

第 39 回山梨医科大学 CPC 記録

日時：平成 12 年 9 月 20 日(水) 午後 5 時 15 分～6 時 45 分

場所：臨床講堂大講義室

司会：塩澤全司教授(神経内科), 大井章史教授(病理学第 1)

硬膜移植術 12 年経過後にみられた
亜急性に進行する痴呆の 1 例

要 旨：症例は 65 歳の女性。1987 年当院脳外科で左側小脳テント下髄膜腫の為、開頭腫瘍摘出及びヒト乾燥硬膜(Lyodura)移植を受けている。1999 年 3 月頃より、眩暈と失調性歩行が出現、5 月には自力歩行、発語が不可能となり傾眠傾向となり 5 月 10 日入院した。意識レベルは傾眠状態、ミオクローヌおよび錐体路症状があり、脳波では周期性放電を認めた。7 月頃より無動性無言の状態となり、2000 年 4 月に死亡した。脳は 710 g と萎縮が著明で、組織学的には、大脳皮質、大脳基底核、小脳に広範囲に、神経細胞の脱落、肥満グリアの増殖、海綿状変性がみられ、全脳型の Creutzfeldt-Jacob 病と考えられた。

症例提示 飯田晴康大学院生(神経内科)

症例：N.M. 65 歳 女性 (ID055-929-2, AN1351)

主訴：歩行障害、意識障害

現病歴：1987 年 1 月 28 日、当院脳外科で左側小脳テント下髄膜腫の診断で開頭腫瘍摘出術、及びヒト乾燥硬膜(Lyodura)移植術施行した。腫瘍は一部残存していたが、術後経過は良好で神経所見に異常は認めなかった。1999 年 3 月中旬頃より眩暈、失調性歩行が出現した。徐々に「考えがまとまらない」、「物忘れがひどい」等の症状も加わった。その後、両上下肢の麻痺が出現した。4 月下旬までは自力歩行可能であった。5 月に入り病態は進行し、自力歩行、発語が不可能となり、意識も傾眠傾向となったため、5 月 10 日、精査加療目的で当院に入院とした。

既往歴：特記事項なし

家族歴：神経疾患等なし

個人歴：喫煙歴、3 本/日×30 年；飲酒歴、機会飲酒；アレルギー、なし；職歴、公務員
入院時身体所見：身長、165 cm；体重、55 kg；体温、37.4℃；血圧、168/92 mmHg；脈拍、74/min；リンパ節、触知せず；胸腹部に異常なし；四肢、浮腫なし；神経学的所見、意

識 JCS -3 ~ -10, 言語「アー、ウー」等の発声可、発語不可、運動系、MMT 評価困難も 3 以上、軽度の廃用性筋萎縮あり、深部腱反射両上下肢とも軽度亢進、Babinski 徴候(+ / +), Chaddock 徴候(+ / + +), 不随意運動、両上肢・口唇にミオクローヌあり、感覚系・小脳系、評価困難、髄膜刺激症状なし

入院時脳 CT 像：図 1

入院時検査所見：血算, WBC 6220/ μ l, RBC 457 万/ μ l, Hb 14.1 g/dl, Ht 43.0 %, Plt 23.2 万/ μ l；凝固, PT 10.7 s 90.9 %, APTT 31.0 s, Fib 290 mg/dl；血液生化学, TP 7.1 g/dl, Alb 4.0 g/dl, CRP < 0.3 mg/dl, BUN 27 mg/dl, Cr 0.55 mg/dl, UA 6.0 mg/dl, t-Bil 1.6 mg/dl, d-Bil 0.4 mg/dl, GOT 41 IU/l, GPT 25 IU/l, LDH 228 IU/l, ALP 204 IU/l, γ -GTP 10 IU/l, LAP 31 IU/l, CPK 117 IU/l, CHE 279 IU/l, AMY 48 IU/l, Na 141 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 100 mEq/l, TC 198 mg/dl, HDL-C 40 mg/dl, TG 68 mg/dl, BG 111 mg/dl, NH₃ 37 μ g/dl
プリオン蛋白遺伝子解析(5 月 19 日): プリオン蛋白遺伝子変異型(-); 正常多型,

