

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の 1 症例

—特に神経生理学的検討について—

東京女子医科大学 脳神経センター 神経内科学教室 (主任: 丸山勝一教授)

ナガヤマ タカシ サトウ レイコ
長山 隆・佐藤 玲子助教授 コバヤシ イツロウ タケミヤ トシコ マルヤマ ショウイチ
小林 逸郎・助教授 竹宮 敏子・教授 丸山 勝一

太田綜合病院付屬熱海綜合病院

神経内科 ヤマネ キヨミ
山根 清美内科 タカハシ マサヒロ オオタ シュンジ
高橋 正宏・太田 舜二

(受付 昭和59年8月2日)

Neurophysiological Studies of Creutzfeldt-Jakob Disease

Takashi NAGAYAMA, M.D., Reiko SATO, M.D., Itsuro KOBAYASHI, M.D.,
Toshiko TAKEMIYA, M.D. and Shoichi MARUYAMA, M.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical College

Kiyomi YAMANE, M.D.

Department of Neurology, Atami General Hospital belonging to Ota General Hospital

Masahiro TAKAHASHI, M.D. and Shunji OTA, M.D.

Department of Internal Medicine, Atami General Hospital belonging to Ota General Hospital

A 54-years-old woman was admitted because of progressive neurologic disorders characterized primarily by dementia and myoclonus. Neurological examination revealed dementia, frontal sign, pyramidal and extrapyramidal signs (rigidity, myoclonus). EEG examination showed periodic synchronous discharge (PSD). SEP was examined, but no giant SEP was obtained. Therefore it is suspected that PSD and giant SEP is not the same origin in pathophysiological mechanism. The result of ABR suggested brainstem dysfunction. C response was obtained with the latent period of 51 msec. Surface EMG showed myoclonic discharge, synchronized with PSD in simultaneously recorded EEG. It is suspected that myoclonus of CJD is induced from cortical long loop reflex. All these abnormal findings, myoclonus, PSD and C response, disappeared at intravenous injection of clonazepam (0.5 mg). Clonazepam is thought to be effective for myoclonus even in CJD.

はじめに

CJDは非常に稀な疾患であり、従来は剖検によってのみ診断可能であったが、最近では臨床症候、脳波、脳CT検査などにより、生前診断の可能な症例も見られるようになった¹⁾。病理学的には大脳皮質、基底核、小脳、脊髄などの神経細胞のびまん性非特異性変性や astrocytic gliosis, status spongiosusなどを呈する予後不良の疾患

である。

今回我々は臨床事項の解析により CJD と診断し得た症例を経験した。本症例について各種神経生理学的検討を行なった。また clonazepam 静注により、臨床的、神経生理学的に治療効果の検討を行ない、二、三の知見を得たので、若干の文献的検討を行ない、合せて報告する。

症 例

患者：K.W. 54歳，女性，主婦。

主訴：書字困難，歩行障害，記憶力障害。

家族歴：父，脳卒中。母，食道癌。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴

昭和58年10月初旬，字は読めるが，書けなくなり，記憶力障害（現金のしまっている所を思い出せない，など）も出現した。また，歩行時に右上肢が肩の高さまで不随意に上がるなどの症状も出現した。徐々に歩行も不安定となり，同年10月19日，某病院に入院した。この時，嚥下障害も認められた。同年11月初旬には歩行不能，痴呆症状が著明となったため，同年11月18日，精査のため入院した。

入院時現症

血圧150/110，脈拍78，甲状腺腫なし，心肺は正常，腹部・四肢にも異常を認めない。

神経学的所見

意識は清明，高度の痴呆を呈し，簡単な質問にも答えられなかった。前頭葉症状として両側 forced grasping 陽性，両側 tonic planter response 陽性，両側 palmomental reflex の陽性を認めた。錐体路および錐体外路症状として四肢の rigospasticity と右足で Mendel-Bechterew, Rossolimo などの病的反射を認めた。

深部反射はむしろ減弱傾向を示した。不随意運動としては右上肢にミオクローヌスを認めた。球麻痺症状として嚥下障害，構音障害を認めた。髄膜刺激症状はなかった。小脳症状，知覚障害につ

