

症例報告

病初期に非けいれん性てんかん重積状態を呈した Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

金星 匡人^{1)*} 田村 優¹⁾ 吉田 弘樹¹⁾
松成 亮太¹⁾ 十川 純平¹⁾ 井内 盛遠¹⁾

要旨：症例は 64 歳女性。四肢のけいれん発作を繰り返した 1 週間後に搬送された。意識は昏睡状態で、けいれんはなかった。ジアゼパム静注で覚醒状態は改善したが、興奮状態が継続した。頭部 MRI で右大脳皮質に拡散強調像で高信号を認め、脳波で右優位に周期性放電を認めた。非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus, 以下 NCSE と略記) として治療した。経過中に無動性無言状態とミオクローヌスを認め、脳波で周期性同期性放電に変化したため、Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease, 以下 CJD と略記) と診断した。CJD は稀ではあるがてんかん発作を起こす。難治性 NCSE は CJD の可能性に留意して精査する必要がある。(臨床神経 2022;62:357-362)

Key words：Creutzfeldt-Jakob 病, てんかん発作, 非けいれん性てんかん重積状態, 周期性同期性放電, SPECT

はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease, 以下 CJD と略記) を代表とするプリオン病は、中枢神経内に異常プリオン蛋白が蓄積することにより、神経変性をおこす致死性疾患である。プリオン病で最も多数を占める弧発性 CJD は、亜急性進行性の認知症、ミオクローヌス、視覚障害、錐体路症状、錐体外路症状、小脳症状などの神経徴候を認めることが典型的である¹⁾²⁾。しかし、稀ではあるがてんかん発作を病初期に起こす弧発性 CJD が報告されており、プリオン病とてんかん発作の関連が最近注目されている³⁾⁴⁾。そのなかで、非けいれん性てんかん重積状態 (nonconvulsive status epilepticus, 以下 NCSE と略記) は、臨床症状および検査所見が弧発性 CJD の臨床像と共通するため、病初期に鑑別が困難となる場合がある。今回、けいれん発作を繰り返した後に意識障害を認め、NCSE を呈した弧発性 CJD の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：64 歳、女性

主訴：呼吸苦、興奮状態

既往歴：けいれんの既往なし。うつ病、パニック障害で 63

歳よりパロキセチン 50 mg、ミルタザピン 45 mg、プロナンセリン 12 mg を内服していた。高血圧症、脂質異常症で内服治療をしていた。糖尿病は、メトホルミン 500 mg でコントロール良好であった。輸血歴および手術歴はなかった。

家族歴：類症およびてんかん患者なし。

生活歴：喫煙なし。飲酒なし。海外渡航歴なし。

現病歴：X 年 11 月頃より、覚醒中に呼びかけても聞こえていないことがあったため、耳鼻咽喉科を受診したが明らかな異常はなく、心因性難聴と判断されていた。同年 12 月初旬、四肢を強直させる発作が頻回に出現して、歩行困難および経口摂取困難となった。その約 1 週間後、呼吸苦の訴えの後に興奮状態となったため、当院へ救急搬送された。

入院時現症：身長 166 cm、体重 74 kg、体温 37.7°C、血圧 102/81 mmHg、脈拍 89 回/分、整、呼吸数 16 回/分、SpO₂ 96% (room air)。来院直後、意識は Glasgow Coma Scale (GCS) 6 点 (E1V1M4) であったが、30 分で GCS 11 点 (E3V4M4) まで改善した。指示理解は不良で、発語は混乱した単純な言語のみであった。脳神経系に明らかな異常はなかった。四肢の粗大運動は保たれており、けいれんや不随意運動はなかった。深部腱反射は正常で、病的反射は陰性であった。項部硬直はなかった。

検査所見：血液検査で、血算、生化学、凝固、アンモニアに異常はなかった。抗核抗体 discrete speckled type は 640 倍

*Corresponding author: 国立病院機構京都医療センター脳神経内科 [〒 612-0861 京都府京都市伏見区深草向畑町 1-1]

¹⁾ 国立病院機構京都医療センター脳神経内科

(Received August 9, 2021; Accepted January 7, 2022; Published online in J-STAGE on April 26, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001680