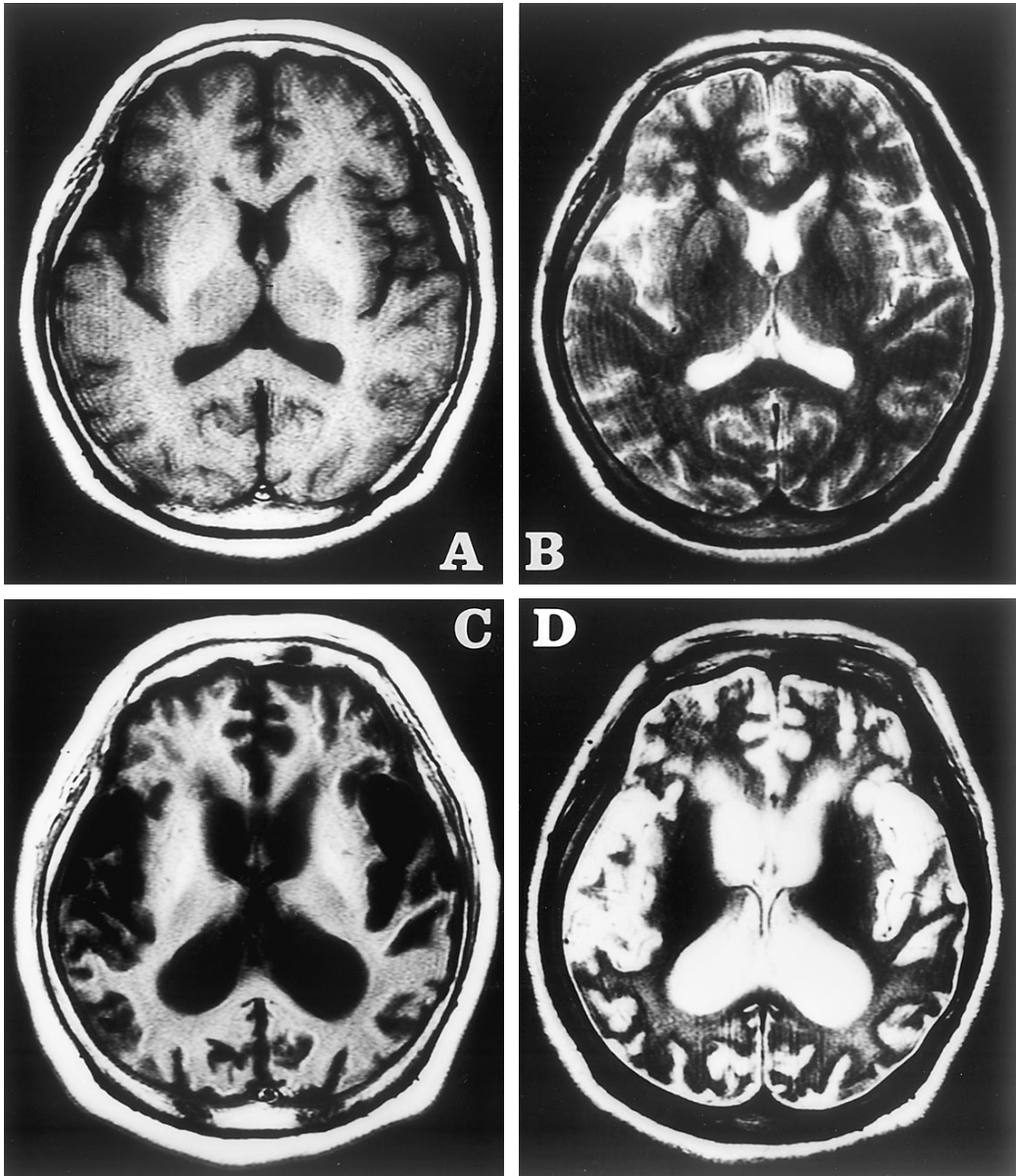


図1. 1999年5月(A, T1強調; B, T2強調)と2000年3月(C, T1強調; D, T2強調)撮影の脳のCT像。1年間で大脳皮質の萎縮が著明である。

