

臨床懇話会

第 330 回東京医科大学臨床懇話会

クロイツフェルトヤコブ病の 1 例

A Case of Creutzfeld-Jakob Disease

日 時: 平成 15 年 4 月 24 日 (木) 17:00~18:00
場 所: 東京医科大学病院 教育棟 3 階 第 1 会議室
当番教室: 放射線医学講座
関連教室: 内科学第三講座
司 会 者: 赤田壮市 (放射線医学講座講師)
発 言 者: 内海裕也 (内科学第三講座助教授)
増田眞之 (内科学第三講座)
新藤博明 (放射線医学講座)
吉村真奈 (放射線医学講座)
朴 辰浩 (放射線医学講座)

はじめに

赤田: 定刻になりましたので、ただいまより第 330 回東京医科大学臨床懇話会を開催致します。演題名は「クロイツフェルトヤコブ病の 1 例」です。当番教室は放射線医学教室、関連教室は第 3 内科学教室です。

2001 年 9 月に千葉県にて日本で第 1 頭目の狂牛病 (BSE) に罹患したウシが発見されまして、プリオン病に対する関心が非常に高まりました。プリオン病はヒトおよび動物における神経感染性疾患の 1 つの呼称であり、プリオン蛋白自体が病因に関与していると考えられています。ここ数年、その疾患群に対して画像診断、特に MRI の有用性が報告されてきましたので、今回、この疾患を臨床懇話会の演題として選ぶことに致しました。

プリオン病はいくつかの疾患に分類されますが、まず第 3 内科の内海先生よりプリオン蛋白とは何かという基本のお話、そしてプリオン病の概略についてご説明をしていただきまして、引き続き症例の提示に移りたいと思います。それでは内海先生、よろしく願いいたします。

プリオン病の概略

内海: では、赤田先生のご紹介のように、プリオン病の概略について簡単にお話をさせていただきます。

ヒトで正常なプリオン、異常なプリオンという概念を 1982 年、Prusiner らが提唱しました。クロイツフェルトヤコブはプリオンが原因ではないかと主張しました。プリオンという言葉自体は Prusiner の造語で、日本語では「蛋白質性の感染因子」で proteinaceous infectious particle を略して PRION という名前で呼ぶようになりました。

これはウイルスよりもっと小さくて、蛋白質であるということがわかっています。この蛋白が感染を起こすということに最大の問題があります。このことを Prusiner が初めて提唱したのです。最初はウイルスよりも小さいもので感染性があるということが信じられないと非常に議論になったものですが、つい最近、Prusiner はノーベル賞を授与されて、プリオンが感染性を持っていることに関して認知された状況です。

プリオンという蛋白は正常のプリオンと異常のプリオンがあります。正常のプリオンはヒトでは 20 番目の染色体の短腕にありまして、1 つの遺伝子でコー

ドされています。253個のアミノ酸で構成されています。これがコードされている253のアミノ酸による蛋白の構造です。

正常のプリオン蛋白の遺伝子は通常は mRNA で転写をされ、翻訳をされて、正常なプリオンとして体の中に存在しています。

その蛋白のことが少しずつわかってきて、253のアミノ酸に関しては異常のプリオン蛋白も正常のプリオン蛋白も同じなのですけれども、立体構造がどうも違うということがわかりました。立体構造での α -ヘリックスが正常の場合は42%、それから β -シートという形で、とたんの屋根型のように波打っているような状態が3%。これが異常のプリオン蛋白になりますと、 α -ヘリックスのほうが30%に落ちまして、 β -シートが3%から43%に増えている。この β -シートが増えることによって正常のプリオンの機能を果たさなくなって、細胞に何がしかの異常を来しているようです。

プリオンという蛋白はヒトにおいて、特に中枢神経系ではシナプスの細胞膜のところに存在して、シナプスの機能の何らかの役割を果たしているだろうと言われていて、それが異常蛋白になるとうまく働かなくなると同時に、非常に溶けにくい物質なものですから細胞の中に溜まって行って、神経細胞が死滅に追いやられるのではないかとされています。

感染形式ですが、正常なプリオンと異常なプリオンが出会いますと、一緒にくっついた状態 (heterodimer) になっているとき、丸い形の正常なプリオンが徐々に悪いものになっていく説。シート調節と言いまして、実際には正常なプリオンの蛋白と異常な形になっているのが合体してしまうと全部異常なシート型に変わって行ってしまうというような説が言われています。

基本的には β -シートと言われる部分がどんどん多くなって行って、正常のプリオン蛋白の形ではなくて、正常な機能がなくなってしまう。そういう形で次々と悪化して、最終的には脳全体の細胞におけるプリオンが正常なプリオンから異常なプリオンに変わって行ってしまいます。そのことによって感染が成立し、脳自体が壊れていくということです。

潜伏期間として非常に長い時間がかかります。いったん発症しますと、不可逆的な状態で進行していく。現在ではこの病気の進行をとめることは残念ながらできない状況にあります。

プリオンという病気では他に、ヒツジにスクレイピーという病気があります。BSE (狂牛病) の元になっているもので、スクレイピーを発症しているヒツジの脳と脊髄をウシに大量に与えたことによってウシが発症したのだらうと考えられています。イギリスを中心に大量に牛が感染しました。残念ながらその餌が日本にも入ってきて、何頭か発症して、大変な状況になりましたけれども、まだ日本ではそれによってヒトに感染したという報告はありません。ヒツジ、ウシ、ミンクという動物でプリオン病が知られています。

ヒトに関しましては大まかに3つに分かれます。1つは特発性。二次感染で実際に発症してきたもの、医原性のものと、大きく3つに分かれます。

特発のものは、孤発例のクロイツフェルトヤコブ病 (Creutzfeld-Jakob disease; CJD) とされる病気です。

それから感染性のものはクールー病という、パプアニューギニアにおける食人の風習 (カニバリズム) があつた時代に実際に病気として発症してきたのですが、患者さんの脳を食べてしまうことによって、同じように発症してくることがあります。1960年代の後半から70年代くらいにこういう病気があることがガジュセックたちによって見つけられました。今は食人の風習をやめていますので、この病気はありません。

医原性の CJD とされるものがあって、日本で特に問題になったのは脳外科の手術のときにパッチとして使う硬膜の移植です。CJD に感染した硬膜を移植したことによって CJD が起こってきたことで大きな問題になっています。

