

し、家族に病歴をうかがうことができたもの 13例、全臨床記録(カルテ、看護記録、手術記録)を再調査したもの 68例である。計 81例(75.7%)について移植部位、初発症状、局在症状など詳細に調査することが出来た。文献と調査票によるものは 26例(24.3%)であった。

〔症例〕

74歳女性。昭和 61 年 9 月に右頭頂葉の髄膜腫摘出術、Lyodura 移植。術後は左不全片麻痺が後遺していたが、18 年間、日常生活に支障はなかった。

平成 15 年 4 月、左上肢に振戦、5/17、左片麻痺が急速に悪化。6/2、神経内科初診。左片麻痺、左上肢のミオクローヌス、両上肢に軽度の筋強剛が認められた。意識・知能は正常であったが、構成失行のみ認められた。髄液では NSE 35ng/ml, 14-3-3 (+), 脳波では右優位に不規則高振幅徐波群が認められた。DWI では右前頭葉中心回を中心に、硬膜移植部位近傍の脳皮質に沿って高信号域を認めた。プリオン遺伝子の変異はなかった。

症状は急速に進行し、7 月 1 日、除皮質姿勢、痴呆が高度となる。8 月 1 日、脳波では典型的 PSD が出現していた。8 月 2 日、DWI では両側脳皮質にリボン状高信号域は拡大、尾状核、被殻にも高信号域、FLAIR でも弱い基底核の異常信号が認められた。8 月 4 日 胃ろう増設。8 月 19 日以来、無動性無言が続いている。

〔硬膜 CJD 患者の再調査〕

硬膜 CJD 107 例は移植部位によって小脳天幕上に硬膜移植を受けた群と天幕下群とに分けて、初発症状を検討した。天幕上群は 47 例(43.9%)、天幕下群は 60 例(56.1%)であった。天幕上群の原疾患は脳腫瘍 24 例、動脈瘤、出血は 23 例であった。天幕下群では聴神経腫などの腫瘍 24 例、動脈瘤・出血 7 例、顔面痙攣や三叉神経減圧術のための Jannetta 手術 22 例、Chiari 奇形 4 例、脊髄手術 3 例であった。

天幕上手術で硬膜を前頭葉や後頭葉に移植された症例の中で移植部位とは反対側の片麻痺や同名半盲で初発したものは 47 例中 11 例(23.4%)であった。天幕下群 60 例ではこのような片麻痺で初発する症例は認められなかった($p < 0.0001$)。脳幹症状として眼振、複視、同側の感覚障害や顔面神経麻痺に注目した。天幕下群では脳幹症状を呈したものは 60 例中 19 例(31.7%)、天幕上群では 47 例中 2 例(4.3%)($p = 0.004$)であった。すなわち天幕上群では硬膜移植部位の局在症状とみなされる片麻痺、同名半盲が有意に多く、天

幕下群では脳幹症状での初発が有意に多かった。

[考察と結論]

我々は硬膜 CJD の 1 例を発症初期から症状と経過を観察することができた。この症例は右頭頂葉の髄膜腫摘出時に硬膜移植を受けた。18 年後移植部位と反対側の片麻痺から初発症状が始まり、DWI で硬膜移植近傍の大脳皮質に異常信号認められた。移植された硬膜近傍の DWI 異常像をとらえることが出来たのは、本報告が初めてである。平成 8 年度に行われた CJD の全国調査報告書には硬膜移植部位が天幕下の群では小脳失調で初発する症例が天幕上群より多いと記載した 1,2)。

Jannetta 手術時に硬膜を移植された CJD の 1 例は神経耳科学的検査で同側の異常から初発したと報告されている。しかし、硬膜移植部位と初発症状との関連性についてはこれまで多数例での詳細な検討は行われていなかった。そこで我々は出来るだけ多くの硬膜 CJD の病歴を詳細に再調査して、関連性を検討することを計画した。

1978 から 2003 年 8 月までに把握された硬膜 CJD 107 例のうち、81 例、75.7% の症例について全臨床記録の再調査を開始した。中間解析の結果、初発症状が移植部位と相関した片麻痺や同名半盲、あるいは眼球運動障害、片側顔面の感覚障害や顔面神経麻痺などの症例が存在していた。孤発性 CJD でも片麻痺で初発した症例や DWI で 1 側の大脳皮質から異常信号が初発した症例は存在する。しかし、硬膜例では天幕上群での片麻痺、天幕下群での脳幹症状はそれぞれ統計学的にも有意であった。

移植硬膜から隣接の脳組織へと異常プリオンの感染が広がる症例が多く存在することを明らかにした。今後、硬膜 CJD の診断の際、初発時の局在症状を注意深く診ることと、出来るだけ早期に DWI を検索することが重要であることを報告した。

[参考文献]

1. 厚生省特定疾患調査事業「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)平成9年3月。
2. 佐藤 猛、星 研一、増田真之ほか。医原性プリオン病：ヒト硬膜移植後に発症したクロイツフェルト・ヤコブ病。神経進歩 43:145-154, 1999
3. Nishida Y, Yamada M, Hara K, et al. CJD after Jannetta's operation with cadaveric dura mater grafts: Initial manifestations related to the graft site. J Neurol

249:480-483, 2002

4. Sato T et al. Abnormalities developed from the site of a dura mater graft in the cerebrum in CJD. 2003 (投稿中)

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) 佐藤 猛、榎本 雪: 感染性プリオン病、医学のあゆみ 203:889-894, 2002
- 2) 佐藤 猛、水澤英洋、袖山信幸、増田眞之、黒岩義之、戸田宏幸、山田正仁、黒田重利、北本哲之: 感染性プリオン病: 硬膜移植後CJDと変異型CJD、神経進歩 47:100-108, 2003
- 3) 佐藤 猛、榎本 雪、増田眞之: 医原性プリオン病: 特に硬膜移植による Creutzfeldt-Jakob 病、最新医学 49: 1001-1007, 2003

2. 講演

- 1) Sato T: Infectious prion disease. International Workshop on current knowledge of TSE, Mita Conference Hall, 25 Mar, 2003, Tokyo
- 2) Sato T: Infectious prion disease in Japan. Eighth International Kilmer memorial Conference, October 7, 2003, International Conference Hall, Osaka

Creutzfeldt-Jakob 病における MRI 拡散強調画像の経時的変化

班 員：黒岩 義之（横浜市立大学・神経内科）
研究協力者：児矢野 繁（横浜市立大学・神経内科）
研究協力者：鈴木 瑞枝（横浜市立大学・神経内科）

【研究要旨】

Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD）において MRI 拡散強調画像（以下 DWI）は、CJD の早期診断に有効との見解が確立されてきた。今回、我々は CJD における病変がどのように拡がっていくのかを調べるために発症早期の臨床症候と DWI 信号強度との関連性から経時的変化を検討した。対称は当院および関連施設にて臨床的に probable CJD と診断された 7 症例（男性 3 人、女性 4 人、対象年齢 58～77 歳）。各症例で臨床症候と DWI 信号強度の経時的変化を同時に検討した。その結果、DWI の高信号域は皮質から始まり、同側基底核に出現し、その後対側の皮質、基底核に出現した。片側優位のミオクローヌスは、ミオクローヌス反対側の皮質、基底核がともに DWI で高信号を認める時期に出現し、病変が対側に移るときと同時期に反対側に出現した。以上より、プリオンによる脳の病変は片側から始まり対側へ伝播していく可能性が考えられた。ミオクローヌスは皮質、基底核がともに DWI で高信号を認める時期に出現していたが、DWI 上、病変が移行するときと同時期に反対側に出現したため、DWI はミオクローヌスの片側から対側への移行および消失までの経過を鮮明に捉えることができ、CJD の臨床症候の経時的変化をとらえる上で有用であった。

