

厚生労働省特定疾患
遅発性ウイルス感染調査研究班

英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 診療に関する報告会プログラム

班 長 北本 哲之

日 時：平成14年1月24日（木） 12:30 ～ 15:30

会 場：国立がんセンター内 国際研究交流会館 3階 国際会議場

〒104-0045 東京中央区築地5丁目1番1号
TEL：03-3542-2511（代表）

連絡先：東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

〒980-8575 仙台市青葉区星陵町2番1号
TEL：022-717-8147（直通）
FAX：022-717-8148

《会議次第》

◇ 開会挨拶	12:30 ~ 12:40	厚生労働省健康局疾病対策課 麦谷 眞里 課長
◇ はじめに	12:40 ~ 12:50	班 長 北本 哲之
◇ 研究発表	12:50 ~ 14:45	
◇ まとめ	14:45 ~ 15:00	班 長 北本 哲之
◇ 総合討論	15:00 ~ 15:30	

《研究発表》

12:50 ~ 13:10 1. vCJD の臨床症状

- ① 概 要：志賀 裕正 12:50 ~ 13:00
- ② 症例報告：村井 弘之 13:00 ~ 13:10

志賀 裕正 東北大学・大学院医・神経内科
村井 弘之 九州大学・大学院脳研・神経内科
森若 文雄 北海道大学・大学院医・神経内科

13:10 ~ 13:25 2. vCJD の精神症状

黒田 重利 岡山大学・大学院医・精神神経病態

13:25 ~ 13:40 3. 英国における vCJD 患者の脳波所見

黒岩 義之 横浜市立大・医・神経内科

13:40 ~ 14:00 4. vCJD の MRI

山田 正仁 金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態
小林 央 新潟大学・脳研・神経内科

14:00 ~ 14:15 5. vCJD の検査

北本 哲之 東北大学・大学院医・病態神経

14:15 ~ 14:30 6. vCJD の病理像

○岩淵 潔 神奈川県リハセンター・神経科
柳下 三郎 神奈川県リハセンター・検査部病理

14:30 ~ 14:45 7. 英国で学んだ vCJD の新診断基準と日本での若年発症例の鑑別診断

佐藤 猛 国立精神・神経センター・国府台病院

研究報告

vCJD の臨床症状

— 英国 CJD Surveillance Unit 視察報告 —

班 員：村井 弘之（九州大学・大学院脳研・神経内科）
班 員：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）
班 員：森若 文雄（北海道大学・大学院医・神経内科）

【研究要旨】

sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) と比較した variant CJD (vCJD) の特徴は

- ①発症年齢が若い：vCJD の平均発症年齢 29 歳，sCJD の平均発症年齢 65 歳。
- ②生存期間が長い：vCJD の平均生存 14 ヶ月，sCJD の平均生存期間 3.9 ヶ月。また，vCJD では無動性無言になるのは 57%と少ない。
- ③精神症状で発症する：vCJD ではうつなどの精神症状で発症 sCJD では痴呆症状，小脳症状，視力障害で発症。
- ④知覚症状：vCJD では sCJD に比べ高頻度に知覚障害が出現する。
- ⑤不随意運動：vCJD では myoclonus ばかりでなく chorea や dystonia といった種々の不随意運動が出現する。sCJD に出現する全身性の myoclonus が出現することもある。
- ⑥脳波で PSD が出現しない：vCJD の脳波には sCJD に特徴的とされる PSD は出現しない。
- ⑦MRI 所見：vCJD に特徴的な所見は両側視床枕に対称性に高信号域を T2 強調像で認める。sCJD では皮質や両側基底核に高信号域を T2 強調像，拡散強調像で認める。
などがあげられる。
- ⑧鑑別診断：vCJD の最も鑑別すべき疾患は sCJD である。

Clinical symptoms of variant Creutzfeldt-Jakob disease

Hiroyuki MURAI¹⁾, Yusei SHIGA²⁾, Fumio MORIWAKA³⁾

- 1) Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
- 2) Division of Neurology, Department of Neurosciences, Tohoku University Graduate School of Medicine
- 3) Division of Neurology, Department of Neurological Disorders, Neurological Sciences, Hokkaido University Graduate School of Medicine

Abstract

Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) were demonstrated in comparison with sporadic CJD (sCJD). Mean onset age was 29 y.o. in vCJD and 65 y.o. in sCJD. Mean disease duration was much longer in vCJD than in sCJD; 14 months vs 3.9 months. The rate to develop akinetic mutism in vCJD was considerably low (57%). The psychiatric disorders such as depression, anxiety and withdrawal were the

main initial symptoms of vCJD. Sensory impairment was seen more frequent in vCJD than in sCJD. In vCJD, not only myoclonus but also chorea and dystonia were seen. EEG of vCJD does not show PSD, which is usually seen in sCJD. MRI of vCJD reveals the very characteristic 'pulvinar sign', which is thought to be a hallmark of this disease. The major differential diagnosis of vCJD in suspect cases is sCJD.

【はじめに】

ウシ海綿状脳症（BSE）がヒトに感染して起きると考えられている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）は英国ではすでに 113 人の患者が確認されている（definite および probable）が、わが国ではまだ報告例がない。しかし、懸念されていた BSE が 2001 年 9 月以降すでに 3 頭発見されており、これまでの肉骨粉使用の現状を考慮しても、今後 BSE の数が増加することは容易に想像され、ひいては vCJD 患者のわが国における発生の可能性も十分あり得ると考えられる。また vCJD は、弧発型クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）とは臨床的にかなり異なっている。本稿では、vCJD の臨床症状の特徴にポイントを絞り、その要点を列挙した。また、代表的な 1 例をプレゼンテーションした。

【方法】

英国 CJD Surveillance Unit を訪問し、臨床症状や臨床的な総括については Will 博士や Knight 博士の説明を受け、また、疫学的な側面については Ward 博士に示してもらった。代表的な症例呈示は Knight 博士によって行われた。不随意運動については、Will 博士がビデオで供覧した。

【結果】

1. 疫学

2001 年 12 月 3 日現在、英国では definite と probable 合わせて 113 名の vCJD 患者が確認されている。その内訳は、病理学的に確定した definite vCJD が 89 名、死亡したが剖検されなかった probable case が 13 名、剖検を待っている状態の probable case が 1 名、生存中の probable case が 10 名である（表 1）。

