

크로이츠펠트-야콥병

— 2예의 병리학적, 전자현미경 및 면역조직화학적 연구 —

삼성의료원 진단병리과, 신경과* 및 한림대학교 생명과학 연구소**

김덕환 · 서연림 · 나덕렬* · 주원규** · 김용선**

Creutzfeldt-Jakob Disease

— Histopathologic, Electron Microscopic and Immunohistochemical Studies of 2 Cases —

**Duck Hwan Kim, M.D., Yeon-Lim Suh, M.D., Duck Ryul Na, M.D.*
Won Kyu Joo, M.D.** and Yong Sun Kim M.D., Ph.D.****

Departments of Diagnostic Pathology & Neurology*, Samsung Medical Center
and Institute of Environment and Life Science, Hallym University**

Creutzfeldt-Jakob disease(CJD) is characterized clinically by rapidly progressive dementia with pyramidal, extrapyramidal, and cerebellar symptoms and signs, and histologically by spongiform change, neuronal loss and reactive gliosis. We have experienced 2 cases of CJD. Case 1 was a 36-year-old male who had suffered from myoclonus and cerebellar symptoms including sluggish speech, gait and balance disturbance. Case 2 was a 70-year-old female who had showed cognitive dysfunction, ataxic gait and disturbance of extraocular movement. Both patients, underwent brain biopsy. Case 1 revealed marked cortical atrophy, 2mm in thickness, with neuronal loss and astrocytic proliferation extending into white matter. The spongiform change, made up of many small, usually rounded or oval, vacuoles was noted mainly in the neuropil. Case 2 revealed remarkable spongiform change throughout the cortex and cytoplasmic vacuoles compressing the nuclei of neuronal cells were numerous. Neuronal loss and gliosis were also found without considerable change in the white matter. On double immunostaining against GFAP and PrP(Prion Protein), there was a weak positive reaction for PrP in the perinuclear cytoplasm in case 1, and a strongly positive reaction in case 2. The electron microscopic examination showed numerous membrane-bound vacuoles in neuropil and perikarya of neurons. The majority of the vacuoles were multiseptated by thin membranous structures. They demonstrated curled, or disrupted membrane, that had foldings and protrusions into the vacuolar clear spaces. There were neither identifiable virus-like particles nor amyloid deposition. (**Korean J Pathol 1996; 30: 830~838**)

Key Words: Creutzfeldt-Jakob disease, Histopathology, Immunostaining, Electron Microscopy

접 수 : 1995년 11월 7일, 게재승인 : 1996년 2월 5일
주 소 : 서울시 강남구 일원동 50번지, 우편번호 135-230
삼성의료원 진단병리과, 김덕환

서 론

크로이츠펠트-야콥병(이하 CJD)은 드문 아급성 해면양 뇌병증으로서 임상적으로 급속히 진행되는 치매, 간대성 근경련, 운동실조 등을 보일 수 있다^{1,2}. 발생빈도는 대략 인구 백만명당 1명정도이며³ 지리적으로 편중됨이 없이 전세계적으로 발견되었으나 국내에는 조직학적, 전자현미경으로 확인된 증례는 1예뿐이다⁴. 지금까지 알려진 바로는 전염성, 산발성, 유전적인 세가지 형태가 알려져있고 전염성으로 보고된 예들은 모두 의원성의 형태이다⁵. 대부분의 크로이츠펠트-야콥병은 산발성이고 가족성인 것은 10~15% 정도이며 상염색체 우성유전으로 발병된다^{6,7}.

CJD는 쿠루(Kuru), Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease(이하 GSS)와 양에서 발견된 스크래피(Scrapie)와 같이 전파성을 갖는 신경변성증(transmissible encephalopathy)을 보이며 병리학적으로도 해면양 변화, 신경원 소실, 신경교증과 아밀로이드판 형성 등의 변화를 공통적으로 보여 이 질병들은 해면양 뇌병증으로 불려지고 있다^{8,9}. 크로이츠펠트-야콥병의 전자현미경적 소견은 광학 현미경 상의 해면양 구조에서 보듯이 신경원의 핵주위질이나 시냅스 수상돌기에 막구조를 갖는 확장된 구조가 특징적이다^{3,10}. 이 질환의 전염적인 병인에 대해서는 확실하지 않지만 사람의 프리온(Prion) 단백질의 입체형태의 변화를 갖는 비정상적인 동종형이 전염성 병인과 중추신경계의 기능장애와 관계있는 것으로 생각되고 있고^{5,8} western blotting, 면역조직화학 검사 또는 DNA 염기서열 검사로 프리온 단백질 발현과 돌연변이 프리온 유전자 검사가 행해지고 있다^{2,5,8,11}.

최근 저자들은 국내에서 발표된 예가 희귀한 크로이츠펠트-야콥병 2예에 대한 임상적 특징, 광학현미경 및 전자현미경적 소견, 특히 국내에서 처음으로 프리온 단백질에 대한 면역조직화학적 검사를 시행하여 의미있는 결과를 보였기에 문헌고찰과 함께 이를 보고하고자 한다.

증 례 보고

증 례 1.

환자는 36세 남자 환자로 이전에는 건강하였으나 1993년 7월부터 어눌한 말투를 보이면서 말 수가 적어지고 집중력이 점점 저하되었으며 1993년 12월부터는 앉고 일어서기가 힘들고 실조성 보행과 평

형장으로 타병원에서 입원하였으나 증세 호전이 없어 1995년 3월 뇌조직 검사를 위해 신경과로 입원하였다. 가족력, 과거력이나 사회력에 특이사항 없었으며 신경학적 검사에서 손가락-코 시험, 신속 교대 운동, 종슬경 시험 등에 이상을 보여 소뇌장애가 의심되었고 안구운동조정이상과 간대성 근경련을 보였으나 병적 반사는 없었다. 신경심리학적 검사에서 의식은 명료하였고 주위 집중력은 정상범위였으며 계산력은 이상이 없었다. 언어성 기억과 비언어성 기억검사에서 각각 54점과 59점(정상인 평균: 100점)으로 매우 저하되어 있었고 언어성, 비언어성을 모두 고려한 전반적인 기억 검사에는 50점도 되지 않았다. 혈액화학 검사는 특이 소견이 없었으며 뇌 자기공명영상의 T2 가중영상에서 양측 창백핵에 고신호강도로 미약한 소뇌 위축이 의심되었다. 뇌파 검사상 전형적인 주기성 예과는 발견할 수 없었지만 저중전압의 불규칙한 델타파와 델타파 활동성이 모든 분극에서 관찰되었다. 증세 발현후 17개월째 뇌 생검이 두정엽과 후두엽에서 시행되었다.

