

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
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		細胞数	髄液			
		徐波化	PSD		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

表 4. sCJD MM2 型症例の頭部画像所見のまとめ

症例	型	MRI (DWI, FLAIR)の異常信号				脳血流 SPECT での血流低下		
		皮質	深部白質	視床	時期 [§] (月)	皮質	視床	時期 [§] (月)
1	C	+	-	-	10	+	-	11
2	C	+	-	-	16	+	-	16
3	C+T	+	-	-	4	+ [¶]	+ [¶]	5 [¶]
4	T	-	-	-	26	+	+	15
5	T	-	-	-	46	+	+	11
6	T	-	+	-	58	+	+	36
7	T	-	-	-	13	NA	NA	NA
8	T	-	-	-	9	+	+	8

[§] 時期: 初めて MRI にて異常信号を認めた, あるいは脳血流 SPECT で血流低下を認めた病期 (経過中, 異常信号や血流低下を認めなかった例では, 最後に検査を行った病期)

[¶] 症例 3 は FDG-PET

5. プリオン病の診断と問題例

(2) 臨床検査 (MRI、14-3-3 蛋白、NSE、tau 蛋白、尿検査)

研究協力者：袖山信幸 (東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)

班 長：水澤英洋 (東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)

班 員：山田正仁 (金沢大学大学院脳老化・神経病態学)

研究協力者：佐藤猛 (東大和病院神経内科)

研究協力者：北本哲之 (東北大学大学院病態神経学)

班 員：中村好一 (自治医科大疫学・地域保健部門)

研究協力者：黒岩義之 (横浜市立大神経内科)

研究協力者：森若文雄 (北海道医療大学心理学部言語聴覚療法学科)

研究協力者：志賀裕正 (東北大神経内科)

研究協力者：武田雅俊 (大阪大学大学院神経機能医学)

研究協力者：西澤正豊 (新潟大脳研究所神経内科)

研究協力者：葛原茂樹 (三重大神経内科)

研究協力者：黒田重利 (岡山大学大学院精神神経病態学)

研究協力者：村井弘之 (九州大学大学院脳神経病研究施設神経内科)

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：立石潤 (老人保健施設春風)

班 員：堂浦克美 (東北大学大学院プリオン蛋白分子解析分野)

[講演要旨]

本邦のサーベイランス調査でのクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の診断における脳波 (EEG) 上の周期性同期性放電、脳 MRI、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白、neuron-specific enolase (NSE)、tau 蛋白、尿中プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白検査の意義を検討した。結果として、1. 日本のサーベイランス調査の全例群における検査の施行率は EEG (99%)、MRI (76%)、NSE (44%)、14-3-3 蛋白 (36%) の順に高かった、2. 日本のサーベイランス調査の definite 群における感度は EEG (75%)、脳 MRI (71%)、14-3-3 蛋白 (73%) で大きな違いはなかったが、NSE は 58% と低値であった、3. 14-3-3 蛋白は陽性予測率が必ずしも高くないとする報告がある、4. CJD 全体では tau 蛋白の感度、特異度は 14-3-3 蛋白と同程度であるが、type2、MV、VV 群では tau 蛋白が優れているとする報告やリン酸化 tau 蛋白/総 tau 蛋白比が Alzheimer 型痴呆と比して CJD で有意に低値であるとする報告があり今後も検討が必要である、5. 文献的には NSE の感度、特異度は 14-3-3 蛋白よりやや劣る、6. MRI diffusion weighted images (DWI) の少数例の検討は極めて良好な結果である、7. 尿中プロテアーゼ

抵抗性プリオン蛋白と報告されたものは尿路感染を起こした細菌の細胞外膜蛋白である、8. 偽陽性を呈する疾患は、MRI DWIの方が14-3-3蛋白より他の臨床症状や検査所見で鑑別が容易と考えられる、9. MRI DWIでの疑陽性を呈する疾患は画像からだけでも多くは鑑別が可能である、の9点が明らかとなった。結論は1. 日本における高い施行率と感度から、EEGの有用性は疑いが無い。2. 日本における高い施行率と感度、少数例であるが、高い統計学的パラメーターを示した報告、偽陽性例の鑑別の容易さから脳MRI DWIの重要性が今後極めて大きくなる。3. 高い感度・陰性予測率・特異度を示す報告より14-3-3蛋白の測定は今後も重要である。4. Tau蛋白も有用性が高いようであり今後さらに多くの検討が必要である。5. NSEは他の検査より有用性が劣る。6. 尿中にプリオン蛋白は検出されない。

