

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Sato T. Infectious prion diseases in Japan. In: Kowalski JB, Morrissey RF, editors. International Kilmer Conference Proceedings, Vol 8. Laval: Polyscience Publications, pp112-118, 2003
- 2) Sato T, Masuda M, Utsumi Y et al. Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: Relationship between sites of grafts and clinical features. In: Kitamoto T ed. International Symposium on Prion Diseases, 2004, in press.
- 3) 佐藤 猛: クロイツフェルト・ヤコブ病、感染症の診断・治療ガイドライン、日本医師会雑誌 Vol. 132, No. 12, 196-201, 2004

2. 学会発表

- 1) Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T. Relationship between sites of grafts and initial clinical manifestations in dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease. International Symposium of Prion Disease, November 1, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai

# プリオン病の診断における MR 拡散強調像と ADC

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）  
研究協力員：本田 聡（国立精神神経センター国府台病院・放射線科）  
研究協力員：袖山 信幸（東京医科歯科大学・大学院医・脳神経病態学）

## 〔研究要旨〕

プリオン病における ADC の変化について調べ、診断に対する有用性を検討する。

Apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted image in diagnosis of prion disease.

Tatsuhiko YUASA, Satoshi HONDA\*, Nobuyuki SODEYAMA\*\*

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

\*Department of Radiology, Kohnodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

\*\*Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

## ABSTRACT

Apparent diffusion coefficient (ADC) is a particular quantity in MR imaging and may be associated with pathological finding. We measured ADC in a series of MR studies in three cases of Creutzfeldt-Jakob disease. Of hyperintensity areas on diffusion-weighted images, ADC had a tendency to decrease in early stage of the disease, while to increase in middle and late stage. Some regions of interest (ROI) showed normal intensity on DWI but decreased ADC. This finding could be useful to diagnosis in earlier stage of no abnormal intensity on DWI. Decreased ADC is related to cytotoxic edema of neuronal cells. Increased ADC may associate with relatively increased water components of the tissue.

## 〔はじめに〕

プリオン病の MRI 診断の中で拡散強調像(diffusion weighted image, DWI)の有用性は 1990 年代から報告されているが、apparent diffusion coefficient(ADC)についての報告は未だ少ない。病変の病理学的性質をある程度反映するとされる ADC のプリオン病診断における有用性について検討する。

## 〔目的〕

拡散現象は従来の MRI パラメーターとは独立した物理学的現象で、それを利用した画像は従来とは全く異なる物理的背景の画像となる。その異なるコントラストは従来困難であった病変の検出や鑑別を可能とし、また物理学的量として計測も可能となる。そこで拡散強調像における高信号と ADC 変化との関係、経過と ADC との関係について検討する。

## 〔材料と方法〕

東京医科歯科大学で少なくとも 3 回以上の MRI 検査が行われた Creutzfeldt-Jakob Disease 症例（61 歳男性、

62歳女性、39歳男性)について検討を行った。MR装置は1.5T Signa Horizon (GE社製)、Magnetom Vision (Siemens社製)を用いた。それぞれb値として0, 1000/50, 500, 1000を使用し、等方性拡散強調像からADC mapを作成した。適切な関心領域を各部位に設定し、ADCを計測した。

症例1は61歳男性。図1に拡散強調像を示す。初回の検査(1999/4)でDWI上右側優位に大脳皮質とレンズ核に比較的広範な異常を示し、次の検査(1999/5)では信号変化がより強く認められた。最後の検査(2000/4)ではDWIでの異常高信号は消失し、萎縮が高度に進行していた。

症例2は62歳女性。図2に拡散強調像を示す。初回の検査(2000/9)で大脳皮質に広範なDWI上の異常高信号を認め、2000/11には基底核の異常信号が出現、2001/2の検査でも異常信号は残存していた。萎縮の進行は軽度であった。

症例3は39歳男性。図3に拡散強調像を示す。初回の検査(2002/9)では中心溝周囲と帯状回を除く右大脳皮質にDWIの異常信号があり、経過中この異常信号が左側に出現し、徐々に広がる様子が認められた。

画像検査に関してはそれぞれ説明と同意がなされており、倫理上問題ないと判断される。

#### 〔結果〕

それぞれの症例においてDWI上の高信号域に関心領域を設定し測定したADCの時間経過を図4-6に示した。いずれの測定値も誤差を含んでいるが、病理学的変化の生じた初期の段階ではADCは低下傾向を示し、中期から後期でADCが増加していた。症例3ではDWI上信号変化のない領域に関心領域を設定しADCを測定した(図7)。この中でADCの低下傾向を示す部位が認められた。

#### 〔考察〕

ADCの変化は梗塞に関する研究が進んでおり、vasogenic edemaではADCは変化せず、cytotoxic edemaを生じた段階で拡散が制限されADCが低下するとされている。prion病の病理学的変化が生じる初期の段階でも神経細胞にcytotoxic edemaが生じることは十分予想され、ADCの低下の原因となっている可能性が高いと考えられる。組織水分量が増加すると拡散が亢進しADCが上昇するので、ADCの上昇を呈する段階では神経組織の変性に伴う水分含量増加が予想される。萎縮進行期では神経組織の減少も生じており、さらに間質液の相対的な量が増加していると考えられる。

#### 〔結論〕

ADCは病理学的変化の初期で低下傾向を示し、中期から後期で上昇傾向を示した。今後実際に病理学的所見と対比する必要があるが、ADCの変化は病理学的所見を反映している可能性が高いと思われた。

#### 〔参考文献〕

- S. Mittal, et. al : Correlation of Diffusion-weighted magnetic Resonance Imaging With Neuropathology in Creutzfeldt-Jacob Disease. Arch Neurol. 59:128-134, 2002
- H. J. Tschampa, et. al : Thalamic Involvement in Sporadic Creutzfeldt-Jacob Disease: A Diffusion-Weighted MR Imaging Study. Am J Neuroradiol 24:908-915, 2003
- T. Murata, et. al: Conspicuity and Evolution of Lesions in Creutzfeldt-Jacob Disease at Diffusion-Weighted Imaging. Am J Neuroradiol 23: 1164-1172,2002

