

れなかった。しかし、sCJD 発症後に手術を受けている症例が存在し、特に感染性が指摘されている脳や眼の手術が行われていた。脳の手術は、sCJD の初期症状を治療する目的で行われており、今後もこのような症例が出現する可能性がある。また、発症後に白内障手術を受けた例が 1.9%存在していた。その半数の sCJD 初発症状が視覚異常であり、sCJD の症状が白内障の手術を促している可能性がある。以前の研究では、回答のあった全ての施設で異常プリオン蛋白の除去には不完全な消毒法で手術器具を再利用しており⁷、今後も注意が必要である。

E. 結論

sCJD 発症前の手術や輸血といった医療行為は、sCJD 発症に有意な影響を与えていなかった。sCJD 発症後に脳手術を受けた例が 0.8%、眼手術を受けた例が 1.9%あった。

[参考文献]

1. Brown P, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. The waning of an era. *Neurology* 2006; 67; 389-393.
2. Davanipour Z, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: possible medical risk factors. *Neurology* 1985; 35; 1483-1486.
3. Collins S, et al. Surgical treatment and risk of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a case-control study. *Lancet* 1999; 353; 693-697.
4. Ward HJT, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and surgery. A case-control study using community controls. *Neurology* 2002; 59; 543-548.
5. Wientjens DPWM, et al. Risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: A reanalysis of case-control studies. *Neurology* 1996; 46; 1287-1291.
6. van Duijn CM, et al. Case-control

study of risk factors of Creutzfeldt-Jakob disease in Europe during 1993-95. *Lancet*. 1998; 351; 1081-1085.

7. Hamaguchi T, et al. Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis* 2007; 13; 162-164.

F. 健康危険情報

sCJD 発症後にも手術を受けている例、特に脳や眼といった感染性がある臓器の手術を受けている例が存在し、十分な監視が必要である。

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

1. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69; 360-367.
2. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Tkata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254; 1509-1517.
3. 山田正仁. プリオン病の up date. *臨床神経*. 2007;47; 805-808.
4. 山田正仁. プリオン病. *分子精神医学*. 2007;10;396-398.
5. 浜口 毅, 篠原もえ子, 山田正仁. CJD,

- vCJD の世界的現状と将来. 臨床と微生物. 2007; 34: 417-423.
6. 篠原もえ子, 浜口 毅, 山田正仁. プリオン病. 疫学とサーベイランス体制. 日本臨床 2007; 65; 1379-1383.
 7. 山田正仁. プリオン病の二次感染. Neuroinfection 2007; 12; 74-80.
 8. 篠原もえ子, 浜口 毅, 山田正仁. 五類感染症 (全数把握): クロイツフェルト・ヤコブ病. 日本臨床 (増刊号: 新感染症学・下) 2007; 65 (増 3); 295-298.
 9. 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. 葛原茂樹 (監修) 精神・神経疾患画像アトラス. メディカルレビュー社, 東京, 2007: 117-121.
 10. 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 医原性プリオン病. 神経内科. (印刷中)
 11. 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口 毅, 野崎一朗. 日本におけるヒトプリオン病のサーベイランスと疫学的実態. 水澤英洋 (編) プリオン病と遅発性ウイルス感染症. (印刷中)
 12. 浜口 毅, 野崎一朗, 篠原もえ子, 山田正仁. 特発性プリオン病 (孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病): MM2 視床型と皮質型. 水澤英洋 (編) プリオン病と遅発性ウイルス感染症. (印刷中.)
2. 学会発表
 1. Yamada M, Nakamura Y, Akino K. CJD surveillance in Japan. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Groups Meeting. Hameln, Germany. 7-9 June, 2007.
 2. Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, CJD Surveillance Committee Japan. Plaque and Non-plaque Types of Dura Mater Graft-associated Creutzfeldt-Jacob Disease; Clinicopathological and Molecular Analysis. Prion 2007. Edinburgh, UK. Sep 26-28, 2007.
 3. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Ophthalmic Surgery in Prion Disease. Prion 2007. Edinburgh, Sep 26-28, 2007.
 4. 山田正仁. ヒトプリオン病の最近の動向. 平成 19 年度日本内科学会生涯教育講演会. 大阪. 2007.2.4
 5. 山田正仁. プリオン病の up date. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007.5.16-18
 6. 調 漸, 佐藤克也, 江口勝美, 志賀裕正, 浜口 毅, 山田正仁, 三條伸夫, 水澤英洋. 日本のプリオン病患者における脳脊髄液マーカーと画像検査の検討. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007.5.16-18
 7. 篠原もえ子, 浜口 毅, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 山田正仁. CJD サーベイランス委員会. わが国における孤発性 CJD (sCJD) の特徴. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007.5.16-18.
 8. 佐村木美晴, 森永章義, 野崎一朗, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 古井英介, 石田千穂, 山田正仁. 非プラーク型硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検. 第 48 回日本神経病理学会総会学術研究会. 東京. 2007.5.30-6.1.
 9. 山田正仁, 篠原もえ子, 野崎一朗, 浜口 毅, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋. CJD サーベイランス委員会. わが国におけるヒトのプリオン病の実態: 最近のサーベイランスデータ. 2007 年プリオン研究会. 新潟. 2007. 8.25-26.
 10. 浜口 毅, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 山田正仁. CJD サーベイランス委員会. 孤発

性クロイツフェルト・ヤコブ病における医療行為の実態. 2007年プリオン研究会, 新潟. 2007.8.25-26.

2007.10.12-13

11. 志賀裕正、北本哲之、森若文雄、佐藤 猛、三條伸夫、黒岩義之、西澤正豊、武田雅俊、葛原茂樹、黒田重利、村井弘之、村山繁雄、立石 潤、中村好一、水澤英洋、山田正仁. 日本の遺伝性プリオン病—欧州症例との相違. 2007年プリオン研究会, 新潟. 2007.8.25-26
12. 篠原もえ子、浜口 毅、野崎一郎、北本哲之、佐藤 猛、水澤英洋、中村好一、山田正仁. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴および診断. 第 12 回日本神経感染症学会総会. 福岡.