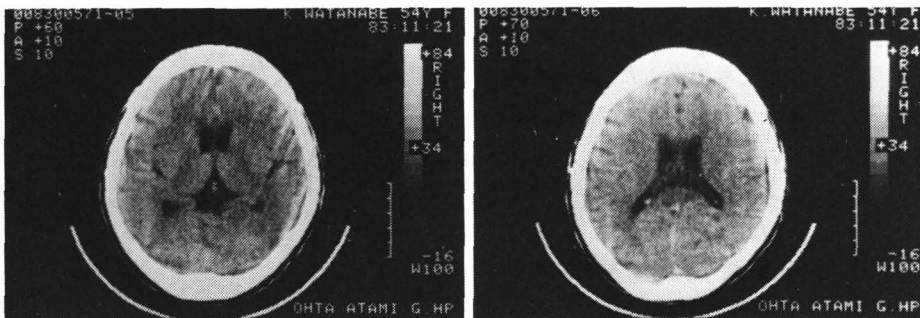


写真1 入院時のCT。脳萎縮やその他の異常所見は認められない。

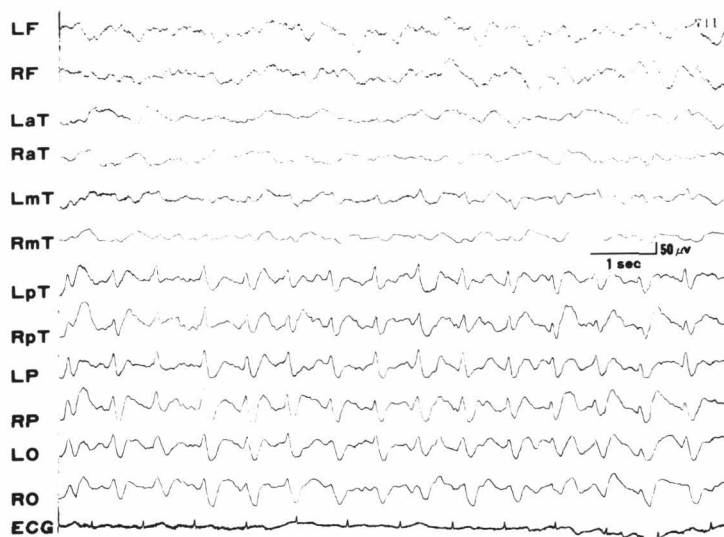


図1 入院時の脳波。典型的な PSD を示す。

ABR (monoaural stimulation) (S. 59/2/10)

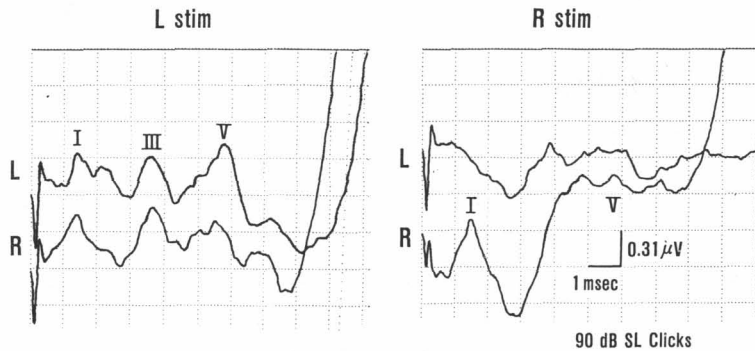


図2 ABR. 左耳刺激では正常波形. 右耳刺激では各波の分離が不良である.

いては理解が得られないために判定不可能であった.

検査成績

尿蛋白が陽性で、血算ではリンパ球の減少を認めた. CPK, アンモニアは正常であった. 髄液検査では髄液圧は125mmH₂Oと正常, 蛋白は50mg/dlと軽度の増加を認めた. 糖は60mg/dlと正常であった. 脳CT検査では脳萎縮は明らかではなく, その他の異常も認めなかった(写真1). 脳波では側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉の誘導で左右に同期性に高電位の鋭波が周期性に出現し, periodic synchronous discharge (以下 PSD) と考えられた(図1). 聴性脳幹反応(以下 ABR)では左耳刺激においては正常波形が得られたが, 右耳刺激においては各波の分離が不良であった(図2). 体性感覚誘発電位(以下 SEP)では左正中神経刺激—右頭頂葉誘導において P₂ が不明瞭であったが, ほぼ正常所見と思われた(図3). 脳波と表面筋電図の同時記録では拮抗筋間に同期性の群化放電を認め, ミオクローム放電と考えられ, また, このミオクローム放電は PSD と 1 : 1 の対応関係を示していた(図4左). そしてクロナゼパム0.5 mg 静注により, 脳波では PSD が消失し, 徐波と一部 α 波が出現し, また表面筋電図ではミオクローム放電が完全に消失し, 臨床的にも四肢のミオクロームの消失を認めた(図4右). C-response では左正中神経刺激により M 波, H 波より遅れて潜時 51 msec に C-response が見られた

