

P-2-2. 変異プリオン蛋白によるプリオン株の生物学的性質の解析

新竜一郎、坂口末廣

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染分子病態学

P-2-3. 動物におけるアミロイドーシス：その伝播の可能性に関する研究

池田修一¹、樋口京一²、松井高峯³、石原得博⁴

1) 信州大学医学部第三内科、2) 信州大学医学部加齢適応研究センター脈管病態分野、3) 帯広畜産大学獣医学部家畜病理学、4) 山口大学医学部第一病理

P-2-4. Identification of Unfoldin/oligomeric Aip2p, a cell cycle-regulated ATP-dependent chaperone with a novel grappling mechanism

金子清俊^{1, 3}、八谷如美^{1, 2, 3}

1) 国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第七部、2) ERATO月田細胞軸プロジェクト (科学技術振興機構)、3) CREST (科学技術振興機構)

休憩 (14:54-15:15)

P-3-1からP-3-4 (15:15-15:59)

座長：細矢光亮

P-3-1. 亜急性硬化性全脳炎の疫学とその治療

二瓶健次¹、飯沼一字²、岡えい次³、中村好一⁴

1) 国立成育医療センター神経科、2) 東北大学小児科、3) 岡山大学医歯学総合研究科発達神経病態学、4) 自治医科大学公衆衛生

P-3-2. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン併用療法に関する全国調査 (第三回報告)

野村恵子¹、三池輝久¹、大村孝文²、細矢光亮³、二瓶健次⁴

1) 熊本大学医学部発達小児科、2) 熊本大学医学部附属病院臨床薬剤部、3) 福島県立医科大学小児科、4) 国立成育医療センター小児神経科

P-3-3. 亜急性硬化性全脳炎に対するリバビリン脳室内投与療法

細矢光亮

福島県立医科大学小児科

P-3-4. 亜急性硬化性全脳炎における宿主側遺伝要因の解析

楠原浩一、吉良龍太郎、鳥巢浩幸、原 寿郎

九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野

P-4-1からP-4-4 (15:59-16:43)

座長：二瓶健次

P-4-1. 亜急性硬化性全脳炎における血清及び髄液中インターロイキン6とインターフェロン γ の関係

市山高志¹、伊住浩史¹、松藤博紀¹、古川 漸¹、庄司紘史²

1)山口大学小児科、2)久留米大学第一内科

P-4-2. 亜急性硬化性全脳炎患者髄液中のケモカインの検討

二瓶健次¹、藤巻春香²、山崎裕子^{2,3}、南陸彦²、成相昭吉⁴、清水透子⁵

1)国立成育医療センター神経科、2)横浜市大医学部免疫、3)BD Biosciences、4)横浜南共済病院、5)久留米大小児科

P-4-3. ヒト樹状細胞における麻疹ウイルス野外株とワクチン株の感染動態の差異

扇本真治、扇本かおり、堀田博

神戸大学大学院医学系研究科・微生物学

P-4-4. カニクイザル中枢神経への麻疹ウイルス持続感染

網 康至

国立感染症研究所 動物管理室

P-5-1からP-5-4 (16:43-17:27)

座長：長嶋和郎

P-5-1. 進行性多巣性白質脳症の診断基準に基づいた全国疫学調査結果

岸田修二¹、黒田康夫²、余郷嘉明³、保井孝太郎⁴、長嶋和郎⁵、水澤英洋⁶、

1)都立駒込病院神経内科、2)佐賀医科大学神経内科、3)東京大学医学部泌尿器科、4)東京都神経科学総合研究所、5)北海道大学分子細胞学、6)東京医科歯科大学神経内科

- P-5-2. 進行性多巣性白質脳症患者脳における病巣の拡大とJCウイルスの変異
余郷嘉明1、鄭 懷穎1、保田由喜治2、北村唯一1
1) 東京大学医学部泌尿器科、2) 東海大学医学部小児科
- P-5-3. JCウイルスのvirus-like particleを用いた核内移行機構の解析
澤 洋文、屈 秋民、長嶋和郎
北海道大学医学部分子細胞病理
- P-5-4. 進行性多巣性白質脳症の核内ウイルス封入体形成メカニズム
--ウイルスDNAの複製と粒子形成は、連動しているか?--
原由紀子、保井孝太郎
(財) 東京都医学研究機構・東京都神経科学総合研究所

分担研究報告

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果

班 員：中村 好一（自治医大・医・公衆衛生学）
研究協力者：渡邊 至（自治医大・医・公衆衛生学）
研究協力者：佐藤 猛（国立精神神経センター国府台病院）
研究協力者：北本 哲之（東北大・大学院医・病態神経学）
班 員：山田 正仁（金沢大・大学院医・脳老化・神経病態学）
班 長：水澤 英洋（東京医歯大・大学院医歯・脳神経機能病態学）

〔研究要旨〕

（１）わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病等のプリオン病の疫学像を明らかにする、（２）変異型クロイツフェルト・ヤコブ病発生の有無を監視する、の２つの目的で、1999年より研究班でサーベイランスを実施している。サーベイランス委員会でプリオン病と認められた440例の疫学像を明らかにした。硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病が102例報告されており、その疫学像を明らかにすると共に、今後ともこのような患者が発生する可能性を指摘した。

Results of Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan

Yosikazu NAKAMURA,¹ Makoto WATANABE,¹ Takeshi SATO,² Tetsuyuki KITAMOTO,³
Masahito YAMADA,⁴ and Hidehiro MIZUSAWA.⁵

1: Department of Public Health, Jichi Medical School

2: Khonodai Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

3: Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

4: Department of Neurology, Kanazawa University School of Medicine

5: Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

ABSTRACT

To reveal the epidemiologic features of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan, surveillance data collected by the Research Committee were analyzed. Of the 525 patients whose data were obtained by the Committee, 358 were eligible for the analyses. About 10% of CJD patients excluding those with a history of cadaveric dura mater transplantation had codon mutations. Many patients with the cadaveric dura mater transplantation had their surgical operation in and before 1987, and the incubation period between the transplantation and disease onset has prolonged. Other such patients are estimated to appear near future.