実際に感染した人の下垂体のホルモンを抽出して、小人症の人に注射を打つたところ、その人たちに発症してきたという記録があります。患者さんの角膜をほかの人に移植したときに発症してきたという報告もあります。脳波の深部電極が外科手術で起こったときにそれでてんかんを起こしたということがあります。ヨーロッパで話題になっていた CJD の亜型を、variant CJD と言いまして、狂牛病にかかったウシを食物としたときに起こってきた、通常の CJD と少し違う病態です。

あとはプリオン蛋白の遺伝子の変異に伴うもので、家族性の CJD とかゲルストマン・ストロイサー・シャインカー病と言われるもの、それから致死性家族性不眠症の3つが挙げられています。

最も多いのが孤発性の CJD です。全体の85%くら

いを占めていますけれども。進行性の痴呆で始まります。最初は落ち着きがなかったり、物忘れがひどいとか、ちょっとしたミスをするといった状況が、だんだん重症の痴呆に進行していきます。その間に小脳症状とか錐体路、錐体外路系の症状などが出てきて、ほとんど動けなくなって、無言・無動のような状態になります。その頃になるとミオクロヌスが目立つようになりまして、vegetative state (植物状態) に近い状態になり感染によって亡くなれることが多いということです。潜伏期間は長期間と考えられていますが、わかっていません。いったん発症しますと急速に進んで、1年か2年くらいの間にほとんど亡くなります。

脳波では、周期性同期性の放電 (PSD) が特徴とされています。それから NSD の上昇とかが知られています。特徴的なのが MRI の所見です。これはあとで詳しくお話があると思います。剖検では典型的なものは海綿状脳症 (spongy encephalopathy) 状態になっています。神経細胞がほとんど脱落をして、スポンジのようにカスカスの状態になってしまいます。

臨床亜型がありまして、最初から視覚障害が強く出てくるタイプ、失調症状が強く出てくるもの、ミオクロヌスが早期に出てくるもの。いずれにしても進行して、痴呆が主体となって、無言無動に移行していきます。

まとめますと、プリオン病は孤発性のもの、それから狂牛病による new variant (変異型)、それから日本で圧倒的に多い硬膜移植例、遺伝性、家族性のゲルストマン・ストロイサー・シャインカー (GSS) 症候群、それから家族性の致死性の不眠症と言われるものがあります。

主要な症状に関しましては、痴呆、錐体路、錐体外路の異常。あとミオクロヌスが特徴的です。進行する痴呆、ミオクロヌスが出てきた場合には、CJD をまず疑う。発症年齢としては、大体中年以降、60~70歳くらいを中心としてあります。

イギリスで非常に問題になりました new variant は、10歳代から30歳代くらいの若い人たちです。初発症状が精神症状ですので、精神科に行くことが多く、感覚障害を多く訴えます。やはりこれもミオクロヌスが出てきます。

それから硬膜移植のほうは、小脳失調が目立ちます。それと痴呆が重なってきます。

遺伝性、家族性のものは孤発性とほとんど同じで、痴呆、錐体路症状、錐体外路症状が目立ちます。ミオ

クロヌスと脳波で PSD が出現します。

CJD は10万人で大体0.7とか0.5という非常に頻度の少ない病気であることは事実です。

次に病理像をお示しします。cortical ribbon が茶褐色に変色し、変性が強い状態になります。白質もボリュームが非常に少なくなります。大脳基底核も萎縮が非常に進行して、脳室が拡大している状態となります。ただ、特徴的なのは、全体的に強く萎縮の状態になっているわりには、海馬の状態がよく残っていることがあります。

最後に感染性問題ですが、これをどうやって防ぐかということですが、蛋白の変性をしないことには全然消毒にならないということで、患者さんの扱いには非常に気をつけなければいけないということです。

実際に汚染材料の消毒ということなのですが、これをどうするか。焼却処分にする。それから3%のSDS、これは非常に強い蛋白変性剤ですが、これに5分間漬けておく。高圧蒸気滅菌、132°Cで1時間オートクレーブにて高圧殺菌するか、水酸化ナトリウムに1時間漬けるか、次亜塩素酸ナトリウムに2時間漬ける。このようなことで次善の策を講じる。基本的には患者さんに使ったものは次に使わないということが言われます。

感染性のことに関してはきちんと管理をしないと二次的な被害が起きる可能性があります。日本ではいまのところ、患者さんから医療現場で伝播したということは報告されていないと思いますけれども、扱いには注意しなくてはいけないと思います。以上です。

赤田：内海先生、詳細なプリオン病の概略説明をありがとうございました。いまのお話を頭に入れて、次に症例検討に移りたいと思います。

それでは第3内科の増田先生より、発症から入院までの経過を発表していただきたいと思います。お願いいたします。

症 例

増田：症例は59歳、女性です。亜急性に進行する痴呆症を主訴として紹介され入院しています。

既往歴では高血圧の内服治療歴があるのみで、家族歴にも特記すべきことはありませんでした。

現病歴です。2002年5月頃には親戚と旅行中に立ち振る舞いや態度がいつもと違うということ指摘されています。同居家族はいつもと変わらないと思って

過ごしていました。その後、6月中旬より日中の活動性が低下し、家事全般もしなくなりました。外出も同様にしないようになり、さらに眼鏡の置き場所がわからなくなる、家の防犯を非常に心配し、財布を何度も確認するといった異常行動が出現しました。さらに進行性に経過し、買い物の際につり銭がわからないなどの計算困難、感情動揺を認めたため、前医に受診しました。その際の頭部CTにて異常を指摘され、当科紹介受診し、痴呆精査加療目的にて6月■に緊急入院しています。

入院時現症です。バイタルサインでは高血圧と軽度の発熱を認める以外に問題はありませんでした。神経学的所見では、意識はJCSスコアにてI-2、意欲の低下、感情動揺、失算等の高次機能障害を認め、長谷川式痴呆スケールでは17/30ポイントと、痴呆を呈していました。また、人格変化を伴い、不眠を訴えていました。運動神経系では明らかな錐体路症状および錐体外路症状を認めませんでした。また、深部腱反射も正常で、小脳症状も認めませんでした。また、感覚神経系、自律神経系も同様に特記すべき異常は認めませんでした。