2. 臨床上的特徴

①発症年齢

vCJD の発症年齢は 12 歳から 74 歳まで報告されているが、40 歳以下の症例が大部分を占め、平均発症年齢は 29 歳である（図 1A）。一方 sCJD では surveillance 調査により若年発症者が発見されてきており、20 歳代の発症者も報告されているが、大部分は 40 歳以上であり、平均発症年齢は 65 歳である（図 1B）。

②生存期間

vCJD では sCJD と比較して生存期間が長いのも特徴である。vCJD では発症後の生存期間は 8- 38 ヶ月、平均 14 ヶ月であるのに対し、sCJD では 1- 18 ヶ月、平均 3.9 ヶ月である。また sCJD では末期に全例 akinetic mutism となるが、vCJD では akinetic mutism となったのは 35 例中 20 例、57.1%のみである（表 2）。

③精神症状

vCJD の初発症状として最も多いのは精神症状で、これには **depression, anxiety, apathy, withdrawal, delusion, personality change** などが含まれ、健忘や知覚症状といっしょに出現することもある。神経症状の出現に 4- 24.5 ヶ月、平均約 6 ヶ月先行する(**psychiatric phase** と呼ばれる)。このため、病初期には精神科医に通院しているケースが大部分である。

④知覚症状

vCJD の特徴に頑固な知覚症状がある。もっとも多いのは **limb pain** で、その他には **cold sensation, dysesthesia, parasthesia, numbness** がある。Limb pain のために リウマチ科医を紹介された患者もいる。vCJD の 64%に出現するが、sCJD では知覚症状の出現は 7- 19%に過ぎない。知覚症状の責任病巣としては視床が考えられているが、MRI での病巣が左右対称性なのに知覚症状は一側性の場合が多いなど、不明な点が多い (図 2)。

⑤不随意運動

sCJD では全身性の、同期した **myoclonus** が特徴的であるが、vCJD では **dystonia, chorea, myoclonus** といった種々の不随意運動が出現する。中には全身性の **myoclonus** に進展する者もいる。**Myoclonus** といってもわれわれが思い浮かべるものとは様相を異にする。**Myoclonus** の例として紹介されたものは **slow chorea** と表現するようなものだった。

⑥脳波

vCJD では脳波で **PSD** が出現しないのも特徴である。基礎波の非特異的徐波化は生じるが、 δ 波の出現がないのも特徴である。

⑦MRI 所見

vCJD に特徴的な所見は両側視床枕や視床後方部に対称性に高信号域を T2 強調像で認める。これらは **pulvinar sign, hockey-stick sign, cut-off sign** と呼ばれる。特徴的 **sign** で vCJD の 79%の症例で認められている。sCJD では皮質や両側基底核に高信号域を T2 強調像、拡散強調像で認める。

⑧その他の神経・検査所見

その他の神経所見としては、失調症状はほぼ全例に出現する。**Psychiatric phase** に出現したものは薬の副作用と考えられることもある。また霧視や複視が出現することもある。注目すべきは上方注視麻痺で 35 例中 14 例に出現している (表 2)。髄液 14-3-3 蛋白の陽性率は 57%で、sCJD(95%)よりも低い。

3. 鑑別診断

vCJD の最も重要な鑑別すべき疾患は sCJD である。vCJD が疑われ剖検にて vCJD が否定された 13 例の最終診断は sCJD 6 例、アルツハイマー病 2 例、脳血管障害、脳血管炎、辺縁系脳炎、脳炎、正常脳各 1 例であった。脳生検で脳血管炎を疑われた症例が 2 例あった。当初 vCJD が疑われたが症状

が改善した 15 例中 9 例で診断がついたが、その内訳は末梢神経障害 2 例、アルツハイマー病、ビタミン B12 欠乏症、脳血管障害、ウイルソン病、嗜眠性脳炎、皮質線状体黒質変性症、脳血管炎各 1 例であった。

4. 典型的な vCJD の 1 例（ケース・プレゼンテーション）

症例：21 歳女性（発症時）

あるとき彼女の運転の様子がおかしいのに家族が気づいた。運転に対する集中力を欠き、2-3 ヶ月ほどの間に軽微な事故を数回起こした。また、イライラしたり、すぐ驚いたりするようになった。特定の事項に取り憑かれることもしばしば見られるようになった。

発症 4 ヶ月後、上記のようなことのため、ボーイフレンドとの関係が悪化し、発症 6 ヶ月後、彼と別れた。この頃にはセックスにすっかり無関心になっていた。また、ある日、突然彼女は味覚を失った。

発症 7 ヶ月後、この頃より彼女は時々感情の変調を示すようになった。バスに乗っているときに突然泣き出したり、「両親が自分を一人置いて逃げるのでは」と、一人で寝るのをいやがって両親と一緒に寝たりした。この頃より体重は減り、月経は止まった。家庭医は、情緒障害と判断し、抗うつ薬を処方した。この後に神経内科医の診察も受けた。神経内科医は、情緒障害に抗うつ薬の副作用が加わったものと診断した。

発症 8 ヶ月後、彼女はひきこもりがちになり、あまり話さなくなった。話す場合でも、ごく短く話すのみであった。電話が鳴っても出ようとしなかった。しかしこの頃、よく注意しないと見逃されそうな二つの重要な神経症候が出現していた。第一点は、彼女がテレビをみるときに片目を塞いでみるようになったことである。複視が出現していた可能性がある。第二点は、右肩から頸部にかけての痛みが出現したことである。

発症 9 ヶ月後、取り憑かれたように仕事を探すことにやっきになった。コンピューターでキーを間違えるようになり、書字が小さくなった。紙に字を書くとき、左の方ばかりを使用するようになった。

発症 9-10 ヶ月後、運転がますますおかしくなった。赤信号でも止まろうとしなくなった。手先が不器用になり、バランスが悪くなってきた。

発症 10 ヶ月後、歩行が不安定になってきて、ドアにぶつかったりするようになった。また、取り憑かれたように仕事を探した。そのために新聞を 10 紙も買ってきて、20 もの職場に出向いていくようなことがあった。会話は成立しなくなり、洗顔、入浴、歯磨きなどをせず、部屋も散らかってきた。精神科では、不安とうつ状態が合併していると診断された。この頃、寝ている間に彼女の体がビクッと動くのを家族が目撃している。

発症 11 ヶ月後、記憶力が落ちてきた。頸の痛みを訴えていたのに、その痛みのことも忘れていたようだった。また、一人でいることを怖がり、24 時間家族と一緒にいることを欲した。