〔はじめに〕

わが国におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の記述疫学像は、1996年に実施された全国疫学調査¹⁾、及びこれに引き続き厚生省によって実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」^{2), 3)}で観察されている。しかし、1999年4月からの「感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律」施行により、クロイツフェルト・ヤコブ病は4類感染症に指定され、サーベイランス対象疾患となったため、「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」は同年3月までで終了した。これとは別に1999年度から、特定疾患治療研究事業で医療費の公費給付制度を受けて

いる難病患者について、申請時に添付する臨床個人調査票が研究目的で利用することが可能となり⁴⁾、新たな疫学データのソースとして利用できるようになった。

遅発性ウイルス感染調査研究班では臨床個人調査票などの情報をもとに、研究協力者である専門医を医療機関に派遣し、詳細な情報収集を行うサーベイランスを2000年度から開始した⁵⁾。具体的には患者の診察や主治医からの情報収集を行い、最終的には関係者全員でサーベイランス委員会を開催して1例ごとに検討を加え、クロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像・臨床像を明らかにしていった。

〔目 的〕

1999年度より開始された研究班のCJDサーベイランスで報告された症例の解析を行い、わが国におけるCJDの疫学像を明らかにする。

〔方 法〕

特定疾患治療研究事業申請の際に臨床調査個人票を添付することになっているが、1999年度より、クロイツフェルト・ヤコブ病罹患の受給者の臨床調査個人票は厚生労働省特定疾患「プリオン病及び遅発ウイルス感染に関する調査研究」班に送付され、難病の研究に活用されることとなった。研究班では神経内科の専門医を全国ブロックごとにサーベイランス委員として配置し、臨床調査個人票で情報が得られた患者について訪問調査を行っている。サーベイランス委員は定期的に開催される研究班のサーベイランス委員会で訪問調査結果を報告し、委員会ではこの報告をもとに個々の患者について評価（診断の確実性、病態〔孤発例・家族性〕、原因〔硬膜移植例など〕など）を行っている。本稿では2003年10月30日に開催された研究班サーベイランス委員会で検討された結果までを含めて報告する。また、これまでに情報が集められた硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病102例の解析も併せて行った。

〔倫理面への配慮〕

サーベイランスでは患者本人（あるいは家族）、及び主治医の同意のもとに情報収集を行っており、情報利用についてのインフォームド・コンセントについては問題なく、倫理的にも問題のない研究方法である。

〔結 果〕

2003年9月末日までに研究班事務局に届いた臨床調査個人票などによる患者の情報は587件であった。このうち重複例などを除外し、さらにサーベイランス委員会でCJDが否定された者などを除外し、最終的にこれまでに440例が新規のCJD患者として登録された。

患者は男180人（41%）、女260人（59%）であった。病態は表1及び図1に示すように、8割が孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、9%が硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病であった。また、遺伝子変異の有無を検索した233例中、49例でプリオン蛋白遺伝子の異常が報告されている。ウシ海綿状脳症（BSE）との関連が疑われている変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と認められた例はない。

初発時の年齢分布は表2及び図2に示すように、平均64.1歳、標準偏差11.3歳、最年少15歳、最年長89歳であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病に比較して、遺伝子変異を有する家族性クロイツフェルト・ヤコブ病や硬膜移植歴を有するクロイツフェルト・ヤコブ病、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病で初発時の年齢が若い傾向が見られた。

発病年は図3に示すように、1988年から2002年まで分布していたが、1999年は82人、2000年は93人、2001年は103人、2002年は52人、2003年は8人であった。図4に人口動態統計によるクロイツフェルト・ヤコブ病の死亡数の年次推移を示す。1999年以降は年間100人を超えており、2002年は臨床調査個人票が研究班に届いていない者も多いことが考えられ、今後の調査に委ねられる。

調査時点の受療状況は通院が 10 人、入院が 170 人、在宅が 12 人、死亡が 246 人であった。調査時点、あるいはそれ以降に死亡が確認された者で、発病から死亡までの期間が明らかな 207 例の初発から死亡までの期間は、平均 12.2 月、標準偏差 9.2 月、最小 1 月、最大 49 月であった。

診断の確実度は図 5 に示すとおりで、家族性及び硬膜移植歴を有する例で病理診断を有する definite が多い傾向が認められた。

硬膜移植の既往がある者がこれまで研究班で 102 例把握されている。硬膜移植年の分布は図 6 に示すとおりで、1980 年代に移植した例が多かった。硬膜移植時年齢の分布は図 7 に示すとおりで、50 歳代が最も多かった。移植の原因となった病態は表 3 に示すとおりで、約半数が腫瘍による手術に基づくものであった。使用したブランド名は 102 例中 90 例で明らかになっており、そのすべてがライオデュラで、チュトプラストの使用が明らかな症例はない。クロイツフェルト・ヤコブ病発症時の年齢は図 8 に示すとおりで、60 歳代が最も多いが、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の発症時年齢と比較すると若年に偏っている。移植から発病までの期間は図 9 に示すとおりで、最長例は 275 月（22 年 11 月）である。硬膜移植年と移植から発病までの期間の分布を図 10 に示す。把握されている中で硬膜移植年が多い 1984 年から 1987 年の患者は、現在まで認められている最長の潜伏期間をまだ経過しておらず、今後とも硬膜移植歴を有する CJD 患者の新たな発生が予想される。