入院時一般検査では、軽度の肝機能障害とLDHの増加、軽度の血糖値の増加を認める以外に特記すべきものは見られませんでした。

以上の結果より、入院時診断としては、第1診断と

して辺縁系脳炎、鑑別診断としてCJD、代謝性脳症、アルツハイマー病、ピック病、精神疾患を考えました。

以上、入院時までの経過です。

赤田：増田先生、どうもありがとうございます。入院までの経過で何かご質問がある方はおられますか。

入院前及び直後の画像所見

それでは引き続きまして入院前のCTおよび入院直後のMRIの所見に関しまして放射線科の新藤先生に解説をお願いいたします。

新藤：これは他院で撮影されたCTです (Fig. 1)。特に形態的变化はなく abnormal density も認められません。指摘された視床の低吸収域は、これで見返してみると血管腔の開大で、特に病的なものではないと思われれます。まとめるとCT上の変化はないということです。

引き続き当院転院後に撮像されたMRIです (Fig. 2)。T2強調画像 (T2-weighted image; T2WI)、造影のT1強調画像 (T1-weighted image; T1WI)、拡散強調画像 (diffusion weighted image; DWI) を呈示しています。DWIにて基底核レベル、特に右の尾状核と大脳半球に有意にコントラストの強い高信号が見られます。もう少し上のスライスではより明瞭に皮質中心のコントラストの強い高信号が見られます。

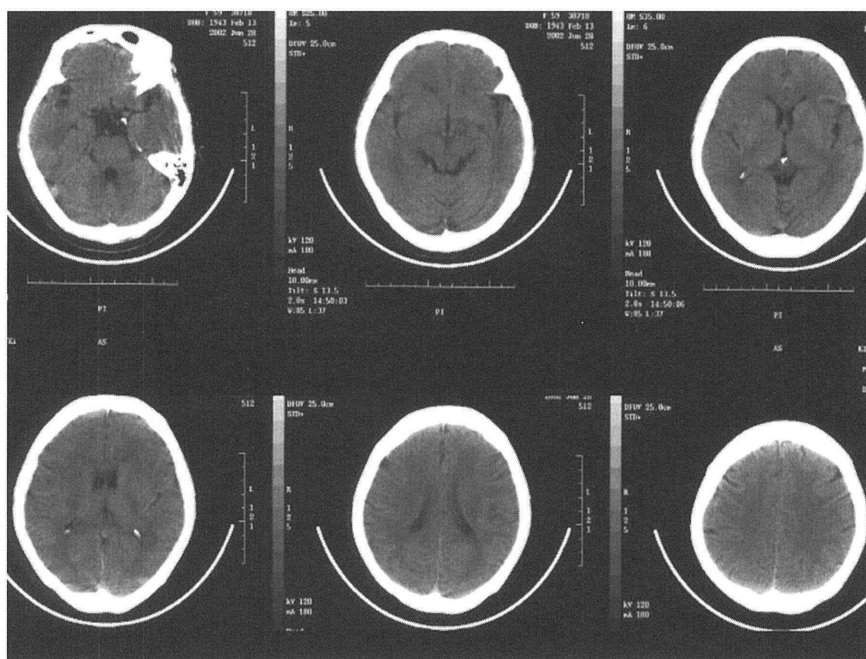


Fig. 1 CT (初回、2002年7月)。
特に形態的变化はなく abnormal density も認められない。

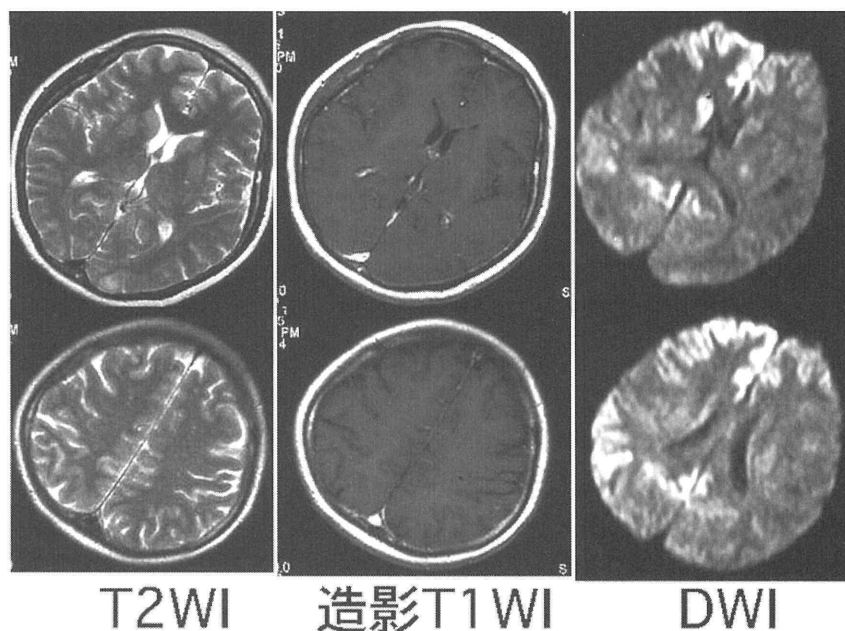


Fig. 2 MRI (初回、2002年7月)。

DWIで大脳皮質および尾状核頭に比較的広範なコントラストの強い高信号を認める。造影T1WIおよびT2WIでは異常信号は認められない。脳実質の形態変化は認めなかった。

T2WIでは尾状核に淡い高信号が疑われますが、大脳半球皮質の異常信号の指摘は困難です。造影T1WIでも異常濃染域はしてきできません。FLAIR画像(fluid attenuation inversion recovery; FLAIR)でも皮質の病変は指摘できませんでした。

画像的には典型的なCJDの像を呈していると思われれます。

これら画像所見をまとめますと、DWIで大脳皮質に比較的広範なコントラストの強い高信号がとらえられ、尾状核等に同様な高信号が認められる。そして異常信号はDWIのみで描出されているということです。造影T1WIおよびT2WIでは異常信号はほとんど認められない。それと脳実質の形態変化はほとんど見られなかったということです。

