

- 14) 佐藤光源：覚醒剤依存の臨床. アルコール・薬物依存—基礎と臨床（大原健士郎，田所作太郎編）金原出版，東京，pp327-335,1984
- 15) 末次基洋，森山成彬，三山吉夫，山田宗良，高松勇雄：Creutzfeldt-Jakob 症候群の精神症状. 脳神経 34:159-164,1982
- 16) 立石 潤：プリオン病. 三好巧峰，黒田重利編：臨床精神医学講座 10. 中山書店，東京，pp257-273,1997
- 17) 寺田整司，家守紀光，横田 修，三島睦憲，横林恵里子，武久 康：進行麻痺—自験 5 例のまとめと近年の報告例について—. 臨床精神医学 30:169-178,2001
- 18) Will RG, Stewart G,Zeidler M,Macleod MA,Knight RSG:Psychiatric features of new variant Creutzfeldt-Jakob disease.Psychiatric Bulletin 23:264-267,1999.
- 19) Will RG, Zeidler M, Stewart GE, Macleod MA, Ironside JW, Cousens SN,Mackenzie J, Estibeiro K, Green AJ, Knight RS.:Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 47:575-582,2000
- 20) Zeidler M, Johnstone EC, Bamber RW, Dickens CM, Fisher CJ, Francis AF, Goldbeck R, Higgs R, Johnson-Sabine EC, Lodge GJ, McGarry P, Mitchell S, Tarlo L, Turner M, Ryley P, Will RG.:New variant Creutzfeldt-Jakob disease: psychiatric features. Lancet 350:908-910,1997

表 1. vCJD33例の精神症状

(Will et al,1999)

症状	例数
うつ	16
不安	17
ひきこもり	19
攻撃/焦燥	18
一級症状	5
幻覚	17
妄想	18
記憶力低下	4
自殺念慮	3

表 2. vCJDの精神症状

不安, 不眠, 不定愁訴, 情緒不安定

うつ, ひきこもり, 攻撃, 無欲, 自殺念慮

幻覚, 妄想, 一級症状

健忘, 痴呆, 人格変化

神経症～気分障害～精神分裂病～痴呆とさまざま

英国における変異型クロイツフェルト・ヤコブ病患者の脳波所見

班 員：黒岩義之（横浜市立大学神経内科）

孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病（sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease：以下 sCJD と省略）においては、脳波記録上の周期性同期性放電（いわゆる periodic synchronous discharges：PSD）がもっとも特徴的な臨床検査所見の一つと考えられている。一般的に、全般性周期性同期性放電は 1) generalized periodic suppression bursts, 2) generalized periodic high-voltage slow wave complexes, 3) generalized repetitive sharp transients, 4) generalized periodic triphasic waves の 4 種類に分類されるが(Kuroiwa and Celesia)、sCJD における PSD は上記の中で generalized repetitive sharp transients に該当する。多くの場合、sCJD における PSD (generalized repetitive sharp transients) は頭皮上全体に左右対称的に鋭波が 1-2 秒に一回の周期であられる脳波学的特徴を有する。sCJD における PSD は sCJD の診断で、67% の感度(sensitivity)と 86% の特異性(specificity)があると報告されている。

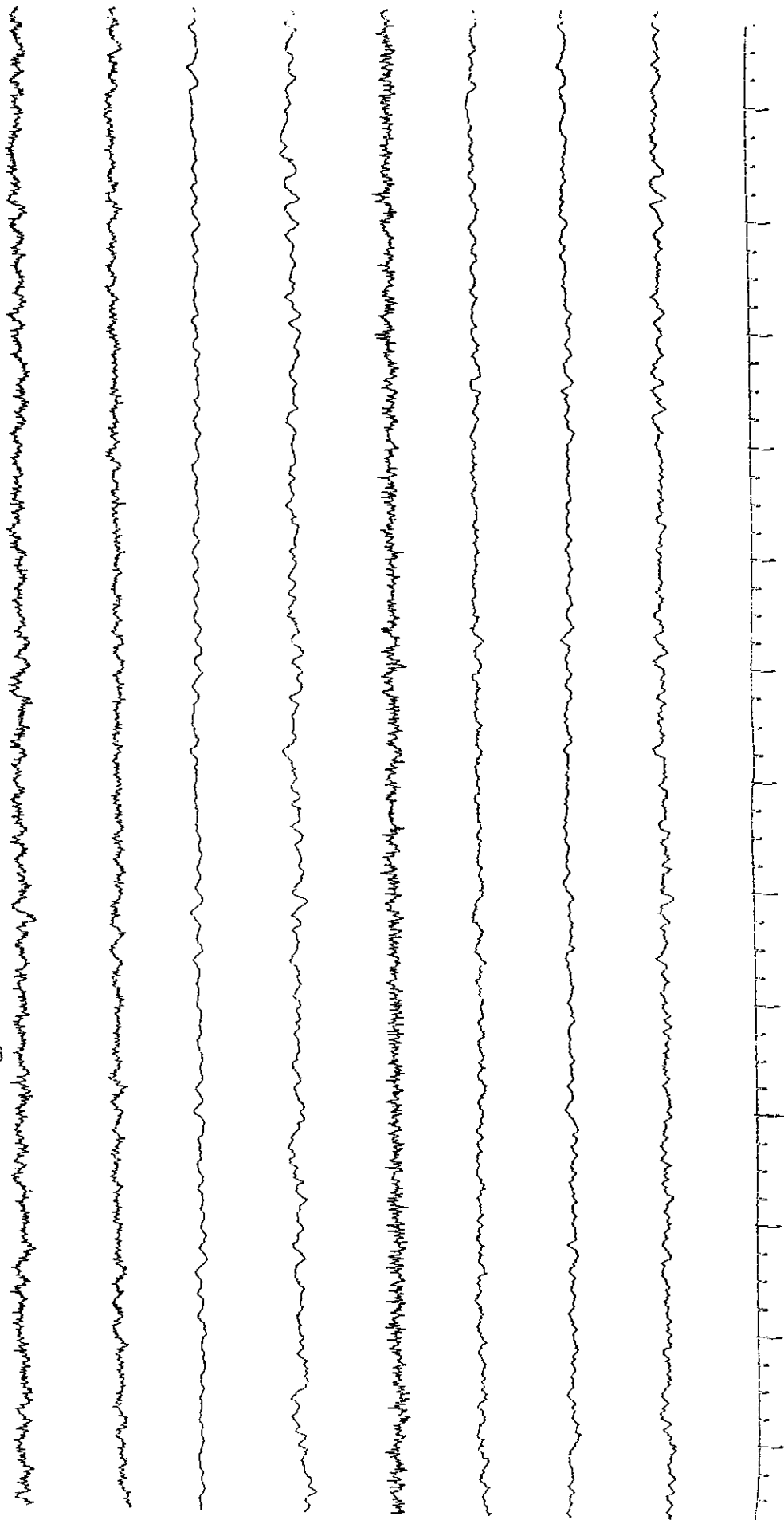
しかしながら、変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（variant Creutzfeldt-Jakob Disease：以下 vCJD と省略）では、sCJD にみられた PSD が認められないことが知られている。2001 年の 5 月までに記載された 100 例の vCJD では、sCJD にみられる典型的な PSD が全く見られなかったのである。vCJD の進行期（たとえば発病から 6 ヶ月以上過ぎた時期、全罹病期間の 66% を超えた時期、1 例では死亡 2 日前）でも、vCJD では PSD が見られなかったのである。通常の vCJD の脳波記録においては、非特異的な徐波異常が観察される。臨床的な症候（認知機能の異常など）が明らかとなった vCJD の進行期でも、正常な脳波記録を示す vCJD の患者がかなりいることは特筆すべきことである。したがって、CJD の比較的病初期においては、脳波記録が正常な場合は vCJD が示唆され、脳波記録が PSD を示す場合は sCJD が示唆されると言うてよいであろう。また、vCJD の脳波記録においては、徐波異常といってもいずれも theta range(4~7Hz)であり、delta range の徐波異常は認められなかったこと、spike, sharp wave, very low voltage などの脳波異常も観察されなかった点も、vCJD の臨床診断に参考になる知識となろう。