증 례 2.

환자는 70세 여자환자로 오른손잡이이며 내원전 한달부터 치매 현상, 인지력 장애, 실조성 보행을 주소로 삼성의료원에 내원하였다. 내원시 시계나 볼펜같은 물건의 이름을 잘 대지 못하였고 보속증(perseveration), 외안구운동 장애와 안구진탕을 전방향에서 관찰할 수 있었다. 발목 간대성 경련과 운동조정 곤란(dysmetria), 오른팔의 경직, 기억력 감소, 분별력 이상, 자세 불안정, 전실어증, 서동 등이 관찰되어 빠르게 진행되는 치매와 운동장애가 주였으며, 오른쪽의 내회전 장애(pronator drift)와 움켜잡기 반사(grasp response)가 오른쪽에 뚜렷하여 왼쪽 반구에 병변이 치우친 것으로 생각되었다. 내원후에도 치매가 빠르게 진행하면서 30분이상 지속되는 간대성 근경련을 하루에도 여러번 보였다. 혈액 화학 검사에서 특이 소견은 없었으며 뇌 자기공명영상의 proton과 T2 가중영상에서 왼쪽 측두 두정골 부위에 대뇌이랑의 증가된 신호강도가 보였고 PET에서도 동일부위와 왼쪽 전두엽까지 대사의 저하를 관찰할 수 있어서 대뇌위축이 의심되었다. 뇌파 검사상 전반적이고 지속적인 서파를 보여 심한 대뇌 병변이 의심되었고 내원 3주후에 시행하였을 때에는 1 Hz의 규칙적인 주기성 예과 복합체(periodic sharp wave complex)를 보였다. 뇌 생검은 왼쪽 측두 두정골 부위에서 시행되었다.

1) 조직병리학적 소견: 증례 1의 뇌생검 조직의

광학 현미경상 뇌피질은 2 mm의 두께로 심한 위축을 보였으며 신경원 소실과 반응성 신경교증 및 정상세포 증식이 현저 하였다(Fig. 1). 주로 신경망에 미세한 공포를 갖는 해면양 변화를 보였다. 남아있는 대부분의 신경원은 변성을 보였고 소수의 신경원의 핵주위질내에서 난원형의 공포에 의하여 핵이 압박되어 있는 것이 관찰되었다. 이러한 해면양 변화는 주로 뇌피질 제 3, 4층에 현저하였으며 피질하 뇌백질까지 확장되고 있었다. 신경원이나 정상세포의 세포질에 증가된 양의 지방갈색소의 침착이 있었다. 그러나 Congo red, Luxol fast blue, PTAH 등의 염색에서 아밀로이드반, 세포질내 용입체, 노인성판, 신경원섬유 타래나 탈수초는 볼 수 없었고 어느 부위에서도 염색세포의 침윤은 관찰되지 않았으며 대식세포의 표지자인 CD68에 반응을 하는 소교세포의 증식은 현저하지 않았다. 증례 2 환자는 첫째 환자에 비해 해면양 변화가 더욱 심하고 분자층을 제외한 모든 뇌피질내 신경원과 신경망에 광범위하게 침범되었고 다양한 크기의 공포를 관찰할 수 있었다(Fig. 2). 또한 신경원의 방향상실과 공포에 의한 세포질이나 핵의 함몰 또는 각진 핵이 관찰 되었다(Fig. 3). 정상세포의 증식과 해면양 변화는 뇌피질에 국한되었으며 피질하 뇌백질은 정상이었다.

2) 면역조직화학적 소견: 두 예 모두 포르말린으로 고정된 파라핀 포매조직을 이용하여 프리온과 GFAP의 이중면역조직화학적 검사²를 시행하였는데 방법을 요약하면 조직을 탈파라핀하여 30분간 매탄

