

## プリオン病遺伝子検査に関する患者家族向け資料作成の試み

研究協力者：田村智英子 木場公園クリニック

### 研究要旨

プリオン病の遺伝子検査に関しては、我が国においては東北大学を中心とした *PRNP* 遺伝子の解析体制が整備されているが、遺伝性プリオン病と診断された症例における家族への対応の難しさや発症前遺伝子検査の是非など検査周辺の諸問題が存在することも指摘されてきた。また、こうした現状の中、これまで国や遺伝関連学会から提示されてきた遺伝子解析に関する倫理指針に加えて、本年、日本神経学会より「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」が発表された。そこで、これまでの研究で得られた当事者の情報ニーズや不安の内容を踏まえ、かつ、各種ガイドラインに従う形で、*PRNP* 遺伝子解析に関して被検者ないしはその家族にご理解いただくための情報提供資料の作成を試みた。今後、本資料について先生方や当事者・一般の人々のご意見をいただいて改良を重ねたい。

### A. 研究目的

プリオン病の遺伝子検査に関しては、我が国においては東北大学を中心とした *PRNP* 遺伝子の解析体制が整備されており、多くの症例において遺伝子解析がなされてきたが、実際に解析を進める中でいくつかの問題点も指摘されてきた。昨年度は、こうした諸問題についてまとめ、遺伝性プリオン病と診断された症例における家族への対応の難しさや、発症前遺伝子検査実施の是非、心理支援の必要性、遺伝子検査や遺伝性についての伝え方、遺伝性が判明した家系の未発症者における将来の感染性の懸念の取り扱い、研究目的での遺伝子解析、遺伝カウンセリング実施外来との連携などについて、今後の検討、議論が必要であると報告した<sup>1)</sup>。

本年度は、これまで国や遺伝関連学会から提示されてきた遺伝子解析に関する倫理指針に加えて、日本神経学会より「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」<sup>2)</sup>が発表された。そこでこれら過去の知見やガイドラインを踏ま

え、遺伝カウンセラーとしての立場から、*PRNP* 遺伝子解析に関して被検者ないしはその家族にご理解いただくための情報提供資料の作成を試みた。

### B. 研究方法

#### (倫理面への配慮)

当事者から得られた意見などの情報を用いる際には匿名の情報とし、個人識別情報を取り除いた形で利用した。また、プリオン病の遺伝子解析は、現在も、厚生労働省等から出された遺伝子解析倫理指針や、関連学会の倫理ガイドラインを遵守する形で行われているが、今回作成を試みた説明文書の方向性も、そうした指針から逸脱しないように留意した。

### C. 研究結果

(1) 日本神経学会「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」<sup>2)</sup>から得られた情報

本ガイドラインでは、神経疾患特有の状況に配慮して留意すべき事項が具体的に示され

ており、発症前遺伝子検査や代諾についての考え方、遺伝子検査の意義や診断確定の程度の位置づけを確認しておくことの重要性などについて述べられていた。また、プリオン病の遺伝子検査に関しては、プリオン蛋白遺伝子解析が、①遺伝性プリオン病の診断確定目的のほか、②病態メカニズムの解明目的(孤発性プリオン病の臨床病型の修飾因子や獲得性プリオン病における感受性要因としての遺伝子多型の解析目的)にも利用されていることから、患者ないし代諾者・家族に説明する際には、この2つの異なる位置づけを明確にするとともに、②の目的で検査を行っても遺伝性が判明する可能性があることを事前に説明すべきであることや、遺伝性プリオン病家系の人々に対して遺伝カウンセリングなど十分なフォローアップ体制を用意して対応していく必要があることなどが謳われていた。

#### (2) 患者家族向け情報提供資料作成の試み

そこで、既存の行政指針や学会指針および本年度情報を得た日本神経学会のガイドライン<sup>2)</sup>に従い、かつ、これまでの本研究班の研究から明らかになった患者家族の情報ニーズや不安の内容<sup>1)</sup>を踏まえて、PRNP遺伝子解析に関して被検者ないしはその家族にご理解いただくための情報提供資料の作成を試みた(表1参照)。本資料は、プリオン病の遺伝子検査実施を考慮する様々な場面、たとえば、検査前のインフォームド・コンセントの時点や検査結果説明に利用していただくほか、検査を受けた人々やその家族がいつの時点でもふり返って検査について理解を深める一助としていただくことを目指した。

#### D. 考察/E. 結論

現在、この資料について研究班内の数人の先生方からのご意見を頂戴しており、従来のインフォームド・コンセントの説明文書を補う形でわかりやすいとのコメントを頂戴している。また、患者の家族2名にも見てもらっているところである。今後、本資料について、さらに関連する領域の先生方や当事者・一般

の人々のご意見をいただいて改良を重ねたい。

#### [参考文献]

- 1) 田村智英子. 倫理的問題と心理支援(第11章). In: 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(主任研究者 水澤英洋, 編集責任者 黒岩義之). プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版). 123-140, 2008
- 2) 日本神経学会(監修), 「神経疾患の遺伝子診断ガイドライン」作成委員会(編集). 神経疾患の遺伝子診断ガイドライン 2009, 東京, 医学書院, 2009

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

- 1) 田村智英子. 遺伝性(家族性)プリオン病の遺伝子検査をめぐる諸問題. In: 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆・編. Annual Review 神経 2010, 東京, 中外医学社, 77-84, 2010
- 2) 田村智英子. 患者・家族に対する心理社会的支援. In: 水澤英洋・編. プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 東京, 金原出版, 2010(印刷中)

##### 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

表 1 プリオン病遺伝子解析 患者家族向け情報提供資料 (案)

2010年1月 田村智英子作成 ver.1  
 プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究  
 プリオン病遺伝子解析 患者家族向け情報提供資料 (案)

プリオン病の遺伝子解析について

プリオン病とは、以下の3つの疾患を含む総称です。

- ・ クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)
- ・ ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS)
- ・ 致死性家族性不眠症 (FFI)

Q1. プリオン病は遺伝するのですか？

プリオン病の大多数は遺伝性ではありません。プリオン病全体のうち、遺伝的要因により発症したと考えられる例は、約 15%です。残りの 85%は遺伝性ではありません。

プリオン病のうち、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病、致死性家族性不眠症は、遺伝性と考えられています。クロイツフェルト・ヤコブ病は、遺伝性の場合と、遺伝性ではない場合(孤発性と呼ばれます)があります。

Q2. プリオン病の遺伝的要因が遺伝したら、必ず発症するのですか？

プリオン病の遺伝的要因は、親から子へ 50% (2分の1) の確率で遺伝します。しかし、遺伝性プリオン病の約 40%においては、遺伝的要因を持っていても全員が発症するわけではないことが知られています。遺伝的要因の種類によっては、その要因を持っていても発症する確率が非常に低いと考えられている場合もあり、家族の中で複数の人が同じ遺伝的要因を持っているにもかかわらず、実際にプリオン病を発症する人はそのうちひとりだけといった状態が見られることもあります。

遺伝的要因を持っていない人が発症する可能性がどのくらいあるか(浸透率と呼ばれます)、発症するとしたら何歳頃に発症するかといったことは、現時点では確実に予想することはできません。現在、遺伝的要因の種類ごとに統計データが集められているところです。ご自分やご家族のプリオン病が遺伝性と診断された場合には、浸透率が高い種類か低い種類かなどの情報を主治医にたずねてみましょう。