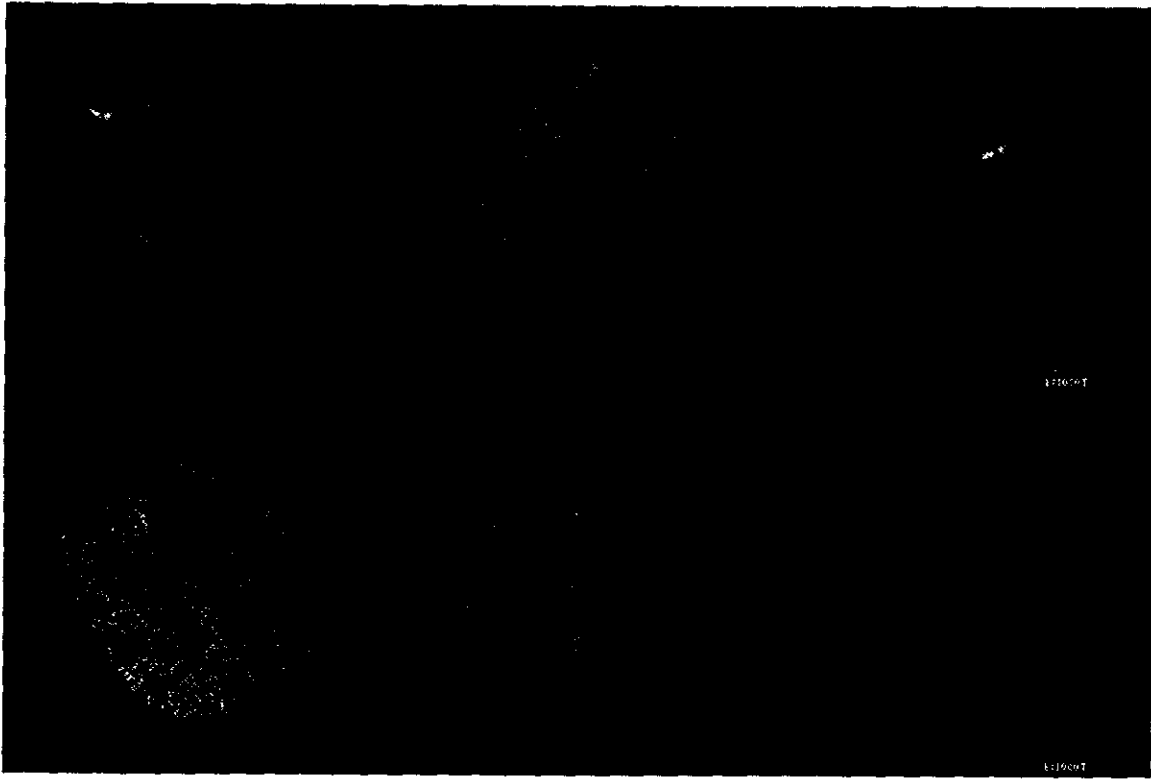


図1 61歳、男性。左から1999年4月、5月、2000年4月の拡散強調像。当初右側優位に大脳皮質の高信号域があり、その後左側にも異常信号が広がっている。2000年4月では萎縮が進行している。

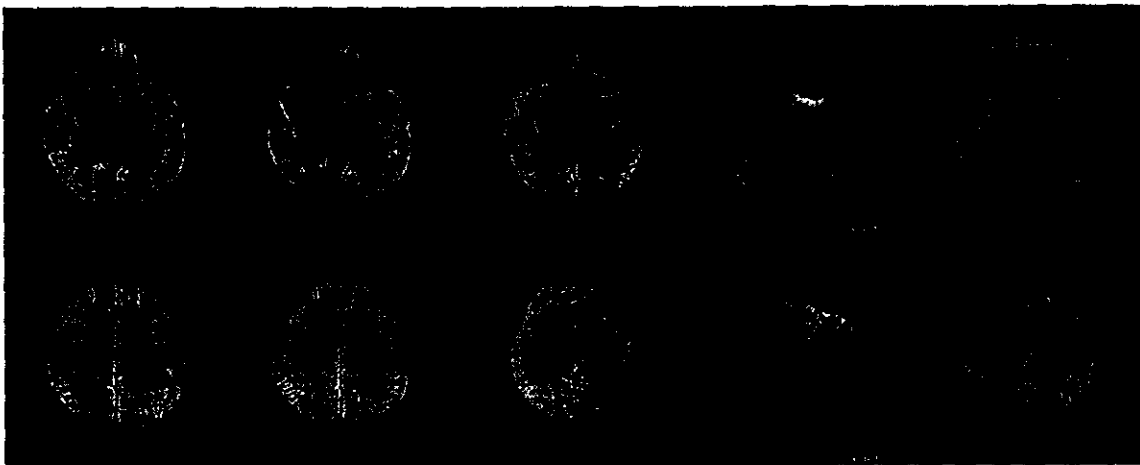


図2 62歳、女性。左から2000年9月、10月、11月、2001年1月、2月の拡散強調像。当初から大脳皮質に広範な高信号域が認められ、途中からレンズ核の異常も明らかになっている。緩徐進行性で、萎縮の進行は比較的弱い。



図3 39歳、男性。左から2002年9月、2003年1月、4月、2004年1月、2004年6月の拡散強調像。異常信号の分布に左右差があり、緩徐に異常が広がっている。