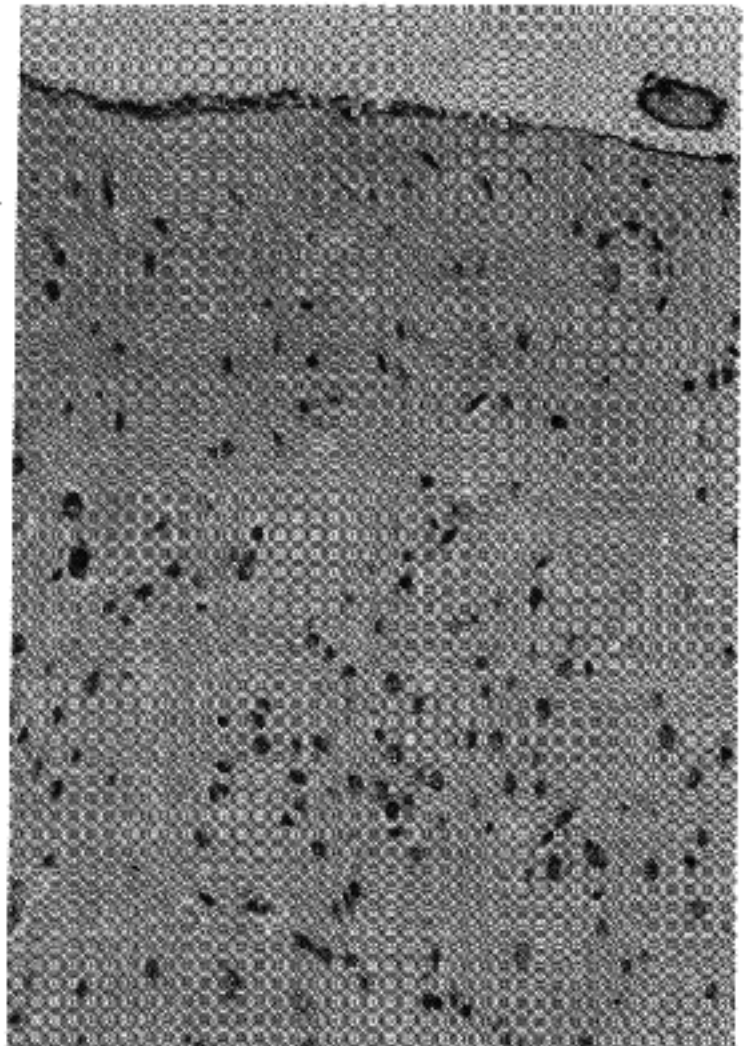


Fig. 1. Case 1 shows marked atrophy of the cortex.

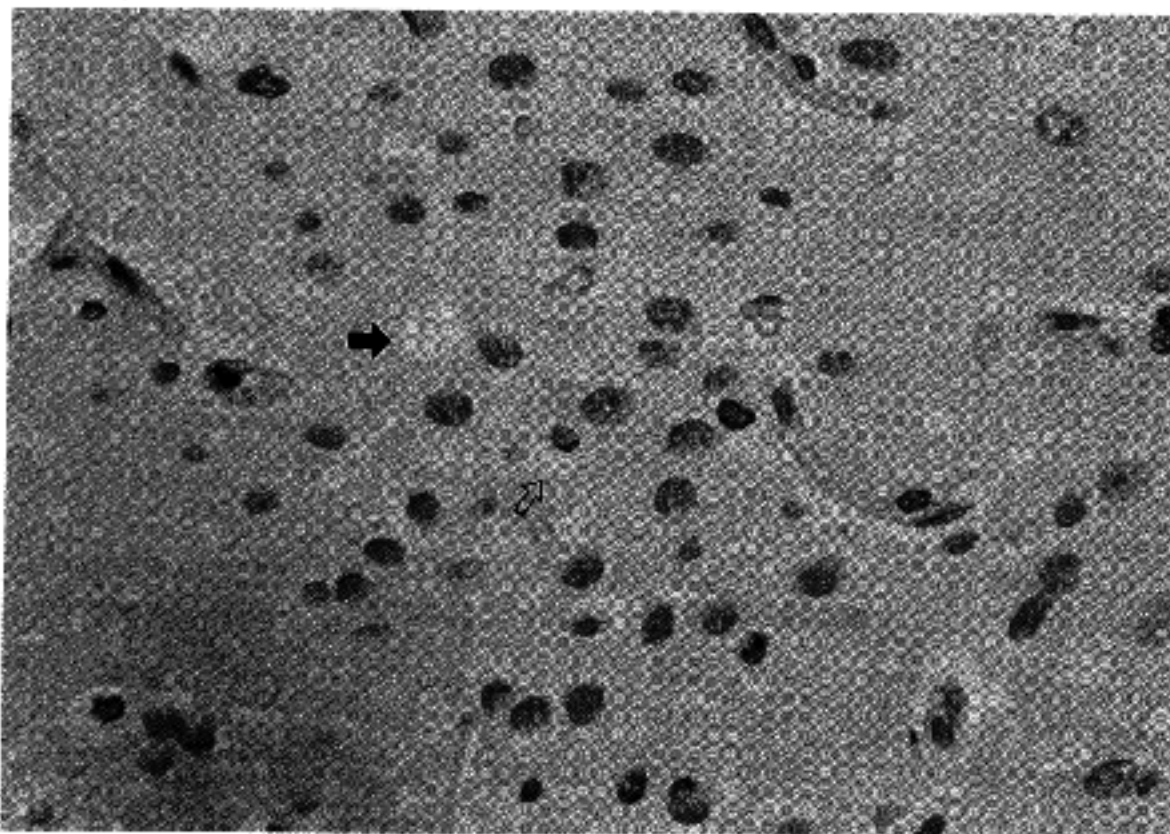


Fig. 2. Case 1 reveals neuronal loss and astrogliosis with vacuolar change in neuropil(arrow) and perikaryon(open arrow).

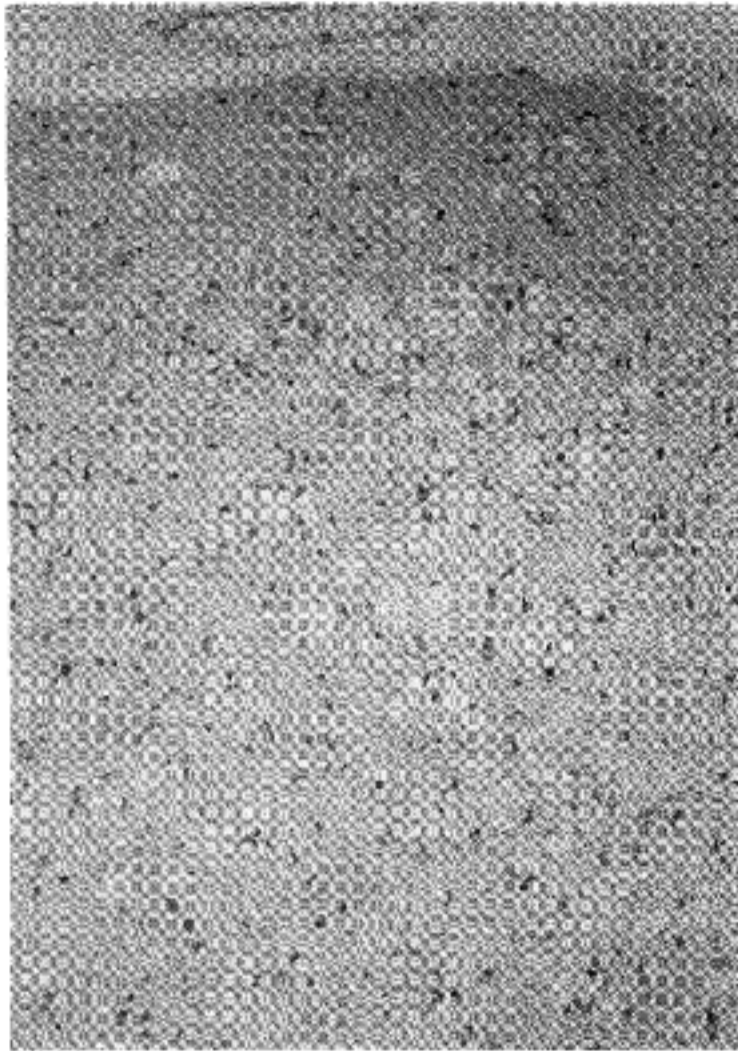


Fig. 3. Case 2 shows extensive spongiform change throughout the cortex.

