

慢性硬膜下血腫除去術直後に発症し、拡散強調 MR 調画像が 早期診断に有用であった Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

湯浅龍彦 根本英明* 木村暁夫*
吉野 英* 山田滋雄* 西宮 仁*

要旨 慢性硬膜下血腫除去術の直後に発症した Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を経験した。これはきわめて特殊な経過であり、術前にはもちろん、術後においても CJD の診断を下すことは困難であった。そのなかで、進行性に悪化する臨床症状に加えて拡散強調 MRI が CJD の診断の糸口になった。つまり、脳波に未だ周期性同期性放電 (PSD) の出現していない発病初期の脳 MRI において、T1 強調画像や T2 強調画像にほとんど変化がみられないのに対し、拡散強調 MR 画像に明瞭な病変がみられたことは特異なことであった。

また、本例においては CJD の初期の臨床症状は明らかな左右差をもって発症しており、かつ、同時期の脳 MRI の病変分布にもまた著しい左右差が見られた。これは先行した慢性硬膜下血腫が CJD の脳病変の発現経過に影響を与えたものと推論され興味深いことであった。

さらに本例は、CJD 患者が外科手術を受ける事態が現実起こりうることを示すものであり、CJD の診療に当る施設においては、感染防御対策の面からだけでなく、手術を受け入れるために必要な整備と具体的な手順書を早急に整えるべきであろう。

(キーワード：クロイツフェルト・ヤコブ病、慢性硬膜下血腫、拡散強調 MR 画像、感染防止対策)

A CASE OF CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE MANIFESTED THE CLINICAL SYMPTOMS
JUST AFTER AN OPERATION OF A CHRONIC SUBDURAL HEMATOMA :
THE USEFULNESS OF DIFFUSION WEIGHTED MR IMAGING TO THE EARLY DIAGNOSIS

Tatsuhiko YUASA, Hideaki NEMOTO*, Akio KIMURA*,
Hiide YOSHINO*, Shigeo YAMADA* and Jin NISHIMIYA*

This is an unusual case of CJD manifested its symptoms just after an operation of a chronic subdural hematoma. Before the operation it would be impossible to suspect the existence of CJD, and even after the operation it was also difficult to diagnose the disease. However, a close clinical observation and the diffusion weighted MRI of the brain enabled the prompt diagnosis of CJD, and at that time EEG did not yet show any periodic synchronous discharges. The initial symptoms of the patient showed a marked laterality and the brain lesions appeared in MRI were diffusely scattered but dominantly on the left (hematoma) side of the brain. This case also suggests the importance of the preparation of guidelines for surgical treatments to the CJD patients or persons at risk based on a well designed and integrated infection control protocol.

(Key Words : CJD, chronic subdural hematoma, diffusion weighted MRI, infection control)

国立精神・神経センター国府台病院 National Center of Neurology and Psychiatry *神経内科 放射線診療部長

Address for reprints : Tatsuhiko Yuasa, Department of Neurology, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, 1-7-1 Kohnodai Ichikawa, Chiba 272-0827, JAPAN
e-mail : yuasaryu@bekkoame.ne.jp

Received September 10, 2001

Accepted October 19, 2001

Creutzfeldt-Jakob 病 (以下 CJD) は、プリオン病の一型である。一般的には孤発例が多く、診断は、定型臨床経過、脳波、そして画像診断からなされる。ここに報告するのは、CJD の発症時期とスキー外傷による慢性硬膜下血腫の症状発現時期が重なり早期診断が困難であった特異な例であるが、MRI 画像、とくに拡散強調 MR 画像が迅速な診断に有用であった。

また本例では、偶然に存在した C 型肝炎のために硬膜下血腫除去術には万全の感染防止対策がなされていたものの、診断未確定の時期に CJD の患者が外科手術を受ける可能性が実際に起こりうることを示すものであった。われわれはこれを機会に CJD 症例に観血手術を施行する事態を想定して、実際的な感染防止対策のプロトコルを整えなければならない。

症 例

M. T. 58歳, 男性 (NCNP 国府台神経内科 #22-8484-8)

主訴: 右片麻痺, 失語, 痴呆

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 北米, 東南アジアなどの渡航歴がある。今回以外の手術歴 (-), 輸血歴 (-), 感染経路不明の C 型肝炎の罹患。家人によれば, HIV については本人が自発的に調べ, 陰性であった。