Q3. プリオン病の遺伝子解析によって、何がわかるのですか？

プリオン病の遺伝子解析により、主に、以下の2つのことがわかります。

- ① 検査を受けた患者さんの病気が、遺伝性のプリオン病であるかどうかかわかる
- ② その患者さんのプリオン病が典型的な経過をたどるタイプであるかどうかなど、病状や経過についてある程度の見当がつく(遺伝性プリオン病ではなかった場合であっても)

プリオン病の多くは遺伝性ではありませんが、遺伝子解析の結果、遺伝性ではないとわかった場合においても、②に書かれているように、遺伝子解析結果によって、症状のあらわれやすさや今後の病気の経過をある程度予測するため情報を得ることができず。

ところが、主に②の目的で遺伝子解析を行ったつもりであっても、①の答えにつながる結果が得られて、その患者さんのプリオン病は遺伝性であると判明することがあります。Q2で述べたように、遺伝性プリオン病であっても必ずしも全員が発症するとは限らないため、家族に患者がいないからといって遺伝性ではないとは言いきれません。そうした方々において、遺伝子解析を行ってみたら思いがけず遺伝性だったとわかる場合が時々あります。

したがって、遺伝子解析を受けける場合には、自分や自分の家族のプリオン病は遺伝性ではないだろうと思っても、遺伝子解析を行ってみたら実は遺伝性だったと予期せぬ形で判明する可能性があることを十分にご理解いただいた上で、遺伝子解析を受けていただくことが大切です。

Q4. プリオン病の遺伝子解析のリスクはありますか？

実際に患者様に行っていただけなのは、通常の採血だけです。身体的には大きな問題はありませぬ。ただ、遺伝子解析の結果として、遺伝性ではないと思っていたプリオン病が実は遺伝的要因によるものであったことがわかるなど、心理的にショックを受けることがあります。遺伝子解析によって病気のものが悪くなったり進行が早くなったりすることはありませぬが、遺伝子解析の結果は思いのほか心に重く響くことがありますので、十分な心の準備が必要です。

Q5. プリオン病の遺伝子解析では、何を調べているのですか？

プリオン病の遺伝子解析では、採血して得られた細胞に入っている様々な遺伝子のうち、「プリオン蛋白遺伝子 (PRNP 遺伝子)」の配列を解析しています。

私達は誰でも、プリオン蛋白遺伝子を持っています。遺伝性のプリオン病患者さんにおいては、このプリオン蛋白遺伝子の一部に、正常な配列とは異なる部分（変異と呼ばれます）が見られます。プリオン病は、脳の中に存在する正常なプリオン蛋白が異常な形に変化して生じる病気ですが、遺伝性プリオン病の方では、プリオン蛋白遺伝子上に変異があるために、そこから異常なプリオン蛋白が生じ、やがて症状があらわれてくると考えられています。ただし、プリオン蛋白遺伝子の変異の種類によっては、変異があっても一生発症しない人もいます。遺伝子の変異の状況と病気の関連についてはまだわかっていないこともたくさんありますが、遺伝子の変異ありという結果が得られた人は、その変異によってどのようなことが予測できるか、主治医にたずねてみましょう。また、多くのプリオン病患者さんでは、プリオン病の症状から脳の中のプリオン蛋白には異常な変化が見られていると考えられても、プリオン蛋白遺伝子には変異が見つかりません。遺伝子解析の結果、プリオン蛋白遺伝子の変異が見つからなかった場合は、その方のプリオン病は遺伝性ではないと考えられますので、家族への遺伝の心配はなくなります。

一方、私達が誰でも持っているプリオン蛋白遺伝子の配列の一部は、人によって若干異なっています。この個人差は「多型」と呼ばれ、どの種類の多型であってもそれが直接病気の原因となることはありませんが、プリオン病患者さんにおいては、その方が持っている多型の種類によって、症状のあらわれやすさや病気の経過が異なる場合があることが知られています。したがって、遺伝子解析によりこの多型の状態を調べること、その方の病気の症状が今後典型的な経過をたどるか、それとも非典型的な経過をたどるか、ある程度、予測することができる場合があります。

#### Q6. プリオン病の遺伝子解析は、受けなければいけない検査ですか？

プリオン病は、その原因や症状が起こる仕組みがまだ十分に解明されておらず、有効な治療法なども見つかっていませんので、一刻も早く研究が進むことを多くの患者さん、ご家族が願っています。遺伝子解析により研究上貴重な情報をたくさん得られますので、プリオン病患者様には、可能であれば、ぜひ遺伝子解析にご協力いただきたいと思います。

しかし、遺伝子解析を受けていただくかどうかは、あくまでも自由に決めていただくことができます。遺伝子解析を断っても、診療上不利な扱いを受けることはまったくありません。診療においては、これまでどおり最善の医療を受けることができます。

また、研究には協力したいが遺伝子解析の結果を聞きたくないという方は、そのようにお申し出いただくことにより、結果を聞かずに研究にだけ協力する

ことができます。ただし、解析の結果、遺伝性のプリオン病と判明した場合など重大な結果が得られた場合には、主治医としては結果を伝えておきたいと考えられる場合もあります。結果を聞かないで研究にのみ協力することがどの程度可能であるかについては、主治医とよく話し合っておきましょう。

#### Q7. 遺伝性のプリオン病とわかった場合、未発症の家族も遺伝子解析を受けることができますか？

既に発症している患者さんにおいて行われた遺伝子解析により、その患者さんのプリオン病が遺伝性のものであるとわかった場合、その患者さんの血縁者の方々も、プリオン病の遺伝的要因を持っている可能性があるためです。こうした状況において、プリオン病を発症していない血縁者の方々の遺伝子を解析する検査は、「発症前遺伝子診断」と呼ばれます。

以下のような場合には、原則として、発症前遺伝子診断を行うことはできません。

- 検査を受ける人が未成年の場合（本人が成人になってから、自分の意思で発症前遺伝子診断を受けるかどうか決める権利を保障するため）
- 遺伝的要因を持っている人が発症する可能性が非常に低い種類のプリオン病の場合（発症前遺伝子診断を行って遺伝的要因があると思われる場合、発症しない可能性のほうが大きく、遺伝子を調べる意義が認められないため）
- その病院において、プリオン病の発症前遺伝子診断を実施していない場合

上記以外のケースでは、家族に伝わる遺伝子変異が明らかで、その病院で発症前遺伝子診断の実施が認められており、検査を受ける方が成人で、自発的に発症前診断を受ける希望があり、病気や予想される遺伝子診断結果の意味などについて十分理解されていて、心の準備もできていると認められる場合に限りませんが、発症前遺伝子診断を受けることができません。ただし一般的に、神経難病の発症前診断は日本でも海外でも慎重に行うべきであると考えられており、安易に検査を行わず、十分に心の準備を整え、家族とも話し合い、複数回の遺伝子カウンセリングを受けただ上で検査を受けることが推奨されています。遺伝子望してもすぐに検査を受けられるわけではありません。未発症の家族が遺伝子解析を希望する場合は、主治医や遺伝子カウンセリング担当者によく話し合っ、その検査によって何がどの程度わかるかなど十分に説明を受け、本当に自分にその検査が必要かどうか、よく考え話し合しましょう。

