原 著

初期に神経耳科学的検討を行い得た Creutzfeldt-Jakob 病の一例

清水 賢¹⁾・林田 哲郎¹⁾・菅澤 恵子¹⁾

藤本 陽子²⁾・水野 正浩³⁾

Neuro-Otological Evaluation in the Early Stage
of Creutzfeldt-Jakob Disease

Ken Shimizu¹⁾, Tetsuro Hayashida¹⁾, Keiko Sugasawa¹⁾,
Yoko Fujimoto²⁾, Masahiro Mizuno³⁾

¹⁾ *Department of Neuro-otology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital*

²⁾ *Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Neurological Hospital*

³⁾ *Department of Otolaryngology, Tokyo University Branch Hospital*

A fifty-year-old woman began to complain of a dizzy sensation in March 1996. Thereafter, she became unable to do her house-work and often remained in bed. She first consulted our hospital in May. On the initial examination, she showed gaze nystagmus on rightward, leftward and upward gaze. At that time, electronystagmographic test showed abnormal pursuit ocular movement and optokinetic nystagmus was hardly provoked, although saccadic ocular movement appeared normal. She was soon admitted to our hospital. Two weeks later, a second electronystagmographic test recording was taken, demonstrating disappearance of optokinetic nystagmus provocation as well as visual suppression on caloric test. Stabilometer test showed remarkable regressive changes during these two weeks.

Auditory brainstem response was normal at that time, even though electroencephalography typically showed a periodic synchronous discharge. We found that the patient had been taking some powdered bovine bone products daily for more than ten years.

From these data, we diagnosed Creutzfeldt-Jakob disease. Thereafter, she became akinetic and mute and in July 1996 often took a decorticated posture, associated with periodic alternating gaze deviation.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, neuro-otological evaluation, abnormal eye movements, periodic alternating gaze deviation

はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は、プリオンによ

って起こる病気のひとつである。中年以降に発症し、痴呆、ミオクロースス、失調症状などを臨床症状とする。進行は急速で失外套状態に移行する。発症後数ヵ月から二年くらいの経過で死亡する^{1)~3)}。

我々は、めまい感を主訴に発症した CJD の一

¹⁾ 都立神経病院神経耳科

²⁾ 都立神経病院神経内科

³⁾ 東京大学医学部附院耳鼻咽喉科

症例を経験し、平衡機能検査を施行し神経耳科学的検討を行ったので報告する。

症 例

症例は50歳女性。主訴はめまい感。

既往歴：22歳、虫垂炎にて手術。

33歳、右咀嚼筋痙攣を伴う顔面萎縮症の診断のもと三叉神経運動枝切断術。

38歳、卵巣嚢腫破裂にて手術。

42歳、子宮内膜症にて手術。

嗜好：喫煙歴なし、飲酒は2～3年前まで3～4合／日、健康食品（牛骨粉5％を含有）を10年来摂食していた。多い日は60粒ほどを摂食した。

家族歴：特記すべきものはなし。

現病歴：1996年3月中旬より目の前がふわふわするようなめまい感が出現した。4月下旬には口数が少なくなり、めまいのために臥床していることが多くなった。5月上旬には家事を全くやらず、一日中臥床していることが多くなった。5月13日当院脳外科を受診した。左右側方注視眼振及び上方注視で上眼瞼向き垂直眼振が認められたため、5月29日に当科を紹介受診した。小脳・脳幹障害が疑われ精査のため、神経内科に入院となった。

入院時検査所見及び経過：神経学的所見では、意識は清明、知能は長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）で19点（満点30点で20以下は痴呆、21以上は非痴呆）、構音障害や嚥下障害はなく、その他脳神経系に異常を認めなかった。運動系は筋萎縮や筋力低下はなく、筋トームスは四肢で低下していた。協同運動障害が認められたが、深部腱反射は正常、病的反射や不随意運動は認められなかった。感覚系は表在覚正常、両下肢の振動覚が軽度低下していた。膀胱直腸障害は認められなかった。血液検査上異常は認められなかった。

神経耳科学的所見では、聴力は正常、チンパノグラム、アプミ骨筋反射は正常であった。注視眼振検査では、左右側方注視眼振及び上方注視にて上眼瞼向き垂直眼振が認められた。頭位眼振検査では、右下頭位及び懸垂右下頭位にて左向き水平回旋混合性眼振が認められた。頭位変換眼振検査では、坐位にて明らかな上眼瞼向き垂直眼振が認められ、懸垂頭位にて下眼瞼向き垂直眼振が認められた（図1）。重心動揺検査は正常であった。電気眼振図（ENG）上、右側方注視眼振及び上