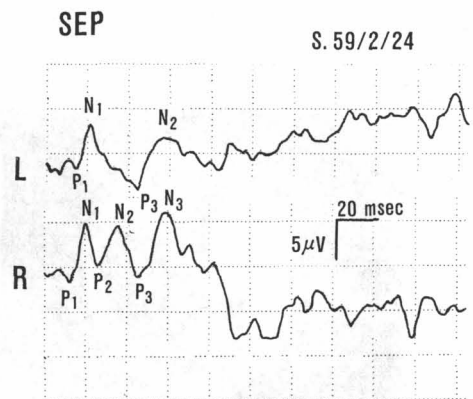


図3 SEP. Lにて P₂ が不明瞭であるが, ほぼ正常所見.

(図5左). これもクロナゼパム0.5mg 静注後では認められなくなった(図5右).

考 察

本症例は中年発症, 亜急性の進行で, 神経症状としては錐体路・錐体外路症状, ミオクローム, 痴呆を呈し, 脳波では PSD を認めることから CJD と診断した. 厚生省特定疾患「スローウイルス感染と難病発生機序に関する研究」班による CJD の診断基準(1976年, 班長石田名香雄)では, 中年発症で亜急性に進行し, 錐体路, 錐体外路, 下位ニューロン障害による症状, すなわち痴呆, 構音障害, 四肢麻痺, 四肢硬直, 振戦, アテトーゼ, ミオクロームなどの不随意運動, 筋萎縮等の臨床症状と PSD を示す脳波所見をあげている. 本症例ではそれらの条件を満たすと思われる.

渡○ク○ 54才 女

S. 59/2/10

clonazepam 0.5 mg injection

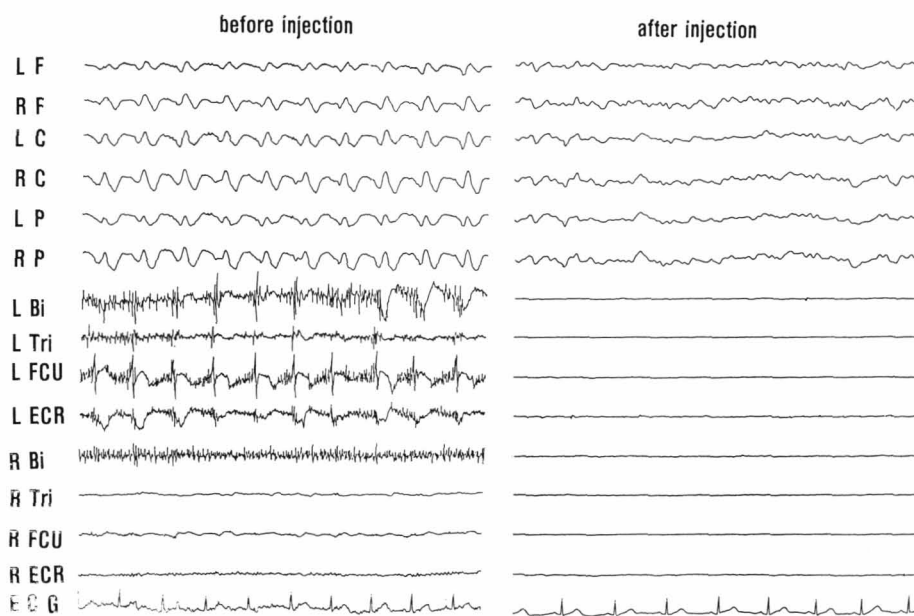


図4 脳波と表面筋電図の同時記録。左はクロナゼパム静注前で、PSDとミオクローヌス放電との1:1の対応を認める。右は静注後でPSDとミオクローヌス放電の消失を認める。

C-response (Lt. median N.)

