

急速に進行する運動失調の 70 歳の女性

Kun-Wei Song 博士 (神経学) : 70 歳の女性は、急速に進行する運動失調のためにこの病院に入院しました。

患者は、この入院の 3 ヶ月前までは通常健康状態であり、疲労と全般的な不安定さが生じていました。入院の 2 か月前に、不安定性の悪化が発生しました。患者は、以前は簡単だったまっすぐに歩くことも、ヨガのポーズで安定した状態を保つこともできなくなりました。転倒、めまい、意識喪失、耳痛、難聴、耳鳴り、または頭痛は報告されていません。彼女は別の病院に所属している総合医によって評価され、神経学的検査は正常と報告された。白血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビン濃度、電解質、グルコース、および甲状腺刺激ホルモンの血中濃度は正常で、腎機能検査および肝機能検査の結果も同様でした。ライム病の検査は陰性でした。患者は耳鼻咽喉科医に紹介されました。

入院の 7 週間前に、患者は他の病院の耳鼻咽喉科医によって評価されました。この検査により、外耳道と鼓膜は外観が正常であることが明らかになりました。オーディオグラムは正常な聴力を示しました。患者は、彼女の症状が前庭によって引き起こされたのではないと言われ、彼女は神経科医に紹介されました。

入院の 4 週間前に、進行性の歩行不安定が発生しました。患者は、支えのために壁に寄りかかることで、転倒することなく自宅を歩くことができましたが、外に出るには杖または夫の援助が必要でした。彼女は他の病院の神経科クリニックで評価されました。彼女は、バランスが崩れているという感覚を自覚し、椅子に座ったときに持続し、仰臥位にあるときは解消しなかった。彼女はまた、手の協調性の喪失に気付いた。彼女の手書きは次第に大きくなり、スープを食べることが困難になりました。彼女は、ぼやけた視力、不眠症、および常に軽度の頭痛を報告した。

検査では、患者は覚醒しており、警戒心がありました。彼女のスピーチは流暢かつ明確でした。胴体、腰、脚の動きがぎくしゃくしており、わずかに幅広で不安定な歩行が認められました。彼女はつぎ足歩行でつま先立ちやかかと立ちはできませんでした。ロンベルグ徴候があり、両手のわずかな姿勢時振戦が認められました。彼女の神経学的検査の残りは正常でした。抗核抗体は 1 : 40 の力価で存在し、斑点パターンでした。葉酸、チアミン、シアノコバラミン (ビタミン B12)、ビタミン E、ビタミン B6、および CRP の血中濃度は正常であり、赤血球沈降速度も正常でした。血清タンパク質電気泳動の結果も正常でした。梅毒のスクリーニング検査は陰性でした。

Bradley R. Buchbinder 博士 : 静脈造影剤の投与の前後に頭部の磁気共鳴画像法 (MRI) を

実施しました。T2 強調流体減衰反転回復 (FLAIR) イメージングは、両側大脳半球で、軽度の心室隆起を伴う、脳室周囲の高信号および散在性焦点皮質下高信号を示しました (図 1)。

ソン博士：患者はバランス訓練のために理学療法を受けるように勧められました。入院の 2 週間前に、突然の不随意の腕の動きが発生し、これは位置覚の喪失と関連していた。患者はこの病院の耳鼻咽喉科医にセカンドオピニオンを求め、彼は救急科に紹介した。彼女はさらなる評価のために神経科に入院した。彼女は進行中の不随意の腕の動きと位置覚の喪失を報告した。彼女の夫は、コーヒーカップをテーブルの上に過度の力で置いたり、表面から数インチ上に落としたりすることが多いと報告しました。彼女は現在、歩行器を必要としており、バランス喪失に起因する 2 つの転倒がありました。彼女はまた、新たな水平複視、食欲減退、約 2~3 kg の体重減少、および咳を報告しました。

患者は右利きでした。彼女には、高脂血症、耐糖能障害、喘息の病歴があり、軽度の難聴がありました。薬物には、シンバスタチン、膾エストロゲン、および必要に応じて不眠症のロラゼパムが含まれていました。彼女には薬物アレルギーは知られていない。

