CJD を経験したため、文献的考察を含めて報告する。

症 例

症例：57 歳男性

主訴：認知機能障害の進行と歩行困難

既往歴：51 歳から両側 2,000 Hz dip 感音性難聴で補聴器着用。53 歳から睡眠時無呼吸症候群。

家族歴：類症なし。出身地：静岡県。

嗜好：飲酒なし。喫煙なし。仕事：小学校教師。

現病歴：2013 年 10 月頃より、シャツのボタンがはめづらく、右手で包丁が上手く使えなくなった。同時期より話しづらさがあり、前傾姿勢になった。2014 年 3 月には仕事のスケジュールを作成できなくなり、漢字を思い出せないことが増えた。同年 8 月中旬に当科初診となった。初診時の認知機能は改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 26/30 点、Mini-Mental State Examination (MMSE) 26/30 点、Frontal Assessment Battery (FAB) 14 点であった。口とがらし反射と手掌頤反射が両側陽性であり、右優位に肢節運動失行を認めた。失語は明らかではないが言語表出は非流暢、喚語困難があり失構音を呈していた。誘発にて頸部と四肢に筋強剛を認めた。頭部 MRI では軽度のびまん性脳萎縮を認めたが、拡散強調画像に有意な高信号変化は認めなかった (Fig. 1)。脳血流シンチグラフィ検査にて両側前頭葉の血流低下を認めた (Fig. 2)。

*Corresponding author: 獨協医科大学内科学 (神経) [〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880]

¹⁾ 獨協医科大学内科学 (神経)

²⁾ リハビリテーション天草病院脳神経内科

³⁾ 長崎大学歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野 (神経内科学)

⁴⁾ 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

(Received July 15, 2018; Accepted August 27, 2018; Published online in J-STAGE on October 27, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001206