〔考 察〕

臨床個人調査票の結果は厚生労働省特定疾患難病の疫学調査研究班で集計されているが、これと比較すると、サーベイランスの結果は、診断名や診断の確実性においては格段に勝るものと考えられる。その理由として（1）専門医による情報収集、（2）サーベイランス委員会による症例ごとの検討、の 2 点を挙げることができる。

本サーベイランスでわが国の硬膜移植例は合計 102 例が明らかになっている。その多くは 1987 年あるいはそれ以前に硬膜移植を受けており、1986 年の処理方法変更以前のものと思われる。このために移植から発病までの期間は延長傾向にある。今後とも硬膜移植歴のあるものからクロイツフェルト・ヤコブ病が発症することは充分考えられる⁶⁾ことが本研究の結果からも指示されたため、詳細な情報収集と観察が必要である。

〔結 論〕

研究班のサーベイランスを通じて、わが国のクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像の一端を明らかにした。

〔参考文献〕

- 1) Nakamura Y, Yanagawa H, Hoshi K, et al.: Incidence rate of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *Int J Epidemiol.* 28:130-134, 1999
- 2) 厚生省保険医慮婦局疾病対策課監修: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル. 新企画出版社, 東京: 27-30, 1997
- 3) 中村好一, 北本哲之, 佐藤猛, 他: クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果. 厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班平成 11 年度研究報告: 55-65, 2000
- 4) 中村好一, 玉腰暁子, 稲葉裕: 臨床個人調査票による患者実態調査とその体系的利用に関する試案. 厚生省厚生科学研究特定疾患対策研究事業特定疾患の疫学に関する研究班平成 11 年度研究業績集: 19-25, 2000
- 5) 中村好一, 佐藤猛, 志賀裕正, 他: 特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票をもとにしたクロイツフェルト・ヤコブ病の疫学像とこれをもとにしたサーベイランス結果. 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班平成 12 年度研究報告書: 61-72, 2001
- 6) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, Sato T: Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients

with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect.* 125:201-205, 2000

〔研究発表〕

1.論文発表

- 1) Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB: Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts -- Japan, 1979-2003. *Morbidity and Mortality Weekly Report.* 52(48): 1179-1181, 2003
- 2) 中村好一, 飯沼一字, 岡鉄次, 二瓶健次: 臨床調査個人票からみた亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) の疫学像. *脳と発達.* 35(4): 316-320, 2003

2.学会発表

- 1) 中村好一, 渡邊至, 佐藤猛, 他. 臨床調査個人票をもとにしたクロイツフェルト・ヤコブ病のサーベイランス結果. 第14回日本疫学会学術総会[シンポジウム](2004.1.23, 山形), *J Epidemiol.* 14(1 suppl): 46, 2004

表1. 病態ごとの患者数

病態	合計	男	女
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	343 (78)	140 (78)	203 (78)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異確認済)	29 (7)	12 (7)	17 (7)
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病(遺伝子変異なし、あるいは未検索)	2 ()	1 (1)	1
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	41 (9)	13 (7)	28 (11)
分類未確定のクロイツフェルト・ヤコブ病	4 (1)	4 (2)	
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	20 (5)	9 (5)	11 (4)
家族性致死性不眠症	1	1 (1)	
合計	440 (100)	180	260

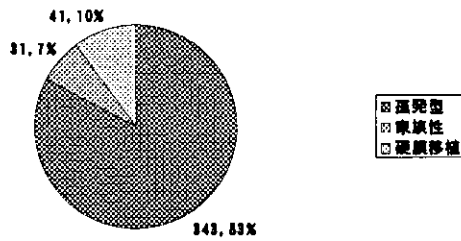
表2. 病態ごとの発病時の年齢分布(平均と標準偏差)

病態	発病時年齢(歳)	
	平均	標準偏差
孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病	65.9	9.8
家族性クロイツフェルト・ヤコブ病	62.3	10.4
硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病	55.7	16.1
ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病	54.3	11.8
家族性致死性不眠症		57歳
全体	64.1	11.3

表3. 硬膜移植の原因となった病態

病態	n (%)
腫瘍	49 (48)
出血	15 (15)
動脈瘤(未破裂)	8 (8)
血腫	3 (3)
奇形	5 (5)
外傷	2 (2)
顔面痙攣(Jannetta)	13 (13)
三叉神経痛(Jannetta)	6 (6)
後縦靭帯骨化症	1 (1)
合計	102 (100)

図1. CJD各病態の割合



(CJDは確定しているが病態が確定していない4例を除く)

図2. 病態ごとの発病時年齢分布

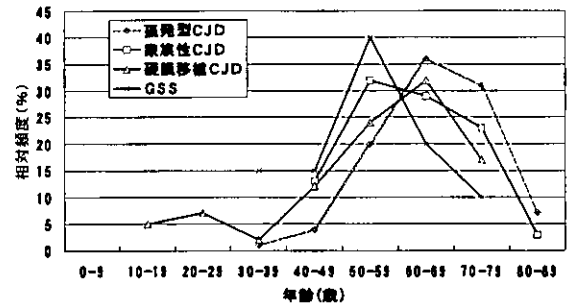


図3. 発病年別患者数

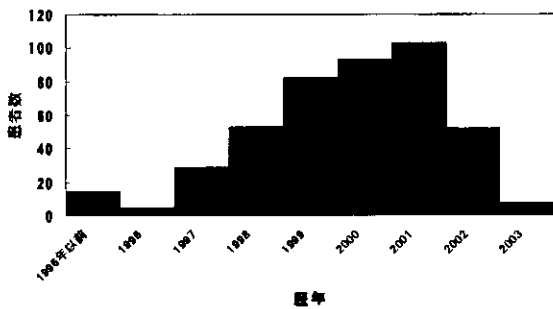


図4. 年次別CJD死亡数(参考)