Serial diffusion-weighted magnetic resonance imaging in probable Creutzfeldt-Jakob disease

Yoshiyuki KUROIWA, Shigeru KOYANO, Mizue SUZUKI

Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine

ABSTRACT

Recently it is well-known that diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) may be a sensitive means of imaging the abnormalities of early stage seen in Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). We present serial DWI and neurological deficits in sporadic CJD to investigate spread of lesions. Seven consecutive patients (3 male, 4 female, aged 58-77 years, mean 67 years), presenting with rapidly progressive dementia, myoclonus, periodic synchronous discharge (PSD) in electroencephalographic finding, confirmed probable CJD were referred. The initial MRI scan demonstrated high signal intensities in the cortex on one side at 1 or 2 months after onset on DWI. One month later, the abnormal intensities in the basal ganglia on same side were observed and myoclonus appeared on opposite side at the same time. Two months later, high signal intensities appeared in the basal ganglia on the other side. Four months later, high signal intensities in the cortex on the other side were observed and myoclonus appeared on both sides at the same time. We concluded that DWI may be useful for the demonstrations of a lesion and the spread of lesions.

【はじめに】

Creutzfeldt-Jakob 病（以下 CJD）において MRI 拡散強調画像（以下 DWI）は、MRIT2 強調画像や FLAIR 画

像で高信号域を認めない病初期より病変が高信号を呈することより CJD の早期診断に有効との見解が確立されてきた。我々は sCJD における病変がどのように拡がっていくのかを調べるために発症早期の臨床症候と DWI 信号強度との関連性から経時的変化を検討した。

【目的】

弧発性のCJDにおける病変の拡がり方を DWI信号強度と臨床症候の経時的な変化を検討することにより推測する。

【材料と方法】

1) 当院および関連施設にて臨床的に急速進行性の痴呆、ミオクローヌス、脳波上PSDを認め、ProbableCJDと診断された7症例（男性3人、女性4人、対象年齢58～77歳）。各症例で臨床症候とDWI信号強度の経時的変化を同時に検討した。

2) DWIは以下の機種、設定により撮像を行った

Philips Gyroscan Intera 1.5T

SIEMENS MAGNETOM Symphony 1.5T

Philips Gyroscan NT Intera T15

（倫理面への配慮）

この研究における症例の情報は年齢、性別、症状、画像だけなので決して本人と照合できるものではなく、プライバシーの保護、不利益についても問題はない。

【結果】

1) DWIの高信号域は片側の大脳皮質から始まり、同側基底核に出現し、その後対側の大脳皮質、基底核に出現した。（例：図1）

2) 片側優位のミオクローヌスは、ミオクローヌスと反対側の大脳皮質、基底核がともにDWIで高信号を認める時期に出現し、病変が対側に移るときと同時期に反対側に出現した。

3) 無言無動状態はDWIで両側大脳白質に高信号を認めたときに一致して出現した。

【考察】

sCJD の病変においては病初期から丹念に観察すると片側の病変から出現する例が多く、対称的に出現している例はむしろ少ないかもしれない。また、病変の拡がり方については、DWI 信号強度の拡がり型を注意深く経時的に観察することにより、片側の大脳皮質から同側の基底核、その後反対側の基底核から大脳皮質へと拡がっていく可能性があることを示した。その過程で片側のミオクローヌスは反対側の大脳皮質と基底核の病変が同時にある時に出現している。（図2）

【結論】

1. sCJDで特徴的な臨床症候とDWI信号強度の経時的変化の関係について検討した。

2. DWIの病変とミオクローヌスの出現時期の対比から、DWIはCJDの臨床症候の経時的変化をとらえる上で有用であった

3. DWI の病変は片側の大脳皮質から始まり、同側基底核に出現し、その後対側の大脳皮質、基底核に出現した。以上により sCJD における脳の病変は必ずしも対称性ではなく、片側から始まり対側へ拡がっていく可能性が考えられた。

[参考文献]

- 1) Shyu WC., Lee CC., Hsu YD. et al: Panencephalitic Creutzfeldt-Jakob disease. Unusual presentation of magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy. J Neurol Sci. 138:157-160, 1996
- 2) Damaerel P., Baert AL., Vanopdenbosch L. et al: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. Lancet. 349:847-848, 1997
- 3) Hirose Y., Mokuno K., Abe Y. et al: A case of clinically diagnosed Creutzfeldt-Jakob disease with serial MRI diffusion weighted images. Clin Neurol. 38:779-782, 1998
- 4) Mittal S., Farmer P., Kalina P. et al: Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol. 59:128-134, 2002
- 5) Damaerel P., Sciot R., Robberecht W. et al: Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol. 250:222-225, 2003

[研究発表]

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 鈴木瑞枝、山口滋紀、黒岩義之: Creutzfeldt-Jakob 病における MRI 拡散強調画像の経時的変化と臨床症候との関連。第 44 回日本神経学会総会
- 2) 出井ふみ、山口滋紀、黒岩義之: Creutzfeldt-Jakob 病における脳 SPECT 画像の臨床的意義の検討。第 44 回日本神経学会総会
- 3) 上木英人、山口滋紀、黒岩義之: 脳波上周期性一側てんかん型放電をみとめた Creutzfeldt-Jakob 病の特徴。第 44 回日本神経学会総会

[知的所有権の取得状況]

