

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病での拡散テンソル画像の検討

分担研究者：黒岩 義之 横浜市立大学医学部大学院医学研究科神経内科
研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学医学部神経内科
研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学医学部神経内科
研究協力者：戸田 宏幸 横浜市立大学医学部神経内科

研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の早期診断に MRI 拡散強調画像（DWI）は不可欠であるが、拡散テンソル画像（DTI）では、拡散の強さのみならず、拡散の方向（異方性）も画像化でき、従来は均一に見えていた脳の白質の内部構造を可視化することが可能になる。孤発性 CJD（sCJD）症例に DTI を施行し、そのデータをもとに解析を行い、白質の線維束の方向や量についての検討を試みた。その結果、Fiber Tracking では、脳梁や錐体路の 3 次元的な神経線維の走行を描出できるが、定量性がなく評価が困難だった。発症 3～5 ヶ月の sCJD 症例について、DWI で異常のない白質（脳梁膨大部や内包後脚）に、DTI では fractional anisotropy (FA) 値の低下を認め、これは、神経細胞死に伴う白質の神経線維の変性を示唆する所見と考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の早期診断に MRI 拡散強調画像（DWI）は不可欠となっている¹。最近普及しつつある拡散テンソル画像（DTI）では、拡散の強さのみならず、拡散の方向（異方性）も画像化でき、従来は均一に見えていた脳の白質の内部構造を可視化することが可能になってきている²。孤発性 CJD（sCJD）症例に DTI を施行し、そのデータをもとに解析を行い、白質の線維束の方向や量についての検討を試みた。

B. 研究方法

2004 年 3 月から 2005 年 12 月までに横浜市立大学附属病院神経内科に入院し、検査に対して同意の得られた sCJD 4 例について DTI を撮像した。（SIEMENS 社 ,Magnetom Symphony Maestro Class）東大医学部附属病院放射線科画像情報処理・解析研究室において

開発された MR 拡散テンソル解析ソフトウェア「dTV」によるデータ解析をおこなった。「dTV」は、次の URL から入手可能である（<http://www.ut-radiology.umin.jp/people/masutani/dTV.htm>）。

（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。

C. 研究結果

1) sCJD 4 例で拡散テンソル画像（DTI）を施行した結果、DTI 撮像の時期は、4 例ともほぼ無動無言状態となった時期であり、全例でミオクローヌス、錐体路徴候、脳波では PSD、髄液検査では NSE and/or 14-3-3 蛋白の上昇を認めた。Fiber Tracking では、脳梁や錐体路の 3 次

元的な神経線維の走行を描出できるが、定量性がなく評価が困難だった。

2) 全例で、脳の各ボクセルでのFA値は低下していた。脳萎縮が進行した症例3では、脳梁膨大部・視放線でfractional anisotropy(FA)値がより低下する傾向が見られた。経過中、視覚障害を認めた症例1, 3では視放線のFA値低下を認めた。CJDの早期診断で利用されるDWI高信号となる皮質・基底核病変を、対側の非病変部位と比較したが、FA値の差はなかった。

D. 考察

発症3~5ヶ月のsCJD症例について、DWIで異常のない白質(脳梁膨大部や内包後脚)に、DTIではFA値の低下を認めた。FA値低下は、神経細胞死に伴う白質の神経線維の変性を示唆する所見と考えられる。CJD症例でも、DTIは白質病変の評価に有効だが、灰白質の評価は困難である。さらに症例を蓄積し、FA値の全脳ヒストグラム解析などによる再検討も必要である。

E. 結論

1. sCJD4例で拡散テンソル画像(DTI)を施行した
2. Fiber Trackingでは、脳梁や錐体路の3次元元的な神経線維の走行を描出できるが、定量性がなく評価が困難だった。
3. 発症3~5ヶ月のsCJD症例について、DWIで異常のない白質(脳梁膨大部や内包後脚)に、DTIではFA値の低下を認め、これは、神経細

胞死に伴う白質の神経線維の変性を示唆する所見と考えられる。

[参考文献]

1. 岡田務, 森暢幸, 三木幸雄, 富樫かおり: 頭部領域での拡散画像の最新トピックス. 日獨医報: 2005;50(4):629-639.
2. 高羽順子, 安部伸和, 福田浩: 筋強直性ジストロフィーの拡散テンソルMR画像を用いた頭部の検討. 日本放射線技術学会雑誌 2003;59(7):831-838.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Furuya K, Kawahara N, Yamakawa Y, Kishida H, Hachiya NS, Nishijima M, Kirino T, Kaneko K. Intracerebroventricular delivery of dominant negative prion protein in a mouse model of iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease after dura graft transplantation. Neurosci Lett 2006;402:222-226.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

プリオン病早期診断のための画像診断の役割：
プリオン病画像小委員会 2006 年の活動

分担研究者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
小委員会委員・研究協力者：佐々木真理 岩手医科大学放射線科
小委員会委員・研究協力者：佐藤 克也 長崎大学大学院医神経病態制御学
小委員会委員・研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
小委員会委員・研究協力者：調 漸 長崎大学へき地病院再生支援・教育機構
小委員会委員・研究協力者：志賀 裕正 東北大学大学院神経内科
小委員会委員・研究協力者：高野 大樹 秋田県立脳血管研究センター神経内科
小委員会委員・研究協力者：長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科
小委員会委員・研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院医学系研究科脳老化神経病態学
小委員会委員・研究協力者：原田 雅史 徳島大学放射線科
小委員会委員・研究協力者：藤田 浩司 徳島大学神経内科
小委員会委員・研究協力者：前田 哲也 秋田県立脳血管研究センター神経内科
小委員会委員・研究協力者：町田 明 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学
小委員会委員・研究協力者：村山 繁雄 都立老人総合研究所神経病理
小委員会委員・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
(五十音順)

研究要旨

平成 18 年度、本研究班内にプリオン病画像小委員会が設置された。本小委員会には研究班班員に加え外部専門委員を委嘱した。本小委員会の目指すところは、プリオン病における画像診断法を評価し、来るべき治療時代に備えて早期診断基準の基盤を整備することである。

本年度は、プリオン病診断における MRI 拡散強調画像 (DWI) を評価し、特にその標準化法を検討した。次いで、SPECT 画像の診断的意義を明らかにし、そして、プリオン病における様々な病型における画像の特徴を明らかにする目的で症例を収集した。その中で、例えば codon180 変異例では、後頭葉が比較的保たれる、あるいは、sCJD-MM2 視床型では、MRI-DWI での病変検出が困難であり、SPECT 画像で変化を捉えられるなどの特徴が示された。このように MR(DWI)や SPECT にて病変が検知されたとしても何らかの生物学的マーカーとの組み合わせが尚必要であり、髄液の tau の検討に期待が寄せられる。新たな画像診断技術の開発も大切で、MR 装置では高磁場装置 (3T~4T、更に 7T など) の診断法の見通しをたてること、異常プリオンに関連する新たなリガンドの開発、アミロイド画像の臨床応用などが今後の課題となる。