なお、プリオン病の研究のために、未発症の親族の方々の遺伝子解析をお願  
いすることもあります。その場合は、その検査によって何かわかるのか、結果  
を聞かないでいることはできるのかなど、主治医から十分な情報を得て話し合  
いましょう（Q6も参照してください）。

**Q8. プリオン病やその遺伝子解析に関連した心配や不安があるときは？**

プリオン病やその遺伝子解析に関連して、不安に思ったり相談したいことが  
ある場合には、遺伝カウンセリングの機会を利用して、より詳しい情報を得た  
り、心理面のサポートを受けたりすることができます。それぞれの病院や地域  
には、遺伝カウンセリングを担当する医師がいます。また、プリオン病研究班  
の研究協力者の遺伝カウンセラー（田村智英子）の遺伝カウンセリングを受け  
ることもできます。こうした遺伝カウンセリングを受けることを希望される場  
合は、遠慮なく、主治医にお申し出ください。

また、プリオン病に関連して不安や悩みがある場合や、眠れない、食欲がな  
いなどつらい状況が続いている場合には、一般の心療内科や臨床心理士のカウ  
ンセリング、病院の医療相談室のソーシャル・ワーカーなどに相談することも  
有効です。これらの人々は、病気そのものに詳しくなくても、様々な病気に関  
する不安や悩みをもつ方々を援助することに長けていますので、話してみただ  
けでも楽になることが多々あります。ひとりで悩まずに気軽に利用してみまし  
ょう。

**Q9. プリオン病についてさらに詳しい情報がほしいときは？**

プリオン病は珍しい疾患ですので、基本的なことのように思えることでも、  
わからないこと、知らないことがたくさんあるのは当然です。知りたいことが  
あったら、遠慮なく主治医に質問してみましよう。  
インターネットで情報を集めることもできます。以下は、代表的なホームペ  
ージです。

- プリオン病及び発症性ウイルス感染症に関する調査研究班ホームページ  
<http://prion.urmin.jp/index.html>
- 難病情報センターの疾患情報ホームページ  
プリオン病（1）クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）  
<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/105.htm>  
プリオン病（2）ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病（GSS）  
<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/106.htm>

プリオン病（3）致死性家族性不眠症（FFI）

<http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/107.htm>

- 当事者団体のホームページ（日本）  
ヤコブ病サポートネットワーク

<http://www.cjd-net.jp/>

CJD Support Network（イギリス、英語のみ）

<http://www.cjdsupport.net/>

Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation（米国、英語のみ）

<http://www.cjdfoundation.org/>

**Q10. このパンフレットについての問い合わせ先は？**

下記までご連絡ください。

田村智英子（認定遺伝カウンセラー）

E-mail: [c\\_tamura@t3.rim.or.jp](mailto:c_tamura@t3.rim.or.jp)

所属：木場公園クリニック

〒135-0042 東京都東区木場 2-17-13 亀井ビル2F

電話：03-5245-4122 FAX：03-5245-4125



## プリオン病の新規治療開発：体内埋め込み型微量注入器具を用いた ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法に関する研究

研究分担者：山田 達夫 福岡大学医学部 神経内科学教室

研究協力者：坪井 義夫 福岡大学医学部 神経内科学教室

### 研究要旨

プリオン病に対する治療に関してこれまで多様な試みがなされてきたが、いまだ有効な治療薬は開発されていない。ペントサンポリサルフェート(PPS)の脳室内持続投与は、2003年に英国で臨床応用が始まり、本邦では当施設で2004年11月から、2007年3月までの期間に11例に同治療が行われた。病型の内訳は孤発性CJD6例、硬膜移植後医原性CJDが2例、家族性CJD(GSS1例を含む)が3例であった。治療開始からの平均生存期間は25ヶ月で5例が2年以上の生存が得られたが、治療前のmodified Rankin Scaleは2-5で、現在は全例5-6と症状の進行がみられた。周術期の問題はなく、手術後3ヶ月以降にさまざまな程度の硬膜下水腫が全例に認められた。PPSに関連したと血液データ(血算、生化学、凝固能)の異常は認めなかった。PPS脳室内持続投与は、比較的安全で長期治療にも耐えうる治療法であり、機能的回復は得られなかったが延命効果の可能性が認められた。

### A. 研究目的

プリオン病は、孤発性、遺伝性、感染性などの原因があり、いずれの病型においても、脳内異常プリオン蛋白がみられ、いったん発症すると進行性、致死性の経過をたどる難病である。この疾患に対する有効な治療薬は発見されておらず、その開発が期待される。実験的に、脳内異常プリオン蛋白の蓄積を防ぐ、薬剤の中で、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、脳室内持続投与により発症遅延効果が確認された薬物である。PPSは血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。本研究では、これまで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ールを作成し、実際にプリオン病患者に対する治療を行った。患者の生命予後改善への効果と安全性の検討を行う。

### B. 研究方法

プリオン病の診断は、WHOの診断基準に従った。PPS脳室内持続投与法は、体内埋め込み型微量注入器具(Archimedes®20 ml reservoir, Flow rate 0.5 ml/24h, Codman Inc., Germany)および脳室内カテーテルの留置手術を行う(福岡大学脳神経外科)。PPS脳室内投与用の製剤化と、PPS髄液中濃度測定は福岡大学薬学部疾患管理学教室で行われた。薬剤効果の評価は神経学的所見、日常生活動作、画像所見および脳波所見のフォローを行った。PPS投与は低濃度で開始し、その後、漸増し維持量に到達させる。最終維持濃度は120µg/kg/dayとして、4週間毎に腹部皮下の微量注入器具中に、経皮的に薬液を交換充填した。

## (倫理面への配慮)

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で文書による同意が得られた患者にのみ本治療研究は実施された。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行われた。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

## C. 研究結果

エントリー期間内に 11 例のプリオン病患者に対して治療が開始された。この 11 例において、治療前後の神経学的評価、日常生活動作、同治療に関連した可能性のある副作用を検討した。病型別では、孤発性 CJD が 6 例、硬膜移植後医原性 CJD が 2 例、家族性 CJD (GSS 1 例を含む) が 3 例であった。治療開始までの経過は平均 6.7 ヶ月 (3-20) で治療後生存期間は平均 25.7 ヶ月 (4-54 ヶ月) でこの期間中に 8 例が死亡し現在 3 例が治療継続中である。治療前の modified Rankin Scale は平均 3.5 (2-5) で、現在は平均 5.7 (5-6) で全例に症状の進行がみられた。8 例の死亡例の分析では、治療から平均 23 ヶ月 (4-50) ヶ月であった。5 例は剖検が得られて、1 例において不溶性プリオンタンパク量がコントロールの脳に比べ少ないことが示されており、病理学的に治療による変化をもたらした可能性を示唆した。副作用に関して、周術期において問題は生じなかったが、手術後 3 ヶ月以降にさまざまな程度の硬膜下水腫が全例に認められた。1 例に死亡直前の脳室内出血が見られ、その他 3 例に少量の脳質ないあるいは硬膜下水腫内の出血がみられた。痙攣発作が 1 例にみられたが一過性であった。PPS に関連したと思われる血液データ (血算、生化学、凝固能) の異常は認められなかった。