[背景]

従来よりクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の診断では脳波(EEG)上の周期性同期性放電(PSD)の出現が重要視されており、現在の日本のCJDサーベイランス調査の診断基準でもprobable CJDの診断にはPSDの検出が必要である(表1)。しかし、孤発性CJDのサブグループのうちMM type2、MV type2、VV type1、VV type2では元来PSDが認められないこと、感染性CJDにも病理学的に異常プリオン蛋白のplaqueを生じ、PSDを認めない亜型が存在することなどが知られるようになってきた。他の臨床検査では脳脊髄液(CSF)中のneuron-specific enolase(NSE)が以前よりCJDで高値を呈することが知られており、最近ではCSF中の14-3-3蛋白、tau蛋白の感度、特異度が共に高いことが報告されており、1998年のWHOのprobable CJDの診断基準には14-3-3蛋白が取り入れられている(表2)。既にZerrらは14-3-3蛋白を含まない従来の診断基準によってprobableまたはpossibleと当初診断され、その後剖検等で確定診断された症例における、EEGのみ場合とEEGまたは14-3-3蛋白の場合の2種の検査基準の感度、陽性予測率、陰性予測率、特異度を試算している¹⁾。それによると特異度は、EEGまたは14-3-3蛋白の場合が65%とEEGのみの場合の74%より低下するが、感度、陽性予測率、陰性予測率はそれぞれEEGのみの場合の66%、93%、30%と比べて、EEGまたは14-3-3蛋白の場合の97%、93%、79%へと同等かまたは大きく改善することを報告している。また、脳MRIで発症早期よりCJDに特徴的な所見が認められることや尿中にプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白が検出されることも報告されており、CJD診断における各種の臨床検査の意義を再検討する必要性が高まってきている。

[目的]

本研究の目的は日本のCJDサーベイランス調査におけるEEG、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEの施行率と感度を調査し、EEG、14-3-3蛋白、tau蛋白、NSE、脳MRI、尿中プロテアーゼ

抵抗性プリオン蛋白の CJD 診断における意義を文献的に考察することである。

[方法]

対象は日本の CJD サーベイランス調査にて possible 以上の孤発性または感染性 CJD と診断された 408 例である。その内訳は孤発性 CJD の definite:36、probable:299、possible:28、total:363 例、感染性 CJD の definite:12、probable:22、possible:11、total:45 例である(表 3)。CJD サーベイランス調査票の記載に基づいて EEG 上の PSD の有無、脳 MRI FLAIR、T2WI、diffusion weighted images(DWI)での特徴的高信号病変の有無、14-3-3 蛋白の陽性/陰性、NSE (>35ng/ml)の異常値を判定し、definite、probable、possible の各群の EEG、脳 MRI、14-3-3 蛋白、NSE の感度、施行率を算出した。さらに考察の項にて EEG、14-3-3 蛋白、tau 蛋白、NSE、脳 MRI の感度、陽性予測率、特異度等を文献的に考察し、尿中プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白についての最新の研究成果を紹介した。最後に脳 MRI と 14-3-3 蛋白で疑陽性を生じる疾患の鑑別診断について具体的に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の対象は CJD サーベイランス調査で調査された患者殿である。サーベイランス調査に御協力いただくことについては患者殿または御家族より文書で同意が得られており、また倫理審査委員会の承諾も得られている。本研究に倫理面における問題はない。

[結果]

日本の CJD サーベイランス調査における 4 検査の陽性数(感度%)/検査施行数(施行率%)は、definite 群(48 例)、EEG:36(75%)/48(100%)、MRI:30(71%)/42(88%)、14-3-3 蛋白:19(73%)/26(54%)、NSE:14(58%)/24(50%)、probable 群(321 例)、EEG:321(100%)/321(100%)、MRI:178(74%)/241(75%)、14-3-3 蛋白:97(92%)/106(33%)、NSE:91(67%)/136(42%)、possible 群(39 例)、EEG:0(0%)/35(90%)、MRI:19(70%)/27(69%)、14-3-3 蛋白:11(69%)/16(41%)、NSE:5(24%)/21(54%)、全例群(408 例)、EEG:357(88%)/404(99%)、MRI:227(73%)/310(76%)、14-3-3 蛋白:127(86%)/148(36%)、NSE:110(61%)/181(44%)であった(表 4)。

