

ング部門に紹介しさえすれば済むというわけにもいかないのが現状である。今後のプリオン病遺伝子診断実施に際しては、プリオン病を扱う専門医と遺伝カウンセリングを行う臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーとの間で、十分な情報交換や連携を行いながら、人々に対して遺伝子診断の情報を提供し遺伝カウンセリングを行っていくことが肝要である。その一環として田村は 2007 年度、臨床遺伝専門医の集まる学術集会の場で、プリオン病の遺伝子診断の現状について情報提供を行うことを計画している。

(3) プリオン病カウンセリングに関するホームページの掲載

(<http://prion.umin.jp/prion/counseling.html>)

今年度の初めに、プリオン病研究班のホームページにおいて、「プリオン病患者家族の方々、プリオン病のリスクのあるの方々へのカウンセリング」に関する情報を掲載していただいた。その中では、「1. カウンセリングの意義」「2. プリオン病患者家族の方々、プリオン病の心配をしているの方々へのメッセージ」「3. カウンセリングを希望する方へ：①心理カウンセリング、②遺伝カウンセリング」「4. ヤコブ病サポートネットワークのご案内」「5. カウンセリングをなさる専門職の皆様へ」の5項目について触れ、田村の連絡先を記載した。

(4) 電話相談

本年度、上記ホームページに記載されている田村の連絡先からたどって連絡して来られた電話による相談を経験したので以下に報告する。

1件は、家族が CJD と診断された直後でどうしてよいかわからないと電話されてきた方であった。この事例に関しては、(1) CJD 患者の家族の方々との面談、の項で述べたのと同様に、様々な質問に丁寧に答えながら、相談者の方の気持ちに耳を傾け共感的理解を示しつつじっくりお話をうかがって対応した。1回の電話だけですべてが解決したわけではないであろうが、当座の支援にはなったと思われる。こうした役割は、「ヤコブ病サポートネットワーク」の相談窓口で対応されていることと同様である。

もう1件は、「普段から牛モツ鍋が好きでたくさん食べていたが、最近手が震えてもしかしたらヤコブ病に感染したかもしれないと心配している」という匿名の相談であった。相談者の声としては、「もしやと思いいンタネットで調べてみるとどうも思い当たる症状が合致するような気がして怖い」「遺伝子診断ができるとホームページに書いてあったので、牛の内臓をたくさん食べていた自分が病気にかかっていないか遺伝子で調べることはできないだろうか」とのことであった。この相談者に対しては、①牛肉や内臓の摂取による発病は、確率は完全にゼロではないとしても、国内のモツ鍋摂取人口から考えれば非常に低い確率であると想像されること、②遺伝子診断で判明するのはプリオン病の一部に存在する遺伝性の事例であって、通常の孤発例は遺伝子診断にはひっかからず、まして遺伝性牛肉・内臓摂取による発病予測は遺伝子診断ではわからないこと、③プリオン病の診断は症状の軽い初期にはなかなかわからないことが多いが、現在の症状について心配なのであれば、神経内科などの専門医にかかって相談するとよいこと、などをお話した。様々なことが頭にあって混乱しておられる模様で、電話だけですべてを整理して話すことは容易ではなくかなり時間を要したが、ひととおりのことは伝えることができた。実際にはこのように電話をかけてくるところまで至らなくても、牛肉・内臓摂取によるプリオン病発病を心配していたり、なんらかの症状がプリオン病の臨床像に該当するのではと気に病んでいたりと、遺伝子診断について誤解を抱いていたりする人々は少なからず存在するであろうと想像できる。社会における BSE についての不安に対応するためにも、専門家からのきちんとした情報提供の充実が求められるところである。

それとともに、牛肉摂取によるプリオン病発症のように確率的には非常に可能性の低いことであっても、人々が何かのきっかけで「もしかしたら自分がそれに当たるかもしれない」という不安を抱くことは時々ある。こうした不安に対しては、科学的情報を伝えるだけでは十分ではなく、確率というあいまいな数字に対する人々の心理的受け止め方についての

知識や人々が抱く恐怖心や将来の不確かさに伴う不安に対応する心理カウンセリング技術を有する者が支援に応じることが望ましい。

3. まとめと今後の計画

今年度は、少数例ながら孤発例および遺伝性症例、さらに BSE 関連不安に対する実際のカウンセリングを経験した。昨年度までの間に、プリオン病の心理支援の方法論としては通常のカウンセリング理論やグリーフ・カウンセリング理論の応用が可能であることを述べてきたが、実際のカウンセリングを経験してそうした方向性が間違っていないことを強く実感した。プリオン病の心理支援に対して特別な心理支援技術が必要ないのであれば、既存の心理援助専門職を利用することができると思われる。しかし、心理支援技術としては一般的な心理カウンセリング技術が応用できたとしても、そこで話合われるプリオン病の臨床や患者家族の生活上の問題などに関して、心理支援者がある程度知っていることは欠かせない。イギリスのサーベイランス専門チームにおける心理支援対応者は一般の看護職出身者ではあるが、プリオン病の医学的知識や患者家族の実際的な問題対応ノウハウに詳しい人材であり、そうした者が対応することで心理支援の充実が図られている事実は否定できない。

このような状況に鑑み、今後我が国でプリオン病の患者家族への心理支援体制をどのような形で整えていくべきか、さらなる検討が必要である。症例数が少ないため、当面は田村が中心になって対応することも可能かもしれないが、プリオン病の専門家および看護職やメディカル・ソーシャル・ワーカー、臨床心理士などとも連携し、患者の家族、at risk 者のニーズ、医療現場のニーズなどについてもより詳しく探りながら、体制作りを検討していきたい。プリオン病心理支援のノウハウなどを集約したマニュアルの作成も考えている。

最後に、プリオン病の遺伝子診断の前後において、現在はあまり行われていないと考えられる遺伝カウンセリングをどのような形で組み込んでいくべきかについても、遺伝カウンセラーの立場として、プリ

オン病の専門家と臨床遺伝専門医の間を橋渡しする形で、連携のあり方を考えていきたい。

E. 結論

今年度は、米国 CJD Foundation の第 4 回家族の集いに参加し、プリオン病患者家族の心理支援について検討するための材料となる情報を、CJD 患者家族の人々および欧米の CJD 専門家から情報を聴取することができた。

特に英国において、National CJD Surveillance Unit 専属のケア・コーディネーターが症例報告のあった現地にサーベイランス・チームが派遣される際に同行して、患者家族と面談し情報提供や心理支援を行ったり、現地医療スタッフに対して情報提供やその後のケア方針に対する助言を行ったりしている状況を知ることができ、医療チーム内のプリオン病に詳しい立場の者が通常のカウンセリング技術を駆使して患者家族の心理支援に当たっているというプリオン病患者家族への心理支援体制のひとつのあり方を学ぶことができた。

また、家族性 CJD 家系の人々の発症前遺伝子診断に関する意見や気持ちについても聴取することができ、遺伝性プリオン病の遺伝カウンセリング充実の方向性が示唆された。

さらに今年度は、プリオン病患者家族やプリオン病の心配を抱える人々に対する実際のカウンセリングをも経験し、昨年度までに述べてきたように、これらの人々の心理支援にあたっては、一般的な心理カウンセリング理論を応用する形で対応することが可能であることを確認した。一方、技術的には通常のカウンセリング技術でよいとしても、そこで話合われるプリオン病の臨床や患者家族の不安・生活上の問題などの知見を心理支援者がある程度把握していることも重要であり、心理支援者がこうした知識を持った上で心理支援に臨むことができるための体制のあり方を検討することが必要であることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G.研究発表

感染症に関する調査研究班班会議,2007.1.22.