両側性の高信号が見られる病気を挙げてみましたけれども、ほとんどはDWIで見られるものはT2WIおよびFLAIR、他の画像でも描出されます。低酸素、虚血性脳障害、あるいは低血糖、高血圧性脳症、病毒性尿毒症候群、ミトコンドリア脳筋症、脳炎、梗塞および静脈性の梗塞で多発されているのは線条体の大きいものが多いのが知られています。

DWIで認められた所見で、皮質中心の高信号。これも非特異的なのですけれども、脳炎あるいは脳梗塞、脳挫傷、laminar necrosis、脳梗塞に伴った辺縁の壊死の部分に異常信号として出てくるような状態が鑑別

されます。

DWIの説明

簡単にDWIについて説明します。

拡散現象とは多くの粒子からなる状態でも必ず認められる物理現象で、ある系で平衡状態になっても粒子は完全に静止せず、自主的な運動を絶えず繰り返しており、刻々とその場所を変えている現象。例えられるのがタバコの煙が空気中をランダムに漂うような動きのことです。平衡状態においては固体の拡散運動よりも液体の拡散運動のほうが制限されておらず、液体よりも気体のほうが制限されていません。拡散運動は固体よりも液体のほうが速くて、液体よりも気体のほうが速いということです。

ところで生体内には動きのあるものとして、血流、髄液流、CSF、それから脳のperfusionなど、毛細血管の微小循環があり拡散運動はそれらのうち最遅の動きとなります。実際的には0.1mm/秒程度の動きを画像化しているということです。

次に撮像に関してお話しします。MRIの画像は外的因子を組み合わせて特定の内的因子だけを強調した画像となります。いわゆるCTと一番違うのは、組織のX線吸収値を定量化するのではなく、内因的因子を目立たせた画像を得るということです。そのためにT1、T2は強調画像と呼ばれますし、拡散についても拡散

強調画像と表記します。

内的因子とは組織の T1 値、T2 値、それから血流・CSF、それと拡散運動となります。外的因子というのは繰り返し時間、TR や TE、フリップタイム、信号形態などで MRI を撮るときの条件に関する因子です。

これらの外的因子を変えて組織の T1 値を目立たせた画像が T1WI。同じように TR や TE 変えて T2 値を目立たせた画像が T2WI となります。同じ密度、同じ組織であっても信号は変化します。例えば水であっても、T1 値を強調させた画像では水は低信号になりますし、T2 値を強調させた撮像にすれば水が高信号となります。

拡散強調画像で高信号を呈するという事は、拡散(組織の運動)が制限されるということです。

生体内においてはどのような病態が考えられるかという細胞性浮腫があげられます。DWI の最たる有用性は脳梗塞の急性期がほかの画像よりもより早く描出されることがあげられます。細胞が膨化して細胞外液が減少し組織内の拡散運動が制限され拡散が低下する。脳梗塞の急性期がこの状態です。脳炎 CJD での高信号がなにを描出しているのかというのは議論があるところですが、細胞性浮腫を描出しているのではないかと考えられています。細胞性浮腫のほかに高信号を呈する状態として、粘張度の高い液体があげられます。細胞密度が高い状況というのは、拡散が障害され高信号となります。他に特定の時期の出血もあげられます。ヘモシデリンの沈着部部位は既存の組織よりも拡散が制限され高信号となります。

赤田：新藤先生、ありがとうございます。DWI のみで異常信号が描出され特徴的であるという事と、DWI についての解説をしていただきましたけれども、ご質問、ご追加、コメントのある方はおられますか。

入院後経過

特にないようでしたら、入院後の経過を内科の増田先生よりご発表していただきます。では増田先生、お願いいたします。

増田：入院後、脳炎を想定し、抗ウイルス剤投与、抗生物質点滴等の各種治療を行なうも反応なく、急速に症状は進行しました。1週間目より明らかな意識障害、ミオクローヌスが出現し、一般髄液検査では異常なく、頭部 MRI 検査では先にお示ししましたような CJD に特徴的な所見を認め、脳波検査では全般的な徐

波化が見られたことから、さらに髄液中の 14-3-3 蛋白を検索しました。その結果、陽性と出ました。その時点では脳波検査以外での補助的診断では CJD が強く疑われましたが、その後、9月に激しいミオクローヌスを呈し、10月頃より脳波上、明らかな周期性同期性放電(PSD)を呈し、いわゆる無動性無言状態に至りました。さらにプリオン蛋白遺伝子の検索もしています。その結果では、既存の家族性を呈する遺伝子異常はなく、孤発性 CJD、その中でもほぼ確実な、probable CJD と診断しました。なお、コドンが 129 の多形性はメチオニン-メチオニン型(MM型)でした。

その後、2003年3月の脳波所見ではすでに PSD も消失し、画像上の変化とほぼ一致する所見を見ています。

赤田：どうもありがとうございます。孤発性の CJD と診断されたわけです。いままでのところでご質問はありますでしょうか。

特にないようでしたら、入院後の画像の経過を放射線科の新藤先生よりお願いいたします。

入院後画像経過

新藤：入院1か月後の MRI の FLAIR と DWI です (Fig. 3)。体動のため画像が劣化しています。両側ともに基底核がやや高信号を呈しています。脳実質の形態はほとんど前回と変わっていません。

同時期の DWI です。前回は右の尾状核と右優位な大脳半球皮質での強い高信号でしたが、今回は基底核レベルでは尾状核および両側の被殻に高信号が出現しています。このレベルの皮質はまだコントラストの高い高信号が残存していますが、より上位のスライスでは皮質の信号が前回ほどコントラストは高くなく前回よりも拡散は低下していない状態と考えてよいと思います。

1か月後の DWI の所見は、大脳皮質の高信号域はコントラストが低下し、部位も変化しています。それと基底核の異常信号は対側の尾状核と、新たに両側の被殻にも出現しています。T2WI や FLAIR では異常所見は指摘に苦慮します。

次に6か月後の DWI です (Fig. 4)。基底核レベルと大脳半球レベルの画像です。皮質に認められた高信号はほとんど目立たなくなっています。その代わりに両側の白質に対称性に広範な高信号が出ています。それともう1つは著明な脳萎縮です。