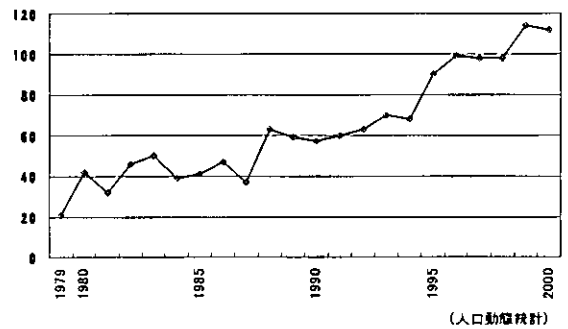


図5. 診断の確実度

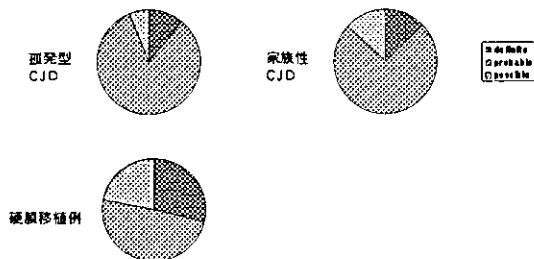


図6. 硬膜移植年の分布

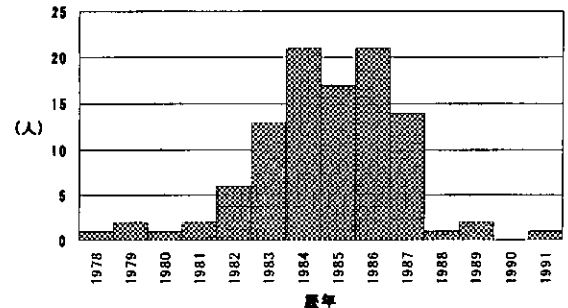


図7. 硬膜移植時年齢の分布

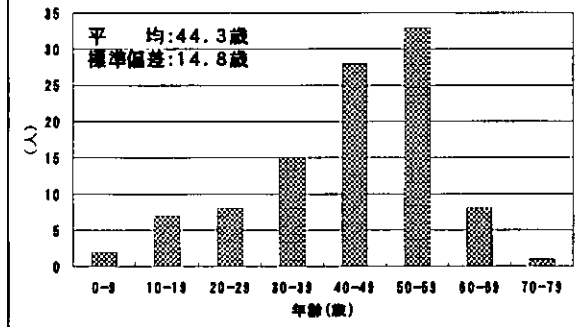


図8. 発症時年齢

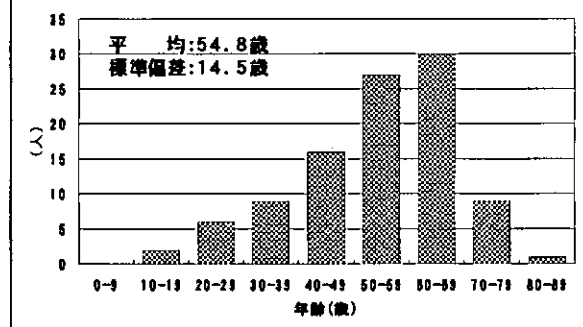


図9. 移植から発病までの期間

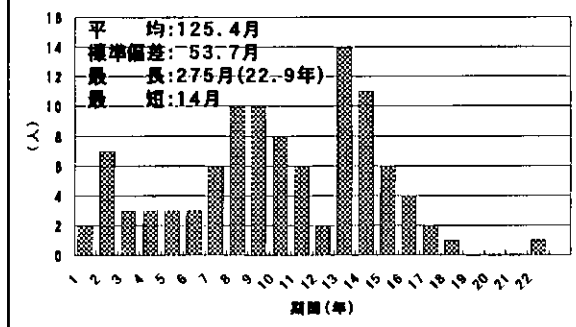


図10. 移植年と、移植から発病までの期間の関係

患者番号	移植から発病までの期間											
	1-5年	10年	15年	20年	25年	30年	35年	40年	45年	50年	55年	
1176												1
1178					1							1
1180						1						
1181	1				1							
1182	2	2			2		1					
1183	5	1			1	5	1					
1184	3	4	2		2	1		1	2			
1185	10	1	1		2	1		2	2			
1188	10		1	2	2	2	2	1				
1187	5		2		2	1	1					
1189	1											
1186	1	1										
1190												
1191	1											

大塚 隆(研究)

CJD サーベイランスにおける問題例：

わが国における変異型 CJD 疑い例および孤発性 CJD MM2 型の検討

班 員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科）
研究協力者：浜口 毅（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科）
研究協力者：野口もえ子（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科）
研究協力者：石田 千穂（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態（神経内科）
研究協力者：三谷 和子（東京都老人医療センター・神経内科）
研究協力者：村山 繁雄（東京都老人総合研究所・神経病理部門）
研究協力者：郡山 達男（広島大学・大学院医歯薬・第3内科）
研究協力者：片山 禎夫（広島大学・大学院医歯薬・第3内科）
研究協力者：山下真理子（大阪府済生会中津病院・神経内科）
研究協力者：宇高不可思（住友病院・神経内科）
研究協力者：川上 明男（下越病院・神経内科）
研究協力者：井原 雄悦（国立南岡山病院・臨床研究部）
研究協力者：西中 哲也（国立南岡山病院・臨床研究部）
研究協力者：黒田 重利（岡山大学・大学院医歯・精神神経病態）
研究協力者：鈴木 直輝（東北大学・大学院医・神経内科）
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）
班 員：中村 好一（自治医科大学・疫学・地域保健部門）
研究協力者：佐藤 猛（国立精神・神経センター国府台病院）
研究協力者：北本 哲之（東北大学・大学院医・病態神経）
研究協力者：袖山 信幸（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科）
班 長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経機能病態（神経内科）

