

クロイツフェルト・ヤコブ病における病名告知，治療の検討

柳村 文寛¹⁾ 下畑 享良^{1)*} 他田 正義¹⁾
野崎 洋明¹⁾ 西澤 正豊¹⁾

要旨：クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) の病名告知や治療方針の自己決定について、当科に入院した 18 例 (孤発例 14 例，家族例 4 例) を対象として検討した。発症から診断までの期間は 0.3～48 ヶ月 (中央値 2 ヶ月)，診断時の改訂長谷川式簡易知能評価スケールは 0～29 点 (中央値 5.0 点) で，21 点以上の症例が 4 例 (孤発例 2 例，家族例 2 例) ふくまれていた。CJD の病名告知にいたった症例は 2 例で，両者とも治療方針を自己決定した。病名告知や治療方針の自己決定を検討すべき CJD 症例が存在することを示した。
(臨床神経 2014;54:298-302)

Key words：クロイツフェルト・ヤコブ病，認知症，病名告知，自己決定

前 文

クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) は，異常プリオンにより脳組織に海綿状変化が生じ，急速に進行する認知症と全身のミオクローススを主徴とする疾患である。初発症状は認知症，歩行障害，性格変化，行動異常，錐体路・錐体外路症状，視覚異常など多彩であり¹⁾，さらに家族例や異常プリオン蛋白のタイプによっては様々な臨床経過をとりうることから，臨床診断が難しいことがある²⁾³⁾。しかし近年，頭部 MRI 拡散強調画像検査 (diffusion-weighted imaging; DWI) により発症早期の診断が可能になった⁴⁾。具体的には大脳皮質のリボン状高信号所見や，線条体や視床の高信号所見がみとめられ，初回検査時の感度は 92.3%，特異度は 93.8%とされている⁴⁾。発症から 3 週後に異常信号をみとめた症例や⁴⁾，発症の 3 ヶ月前に偶発的に異常信号が検出された報告もある⁵⁾。

一方，頭部 MRI による早期診断は，診断時において認知機能が保たれている症例をみいだす可能性がある。診断時の認知機能が保たれているばあい，本人への病名告知や治療方針の自己決定がなされる可能性もあるが，渉猟した範囲ではこれらを検討した既報は見当たらない。われわれは当科に入院した CJD 患者を対象として，病名告知や治療方針の自己決定の現状について検討をおこなったので報告する。

対象・方法

本研究は 2003 年 1 月から 2012 年 12 月まで，当科に入院した CJD 患者を，診療録をもちいて後方視的に検討する症例

集積研究 (ケースシリーズ) としておこなった。CJD の診断は WHO の診断基準⁶⁾ に従った。病型，初発症状，発症から DWI での異常信号を検出するまでの期間，発症から診断までの期間，診断時の改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)，本人への病名告知の有無，栄養管理などの治療方針に関する自己決定の有無を調査した。自己決定の可否は，今回，後方視的に評価したものではなく，診療の過程において Lo の基準に照らし合わせて決定された結果を調査した⁷⁾。具体的には①選択する能力とそれを相手に伝える能力があること，②医学情報を理解でき，それを自分自身の問題として把握する能力があること，③患者の意思決定の内容が，本人の価値観や治療目標に一致していること，④決定内容がうつ，妄想，幻覚の影響を受けていないこと，⑤合理的な選択であることの 5 項目すべて満たすばあいに自己決定が可能と判断された。

結 果

対象症例の臨床的特徴

対象は 18 例 (発症年齢 66.3 ± 14.3 歳，男性 7 例，女性 11 例) で，WHO の診断基準では probable 15 例，possible 3 例であった。孤発性は 14 例 (MM 12 例，MV 2 例) で，家族性は 4 例 (M232R 2 例，V180I 1 例，168 塩基対挿入 1 例) であった (Table 1)。いずれの症例も剖検はおこなわれなかったため，ウエスタンブロットをもちいた脳試料のプロテアーゼ処理後の分離断片サイズによる病型分類はできなかった。

初発症状は，運動失調 5 例，認知障害 4 例，視覚異常 4 例，不安 2 例，手指巧緻運動障害 1 例，傾眠 1 例，易怒性 1 例であった。発症から DWI での異常を検出するまでの期間は

*Corresponding author: 新潟大学脳研究所神経内科 [〒 951-8585 新潟市中央区旭町通 1 番町 757 番地]

¹⁾ 新潟大学脳研究所神経内科

(受付日：2013 年 7 月 9 日)

Table 1 List of patients with Creutzfeldt-Jacob disease.

