

を chloride ion 依存性に再吸収し細胞外グルタミン酸濃度を調節することにより、細胞をグルタミン酸毒性から防御する働きがあると考えられている [7]。本研究では PrP⁰ マウスにおいて EAAT4 発現異常が選択的小脳 Purkinje 細胞死の要因となり得るか検討した。

【材料と方法】

(1) Total RNA 抽出。生後 35 週令・70 週令の PrP⁰ (homozygote)、PrP^{+/+} (heterozygote)、PrP^{+/+} (normal control) マウス小脳・大脳組織を摘出・ホモジェナイズし、TRIZOL 試薬を用いて全 RNA を抽出・定量・DNase 処理後に oligo (dT) 12-18 primers および SuperScript II reverse transcriptase を用いて cDNA を合成した [8-10]。小脳は小脳全部、大脳は大脳皮質を用いた。

(2) RT-PCR 解析。得られた cDNA を遺伝子特異的 primer: EAAT4 (5' CAGTACAGCACACGAGTGTGACA3' and 5' ACCITCAAGGACAGCCATGTCTTC3'; the product size 411 bp) [6]、PrP (5' CATTTTGGCAACGACTGGGACGAC3' and 5' GACTCCATCAAAGGGACCTGAAGC3'; the product size (551 bp)、 β -actin (5' GAGCACAGCTTCTTTGCAGCTCCT3' and 5' GGTCAGGATACCTCTCTTGCTCTG3'; the product size 255 bp) を用いて PCR (94 °C, 60 sec; 60 °C, 40 sec; 72.9 °C, 50 sec) をサイクル数を変動させて (20, 23, 26, 29, 32, 35, 38 cycles) 行ない [8-10]、1.5% agarose gel で泳動・染色後に signal intensity を image analyzer で定量的化し、各々発現レベルを比較した。

【結果】

(1) 生後 35 週令・70 週令 PrP⁰、PrP^{+/+}、PrP^{+/+} マウス小脳において EAAT4 mRNA 発現を認め、 β -actin mRNA 発現レベルに比較してマウス間で差異は見られなかった (Fig. 1)。臨床的には 70 週令 PrP⁰ マウスのみ明らかな歩行失調が見られた。

(2) 生後 35 週令・70 週令 PrP⁰、PrP^{+/+}、PrP^{+/+} マウス大脳においても EAAT4 mRNA 発現を認めたが、小脳における発現量に比較して 1/64 程度であり、マウス間で発現レベルに差異は見られなかった (Fig. 2)。

【考察と結論】

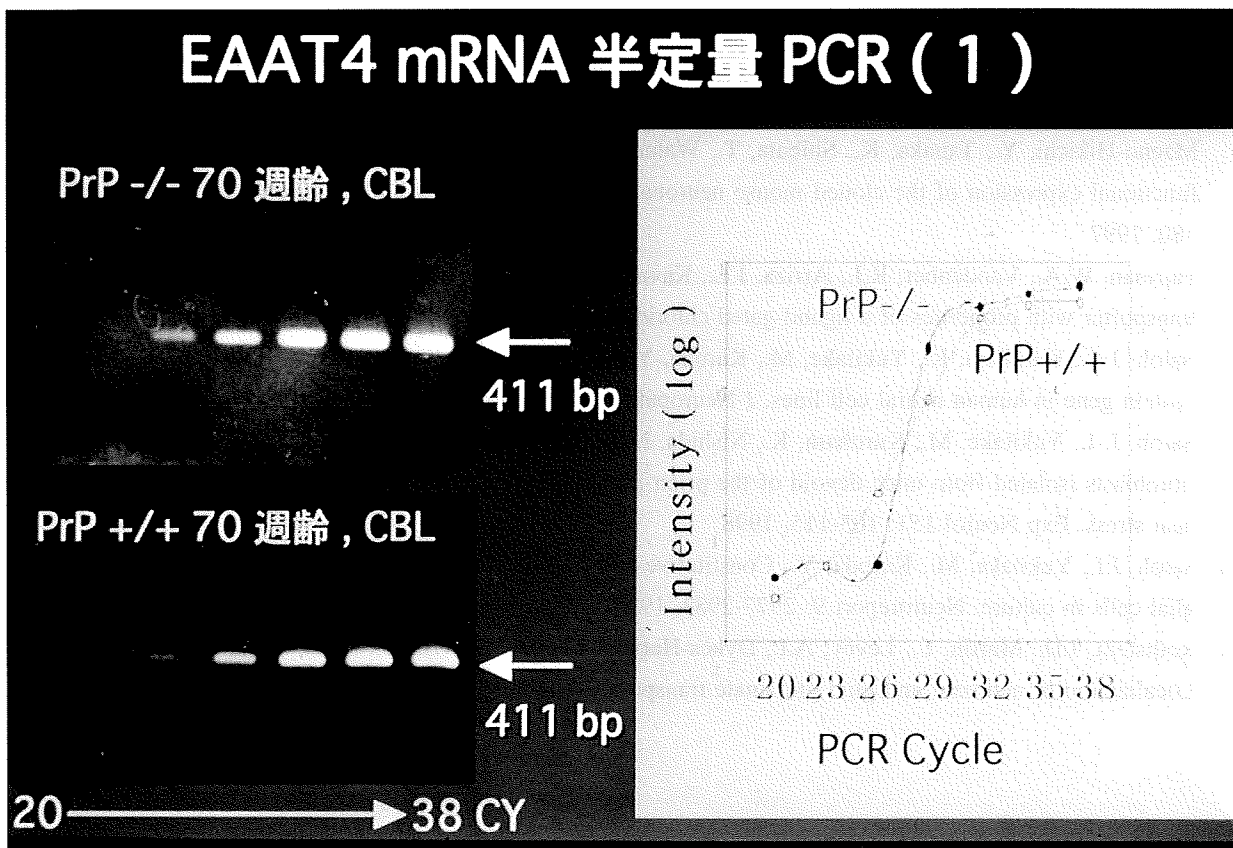
本研究で、(1) PrP⁰ 遺伝子欠損 (PrP⁰) マウス小脳で EAAT4 遺伝子発現レベルは低下しないこと、(2) 従来の報告 [5,6] に反し、マウス大脳皮質でも EAAT4 遺伝子発現を認め、EAAT4 は小脳 Purkinje 細胞特異的のマーカールではないことを明らかにした。(1) に関しては、PrP⁰ マウス小脳で Purkinje 細胞死による EAAT4 遺伝子発現レベルの低下を他の神経系細胞が代償した可能性は残る。グルタミン酸トランスポーターは、EAAT1 (GluT-1, GLAST)、EAAT2 (GLT-1)、EAAT3 (EAAC1)、EAAT4 の 4 種類に分類され細胞特異的・部位特異的発現が認められている [11]。EAAT1 は神経細胞・アストログリア、EAAT2 はアストログリア、EAAT3 は大脳皮質・海馬・基底核神経細胞、EAAT4 は小脳 Purkinje 細胞での発現が観察されている [5,6,11]。しかしながらアストログリア・ミクログリア・オリゴデンドログリア等グリア細胞が EAAT4 を低レベル発現している可能性は否定できない。これを明らかにするには培養細胞を用いた細胞レベルでの解析が必要である。(2) に関しては in situ hybridization 法・免疫組織化学法に基づく知見 [5,6] に比較して、RT-PCR 解析は sensitivity が高いと考えられる。以上本研究の結果から EAAT4 は PrP⁰ マウスで正常レベル発現し選択的小脳 Purkinje 細胞死の要因ではないと思われる。