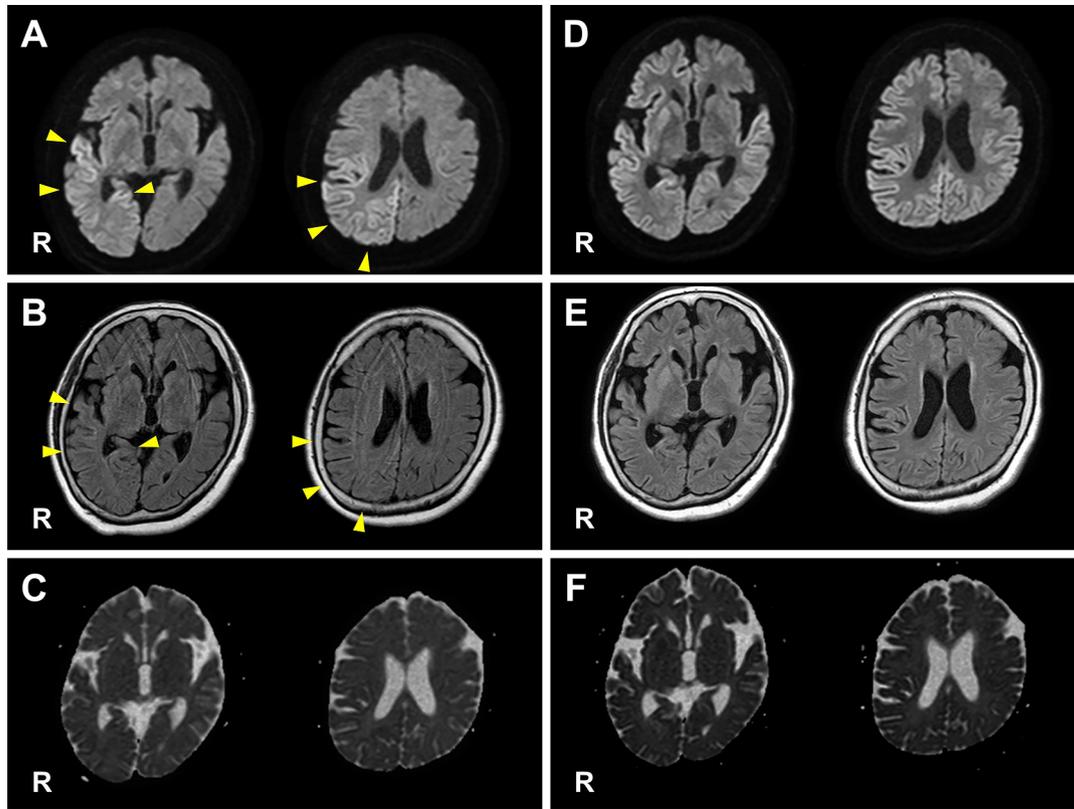


Fig. 1 Brain MRI.

(A) Axial diffusion-weighted images and (B) axial FLAIR images on admission showed high-intensity lesions in the cerebral cortices of the right temporal, occipital, and parietal regions (arrowheads). They were reflected as hypointensity lesions on the ADC maps (C). (D) Diffusion-weighted images and (E) FLAIR images revealed bilateral hyperintensity in the hemispheric cortices and basal ganglia, indicated as hypointensity on the ADC maps (F), 1 month after admission. FLAIR, fluid-attenuated inversion recovery; ADC, apparent diffusion coefficient.

で、抗セントロメア抗体が 135 U/ml と高値を示したが、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体、抗サイログロブリン抗体、抗グルタミン酸デカルボキシラーゼ抗体および傍腫瘍性神経症候群関連抗体は陰性であった。血清 HIV 抗体は陰性だった。胸腹部単純 CT で腫瘍性病変はなかった。髄液検査で、細胞数 $2/\text{mm}^3$ 、蛋白 30 mg/dl、髄液 neuron specific enolase 11 ng/ml と正常範囲内であった。単純ヘルペスと帯状疱疹の髄液ウイルス抗体価の上昇はなく、抗 N-methyl-D-aspartate 受容体抗体は陰性であった。髄液培養は陰性だった。頭部 MRI で、拡散強調像および fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 像で右側頭葉、後頭葉、頭頂葉の皮質に高信号域を認め、同部位の apparent diffusion coefficient (ADC) は低下していた (Fig. 1A~C)。 T_2 *強調画像および頭部 MRA で異常所見はなかった。