A. 研究目的

平成 18 年度から本研究班班員に外部の専門委員を加えてプリオン病画像小委員会がスタートした。

プリオン病には様々な疾患病型が存在する。経過に従ってそれぞれ特有の臨床症状を呈すが、早期の診断は困難を伴う。また、プリオン病の治療の現状は、未だに根治療法のない状況にある。しかし、ここ数年間の厚労省研究班（当班並びに堂浦班）における研究は、治療研究での進歩を印象付けるものである。我々はそう遠くない内にプリオン病の治療が現実のものになることを見通しながら、如何にして早期に診断するか、その技術を整備し、早期治療への道筋を示さなければならない。

本プリオン班における画像小委員会の目的は、プリオン病の早期診断に役立つ可能性のある診断法としての画像診断技術を評価して整備することにある。基本的には、MRI-DWI と SPECT 画像が中心となる。

B. 研究方法

各種の病型を含むプリオン病とその鑑別疾患を対象とする。検討項目には以下の事項を含む。

- (1) MRI 特に拡散強調画像（DWI）の方法、意義、評価
- (2) SPECT/PET の早期診断的意義
- (3) 特異な病型における画像の特徴
- (4) プリオン病と鑑別すべき各種の疾患/病態
- (5) 新規技術の検討、特に MRI 高磁場装置の診断的意義
- (6) MR 低磁場装置による画像の取り扱い基準の制定
- (7) 症例研究その他、である。

C. 研究結果

本小委員会は平成 18 年度中に 3 回の会議を開催した。そこでは DWI の標準化法の検討、SPECT 画像の診断的意義の検討、高磁場装置の意義、特

異病型における画像の特徴、鑑別疾患事例の検討がなされた。結果の詳細は、それぞれの委員から別に報告されるので、ここでは概略にとどめる。

(1) MRI 特に拡散強調画像がプリオン病の診断に大きな威力を発揮することは経験的に知られている。しかし、いざそれを確度の高い早期診断技術として確立するには未だ大きな問題がある。MRI-DWI の画像の落とし穴は、見た目の印象をいかようにも変更できる所にある。その画像構成法の特徴を知った上でないと診断に誤謬を招きかねない。そこで、各種の MR 装置間の違い、同じ装置でも撮影の時期による違い、撮影者による違いなどを一定の、つまり、標準化された方法で評価できれば、この問題が解決される。そこで、本小委員会委員である佐々木委員を中心にこの問題を検討し、ASIST-Japan（佐々木委員を中心に開発された）WDI 標準化法をプリオン病診断に応用可能かどうか検討した。その結果、予報的ではあるが、標準化画像の優位性が示された。今後この標準化手法を広く班員施設に紹介し、より多数例で検討して、一般的診断手法として確立して行きたい。

(2) SPECT/PET 画像の検討では、長田委員を中心に SPECT の早期診断能力が検討され、SPECT 画像は、MR-DWI よりも広汎な病変を捉える。即ち DWI に病変の現れない早期例でも異常を検知できることが判明した。今後は、様々な病型ごとの SPECT 画像の特徴を明らかにし、早期診断基準に応用する基準を検討する予定である。

(3) 志賀委員を中心に様々な稀な病型における画像の特徴が調べられた。例えば codon180 変異例では、後頭葉が比較的保たれる傾向があつて、その特徴が捉えられれば診断的価値がある。また、逆に sCJD-MM2 視床型では、MRI-DWI での病変検出が極めて困難であり、SPECT 画像では変化を捉えることが出来る。このような場合は、画像診断に加えて更に何らかの生物学的指標を組み合わせる必要がある。

(4) プリオン病早期診断に際して様々な病態

の鑑別診断が重要になる。この点に関して東京医科歯科大の町田・三條らが症例を検討し、症例をリストアップした。

(5) 新技術分野である高磁場 (3T-MRI) 装置のプリオン病診断の意義が、徳島大学原田、藤田らにより検討された。今回は、3T 装置での DWI と 1.5T 画像が比較検討された。現時点では 3T の優位性は必ずしも明確ではなかった。ただし、FA 値が 1 週間など短時間で変化することがわかったので、この係数に関しては、将来治療が実施される時には一種のサルゲートマーカになる可能性がある。高磁場 MR 装置の意義は、MRS の分野にもあると考えられ、今後の検討課題である。

D. 考察と E. 結論

平成 18 年にプリオン病の早期診断基準を検討する為にプリオン病画像小委員会が組織出来たことの意義は大きい。

プリオン病の病型で最も頻度の高いのは孤発性 CJD (sCJD) である。約 80% 近くがこれにあたる。sCJD は進行の速いものが大半であるので、早期診断早期治療という目標は正にこの病型にある。そして、わが国に於いて比較的特有的に大きな問題となっているのは硬膜移植後のプリオン病である。これには硬膜移植という病歴があるので、at risk の方の検診と早期の発病時期の特定が重要な課題となる。一方、GSS や家族性 CJD においても同様に at risk の方々に対する早期診断技術の整備が必要である。

さて、今日の画像診断技術の中で、どのような方法が推奨されるのか、また、その際に必要な特質は何かを考えてみなければならない。早期診断に必要な特質としては、(1) 即時性、(2) 反復性、

(3) 互換性 (どの施設、どの機種であっても、別の日にとっても共通に判断できる)、そして、(4) 精度 (特異性と感度) がある。これらを総合的に判断すると、現時点では MR-DWI が最も優れ、これに SPECT を巧く組合わせて診断するという流れが出来て来るものと思われる。この間に当然ながら画像情報以外の生物学的診断マーカ

一を組み合わせるのであるが、おそらく、本年度長崎大学調らが発表した髄液の tau 量の測定は有力な候補となる。

プリオン病早期診断の為に画像診断法の中では、MRI、殊に拡散強調画像 (DWI) は最も有力な診断法となるであろう。これは、即時性、反復性に優れている。しかしながらこの DWI の画像診断の精度をより一層高め、早期治療の根拠とするには、更に互換性を高めなければならない。DWI では従来この部分が最も弱点であった。そこで本小委員会では DWI の標準化手法 (ASIST-Japan 技法) をプリオン病の診断に取り入れるべく検討を開始したのである。今後はこのような標準化法を広め、診断のレベルの標準化を計る必要がある。

DWI をもってしても早期診断の及ばない事態がある。MM2-視床型がその例である。このような事例では SPECT にて病変を検知できる可能性がある。しかし SPECT は、即時性、反復性については難点がある。ただ、互換性に関しては画像ソフトの開発でしのげると思う。SPECT に最も期待するのは、精度特に感度がよいという点である。疑診例の早期診断には有力な診断法となるであろう。但し、特異度については依然として問題が残るであろうが、疾患特異的な病変分布パターンが今後より理解されるとによりこの点の改善が期待できるであろう。