[研究要旨]

CJD サーベイランスにおいて変異型 CJD (vCJD) の疑いにて緊急調査された症例の特徴をまとめ、さらに、時に vCJD との鑑別が問題となる孤発性 CJD (sCJD) MM2 型の臨床診断法を確立することを目的とした。平成 15 年 10 月までにサーベイランスを行った 501 例のうち、vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 7 例（男 4/女 3、年齢 3~34 歳）で、若年発症の精神神経症状や MRI 上の視床異常信号にて vCJD が疑われたが、調査により全例 vCJD は否定された。調査後の診断は、他のプリオン病 3 例（うち GSS102 ほぼ確実 1 例、sCJD MM2 型（視床型）の疑い 2 例）、Wernicke 脳症 1 例、脳幹脳炎の疑い 1 例、てんかん+悪性症候群 1 例、未確定 1 例であった。次に、プリオン蛋白遺伝子解析、脳の病理および Western ブロットにて sCJD MM2 型と確定診断された 8 例（男 4/女 4、年齢 30~75 歳）について、臨床的特徴を検討した。2 例は皮質型、5 例は視床型、1 例は皮質視床型に分類された。皮質型 2 例は共に痴呆を呈し、いずれも早期より MRI 拡散強調画像にて大脳皮質に高信号を認め CJD が疑われた。視床型 5 例は、発症 30-71 歳、死亡までの期間 13-73（平均 38.8）ヶ月で、死亡あるいは死亡直前まで無動無言にはならなかった。痴呆・精神症状、小脳失調、錐体路・錐体外

路症候，ミオクローヌス等の症候がみられ，不眠と自律神経症候を示したのは1例のみであった．PSDは1例のみに発症3年後にみられ，頭部MRIでは，経過につれて萎縮が出現したが，拡散強調画像を含め視床や大脳皮質に異常信号を認めた例はなかった．脳血流SPECTが行われた4例では，全例比較的早期より視床に血流低下を認めた．皮質視床型1例は痴呆，錐体外路・錐体路症候，ミオクローヌスなどを呈し，早期よりMRI拡散強調画像における大脳皮質の高信号とPETにおける視床と大脳皮質の糖代謝低下を示した．以上より，sCJD MM2型の早期診断では，皮質型ではMRI拡散強調画像が，視床型では脳血流SPECTやPETが有用であり，vCJDと異なりMRI上視床領域に異常を認めないと考えられる．

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and related disorders in Japan:

Surveillance of variant CJD and analysis of clinical features of sporadic CJD with MM2 type PrP

Masahito YAMADA¹, Tsuyoshi HAMAGUCHI¹, Moeko NOGUCHI¹, Chiho ISHIDA¹, Kazuko MITANI², Shigeo MURAYAMA³, Tatsuo KORIYAMA⁴, Sadao KATAYAMA⁴, Mariko YAMASHITA⁵, Hukashi UDAKA⁶, Akio KAWAKAMI⁷, Yuetsu IHARA⁸, Tetsuya NISHINAKA⁸, Shigetoshi KURODA⁹, Naoki SUZUKI¹⁰, Yusei SHIGA¹⁰, Yoshikazu NAKAMURA¹¹, Takeshi SATO¹², Tetsuyuki KITAMOTO¹³, Nobuyuki SODEYAMA¹⁴, and Hidehiro MIZUSAWA¹⁴

¹Department of Neurology & Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

²Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Medical Center

³Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Gerontology

⁴Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Medicine, Dentistry, and Pharmacy

⁵Department of Neurology, Osaka Saiseikai Nakatsu Hospital

⁶Department of Neurology, Sumitomo Hospital

⁷Department of Neurology, Kaetsu Hospital

⁸Department of Clinical Research, National Minami-Okayama Hospital

⁹Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

¹⁰Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

¹¹Department of Public Health, Jichi Medical School

¹²Department of Neurology, Konodai Hospital, National Center for Neurology and Psychiatry

¹³Department of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

¹⁴Department of Neurology & Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medicine and Dentistry

ABSTRACT

Detection of variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD) is the most important task for the surveillance of prion diseases in Japan. The purposes of this study include (1) characterization of suspected cases of vCJD in Japan, and (2) clinical diagnosis of sporadic CJD (sCJD) with MM2 type PrP which is important in the differential diagnosis of vCJD. First, we performed emergent surveillance in 7 patients (ages, 3-34 years) who had been suspected of vCJD because of early-onset neuropsychiatric symptoms or abnormal signals of the pulvinar on MRI. In all the patients, diagnosis of vCJD was “definitely not” or “unlikely”, and alternative diagnoses included the other prion disease (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with a PrP P102L mutation / sCJD, thalamic (MM2) type),