## D. 考察

本研究の結果から、プリオン病に対する PPS 脳室内持続投与療法は、機能的な改善は示さないものの、生命予後の改善を示す可能性を示唆した。英国で同治療を受けた変異型 CJD の生存期間は、その平均をはるかに上回っているという報告もある。我々の検討でも、病型のより治療開始後 3 年以上の長期生存例も存在し、さらに継続中である。剖検例における、異常プリオン蛋白の蓄積が抑制されている可能性も示唆されている。副作用で全例に硬膜下水腫がみられたが、症状に影響を与えるものではなかった。それ以外は、PPS による血液学的影響は認められておらず、比較的安全で長期治療にも耐えうる治療法であることも確認された。

## E. 結論

プリオン病に対する PPS 脳室内持続投与療法は、生命予後の改善、脳内異常プリオン蛋白の蓄積を抑制する可能性が示唆されたが、機能的な改善は示されなかった。安全性の検討では、硬膜下水腫の問題以外に重篤な副作用は認めなかった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2009/4/1~2010/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta. Neurol. Scand.* 121 : 127-130, 2010
- 2) Tsuboi Y, Doh-ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate : Clinical trial

- against prion disease. *Neuropathology*. 29(5): 632-636, 2009
- 3) 坪井義夫, 片岡泰文, 堂浦克美. 医療従事者・研究者の針刺し損傷時の対応に対する試案. プリオン病感染予防ガイドライン 2008年版. 152-157, 2009
  - 4) 坪井義夫, 山田達夫. プリオン病の治療研究:体内埋め込み型ポンプを用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法.厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」班. 平成19年度総括報告書. 31-33, 2008
  - 5) 坪井義夫, 片岡泰文, 堂浦克美. 医療従事者・研究者の針刺し等事故時の処置に関する考察. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究」班. 平成19年度総括報告書. 44-49, 2008
2. 学会発表
    - 1) 石原健司, 菊池雷太, 山崎貴博, 杉江正行, 河村 満, 坪井義夫, 佐々木健介, 中野今治. 人工硬膜移植 25 年後に発症しペントサン硫酸治療を受けた CJD 剖検例. 第 50 回日本神経病理学会総会. 高松. 2009.6.4-6
    - 2) 坪井義夫. 体内埋め込み型微量注入器具を用いたペントサンポリサルフェート脳室内持続投与療法:長期生存例の経過と分析.厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「プリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究」平成 21 年度班会議. 東京. 2010.1.18

#### 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



## 全脳型 E200K の一部検例 —全脳型オリジナル例との比較

研究分担者：村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究協力者：小尾 智一 静岡てんかん・神経医療センター神経内科

研究協力者：足立 正 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究協力者：初田 裕幸 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究協力者：杉山美紀子 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究協力者：溝口 功一 静岡てんかん・神経医療センター神経内科

### 研究要旨

全脳型(panencephalopathic type)クロイツフェルトヤコブ病(CJD)は、経過の長期例において、本邦を中心に報告されているが、臨床経過による二次的付加病変との解釈より、注目されていない。今回 E200K 例の初全脳型例を経験し、全脳型オリジナルである 5 octarepeat insert 例と比較することをおこなった。症例は死亡時 74 歳男性。歩行障害で発症、ミオクローヌス、脳波上の PSD、MRI DWI で右島・前頭葉皮質に高輝度、脳血流シンチで両側前頭・頭頂葉の取り込み低下を認め、髄液タウ>1,300pg/ml、14-3-3 >900mg/ml 髄液 14-3-3 蛋白陽性、E200K 変異を認め、発症後 4 ヶ月で無言無動となり、clinical probable familial CJD と診断された。全経過 1 年 4 ヶ月で肺炎で死亡した。神経病理学的に、大脳は著しい軟化を示したが、海馬は比較的よく保たれていた。組織学的に、全脳は皮質の著しい変性を認めるが、海馬は比較的よく保たれていた。また、脳幹はよく保存されていた。小脳は、顆粒細胞層の変性は高度だが、Purkinje 細胞は比較的よく保たれており、低酸素・虚血脳症とは明らかに異なっていた。E200K 通常型病理例と比べ、不溶性プリオン沈着が免疫組織学的に高度であり、Western blot でも支持された。全脳型オリジナル例である、5 octarepeat insert 例において、同一家系内の通常型との比較においても、もともとプリオン沈着が軽度であるが、全脳型で多い傾向を認めた。不溶性プリオンの相対的蓄積増加の所見は、全脳型が二次性であるとする見解とは一致せず、何らかの感受性因子が、長期経過により増幅されたとする仮説を支持する可能性がある。今後の感受性因子の同定に貢献しうる知見と考える。

### A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病(CJD)の神経病理所見は、延命をしない欧米先進国例と、延命が前提である本邦においては全く異なる。全脳型は本邦にほぼ固有とされ、欧米においては少数の延命例における報告のみである。全脳型は長期経過に伴う二次性変化との解釈が一般的であり。今回本邦に多い E200K 全

脳型剖検例を経験し、その特異性が二次性で説明が困難であること、同様の病変を呈した 5 octarepeat insert 例との検討で、共通項の存在が示唆されたので報告する。

### B. 研究方法

対象は、E200K 全脳型の一例。疾患対象として、E200K 通常型、5 octarepeat insert

全脳型及び通常型である。神経病理学的検索は、プリオン病剖検ガイドラインに特異な所見を E200K 一般型、及び、全脳型オリジナルである 5 octarepeat insert 例と比較した。

神経病理学的検索は、神経病理学会プリオン病剖検ガイドラインに準拠し、写真撮影後、高齢者ブレインバンクプロトコール ([www.mci.gr.jp/BrainBank/](http://www.mci.gr.jp/BrainBank/)) 該に従い切り出しを行い、ギ酸処理後、ブロックを作製した。通常標本と未染標本の作製は剖検施設で、免疫染色は高齢者ブレインバンクで施行した。結果を、E200K 通常例と、全脳型オリジナル例である 5 octarepeat insert 例及び、同一家系内通常型例と比較した。

#### (倫理面への配慮)

死体解剖保存法(昭和 24 年法律 204 号)の規定の範囲内である。

#### C. 研究結果

症例報告：死亡時 74 歳男性。X 年 3 月末、前傾姿勢と小歩で発症した。4 月より歩行時にふらつきを認め、5 月 8 日、左上肢の脱力とふるえ。13 日、介助歩行となり、14 日に四肢にびくつき、15 日から起立不能、20 日からろれつ障害、日中から眠り込むようになり、21 日に入院した。神経学的に、軽度の見当識障害、構音障害。右上肢と両下肢に動作時振戦。左上肢のミオクローヌスと筋力低下、腱反射は上肢で左右差無く亢進し、病的反射は認めなかった。両側上肢に失調、深部覚が左上肢で鈍麻していた。検査所見では、MRI 拡散強調画像(DWI)で、右島・前頭葉皮質、右基底核、左尾状核頭部に高輝度を認め、脳 ECD-SPECT では両側前頭・頭頂葉の取り込み低下を認めた。また脳波で PSD を認めた。髄液 タウ >1,300pg/ml、14-3-3 >900mg/ml であった。prion 遺伝子は 129 Met/ Met、219 Glu/ Glu で、200 Glu→Lys 変異を認めた。X 年 7 月より無言無動となり、