codon 129Met/Met codon 219Glu/Glu
 神経学的検査所見：脳脊髄液(5月11日), 無色透明, 初圧70 mm, 終圧 体動のため測定できず, 細胞数 $0/3 \mu\text{l}$, 蛋白 33 mg/dl , 糖 71 mg/dl , NSE 110.84 ng/ml (正常 $10.42 \pm$

3.94 ng/ml); 脳脊髄液(9月30日), 無色透明, 初圧110 mm, 終圧90 mm, 細胞数 $2/3 \mu\text{l}$, 蛋白 27 mg/dl , 糖 97 mg/dl , NSE 36.78 ng/ml , 脳波：図2
 入院後経過：硬膜移植後であり, 小脳症状, 進

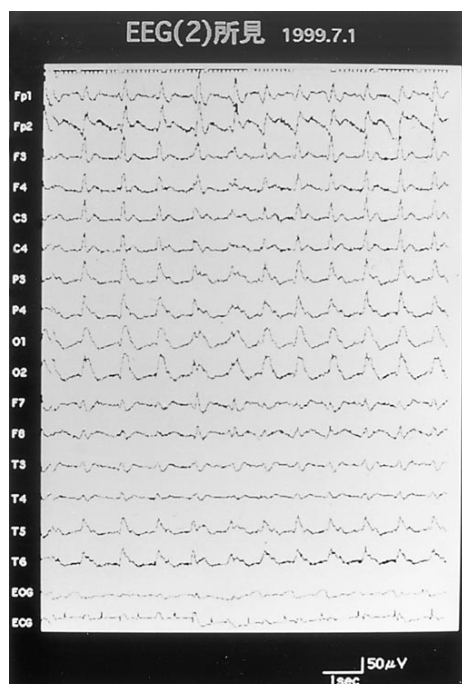


図2. 1999年7月の脳波。周期性同期性放電（periodic synchronous discharge, PSD）がみられる。

行性痴呆，ミオクローヌス，脳波上の周期性同期性放電（PSD）を認め（図2），さらに髄液中のNSEも異常高値と臨床的にはクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に一致する所見であった。他のウイルス性脳炎の可能性も考えて，第4病日（5月13日）よりピタラピン 300 mg/日の点滴投与を開始した。しかし，その後もミオクローヌスは増強し，物音，体への接触に対して驚愕反応発作を示すようになったため，クロナゼパムを胃管より投与し経過をみて漸増した。第86病日（7月29日）には痙攣重積発作様の驚愕反応あり，バルプロ酸ナトリウム 600 mg/日も追加した。その頃からは驚愕反応発作は落ち着き，ミオクローヌスも減少し，徐々に無動性無言の状態となっていくた。

抗ウイルス薬は，イノシン・プラノベクス 2400 mg/日，塩酸アマンタジン 150 mg/日等へ変更行ったが効果は認めず，病態は進行

した。

経過中は度々肺炎等感染症を併発したが，血圧，脈拍等は安定していた。しかし，第336病日（4月8日）より38°Cの発熱が出現し，その3日後（4月11日）の深夜には酸素飽和度が80%に低下し，血圧も維持できなくなった。抗生剤，O₂投与等行ったが，改善みられず，同日8時30分に死亡した。