Wernicke encephalopathy, brainstem encephalitis, and epilepsy. Secondly, we characterized clinical features of the MM2 type sCJD in 8 patients (ages, 30-75 years) who had the definite diagnosis confirmed by PrP gene analysis, Western blot of PrP, and neuropathology, including two with cortical form, five with thalamic form, and one with cortico-thalamic form. Two patients with the cortical form suffered from slowly progressive dementia and showed high signals in the cerebral cortex on the diffusion-weighted images (DWI) of MRI with or without periodic synchronous discharges (PSD) on electroencephalography. Five patients with the thalamic form showed various manifestations such as dementia, ataxia, pyramidal and extrapyramidal symptoms, and myoclonus with rare occurrence of insomnia and autonomic symptoms, and PSD was found in only one patient. Although brain atrophy was common in the late stage, no abnormal signals on MRI were observed in the thalamus or cerebral cortex of the thalamic form, showing no pulvinar sign. However, a decrease of thalamic blood flow was detected in all the 4 patients studied with SPECT. A patient with the cortico-thalamic form showed both the high signals in the cerebral cortex on DWI of MRI and hypometabolism in the thalamus as well as cerebral cortex on FDG-PET without PSD on EEG. Our results indicate that, in clinical diagnosis of MM2 type sCJD, DWI of MRI would be useful for the cortical form, and brain SPECT/PET for the thalamic form.

[はじめに]

わが国における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) および類縁疾患のサーベイランスの課題として、①変異型 CJD (vCJD) 発生の監視、特に vCJD との鑑別が問題となる疾患との鑑別診断、②医原性 CJD、特に硬膜移植後の CJD (dCJD) の多発、および③その他の問題 (患者発生の地域集積性の疑いなど) がある。

本研究では①の問題に焦点を当て、第 1 に、vCJD の疑いにて緊急サーベイランスを行った症例群について解析し、それらの診断や vCJD との鑑別上の問題点を明らかにした。

第 2 に、vCJD との鑑別が問題となる疾患の診断について検討した。昨年度、我々は、vCJD との鑑別診断上問題となるプリオン病若年発症例について検討し、①プリオン病全体の約 1 割が若年発症例であること、②若年例では非若年例と比較して遺伝性プリオン病、硬膜移植後 CJD が多いこと、③孤発性 CJD (sCJD) 若年例では、経過が長く脳波上 PSD を欠く非典型例が多く、そうした例の剖検所見は視床型 (MM2 型) を示す場合が多いことを明らかにし、vCJD の鑑別診断上、sCJD MM2 型の臨床診断法の確立が重要であることを示した¹⁾。そこで、今年度は、sCJD MM2 型の臨床的特徴を解析し、臨床診断法を確立することを目的とした。

[方法]

1) vCJD 疑い例に対する緊急サーベイランスの実施: 平成 15 年 10 月までに本サーベイランスにて検討された 501 例のうち、vCJD の可能性があるという連絡があった 7 例について、CJD サーベイランス委員会は、委員長と地域ブロック担当サーベイランス委員を含む複数で緊急サーベイランスを実施した。各例の病歴、所見、経過、診断等についてまとめ、その特徴を検討した。

2) sCJD MM2 型の臨床的特徴の検討: 脳病理、Western プロット (2A 型)、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子解析 (コドン 129 が Met/Met) により確定診断された sCJD MM2(A)型 8 例を対象とし、臨床症候、脳波、MRI、脳血流 SPECT、脳代謝 PET、髄液 (14-3-3 蛋白ほか) などの検査所見を検討した。

(倫理面での配慮)

サーベイランス実地調査においては、主治医が患者 (家族) から同意書をいただき、調査者は同意をいただいたという確認書を主治医から得て、調査を行った。サーベイランスデータは匿名化されており、匿名化された情報が調査研究上取り扱われた。また、現行のサーベイラン

スの対象外であった症例についても同様に匿名性を確保し臨床データの解析を行った。

[結果]

1) vCJD が疑われた症例の検討： vCJD 疑いと連絡にて緊急調査を行った例は7例（男4/女3、年齢3~34歳）あった（表1）。vCJD が疑われた理由は若年発症の精神神経症状やMRI上の視床異常信号であった。調査により全例 vCJD は否定された。調査後の診断は、他のプリオン病3例（内訳：GSS102 ほぼ確実1例、sCJD MM2型（視床型）の疑い2例）、Wernicke脳症1例、脳幹脳炎の疑い1例、てんかん+悪性症候群1例、診断未確定1例幼児例であった。

2) sCJD MM2型の臨床的特徴の検討：MM2型8例は、2例が皮質型、5例が視床型、1例が皮質型および視床型両者の病理像を有する皮質視床型に分類された（表2）。

皮質型2例は、それぞれ65歳、75歳発症で、共に痴呆を呈し、いずれも早期よりMRI拡散強調画像にて大脳皮質に高信号を認めたことによりCJDが疑われた。しかし、両例とも痴呆以外の神経症候に乏しかった（表2）。1例は発症27ヶ月より脳波上PSDを認めた（表3）。髄液検査では、共に14-3-3蛋白は陽性で、tau蛋白が著明に高値であった（表3）。脳血流SPECTでは、大脳皮質の血流低下が目立つが、明らかな視床血流の低下は認めなかった（表4）。

視床型5例は、発症30-71歳、死亡までの期間13-73（平均38.8）ヶ月で、死亡あるいは死亡直前まで無動無言にはならなかった（表2）。痴呆・精神症状、小脳失調、錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌス等の症候がみられ、不眠と自律神経症候の両方を示したのは1例のみであった（表2）。PSDは1例のみに発症3年後にみられ、髄液14-3-3蛋白を測定した2例では、1例は増加、1例は疑陽性を示した（表3）。頭部MRIでは、経過につれて萎縮が出現したが、拡散強調画像を含め視床や大脳皮質に異常信号を認めた例はなかった（表4）。症状の進行が遅く、頭部MRIでも早期には異常所見が認められないため、初期診断でCJDと診断された例はなく、進行性核上性麻痺(PSP)、脊髄小脳変性症(SCD)、アルツハイマー病(AD)が疑われていた（表2）。脳血流SPECTが行われた4例では、全例大脳皮質の血流低下に加えて、比較的早期より両側視床に血流低下を認めた（表4）。