clinical probable hereditary CJD の基準を満たした。X+1 年 7 月肺炎で死亡、全経過 16 か月であった。

剖検は死後 5 時間、脳のみ施行。脳重 930g。大脳は全般的に著しく軟化し、皮質は萎縮。小脳の萎縮も認めるが、脳幹は比較的保たれていた。固定後断面では大脳皮質幅は著しく減少し、白質も軟化しているが、海馬は比較的良好に保たれていた。線条体も軟化を認めるが、淡蒼球・視床は比較的良好に保たれていた。小脳皮質・白質の著明な萎縮を認めるが、脳幹は比較的良好に保たれていた。組織学的に、大脳皮質は層構造が消失し神経細胞はほぼ消失していた。白質の変性も高度であった。海馬は比較的良好に保たれているが、肥満性アストログリアの増生を認めた。線条体は強く変性しており、淡蒼球・視床には海綿状変化を認めたが、神経細胞は比較的残存していた。小脳の顆粒細胞層はほぼ消失していたが、ブルキンエ細胞は比較的保たれていた。小脳白質も強く変性していた。脳幹は下行路の著明な二次変性をみる以外は比較的保たれていた。免疫組織学的にプリオン沈着は高度であった。ウエスタンブロットの結果は type I であるが、不溶性プリオンの蓄積は他例と比較しても高度であった。

全脳型は、大脳半球の著しい軟化を特徴とする点が、特異であり、海馬や小脳 Purkinje 細胞が比較的保たれる点で、低酸素・虚血脳症とは一線を画し、二次性との判断は不能である。同様の経過をとった E200K 例との検討では、全脳型例の不溶性プリオン沈着例は、明らかに高度であった。

大脳皮質白質が著しく軟化を示した例は、筆頭著者の自験例では 5 octarepet insert 家系に属することが判明した、全脳型オリジナル例のみである。本例と、同一家系に属するが、通常型病理を示した例との比較では、経過はほとんど変わらないが、プリオン沈着は

ともにごく軽度だが、全脳型でより強い傾向を認めた。

また、同一施設からの E200K 通常例との検討では、免疫組織化学的に、全脳型のプリオン沈着がより高度であった。

#### D. 考察

全脳型は、CJD を延命させる本邦にほぼ特有とされる病理型である。本報告通り、大脳皮質・白質の著しい軟化が本体であるが、CJD は皮質病変が本来であるとのことで、白質病変を強調されて報告された結果、一部混乱が起きている。本発表では、皮質・白質病変が高度の立場で定義する。この場合、白質病変が皮質病変に二次的かいなが問題とされているが、一次性であれ二次性であれ、なぜこのような高度の病変が、一部の症例にのみ出現するのかが問題となる。

我々は、プリオン病の発症を規定する因子が、プリオン遺伝子の 129 多型以外にも存在するが、よりマイナーであるため、長期経過により増幅されないと、表現型として現れない可能性を考えている。

従って、E200K と背景プリオン遺伝子多型が明らかとなっている、全脳型と通常型の比較解析は、感受性因子の解明に役立つ可能性がある。この比較により、全脳型例では不溶性プリオンの蓄積が高度であるという結果を得た。さらに、この傾向は、5 octarepeat insert 例の全脳型と通常型の比較においても、ごく軽度の沈着の比較ながら、同様の傾向を認めた。

これらの事実は、全脳型長期経過に伴う二次性変化とするよりも、全脳型の背景に、らかの感受性因子が存在するとする、我々の仮説をより支持する。

この感受性因子の解明は、本邦でしか達成できず、かつ治療につながる可能性がある点で、重要である。

#### E. 結論

CJD全脳型病変は、プリオン蛋白蓄積の増加を背景とする、一次性病理である可能性がある。背景となる感受性因子の解明は、プリオン病の治療につながる可能性がある。

図の説明：

1. E200K全脳型外表肉眼像。大脳皮質・白質の著しい軟化を示すが、小脳はよく保たれている。(非科学的表現だが、大脳のみがふにゃふにゃで、豆腐のような状態であり、低酸素・虚血脳症とは異なる。)
2. E200K全脳型、固定後、乳頭体、赤核を通る断面。海馬はよく保存されている。皮質・白質の高度の軟化のための、人工的破壊が観察される。
3. E200K全脳型組織所見(H.E.染色、運動領)。皮質は高度の組織破壊と神経細胞脱落が著明であり、白質も高度の変性を認める。
4. E200K全脳型組織所見(H.E.染色、小脳皮質)。顆粒細胞層の高度の脱落をみとめるが、分子層は比較的保たれている。
5. E200K全脳型組織所見(抗プリオン蛋白抗体3F4免疫染色、海馬)。高度の不溶性プリオンの沈着を、新皮質以外に海馬内にも認める。
6. E200K全脳型組織所見(髄鞘染色、延髄)。両側錐体路の高度の変性を認めるが、他の構造は良く保たれている。

F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

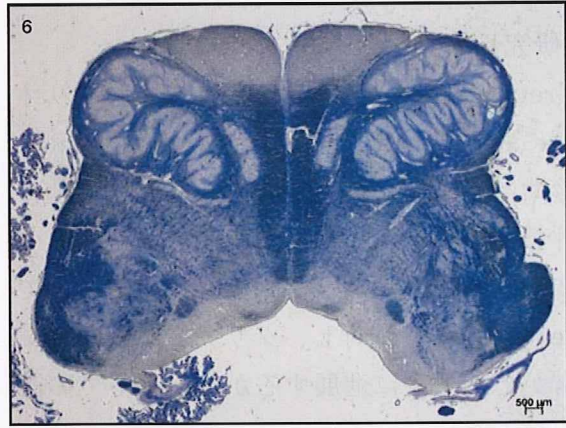
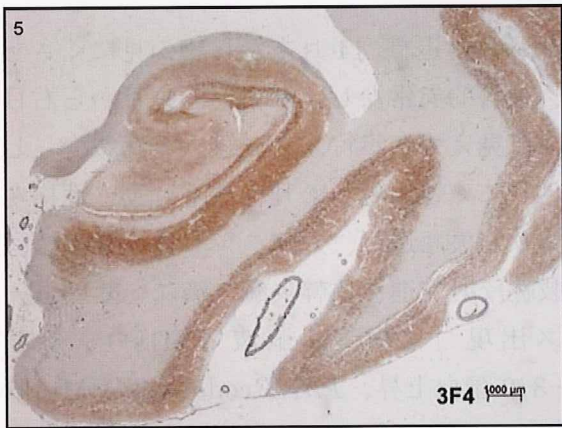
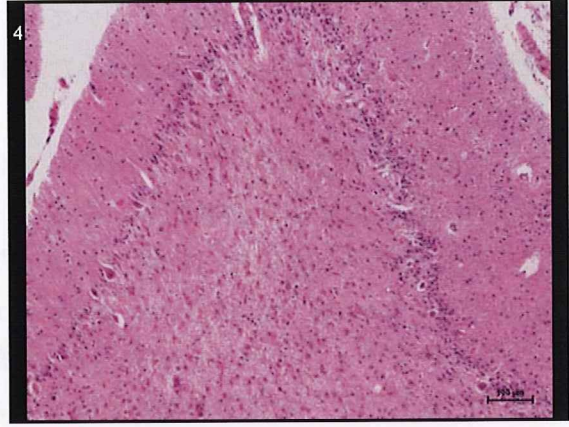
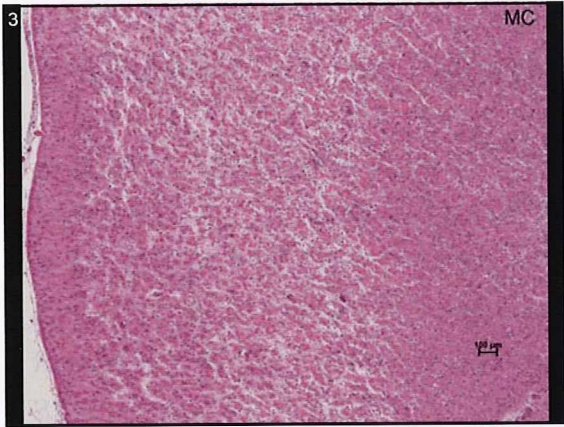
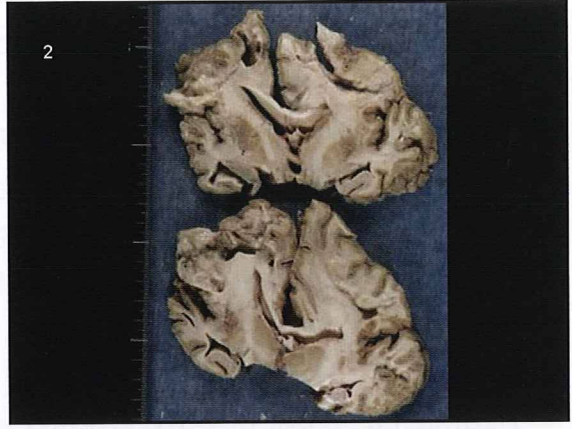
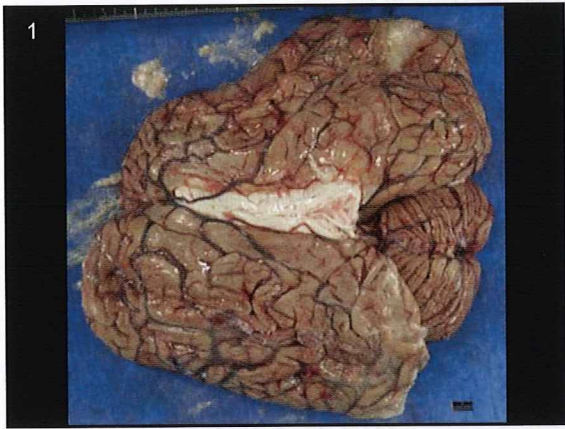
(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