経過：てんかん発作による意識障害が疑われたため、来院後にジアゼパムを静注した。覚醒状態は改善したが、著明な興奮状態となったため、プロポフォールで鎮静して入院となった (第 1 病日)。NCSE の可能性を考えて、ホスフェニトインを初回 1,500 mg、維持 750 mg で投与した 3 日後にトラフ値 $17.2 \mu\text{g/ml}$ を確認した上でフェニトイン 200 mg に切り替え、

さらにラコサミド 100 mg などの抗てんかん薬を併用して開始したが、精神症状は改善なかった (Fig. 2)。第 10 病日に強直発作の再発を認め、ミダゾラム持続静注を開始した。脳波検査 (第 12 病日) では、両側前頭部に間欠的徐波と、右優位に頭頂部を中心とした周期的な鋭波を認め、一部は全般性の周期性放電であった。ミダゾラム静注後、周期性放電は消失したが意識障害は改善しなかった (Fig. 3A, B)。けいれん再発後に昏睡状態が継続したため、脳波所見より難治性 NCSE の可能性を考えて抗てんかん薬の漸増と追加を行ったが、意識障害および脳波所見の改善はなかった。自己免疫性脳炎の可能性が否定できないため、ステロイドハーフパルスをしたが、症状の改善はなかった。その後、アンピシリン/スルバクタム合剤で治療していた誤嚥性肺炎が重篤化したため、自己免疫性脳炎に対する追加治療は行わなかった。

誤嚥性肺炎の合併とミダゾラム持続静注による影響で、第 21 病日より呼吸不全となり、人工呼吸器管理を開始した。気管切開施行の上で、ミダゾラム投与を減量して人工呼吸器を離脱した。入院 1 ヶ月後より全身性のミオクローヌスが出現して、ミダゾラム投与終了後も無動性無言状態が継続した。頭部 MRI 再検 (第 33 病日) で、両側大脳皮質および基底核

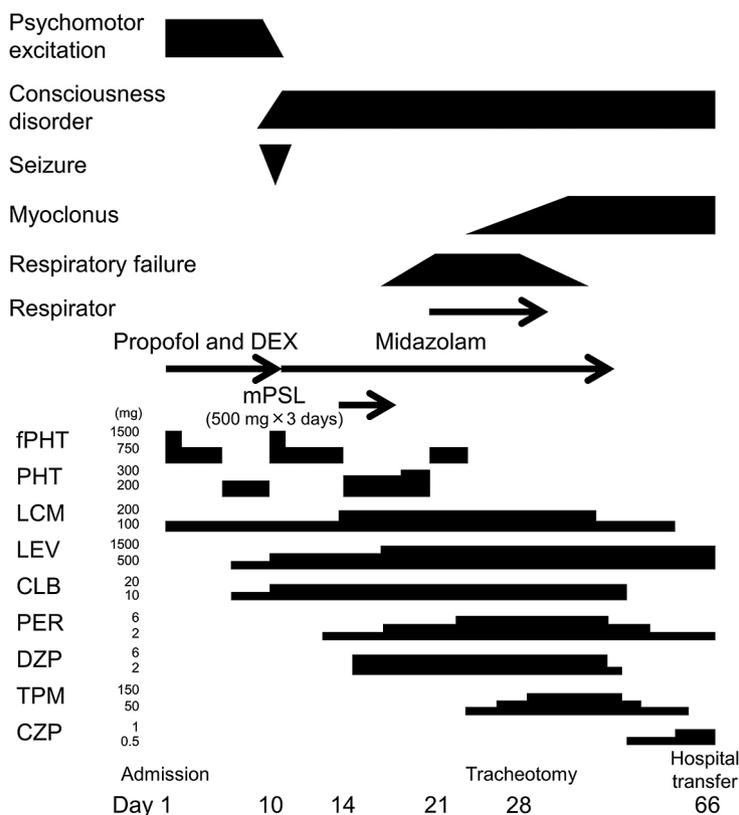


Fig. 2 Clinical course.

The patient developed severe psychomotor excitation after admission, while sedation with propofol and DEX and antiepileptic treatment failed to fully control the psychiatric symptoms. On day 10, she presented with a convulsive seizure, which followed a prolonged disorder of consciousness. Antiepileptic drug combination therapy did not improve her consciousness. mPSL, methylprednisolone; fPHT, fosphenytoin; PHT, phenytoin; LCM, lacosamide; LEV, levetiracetam; CLB, clobazam; PER, perampanel; DZP, diazepam; TPM, topiramate; CZP, clonazepam; DEX, dexmedetomidine.