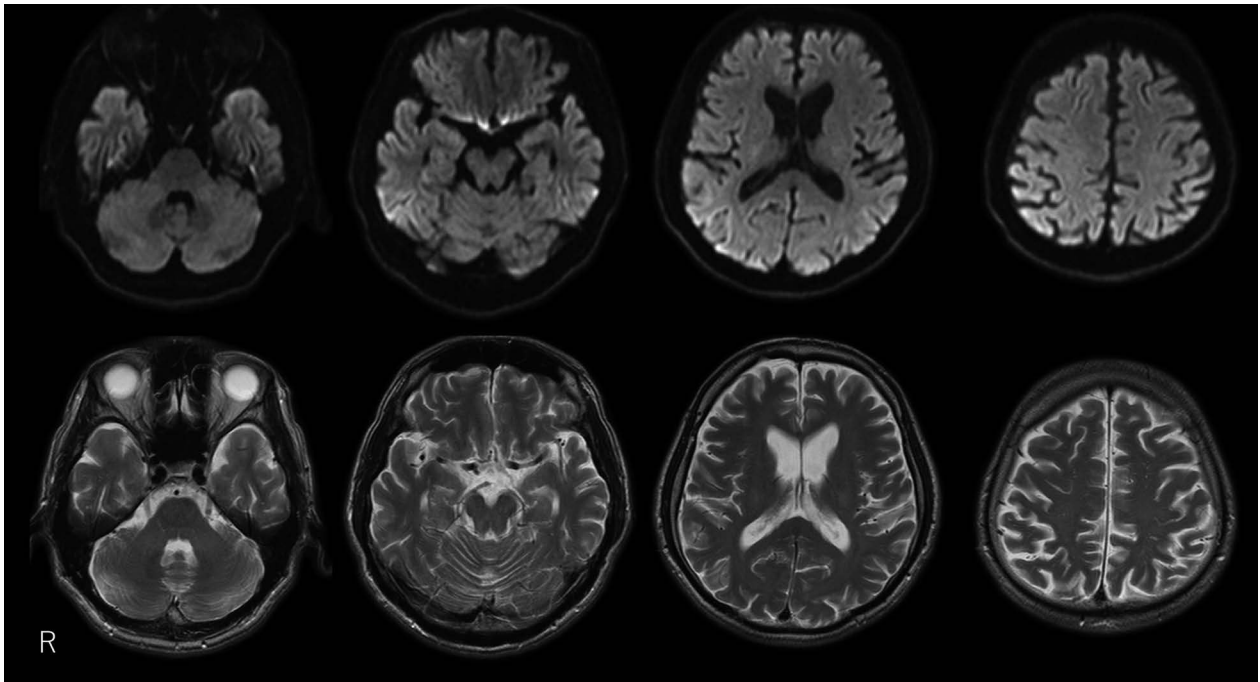


Fig. 1 Brain MRI of the patient at 53 years of age (at the time of initial admission).

DWI showing no significant high signal intensities (upper panel). T₂-weighted images showing mild diffuse brain atrophy (lower panel).

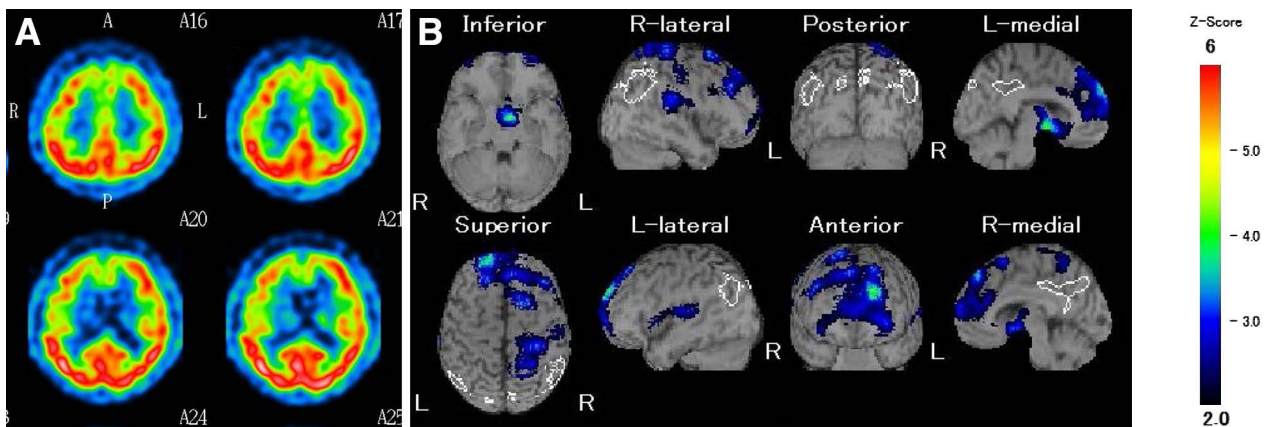


Fig. 2 ^{99m}Tc-ECD single photon emission computed tomography findings from the initial admission.

Mild hypoperfusion is observed in the bilateral-frontal and right-temporal cortices (A). Easy Z-score imaging system analysis shows hypoperfusion in the bilateral frontal, right temporal and left parietal cortices (B).

前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia; FTD) の診断で外来にて通院加療となった。2015年3月に仕事に支障を来すようになり退職した。その後の認知機能障害に関しては、2015年8月：HDS-R 25/30点、MMSE 22/30点。2016年10月：HDS-R 20/30点、MMSE 21/30点と緩徐に進行した。診察時礼節は保たれていた。著しい性格変化はなかったが、決まった時刻に同じルートで散歩するという習慣を守っており、趣味の野鳥観察に遅くまで没頭することがあった。不眠症状や日中の眠気などの訴えはなかった。2017年3月頃から

感冒を契機に認知機能障害が急速に進行した。3月下旬にはHDS-R 11/30点、MMSE 16/30点となり自発語の有意な減少がみられた。7月中旬頃から自立歩行困難となり、車椅子を要するようになった。7月下旬から発熱を認め、食事の自己摂取困難となったため当院当科へ入院精査となった。