vCJD の脳波記録所見が sCJD のそれと比較してかくも異なる理由としては、vCJD と sCJD の神経病理学的特徴の違い、特に大脳皮質における海綿状変化と脳萎縮が vCJD ではきわめて軽いことがあるのではないかと推定される。

具体的な vCJD 英国例の脳波記録を 3 例添付する（図 1：18 歳男、罹病期間 3 ヶ月、図 2：27 歳男、罹病期間 6 ヶ月、図 3：50 歳男、罹病期間 2 年 6 ヶ月）。

図 1 : 18 歳男、罹病期間 3 カ月

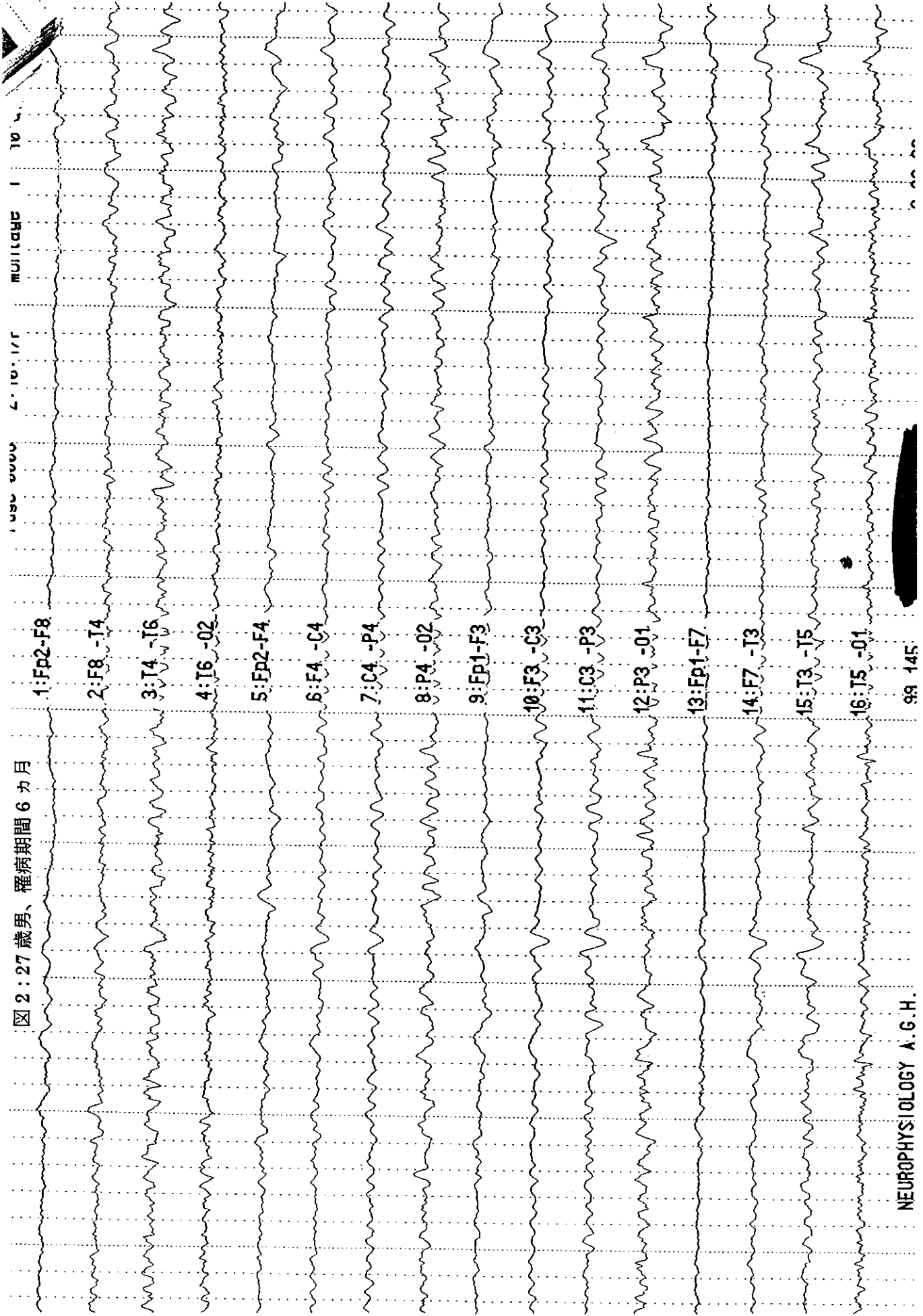
019205



019205, 019206, 019207, 019208, 019209, 019210, 019211, 019212, 019213, 019214, 019215, 019216, 019217, 019218, 019219, 019220, 019221, 019222, 019223, 019224, 019225, 019226, 019227, 019228, 019229, 019230, 019231, 019232, 019233, 019234, 019235, 019236, 019237, 019238, 019239, 019240, 019241, 019242, 019243, 019244, 019245, 019246, 019247, 019248, 019249, 019250, 019251, 019252, 019253, 019254, 019255, 019256, 019257, 019258, 019259, 019260, 019261, 019262, 019263, 019264, 019265, 019266, 019267, 019268, 019269, 019270, 019271, 019272, 019273, 019274, 019275, 019276, 019277, 019278, 019279, 019280, 019281, 019282, 019283, 019284, 019285, 019286, 019287, 019288, 019289, 019290, 019291, 019292, 019293, 019294, 019295, 019296, 019297, 019298, 019299, 019300

