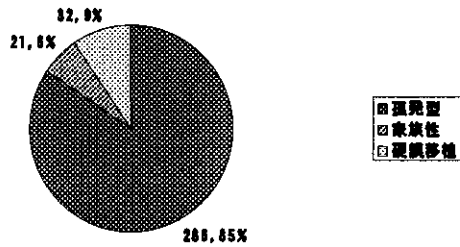


図1. CJD各病態の割合



(CJDは確定しているが硬膜移植歴が判明していない2例を除く)

図2. 病態ごとの発病時年齢分布

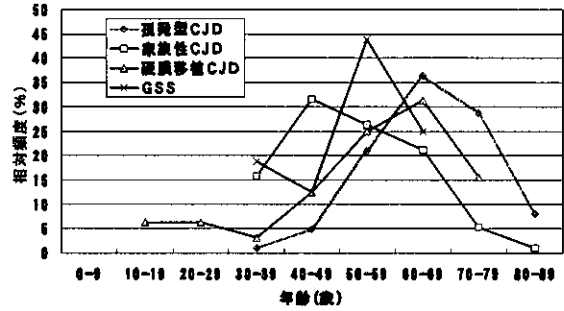


図3. 発病年別患者数

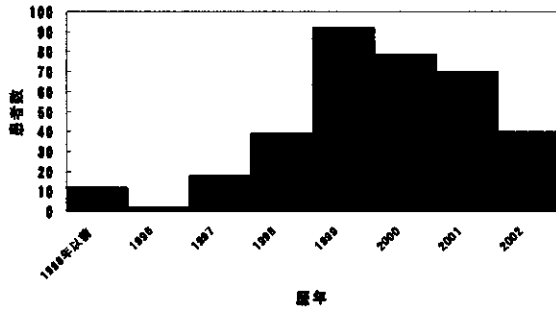


図4. 年次別CJD死亡数(参考)

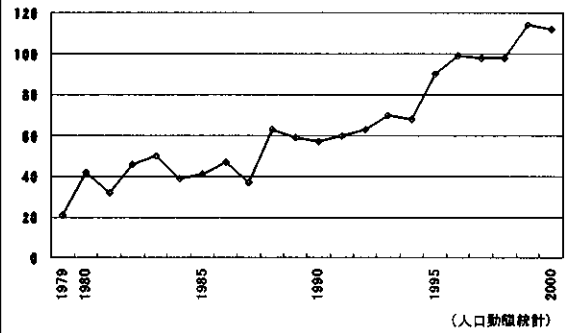


図5. 診断の確実度

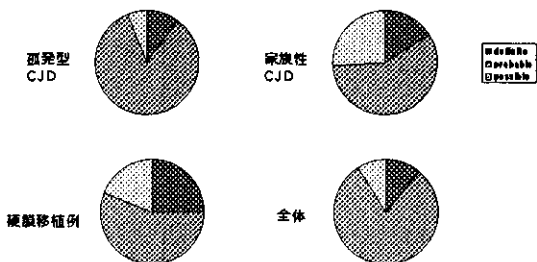


図6. 硬膜移植年の分布

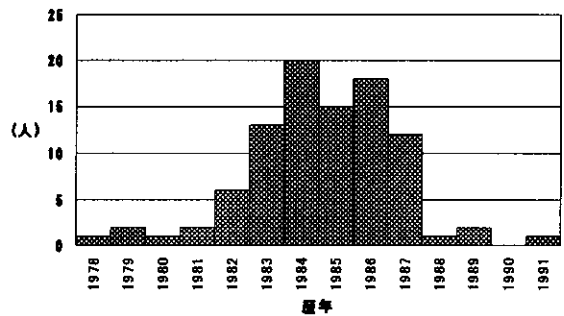


図7. 硬膜移植時年齢の分布

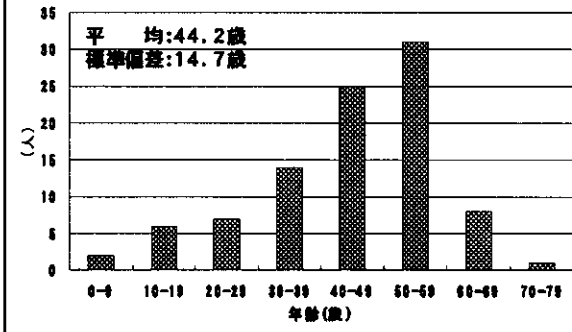


図8. 発症時年齢

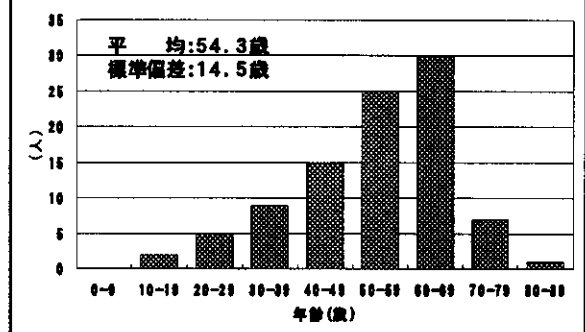


図9. 移植から発病までの期間

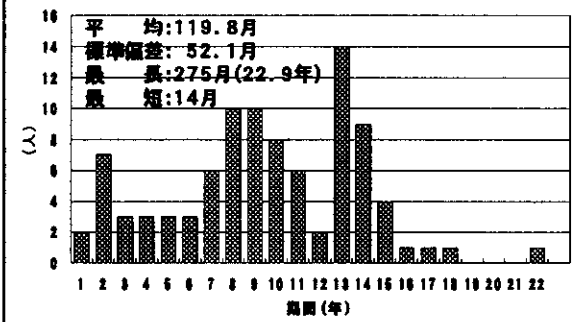


図10. 移植年と、移植から発病までの期間の関係

移植年	移植から発病までの期間												
	1-4年	5年	6年	7年	8年	9年	10年	11年	12年	13年	14年	15年	
1979													
1978													
1980													
1981	1												
1982	2	1											
1983	5	2											
1984	3	4	2										
1985	10	1	1										
1986	10		1	2	2	1	2						
1987	6		2		2								
1988	1												
1989	1	1											
1990													
1991	1												

本誌編(序文)

日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の臨床像：

1985年～2001年、937例の再検討(第1報)

研究協力者：佐藤 猛（東大和病院・神経内科）
研究協力者：増田 眞之（東京医大・第三内科）
研究協力者：榎本 雪（国療道北病院・神経内科）
班 員：堂浦 克美（九州大学・大学院医・神経病理）
班 員：中村 好一（自治医大・公衆衛生）
研究協力者：森若 文雄（北海道大学・大学院脳科学・神経内科）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）、
研究協力者：小林 央（新潟大学・脳研・神経内科）
研究協力者：袖山 信幸（東京医歯大・大学院医・神経内科）
班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：黒岩 義之（横浜市大・医・神経内科）
研究協力者：戸田 宏章（横浜市大・医・神経内科）
研究協力者：岩淵 潔（神奈川県総合リハビリセンター）
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）
研究協力者：西川 隆（大阪大学・大学院医・精神科）
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医・精神科）
研究協力者：村井 弘之（九州大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
班 長：水澤 英洋（東京医歯大・大学院総合研・神経内科）

[研究要旨]

平成8年度の全国調査、および平成11年から始まった北本班サーベイランス委員会で把握されたCJD938例について再検討した。特に Parchi 分類を参考にして病型を再分類した。孤発性 CJD は 700 名、74.6%、遺伝性 CJD は 97 名、10.3%、硬膜 CJD は 98 名、10.6%みられた。発症から無動までの期間が 13 ヶ月以上と長い緩徐進行例には①視床型・剖検例 6 名(MM2 型)、孤発・緩徐・剖検例 7 例、孤発型(probable, possible)23 名、コドン 129MV 多型 6 名が存在していた。これらの症例は変異型 CJD との鑑別が問題となることがあり、病態の十分な把握が必要である。