入院時現症：身長 175.5 cm、体重 56.0 kg、BMI 18.8 kg/m²、体温 36.6°C、血圧 127/68 mmHg で左右差なし。脈拍 74/分・整。一般身体所見：頸部リンパ節腫脹なく、胸腹部に異常はなかった。神経学的所見：HDS-R 3/30点、口とがらし反射陽

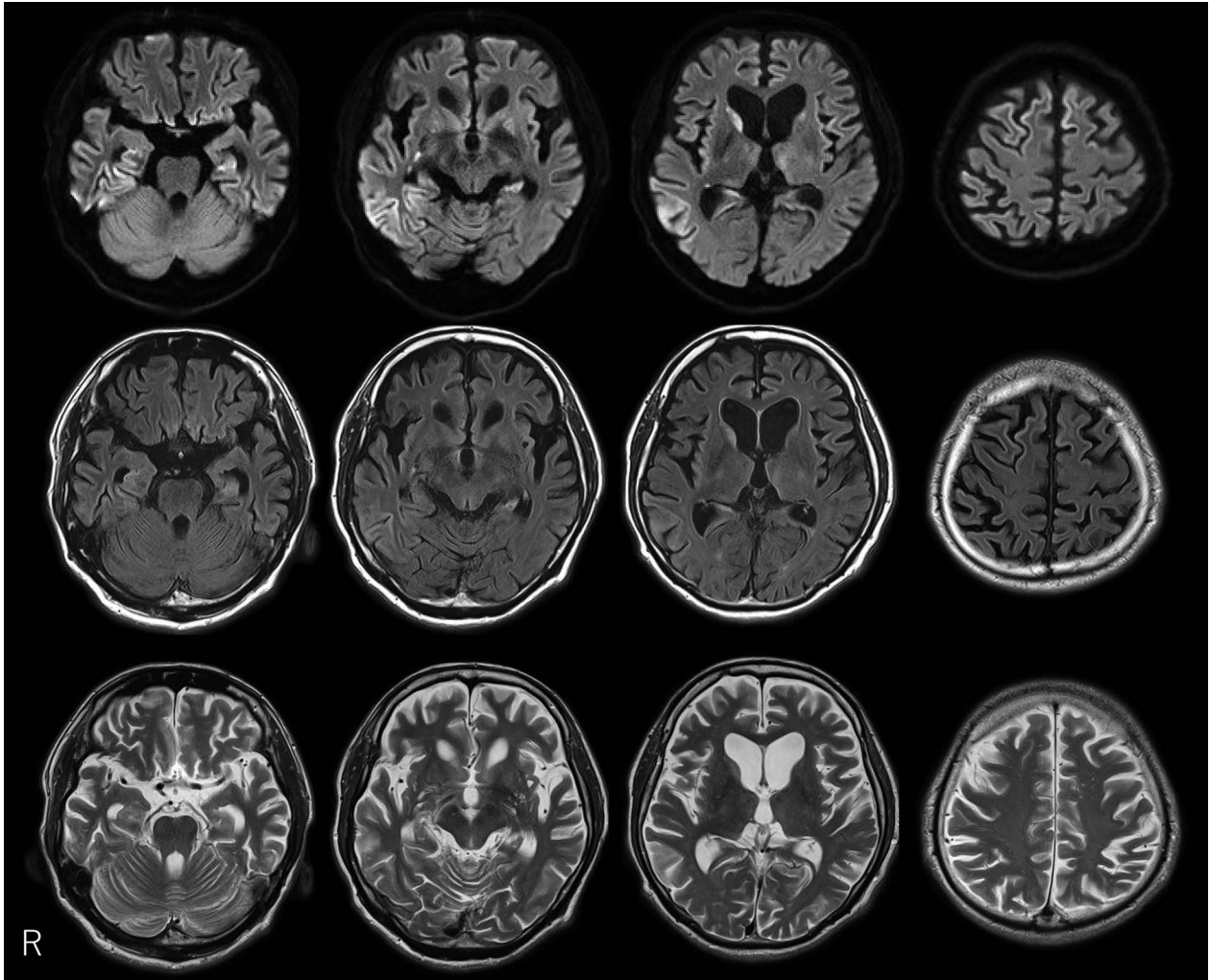


Fig. 3 Brain MRI of the patient at 57 years of age (from the second admission).