019205

図 2 : 27 歳男、罹病期間 6 カ月



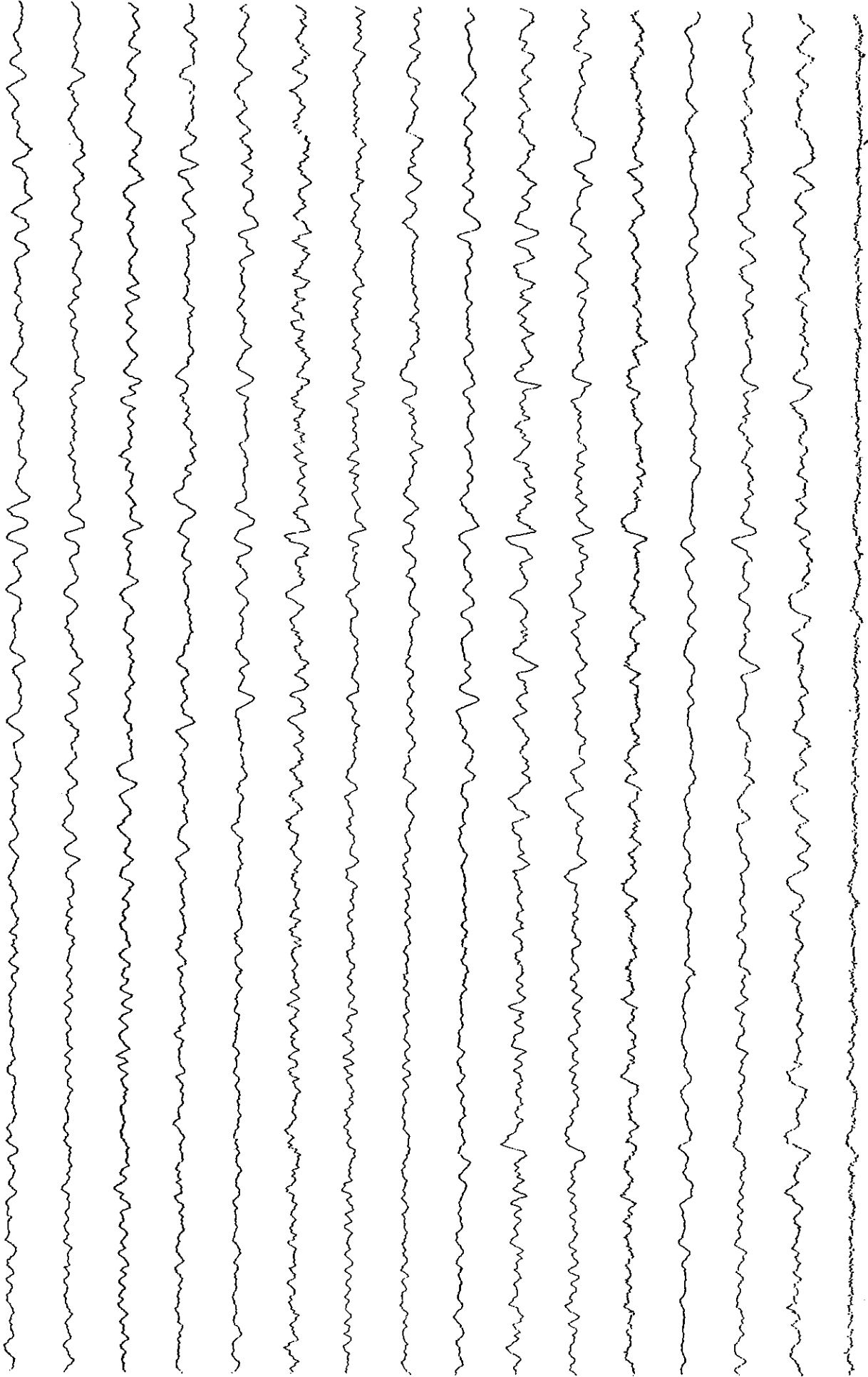
NEUROPHYSIOLOGY A. G. H.

99 145

図 3: 50 歳男、罹病期間 2 年 6 カ月

822 | NICKUKE | P/N 752537

TEL: (06 26) 94111



変異型Creutzfeldt-Jakob病のMRI

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学(神経内科)）
班 員：小林 央（新潟大学・脳研究所・神経内科）

[研究要旨]

2001年11月19日～21日に英国CJDサーベイランスユニット（Western General Hospital, Edinburgh）を訪問、英国の変異型Creutzfeldt-Jakob病（vCJD）症例のmagnetic resonance imaging (MRI) データに基づき、vCJDのMRI所見、その診断的意義について検討した。両側性の視床枕の高信号（pulvinar sign）が最も重要な所見であり、vCJDの臨床診断上の感度は90%、特異性は95%以上である。その他のMRIの特徴としては、脳萎縮が乏しいこと、視床背内側核、中脳中心灰白質の高信号などがある。どのくらい早期からpulvinar signが検出されるのか等の点については、更なる検討が必要である。

Magnetic resonance imaging of variant Creutzfeldt-Jakob disease

Masahito YAMADA¹ and Hisashi KOBAYASHI²

¹Department of Neurology & Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, and ²Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

ABSTRACT

We report magnetic resonance imaging (MRI) findings in variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) on the basis of MRI data from vCJD patients in the UK who were referred to the National CJD Surveillance Unit, Edinburgh. Bilateral pulvinar high signal (pulvinar sign) on T2-weighted, proton-density-weighted, or FLAIR images was the most conspicuous finding, showing high sensitivity and specificity for the clinical diagnosis of vCJD. Other features included rare cerebral atrophy, and high signal in dorsomedial thalamic and periaqueductal gray matter. In conclusion, the pulvinar sign on MRI is currently the best non-invasive diagnostic test of vCJD.