Reappraisal of clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan:

938 patients between 1985 and 2001

¹Takeshi SATO, ²Masayuki MASUDA, ³Setzu ENOMOTO, ⁴ Katsumi Doh-ura, ⁵Yoshikazu NAKAMURA, ⁶Fumio MORIWAKA, ⁷Hiromasa SIGA, ⁸Hiroshi KOBAYASHI, ⁹Nobuyuki SODEYAMA, ¹⁰Masahito YAMADA, ¹¹Yoshiyuki KUROIWA, ¹¹Hiroaki TODA, ¹²Kiyoshi IWABUCHI, ¹³Sigeki KUZUHARA, ¹⁴Takashi NISHIKAWA, ¹⁵Shigetosi KURODA, ¹⁶Hiroyuki MURAI, ¹⁷Tetuyuki KITAMOTO, ¹⁸Hidehiro MIZUSAWA

¹Department of Neurology, Higashiyamoto Hospital, Tokyo, ²Department of 3rd Internal Medicine, Tokyo University School of Medicine, ³Department of Neurology, National Dohoku Hospital, ⁴Department of Neuropathology, University of Kushu, ³Department of

Public Health, Jichi Medical School, ⁶Department of Neurology, University of Hokkaido, ⁷Department of Neurology, University of Tohoku, ⁸Department of Neurology, University of Niigata, ⁹Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University, ¹⁰Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine, ¹¹Department of Neurology, Yokohama School of Medicine, ¹²Kanagawa Center of Rehabilitation, ¹³Department of Neurology, Mie University School of Medicine, ¹⁴Department of Psychiatry, University of Osaka, ¹⁵Department of Psychiatry, University of Okayama, ¹⁶Department of Neurology, University of Kyushu, ¹⁷Department of Neurological Science, Tohoku University School of Medicine, ¹⁸Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University

ABSTRACT

National surveillance system for Creutzfeldt-Jakob disease in Japan identified 938 cases during the period between 1985 and 2002. The composition of CJD cases on the Register is 74.6% sporadic, 10.3% genetic/familial, 10.6% dura mater associated, 0.6% thalamic type, 3.2% slowly progressive type, and 0.6% codon 129MV type.

[目的]

日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)1996年に行われた全国調査(班長 佐藤 猛)¹⁾、さらに引き続いて実施されている厚生労働省「遅発性ウイルス研究班」(班長 北本哲之²⁾、水澤英洋)の中のサーベイランス委員会に寄せられた情報により、発生状況はかなり詳細に把握されるようになってきた。全国調査時の報告書で病型、臨床像、経過など報告したが、最近、孤発型CJDの病型がプリオン遺伝子のコドン129多型と蛋白のWestern blottingのパターンとよく対応することが示され、いわゆるParchi分類が用いられるようになってきた。典型的CJDとは別に経過が緩徐なMM2視床型などの非典型例の存在、若年発症者の変異型CJDとの鑑別診断などが問題となってきた。

全国調査とサーベイランス委員会で把握された900例におよぶCJDの調査表をParchi分類に基づいて再検討を始めた。また継続している硬膜移植後CJDの症例の推移と共に報告する。

[調査方法]

1996年に行われた全国アンケート調査では1985年1月から96年5月までの11年間、CJDとして回答された症例は672例、その後の北本班サーベイランス委員会で把握されたものは2002年3月までで304例、計976であった。調査表を再検討し、CJD以外の疾患として38例を除外し、実938例について検討した。その際、剖検報告や発表された論文はできるだけ参照した。

硬膜CJD例は1996年の全国調査時に脳外科、あるいは脊髄手術歴のあるものは調査表の回答施設に電話等で硬膜使用歴の有無を問い合わせたが、不明を回答されたままになっていた症例について、今回、再度、手術した施設への電話調査を行った。

プリオン遺伝子の解析は東北大学 北本哲之先生か九州大学 堂浦克美先生のもとで行われた。

調査に際しては患者家族の同意は必ず確認した。

[調査結果]

1. 病型の頻度

表1にCJD 947例の各病型と診断基準(Definite, Probable, Possible)に基づいた症例数を示す。孤発性CJDは700例、74.6%、遺伝性CJDは97例、10.3%、硬膜CJDは99例、10.6%で

あった。発病から無動性無言までの期間が13ヶ月以上の緩徐進行例は43名であった(表1)。

2. 無動性無動にいたる罹病期間と病型

(1) 孤発性 CJD: 古典例

発症から無動性無言に陥るまでの期間は3ヶ月以内のものは58.1%、6ヶ月以内は88.4%であった。孤発性 CJD probable,あるいはpossibleと診断された症例のなかで、無動になるまでの期間が13ヶ月以上から数年におよぶ症例は緩徐進行例としていわゆる古典的 CJDとは別の範疇にはいるべき病型として扱った。

(2) 硬膜 CJD: 緩徐進行型

硬膜 CJD には孤発性 CJD 古典型同様の臨床像、経過、病理像をしめす群と緩徐進行型とがみられた。硬膜 CJD 古典型では無動までの期間が3ヶ月以内は50.6%、6ヶ月以内は77.5%であった。硬膜 CJD 緩徐進行型では12ヶ月で無動となったものは89例中4例、13ヶ月から17ヶ月におよぶ症例は7例存在していた。無動までの期間が11ヶ月以上の緩徐進行型は硬膜 CJD では脳病理は比較的、限局性、軽度であり、いわゆる florid plaque が認められる病型であった。

(3) MM2 視床型・剖検例

剖検例の中にはMM2 視床型か視床変性症と診断された症例が6例存在していた。罹病期間は13~65ヶ月と極めて長い緩徐進行型である。その特徴は別項に示す。

(4) 緩徐進行・皮質型・剖検例

調査表の剖検所見では大脳皮質病変は高度と記載されていた症例のなかの7例は全経過が37~68ヶ月と長く、無動までの期間も1年以上である。2例では脳波での PSD が認められていない。プリオン蛋白の Western blotting は行われていないが、MM2 皮質型の可能性が残る。病理所見の再調査が必要である。

(5) 緩徐進行・孤発性 CJD / コドン 129 MV 例

北本、堂浦により施行されたプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 がMVのヘテロを示していた孤発性 CJD は6例報告があった。初発年齢は36~63歳、平均 歳と若年の傾向を示している。無動までの期間は12ヶ月以上のものが4例存在していた。3例は剖検が行われており、2例にクールー斑が認められている。これらの症例はMV2の可能性が高い。

(6) 緩徐進行・孤発性 CJD・Probable, Possible 例

プリオン蛋白の遺伝子と蛋白の Western blotting 解析がされておらず、剖検も行われなかった孤発性 CJD/ Probable, Possible と診断された症例のなかで緩徐進行例は23例であった。発症年齢は29~78歳、平均 55.4 ± 14.3 歳と若年者が多く、罹病期間は16ヶ月以上73ヶ月と極めて長く、脳波での PSD は末期に出現している。2例では PSD(-)であった。これらの症例はMM2 視床型、あるいは皮質型の可能性が高い。仮にMM2 視床型とすると上記のMM2 definite 例を加えると34例となり、CJDの3.1%を占めることになる。

3. MM2 視床型・剖検例

MM2 視床型、あるいは視床変性症として6例の剖検例が報告されている。2例は北本によりMM2であることが示されている。2例は視床変性症として報告されている。その特徴を以下にまとめる。