剖検目的：

- 1) 臨床診断の病理学的確認
- 2) 硬膜移植後に発症したCJDとすれば孤発性のものと異なる病理変化はなかったかどうかの検討

病理所見と診断 國友和善助手（病理学1）
剖検番号 A-1351，65歳，女性

死後13時間10分，開頭のみで剖検。

身長160 cm，体重51.0 kg。眼球結膜に黄疸，貧血なし。瞳孔は左右とも正円，5 mmで不同なし。

A. 臓器肉眼所見

脳重量は710 gと著明に低下している。脳は全体に軟らかく，脳溝の拡大が認められた。大脳灰白質，白質，基底核，小脳全体は萎縮が認められた。海馬，扁桃核，黒質は比較的保たれていた。

髄膜腫の手術が行われた左後頭蓋窩には硬膜が強固に癒着しており，1.5 × 1.0 cmの軟性の組織が硬膜と連続性に認められたが，硬膜移植片の同定は困難であった。剖面では大脳皮質の菲薄化と軽度脳室の拡大が認められた。

下垂体は1 gで著変はみられなかった。

B. 病理組織学的所見：

1. 大脳

大脳皮質のほぼ全域にわたり，小孔が単独ないしは融合した海綿状変性（spongiform degeneration）がみられ，特に後頭葉鳥距野には強く認められる。神経細胞脱落も大脳皮質全域にみられるが，後頭葉鳥距野には目立つ（図3）。豊富な細胞質と偏在する核を有

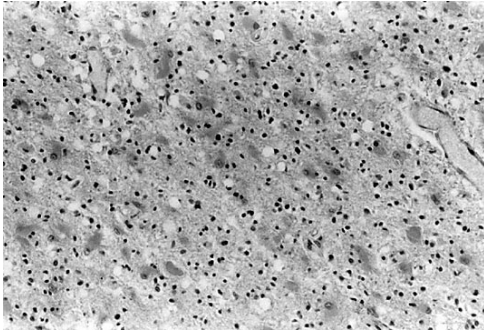


図3. 大脳後頭葉白質。海綿状変性と肥胖グリアの増殖がみられる。

する肥胖グリアの増生 (gemistocytic astrocytosis) も大脳皮質に広範囲に認められ、後頭葉鳥距野に高度にみられる。白質にも灰白質と同様に海綿状変性, astrocytosis が認められる。基底核は、海綿状変性, 神経細胞脱落, astrocytosis がみられ、特に被殻は神経細胞の脱落が強い。視床では海綿状変性は目立たないが、軽度の神経細胞脱落と astrocytosis がみられる。海馬は軽度の海綿状変性がみられたが、神経細胞脱落および astrocytosis はみられず比較的保たれている。中脳では赤核、黒質は保たれており、海綿状変性, astrocytosis は認められない。

2. 小脳皮質

小脳はほぼ全体に荒廃がすすんでいる。小脳皮質顆粒層の神経細胞は、全体に脱落が強く細胞数の著明な減少がみられ、分子層も薄くなっている。Purkinje 細胞は軽度減少および変性がみられる (図4)。Purkinje 細胞の proximal axon の腫大 (torpedo) が散在性に認められる (図5)。明らかな海綿状変性, astrocytosis は認められない。