[はじめに]

変異型Creutzfeldt-Jakob病（vCJD）の臨床診断において、特徴的な臨床経過と共に、magnetic resonance imaging（MRI）検査は極めて重要な意義をもっており、最近用いられているvCJDの診断基準においては、臨床的にはほぼ確実（probable vCJD）と診断するためには、特徴的なMRI所見、すなわち両側性の視床枕の高信号（pulvinar sign）を有することが条件となっている¹⁾。

本報告の目的は、英国CJDサーベイランスユニットに蓄積されてきたvCJD症例のMRIの最新のデータを呈示することにより、vCJDのMRI診断のポイント、今後の問題点を明らかにすることにある。

[方法]

2001年11月19日～21日に英国CJDサーベイランスユニット（Western General Hospital, Edinburgh）を訪問、Dr. Collie（神経放射線科医）によって呈示されたデータおよび提供された資料・文献²⁾に基づき、vCJDのMRI所見についてまとめコメントを加えた。また、画像に対応する病理組織所見については、Dr. Ironside（神経病理医）によって呈示を受けたデータおよび症例を参考にした。

(倫理面への配慮)

図のMRI画像はDr. Collieの御好意によって提供された資料による。

本報告は英国CJDサーベイランスユニットにおいて公表可とされ呈示を受けた資料に基づくものであり、患者の個人情報とは全く伏せられており、倫理面での問題はないものと考えられる。

[結果および考察]

1. 異常所見の有無

英国CJDサーベイランスユニットで画像をreviewする時点で、vCJDの90%以上の例で頭部MRIに異常所見がみられる。言い換えると、10%未満の例で頭部MRI所見が正常という場合がある。

2. 脳萎縮

vCJDでは脳萎縮を認めることは稀である。従って、顕著な脳萎縮をみる場合はvCJDの診断は考えにくい。

しかし、英国では、多くのvCJD診断例は寝たきり状態になった後は、経管栄養などの支持的療法をせず自然経過にまかされているようであり、強力な支持療法により人工的に延命がはかられた場合、撮影時期によっては、画像上、脳萎縮がみられる可能性がある。実際、我々が病理標本の呈示を受けた長期経過例は、発症10か月目の時点でvCJDと診断され、ほぼその時点から経管栄養が始まり、その後長期生存し全経過29か月にて死亡、病理標本上、大脳および小脳皮質の萎縮を認めた（脳重量995g）。

3. 脳内異常信号

1) Pulvinar sign（視床枕徴候）

T2強調画像、プロトン密度強調画像、FLAIR（fluid-attenuated inversion recovery）画像等で、両側の視床枕に高信号域を認め、pulvinar sign（視床枕徴候）と呼ばれる（図1）³⁾。矢状断では、視床枕の異常は、その前縁において垂直切断面のような境界明瞭な高信号を呈するため、cut-off signと呼ばれる（図1）。

vCJD診断におけるpulvinar signの感度は当初78%と報告されたが³⁾、Dr. Collieによる現時点でのreviewでは感度90%に達しており、特異性は95%以上である。しかし、CJDサーベイランスユニットに紹介されreviewされる前の段階の病院の診断では66%の症例が見逃されており、このサインに対する注意が必要である。

一部のpulvinar sign陰性のvCJD例に関しては、pulvinar sign陽性の例と比較して、撮影時期の差異や、臨床像の差異は見い出されていない。pulvinar sign陰性のvCJDの臨床診断の精度をいかに上げるかは重要な課題であり、より高感度な画像診断法の検討や異常プリオン蛋白(PrP)沈着検出のための扁桃生検の適応の検討等が必要と考えられる。

Pulvinar signの検出では、T2強調画像よりもプロトン密度強調画像やFLAIR画像の方が優れている。T1強調画像では検出できない。視床領域の異常信号は拡散強調画像でも検出されるが、その感度や早期診断における有用性は、孤発性CJDのように十分評価されていない。

vCJDのMRIの多くは神経症状が出現した比較的后期の段階で撮られたものであり、pulvinar signがどのくらい早期からみられるものか、精神症状のみを呈する発症早期ではどうなのかという重要な問題については検討が未だ不十分であり、今後の検討課題と思われる。

MRI上のpulvinar signに対応する組織所見はグリオシスである。高度の神経細胞脱落があるが、海綿状変化は軽度である。シナプス型のPrP沈着がみられるが、PrP斑は少数である。

2) その他の部位の異常信号

視床枕ばかりでなく、視床背内側核も高信号を呈し、視床枕のそれと結合して、‘hockey-stick’ sign (‘ホッケーの打棒’ 徴候) と呼ばれる特徴的な像を呈する (図2)。中脳の視蓋、中脳水道周囲の中心灰白質にも高信号がみられる (図3) 尾状核や被殻の高信号もみられるが、視床枕の高信号よりも軽度である。Pulvinar sign陽性という場合、両側の視床枕が尾状核・被殻よりも相対的により高信号を示すことを意味する。また、時に、大脳皮質や白質でも高信号を呈する²⁾。

4. MRI上の視床高信号の鑑別診断

Pulvinar sign (両側視床枕の高信号) はvCJDの臨床診断上極めて重要な所見である¹⁾。

vCJDの最も重要な鑑別診断の対象は孤発性CJDである。前述したように、vCJDのpulvinar signでは、視床枕が他の基底核構造や皮質と比較して相対的に高信号を呈し、これは定量的にも示されている⁴⁾ (図4)。孤発性CJDでみられる基底核領域の高信号は、視床よりも被殻でより高度である (図5)。また、孤発性CJDでは基底核領域の高信号がしばしば非対称性であるが、vCJDのpulvinar signは常に対照的である。

視床領域に高信号を呈する、vCJDの鑑別疾患を表1に示すが、いずれもvCJDとは臨床的には異なる、あるいは他の視床核を強く侵すなどの違いがある。

5. vCJD診断のために推奨されるMRI撮影法

Dr. Collieらによって推奨されているvCJD評価のためのMRI撮影法を表2に示す²⁾。彼らはaxial像で、T2強調画像に加え、プロトン密度強調画像やFLAIR画像を撮ることを推奨している。また、拡散強調画像に関しては、鑑別診断の重要な対象である孤発性CJDにおいて高感度の検出力があること、vCJDの早期診断における検出感度は不明であるが、より早期から高感度に異常を検出できる可能性もあることなどから、積極的に撮影すべきであると考えられる。また、pulvinar signの有無を明瞭にするため、信号強度の定量的評価も有用である (図4)。