【文献】

- 1) Bler, H., Aguzzi, A., Sailer, A., Greiner, R.-A., Autenried, P., Aguet, M., Weissmann, C.: Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. Cell 73: 1339-1347, 1993
- 2) Collinge, J., Whittington, M.A., Sidle, K.C.L., Smith, C.J., Palmer, M.S., Clarke, A.R., Jefferys, J.G.R.: Prion protein is necessary for normal synaptic function. Nature 370: 295-297, 1994

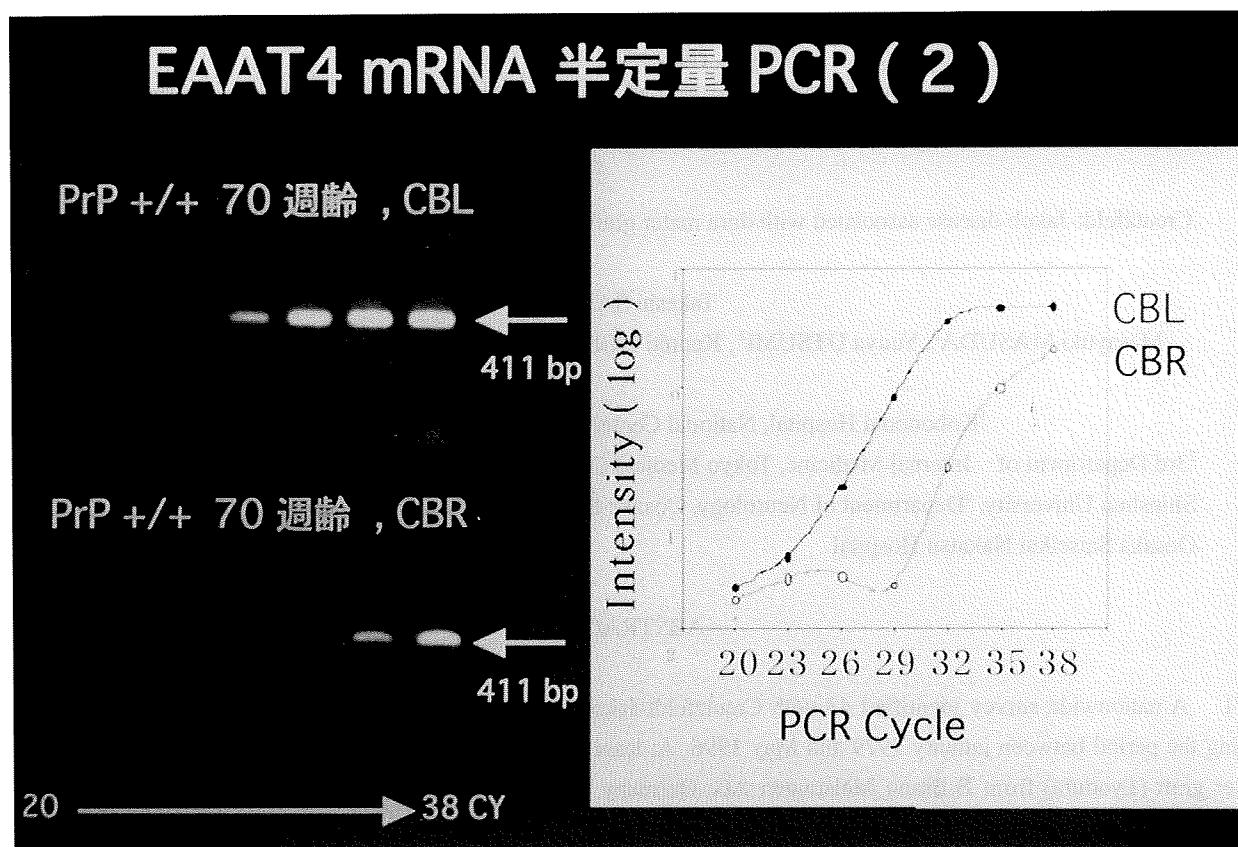
- 3) Tobler, I., Gaus, S.E., Deboer, T., Achermann, P., Fischer, M., Rü icke, T., Moser, M., Oesch, B., McBride, P.A., Manson, J.C.: Altered circadian activity rhythms and sleep in mice devoid of prion protein. *Nature* 380: 639-642, 1996
- 4) Sakaguchi, S., Katamine, S., Nishida, N., Moriuchi, R., Shigematsu, K., Sugimoto, T., Nakatani, A., Kataoka, Y., Houtani, T., Shirabe, S., Okada, H., Hasegawa, S., Miyamoto, T., Noda, T.: Loss of cerebellar Purkinje cells in aged mice homozygous for a disrupted PrP gene. *Nature* 380: 528-531, 1996
- 5) Yamada, K., Watanabe, M., Shibata, T., Tanaka, K., Wada, K., Inoue, Y.: EAAT4 is a post-synaptic glutamate transporter at Purkinje cell synapses. *Neuroreport* 7: 2013-2017, 1996
- 6) Maeno-Hikichi, Y., Tanaka, K., Shibata, T., Watanabe, M., Inoue, Y., Murakami, Y., Wada, K.: Structure and functional expression of the cloned mouse neuronal high-affinity glutamate transporter. *Mol Brain Res* 48: 176-180, 1997
- 7) Fairman, W.A., Vandenberg, R.J., Arriza, J.L., Kavanaugh, M.P., Amara, S.G.: An excitatory amino-acid transporter with properties of a ligand-gated chloride channel. *Nature* 375: 599-603, 1995
- 8) Satoh, J.-I., Kurohara, K., Yukitake, M., Kuroda, Y.: Constitutive and cytokine-inducible expression of prion protein gene in human neural cell lines. *J Neuropathol Exp Neurol* 57: 131-139, 1998
- 9) Satoh, J.-I., Yukitake, M., Kurohara, K., Nishida, N., Katamine, S., Miyamoto, T., Kuroda, Y.: Cultured skin fibroblasts isolated from mice devoid of the prion protein gene express major heat shock proteins in response to heat stress. *Exp Neurol* 151: 105-115, 1998
- 10) Satoh, J.I., Yukitake, M., Kuroda, Y.: Constitutive and heat-inducible expression of HSP105 in neurons and glial cells in culture. *Neuroreport* 9: 2977-2983, 1998
- 11) Rothstein, J.D., Martin, L., Levey, A.I., Dykes-Hoberg, M., Jin, L., Wu, D., Nash, N., Kuncl, R.W.: Localization of neuronal and glial glutamate transporter. *Neuron* 13: 713-725, 1994

Fig. 1. Semiquantitative RT-PCR Analysis of EAAT4 mRNA Expression in the Cerebellum of PrP^{-/-} and PrP^{+/+} Mice



Total RNA extracted from the cerebellar tissues (CBL) of PrP^{-/-} and PrP^{+/+} mice at age of 70 weeks was reverse transcribed and amplified by PCR for 20-38 cycles using a pair of primers specific for the mouse EAAT4 gene. After the PCR products with the size of 411 bp were separated on a 1.5% agarose gel and stained with ethidium bromide, their signal intensities were measured on an image analyzer.

Fig. 2. Semiquantitative RT-PCR Analysis of EAAT4 mRNA Expression in the Cerebellum and Cerebrum of PrP^{+/+} Mice



Total RNA extracted from the cerebellar (CBL) and cerebral (CBR) tissues of PrP^{+/+} mice at age of 70 weeks was reverse transcribed and amplified by PCR for 20-38 cycles using a pair of primers specific for the mouse EAAT4 gene. After the PCR products with the size of 411 bp were separated on a 1.5% agarose gel and stained with ethidium bromide, their signal intensities were measured on an image analyzer.