[考察]

日本のサーベイランス調査における 4 検査の感度・施行率の結果で注目すべき点は、1. definite 群における感度は EEG(75%)、脳 MRI(71%)、14-3-3 蛋白(73%)で大きな違いはなかったが、NSE は 58%と低値であったこと、2. 全例群における検査の施行率は検査によって大きく異なり、EEG(99%)、MRI(76%)、NSE(44%)、14-3-3 蛋白(36%)の順であり、特に NSE と 14-3-3 蛋白の施行率が低かったこと、の 2 点である。

CJD サーベイランス調査では原則として CJD 以外の疾患を対象としていないので各検査の陽性予測率、陰性予測率、特異度等を算出することはできない。従って以下では過去の報告を中心に CJD 診断における各検査の統計学上の数的パラメーターについて検討した。

EEG の感度は概ね 60%台後半、特異度は 70-80%台と報告されている(表 5)1-4)。以前には診断の困難であった MM type2、MV type2、VV type1、VV type2 等の元来 PSD が認められず、MM type1 と臨床症状が異なるサブグループの存在が良く知られるようになったことと、MRI 等の他検査でこれらのサブグループの診断が容易になってきたことの 2 点より CJD 診断における脳波の感度は以前に比して近年低下傾向にある。

14-3-3 蛋白は Geschwind らが 32 例の definite 例を対象とした検討で感度 53%と低い値を報告しているが 5)、それ以外の多くの研究では感度は 71-97%、特異度は 84-98%、陽性予測率は 76-97%と報告されており、本邦のサーベイランス調査での感度も 73%である(表 6)1, 2, 4, 6-12)。これは脳波よりも良好な値である。しかし、診断基準としての 14-3-3 蛋白には問題点が 2 つある。第 1 点は測定法が施設間で均一ではなく、cut-off 値にも違いがあることである。測定方法には western blot 法と ELISA 法の 2 種があり、western blot 法にはさらに半定量的に判定する場合と densitometry 等を用いて定量化して判定する場合がある。測定する 14-3-3 蛋白のアイソフォームにも β と γ の 2 通りがあり、さらに western blot 法を densitometry で定量化した場合と ELISA の場合は cut off 値をどこに設定するかによって感度と特異度に違いを生じる。Aksamit らは possible 以上の CJD 患者および当初 CJD が疑われた非 CJD 群を対象とした ELISA 法を用いた検討で、cut off 値を 8ng/mL 以上とすると感度 61%/特異度 100%、4ng/mL とすると感度 94%/特異度 49%となるとし、cut off 値によって感度、特異度の値が大きく変化することを報告している 13)。第 2 点は、元来 14-3-3 蛋白は脳の障害による脳脊髄液中への 14-3-3 蛋白の非特異的な漏出を見ており、CJD に特異的な変化を見ていないわけではないことである。この特徴は数的パラメーターとしては陽性予測率の低値に反映されるが、Burkhard らは種々の痴呆を呈する患者 100 名で 14-3-3 蛋白を測定し 14 名で陽性であったがそのうち CJD は 2 名しかおらず、感度・陰性予測率は 100%、特異度は 88%と高値であったが、陽性予測率は 14%と低値であったと報告している 7)。Demaerel らも同様に陽性予測率 56%と低い結果を報告している 4)。一方、陰性予測率は対象群の症例数が CJD 群より少ない対象を検討した報告以外ではいずれも 96%以上の高値となっている 4, 6, 7, 9-12)。陰性予測率は高値だが陽性予測率が低い場合があるということは、14-3-3 蛋白は陰性であれば CJD は否定的だが、陽性であっても CJD とは必ずしも限らないということの意味する。そのため、14-3-3 蛋白を CJD の診断に使用するのは CJD が強く疑われる例に限るべきとの意見があり、実際 WHO の診断基準では 14-3-3 蛋白を適応させる症例は死亡までが 2 年以内という付帯事項がついている。Huang らも CJD 以外の rapidly progressive dementia を呈する疾患の患者の

うちの 14%で 14-3-3 蛋白が陽性だったと報告しており、日常良く見かける dementia の鑑別には 14-3-3 蛋白は必ずしも有用ではないことを指摘している 12)。