[結論]

vCJDの臨床診断上、MRIのpulvinar sign (両側性の視床枕の高信号) は最も重要な所見であり、このサインを見逃さないように特に注意を払う必要がある。どのくらい早期からこの異常所見が検出されるのか等の点について更なる検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al: Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47:575-582, 2000
- 2) Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al: MRI of Creutzfeldt-Jakob disease: imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 56:726-739, 2001

- 3) Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al: The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 355:1412-1418, 2000
- 4) Coulthard A, Hall K, English PT, et al: Quantitative analysis of MRI signal intensity in new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Br J Radiol* 72:742-748, 1999

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Kimura K, Nonaka A, Tashiro H, Yaginuma M, Shimokawa R, Okeda R, Yamada M: Atypical form of dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: report of a postmortem case with review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:696-699, 2001.
- 2) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H: Creutzfeldt-Jakob disease after Janneta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol* (In Press)
- 3) 山田正仁：プリオン病とその診断。総合臨床 50:168-174, 2001.
- 4) 山田正仁：Creutzfeldt-Jakob病をめぐる疾患群の定義とその異同および関連性。Clin Neurosci 19:876-881, 2001.

2. 学会発表

- 1) 石田千穂、柿島章宏、古川 裕、沖野惣一、狩野 操、小田恵夫、中西功夫、巻淵隆夫、北本哲之、山田正仁：プリオン蛋白斑を伴う孤発性プリオン病非典型例。日本神経病理学会総会、東京、2001年5月。
- 2) 石田千穂、沖野惣一、木村京子、北本哲之、山田正仁：プリオン蛋白斑形成を伴うMM1型 Creutzfeldt-Jakob病。日本痴呆学会総会、津、2001年10月。

[知的所有権の取得状況]

なし

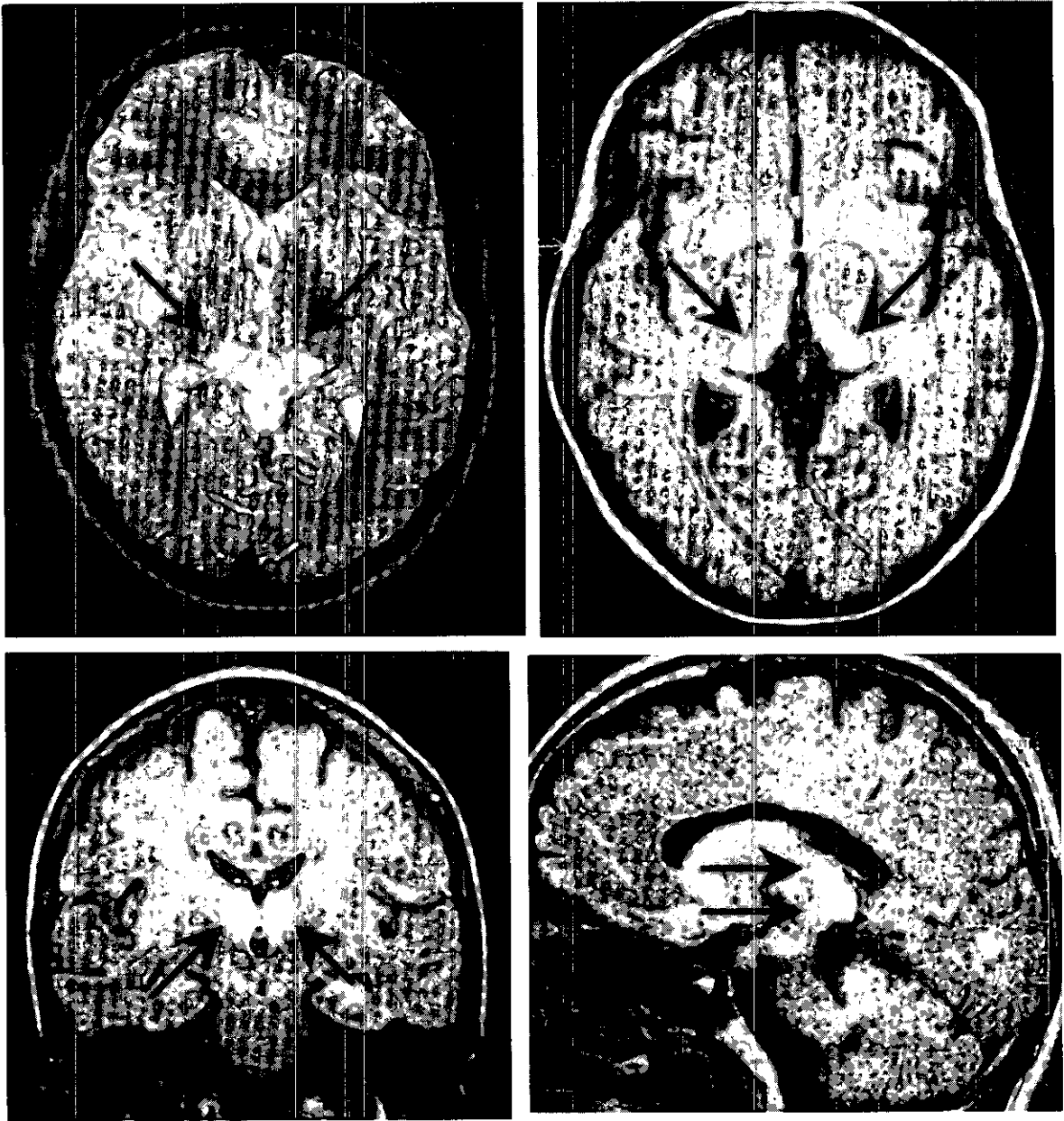


図1. vCJDのpulvinar sign: a. T2強調・軸位像、b. FLAIR・軸位像、c. FLAIR・冠状断像、d. FLAIR・矢状断像 (cut-off sign)。