現病歴: 平成13年2月12日北海道のスキー場 (ゲレンデは石のように固いアイスバーン) で飲酒の上スキーを行い, 2度にわたり転倒して頭部を打撲した。その時点ではとくに問題となる障害はなかった。

家人によると, 元来無口ではあったが, 平成13年4月に入りとくに元気のない様子が目立つようになった。妻が4日間家を留守にしたところ, 食事もとらずぼんやりしていた。4月16日には, 会社から帰ってくるとリュックサックを背負ったまま寝床に入り寝てしまった。翌日には子供の顔が分からない様子であったので, 近くの総合病院脳神経外科を受診させた。脳 CT にて左前頭側頭部を中心とする慢性硬膜下血腫が発見され (Fig. 1), 4月18日に同血腫除去術が行われた。

術後意識は清明となり, 受け答えも正常となり, 手足の麻痺もなく, 経過は順調ということで退院した。家人の印象でも元に戻ったように見えた。ところが平成13年5月末になると, 引き算など簡単な計算や, 電話の応対ができなくなり, 再び状態が悪化した。開眼しているがほとんど話さなくなり, 6月5日に先の脳神経外科に再入院し, 検査を受けた。脳 CT では少量の浸出液を残すのみで, 脳実質に異常は認められなかった。再度ドレナー

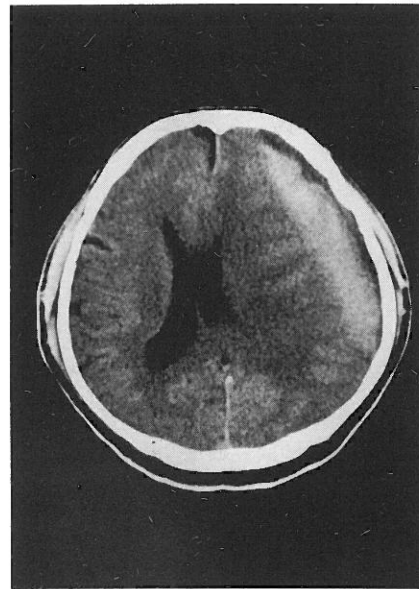


Fig. 1 The Brain CT shows a chronic subdural hematoma.

ジを受けたものの症状に著変なく, 6月14日に原因不明のまま退院した。6月15日ごろからは一人で食事ができず, 右手に震えが続いたあとに右腕が屈曲してきた。同脳外科では, 会社で叱責されたことによる反応性抑鬱が疑われ, 6月22日に当院精神科に紹介来院。しかし, 精神科では終始無言で, 右腕を屈曲していたため失語症が疑われ, 同日当科を紹介された。

当科外来初診時現症: 血圧, 脈拍, 一般身体的に異常はなく, 発熱なし。鎮静薬のため終始閉眼無言。口頭命令に応じない。表情は apathetic, 項部や四肢に固縮なし, 深部腱反射は正常範囲, しかし Babinski 反射は左右で陽性, 右上肢は屈曲する。右上肢に軽度のミオクローヌスを認める。脳波と脳 MRI を施行して一旦帰宅。6月25日に外来再診し入院となった。

入院後の経過: 入院当日は開眼し追視も可能で, 眼球運動に制限はなかった。しかし相変わらず無言, 左の上肢に明らかなミオクローヌスが見られた。症状はこの数日で急速に進行していると判断された。その後, 意識障害と痴呆は急速に進行し, 開眼無言, 追視も徐々に失われ, 呼びかけや物音, 光, 体表面への接触や外界の大きな音に対して誘発される驚愕反応とミオクローヌスの増強が認められるようになり, 失外套症候群の様相を呈した。

日中はほとんど開眼状態で, 夜間も睡眠はするが, 開眼していることが多い。

検査結果: 血液像, 血清生化学などルーチン検査に異

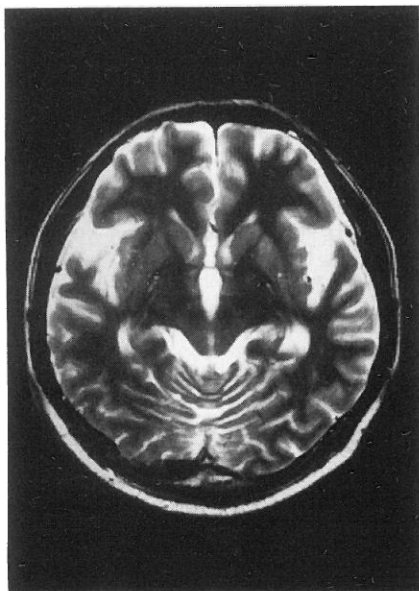


Fig. 2 The T2 weighted MRI of the brain looks almost normal except a slightly increased signal intensity on the left caudate head.