プリオン病には様々な病型があるが、特異な病型の画像の特徴を整理して理解することは診断上重要である。本小委員会では志賀らを中心にとまとめられた通りである。また、プリオン病の早期診断に当たって鑑別すべき疾患が多数ある。これらの疾患や病態の画像上の特徴を知っておくことの重要性が町田らによってまとめられた。

将来の検討課題としては、MR 装置の磁場強度がどんどん高くなって行く趨勢にある中で高磁場の特性を生かしたプリオン病の早期診断技術を確立しなければならない。3TMR 装置によるプリオン病診断では、MRS への期待がある。

他方、これとは全く逆に 0.5T などの低磁場 MR 装置による DWI 画像を果たしてプリオン病の診

断基準にどのように取り入れたらよいのか、或は、取り入れるべきでないのか、研究班としてデータを収集しながら結論を出す必要がある。

最後に臨床症状でプリオン病が疑われた時から早期診断確立までの診断手順を図に示す。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

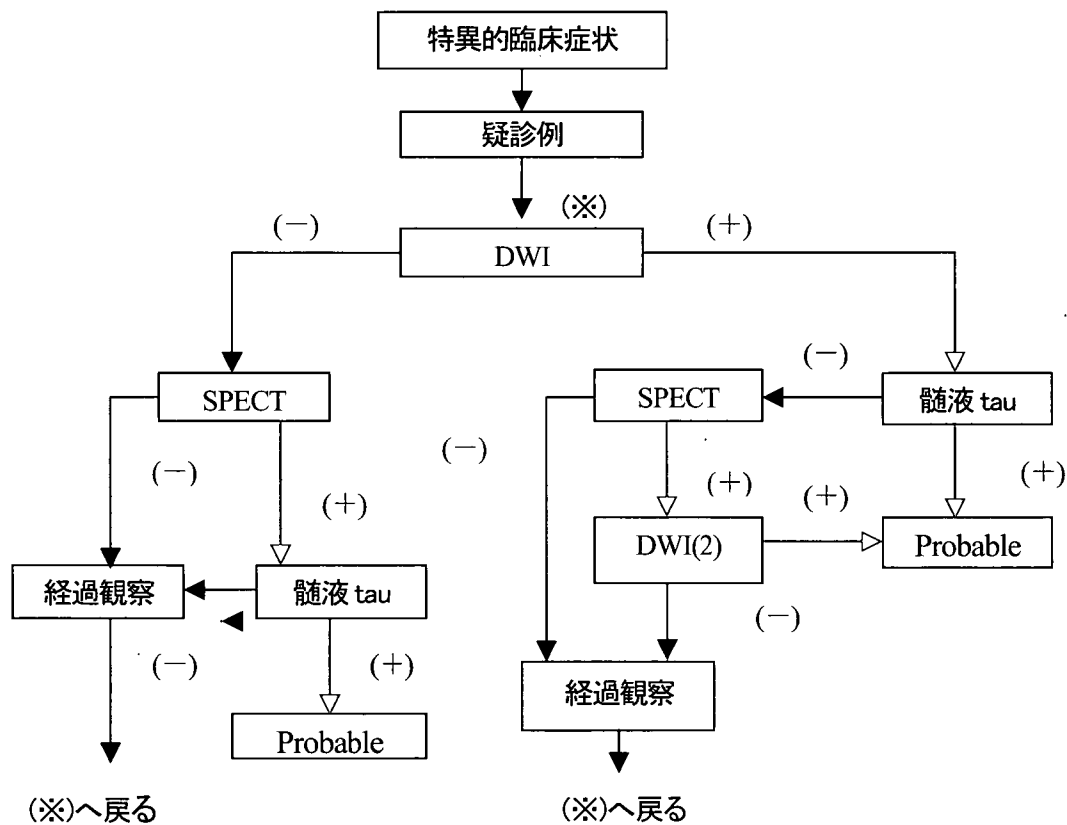
1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

<図の説明>

図：画像診断法を中心としたプリオン病早期診断の為のフローチャート



プリオン病における MRI 診断のピットフォールとその対策

分担研究者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院

研究協力者：佐々木真理 岩手医科大学 放射線医学講座

研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)などのプリオン病の早期診断において拡散強調画像は重要な役割を果たしているが、その表示条件は装置や施設などによって異なり、病変の見逃しや誤診の原因となっている。本研究では、ASIST-Japan において我々が考案した b0 画像を用いた標準化手法を本症に応用することで、拡散強調画像の表示条件の安定化と CJD 早期病変の判定精度向上を達成することができた。

A. 研究目的

MRI 拡散強調画像(DWI)は Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)などのプリオン病の画像診断に広く用いられており、しばしば早期診断の決め手となっている。一方で DWI の表示条件は装置・施設・担当者によって大きく異なっているため、軽微は早期病変の見逃しや正常構造と病変の誤認の原因となっていることが危惧される。我々は不適切な表示条件が診断上のピットフォールとなりうることを示すと共に、独自の標準化手法を用いることで画像診断の精度向上を試みた。

B. 研究方法

孤発性 CJD 患者 12 例と健常者 20 例を対象に、DWI (SE-EPI, $b=1000\text{mm}^2/\text{s}^2$, 6mm 厚)をモニタ上で表示条件(window 幅(WW)、window レベル(WL))を可変して観察し、病変の視認性や正常脳実質のコントラストを視覚的に検討した。

次いで、厚生労働省循委 17 公 3 ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group) (主任研究者：佐々木真理)によって提唱された DWI 表示条件の標準化手法¹を本症に応用した。本手法は DWI と同時に取得される b0 画像の正常脳実質の信号強度を計測し、その値を WW, その 1/2 を WL とする簡便な手法である。

上記標準化手法の妥当性を検証するため、1)ASIST-Japan 条件、2)狭 WW 条件(WW を 1/2)、3)広 WW 条件(WW を 2 倍)の DWI 画像を 3 名の読影者が連続確信度法でランダムに読影し、ROC (receiver operating characteristics)解析によってその診断能(最大尤度比)を検討した。

(倫理面への配慮)

画像データ収集や読影実験に先立ち十分な匿名化を行い、個人情報秘匿を徹底した。

C. 研究結果

DWI を任意の WW, WL で表示した場合、window 幅が狭いと健常な内側前頭葉皮質や島皮質を病変と誤認する傾向にあり、window 幅が広いと CJD の淡い皮質病変を見落とす傾向にあった。

ASIST-Japan の標準化手法を用いることで、全例で安定した条件で DWI 画像を表示することができた。本条件下では正常皮質は高信号を呈さず、また淡い皮質病変も良好に認められ、CJD の早期診断に適した条件と考えられた。

ROC 解析の結果では ASIST-Japan 条件において狭 WW 条件、広 WW 条件に比し高い診断精度が得られ[Az(ROC 曲線下面積)]: ASIST-WW