なし

図1. DWIによる経時的変化

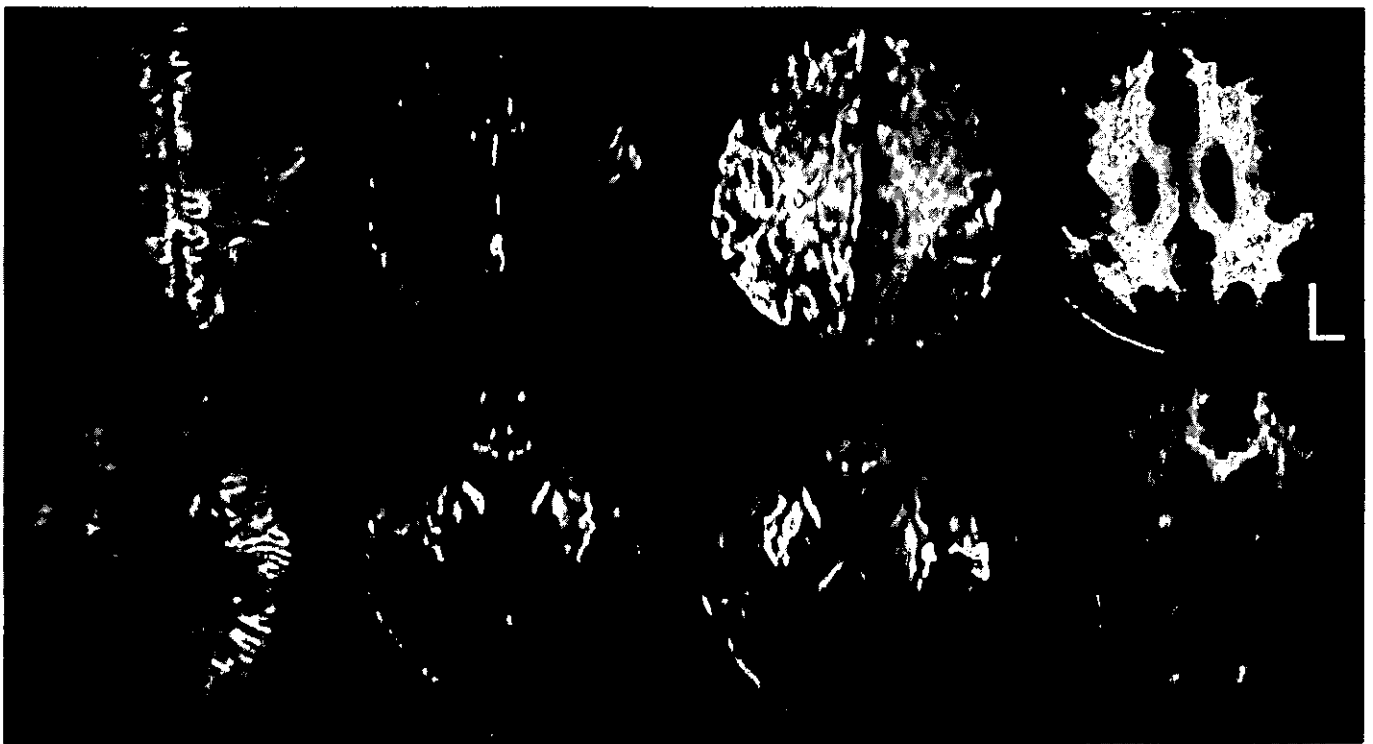
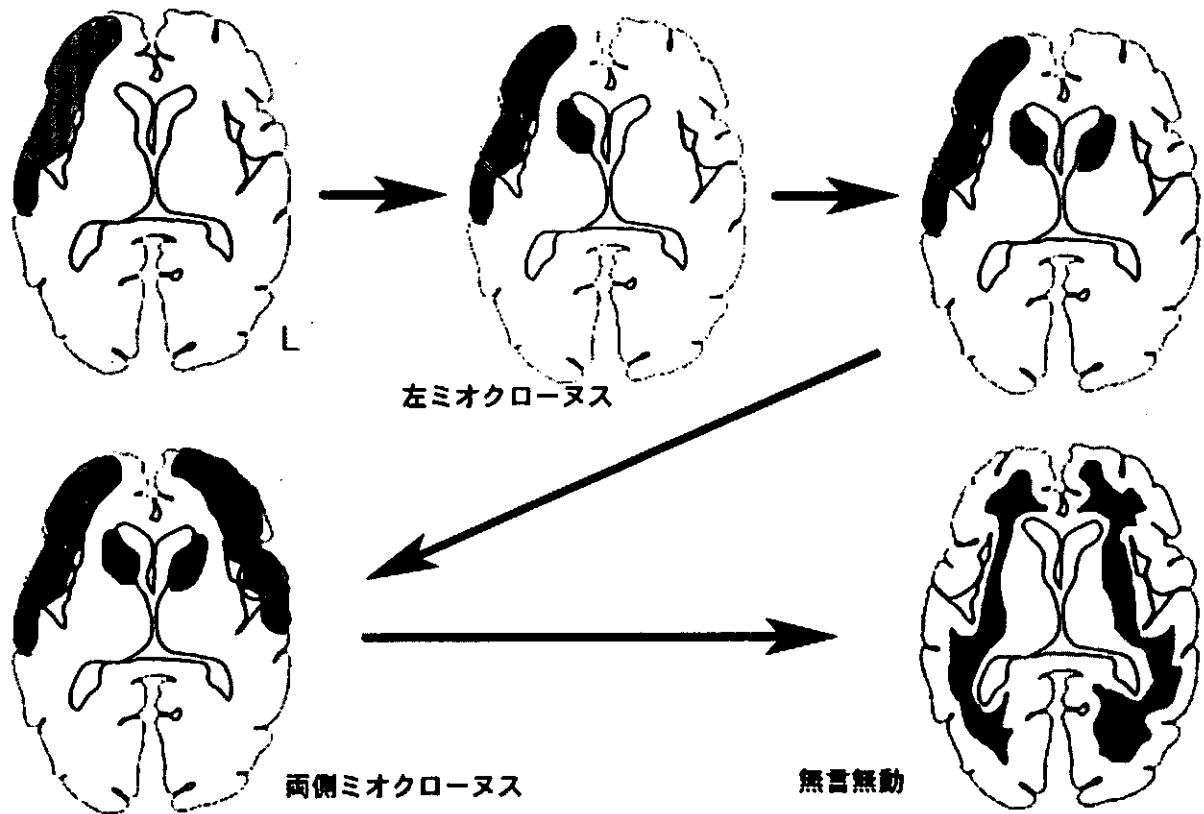


図2. sCJDにおける病変の拡がり



GSS の画像診断について

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)
研究協力者：本田 聡(国立精神神経センター国府台病院・放射線科)
研究協力者：西宮 仁(国立精神神経センター国府台病院・神経内科)
研究協力者：根本 英明(国立精神神経センター国府台病院・神経内科)
研究協力者：飛田 宗重(国立療養所宮城病院・神経内科)
研究協力者：鈴木 博義(国立仙台病院・臨床検査科)

〔研究要旨〕

GSS の画像診断について臨床経過との対応、variation について明らかにする。

Imaging of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease.

Tatsuhiko YUASA, Satoshi HONDA*, Hitoshi NISHIMIYA, Hideaki NEMOTO, Muneshige TOBITA**, Hiroyoshi SUZUKI***

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

*Department of Radiology, Kohnodai Hospital, National Psychiatry and Neurological Center

**Department of Neurology, National Miyagi Hospital

***Department of Pathology, Sendai National Hospital

ABSTRACT

We have 3 cases showing different clinical courses of progression. The difference and feature of MRI findings is described. MRI findings in the slowly progressive case were nearly same as those in the spinocerebellar degeneration. It is difficult to differentiate slowly progressive GSS from SCD with MRI findings. Several series of MRI findings in another two subacute progressive cases demonstrated cortical degeneration and atrophy similar to some of CJD in the early stage. These findings were more prominent in the follow-up study. In the first case, prion protein was recognized in both cerebellar and cerebral cortex in the histopathology, but spongiform change was not delineated in both sections.