- ① 発症年齢は表2に示すように30~68歳、53歳以下の若年発症者が3名あり、孤発性 CJD 古典型が平均63歳であるのに比し、若年発症者がみられた。
- ② 痴呆、不眠、性格変化、複視、羞明、構音障害、失調・よろめき歩行等で発症、1~3年経過したからミオクロヌスが出現、無動性無言となり、経過が緩徐である。
- ③ 脳波での PSD は末期にみられるか、6例中3例は認められなかった。
- ④ 画像では末期に脳萎縮を呈する。
- ⑤ 脳病理では視床の Dorsal medial nucleus, Inferior olivary nucleus の神経細胞の脱落、グリ

オーシスが強いが、大脳皮質は軽度で神経細胞が残存していることが多い。

④ 北本により検査された2例ではコドン129はMM、剖検脳のWestern blottingでは異常型プリオン蛋白はタイプ2を呈していた(MM2型)。

4. 硬膜CJD

脳外科手術時にヒト乾燥硬膜の移植歴のあるCJD患者は文献例を含め98例把握されている。そのうち1例のみはOPLLの手術を受けている。整形外科手術歴のあるCJD患者は数名存在しており、手術時の硬膜使用有無を調査したが、ほかにはいなかった。硬膜移植手術を受けてから発症までの期間は9～16年が多い。現在、1978年に小脳の星状細胞腫の手術の際に硬膜移植を受けた患者が23年後にCJDを発症しているのが最長の潜伏期である。

これまでに硬膜移植を受けた年毎の患者発生数をみると、1983年から1987年が多い。1984年に硬膜移植を受けた患者は17年後にも発生しており、現在、17名に達している。1985年以降に移植を受けた患者からは、なお数年間は新しい患者の発生が予想される。しかし、手術後から発症までの期間を情報の得られた98例中、潜伏期が17年以降の患者は3例のみであった。1983年から硬膜移植を受けた患者が年間1万数千人と多くなっているが、既に19年経過しているので、患者の発生が鈍化していると考えられる。

[考察]

1985年から2002年の間にCJD全国調査、およびサーベイランス委員会が把握したCJD患者は938例であるが、1997年、1998年に届け出された調査票百数十名分は厚生省に保管されているため、今回の再検討に間に合わなかった。

孤発性CJDの病型分類はParchiによりコドン129多型(MM,MV,VV)と異常型プリオン蛋白のWestern blottingによるタイプ1、2との組み合わせと病型とがよく一致することが報告されてから、新しい分類に基づく孤発性CJDの病態の把握がされるようになってきた。今回の調査ではプリオンの蛋白と遺伝子解析はほとんどの症例で行われていないため、推定で病型を検討した。発症から無動までの期間が13ヶ月以上と長い緩徐進行を示す孤発性CJDのなかでprobable, possible例は若年発症者が多く、PSD(-)などMM2視床型、あるいは皮質型にはいる症例がかなりいると推定される。今後、CJDの剖検検索が病態解明の上に重要である。

硬膜CJDは患者数が99例に達した。今回、1978年に硬膜移植を受け、23年後に発症した症例が発見された。術後17年以上経過してからの発症者は減少しているようにも見えるが、今後、数年間はなお注意が必要である。

[結論]

これまでの調査で把握された938例のCJDの病型を検討した。孤発性700例、74.6%、遺伝性・家族性97例、10.3%、硬膜移植後98例、10.6%であった。緩徐進行例はMM2視床型6剖検例、臨床的にprobable, possible例と診断された中でもMM2視床型の存在が示唆された。

[参考文献]

- 1) 厚生省「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」報告書(班長佐藤 猛) 1997年3月。
- 2) 厚生労働省「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル・改訂版」(班長 北本哲之)、2001年1月。
- 3) Parchi P, Giese A, Capellari S et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46:224-233, 1999.

- 4) 佐藤 猛、榎本 雪. 感染性プリオン病:硬膜移植後のプリオン病と変異型 CJD. 医学のあゆみ 203:889-894,2002.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) 佐藤 猛:変異型クロイツフェルト・ヤコブ病:最新の動向と診断、感染予防、東京都病院薬剤師会雑誌 51(2):98-104,2002
- 2) 佐藤 猛:牛海綿状脳症(BSE)のヒトへの感染 東京都保健医療学会誌 106:2-4,2002
- 3) 佐藤 猛:クロイツフェルト・ヤコブ病と牛海綿状脳症、山梨医学 30:8-13,2002
- 4) 榎本 雪、佐藤 猛:硬膜移植とCJD, Mebio 19:55-59,2002
- 5) 佐藤 猛:変異型Creutzfeldt-Jakob病の臨床、神経内科 57(5) 408-412,2002

2. 講演

- 1) 佐藤 猛:医原性 CJD と変異型 CJD, 第 21 回日本医学会シンポジウム プリオン病、パレスホテル箱根、箱根 8.31.2002
- 2) 佐藤 猛:牛海綿状脳症(BSE)のヒトへの感染、第 106 回東京都保健医療学会特別講演、健康局・病院経営本部研修センター、東京、11.6.2002

表 1 孤発性 CJD: 緩徐進行例の病型

病型		症例数		%
孤発性 CJD		700		74.6
遺伝性・家族性		97		10.3
硬膜		98		10.6
緩徐進行(43 例)	視床型剖検例	6		0.6
	孤発・緩徐・剖検例	7		0.7
	孤発型/probable, possible	23		2.5
	Codon 129 M/V	6		0.6
Non CJD			38	
計		937	総数 976	100.0

表2 孤発性 CJD: 緩徐進行例

病型	症 例 数	発症年齢	罹病期 間(月)	初発症状	臨床特徴
視床型・剖検例	6	50.5±13.4 (30-64)	13-65	記憶力低下、痴呆、不眠、 歩行ふらつき、視覚異常	PSD(-), 無動は末期、病理: 視床、 下オリブ核変化、皮質は軽度
孤発・緩徐・剖検例	7	56.2±5.2 (52-68)	14-68	失語、失行、記憶力低下、 失見当識	PSD(-), 無動は末期 病理: 著明な皮質変化
孤発・緩徐・ probable, possible	23	55.4±14.3 (29-78)	16-73	性格変化、不安、記憶障 害、視覚異常、不眠等	PSD(-)例もあり、ミオクローヌス、 無動は末期
Codon 129 MV	6	53.3±9.6 (43-65)	9-13yrs	不安、記憶障害	PSD、無動は末期

プリオン病診断における拡散強調画像(DWI)の意義

協力班員：湯浅龍彦（国立精神・神経センター国府台病院・神経内科）

共同研究員：西宮 仁、根本英明（国立精神・神経センター国府台病院・神経内科）

渡部雄治（安来第一病院神経内科）

【研究要旨】

今の所、プリオン病の診断基準に画像診断は採用されていない。本研究の目標は、近年の画像技術の進歩をプリオン病の診断基準に採り入れることができるかどうか検討することである。本年度は、MR画像技術の中で特に拡散強調画像(DWI)の診断的有用性について検討した。その結果、DWIはこれまでの他のMRパラメータよりもプリオン病の初期診断に有用であることが分かった。また、プリオン病の経過観察にも優れていて、DWIではプリオン病の比較的初期に高信号を呈し、経過と共に消退した。

そこでDWIに示される信号強度の推移がどのような脳病変に起因するのかが問題となる。プリオン病の脳MRIに示されるDWI高信号部位は、SPECT画像では脳血流・脳代謝の低下部位として示された。しかるにほぼ同じ領域のMRSでは神経細胞に由来するNAAのシグナルのピークには低下はなく、同部位での神経細胞の減少はないと推量された。そして一例の剖検所見ではこのDWI高信号部位ではそうでない部位と比較して違いはミクログリアの増生の有無のみであった。