硬膜移植後に発症した CJD：症状と経過の特徴

班 員：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
研究協力者：増田眞之、内海祐也（東京医大・第三内科）
星 研一（信州大学・医・第三内科）、宇高 不可思（住友病院神経内科）
山下 真理子（済生会中津病院神経内科）

Creutzfeldt-Jakob disease associated with dura mater grafts: Characteristics of symptoms and clinical course

Takeshi SATO¹

Masayuki MASUDA², Yuuya UTSUMI², Kenniti HOSHI³, Fukasi UTAKA⁴, Mariko YAMASHITA⁵

¹Kohonodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

²3rd Department of Internal Medicine, Tokyo Medical Collage, ³3rd Department of Internal Medicine, Shinshuu University, ⁴Department of Neurology, Oosaka Sumitomo Hospital, ⁵Department of Neurology, Oosaka Saiseikai Nakatsu Hospital

ABSTRACT

1. A nationwide survey identified 43 with Creutzfeldt-Jakob disease who had received cadaveric dura mater grafts during the period between January 1979 and May 1996. At least 41 of these 43 patients received the same brand of dura mater graft (Lyodura) from B. Braun Melsungen AG, Germany. Mean age at onset among these 43 patients with dural grafts was younger (mean 53.1 years) than that in patients with sporadic CJD (63.0 years). Cerebellar ataxia was more common in patients with dura mater grafts at subtentorial surgery than patients with supratentorial or sporadic CJD. The findings suggest that a major outbreak of CJD caused by dural grafts and that the vehicle of transmission for the CJD was contaminated dura mater supplied from same processor.

2. Several patients with CJD associated with dural grafts or sporadic cases developed mild clinical symptoms and slow progression. Brain CT and MRI in these patients showed no remarkable atrophy compared with typical CJD patients with rapid progression.

[はじめに]

硬膜移植後の CJD 患者は孤発性 CJD に比し、小脳症状で初発する症例が多いことを前年度に報告した。本年度は生存者の診察、カルテ、画像調査、家族からの聴取などによる詳細な調査を開始した。その結果、硬膜移植例における初発症状としての小脳症状の特異性を確認し得た。さらに発症から無動性無言状態になるまでの期間が1年から数年に及ぶ緩徐進行例が存在することを明らかにし、CT, MRI 画像での脳室幅の計測により、客観的にこの緩徐進行例を診断することが可能なことを示した。しかし、発症初期には緩徐進行例の診断が難しいことがあり、現在、孤発性 CJD 群における同様な症例の調査も開始しているので報告する。

[方法]

平成9年度の厚生省クロイツフェルト・ヤコブ病等全国疫学調査班では硬膜移植後に発症した CJD 患者 43 名を主にアンケートの回答に基づいて症状等の解析を行った。今年度は初発症状や経過を詳細に把握し、孤発性 CJD との比較を目的として、生存者の診察、死亡者のカルテ調査、家族からの聴取、画像観察などを開始し

た。特に初発症状、および無動性無言状態に陥った時期を出来るだけ正確に把握できるよう調査した。さらに孤発性 CJD や全国調査後にあらたに把握された CJD 患者についても調査対象とした。

画像は経過中に撮影された CT, MRI を観察すると共に、大脳と小脳の萎縮の経過を客観的に評価できるようにするため、前角、第三脳室、第四脳室について脳室幅の計測を行い、頭蓋幅との比を求めた。これを脳萎縮率として表示した(図 1)。

[結果]

1. 初発症状

昨年度の本研究班で報告した CJD 各病型における初発症状の頻度は今年度の医療機関訪問調査の結果に基づき、一部訂正した。初発症状の中で記憶障害、行動異常などの高次機能障害は孤発性 CJD では 29.9%、および 20.0%であった。硬膜移植例では天幕上の手術例では 42.9%と 35.7%、天幕下手術例では 27.6%と 24.1%であった。全体として硬膜移植例では 32.6%と 27.9%であり、孤発性 CJD と大きな差はなかった。

しかし、初発時、小脳症状が単独で発症したもの、あるいは高次機能障害と併発したものは孤発性 CJD では 11.5%であったが、硬膜移植例では全体として 34.9%であった。手術部位で分けてみると、天幕上手術を受けたものでは初発時の小脳症状が 7.1%と少なかったのに比し、天幕下手術では 48.3%であり、天幕下手術例の方が明らかに多かった(表 1)。

2. 緩徐経過例

[症例 1, M.K] 68 歳, 女性

1986 年に parasagittal meningioma の手術を受け、その際、硬膜移植を受けた。硬膜の種類は特定できなかった。

1986 年夏、歩行時の偏倚で発症、10 月易転倒性出現、12 月書字拙劣、1997 年 1 月呂律が回らなくなった。

1 月には独歩不能、4 月見当識障害出現、三重大学病院に入院、CJD が疑われたが、通常の CJD と異なり、経過が緩徐であったため、確定診断には至らなかった¹⁾。

6 月、国府台病院に転入院。意識は清明、簡単な挨拶、命令動作は可能、見当識障害、記憶・記銘力障害、計算力低下、失行認め、HDR-S 12/30。注視眼振、失調性構音障害、深部腱反射亢進、軽度の筋強剛、dysdiadochokinesis など小脳症状は著明、startle reflex 陽性。経過中ミオクローヌスは認めず。9 月、発症 13 ヶ月後、無動性無言状態となり、11 月死亡。髄液：細胞数、蛋白量は正常、14・3・3 蛋白(++) (九州大学堂浦克美博士測定)、脳波：徐波傾向認めたが、PSD は死亡前日に初めて出現、頭部 MRI:全体に軽度の大脳と小脳の萎縮。プリオン蛋白遺伝子では変異は認めず、codon129 は Met/Met, codon 219 は Glu/Glu であった。

神経病理所見：詳細は昨年度の本研究班で報告した²⁾。主要所見は脳重 1055g、小脳虫部の萎縮が著明であったが、大脳では萎縮は明らかでなかった。海綿状態、神経細胞の消失、グリオシスは視床、基底核に認め、小脳では顆粒細胞の脱落が著明であった。中等度病変を海馬、glubus pallidus, 小脳歯状核に認めた。免疫染色では小脳、海馬に florid plaque が認められた。

[症例 2, Y.J] 41 歳, 女性

1981 年、左嗅溝部の髄膜腫の手術を受け、その際硬膜(Lyodura)を移植された。

1987 年、計算力低下、物忘れで発症した。1988 年 2 月、男湯と女湯の区別ができない、怒りっぽいなどの症状がみられた。1998 年、不眠、自転車でぶつかり易いなどの症状が出現、1991 年 6 月、頭痛のため脳外科病院を受診したが、頭部 CT は異常ないといわれた。1992 年 2 月、漢字が書けない、計算が出来ない、トイレの場所が分からないなど症状は進行、10 月には CT にて前頭葉の萎縮、脳波での徐波化傾向を指摘された。徐々に動作緩慢、発語減少、尿便失禁、人物失認、地理失認が目立つ。1993 年 3 月強制泣き、全身痙攣発作、徘徊、過食・異食傾向も加わった。6 月から入院、12 月無動性無言となった。現在も某病院に入院中である。