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

表 1. 対照群の内訳

疾患名	症例数
脳症	38
脳炎	20
アルツハイマー型認知症	20
前頭側頭型認知症	14
脊髄小脳変性症	12
皮質基底核変性症	11
脳血管障害	10
てんかん	7
精神疾患	5
レビー小体型認知症	5
傍腫瘍症候群	4
その他	45

表 2. 発症前にそれぞれの医療行為を受けた頻度

	sCJD	対照
n	718	191
発症年齢*	67.4±9.5	58.7±16.5
全ての手術	348 (48.6%)	89 (46.6%)
脳	15 (2.1%)	11 (5.8%)
脊髄・脊椎	9 (1.3%)	1 (0.5%)
眼	37 (5.2%)	7 (3.7%)
その他	290 (40.4%)	76 (39.8%)
輸血	75 (10.4%)	17 (8.9%)

* $p < 0.0001$ by student's t test.

表 3. 発症年齢別の発症前医療行為の頻度

年齢	n	全ての手術	脳・脊髄	眼	その他	輸血
31-50 sCJD	33	51.5%	6.1%	3.0%	33.3%	3.0%
対照	38	48.5%	10.5%	2.6%	39.5%	5.3%
51-70 sCJD	400	43.5%	1.8%	2.3%	37.8%	9.5%
対照	85	42.4%	4.7%	2.4%	35.3%	9.4%
71- sCJD	285	55.4%	5.3%	9.5%	44.9%	12.6%
対照	53	62.3%	7.5%	5.7%	54.7%	13.2%

表 4. 発症年齢別の発症前医療行為のオッズ比

年齢		全ての手術	脳・脊髄	眼	その他	輸血
31-50	オッズ比	4.67	0.22	0.56	0.24	0.83
	95%CI	0.78-28.05	0.02-2.05	0.02-15.39	0.04-1.47	0.06-11.92
	<i>p</i>	0.0921	0.1844	0.732	0.1219	0.8896
51-70	オッズ比	1.02	0.34	0.93	1.12	1.06
	95%CI	0.37-2.82	0.09-1.27	0.17-5.11	0.41-3.04	0.45-2.47
	<i>p</i>	0.9623	0.1091	0.9301	0.8235	0.8976
71-	オッズ比	1.17	0.50	1.78	0.56	1.13
	95%CI	0.34-4.03	0.13-2.02	0.48-6.58	0.18-1.79	0.46-2.81
	<i>p</i>	0.8088	0.3332	0.3847	0.3282	0.7924

表 5. プリオン病症例と同一施設で脳、脊髄・脊椎、眼に関する手術を受けていた sCJD 症例

No	CJD 種類	手術時期	手術病名	CJD 発症時期
1	sCJD	1991.9	クモ膜下出血	2003.8
	dCJD	1976	脊髄腫瘍	2001.5
		1986.8	脊髄腫瘍	
2	sCJD	1994.9	慢性硬膜下血腫	2002.2
		1997.9	白内障	
	dCJD	1987.1	髄膜腫	1998.1
3	sCJD	1989.4	クモ膜下出血	2001.1
	dCJD	1980.7	動脈瘤	1995.7
4	sCJD	1999	脊髄の手術	2001.7
	dCJD	1978.9	星細胞腫	2001.8
5	sCJD	2002.4	白内障	2002.5
	sCJD	1997.8	白内障	2002.5
		1999.1	白内障	

表 6. sCJD 発症後手術の手術臓器別頻度

全ての手術	脳	脊髄・脊椎	眼	その他
34 (4.7%)	6 (0.8%)	0 (0%)	14 (1.9%)	16 (2.2%)

表 7. sCJD 発症後脳手術例の詳細

脳	手術時期 (月) *	発症年齢	初発症状
急性硬膜下血腫	0	71	認知症
慢性硬膜下血腫	0	77	精神症状
慢性硬膜下血腫	1	57	認知症
髄膜腫	1	74	めまい
動脈瘤	2	46	認知症
動脈瘤	3	67	めまい

*手術時期：sCJD 発症から手術までの期間

表 8. sCJD 発症後眼手術例の詳細

眼	手術時期 (月) *	発症年齢	初発症状
白内障	0	60	歩行障害
白内障	0	61	認知症
白内障	0	63	視覚異常
白内障	0	71	視覚異常
白内障	0	74	視覚異常
白内障	0	74	視覚異常
白内障	1	66	認知症
白内障	1	74	精神症状
白内障	1	85	視覚異常
白内障	2	79	振戦
白内障	4	81	視覚異常
白内障	8	77	精神症状
白内障	10	57	認知症
白内障	14	64	視覚異常

*手術時期：sCJD 発症から手術までの期間

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（続報）

分担協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
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
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院病態神経学
分担研究者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学
分担研究者：中村 好一 自治医科大学公衆衛生学・地域保健部門
研究協力者：児玉南海雄 福島県立医科大学脳神経外科

研究要旨

平成 16 年に脳外科手術が行われた後に、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、その手術に使用した器具で手術を受けた CJD at risk 患者への説明がなされている。その後の経過について報告する。患者は男性 8 人、女性 3 人で、年齢が 36 歳から 87 歳であった。術式は開頭術 4 例、非開頭術 7 例であった。現在当該病院通院中の症例に関しては、現在の臨床症状、および直近の脳 MRI あるいは脳 CT 検査施行の有無と検査所見、あるいは脳波検査施行の有無を確認した。既に他院にて経過観察を受けている症例に関しては症例宅に電話し、現状に関して問い合わせを行ったところ、11 名のうち 2 名の症例の死亡が確認された。両症例とも病理解剖は行われていなかったがいずれもプリオン病とは関連のない死因であった。その他の症例に関しても異常を認めなかった。2 名の死亡例に関しては病理解剖が行われていなかったため、脳やリンパ組織へのプリオン蛋白の沈着の有無やプリオン蛋白遺伝子多型等を精査することはできなかった。プリオン病 2 次感染対策チームにおいては、効果の検証のために病理解剖機関の整備が必要である。