Patient	Age	Gender	WHO	Type	Initial symptom	HDS-R	DWI	Diagnosis	<i>PRNP</i> gene	Notification	Self-determination	Lo criteria	Nutrition
1	67	Female	probable	sporadic	anxiety	0	1	1.5	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
2	85	Female	probable	sporadic	visual disorder	0	1.5	1.5	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
3	76	Male	probable	sporadic	irritability	0	5.5	7	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
4	77	Female	probable	sporadic	dementia	0	14	15	MM	(-)	(-)	(-)	oral ingestion
5	70	Male	probable	sporadic	ataxia	3	1	1.5	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
6	78	Female	probable	sporadic	dementia	3	10	12	MV	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
7	42	Male	possible	sporadic	ataxia	4	1	1	MM	(-)	(-)	(-)	oral ingestion
8	53	Male	probable	sporadic	ataxia	5	1	1	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
9	85	Female	probable	sporadic	visual disorder	6	1.5	2	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
10	68	Male	probable	sporadic	visual disorder	15	1.5	1.5	MM	(+) CJD	(+)	(+)	intravenous drip
11	72	Female	probable	sporadic	ataxia	16	13	13	MV	(-)	(-)	(-)	oral ingestion
12	61	Female	probable	sporadic	anxiety	21	12	12	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
13	55	Male	probable	sporadic	clumsy hand	29	0.3	1	MM	(+) CJD	(+)	(+)	intravenous drip
14	63	Female	probable	sporadic	visual disorder	NE	16	17	MM	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
15	72	Female	possible	familial	dementia	19	0.3	0.5	V180I	(-)	(-)	(+)	nasogastric tube
16	70	Male	probable	familial	dementia	20	4	5	M232R	(-)	(-)	(-)	nasogastric tube
17	29	Female	possible	familial	sleepiness	27	48	48	168bp	(+) depression	(-)	(+)	oral ingestion
18	71	Female	probable	familial	ataxia	28	0.3	2	M232R	(-)	(-)	(+)	nasogastric tube

Age, age at onset; WHO, classification of World Health Organization CJD diagnostic criteria; HDS-R, Hasegawa Dementia Scale-revised; DWI, duration from the onset to detecting diffusion-weighted image abnormalities in months; Diagnosis, duration from the onset to diagnosis of CJD in months; *PRNP* gene, prion protein gene; NE, not examined; MM, homozygosity for methionine at codon 129; MV, methionine/valine heterozygosity at codon 129; V180I, a point mutation of valine to isoleucine at codon 180; M232A, a point mutation of methionine to arginine at codon 232; 168bp, 168 base pair insertion; CJD, Creutzfeldt-Jacob disease.

10 日～48 ヶ月 (中央値 1.5 ヶ月) であり, 3 例が発症から 10 日目の検査で異常信号をみとめていた. また診断確定までの期間は 10 日～48 ヶ月 (中央値 2 ヶ月) であった. 2 ヶ月未満で診断にいたった症例は 8 例であり, 1 例 (V180I) を除き MM であった. 一方, 2 ヶ月以上を要した症例は 10 例あり, MM は 5 例で, 残りは MV 2 例, M232R 2 例, 168 塩基対挿入 1 例であった. 診断時の HDS-R は 0～29 点 (中央値 5.0 点) であったが, 家族例 4 例に限ると 19, 20, 27, 28 点であった. 診断時, 21 点以上であった症例は 4 例 (22%) 存在し, その内訳は MM 2 例, M232R 1 例, 168 塩基対挿入 1 例であった.