〔はじめに〕

当院で経験した臨床経過の異なる GSS3 例について、その画像所見を検討した。緩徐進行性の症例では SCD と非常に類似した画像所見を呈し、鑑別は困難であった。亜急性に進行する症例では皮質の変性が明らかであり、経過と共に皮質の萎縮の進行と最終的に白質の萎縮を呈した。緩徐進行性の症例では病理組織学的に大脳皮質、小脳皮質にプリオン蛋白の沈着が証明されたが画像上の所見は指摘できなかった。

〔目的〕

GSS には非常に緩徐な進行性を呈する典型的な症例と、比較的亜急性の経過を呈する症例が存在している。

両者の画像上の違いを評価する。

〔材料と方法〕

当院にて、または転院後に GSS と診断された 3 例 (61 歳男性、38 歳女性、60 歳女性) について検討した。

第 1 例は 61 歳男性で、非常に緩徐な進行を呈する小脳症状と痴呆を主訴とし、同様の症状を呈する家族歴が認められた。脊髄小脳変性症と診断されていたが、明らかな遺伝子の異常はなく、可能性例とされていた。転院後心筋梗塞により死亡し、剖検の脳病理組織からプリオン蛋白の沈着が証明され (図 1, 2)、家族歴・臨床経過から GSS と診断された。

第 2 例は 38 歳女性、母親が脊髄小脳変性症と診断されていた家族歴がある。ふらつきで発症し、2 ヶ月という比較的短期間で小脳症状の進行と痴呆が認められた。プリオン蛋白遺伝子 102Pro/Leu ヘテロの変異があり、GSS と確定診断された。その後も症状の進行が認められた。PSD は認められなかった。

第 3 例は 60 歳、女性。ふらつきで発症し、約 6 ヶ月の経過で痴呆症状の出現が認められた。この症例もプリオン遺伝子 102P/L 変異が認められた。PSD も見られた。症状は亜急性に進行し、発症約 20 ヶ月後に原病にて死亡した。

それぞれ、遺伝子検査・剖検に対してはその趣旨の説明を行い本人もしくは家族の同意書が得られており、倫理上問題ないと判断される。

〔結果〕

緩徐進行例では、脊髄小脳変性症で特徴的であるとされる被殻の異常信号や橋底部横走繊維の信号異常は認められなかったものの、脊髄小脳変性症と MRI 上鑑別が困難であると思われた (図 3)。亜急性の経過を呈する症例では CJD cortical type でよく見られる皮質から皮質下白質の T2 延長信号が初期からすでに認められ、進行とともに大脳皮質の萎縮が目立ち、最終的には白質の volume loss に伴う脳室拡大を呈していた (図 4, 5)。

〔考察〕

緩徐進行例では小脳・大脳皮質の両者に異常プリオン蛋白の蓄積が病的に証明されているが、通常の MRI 画像では異常所見は指摘できなかつた。拡散強調像の撮像が含まれていなかったが、他の CJD 例でも拡散強調像による所見が得られない例があることを考えると本例でも所見が得られなかつた可能性が高い。

亜急性に経過する症例では皮質から皮質下に T2 強調像における信号変化が強いことから拡散強調像で所見が得られた可能性が高いと思われる。

GSS は典型的には緩徐進行性であり、SCD との鑑別には遺伝子検査が最も確実である。拡散強調像で認められる高信号には海綿状変性に関連しているとする説、プリオン蛋白そのものを見ているとする説、変性に関連した microglia と関連があるとする説などがあるが、いずれも現在のところ広く受け入れられるような状況にはないと思われる。拡散強調像で異常を呈さないような病態でも簡便な画像検査で何らかの所見が得られれば診断に非常に役立つことは明らかである。

画像所見の natural course を解明することは病態の評価に必要不可欠であり、治療法の評価、治療への反応性を検討する上でも必要であると思われる。拡散強調像は所見として非常に捕らえやすく多数の症例からその時間経過を明らかにすることにも意義があり、多施設共同研究が重要であると考えられる。

〔結論〕

臨床経過と対応して画像所見の違いが認められた。緩徐進行例に対しては現在の MRI 撮像では確実に診断できる所見は得られず、その他の modality も含めた解析が必要である。亜急性進行例では皮質の変化が認められる。臨床経過と画像所見の対比を多くの症例で積み重ねることにより病勢と画像所見との関連を明らかにする必要があると思われる。

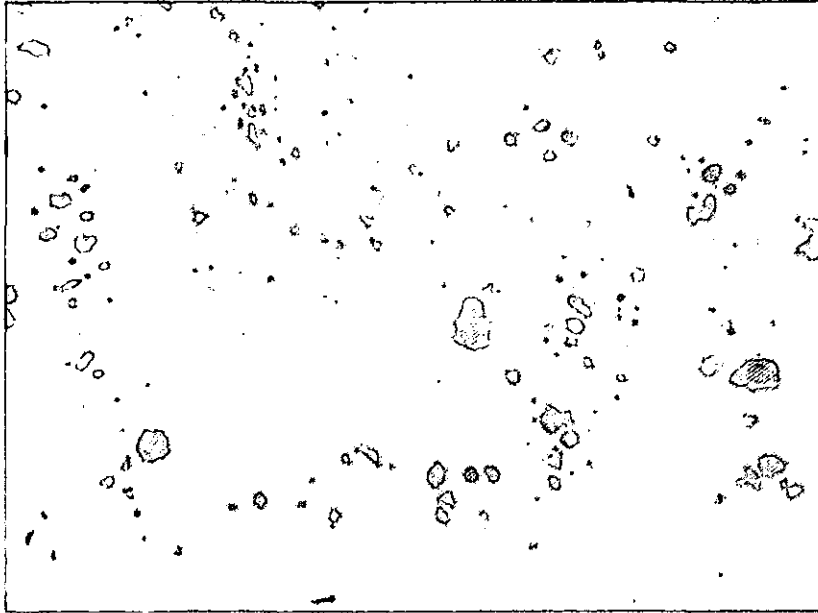


図1 小脳皮質の PrP 免疫染色 (40倍)

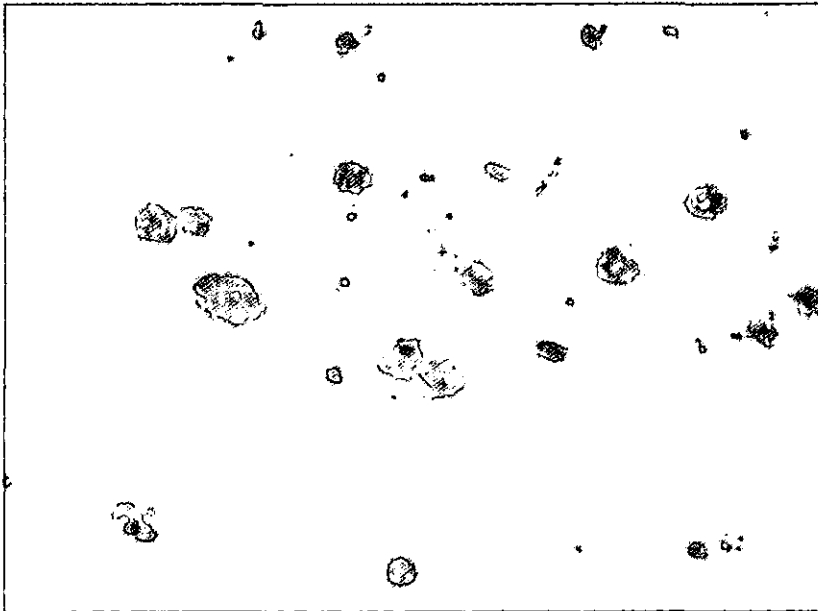


図2 大脳皮質の PrP 免疫染色 (200倍)