この頃、再び神経内科医が彼女を診ている。その時の所見は次の通りである。神経学的には、中等度の認知機能の障害があり、時間、場所、病歴などの認知が障害されていた。眼球運動は衝動的であり、垂直方向の注視障害があった。深部腱反射は亢進し、両側 Babinski 徴候陽性。歩行は不安定で小

脳性失調と考えられた。神経心理学的には、IQ 79 で、検査には協力的であった。視空間失認は認めなかった。脳波は非特異的な異常所見のみを呈した。髄液は一般検査では正常であったが、S-100b は 0.79 ng/ml (N<0.38) と高値、14-3-3 蛋白は陰性だった。MRI では、pulvinar sign が認められる以外は異常がなかった。

発症約 11 ヶ月半後、CID Surveillance Unit へ紹介され、Knight 博士が診察した。自発言語はほとんどなかった。どこか悪いところがあるか、と問うと「いいえ」と答え、歩くのに問題はあるか、と訊くと「たぶん」という返答をした。笑顔は時折みられ、診察には協力的であった。しかし、診察中に急に涙を流して 2 分間ほど泣くということがあった。眼球運動は上方視が不良であったが、人形の目現象は保たれていた。四肢に脱力はなく、ミオクローヌス、コレア、ジストニアといった不随意運動もみられなかった。下肢には痙縮が認められた。深部反射は亢進し、Babinski 徴候が両側陽性であった。上肢に軽度、下肢には中等度の失調があった。歩行は可能であったが非常に不安定で、高度に失調性であった。介助で食事が可能で、嚥下も可能であった。感覚は正常、原始反射は全て陰性であった。立体図の模写は可能であった。

その後は、認知機能、運動機能共に急激に悪化していった。しかし、ベッド上臥床状態になっても、無動性無言には至らなかった。死亡直前まで体を動かしたり、時に言葉を発したりした。

発症 14 ヶ月半、併発した気管支肺炎のため死亡した。

【考察・結論】

一般的な vCJD の経過は depression や anxiety , apathy といった精神症状で発症してこれが長く続く（この間に健忘や知覚症状を伴う場合もある）。平均 6 ヶ月後に、時に痛みを伴った dysesthesia, parasthesia が出現する。そのうちに ataxia が出現し、進行すると頻回に転倒するようになる。また myoclonus, chorea, dystonia といった不随意運動が加わる。末期には認知機能障害が出現進行し、痴呆となる。無動性無言には約半数しかならず、平均 14 ヶ月後に死亡する。

英国での sCJD の平均罹病期間が約 4 ヶ月と日本に比べてかなり短い、ひとつには医療事情の違いも考慮に入れるべきである。すなわち、英国ではいったん CJD と診断がついた場合、例えば肺炎を起こしても抗生剤を使用するのは限られた場合のみである。したがって、わが国で vCJD が出現した場合、集中的な管理を行えば、生存期間はもっと長くなり、無動性無言に陥る確率も上昇することが考えられる。

【参考文献】

1. The National CJD Surveillance Unit. Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in the UK. Ninth Annual Report 2000. Dept of Infectious and Tropical Disease, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, 2001
2. Will RG, Zeidler M, Stewart G et al. Diagnosis of new variant CJD. Ann Neurol 47:575-582, 2000
3. Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M et al. MRI of CJD: Imaging features and recommended MRI protocol. Clin Radiol 56: 726-739,2001
4. Green AJE, Thompson EJ, Stewart GE et al. Use of 14-3-3 and other brain-specific proteins in CSF in the diagnosis of variant CJD. J Neurol Neurosurg & Psychiat 70: 744-748,2001

5. Macleod MA, Stewart GE, Zeidler M et al. Sensory features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. (submitting).

【研究発表】

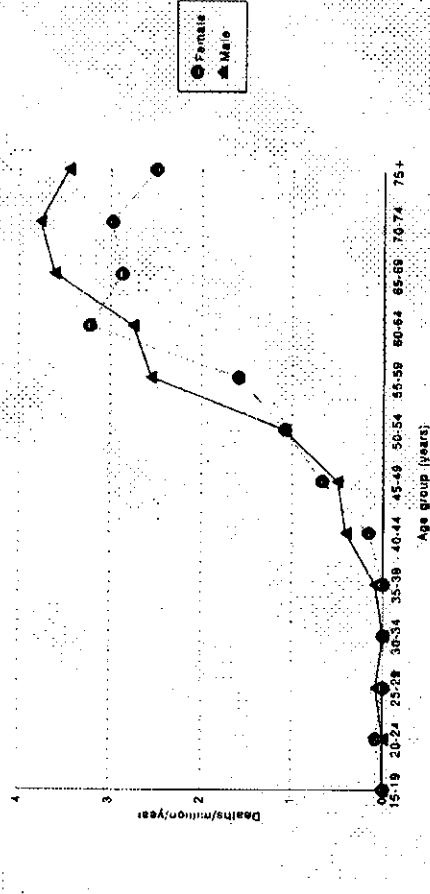
1. 論文発表

- 1) 村井弘之：クロイツフェルト・ヤコブ病の現状. 日本輸血学会雑誌 47: 363-368, 2001
- 2) 村井弘之, 吉良潤一：Creutzfeldt-Jakob 病と感染源—Variant Creutzfeldt-Jakob 病とその現状. Clin Neurosci 19: 930-931, 2001
- 3) 村井弘之, 吉良潤一：感染性 Creutzfeldt-Jakob 病の予防対策—医療現場の立場から. Clin Neurosci 19: 936-937, 2001
- 4) Y. Shiga, H. Seki, A. Onuma, H. Shimizu, Y. Itoyama. Decrement of N20 amplitude of the median nerve somatosensory evoked potential in Creutzfeldt-Jakob disease patients. J Clin Neurophysiol 2001; 18: (in press)

2. 学会発表

- 1) 村井弘之：日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の現状. 第 68 回日本輸血学会九州支部会. 2000 年 12 月 2 日 (福岡)
- 2) 志賀裕正, 若林英樹, 沖田 直, 木戸 博, 糸山泰人：CJD 患者髄液中の 14-3-3 蛋白アイソマー解析. 第 6 回日本神経感染症研究会. 2001 年 7 月 14 日 (札幌)