図2. vCJDのhockey-stick sign (T2強調画像)。

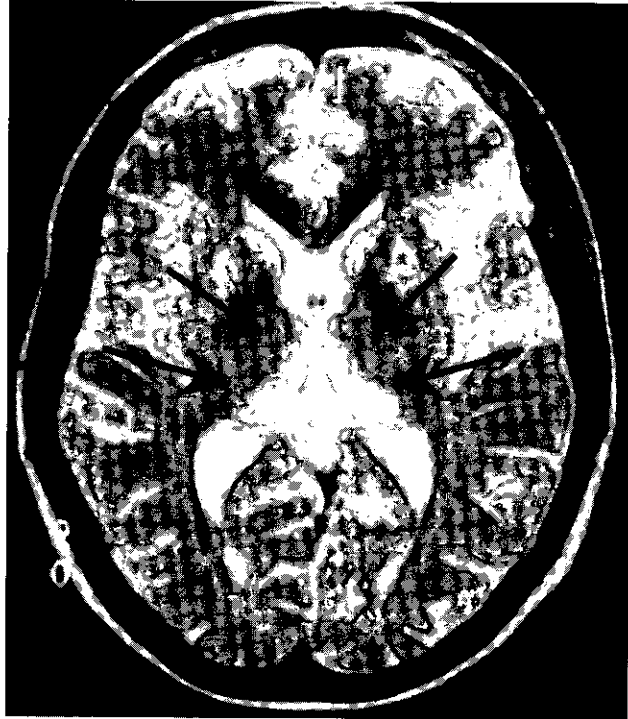


図3. vCJDの中脳水道周囲の中心灰白質の高信号 (FLAIR画像)。

図4. vCJDのpulvinar signの定量化（プロトン密度強調画像）。被殻と較べて視床枕は相対的に高信号を呈する。

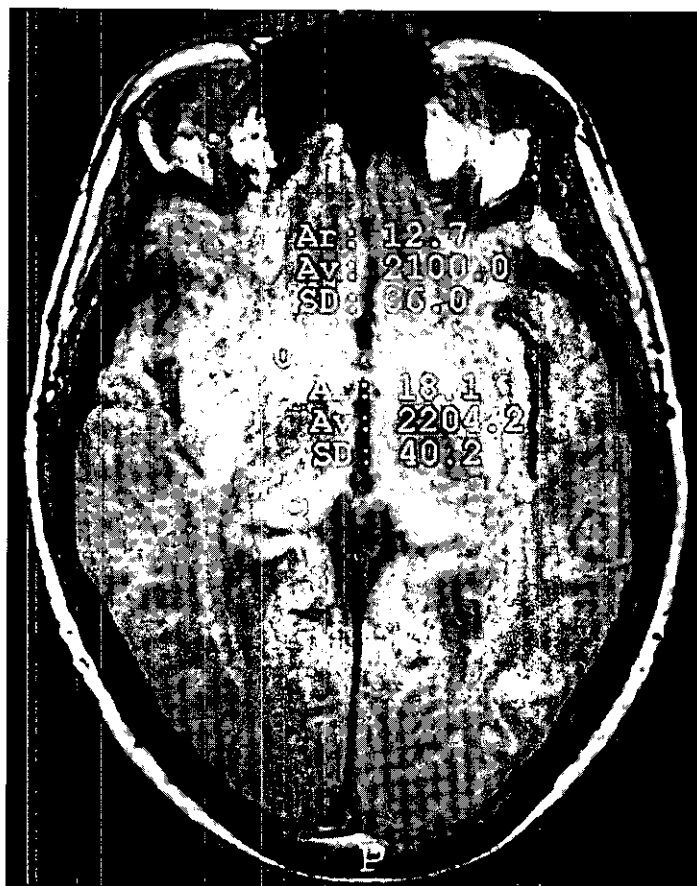


図5. 孤発性CJD（T2強調画像）。vCJDとは異なり、被殻の方が視床よりも高信号を呈する。

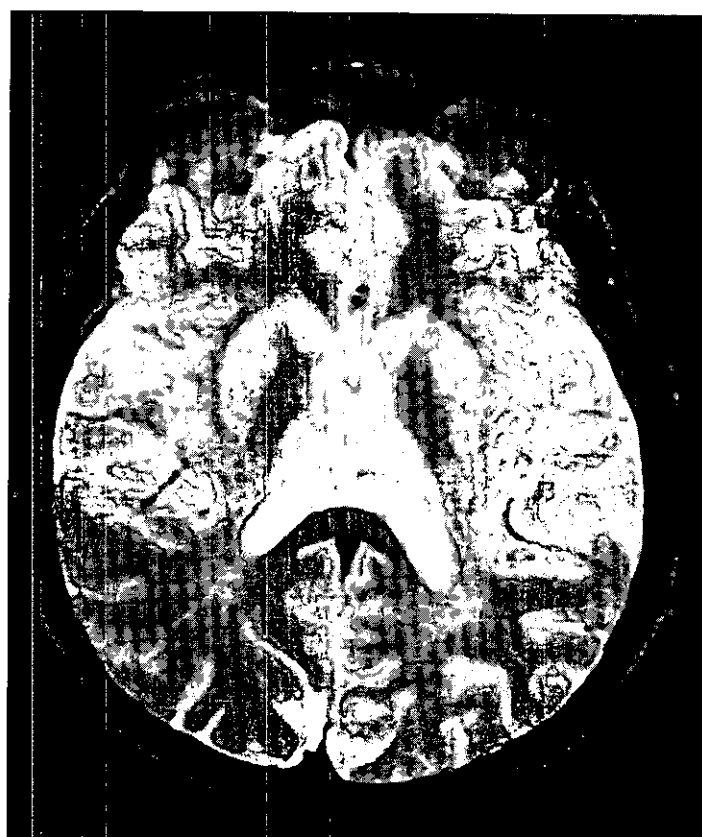


表1. 視床高信号の原因 (Dr. Collieによる)

変異型CJD
 孤発性CJD
 Alpers症候群
 良性頭蓋内圧亢進症
 感染後脳症
 日本脳炎
 一過性異常感覚 (原因不明)
 脳静脈血栓症
 脳底動脈先端症候群
 脳底動脈解離
 視床梗塞
 両側視床グリオーマ
 Wernicke脳症
 一酸化炭素中毒

表2. vCJD疑い例の評価のために推奨されるMRI撮影法 (Dr. Collieによる)

MRIシステム	1.0 - 1.5 Tesla
患者の準備	大多数の患者は麻酔なしで可能 顕著な動作性アーテファクトがある場合には全身麻酔
最低限必要な撮影法	T2 およびプロトン強調軸位像(スライス厚3 - 5 mm (なるべく3 mm)) (AC-PCラインに平行な軸位像) FLAIR 軸位像 / 矢状断像(3-5mm)
できれば付加	拡散強調画像 (軸位像) およびT1強調画像

v CJD の検査

班 員：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経学分野）

〔Genetic analysis〕

ヨーロッパ各国の CJD の遺伝子型（ここでは、コドン 129 が Methionine(M)なのか Valine(V)なのかを中心として報告する）を示す前に、各国の正常人のコドン 129 の多型性を紹介しておく。