プリオン病のDWI高信号は経過と共に消退するのであるから異常信号を起こしている原因も矢張り時間的に消退するものでなければならない。とすればプリオン蛋白の沈着が即ちDWIの高信号を形成するという考え方は支持されない。病初期に出現し、慢性化した後には消退する病態、脳組織における何らかの反応、例えば浮腫であるとか、ミクログリアなどの反応などが候補として考えられる。いずれにしても今後の症例を通して更にMRIの変化と病理変化の対応づけを行って行く作業が必要である。DWIは将来的には治療判定法としての可能性を含む臨床検査法である。

The usefulness of diffusion weighted MR brain imaging(DWI) for
an early diagnosis of prion disease

Tatsuhiko YUASA, Jin NISHIMIYA, Hideaki NEMOTO & Yuji WATANABE*

Department of Neurology, Kohnodai Hospital,
National Center of Neurology & Psychiatry and

*Department of Neurology, Yasugi-Daichi Hospital

ABSTRACT

In this study we have examined the effectiveness of brain magnetic resonance imaging (MRI), particularly diffusion-weighted imaging (DWI) for the diagnosis of prion disease. The DWI's high signal intensity of the brain with prion disease has been linked to the spongiform change or abnormal prion protein deposition. However, according to the result of our study, the high signal intensity in DWI got attenuated along with the progression of the disease and became isointensity. We also got the result that in an autopsied case of familial CJD, the only difference observed between the high signal intensity region and that of isointensity in DWI was the infiltration of microglia. From these findings, we consider the localized brain edema or the infiltration of microglia in brain lesions can be another possible cause for the high signal intensity in the brain with prion disease in early stage.

It can be said that DWI is highly effective for an early diagnosis as well as for the observation of the progression of prion disease.

【はじめに】

ヒトのプリオン病で最も頻度の高い疾患は孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)である。従来よりsCJDの診断には、脳波の周期性同期性放電(PSD)や髄液の14-3-3蛋白の有用性が知られたきた¹⁾。

画像診断の診断的意義に関してはそれほど高い評価はなされてこなかった²⁾。しかし、近年の画像技術の進歩に伴いMR画像の診断能力への期待が高まっている。本研究では、プリオン病のMR画像、取り分け拡散強調画像(DWI)の診断的意義について検討する。

【目 的】

プリオン病診断におけるMR拡散強調画像(DWI)の意義を明らかにする為に以下の3つの観点から検討する。

- (1)MR拡散強調画像(DWI)がプリオン病の早期診断に役立つかどうか
- (2)DWIにてプリオン病の経時的変化を捉え得るかどうか
- (3)得られたMR画像の解釈

【対象と方法】

対象は著者らの施設に入院し、診断の為に画像検査を受けたプリオン病症例である。方法は、それぞれの患者の脳MR画像を検討する。一部の症例では加えてSPECT、プロトンMRスペクトロスコピー(H-MRS)を実施した。また一例ではDWI高信号部位の成り立ちを知る目的で剖検を行い病理学的に検討した。

(これらの診療過程は全て通常の医療行為の範囲内のものであり、倫理的な問題には抵触しない)。

【結 果】

(a) 症例の提示と画像所見；

症例 1：69歳男性(発症前からMRIがとられていたsCJD例)。

平成5年ごろから頭重感で当院脳外科を受診していた。ラクナ梗塞と診断され知的に問題はなかった。平成8年11月ごろから物忘れが出現、平成9年10月、意思の疎通が悪くなり、歩行困難を呈して当科に入院。急速にakinetie mutismとなり、平成10年5月に逝去。脳波にはPSD(-)。

この例ではCJD発症前からMRIが経過に沿って撮られていた(Fig.1)。しかし、当時の判断では脳MRI、特にT1強調画像(T1*)、T2強調画像(T2*)では死亡4ヶ月前においても異常は認められないという判断であった。しかし後にプロトン密度画像(PDI)を通覧する時には、CJD発症前の平成8年5月には既に両側前頭葉、線条体、視床にて異常な高信号が得られている。この病変は平成9年6月には大脳全皮質に及び、同年10月には両側前頭葉は萎縮を来しているのである。

このように本例では、発症前からMRI検査がなされていたが、MRIのT1*、T2*画像では異常を指摘できず、後に異常ありと判断されたもののCJDの初期診断には役に立たなかった事例である。

症例 2：58歳男性(DWIがプリオン病の初期診断に有用であったsCJD例³⁾)。

平成13年4月18日に慢性硬膜下血腫の手術を受け、経過は順調であった。しかし5月末から再び言動に異常をきたし、6月末に当科を受診。

当科初診日の脳MRI(T2強調画像)では、診断を決定付けるほどの異常を指摘することは出来なかった。しかし同時に撮られた拡散強調画像(Fig.2)では、大脳皮質では、左前頭葉、左頭頂葉、後頭葉の皮質に高信号部位が見られ、大脳基底核では同様に尾状核頭部に高信号領域が認められ、また、別のスライス面では、矢状面の左前頭葉皮質と頭頂葉皮質に高信号、そして左右の頭頂葉皮質に対称性の高信号領域が認められた。

症例 3：60歳女性(DWIで経時的変化を追ったCJD疑診例)。

平成14年5月左手足のしびれ、物忘れ、幻視で発症。平成14年9月当院に入院。入院時HDS-Rは

15点、左上下肢の軽度の麻痺、掴まり歩行、幻視(蛇が出てきて引っ張る)があり、病識なく離棟し入院が続けられない。脳波検査にはPSD(-)、髄液検査では14-3-3結果未着、プリオン遺伝子には変異はなかった。

画像所見(Fig.3)：平成14年6月の頭部MR画像では、T1強調画像にて特記すべき異常なし。T2強調画像では、右大脳半球の皮質側頭葉から頭頂葉にかけて皮質の信号がやや高まり、皮質は腫脹している。これをDWIで観察すると右前頭葉、右側頭葉、右頭頂葉、右後頭葉の皮質を侵す帯び状の高信号域を認める。これに対して左半球では僅かな程度に皮質の異常が伺われるに留まる。また、大脳基底核では右の線状体の吻側部に高信号域を認めるが、同部の尾側部の信号は正常範囲であった。

ついで同例の経過の脳画像である(Fig.4)が、MRIでは平成14年9月のDWIでは、左前頭葉の高信号域は僅かに消退し、代わって左頭頂葉に皮質に高信号帯がはっきり現われて来た。平成14年6月と9月のSPECT画像では、左半球のCBFは比較的残存するも右半球では著しく低下していた。

平成14年9月、右後頭葉部の主に皮質を含む関心領域にてH1-MRS(Fig.5)を施行した所同部のNAAは正常の値を保っていて同部の神経細胞に減少はないものと推測された。

症例4：54歳女性(codon glu200lysに遺伝子変異を有する家族性CJD⁴⁾。

平成11年3月左上下肢の脱力にて発症。同年4月入院。家族歴にて従兄弟4人と母に類症を認めた。入院時には意識は清明、HDSは25点と正常であった。左下肢にミオクローヌスを認め、起立歩行不能であった。脳波にてPSD(+)、髄液の14-3-3(+)⁵⁾であった。本例は経時的にMRI/DWIがとられていて、死亡10日前にもDWIが撮られていた。

死後剖検がなされ画像所見と病理所見の対応がなされた。

(b) DWI高信号部位の病理変化；

症例4ではMRI/DWIが定期的に経過観察されていたが、死亡10日前にもDWIが撮られていて、DWIの高信号を呈する前頭葉部位とDWIでは既にisodensityとなった対側の病理所見が比較検討された。その結果、DWIにて高信号の部位にはミクログリアの増生が見られた。このDWI高信号部位とそうでない部位との比較上両者の違いはミクログリアの増生の有無のみであった。