올에서 3% 과산화수소로 조직내의 과산화효소의 작용을 억제한후, 0.1% 단백질효소 K를 10 μ g/ml 넣고 15분간 실온에 방치한 다음 GFAP (Zymed, USA) 항체를 먼저 도포하고 발색은 DAB (diamino-benzidine tetrahydrochloride)로 하였다. 완충액과 증류수로 수차례 수세한 후에 다크론성 항프리콘 항혈청(Dr. Kasczak 제공, 뉴욕주립연구소)을 도포하여 실온에서 1시간 반응시켰다. 발색은 Silver enhancement mixture (Amersham)으로 하고 헤마톡실린으로 대조염색하여 관찰하였다. 이중 면역 염색에서 성상세포돌기에 간색의 염색은 GFAP로, 핵주위 세포질에 전색 염색된 것을 프리온 단백질로 전독하였다. 증례 1 환자에서는 성상세포의 증식이 있었으나 프리온 염색은 비교적 미약하였다(Fig. 4A). 그러나 증례 2 환자는 현저한 성상세포의 증식과 함께 성상세포의 핵주위 세포질에 강한 프리온 염색을 보였다(Fig. 4B).

3) 전자현미경적 소견: 두 예의 전자현미경 소견은 유사하였고 광학 현미경 검사에서와 같이 신경원의 소신과 성상세포의 증식을 확인할 수 있었으며 섬유성 성상세포가 주를 이루었다. 신경망과 신경원의 핵주위질이나 신경망에 무수히 많은 막구조를 갖는 1-15 μ m의 둥근거나 난원형의 확장된 공포를 볼 수 있었으며 많은 수의 공포는 얇은 막구조에 의해 다중격으로 나뉘었다(Fig. 5, 6). 공포내의 막구조의 변화가 특징적이었는데 단위막이 분할되어 두개의 막처럼 보이기도 하였고 부분적으로 끊어지거나 파괴되는 양상이었고 막의 주름이나 공

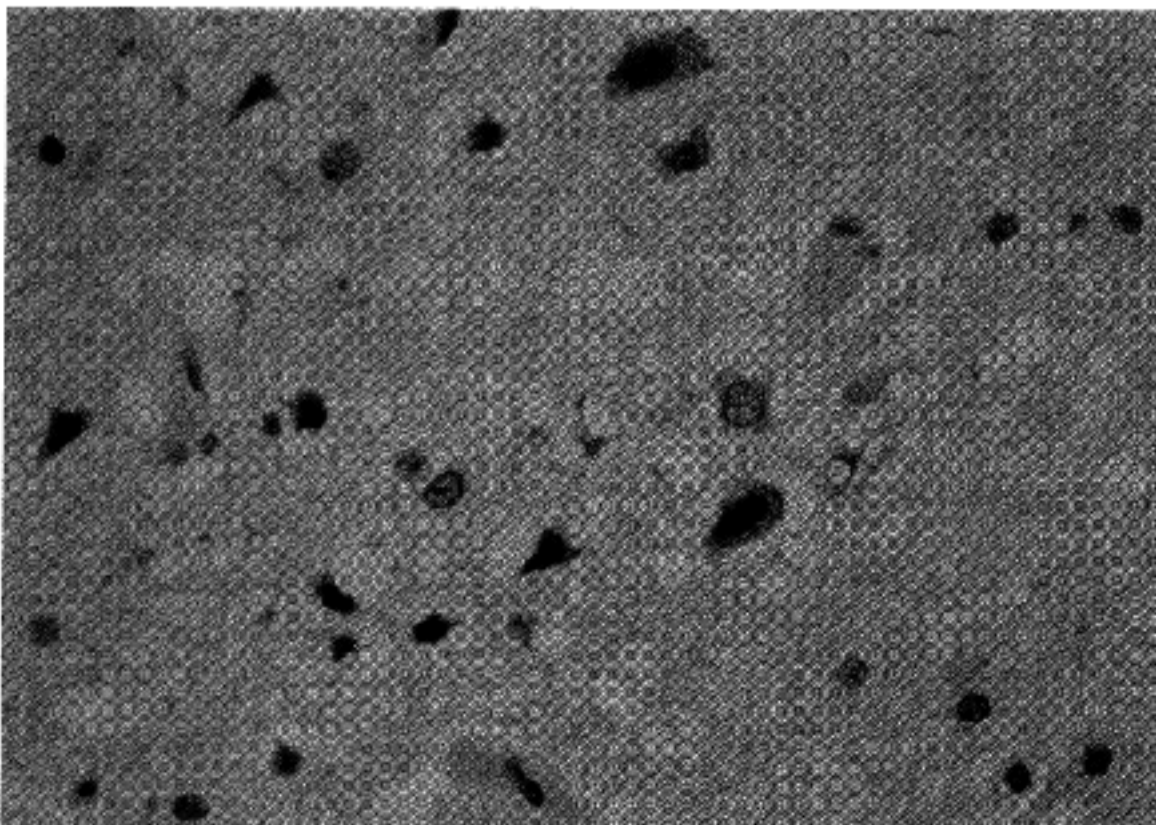


Fig. 4. Case 2 reveals vacuoles in neuronal perikaryon, resulting in indentation of the nuclei.