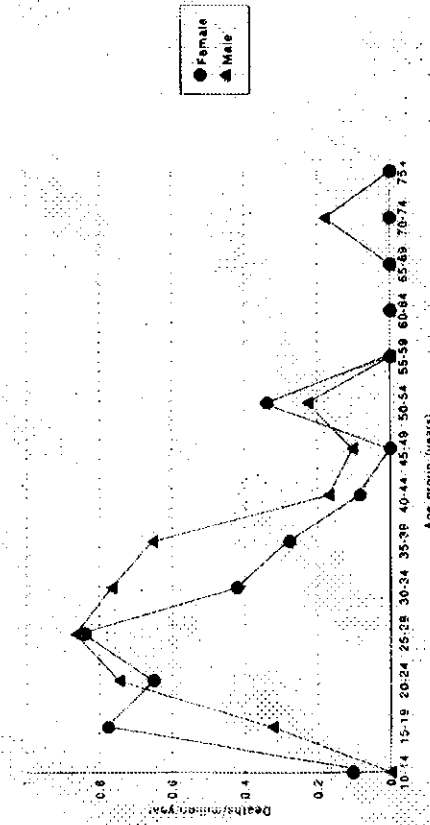
Age- and sex-specific mortality rates
from sporadic CJD in the UK
1995-2000



Mortality rates calculated using 1991 Census

B

Age- and sex-specific mortality rates
from vCJD in the UK
1 May 1995 - 31 January 2001



Mortality rates calculated using 1991 Census

A

図1 変異型CJD (vCJD)の死亡時年齢は大部分が40歳以下の若年者であるが、弧発型CJD (sCJD)では40歳以上が大部分である。しかしvCJDの最高年齢者は74歳であり、sCJDでも20歳代の発症者があることにも留意すべきである。参考文献1より引用

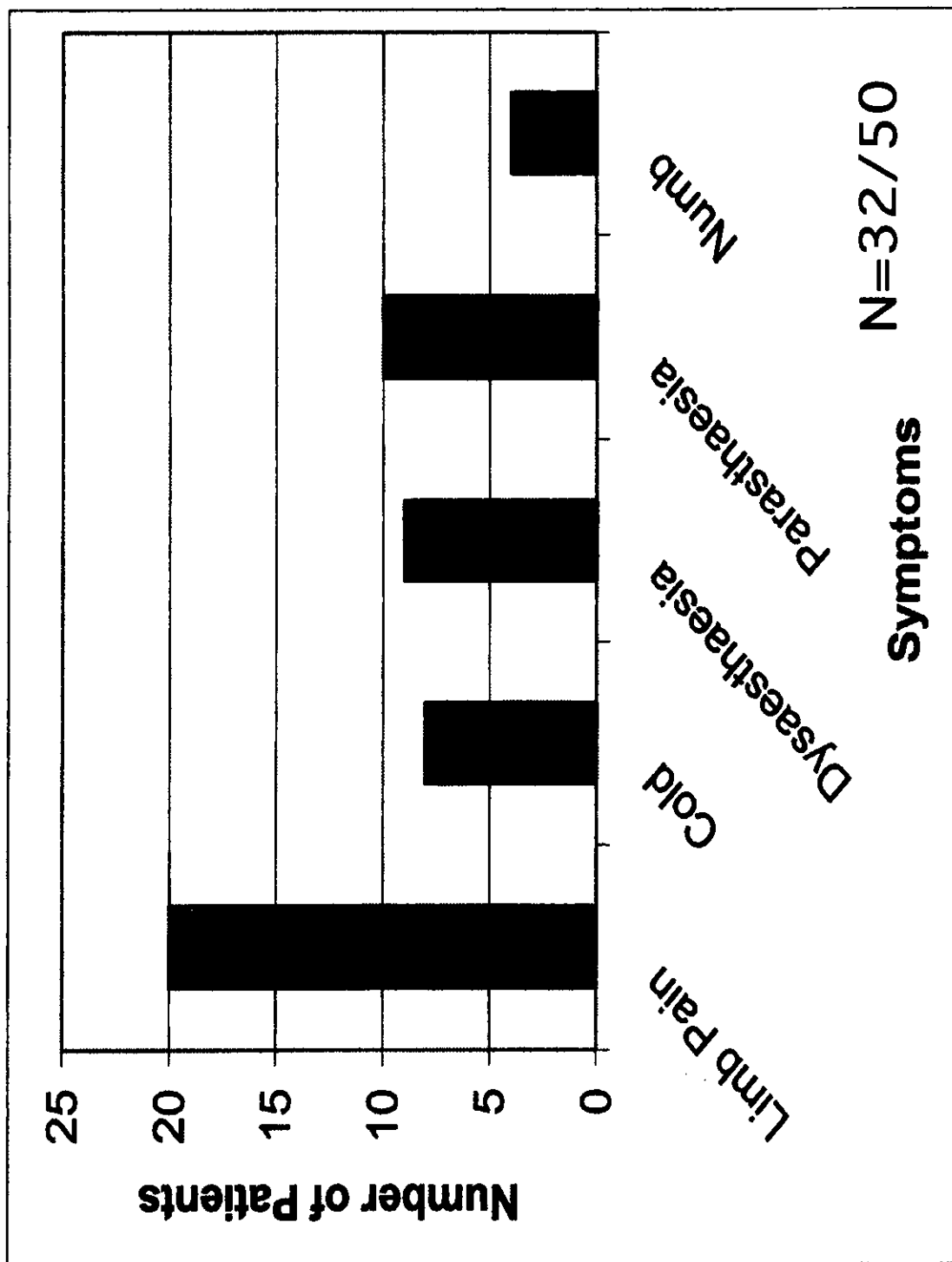


図 2

vCJD患者に出現する知覚症状。知覚症状は64%に出現し、Limb Painの頻度が高く20例(40%)の患者に出現している。参考文献5より引用

CJD Statistics

CJD Figures

These figures show the number of **suspect** cases referred to the CJD surveillance unit in Edinburgh, and the number of deaths of definite and probable cases in the UK, up to 3 December 2001.

Year	Deaths of definite and probable cases in the UK									
	Referrals	Sporadic	Iatrogenic	Familial	GSS	vCJD probable still alive	vCJD deaths awaiting p.m. results	vCJD confirmed*	Total	
1990	[53]	28	5	0	0	-	-	-	33	
1991	75	32	1	3	0	-	-	-	36	
1992	96	44	2	5	1	-	-	-	52	
1993	78	38	4	2	2	-	-	-	46	
1994	116	51	1	4	3	-	-	-	59	
1995	87	35	4	2	3	-	-	3	47	
1996	134	40	4	2	4	-	-	10	60	
1997	161	59	6	4	1	-	-	10	80	
1998	154	63	3	4	1	-	-	18	89	
1999	169	61	6	2	0	-	-	15	84	
2000	178	48	1	2	1	-	-	28	80	
2001+	158	36	3	2	2	10	1	18	72	

+ To 3 December 2001.