0.84, 狭 WW 0.78, 広 WW 0.78]、本手法の妥当性が証明された。

D. 考察

DWI には磁化率アーティファクトなどに起因する信号むらが存在する。また、安定した高信号構造が存在しないため表示条件は一定しない。これらの問題が CJD 早期診断の擬陽性、擬陰性に直結することが今回明らかとなった。また、ASIST-Japan 法を用いることで本件が解決可能であることが示され、読影実験においてもその有効性が証明された。

今後、本ピットフォールに関する啓発、標準化手法の普及、判定訓練環境の整備などの啓蒙活動が CJD の早期診断の精度向上に必要と考えられる。また、磁場強度(3 Tesla, 0.5 Tesla 以下)や撮像条件(b 値、スライス厚、撮像角度など)による影響についても検証していく必要があると思われる。

E. 結論

ASIST-Japan による標準化手法を用いることで DWI を安定したコントラストで観察することができ、正常構造と病変の誤認や淡い早期病変

の見逃しを防ぐことが可能であった。プリオン病の早期病変の判定精度向上には、DWI の標準化が必須と考えられた。

[参考文献]

1. 佐々木真理:急性期脳梗塞の CT, MRI: 標準化の意義.脳卒中 2006;27:564-567.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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
3. その他
なし

プリオン病診断における 3 Tesla MRI の意義

分担研究者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学大学院医科学教育部神経情報医学
研究協力者：原田 雅史 徳島大学医学部保健学科診療放射線技術学

研究要旨

プリオン病診断における 3 Tesla (3T) MRI の意義を検討した。3T 拡散強調画像は 1.5T と比較して空間分解能が高いという利点を有していたが、異常信号の描出には若干の相違が見られた。3T 拡散テンソル画像の解析では、線条体において fractional anisotropy が経時的に上昇し、拡散異方性の増加を示唆した。この変化は診断あるいは治療効果判定に活用できる可能性がある。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を含むプリオン病の診断には MRI、特に拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging: DWI) が有用であるため、診断基準に取り入れるべく検討が進められている。ただし従来 of 知見は主に 1.5 Tesla (1.5T) 以下の磁場に関するものである。近年、高磁場すなわち 3 Tesla (3T) MRI の導入が進んでいるが、プリオン病の診断における 3T MRI の有用性に関しては不明な点が多い。そこで、プリオン病自験例の 3T MRI 所見を解析し、診断への応用の可能性を評価した。

B. 研究方法

対象は徳島大学病院に入院したプリオン病患者 4 例 (孤発性 CJD 3 例、遺伝性 CJD 1 例)、健常対照 3 例 (スクリーニングで MRI を施行され異常を認めなかった例) とした。MRI 装置は GE Signa 3.0T VH/I (3T)、GE Signa EXCITE (1.5T) を用いた。

(1) プリオン病における 3T 拡散強調画像 DWI の条件は、3T で TR 10,000ms、TE minimum、FOV 24、b=1,000s/mm²、slice 厚

6mm、NEX 1、1.5T で TR 10,000ms、TE minimum、FOV 28、b=1,000s/mm²、slice 厚 6mm、NEX 1 とした。3 例において、それぞれ同一日に 1.5T DWI と 3T DWI を施行し、ASIST-Japan1 の手法で Window 幅、Window レベルを標準化した上で両者を比較した。

(2) プリオン病における 3T 拡散テンソル画像 拡散テンソル画像 (diffusion tensor imaging: DTI) は 3T で施行し、条件は SE EPI、TR 10,000ms、TE 87.7ms、FOV 28cm、b=1,000s/mm²、slice 厚 4mm、NEX 1 とした。データ処理には GE AW4.2 を用いた。FuncTool 2.6.0 (GE medical systems) により尾状核、被殻、淡蒼球、視床、内包後脚、深部白質等に関心領域を設定し、apparent diffusion coefficient (ADC)、fractional anisotropy (FA) を算出した。まず、プリオン病患者の初回検査と健常対照で ADC・FA を比較し、次にプリオン病患者 2 例において ADC・FA の経時変化を解析した。

(倫理面への配慮)

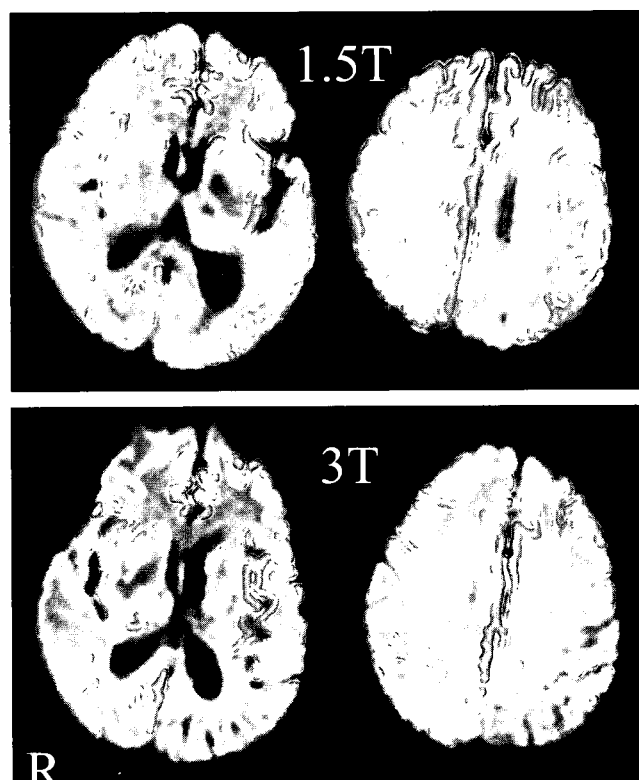
本研究は画像と臨床記録を用いての研究であり、患者に直接介入するものではない。

C. 研究結果

(1) プリオン病における 3T DWI

症例 1 を呈示する。72 歳女性、診断は **probable** 孤発性 CJD。臨床症状として進行性認知症、ミオクローヌス、錐体路徴候、無動無言、検査所見では脳波周期性同期性放電を認め、髄液 14-3-3 蛋白陽性、タウ蛋白陽性、codon 129 Met/Met であった。発症 10 週において 1.5T、3T 両方で DWI を同一日に施行した (図)。3T では 1.5T に比して、大脳皮質を主とする構造

物の描出が明瞭であった。異常信号の分布は 3T と 1.5T で異なる部分があり、特に大脳皮質の信号変化の解釈に注意を要した。3T では前頭葉における画像歪みが目立った。症例 2 (67 歳男性、M232R 変異をもつ家族性 CJD) では発症 14 週、症例 3 (74 歳女性、**probable** 孤発性 CJD) では発症 24 週で 1.5T DWI と 3T DWI を施行した。病後期には 3T DWI においても 1.5T DWI と同様に異常高信号は消退傾向を示した。