図1 注視眼振検査と頭位及び頭位変換眼振検査
左右側方注視眼振、及び上方注視にて上眼瞼向き垂直眼振が認められた。頭位眼振検査では左向き水平回旋混合性眼振が、頭位変換眼振検査では坐位にて上眼瞼向き垂直眼振、垂直頭位にて下眼瞼向き垂直眼振が認められた。

図2 視運動性眼振検査

最大緩徐相速度は約20度/sec と高度に低下していた。

方注視にて上眼瞼向きの垂直眼振が認められた。視標追跡検査（ETT）は saccadic で dysmetria が認められた。衝動性眼運動（saccade）はほぼ正常であった。視運動性眼振検査（OKN）は最大緩徐相速度が約20度/sec と解発が高度に低下していた（図2）。温度眼振検査は正常反応を示したが、視性抑制は減弱していた。これらの結果は、小脳・脳幹障害が著明であることを示していたが、6月3日に施行した聴性脳幹反応（ABR）は正常であった（図3）。この時点では確定診断はついていなかったが、知能障害、言語障害、歩行障害などの進行が急速であり、亜急性の中枢性疾患が強く疑われた。6月12日の脳波では周期性同期性放電（periodic synchronous discharge, PSD）が認められ、CJD の診断³⁾⁴⁾ はほぼ確実と

図3 ABR所見
刺激音クリック 85 dBnHL1000 回加算

図4 脳波所見 (F: 前頭部, P: 頭頂部, O: 後頭部, T: 側頭部)
典型的な周期性同期性放電 (PSD) が認められた。

なった (図4)。

二週間後の6月14日に2回目の平衡機能検査を施行した。重心動揺検査では閉眼、開眼ともに動揺面積は著明に拡大していた (図5)。ENG上、上方注視にて上眼瞼向きの垂直眼振が認められた。ETTはsaccadicでdysmetriaも認められた。saccadeはhypometria, hypermetriaが認められたが、速度は正常であった (図6)。OKNの解発は消失していた。温度眼振検査は正常であったが、視性抑制は消失していた。以上の結果は、進行が急激なことを示していた。

6月15日にはHDS-Rで4点、自発語が消失、歩行は介助が必要となった。食事にも介助が必要となった。ミオクロームスの出現も認められた。またこの頃から体位と肢位に特徴的な異常を認め

図5 重心動揺検査
2週間の間に閉眼、開眼ともに動揺面積の著明拡大を認めた。

るようになった¹⁾。ほとんど右側を向いている状態で、15分ぐらいの周期で左側を数分間向いていた。上肢は屈曲していることが多く、左側を向くときに緊張が増強した。下肢は30度位開脚していた。深部腱反射は亢進していたが、病的反射は認められなかった。

7月になると失外套状態へ移行した。MRI上は脳・小脳の脳溝拡大と全脳室の拡大が認められ、脳・小脳皮質の萎縮が進行していた (図7)。7月19日に再診した際は、周期性交代性眼球偏位 (periodic alternating gaze deviations) が認められた (図8)。体幹の異常運動に同期して、頭位が右側を向いているときは眼球は右側に偏位し、頭位が左側を向いているときは眼球も左側に偏位した。眼球が偏位しているときは偏位方向に急速相のはっきりしない振り子様眼振が認められた。この時点でDoll's eye phenomenonは陽性であった。この周期性交代性眼球偏位と特徴的な体位、肢位は約6ヵ月間持続した。1997年1月には全身的に低緊張状態になり、ミオクロームスも消失した。脳波上も三相波は認められるが、典型的なPSDではなくなっていた⁴⁾。

図6 滑動性眼運動と衝動性眼運動
ETTは saccadic で dysmetria, saccade は hypometria, hypermetria が認められた。