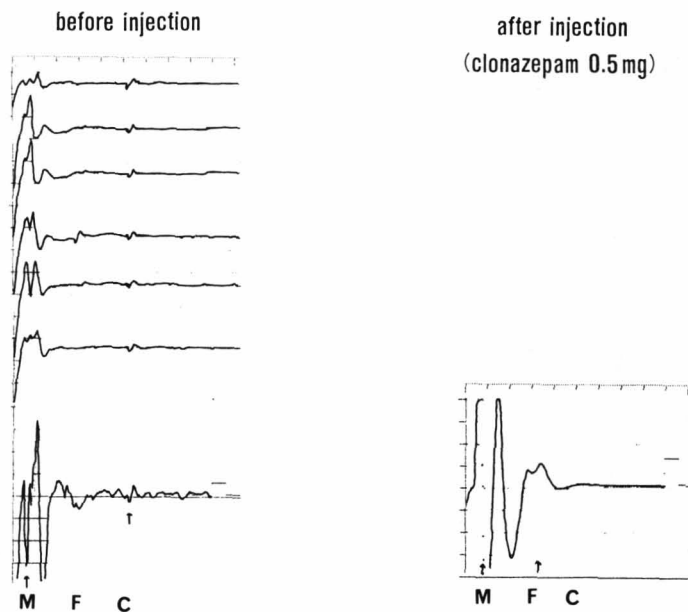


図5 C response. 左はクロナゼパム静注前で、潜時51msecにC responseを認める。右は静注後で、C responseは認められない。

なお、その他の参考事項として、週、月単位で急速に痴呆が進展し、多くは1年以内に無動性無言の状態になること、さらに脳CTスキャンで急速な脳萎縮が認められることなどがあげられている。本症例においても、今後この点についての経過観察が重要と考えられる。また本症例でもCJDにおけるPSDに類似した脳波所見を示す疾患が鑑別診断上、問題となった。それらにはAlzheimer病、肝性脳症、無酸素脳症、dialysis dementia、lipidosisなどがあげられるが、臨床症候、検査所見などから否定された。

CJDでは神経生理学的検査の進歩により新しい知見が集積されつつある。例えばSEPにおいて巨大な反応波(giant SEP)が得られることがあると報告されている²⁾。このような所見はミオクロヌスてんかんにおいても認められることは既に広く知られていた^{3)~5)}。上土橋ら⁶⁾はこのgiant SEPもPSDと同じ発生機序をもつものと推察している。しかし本症例ではPSDは明らかに認められたが、SEPにおいてはそのような巨大な反応波は得られず、ほぼ正常の波形であった。したがって両者は必ずしも同一の現象とは言えず、SEPにおいて巨大な反応波が得られるには更に別の病態生理学的機序が関わっているか、あるいはCJDの病期に関連のある可能性が考えられる。本症例において今後SEPで巨大な反応波が得られるようになるか否か、経過を観察していきたい。

本症例ではABRにて右耳刺激時に各波の分離が不良であった。一側刺激時においてのみ異常所見が得られる場合は前庭神経核以前の末梢性障害の可能性も考えられるが、本症例の場合、ABRは無反応ではなく、分離不能を主体とした所見であるため、脳幹部の障害が示唆された。CJDでは通常、脳幹部は病変から逃れるが⁹⁾、本症例ではABRの結果から脳幹障害が示唆されたことは、今後、症例を重ね、剖検所見と合わせて検討する必要があるが、ABRがCJDにおいて脳幹障害の検索に有効な手段であることを示していると思われる。

Hallettら⁷⁾はミオクロヌスを延髄網様体が関与するreticular reflex myoclonusと、大脳皮

質が関与するcortical long loop reflexに分類して対比している。この分類ではCJDにおけるミオクロヌスはreticular reflexとされている。しかし本症例では、脳波と表面筋電図の同時記録によってミオクロヌスがPSDと同期して出現していることが確認されている。そしてPSDについてTraubら⁸⁾は神経突起、主に樹状突起が互いに癒合して細胞同志が異常な結合を生じて強大な興奮が同期して起こるものと仮定しており、主たる病巣は大脳皮質に存在すると考えている。したがってCJDのミオクロヌスはcortical long loop reflexである可能性も否定できないと思われる。

CJDのミオクロヌスに対する薬理的知見についてはジアゼパムの内服・静注、クロナゼパムの内服、アマンタジンの内服などが有効であったとの報告がある⁹⁾。我々は本症例においてクロナゼパム0.5mgの静注により速やかにPSDとミオクロヌス放電の消失、およびC-responseの消失を認めた。したがって、クロナゼパムはCJDのミオクロヌスに著明な効果を発揮し得る薬剤と考えられる。CJDのミオクロヌスに対するクロナゼパムの作用機序は不明であるが、ドパミンやセロトニンなどの神経伝達物質の代謝に深く関係していると思われる。