(2) プリオン病における 3T DTI

プリオン病患者の初回検査と健常対照で FA の平均値に明らかな差は認めなかった。プリオン病患者 2 名 (症例 3、4) において ADC・FA の経時変化を解析した。症例 3 において、発症 18 週→24 週の 6 週間で、線条体の ADC は様々に変化したのに対して、FA は 0.263 から 0.413 (平均) に上昇した。症例 4 (64 歳男性、**probable** 孤発性 CJD) において、発症 12 週→13 週の 1

週間で、線条体の ADC はほぼ不変であったのに対し、FA は 0.251 から 0.281 (平均) に上昇した。

D. 考察

3T MRI の一般的特徴として (1) 1.5T の約 2 倍の S/N 比を有し、同じ撮像時間では 2 倍の空間分解能が得られ、DWI は高画質となり DTI の精度は向上する、(2) 磁化率効果に鋭敏であ

り、DWIなどで画像の歪みや磁化率アーチファクトは顕著となる、(3) 化学シフトは 1.5T の 2 倍のため、MR Spectroscopy (MRS) のピーク分解能が向上する、などがある 2。

(1) プリオン病患者の 3T DWI を検討した結果、空間分解能が高い一方で、大脳皮質における異常信号の判定に注意を要する場合があった。これらは磁場強度の違いよりも、コイル感度の不均一や RF パルスの不均一等による装置性能の相違に伴う可能性が考えられた。病初期の病変検出能は少なくとも 1.5T と同等と考えられたが、より早期については今後評価が必要である。

(2) ADC はプロトンの (等方性) 拡散の程度を、FA は拡散の異方性 (すなわち方向による拡散速度差) を反映する。FA は様々な疾患の病変で一般に低下し、神経線維の障害などを反映する。3T DTI における解析で、プリオン病患者の線条体では ADC 変化のない短期間、また ADC 変化に一定の傾向がない期間で、FA はともに上昇した。これは拡散異常がランダムでなくある方向性を持って生じたことを意味するが、その病理学的背景については今後検討が必要である。プリオン病に対する治療研究が進む中で、線条体等における FA の変化が治療効果判定の指標となる可能性がある。また、短期間での FA 変化が (DWI で異常の乏しい) 病初期にも検出できれば、早期診断に有用となる。

E. 結論

プリオン病診断における 3T MRI の意義を検討した。(1) 3T DWI は、1.5T DWI との相違に留意して用いるのがよい。(2) 3T DTI において線条体の FA は短期間でも変化を示し、diagnostic marker あるいは surrogate marker

として活用できる可能性がある。

[参考文献]

1. ASIST-Japan, <http://asist.umin.jp>
2. 佐々木真理, 柴田恵理, 藤原俊朗: 3T MRI. Clin Neurosci 2006; vol.24 no.4: 411-414.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 藤田浩司, 中根俊成, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, 梶龍児: Creutzfeldt-Jakob 病における FA (fractional anisotropy) の変化. 2006 年プリオン研究会, 安比高原, 2006.9.3
2. 藤田浩司, 中根俊成, 原田雅史, 古谷かおり, 和泉唯信, 梶龍児: Creutzfeldt-Jakob 病における FA (fractional anisotropy) の変化. 第 11 回日本神経感染症学会, 伊勢市, 2006.10.14
3. 湯浅龍彦, 藤田浩司, 原田雅史: プリオン病診断における 3 Tesla MRI の意義. プリオン班及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 平成 18 年度班会議, 東京, 2007.1.23

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

プリオン病の診断における SPECT 画像の意義について

分担研究者：湯浅龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究協力者：長田 乾 秋田県立脳血管研究センター神経内科

研究協力者：前田哲也 秋田県立脳血管研究センター神経内科

研究協力者：高野大樹 秋田県立脳血管研究センター神経内科

研究要旨

背景：Creutzfeldt-Jakob 病(CJD) の早期診断においては特徴的な臨床症状、髄液中の 14-3-3 やその他の生物学的マーカー、そして近年では MRI 拡散強調画像を中心とした画像診断が有用であるとの報告がなされている。目的:ここでは脳機能画像の一つである single photon emission computerized tomography(SPECT)あるいは positron emission tomography (PET)の早期診断における役割と意義について検討した。結果:SPECT に示される病変は magnetic resonance imaging(MRI)拡散強調画像(DWI)とよく相関すると同時に、今回検討した 7 例の CJD 中の 4 例では MRI 拡散強調画像よりも早期に SPECT 画像で病変が確認された。結論:特異な臨床症状を呈し、例え MRI 拡散強調画像に変化がない例であっても SPECT に異常を認めるならば CJD も念頭に置いて経過観察すべきである。

A. 研究目的

脳機能画像の一つである SPECT あるいは PET のプリオン病の早期診断における意義について検討した。

B. 研究方法

対象は、2000 年 1 月から 2006 年 6 月までに秋田県立脳血管研究センター神経内科に入院し、Creutzfeldt-Jakob 病と診断された連続例 7 例である。4 例は剖検により CJD と診断され、他の 3 例は臨床像から CJD と診断された。これら CJD 症例について、病早期の MRI-DWI 所見と SPECT および PET による循環代謝画像を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は個人情報秘匿に関して十分に配慮し、臨床研究に関する倫理指針を尊重して実施した。

C. 研究結果

初発症状は、片側上肢の感覚異常が 3 例、片側下肢の脱力、失語症、視野障害、発動性低下が各 1 例であった。脳循環代謝病態を SPECT または PET で経時的に評価し、さらに頭部 MRI-DWI と比較した。CJD の 7 症例中 4 例では、MRI-DWI 上の高信号病変の出現以前に SPECT あるいは PET で低灌流領域が捉えられた。この 4 中 3 例は、発症から 1 ヶ月以内に画像診断が行われた。さらに、SPECT あるいは PET で示された脳血流低下の範囲は、その後に MRI-DWI 上に拡大する高信号域の範囲に相当した。他の 3 例では発症から初診までの期間が比較的長く、初回の MRI-DWI で既に高信号病変を認め、同時期に施行した SPECT で低灌流病変を認めた。

D. 考察

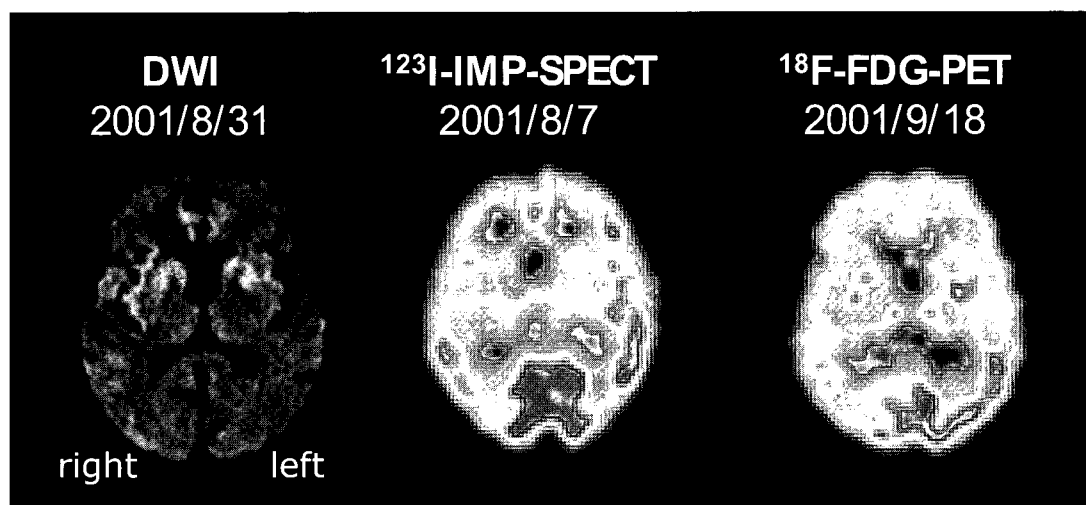
Creutzfeldt-Jakob 病(CJD) の早期診断において、MRI、とくに拡散強調画像 MRI-DWI が病