病名告知と治療方針の自己決定

病名告知は, 主治医が Lo の基準⁷⁾を参考にその適応を判断したのち, 家族, 次いで本人の希望を確認し決定された. 本人へ告知をおこなった症例は 3 例 (17%) で, うち 2 例に CJD と告知がなされ, 1 例には家族の希望でうつ病と告知がなされた (Table 1). 主治医が Lo の基準に基づいて自己決定能力を有していると判断しても, 家族が CJD の告知を希望しない症例 (Table 1 : 症例 15, 17, 18) がみとめられた. 症例 15 は脳萎縮のみ説明がなされた. 症例 18 は病名を告げられないまま病状が進行し, コミュニケーションが困難となった. また HDS-R が 21 点以上であっても告知がおこなわれない症例 (Table 1 : 症例 12, 18) や, 逆に 21 点に満たなくても告知がおこなわれた症例 (Table 1 : 症例 10) がみとめられた. 症例 11 は幻覚が強いため, Lo の基準とは関係なく, 主治医が病名告知は困難であると判断した. 症例 12 は CJD うたがいと診断されたものの, 入院時の DWI で大脳皮質の高信号病変がめだたないため, 本人には告知がなされず経過観察していたところ, 尿路感染から敗血症をきたし, 結局, 告知はおこなわれなかった. 病名告知された症例の治療方針は, 終末期医療の決定プロトコスに関するガイドライン⁸⁾に基づき決定された.

症 例

症例 10 : 68 歳, 男性 (元公務員)

主訴 : ものわすれ

既往歴 : 31 歳時に胆嚢結石.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2011 年 7 月下旬に眼のかすみが出現し, 8 月上旬から運動失調, 巧緻運動障害, 認知機能障害を呈した. 9 月上旬に当科に入院し, 四肢の筋強剛とミオクローヌスをみとめた. DWI では左優位に大脳皮質, 尾状核, 視床に高信号をみとめ, 発症後 1.5 ヶ月で, WHO 診断基準の possible CJD と診断した. 家族に病状説明をおこなったところ, 本人への病名告知と延命処置についての意思の確認を希望された. HDS-R 15 点であったが, Lo の基準⁷⁾に照らし合わせ, 病名告知は可能と判断し, 患者本人に病名を告知したところ, 「68 歳まで生きたので, 何もわからなくなってしまったら, 無理に命を延ばすことはせず, 自然に任せたい. 苦しいことはしないほしい」と意思表示をされた. 本人, 家族と相談

の上で, 経管栄養はおこなわず, 維持輸液にて経過を観察した. 告知後 3 週間程度で意思疎通は困難となった. 発症後 3 ヶ月で無動性無言となり, 全経過 4 ヶ月で永眠した. 本人の死亡後, 家族は治療の方針について本人の意向に沿うことができたので良かったと述べた.

症例 13 : 55 歳, 男性 (自営業)

主訴 : 左手の巧緻運動障害

既往歴 : 40 歳時に高血圧症. 52 歳時に頸椎症.

家族歴 : 特記事項なし.

現病歴 : 2011 年 5 月上旬に左手の巧緻運動障害が出現し, 急速に進行した. 5 月下旬に入院し, 左上肢の肢節運動失行とミオクローヌスをみとめた. HDS-R 29 点と認知機能は保たれていた. 発症 1 ヶ月後の DWI で, 右頭頂葉皮質と右尾状核に高信号をみとめ, 進行性認知症をみとめないため, WHO 診断基準では possible CJD にも該当しないものの, CJD の可能性が高いと判断され, 当科に入院した. 家族へ病状説明をおこなったところ, 家業の引き継ぎや, 残された時間をどのように過ごしたいか本人に確認したいとの希望があった. 家族に患者の病前性格を確認した後, 患者に病気についてどの程度知りたいかを慎重に尋ねたところ, 「家族のためにできることをやりたいので, 悪い病気であっても本当のことを知りたい」という希望が聞かれたため, 家族の同意の上で, 本人に CJD の病名告知をおこなった. 患者から予後についての質問があり, 通常, 数ヶ月以内に意思疎通困難となり, 臥床状態となることを説明した. 退院後, 病状が悪化した際にはいつでも入院可能であることも説明した. 病状理解は良好で, 外見上は明らかな不安や精神的動揺はみられなかった. 家業の引き継ぎなどについて家族と話し合いをおこなないながら, 告知後の 2 週間を自宅で療養し, 身辺整理などをおこなったが, 運動失調が進行し, 呼びかけに対する反応性も鈍くなったため, 2011 年 6 月下旬に再入院した. 本人の「延命だけのための処置は希望しない」という意思を尊重し, 経管栄養はおこなわず, 維持輸液にて経過観察をおこなった. 発症後 3 ヶ月で無動性無言となり, 徐々に衰弱し, 呼吸停止から心停止にいたり, 全経過 4 ヶ月で永眠した. 本人の死亡後, 家族は, 仕事の引き継ぎをし, 会うべき人にも会わせることができたので満足していると述べた.