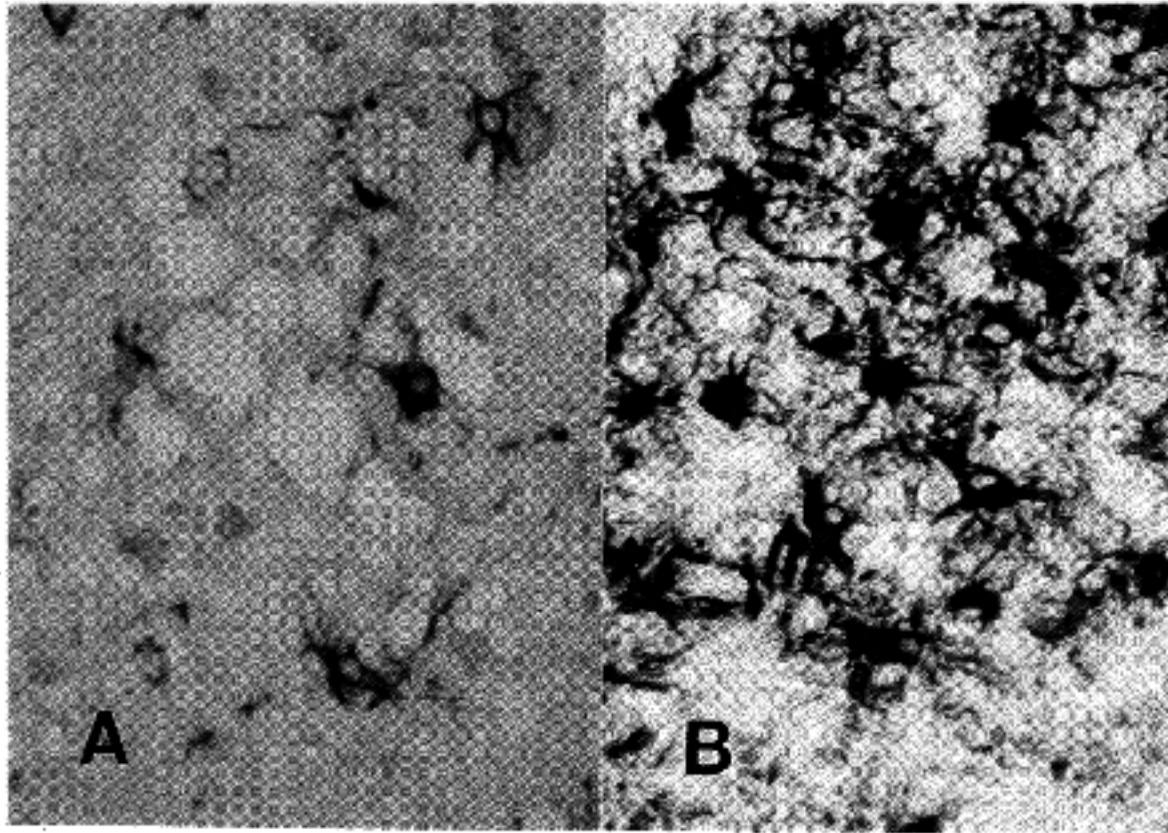


Fig. 5. Double immunostaining of GFAP and PrP. (A) weak cytoplasmic staining(case 1) and (B) strong cytoplasmic staining(case 2) of PrP within astrocytes(ABC. GFAP is brown and PrP is dark).



Fig. 6. Ultrastructural findings of case 1. A membrane-bound vacuole in neurophil is multi-septated with curled membrane and secondary vacuoles($\times 17,000$).

포내로 발아하는 듯한 돌출 등을 관찰할 수 있었다. 종창성의 무징형막의 형성 또는 막의 비대를 보였고 막의 비대를 보인 곳에 10 nm의 전자밀도가 높은 입자가 보이기도 하였고 이 입자들은 응집되기도 하였다. 신경망의 공포 변화는 흔히 신경원이나 성상세포 주변부에 많이 관찰되었다. 때로는 공포가

세포막이나 핵막에 인접된 부위에서 세포막이나 핵막의 일부가 공포내로 돌출되는 소견도 볼 수 있었다. 신경망의 공포는 수초형성이 있는 유수 공포와 수초형성이 없는 무수 공포 모두 관찰되었으며 공포내에 작은 이차공포의 형성이 관찰되었고 이차공포의 형성과 곱슬거리는 한계막은 부수공포에서 더