変検出に有用とされ臨床に広く利用されている。一方、PET および SPECT は脳循環代謝病態を鋭敏に反映する画像診断法で、脳虚血をはじめとする脳病変の早期診断に用いられている。今回 SPECT 画像の早期診断における意義を検討した結果、SPECT 画像は MRI-DWI に比してもより早期の病変を検知できることが分った。このように CJD を疑った場合、その早期の診断には SPECT は単独でも病変の検出能力に優れている。しかし、それでも早期診断には十分条件とはならないので、臨床症状の推移を見守って MRI-DWI 所見との組み合わせで検討したり、更には髄液の生物学的マ

ーカー、具体的には髄液の tau 値との組み合わせが診断精度を高める可能性が考えられる。この点は今後更に検討を重ねて行くべき臨床研究課題である。

E. 結論

以上今回の研究成果から、臨床的に CJD が疑われる症例においては、病早期の MRI-DWI で明らかな高信号病変を捉えられなくても、SPECT で脳循環代謝量の低下が認められれば、MRI-DWI を繰り返し行うことで確定診断に役立つ可能性があると考えられた。



[参考文献]

なし

2. 学会発表

なし

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 実用新案登録

なし

プリオン病との鑑別を要する脳 MRI 拡散強調画像の検討

主任研究者：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：町田 明 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：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：藤田 浩司 徳島大学医学部附属病院神経内科
研究協力者：原田 雅史 徳島大学医学部保健学科診療放射線医学講座
研究協力者：岩村 晃秀 国立精神・神経センター国府台病院神経内科
研究協力者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院神経内科

研究要旨

脳 MRI 拡散強調画像における大脳皮質及び線条体の高信号はクロイツフェルトヤコブ病（CJD）に特徴的とされており、早期診断に非常に有用な検査法である。しかし、非典型的な経過で発症する CJD 症例の存在や CJD と類似するもの実際には CJD とは異なる疾患が数多く存在することから、診断に苦慮することもしばしば経験する。CJD の診断にあたっては CJD 類似の脳 MRI 拡散強調画像を呈する他疾患が存在するとともに画像診断のみでは鑑別に限界があることを念頭におく必要がある。また画像処理方法により皮質及び線条体の信号強度は強いコントラストを呈することがあり、画像処理条件を各施設で統一することが必要と考えた。

A. 研究目的

脳 MRI 拡散強調画像における大脳皮質及び線条体の高信号はクロイツフェルトヤコブ病（CJD）に特徴的とされており、早期診断に非常に有用な検査法である。

しかし非典型的な経過で発症する CJD 症例の存在や CJD と類似するもの実際には CJD と異なる疾患が数多く存在することから、診断に苦慮することもしばしば経験する。

今回我々は CJD 類似の脳 MRI 拡散強調画像を呈した 3 症例を呈示し検討を行った。

B. 研究方法

国立精神神経センター国府台病院、徳島大学医学部附属病院、東京医科歯科大学附属病院で経験した CJD 類似の脳 MRI 拡散強調画像を呈示し検討を行った。

C. 研究結果

【症例 1】

51 歳女性。主訴は心肺停止による意識障害。2005 年 6 月発症の全身型重症筋無力症があり、ステロイドと抗コリンエステラーゼ薬を内服中であった。2006 年 9 月 13 日の移動中の車内で呼吸が浅くなり、呼びかけにも応じなくなったために救急搬送された。来院時には心肺停止状態であり、蘇生術を行い緊急入院となった。第 1 病日の脳 MRI 拡散強調画像では大脳皮質が全般的に淡く高信号を呈するのみだが、第 6 病日には両側後頭葉から前頭葉にかけての皮質の高信号はより明瞭化した(図 1 a～d)。重症筋無力症性クリーゼから心肺停止を来たし、低酸素性脳虚血性脳症を来たしたものと考えられ、CJD 類似の脳 MRI

拡散強調画像を認めた。

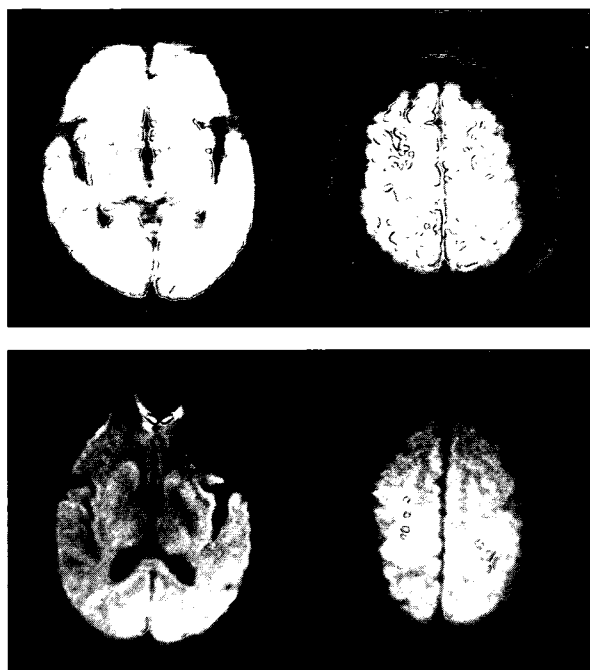


図 1	a	b
	c	d

a/b : 第 1 病日の脳 MRI 拡散強調画像

c/d : 第 6 病日の脳 MRI 拡散強調画像

【症例 2】

56 歳女性。主訴は痙攣重責。24 歳時に頭部外傷があり、55 歳時には症候性てんかんの既往がある。2005 年 5 月 8 日に自宅で意識消失しているのを発見され救急搬送され、搬送中の救急車内で痙攣重責状態となったため緊急入院、挿管・人工呼吸器管理

となった。第 2 病日に施行した脳 MRI 拡散強調画像では右大脳半球皮質および右視床、両側淡蒼球に高信号を認めた(図 2)。痙攣重責による低酸素性虚血性脳症により、CJD 類似の皮質・基底核の脳 MRI 拡散強調画像での高信号を呈したものと考えられた。