Total number of definite and probable cases of vCJD=113

*including 13 probable deaths from vCJD without neuropathological confirmation.

(Table updated 4/12/01)

<http://www.cjd.ed.ac.uk/figures.htm> より

表1 イギリスでのCJD発症状況

--

Clinical Feature	No. of Cases Affected	No. with Feature from Onset
Psychiatric symptoms	34	22 ^a
Sensory symptoms	24	7
Limb pain	13/24	4/7
Ataxia	35	3
Forgetfulness	29	6
Involuntary movements	33 ^b	2
Dystonia	12	2
Chorea	20	0
Myoclonus	25	0
Upgaze paresis	14	0
Dementia	35	0
Akinetic mutism	20	0

^aSome additional cases experienced withdrawal or personality change without specific psychiatric features.

^bTwo cases excluded because of insufficient clinical information.

表 2 vCJDの臨床像 (N = 35)
文献 2 より引用

英国の新型CJD (vCJD) の精神症状

班 員：黒田重利 (岡山大学・大学院医・精神神経病態)

〔研究要旨〕 新型CJD(vCJD)は精神神経疾患である。精神症状で初発する。症状はうつ、情動不安定、不安、怒り、ひきこもり、幻覚、妄想など多彩であり神経症様症状、気分障害、精神病様症状が単独にあるいは混在する。神経症状、痴呆は遅れて出現する。発病年齢は若く、中央値は20歳代後半であり、内因性、心因性精神疾患がまず疑われ、器質性精神疾患と診断することは困難である。初期にvCJDと診断することは困難であるが、30歳未満の症例で精神症状とともに亜急性に起こっている認知障害、人格・行動変化、さらには神経症状が併存していたら、vCJDを鑑別に含める。

Psychiatric symptoms in variant Creutzfeldt-Jakob disease

Shigetoshi KURODA

Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

ABSTRACT

New variant Creutzfeldt-Jakob disease(vCJD) is a novel human prion disease. vCJD is different from sporadic CJD in several respects. The patients are much younger compared with sporadic cases and the median age at onset is late twenties. The duration of the illness is longer. The psychiatric symptoms of vCJD are a consistent early feature. They include depression, emotional lability, anxiety, withdrawn, behavioural changes, hallucinations and delusions. Cognitive and neurological disorders follow after several months. As above mentioned, cases with vCJD are often diagnosed as suffering from a psychiatric disorder and early recognition of underlying neurological disorder may be impossible. Although it is very difficult to diagnose vCJD correctly at the onset, the suspicion of this diagnosis may be raised by the emergence of concomitant cognitive impairment, personality change and/or neurological symptoms during psychiatric phase.

〔はじめに〕 Creutzfeldt-Jakob病(CJD)はプリオン蛋白が異常な形態をとり、発症、進行する致死的な中枢神経疾患のひとつである。感染タイプと遺伝タイプがある。感染タイプの中で、新型CJD(vCJD)はウシ海綿状脳症がヒトに感染したものと考えられている。2001年11月末でイギリスで112人の発生を見ている。種の壁を越えないとした神話が崩れた。ヒツジのスクレイピーがウシ海綿状脳症へ、そしてウシ海綿状脳症がヒトのvCJDへと伝播したと考えられている。vCJDは従来のCJDと発病年齢、罹病期間、神経病理像で違いがあることが分かり、また脳波でも周期性同期性放電はみない。臨床像はどうなのか、精神症状、神経症状の実際を見聞することは極めて重要である。