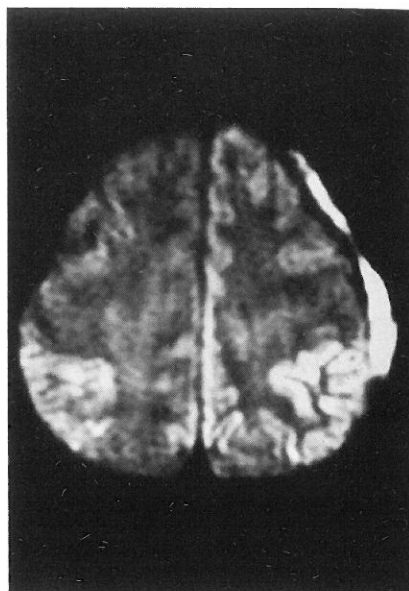


Fig. 4 A more rostral section of the DWI shows abnormal high signal intensities in the bilateral parietal cortexes with small amount of subdural effusion facing to the left frontal and parietal cortexes.

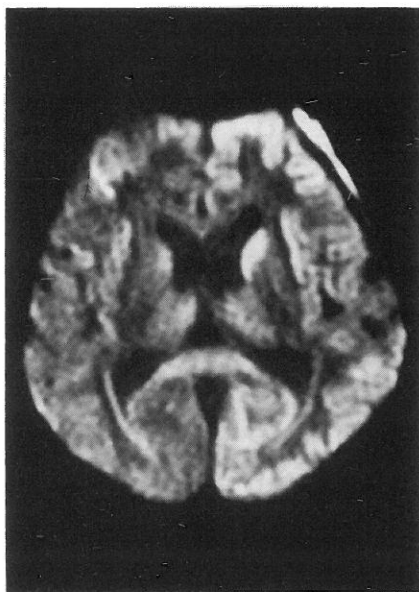


Fig. 3 at the level of the section of caudate head, the DWI of the brain shows significantly higher signal intensities in the bilateral frontal cortexes, left temporal and occipital cortexes, and bilateral caudate, those are dominantly distributed on the left of hematoma side.

常なし。外来で実施した最初の脳波では、左半球に優位な徐波化をみとめた。頭部 MRI では、6月22日に施行した T1 強調 MR 画像では、左前頭葉に接する硬膜下

に少量の effusion を認めるのみであった。一方、T2 強調 MR 画像 (Fig. 2) では、ほとんど異常を指摘できなかった。それに対して同時に撮像した拡散強調 (DW) MR 画像では、両側の前頭葉皮質、左側頭葉皮質、左後頭葉皮質、そして左右の尾状核頭部に異常信号が見られ (Fig. 3)。さらに上方の断面では、両側の頭頂葉皮質に異常信号を認めた (Fig. 4)。これらの大脳半球の異常信号は硬膜下血腫の存在していた左半球により広汎かつ強く出現していた。

6月29日第2回目の脳波記録では、非典型的な左優位の周期性同期性放電 (PSD) の出現を認めた。

考 察

本例は、慢性硬膜下血腫と CJD の発症時期が重なったまれな例である。CJD の発症時期の特定は困難であったが、妻の詳細の経過記録から、硬膜下血腫の除去術後、確かに症状が一旦改善したことがわかり、CJD の発症は術後と思われた。当科外来初診時に考えられた鑑別疾患は、脳ヘルニアによるダメージ、術中の循環障害や低酸素血症、脳炎、薬物中毒、プリオン病などであったが、そのなかで CJD を強く疑う契機となったのは、初診から数日間で急速に進行する臨床経過と脳の拡散強調 MRI の所見である。