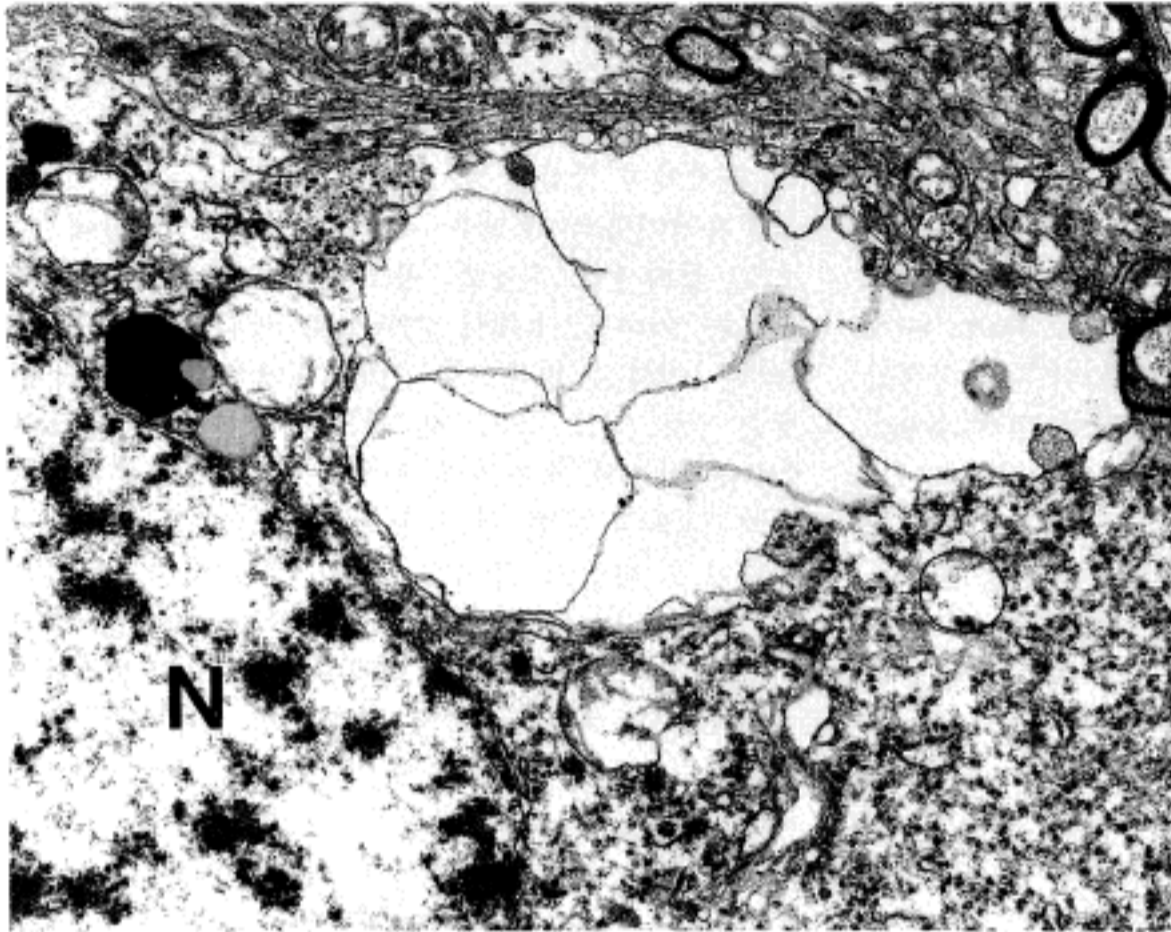


Fig. 7. Ultrastructurally the spongiform change is composed of a multiseptated vacuoles in the perikaryon of neuron(N:nucleus) ($\times 9,000$).

욱 많이 관찰되었다. 이차신경원과 성상세포의 핵주위질에 많은 수의 지방갈색소와 유사한 오스미움친화체가 관찰되었고 이 소기관은 하나의 막에 의해 둘러싸여 있으면서 전자밀도가 높은 부분과 전자밀도가 낮은 두 성분을 가지고 있었고 전자밀도가 낮은 부위의 내부에는 여러개의 원형의 담엽부위를 볼 수 있었다. 종대성 축삭과 수상돌기와 유수축삭의 변성이 국소적으로 발견되었다.

고 찰

CJD는 초로성 치매와 간대성 근경련이 특징이며 아급성 또는 만성적인 임상경과를 보인다. 대부분 40대~60대에 호발하고 처음에는 막연한 불안, 피로, 집중력 장애, 언어 장애나 보행장애 등을 호소하다가 수주내로 전형적인 추체 및 추체외로 증상, 소뇌성 실조증, 하지운동 신경원 증상 및 간대성 근경련 등을 보이고 치매가 더욱 명확해지고 심해지면서 발병후 3~12개월내에 사망한다¹².

CJD는 비통상 병원체(unconventional pathogen)에 의한 전파성 변성 질환으로 쿠루, GSS 병과 양에서 발견되는 스크래피와 임상 및 병리학적 소견이 유사하여 이 질환들과 함께 전파성 뇌병증, 해면양 뇌병증, 슬로우바이러스병 등으로 불려져 왔다¹³⁻¹⁵. Gibbs등¹⁶은 CJD 환자의 뇌의 추출물을 침팬지에 접

종하여 전파성이 있음을 보고하였고 이후에 사람에게서 발견된 의원성 CJD(iatrogenic CJD)는 각막이식 후, 뇌내 전극사용, 경막 이식, 뇌하수체 추출 성장호르몬 접종으로 전파된 예의 보고가 있다¹⁷⁻²¹. 이 질환의 전염을 일으키는 병인으로 비통상 슬로우바이러스^{14,15}, viroids²²등으로 생각하기도 하였으나 최근에는 신경원의 세포표면에 있는 정상성분으로부터 유도된 프리온 단백을 발견하였고, 프리온이 가지는 단백질 성분과 전염성으로 인하여 비리온 또는 바이러스와 구분하기 위하여 1982년 Prusiner가 프리온(prion)이라 명명하였으며²³, 사람에서는 20번째 염색체에 프리온 유전자가 위치하는 것이 밝혀졌다²⁴. 사람에서는 CJD뿐만 아니라 쿠루, GSS 병, 치사성 가족성 불면증이 비정상적인 프리온 단백질과 관련이 있어서 프리온 병으로 불려지기도 한다⁵.

정상적인 세포내 프리온 단백질(PrP^c)은 세포막의 당단백질로서 알파 나선(α -helices)의 형태를 취하나 전사후 변형으로, PrP^c의 입체구조의 변화, 즉 베타판(β -sheet)으로의 변환이 비정상적인 전염성을 가진 동종 단백을 만들어 낸다²⁵. CJD에서도 특수한 형태의 단백질(PrP^{CJD})의 축적이 보고되어 있다²⁶. 의원성 CJD는 프리온의 사교성 접종으로 생각되며 가족성 CJD는 프리온 유전자의 돌연변이에 의한 것으로 보고되고 있다²⁷. 그러나 CJD의 주된 형태인 산발성 CJD에서 비정상적인 프리온의 생성기전은 확립되고

있지 않으나 정상 프리온이 비정상적 프리온으로의 자발성 변환, 프리온 유전자의 체세포 돌연변이와 수평 전파 등의 가설이 있다^{15,28}. 본 두 증례는 가족력이 없었고 전염성과 관련된 기왕력이 없어서 모두 산발성 크로이츠펠트-야콥병으로 생각된다.