〔目的〕 新型CJD(vCJD)の精神症状はどのようなものかをイギリスの症例で紹介することである。孤発

性CJDと同じなのか、あるいはどのように異なるか、また鑑別診断はどうか、これらについて述べる。

〔倫理面への配慮〕症例呈示では名前、住居など個人が特定されるような項目は記していない。また症状の発現年をX年とするなど、個人のプライバシー保護に配慮した。

〔症例呈示〕

典型的な1例を呈示する。この症例はイギリスの監視委員会で紹介された例であり、同じ班員である村井、山田両氏の訳である。

症例：21歳女性（発症時）、死亡時23歳。罹病期間は14ヶ月半。

それまで彼女は特に問題のない女性であった。21歳のあるとき、患者の車の運転の様子がおかしいことに家族が気づいた。運転に対する集中力を欠き、2-3ヶ月ほどの間に軽微な事故を数回起こした。またこの頃より、イライラしたり、すぐ驚いたりするようになった。特定の事項に取り憑かれることもしばしば見られるようになった。たとえば、ボーイフレンドがタマネギを切っていると、実際はそのようなことはないのに、彼の手が血塗られたように見えたと言い、そのことに拘泥した。発症4ヶ月後、上記のようなことのため、ボーイフレンドとの関係が悪化し、発症6ヶ月後、彼と別れた。この頃にはセックスにすっかり無関心になっていた。家族は、気分の落ち込みはボーイフレンドとの関係の破綻によるものと考えていた。特定の事柄にこだわるのはこの頃にもみられ、ある休みの日に、友達の家で盗まれたという考えが彼女を支配し、「なぜだ」と一日中言っていた。また、発症6ヶ月頃のある日、突然彼女は味覚を失った。発症7ヶ月後、この頃より彼女は時々感情の変調を示すようになった。バスに乗っているときに突然泣き出し「髪が変だ」と言ったり、「両親が自分を一人置いて逃げるのでは」と、一人で寝るのをいやがって両親と一緒に寝たがったりした。また、家庭内のことで怒ることもあった。この頃より体重は減り、月経は止まった。家庭医は、情緒障害と判断し、抗うつ薬を処方した。この後に神経内科医の診察も受けた。神経内科医は、情緒障害に抗うつ薬の副作用が加わったものと診断した。発症8ヶ月後、彼女はひきこもりがちになり、あまり話さなくなった。話す場合でも、ごく短く話すのみであった。電話が鳴っても出ようとせず、家族は、きつとうつ状態なのだろう、と考えた。しかしこの頃、よく注意しないと見逃されそうな二つの重要な神経症候が出現していた。第一点は、彼女がテレビをみるときに片目を塞いでみるようになったことである。複視が出現していた可能性がある。第二点は、右肩から頸部にかけての痛みが出現したことであり、この症状は夜に多かった。発症9ヶ月後、何らかの考えに取り憑かれるという状態が著明になってきて、仕事を探すことにやっきになった。コンピューターでキーを間違えるようになり、書字が小さくなった。紙に字を書くとき、左の方ばかりを使用するようになった。発症9-10ヶ月後、運転がますますおかしくなった。赤信号でも止まろうとしなくなり、家族は運転を禁止した。手先が不器用になり、バランスが悪くなってきた。発症10ヶ月後、歩行が不安定になってきて、ドアにぶつかったりするようになった。また、取り憑かれたように、仕事を探すことに必死になった。そのために新聞を10紙も買ってきて、20もの職場に出向いていくようなことがあった。会話は成立しなくなり、洗顔、入浴、歯磨きなどをせず、部屋も散らかってきた。精神科では、不安とうつ状態が合併していると診断された。この頃、寝ている間に彼女の体がピクッと動くのを家族が目撃している。そのため、ベッドから落ちたこともある。発症11ヶ月後、記憶力が落ちてきた。頸の痛みを訴えていたのに、その痛みのことも忘れていたようだった。また、一人でいることを怖がり、24時間家族と一緒にいることを欲した。この頃、再び神経内科医が彼女を診ている。その時の所見は次の通りである。神経学的には、中等度の認知機能の障害があり、時間、場所、病歴などの認知が障害されていた。眼球運動は衝動的であり、垂直方向の注視障害があった。深部腱反射は亢進し、両側Babinski徴候陽性。歩行は不安定で小脳性失調と考えられた。神経心理学的には、IQ 79で、検査には協力的であった。視空間失認は認めなかった。脳波は非特異的な異常所見のみを呈した。髄液は一般検査では正常であったが、S-100bは0.79ng/ml (N<0.38)と高値、14-3-3蛋白は陰性だった。MRIでは、pulvinar sign が認められる以外は異常がなかった。プリオン蛋白遺伝子コドン129はMet/Metであった。

発症約11ヶ月半後、CJD Surveillance Unitへ紹介され、Dr.Knightが診察した。

自発言語はほとんどなかった。どこか悪いところがあるか、と問うと「いいえ」と答え、歩くのに問題はるか、と訊くと「たぶん」という返答をした。笑顔は時折みられ、診察には協力的であった。しかし、診察中に急に涙を流して2分間ほど泣くということがあった。眼球運動は上方視が不良であったが、人形の目現象は保たれていた。嚥下は正常。四肢に脱力はなく、ミオクローヌス、コレア、ジストニアといった不随意運動もみられなかった。下肢には痙縮が認められた。深部反射は亢進し、Babinski徴候が両側陽性であった。上肢に軽度、下肢には中等度の失調があった。歩行は可能であったが非常に不安定で、高度に失調性であった。介助で食事が可能で、嚥下も可能であった。感覚は正常、原始反射は全て陰性であった。立体図の模写は可能であった。その後は、認知機能、運動機能共に急激に悪化していった。しかし、ベッド上臥床状態になっても、無動性無言には至らなかった。死亡直前まで体を動かしたり、時に言葉を発したりした。発症14ヶ月半、併発した気管支肺炎のため死亡した。

つぎに精神症状が詳しく記載されているKapurら⁷⁾の症例をあげる。症例は20歳、男性で、7ヶ月の経過であった。X年の5月、両親が患者の言葉が不明瞭に気づいた。同6月、成績が低下し、人格変化をみた。非常にいらいらし、議論好きとなり、その一方で無関心、無欲となった。また尿失禁が2回あった。7月、コンピューターの操作がわからず、仕事をやめた。7月末に診察を受けた。最近のこと、彼自身の病歴に非常にあいまいであった。短期記憶が軽度に障害され、言語は不明瞭で、状況に不適切な笑いがあった。連続引き算が遅かった。局所神経症状はなく、運動失調もなかった。8月の心理テストでWAIS-RによるIQは全体が83、言語性が96、動作性が71であった(以前の値は107だった)。記憶テストで低下があり、実行機能テストも中等度に障害されていた。9月、11月にも心理テストがおこなわれ、低下した。同年の12月31日に死亡した(画像検査は記載がないので行われていないと考える)。剖検で視床、線条体の変化が強く、次いで小脳、後頭葉が傷害されていた。

この例は早期段階の神経心理検査と神経病理所見が詳しく検討できた第一例である。情動不安定、無関心などの人格変化で始まり、記憶障害が臨床的にもあり、心理テストで記憶障害、実行機能障害が明らかにされた。しかし、視覚性記憶、エピソード記憶は良かった。Kapurらはこれまでの報告では早期の記憶障害は6/35例と少ないが、精神症状が記憶障害を覆い隠していたかもしれないので今後は前方視的研究を行うように主張している。

〔精神症状〕

Willら¹⁸⁾の解析結果をあげる(表1)。33例中、うつが16例、不安が17例、ひきこもりが19例、攻撃性/焦燥が18例である。幻覚は17例、妄想も18例と多い。一方、Schneiderの一級症状は5例と少ない。一級症状は1)思考化声、2)話しかけと応答の形の幻聴、3)自己の行為を批評する幻聴、4)身体被影響体験、5)思考奪取、思考への干渉、6)思考伝播、7)妄想知覚、8)感情、意欲のさせられ体験や被影響体験である。記憶低下、自殺念慮は少ない。多くは単独の症状であるが、中には他の症状を伴うことがあり、33例中4例は精神症状に記憶力低下を伴った。調査対象は同じであるが、Zeidlerら²⁰⁾の第一報報告では初発症状はひきこもり、夜だれかに体を触られる、集中困難、うつ、不安、怒り、情緒不安、無鉄砲などであり、初期精神科診断名は大うつ病、器質性脳疾患、妄想状態、ヒステリー、神経変性疾患、不安を伴ううつ、器質性精神疾患と機能性精神疾患の併存、うつの証拠なし、精神分裂病様精神病、不安発作・過呼吸である。うつの詳しい症状解析はないが、病名を考え併せると、うつ感情、悲哀のうつ気分だけというよりは、不安・焦燥を伴い、引きこもりや興奮といった意欲・行動の異常を伴っていると考えられる。妄想は一過性が多いが、2例では持続した。内容は複雑で、被害的、恐怖をとまなうことが多くまた変動する。具体的には「子供が居なくなった」、「殺された」、「家が燃えた」、「妊娠した」、「悪魔に呪われた」などである。Zeidlerらでは台所に狙撃兵がいる、赤ん坊が生まれて死んだ、体内に人が居る、殺された、などと記載がある。幻覚では幻視が多いとあるが詳