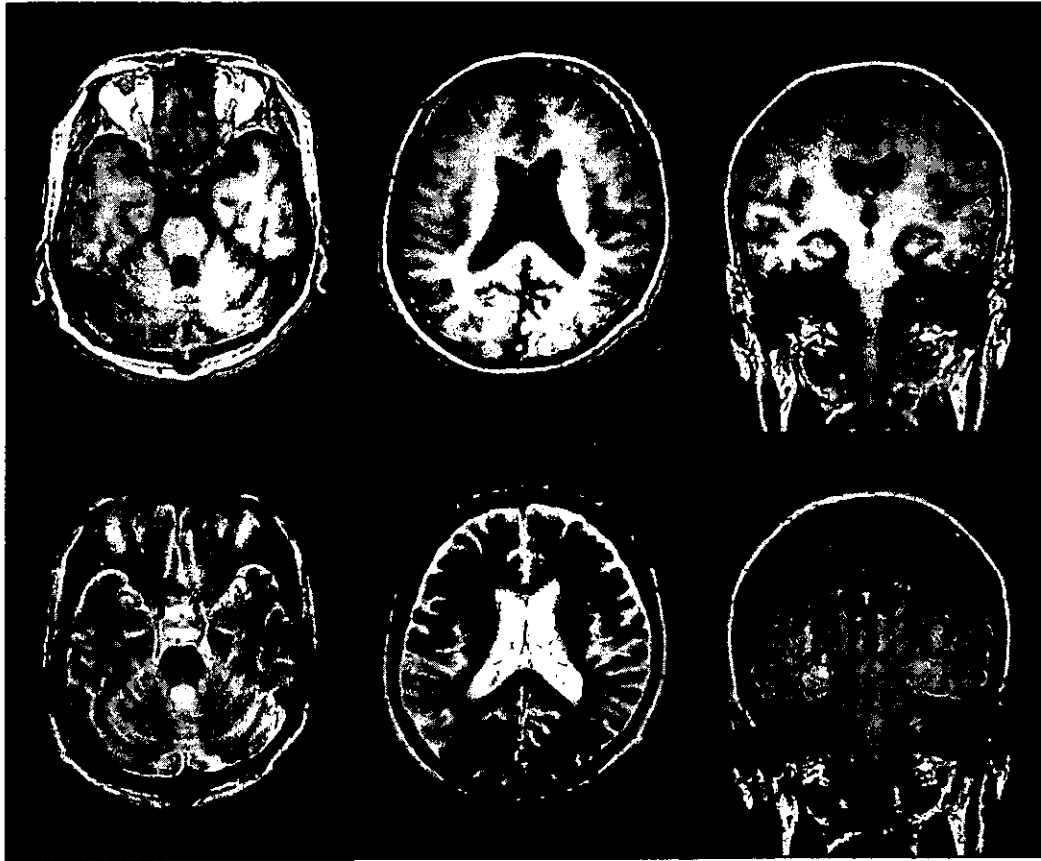


図3 緩徐進行例のMRI。上段左からT1強調横断像(橋のレベル)、T1強調横断像(側脳室体部のレベル)、T1強調冠状断像(基底核レベル)、下段左からT2強調横断像(橋のレベル)、T2強調横断像(側脳室体部のレベル)、FLAIR冠状断像(基底核レベル)。初期の脊髄小脳変性症と鑑別が難しい。

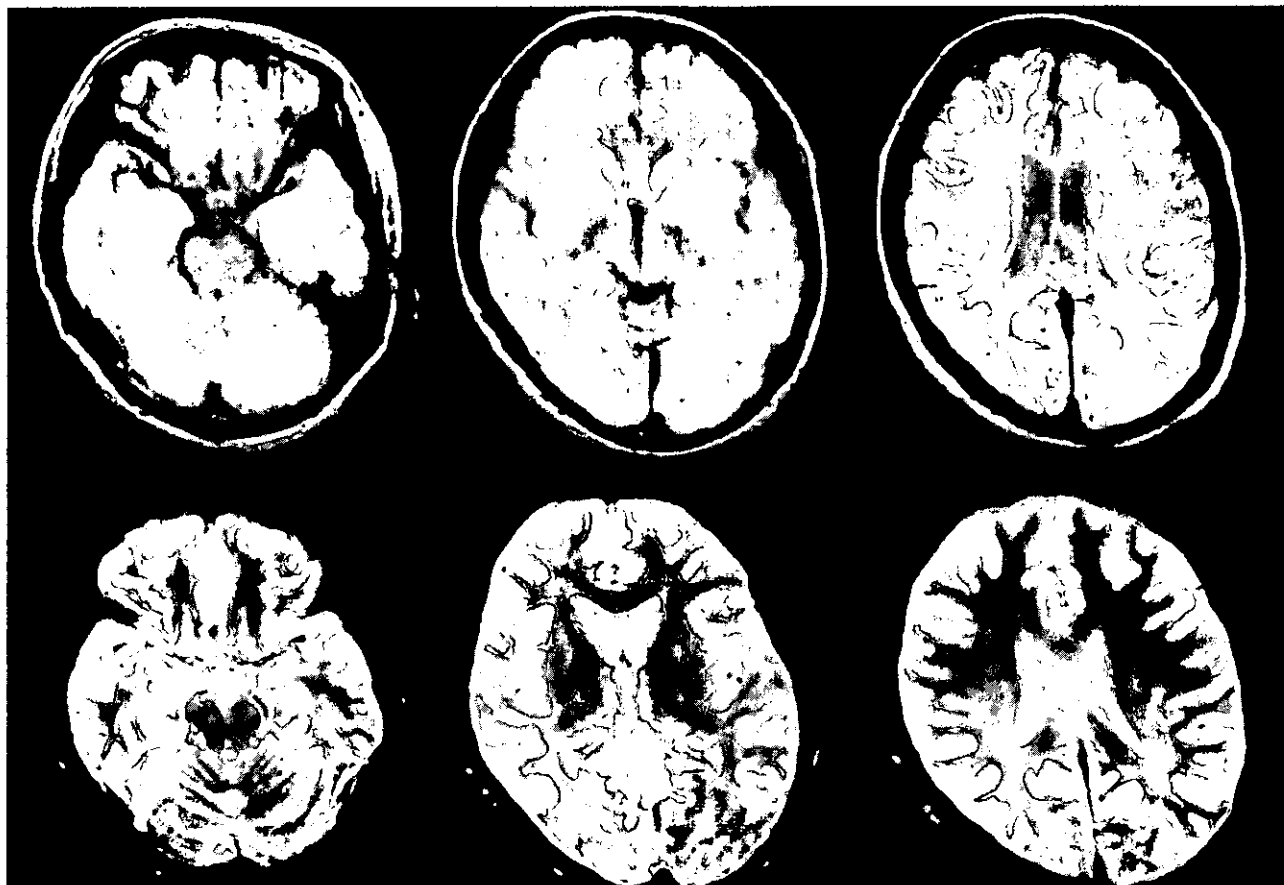


図4 亜急性性進行例のMRI。上段は発症約3ヶ月のプロトン密度横断像、下段は発症約4ヶ月のT2強調横断像。萎縮の進行が明らかである。



図5 亜急性進行例のMRI。上段は発症約8ヶ月、下段は発症約20ヶ月のT2強調横断像。著明な萎縮の進行が認められる。

クロイツフェルト・ヤコブ病診断における拡散強調 MRI の優位性

研究協力者：志賀 裕正（東北大学・附属病院・神経内科）

〔研究要旨〕

クロイツフェルト・ヤコブ(CJD)患者 26 名を対象に CJD 診断における拡散強調 MRI(DWI)の有用性を T2 強調画像(T2I), FLAIR-MRI(FLAIR)と比較検討した。DWI, T2I, FLAIR をそれぞれ 26 名, 22 名, 17 名に実施し, 患者情報を知らせずに 2 名の神経放射線科医が独自に評価した。また非 CJD 進行性痴呆患者 32 名の DWI を同様に 2 名の神経放射線科医が評価し, CJD 診断における DWI の sensitivity と specificity を求めた。DWI の陽性率, 一致率は T2I, FLAIR と比較して有意に高かった。DWI の sensitivity, specificity はそれぞれ 92.3%, 93.3%であった。DWI は CJD 診断に有用な検査である。CJD 診断目的の MRI 検査として T2I, FLAIR のみでは不十分である。