A. 研究目的

平成 16 年に脳外科手術が行われた後に、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、その手術に使用した器具で手術を受けた患者の CJD 感染やその対応などについて協議され、当該病院からこれらの CJD at risk 患者への説明がなされた。本研究では当該病院と共同で、これらの患者の術後の経過に関して追加報告を行う。

B. 研究方法

対象となった患者の内訳は男性 8 人、女性 3 人の合計 11 人で、年齢が 36 歳から 87 歳まで（平均 67 歳）であった。基礎疾患は脳動脈瘤 3 例（うち 1 例は破裂によるくも膜下出血で発症）、慢性硬膜下出血 2 例、正常圧水頭症 1 例、脳出血脳室穿破後水頭症 1 例、外傷後急性硬膜下血腫 1 例、両側内頸動脈狭窄症 1 例、頭部皮下腫瘤 1 例、頸椎椎間板ヘルニア 1 例であった。術式は、開頭術 4 例（脳動脈瘤クリッピング 3 例、開頭血腫除去術 1 例）、VP シヤント術 2 例、穿孔血腫洗浄術 2

例、頭部皮下腫瘍除去術 1 例、内径動脈内膜除去術 1 例であり、手術は CJD 患者の手術後、CJD の診断がついて適切な消毒・滅菌処置が行われるまでの 10 日間に行われた。

それぞれの患者には、手術から 2 ヶ月以内に外来、または病棟で患者本人および家族に手術器具の汚染の可能性等をそれぞれの患者の主治医から説明が行われた。説明内容は厚生労働省からの指導に基づいて行われた。その後、外来にて[1]認知症状の有無、[2]精神的不安感の有無、[3]脳 MRI (脳 MRI 撮影が不可能な場合は脳 CT)、[4]脳波の 4 項目を診察あるいは検査にて定期的に確認した。

C. 研究結果

外科手術から約 3 年半経過した時点で、11 例中 6 例は現在、当該病院以外の病院へ依頼して外来経過観察、あるいは外来通院不要となり在宅療養を続けている。[1]当該病院通院中の 5 例は、1 例で頭痛の訴えがあったものの認知症状の出現や脳 MRI、あるいは脳 CT にて異常を認めなかった。[2]当該病院への通院を修了している 6 例の方には電話で直接本人と話をして健康状態を確認したが、特に異常を訴えるものはいなかった。[3]2 例の死亡が確認された。ひとは平成 17 年にリハビリテーション目的で他院へ転院し、転院先の病院にて平成 18 年 9 月に虚血性心疾患で死亡していた。もうひとは当該病院に通院していたが平成 19 年 9 月に肺炎を患った際に痰による窒息をおこし心肺停止となり、当該病院救急センターを受診した。蘇生術を行ったが、反応が無く死亡が確認された。両症例とも病理解剖は行われていなかった。

D. 考察

昨年、一昨年同様に病院側と症例の信頼関係は良好に保たれていた。電話による問い合わせに対しても協力的であった。当該病院に通院している症例は臨床症状、検査所見にお

いて異常を認めていなかった。他の病院にて経過観察を受けている症例は電話による問い合わせで精神・神経異常の訴えを認めなかった。11 名のうち 2 名の死亡が確認されたが、いずれもクロイツフェルト・ヤコブ病とは関係の無い死因であった。2 名の死亡例に関しては病理解剖が行われていなかったため、脳やリンパ組織へのプリオン蛋白の沈着の有無やプリオン蛋白遺伝子多型等を精査することはできなかった。現在、プリオン病 2 次感染専門組織が厚生労働省内に組織されることが予定されているが、2 次感染対策の有効性を検証するためには病理学的な検索をする機関が必要不可欠であると思われる。

現時点で、術後 40 ヶ月以上が経過しているが、当事例においてプリオン病の感染発症を疑わせる患者の出現は認められない。しかし、我が国の硬膜移植後の感染症例の最高潜伏期間が 25 年であることを考えると、今後も注意深い経過観察が必要であると思われる。

E. 結論

これまで我が国ではプリオン蛋白による手術器具汚染の問題は前例が無く、イギリスのインシデント・パネルを参考に対策を講じてきた。当事例以降も同様の事例が報告されていることより、早急な 2 次感染予防対策の整備を急ぐ必要がある。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 三條伸夫. 感染性 CJD (クールー、医原性 CJD、変異型 CJD). 日本臨床 2007; 65 (8) : 1438-1445.
2. 三條伸夫. 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 水澤英洋・編. 金原出版,

2008 . (in press)

2. 学会発表

1. 三條伸夫. 医療行為によるプリオン病感染の危険性 -事例検討-. 平成 18 年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議. 東京, 2007.2.16.
2. 三條伸夫. もの忘れ? 認知症?. 平成 19 年度 国立大学法人 東京医科歯科大学公開講座 「健康を創る (Ⅲ)」—健康長寿のために—, 東京, 2007.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