無動性無言状態であり、全身の筋強剛、深部腱反射亢進著明、ミオクローヌスが四肢に認められた。

Gegenhalten(+)

髄液：細胞数、蛋白量は正常、脳波：PSD(+), 画像：大脳では側脳室の拡大、大脳皮質の萎縮が著明。

プリオン蛋白遺伝子の検索では変異は認められず、codon129 Met/Val。

孤発性 CJD 群でもアンケート回答では 12 ヶ月後に無動性無言に陥った症例が 6.3%記載されていた。このような緩徐進行例では初発時、診断が困難な症例が存在し、調査を開始している。出来るだけ客観的に早期診断するために CT, MRI 画像上、脳室幅の計測による脳萎縮率の測定が有用であることを報告する。

3. 無動性無言状態に陥る間での期間

孤発性 CJD では 6 ヶ月以内に 69.6%, 9 ヶ月以内に 80.8%の患者が無動性無言状態に陥っていた³⁾。12 ヶ月以上経過しても無動性無言状態でないと回答された症例が 6.4%みられた。

硬膜移植例では 6 ヶ月以内に 81.5%, 9 ヶ月以内に 86.0%の患者が無動性無言状態に陥っていた。12 ヶ月が 3 例、13 ヶ月が 1 例、6 年後が 1 例存在していた (図 2)。

このように無動性無言状態になるまでの期間の遅い症例を緩徐進行例として臨床的特徴、画像の経過、プリオン蛋白遺伝子などについて調査を開始している。硬膜移植例の中、2 例は前述した。

4. CJD 患者の経過と画像から計測した脳萎縮率

前述した緩徐進行を示した 2 症例では無動性無言状態に陥るまでは画像での脳の萎縮も軽度であった。発症してから 6 ヶ月以内に無動性無言状態になる症例では画像上、脳の急速な萎縮が特徴である。画像上の萎縮のスピードを計量化して緩徐進行例の特徴を客観的に把握できるようにするため、脳室幅を計測した。

その結果、緩徐進行を示した 2 症例では急速経過例に比し、脳萎縮のスピードが遅いことが明確に表示された (図 3)。

[考察と結論]

1. 硬膜移植後に発症した CJD の特徴

使用された硬膜の種類、時期、発症した CJD 患者の臨床症状などから、硬膜移植例の特徴は次のようにまとめられる。

- 1) 硬膜移植の時期は 1979~1991 年、特に 1983~1987 年に多かった。
- 2) 移植された硬膜が B.Braun 社の旧処理法による Lyodura と特定された症例は全国疫学調査班では 41 例^{3, 4)}、その後の厚生省公衆衛生審議会クロイツフェルト・ヤコブ病等専門委員会での報告 16 例、外国文献 13 例、計 70 例である。
- 3) 他の会社の製品による硬膜か Lyodura なのかが特定出来なかった症例が数例存在していたが、旧 Lyodura の移植症例以外は 1 例も他の製品による CJD 発症者は現在まで発見されていない。
- 4) 旧 Lyodura の処理法では過酸化水素処理後、ガンマー線滅菌していたが、この処理法ではプリオンは失活しない。さらに製品となった Lyodura にはドナー記録は無く、追跡調査も不可能であった。死体から採取した硬膜は数名分をまとめて処理していた。B.Braun 社から入手した硬膜処理法の説明書によると病院の病理部以外に一部は法医学施設の死体からも硬膜を採取していた。
- 5) 日本では乾燥硬膜は多く見積もって年間約 20,000 枚使用されていた。これから推計すると硬膜移植歴のあるものからは 5,000 人の 1 名の CJD 患者が発症しており、特に 1984, 85 年では 2,000 人に 1 名の有病率となり、孤発性 CJD が人口 100 万人当たり 1.1 から 1.2 の有病率と比較すると硬膜移植との因果関係は明白である。
- 6) 硬膜移植例の発症年齢は平均 53.1 ± 13.0 歳 (26~79) であり、孤発例の平均発症年齢 62.7 ± 10.9 歳と比較すると若年発症の傾向がある。
- 7) 硬膜移植例の中、天幕下手術時に移植を受けた症例では初発時に小脳症状を単独発症、あるいは高次機能障害と併発するものが多い。
- 8) 剖検例では florid plaque が認められる症例が報告されている。

以上のように硬膜移植例では旧 Lyodura 移植との因果関係は極めて強いことが示された。硬膜移植群では若年

発症傾向があり、さらに天幕下での手術群では初発時に小脳症状を呈するものが多い、剖検例では florid plaque が認められる症例が存在するなど、孤発性 CJD 患者とは異なった疾患群の症例が混在していることが示唆された。

2. 緩徐進行例

硬膜移植後の CJD、および孤発性 CJD において発症後 1 年以上経過しても無動性無言状態にまで病状が進行しない緩徐に経過する症例が存在することを指摘した。これらの症例は従来、報告されているようなプリオン蛋白遺伝子の codon129 の多型性(Met/Val)との関連が必ずしも無いようである。発症の初期には緩徐進行例の診断は難しいことがある。これらの緩徐進行例では画像上の脳萎縮の程度も初期には軽度であり、脳室幅を計測することにより、客観的にこれらの疾患群をとらえることができることを報告した。

[文献]

- 1) 高橋 雄、佐々木良元、村井克昌、成田有吾、葛原茂樹：ヒト硬膜移植後に発症し Creutzfeldt-Jakob 病が疑われる 1 例. 臨床神経 37:1055, 1997 (会)
- 2) 北本哲之、佐藤 猛：硬膜移植 CJD の特殊例. 厚生省特定疾患「遅発性ウイルス感染調査研究班」平成 9 年度報告書 97-99, 1998
- 3) 佐藤 猛：厚生省特定疾患「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班」研究報告書、平成 9 年 3 月、p20-26, 1998
- 4) Sato T, Hoshi K, Yoshino H et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan, January 1979-May 1996. MMWR 46: 1066-1069, 1997

表 1. CJD 各病型の初発症状の頻度				
	孤発性	硬膜移植		
		全体	天幕上	天幕下
記憶障害	29.9	32.6	42.9	27.6
行動異常	20.0	27.9	35.7	24.1
小脳症状	11.5	34.9	7.1	48.3