Superiority of diffusion-weighted MRI for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease

Yusei SHIGA

Department of Neurology, Tohoku University Hospital

ABSTRACT

I investigated the superiority of diffusion-weighted MRI (DWI) over T2-weighted MRI (T2I) and fluid-attenuated inversion recovery image (FLAIR) for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). 26 CJD patients were enrolled in this study. DWI, T2I, and FLAIR were performed in 26, 22, and 17 patients, respectively. MRIs were assessed by two well-experienced neuroradiologists blind to the clinical information. Each type of sequence was examined separately, without referring to the other MR sequences, independently and individually. As disease control, 32 DWIs with progressive dementia or consciousness disturbance were assessed similarly. For both observers, the sensitivity of DWI was significantly higher than that of T2I and FLAIR. The inter-observer agreement rate was significantly higher than that of T2I and FLAIR. The sensitivity and specificity of DWI for CJD diagnosis were 92.3% and 93.3%, respectively. T2I and FLAIR, whose sensitivities were 40% to 50%, are inadequate as a test for the first-line differential diagnosis. DWI should be included in tests for early clinical diagnosis.

〔はじめに〕近年 MRI で Creutzfeldt-Jakob disease (CJD)の病巣を検出したとの報告が相次ぎ, MRI, 得に拡散強調 MRI (DWI)が CJD 診断に有用であることが認識されてきている。しかし, これまでは少数例の報告が多く, CJD 診断における DWI の sensitivity, specificity の報告はなされていない。また, CJD 診断において DWI がこれまで施行されていた T2 強調 MRI (T2I)や fluid-attenuated inversion recovery image (FLAIR)よりも優れているかの検討もなされていない。

〔目的〕CJD 早期診断に DWI が有用であることを示すために, 1: CJD の sensitivity, specificity をとめること, 2: CJD 診断には DWI が T2I や FLAIR よりも優れているという仮説を検証することを行った。

[対象および方法]54歳から82歳(平均年齢68.3歳)のCJD患者26名を対象とした。WHO診断基準に基づいて6名が確実、20名がほぼ確実。19例が孤発性、6例が家族性、1例が硬膜移植例であった。同じMR撮影装置を用いて同一日に撮影されたDWI, T2I, FLAIRを2人の神経放射線科医が別々に患者情報なしに評価した。図1に示すように基底核に高信号を認めるもの、大脳皮質に高信号を認めるもの、これら両者に高信号を認めるものの3タイプを陽性と判断した。病巣の対称性は考慮せず、片側性病変も陽性とした。DWIは26例全例に、T2Iは22例に、FLAIRは17例に施行施行した。亜急性に進行する痴呆または意識障害を呈し、DWIが施行施行されていた31歳から84歳(平均年齢61.9歳)の32例を対象とした。対象患者の原疾患は代謝性脳症4例；DLB, CBD, ウイルス性脳炎, 間歇型CO中毒各3例；脳血管性痴呆, クリプトコッカス髄膜脳炎, ミトコンドリア症各2例；アルツハイマー病, CNS悪性リンパ腫, 多発性硬化症, 側頭葉てんかん, 白質脳症, Ganser 症候群各1例；原因不明の進行性痴呆4例であった。

[結果]両判定医のDWIの陽性率はともに92.3%で、一致率は100%であった。T2Iの陽性率は50.0%, 36.4%で、一致率は68.2%であった。FLAIRの陽性率は58.8%, 41.2%で、一致率は82.4%であった。両判定医ともにDWIの陽性率はT2I ($p<0.005$, $p<0.0005$), FLAIR ($p<0.01$, $p<0.0005$)よりも有意に高く、一致率もT2I ($p<0.0005$), FLAIR ($p<0.05$)よりも有意に高かった。T2IとFLAIRでは陽性率、一致率とも有意差を認めなかった。

両判定医とも対象群のうち2例(6.7%)で陽性と判定したが、判定医1ではクリプトコッカス髄膜脳炎, 間歇型CO中毒の症例であり、判定医2ではヘルペス脳炎, アルコール性脳症の症例で判定医間で一致はしていなかった。DWIのsensitivity, specificityはそれぞれ92.3%, 93.3%と高かった。

両判定医によりT2I, FLAIRでは陰性, DWIでのみ陽性と判定された症例のMRIを図1, 2に示す。

[考察・結論]DWIの陽性率はT2IやFLAIRよりも明らかに高かった。T2Iの陽性率はこれまでの報告と比較して低かったが、これまでの報告は全経過を通してのものであり、最初の撮影に限るとSchröterらの報告も42.3%であり、今回の検討と有意差を認めなかった。これまでCJD診断のための臨床検査として脳波でのPSDが重要視されてきたが、DWIは脳波でPSDが出現する以前から病巣を高信号として描出することができること、またPSDが出現しない症例でも高信号に病巣を描出できる場合があることが報告されている。こういったこれまでの結果と今回の結果を合わせると、DWIはsensitivity, specificityともに高く、CJDの早期診断には非常に有用であることが示された。T2I, FLAIRでは病巣が検出できない場合があり、診断目的の最初のMRIとしてこれらの撮影法では不十分であると思われた。CJDが疑われる症例にMRIを施行する時にはDWIをぜひ施行すべきである。DWIがT2IやFLAIRよりも優れている理由として、DWIの高信号は拡散能ばかりでなくT2効果も反映するためと考えられるが、DWIは撮影時間がT2IやFLAIRと比較して短く、被撮影者の動きによるアーティファクトを受けにくい点も関与すると思われた。

[参考文献]

- 1) Schröter A, Zerr I, et al. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Arch Neurol 57: 1751-1757, 2000.
- 2) Murata T, Shiga Y, et al. Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. Am J Neuroradiol 23: 1164-1172, 2002.
- 3) Fukushima R, Shiga Y, et al. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrP^{Sc} type 2 in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75: 485-487, 2004.
- 4) Jin K, Shiga Y, et al. Characteristic features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. Neurology 62: 502-505, 2004.

- 5) Shiga Y, Miyazawa K, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. in submission.