##### 1. 論文発表

- 1) Fukuda M, Kanou F, Shimada N, Sawabe M, Saito Y, Murayama S, Hashimoto M, Maruyama N, Ishigami A. Elevated levels of 4-hydroxynonenal-histidine Michael adduct in the

- hippocampi of patients with Alzheimer's disease. *Biomed Res* 30: 227-233, 2009
- 2) Tokumaru A, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Sakiyama Y, Toyoda M, Yamakawa H, Terada H. Imaging-Pathologic Correlation in Corticobasal Degeneration. *Am J Neuroradiol* 30: 1884-1892, 2009
- 3) Sato N, Amino T, Kobayashi K, Asakawa S, Ishiguro T, Tsunemi T, Takahashi M, Matsuura T, Flanigan KM, Iwasaki S, Ishino F, Saito Y, Murayama S, Yoshida M, Hashizume Y, Takahashi Y, Tsuji S, Shimizu N, Toda T, Ishikawa K, Mizusawa H. Spinocerebellar ataxia type 31 is associated with "inserted" penta-nucleotide repeats containing (TGGAA)<sub>n</sub>. *Am J Hum Gen* 85; 5: 544-557
- 4) Akasaka-Manyu K, Manyu H, Sakurai Y, Wojczyk B, Kozutsumi, Y, Saito Y, Taniguchi N, Murayama S, Spitalnik S, Endo T. Protective effect of *N*-glycan bisecting GlcNAc residues on  $\beta$ -amyloid production in Alzheimer's disease. *Glycosilation* 20: 99-106, 2010
- 5) Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda M, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009.7.25 Epub
- 6) Terada T, Tsuboi Y, Obi T, Doh-ura K, Murayama S, Kitamoto T, Yamada T, Mizoguchi K. Less protease-resistant PrP in a patient with sporadic CJD treated with intraventricular pentosan polysulphate. *Acta Neurol Scand* 2009.10.7 Epub
- 7) Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Cerebrospinal fluid metabolite and nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* (in press)
- 8) Shishido T, Ikemura M, Obi T, Yamazaki K, Terada T, Sugiura A, Saito Y, Murayama S, Mizoguchi K.  $\alpha$ -Synuclein accumulation in skin nerve fibers revealed by skin biopsy in pure autonomic failure. *Neurology* (in press)
- 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







## プリオン病における新規 MRI の役割

### — グリア、ニューロンの *in vivo* 評価 : 3 Tesla MR spectroscopy —

研究分担者：湯浅 龍彦 鎌ヶ谷総合病院千葉神経難病医療センター難病脳内科

研究協力者：藤田 浩司 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野

研究協力者：原田 雅史 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部画像情報医学分野

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超磁場 MRI 診断・病態研究部門

#### 研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を含むプリオン病において、MRI 及び MR spectroscopy (MRS) が診断に有用とされる。MRI や MRS は基本的には生体の生化学変化を捉えるものであり、プリオン病においても背景にある病理過程とそれに伴う生化学変化を反映するものである。3 Tesla MRS を用いて、プリオン病におけるグリア・ニューロン病態の進展につき、*in vivo* での評価を試みた。対象は孤発性 CJD (症例 1) 及び M232R CJD (症例 2)。

3 つの重要な結果が得られた：症例 1 において a) 経時的に NAA は低下、Cho/NAA は上昇し、ニューロン機能低下・脱落とグリア増加の進行を示唆した。b) その変化はまず灰白質で見られ、後に白質でも認められた。症例 2 において c) NAA、Cho の変化がない早期に、lactate と考えられる peak と myo-Inositol の上昇を認め、(ミクログリア及び) アストロサイトの増加を示唆した。一般に、古典型孤発性 CJD と急速進行型 M232R CJD の臨床病理学的特徴が類似することから、2 症例を併せて考えると、3 Tesla MRS は、CJD においてまずグリアの増加が、続いてニューロンの変性が進行する過程を *in vivo* で検出する。

#### A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) を含むプリオン病において MRI、MR spectroscopy (MRS) が診断に有用とされる。しかし、病態の進行を評価する上での MRI・MRS の可能性を十分に検討したものはない。今回、自験 2 例で 3 Tesla MRS を施行し、グリア・ニューロン異常がどのように進展するか、*in vivo* での評価を試みた。

#### B. 研究方法

症例 1: 76 歳男性 <主訴>物が見にくい、歩行ふらつき、発語減少 <現病歴>2008

年 9 月定年退職。11 月末から物の見にくさあり、眼科的異常なし。2009 年 1 月から右目がよく見えず、歩行ふらつき、発語減少、しゃべりにくさ出現。2 月、異常行動、性格変化あり、失語進行、入院。 <現症>失語、下肢腱反射亢進、体幹失調、後にミオクローヌス出現 <検査>脳波 PSD(+)、髄液 14-3-3 蛋白上昇、PRNP codon129 MM、脳血流 SPECT で左大脳の集積が全体に低下。