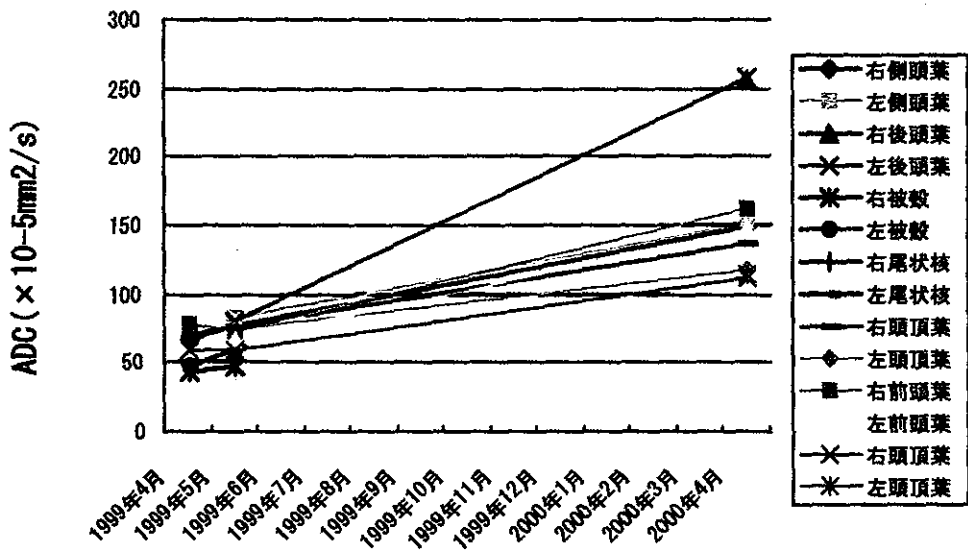


図4 症例1における拡散強調像高信号域のADC変化 後期のADCはいずれも上昇傾向にある。

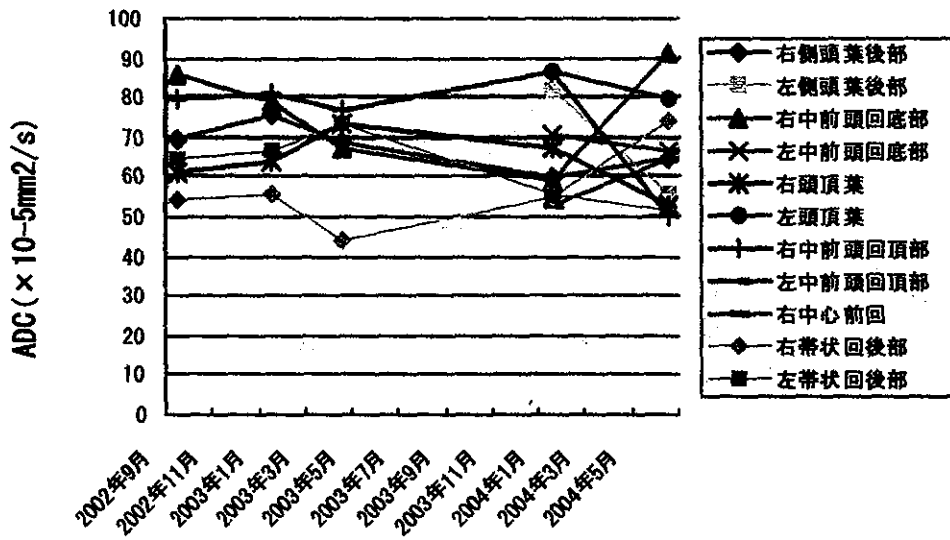


図5 症例2における拡散強調像高信号域のADC変化。初期には低下傾向にあり、後期には上昇している領域がある。

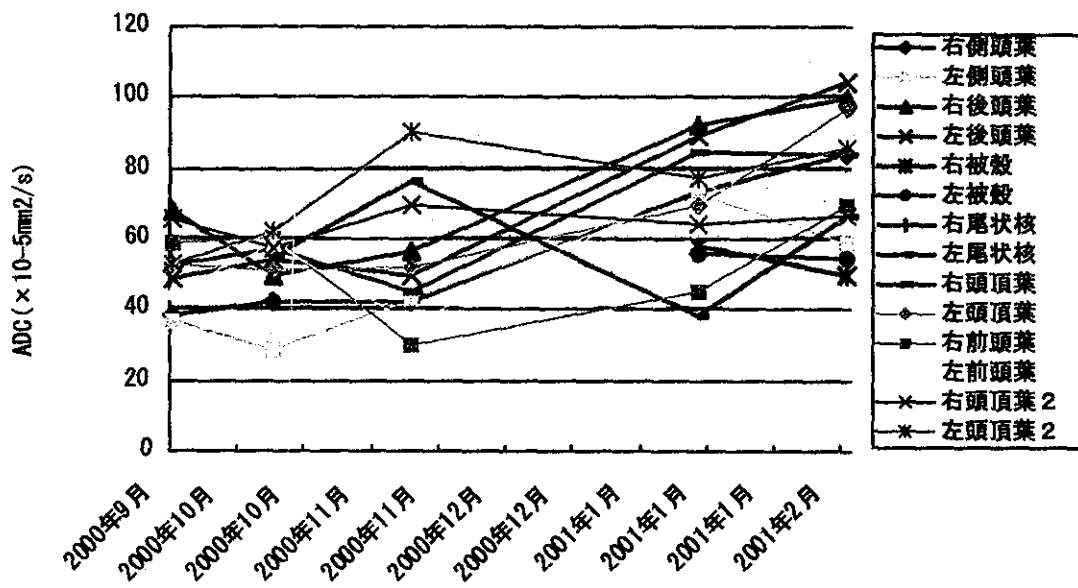


図6 症例3における拡散強調像高信号域のADC変化。病理学的変化の初期では低下傾向があり、後期では上昇傾向がある。

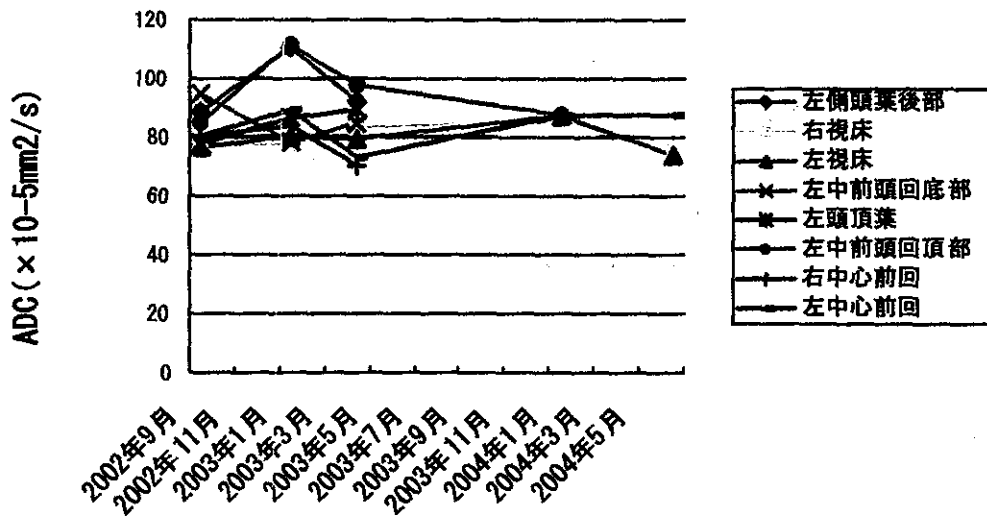


図7 症例3の拡散強調像等信号域のADC変化。両側視床で後期にADC低下傾向が認められ、拡散強調像の信号変化に先立って出現する所見である可能性がある。

# プリオン病の患者・家族の心理社会的支援モデル

研究協力者：田村智英子（お茶の水女子大・大学院人間文化研究科・遺伝カウンセリング）

## 〔研究要旨〕

プリオン病の患者・家族の心理社会的支援は重要である。本研究では、プリオン病の心理社会的支援の方法論やモデルについて、先行研究や過去の知見を調査、整理した。プリオン病の心理社会的支援モデルとして確立されたものは、調査した範囲では国際的にもまだ存在しないと思われた。そこで次に、他領域の概念を流用することを試みた。情報提供と心理社会的支援を統合した形で行う遺伝カウンセリングは、プリオン病支援のひとつのモデルとなりうるのではないかとと思われる。また、喪失体験に対する心理的適応過程の支援を行うグリーフ・カウンセリング理論も、プリオン病支援に用いることができると考えられる。このほか、当事者団体の役割、今後の研究の方向性などについても考察する。

## Psychological Support Model for Patients and Families of Prion Diseases

Chieko TAMURA

Genetic Counseling Graduate Program, Ochanomizu University

## ABSTRACT

There is no doubt that psychosocial support for prion disease patients and families are critical. In this study, previous knowledge about theories and models of psychosocial support with prion diseases was searched. However, a specific model for prion disease psychosocial support has not been established, although there are some disease specific models with other conditions. The idea of genetic counseling, as an integrated practice of information provision and psychosocial support, seems to be an applicable model for prion disease support. Also, the theory of grief counseling to help people psychologically adjust to the situation after a loss seems to be useful for psychosocial support related with prion diseases. In this report, the roles of a family support group as well as direction of the future research are also discussed.

## 〔はじめに〕

プリオン病の患者・家族の心理社会的な支援は重要であると考えられる。これまで、医療者を含むプリオン病患者・家族の周囲の人々は、こうした心理社会的な支援の必要性を痛感し、個人的な資質を駆使して支援にあたってきた。しかしながら、プリオン病の状況における心理社会的な支援は容易ではなく、思いやりや温かさといった次元だけでは扱い切れない。個々の患者・家族の状況や価値観は異なり、思いやりはときに勝手な憶測になる場合もある。また、医療者を含む患者・家族の周囲の人が完全に当事者の立場になることは不可能であり、「患者・家族の立場に立つ」というだけでは効果的な支援は不可能である。適切な心理社会的支援を行うためには、支援提供者が心理社会的支援に関する専門的な知識や実践的なスキルを有することが有用と考えられる。

そのためにはまず、今後、本調査研究班の活動を通じて取り扱われる症例の患者・家族に対して、より適切で質の高い心理社会的支援を提供していくことを目指し、専門的な支援に関する知識・スキルの蓄積や体制の整備が欠かせない。

そこで本年度は、プリオン病の患者・家族に対する心理社会的な支援のあり方を考えるために、その知



見を集約し、将来的により適切で質の高い支援モデルを確立するための基盤づくりを目指した。

#### 〔目的〕

プリオン病の患者・家族の心理社会的な支援の意義、その方法論について、既存の知見を整理し、今後の検討の方向性を探る。

#### 〔方法〕

医学論文データベース (PubMed) を利用して、プリオン病に関する心理社会的支援について述べられた報告を拾い出し、支援が重要である理由や支援のあり方などに関する先行研究や過去の知見情報を収集、考察を加えた。

また、他の疾患領域で応用可能な心理療法、および心理社会的支援モデルの代表的な考え方をとりあげ、そうした心理療法や支援モデルが、プリオン病の心理社会的支援に応用可能であるかを考察し、今後の方向性を探った。

#### 〔倫理面への配慮〕

本年度の調査は文献調査を中心に行ったため、倫理的問題が生じる可能性は低かったと考えられる。ただし、研究中に参考のために医療者を通じて見聞きした実際の症例の情報については、守秘義務を守り、個々の症例のプライバシーを厳密に尊重するよう配慮した。

なお、将来の研究において、実際の患者・家族からの聞き取り調査などを実施する際には、あらかじめ研究計画を倫理審査委員会に通すなどのルールを遵守し、個人情報保護に努めることが必要である。