患者は退職した教育者であり、ニューイングランドで夫と住んでいた。彼女は米国東部と西ヨーロッパを広範囲に旅していた。以前は、毎日のエアロビクス、ヨガ、ダンス教室に参加していました。彼女は毎晩ワインを一杯飲んでいましたが、症状が始まるとやめました。彼女はタバコを吸わず、違法薬物を使用しませんでした。彼女の母親は高血圧で、父親は肺癌で亡くなりました。彼女の兄と 2 人の子供は健康でした。運動失調、認知症、自己免疫疾患、または神経変性疾患の家族歴はありませんでした。

体温は 36.1° C、脈拍は毎分 71 拍、血圧は 143/94 mm Hg、呼吸数は毎分 18 呼吸、酸素飽和度は 98% で、甲状腺肥大や甲状腺結節はありませんでした。流暢であり、構音障害はなかった。彼女は、指鼻指試験および膝踵試験で両側に測定障害がありました。重度の運動障害 (すなわち、急速な交互運動を行う能力の低下) も認められた。歩行は、不安定であり、体幹部運動失調でした。検査の残りは正常であり、反復と命名、筋力、深部腱反射および足底反射、感覚機能が含まれていました。電解質、グルコース、ヒ素、鉛、水銀、カドミウムの血中濃度は正常で、腎機能検査と尿毒物学的スクリーニングの結果も正常でした。腰椎穿刺が行われ、血液および脳脊髄液 (CSF) の腫瘍随伴抗体の検査は陰性でした。他の臨床検査結果と CSF 分析の結果を表 1 に示します。頭部の MRI が得られ、1 か月前に得られた研究と変わりませんでした。

脳波 (EEG) は、左頭頂部に単一の鋭い波を示しましたが、それ以外は正常でした。静脈

内 18 F-フルオロデオキシグルコース (FDG) トレーサーの投与後に行われた頭蓋底から大腿部までの陽電子放射断層撮影とコンピューター断層撮影 (PET-CT) の組み合わせにより、異常な FDG 取り込みは認められませんでした。自己免疫性小脳炎の診断で、静脈内免疫グロブリンが投与されました。患者は病院の 6 日目に退院し、この病院の運動失調症ユニットでフォローアップする計画を立てました。

退院の 3 週間後、患者は運動失調症ユニットで評価されました。彼女の歩行と協調性は悪化した。彼女は独立して歩き回ることができず、支援が必要でした。短期間の記憶喪失とともに、新しい構音障害が発生しました。彼女は早期記憶障害が出始めました。眼球運動検査では、主たる位置に時折、矩形波眼球運動が明らかになり、追跡運動が遅くなりました。彼女の構音障害は軽度でしたが、子音を素早く唱えようとするとう悪化しました。指鼻指試験では、肘の運動、急速な指の運動中のオーバーシュート、および運動障害を伴う両側性のエンドポイント障害がありました。膝踵試験では、患者は軸のすねのけいれん的な動きがあり、右側よりも左側で頻繁に発生する横方向の動きが重なりました。地面のかかとを素早く叩くと不整脈が生じました。歩行は著しく損なわれました。それは広範で不安定であり、顕著な振動がありました。患者は援助を必要としました。彼女は数分前に学んだ 5 つの単語のリストを自発的に思い出すことができず、カテゴリの手がかりまたは多肢選択式の回答のリストを提供された後でも、彼女のリコールは改善しませんでした。モントリオール認知評価の彼女のスコアは 0 から 30 のスケールで 15 であり、25 未満のスコアは認知障害を示し、低いスコアは認知障害が大きいことを示します。

患者はこの病院の神経科に再入院し、診断が行われました。

鑑別診断

バート・K・チュワリシュ博士:この 70 歳の女性は急速に進行性の運動失調を示しました - 説明できない自発的な運動の速度、範囲、リズムの障害。この状態は、小脳および小脳外疾患から生じ得る。鑑別診断を構築する最初のステップは、神経系の病変を局在化することです。

LOCALIZATION

小脳への体性感覚および前庭入力の機能不全は運動失調を引き起こすことがあり、感覚運動失調は視野の除去によって悪化する。この現象は、人が目を閉じて狭い基部に立っている間のバランスの損なわれることを特徴とするロンベルク徴候の基礎であり、この患者が有することが指摘された。同様に、前庭疾患の臨床所見は引き起こされなかった。したが