MRI・MRS は 3 Tesla 臨床 MR 装置 (Signa 3T Vhi; GE Medical Systems, Milwaukee, WI, USA) にて発症 12、14、16 週に施行された。12 週では拡散強調画像 (diffusion-

weighted imaging: DWI) で左前頭葉・後頭葉・島皮質、左尾状核に高信号、右前頭葉皮質にも一部高信号(図 1-A)。MRS は chemical shift imaging (CSI) (TE = 144 ms, TR = 1500ms) にて取得、NAA (*N*-acetyl aspartate)、Cr (creatine and phosphocreatine)、Cho (choline-containing compound)、lactate が測定された。

**症例 2:** 60 歳男性 <主訴> 視覚異常、幻視、妄想 <現病歴> 2009 年 7 月、見えにくさ、遠近感の障害、光の区別困難、漢字想起障害等が出現。眼科的異常なし。9 月近医受診、頭頂葉障害等を示唆する高次機能障害の所見。10 月幻覚や興奮あり、ゾルピデム服用後に錯乱状態となり入院。 <現症> 意識レベル変動あり、視覚障害、眼球運動障害、構音障害、左下肢優位の筋緊張亢進、体幹固縮、左上下肢ミオクローヌス、左優位の腱反射亢進、Babinski 徴候両側陽性。 <検査> 脳波 PSD 検査時は(-)、髄液 14-3-3 蛋白陽性、PRNPM232R、codon129 MM。

MRI・MRS は発症 15 週、前述の 3 Tesla MR 装置で施行。DWI で両側後頭葉・頭頂葉皮質に高信号を認めた(図 2-A)。CSI は前述の条件で取得。次に myo-Inositol (mI) 等の評価を目的に、後頭葉において single voxel 法 (STEAM) (TE=15 ms, TR=5000ms) を施行した。

#### (倫理面への配慮)

本研究では患者に直接介入することなく、臨床の範囲で得られる検査所見を利用した。

#### C. 研究結果

**症例 1:** 初回 MRS において、左大脳半球で Cho/NAA の上昇を認めた(図 1-B)。同領域では、NAA の低下及び Cho/NAA の上昇が経時的に、有意に進行した。興味深いことに、Cho/NAA 上昇はまず灰白質で、遅れて白質で認められた。Lactate を示唆する 1.3ppm

peak 上昇も認めたが、有意な経時変化は認めなかった。

**症例 2:** CSI では後頭葉主体に 1.3ppm peak 上昇を認め、NAA 及び Cho は正常であった(図 2-B)。Single voxel 法では mI の上昇を認め、NAA 及び Cho は正常であった(図 2-C)。

#### D. 考察

症例 1 で a) 経時的に NAA は低下、Cho/NAA は上昇した。b) その変化はまず灰白質で、続いて白質でも認めた。症例 2 では c) NAA、Cho の変化がない病早期に 1.3ppm peak (lactate と考えられる) 及び mI の上昇を認めた。

症例 1 における NAA の低下と Cho/NAA の上昇は、ニューロンの機能低下・脱落とグリアの増加を示唆し、既報告と一致した。Cho/NAA 上昇の経時変化から、白質の変化は、灰白質の変化に遅れるものの比較的早期から生じると考えられた。症例 2 における mI の上昇は、アストロサイトの肥大化・増加を示唆した。NAA は正常であったことから、グリアの変化がニューロンの変性に先行すると考えられた。1.3ppm の反転した peak は lactate を反映する可能性が考えられるが、これまでに同様の信号の報告は確認できない。Lactate とすれば、エネルギー障害、ミクログリアやアストロサイトの増加を示唆した。

2 症例の遺伝学的背景は異なるが、一般に古典型孤発性 CJD と急速進行型 M232R CJD は臨床病理学的特徴が類似する。併せて考えると、今回の結果は初期からアストロサイト・ミクログリアが異常化・増加し、続いてニューロンが機能不全・脱落に至る過程を反映したと考える。

#### E. 結論

3 Tesla MR spectroscopy は、CJD においてグリア及びニューロン病態の進展を *in*

*vivo* で検出する良好な surrogate marker となりうる。

DOI: 10.1146/bstj.2010.13.1.10

URL: <http://www.jst.go.jp/doi/10.1146/bstj.2010.13.1.10>

#### [参考文献]

Lodi R, Parchi P, Tonon C, et al. Magnetic resonance diagnostic markers in clinically sporadic prion disease: a combined brain magnetic resonance imaging and spectroscopy study. *Brain* 132: 2669-2679, 2009

#### 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・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

## 拡散強調画像の機種間差異：CJD 早期診断の pitfall の検討

分担協力者：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

拡散強調画像のコントラストは装置に依存した種々の要因の影響を受ける。そこで、同一対象を種々の装置で撮像し、企業や磁場強度による差異について検討した。一部の装置の仕様は他と異なっており、皮質のコントラストに影響を与える可能性があった。磁場強度が強いほど、灰白質・白質コントラストは増強し、特に内側側頭葉や島皮質が高信号を呈した。1.5T であっても企業によってコントラストや ADC 値に軽度の差異が認められた。これらの装置間差異は、CJD 早期診断の pitfall となる可能性があると考えられた。

### A. 研究目的

拡散強調画像(DWI)は CJD の早期診断に有効と考えられているが、表示条件が装置・施設・担当者毎に異なり、病変の診断精度の低下が危惧されたため、我々は ASIST-Japan による DWI 表示条件標準化手法を CJD に応用し、診断精度が向上することを明らかにしてきた。

しかしながら、DWI のコントラストは磁場強度、ハードウェア、ソフトウェアにも大きく依存し、CJD 早期診断における pitfall となる可能性がある。そこで、種々の企業・磁場強度における DWI のコントラスト特性を定性的・定量的に検討し、CJD 早期診断における pitfall を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

健常者ボランティア 5 名(26-37 歳, M/F 2/3)を対象に、5 社 12 機種の MRI(1.5T 4 社 x2; 3.0T 1 社 x2; 0.4T 1 社 x2)を用い、AC-PC 線に平行な水平断 DWI (6mm 厚, 128×80-128, b=1000 s/mm<sup>2</sup>)を撮像した。

装置固有の仕様として、1)傾斜磁場極性、

2) multichannel coil における感度補正の有無、3) DICOM ファイル構成について調査した。また、種々の灰白質(内側前頭葉皮質、島皮質、外側前頭葉皮質、視床)の前頭葉白質に対するコントラスト比、および視床、前頭葉白質の ADC 値に関して、磁場強度間、企業間(1.5T)の差異を検討した。

### (倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得、書面によるインフォームドコンセントを取得した。画像データの匿名化を行った後に解析した。

### C. 研究結果

装置固有の仕様としては、1) 傾斜磁場極性反転が 1 企業 1 装置(旧機種)に、2) multichannel coil の感度補正不可が 1 企業 1 装置に、3) DICOM ファイル(DWI と b0)の別スケーリングが 1 企業 1 装置(旧機種)に認められた。

DWI における灰白質・白質コントラスト比(内側前頭葉皮質、島皮質、外側前頭葉皮質、視床)は、1.5T では A 社 1.41±0.15, 1.51±0.17, 1.26±0.10, 1.20±0.15, B 社 1.36±0.06, 1.37±