細は不明である。vCJDは若年者に多く、発病、死亡の年齢の中央値は20歳代後半である。精神症状で始まる。不安、情緒不安定、うつ、行動障害、幻覚、妄想などであり、中には認知障害が早期に出現することもある(表2)。神経症状は遅れて出現する。

[考察]

1. vCJDに見る精神症状と診断上の限界

表1のvCJDの精神症状を示している患者を診察したとき、精神科医はまず気分障害、神経症そして精神分裂病を考えるであろう。器質性精神症候群を第一に予想することは困難である。出現した症状は多彩といえるが、逆にいえば非特異的でもある。器質性精神障害を特徴づける認知障害は4例(12%)と少ない。患者の年齢の中央値は30歳未満と若いし、精神症状の持続は数カ月以上である。そして神経症状はまだ発現していない。とすれば、精神科医としては内因性、心因性の疾患を考えるのは当然であって、臨床診断の限界である。

2. 従来型CJDの精神症状との比較

従来型CJDの精神症状についてみる。末次ら¹⁵⁾は自験5例と文献から20例の精神症状を述べた。初期に不眠、頭重感、不安があり、2カ月以内に失見当識、記憶力低下、言語理解低下を来した。と同時に無関心を示した。CJDは経過が速く、精神症状は亜急性脳症候群とすることが妥当とした。赤井^{1, 2)}はわが国の134例の検討をし、無気力状態、不眠、うつ病、記憶障害が多かったと報告している。無気力状態は活気が失われ、疲れやすい状態とあり、いわゆる神経衰弱状態を意味していると思われる。不眠では就眠困難の形をとりやすかった。抑うつは無気力状態がすこし進んだ状態であるが、仕事を休む、寝込むことは少なかった。記憶障害はど忘れ程度である。不穏・不安状態はなんとなくまとまらず、落ち着かない。体がどこか悪いかと感じる。幻覚妄想状態は錯覚、敏感関係妄想に近いもので、幻聴、特定の妄想で始まることは少ない。その他に心因反応とされていた症例があった。これらの症状はいくつかの組み合わせで現れることもあり、一般内科を訪れることが多く、軽いノイローゼ程度ですまされることがよくみられる、とある。抑うつの多さはvCJDと同じであるが、他の症状の出現頻度では違いがある。Willら¹⁸⁾の引きこもりと赤井のいう無気力状態は異なっていると思われる。立石¹⁶⁾は、CJDの初発症状は易疲労性、易刺激性、不機嫌、無関心、異常行動などで気づかれることが多い。次いで注意力、思考力の低下、記憶・記憶障害などの痴呆が急速に進行する、と説明している。Galvezら⁵⁾は自験40例を述べた。器質性精神病が47%、外因反応型が23.5%、抑うつが18%、妄想状態が15%、緊張病型が11%で始まったと記している。

以上のように、そしてわれわれも経験してきたように散発性CJDの患者の初期はぼーっとした、当惑した、うつろな感じがある。問いに対してわからない、迷っている。行動もどことなくちぐはぐで、自発性は低下する。これらは意識障害の初期症状でも、認知障害でも起こり、急速に起こった痴呆といわれた。痴呆は慢性の病態であるから急速に起こるということは定義上ない。今流に言えば、急性の認知障害である。これらの特徴が従来型にはみとれる。以上CJDの従来型では亜急性の精神症状が目立つ。vCJDは従来型CJDより慢性であるためか、意識、認知の障害がはっきりしない、あるいは目立たない。

3. vCJDは器質性精神症候群と診断できるか？

1) 器質性気分障害とみなせるか？

「うつ」を呈する疾患は単極型気分障害、双極型気分障害、反応性うつ病、神経症、適応障害、精神分裂病、人格障害、薬物惹起性うつ、さらに症状性精神病、器質性精神病でもみられ、ほぼすべての精神疾患に認められる。内因性うつ病ではうつ気分、楽しみの欠如、自己評価の低下、日内変動が特徴である。器質性うつでは、意欲行動の低下が強い。器質性というようにしばしば知的機能の低下、性格変化を伴っていることが多い。Corneliusら⁴⁾は130例を分析して、器質性うつは内因性うつと比較して知的障害、情動不安定、敵意、暴力行為、言語思考の緩慢さ、病識欠如、風変わり、思考解体、感情平板

化などがより多かった。vCJDの精神症状を振り返るとき、うつ以外に不安、ひきこもり、焦燥が多い。これらは器質性うつの一面を示している。

2) 器質性幻覚、妄想症候群の特徴はあるか

妄想、幻覚の症状からみると、かなり器質性の特徴を示している。妄想は一過性で、変動している。内容はやや複雑で被害的、日常的である。これらは覚醒剤精神病でみる妄想と似ている¹⁴⁾。幻視が幻聴より多いことも器質性障害の特徴である。特にせん妄では幻視が多い。器質性とは少し異なるが、以前から高齢者の妄想はよく検討されてきた。高齢者で幻覚、妄想をみたとき常に器質因子を考えなければならない。原田⁶⁾は、記憶障害のある人では作話の傾向が強く、話の内容は貧困で変転し、世俗的である。一方記憶障害のない人は内容が豊富で固定し、宇宙的、超人的であると述べた。痴呆患者の妄想をみると、この指摘はよく当たっている。作話的であり内容は乏しく、すぐに変わり本人は余り固執していない。妄想というよりも作話、他愛もない話と片づけることは多い。痴呆患者の妄想で一番多いのが盗られ妄想である。お金、服が盗られたと大騒ぎする。盗んだ犯人は家族とくに嫁である。またいやがらせを受ける、食事を与えてくれない、殺されるという被害妄想も少なくない。