近年、脳脊髄液中の tau 蛋白も CJD の診断において感度、特異度がともに高いことが報告されている(表 7)6, 8, 14)。Otto ら、Everbroeck らは同一集団において tau 蛋白と 14-3-3 蛋白の両者を測定してその優劣を比較している(6, 8)。この 2 つの研究および tau 蛋白のみを測定した報告からは tau 蛋白は CJD 全体群に関しては 14-3-3 蛋白とほぼ同程度の有用性を有していると考えられる。しかし、Otto らは type2 群やコドン 129 番 MV、VV 群においては tau 蛋白は 14-3-3 蛋白より感度が高いと報告している(8)。この点に関しては他に報告がなく、1 報告のみから断定することはできないが、PSD を認めないサブグループにおいて感度が高いことを示唆している点は注目に値する。また、Everbroeck らは脳脊髄液中のリン酸化 tau 蛋白の濃度が罹病期間の短さや無動性無言に至るまでの早さ、典型的な PSD の出現率と相関すると報告しており(15)、佐藤らも脳脊髄液中のリン酸化 tau 蛋白/総 tau 蛋白比が CJD で有意に低値であると報告している(16)。現在までのところ tau 蛋白に関する報告は少なく今後のさらなる研究が必要である。

NSE の文献上の感度は 80-87%、特異度は 66-92%であり、これは 14-3-3 蛋白や tau 蛋白よりも概ね低い値である(表 8)13, 17)。以上までの考察より NSE は日本のサーベイランス調査における感度、施行率や診断基準に取り入れることによる影響がともに低く、文献的検討でも同じ脳脊髄液を用いて測定する 14-3-3 蛋白より各種の数的パラメーターが劣ることから、今後、NSE の診断基準への導入についてこれ以上の検討をする必要はないと考えられた。

MRI については Demaerel らは definite CJD5 例、CJD が疑われたが後に否定された 7 例の検討にて、MRI DWI は感度、陽性予測率、特異度とも 100%であり、同一対象において MRI T2/FLAIR は感度 60%、特異度 100%、EEG の感度 40%、特異度 86%、14-3-3 蛋白の感度 100%、特異度 43%であったことから MRI DWI は MRI T2/FLAIR、EEG、14-3-3 蛋白より優れているとし、診断基準に採用することを推奨している(表 11)4)。Tschampa らも CJD6 例全例で大脳基底核が DWI で高信号を呈していたと報告している(18)。Schröter らは MRI T2 による検討で感度 67%、陽性予測率 96%、特異度 93%の成績を(19)、Finkenstaedt らは MRI T2/proton による検討で感度 79%の成績を報告しており(20)、MRI T2/proton は DWI より有用性が劣ると考えられる(表 9)。

Shaked らによって 2001 年にプリオン病患者の尿中にプロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白が検出されると報告された(21)。それまでプリオン蛋白が存在しないと考えられていた尿中に異常プリオン蛋白が検出されたことと、侵襲なく患者の異常プリオン蛋白を証明できることより大きな注目を集めた。しかし、古川らはプリオン病患者の尿中に Shaked らが報告した 32kDa のバンドは検出できず、37kDa のプロテアーゼ抵抗性蛋白を 1 次抗体を抗

プリオン蛋白抗体としたウエスタンブロットで検出したが、このバンドはその後の検索で 2 次抗体のみを用いたウエスタンブロットでも検出されることが示され、非特異的なバンドであることが判明した 22)。さらに詳細な検索の結果、このバンドは尿路感染を起こした細菌の細胞外膜蛋白であり、異常プリオン蛋白ではないことが明らかとなった。

上述した数的パラメーター以外で診断基準に採用する検査について検討すべき重要な点はそれぞれの検査で偽陽性を呈する疾患が、臨床症状や他の検査所見でどの程度鑑別が可能かということである。表 10 に 14-3-3 蛋白で偽陽性を呈する疾患を 23)、表 11 に脳 MRI で偽陽性を呈する疾患を示した 20, 24-27)。14-3-3 蛋白で偽陽性を呈する疾患には Alzheimer's disease, frontotemporal lobe dementia, dementia with Lewy bodies, infectious encephalitis, metabolic encephalopathy 等があるが、診断に苦慮する CJD の症例でたびたび鑑別診断の対象とされるものが多く、臨床症状や他の検査所見での鑑別は必ずしも容易ではないと考えられる。それに対して脳 MRI で偽陽性を呈する疾患は MELAS, status epilepticus, anoxic/ischemic encephalopathy 等であるが、そのほとんどは臨床症状や他の検査所見から鑑別が比較的容易であると思われる 24-27)。また、皮質が DWI high intensity を呈する疾患について画像所見を詳細に比較すると、CJD は DWI high intensity lesion が皮質に限局しかつ皮質の障害も広範であるのに比べ、MELAS と status epilepticus は high intensity lesion が皮質に限局せず皮質下白質にまでおよんでおり、かつ皮質の障害は巣状である 26, 27)。Anoxic/ischemic encephalopathy は左右対称性で皮質の障害は広範であるが、high intensity lesion が皮質に限局せず皮質下白質にまでおよんでおり、かつ CJD では正常である小脳半球等も high intensity を呈することから鑑別される 24, 25)。また、ADC では CJD、MELAS、status epileptica、anoxic/ischemic encephalopathy は low intensity を呈するのに対し、status epilepticus は時期によって様々な intensity を呈し、発作中は high intensity となる 26, 27)。画像所見の点からも MRI で疑陽性を呈する疾患は鑑別が比較的容易と考えられる。