1.学会発表

田村智英子. プリオン病カウンセリングの実際、および、米国 CJD Foundation 家族カンファレンス参加報告.平成 18 年度プリオン病及び遅発性ウイルス

H.知的財産権の出願・登録状況

1.特許取得 なし

2.実用新案登録 なし

クロイツフェルト・ヤコブ病 2 次感染リスク保有者の 長期フォロー・アップについて

分担研究者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
研究協力者：水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科学)
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院医学系研究 CJD 早期診断・治療法開発分野
研究協力者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学(神経内科)
研究協力者：中村 好一 自治医科大学公衆衛生学教室
研究協力者：児玉南海雄 福島県立医科大学脳神経外科学

研究要旨

平成 18 年 2 月に策定された「クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について」のガイドラインをふまえて、昨年の報告と同じ事例のリスク保有者と直接面接した。リスク保有者 11 名の内、面接に応じた 5 名の方にガイドラインをふまえた質問を行ったところ、全員が疾患に関する知識や注意事項に関する知識が十分でなかったが、不安や心理サポートの必要性を感じている人はいなかった。不十分な知識のみでありながら、不安感が無かった理由として、原疾患に関して当該病院の外来を 1～3 ヶ月ごとに受診していることが心理的なサポートの役割を果たしているものと思われる。一方、疾患に対する知識や新たなガイドラインの内容などに関しては、外来にて十分な時間をかけて説明する時間が無いことや、最新の知識をインターネットなどを通じて個人が入手することは限界があることを示唆していると思われた。以上より、プリオン病 2 次感染対策の中に、疾患に関する新たな知識(病態生理、発症機序、感染機序など)、あるいはガイドラインの作製・変更が行われた際に、それらの最新の情報を提供する体制の整備が必要であると思われた。

A.研究目的

平成 18 年 2 月、クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会において「クロイツフェルト・ヤコブ病リスク保有者に関する医療機関の当面の対応について」の案が作成された。昨年我々は、平成 16 年に脳外科手術が行われた後、その患者がクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)に罹患していたことが判明した事例に関し、その手術に使用した器具で手術を受けた CJD リスク保有者のフォローが良好に行われており、定期的な検査では問題が無い状況であることを、カルテや検査データを基に報告した。本研究では事

例発生当時に行われた説明を、先に述べたガイドラインに沿ってリスク保有者や家族が理解できているかを直接面接により確認した。

B.研究方法

対象は患者の内訳は男性 8 人、女性 3 人の合計 11 人のうち当該病院でフォローを続けている 9 人で、年齢が 36 歳から 87 歳までであった。外来日以外に面接日を設定したところ、面接に応じたいただけしたのはそのうち 5 名であった。それぞれの患者および家族に対し、CJD という疾患に関する知識や病院や厚生労働省のサポー

トに関して、CJD リスク保有者である場合の注意点、不安感の有無などを質問した。(本研究は当該病院担当者との共同研究である)

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言を遵守し、当研究班の倫理指針に基づき、被検者の人権や個人情報に対し十分な配慮を行った。

C.研究結果

面接において得られた回答としては、CJD という疾患に関しては「病気のことがわからない」「狂牛病などで騒がれているので名前は知っているがどの様なものかは知らない」「家族に感染してしまうものなのか？」など疾患に対する知識が十分に理解されているとは限らないようであった。また、慢性硬膜下血腫に対する手術を受けた方の家族より、「手術前からの認知症症状が術後も変化が無く、攻撃的になることがあるので、心配があるがどこに相談すればよいかわからない」などの意見も聞かれた。献血・移植の donor になれないことや手術を受ける際や交通事故の際には自分が CJD リスク保有者であることを告げなければならないことなどの注意に関する知識を持っている人は、患者・家族共にいなかった。一方、「CJD 発症への不安を多少感じている」と答えた患者が 1 人いたが、他の 4 人は特に不安は訴えていなかった。家族の中には介護者への感染や発症に関して特に不安を感じている人はおらず、今回の面接までリスク保有者であることをほとんど意識していなかった人もいた。全ての患者が定期的(1~3 ヶ月ごと)に外来通院し、脳 MRI 検査を年 1 回の頻度で受けていた。心理サポートの必要性を感じたり訴えたりする人は患者、家族を含め 1 人もいなかった。

D.考察

今回の直接面接により、平成 16 年の事例において CJD リスク保有者であることを告知さ

れた人及びその家族は、CJD という疾患に関する知識や日常生活や医療機関受診の際の注意事項などに関しては、必ずしも十分な形で理解されているとはいえないことが確認された。この理由として、これらの人々は原疾患(脳外科的手術を受けることとなった疾患)に関する外来受診が CJD リスク保有者としてのフォローアップを兼ねており、それらの外来では最新情報の提供や新たなガイドラインに関する説明のための十分な時間的余裕が無いことが考えられる。その一方で、知識の不足にもかかわらず不安感や心理サポートの必要性を訴える人がいなかったことは、CJD リスク保有者としてのフォローアップが良好になされており、最も重要である病院側とリスク保有者側の信頼関係は非常に良く保たれていることを示している。今後の課題として、CJD そのものに関する感染リスク・診断技術の進歩・新たな治療法に関する研究などの知識を提供し、新たなガイドラインが作製された場合などに最新の情報を提供してゆくことが重要であると思われた。現在、プリオン病 2 次感染対策チームの必要性が議論されているが、その中にフォローアップや最新の情報を提供する体制が必要であると思われた。

E.結論

脳外科手術後のリスク保有者やその家族との面接により、リスク保有者のフォローアップの体制の他に疾患自体に対する最新の情報を提供する体制が必要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. 三條伸夫,水澤英洋. わが国のプリオン病サーベイランスの現状. 医学のあゆみ 2006;220(6):536-28.
2. 三條伸夫,水澤英洋. プリオン病の早期臨床

診断-そのポイントとピットフォール-

Brain Medical 2006;18(12):57-62.

3. Uchihara T, Sanjo N, Nakamura A, Han K, Song SY, St George-Hyslop P, Fraser PE. Transient abundance of presenilin 1 fragments/nicastrin complex associated with synaptogenesis during development in rat cerebellum. *Neurobiol Aging* 2006;27(1):88-97.
4. Chen F, Hasegawa H, Schmitt-Ulms G, Kawarai T, Bohm C, Katayama T, Gu Y, Sanjo N, Glista M, Rogaeva E, Wakutani Y, Pardossi-Piquard R, Ruan X, Tandon A, Checler F, Marambaud P, Hansen K, Westaway D, St George-Hyslop P, Fraser P. TMP21 is a presenilin complex component that modulates gamma-secretase but not epsilon-secretase activity. *Nature* 2006;440(7088):1208-12.