図 1 CT, MRI による脳室系の計測

- A: 大脳最大横径
- B: 側脳室前角外側間距離
- C: 第三脳室
- D: 第四脳室

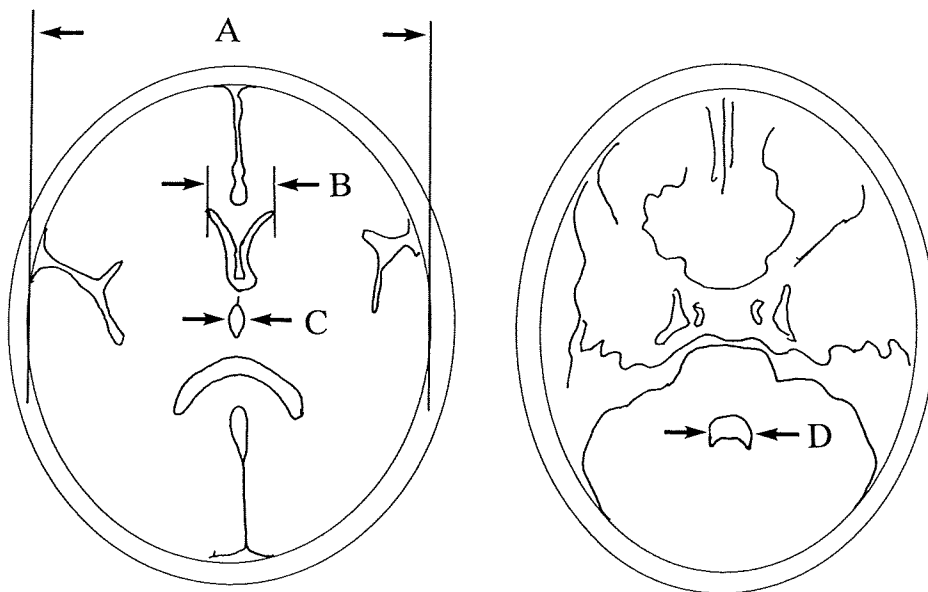


図2 硬膜移植後のCJD患者:無動性無言までの期間

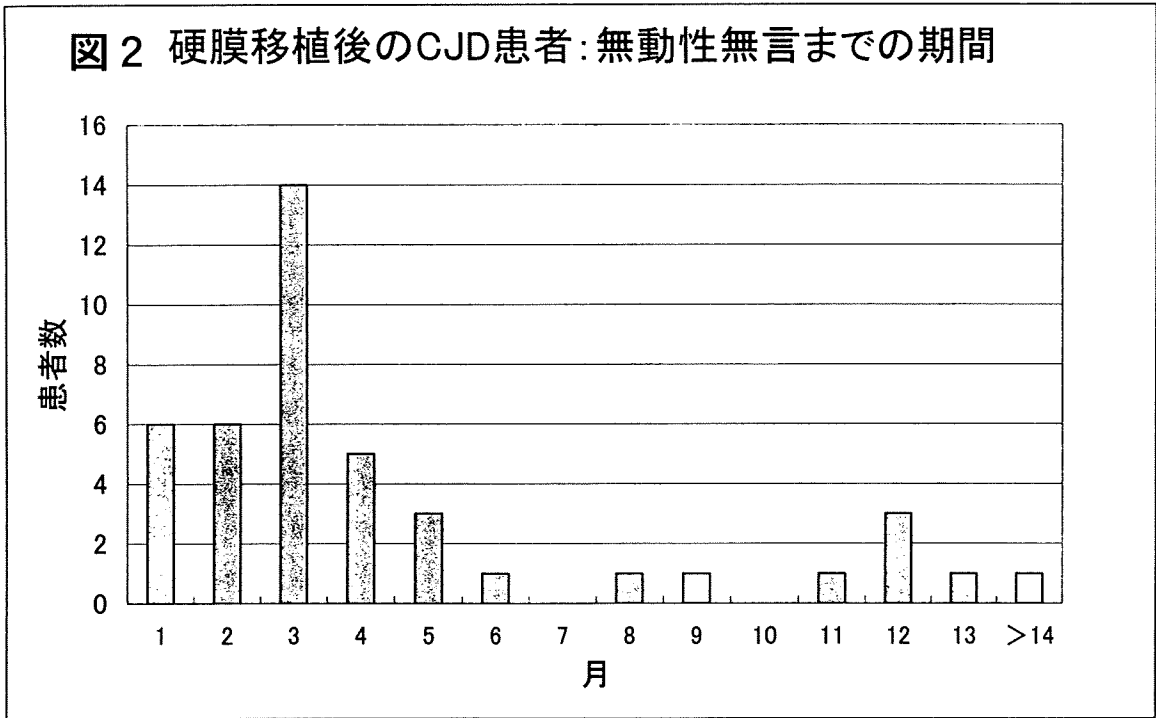
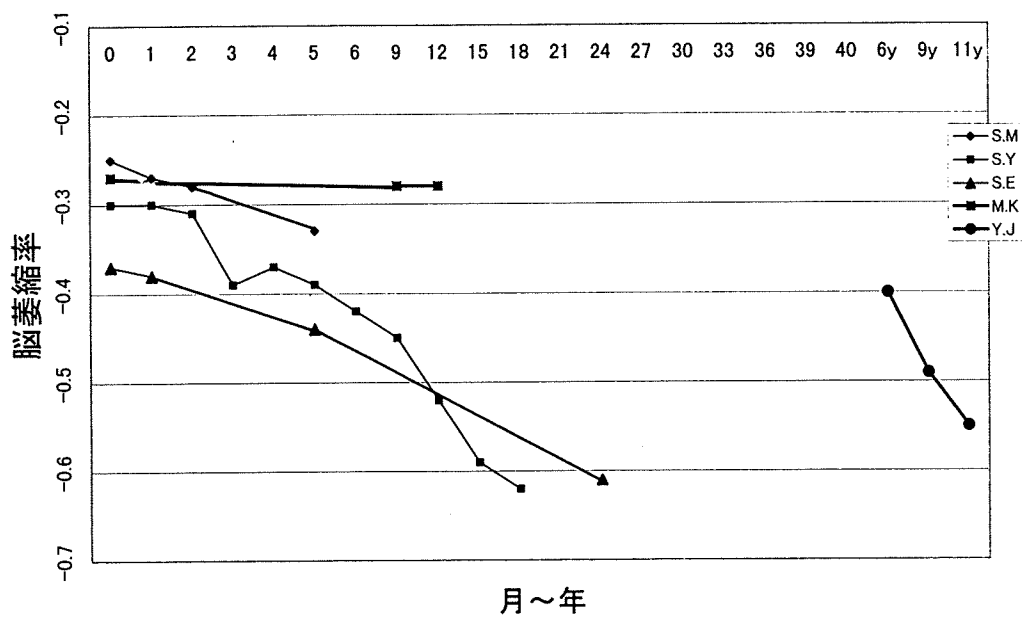


図3 CJD患者の経過と画像:脳萎縮率



Creutzfeldt-Jakob 病の MRI 所見-拡散強調像を中心に-

班 員：志賀 裕正（東北大学・医・神経内科）
研究協力者：黒田 宙（東北大学・医・神経内科）
：山川 一夫（東北大学・医・神経内科）
：糸山 泰人（東北大学・医・神経内科）
：関口 すみれ子（広南病院・神経内科）
：沖田 直（広南病院・神経内科）

MRI findings of Creutzfeldt-Jakob disease - early changes in diffusion weighted MRI -

Yusei SHIGA¹⁾, Hiroshi KURODA¹⁾, Kazuo YAMAKAWA¹⁾, Yasuto ITOYAMA¹⁾,
Sumireko SEKIGUCHI²⁾, Naoshi OKITA²⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Kohnan Hospital

ABSTRACT

Creutzfeldt-Jakob disease is a fatal and transmissible neurological disease. We have not yet established an effective therapy against CJD. Nowadays, cases of iatrogenic CJD have been reported. To take preventive measures against CJD and to make an early diagnose of CJD are very important. Thus, we investigated the efficacy of diffusion weighted magnetic resonance imaging (DWMRI). Three CJD patients whom we examined repeatedly from their early stage were enrolled in this study. In case 2, DWMRI uncovered abnormal high intensity lesions in the caudate head and the putamen symmetrically. In case 3, the abnormal lesions detected by DWMRI included not only the caudate head and the putamen but also the cerebral cortex. The MRI intensity of these abnormal lesions varied between two trials. In these two cases, DWMRI detected abnormal lesions earlier than the completion of periodic synchronous discharge (PSD) in conventional EEG. In case 1, on the other hand, DWMRI uncovered only the brain atrophy in his advanced stage. DWMRI was more sensitive than T2 weighted MRI which had been thought to be the most sensitive procedure up to now. DWMRI showed characteristic features of MRI in CJD which consisted of high-intensity in DWMRI and iso-intensity in T1 weighted MRI lesions earlier than the completion of PSD. We think DWMRI is a useful laboratory examination for the early detection of CJD.