【考 察】

(1)MR拡散強調画像(DWI)はプリオン病の早期診断に役立つか

症例1にみるように、MRIのT1*、T2*画像は診断医の経験にもよるが、プリオン病の早期診断にはあまり役立たない。一方MRI/DWIはプリオン病の早期診断に多いに役立つと思われた。発症3週以内にDWIで異常を指摘できる。

(2)DWIにてプリオン病の経時的変化を捉え得るであろうか。

答えはyesである。プリオン病ではDWIで追跡すると、異常高信号を呈した域帯も経過と共に信号強度が低下し、今度は別の部位に高信号域が出現した。このような観察結果からすると、ある局所においては最初腫脹を伴ってDWIが高信号となり、やがてその部位の腫脹も収まり、DWIでの信号強度も低下し一見正常のisodensityとなり、次いで皮質は萎縮するという過程をとるものと推測される。このような時にSPECT画像と重ね合わせるとDWI高信号域は脳血流の低下部位と重なる。

(3)得られたDWI画像の解釈

DWIをどう解釈すればよいのか以下に考察する。

DWIは組織におけるプロトンの拡散係数に依存する画像である。DWIを計測するには、強い傾斜磁場motion probing gradientを付与できるMR装置が必要である。DWIを構成する物理係数は、T2緩和時間、プロトン密度、apparent diffusion coefficient(ADC)である。従ってDWI画像の信号強度の変化は組織のプロトンの存在様式の変化を表わすものであるが、特にプロトンの自由度が制限される状態でDWIの信号強度が増加する。一般に細胞内浮腫液のようなトラップされて拡散が制限を受けたプロトンの存在が多くなると画像上高信号を呈す。

CJDのMR画像上の変化を病的に確認しようとの試みがなされている。代表的なものとしてはSammanら⁶⁾はT2*画像で大脳皮質の深部に層状の高信号帯をみとめ、生検により同部位にspongiform changeを認めた。西藤従道ら⁶⁾は、FLAIR画像の高信号部位を脳生検し、同部位に空胞形

成を認めた(臨床神経 2000; 40, 51)。Haikら⁷⁾は、DWIの高信号部位に一致したプリオンの沈着を剖検例で報告している。そして共同研究者の渡部らは⁴⁾死亡の10日前に実施したDWIの変化と剖検を比較し、DWIの高信号域にはミクログリアの増生が認められた。

そこで今回我々の検討結果から、DWI高信号部位は、MR画像で腫脹し、同部はSPECT画像ではcold lesionとして表わされ、脳血流ないし脳代謝が低下していると考えられた。しかるにMRSではその部のNAAのピークは低下せず、従って同部位では神経細胞の減少はないと推量される。そして一例の剖検所見ではこのDWI高信号部位ではそうでない部位と比較してミクログリアの増生を認めた。またプリオン病脳のDWI高信号部位は、時間経過に従って消退することが明らかになった。

プリオン病脳のDWI高信号は経過と共に消退するのであるから異常信号を起こしている原因も矢張り時間的に消長するものでなければならぬ。とすればプリオン蛋白の沈着が即ちDWIの高信号を形成するという考え方は支持されない。病初期に出現し、慢性化した後には消退する病態、脳組織における何らかの反応、例えば浮腫であるとか、ミクログリアなどの反応などが候補として考えられる。いずれにしても今後の症例を通して更にMRIの変化と病理変化の対応づけを行って行く作業が必要である。

【結 論】

(1)MR/DWIはプリオン病の早期診断に有用である。

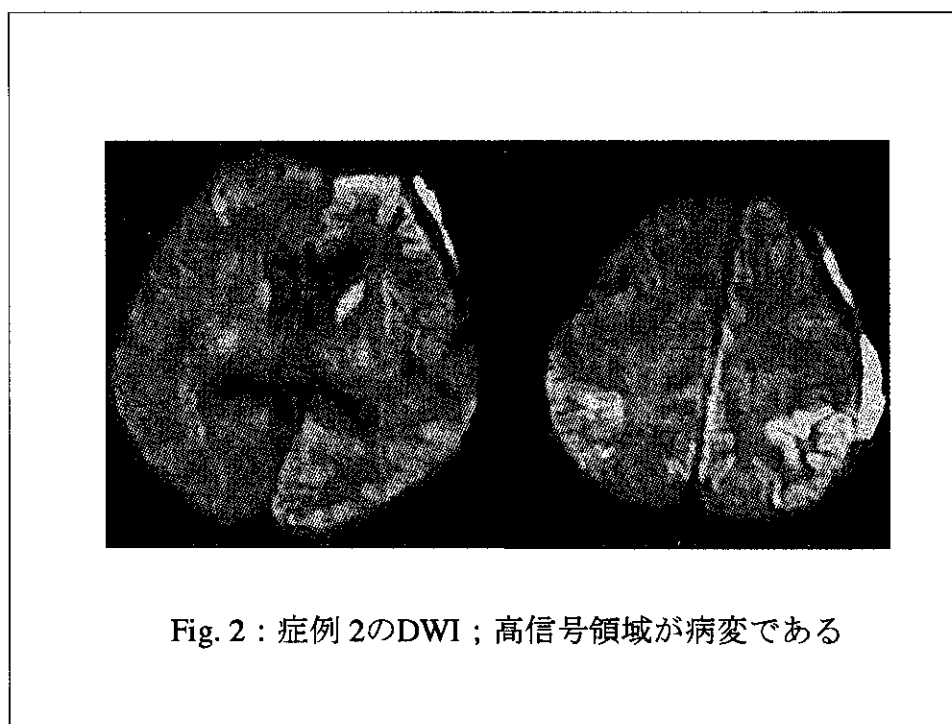
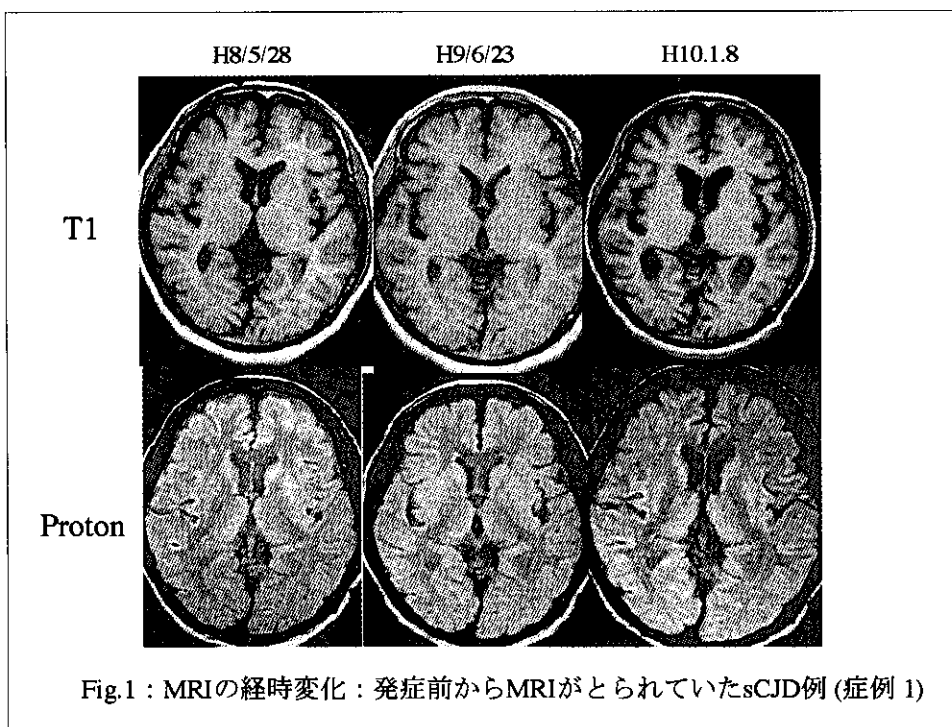
(2)MR/DWIはプリオン病の経過観察に有用である。そして将来的には治療の効果判定にも応用が可能かもしれない。