	European(106)	French(69)	Austrian(300)	Italy(186)	Polish(109)
MM	37%	36	43	45	45
MV	51%	54	49	40	39
VV	12%	10	8	15	16

上記のように、概ね半数が MV のヘテロであり、10%前後が VV、残りが MM というパターンはヨーロッパでは一般的である。これらの頻度はわが国とは全く異なり、わが国では MM が 93%、MV が 7%、VV は 0%である。

それでは、次にヨーロッパでの、CJD のヒトに見られるコドン 129 の多型性の頻度を下表にまとめてみると、

	sCJD(832)	vCJD(87)	iCJD(51)
MM	71%	100	63
MV	13%	0	12
VV	16%	0	25

という頻度になる。この表で、sCJD は sporadic CJD を、vCJD は variant CJD を、iCJD は iatrogenic CJD のことを意味している。一般の正常人におけるコドン 129 の頻度と比較して言えることは、sCJD と iCJD においては、MM の頻度が高く、MV の頻度が低くなっているということである。また、際立った特長として、vCJD では今のところ検査した 87 症例で全て MM タイプであったということである。注意しなければならない点として、vCJD に関してはあくまで現時点での結果であり、vCJD の診断基準に Genetic analysis が盛り込まれていない点を強調しておく。今後、MV タイプ、VV タイプの vCJD が出る可能性を考えているからと思われる。

〔CSF〕

一般的な検査として、神経内科領域で行われている髄液検査に関して報告する。

CJD を疑った場合行う検査として、NSE、14-3-3、Tau などが挙げられるが、注意点として、NSE は分解されやすく保存方法に問題があるときは一定の検査結果が得られないという点を理解しておくべきである。

一方、14-3-3 は、NSE に比べて安定な蛋白であるので、一定の検査結果が得られる。また、Tau 蛋白の定量も有効である。vCJD における有効性を下表に記した。

	Sensitivity	Specificity
14-3-3,	53%	94%
tau	83%	93%

14-3-3 が擬陽性となった症例としては、6 例の診断不明、4 例の Paraneoplastic syndrome、2 例のアルツハイマー病、1 例の脳炎、1 例の虚血性脳疾患の経験があるとの報告であった。

14-3-3 の擬陰性例としては、MV2 の臨床経過が長い症例が多いとのことである。

〔Western blotting〕

異常プリオン蛋白は、蛋白分解酵素（主に、Proteinase K を用いる）で消化することによって、プリオン蛋白の N 末端が消化される。残りのプリオン蛋白の部分は蛋白分解酵素処理に抵抗性であり、PrP27-30 と呼ばれたのがこの抵抗性の部分のことである。この Protease 抵抗性コアの部分には N 末端の切断部に大きな違いが見られ、タイプ分類がされるようになった。プリオン蛋白は、3 つの分子量のバンドから構成され、分子量の違いは、糖鎖の違いである。2 か所糖鎖のつく部位に、2 つとも糖鎖のついたのが Di-glycoform で分子量が最も高く、1 つついたのが Mono-glycoform、まったく糖鎖のないのが Non-glycoform で分子量が最も低い。タイピングは Non-glycoform で比較するのが最も簡単である。

タイプ 1：分子量 21KD の Non-glycoform をもつ異常プリオン蛋白である。Proteinase K での消化・切断部位はコドン 82 である。もちろん切断部位はコドン 82 を中心にバリエーションがある。

タイプ 2：分子量 19KD の Non-glycoform をもつ異常プリオン蛋白である。Proteinase K での切断部位はコドン 97 である。この切断部位の差によって、タイプ 1 より分子量が低くなる。タイプ 2 はさらに、Di-glycoform の量によって以下のようにサブタイプ化されている。

タイプ 2 のサブタイプ：前述したように、Di-glycoform と Mono-glycoform、そして、Non-glycoform の量的な差によって、タイプ 2A と 2B に分かれる。タイプ 2B は Di-glycoform の量が 3 つのバンドのうち最も多いパターンであり、vCJD に特徴的な異常プリオン蛋白のパターンである。Collinge らの分類のタイプ 4 に相当する。一方、Di-glycoform が Mono-glycoform に比べて少ないのがタイプ 2A である。タイプ 2A は視床型 CJD やコドン 129 Valine の正常多型をもつ CJD で認められる。図に、それぞれの異常プリオン蛋白のタイプを表した。図の左からタイプ 2B の vCJD の 2 例のプロットがあり、続いてタイプ 2A の一例のプロットがある。2B と 2A の差が、Di-glycoform の量の差であるところが明らかである。続く右の 2 例はタイプ 1 のプロットを示している。Non-glycoform の分子量がタイプ 2A と 2B に比べて高いのが明らかである。また、一般的にタイプ 1 においては、Di-glycoform の量が少ないのも周知の事実である。

異常プリオン蛋白の Western Blot 検査は、プリオン病の分類にますますその重要性を増してくる。プリオン蛋白のコドン 129 の多型性の遺伝子検査と合わせて、今後はヒトの孤発性プリオン病を MM1、MM2A、MM2B などと分類することが多用されると思う。

今のところの vCJD をこの表記で表すと、MM2B という表現になる。

最後に、vCJD と日本で診断されている孤発性 CJD の分類を表としてまとめておく。

	病 型
MM1	古典的CJD
MM2A	視床型CJD
MM2B	vCJD
MV1	古典的CJD
MV2A	アミロイド斑型CJD
VV2A	アミロイド斑型CJD

2B 2A 1



英国 Variant Creutzfeldt-Jakob 病の神経病理像

班 員：岩淵 潔（神奈川県リハセンター・神経科）
研究協力者：柳下 三郎（同・病理）

【研究要旨】

英国にて、4例の variant CJD（全経過7～29ヶ月）の病理標本を検索した。sCJDと比較すると病変は明らかに軽く、florid plaques の出現を特徴的とする。ただし、それ以外にも Kuru 斑やそれに類似する plaques が出現し、それらを伴う spongiform change が大脳・小脳皮質を中心として非連続性に多数散在している点でも sCJD と異なる。一方で、それらを欠いて、比較的強い神経細胞の萎縮と脱落を視床、下オリーブ核、脳幹被蓋にみる。病変は罹病期間に相関して強まり、異常プリオンは処理されないまま蓄積していく傾向をみる。