#### 〔結果と考察〕

プリオン病の患者・家族に対する心理社会的な支援について、調査し得られた結果とそれに対する考察を以下にまとめる。

#### (1) プリオン病患者・家族の支援が重要な理由、および、支援に必要な事項

プリオン病に関する心理社会的支援の重要性についてコメントした論文は少なくない。プリオン病の患者・家族の心理社会的支援が必要である理由としては、稀な疾患で情報およびその理解が十分でない、疾患メカニズムが難解で混乱や誤解を伴いやすい、感染性に対する不安感、社会的偏見の存在、精神症状に家族が動揺、根本的な治療法がなく絶望感につながりやすい、症状が急速に変化するため心理的適応が時間的に追いつかない、原因がわからないことが心理的ストレスとなる、家族が患者の過去の海外渡航歴や牛肉摂取などについて考えをめぐらして落ち着かない、医原性・感染性プリオン病における怒りの感情、一部の家族性・遺伝性家系の人々（特に *at risk* 者とその家族）の遺伝性に関する不安などがあげられる。

プリオン病は稀な疾患のため、情報が十分でなくその情報の理解も十分ではないことから、専門的な心理カウンセリング以前の問題として、まず最新で十分な情報提供が適切になされることが最重要課題であると考えられた。また、疾患メカニズムが難解で混乱や誤解を招きやすいことや感染性に対する不安の問題などに対しても、専門的なカウンセリングがなくとも、きちんとした情報提供で対応できると考えられた。一方心理面から考えると、いくら情報があっても人間はしばしば「わかっている不安」という気持ちを抱くものであるが、プリオン病の状況としてみられる精神症状に家族が動揺したり、根本的な治療法がないことに絶望感を抱いたり、という状況は容易に想像がつく。したがって、こうしたことについては情報提供支援だけでは十分でない可能性がある。

プリオン病の患者・家族の支援として必要な事柄を整理してみると、診断、病状、予後などについての最新で十分な情報の提供、情報理解の援助、療養上の助言、福祉制度利用上の助言、サポート・グループの紹介、様々な関連職種 (MSW、心理士、遺伝カウンセラーなど) 利用の助言、気持ちの傾聴と共感的理解、心理的負担を軽減する介入的カウンセリング支援などが考えられた。これらをどのような体制で行うべき

か、またこれらの支援の適切な方法は、といった観点から調査した結果を以下に示す。

## (2) プリオン病患者・家族の心理社会的支援に関する先行研究・過去の知見

プリオン病患者・家族の心理社会的支援プログラムの報告など、支援のあり方についての文献を探索したが、支援の必要性については述べられていても、具体的な方策として体制や方法論について検討した報告は非常に少なく、参考となる情報が得られる可能性があるのは3報告程度であった。<sup>1) 2) 3)</sup> これらの論文も、経験的なノウハウや患者・家族の心情やQOLについて述べられているだけであり、そうした状況の患者・家族をいかに支援するかという点について、他の医療機関の者がそれをモデルとして利用することが可能であるほどのレベルにまで体系化されてはいなかった。

しかし、これらの論文に報告されているプリオン病患者・家族の心理社会的状況とその支援を考えるための示唆に富んだ知見は貴重なものであり、今後の方向性を探る上でのエビデンスとなる。同時に、支援の方向性を探るためのデータとしてはこれだけでは少ないため、将来的な調査研究も必要であると考えられる。また、症例経験の多い英国では、プリオン病支援経験豊かな専門職が育っている。こうした人々の心理社会的支援スキルや知識を体系的にまとめて伝えてもらう方策もひとつの方向性である。

## (3) 家族性（遺伝性）プリオン病患者・家族の遺伝カウンセリング指針

アルツハイマー病やプリオン病などをまとめて、遺伝性（家族性）の事例に対する遺伝カウンセリングの推奨指針をまとめた報告も存在した。<sup>4)</sup> 総合な心理社会的支援を考える情報としては不足しているが、遺伝関連情報提供をめぐる心理について事例をあげて解説、さらに、遺伝子検査を希望する動機などの人々の心理についても言及されており、家族歴のあるケースを扱ったり、そうした家族内の未発症者と遺伝子検査を実施するか否か話し合ったりする際には有用な情報である。

## (4) プリオン病をめぐる社会の反応

狂牛病騒動を中心に、プリオン病をめぐる社会全体の反応や人々の心理・行動について議論している論文も散見された。<sup>5) 6) 7)</sup> 感染性、医原性プリオン病に関する社会における人々の心理・行動についての知見が述べられている。こうしたとらえ方は、個々の患者・家族の医療における支援の議論とは視点が違っているが、社会のプリオン病に対する意識が、個々の患者・家族の心理的負担、スティグマに影響することは容易に想像される。したがって、社会心理についての知識も患者・家族の支援を考える上で知っておくことが望ましい。また、プリオン病に関わる医療者が、社会に対して正しい知識を提供し先入観や偏見などを助長しないように活動するなど、日ごろから努力することも大事であると思われた。

## (5) プリオン病をめぐるリスク受容の心理

心理学上、人々は同じリスクの事実を前にしてもそれぞれ異なる受け止め方をすることがある。こうしたリスク受容の心理に関する考察は、BSE やプリオン病の感染性などを語る際に重要である。科学的事実だけでなく、人々がそのリスクをどの程度脅威と感じるかを念頭におきながら、カウンセリングを行うことが有意義と思われる。プリオン病に関連して、人々のリスク受容について述べられている報告が2報告あり<sup>8) 9)</sup>、参考になるとと思われる。

## (6) 特定の疾患における心理社会支援モデル

これまで述べたように、プリオン病の患者・家族の心理社会的支援の支援モデルを提言するために有用な過去の知見はまだ十分存在していないことがわかった。

それでは、プリオン病以外の疾患領域ではどうだろうか。いくつかの疾患領域では、その疾患に特化した心理社会的な支援が活発に行われている。方法論がある程度確立しているものとしては、がん末期、精神疾患、摂食障害、AIDS、遺伝性疾患、不妊などの領域があげられる。これらの領域においては、特定の疾患の患者・家族に対する心理社会的支援のあり方を、専門的な見地からモデル化、体系化してまとめる

試みがなされている。さらに、これらの支援を提供する役割を担うものとして、領域によっては特有の専門職種が存在する場合もある。たとえば、遺伝カウンセリングや不妊カウンセリングの現場にはこうした領域専門の心理士やナース、ソーシャル・ワーカーが存在することもあるし、遺伝カウンセラー、体外受精コーディネーター、臓器移植コーディネーターなども増えてきている（ただし、職種によっては、医学的情報の提供が主業務で心理支援は行わない場合もある）。

#### （7）プリオン病の患者・家族の心理社会的支援に利用可能な他疾患領域のモデル：遺伝カウンセリング

特定疾患領域の心理社会的支援モデルとして参考になるものにはいくつかあるが、そのひとつが遺伝カウンセリングである。

遺伝カウンセリングとは、個人や家族が遺伝性疾患や先天異常にまつわる医学的、心理的、社会的、および生殖に関する諸問題を理解することを助ける実践行為である。そこでは、遺伝や遺伝子に関する情報、疾患の自然歴やリスク、診断・検査の選択肢、医学的マネジメント、予防、社会的支援、研究の状況、などについての情報の提供と教育が行われると同時に、疾患やリスクゆえに生じる心理的、家族的、および社会的な諸問題に対して患者・家族が適応していくことができるように支援するためのカウンセリングが行われる。

遺伝カウンセリングは、医学的情報の提供と心理社会的支援の絶妙なコンビネーションであり、教育的な要素や、決断しなければいけない場面における自律的決定の支援なども含まれるという意味で、遺伝性疾患以外の疾患領域にも通じる。米国においては、非医師の遺伝カウンセラーの歴史は30年を超え、現在2000人あまりが活躍しており、専門職養成修士課程も全米で27校ある。このため、遺伝カウンセリングの理論やモデルについては多くの知見が蓄積している。したがって、この遺伝カウンセリングをひとつのモデルとして、プリオン病の患者・家族への医学的情報の提供と心理社会的な支援のあり方を考えることが可能であると思われる。（ちなみに、本研究協力者の田村智英子は、米国ジョーンズ・ホプキンス大学および米国立ヒトゲノム研究所における遺伝カウンセラー養成修士課程を正規に卒業しており、遺伝カウンセリングについては理論に基づいたトレーニングを終了しているため、その知識・スキルをプリオン病の支援に応用する方策を練っている。）