に ADC の低下を伴う拡散強調像および FLAIR 像で高信号域が出現していた (Fig. 1D~F). 第 40 病日の脳血流 single-photon emission computed tomography (SPECT) で、右側頭葉と頭頂葉において血流が低下していた (Fig. 4). 第 47 病日の脳波再検では、周期性同期性放電を認めた (Fig. 3C). 髄液検査で、総タウ蛋白および 14-3-3 蛋白の上昇がみられ、異常型 PrP 高感度増幅 (real-time quaking-induced conversion, 以下 RT-QUIC と略記) 法で陽性であった. プリオン蛋白遺伝子検査で、コドン 129 は Met/Met, コドン 219 は Glu/Glu で変異はなかった. 臨床症状および検査所見から弧発性 CJD のほぼ確実例 (probable) と診断して、一部を除いて抗てんかん薬は漸減中止した. 第 66 病日、療養目的に転院となった. 保険未記載の検査は、協力機関の倫理委員会で承認された研究内容に基づいて、患者家族から同意を得て施行した.

考 察

本症例は、繰り返すけいれん発作に続いて意識変容および意識混濁を呈して、脳波で一側性周期性放電を認めたため、

病初期に NCSE の可能性が疑われた. NCSE は意識混濁、意識変容、高次脳機能障害、自律神経障害などの多彩な臨床症状がみられ、けいれん性てんかん重積から移行することがあり、脳波で一側性または両側性周期性放電を認める⁵⁾⁶⁾. 本症例の病初期における脳波で 1 Hz 程度の周期性放電がみられたが、アメリカ臨床神経生理学会基準で fluctuating であり、抗てんかん薬の静注投与で脳波所見のみ改善したことから、Salzburg EEG criteria において possible NCSE に相当する⁷⁾⁸⁾. 入院時は抗てんかん薬の投与に反応して意識障害が改善したため、NCSE が継続することによる中枢神経系の器質的障害を避けるため、てんかん重積状態として積極的に治療を行った. しかし、種々の抗てんかん薬によって意識障害の改善はなく、経過中に無動性無言状態およびミオクローヌスを認め、脳波で周期性放電が全般性となり、いわゆる周期性同期性放電に変化した. 最終的に、臨床経過と検査所見を総合的に判断して弧発性 CJD のほぼ確実例 (probable) と診断した¹⁾.

プリオン病は稀ではあるが様々な発作型のてんかん発作を起こすことが報告されており、特に焦点運動起始発作と NCSE を起こすことが多いとされている⁴⁾. NCSE との鑑別を要した