3) 痴呆の前駆症状とvCJDの早期発見

慢性器質性脳疾患においては、その初期に集中力低下、身体愁訴、易疲労感などの不定愁訴がみられ、進行すれば次第にうつ気分、焦燥、不活発などの感情・意欲の障害が目立ってくる。病前性格の尖鋭化、繊細さの消失などもみられる。これらは認知機能障害の出現に先行する。しかし非特異的症状であるため、家族をはじめ周囲そして診察医はあまり意識しない。vCJDは従来型と比べると罹病期間は長い。しかし、CJDである。亜急性、亜慢性の経過であるから、意識障害と痴呆の両者の初期の病像が現れてよい。また両者は共通というか、区別できない次のような症状が出現する。当惑、不安、神経過敏、集中困難、寡黙、まとまりのなさ、無関心、無頓着、だらしなさ、忘れっぽいなどである。人格・行動にも変化があり、人格の退行、痲痺、衝動、自発性低下などが好発する。これらの症状の有無をチェックすることがvCJDの早期発見につながると思われる。Willら¹⁸⁾は初期にvCJDと診断することは非常に困難であるが、精神症状とともに認知障害、四肢顔面の持続性感覚障害、歩行のふらつき、視覚障害、発語障害、不随意運動を認めたときはvCJDの可能性を考えて心理検査と画像検査を行うべきと述べている。さらに彼ら¹⁹⁾はvCJDの診断基準を提唱した。vCJDは現在はまだ症例数は少ない。しかしその原因とされるウシ海綿状脳症の発症数からみると今後多数発生する可能性がある。初期診断は非常に困難であるが精神科医はvCJDに精通すべきである。われわれはイギリスの症例から、vCJDの精神症状、神経症状のプロトタイプを知った。パイロット研究があるので、それを基準として比較すればよい。意識障害、痴呆とも区別のつかない症例に出くわしたとき、おや?と思ったときvCJDを思い浮かべることである。

〔鑑別診断〕

1) 器質性精神病では、進行麻痺、エイズ脳症がある。進行麻痺は精神症状が初期には神経症レベルの症状を示し、途中から痴呆を示す。寺田ら¹⁷⁾は最近の1990年以降の日本の進行麻痺を検討し、痴呆・記憶障害を大多数で認めたが、多動・易刺激的・躁状態、幻覚・妄想が併存し、うつは少なかった。何らかの精神症状は全例に認めており、精神症状の正確な把握が重要と述べた。エイズ脳症、HIV感染者の精神症状も似ている^{3, 13)}。エイズと告知をうけた直後のショック、否認に続いて精神症状として不安、焦燥、恐怖、抑うつ、悲嘆、後悔、絶望、無力、希死念慮、罪悪感、引きこもり、孤立、怒りなどさまざまな症状が、記憶力低下、集中力低下、緩慢な動作とともに現れる。

2) 神経変性疾患ではハンチントン病、小脳歯状核・赤核・淡蒼球・ルイ体萎縮症(DRPLA)が鑑別診断にあげられる。もちろんこの両疾患は経過が慢性でvCJDと比較するとき明らかに長い。しかし横断的に診たとき臨床症状の類似性があるのであげる。ハンチントン病^{9, 12)}では人格変化が起こり、易怒、興奮、頑固、自己中心、道徳感情低下など反社会的面が強い症例があるし、また自発性低下、自閉

もある。早期に気分障害様、精神分裂病様症状が発現することが報告されている。ハンチントン病特有の疎通性の悪さに幻覚、妄想を伴うと、容易に精神分裂病と誤診される。DRPLA^{10, 11)}も似た精神症状を示し、かつて日本では神経症状を含めてハンチントン病との異同がよく検討された。現在ではCAGリピートが明らかとなり、また疾患もよく認知されてきたので、早くから鑑別診断に含まれると思うが、精神症状、神経症状はよく似ている。

〔結論〕

新型CJD(vCJD)は精神神経疾患である。精神症状で初発する。症状はうつ、情動不安定、不安、怒り、攻撃、ひきこもり、幻覚、妄想などと多彩であり神経症様症状、気分障害、精神病様症状が単独にあるいは混在する。精神症状から2カ月ほどして神経症状が出現し、痴呆も認めてくる。発病年齢が若く中央値は20歳代後半であり、内因性、心因性精神疾患がまず疑われ、器質性精神疾患と診断することは困難である。

このように初期にvCJDと診断することは困難であるが、30歳未満の症例で精神症状とともに亜急性に起こっている認知障害、人格・行動変化、さらには神経症状が併存していたら、診断できる可能性がある。

〔参考文献〕

- 1) 赤井淳一郎：クロイツフェルトヤコブ病。星和書店、東京、pp34-35,1984
- 2) 赤井淳一郎：Creutzfeldt-Jakob病にみられる痴呆。老年精神医学 5:53-58,1988
- 3) Castellon SA, Hinkin CH, Myers HF.:Neuropsychiatric disturbance is associated with executive dysfunction in HIV-1 infection. J Int Neuropsychol Soc 6:336-347,2000
- 4) Cornelius JR, Fabrega H Jr, Mezzich J, Cornelius MD, Ulrich RF.: Characterizing organic mood syndrome, depressed type. Compr Psychiatry. 34:432-440,1993
- 5) Galvez S, Dorr-Zegers O, Cartier L: Zur Klinik, Neuropathologie und Pathogenese der Creutzfeldt-Jakobschen Krankheit anhand von 40 gesicherten Fallen. Nervenarzt 53:132-140,1982
- 6) 原田憲一：老人の妄想について—その2つの特徴：作話的傾向および「共同体被害妄想」—。精神医学 21:117-126,1979
- 7) Kapur N, Ironside J, Abbott P, Warner G, Turner A.: A neuropsychological-neuropathological case study of variant Creutzfeldt-Jakob disease. Neurocase 7:261-267,2001
- 8) McHugh PR, Folstein MF: Psychiatric syndromes of Huntington's disease; A clinical and phenomenologic study. In Psychiatric aspects of neurologic disease. ed. by Benson DF, Blumer D, Grune & Stratton, New York, pp267-286, 1975
- 9) 三好巧峰：Huntington病。老年期の痴呆性疾患。医学書院、東京、pp157-166,1998
- 10) 森田昌宏、内藤明彦：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（Dentatorubropallidolusian atrophy: DRPLA)の精神症状。精神医学 28:1027-1035,1986
- 11) 内藤明彦：歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（DRPLA）にみられる痴呆。老年精神医学 5:26-32,1988
- 12) 中原俊夫、中川一広、山崎正数、更井啓介、木村進匡：Huntington病—特にその精神症状について—。臨床精神医学7:605-610,1978
- 13) Navia BA, Jordan BD, Price RW.: The AIDS dementia complex: I. Clinical features. Ann Neurol 19:517-524,1986