#### （8）グリーフ・カウンセリング

グリーフ・カウンセリングも、プリオン病の患者・家族の支援に応用できる考え方である。グリーフ・カウンセリングは、肉親など近い人との死別や重篤な疾患に遭遇したことにより心理的に「喪失」を体験した人のその後の心理的適応過程の支援のためのカウンセリングである。プリオン病患者の家族にとって、肉親の突然の発病や症状進行による会話の途絶は大きな喪失体験である。また、遺伝性プリオン病家系における未発症者が自身への遺伝を発症前診断で確認した場合などにおけるショックも、期待していた未来の喪失体験ととらえることができる。

喪失体験や大きなショックを受けるような出来事に遭遇したとき、人々はどのような心理的適応過程をたどるのだろうか、という点については、Kubler-Rossの5段階モデル（Denial and Isolation → Anger → Bargaining → Depression → Acceptance）が良く知られている。肉親がプリオン病を発症した家族の心理も、おそらくこれに近い形で進行すると考えられ、このプロセスを考慮しながら心理支援としてのカウンセリングを行うことが可能である。

また、米国では、Worden JWの提唱しているグリーフ過程においてこなす必要のある4つの課題（Acknowledge Reality of Situation、Work through Pain、Adjusting to Environment without the person/the lost thing、To Emotionally Relocate and Move on）もよく知られている。この4つの課題をこなしているかを話し合いながら、喪失体験やショックを受けるような出来事に直面した人々への介入支援としてカウンセリングを行う。たとえば、このWorden WJのモデルをあてはめると、1つ目の課題（Acknowledge Reality of Situation）ではありのままの現実を受け入れなければならないが、プリオン病の症状の進行は非常に早く、周囲の家

族が現状を心理的に受け入れる時間的余裕がないことが少なくない、というように、グリーフ・カウンセリングの考え方をふりかえることでプリオン病の心理支援における難しさの理由も見えてくる。「何が起こったのかわからない」「よくなる可能性もあるのか」と混乱し現実を直視できていない状況の家族が1つ目の課題をこなすためには、プリオン病の現実から目を背けず逃げずに直視できるように支援することが目標になる。そしてさらに、プリオン病という現実と向き合うことによる心痛を感じていく (Work through Pain) ことが2つ目の課題であり、この課題を終えるには一般的に数ヶ月～数年要するとされていることも、心理支援実施者として知っておくと役に立つ。

このほか、来談者中心療法や認知療法、家族療法など、様々なカウンセリング理論を部分的に取り入れることは可能であろう。部分部分で理論に基づいたスキルを導入しながら、既存の支援モデルをひとつのベースとして、プリオン病の患者・家族に心理社会的支援を提供するためのモデルを構築していくことが望ましい。

### (9) 患者・家族のサポートグループ

プリオン病の当事者団体としては、「ヤコブ病サポートネットワーク (<http://www.cjd-net.jp/index.htm>) が知られている。こうした当事者団体の存在は重要で、稀な疾患ゆえに社会において孤立しがちな患者・家族が同じ立場の仲間に出会うことによる、心理的負担の軽減効果は絶大である。医学的情報や生活上の様々なノウハウの交換も可能である。

現在、多くの医療機関で、プリオン病患者・家族に対し、このヤコブ病サポートネットワークが紹介されている。聞くところによると、電話相談やインターネット上の掲示板による相談などが活発に行われており、情報提供、心理社会的支援の両面において、本団体の果たす役割はかなり大きいと想像される。

一方、熱心な当事者団体が存在することは非常に喜ばしいことであるが、同時に問題点もある。医師でない立場で、個々に疾患状況の異なる患者に関する医学的事項の助言がどの程度可能なのか、そうした助言を行ってもよいのか。心理専門職でない立場で、心理的に不適応な事例など高度な心理専門職スキルを求められる場面にもどこまで対応可能か。同じ疾患をめぐる仲間ではあっても家庭環境や価値観は個々に異なる人々が集まったときに、いつも円満に共感的理解が得られるとは限らないのではないかと。同じ疾患状況を有するがゆえに、自分の経験を活かして相手を助けたいと思う一心で相手に自分の意見を押し付けてしまうことはないだろうか。本来ひとりひとりが悩んだり苦しんだりする中で自身を見出ししていくプロセスを踏むべきであるのに仲間の助言に依存的になってしまうことはないだろうか。

また、ヤコブ病サポートネットワークは、歴史的に薬害 CJD 患者とその家族のサポートを目的として設立された経緯があり、ホームページ上も薬害に対する意見がたくさん掲載されている。しかし、プリオン病患者のすべてが医原性の感染によるケースではない。薬害ではないケースにおいて、このサポートグループの存在がどのように影響するか、考慮も必要ではないかと思われる。人によっては「自分たちはこのグループの人たちとは合わない」と感じる場合もあるだろう。あるいは、自身は医原性の CJD 患者・家族でないにもかかわらず、薬害に対して声をあげている人々に共感して活動に励むかもしれない。実際には、設立当初とは異なり現在では電話や掲示板の相談員には薬害とは無関係な立場で対応するスタッフもいて、必ずしも薬害のみが中心命題になっているわけではないようである。たしかに遺伝性 CJD についての話し合いなどが掲示板で進んでいる模様を目にすることもできる。したがって、ヤコブ病サポートネットワークは、薬害に限らずプリオン病全体のサポートグループなのだと認識してよいとする意見もある。

一方、Worden JW のグリーフ・カウンセリング理論によると、薬害でなくても一般に人々は、喪失体験や大きなショックを受ける出来事に対して怒りを抱くことがしばしばあり、本来その怒りは亡くなった親族や大きな出来事そのものに向けられるものであるが、往々にしてそれが医療者や周囲の他の人々、あるいは自分自身など、本来の対象とは違う方向に向いてしまうことがあるとされている。このことは、Worden JW の提唱するグリーフ・プロセスの4つの課題をこなしていく上で障害となる場合がある。自分の中にある本当の怒りの気持ちを直視することなく別のものにすり替えてしまうことで、消化していかねばならない心痛と向き合う過程を進むことができないからである。このように薬害ではない喪失体験でも怒りが医

療者などに向く傾向があるのに、まして薬害ではストレートに医療者側に怒りが向く。もちろん、薬害はなくすべきであり、怒りのエネルギーを将来に向けた改善策の実現に使うのは重要なことなので、薬害 CJD に関する運動を否定するつもりはまったくない。しかし、心理学やカウンセリング理論の視点から考えると、薬害であろうがなかろうが肉親が CJD に罹患したというありのままの事実を受容し心痛を感じながら喪失感と向き合って自己の再構築をしていくという心理的適応プロセスが大切で、薬害に対する怒りは、このプロセスを進んでいくことの妨げになる場合があるのではと想像される。したがって、薬害 CJD に無関係な人までもが、このサポートグループに参加することで影響を受け、そうでなくても陥りやすい他者への怒りの感情を抱いてしまい、心理的適応プロセスを進む際の障害となってしまうことはできれば避けたい。今後、プリオン病の患者・家族がヤコブ病気サポートネットワークを利用する際に、サポートグループとしての機能を有効に活用しつつ、デメリットが生じる可能性を避けられるよう、方策を検討することも有用ではないかと思われる。

加えて、もともとは医療者側がきちんとした情報提供を行いある程度の心理社会的支援体制を構築することを求められているという前提に立てば、それをサポートネットワークが担ってくれるからといって、医療者側の努力を怠ってしまうことになってはならない。当事者団体には当事者団体独自の役割があるが、医療者は医療者として、総合的で効果的な支援体制の構築を目指すことが重要である。