症例 17 : 29 歳, 女性 (主婦)

主訴 : ものわすれ, 子供の世話ができない

既往歴 : 28 歳時に気管支喘息.

家族歴 : 母と二人の妹が類症.

現病歴 : 25 歳頃から日中の眠気が出現した. 27 歳頃から子供の世話をせず, 寝てばかりいることを指摘され, 2004 年 1 月上旬に当科に入院した. 認知機能は HDS-R 27 点と保たれていた. 頭部 MRI でびまん性脳萎縮をみとめたが, DWI では異常信号をみとめなかった. 母が他院にてすでに遺伝子診断がなされていたことが判明し, 問い合わせをおこなったところ遺伝子変異が 168 塩基対挿入であったこと, ま

た患者本人をふくむ子供3人にも遺伝子診断がおこなわれ、同じ変異をみとめていたことがわかった。家族に病状説明をおこない相談した結果、本人にはCJDではなく「生活環境の変化にともなううつ病」と病名を告げた。また実父、配偶者とその両親には、子供も50%の確率で遺伝する可能性があること、未成年者に対する遺伝子検査は本人が成人に達するまで保留すべきことを伝えた。退院後、県外で生活するため、遺伝カウンセリングを実施可能な病院を紹介した。

考 察

本研究は、まず診断時において認知機能が保たれているCJD患者が存在することを示した。急速に進行するMMの孤発例であっても、頭部MRIが早期におこなわれたばあい、HDS-R検査にて認知機能が保たれている症例が存在した。一方、家族例では診断確定までの期間が長期化しても、認知機能低下の速度が緩やかなため、認知機能が保たれている症例が存在した。既報ではキナクリンの有効性を検証したPRION-1試験の症例登録時、20%程度がmini-mental state examinationで20点以上であったという報告もみとめられる⁹⁾。今後、DWIによる検索が広くおこなわれれば、認知機能の保たれたCJD患者が増加する可能性もある。

さらに本研究は、CJD患者に対し、病名告知がおこなわれることを示した。患者には自身が受ける治療法の選択はもとより、終末期の治療法を自己決定できるようにすべきであり、主治医も患者の知る権利および自己決定権を最大限尊重すべきであるという理念は本邦でも徐々に広まり、癌や筋萎縮性側索硬化症などの神経難病においても、病名告知は多くの患者に対しておこなわれている。しかし、CJDにおける病名告知の問題はより複雑で、臨床の現場ではほとんどおこなわれていないものと考えられる。この理由として、①進行性認知症にともなう意思決定能力の喪失、②病初期における診断の不確かさによる告知時期の逸失、③医師が病状説明をくりかえす時間的余裕のなさ、④患者が病氣と死を受容する時間的余裕のなさ、⑤病名告知が患者に与える衝撃の大きさへの家族の憂慮などが考えられる。

一方、CJD患者においても病名告知を検討する意義は大きい。その理由として、①患者の知る権利、および知らないでいる権利の尊重、②患者が残された人生をどのように生きるかという自己実現の達成、③財産管理をふくめた身辺整理、④患者自身による終末期の治療法の選択、⑤家族の介護のしやすさなどが考えられる。このため病名告知の可否を判断するための基準が必要となる。われわれが経験した症例では、①本人の意思決定能力が保たれているか、②家族が本人への病名告知を希望するか、③本人が病名をどの程度知りたいか、④病名告知を十分に受け止められる病前性格か、⑤病名告知は家族にとっても後悔のない選択となるかが検討された。その結果、CJDの病名告知をおこなった2例は身辺整理をし、家族への別れと感謝の言葉を残しながら、家族に見守られるなかで死を迎えられた。最初に誰に告知するかに関しては、

CJDを問わず議論のあるところであるが、CJDの病名告知がなされた2例では、いずれも先に家族に告知をおこなった。これにより家族の希望を実現することができたと考ええる。また病名告知はLoの基準⁷⁾を参考に主治医がその適応を判断したが、本当に病状を理解できたのか、本当に選択する能力があったのか、自己の問題として把握する能力が本当にあったのかについては評価が難しく、病名告知のあり方や検証の方法についてもさらなる検討が必要である。