プリオン病のカウンセリングと遺伝カウンセリング

研究協力者：田村智英子 お茶の水女子大学大学院人間文化創成科学研究科
特設遺伝カウンセリングコース

研究要旨

これまでプリオン病患者家族の心理的社会的支援のあり方について検討してきたが、本年度は、プリオン病の患者家族およびプリオン病を心配している人々に対し、面談、家庭訪問、メール対応、電話相談などの形で複数回のカウンセリングを行った。相談者のニーズとしては、情報入手やその理解に関係したものほか、医療に対する不満について話したい、誰かに気持ちを聞いてほしいといったものなどがあつた。プリオン病の遺伝性や遺伝子診断についての相談もみられた。人々の多くは大きな心理的負担を抱えていたが、その心理状態のほとんどは直面している出来事の大きさを考えれば正常反応の範囲とアセスメントされ、状況に理解を示しつつゆっくりと話を聞いて共感的理解を示しながら一般的な心理カウンセリング理論に基づいて対応することが有用であつた。遺伝性プリオン病症例においては、疾患の遺伝形式や遺伝的確率、血縁者の発症の可能性や遺伝子診断に関する情報提供と理解の支援を行った。重篤な疾患であることに加えて遺伝の可能性も示唆されることは心理的に大きな衝撃と思われるが、そうした人々に対する支援として、ハンチントン病などの遺伝カウンセリングのノウハウを応用することが有用であつた。また、必要に応じて、未発症血縁者の発症前遺伝子診断関連情報の整理と検査を受けるかどうかという気持ちに関する話し合い、遺伝子検査結果を得た後のフォローアップ・カウンセリングなども実施した。なお、カウンセリングのきっかけとして、研究班の医師からの紹介のほか、患者家族自身や周囲の医療者が研究班のホームページを見つけての連絡が多かつたことから、インターネット上のプリオン病カウンセリング情報の有用性が示唆された。

A. 研究目的

プリオン病の患者家族、遺伝性プリオン病家系における患者の血縁者とその家族、その他、何らかの形でプリオン病に関する疑問や心配をもっている人々に対する心理社会的支援やカウンセリング、および、遺伝カウンセリングのあり方について検討する。

B. 研究方法

本年度は、何らかの形でプリオン病に関係した疑問や心配を有している人々、7 事例に

対し、面談、家庭訪問、メール対応、電話相談などの形で複数回のカウンセリングを行った。カウンセリングの回数は、個々のケースについて1回～最大6回実施。対象は、プリオン病（CJD、GSS）の患者の家族（遺伝性プリオン病の発症前 at risk 者とその配偶者含む）、牛肉関連食品摂取歴によりプリオン病を心配している人であつた。面談および家庭訪問は1回につき1時間半～2時間前後、電話相談は1時間前後が平均的であつた。相談者は単独の場合と夫婦や親子などが同席する

場合があった。家庭訪問事例では、担当の保健師、訪問看護師が同席した。これらの実践から得られた経験をまとめ、これまで論じてきた心理社会的支援やカウンセリング、および、遺伝カウンセリングのあり方についての論点と照らし合わせて整理した。

(倫理面への配慮)

見聞きした症例の情報、カウンセリングを行った事例の内容については、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。個人識別情報は本研究には用いていない。さらに、個人を識別できる情報でなくても個別性の高い情報については使用せず、あくまでも一般的、普遍的に用いることのできる情報のみを利用した。

C. 研究結果/D. 考察

(1) 人々のニーズ

相談者のニーズの中で頻度が高かったのは、情報入手やその理解に関係したもの、すなわち、「情報を得たい」「今知っている情報が正しいか確認したい」「情報を整理したい」「自身や家族がおかれている状況を理解したい」「医師が言っていることを理解したい」などであった。多くの場合、医療者からの情報は十分に提供されているようであったが、さらに具体的なことや生活に密着したことなどについて確認したいという気持ちがあったり、医師は治療法がないというのが本当なのかと確認して何とか望みをつなげたい気持ちになっていたり、あるいは忙しい主治医に質問するのは申し訳ないと感じていたりする状況が散見された。

また、医療機関の利用の仕方に関して、たとえば、転院すべきかどうか、治療ができる病院はないかといった相談もみられた。気になった点としては、医師から聞いた「プリオン病の疑い」という言葉により、「まだ診断がついていないのではないか」「別の病院に行っ

てもっときちんと調べてもらったほうがよいか」といった誤解が生じている状況が複数のケースにおいてみられた。これらのケースについては「疑い症例」の意味を説明することで納得していただいた。

さらに、医師、看護師等に対する様々な不満、特に診断がつくまでの医療過程を振り返っての疑問や不満の声は少なからず存在した。こうした話が出た場合には、カウンセラーとしては、あくまでも相談者自身がどのように感じているかに注目し、相談者が話していることを否定せずに受容的に肯定的な態度で聞くことに専念した。そうした形で対応することにより、相談者のほとんどから、「不満はなくなることができてスッキリした」「不満はあるが医師側の事情もわからなくはないと感じる」「自分なりにどのように医師や看護師とつきあえばよいのかがわかってきた」といった感想が得られた。

その他のニーズとしては、患者の介護に関する相談や、牛肉関連食品の摂取に伴う心配や疑問についての相談も存在した。患者家族会などの相談も利用したいと思うがそれとは別に専門的なカウンセリングを受けたいという意見もあった。プリオン病の遺伝性や遺伝子診断についての質問も、家族性の事例および孤発例の双方からあげられていた。

いずれのケースにおいても、連絡してこられた方々の多くは、誰かにこの苦しい気持ちを聞いてほしい、不安や心痛でどうしてよいかわからないといった状況を有していることが多かった。

(2) 相談のきっかけと時期

カウンセリングのきっかけとしては、研究班の医師からの紹介の1例以外は、患者家族自身や、地域の訪問看護師、難病相談センターの相談員などが研究班のホームページを見つけて連絡があったことから、インターネット上のプリオン病カウンセリング情報の有用性が示唆された。

相談の時期としては、診断がついた直後、診断がついてしばらくして落ち着いてから、患者の死が近いと思われるようになった時期、遺伝子診断の前後や遺伝子診断について考えたい時期、などであった。