3. 橋・延髄

橋において神経細胞の周囲に空胞がみられるが、neuropil には spongiosis がほとんどみられないことから、循環障害による非特異的变化と考えられる。

なお、大脳、小脳のいずれの切片でも PAS, Amyloid 染色で Kuru 斑型 amyloid 斑は認め

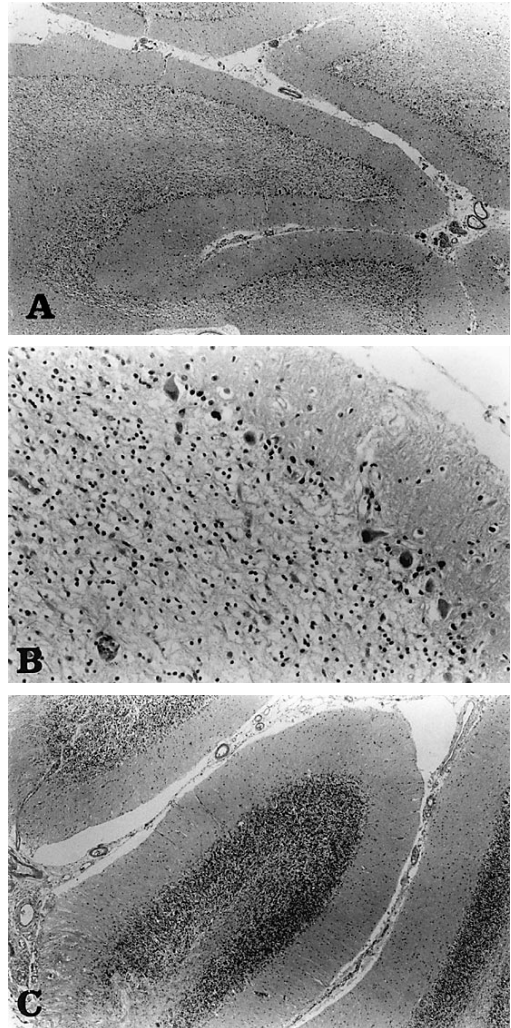


図4. 本症例の小脳皮質 (A&B) および中枢神経に異常を認めない症例の小脳皮質 (C)。C と比べると A では分子層は薄く萎縮しており、顆粒層の細胞密度の減少があきらかである。鏡拡大で見ると (B), 顆粒層の神経細胞の脱落, Purkinje 細胞の変性がみられる。

られない。

海綿状変性, 神経細胞の脱落, astrocytosis の脳内分布を表1に示す。

4. その他

下垂体は前・後葉とも著変はない。

手術部位である左後頭蓋窩の腫瘤は、切片上では硬膜に連続した線維性結合組織からな

表1 主な組織学的変化の脳内分布

	海綿状変性	神経細胞脱落	astrocytosis	amyloid 斑 kuru 斑型
大脳皮質				
前頭葉	+	+	++	-
頭頂葉	+	+	+	-
後頭葉	+++	++	+++	-
島	++	+	++	-
尾状核	+	+	-	-
被殻・淡蒼球	+	++	++	-
視床	-	+	++	-
海馬	+	-	-	-
小脳皮質	+ -	++*	-	-
橋・延髄	-	-	-	-

*顆粒細胞脱落, Purkinje cell の減少・変性

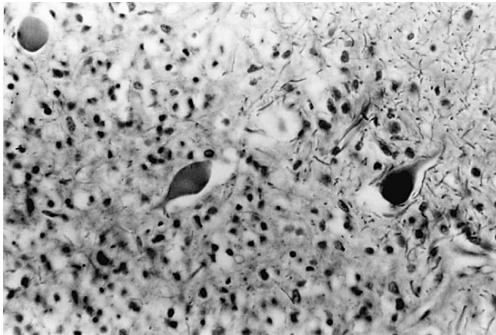


図5. Purkinje 細胞の近位軸索の腫大 (torpedoes)。(Bodian 染色)

病変と考えてよいとされる¹⁾。本症例においても海綿状変性は広範囲にみられ、大脳白質にもみられた。Kuru 斑型 amyloid 斑は CJD の約 5 ~ 10 % にみられるとされているが²⁾、本症例では PAS 染色および amyloid 染色ではみられなかった。以上より本症例は、神経細胞脱落、肥満グリアの増生、海綿状変性が広範囲に大脳灰白質、白質、大脳基底核にみられ、小脳では著明な顆粒神経細胞の脱落、Purkinje 細胞の軽度減少および変性がみられることから全脳型 CJD と考えた。