2.学会発表

1. 町田明, 三條伸夫, 水澤英洋. Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)類似の拡散強調画像所見を呈した知的障害を有するてんかんの一例. 2006年プリオン病研究会, 安比, 2006.9.3.
2. 三條伸夫, 金海峰, 水澤英洋, 片山泰一, Paul Fraser, Peter St. George-Hyslop: 内因性 Aph-1 の oligomer 形成に関して. 第47回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.12.
3. 三條伸夫, 金海峰, 水澤英洋, Peter St. George-Hyslop, Paul Fraser. 新規プレセニリン複合体構成因子 TMP21 の細胞内分布. 第25回日本認知症学会, 広島, 2006.10.7.

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし

脳 MRI で特徴的な皮質腫脹所見を呈し、プリオン蛋白遺伝子に Val180Ile の点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例

研究協力者：葛原 茂樹 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学分野

研究協力者：伊井裕一郎 三重大学医学部附属病院神経内科

研究協力者：新堂 晃大 三重大学医学部附属病院神経内科

研究要旨

プリオン蛋白遺伝子に Val180Ile の点変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の 1 例を経験し、臨床経過と画像所見の経時変化を報告した。症例は 72 歳女性で、物忘れで発症し徐々に認知症が進行した。発症 4 ヶ月後の脳 MRI 拡散強調画像（DWI）、T2 強調画像（T2WI）、FLAIR 画像で前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質の腫脹と高信号、および線条体の高信号を左優位に認めたが、後頭葉内側、中心前回および中心後回は保たれていた。ECD-SPECT および FDG-PET で MRI 異常信号域での血流・代謝の低下を認めた。7 ヶ月後には発語なく意思疎通不能となったが、全介助にて車椅子座位や食事摂取は可能であった。MRI では右半球皮質の腫脹と高信号域も拡大し、SPECT と PET でも同部位で血流・代謝の低下を認めたが、後頭葉内側、中心前回および中心後回は保たれていた。MRI、SPECT、PET の大脳皮質所見の経時変化は、海綿状変性過程を反映していると考えられた。

A. 研究目的

[はじめに]

プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の Val→Ile 点変異を認める家族性 Creutzfeldt-Jakob 病（Val180Ile CJD）では、皮質腫脹を呈する特徴的な脳 MRI 所見が報告され、組織学的には大脳皮質に基質の粗鬆化の乏しい広範な海綿状変化が出現するとされている。

[目的]

Val180Ile CJD の 1 例を経験したので、その臨床経過と脳 MRI、ECD-SPECT、および FDG-PET の経時変化を報告する。

B. 研究方法

[症例と方法]

症例は 72 歳女性。既往歴、家族歴に特記事

項はなく、輸血歴、海外渡航歴もない。2006 年 4 月頃より物忘れが徐々に進行し、8 月 2 日に当科へ入院。神経学的所見は MMSE11 点（見当識障害、失計算、記銘力障害）で、錐体路症状、錐体外路症状、小脳失調は認めなかった。髄液細胞、蛋白は正常で、14-3-3 蛋白は陽性、NSE 46 ng/ml、総タウ蛋白 5100 pg/ml と高値だった。脳波所見は基礎波が後頭葉優位の 9~10Hz α 波で、左半球優位に δ 波が散見されたが、PSD は認めなかった。プリオン蛋白遺伝子解析で、codon 180 の点変異（Val→Ile）を認め、codon 129 は Met/Met、codon 219 は Glu/Glu だった。9 月初旬より驚愕反応が出現し、徐々に認知機能障害が進行した。10 月中旬には発語はほとんど見られず、意思疎通は不能となったが、全介助状態で車椅子座位や食事経口摂取は可能な状態を維持している。12 月頃より、時に

右上肢のミオクローヌスがみられるようになり、両上肢の軽度固縮も出現した。本症例の脳MRI, ECD-SPECT および FDG-PET の経時変化を検討した。

(倫理面への配慮)

遺伝子検索については家族に十分に説明し、文書にて同意が得られており、倫理面における問題はない。

C. 研究結果

発症4ヵ月後の頭部MRIでは、T2強調画像(T2WI)、FLAIR画像および拡散強調画像(DWI)で側頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質の腫脹と高信号、および線条体の高信号を左優位に認めたが、後頭葉内側、中心前回および中心後回は保たれていた。SPECTではMRI異常信号域で血流低下を認め、FDG-PETでは同部位の代謝低下を認めた。右前頭側頭葉では、DWIの高信号が目立たない部位でもSPECTで軽度血流低下を認めた。後頭葉内側、中心前回および中心後回の集積は保たれていた。発症7ヶ月後では、MRIでの右半球皮質腫脹と高信号領域が拡大したが、後頭葉内側は変化なく、中心前は左>右で淡い高信号を呈していた。SPECTおよびFDG-PETでも右半球皮質の血流・代謝低下領域が拡大していたが、後頭葉内側、中心前回および中心後回の集積は相対的に保たれていた。

D. 考察

Val180Ile CJDでは、皮質の高信号のみでなく著明な腫脹を呈する特徴的なMRI所見が報告されている。MRIの病変分布の経時変化として、小林らは中心前回と中心後回が保たれるのが特徴的とし、Jinらは後頭葉内側部が末期まで保持されると述べている。SPECTではMRIの異常信号領域での血流低下が報告されているが、ShindoらはDWI高信号を呈した側頭葉や後頭葉での相対的血流保持(一部は増加)

を報告している。Codon 180とcodon 232の二重変異の症例でPETを評価したHitoshiらは、小脳、視床、運動感覚野および後頭葉では代謝が保たれていたと報告している。自験例でもMRIで皮質高信号と腫脹範囲が拡大していく経過において、小林らが述べているように中心前回、中心後回は保たれており、またJinらが述べている様に後頭葉内側も保たれていた。またこれらの部位では血流・代謝も保たれていた。従来Val180Ile変異CJDでは、組織学的に大脳皮質において基質の保たれた広範な海綿状変化が出現するとされており、自験例の画像変化は、その変性過程を反映しているものと考えられた。

E. 結論

MRI, SPECTおよびPET所見の変化は基質の粗鬆化の乏しい海綿状脳症の変性過程を反映していると考えられた。

[参考文献]

1. Ishida S, Sugino M, Koizumi N, Shinoda K, Ohsawa N, Ohta T, Kitamoto T, Tateishi J. Serial MRI in early Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. *Neuroradiology*1995;37: 531-534.
2. 小林俊輔, 大内敏宏, 真木寿之: 特異なMRI所見を呈し、プリオン蛋白遺伝子codon 180の点変異を認めCreutzfeldt-Jakob病と考えられた1例. *臨床神経* 1997;37:671-674.
3. Jin K, Shiga Y, Shibuya S, Chida K, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Kitamoto T, Itoyama Y. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology*2004;62:502-505.
4. Shindo K, Shimokawa C, Ohta E, Inada H, Togashi S, Nitta K, Nagasaka T, Kato R, Kobayashi M, Shiozawa Z. Autopsy-proven Creutzfeldt-Jakob disease with a codon 180 mutation

showing dissociation between diffusion-weighted magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography findings. Is this a suggestive finding in long survival. Eur Neurol 2006;56:46-49.

5. Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol Sci 1993;120:208-212.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
 1. 中野知沙子, 新堂晃大, 伊井裕一郎, 佐々木良元, 葛原茂樹. 脳 MRI で特徴的な皮質腫脹所見を呈し、プリオン遺伝子に Val180Ile 変異を認めた Creutzfeldt-Jakob 病の一例. 第 116 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 2006.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

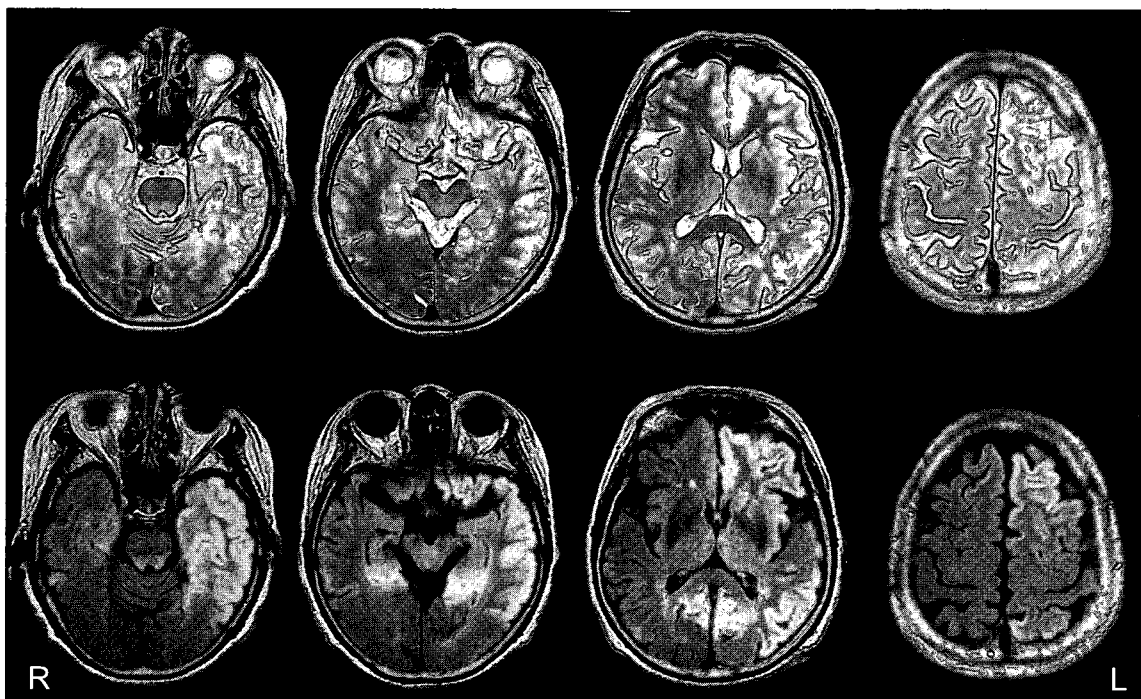


図1 発症4ヵ月後の脳MRI (上段 T2WI, 下段 FLAIR)

側頭葉, 前頭葉, 頭頂葉皮質の腫脹と高信号および線条体の高信号を左優位に認めたが, 後頭葉内側および中心前回と中心後回は保たれていた。

ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与後、クロイツフェルトヤコブ病の二剖検例

分担研究者：村山 繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク
研究協力者：齊藤 祐子 東京都老人医療センター剖検病理科
研究協力者：寺田 達弘 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科
研究協力者：小尾 智一 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科
研究協力者：溝口 功一 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科
研究協力者：崎山 快夫 東京大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：松本ルミネ 東京大学大学院医学系研究科神経内科
研究協力者：石津 暢隆 国立病院機構東京病院神経内科
研究協力者：栗崎 博司 国立病院機構東京病院神経内科
研究協力者：蛇澤 晶 国立病院機構東京病院神経内科臨床検査科
研究協力者：坪井 義夫 福岡大学医学部第五内科
研究協力者：山田 達夫 福岡大学医学部第五内科
研究協力者：堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科プリオン研究部門

研究要旨

目的：ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与中死亡した、クロイツフェルトヤコブ病（CJD）二剖検例を報告する。

対象：症例 1. 死亡時 68 歳女性。家族歴なし。65 歳時歩行時のふらつきで発症。発症 1 ヶ月後意志疎通不能となり、MRI 拡散強調画像（DWI）での皮質の高輝度、脳波上の PSD より CJD の診断。ミオクローヌス出現。発症後 3 ヶ月よりキニーネ投与無効、5 ヶ月で無言無動。10 ヶ月でペントサンポリサルフェートの脳室内投与開始。プリオン遺伝子多型は 129M/M、219G/G、髄液 NSE 65.5 ng/ml。その後約 1 年半にわたり投与持続。症状の改善はなく、脳萎縮は進行。CT 上硬膜下水腫が増大。死亡 4 ヶ月前の CT でごく微量の脳室内出血あるも 1 ヶ月後には消失。発症後 2 年 3 ヶ月で無呼吸発作頻発、失調性呼吸となり死亡。

症例 2：死亡時 55 歳男性、36 歳時、左聴神経腫瘍全摘、術後髄液漏の 2 回に Lyodura 使用。術後左末梢性顔面神経麻痺、左耳鳴あり。54 歳 7 ヶ月めまいで発症。4 ヶ月後階段昇降困難。複視、書字困難、6 ヶ月後構音障害、記銘力低下、だらしなくなり、7 ヶ月で休職。8 ヶ月後ミオクローヌス、HDS-R 16/30、企図振戦、驚愕反射あり。髄液 NSE 104.4、tau 1,735pg/ml。EEG 上 PSD(-)。CJD の診断で、発症 11 ヶ月後ペントサンポリサルフェート脳室内投与開始。脳生検でプリオン沈着を認め、CJD と確定診断。症状はさらに進行、硬膜下水腫出現。1 年 2 ヶ月後肺炎にて死亡。

方法：大脳新皮質、基底核、視床を左右で対照的に切り出し、免疫組織化学的に、抗プリオン蛋白（3F4）、glial fibrillary acidic protein（GFAP）、抗 HLA-DR（CD68）抗体免疫染色で比較した。