(3) カウンセリング対応の内容

連絡をいただいた時点で、多くの相談者が、診断や病状の進行に伴うショック、心配、不安、混乱、怒り、悲しみ、絶望感、罪悪感など、大きな心理的負担を抱えている状況であった。そのため、まずは状況に理解を示しつつゆっくりと話を聞いて共感的理解を示しながら心理カウンセリング的に対応することが有用であった。人々の心理状態は、直面している出来事の大きさを考えれば正常な心理反応の域を出ていないとアセスメントできたため、一般的な心理カウンセリング理論に基づいて対応した。すなわち、慰めたり励ましたり助言したりすることではなく、相手が安心して自分の気持ちや考えについて話ができるような環境を整えた上で相手に対して共感的な理解に努める姿勢を示しながらじっくりと話をさせていただき相手の気持ちや意見を否定せずに熱心に耳を傾けることを行うことによって、対応が可能であった。また、診断による絶望感や肉親との死別について話し合う際には、グリーフ・カウンセリングの理論に基づく支援が有用であった。

これらの対応によって相談者の方々の心痛や悩みが消えたわけではないが、心療内科や精神科に紹介が必要と考えられるケースは少なくとも経験した範囲では存在せず、ほとんどの事例において、相談者の方々は「なんだか落ち着いた」「話ができよかった」といった感想を抱いて帰られたり電話を終えられたりした。これまで、こうした方々の多くはもともと心理的健康度が高く自身で時間の経過とともに問題を受け止め対処していく能力を有していると述べてきたが、そのことが本年度の実践経験からも裏づけされた。

また、必要に応じて、疾患に関する一般的な情報の提供や、そうした情報の整理、理解の支援も行った。当事者団体の紹介や、医療費助成制度に関する情報提供なども実施した。

(4) 遺伝カウンセリングの内容

遺伝性プリオン病家系の事例に対しては、疾患の遺伝形式や遺伝的確率、血縁者の発症の可能性、患者や未発症者 at risk 者における遺伝子診断の実際などについて情報提供と理解の支援を行った。

患者の家族は、患者のプリオン病が遺伝性であってもなくても家族が重篤な難病を発症したことでショックを受け動揺し大きな不安に直面しているが、遺伝性の事例ではそれに加えて相談者本人や他の血縁者への遺伝の心配も加わる。既に発症している血縁者の病状を見聞きしている立場で自身も同じ疾患を発症する可能性があるという事実直面するのは心理的に大きな衝撃であるが、そうした状況にある人々に対する支援として、自身や他の家族の発症の不安、家族の中の人々の受け止め方の違いなど家族関係の問題などについても話し合った。そうした際には、ハンチントン病などの遺伝カウンセリングのノウハウを応用することが有用であった。

遺伝性家系の未発症血縁者の発症前遺伝子診断に関しては、検査の実情や遺伝子診断で変異が見つかったとしても浸透率は 100%ではないことや発症時期予測などが難しいことなどの情報を整理した上で、個々人が検査を受ける際のメリット、デメリットや、検査を受けたと思うかどうかといった気持ちに焦点を当てて話し合いを重ねた。検査結果を得た後のフォローアップ・カウンセリングも実施した。相談者の方々は、現在も、時間をかけながらそれぞれの方々がおかれている状況や今後の方向性について、家族と話し合ったり自身で熟考したりしながら、それぞれの方なりに受け止めつつある状態である。

E. 結論

プリオン病に関する疑問・心配を有する人々に対する心理支援として、電話、面談、メールなどによるカウンセリングを実施した。これまで考えてきた心理支援の方法の有用性が、実戦経験からも確認された。すなわち、一般的な心理カウンセリング理論や、グループ・カウンセリングの考え方を応用することが有用である。また、疾患に関連した一般的な情報の提供や理解の支援なども有用であった。さらに、遺伝子診断に関する話し合いとしては、遺伝カウンセリングの利用が有用であることが示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表（2007/4/1～2008/3/31 発表）

1. 論文発表

1. 田村智英子. 患者・家族などへのカウ

セリング. 日本臨床 2007; 65 (8) : 1447-1453. In プリオン病と遅発性ウイルス感染症—最新の基礎・臨床研究—

2. 学会発表

1. 田村智英子. プリオン病の遺伝子診断の現状と遺伝カウンセリング. 第 31 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会. 東京, 2007.5.27.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

新しいプリオン病感染予防ガイドライン作成について

研究協力者：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

研究要旨

新しいプリオン病の感染予防ガイドラインを作成した。今までのガイドラインは病原性プリオン蛋白の完全な汚染除去には焼却または1規定の水酸化ナトリウムまたは次亜塩素酸ナトリウムに浸漬して121℃30分間のオートクレーブが必要とされ、コスト面から高価な医療器具に対して使用されるには現実的とは言い難いため、この点を改良した。また、我が国の特徴として硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病が世界で最も多い点から今後の新たな医原性プリオン病を発生させない感染予防対策は非常に重要であると考えた。本ガイドラインが多く病院・施設で実践され、日常の診療・研究において二次感染予防に貢献できるものと期待している。

A. 研究目的

新しいプリオン病の感染予防ガイドラインの要点を概説する。

B. 研究方法

プリオン病の感染予防ガイドラインは、WHOが1999年に「ヒトプリオン病患者のケアと感染対策のためのWHO審議会」でまとめ、我が国でも2003年に「医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者（疑い含む）に対する医療行為についてのガイドライン（主任研究者：金子清俊）」として作成されている。これらのガイドラインでは、病原性プリオン蛋白の完全な汚染除去には焼却または1規定の水酸化ナトリウムまたは次亜塩素酸ナトリウムに浸漬して121℃30分間のオートクレーブが必要とされ、コスト面から高価な医療器具に対して使用されるには現実的とは言い難い。

我が国では硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病が世界で最も多く、今後も新たな医

原性プリオン病を発生させない感染予防対策は非常に重要である。また英国で変異型クロイツフェルト・ヤコブ病（vCJD）患者由来の輸血で二次感染が報告されただけでなく、日本でもvCJD患者が確認され、医療行為によるプリオン病の二次感染予防対策はvCJDについての知見を加える必要があった。そこで今年度、感染予防ガイドライン作成委員会ではこれまでの知見をもとに実用的な「新しいプリオン病感染予防ガイドライン」を作成した。