CJDの診断は、一般に痴呆、脳波上のPSDの出現に加えて、ミオクローヌス、無言無動の意識障害、錐体路徴候、運動失調などが急速に進行する特徴的な臨床症状¹⁾による。本例は、ヨーロッパ委員会のCJD診断基準¹⁾のprobable caseに該当する。このヨーロッパ基準のCJD診断の特異性は95%とされ、また検出感度も98%と高い。一方、CJDの補助診断として髄液中の14-3-3β蛋白が測定される²⁾が、これによるCJDの検出率も優れておりその感度は99%と言われている³⁾。しかしこの検査はルーチン検査にはなっておらず、診断の迅速性においては、脳波やMRIの方がまさっている。本例では、14-3-3β蛋白は後日(±)の結果であった。

一方近年CJDの脳の皮質病変検出に、拡散強調MR画像が有用であるという報告が相次いでいる⁴⁾⁵⁾。本例でも、T1強調画像やT2強調画像では描出困難な大脳皮質病変が拡散強調画像では見事に検出された。

CJDではMRI上左右対称性の病変分布が一般的である⁵⁾。しかし、まれではあるが、著明な左右差をもって発症するCJDも存在し、片麻痺で発病した例とか⁶⁾、1側半球優位の経過をとったCJD症例⁷⁾が報告されている。この点本例は、右上肢の屈曲とミオクローヌスで発症し、拡散強調MR画像で、硬膜下血腫が存在していた左側半球の尾状核と、大脳皮質病変により広汎なCJD病変が存在していた。硬膜下血腫の存在がCJDの原因とはむろん考えられないが、著しい左右差をもった発症経過から、先行した硬膜下血腫がCJD病変の発現過程に影響を与えたことは確かである。文献的には頭部外傷が感染源としてrisk factor⁸⁾になりうるとの指摘はあるが、本例のような外力によって異常プリオンへの変異が促進された可能性を示す例の報告は見られない。

疫学的観点からは、CJDはわが国でも欧米でも年々増加しているという⁹⁾¹⁰⁾。CJDでは一般的に孤発例が多く、そのうち8%が家族歴を有す。CJDの種類にはsporadicと医原因性CJDと異型CJD(vCJD)がある。sporadic CJDの有病率は100万人に1人とされている。発症要因として、社会経済的な因子は無関係と考えられており、外傷、手術、動物からの感染経路が疑われている。本人も気づかないうちに、発症前の患者や無症状の保因者から感染を受けた可能性が推測されている¹¹⁾。医原因性CJDの感染ルートについては、これまでに感染角膜の移植、感染成長ホルモン、感染性の脳深部電極、感染硬膜が知られている¹²⁾。輸血や外科手術、眼圧測定器具からの感染については未だ確証はない。一方、vCJDは、感染性因子は虫垂や扁桃腺などのリンパ組織にも存

在するとされている。本例には輸血歴はなく、発症直前の脳外科手術が直接感染の機会になったとは考えられず、4カ月前のスキーでの転倒との関連は不明である。仕事の関係で海外渡航が多かったため、本例がvCJDに感染した可能性は否定できないものの、vCJDでは患者の平均発症年齢は30歳代と若年であることと、脳のMR画像にて視床枕を中心とした病変が特徴的¹³⁾とされていることから、vCJDの可能性は低いと判断した。本例は、感染ルートは不明のsporadic CJD、と考えた。

ところで本例はCJDに先行して慢性硬膜下血腫が存在し、CJDの発症直前に脳外科手術を受けるというまれな展開を示した。本例の問題は、術者が濃厚な感染リスクを有する脳と知らなかったことである。一步間違えば、医療スタッフおよび周辺環境に対して重大な事態になりかねない状況であった。しかし、偶然に合併していたC型肝炎のため、手術場のスタッフ全員がゴーグルを着装し、床にはシートが張られ、手術器具はメス、ハサミ、電気メスにいたるまですべてディスポーザルで対応されていたことは幸いであった。また、一般に行う血液の洗浄は行われず、髄液が周辺に飛び散る事態もなかった。使用したドリルヘッドはすべて、感染対策に則って処理された。プリオン病患者の手術に立ち会う可能性のある医療スタッフは、自らが感染媒体になったり、感染を受けないようにすること、また、周辺環境汚染の防止、2次の感染の予防に対し万全の対策をとることが必要である。