さらに萎縮が進行して、脳室・脳溝が拡大していま

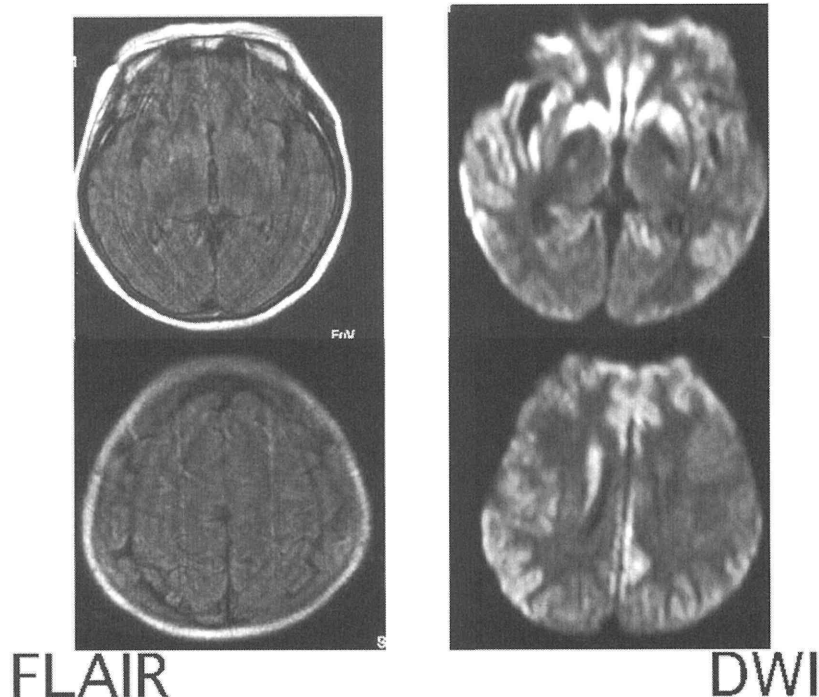


Fig. 3 MRI (1か月後、2002年8月)。

DWIにて尾状核および両側皮殻に高信号が出現。このレベルの皮質はまだコントラストの高い高信号が残存しているが、より上位のスライスでは皮質の信号が前回ほどコントラストは高くなく、前回よりも拡散は低下していない状態と考えられる。FLAIRでは異常所見の指摘に苦慮する。

す。皮質は volume loss が強く側脳室周囲白質には淡いですが、高信号域があり全体的に volume loss が目立つ像です。

同じ時期の FLAIR も同様です。前回に比べると6か月後でドラマティックな萎縮を呈し白質に広範な異常信号域が出現しています。

この時期になると、形態変化は CT でも著明で MRI ほど鋭敏ではありませんが、白質内に低吸収域が出現してきています。

6か月の画像所見のまとめですけれども、著明な脳萎縮、それから大脳白質広範な異常信号が出てきます。特に脳室周囲に目立って異常信号が出ています。大脳皮質の異常信号はほぼ消失しています。これは皮質自体がほとんど消失してしまったのか、細胞が再生しているのかは不明です。基底核に認められた異常信号も不明瞭化しています。

DWI の異常信号域は、文献を検索しますと、剖検例で画像とプリオンの沈着、あるいは海綿状変性が一致したという文献もありますし、microglia の増勢が一致した、あるいは neuronal loss に一致したという報告もあります。異常信号域が変化するところを考慮すると沈着部位に信号変化がおきるのは reasonable ではなく、変性が強いところで拡散が制限されるというもの

矛盾します。volume loss に関しても同様で、microglia の増勢による細胞性浮腫を描出していると考えるのが reasonable と思われます。

DWI の経時変化は基底核レベルの異常信号は尾状核と両側の被殻、いわゆる線状体に出現してきます。大脳皮質の異常信号域は時期を通して部位が変化し6か月経つと著明な脳萎縮と白質の異常信号が出現しています。これが孤発性の CJD に圧倒的に特異的な所見に一致すると思われます。

赤田：どうもありがとうございました。経過によって萎縮が強くなった事と DWI にて異常信号が皮質から白質に移ってきている状態が特徴的ということですが、いまの MRI の所見でどなたかご質問がある方はおられますか。

それでは続きまして脳血流シンチグラフィで経過を追っていますので、放射線科の吉村先生にその解説をお願いいたします。

吉村：脳血流シンチグラフィは全経過中5回撮像されていました。初回検索の核種は ^{99m}Tc -HM-PAO、その他の4回は ^{123}I -IMP が使用されていました。定量評価は1回もされておらず、いずれも相対的な画像評価になっています。従って、全経過を通じて恐らく小脳の血流が比較的最後まで保たれたのではないかと

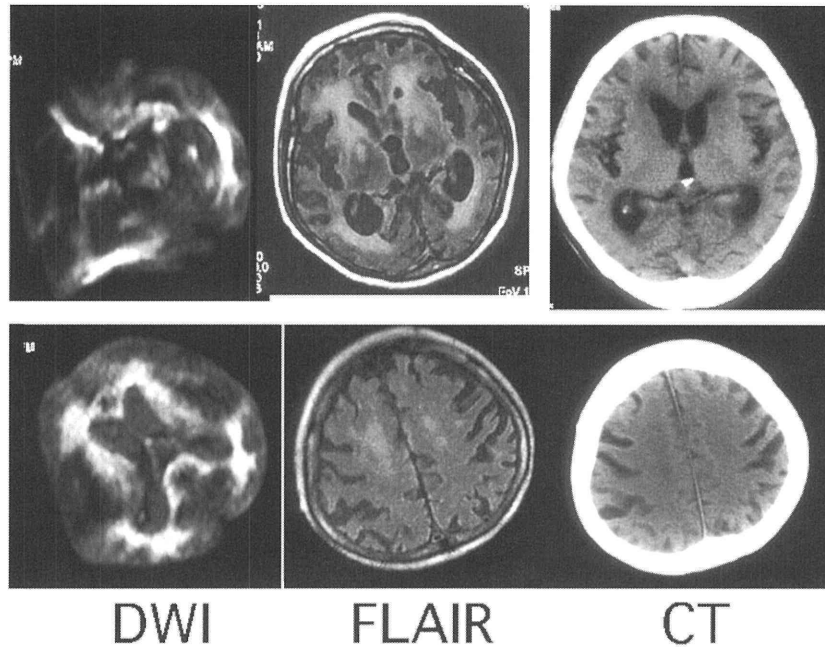


Fig. 4 MRI (6か月後、2003年1月)。
 DWIでは皮質に認められた高信号はほとんど目立たなくなり、その代わり両側の白質に対称性に広範な高信号が出現。著明な脳萎縮が進行し、脳室・脳溝が拡大している。皮質は volume loss が強く側脳室周囲白質には淡い高信号域がる。同じ時期の FLAIR も同様。