DWI showing high signal intensities in the right caudate nucleus and bilateral frontotemporal cortices (upper panel), with corresponding mild increased signals in the fluid-attenuated inversion recovery images (middle panel). Diffuse brain atrophy and dilatation of the anterior horns of the lateral ventricles are observed in the T₂-weighted images (lower panel).

性、驚愕反応を認めた。四肢頸部に固縮と両側上肢に姿勢時振戦を認めた。四肢腱反射は亢進、両側足間代を認め、Babinski 徴候は両側陽性であった。ミオクロームスは認めなかった。血液検査では、軽度炎症反応が上昇している以外に異常はなかった。髄液検査では、細胞数 1/μl、蛋白 30 mg/dl と上昇なく、神経特異エノラーゼ (neuron specific enolase; NSE) は 25.1 ng/ml (正常値 ≤ 16.3 ng/ml) と上昇していた。脳波は低電位であるが周期性同期性放電は認めなかった。頭部 MRI では拡散強調画像で両側前頭、側頭、頭頂葉皮質と右尾状核頭部に異常高信号域を認めた (Fig. 3)。髄液検査で 14-3-3 蛋白および総タウ蛋白の上昇がみられ、異常型 PrP 高感度増幅法 (Real-time QUIC 法) は陽性であった。患者 DNA から増幅したプリオン蛋白遺伝子領域をクローニングし、シークエンスを行った結果、コドン 129:Met/Met、コドン 219:Glu/Lys、コドン 200:Glu/Lys であった。E200K 変異に加えて、対立遺

伝子上にコドン 219Lys 多型が存在していた。以上より家族歴は明らかではないが遺伝性 CJD と診断した。認知機能障害は入院後も更に進行した。入院 3 週間目には嚥下障害が増悪し、食事の経口摂取が不可能となったため経鼻胃管から経管栄養を導入した。四肢の固縮は高度となり、自発語はほぼ消失した。9 月中旬には無動性無言状態となり他院へ転院となった。その後 12 月下旬頃から肺炎を繰り返し、2018 年 3 月に死亡した (全経過約 4 年 5 か月)。

考 察

我々は FTD 様の症状で発症し、発症 4 年目に 4 か月間で急速に進行する認知機能低下と MRI 拡散強調画像における皮質や基底核の高信号を呈した 57 歳男性例を経験した。家族歴はなかったがプリオン蛋白遺伝子検査により E200K 変異に

加え、対立遺伝子上にコドン 219Lys 多型を認め、遺伝性 CJD と診断した。本邦における遺伝性 CJD の遺伝形式の浸透率は低く、最も多い V180I 変異では家族内発症が確認された例は 2 家系のみである。次に多い M232R 変異ではいまだに家族内発症例は本邦では報告されていない。E200K 変異の日本のサーベイランス結果では 37.5% に家族歴が認められた²⁾。そのため家族歴がない CJD を見た場合でも遺伝性 CJD の可能性を念頭に置き、プリオン蛋白遺伝子検索が重要である。