#### (10) プリオン病の患者・家族の心理社会的支援のあり方を考えるために必要な事項

まず、支援のあり方を考えるもとなるエビデンス・データが必要である。患者・家族が何を考え、どのような気持ちで、何を心配したり疑問に思ったりしているか、そしてそれらの事柄が経時的にどのように変化するかというような事項について、その多様性と全体的な傾向を知っておくことは意義がある。これらの情報をエビデンスとしてより適切な支援のあり方を探ることが可能になるため、患者・家族を対象とした心理社会的な状況について、質問紙、面談、電話、グループ討論などの手法を用いて調査することは非常に有意義である。

同時に、上記のような知見は必ずしも全員に普遍的にあてはまるものではなく、限界がある。その中で、様々な患者・家族に対応する際に、個々の支援担当者が自己流で行うことがないようにするためには、支援のあり方についての体系的な理論やモデルの提唱が求められる。

データ（エビデンス）に基づき、さらに理論やモデルに基づいて心理社会的支援を行うことで、地域や医療機関、実施者が異なっても、一定の水準の支援が提供できるようになる。特に、プリオン病のように稀な疾患では、それぞれの患者のいる個々の医療機関におけるノウハウ蓄積には時間がかかり、医療者個人の経験も不足しがちであるため、データ、理論、モデルに基づく心理社会的支援の推進が非常に有用であり、それまで「どうしてよいかわからない」「難しい」と感じがちであった医療者の心理的負担を軽減することができる。こうした医療者が、経験が少なくても、より適切な支援を行っていくことができることを目指し、エビデンスの蓄積、理論やモデルの提唱を今後の課題としたい。

#### (11) 今後の課題

以上まとめると、患者・家族の心理社会的支援モデル提唱のための今後の課題として、患者・家族の状況の受け止め方、心理社会的状況、ニーズなどの調査があげられる。もしも、症例数の少なさやプライバシーの問題からまとまった調査が不可能であったとしても、各医療機関において行われた心理社会的支援上の成果や問題点の記録を残し、蓄積、集約していくことが重要ではないかと思われる。また、同時に、状況が類似している他の疾患の支援モデルの応用をさらに検討し、単なる情報提供や心理支援にとどまらない、総合的な支援モデルを提唱していくことが期待される。

#### 〔結論〕

プリオン病の患者・家族の心理社会的支援は重要である。しかし、支援のモデルとして確立されたものは海外でも知られていない。したがって、今後、プリオン病の心理社会的支援のあり方の方法論・体制に

関するノウハウを蓄積し、体系化、モデル化していく必要がある。その上で、医療現場において、理論に基づいた適切な支援が実施されることが期待される。

また、患者・家族のニーズの多様性や傾向、支援の中心課題なども十分に明らかになっていない。EBM（エビデンス・ベースド・メディスン）が叫ばれる現代においては、狭義の医療だけではなく心理社会的支援も、できるだけエビデンスに基づいて実施することが望ましい。そうした意味で、将来、プリオン病患者・家族のニーズや意見や心情の調査を実施することが有用であると思われる。

〔参考文献〕

- 1) Bailey B, et al.: *Creutzfeldt-Jakob disease: extending palliative care nursing knowledge*. Int J Palliat Nurs. 6: 131 – 139, 2000
- 2) Riedemann C, et al.: *Course of anxiety, depression, and quality of life in relatives of patients with Creutzfeldt-Jakob-Disease*. Z Psychosom Med Psychother. 45: 128 – 141, 1999
- 3) de Vries K, et al.: *Variant Creutzfeldt-Jakob disease: need for mental health and palliative care team collaboration*. Int J Palliat Nurs. 9: 512 – 520, 2003
- 4) Williamson J and LaRusse S: *Genetics and genetic counseling: recommendations for Alzheimer's disease, frontotemporal dementia, and Creutzfeldt-Jakob disease*. Curr Neurol Neurosci Rep. Sep; 4(5): 351-7, 2004
- 5) McEvedy CJ and Basquille J: *BSE, public anxiety and private neurosis*. J Psychosom Res. 42: 485 – 486, 1997
- 6) Nusbaum NJ: *Factors governing speed of societal responses to threats: precision of definition of the threat may be more important than its anticipated likely severity*. Med Hypotheses 59: 535 -536, 2002
- 7) Sorenson AW et al.: *Impact of 'Mad Cow Disease' publicity on trends in meat and total vitamin A consumption in Geneva between 1993 and 2000*. Eur J Clin Nutr. 57: 177 – 185, 2003
- 8) Weitkunat R, et al.: *Perceived risk of bovine spongiform encephalopathy and dietary behavior*. J Health Psychol. 8: 373 – 381, 2003
- 9) Loughran S, et al.: *The perceived risk of variant Creutzfeld-Jakob disease and the effect of additional delay in tonsillectomy: a questionnaire based parents perspective*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 67: 743 – 748, 2003
- 10) Worden JW: *Grief counseling and grief therapy: A handbook for the mental health professional* (3<sup>rd</sup> ed.) Springer Publishing Company, Inc. NY, USA, 2002

〔研究成果〕

今回は、今後の研究の方向性を探るための文献調査と、過去の知見をもとにした考察が中心のため、発表を行っていない。（班会議での発表のみ。）

# Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) にみられる 周期的な頭部と眼球の向地性運動

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：戸田 宏幸 (横浜市立大学・神経内科)

研究協力者：鈴木 ゆめ (横浜市立大学・神経内科)

## [研究要旨]

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) にみられる周期的な頭部と眼球の向地性運動は発症後の臥床状態に認められる特徴的な運動である。この運動の症候学的な特徴と疾患との関連性を明らかにすることを目的とした。対象は、当院で臨床的に急速進行性痴呆、ミオクローヌス、脳波上 PSD を認め、probable CJD と診断された 4 症例 (男性 2 人、女性 2 人、年齢 62~80 歳)。これら 4 例にみられた周期的な頭部と眼球の向地性運動について症候学的な特徴と疾患との関連性を文献的な考察を加えて検討した。周期的な頭部と眼球の向地性運動は頭部と眼球が一体となり周期的に左右に偏倚する異常運動である。この運動の特徴は、ある程度、CJD の病状が進行し臥床状態に至った患者に診られ、無動無言の時期に消失する。頭部の偏倚の程度は様々であるが、強い場合は体幹に対し 90 度近くまで回旋する場合がある。頭部・眼球の左右への回旋は自発的に認められ、その周期や、偏倚している持続時間は不定である。長時間の脳波記録において、偏倚の際、脳波に変化はみられない。などが挙げられる。過去の報告では、CJD で類似の症候の報告があるものの他の疾患による報告が極めて少ないため、CJD に特異的な臨床徴候と考えられ、本疾患の補助診断の一助になりえるものと考えられた。

## Periodic geotrophic ocular deviation in Creutzfeldt-Jakob disease

Yoshiyuki KUROIWA, Shigeru KOYANO, Hiroyuki TODA, Yume SUZUKI

Department Neurology, Yokohama City University School of Medicine

## ABSTRACT

Periodic geotrophic ocular deviation of recumbency state in Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) may be specific symptom for this disease. We present a characteristic and relation with CJD of this symptom. Four consecutive patients (2 male, 2 female, aged 62-80 years, mean 71 years), presenting with rapidly progressive dementia, myoclonus, periodic synchronous discharge (PSD) in electroencephalographic finding and no familial history, confirmed sporadic 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. This symptom appeared in recumbency state after progress of disease and vanished in akinetic mutism state. All patients have a periodic alternation in gaze and head posture. Their eyes and head were tonically deviated to one side for a period 5 to 60 minutes and then would slowly deviate to the opposite side with the eyes moving conjugately in a downward semicircular trajectory for 10 to 120 seconds in voluntary. During a period, no abnormalities of EEG were founded. Some reports of this symptom were published in CJD, but were rarely in other disease, so this symptom may be a specific movement for CJD. We concluded that this symptom may be useful

for the diagnosis of CJD.