結果：症例 1：剖検は死後 2 時間 5 分で施行。脳重量 660 g。クモ膜下出血あり。脳はクルミ様

の高度の萎縮を示した。固定後剖面で、両側脳室は血腫で充満。シャントは右頭頂葉から側脳室に的確に挿入され、刺入部に出血なく、特発性脳室出血の像。海馬は比較的保存。大脳皮質は層構造が不明瞭となる著明な神経細胞脱落、海綿体状態とグリオーシスを認め、3F4 でシナプス型陽性所見で、沈着に左右差なし。

症例 2 : 死後 12 時間 55 分で剖検。脳重 1,400g。薄い硬膜下血腫あり。脳萎縮は目立たない。組織学的に、海綿状変化、3F4 免疫染色ではプラーク型を示し、明瞭な左右差なし。

考察 : 治療によりプリオン沈着が左右差を持ち減弱する動物実験のデータは、両例とも確認できなかったが、一例は無言無動になってからの投与開始であり、もう一例は投与間隔が短すぎるため、適切な治療効果評価対象とは言えない可能性がある。また安全性に関しては、二症例とも、硬膜下血腫・水腫を認め、一例には脳室内出血あり、出血の合併症に今後注意する必要がある。

結語 : ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与 CJD 2 例の剖検例で、効果の確認は出来ず、硬膜下水腫・脳室内出血の副作用を認めた。

A. 研究目的

ペントサンポリサルフェートはプリオン持続感染細胞で異常型プリオン蛋白の産生を阻害することが知られている。また、プリオン病マウスモデルの脳室内に持続注入することで、脳内の異常プリオン蛋白沈着が投与側で有意に抑制されることが判明している[1]。現在福岡大学第五内科で、プリオン病に対し、上記薬剤の投与試験が行われている。その有効性と安全性について剖検による確認は極めて重要である。我々は今回、上記治療試験を受けた症例の、最初及び二番目の剖検例を検索する機会を得たので報告する。

CJD (vCJD)も、その広がりや危険さが危惧されている。ペントサンポリサルフェート(PPS)はマウスを用いたプリオン蛋白感染実験において、脳室内投与により発症遅延効果が確認された薬剤である。PPS は欧米で、血栓症や膀胱炎に臨床利用されている薬剤で、血液脳関門を通過しない。プリオン病に応用する際は、脳室内に直接投与する必要がある。本研究では、体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法のプロトコルを確立し、本邦のプリオン病患者に応用して同治療の安全性と患者の生命予後改善への効果を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

症例 1. 死亡時 68 歳女性。職業歴は主婦。家族歴に類症なし。海外渡航歴・輸血歴・手術歴なし。65

歳時歩行時のふらつき、もの忘れと応答の鈍さで発症した。発症 1 ヶ月後に四肢のびくつきと、意志疎通が困難となり近医受診した。急速進行性の認知症とミオクローヌス、MRI 拡散強調画像 (DWI) で被殻前部に高信号、脳波で PSD を認めたことから、CJD と診断された。発症後 3 ヶ月よりキニーネ投与を開始するも無効で、5 ヶ月で無言無動状態となり、皮疹のためキニーネは中止された。発症後 10 ヶ月に、福岡大学倫理委員会承認の元、ペントサンポリサルフェートの脳室内投与を開始した。MRI で既往所見が確認された (図 1)。

その時に行われたプリオン遺伝子多型は 129M/M、219G/G であった。また髄液 NSE は 65.5 ng/ml と高値であった。シャント時行った脳生検は標本が小さすぎ、診断不能であった。

シャント後静岡てんかん神経医療センター転院。転院時無言無動状態で giant SEP を認めるが、脳波は平坦で PSD はなかった。その後約 1 年半にわたり、ペントサン 60 μ g/kg/day 投与を持続したが、症状の改善はなく、脳萎縮は進行した。死亡 4 ヶ月前の CT 上硬膜下水腫の増大と、微量の脳室内出血が左後角に認められた (図 2) が、死亡 3 ヶ月と 2 ヶ月前の CT では硬膜下水腫は変化無く、脳室内出血は消失していたため、ペントサン投与量を 120 μ g/kg/day に増量した。死亡 1 週間前に撮った CT でも脳室内出血は認められなかった。発症後 2 年 3 ヶ月で無呼吸発作頻発、徐々に失調性呼吸となり、最

最終的に肺炎で死亡した。全経過 2 年 3 ヶ月、ペントサンポリサルフェート投与より 1 年 5 ヶ月であった。

症例 2. 死亡時 55 歳男性。職業は教育管理職。オーストラリアとベトナムへの海外渡航歴あり。輸血歴はなし。36 歳に左聴神経腫瘍全摘出術を施行後、髄液漏および髄膜炎を合併し同年後頭蓋窩開頭瘻孔閉鎖術を施行。その際にヒト屍体乾燥硬膜 LYODURA の移植を計 2 回受けた。左末梢性顔面神経麻痺を合併し同側の耳鳴、聴力障害を伴ったが、その後 18 年間特に問題なく経過した。死亡 1 年 2 ヶ月前に非回転性で浮動性の眩暈が出現し、4 ヶ月後にはまっすぐに歩けなくなり、階段の昇降が困難となった。5 ヶ月後には複視を、6 ヶ月後には呂律困難を生じ、また朝食を食べたことを忘れてたり同じことを繰り返し話すなどといった認知機能障害が出現した。また元来几帳面な性格が無頓着になり、発症後 7 ヶ月で退職した。発症後 8 ヶ月の神経学的所見では、長谷川式簡易認知症スケール 26/30 点、見当識障害、記憶障害、記銘力低下を認めた。眼球運動障害を認め、複視を訴え、難聴、耳鳴が確認され、構音障害を認めた。体幹・四肢失調と歩行障害あり、頭部・身体の上方向の小刻みな不随意運動が認められた。失調性歩行、高次脳機能障害が進行、次いで驚愕反射、右上下肢にミオクローヌス様不随意運動が出現した。脳波所見では PSD はなく、頭部 MRI 拡散強調画像では、プロペラ法で右尾状核頭部、視床上部に高信号を認めた (図 3)。プリオン蛋白遺伝子解析は 129 Met/Met、219 Glu/Glu であった。臨床経過と画像所見から、硬膜移植後 CJD が強く疑われ、発症 11 ヶ月、脳生検及び脳室内持続ポンプ・カテーテルの植え込み術を施行した。術前の神経所見では、意識は清明で、長谷川式簡易認知症スケール 16 点、眼球運動では左眼上下転、右外転制限複視あり、前頭筋・眼輪筋・絞輪筋の左筋力低下、左眼瞼下垂、左耳鳴、構音障害を認めた。立位歩行は不能介助車椅子移動の状態であった。髄液総タウ蛋白 1735pg/ml、NSE 104.4 ng/ml と高値を示した。頭部 MRI では、左小脳半球の術後像に加え、両側尾状核、被殻、視床に拡散強調画像で高信号域を認

め、同部は ADC map で低信号を示した。脳生検で、抗プリオン蛋白抗体 (3F4) 免疫染色で異常プリオン蛋白集積を神経細胞周囲に認め、硬膜移植後 CJD プラーク型と確定診断された。