【はじめに】

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は治療法の未だ確立されていない致死性感染性疾患であり、感染予防が非常に重要である。近年医原性 CJD¹⁾ も報告されており、患者本人のためばかりでなく、院内感染予防という立場からも早期診断が重要である。しかし初発症状、臨床経過の多様性から臨床症状のみからの早期診断は困難である。また脳波での周期性同期性放電 (PSD) や体制感覚誘発電位 (SEP) での巨大 SEP は特異的なものではなく中期以降にならないと出現しない。このように特異的補助診断法も確立されておらず、早期診断は必ずしも容易ではない。

これまでの CJD の画像診断は、CT では病期が進行するにつれて脳萎縮が現れると報告されている²⁾。MRI では 1980 年代には脳萎縮を認めるのみとの報告³⁾ であったが、強磁場が利用できるようになり T1 強調像 (T1MRI) では信号強度の変化はなく脳萎縮を認めるのみであるが、プロトン強調像

(H1MRI)、T2 強調像 (T2MRI) では基底核、大脳皮質に脳萎縮が出現する前から高信号域が出現することが報告されている⁴³⁾⁴⁴⁾。しかしその異常検出率は 4%⁴⁾から 79%⁵⁾と報告者により差があり、鋭敏度という点で問題がある。

近年組織内水分子の拡散度を画像化した拡散強調像 (DWMRI) が開発され⁷⁾、特に虚血性脳疾患では T2MRI よりも早く、超急性期に病変を検出できる⁸⁾⁹⁾ことから注目を集めている。今回われわれは CJD の早期診断に寄与する補助検査法を確立するという観点から MRI 特に DWMRI に注目し、その有用性を検討した。

[対 象]

対象は病初期より観察が可能であった CJD 3 例。症例 1 は聴力障害、症例 2 は傾眠、症例 3 は視野障害で発症したが、3 例とも亜急性に進行する痴呆、全身性ミオクローヌス、脳波上 PSD を認めた。プリオン蛋白遺伝子検索では症例 1 が wild type、症例 2 が codon 232 に、症例 3 が codon 200 に変異が認められ、症例 1 は“診断ほぼ確実”例、症例 2、3 が“確実”例と考えられた¹⁰⁾。症例 1 には発症 2、6 カ月後に、症例 2 には発症 2.5、6 カ月後に、症例 3 には発症 3、4 カ月後に DWMRI、T2MRI、T1MRI を施行しほぼ同時期に通常の 10-20 法で記録した脳波と比較した。症例の詳細を表 1 に示す。

[MRI 撮像法]

1.5 T MRI 装置、標準頭部 MRI コイルを使用した。DWMRI はスピンエコー法 (SE) またはエコーブランチイメーシング法 (EPI) にて撮影した。SE 法では繰り返し時間 (TR) 2000 msec、エコー時間 (TE) 120 msec、拡散強調のための motion proving gradient (MPG) を x 軸に印可し、b 値 600 sec/mm² で施行した。EPI 法では single shot EPI を使用し TE 120 msec、MPG を x、y、z 軸それぞれに印可し、b 値 900 sec/mm² で施行した。T1MRI は SE 法で TR 480 msec、TE 14 msec、T2MRI は SE 法で TR 3500 msec、TE 96 msec で施行した。

[結 果]

症例 2 では脳波上 PSD 形成がまだ不完全な発症 2.5 ヶ月後の DWMRI で、両側の尾状核頭部、被殻前方部が対称性に高信号域が認められた。発症 6 ヶ月後の脳波上 PSD が完成し背景脳波が平坦化した時期には、脳萎縮が進行するとともにさらに両側の尾状核頭部、被殻前方部の信号強度が増強し、尾状核体部にも高信号域は拡大していた。しかし大脳皮質には信号強度の変化は認めなかった。(図 1 A - D)。T2MRI では発症 2.5、6 ヶ月後とも両側尾状核、被殻前方部がわずかに高信号域を呈していた(図 2 A - D)。症例 3 では脳波上 PSD がまだ不完全な発症 3 ヶ月の DWMRI で両側尾状核頭部、被殻が対称性に高信号域を呈し、両側の前頭葉内側、側頭葉、後頭葉皮質に広範囲に高信号域が認められた。発症 4 ヶ月の PSD が完成し背景脳波が平坦化下時期には基底殻の信号強度は増強したが、大脳皮質では左側頭葉、両側後頭局皮質の信号強度はむしろ減弱していた(図 3 A - D)。DWMRI の明瞭な病変所見とは対照的に T2MRI では発症 3、4 ヶ月ともに明らかな異常は認めなかった(図 4 A - D)。症例 1 では発症 2 ヶ月では脳波上 PSD は完成していたが、DWMRI では信号強度の変化は認めず、6 ヶ月後には PSD は非常に低振幅で背景脳波も平坦化していたが DWMRI は脳萎縮は認めるものの信号強度の変化はみとめなかった(図 5 A - D)。DWMRI 同様に T2MRI では信号強度の変化は認めず、発症 6 ヶ月に脳萎縮を認めるのみだった(図 6 A - D)。

[考 察]

今まで CJD に関する画像所見では、病末期に脳萎縮が出現すると報告された³⁴⁾こともあり、CJD の診断にはこれまで画像所見は重要視されていない。近年、髄液中の neuron-specific enolase¹¹⁾や 14-3-3 蛋白¹²⁾の上昇が CJD の診断に有用であることが報告されているが、これらは CJD に特異的なものではない。現在までのところ CJD の診断に有用な補助検査法として認知されているのは PSD のみであ

る¹²⁾。しかし PSD も CJD に特異的なものではなく、中期以降に出現する所見であることも良く知られており、CJD の早期診断という点ではあまり有用ではない。

Le Bihan ら⁷⁾が生体内の水分子の拡散運動を画像化することに成功し、Moseley ら⁸⁾がネコの実験的脳虚血で超急性期に病変を描出することに成功し注目されるようになった。生体内では細胞内水分子の動きは制限されるのに比べ細胞外水分子は自由度が高く¹³⁾、拡散が障害されると高信号域として描出される。脳虚血急性期の細胞外から細胞内への水分子の移動¹⁴⁾、軸策や髄鞘障害による線維密度の低下¹⁵⁾、空胞形成により¹⁶⁾水分子の拡散は制限されると考えられているが、実際には病態によって拡散係数は様々に変化する¹⁷⁾。

これまで CJD の DWMRI に関する報告は Demaerel ら¹⁸⁾、Bahn ら¹⁶⁾、廣瀬ら¹⁹⁾によってなされており、いずれもわれわれの症例と同様に基底核と大脳皮質に高信号域が T2MRI よりも明瞭に描出されている。われわれは今回の検討で PSD の完成前に画像にて病変部を捉えることができることを示したが、Demaerel ら¹⁷⁾は発症 4 週間で既に病変部が描出されることを示しており、目下のところ DWMRI が最も早期に CJD の異常を検出できる方法と思われる。一般にこれまでの CJD の MRI 所見の報告では、基底核病変が大脳皮質病変よりも明瞭にまたは感受性良く描出されているが、これは基底核と皮質の解剖学的構造の差³⁾によると考えられている。