（倫理面への配慮）

この研究における症例の情報はなく、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

通常身体診察、看護ケア、日常生活上の接触では孤発型クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）もvCJDも感染リスクはほとんど

ゼロであり、患者を隔離する必要性はない。ただし、高感染性組織（脳・脊髄・視神経・網膜）に曝露される処置の際には二次感染予防対策を十分にすべきで、医源性プリオン病予防の観点から臨床手技を分類している。特記すべきは、輸血を介する感染についてで、sCJD では二次感染のリスクは低い、vCJD では輸血によって二次感染と考えられるCJD患者が4名報告されており高リスク手技と考えられるため、両者を区別して扱うべきである。また手術器具を介した感染においてはsCJD、vCJDとも、脳神経外科手術だけでなく、眼科領域では網膜・視神経に接する手術、整形外科領域では硬膜を切開・穿刺する脊髄手術などは高リスク手技として扱うものとする。vCJDについては頭蓋外でもリンパ組織を扱う手技は中リスクとされる。

本ガイドラインでは汚染除去法として、3% Sodium Dodecyl Sulfate (SDS) 溶液で10分間煮沸することを推奨する。この方法であれば器具の金属腐食を防ぐことも可能であり、通常の滅菌・消毒の行程に加えていただくことを期待している。

その他ガイドラインでは消化管内視鏡や歯科治療、剖検についてもより実用的に言及している。

D. 考察

本ガイドラインではsCJDとvCJDの感染リスクの違いを明らかにし、高感染性組織（脳・脊髄・視神経・網膜）に曝露される処置の際の二次感染予防対策を明確にするとともに各分野における検査・処置の注意点を指摘することにより、より実用的な感染予防のガイドラインとして構成されている。

E. 結論

本ガイドラインが多くの病院・施設で実践され、日常の診療・研究において二次感染予防に貢献できるものと期待している。

<新しいプリオン病感染予防ガイドライン 執筆者一覧（執筆順）>

- 水澤英洋：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野
黒岩義之：横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
鈴木ゆめ：横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
岸田日帯：横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学
田村智英子：お茶ノ水女子大学大学院 人間文化研究科
北本哲之：東北大学大学院医学研究科 CJD 早期診断・治療法開発分野
毛利資郎：動物衛生研究所 プリオン病研究センター
小林寛伊：東京医療保健大学大学院学長
大久保憲：東京医療保健大学大学院感染制御学
信国圭吾：国立病院機構南岡山医療センター 臨床研究部・神経内科
児玉南海雄：福島県立医科大学医学部 脳神経外科
太田謙司：日本歯科医師会 常任理事
小森康雄：東京医科大学口腔外科
坪田一男：慶応義塾大学医学部眼科学教室
大橋裕一：愛媛大学医学部眼科学教室
落合直之：筑波大学人間総合科学研究科先端応用医学専攻運動器系制御医学分野（整形外科）
村山繁雄：財団法人東京都高齢者研究・福祉振興財団 東京都老人総合研究所 老人病のゲノム解析研究チーム・高齢者ブレインバンク
坪井義夫：福岡大学医学部第五内科
中村好一：自治医科大学地域医療学センター 公衆衛生学部門

[参考文献]

1. Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T.

- Inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Ann Neurol* 1988; 24: 466.
2. WHO infection control guideline for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation, Geneva, Switzerland, 23-26 Mar, 1999.
 3. Fichet G, et al. Investigations of a prion infectivity assay to evaluate methods of decontamination. *J Microbiol Methods* 2007; 70: 511-518.
 4. Yan Z, et al. Infectivity of prion protein bound to stainless steel wires: A model for testing decontamination procedures for transmissible spongiform encephalopathies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2004; 25: 280-283.
 5. DH. The decontamination of surgical instruments with special attention to the removal of proteins and inactivation of any contaminating human prions. 2006 Report from ESAC-Pr.
- 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. Kishida H, Kimura K, Nishiyama T, Koyano S, Toda H, Kuroiwa Y. Evaluation of brain damage of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease by magnetic resonance diffusion tensor imaging. *J Neurol* 2007; 254 [Suppl 3]: III 149.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

画像診断法を中心としたプリオン病早期診断のためのフローチャート改定案

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

プリオン病早期診断のための画像検査を含む診断手順案を示した。初期臨床徴候によりプリオン病を疑う場合、まず拡散強調画像（DWI）を施行する。DWI が典型的所見を示せば臨床徴候と併せ **early probable** と診断する。信号変化が典型的でない場合は総タウ蛋白を測定、陽性なら **early probable** と診断し、陰性なら DWI を再検する。DWI 信号変化を認めない場合は SPECT を施行、低灌流を認めれば総タウ蛋白測定、変化なければ改めて鑑別診断を行う。早期診断基準によって症例を集積し、治療研究を進めるとともに、その基準の診断精度を前向きに検証することが必要と考えられた。

発表者以外のプリオン病画像小委員会委員名簿（五十音順）：佐々木真理，佐藤克也，三條伸夫，調 漸，志賀裕正，白石淳，高野大樹，長田 乾，浜口 毅，前田哲也，町田 明，村山繁雄，山田正仁。

A. 研究目的

本研究では、プリオン病の発症早期の治療介入を可能とすることを目的として、画像検査を用いた早期診断手順を提案した。

背景には、感染対策や治療効果向上の観点から近年プリオン病の早期診断が求められているが、現行の診断基準では早期診断が困難な例や、経過を通じて必要な基準を満たさない例が少なくないということがある。

すなわち、現行の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）の診断基準では、進行性認知症とその他 2 つの臨床徴候を満たせば **possible**（疑い例）、それらに加え脳波 PSD が陽性なら **probable**（ほぼ確実例）、病理学的に確認できれば **definite**（確実例）とされ