る肉芽組織で、明らかな髄膜腫は認められない。

参考文献

病理診断

1. Creutzfeldt-Jakob 病 (全脳型)
2. 硬膜移植 (Lyodura) を伴った髄膜腫摘出術後

考 察

本症例は硬膜移植後に発症した Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) である。CJD の病変は中枢神経系に限られ、形態的には様々な程度の脳萎縮を呈し、本症例も 710 g と著明な萎縮が認められた。組織学的には、神経細胞脱落、肥満グリアの増生、海綿状変性がみられ、特に海綿状変性が広範囲にみられる場合は CJD に特異的な

- 1) 柳下三郎: Creutzfeldt-Jakob 病と関連疾患. 病理と臨床, Vol. 12: 297-306, 1994.
- 2) Stephen J DeArmond, Stanley B Prusiner: Prion diseases. David I Graham and Peter L Lantos, Greenfield's Neuropathology 6th edition, Co-published in the United States of America by Oxford University Press, Inc. 1997, 256-263.

追加発言 1 新藤和雅医員 (神経内科)

本症例では、最初にめまい、視力障害の訴え (明らかな皮質盲はなかった) などの後に小脳性運動失調や痴呆症状が出現しており、初期の段階では診断が難しかった。しかし、早期より脳波や骨髄検査などクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) を疑って検査を進めることは重要で

あり、本症例では有効な治療はみつかっていないが、感染性疾患としての対応を遅らせてはならず、この患者でも入院時より感染予防対策をとることができた。鑑別診断では、肝性脳症などの代謝性疾患による痴呆類似状態を十分に除外することが重要であり、その上で最後まで可能性として残る疾患がウィルス性脳炎である。本症例でも髄液に炎症所見はなかったが、治療可能な脳炎である可能性を考え、4種類の抗ウィルス薬の治療を行ったが、全く治療効果はみられなかった。この時点で臨床的な最終診断としてCJDであると考え、家族にも検査所見、治療経過、その反応性などを十分に説明し診断結果を伝えた。

追加発言2 塩澤全司教授（神経内科）

本例は、1987年1月髄膜摘出術時にヒト乾燥硬膜（ライオデュラ）移植が行われた。12年を経て、1999年3月から亜急性に小脳性運動失調、痴呆が進行し、全身性ミオクローヌスと無動性無言の状態となり、2000年4月11日に死亡した。検査所見としては、髄液中神経特異性エノラーゼが一時的に高値となったこと、頭部MRIで線条体の異常が認められ、その後脳萎縮が進行したこと、脳波上周期性鋭波がみられ徐々に平坦化していったことが特徴的であった。以上の所見から、脳炎なども否定はできないが、ヒト乾燥硬膜を感染源としたクロイツ

フェルト・ヤコブ病（CJD）が最も考えられた。1987年当時には、このような感染経路をとるCJD症例の報告は知られていなかったが、現代社会的な問題となっており、本症の発症について議論を呼んでいる。病理学的検索により、感染性ヒト乾燥硬膜がなぜに本症を発症したかについて真実に迫ることができたら幸いである。

追加発言3

石原 修（山梨県立中央病院 神経内科）

本例は、進行の早い痴呆とミオクローヌスなどの臨床症状と、脳波上典型的な周期性同期性放電（PSD）を認めたことより、臨床的にCJDと考えられ、病理学的な裏付けからCJDとしてよいが、ヒト乾燥硬膜を使用した手術歴があることより、硬膜移植による医原性CJDと考えられる。

本例は、テント下手術をうけており、テント下手術例では運動失調、後頭葉症状を示す例が多いという特徴とも一致している。

プリオン蛋白の遺伝子検索で異常はみとめられなかったものの、孤発性と医原性CJDの感染に対する感受性はコドン129の多形性の影響を受け、メチオニンあるいはバリンのホモであるときに感染のリスクは増すとされており、本例はメチオニンのホモであったことより、感染を受けやすい素地があったとも考えられる。