大脳基底核に対称性病変が出現し得るのは、CJD 以外では低酸素症、低血糖、一酸化炭素中毒、溶血性尿毒症症候群、脳炎、ハンチントン病、ウイルソン病、アルツハイマー病⁵⁾、HIV 感染症、Leigh 脳症²⁰⁾など多数考慮する必要があるが、CJD のみが T1MRI で信号強度の異常が認められない⁵⁾。DWMRI で高信号を呈する対称性基底核病変が T1MRI で等信号を呈するのが CJD に特徴的な所見と思われる。

CJD の早期診断という立場から、これまでのところ DWMRI を含めた MRI が最も早期に特徴的所見を捉えられる補助検査法と考察される。

[文 献]

- 1) 星 研一、吉野 英、浦田重治郎、中村好一、柳川 洋、佐藤 猛. ヒト乾燥硬膜移植歴を有する CJD 患者の調査. クロイツフェルト・ヤコブ病に関する緊急全国調査研究班研究報告概要. pp 30-41, 1997
- 2) Galvez S, Cartier L: Computed tomography findings in 15 cases of Creutzfeldt-Jakob disease with histological verification. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 45:50-54, 1982
- 3) Kovanen J, Erkinjuntti T, Iivanainen M, Ketonen L, Haltia M, Sulkava R, Sipponen JT: Cerebral MR and CT imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Comput Assist Tomogr*. 9: 125-128, 1985
- 4) Di Rocco A, Molinari S, Stollman AL, Decker A, Yahr MD: MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuroradiology*. 35: 584-585, 1993
- 5) Finkenstedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T: MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology*. 199: 793-798, 1996
- 6) Zeidler M, Will RG, Ironside JW, Sellar R, Wardlaw J: Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy: magnetic resonance imaging is not a sensitive test for Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ*. 312: 844, 1996
- 7) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cavanis E, Laval-Jeantet M: MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 161: 401-407, 1986
- 8) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, Chilleuitt L, Shimizu H, Kucharczyk J, Wendland MF, Weinstein PR: Early detection of regional cerebral ischemia in cats: comparison of diffusion and T2-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*. 14: 330-346, 1990
- 9) Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fiandaca MS: Diffusion-weighted magnetic resonance

- imaging: Rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology*. 42: 235-240, 1992
- 10) 厚生省保健医療局疾病対策課：プリオン病の臨床 1. 古典的クロイツフェルト・ヤコブ病. クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル. pp 11-12, 1997
 - 11) Zerr I, Bodemer M, Raecker S, Grosche S, Poser S, Kretschmar HA, Weber T: Cerebrospinal fluid concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 345: 1609-1610, 1995
 - 12) Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretschmar HA, Weber T: Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 43: 32-40, 1998
 - 13) Bao-cheng Chu, 宮坂和男：Diffusion MRI の臨床応用 -急性脳血管障害の画像診断-. *脳神経*. 50: 787-795, 1998
 - 14) 井上 敬、清水宏明、藤原 悟、吉本高志、塚元鉄二. 拡散強調 MRI の急性期脳虚血病変検出能-完成梗塞巣との比較による検討-. *脳神経*. 50: 555-600, 1998
 - 15) Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K: Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 156: 195-200, 1998
 - 16) Bahn MM, Kido DK, Lin W, Pearlman AL: Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 54: 1411-1415, 1997
 - 17) 佐久間肇、野村新之、多上智康、小林茂樹、竹田 寛、中川 毅：Diffusion イメージング. 特集: 基礎から学ぶ MRI. *Clinical Imagiology*. 9: 61-67, 1993
 - 18) Demaerel P, Baert AL, Vanopdenbosch L, Robberecht W, Dom R. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 349: 847-848, 1997
 - 19) 廣瀬善清、空野謙次、阿部祐士、祖父江元、松川則之：MRI 拡散強調画像を経時的に調べた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例. *臨床神経*. 38: 779-782, 1998
 - 20) Barboriak DP, Provenzale JM, Boyko OB. MR diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: significance of high signal intensity of the basal ganglia. *AJR*. 162: 137-140, 1994

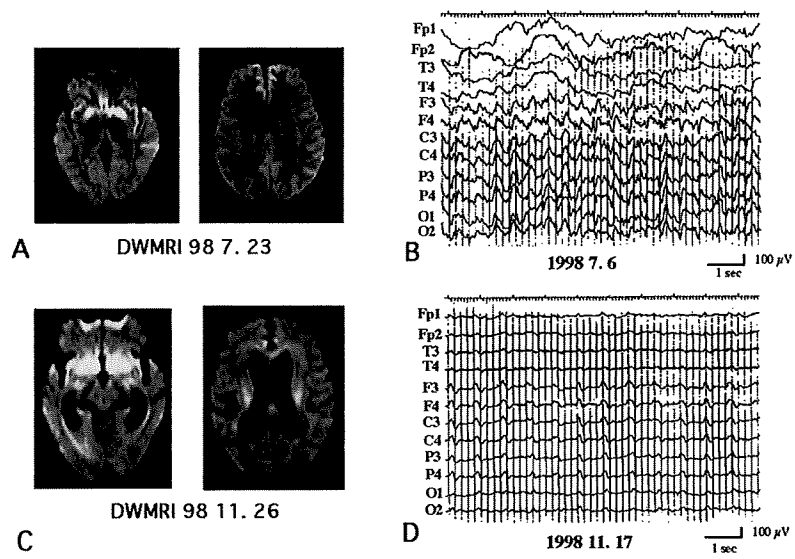


図1 症例2

A : 発症 2.5 ヶ月の拡散強調 MRI(DWMRI)

B : ほぼ同時期の脳波

C : 発症 6 ヶ月の DWMRI

D : ほぼ同時期の脳波

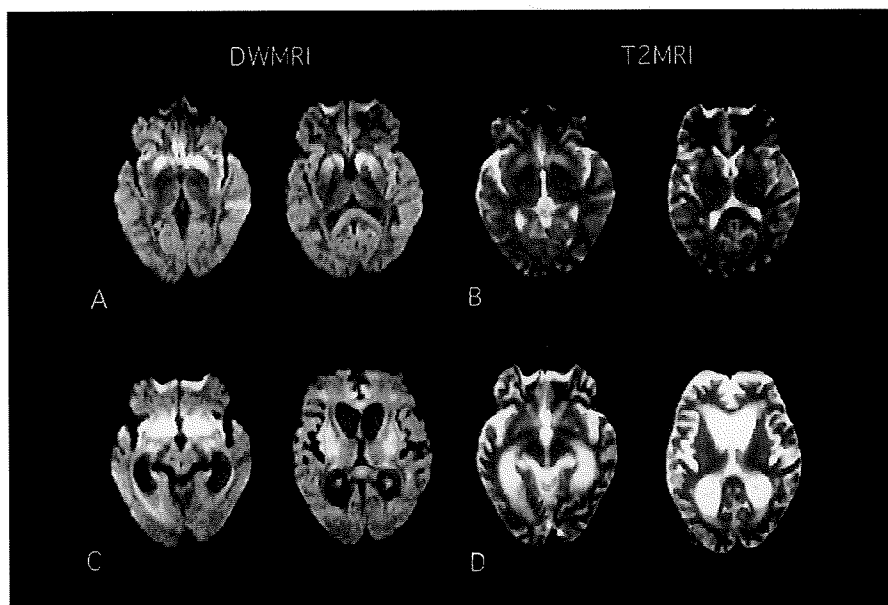


図2 症例2

A : 発症 2.5 ヶ月の拡散強調 MRI(DWMRI)