[はじめに]

Creutzfeldt-Jakob 病 (以下 CJD) においてその臨床的診断にはミオクローヌスや錐体路症状, 小脳症状などの症状が重要となるがいずれも疾患に特異的ではない. CJD において臥床状態で認められる周期的な頭部と眼球の向地性運動は他の疾患ではまれに出現するだけで疾患に特異的な可能性があるため, この運動の症候学的な特徴と疾患との関連性を明らかにした.

[目的]

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) にみられる周期的な頭部と眼球の向地性運動は発症後の臥床状態に認められる特徴的な運動である. この運動の症候学的な特徴と疾患との関連性を明らかにすることを目的とした.

[材料と方法]

対象は, 当院で臨床的に急速進行性痴呆, ミオクローヌス, 脳波上 PSD を認め, probable CJD と診断された 4 症例 (男性 2 人, 女性 2 人, 年齢 62~80 歳). これら 4 例にみられた周期的な頭部と眼球の向地性運動について症候学的な特徴と疾患との関連性を文献的な考察を加えて検討した.

(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]

周期的な頭部と眼球の向地性運動とは, 頭部が一側に回旋すると同時に両側眼球も頸部と同側に偏倚しはじめ, 頭部と眼球が側方に偏倚した姿勢を一定時間保った後, 次に頭部が対側に回旋すると同時に両側眼球も対側に偏倚し, 一定時間その姿勢を保つという状態である. 換言すると, 頭部と眼球が一体となり周期的に左右に偏倚する異常運動である.

この運動の特徴は,

1. ある程度, CJD の病状が進行し臥床状態に至った患者に診られ, 無動無言の時期に消失する
2. 頭部の偏倚の程度は様々であるが, 強い場合は体幹に対し 90 度近くまで回旋する場合がある
3. 頭部・眼球の左右への回旋は自発的に認められ, その周期や, 偏倚している持続時間は不定である
4. 長時間の脳波記録において, 偏倚の際, 脳波に変化はみられない  
などが挙げられる.

[考察]

過去の報告では, 1991 年に Yokota らの CJD3 例の報告があり, これらの症例では自発的な頭部・眼球の回旋がなく, 1993 年の Michael らの 1 例報告では一定の周期や持続時間を持っている点で相違はあるものの類似の症候と考えられた. CJD 進行例に出現するため責任病巣や発症機序の同定は困難であるが, 他の疾患による報告が極めて少ない.

[結論]

1. Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) にみられる周期的な頭部と眼球の向地性運動について検討した.
2. この運動は CJD に特異的な臨床徴候の可能性があり, 本疾患の補助診断の一助になりえるものと考えられた.



[参考文献]

- 1) Yokota T., Tsuchiya K., Yamane M. et al: Geotropic ocular deviation with skew and absence in Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci.106:175-178, 1991
- 2) Grant MP., Cohen M., Petersen RB. et al: Abnormal eye movements in Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol.34: 192-197,1993
- 3) Kasahata N., Kawamura M., Siota J. et al: Hypoxic encephalopathy with quadriplegia and cortical blindness. Clin Neurol.34: 1026-1030,1994

[研究発表]

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

[知的所有権の取得状況]

なし

## 8 ペプチド挿入変異を持つ、家族性クロイツフェルトヤコブ病

班 員：村山繁雄（東京都老人総合研究所老化臨床神経科学）  
山田正仁（金沢大学医学系大学院神経内科）  
研究協力者：齊藤祐子（東京都老人総合研究所老化臨床神経科学）  
清水 潤、星野将隆（東京大学大学院医学系研究科神経内科）  
佐々木健介（九州大学脳研究施設神経病理）  
高津成美（東京通信病院神経内科）  
小松崎八寿子（初石病院神経内科）  
高橋啓（東邦大学大橋病院病理）  
中野正剛、有馬邦正（国立精神神経センター武蔵病院精神科）  
原正道（横浜市立大学医学部病理）  
杉山直也、平安良雄（横浜市立大学医学部精神科）  
金澤一郎（国立精神神経センター武蔵病院神経内科）

### 〔研究要旨〕

**目的**：8 ペプチド挿入変異を、発端者は5リピート及び7リピートのふたつの過剰配列を呈し、残りの2症例は5リピートを呈する、家族性クロイツフェルトヤコブ病（CJD）家系を報告する。

**対象**：発端者（II-13）は現在63歳男性（CJDサーベイランス#149）。52歳異常行動で発症。徐々に進行したが63歳時、自立歩行不可、発語はないが、言葉に反応し、ヒトを目でおいかけ、足で蹴る動きはある。MRIはDWIで異常なく、脳室拡大と白質のT2高輝度のみ。髄液14-3-3蛋白陰性、脳波は軽度徐波化のみ。プリオン遺伝子129M/Mで、サーベイランス時は二カ所の施設でプリオン遺伝子変異なし。II-7は、1978年、高津ら、神経内科報告例で、死亡時42歳男性。経過1年4ヶ月で典型的CJDの診断。病理学的に、海綿状脳症に加え、広範な白質病変を認め、今回抗プリオン抗体免疫染色を行い、シナプス型で、小脳に粗大顆粒状沈着を確認した。II-11は死亡時51歳男性、神経学会地方会報告症例（大迫ら、臨床神経1993）。1年1ヶ月の経過でやはり典型的なCJDの経過。神経病理学的に、海綿状脳症に加え、後頭葉皮質直下白質の変性を認めた。今回抗プリオン抗体免疫染色を行い、II-7と同様の所見を認めた。II-5は死亡時70歳男性。64歳時言葉が出ないことで初発。記憶障害、意欲低下、パーキンソン症状が続発、67歳時、MMSE 15/30、MRI上は脳萎縮のみ、髄液14-3-3蛋白陰性、脳波上PSDなし。プリオン遺伝子変異は検出できず。69歳時MMSE 6/30。70歳時、車椅子受診、言語理解有り。翌日突然死。

**方法**：II-13、II-11、II-5に関し、プリオン遺伝子検索を再度試みた。

**結果**：II-11について、当初の解析結果より、5 octarepeat insert（ORI）が疑われる結果であることが判明した。II-7について再検し、やはり5ORIを認めた。II-13に関しては、5ORIと7ORIの二つのクローンが得られ、プライマーを変えても、PCRの方法を変えても、結果は変わらなかった。

**考察**：本家系については、主な変異は5ORIと思われるが、II-13の7ORIのクローンが常に出現する点は、somatic mosaicismの可能性がある。ORI変異は、短ければ典型的CJD、長ければ緩徐進行性痴呆の病態をとり、5ORIは境界になる。挿入数が個体内で変動する可能性についてさらに検討が必要と考える。5ORI家系では、本邦初家系、世界で3家系目である。本家系で、同じ変異で臨床像が異なる点の解析は、プリオン病発症機構の解明に、貢献する可能性がある。

Familial Creutzfeldt-Jakob disease with octa-repeat-insert mutation

Yuko Saito<sup>1</sup>, Jun Shimizu<sup>2</sup>, Masataka Hoshino<sup>2</sup>, Masami Takatsu<sup>3</sup>, Yasuko Komatzusaki<sup>4</sup>, Seigo Nakano<sup>5</sup>, Kunimasa Arima<sup>5</sup>, Kensuke Sasaki<sup>6</sup>, Kei Takahashi<sup>7</sup>, Masamichi Hara<sup>8</sup>, Yoshio Hirayasu<sup>9</sup>, Masahito Yamada<sup>10</sup>, Ichirou Kanazawa<sup>11</sup>, Shigeo Murayama<sup>1</sup>

1. Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology
2. Department of Neurology, Graduate School of Medicine, the University of Tokyo
3. Department of Neurology, Tokyo Teishin Hospital
4. Department of Neurology, Hatsuishi Hospital
5. Department of Psychiatry, Musashi Hospital, National Center for Neurology and Psychiatry
6. Department of Neuropathology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University
7. Department of Pathology, Toho University, Ohashi Hospital
8. Departments of Pathology & 9. Psychiatry, Yokohama City University, School of Medicine
10. Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Kanazawa University
11. Department of Neurology, Musashi Hospital, National Center for Neurology and Psychiatry