って、この患者の運動失調は小脳そのものの病気に由来すると思います。私は、この患者が目を開けて立っている間にバランスを損なったかどうか尋ねました。

小脳のもう一つの重要な機能は、眼球前庭協調です。この患者は、指摘された小脳の後頭蓋および線状葉に局在する断続的な測定障害がありましたが、典型的には無症候性であり、他とは異なる。眼球、眼球クローヌス、複視、矩形波眼球運動は、小脳および中枢神経系の障害を有する患者で起こり得る。

小脳はまた、後葉に局在する認知機能と感情機能を有する。認知小脳への損傷に起因する障害は、小脳認知感情症候群として特徴付けられており、これは「思考のディスメトリア」と考えることができる。この症候群は、遂行機能の欠陥、言語的流暢さ、およびの視空間能、ならびに神経精神症状によって特徴付けられる。しかし、焦点皮質認知障害は、小脳疾患を示す症状とみなされるべきである。この患者に見られた健忘症は、小脳認知感情症候群の一部ではない。実際、小脳に限られた疾患を持つほとんどの患者は、モントリオール認知評価などのベッドサイド認知スクリーニング検査で正常範囲のスコアを有し、この患者は認知症を示すスコアを有していた。さらに、小脳疾患は自発的な異常運動につながりません。この患者は、ミオクローヌスと一致する制御不能な腕の動きがありました。最後に、脳波は単一のスパイクを示し、皮質の過敏性を示し、これはまた、外見的関与を指摘した。

この患者の鑑別診断は、小脳で始まり、中枢神経系の他の部分に広がる亜急性進行性疾患に焦点を当てている。この症候群は、毒性または代謝障害、感染、軟髄膜癌、自己免疫疾患または神経変性である可能性があります。

毒性および代謝障害

アルコールや抗てんかん薬や鎮静剤など多くの薬物が運動失調を引き起こす可能性があります。私は特に次サリチル酸ビスマス（制酸薬）の使用について尋ねました。ビスマスサブサリチル酸塩の過剰使用は、精神状態および健忘症の亜急性変化を引き起こす可能性があります。アルツハイマー型認知症やクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と誤診されることがある。ミオクローヌスと運動失調は顕著であり、脳波はてんかん型の異常を呈することがある。しかし、患者が次サリチル酸ビスマスへの暴露の病歴がなく、私は他の診断を検討します。

重金属、特に水銀への暴露は、運動失調を引き起こす可能性があります。マンガンの毒性には運動障害も含まれる可能性があります。他の重金属への暴露、およびそのようなスク

リーニング試験はすべて陰性であった。

ウェルニッケ脳症は、急性運動失調、眼球運動麻痺、意識障害を呈し、ビタミン B1 が栄養的に欠乏している患者に起こる可能性があります。頭部 MRI ではこの患者は正常であった。ウェルニッケ脳症は MRI 所見が特徴的であるが、感度が低いことを考えると、除外することはできないが、アルコール障害、肥満手術、または長期嘔吐の病歴はなく、ウェルニッケ脳症は考えにくい。

感染

小脳炎は直接感染または感染波及のいずれかとして起こり得る。成人よりも小児でより一般的である。水痘帯状疱疹ウイルス感染は成人の小脳炎の最も一般的な原因であるが、より急性の経過であり、CSF で炎症所見があると考えられる。リステリア脳炎は急性または亜急性であり、主に高齢者、特に免疫抑制された人で起こる。Whipple 病は亜急性認知症、運動失調、およびミオクロヌスが特徴的である。脳炎および Whipple 病は、頭部の MRI が正常なこともあるが、この患者の CSF に炎症所見がなく、これらの診断は考えにくい。

JC ウイルスは、小脳と小脳脚に感染する可能性が高い。しかし、JC ウイルス感染は免疫抑制患者で起こり、MRI で特徴的な脳病変を引き起こす疾患である。したがって、JC ウイルス感染は考えにくい。