ペントサン投与 (20-120 μ g/kg/day) を開始したがその間も症状の進行は止まらず、発語も減少し、車椅子への移乗も困難となった。嚥下困難が出現し、傾眠傾向を示した。術後硬膜下血腫を認めた (図 4 左)。

発症 1 年後、死亡 2 ヶ月前、意思の疎通は不可能であり、自発開眼はまれで、刺激により開眼した。寝たきりで四肢にミオクローヌスが認められた。食事は介助によりかろうじて可能であったがむせこみが多く、CT 上は硬膜下血腫ないし水腫の拡大をみた (図 4 右)。誤嚥の危険性があったがご家族の希望により経口栄養摂取を継続することになった。死亡 1 ヶ月前より肺炎を繰り返し、最終的に誤嚥性肺炎で死亡した。

神経病理学的検索法

剖検時、肉眼観察、写真撮像後、右前頭極を凍結し、東北大学プリオン研究部門に異常型プリオン蛋白型別のため送付した。ホルマリン固定後大脳は海馬の方向に垂直な冠状断、小脳は矢状断、脳幹は水平断断面を作製し評価した。左右差の評価は、赤核を通る面での視床、乳頭体を通る面での基底核、中心前回で行った。染色は H.E.、K.B. に、代表的部位を切り出し、100% 蟻酸 1 時間処理後パラフィン包埋し、抗プリオン蛋白抗体 (3F4)、CD68、抗 GFAP (glial fibrillary acidic protein) 抗体免疫染色で評価した。老年性変化は、海馬・扁桃核を、抗リン酸化タウ (AT8、Innogenetics)、A₁₁₋₂₈ (IBL)、リン酸化シヌクレイン (psyn#64、Wako)、ユビキチン (Sigma) 抗体免疫染色で評価した。

(倫理面への配慮)

開頭許可を含めた剖検承諾書をご遺族より取得の上、検索をおこなった。

C. 研究結果

神経病理所見

症例 1. 剖検は死後 2 時間 5 分で施行。脳重量 660 g で、小脳・橋角部にクモ膜下出血を認めた。脳はクルミ様の高度の萎縮を示していた (図 5A)。右側頭葉凍結材料を用いたプリオン蛋白の型は type I であったが、孤発性 CJD に見られるような典型的な MM1 型のウェスタンブロット像ではなく、dura plaque type の CJD に見られるようなウェスタンブロット像 (無糖鎖プリオン蛋白バンドの位置が少し変わる) であった。固定後剖面で、両側脳室内に血腫を認めた。シャントは右頭頂葉から側脳室に的確に挿入されており、刺入部付近に出血はなく、特発性脳室出血の像を呈していた。剖面では大脳皮質は全般的に高度の萎縮を示していたが、海馬は比較的保存されていた (図 5B)。組織学的に、脳室内血腫は赤血球の形が保たれていることより、超急性期の出血と判断された。大脳皮質は層構造が不明瞭となる著明な神経細胞脱落、海綿体状態とグリオシスを認めた (図 5C)。3F4 抗体免疫染色ではシナプス型陽性所見を呈した。視床で部分的に左右差が疑われる部位があったが (図 5D)、全般的に見たときに左右差の評価は困難と判断された。老年性変化として、老人斑 Stage A、神経原線維変化 Stage I、嗜銀顆粒 Stage II であり、Lewy 小体は認めなかった。また右海馬は CA1 に著明な細胞脱落の所見を認め、虚血性変化と判断された。

症例 2.

剖検は死後 12 時間 55 分で施行。肉眼的に、右シャント孔より外側の硬膜下水腫を認め、左にも薄い膜形成を認めた。脳重 1,460g。硬膜移植後で、左小脳半球皮質・白質に陳旧手術巣を認めた。左半球は 20% 中性ホルマリン 2 週間固定後評価。右半球は剖検時 30°C に凍結保存されたものを室温で再融解後切り出して評価した。右前頭葉凍結材料を用いたプリオン蛋白の型は type I (dura plaque type) であった。

組織学的に、大脳新皮質では神経細胞脱落を伴う海綿状変性とグリオシスを認め、3F4 免疫染色では、プラーク型が基本で、血管周囲、軟膜直下の沈着に加え、神経細胞体と樹状突起周囲が強染する所

見を認めた。また、びまん性に灰白質が陽性に染色される所見を認めた。海馬はこの変化より比較的免れていた。尾状核・被殻も皮質と同様の変化を示したが、淡蒼球の変化は軽かった。視床では前核、次いで内側核、外側核の順に変化を認めたが、左右差は明瞭ではなかった。小脳では顆粒細胞脱落と分子層の海綿状変化を認め、プラーク型沈着が主体であった。左右差は明瞭ではなかった。脳幹、脊髄の変化は軽かった。

慢性硬膜下水腫としては、右硬膜下に血管に富んだ疎な結合織を認め、ヘモジデリン沈着を伴っていた。また左小脳半球に手術創に一致し皮質欠損を認め、白質の組織の粗鬆化を認めた。

老年性変化として、老人斑、アミロイドアンギオパチーはなく、神経原線維変化 Braak ステージ I、嗜銀顆粒ステージは II、Lewy 小体はなかった。

D. 考察

症例 1 は、本治療試験第一例であったため、シャント時生検の量が少なすぎて組織診断で確定できなかったが、剖検で典型的な、孤発型 CJD シナプス型と診断された。ただ、異常プリオン蛋白沈着の左右差は明瞭ではなかったが、既に無言無動となつてからの投与であり、本治療の有効性評価にはより早期の投与が必要であった可能性はあるものの、安全性評価については十分に得るところがあった。

本例の場合、硬膜下水腫の進展と、脳室内出血への対策が問題となる。本試験を受けている他の例でも両者とも認められており、海外例の経験からは、硬膜下水腫に関しては、投与を二週間程度中止することにより軽快し、再開することでも必ずしも再発しない症例や投与継続中に軽快する症例が知られている (Nikolai Rainov 博士、私信)。また脳室内出血についても自然に消退とするとされてきた (同上)。本例に認められた脳室出血は死戦期のものと判断され、臨床経過に大きな影響は与えていなかったと判断したが、少量ながら経過中に脳室内出血が認められている点からは、今後の注意事項とすべきであろう。本例の場合、脳室内出血を認めた後 2 回の CT scan で異常がないこと、効果が認められないことよ

り、目標の投与量である 120(g/kg/day に増量する処置がとられたが、これについても検討が必要と考える。

症例 2 は、症状がちょうど急激に進行した時期に一致してペントサンポリサルフェートの投与が開始されており、その進行を食い止めることはできなかったと判断した。投与期間が短かったこと、右半球に関しては凍結後解凍し組織評価を行ったことより、左右差の厳密な評価は難しいが、異常プリオン蛋白沈着に明瞭な左右差は認められないと判断した。本例においても両側硬膜下血腫を認め、シャント側に強かった。