Abstract:

A family with familial Creutzfeldt-Jakob disease with five octa-repeat insert (ORI) was reported. The proband (II-13) was a 63 year old man with slowly progressive mental and motor deterioration, starting from 52 years of age. Neither MRI, CSF findings nor EEG did show specific abnormality for prion disease. He was bed-ridden and received tube feeding, but responded to verbal stimuli and kicked caregivers. His older brother (II-7) presented with typical clinical presentation of CJD of one year and four-month clinical course. Neuropathologically, spongiform encephalopathy with prominent degeneration of the white matter was conspicuous. The second older brother (II-11) also showed typical course of CJD with one year and three-month clinical course. Neuropathologically, there were spongiform changes in the gray matter, accompanying degeneration of the cerebral white matter. The oldest brother (II-5) showed slowly progressive course of dementia, starting from age 64. His clinical data did not support CJD, including the analysis of *prion* gene. He died unexpectedly after six years and six months from the onset. No autopsy was performed. Immunocytochemical studies of II-7 and II-11 proved characteristic globular deposition of in the granular and molecular layers of the cerebellum. PCR analysis of genomic DNA from II-5 and 7 demonstrated with 5ORI, while the DNA from II-13 showed each five and seven ORI clone. This family is the first familial CJD with 5ORI insert in Japan. II-13 may show somatic instability in ORI in a single case.

〔はじめに〕

家族性クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) は、プリオン遺伝子変異により発症する。プリオン遺伝子には、アミノ酸配列 51 から 91 の部位にかけて、9 アミノ酸が 1 回、そのあと、3 番目のグリシンを除いた 8 つのアミノ酸配列が 4 回繰り返し出現する、5 回繰り返し構造が存在し (図 1) (1)、octa-repeat と呼ばれる。この部位に、この繰り返し配列がさらに挿入されることによる変異は、octa-repeat insert (ORI) と呼ばれ、家族性 CJD の原因のひとつとされている。挿入数が少ない場合は典型的 CJD となり、多い場合は緩徐進行性痴呆の表現型をとることが知られている。6ORI 以上は全て緩徐進行性、1ORI は古典的 CJD だが、2ORI から 5ORI では、急速から緩徐進行性を示す症例までバラエティーに富む。ただし、5ORI が遺伝子的に確認された症例で、古典的 CJD の臨床を満たす症例の記載はなく、全て緩徐進行例である。

我々は、一世代 9 人のうち、2 人が CJD を発症、残り 5 人が緩徐進行性の痴呆を呈した家系について、臨床的に典型的 CJD で、病理学的に広範な白質病変を示したことで報告した症例を神経病理学的に再検討した。また、その弟で、緩徐進行性痴呆のかたちをとり、典型的 CJD の所見を全て欠く症例を、7 年間にわたり観察する機会を得た。本家系は、緩徐進行性痴呆を示した長兄及び自験例で、プリオン遺伝子異常が検出できなかった。従って、プリオン遺伝子異常が容易にみつからない、家族性 CJD と考えるのか、緩徐進

行性痴呆と家族性 CJD が同一家系に重なっただけなのか、両方の可能性が考えられていた。今回、典型的 CJD の臨床・病理所見を呈した四兄において、50RI を支持する所見を得た。これをもとに、DNA が保存された他の 2 例を再検討した結果、50RI を支持する結果を得た。ただし、自験例緩徐進行例については、70RI のクローンも同時に検出された。その意義についても、最後に述べる。

#### 〔目的〕

本報告の目的は、次の二点である。1. 基本的に 50RI を持ち、CJD と緩徐進行性痴呆の二つの病型が出現する一家系の、臨床病理像の詳細を報告すること。2. その内の 1 例に、体細胞モザイクの可能性を見いだした点を考察すること。

#### 〔家系〕

##### 症例 1. 発端者 (II-13) :

現在 63 歳男性 (CJD サーベイランス #149)。52 歳異常行動で発症。K 大学病院で、MRI 異常を指摘される。53 歳時、M 病院受診。この時点で、同胞 2 例が CJD で死亡していることから、CJD を疑われたが、髄液 14-3-3 異常なし、プリオン遺伝子多型は Met/Met。56 歳時、兄 (II-7) が当科で CJD と病理診断を受けていることより、紹介初診。初診時、HDS-R 14/30、超皮質性感覚失語、両側腱反射亢進以外、明瞭な神経学的異常なし。脳血流 SPECT では両側側頭葉血流低下を認めた。脳波異常なく、髄液 14-3-3 蛋白は陰性。プリオン遺伝子は変異なく、129 多型は M/M。58 歳時、HDS-R 3/30。59 歳時、痴呆が急速に進行、歩行不能となった。同時期の MRI では、DWI で異常なく、脳室拡大と白質の T2・Flair 高輝度のみであった (図 3)。初石病院に入院し、まもなく経管栄養に以降した。現在、63 歳で、自発語はないが、呼びかけに反応し、眼で医師をおいかけ、気に入くないことを行うと、足で蹴飛ばす動作が見られる。

##### 症例 2. 発端者の次兄 (II-7) (2)

1978 年 (41 歳)、活動性低下で発症。1 ヶ月後視覚障害、2 ヶ月後ミオクローヌス出現。4 ヶ月後、無言無動に至った。脳波上 PSD を認めた。発症 1 年後、弛緩性四肢麻痺となり、ミオクローヌスは消失。発症後 1 年 4 ヶ月で死亡。プリオン遺伝子検索はされておらず、凍結材料の保存もされていなかった。病理学的に、脳重は 1,320g。大脳皮質の著しい萎縮に加え、広範な白質病変を認めた (図 4)。海馬は比較的保存されていた。組織学的に、海綿状変化に加え、白質の著明な変性を認めた。小脳では顆粒細胞の著明な脱落を認めた。以上より、広範な白質変性を伴う、CJD と診断された。この症例の発表時には、家族性には気づかれていなかった。

##### 症例 3. 発端者の三兄 (II-11) (3) :

50 歳時 (1991)、歩行不安定で発症。3 ヶ月後、ミオクローヌス出現。4 ヶ月後腱反射亢進、頸部固縮を認めた。5 ヶ月後脳波で PSD 出。急速に無言・無動状態に移行し、51 歳時死亡、全経過 1 年 1 ヶ月であった。剖検時抽出 DNA を用いたプリオン遺伝子変異については、報告が届いていない状況であった。

神経病理学的に、肉眼的に大脳皮質は広範に萎縮を認めたが、海馬は保たれていた。組織学的に、大脳皮質は萎縮し (図 7)、神経細胞脱落と、海綿状変化を認めた (図 8)。大脳白質は、斑状の皮質直下白質の変性を認め、後頭葉に著明であった (図 7)。また、小脳では顆粒細胞の脱落が著明であった。以上より、白質病変を伴った、家族性 CJD と診断された。

##### 症例 4. 発端者の長兄 (II-5)

64 歳 : 言葉が出てこなくなり、症状はゆっくりと進行した。67 歳時、記憶障害、意欲低下、パーキンソン症状を認めた。MMSE 15/30、MRI では大脳・小脳萎縮を、SPECT 画像では、両側側頭・頭頂葉の血流低下を認めた。家族に CJD が 2 例発症しているので、家族性 CJD を疑われたが、髄液 14-3-3 蛋白陰性、プリオン遺伝子は、129M/M であり、この時点ではプリオン遺伝子に変異を検出できなかった。69 歳時、MMSE 6/30 と低下し、睡眠障害、易刺激性が出現した。70 歳時、最終受診時、車椅子移動で、言語理解がある状況であった。この受診の次の日に、特別養護老人ホームで突然死された。剖検は行われなかった。最終臨床診断は、非定型的アルツハイマー病であった。