皮質視床型1例は、65歳発症で痴呆、錐体外路・錐体路症候、ミオクローヌスなどを呈し、発症14ヶ月で死亡した（表2）。脳波ではPSDを認めず、髄液所見でも14-3-3蛋白は疑陽性とCJDを支持する検査所見に乏しかったが（表3）、早期よりMRI拡散強調画像における大脳皮質の高信号病変を認め（表4）、臨床的にはCJD疑い例と診断されていた（表2）。発症5ヶ月、11ヶ月とFDG-PETが行われており、視床と大脳皮質の糖代謝低下を示した（表4）。

[考察]

CJDサーベイランスにおいて、vCJDの疑いにて緊急調査の対象となった7症例（表1）は、若年発症の精神神経症状あるいはMRI上のvCJD類似の視床領域の異常信号のためにvCJDが疑われたが、いずれもvCJDについては否定された。調査後の診断は、vCJD以外のプリオン病、Wernicke脳症、脳幹脳炎、てんかんなどであった。プリオン病以外の診断の症例（#271,#272,#331）は、infantile neuroaxonal dystrophyなどの可能性を検討中の1幼児例（#574）を除き、臨床経過や画像上の特徴などから、診断は比較的容易であった。一方、vCJD以外のプリオン病が疑われる3症例については、1例（#525）はPrP遺伝子検査にてP102L変異に伴うGSSと診断された。一方、他の2例（#245,#515）はsCJD MM2型が疑われたが、現行のCJDの診断基準によっては臨床診断が困難であった。そのため、sCJD MM2型の臨床診断法を確立するため、sCJD MM2型と確定診断された症例群の臨床的特徴を解析した。

sCJD MM2型の皮質型2例、皮質視床型1例では、比較的早期より頭部MRIにて皮質に異常所見を認め、早期からCJDが疑われた。しかし、皮質型2例では、痴呆以外の臨床症候の出現が乏しく、発症13ヶ月、28ヶ月が経過した時点でも、現在使用されている診断基準では

CJD 疑い例にも含まれない。一方、CJD 診断における MRI 拡散強調画像の有用性は、以前より多数報告されている^{2),3)}。孤発性 CJD MM2 型の皮質型を臨床診断するためには、進行性痴呆と頭部 MRI 拡散強調画像の皮質高信号のみで CJD と診断できるように診断基準を改訂する必要がある。

視床型の 5 例では、臨床症状の進行が遅く、脳波所見、髄液所見、頭部 MRI 所見にて明らかな異常を認めないことから、発症早期には CJD とは診断されず、SCD、PSP、あるいは AD が疑われており、視床型の臨床診断の困難さが裏付けられた。しかし、注目すべき所見として、脳血流 SPECT が行われた 4 例にて、大脳皮質の血流低下に加え両側視床の血流低下を認め、両側視床の血流低下が早期診断に有用であると考えられる。孤発性致死性不眠症 (SFI) として報告されている視床型 1 例において、致死性家族性不眠症 (FFI) と同様に、FDG-PET で両側視床の糖代謝低下が報告されており⁴⁾、この視床の代謝異常は脳血流 SPECT でも検出できる可能性が考えられる。また、vCJD 症例の脳血流 SPECT 所見では、両側視床の血流低下は報告されておらず⁵⁾、脳血流 SPECT は vCJD との鑑別にも有用である可能性がある。

病理学的に皮質型および視床型の両者の特徴を併せ持つ皮質視床型の症例では、MRI 拡散強調画像上の皮質高信号と糖代謝 PET での視床の低下が認められ、皮質型および視床型の両者に合致する画像所見と考えられた。

[結論]

CJD サーベイランスにおいて vCJD 疑いにて緊急サーベイランスの対象となった 7 症例は、調査の結果、いずれも vCJD は否定された。vCJD との鑑別が問題となる sCJD MM2 型 8 症例を検討し、sCJD MM2 型の早期診断では皮質型では MRI 拡散強調画像が、視床型では脳血流 SPECT が有用であり、vCJD と異なり MRI 上視床領域には異常を認めないものと考えられた。

[参考文献]

- 1) 山田正仁、浜口 毅、中村好一、北本哲之、佐藤 猛、立石 潤、森若文雄、志賀裕正、袖山信幸、村山繁雄、黒岩義之、小林 央、葛原茂樹、西川 隆、黒田重利、村井弘之、水澤英洋：CJD サーベイランスの実施状況および問題例の検討：特に若年例の特徴と変異型 CJD との異同。厚生労働省特定疾患対策研究事業・プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班。平成 14 年度研究報告書。pp56-62, 2003.3
- 2) Demaerel P, Heiner L, Robberecht W, Sciot R, Wilms G: Diffusion-weighted MRI in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 52: 205-208, 1999.
- 3) Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, Dom R, Vandermeulen D, Maes F, Wilms G: Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. 250: 222-225, 2003.
- 4) Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, Telling GC, Han d, DeArmond SJ, Prusiner SB: Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med*. 340:1630-1638, 1999.
- 5) de Silva R, Patterson J, Hadley D, Russell A, Turner M, Zeidler M: Single photon emission computed tomography in the identification of new variant Creutzfeldt-Jakob disease: case reports. *BMJ*. 316: 593-594, 1998.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) Ishida C, Kakishima A, Okino S, Furukawa Y, Kano M, Oda Y, Nakanishi, I, Makifuchi T, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1 type prion protein and plaques. *Neurology* 60:514-517, 2003.