임상적으로 진단에 중요한 검사는 뇌전도 검사로 1-2 Hz의 주기성 예파 복합체(periodic sharp wave complexes)가 환자의 88%에서 발견된다²⁹. 특징적인 조직학적 소견은 대뇌 회백질에 해면양 변화(spongiform change), 신경원 소실, 성상교종 및 아밀로이드 판형성 등이다³⁰. 그 중에 가장 특징적인 소견은 해면양 변화로서 회백질의 신경망에 미세한 공포를 볼 수 있다. 이 공포는 1~20 μm 이며 50 μm 의 비교적 큰 소낭을 형성하기도 한다³¹. 그러나 대뇌 피질이나 회백질의 신경교 섬유사이에 있는 소낭성 공동형성으로 인한 해면상태(status spongiosus)는 알츠하이머병이나 다른 기질성 상태에서도 발견될 수 있는 비특이적 소견으로 해면양 변화와 혼동해서는 안된다⁹. 신경원 소실은 임상경과가 장기화될수록 더욱 심해지므로 간대성 경련 발생후 5개월이 지난 환자에서는 90%가량의 신경원이 소실되어 신경원내 공포도 거의 찾아볼 수 없게 된다. 신경원 소실은 대뇌피질의 제3층이나 심층에 더욱 현저하고 남아 있는 대뇌피질의 신경원은 구조적이상, 특히 수지상의 형태를 보일 수도 있다³¹. 신경원의 소실과 함께 성상세포의 증식과 비후가 동반된다.

본 증례 들에서도 피질의 위축과 해면양 변화가 특징적이었으며 신경원 소실, 성상세포의 증식과 신경원이나 성상세포의 핵주위질에 공포변화로 인해 세포구조의 외극을 보였다. 본 증례의 첫째 환자에서 심한 신경원 소실과 신경원내의 세포질 공포는 극소수의 신경원에서 관찰되었는데 이는 환자의 발병후 18개월만에 뇌 생검조직 검사가 시행되어 본 질환의 전형적인 해면양 변화를 관찰할 수 없었던 것으로 생각된다. 또한 대뇌 피질의 해면양 변화가 피질하 회백질에 까지 침범하였는데 Macchi등³² 역시 유사한 증례를 기술하였고 이는 다른 질병이 아니라 CJD의 일련의 과정으로 불명확한 수초 소실과 반응성 교종 등이 동반되고 피질하 백질에 많다고 하였다. Hayward²는 프리온 단백질의 면역조직화학적 검사로 피질하의 백질침범이 CJD의 후기에 병인(agent)의 파종에 의한 것으로 보고하였다.

아밀로이드 판 형성은 CJD의 5~10%에서 발견되며 사람과 동물의 실험에서 정제된 CJD 프리온은 초미세구조나 조직화학 검사상 아밀로이드의 특성을 갖고 있다³³. 소교세포반응은 CJD에서 현저하지

않은 것으로 되어 있으나⁹ 최근에 해면양변화의 주변부에 발견된다는 보고도 있다³³. 본 두 증례에서는 아밀로이드판을 관찰할 수 없었고 소교세포의 증식이 현저하지 않았다.

전자현미경적 소견은 핵주위질이나 신경망에 막으로 둘러싸인 확장된 공포구조가 특징적이고 이 공포는 아마도 소포체 기원으로 생각된다^{8,34}. Chou 등¹⁰은 신경교 반흔으로 인한 해면상태에서 볼 수 있는 막이 없고 공포내에 막의 분절이 없는 공포와 CJD의 막으로 둘러싸인 공포와는 다르며 후자에는 막의 비후나 분열 등이 보이고 공포내의 다중격이 보인다고 하였고 주사형 전자 현미경으로 보았을 때 막층의 미란이나 케양과 부분적인 비후를 관찰하였다. 본 증례들 역시 신경망의 공포나 신경원과 성상세포의 핵주위질에의 공포들이 특징적으로 관찰되었고 공포들은 막으로 둘러싸여 있었다. 막의 비후와 분열도 자주 관찰되는 소견이었다. 이러한 점은 프리온 단백질이 막의 타액당단백질이라는 점으로 미루어 볼 때 CJD에서 이러한 막의 변화가 일차적인 표적으로 생각된다²³. 본 증례들에서 핵주위질에 많은 수의 지방갈색소와 유사한 오스미움 친화체와 그 내부에는 여러개의 원형의 담엽부위가 관찰되었는데 이러한 오스미움 친화체는 정상적인 신경원의 지방갈색소와는 다른 점이라고 Gonatas³⁵는 주장하였다.

프리온의 검출을 위해 western blotting, 면역조직화학 검사 또는 DNA 염기서열 검사로 프리온 단백질 발현과 돌연변이 프리온 유전자 검사가 행해지고 있다^{2,5,8,11}. PrP^{CJD}는 PrP^C에 비해서 단백질 분해효소에 저항성을 갖고 있으므로 면역화학검사에 단백질 효소로 전처리하면 비정상 프리온을 검출할 수 있다². 본 두에 모두 프리온의 면역조직화학 검사에서 핵 주위 질에서 silver에 염색되는 프리온 단백질 검출되었으나 증례 1에서는 그 정도가 미약하였고 해면양 변화가 심했던 증례 2에서 강한 염색을 보여 해면양 변화가 CJD에서 가장 중요한 조직학적 소견으로 생각되었다. CJD는 임상적으로 치매를 보일수 있고 조직학적으로도 해면양 변화와 유사한 공포형성을 보일 수 있는 알츠하이머병, 미만성 루이소체병, 픽병, 전두엽 치매(dementia of the frontal lobe type), 대사성 뇌병증 등과 감별진단이 요구된다. 그러나 전자현미경에서 신경망이나 신경원의 특징적인 막구조의 변화를 보이는 공포를 확인하거나 면역조직화학적 염색에서 프리온 단백질의 검출로서 이런 질환들과 감별할 수 있어 CJD의 확진에 이런 검사들이 중요한 역할을 할 것으로 생각된다. 가족

성 CJD는 PrP 유전자의 돌연변이의 확인이 진단 및 다른 해면양 변화를 보이는 질환들과의 감별진단에 유용하지만 본 증례들과 같은 산발성 CJD 및 전염성 CJD의 경우에는 도움이 안된다.