B : 同時期の T2 強調 MRI(T2MRI)

C : 発症 6 ヶ月の DWMRI

D : 同時期の T2MRI

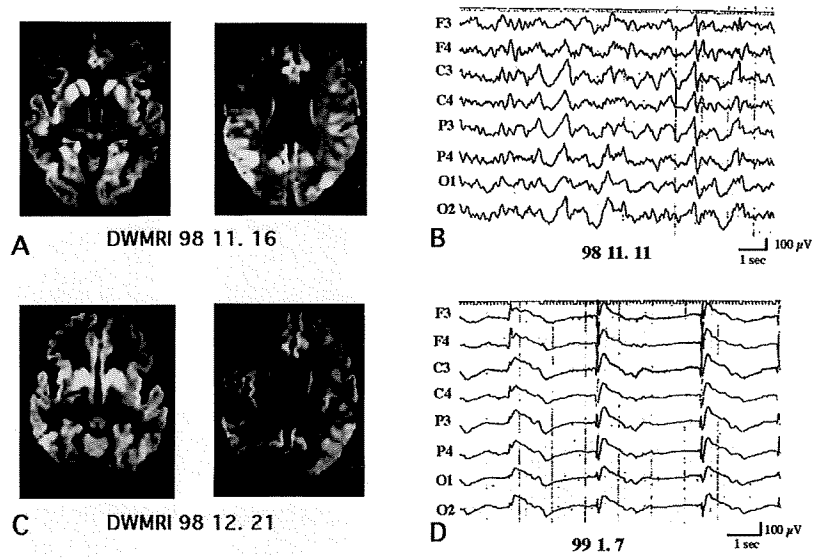


図3 症例3

- A: 発症3ヶ月の拡散強調MRI(DWMRI)
- B: ほぼ同時期の脳波
- C: 発症4ヶ月のDWMRI
- D: ほぼ同時期の脳波

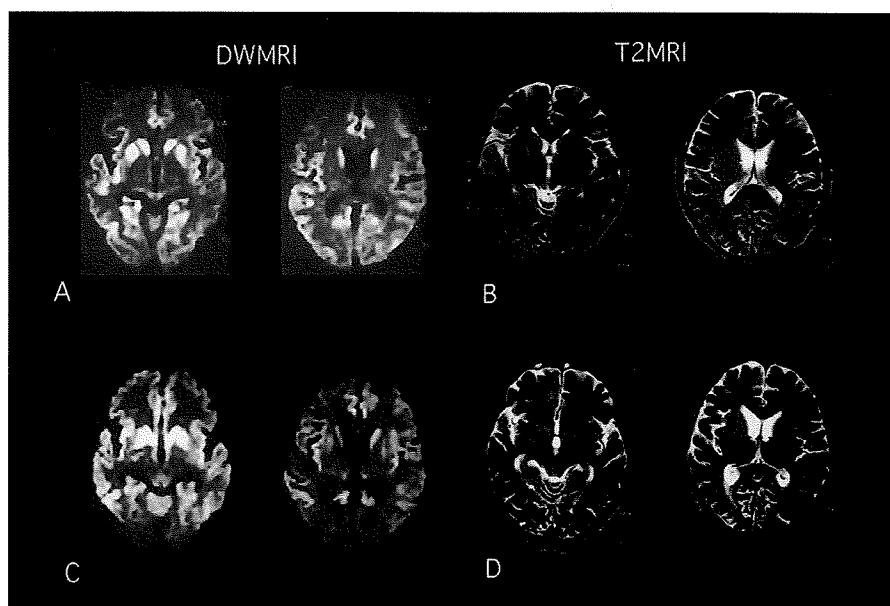


図4 症例3

A : 発症3ヶ月の拡散強調MRI(DWMRI)

B : 同時期のT2MRI

C : 発症4ヶ月のDWMRI

D : 同時期のT2MRI

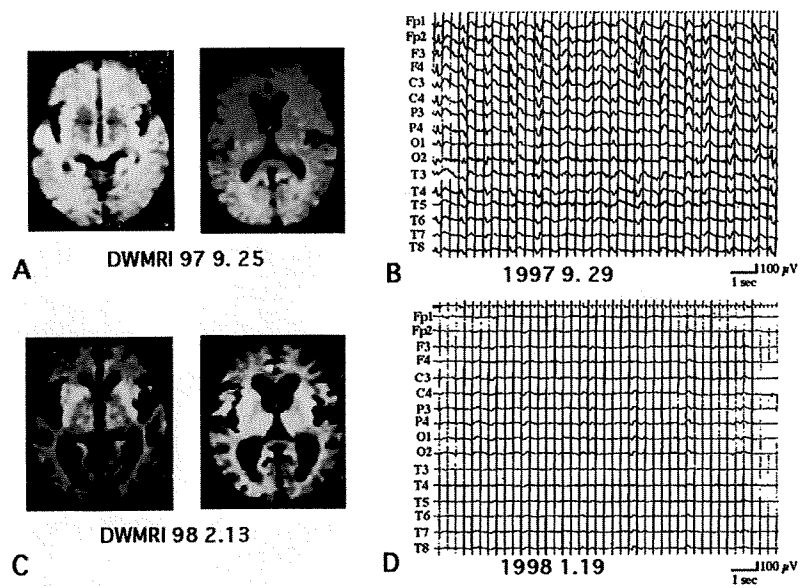


図5 症例1

- A : 発症 2 ヶ月の拡散強調 MRI(DWMRI)
- B : ほぼ同時期の脳波
- C : 発症 6 ヶ月の DWMRI
- D : ほぼ同時期の脳波

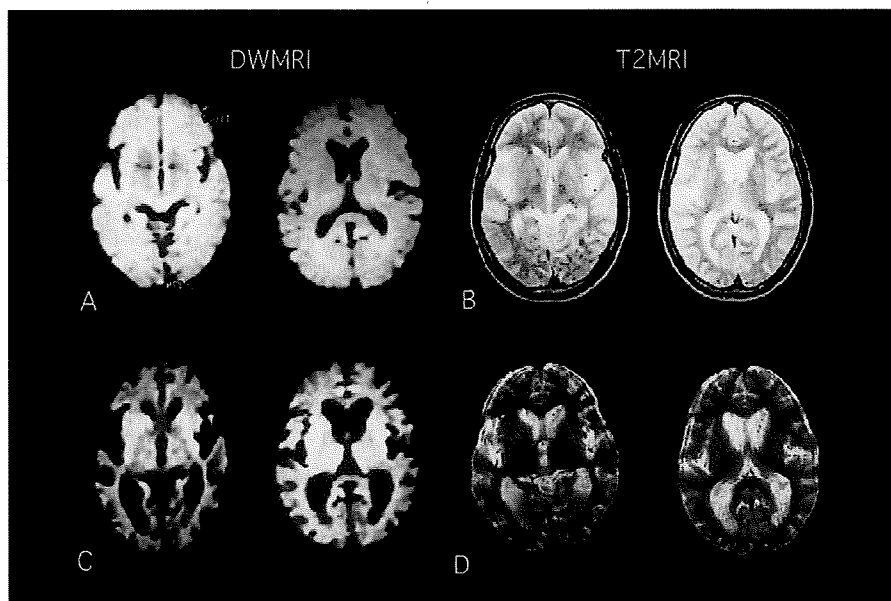


図6 症例1

A : 発症2ヶ月の拡散強調MRI(DWMRI)

B : 同時期のT2MRI

C : 発症6ヶ月のDWMRI

D : 同時期のT2MRI