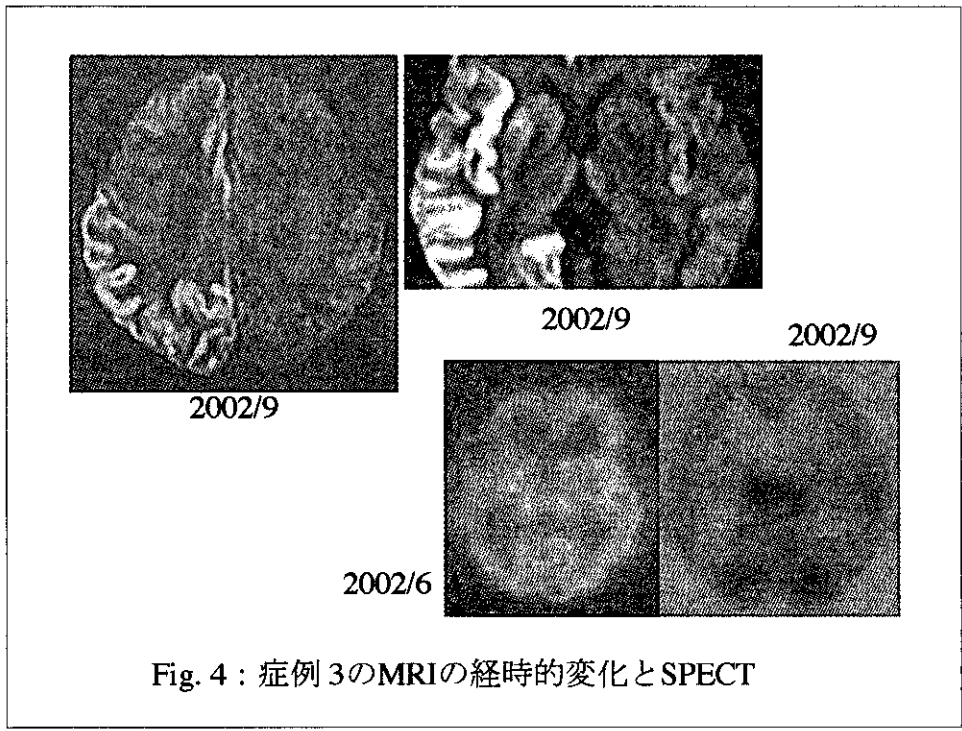
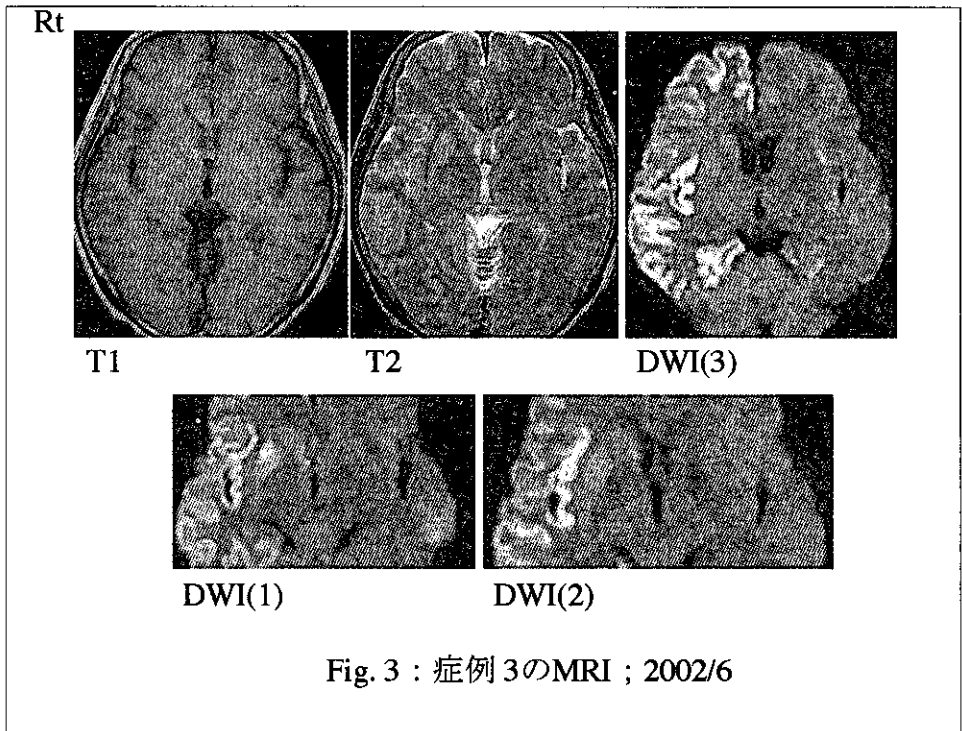
(3)MR/DWIの高信号の背景にあるもの、或いは高信号の由来については十分な答えは得られていないが、一旦出現しても時間経過で消退するものが候補になる。その意味では固定的な病理所見であるプリオン沈着やspongy state、neuronal lossが原因となる可能性は薄く、局所の浮腫、ミクログリアの増生などの可能性が高いであろう。

今後更に画像所見と病理所見の対応が重要である。

【参考文献】

- 1)Poser S, Mollenhauer B, Kraus A et al : How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt - Jakob disease. Brain .122: 2345-2351,1999
- 2)Zeidler M, Will RG, Ironside JW : Magnetic resonance imaging is not a sensitive test for Creutzfeldt-Jakob disease. BMJ .312 : 844,1996
- 3)湯浅龍彦、根本英明、木村暁夫他。慢性硬膜下血腫除去術直後に発症し、拡散強調MR画像が早期診断に有用であったCreutzfeldt-Jakob病の1例。医療.55 :601-605,2001
- 4)渡部雄治、若林規良、妹尾晴夫ほか：頭部MRI拡散強調画像上の高信号域病変はミクログリアの増生を反映している - 家族性Creutzfeldt-Jakob病の1剖検例から -。神経内科.56 : 353-358,2002
- 5)Samman I, Schulz-Schaeffer WJ, Wöhrle JC, et al : Clinical range and MRI in Creutzfeldt-Jakob disease with heterozygosity at codon 129 and prion protein type 2. J Neurol Neurosurgery & Psychiatry. 67 : 678-681,1999
- 6)西藤従道、五十棲一男、小松本悟他：MRI-FLAIR像でのみ初期病変が描出され、特異な臨床症状をみとめたcodon 232点変異Creutzfeldt-Jakob病の1例。臨床神経.40:51-54, 2000
- 7) Haik S, Dormont D, Faucheux BA et al: Prion protein deposits match magnetic resonance imaging signal abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol. 51:797-799,2002





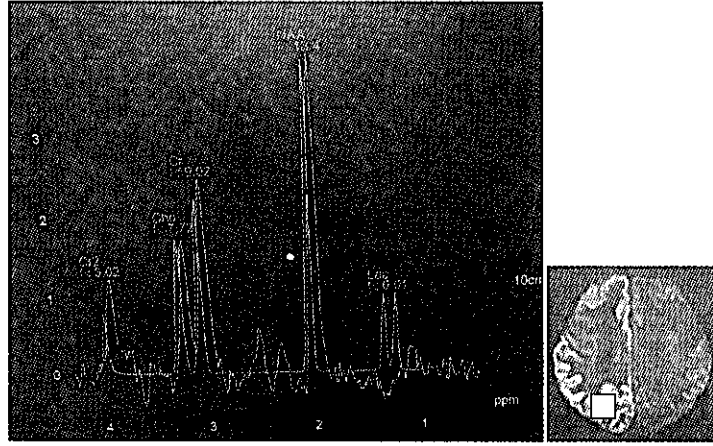


Fig.5 : 症例3 の右後頭葉皮質を含む部位のH-MRS

プリオン蛋白遺伝子コドン219Lys/Lys型を有する孤発性Creutzfeldt-Jakob病とコドン219Lys型のプリオン病に対する影響

班 員：水澤英洋（東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学）
研究協力者：西田陽一郎（東芝林間病院神経内科）
研究協力者：袖山信幸（東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学）
研究協力者：融優子（東芝林間病院神経内科）
研究協力者：融衆太（東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学）
研究協力者：北本哲之（東北大学大学院病態神経学）