本症例では 2014 年の初診時の頭部 MRI 拡散強調画像では異常所見は明らかではなかった。孤発性 CJD では拡散強調画像の高信号変化が発症早期に特異度が高い所見として報告されている⁵⁾。拡散強調画像の高信号変化が CJD の臨床症状の発症に 2 年半先行した孤発性 CJD の症例も報告されている⁶⁾。しかし、MRI の孤発性 CJD 診断における感度は 91~96% であり^{7,8)}、発症早期の MRI 画像が正常な孤発性 CJD 症例も存在する。そのため頭部 MRI に CJD 関連の変化がなくとも急速進行性認知症を来す鑑別として CJD は否定できない。また本症例では脳波にて周期性同期性放電は発症 4 年目の再入院時にもみられなかった。孤発性 CJD の診断において、脳波上周期性同期性放電は probable CJD の診断に寄与する特徴的な所見であるが⁹⁾、その出現頻度は孤発性 CJD の約 2/3 程度で症状進行期に出現するため経時的な脳波検査が必要である⁸⁾。一方、遺伝性 CJD では、周期性同期性放電の出現頻度や拡散強調画像の高信号変化の認められる部位と頻度が孤発性 CJD とは異なる。本邦に多い V180I 変異では、周期性同期性放電の出現頻度は約 12% と低く、拡散強調画像の高信号変化は後頭葉内側、小脳、脳幹を除く大脳皮質広範囲にリボン状に認められる¹⁰⁾。E200K 変異では髄液の 14-3-3 蛋白は 57~100%、総タウ蛋白は 80~100% で陽性、42~85% において脳波異常が、84~88% の症例で MRI 異常が認められる⁴⁾。E200K 変異保因者の頭部 MRI を CJD 発症前から発症まで縦断的に検討した研究では CJD 発症前には特徴的な変化はみられなかったが¹¹⁾、E200K 変異 CJD の MRI 異常の分布は孤発性 CJD と同様であると報告されている¹²⁾。遺伝性 CJD においても、一部に発症早期の MRI 拡散強調画像が本例の様に正常な例があり、臨床症状が変化した場合 CJD を鑑別に含めて MRI を再検する必要がある。

次に本例は全経過が約 4 年 5 か月と E200K 遺伝性 CJD としては長い経過をたどったことが特徴的であった。孤発性 CJD 300 例の検討では古典型である MM1 及び MV1 型が全体の 70% を占め、平均発症年齢は 62~65 歳、全経過は 3.9 か月と短く、急速進行性認知症、ミオクローヌスを呈する¹³⁾。しかし孤発性 CJD の MM2 皮質型では視覚症状や小脳症状はなく認知症が主症状となり経過が長いことが知られている。本邦からの MM2 皮質型 8 例の検討では発症年齢は 30 から 71 歳、全経過は 14~73 か月 (6 年) と長く、初期診断は CJD 以外に進行性核上性麻痺、脊髄小脳変性症、アルツハイマー病が含まれていた¹⁴⁾。MM2 皮質型では周期性同期性放電は 20% に、髄液中 14-3-3 蛋白は 60% に、MRI では皮質の異常信号が 50% にみられ、ミオクローヌスは 63% に出現した。他に VV1 型が比較的長い経過を呈する²⁾。他方、遺伝性 CJD で

は V180I 変異 CJD は平均罹病期間は 25 か月と経過が長い⁴⁾。清水ら¹⁵⁾は V180I 変異 CJD で罹病期間が 10 年に達した症例を報告している。

本例が呈した E200K 変異は世界的には遺伝性 CJD のなかで最も多い変異である⁴⁾。一般的には臨床症状は急速進行性の認知機能低下、小脳失調、感覚障害などを呈し、発症年齢は平均 60 歳で、経過は 1 か月~長い場合 18 か月であり孤発性 CJD の古典型に類似する^{2,4)}。聴覚性失認、下肢単麻痺、脳卒中様症状、仮性球麻痺、末梢性顔面神経麻痺、他人の手徴候で発症した E200K 変異例も報告されている¹⁶⁾。さらに E200K 変異例では紡錘波減少、REM 睡眠減少、深睡眠減少、睡眠時呼吸障害、周期性下肢運動などの睡眠異常を来すという報告もあるが、本例では不眠の訴えはなく睡眠ポリグラフ検査は施行しなかった¹⁷⁾。Takada ら⁴⁾のカリフォルニア大学からの報告 34 例中には 18 か月以上の生存例が 4 例含まれていたが、E200K に 219Lys 多型を伴った本症例はそれらに比較しても全経過が約 4 年 5 か月と非常に長く、通常の E200K 変異の遺伝性 CJD と経過が異なる。E200K-129V 多型では E200K-129M 多型に比べて全経過が軽度長いことが報告されている¹⁸⁾が本例は 129M 型であった。そのため本例では 219Lys 多型と臨床像との関連が考えられた。