髄膜癌腫症

髄膜癌腫症の患者は、運動失調を含む亜急性症候群を有し得る。MRI は、FLAIR 画像上、小脳溝における高信号を示す場合もあれば、造影で小脳溝の増強を示す場合もありうる。この患者が正常な CSF タンパク質レベルおよび細胞数を有していたことを考えると、髄膜癌腫症は考えにくい。

自己免疫疾患

腫瘍随伴性小脳変性症は、癌の診断の前後 5 年以内に発症する運動失調と定義され、運動失調は症例の 65% で癌診断が先行する。血液および CSF における腫瘍性抗体に対するこの患者の検査は陰性であったが、罹患した患者の 18% は血清陰性である。しかしながら、頭蓋骨から大腿までの PET-CT は、この患者では特記なく、したがって、腫瘍随伴性小脳変性症は考えにくい。

自己免疫小脳失調症は、腫瘍随伴性小脳変性症に似た症候群であるが、患者は癌に罹患していない。セリアック病に関連する抗体と小脳運動失調の関連を特徴とする疾患もあるが、疾患経過は通常、この患者に見られるものよりも遅い。この患者で見られた甲状腺ペルオキシダーゼおよび抗サイログロブリンに対する抗体に関連し、橋本脳症の小脳型があるが、一般人口のおよそ 15%が甲状腺ペルオキシダーゼおよび抗サイログロブリン抗体の血清陽性を有し、これらの抗体が陽性でも確定診断はできない。加えて、疾患経過は通常、この患者に見られるものよりも遅く、CSF 所見は典型的には異常である。したがって、橋本脳症は考えにくい。それにもかかわらず、自己免疫性小脳炎の診断が検討された時に免疫抑制療法が投与された。この治療を行ったにもかかわらず患者の神経症状が進行した。

神経変性

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病は、最も一般的なヒトプリオン病であり、幅広い症状を有する。クロイツフェルト・ヤコブ病の小脳形態(ブラウンエル・オッペンハイマー変異型)は、発症 1 か月で認知障害のない小脳症状を特徴とし、孤発性 CJD の約 20%を占める。クロイツフェルト・ヤコブ病発症時の平均年齢は 63 歳であり、最初に起こる症状は歩行機能障害、めまい、および協調失調であり、これらはすべてこの患者の症状と一致する。認知障害は、運動失調の発症後平均 3 ヶ月で生じる。この患者の経過に一致する。錐体路徴候、ミオクローヌス、視力障害などの他の神経学的特徴は、CJD の進行とともに明らかになる。これらの所見は、この患者でも観察された。

MRI や脳波に異常所見がない場合、クロイツフェルト・ヤコブ病は考えにくいのか？

異常な **MRI** 所見は通常疾患経過のある時点で起こるが、最初は微妙または誤読である可能性がある。脳波はクロイツフェルト・ヤコブ病の小脳型に対して感受性が低い。私は、この患者の症状はクロイツフェルト・ヤコブ病の小脳型と最も一致していると思います。この診断を確立するために、CSF を採取して、14-3-3 タンパク質や総タウなどの神経損傷のマーカーと、RT-QuIC (増幅による高感度検出法) の検査を行います。

メリデール・V・バゲット博士(医学):シュママン博士、患者を評価した時の臨床的印象は？

ジェレミー・D・シュママン博士:この患者は、生命にかかわる可能性のある状態の限られた鑑別で、数日から数週間にわたって発症した小脳失調症を有していた。この病院への入院では、患者の治療は可逆的な状態を特定することに焦点を当てて管理されました。彼女は高用量ビタミン B1 で治療されたが、応答がなかった。クロイツフェルト・ヤコブ病は、特徴的な脳波と **MRI** 所見が発症時より遅れる可能性があるため、この病院への最初の入院時に考慮されました。しかし、免疫介在運動失調はクロイツフェルト・ヤコブ病に類似す

ることがあるため、癌および悪性抗体は否定的であったにもかかわらず、患者は免疫抑制療法を受けた。クロイツフェルト・ヤコブ病検査の結果を待ちながら、治癒可能な可能性のある状態を治療する方法を取りました。

患者は免疫抑制療法に反応しなかった。病気が進行するにつれて、彼女の認知の問題は認知症に進行し、クロイツフェルト・ヤコブ病が臨床的な観点から最も可能性の高い診断となった。