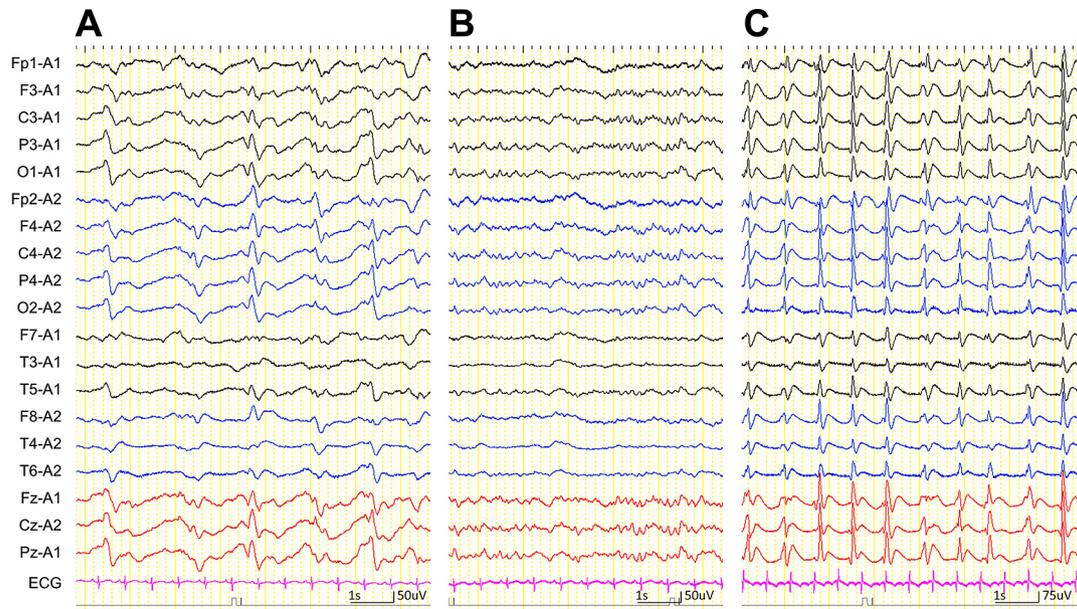
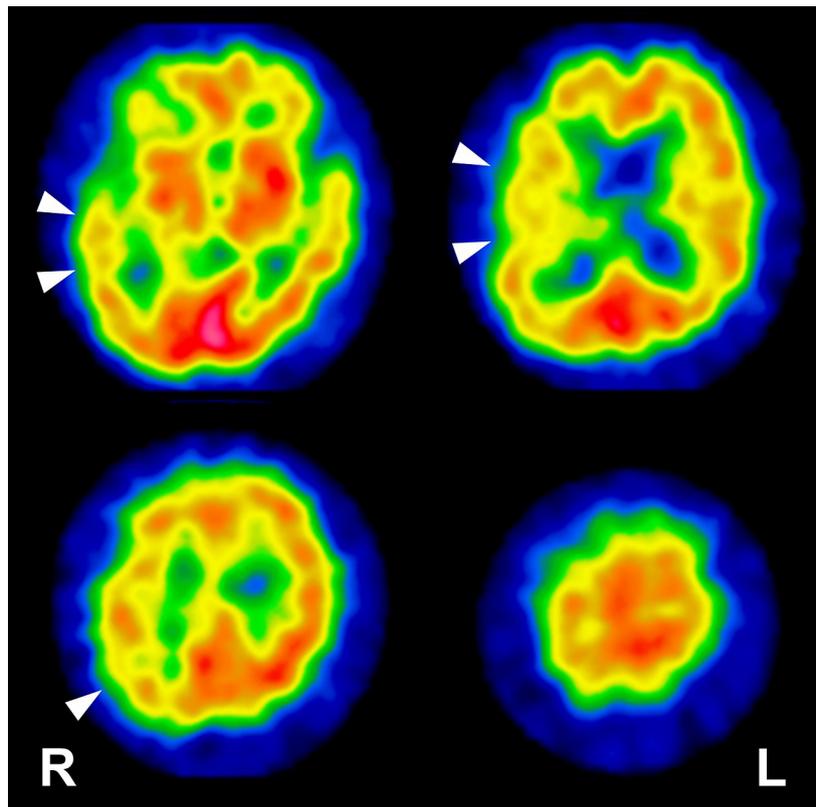


Fig. 3 EEG.

EEG findings 12 days after admission were shown (A, B). (A) EEG showed periodic sharp waves centered around the parietal regions with right-sided dominance. (B) Intravenous treatment with midazolam improved the epileptic discharges. (C) Follow-up EEG at 7 weeks following hospitalization disclosed periodic synchronous discharges. EEG, electroencephalography.

Fig. 4 ^{123}I -IMP SPECT.

SPECT findings 40 days after the admission demonstrated asymmetric hypoperfusion predominantly in the right temporal and parietal regions (arrowheads). SPECT, single-photon emission computed tomography.

弧発性 CJD 症例の既報告では、亜急性に進行する意識障害および意識変容で発症して NCSE と診断されることが多いが^{29)~22)}、本症例は繰り返すてんかん発作に続く意識変容が急性増悪したことが特徴であった。経過からは、自己免疫性脳炎や感染性脳炎などが鑑別となり、既往の糖尿病や服用していた抗うつ薬がてんかん重積状態の原因となっていた可能性がある。本症例では脳炎と関連する抗 MOG 抗体や抗 LGI1 抗体などの一部の自己抗体が評価できず、感染症の合併により自己免疫性脳炎に対する十分な治療ができなかったが、診断が確定するまでは治療可能な疾患に対して治療を先行させて行う必要がある。

既報告では、脳波上でのてんかん性放電は抗てんかん薬の投与で改善することはあるが、抗てんかん薬の治療によって意識障害などの臨床症状が改善することはほとんどない^{9)~22)}。本症例は抗てんかん薬の投与で一過性に意識障害や脳波所見の改善がみられたため、病初期は NCSE を呈していたと考えられるが、経過中に増悪した意識障害は抗てんかん薬の併用療法に反応なく、NCSE よりも弧発性 CJD による病状であった可能性が考えられる。ただし、入院前に繰り返していたけいれん発作は焦点起始両側強直間代発作であったと考えられ、抗てんかん薬を開始してから発作再発が抑制されていた。プリオン病におけるてんかん発作の治療については十分な検討はされていないが、発作型として焦点起始発作が多いこと⁴⁾を考慮して、臨床症状と治療反応性に応じて抗てんかん薬の選択と継続について判断する必要がある。