る。しかし脳波 PSD は発症早期には通常陰性であり、また sCJD の 30-40%では経過を通じて出現しない。従って（一般に治療開始に必要とされる）**probable** を早期に満たす例は一部に限られ、病期を通じて約 2/3 にとどまることになる。

一方で拡散強調画像（diffusion-weighted images: DWI）を含む MRI、SPECT 等の画像検査が（特に本邦では）広く行われ、診断精度が高く早期診断に有用と報告されている。ただしそれらを診断基準に採用するためには、少なくとも本邦で普遍的に活用できることが条件となる。今回、プリオン病画像小委員会における議論を踏まえ、診断手順案を提示した。

B. 研究方法

プリオン病画像小委員会で以下の項目を検討し、診断手順案、早期診断基準案を示した。検討したのは（1）プリオン病を疑わせる初期臨床徴候、（2）各診断法の特性、（3）MRI

(特に DWI) の方法・意義, (4) SPECT の早期診断への寄与, (5) 特異な病型における画像の特徴, (6) 鑑別すべき疾患・病態, (7) 高磁場・低磁場 MRI の取り扱い, の 7 項目である。

C. 研究結果

(1) プリオン病を疑わせる初期臨床徴候

临床上, 早期にプリオン病を疑い画像検査等に進むためには, 単に進行性認知症のみならず, 初期に頻度の高い徴候に留意する必要がある。経験的に多いと考えられるものは, ①「物の見え方が変」「目がかすむ」などの漠然とした視覚異常, ②体のふらつき (小脳症状かは不明), ③はっきりしない程度の失行・失認, 言葉が出にくいなどの高次脳機能障害である。その他, とまどい, 記憶の不確実性, わずかな行動異常や性格変化, うつの傾向, なども見られやすい。初診時と約 2 週間後で MMSE 等を比較して大幅な減点があれば, 例え基準内でも異常と認識できる。再診までの間, 家族に患者の観察を依頼して経過を記録して頂くのも有用であろう。

(2) 各診断法の特性

早期診断において各種診断法に必要な特性として即時性, 反復性, 互換性, 精度 (感度・特異度等) がある。プリオン病の早期診断に用いられる診断法には, 画像検査として MRI (DWI), SPECT, 生物学的指標として総タウ蛋白が挙げられる。MRI (DWI) は即時性, SPECT は感度, 総タウ蛋白は互換性にそれぞれ優れる。従ってこれらを適切に組み合わせ用いる必要がある。

(3) MRI (特に DWI) の方法・意義

平成 18 年度に湯浅・佐々木が報告した通り, DWI は表示条件を標準化して用いるのが望ましい。この手法は, 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 window 幅, その 1/2 を window レベルとするものである。標準化によって,

異なる施設・装置・検者で同様の表示が可能となり, 早期診断の精度が向上し, 同一患者の経過観察にも適する, と考えられる。現在, CJD の早期病変判定における標準化 DWI の有用性に関する多施設共同読影研究が進行中である。

sCJD における DWI の典型的所見は, 大脳皮質のリボン状高信号かつ線条体前方主体の高信号と言えるが, この条件に当てはまらない場合もある。例えば早期には大脳皮質または線条体の一方のみに高信号を認めることも少なくない。また病型によっては視床のみに異常を呈するもの, さらに DWI で全く異常を呈さないものもある。DWI を診断基準に用いる際にはこれらを考慮する必要がある。

(4) SPECT の早期診断への寄与

平成 18 年度, 湯浅・長田らの報告で, CJD 7 例中 4 例で, DWI 異常信号よりも早期に SPECT で低灌流を認めたことが示された。従って SPECT は早期の病変検出に優れると考えられる。診断精度向上のためには総タウ蛋白等と併用することが必要となろう。

(5) 特異な病型における画像の特徴

各病型に特徴的な画像所見が存在するため, それらを念頭に置くことは診断上重要である。sCJD の例を以下に示す。MM2 視床型では DWI で異常信号を認めないのに対し SPECT で視床の低灌流を認める。MV2 型では DWI で線条体, 大脳皮質に加えて, 両側視床内側に hockey stick sign 類似の高信号が見られる。VV2 型では DWI で線条体, 大脳皮質に加え, 両側視床全体に高信号を呈する。

(6) 鑑別すべき疾患・病態

DWI がプリオン病を思わせる所見を呈した場合には注意すべき鑑別診断が存在する。例えばてんかん重積 (特に非痙攣性), 悪性リンパ腫, 橋本脳症, ビタミン欠乏症, 等が挙げられる。対応としては間隔において DWI を再検して変化を観察する, SPECT で灌流を評価する, 等が有用であろう。橋本脳症は,

臨床徴候、脳波のみならず DWI も CJD 類似の所見を呈することがあるため血清学的検査による鑑別が必要となる。ビタミン欠乏症も同様の場合がある。

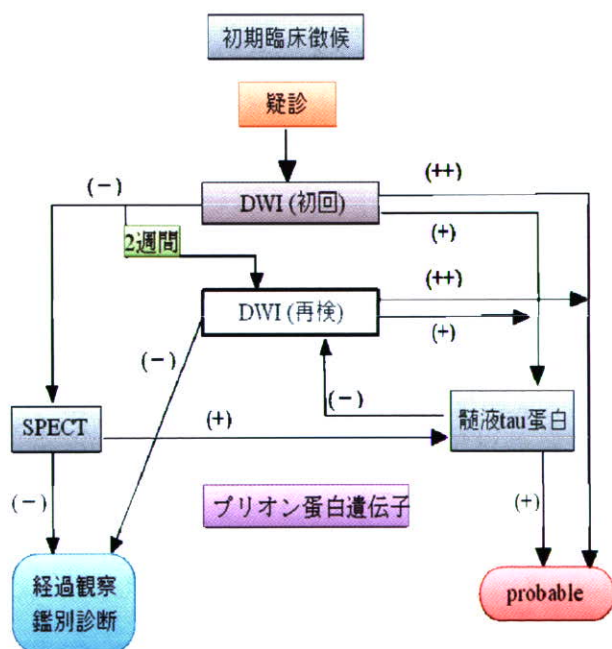
(7) 高磁場 MRI・低磁場 MRI の取り扱い

従来の知見は主に 1.5 Tesla (1.5T) に関するものであり、高磁場すなわち 3 Tesla (3T) または低磁場については取扱いに慎重さを要する。

3T DWI は高い空間分解能を有する等の特徴があるが、プリオン病の病変検出能に関する 1.5T との比較については結論が出ていない。3T MR spectroscopy, 拡散テンソル画像については引き続き検討が必要である。