とはいえ、本例の経過は希有のことであり、今後同様の事態があったとしても感染防止策を建てることはまず不可能なことである。むしろ、今回の教訓は、CJD患者が急に観血手術を必要とする事態に陥ることが皆無でないことが示唆された点にある。つまりわれわれはこのことを想定して、対応できるように予め準備する必要がある。そのためには、CJD患者に対して実施可能な手術や処置の種類をリストアップするとともに、それらの手術処置が安全に実施できるように関連設備の整備を計らねばならない。これには比較的専用に使える手術スペースの確保、手術器具の整備が必要で、場合によっては内視鏡のような高額医療機器についても専有機の準備が必要になるかもしれない。以上のハード面の整備に加え、これを運用するソフト面の整備も必要である。これには、院内感染防止対策委員会を設置して倫理問題や法的な運用規定を整備するとともにスタッフの教育と養成が含まれる。

CJDの感染予防に関しては、簡便には厚生省保健医療局疾病対策課監修によるCJDマニュアル¹⁴⁾が刊行さ

れており、また詳細な資料としては WHO の感染防止基準¹⁵⁾¹⁶⁾が発表されている。今後は医療現場で働く医療スタッフのために日常の具体的な業務内容に則した CJD 看護マニュアルのような実際的な手順書の作成が望まれる。

[本論文は、厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「神経疾患の診断、治療、予防に関する臨床研究」(H12-1)の援助を受けた]

文 献

- 1) Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL et al : Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease : effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 54 : 1095-1099, 2000
- 2) Collins S, Boyd A, Fletcher A et al : Recent advances in the pre-mortem diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurosci* 7 : 195-202, 2000
- 3) Saiz A, Graus F, Dalmau J et al : Detection of 14-3-3 brain protein in the cerebrospinal fluid of patients with paraneoplastic neurological disorders. *Ann Neurol* 46 : 774-777, 1999
- 4) Romi F, Smivoll AI, Tysnes OB et al : Diffusion-weighted magnetic resonance tomography-a new instrument in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Tidsskr Nor Laegeforen* 120 : 675-677, 2000
- 5) Puvanewary M, Floate D, Harper C : Creutzfeldt-Jakob disease : magnetic resonance imaging findings. *Australas Radiol* 43 : 91-94, 1999
- 6) Nakamura Y, Oki I, Tanihara S et al : Chronological trend of the incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Nippon Eiseigaku Zasshi* 54 : 534-538, 1999
- 7) 小尾智一, 高津成美, 北本哲之ほか : 左上肢単麻痺で発症した Creutzfeldt-Jakob disease の 1 例. *臨神経* 36 : 1245-1248, 1996
- 8) Davanipour Z, Sobel E, Asher D et al : Creutzfeldt-Jakob disease ; possible medical risk factors. *Neurology* 35 : 1483-1486, 1985
- 9) 川上敦子, 坂東充秋, 名倉博史ほか : 左半球優位に発症し, プリオン蛋白遺伝子 codon 180 番の変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病と考える 1 例. (会) 第147回日本神経学会関東地方会, 1998年11月, 東京
- 10) d'Aignaux JH, Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N et al : Trends in mortality from sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in France 1992-7. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68 : 787-789, 2000
- 11) Brown P, Cathala F, Raubertas RF et al : The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease : conclusion of a 15-year investigation in France and review of the world literature. *Neurology* 37 : 895-904, 1987
- 12) Alter M, How is Creutzfeldt-Jakob disease acquired? *Neuroepidemiology* 19 : 55-61, 2000
- 13) Zeidler M, Sellar RJ, Collic DA et al : The pulvinar sign on magnetic resonance imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 355 : 1412-1418, 2000
- 14) クロイツフェルド・ヤコブ病診療マニュアル (ISBN 4-8800-052-3 C3047) : 厚生省保健局疾病対策課監修, 新企画出版社, 東京, 平成9年
- 15) WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. (<http://www.who.int/emc>)
- 16) 戸田宏幸, 岸田日帯, 金子清俊 : プリオン病の感染対策. *医療* 55 : 592-596, 2001
(平成13年9月10日受付)
(平成13年10月19日受理)