以上より結果として、1. 日本のサーベイランス調査の全例群における検査の施行率は EEG (99%)、MRI (76%)、NSE (44%)、14-3-3 蛋白 (36%) の順に高かった、2. 日本のサーベイランス調査の definite 群における感度は EEG (75%)、脳 MRI (71%)、14-3-3 蛋白 (73%) で大きな違いはなかったが、NSE は 58% と低値であった、3. 文献的には 14-3-3 蛋白は陽性予測率が必ずしも高くないとする報告がある、4. CJD 全体群では tau 蛋白の感度、特異度は 14-3-3 蛋白と同程度であるが、type2、MV、VV 群では tau 蛋白の方が優れているとする報告やリン酸化 tau 蛋白/総 tau 蛋白比が Alzheimer 型痴呆と比して CJD で有意に低値であるとする報告があり今後も検討が必要である、5. 文献的には NSE の感度、特異度は 14-3-3 蛋白よりやや劣る、6. MRI DWI の少数例の検討は極めて良好な結果である、7. 尿中プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白と報告されたものは尿路感染を起こした細菌の細胞外

膜蛋白である、8. 偽陽性を呈する疾患は、MRI DWIの方が 14-3-3 蛋白より他の臨床症状や検査所見から鑑別が容易と考えられる、9. MRI DWI で疑陽性を呈する疾患は画像だけからでも多くは鑑別が可能である、の9点が明らかとなった。

[結論]

1. 日本における高い施行率と感度から、EEGの有用性は疑いがない。
2. 日本における高い施行率と感度、少数例であるが高い統計学的パラメーターを示した報告、偽陽性例の鑑別の容易さから脳MRI DWIの重要性が今後極めて大きくなる。
3. 高い感度・陰性予測率・特異度を示す報告より 14-3-3 蛋白の測定は今後も重要である。
4. Tau 蛋白も有用性が高いようであり今後さらに多くの検討が必要である。
5. NSEは他の検査より有用性が劣る。
6. 尿中にプリオン蛋白は検出されない。

[参考文献]

- 1) Zerr I, Pocchiari M, Collins S, Brandel JP, de Pedro Cuesta J, Knight RSG, Bernheimer H, Cardone F, Delasnerie-Lauprêtre N, Cuadrado Corrales N, Ladogana A, Bodemer M, Fletcher A, Awan T, Ruiz Bremón A, Budka H, Laplanche JL, Will RG, Poser S. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 55:811-815, 2000.
- 2) Poser S, Mollenhauer B, Krauß A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaed M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretschmar HA, Felgenhauer K. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 122:2345-2351, 1999.
- 3) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 53:162-166, 1996.
- 4) 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.
- 5) Geschwind MD, Martindale J, Miller D, DeArmond SJ, Uyehara-Lock J, Gaskin D, Kramer JH, Barbaro NM, Miller BL. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 60:813-816, 2003.
- 6) Van Everbroeck B, Quoilin S, Boons J, Martin JJ, Cras P. A prospective study of

CSF markers in 250 patients with possible Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 74:1210-1214, 2003.

7) Burkhard PR, Sanchez J-C, Landis T, Hochstrasser DF. CSF detection of the 14-3-3 protein in unselected patients with dementia. *Neurology*. 56:1528-1533, 2001.

8) Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 58:192-197, 2002.

9) Lemstra AW, van Meegen MT, Vreyling JP, Meijerrink PHS, Jansen GH, Bulk S, Baas F, van Gool WA. 14-3-3 testing in diagnosing Creutzfeldt-Jakob disease: a prospective study in 122 patients. *Neurology*. 55:514-516, 2000.