臨床診断

probable クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)

バート・K・チュワリシュ博士の診断

クロイツフェルト・ヤコブ病の小脳型

診断研究

ブッフビンダー博士:頭部の造影 MRI は、患者の 2 回目の入院時(この病院への最初の入院から 3 週間後)に行われた。FLAIR 画像は、尾状核で最も顕著な両側基底核および視床において軽度の高信号を示した。核酸強調画像は、これらの場所で顕著な高信号を示しただけでなく、右よりも左側に顕著であった前帯状回の微妙な高信号を示したが、他の大脳皮質は正常であった。小脳には明確な信号異常は確認されなかった(図 2)。患者が初めてこの病院に入院した時に行われた頭部の MRI は、FLAIR 画像および拡散強調画像で線条体および視床において微妙な高信号を示した。低酸素、虚血、代謝性、感染性、および自己免疫機序は、同様の画像所見が現れる可能性があります。この患者の臨床経過では、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と考えられる。

この患者の頭部 MRI 所見は、クロイツフェルト・ヤコブ病の小脳型と一致した。この変異型では、拡散強調画像と FLAIR 画像は、基底核および視床において頻繁に高信号を示し、大脳皮質は保たれる。クロイツフェルト・ヤコブ病の小脳型の病理学的特徴、拡散強調画像および FLAIR 画像における高信号は通常、小脳に存在しない。

ウェスリー・R・サモア博士:クロイツフェルト・ヤコブ病の病因は、プリオンタンパク質 (PrPC) を中心とし、スクレーパー形態(PrPSc)に異常に折り畳まれた未知の機能の細胞表面糖タンパク質である。PrPSc は、翻訳後修飾によって PrPC を PrPSc に変換することによって自分自身を複製します。

この患者では、CSF における総タウのレベルは 4000pg/mL(基準範囲、0~1149)を超え、CSF14-3-3 タンパク質アッセイは陽性であった。タウと 14-3-3 蛋白の両方が急速な神経損傷の発症の間に CSF に放出されるが、CSF におけるその存在は PrPSc によって誘発される神経損傷に特異的ではない。2つのテストは、90%以上の感度でクロイツフェルト・ヤコブ病を検出することができるが、特異度は 80%近くである。

CSF の RT-QuIC 法は、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断に用いられ、この患者は陽性であった RT-QuIC 法は、92%の感度と 99~100%の特異度を有する。

2度目の入院の間、患者の状態は日々悪化した。言語は徐々に損なわれ、音素性錯語、混乱、保続が見られるようになった。軽度の恐怖とパラノイアが、以前の彼女の楽しく愛想の良い態度に反して明らかになってきた。運動失調と構音障害は徐々に無効になってきた。

患者は家族と十分に相談し、ホスピスケアのもとで自宅退院しました。彼女は発症から 4ヶ月後に死亡した。死亡時、家族は脳の解剖のみの許可を与えた。

検死で得られた脳の顕微鏡標本

サモア博士:組織学的検査では、クロイツフェルト・ヤコブ病の形態学的特徴である海綿状変性が基底核(図 3A)、視床、小脳に存在した(図 3B)。これらの領域は、付随するグリオーシスと神経脱落が見られた。また、小脳の分子細胞層は顕著に萎縮していた。クールー斑は確認されなかった。帯状回皮質で顕著な海綿状変性が見られた(図 3C)。しかし、残り的大脑皮質ではほとんど顕著ではなかった(図 3D)。

組織学的検査が行われた後、脳は分析のために国立プリオン病サーベイランスセンターに送られました。プリオンタンパクに対するモノクローナル抗体である 3F4 に対する免疫ヒスト化学染色により、脳内の粒状沈着物が明らかになった。解剖所見では、クロイツフェルト・ヤコブ病の診断が明らかになった。組織病理学的検査での患者の病変の分布は、基底核、視床、小脳の顕著な海綿状変性によって示されるように、クロイツフェルト・ヤコブ病の小脳形態に最も適合する。新皮質の影響は少ない。

解剖学的診断

クロイツフェルト・ヤコブ病。