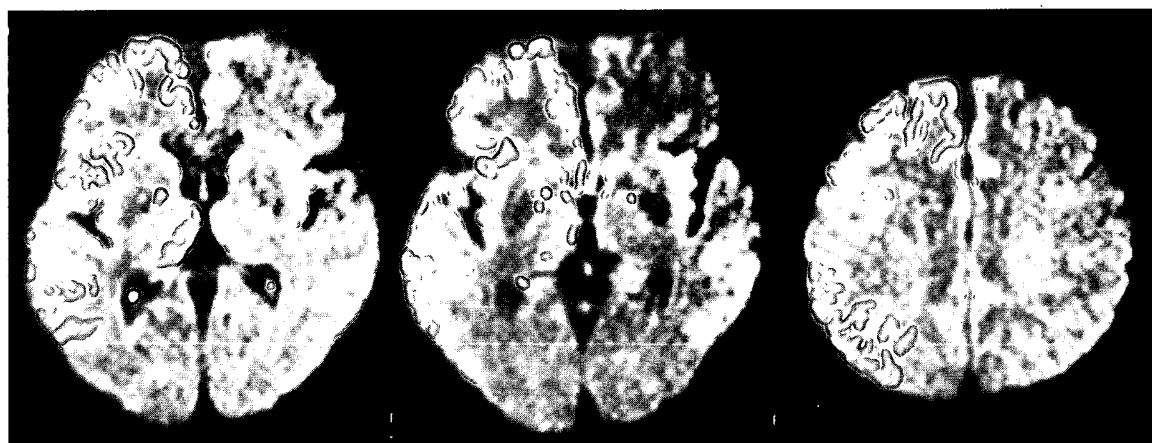


図 2 : 第 2 病日の脳 MRI 拡散強調画像

【症例 3】

47 歳女性。主訴はふらつきと認知症。幼少期より精神発達遅滞があり、34 歳時には強直間代性痙攣を来し抗痙攣薬を内服中。家族歴

として母、妹に同様の知的障害を認めている。2005 年 6 月頃から歩行時にふらつくようになり、また同時期より仕事効率の低下を周囲から指摘され始めた。精査目的で前医で施行

した2005年8月の脳MRI拡散強調画像では、両側前頭葉から島皮質および両側尾状核で著大な高信号を呈したが(図3)、2ヶ月後の当院での再検では脳MRI拡散強調画像での同部位の高信号は明らかではなかった。また、痙攣の既往のない同様の知的障害を有する妹の

前医での脳MRI拡散強調画像も姉と同部位での皮質は高信号を呈していた(図4)。本症例では知的障害によるものや撮影後の画像処理条件の違いによってCJD類似の脳MRI拡散強調画像を呈したものと考えられた。

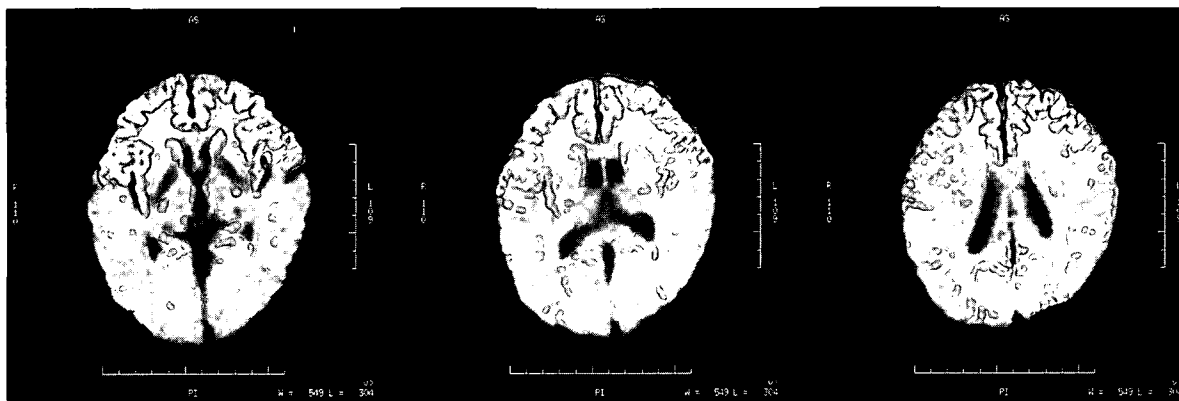


図3：本症例の脳MRI拡散強調画像(2005年8月)

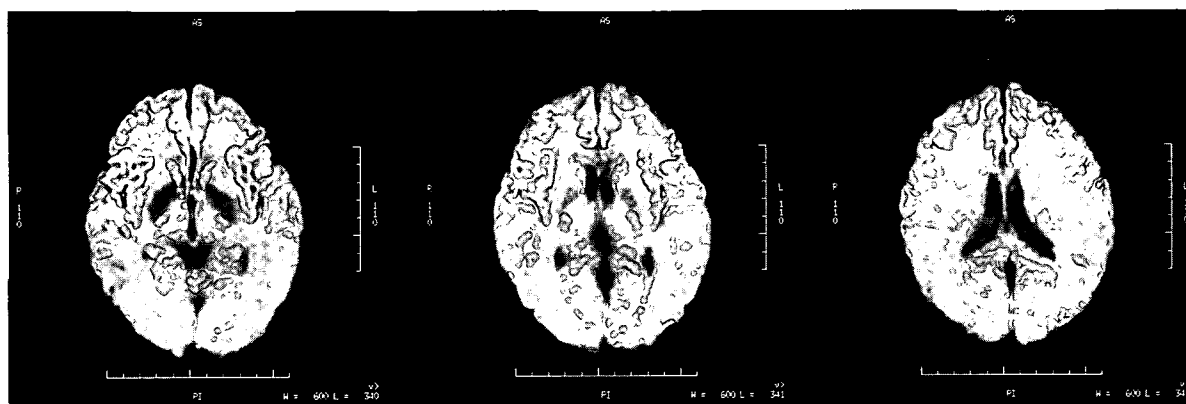


図4：痙攣の既往のない同様の知的障害を有する妹の脳MRI拡散強調画像

D. 考察

脳MRIの感度、陽性予測率、特異度についての過去の報告では、脳MRI拡散強調画像は早期診断において有用とするものが多く、特にDemaerelらによると脳MRI拡散強調画像では感度、陽性予測率、特異度とも100%であり、同一対象におけるT2強調画像やFLAIR画像、14-3-3蛋白や脳波よりも優れており、診断基準に採用することが推奨されている。しかし一方

で、脳MRI上CJDと鑑別を要する疾患として、低酸素性虚血性脳症、痙攣重責のほかにLeigh病、MELAS、Wilson病、脳炎、悪性リンパ腫、posterior reversible leukoencephalopathy syndrome (PRES)、低血糖脳症などの報告がある。また、脳MRI拡散強調画像における他疾患との鑑別に必要な知識として、正常例でも前頭葉の帯状回皮質では高信号を呈すること、孤発性クロイツフェルトヤコブ病MM2視床型等