また病名告知後は、患者および家族の心理に対する十分な理解とケア、サポートが必要であると考えられた。患者に対しては、残された時間を家族と有意義に過ごせるよう配慮すること、ならびに終末期の治療法について情報提供をおこない、患者の考えを尊重した医療を実現することが必要である。一方、家族に対しては、家族の希望を実現することと、グリーフケアの観点からの配慮が必要である。また家族例では、発症リスクのある家族に対する配慮が必要である。このため、遺伝カウンセリングは不可欠であり、臨床遺伝カウンセラーも関与することが望ましい。

治療方針の自己決定については、CJD患者においても自身が受ける治療の選択は可能と考えられた。自己決定が可能かどうかの判断は、Loの基準⁷⁾にしたがい、さらに終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン⁸⁾にしたがって協議をしつつ、終末期医療が進められた。

最後に本研究の研究デザインについて述べる。本研究は症例集積研究としておこなった。本来、エビデンスレベルが高い前方視的研究による検討が望ましいが、仮に前方視的研究を計画したばあい、CJDがまれな疾患であることを考慮すると、前方視的研究によって結果をえるためには相当の期間を要するものと想定される。その間に認知機能が保たれたCJD患者における病名告知と治療方針の決定についての議論がなされないまま、著者らが経験したような事例が発生することを避けるためには、現時点での早急な注意喚起が必要と考え、この目的に相応しい研究デザインとして本症例集積研究を選択した。

結 論

DWIによる早期診断がおこなわれ、診断時に認知機能が保たれているCJD患者が存在することを示した。本人や家族が希望するばあいには、病名告知や治療方針の自己決定が可能であるか検討を要する症例が存在することを示した。

謝辞：本研究の遺伝子診断をしていただきました東北大学大学院医学系研究科創生応用医学研究センタープリオン病コアセンター病態神経学分野 北本哲之先生、脳脊髄液14-3-3蛋白測定をしていただきました長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子学教室 佐藤克也先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Rabinovici GD, Wang PN, Levin J, et al. First symptom in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006;66:286-287.
- 2) Geschwind MD, Shu H, Human A, et al. Rapidly progressive dementia. *Ann Neurol* 2008;64:97-108.
- 3) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCDJ experience. *Hum Genet* 2005;118:166-174.
- 4) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
- 5) Satoh K, Nakaoka R, Nishiura Y, et al. Early detection of sporadic CJD by diffusion-weighted MRI before the onset of symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:942-943.
- 6) Zeidler M, Gibbs CJ Jr, Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. Geneva: World Health Organization; 1998. p. 47-51.
- 7) Lo B. Resolving ethical dilemmas—a guide for clinicians. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 80-88.
- 8) 厚生労働省：終末期医療の決定プロセスに関するガイドライン (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/05/s0521-11.html>)
- 9) Mead S, Ranopa M, Gopalakrishnan GS, et al. PRION-1 scales analysis supports use of functional outcome measures in prion disease. *Neurology* 2011;77:1674-1683.

Abstract

Disease notification and self-determination in treatment decisions for patients with Creutzfeldt-Jakob disease

Fumihiro Yanagimura, M.D.¹⁾, Takayoshi Shimohata, M.D., Ph.D.¹⁾, Masayoshi Tada, M.D., Ph.D.¹⁾,
Hiroaki Nozaki, M.D., Ph.D.¹⁾ and Masatoyo Nishizawa, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

We investigated disease notification and self-determination in treatment decisions of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). For this purpose, we retrospectively analyzed 18 patients with CJD (sporadic:familial = 14:4) who were admitted to our hospital. The durations from symptom onset to the time of diagnosis ranged from 0.3 to 48 months (median, 2 months). The Hasegawa Dementia Scale-revised (HDS-R) range was 0 to 29 (median, 5.0); however, 4 patients (22%), including 2 with familial CJD and 2 with sporadic CJD, maintained cognitive function (HDS-R score \geq 21). Two patients (11%), who satisfied Lo's criteria for self-determination, were given a disease notification, and both of them archived self-determination in treatment decisions. In conclusion, we demonstrated that patients with CJD could be given a disease notification and archive self-determination in treatment decisions upon early diagnosis using DWI.

(Clin Neurol 2014;54:298-302)

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), dementia, disease notification, self-determination