Seno ら¹⁹⁾の報告では 1 例のみ E200K 変異に 219Lys 多型を伴った遺伝性 CJD 症例が報告されており、本症例と同様の遺伝子変異と考えられた。症例は 44 歳女性で、認知機能低下を主訴に病院を受診し、血液検査や頭部 MRI では異常所見を認めなかったが、脳波で周期性同期性放電を認めたため CJD が疑われた。その後、健忘性失語、失行、不眠、ミオクローヌスを認め、全経過 20 カ月で死亡した。14-3-3 蛋白や総タウ蛋白に関しては記載がなく詳細は不明である。典型的な E200K 変異のある遺伝性 CJD と比べて、E200K 変異の 219Lys 多型を伴った場合、比較的若年発症で全経過が長いことがわかる (Table 1)。

一方 219Lys 多型から遺伝性プリオン病を見ると、この多型を伴った GSS が 2 例報告されている。P102L の対立遺伝子上に 219Lys 多型が存在する GSS では、認知症を呈さず緩徐進行性の小脳失調のみを呈する場合や、小脳失調がなく認知症のみを呈する場合がある。このことより、正常多型である 219Lys 多型がプリオン関連疾患の臨床症状の発現に影響を及ぼすことが示唆された^{20,21)}。P102L の対立遺伝子上に 219Lys 多型のある GSS 患者の剖検所見にはコンゴレッド染色のプリオン蛋白プラークがなく、P102L 変異を有する古典的 GSS の病理所見とは異なったことから、219Lys 多型の存在が GSS の病理所見に関与しているのではと推測している²¹⁾。

以上より、本症例では E200K 変異に加えてコドン 219Lys 多型が対立遺伝子上に存在したことが、比較的若年発症、長い罹病期間、発症早期の拡散強調画像で異常がめだたない、末期でも周期性同期性放電がないなどの臨床特徴に寄与した可能性が考えられた。E200K 変異に 219Lys 多型が存在すると、一般的な E200K とは異なる臨床像を呈する可能性があり、今後更なる症例の集積が必要である。

Table 1 Comparisons of characteristics between cases with typical E200K mutation and cases with E200K mutation with E219K polymorphism.

| | Typical E200K mutation cases ⁴⁾ | E200K mutation with E219K polymorphism | |
|--------------------------|---|---|---|
| | | Case 4 ¹⁹⁾ | Present case |
| Onset age (years) | Mean 60 (range 33–84) | 44 | 53 |
| Clinical course (months) | 1–18 | 20 | 53 |
| Initial symptoms | Cognitive impairment, cerebellar ataxia, sensory disturbances | Cognitive impairment | Executive dysfunction, anarthria, rigidity |
| Clinical symptoms | | Amnesic aphasia, apraxia, insomnia, myoclonus | Cognitive impairment, startle response, postural tremor, hyperreflexia, pathological reflex |
| CSF 14-3-3 protein | 85–100% | NA | Positive at follow-up |
| CSF total tau protein | 80–100% | NA | Positive at follow-up |
| PSWC on EEG | 42–85% | Positive | Negative |
| Brain MRI | 50–88% | Atrophy only | Atrophy at initial examination and DWI abnormalities at follow-up |

CSF = cerebrospinal fluid; PSWC = periodic sharp wave complexes; EEG = electroencephalogram; NA = not available.