では DWI で異常信号は出現しないことなどを考慮する必要がある。また脳 MRI 拡散強調画像の表示条件は装置・施設・担当者によって統一されておらず、病変の見逃しや誤診の原因となりうる可能性があることを留意するべきである。

E. 結論

CJD の診断にあたっては CJD 類似の脳 MRI 拡散強調画像を呈する他疾患が存在するとともに、画像診断のみでは鑑別に限界があることを念頭におく必要がある。また画像処理方法により皮質及び線条体の信号強度は強いコントラストを呈することがあり、画像処理条件を各施設で統一することが必要と考えられた。

[参考文献]

1. Demaerel P, et al. Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. J Neurol 2003;250:222-225.
2. Geoffrey S, et al. Diffusion-Weighted and Fluid-Attenuated Inversion Recovery Imaging in Creutzfeldt-Jakob Disease:

High Sensitivity and Specificity for Diagnosis. J Neuroradiol 2005;26:1551-1562.

3. Hamaguchi T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2005;64:643-648.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

末梢組織生検によるプリオン病生前早期診断の試み

研究協力者：古川ひさ子 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学
研究協力者：片峰 茂 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子病態学
研究協力者：横山 隆 独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構
動物衛生研究所プリオン病研究センター

研究要旨

比較的低侵襲的に生検可能な末梢含神経組織として鋤鼻（じょび）器官 vomeronasal organ:VNO)に着目して本研究を行った。263K 経腹腔感染ハムスターの VNO には発症前から PrP^{res} の沈着がみられたが感染早期の VNO には感染性が確認できなかった。また実験的 BSE ウシの VNO では PrP^C の発現は十分にあるものの、発症個体においても PrP^{res} は検出されなかった。一方、骨格筋に関する実験では 263K 経腹腔感染ハムスターのヒラメ筋・大腿背面筋にて早期から比較的強い感染性が認められた。

A. 研究目的

プリオン病感染個体の VNO からの検出を行い、BSE を始めとするプリオン病の生前診断あるいは発症前診断が可能かを検討する。

B. 研究方法

1) 263K ハムスターを用いた実験

6 週齢のシリアンハムスターに 263K 感染脳乳剤(10%, 200 μ l)を腹腔内接種する。接種後 4 週、6 週、8 週目に安楽死させ、VNO、脳、坐骨神経を採取して 10%乳剤を調製し 20 μ l をインジケーターハムスターに脳内接種し感染性を評価した。骨格筋については腹腔内接種後 4 週目のヒラメ筋、大腿（後面）筋、肩甲周囲筋、肋間筋を採取して同様に感染性を評価した。

2) BSE 感染牛を用いた実験

動物衛生研究所に持ち込まれた国内発症 BSE および同 BSE 株を脳内接種した牛の VNO を採取し、PrP^{res} の検出を試みた。検出感度を向上させるために乳剤はリンタンクス

テン酸で沈殿させた後に SDS-PAGE で展開した。1 次抗体は T2（動物衛生研究所より分与していただいたもの）を用いた。

(倫理面への配慮)

動物実験は、長崎大学動物実験委員会の指針に従って行われた。BSE 感染材料については動物衛生研究所の分与規定に従って受領・保管し実験後の処理を行った。

C. 研究結果

1) ハムスター実験系

VNO の感染早期における感染性

昨年度までに我々は発症の 4 週程度以前（接種後約 10 週目）から VNO が感染性を獲得することを明らかにした。今年度はさらに早期の感染性について検討したが、表 1 に示すように腹腔内接種 8 週目以前の VNO に感染性は認められなかった（4 週、6 週目の VNO を接種したハムスターを 150 日目と 200 日目に安楽死させて Western blot 法と免疫組織化学

的手法で確認したが、嗅球の PrP がごく軽度のプロテアーゼ抵抗性傾向を示したのみであった。

骨格筋の感染早期における感染性

表 1 に示すように、昨年度までに我々は腹腔内接種後 4 週目からヒラメ筋に比較的強い感染性が認められることを明らかにした。他の骨格筋における感染性の分布と支配神経との関連を調べるために、今年度は接種後 4 週目のヒラメ筋、大腿（後面）筋、肩甲周囲筋、肋間筋そしてヒラメ筋の支配神経である坐骨神経について感染性を検討した。その結果表 2 に示すように大腿筋とヒラメ筋に感染性が確認され、それぞれ潜伏期間の平均は 196.5 日、225.5 日であった。一方肋間筋や肩甲周囲筋を接種した群については約 1~2 年の観察を行ってもインジケータ-ハムスターに感染の兆候は見られなかった。坐骨神経を接種したハムスターは接種後 546 日以上を過ぎているが発症の徴候はなく、また 150 日・200 日目に安楽死させた個体の脳内にも PrP^{Pres} の蓄積は見られなかった。

2) BSE 牛

国内発症 BSE および BSE 株を脳内接種し発症した牛（新得 05-11/1 は未発症）の VNO について検討した。検査した全ての症例で PrP^{Pres} は陰性であった。

D. 考察

263K 感染ハムスターでは発症に先立って VNO に感染性が見られるようになったが脳よりも遅れていることが明らかになった。一

方骨格筋の検討からは下肢筋（ヒラメ筋と大腿後面筋）において感染早期（4 週目）から感染性を獲得していることがわかった。また坐骨神経との比較から、下肢筋が支配神経よりも PrP^{Sc} 増幅に適した臓器である可能性が示唆された。他の動物種ではこういった報告はなく、263K ハムスター系に特有の現象である可能性もある。

BSE 感染牛 VNO からは PrP^{Pres} が検出されず、VNO 生検による BSE 早期診断は不可能であると判断した。

E. 結論

VNO を用いた BSE 生前診断方法開発研究を進めてきた。ハムスターの基礎実験からは有用性が期待されたが、BSE には適応できないことが明らかになった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 263K 感染ハムスターVNO および各臓器の感染性

感染材料の 採取時期 (i.p.後)	感 染 材 料		
	VNO	脳	ヒラメ筋
4 W	>581 (0 / 8)	403 (2 / 4)	298 (4 / 4)
6 W	>581 (0 / 8)	>546 (0 / 4)	
8 W	>581 (0 / 8)	97.0 (4 / 4)	
1 0 W	112.7(3 / 4)	81.8 (4 / 4)	119.8 (4 / 4)
1 2 W	129.0 (3 / 4)	80.5 (4 / 4)	99.3 (4 / 4)
1 4 W	107.0 (4 / 4)	84.3 (4 / 4)	107.0 (3 / 4)
Terminal	98.0 (4 / 4)	64.0 (4 / 4)	106.0 (4 / 4)

表の数字は潜伏期間（日）を、カッコ内は 発症数 / 接種総個体数を示す