10) Hsich G, Kenney K, Gibbs C, Lee KH, Harrington M. The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med*. 335:924-930, 1996.

11) Kenney K, Brechtel C, Takahashi H, Kurohara K, Anderson P, Gibbs CJ. An enzyme-linked immunosorbent assay to quantify 14-3-3 proteins in the cerebrospinal fluid of suspected Creutzfeldt-Jakob disease patients. *Ann Neurol*. 48:395-398, 2000.

12) Huang N, Marie SK, Livramento JA, Chammas R, Nitrini R. 14-3-3 protein in the CSF of patients with rapidly progressive dementia. *Neurology*. 61:354-357, 2003.

13) Aksamit AJ, Preissner CM, Homburger HA. Quantitation of 14-3-3 and neuron-specific enolase proteins in CSF in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 57:728-730, 2001.

14) Kapaki E, Kilidireas K, Paraskevas GP, Michalopoulou M, Patsouris E. Highly increased CSF tau protein and decreased β -amyloid (1-42) in sporadic CJD: a discrimination from Alzheimer's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 71:401-403, 2001.

15) Van Everbroeck B, Green AJE, Vanmechelen E, Vanderstichele H, Pals P, Sanchez-Valle R, Corrales NC, Martin J-J, Cras P. Phosphorylated tau in cerebrospinal fluid as a marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73:79-82, 2003.

16) 佐藤克也、調漸、江口勝美、西田教行、片峰茂、丹羽正美。クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)患者における脳脊髄液中の14-3-3蛋白(定性)とリン酸化Tau蛋白、総Tau蛋白(定量)の有用性。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に関する調査研究班 班会議。班長：水澤英洋。平成15年度班会議抄録集、18。

- 17) Zerr I, Bodemer M, Raker S, Grosche S, Poser S, Kretschmar HA, Weber T. Cerebrospinal concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 345:1609-1610, 1995.
- 18) Tschampa HJ, Mütz P, Flacke S, Paus S, Schild HH, Urbach H. Thalamic involvement in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a diffusion-weighted MR imaging study. *Am J Neuroradiology*. 24:908-915, 2003.
- 19) Schröer A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic resonance imaging in the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 57:1751-1757, 2000.
- 20) Finkenstaedt M, Szudra A, Zerr I, Poser S, Hise JH, Stoebner JM, Weber T. MR imaging of Creutzfeldt-Jakob disease. *Radiology*. 199:793-798, 1996.
- 21) Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem* 276:31479-31482, 2001.
- 22) 古川ひさ子、堂浦克美、奥脇龍、調漸、鶴殿平一郎、山本一男、伊藤敬、片峰茂、丹羽正美。尿中プリオン蛋白検出によるプリオン病診断の問題点。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に関する調査研究班班会議。班長：水澤英洋。平成 15 年度班会議抄録集、13。
- 23) Aksamit AJ. Cerebrospinal fluid 14-3-3 protein. *Arch Neurol*. 60:803-804, 2003.
- 24) Singhal AB, Topcuoglu MA, Koroshetz WJ. Diffusion MRI in three types of anoxic encephalopathy. *J Neurol Sci*. 196:37-40, 2002.
- 25) Hald JK, Brunberg JA, Dublin AB, Wootton-Gorges SL. Delayed diffusion-weighted MR abnormality in a patient with an extensive acute cerebral hypoxic injury. *Acta Radiologica*. 44:343-346, 2003.
- 26) Senn P, Löblad KO, Zutter D, Bassetti C, Zeller O, Donati F, Schroth G. Changes on diffusion-weighted MRI with focal motor status epilepticus: case report. *Neuroradiology*. 45:246-249, 2003.
- 27) Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology*. 61:1238-1244, 2003.

[研究発表]

1. 論文発表

- 1) 袖山信幸、水澤英洋。「プリオン病 -最近の進歩-」4. プリオン病の遺伝学的診断。老年精神医学雑誌 14:1483-1487, 2003.

- 2) 佐藤猛、水澤英洋、袖山信幸、増田眞之、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.
- 3) 袖山信幸、水澤英洋。プリオン病の新しい展開。Gerstmann-Sträussler-Sheinker 病と遺伝性プリオン病。最新医学 58:995-1000, 2003.