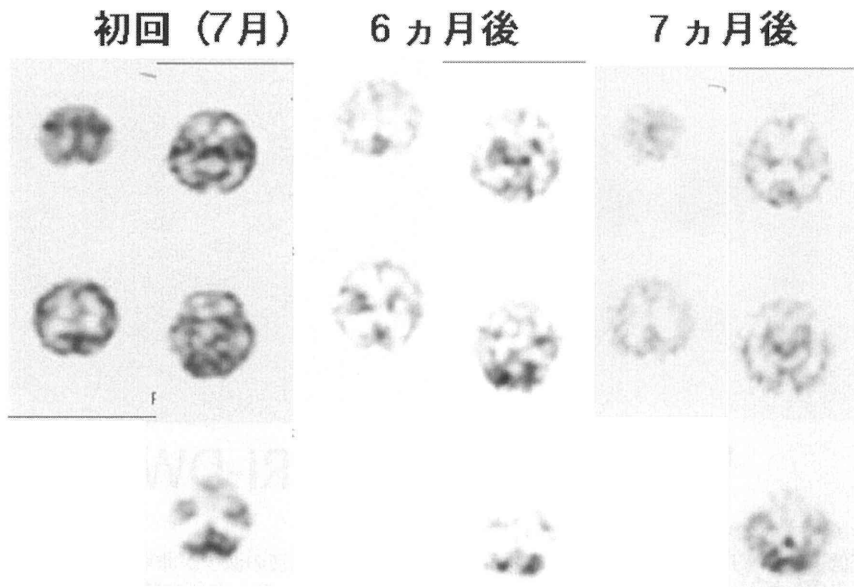


Fig. 5 脳血流シンチグラフィ。(初回、6か月後、7か月後)。
 小脳の血流が概ね同じようになるよう画像描出し比較検討した。初回から7か月後までの間に脳血流が全般的にダイナミックに低下している。特に大脳皮質を中心に両側性に漸次低下し、基底核の血流低下が追って進行している。

いう推論のもとに、小脳の血流が概ね同じようになるように画像描出して比較検討を試みました。

そうしますと、初回から7か月後までの間に脳血流が全般的にダイナミックに低下していくことがわかります (Fig. 5)。特に大脳皮質を中心に両側性に漸次低下し、それから基底核の血流低下が追って進行して

いるということがわかります。

血流低下のパターンは、アルツハイマー病などで見られるような後方優位の血流低下ではなく、むしろ前頭側頭優位の血流の低下パターンを示しています。シンチグラフィ上は前頭側頭葉型の痴呆、または PSD といったものとの鑑別が問題になると思います。

初回（7月）

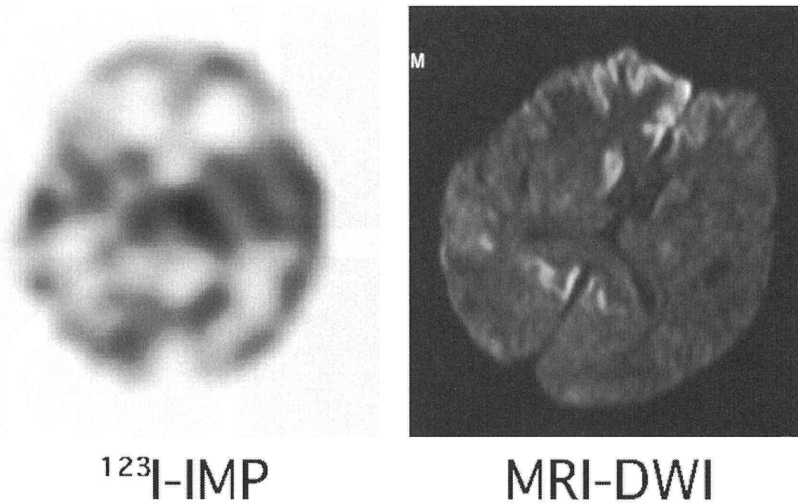


Fig. 6 脳血流シンチグラフィと DWI の比較 (初回)。
DWI で見られる前頭葉右側優位の信号強度の増強に一致し、脳血流シンチグラフィでも右大脳皮質で血流の低下を認める。右基底核の血流も軽度低下している。

3ヶ月後

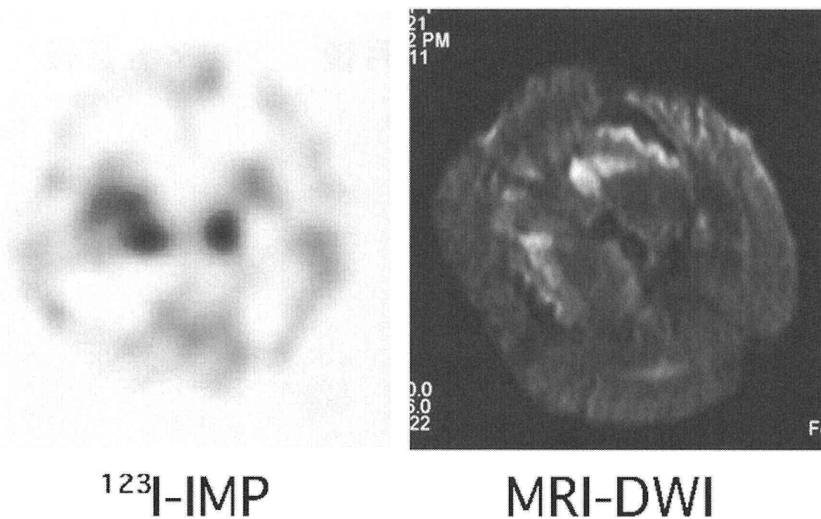


Fig. 7 脳血流シンチグラフィと DWI の比較 (3か月後)。
右側の血流低下は DWI では不明瞭になっているが、¹²³I-IMP では血流の減少が非可逆性に進行している。DWI にて左半球にも異常信号が出現しているが、同様に脳血流シンチグラフィでも左側の基底核の血流も下がっている。