低磁場 DWI はプリオン病の早期診断には推奨されない。少数例における検討の結果、異常信号の偽陽性、偽陰性ともに増加すると考えられたためである。プリオン病が疑われる場合は 1.5T (以上) での確認が望ましい。

D. 考察



平成 18 年度湯浅ら報告のフローチャートを改訂したものを上に示す。臨床徴候からプリオン病を疑えば、MMSE、神経学的所見をチェックするとともに、DWI を含む MRI を施行する。DWI 所見には以下の 3 つのパター

ンが考えられる。(ア) 典型的所見を認める場合、(イ) 信号変化を認めるが典型的所見ではない場合、(ウ) 明らかな信号変化を認めない場合である。以下に各ケースの方針を示す。

(ア) 臨床徴候と併せて probable と診断する。

(イ) 総タウ蛋白を測定し、陽性であれば probable と診断する。陰性であれば DWI を再検する。

(ウ) SPECT を施行し、低灌流病変を認めれば総タウ蛋白測定を行い、認めなければ一旦は経過観察として鑑別診断を進める。

なおプリオン蛋白遺伝子検査はプリオン病を疑う例において施行するが、時期は症例による。

【sCJD 早期診断基準案】

1. 臨床徴候：以下のうち 2 つ以上。視覚異常、ふらつき、高次脳機能障害、物忘れ、ミオクローヌス、錐体路・錐体外路障害

2. 画像所見：A. DWI における典型的所見 (大脳皮質のリボン状高信号かつ線条体前方優位の左右非対称な高信号)、B. DWI における異常高信号 (大脳皮質、線条体、または視床)、C. SPECT における低灌流 (大脳皮質、線条体、または視床)

3. 髄液所見：総タウ蛋白陽性

上記の 1 + (2B or 2C) を満たせば early possible, 1 + 2A または 1 + (2B or 2C) + 3 を満たせば early probable とする。

前提として、MRI は 1.5 Tesla 以上の装置を用いること、DWI は表示条件を標準化して評価すること、鑑別診断を十分に行うことが必要である。

E. 結論

プリオン病早期診断のための診断手順案、診断基準案を示した。今後、早期診断基準に従って症例を集積し、治療研究を推進するとともに、その基準の精度検証を行うことが必要と考えた。

本研究はプリオン病画像小委員会委員の協力を受けた。

[参考文献]

なし

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録

特になし

プリオン病早期診断における標準化拡散強調画像の精度検証

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：佐々木真理 岩手医科大学先端医療研究センター

研究要旨

昨年度提唱した拡散強調画像（diffusion-weighted image :DWI）の ASIST-Japan 法による表示条件標準化手法における信号輝度と apparent diffusion coefficient（ADC）値、exponential ADC（eADC）値との相関を検討した。表示条件標準化 DWI の信号輝度は eADC と良好な正の相関を示し、その自然対数は ADC と良好な負の相関を示した。回帰係数の変動も小さかった。本手法は DWI の安定した表示手法と考えられ、簡易 ADC マップとしても有望と思われた。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）の早期診断において拡散強調画像（diffusion-weighted image: DWI）は重要な役割を果たしているが、DWI の表示条件は装置・施設・担当者によって大きく異なり、病変の見逃しや誤診の原因となっている。昨年度、ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group Japan) が考案した標準化手法¹⁾を本症に適用することで早期病変の判定能が向上することを明らかにしたが、その精度検証は十分ではない。今回、DWI の定量指標である apparent diffusion coefficient（ADC）、exponential ADC（eADC）との相関を検討することで標準化 DWI の妥当性を検証した。

B. 研究方法

CJD 患者 12 例（46-81 歳, 6M/6F）、健常対照群 20 例（47-78 歳, 8M/12F）の DWI 画像（single shot SE-EPI（8,000/81）, 6mm, 128×80, FOV 22cm, b = 1000 s/mm²）を DICOM 形式にて後視野的に収集した。得られた画像を標準化手法（b0 画像の正常視床の信号強度を window 幅、その 1/2 を window

レベルとする）で表示した後、8bit gray scale BMP 形式に出力した。また、同一画像から ADC map, eADC map を以下の式で算出した。

$$ADC = -\ln [S(b) / S(0)] / b$$

$$eADC = [S(b) / S(0)] / b$$

得られた画像からマスク処理によって脳実質を抽出し、Gauss 関数適用後に 64x64 ピクセルに画素束ねを行った後、標準化 DWI の輝度値と ADC・eADC map の相関を pixel by pixel で回帰分析によって検討した。

（倫理面への配慮）

画像データ解析に先立ち十分な匿名化を行い、個人情報の秘匿を徹底した。

C. 研究結果

標準化 DWI の輝度値は CJD 患者・健常者とも eADC 値と良好な正の相関を示し（ $r = 0.86 \pm 0.02, 0.90 \pm 0.03$ ）、回帰係数もほぼ一定していた（ $a = 0.18 \pm 0.02, 0.18 \pm 0.01$ ）。

一方、標準化 DWI 輝度値の自然対数は ADC 値と良好な負の相関を示し（ $r = -0.71 \pm 0.08, -0.72 \pm 0.08$ ）、回帰係数も安定してい