図7 MRI 所見
大脳・小脳の脳溝拡大と全脳室の拡大が認められ、大脳・小脳の萎縮が認められた。

図8 体幹の異常運動に同期した周期性交代性眼球偏位が認められた。

考 察

CJD は発症後の進行が急速で、我々が今回報告した例のような診断が確定する前に神経耳科の検査が施行されたという報告は極めて珍しいことである。本症例は発病早期に注視眼振検査で左右側方注視眼振及び上方注視にて上眼瞼向き垂直眼振が認められた。頭位変換眼振検査では坐位にて明らかな上眼瞼向き垂直眼振が認められ、懸垂頭位にて下眼瞼向き垂直眼振が認められた。ETT は saccadation と dysmetria を認め、OKN の解発の高度低下、温度眼振検査において視性抑制の減弱が認められた。病気の性質上、眼球運動障害の部位診断を行うことは困難である。しかし、これらの検査結果は前視蓋や後交連など中脳の障害が中心で核上性眼球運動障害と考えられる。そこに軽度の小脳や橋部脳幹の障害が加わっていると考えられる。そして二週間という短期間に、OKN の解発の消失、視性抑制の消失、重心動揺検査での動揺面積の著明拡大が認められた。これらは進行が急激であることを示しており、CJD の臨床症状に一致した所見であった。この時点での障害部位は小脳から橋部脳幹の障害が急激に進行したのと考えられる。失外套状態に進行すると体幹と肢位の異常運動に同期した周期性交代性眼球偏位が認められた。saccade は発病早期には比較的保たれていたが、失外套状態に進行した頃には消失していた。最終的には大脳皮質の広範な障害が中心となっている。周期性交代性眼球偏位の機序に関しては現在のところ十分に解明されていないが、前頭葉（特に area8）の両側性の障害と橋部脳幹障害が関与していると考えられる。6月4日に施行した SPECT (single photon emission CT) では左前頭葉の血流が優位に減少していた。この laterality が何らかの影響を及ぼしていると考えられる。

Grant ら⁵⁾ は3例の CJD の異常眼球運動について報告を行っている。早期には周期性交代性眼振 (periodic alternating nystagmus, PAN) や垂直急速眼運動の緩徐化 (slow vertical saccade) が認められ、進行すると saccade の消失、周期性交代性眼球偏位が認められたという。また剖検上、小脳虫部と脳幹網様体の障害が関与していると述べている。Yokota ら⁶⁾ は3例の CJD の異常眼球運動について報告を行っている。geotrop-

ic ocular deviation と saccade の消失が認められ、温度眼振検査では緩徐相方向に眼球偏位が認められた。剖検上、大脳と小脳の皮質、白質に瀰慢性変性が認められ、脳幹の眼球運動を司る神経核は保存されていた。前頭葉視覚野から脳幹への経路の障害、または saccade pathway に伝達する上丘の障害が原因と述べている。

昨今、CJD と類似する海綿状脳症を呈する狂牛病が注目を浴びている。また、人でも従来の CJD と異なり、若年発症する新しい型の CJD 患者が発見されたことから、狂牛病との因果関係が議論されている。狂牛病が人にも感染するのではないかという国民の不安が高まり、1996年5月に厚生省では緊急調査研究班を結成して CJD の実態について調査を行った。その結果、診断基準、治療法、患者への対応、プリオン蛋白の不活性化などに関する現段階での知見をとりまとめた CJD 診療マニュアルが作成された³⁾。本例は発症原因が不明であり、牛骨粉を含有した健康食品を10年来摂食していることと何らかの関係があるのではないかと考えられる。しかし、同様に摂食した本例の母親は CJD を発症しておらず、因果関係については今後の課題である。

CJD の眼球運動について詳細に述べている報告は極めて少ない。しかし、今回我々は神経内科や脳外科の協力も得られ、診断前の眼球運動の経過を追跡することができた。また、診断が確定して失外套状態に進行してからは、典型的な周期性交代性眼球偏位も確認された。

ま と め

1. CJD 発症早期には注視眼振検査で左右側方注視眼振、上方注視にて上眼瞼向き垂直眼振、頭位変換眼振検査では坐位にて上眼瞼向き垂直眼振、懸垂頭位にて下眼瞼向き垂直眼振が認められた。ETT で saccadation かつ dysmetria が認められ、OKN の解発の高度低下、視性抑制の減弱が認められた。

2. 進行は急激で、OKN の解発の消失、視性抑制の消失、重心動揺検査での動揺面積の著明拡大が認められた。

3. 失外套状態に進行すると、体幹と肢位の異常運動に同期した周期性交代性眼球偏位が認められた。

尚, 本論文の要旨は第55回日本平衡神経科学会総会(1996年, 京都)において口演した。稿を終えるにあたり, 御校閲いただいた東京大学加我君孝教授と検査に御協力いただいた今井智恵子技師に深謝する。

文 献

- 1) 水谷俊雄: Creutzfeldt-Jakob 病. 神経内科 41: 7-14, 1994
- 2) 川井 充: Creutzfeldt-Jakob 病の臨床. 神研の進歩 31: 22-38, 1987
- 3) 佐藤 猛, 他: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(厚生省保健医療局対策課). 新企画出版社, 東京, 1997
- 4) 柴崎 浩: Creutzfeldt-Jakob 病の脳波. 神研の進歩 31: 39-51, 1987
- 5) Grant MP, Cohen M, Petersen RB, et al: Abnormal Eye Movements in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 34: 192-197, 1993
- 6) Yokota T, Tsuchiya K, Yamane M, et al: Geotropic ocular deviation with skew and absence of saccade in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 106: 175-178, 1991

(原稿到着: 平成9年9月12日
別刷請求先: 清水 賢
〒112-8688 東京都文京区目白台3-28-6
東京大学医学部分院耳鼻咽喉科)