DWI 画像と比較してみました (Fig. 6)。これは初回検索時ですが、DWI で見られる前頭葉右側優位の信号強度の増強に一致して、シンチグラフィでも右大脳皮質でやはり血流の低下が見られます。基底核でも右側の血流がやや低下しています。

3か月後になりますと (Fig. 7)、前回の右側の血流低下は、DWI では不明瞭になっていますが、¹²³I-IMP のほうでは血流の減少が非可逆性に進行しています。

さらに DWI では、左半球に異常信号が出現していますが、これと同様にシンチグラフィでも血流低下が出現しています。すなわちシンチグラフィ上は前回異常を指摘された右半球に加えて、今度は左側の基底核の血流も下がっています。

最後に7か月後の検索ですが (Fig. 8)、MRI 上は白質部の病変が主体です。脳血流シンチグラフィの白質病変はなかなか評価が難しいので、前2回ほどダイナ

7ヶ月後

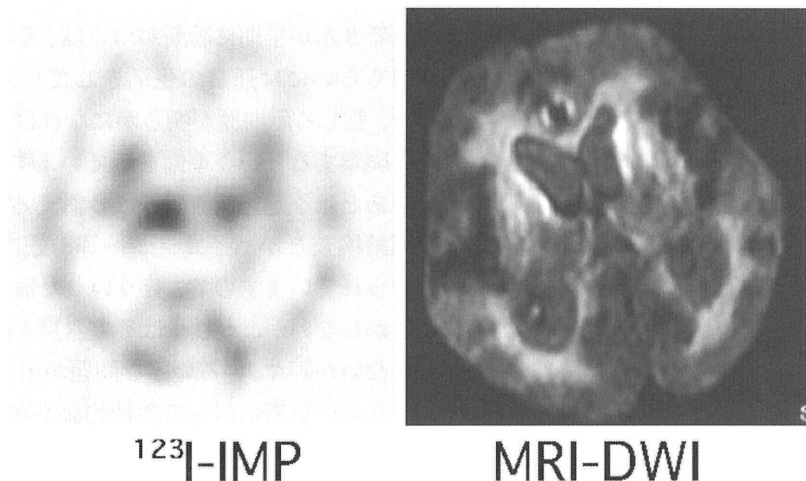


Fig. 8 脳血流シンチグラフィとDWIの比較(7か月後)。前2回ほどダイナミックな画像上の変動は確認できない。

表1 脳血流トレーサーの特徴

トレーサー	¹²³ I-IMP	^{99m} Tc-HMPAO	^{99m} Tc-ECD
脳内動態	Retention型	Retention型	Retention型
血流直線性	良い	劣る	HMPAOより僅かに劣る
分解能	良い	優れている	優れている
緊急性	困難	最も優れている	優れている
定量測定法	Microsphere法 ARG法など	Patlak法、 Microsphere法	Patlak法
調剤後の安定性	ほぼ確立 安定	近似的に可能 調剤後30分程度 の間に使用	近似的に可能 調剤後30分程度 以降は安定

ミックな画像上の変動は確認できません。

トレーサーの選択について考察しますと(表1)、本院が扱っているのは^{99m}Tc-HM-PAO、^{99m}Tc-ECD、¹²³I-IMPの3種類の核種で、いずれもリテンション型です。

¹²³I-IMPは血流との直線性が非常によいので、血流の低下を最も鋭敏に反映するという点ではよいかとは思いますが、本症例のように全般的に血流が下がってしまう場合には定量評価をしないと、なかなか経時的な画像評価が難しいと思われれます。従って、patlak法による定量評価が可能である^{99m}Tc-HM-PAOまたは^{99m}Tc-ECDでフォローしたほうが定量的な判定は出来たのではないかと思います。以上です。

赤田：どうもありがとうございました。脳血流シンチグラフィでは^{99m}Tc-HM-PAOまたは^{99m}Tc-ECDにて定量的な測定を行うことが重要ということでした。

いままでの経過でどなたかご質問がある方はおられますか。特にありませんか。

まとめ

それでは最後にまとめとしまして第3内科の増田先生よりCJDの診断に関する画像の役割、それから位置づけを述べていただいて、確立されていないとは思いますが、簡単な治療法についてもお話をお伺いしたいと思います。お願いいたします。

増田：今回、このような形でヤコブ病における画像診断を特に取り上げて、まとめてお話をさせていただいたのですが、その理由としましては、近年DWIというのが撮りやすい医療施設も増えており、撮像時間が非常に短いという特徴があります。ミオクローヌスが非常に激しく出る時期があるのでとかく画像が乱れがちなのですが、diffusionは何とか評価できるという

表2 CJDの診断基準

A. 確実例 (definite):
脳組織にて特徴的病理所見を証明するか、Western プロットか免疫染色法にて異常プリオン蛋白を検出。
B. ほぼ確実例 (probable):
1. 進行性痴呆。
2. 脳波上の PSD を認める。
3. 以下のうち2項目以上を呈する。
a. ミオクロームス、b. 錐体路/錐体外路徴候、
c. 視覚/小脳症状、d. 無動無言。
C. 疑い例 (possible):
ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上 PSD を認めないもの。

のも非常に役立ってきた1つの原因だと思います。

当初はCTで脳の萎縮を測定していけば、それで初期診断の1つの助けになるのではないかということで私も測定をしていたのですが、やはり有用性ではこのDWIのほうがよいだろうということで、その辺の流れを最近のところでお話したいと思います。

これはいま現在用いている一般的なヤコブ病の診断基準です(表2)。Aとなっているdefiniteというのが最終的に亡くなりになった方の脳や脳生検を行った患者で、病理所見で確認されていて、なおかつその異常プリオンを検出されたものです。Bがほぼ確実例、probableというものです。ここに示したうちの2項目以上を呈するようなものです。それでprobableに入れるには2の脳波上のPSDを認めるというのが1項目あるのですが、これが非常に大きなウェイトを占めていて、実際にサーベイランス調査をやっている場合でも、PSDがないということで非常に私どもは困ります。ではその場合はどうするかというと、PSDがない場合はやはりprobableには入れられませんので、possible、Cの疑い例に入ってしまう。