ペントサンポリサルフェートは薬理作用から考え、出血傾向は当然副作用として考慮すべきであり、脳室内出血が出現した時にはこれまでは継続投与でよいとされてきたが、脳室内出血に対する簡便で効果的な処置法がない状況では、配慮が必要と考えられる。本例の剖検後は、脳室内出血を認めた他の試験例ではペントサンポリサルフェート投与を中断あるいは濃度を下げる対応がとられている。

また硬膜下血腫・水腫について、進展する場合にも大きな問題は起きておらず、海外例の経験からも経過観察で良いというのがこれまでの検討結果である。硬膜下水腫発症の機序については不明であるが、進行性の脳萎縮、脳室内持続投与（投与液量 0.5 ml/日）による圧不均衡を生じた可能性、ペントサンポリサルフェートによる出血傾向、ペントサンポリサルフェートそのものの副作用などの相乗効果を考える必要がある。

剖検で CJD が確定した症例で、経過中に硬膜下血腫が出現し脳萎縮の進行とともに増大した症例を我々は経験しており、特殊な状況下での圧不均衡のみでも発症する可能性はあろう。

これら症例の検索後、3 例目の剖検例が得られ、左右新皮質を Western blot で検索することを現在遂行中とのことである（岩城徹博士、私信）。またマウスの実験結果よりは、脳室近傍の灰白質構造体（視床など）の左右差の評価も行うことが望ましく、最近の CJD 剖検例で、脳を矢状断後、第三脳室経由で左右視床をエッペンドルフチューブに採取するこ

とが行われた（佐々木健介博士、私信）。症例 1 のようにプリオン蛋白に関して免疫組織化学で得られた所見と Western blot で得られた所見に乖離が見られるようなことがあり、その病態を明らかにするためには、皮質や深部灰白質の異常プリオン蛋白について、左右差、領域による差、治療による修飾などが存在する可能性を念頭に置きながら左右の各領域を、Western blot と免疫組織化学の両方で比較検討することを原則とすることが、今後の神経病理学的検索には必要と思われる。

E. 結論

ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与 CJD 2 剖検例の神経病理学的所見を呈示した。本治療の有効性については、両例とも臨床的にも病理学的にも明らかな効果を認めなかったが、それぞれ投与時期、投与期間に問題がある可能性がある。一方、安全性については、脳室内出血と硬膜下血腫・水腫に対する対応が必要であることを確認した。今後、本治療試験実施例の剖検時には、治療の有効性評価と安全性評価のための統一プロトコールを定めて検索することが、重要と思われる。

【参考文献】

1. Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, Sasaki K, Mohri S, Race R, Iwaki T. Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* 2004;May;78(10):4999-5006.

F. 健康危険情報

症例 1 の脳室内出血、慢性硬膜下水腫、症例 2 の慢性硬膜下血腫については、因果関係を現在検討中である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y,

- Murayama S. Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006;54:24-29
2. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006;243:101-104.
 3. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006;54:179-201.
 4. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006;15:1151-1158.
 5. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H. Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett* 2006;400:97-100.
 6. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dicskon D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn SM, Hoton J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA. An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acat Neuropathol* 2006;111:329-340.
 7. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara KI, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, Murayama S, and Tanaka N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006;186:374-379.
 8. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM. Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:374-387.
 9. Ishida K, Mitoma H, Wada Y, Oka T, Shibahara J, Saito Y, Murayama S, Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:190-192.
 10. Kobayashi S, Murayama S, Sakurai M, Kanazawa I. A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci*.(in press)
 11. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R,

Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol*. (in press)

12. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A. Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry*. (in press)

2.学会発表

1. Murayama S, Saito Y, Ishii K, Tokumaru A, Kanemaru K. Establishment of Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A5.
2. Sakiyama Y, Saito Y, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Hasegawa M, Tsuji S, Murayama S. Site-specific isoformic deposition of tau proteins in progressive supranuclear palsy. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A6.
3. Fukuda S, Saito Y, Shimomura N, Hasegawa M, Murayama S: Ultrastructural studies of argyrophilic grains. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9.
4. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S. Where does amyloid beta protein start to accumulate in the brain, vessel (amyloid angiopathy) or parenchyma (senile plaque)?. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26: A9.
5. Kamada M, Hirata S, Nisie M, Satou S, Shibayama H, Fukutake T, Murayama S. An 84-year old woman of intravascular B-cell lymphomatosis with multifocal hemorrhages and infarction mainly involving the white matter. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A16.
6. Harada M, Saito Y, Aikyo N, Sawabe M, Arai T, Murayama S. Standardization in diagnosis of dementia, a proposal from the Brain bank for Aging Research (Part 1). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, 2006. *Neuropathology* 2006; 26:A25.
7. Hatsuta H, Higashihara M, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Unno S, Hashida H, Takeda K, Takemura T, Murayama S. Neuropathological study of a case with Creutzfeldt-Jakob disease complicated by paralysis of the vocal cord. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A27.
8. Hashimoto M, Shimizu J, Kurono H, Uesaka Y, Kunimoto M, Sasao Y, Murayama S. An autopsy case of peripheral neuropathy, complicated by status epilepticus, associated with high titer of anti-VGKC antibodies. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006; 26:A47.
9. Oda T, Nakayama T, Ikagawa T, Imafuku I, Okouchi A, Sonoo M, Murayama S. Acute exacerbation of Charcot-Marie-Tooth 1A after administration of vincristine- clinical, physiological and pathological study. the 47th

- Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A48.
10. Matsumoto L, Saito Y, Hashita H, Kuroiwa T, Shimizu J, Takemura T, Takeda K, Murayama S. Corticobasal degeneration clinically presenting with anterocollis. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A51.
 11. Nishina Y, Sakiyama Y, Saito Y, Komiya T, Mitani K, Kanemaru K, Tokumaru A, Sawabe M, Murayama S. An 84- year- old woman of corticobasal degeneration presenting with apraxia of eye lid- opening, vertical gaze palsy and dementia. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A51.
 12. Shibayama H, Murayama S, Fukutake T. Late onset intractable choreoballism associated with selective degeneration of subthalamic nuclei. *Neuropathology* 2006;26:A51.
 13. Tanigushi A, Kokubo Y, Kuzuhara S, Murayama S. alpha-synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism- dementia complex on Kii peninsula. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A52
 14. Murakami Y, Ikemura M, Saito Y, Takahashi M, Mitani K, Arai T, Murayama S. A 77- year- old man of amyotrophic lateral sclerosis with argyrophilic grain disease, clinically presenting with frontal lobar dysfunction. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A53.
 15. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Imafuku I, Murayama S. Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN): a report from a regional center hospital. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A56.
 16. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanamaru K, Sawabe M, Inoue K., Murayama S. "Parkinson disease in 1970s": retrospective neuropathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology* 2006;26:A56.
 17. Fumimura Y, Saito Y, Ikemura M, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Mizusawa H, Murayama S. Adrenal gland is useful for evaluating the pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. *Neuropathology*; 2006;26:A57.
 18. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Hatsuta H, Sakiyama Y, Arai T, Sawabe M, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S. Dermal alpha-synucleinopathy in Lewy body disease. *Neuropathology* 2006;26:A57.
 19. Murayama S. The Brain Bank for Aging Research. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research, Venice, June 2006.
 20. Takashima A, Sahara N, Saito Y, Murayama S. Symposium on disease mechanism: tau, tauopathies, animal models. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006;2 (3Sup): S49.
 21. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K,