Neuropathology of variant Creutzfeldt-Jakob disease in United Kingdom

Kiyoshi IWABUCHI, Saburou YAGISHITA

Department of Neurology and Neuropathology, Kanagawa Rehabilitation Center

【はじめに】

Variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) は神経病理で florid-type plaques の出現が強調されてきた一方で、脳病理所見の詳細は不明であった。今回4例の vCJD を検索し、うち1例については Prof. Ironside の好意により病理標本の一部が供与された。なお、vCJD のみならず、sCJD も含めて Prion 病に対する終末期医療の方法が英国など欧州諸国と日本では全く異なっていることが今回明らかになった。日本の CJD 患者は総じて入院を要して経管栄養等で人為的に延長される結果、全経過は長くなり、病変も高度かつ広汎に強調されていると思われる。

【目的】

vCJD に特徴的とされる florid-type plaques も含めて、その神経病理学的特徴を明らかにする。

【材料と方法】

英国エジンバラの CJD unit に保管されている vCJD の4例。以下、年齢は死亡時年齢。
症例1：29歳 女（全経過7ヵ月）脳性麻痺者がさらに歩行障害とアテトーゼが悪化。
症例2：74歳 男（7ヵ月）痴呆というだけでそれ以外の臨床情報はない。
症例3：19歳 男（13ヵ月）不機嫌と性格変化で発症し、6ヵ月後には児戯的で人格水準の低下が明らかとなり、8ヵ月後には失見当識に加えて小脳性運動失調と錐体路徴候のために歩行障害が進行。上方視制限もみだが、10ヵ月後の MRI で pulvinar sign はなかった。
症例4：14歳 女（29ヵ月）徐々に情緒が不安定となり、登校拒否など精神症状で発症。2ヵ月後には被害妄想に加えて温熱感が不安定。6ヵ月後には失調性歩行となったが、CT スキャンは正常。9ヵ月後には車椅子を要し、舞踏病様運動も出現。10ヵ月後には眼球上方視制限。以後、この症例のみ例外的に経管栄養を受けて延命された。脳重量 995 g。

【結果】

症例 3：脳重量 1,400 g。外観で脳萎縮は目立たない。病変の主座は大脳皮質、小脳皮質、視床、基底核にあり、さらに被蓋を含む脳幹諸核にも変化をみる。

大脳皮質 1) **spongiform change**：大小各種の空胞 **vacuoles** は単独で出現しているものから、集簇するものまで多彩だが、それが集簇する場所では肥胖性 **astrogliosis** が目立つ。しかし、総じて大脳皮質では海綿状変化 **spongiform change** をみない部分が多く、そこではグリアの反応も軽微で、神経細胞も保たれている。つまり、**sCJD** とは異なり、グリアの増生を伴う海綿状変化が軽い上に、病変の出現に「むら」がある点が特徴的である。2) **plaques**：空胞の合間に **faintly eosinophilic fleecy mass** をみる程度から、そこに少し青みを帯びた物質を認めたり、中心から放射状に広がる線維を認めるものがある。アミロイドスターの辺縁部に空胞を伴わない **Kuru** 斑に酷似した斑が比較的多数ある一方で、周辺部が空胞状に抜けている **florid plaques** をみる。海馬では病変が軽く、異常プリオンの沈着も少ない。大脳白質に異常はない。3) 総括すると、皮質第 1・第 2 層を好んで **spongiform change** が非連続性に出現し、同部には **florid plaques** や **Kuru** 斑様の **plaques** をみるが、その程度は頭頂葉や後頭葉に強く、前頭葉や側頭葉はそれよりも軽い。

小脳 1) 小脳皮質：分子層には **Kuru plaques** と **florid plaques** が散見されるが、コドン 102 に変異をもつ **CJD** と比べると、その出現数は少なく、**vacuolation** も限局性である。**Purkinje** 細胞の脱落は軽く、ここにも **plaques** が散見され、**torpedo** も一部にみる。顆粒細胞層では、神経細胞が軽～中等度に脱落した部位を非連続性にみる。淡い微細線維や膜状の構造物を含む **vacuoles** が散在し、一見すると **glomerulus** が腫大膨化しているように見えるものを随所に認める。そこでは淡い青色の無構造ないしは線維状の物質をみるが、なかには **amyloid star** を形成しているものもある。一方で、**vacuoles** との関連をもたない正常な実質中に典型的な **Kuru** 斑が散見される。2) 歯状核：神経細胞はかなり強く萎縮して脱落している。上小脳脚では反応性 **astrogliosis** を認め、多数の **lipid-laden macrophages** が出現している。

視床 視床では異なる 2 種類の病変をみる。1) 視床枕では神経細胞が高度に脱落して、**gemistocytes** を主とする **astrogliosis** をみるが、**spongiform change** や **macrophage** の出現はなく、**plaques** もない。プリオン染色ではびまん性に微細顆粒状の物質の沈着をみるが、視床以外の部位と比較するとその染色性は明らかに淡い。2) 腹側核では大小多数の **vacuoles** が出現しているが、神経細胞の変性脱落の程度は軽く、グリアの反応も軽～中等度に留まる。典型的 **Kuru** 斑も含めて種々の **plaques** をみるが、総じて斑形成は少ない。

基底核 線条体では **sCJD** に類似して肥胖性アストログリアの増生を伴う海綿状変化をみる。淡蒼球で海綿状変化は目立たず、むしろ神経細胞は萎縮して一部が脱落している。

脳幹 中脳優位に脳幹被蓋では神経細胞の脱落を伴うグリオーゼをみるが、**plaques** はない。下オリーブ核の神経細胞は中等度に脱落し、橋核細胞も軽度ながら脱落。ともにグリアの増生をみるが、**plaques** はない。黒質や滑車神経核は保たれる。

その他 英国での検索例を含めると、臨床経過が「延長された」症例 4 で病変はもっとも強く、淡蒼球や下オリーブ核では神経細胞が消失している。プリオン染色標本でみると、異常プリオンは大脳・小脳の皮質でその出現に「むら」があるという特徴はあるものの、経過とともにその程度は強まり、生体の処理機構がうまく働いていないように見える。症例 1 では扁桃、小腸壁リンパ節、脾臓において異常プリオンが散在性に集積している。

【結論】

vCJD は **florid plaques** が特徴的だが、その他にも **Kuru 斑** もみられる。海綿状変化の出現様式や視床・下オリーブ核・歯状核などの変性を含めると、従来のプリオン病とは明らかに異なることから、病理学的にも確定診断は可能である。