ではそこでどういう問題が出てくるかというと、BとCとの違いは、実際に患者さんが亡くなられたあとに剖検を見ますと、Bのprobableのケースですと病理上でも大体95%がdefiniteに変わっていきます。Cのpossibleで見ますと、それが54%まで一気に落ちます。これは非常に重要なことで、その患者さんがprobableと診断されていれば私どももCJDとして把握して対応していくことができますが、Cの疑い例(possible)ではなかなかそういう扱いがしにくいという問題があります。それはつまり、そのタイムラグといまの治療方針、それから病棟管理上の問題、あとは検査です

ね。具体的に問題になっているのが、献血をしたかしないかということを追いかけてはいけない。その患者さんが早期に診断がつけば、その半年前とか1年前くらいには通常の生活をしていらっしゃると思いますので、むしろ献血歴が明らかになればそのロットはすべて廃棄するという準備をしています。

あとは不定愁訴をけっこう訴える方が多いので、内視鏡検査とかバイオプシー等の観血的な検査も多くやられていますので、そういった器具の消毒方法もするかしないか、もしくはその器具を使い捨てにするかしないか等々、いろいろな問題が出てきます。また、患者さんの家族に対して精神的な不安、その他を取り除くためには、やはり確定的診断をなるべく早く決める必要があります。

このように脳波所見に非常に頼った診断基準ではちょっと心もとないということが私どもの正直な意見でして、それをさらに一歩進めようではないかということで臨床的な手段を使って何かもう1つ決めようということで、診断基準をいま検討中です。

これがサーベイランス委員会事務局案というもので、いままだ試案で(表3)、まず、はっきりとしたエビデンスはありません。ただ、1990年代の後半から今回の発表のような、特にMRIの形状もしくはFLAIRでの特徴的な皮質と大脳基底核というセットでの異常の学会報告等がたくさん出てきて、それも診断基準に入れたらどうかということで、このように診断基準に入れようということになりました。

今年度からのサーベイランスでは、この新しい診断

表3 CJDの診断基準(試案)

A. 確実例 (definite):
脳組織にて特徴的病理所見を証明するか、Western プロットか免疫染色法にて異常プリオン蛋白を検出。
B. ほぼ確実例 (probable):
1. 進行性痴呆。
2. 脳波上の PSD か MRI 拡散強調画像または FLAIR 画像で特徴的な高信号を認める。
3. 以下のうち2項目以上を呈する。
a. ミオクロームス、b. 錐体路/錐体外路徴候、
c. 視覚/小脳症状、d. 無動無言。
C. 疑い例 (possible):
ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上 PSD か MRI 拡散強調画像または FLAIR 画像で特徴的な高信号を認めないもの。

※下線部が変更部位

基準と旧来のものを合わせてやっていこうということになっていきます。ちょうど今回、タイミングよく私どもの経験している患者さんの診断基準をこれに当てはめてみますと、旧来の診断基準で言いますと、ちょうど発症して入院してからほぼ1週間で意識障害が強くなって寝たきり状態になっているのですが、そうってからさらに2か月後に初めて possible から probable のほうに移行できた。それは先ほどから言われている、PSD がずっと出なかったということです。もしもこの新しい基準を当てはめて特徴的な最初の FLAIR もしくは DWI を取り入れたとすれば、probable CJD とすることが1週間でできる。この約2か月近いタイムラグというのは非常に大きいと思います。

こういうものを今後やっていこうということなのですが、まだエビデンスがないために、今後はこういったケースの集積が必要になってきています。その際に、やはり最終的には亡くなられたあとに autopsy を取らせていただいて、病理診断をつけて、その結果とすり合わせていくということが今後非常に重要になってくると思います。

診断基準に関しては以上です。

いくつか治療についてということなのですが、まったくパイロットスタディー的なことをいくつかやられていまして、日本ではキナクリンという抗マラリア薬の経口投与で一時的に意識障害が取れたりとか、ミオクローヌスが消えていたものがまた出てきたりということが見られています。キナクリンの中のキノリン環という化学構造が注目されていて、そちらのほうにもっと非常によい薬剤があるのではないかとということでトライアルが続けられています。以上です。

赤田：どうもありがとうございました。以上で全経過は終わりなのですけれども、臨床的にも画像的にも典型的な経過をとりましたクロイツフェルトヤコブ病の1例ということになります。どなたかコメント、ご質問がある方はおられますか。

朴：脳萎縮については血流の低下をベースに起きるというように考えてよいのでしょうか。

増田：脳萎縮に関しましては、DWI で high になっていた部分で何が起きているのかというのが一番重要だと思うのですが。まずはそこに起きているのは、MRS で見ると、ニューロンに非常に多く発現している蛋白質のマーカーを用いた実験ですと、DWI で high で出ているところのほうはけっこうまだ残っていて、最初に high に出ているそのあと low になってしまった部分は非常にピークが下がるということがやられています。その DWI で high になったこと自体が血流の低下なのかどうかというのは難しいのですけれども、その時点ではニューロンが残っていると考えると、一次的に血流が落ちて、二次的に神経細胞死が起きて萎縮が起きるというよりは、やはりプリオン蛋白がたまってしまう代謝性疾患ということで考えていって、感染性とともにそういう代謝異常という考え方をもって接したほうがよいと思います。

朴：どうもありがとうございます。

赤田：新藤先生にお聞きしたいのですが、放射線科では DWI はルーチンで撮っているわけではないのですが、この症例のように、ほかの撮像 sequence で異常が描出されなくて DWI だけで異常が認められるとすると、痴呆の患者さんには DWI を加えたほうがよいと考えられますが、その点に関してはいかがでしょうか。

新藤：はい。まったくそのとおりでと思います。何らかの特異的な症例とか疑いのものがあつた場合は、当院ではほぼルーチンで行われています。先ほど増田先生が言われたように、撮像時間も数十秒単位で、体動のある患者では DWI が一番きれいな画像となることもあります。ただ、異常信号が出た場合にそれをどのように解釈するかが、今後の課題だと思います。

赤田：わかりました。どうもありがとうございました。

ほかにどなたかコメント、ご質問はありますか。ないようでしたら、時間も過ぎましたので、第330回東京医科大学臨床懇話会を閉会いたします。皆さん、本日はありがとうございました。

—— 終了 ——