- Kanemaru K, Murayama S. FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Implications for early differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006;2 Sup3: S334-5.
22. Kokubo Y, Murayama S, Kuzuhara S. Immunohistochemical study on the isoform of tau protein in amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. *Alzheimer's & Dementia* 2006;2 Sup3: S469.
23. Murayama S. Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006.
24. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S. What factors determine the preference for senile plaque or amyloid angiopathy? the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006; 26 1Sup: S1188.
25. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Fumimura Y, Arai T, Sawabe M, Ito G, Iwatsubo T, Fukuyama M, Murayama S. Lewy Body-related alpha-synucleinopathy involves cutaneous nerves in human aging process. the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. *Brain Pathology* 2006;16 Sup1:S57.
26. Maeda S, Sahara N, Murayama M, Yoshiike Y, Saito Y, Murayama S, Takashima A. In vitro and in vivo analysis of tau filament intermediates, granular tau oligomer. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
27. Sakiyama Y, Saito Y, Hasegawa M, Yamazaki, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru, Mori H, Tsuji S, Murayama S. Detection of unique four repeat tauopathy in substantia nigra of progressive supranuclear palsy (PSP). *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
28. Toda T, Mizuta I, Satake W, Saito Y, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
29. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda Y, Kimura K, Ishiwata K, Ishii K. Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. *Neuroscience* 2006, Atlanta, Oct. 2006.
30. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: Pathological background of clinical parkinson's disease (PD) in the 1970's. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto November 2006. *Movement Disorders* 2006;21 Suppl 15: S607
31. Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Kanemaru K, Iwatsubo T, Murayama S. Proposal to include the involvement of the peripheral autonomic nervous system in the pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. the 4th International Workshop on dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia, Yokohama, Nov,2006.
32. Hatsuta H, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S. High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis from an aged

cohort. the 17th International Symposium on
Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron H.知的財産権の出願・登録状況
Disease, Yokohama, Dec. 2006. 1.特許取得 なし
Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006;7 2.実用新案登録 なし
Sup1:163

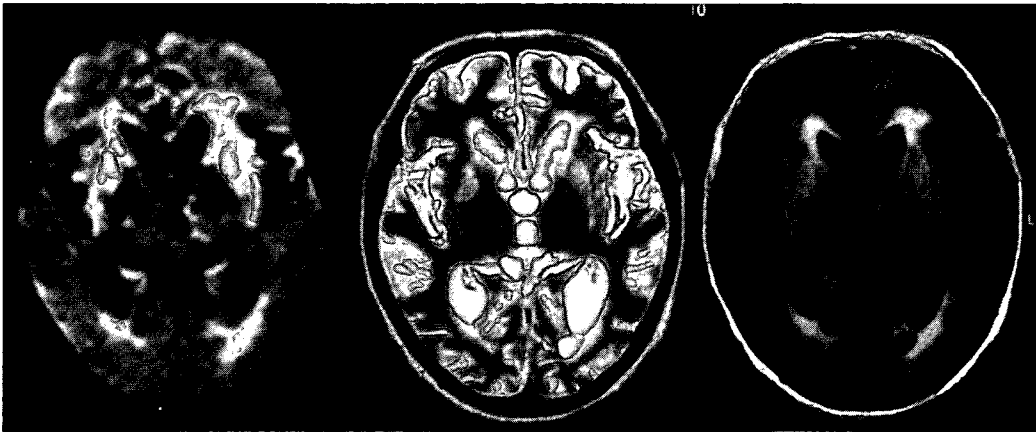


図 1. 拡散強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像で、異常高信号を認める。

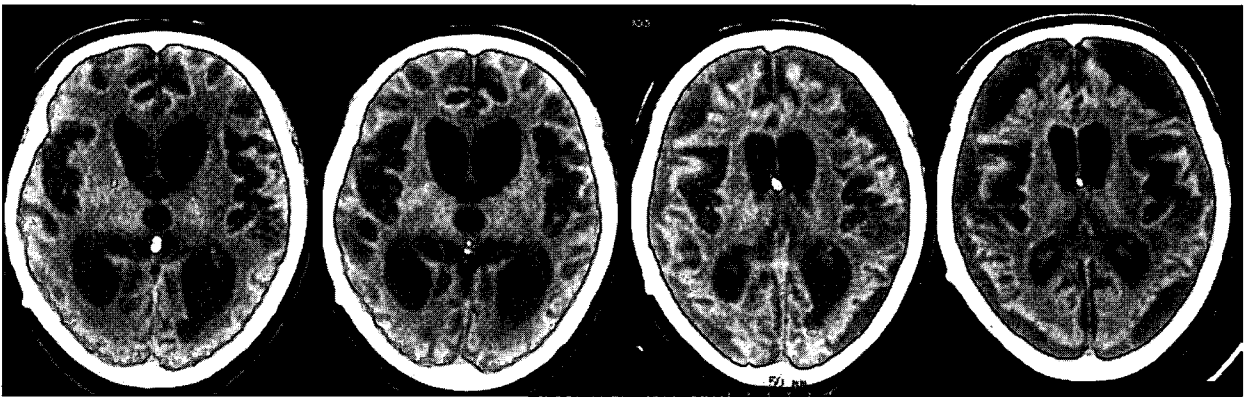


図 2. 左より、入院時、死亡 8ヶ月前、4ヶ月前、1週間前の CT 画像。硬膜下水腫は死亡 4ヶ月前に出現し、その時点で左側脳室後角に出血を認める。1週間前では、その像は消失している。著明な硬膜下水腫は不変である。

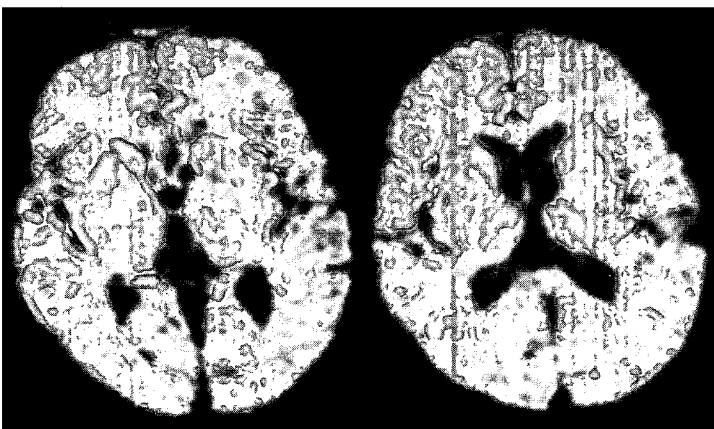


図 3. 発症後 7ヶ月 MRI プロペラ法拡散強調画像。尾状核と視床に高輝度を認める。