謝辞: 本論文作成にあたり貴重なご助言をいただきました吉田寛子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、団体はいずれも有りません。

文 献

- Mackenzie G, Will R. Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments. *F1000Res* 2017;6:2053.
- 見矢野繁, 岸田日帯, 田中章景. 遺伝性 (家族性) プリオン病の臨床病型と診断. *神経内科* 2016;84:224-230.
- 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.
- Takada LT, Kim MO, Cleveland RW, et al. Genetic prion disease: Experience of a rapidly progressive dementia center in the United States and a review of the literature. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2017;174:36-69.
- Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
- Suzuki K, Kawasaki A, Nagashima T, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities antedate the onset of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2016;87:843-845.
- Carswell C, Thompson A, Lukic A, et al. MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 2012;12:153.
- Geschwind MD. Prion diseases. *Continuum (Minneapolis)* 2015;21:1612-1638.
- Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2006;117:935-951.
- 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.
- Cohen OS, Chapman J, Korczyn AD, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with the E200K mutation: longitudinal neuroimaging from asymptomatic to symptomatic CJD. *J Neurol* 2015;262:604-613.
- Breithaupt M, Romero C, Kallenberg K, et al. Magnetic resonance imaging in E200K and V210I mutations of the prion protein gene. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27:87-90.
- Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999;46:224-233.
- Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-648.
- 清水 洋, 志賀裕正, 松本有史ら. 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. *臨床神経* 2013;53:235-238.
- Cohen OS, Kimiagar I, Korczyn AD, et al. Unusual presentations in patients with E200K familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Neurol* 2016;23:871-877.
- 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.
- Kim MO, Cali I, Oehler A, et al. Genetic CJD with a novel E200G mutation in the prion protein gene and comparison with E200K mutation cases. *Acta Neuropathol Commun* 2013;1:80.
- Seno H, Tashiro H, Ishino H, et al. New haplotype of familial Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 200 mutation and a codon 219 polymorphism of the prion protein gene in a Japanese family. *Acta Neuropathol* 2000;99:125-130.
- Furukawa H, Kitamoto T, Tanaka Y, et al. New variant prion protein in a Japanese family with Gerstmann-Straussler syndrome. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;30:385-388.
- Tanaka Y, Minematsu K, Moriyasu H, et al. A Japanese family with a variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:454-457.

Abstract**Genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a glutamate-to-lysine substitution at codon 219 (E219K) in the presence of the E200K mutation presenting with rapid progressive dementia following slowly progressive clinical course**

Mika Takayanagi, M.D.¹⁾, Keisuke Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾, Toshiki Nakamura, M.D., Ph.D.²⁾, Koichi Hirata, M.D., Ph.D.¹⁾, Katsuya Satoh, M.D., Ph.D.³⁾ and Tetsuyuki Kitamoto, M.D., Ph.D.⁴⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University

²⁾Department of Neurology, Rehabilitation Amakusa Hospital

³⁾Department of Locomotive Rehabilitation Sciences, Nagasaki University Graduate School of Medicine

⁴⁾Division of CJD Science and Technology, Department of Prion Research, Center for Translational and Advanced Animal Research on Human Diseases, Tohoku University School of Medicine

A 57-year-old man developed rapidly progressive dementia and a gait disturbance over 4 months. The patient had a slowly progressive executive dysfunction and speech problems for 4 years and was previously monitored in our outpatient clinic following a diagnosis of frontotemporal dementia. Diffusion-weighted MRI revealed high signal intensities in the right caudate nucleus and the bilateral cortices. Cerebrospinal fluid analysis showed increased levels of the 14-3-3 and total tau proteins. Periodic synchronous discharge was not evident on an electroencephalogram. Prion protein gene analysis identified a glutamate-to-lysine substitution at codon 219 (E219K) in the presence of the E200K mutation, leading to a genetic diagnosis of genetic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). The E219K polymorphism found on the allele of the E200K mutation may have influenced the characteristic clinical course of our patient that differed from that of typical E200K genetic CJD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:682-687)

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, prion protein gene mutation, slowly progressive, frontotemporal dementia