【研究要旨】

コドン219Lys/Lys型を有する孤発性CJDの第一例目を経験したので報告した。症例は68歳、男性。パーキンソン病様の歩行障害と回転性眩暈にて初発し、次第に痴呆を呈した。ミオクローヌスと髄液中の14-3-3蛋白は認められなかったが、脳波でperiodic synchronous dischargeを認めた。脳MRI 拡散強調画像では大脳皮質、大脳基底核が両側性に高信号を呈していた。コドン129はMet/Met、コドン219はLys/Lysであった。発症5月後に歩行不能、13月後に無動無言状態となった。本例の臨床症状は219Lysが症状を軽減するように作用することを示唆している。コドン219Lys型はプリオン病の発症に対して防御的に働き、臨床症状を軽減させる可能性がある。

Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 Lys/Lys homozygous polymorphism and the influence of codon 219 Lys on prion disease

Hidehiro MIZUSAWA, Yoichiro NISHIDA, Nobuyuki SODEYAMA, Yuko TORU,
Shuta TORU, Tetsuyuki KITAMOTO

From the Department of Neurology and Neurological Science (Drs. Mizusawa and Sodeyama), Graduate School, Tokyo Medical and Dental University, Tokyo; Department of Neurology (Drs. Nishida, Y. Toru, and S. Toru), Toshiba Rinkan Hospital, Kanagawa; ; and Department of Neurological Science (Dr. Kitamoto), Tohoku University, Graduate School of Medicine, Miyagi, Japan.

ABSTRACT

We report the clinical features of the first case of sporadic CJD with the codon 219 Lys/Lys homozygous polymorphism. A 68-year-old man developed Parkinsonian gait and vertigo. Initial symptoms were followed by dementia. Myoclonus or 14-3-3 protein in the CSF was not detected. EEG showed periodic synchronous discharge. Brain MRI on diffusion weighted sequences revealed diffuse widespread hyperintense areas in the cerebral cortex and the basal ganglia. The genotypes of codon 129 and 219 were Met/Met and Lys/Lys, respectively. The clinical features of our patient suggests that codon 219 Lys may decrease the severity of the symptoms. Codon 219 Lys could have protective effect on the development and symptoms of prion disease.

【はじめに】

プリオン病の発症の感受性や臨床症状にプリオン蛋白遺伝子コドン129と219の多型が影響を与えることが知られている。コドン219Lys型は正常日本人の6%に見られるが、この多型を有する孤発性Creutzfeldt-Jakob病(CJD)の報告例は今までに無く、コドン219Lys型はプリオン病の発症に対して防御的に

働くと考えられている。我々はコドン219Lys/Lys型を有する孤発性CJDの第一例目を経験したので報告する。

【目的】

コドン219Lys/Lys型を有する孤発性CJDの臨床症状・検査結果を報告するとともに、コドン219Lysがプリオン病の発症と臨床症状に与える影響を検討することを目的とした。

【症例と方法】

症例は68歳、男性。パーキンソン病様の歩行障害と回転性眩暈にて初発し、活動性の低下と異常行動を伴って徐々に増悪、次第に痴呆が明らかとなった。発症3月後の神経学的所見では、ミニメンタルスケールは10点と痴呆を呈し、仮面様顔貌、寡動、四肢の固縮、前傾姿勢、小歩症、姿勢反射障害等のパーキンソニズムと四肢腱反射の亢進を認めた。ミオクローヌスはなかった。検査所見では髄液中の14-3-3蛋白は陰性、脳波では全般性徐波化とperiodic synchronous discharge (PSD)を認めた。脳MRI T1強調画像で大脳、小脳にび慢性の萎縮を認め、拡散強調画像では大脳皮質、大脳基底核が両側性に高信号を呈していた。以上より臨床診断基準に基づいてpossible CJDと診断した。発症5ヶ月後に歩行不能、日常生活全介助、12ヶ月後に寝たきり、13ヶ月後に無動無言状態となった。遺伝子検索に関しては、患者の末梢血中のリンパ球よりgenomic DNAを抽出し、PCR法にてプリオン蛋白遺伝子を増幅し、direct sequence法にて全open reading frameの配列を検索した。

（倫理面への配慮）

遺伝子検索については御家族へ十分に御説明をし、文書にて同意が得られており、倫理面における問題はない。

【結果】

プリオン蛋白遺伝子の検索ではコドン129はMet/Met、コドン219はLys/Lysであった。他に異常はなかった。

【考察】

コドン219型が孤発性CJDの発症に与える影響に関しては、今までコドン219Lys/Glu型の孤発性CJDの報告例はなく、コドン219Lys/Lys型は本例が初めてである。これは、①コドン219Lys型が防御的に働いている、②コドン219がLys/Gluであることに防御効果があり、219Lys/Lys型の報告が今までになかったのはこの遺伝子型がまれであることが原因、の2通りの解釈が可能である。臨床症状に関しては、本例の特徴は典型的孤発性CJDより進行がやや緩徐であったこと、ミオクローヌスの出現がなく、14-3-3蛋白が検出されなかったことである。これらは219Lys型が臨床症状を軽減するように働くことを示唆している。コドン219Lys/Glu型を持つコドン102の変異によるGerstmann-Sträussler-Scheinker病では痴呆を呈さない例があり、プリオン蛋白がプロテアーゼ非抵抗性であること、コドン219Lys/Glu型を持つコドン200の変異によるCJDでは進行が典型例より緩徐な例が存在すること等、コドン219Lysを持つ例で病勢が軽減する傾向が報告されている。しかし、上記の家系中でも症状が特に典型例と違わない場合もあり、また、219Lys/Glu型を持つ硬膜移植による医原性CJDの報告例は通常の臨床症状であり、常に症状を軽減するとは限らない。

【結論】

コドン219Lys型はプリオン病の発症に対して防御的に働き、臨床症状を軽減させる場合があるが、その効果は完全ではないと思われる。

[参考文献]

- 1) Shibuya S., Higuchi J., Shin R-W., Tateishi J., Kitamoto T: Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 43:826-828, 1998.
- 2) Zerr I., Schulz-Schaeffer W. J., Giese A., Bodemer M., Schroter A., Henkel K., Tschampa H.J., Windl O., Pfahlberg A., Steinhoff B.J., Gefeller O., Kretzschmar H.A., Poser S: Current clinical diagnosis in Creutzfeldt-Jakob disease: identification of uncommon variants. *Ann Neurol.* 48:323-329, 2000
- 3) Zerr I., Poser S.: Clinical diagnosis and differential diagnosis of CJD and vCJD. *APMIS.* 110:88-98, 2002;
- 4) Furukawa H., Kitamoto T., Tanaka Y., Tateishi J.: New variant prion protein in a Japanese family with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Mol Brain Res.* 30:385-388, 1995
- 5) Otto A., Zerr I., Lantsch M., Weidehaas K., Riedemann C., Poser S.: Akinetic mutism as a classification criterion for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 64:524-528, 1998
- 6) Tanaka Y., Minematsu K., Moriyasu H., Yamaguchi T., Yutani C., Kitamoto T., Furukawa H.: A Japanese family with a variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 62:454-457, 1997
- 7) Seno H., Tashiro H., Ishino H., Inagaki T., Nagasaki M., Morikawa S.: New haplotype of familial Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 200 mutation and a codon 219 polymorphism of the prion protein gene in a Japanese family. *Acta Neuropathol.* 99:125-130, 2000