MRI の拡散強調像と FLAIR 像における大脳皮質および線条体の高信号病変は CJD の重要な特徴的所見ではあるが、てんかん重積状態の場合にも同様の病変を認めることがある²³⁾。鑑別診断として、てんかん重積状態では発作時に大脳皮質の焦点部位で血流が増加することに対して、CJD では病変部位の血流低下がみられる²⁴⁾²⁵⁾。本症例では、意識障害が継続している状態で撮像した脳血流 SPECT で、病初期より MRI で異常を認めていた右大脳半球で血流が低下していたことから、てんかん重積状態よりも CJD の可能性が疑われた。また、髄液中の異常プリオン蛋白を検出する RT-QUIC 法は非常に特異度が高く²⁶⁾、本症例の CJD 診断を支持した。ただし、本症例の脳血流評価は発症から時間が経過していたが、SPECT や arterial spin labeling MRI、頭部 MRA などによるてんかん発作出現早期の脳血流を評価することが、CJD と NCSE の鑑別に重要である。また、脳血流 SPECT はてんかん症例でも発作間欠期には血流が低下している場合があり²⁷⁾、RT-QUIC 法はけいれん後に偽陽性となる症例報告がある²⁸⁾。本症例では脳血流 SPECT と RT-QUIC 法による評価は 1 回のみであったが、臨床症状に応じて経時的変化を確認することが的確な診断に役立つ可能性がある。

CJD の症状は亜急性に進行する場合が多いが、本症例のように繰り返すけいれん発作に続いて急性増悪する意識変容で発症して NCSE を呈する場合がある。その場合、治療可能な自己免疫性脳炎などの精査と治療を行いながら、初発 NCSE の基礎疾患として CJD を鑑別する必要がある。特に、抗てん

かん薬に対して難治性の NCSE と考えられる症例は、CJD の可能性に留意して、脳波や画像の再検による経時的な変化の追跡、機能画像による評価、および髄液中のバイオマーカーや異常プリオン蛋白を含めた精査をする必要がある。CJD は様々な発作型でのてんかん発作を起こすため、臨床症状や脳波所見に応じた適切な抗てんかん薬の使用が望ましく、今後、症例の蓄積による検討が必要である。

本論文の要旨は、第 119 回日本神経学会近畿地方会（2021 年 6 月 26 日、奈良）において発表した。

謝辞：脳脊髄液総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、異常型プリオン蛋白を測定していただいた長崎大学・院・医療科学専攻保健科学分野 佐藤克也先生、プリオン蛋白遺伝子解析を施行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) 三條伸夫, 水澤英洋. プリオン病—本邦の特徴と診断のポイント. 臨床神経 2010;50:287-300.
- 2) Will RG, Ironside JW. Sporadic and infectious human prion diseases. Cold Spring Harb Perspect Med 2017;7:a024364.
- 3) Wieser HG, Schindler K, Zumsteg D. EEG in Creutzfeldt-Jakob disease. Clin Neurophysiol 2006;117:935-951.
- 4) Mbizvo GK, Ziso B, Larner AJ. Epilepsy and prion diseases: A narrative review. Epilepsy Behav 2021;115:107630.
- 5) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus—report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. Epilepsia 2015;56:1515-1523.
- 6) Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW. Nonconvulsive status epilepticus in adults -insights into the invisible. Nat Rev Neurol 2016;12:281-293.
- 7) Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. Lancet Neurol 2016;15:1054-1062.
- 8) Hirsch LJ, Fong MWK, Leitinger M, et al. American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2021 version. J Clin Neurophysiol 2021;38:1-29.
- 9) Rees JH, Smith SJ, Kullmann DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as complex partial status epilepticus: a report of two cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;66:406-407.
- 10) Cohen D, Kutluay E, Edwards J, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus. Epilepsy Behav 2004;5:792-796.
- 11) Fernández-Torre JL, Solar DM, Astudillo A, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and non-convulsive status epilepticus: a clinical and electroencephalographic follow-up study. Clin Neurophysiol 2004;115:316-319.
- 12) Shapiro JM, Shujaat A, Wang J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as refractory nonconvulsive status epilepticus. J Intensive Care Med 2004;19:345-348.
- 13) Rossetti AO, Dunand M. Creutzfeldt-Jakob disease: evolution