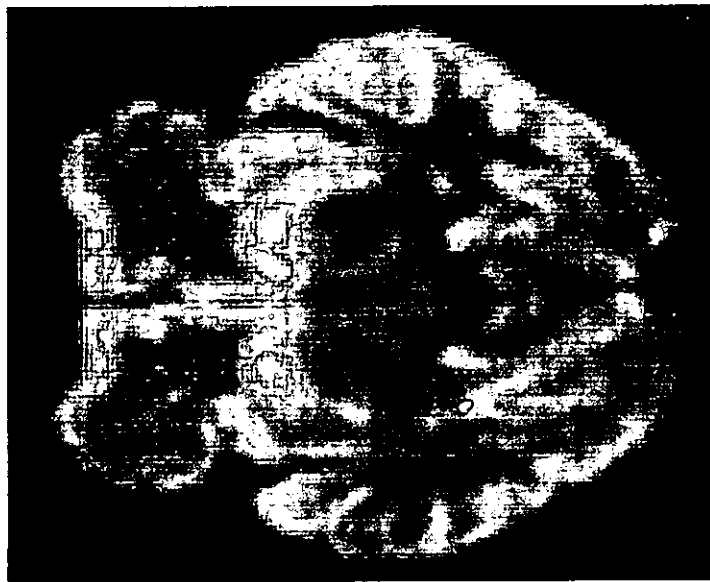
[研究発表]

1.論文発表

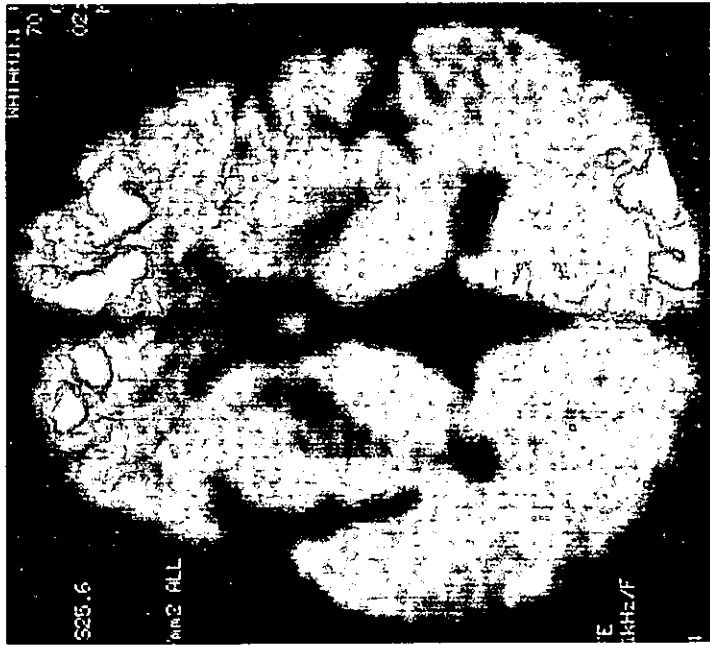
- 1) Fukushima R, Shiga Y, Nakamura M, Fujimori J, Kitamoto T, Yoshida Y. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrP^{Sc} type 2 in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75: 485-487, 2004.
- 2) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, Chida K, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Kitamoto T, Itoyama Y. Characteristic features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 62: 502-505, 2004.
- 3) 志賀裕正. プリオン病の分類と疫学. *最新医学* 27: 979-985, 2003.
- 4) 志賀裕正. Creutzfeldt-Jakob 病の MRI 拡散強調画像. *神経内科* 59: 611-615, 2003.
- 5) 志賀裕正. 輸血関連感染症検査 異常プリオン. *Medical Technology* 31: 1433-1437, 2003.
- 6) 志賀裕正, 宮澤康一, 武田 篤, 荒井啓行, 堂浦克美, 糸山泰人. プリオン病診断のための臨床検査. *臨床神経* in press, 2004.
- 7) 志賀裕正. CJD の早期画像診断. *Annual Review 神経* 2004 in press, 2004.

2.学会発表

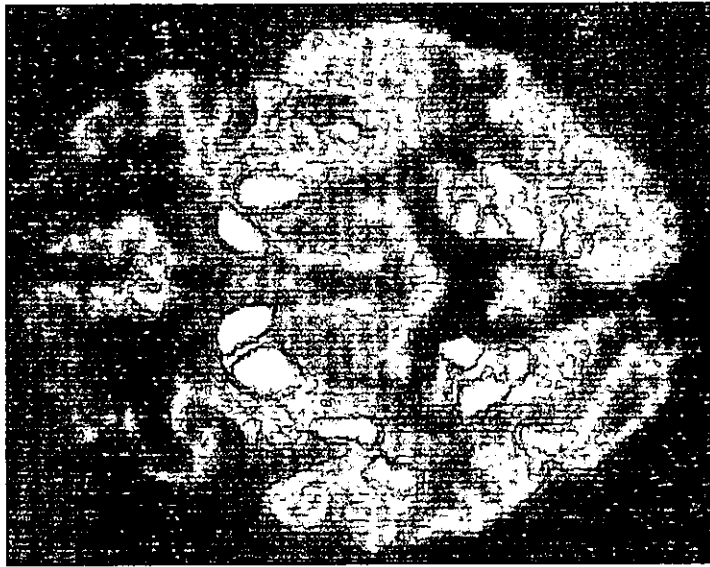
- 1) Shiga Y, Fukushima R, Jin K, Takahashi T, Itoyama Y. Characteristic diffusion-weighted MRI findings for sporadic CJD with VV2 and familial CJD with V180I. The 128th annual meeting of the American Neurological Association. San Francisco, Oct. 19-22, 2003.
- 2) Shiga Y, Taguchi Y, Jin K, Kitamoto T, Itoyama Y. Homozygous prion protein genotype at codon 129 is not a predisposing factor for developing familial Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of Val to Ile at codon 180. The 128th annual meeting of the American Neurological Association. San Francisco, Oct. 19-22, 2003.
- 3) 志賀裕正, 若林英樹, 木戸 博, 糸山泰人. CJD 患者髄液中の 14-3-3 isomer 解析. 第 44 回日本神経学会総会, 横浜, 2003 年 5 月.
- 4) 宮澤康一, 志賀裕正, 松崎理子, 武田 篤, 糸山泰人. Creutzfeldt-Jakob 病患者における尿中蛋白分解酵素抵抗性プリオン蛋白の検出. 第 44 回日本神経学会総会, 横浜, 2003 年 5 月.
- 5) 神 一敬, 志賀裕正, 佐藤信行, 千田圭二, 今野秀彦, 堂浦克美, 北本哲之, 糸山泰人. プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異 (V180I) を伴う Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴. 第 44 回日本神経学会総会, 横浜, 2003 年 5 月.
- 6) 志賀裕正, 宮澤康一, 武田 篤, 荒井啓行, 堂浦克美, 糸山泰人. プリオン病診断のための臨床検査. 第 44 回日本神経学会総会, 横浜, 2003 年 5 月.



A



B



C

拡散強調MRIで認められるCJDの病巣として基底核に高信号を認めるもの(A)、大脳皮質に高信号を認めるもの(B)、これら両者に高信号を認めるもの(C)の3タイプを陽性とした。病初期には病巣は必ずしも対称性ではないので、片側性のものや非対称性のものも含めた。