- 2) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T, Kitamoto N, Ironside JW, Nagashima K, Yamada M, Sato T, Mohri S, Kitamoto T. Association of an 11-12 kDa protease-resistant prion protein fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *J Gen Virol* 84: 2885-2893, 2003.
- 3) Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Kitamoto T, Sato T, Yamada M, Mizusawa H, Maddox R, Sejvar J, Belay E, Schonberger LB. Update: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts - Japan, 1979-2003. *MMWR* 52:1179-1180, 2003.
- 4) 山田正仁：プリオン病の実態と全国調査。臨床神経 43:2003, 印刷中
- 5) 山田正仁：ヒトのプリオン病の診断。神経進歩 47:59-67, 2003.
- 6) 山田正仁：プリオン蛋白遺伝子変異と臨床型。神経進歩 47:73-89, 2003.
- 7) 佐藤 猛、水澤英洋、袖山信幸、増田真之、黒岩義之、戸田宏幸、山田正仁、黒田重利、北本哲之：感染性プリオン病：硬膜移植後 CJD と変異型 CJD。神経進歩 47:100-108, 2003.
- 8) 山田正仁：感染症診療・投薬ガイド：クロイツフェルト・ヤコブ病。総合臨床 52:1052-1060, 2003.
- 9) 山田正仁：孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病。最新医学 58:986-994 2003.
- 10) 山田正仁、浜口 毅：わが国におけるプリオン病の疫学と分子遺伝学。Cognition and Dementia 2:304-310, 2003.
- 11) 山田正仁：プリオン病の生物学的診断。老年精神医学 14:1477-1482, 2003.
- 12) 浜口 毅、山田正仁：医原性クロイツフェルトーヤコブ病。老年精神医学 14:1495-1501, 2003.

2. 学会発表

- 1) 浜口 毅, 中村好一, 佐藤 猛, 北本哲之, 水澤英洋, 山田正仁：我が国におけるプリオン病若年発症例の特徴。日本神経感染症学会総会、宇部、2003年10月。

[知的所有権の取得状況]

なし

表1. vCJDが疑われ緊急サーベイランスが行われた7症例

番号	年齢/性	症候・経過	vCJD疑いの理由	調査結果	
				vCJD	調査後診断
574	3/M	1才～発達遅滞、筋力低下 外)	MRI視床枕高信号	No	不明 (プリオン病以 外)
525	32/M	約半年間で進行した痴呆	MRI視床高信号	No	GSS (P102L)
515	34/M	精神症状、後に痴呆、歩行障害 い)	vCJD類似の臨床経過	No	判定保留中 (sCJD視床型の疑 い)
331	31/F	先行精神症状、昏迷、失調症状	MRI視床高信号	No	Wernicke脳症、 統合失調症
272	21/M	複視→異常行動→歩行障害ほか	若年発症の精神神経症状	No	脳幹脳炎 (疑)
271	18/F	けいれん、不随意運動ほか	若年?	No	てんかん、 悪性症候群後遺症
245	29/F	進行性失調、異常行動ほか	若年発症の精神神経症状	No	sCJD 視床型の疑い

表 2. sCJD MM2 型症例のまとめ

症例	型	発症年齢	性別	罹病期間	初発症状	症候	初期診断
1	C	65 歳	女	生存中 (13 ヶ月)	痴呆	痴呆、錐体路	CJD
2	C	75 歳	女	生存中 (28 ヶ月)	痴呆	痴呆・精神	CJD
3	C+T	65 歳	男	14 ヶ月	左へ倒れ	痴呆・精神, ミオクローヌス, 錐体路/錐体外路, 無動無言	CJD
4	T	49 歳	女	30 ヶ月	痴呆, 不眠	痴呆・精神, 錐体路/錐体外路, 自律神経, ミオクローヌス, 無動無言	PSP
5	T	64 歳	男	53 ヶ月	羞明・頭重感	錐体外路, 痴呆・精神, 自律神経, ミオクローヌス, 無動無言	PSP
6	T	30 歳	女	73 ヶ月	視覚症状	痴呆・精神, 小脳, 錐体路/錐体外路, ミオクローヌス, 無動無言	SCD
7	T	71 歳	男	25 ヶ月	失調性歩行	小脳, 痴呆・精神	SCD
8	T	58 歳	男	13 ヶ月	痴呆	痴呆・精神, 小脳, 錐体路, ミオクローヌス	AD

C: 皮質型, T: 視床型, CJD: クロイツフェルト・ヤコブ病, PSP: 進行性核上性麻痺, SCD: 脊髄小脳変性症, AD: アルツハイマー病

表 3. sCJD MM2 型症例の脳波および髄液所見のまとめ

症例	型	脳波		髄液				
		徐波化	PSD	細胞数	蛋白(mg/dl)	14-3-3(ng/ml)	tau(pg/ml)	NSE(ng/ml)
1	C	+	-	正常	38	53	>1200	17.2
2	C	+	+ [§]	正常	58	224	>1200	21.3
3	C+T	+	-	正常	22	±	NA	NA
4	T	+	-	正常	50	NA	NA	NA
5	T	+	-	正常	42	NA	NA	NA
6	T	+	+ [¶]	正常	48	NA	NA	NA
7	T	+	-	正常	32	55	NA	NA
8	T	+	-	正常	54	±	262	12.3

PSD: periodic synchronous discharge, NSE: neuron-specific enolase, NA: not available,

[§]: 発症 27 ヶ月後, [¶]: 発症 36 ヶ月後