- from nonconvulsive status epilepticus, through SIRPIDs, to generalized periodic discharges. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2533-2536.
- 14) Aiguabella M, Falip M, Veciana M, et al. Refractory nonconvulsive status epilepticus in Creutzfeldt-Jakob disease. *Epileptic Disord* 2010;12:239-242.
 - 15) Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:537-540.
 - 16) Lapergue B, Demeret S, Denys V, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease mimicking nonconvulsive status epilepticus. *Neurology* 2010;74:1995-1999.
 - 17) Corić L, Vargek-Solter V, Supanc V, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with episodes of nonconvulsive status epilepticus: case report. *Acta Clin Croat* 2012;51:89-92.
 - 18) van der Horn HJ, Egbers PH, Kuiper MA, et al. Diagnosing sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a suspected status epilepticus in the intensive care unit. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:630141.
 - 19) Rakitin A, Vibo R, Veikat V, et al. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus. *Case Rep Neurol Med* 2018;2018:3092018.
 - 20) Mahboob HB, Kaokaf KH, Gonda JM. Creutzfeldt-Jakob disease presenting as expressive aphasia and nonconvulsive status epilepticus. *Case Rep Crit Care* 2018;2018:5053175.
 - 21) Katsikaki G, Dagklis IE, Angelopoulos P, et al. Atypical and early symptoms of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: case series and review of the literature. *Int J Neurosci* 2020:1-12.
 - 22) Gonzalez-Martinez A, Quintas S, Redondo N, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with tau pathology mimicking new-onset refractory non-convulsive status epilepticus: case report and review of the literature. *Eur J Neurol* 2021;28:1385-1391.
 - 23) 藤田浩司. 画像によるプリオン病の診断と鑑別診断. *臨床神経学* 2013;53:1249-1251.
 - 24) Matsuda M, Tabata K, Hattori T, et al. Brain SPECT with 123I-IMP for the early diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2001;183:5-12.
 - 25) Cendes F, Theodore WH, Brinkmann BH, et al. Neuroimaging of epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016;136:985-1014.
 - 26) Dong TT, Satoh K. The latest research on RT-QuIC assays-A literature review. *Pathogens* 2021;10:305.
 - 27) Thadani VM, Siegel A, Lewis P, et al. Validation of ictal single photon emission computed tomography with depth encephalography and epilepsy surgery. *Neurosurg Rev* 2004;27:27-33.
 - 28) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, et al. An autopsy-verified case of steroid-responsive encephalopathy with convulsion and a false-positive result from the real-time quaking-induced conversion assay. *Prion* 2017;11:284-292.

Abstract

A case of Creutzfeldt–Jakob disease presenting with nonconvulsive status epilepticus in the early stages

Masato Kinboshi, M.D., Ph.D.¹⁾, Yu Tamura, M.D.¹⁾, Hiroki Yoshida, M.D.¹⁾, Ryota Matsunari, M.D.¹⁾,
 Jumpei Togawa, M.D.¹⁾ and Morito Inouchi, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Kyoto Medical Center

A 64-year-old Japanese woman presented with 1 week of recurrent convulsive seizures. At the time of admission, she was in a coma and did not present with convulsions. Intravenous diazepam administration improved her consciousness, although severe psychomotor excitement developed. Brain MRI demonstrated diffusion restriction in the cerebral cortex of the right hemisphere. Electroencephalography (EEG) showed periodic discharges centered around the parietal regions with right-sided dominance. Nonconvulsive status epilepticus (NCSE) was suspected, and the patient was actively treated with anti-epileptic drugs. She developed akinetic mutism and generalized myoclonus 1 month after admission. Follow-up EEG studies disclosed periodic synchronous discharges. Abnormal prion protein in the cerebral fluid was detected using a real-time quaking-induced conversion assay. The clinical diagnosis in the present case was sporadic Creutzfeldt–Jakob disease (CJD). Seizures as an initial symptom in patients with CJD are relatively rare. Our case suggests that CJD should be considered as a differential diagnosis when a patient presents with refractory NCSE.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:357-362)

Key words: Creutzfeldt–Jakob disease, epileptic seizure, nonconvulsive status epilepticus, periodic synchronous discharge, SPECT