0.17, 1.22±0.07, 1.20±0.15, C社 1.40±0.06, 1.40±0.11, 1.24±0.10, 1.18±0.06, D社 1.50±0.07, 1.52±0.12, 1.26±0.09, 1.12±0.06 であり、3T(A社)では 1.55±0.20, 1.55±0.20, 1.24±0.08, 1.17±0.12, 0.4T(E社)では 1.15±0.06, 1.25±0.12, 1.03±0.08, 1.11±0.20 であった。

ADC 値(視床、前頭葉白質)に関しては、1.5Tでは A社 755±29 mm<sup>2</sup>/s, 763±29, B社 749±28, 732±24, C社 776±29, 745±54, D社 633±43, 636±40 であり、3T(A社)では 723±36, 765±33, 0.4T(E社)では 975±62, 955±68 であった。

#### D. 考察

今回の検討では、一部の装置において、傾斜磁場逆極性、multichannel coil 感度補正不可、DWI・b0 別スケーリングが認められた。これらの装置では、正常皮質のコントラストが通常と異なる可能性があり、CJD 早期病変と誤認しないよう注意する必要があると考えられた。

灰白質・白質コントラスト比は磁場強度が高いほど増強し、内側前頭葉・島皮質の高信号化が顕著であり、特に 3T では、正常皮質の高信号を病変と誤認しないよう注意が必要と考えられた。また、1.5T においても企業によってコントラスト比や ADC 値に差異が認められた。

それぞれの装置の特性を熟知した上で判定をすることが必要と考えられた。

#### E. 結論

DWI のコントラストなどの特性は企業や磁場強度によって異なっていた。これらの差異は CJD 早期診断の際の pitfall となる可能性がある。

#### [参考文献]

- 1) Hirai T, Sasaki M, Maeda M, et al. Diffusion-weighted imaging of ischemic

stroke: effect of display method on observers' diagnostic performance. Acad Radiol 16:305-312, 2009

- 2) Sasaki M, Yamada K, Watanabe Y, et al. Variability in apparent diffusion coefficient absolute values across different platforms may be substantial: a multi-vendor, multi-institutional comparison study. Radiology 249: 624-630, 2008
- 3) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images by using concurrent b0 images: a multivendor multi-institutional study. Magn Reson Med Sci 6: 133-137, 2007

#### F. 健康危険情報

MRI 撮像は体内・体外金属が無いことを確認の上、1.5T 以下は通常操作モード、3T は第一水準管理操作モードで行われており、安全性に問題はない。

#### G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

該当無し

##### 2. 学会発表

該当無し

#### 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



## プリオン病の臨床研究 — プリオン病患者における血中カテコラミン濃度 —

研究分担者：黒岩 義之 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学

研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科 神経内科学

### 研究要旨

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は稀少かつ致死的な神経疾患で、典型的には発症から数ヶ月で無動性無言状態となるが、自律神経障害の報告は少なかった。プリオン病の中で自律神経障害が特徴的であるのは家族性致死性不眠症(FFI)である。FFI患者の初発症状は、難治性不眠、幻覚といった精神症状で、頻脈、心悸亢進、高体温、高血圧、インポテンツ、排尿障害などの自律神経障害が加わる。さらに進行すると、錐体路徴候、運動失調、進行性認知症も加わる。睡眠ポリグラフでは、non-REM睡眠・REM睡眠の著明な減少が認められる。内分泌系にも異常を認め、コルチゾルは高値、ACTHは低値、カテコラミンは異常高値、成長ホルモン、プロラクチン、メラトニンの日内変動は消失する。

私達の施設ではプリオン病患者の入院診療に当たることが多く、これまでの4年間に10名の孤発性CJD、2名の家族性CJD患者が入院している。進行して無動無言状態になったCJD患者で、高体温、多汗、散瞳、頻呼吸、頻脈、体臭が強くなるなどの交感神経優位の症状が出現することが多い傾向がある。また孤発性CJD6例、家族性CJD2例(V180I変異2例、M232R変異2例)で血中カテコラミン濃度を測定したところ、アドレナリン値は基準値以下であるのに対して、ノルアドレナリン・ドーパミン値は異常高値だった。これらの患者の中には気道分泌物が多量だったり、多汗で体臭が強かったり、血糖コントロールが不良だったり、ということをしばしば経験した。これらの結果は進行期のCJD患者では、交感神経活動が過剰状態となっていることを示唆する。

交感神経系の興奮が、CJD発症後の糖尿病増悪、電解質異常、褥瘡形成、という予後不良因子の誘因になっている可能性があり、病態解明のためにも今後自律神経系の臨床生理学的・病理学的検討がなされることが必要と考える。

### A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者では、しばしば多汗で体臭が強かったり、気道分泌物が粘調だったり、血糖コントロールや電解質バランスが不良になったりということを経験する。これは、家族性致死性不眠症(FFI)に限らずCJDでも自律神経異常が起こっている可能性を示唆する。

私達は、これらの臨床症候の特徴を調べるために後方視的にCJD患者の症候と血清カテコラミン値、下垂体ホルモン値を検討した。

### B. 研究方法

2000年～2008年9月までに当科に入院された全CJD患者24例(男:女=12:12、平均年齢:68.1±9.9歳)を対象として、自律神経

異常と考えられる臨床症候をまとめた。

直近の 10 患者については、血清カテコラミン、下垂体ホルモンを測定した。1 例を除き、ほぼ無動性無言に近い ADL で、L-dopa 薬の内服例はなかった(男:女=7:3、平均年齢:72.9±8.9 歳)。また同一患者で 1 ヶ月以上の間隔をとって再検した場合は別検体と扱い、17 検体とした。

採血は安静 30 分後に肘静脈より採取した。

### C. 研究結果

交感神経系の overactivity が示唆される症候が目立つ。安静時血清ノルアドレナリン、ドーパミンの高値を認める

### D. 考察

CJD 患者でも無動性無言に近い病期に至ると、自律神経障害は稀ではない。

CJD の自律神経異常は、症候からも血清ノルアドレナリン、ドーパミンの上昇からも交感神経の過活動状態と考えられ、糖尿病、電解質異常や褥瘡の増悪させる要因と考える。

### E. 結論

CJD 患者では多汗、散瞳、高体温などの交感神経優位の症候が目立つとともに、血清ノルアドレナリン、ドーパミンが高値になる傾向を有する。

### [参考文献]

H. Kishida, S. Koyano, Y. Baba, Y. Suzuki, Y. Kuroiwa Neuroendocrinologic change in Creutzfeldt-Jakob disease. 19<sup>th</sup> International Symposium on the

Autonomic Nervous System, Kauai, Hawaii, Oct 29 - Nov 1, 2008

### F. 健康危険情報

### G. 研究発表(2009/4/1~2010/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

1) 水澤英洋, 黒岩義之編. プリオン病感染予防ガイドライン(2008 年版). 2009.6

#### 2. 学会発表

1) 根路銘千尋, 植松絵里, 仲野達, 三富睦美, 岸田日帯, 上田直久, 児矢野繁, 黒岩義之. 失語症で発症し比較的緩徐に進行する Creutzfeldt-Jakob 病が疑われた一例. 第 14 回日本神経感染症学会. 宇都宮, 2009.10.17

2) 岸田日帯, 児矢野繁, 黒岩義之. 認知症のスクリーニング検査としてクロイツフェルト・ヤコブ病鑑別のための脳 MRI 拡散強調画像は重要である. 第 28 回日本認知症学会. 仙台, 2009.11.20

### 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