본 CJD 2예의 논문제출후에 저자들은 3번째의 CJD를 경험하였다. 환자는 66세 남자로 1년간의 치매를 주소로 내원하여 대뇌 생검을 시행하였고 광학현미경적으로 전형적인 대뇌위축과 해면양 변화를 보였으며 전자 현미경 검사상 다중격의 공포가 관찰되었다.

참 고 문 헌

- Brown P, Cathala F, Raubertas RF. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: Clinical analysis of a consecutive series of 230 neuropathologically verified cases. *Ann Neurol* 1986; 20: 597-602.
- Hayward PA, Bell JE, Ironside JW. Prion protein immunohistochemistry: reliable protocols for the investigation of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathol Applied Neurobiol* 1994; 20: 375-83.
- Masters CL, Richardson EP Jr. Subacute spongiform encephalopathy Creutzfeldt-Jakob disease: the nature and progression of spongiform change. *Brain* 1978; 101: 333-44.
- Cha JK, Kim MH, Oh SJ, Hong EK. A case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Kor Med Sci* 1991; 6: 273-8.
- Prusiner SB, Hsiao KK. Human prion disease. *Ann Neurol* 1994; 35: 385-95.
- Masters CL, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Creutzfeldt-Jakob disease virus isolation from the Gerstmann-Staussler Syndrome. *Brain* 1981; 104: 559-88.
- Rosenthal NP, Keesey J, Crandall B, Brown WJ. Familial neurological disease associated with spongiform encephalopathy. *Arch Neurol* 1976; 33: 252-59.
- Bell JE, Ironside JW. Neuropathology of spongiform encephalopathies in humans. *Br Med Bull* 1993; 49: 738-77.
- Tomlinson BE. Creutzfeldt-Jakob disease. In *Greenfield's Neuropathology*. 5th ed. Eds Adams, Duchon LW. London: Edward Arnold, 1992; 1366-75.
- Chou SM, Payne WN, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Transmission and scanning electron microscopy of spongiform change in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 1980; 103: 885-904.
- Medori R, Tritschler HJ, LeBlang A, Gambetti P. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-9.
- Goldman S, Liard A, Durand JF, et al. Positron emission tomography and histopathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 1828-30.
- Lampert PW, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr. Subacute spongiform virus encephalopathies. Scrapie, Kuru and Creutzfeldt-Jakob disease: A review. *Am J Pathol* 1972; 68: 626-52.
- Sigurdsson B. A chronic encephalopathy of sheep with general remarks on infections which develop slowly and some of their special characteristics. *Br Vet J* 1954; 110: 341-54.
- Gajdusek DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of kuru. *Science* 1977; 197: 943-60.
- Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, et al. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science* 1968; 161: 388-389.
- Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Sreeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *New Eng J Med* 1974; 291: 692.
- Brown P, Preece MA, Will RG. "Friendly fire" in medicine: Hormons, homograft and Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1992; 340: 24-27.
- Thadani V, Penar PL, Partington J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease probably acquired from a cadaveric dura matter graft. *J Neurosurgery* 1988; 69: 766-9.
- Lane KL, Brown P, Howell DN, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a pregnant woman with an implanted dura matter graft. *Neurosurg* 1994; 34: 737-40.
- Frasier SD, Foley TP. Clinical review 58 Creutzfeldt-Jakob disease in recipients of pituitary hormones. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994; 78: 1277-79.
- Kimberlin RH. Scrapie and possible relationships with viroids. *Semin Virol* 1990; 1: 153-62.
- Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science* 1982; 216: 136-44.
- Sparkes RS, Simon M, Cohn VH. Assignment of the human and mouse prion protein genes to homologous chromosomes. *Proc Natl Acad USA* 1986; 83: 7358-62.
- Zhang H, Kaneko K, Nguyen JT, et al. Conformational transitions in peptides containing two putative α -helix of the prion protein. *J Mol Biol* 1995; 250: 514-26.
- Bockman JM, Kingsbury DT, McKinley MP, Bendheim PE, Prusiner SB. Creutzfeldt-Jakob disease prion proteins in human brains. *N Engl J Med* 1985; 312:

- 73-8.
27. Collinge J, Brown J, Hardy J, et al. Inherited prion disease with 144 base pair gene insertion. *Brain* 1992; 115: 687-710.
 28. Prusiner SB. Scrapie prions. *Annu Rev Microbiol* 1989; 43: 345-74.
 29. Levy SR, Chiappa KH, Burke CJ, Young RR. Early evolution and incidence of electroencephalographic abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *J Clin Neurophysiol* 1986; 3:1-21.
 30. Lantos PL. From slow virus to prion: a review of transmissible spongiform encephalopathies. *Histopathology* 1992; 20: 1-11.
 31. Kim JH, Manuelidis EE. Neuronal alterations in experimental Creutzfeldt-Jakob disease: a Golgi study. *J Neurol Sci* 1989; 89: 92-101.
 32. Macchi G, Abbamondi AL, Trapani GD, Sbriccoli A. On the white matter lesions of the Creutzfeldt-Jakob disease. Can a new subentity be recognizes in man? *J Neurol Sci* 1984; 63: 197-206.
 33. Ironside JW, Barrie C, McCardle L, Bell JE. Microglial reactions in human spongiform encephalopathies (Abstract). *Neuropathol Appl Neurobiol* 1993; 19: 203.
 34. Liberski PP, Yanagihara R, Asher DM, Gibbs CJ Jr, Gajdsek DC. Reevaluation of the ultrastructural pathology of experimental Creutzfeldt-Jakob disease. Serial studies of the Fuisaki strain of Creutzfeldt-Jakob disease virus in mice. *Brain* 1990; 113: 121-137.
 35. Gonatas NK, Terry RD, Weiss M. Electron microscopic study in two cases of Jakob-Creutzfeldt disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1965; 24: 575-98.
-