表1 現在の日本のCJDの診断基準

-
1. 確実例 (definite) : 脳組織においてクロイツフェルト・ヤコブ病に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
 2. ほぼ確実例 (probable) : 病理所見や異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性痴呆を示し、脳波で周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路、小脳症状/視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。
 3. 疑い例 (possible) : ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を欠くもの。
-

表2 WHOのCJDの診断基準 (1998年度版)

-
1. 確実例 (definite) : 脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されるか、scrapie-associated fibrilが存在するもの。
 2. ほぼ確実例 (probable) : 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性痴呆を示し、さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状 (ふらつき歩行を含む) または視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。さらに脳波上の周期性同期性放電か、または死亡までの経過が2年以内で脳脊髄液中の14-3-3蛋白陽性を認めるもの。ただし、ルーチン検査で他の疾患を示唆するものがないこと。
 3. 疑い例 (possible) : 全経過が2年以内でほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、ほぼ確実の検査所見を満たさないもの。
-

表3 本研究の対象の内訳

	Definite	Probable	Possible	Total
孤発性CJD	36	299	28	363
感染性CJD	12	22	11	45
計	48	321	39	408

表4 日本のCJDサーベイランス調査におけるdefinite群、probable群、possible群、全例群のEEG、MRI、14-3-3蛋白、NSEの陽性数、施行数、感度、施行率

	総数	EEG	MRI	14-3-3蛋白	NSE
Definite CJD 陽性数/施行数	48例	36/48例	30/42例	19/26例	14/24例
感度/施行率		75/100%	71/88%	73/54%	58/50%
Probable CJD 陽性数/施行数	321例	321/321例	178/241例	97/106例	91/136例
感度/施行率		100/100%	74/75%	92/33%	67/42%
Possible CJD 陽性数/施行数	39例	0/35例	19/27例	11/16例	5/21例
感度/施行率		0/90%	70/69%	69/41%	24/54%
全例 陽性数/施行数	408例	357/404例	227/310例	127/148例	110/181例
感度/施行率		88/99%	73/76%	86/36%	61/44%

表5 過去の報告におけるEEGの感度、陽性予測率、特異度

報告者	CJDの診断の判定基準	コントロール群の構成	感度	陽性予測率	特異度
本研究	definite		71%	??%	??%
Zerrら	definite	other cases	66%	??%	74%
Poserら	probable以上	other cases	65%	??%	86%
Steinhardtら	definite	CJD s/o	67%	??%	86%
Demareelら	definite	CJD s/o	40%	75%	85%

表6 過去の報告における14-3-3蛋白の感度、陽性予測率、陰性予測率、特異度

報告者	検査方法	CJD診断の判定基準, 症例数	コントロール群の構成, 症例数	感度	陽性予測率	陰性予測率	特異度
本研究	WB	definite, 48		73%	??%	??%	??%
Lemstraら	WB	probable以上, 33	CJD s/o, 77	97%	76%	99%	87%
Hsiehら	WB	possible以上, 71	control, 94	96%	94%	97%	96%
Everbroeckら	WB, 定量化	possible以上, 52	CJD s/o, 198	96%	89%	99%	97%
Poserら	WB	probable, 201	other cases, 109	95%	??%	??%	93%
Zerrら	WB	definite, 219	CJD s/o, 43	94%	97%	72%	84%
Kenneyら	ELISA	definite, 41	neurological disorders, 84	93%	95%	96%	98%
Ottoら	WB	possible以上, 204	others, 93	90%	??%	??%	88%
Huangら	WB	possible以上, 24	rapid dementia, 22	71%	85%	73%	86%
Geschwindら	WB, ELISA	definite, 32		53%	??%	??%	??%
Aksamitら	ELISA	possible以上, 31	CJD s/o, 121				
		Cut off値 : >8ng/mL		61%	??%	??%	100%
		Cut off値 : >4ng/mL		94%	??%	??%	49%
Burkhardtら	WB	CJD, 2	dementia, 98	100%	14%	100%	88%
Demareelら		definite, 5	CJD s/o, 7	100%	56%	100%	43%

WB: western blotting.