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Nishida Y., Yamada M., Hara K., Tsunemi T., Yamawaki M., Shimokawa M., 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.* 249:480-483, 2002
- 2) Shiraishi A., Mizusawa H., Yamada M.: Early and persistent sensory-psychiatric symptoms in an inherited prion disease with a PrP P105L mutation. *J Neurol.* 249:1740-1741, 2002
- 3) 袖山信幸、水澤英洋：プリオン病の臨床. *医学のあゆみ.* 203(10):895-900, 2002
- 4) 袖山信幸、水澤英洋：プリオン病の新しい診断法. *BIO Clinica.* 17(12):70-74, 2002
- 5) Nishida Y., Sodeyama N., Toru Y., Toru S., Kitamoto T., Mizusawa H.: Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with codon 219 Lys/Lys homozygous polymorphism. (in preparation)

2. 学会発表

- 1) Sodeyama N, Mizusawa H: Special lecture. "Human prion disease. What we must know.". The 18th Meeting of Brazilian association of Health Professionals in Japan. Tokyo, March, 2002.

Codon200 変異 Creutzfeldt-Jakob 病における臨床症状および頭部 MRI の経時的変化

分担研究者：黒岩 義之（横浜市大・神経内科）
共同研究者：上田 直久（横浜市大・神経内科）
共同研究者：戸田 宏幸（横浜市大・神経内科）
共同研究者：波木井 靖人（横浜市大・神経内科）
共同研究者：薄 敬一郎（横浜市大・神経内科）
共同研究者：谷川 明代（横浜市大・神経内科）

【研究要旨】

Codon 200 変異による家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD 200) について、特に病初期に着目し、その臨床像、画像所見の特徴を明らかにする目的で、我々は自験 CJD 200 患者 5 例（男性 2 例、女性 3 例）の臨床症状、頭部 MRI 所見の推移をまとめた。全例が不眠などの精神症状で発症し、当初は精神疾患や他の脳症と診断されることが多かった。我々は初診時に全例で MRI を施行したが、FLAIR 画像で尾状核、被殻、帯状回に高信号を認めた。この特徴的な MRI 所見は、4 例で脳波上同期性周期性放電が明らかになる前からみられた。以上より、CJD 200 患者は精神症状で発症することが多く、病初期には神経症などと診断され見過ごされている可能性がある。CJD200 の早期診断には MRI FLAIR 画像を含め、総合的な評価が必要である。

Follow up study of MRI findings and clinical symptoms in Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200 mutation

Naohisa Ueda, Hiroyuki Toda, Yasuto Hakii, Keiichiro Susuki, Akiyo Tanigawa, Yoshiyuki Kuroiwa

Department of Neurology Yokohama City University School of Medicine

ABSTRACT

To examine the features of symptoms and MRI findings in early stage of familial Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) with the codon 200 mutation, clinical symptoms were obtained and MRIs were performed in five patients who were diagnosed with CJD by the mutation at codon 200 of the prion precursor gene (PNRP) at initial admission. All five patients presented psychiatric symptoms include sleep disturbance at early stage and were misdiagnosed such as psychiatric disease or other encephalopathy. FLAIR MRIs of five patients showed bilateral high signal intensity lesions were clearly shown in bilateral cingulate gyri and the basal ganglia especially caudate nuclei before electroencephalograms showed periodic synchronic discharge. Thus, CJD patients with the codon 200 mutation are likely to be misdiagnosed as psychological disorder in early stage. General evaluations include FLAIR MRI were necessary to diagnose CJD with the codon 200 mutation.

【はじめに】

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)の臨床的特徴は、一般的に、急速に進行する痴呆、ミオクローヌス、脳波での periodic synchronic discharge(PSD)が知られている。しかし精神疾患と間違われるなど、病初期での診断は必ずしも容易ではない。近年、MRI FLAIR 画像や diffusion 画像での CJD 病初期の変化が注目されている。

【目的】

我々は Codon200 変異による CJD (以下 CJD200) の症例を経験したが、CJD200 に関しては、先ほど述べたような MRI による詳しい検討があまりなされていない。今回我々は特に病初期に注目し、5 例の CJD200 患者の臨床症状と MRI 所見をまとめた。

【方法】

1997 年から 2002 年に我々の関連施設で経験した CJD 患者は 6 例であった。そのうち 5 例で家族の同意を得て、末梢血白血球 DNA を用いたプリオン蛋白遺伝子検索を行うことが出来た。その全例で codon200 遺伝子の変異を認めた。全例で初診時、および経過中に 0.5T MRI を施行した。

(倫理面への配慮)

上記 5 例の入院施設の名称、場所については、患者および家族の個人情報となると考え記載しない。上記のように、遺伝子検査については同意を得ている。

【結果】

5 例の臨床的特徴をまとめた (表)。43 歳から 59 歳、平均 52.2 歳で、2 例が男性、3 例が女性であった。家族歴は 1 例のみで認めた。初発症状は、全例が何らかの精神症状というべき症状で発症していた。3 例が不眠で発症していた。発症から 3 ヶ月以内で何らかの診療機関を受診しているが、初診は、精神科、心療内科、一般内科を選択することが多くみられた。全例で CJD 以外の診断がつけられた。その後半月から 2 ヶ月のうちに我々の施設を受診した。その時点ではほぼ全例で痴呆やミオクローヌスなどの CJD に特徴的な所見を認めた。MRI であるが、症例 1 の我々の関連施設での初診時の FLAIR 画像で尾状核、帯状回に異常高信号域を認めている (図 1)。しかし、T1、T2 強調画像、CT では同部位の異常は明らかでない。症例 2 の MRI の経過では、やはり初診時には尾状核、帯状回の異常信号を認め、徐々にその異常が強調されるが、発症 6 ヶ月あたりからは、大脳萎縮と白質の異常信号が顕著になりはじめ、尾状核、帯状回の所見は目立たなくなる (図 2)。他の 3 例の初診時の MRI でも同様に尾状核、帯状回の異常高信号が明らかである (図 3)。このような特徴的な MRI 所見は、脳波での PSD 出現時期よりも先に出現していた。

【考察】

自験例では以上のように精神症状が全面にみられたが、過去の報告でも CJD200 では多彩な臨床像を認めている。Chapman らは 14 例の CJD200 のうち 8 例で行動異常、神経症、うつなどの精神症状、1 例で不眠、5 例で電気生理学的に末梢神経障害を認めたと述べている。Inoue らによる日本における CJD200 初報告では、2 例のうち 1 例が記憶障害と不眠で発症していた。Antoine らは末梢神経障害を呈した CJD200 症例を報告している。Taratuto ら致死性不眠を呈した症例を述べ、病理上、視床病変の関連性について言及している。先ほど述べたように自験でも 5 例中 3 例が不眠で初発したが、これが CJD200 に特徴的であるかは不明である。以上のように、CJD200 は精神症状や末梢神経障害など、比較的多彩な症状を呈すること明らかである。自験例では全例で初期に MRI FLAIR 画像で尾状核、帯状回主体の病変を認めた。初診時などには CJD 以外の診断がつけられることが多いが、CJD の多彩な臨床像に対する認識があれば、もう少し早期に診断、あるいは少なくとも疑いを持てると考えられる。よって、CJD200 の診断には総合的な視野を持った診察が必要であるととも、MRI FLAIR 画像が有用であると考えた。