次にCJDの脳CT所見についてであるが、経時的にCT観察を行なったものに川井ら¹⁰⁾、柏村ら¹¹⁾の報告がある。川井ら¹⁰⁾は無動性無言となる急性期には脳萎縮を認めず、その時期から数カ月遅れてCT所見上、初めて粗大な脳萎縮を認めたとしている。柏村ら¹¹⁾は、それに比してやや早く2カ月後から脳萎縮を確認している。本症例では4カ月後の脳CT所見でも脳萎縮やその他の異常所見を認めなかったが、発症8カ月後には中等度の脳萎縮を認めるようになった。

最後に治療について触れると、Tateishi¹²⁾は、thiamphenicol、rifampicin、amantadine、isoprinosine、cytosine arabinosideを、患者脳組織を注入して実験的に発症させたマウスに投与した結果、いずれも無効であったと報告している。我々は人免疫グロブリン2.5g/日を毎月3日間連続投

与しているが、臨床的には現在のところ効果は明らかではない。しかし今後も長期的な治療効果の判定が必要である。

まとめ

患者は、54歳、女性、失書、不随意運動などで発症。さらに痴呆症状が出現し、精査のため入院。入院後、神経症状は進行し、全身のミオクローヌスは著明となった。神経学的所見としては、高度の痴呆、前頭葉症状、錐体路・錐体外路症状、球麻痺症状を認めた。各種神経生理学的検討を行なったが、脳波では同期性放電（periodic synchronous discharge: PSD）を認め、Creutzfeldt-Jakob病と診断した。ABRにおいては脳幹障害を示唆する所見を認め、CJDにおける脳幹障害の検索にABRは有用であると考えられた。SEPでは、巨大な反応波は認められず、giant SEPとPSDとは発生機序の点で同一のものではないと思われた。

CJDのミオクローヌスの発生機序については、脳波と表面筋電図の同時記録により、PSDとミオクローヌス放電が1:1に対応していることなどから、cortical long loop reflexである可能性が示唆された。またクロナゼパムの静注により速かにPSDとミオクローヌスの消失が認められた。

文 献

- 1) 近藤喜代太郎: Creutzfeldt-Jakob病とその近縁疾患の疫学. 脳と神経 34(5) 451~463 (1982)
- 2) 辻 貞俊: クロイツフェルド・ヤコブ病における疫学および神経生理学的検討. 臨床神経学 21(12) 1067~1069 (1981)

- 3) Dawson, G.D.: Cerebral response to electrical stimulation of peripheral nerve in man. J Neurology Neurosurgery Psychiatry 10 134~139 (1947a)
- 4) Halliday, A.M.: The neurophysiology of myoclonic jerking. A reappraisal. In: Myoclonic Seizures (M.H. Charlton, ed.), Excerpta Medica, Amsterdam, 1~29 (1975)
- 5) Shibasaki, H., et al.: Electroencephalographic studies of myoclonus. Myoclonus-related cortical spikes and high amplitude somatosensory evoked potentials. Brain 101 447~462 (1978)
- 6) 上土橋浩・井形昭弘: Creutzfeldt-Jakob病のPSDとミオクローヌス. 臨床脳波 25(7) 446~454 (1983)
- 7) Hallett, M., et al.: Reticular reflex myoclonus: A physiological type of human post-hypoxic myoclonus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 40 253~264 (1977)
- 8) Traub, R.D. and T.A. Pedley: Virus-induced electronic coupling: Hypothesis on the mechanism of periodic EEG discharges in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 10(5) 405~410 (1981)
- 9) Braham, J.: Jakob-Creutzfeldt disease: Treatment by amantadine. Br Med J 23 212~213 (1971)
- 10) 川井 充・ほか: Creutzfeldt-Jakob病における脳萎縮の経時的变化. 臨床神経学 21(8) 691~697 (1981)
- 11) 柏村皓一・ほか: 亜急性海綿状脳症(SSE)の経時的CT観察. 臨床神経学 21(11) 938~943(1981)
- 12) Tateishi, J.: Antibiotics and antivirals do not modify experimentally-induced Creutzfeldt-Jakob disease in mice. J Neurol Neurosurg Psychiatry 44 723~724 (1981)