Fig. 1



T2 強調MRI



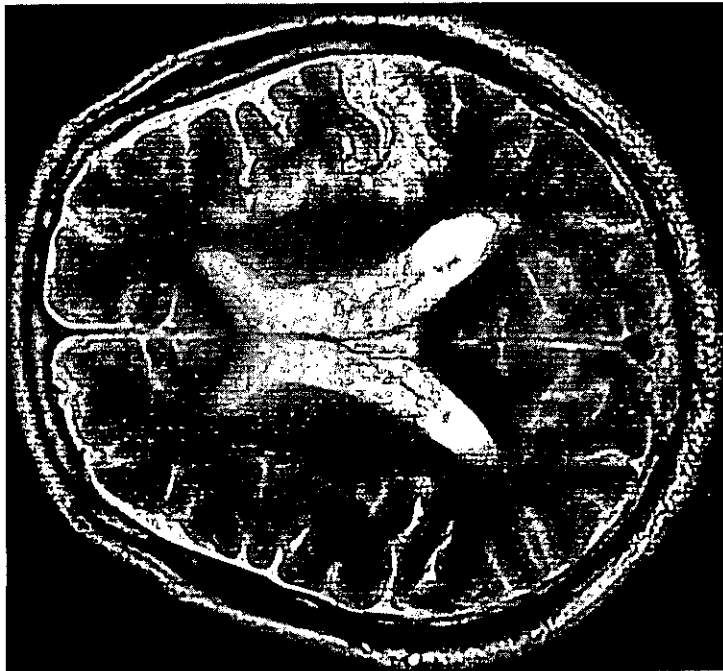
FLAIR MRI



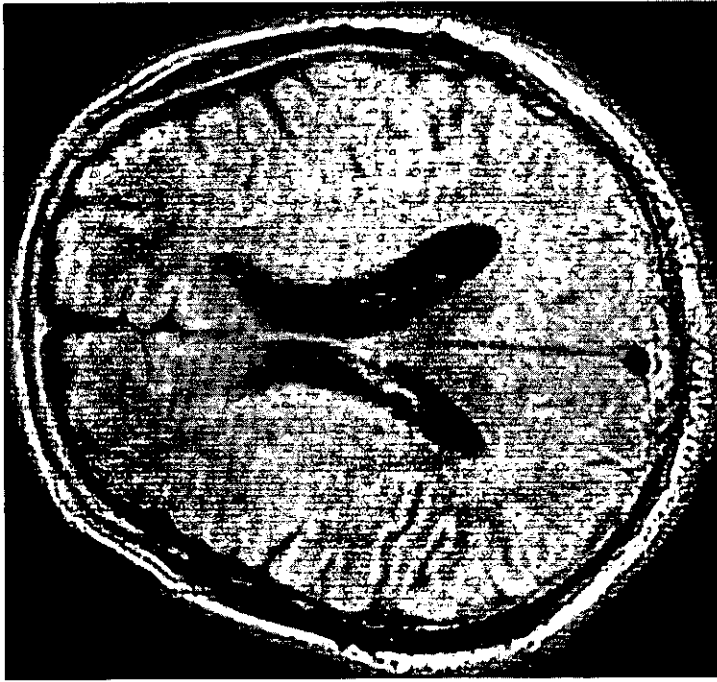
拡散強調MRI

sporadic CJD 129 MM, 61歳男性, 発症2ヶ月のMRI. 拡散強調MRIでは大脳皮質に広範に高信号が認められるが, T2強調MRI, FLAIR MRIでは明らかな信号異常は2人の判定医から指摘されなかった.

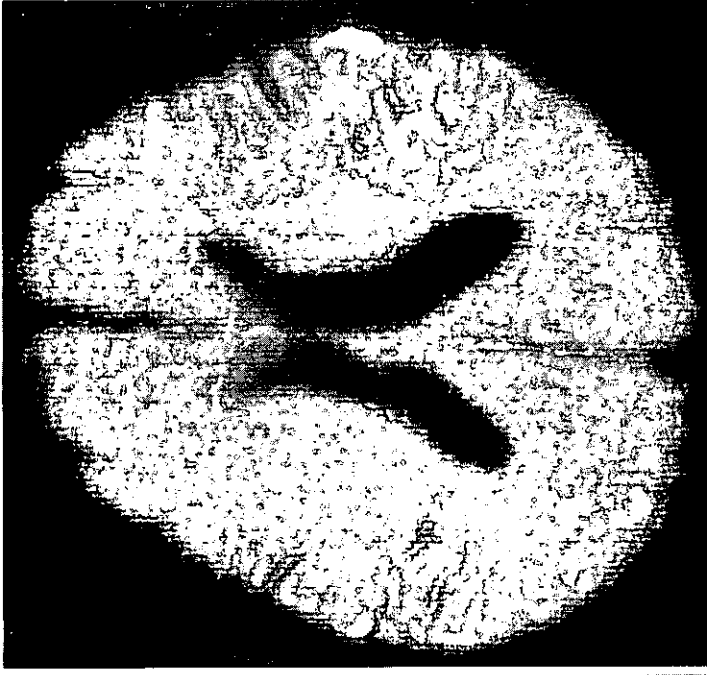
Fig. 2



T2 強調MRI



FLAIR MRI



拡散強調MRI

sporadic CJD 129 MM, 66歳男性, 発症2ヶ月のMRI. 拡散強調MRIでは大脳皮質に広範に高信号が認められるが, T2強調MRI, FLAIR MRIでは明らかな信号異常は2人の判定医から指摘されなかった.

Fig. 3

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 患者脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白(定性)と Tau 蛋白(定量)の診断における
有用性

研究協力者：佐藤克也 (長崎大学・大学院医・神経病態制御学)

研究協力者：調 漸 (長崎大学・大学院医・神経病態制御学)

研究協力者：江口勝美 (長崎大学・大学院医・神経病態制御学)

研究協力者：片峰 茂 (長崎大学・大学院医・感染分子病態学)

研究協力者：西田教行 (長崎大学・大学院医・感染分子病態学)

研究協力者：丹羽正美 (長崎大学・大学院医・神経感覚医学解析学)

〔研究要旨〕

CJD 患者における脳脊髄液を用いた生化学的補助診断法として 14-3-3 蛋白などの幾つかのマーカーの意義が報告されている。Otto らは 14-3-3 蛋白陰性例で Tau 蛋白の意義が高いと報告したが、我々は CJD 患者脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白、Tau 蛋白(定量)とリン酸化 Tau 蛋白(定量)を測定し診断的意義を検討した。(方法) 対照群 (N=86) と CJD 患者(N=15)において髄液中の 14-3-3 蛋白(定性)と Tau 蛋白(定量)の診断の有効性について検討した。(結果) 脳脊髄液中 14-3-3 蛋白(定性)は対照群では 2 例のみ陽性、CJD 患者では全例陽性。脳脊髄液中 Tau 蛋白(定量)でも対照群(N=86)に比べ CJD 患者すべての症例で有意に高値であった。以上より CJD 患者脊髄液中の 14-3-3 蛋白の定性と Tau 蛋白(定量)の 2 つ診断のマーカーの利用は CJD 患者の有用であると考えられる。

The diagnostic significance of 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau (p-tau) in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan

Susumu SHIRABE, Katsuya SATOH, Katsumi EGUCHI, Shigeru KATAMINE, Noriyuki NISHIDA and Masami NIWA,

Division of Clinical Neurosciences, Neurology and Neurosurgery, Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University. Division of Cellular and Molecular Biology, Department of Molecular Microbiology and Immunology Graduate School of Biochemical Sciences, Nagasaki University. Department of Pharmaceutical Care and Health Sciences,

ABSTRACT

Diagnostic markers like 14-3-3 protein in cerebrospinal fluid (CSF) of patients with CJD. Otto et al also reported that t-tau protein was very important for diagnosis for patients with CJD who showed negative 14-3-3 protein bands. We investigated that the significance of 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau (p-tau) in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) in Japan. We analyzed CSF from 15 patients with CJD and 86 cases with non-CJD on 14-3-3 protein, t-tau protein and p-tau protein of CSF. All patients of CJD appeared positive 14-3-3 protein and elevated t-tau protein (>1300 pg/ml). But we detected positive 14-3-3 protein for two patients in non-CJD group and showed elevated t-tau protein (false positive) for three patients in non-CJD group. To distinguish patients with CJD from cases who showed false positive of non-CJD group, we checked ratio of p-tau protein/t-tau protein. We concluded that the assay of t-tau protein may be useful as 1st screening. In addition, the ratio of p-tau protein/ t-tau protein would