表7 過去の報告におけるtau蛋白の感度、陽性予測率、特異度と同一対象における14-3-3蛋白の成績の比較

報告者	検査	CJD診断の判定基準, 症例数	コントロール群の構成, 症例数	cut-off値	感度	陽性予測率	特異度
Ottoら	tau蛋白 14-3-3蛋白	possible以上, 203	others, 85	1300pg/ml	94% 90%	92% 7%	90% 88%
Everbroeckら	tau蛋白 14-3-3蛋白	possible以上, 52	CJD s/o, 198	1300pg/ml	87% 96%	90% 89%	97% 97%
Kapakiら	tau蛋白	probable以上, 14	AD, 38+control, 47	2131pg/ml	93%	7%	100%

表8 過去の報告におけるNSEの感度、特異度

報告者	検査方法	cut-off値	CJD診断の判定基準, 症例数	コントロール群の構成, 症例数	感度	特異度
本研究	solid-phase radio immunoassay等	35ng/ml	definite, 24		58%	7%
Zerrら	solid-phase enzyme immunoassay	35ng/ml	possible以上, 90	other neurological disorders, 26	80%	92%
Aksamitら	sandwich immunochemiluminometric assay	35ng/ml	possible以上, 31	CJD s/o, 121	80%	83%
	sandwich immunochemiluminometric assay	30ng/ml	possible以上, 31	CJD s/o, 121	87%	66%

表9 過去の報告における脳MRIの感度、陽性予測率、特異度

報告者	検査の種類	CJDの診断の判定基準, 症例数	コントロール群の構成, 症例数	感度	陽性予測率	特異度
本研究	MRI	definite, 48		75%	7%	7%
Demaerelら	MRI DWI	definite, 5	CJD s/o, 7	100%	100%	100%
	MRI T2/FLAIR	definite, 5	CJD s/o, 7	60%	100%	100%
	EEG	definite, 5	CJD s/o, 7	60%	75%	86%
	14-3-3蛋白	definite, 5	CJD s/o, 7	100%	56%	43%
Tschampaら	MRI DWI	probable, 6		100%	7%	7%
Schröterら	T2WI	probable以上, 162	CJD s/o, 58	67%	96%	93%
Finkenstaedtら	MRI T2/Proton	probable以上, 29		79%	7%	7%

表10 14-3-3蛋白で偽陽性を生じる疾患

Alzheimer's disease, Frontotemporal lobe dementia, Dementia with Lewy bodies
Cerebral infarction, Infectious encephalitis, Subarachnoid hemorrhage,
Acute transverse myelitis, Brain tumor, Paraneoplastic neurological syndrome
Tuberous sclerosis, Amyotrophic lateral sclerosis with dementia
Rett syndrome, Down syndrome, Cerebral amyloid angiopathy
Metabolic encephalopathy, Multiple sclerosis, MELAS, Carcinomatous meningitis
Anoxic encephalopathy

表11 脳MRIで偽陽性を生じる疾患

大脳皮質のhigh intensityを生じる疾患
MELAS, Status epilepticus, Anoxic/ischemic encephalopathy

大脳基底核のhigh intensityを生じる疾患
Anoxic/ischemic encephalopathy, Hypoglycemia, Hemolytic-uremic syndrome
Osmotic myelinolysis, Encephalitis, Leigh disease, MELAS, Glutaric aciduria
Wilson disease

プリオン病の治療：現状と展望

-キナクリン治療とペントサンポリサルフェート治療-

班 員：堂浦 克美（東北大学・大学院医・プリオン蛋白分子解析）

研究協力者：山田 達夫（福岡大学・医学部・第5内科）

坪井 義夫（福岡大学・医学部・第5内科）

〔講演要旨〕

CJD 治療研究班が関係したキナクリン治療とペントサンポリサルフェート治療について、これまでの経過を報告した。キナクリン治療は本邦のプリオン病患者 31 例で実施された。12 例に一過性の効果が観察され、早い病期の患者で効果発現率が高かった。肝障害による中止例（16 例）が多く、肝障害発生と血中キナクリン濃度に関連が見られた。今後は肝障害を防ぎ脳移行を高めるための併用薬の使用と血中濃度モニターを行い、低容量での効果を検討する必要がある。

一方、脳室内ペントサンポリサルフェート持続注入療法は、動物実験での成果を踏まえ、英国の変異型ヤコブ病患者 1 例で臨床試験が行われた。進行期での治療開始であったが、ある程度の効果が観察された。これまでにペントサンポリサルフェートによる副作用はまったく出現していない。患者で最大効果が期待できる安全投与量を如何に見つけるかが課題である。

〔はじめに〕

CJD 治療研究班が行ってきた研究のうち、キナクリンによる臨床研究とペントサンポリサルフェート(PPS)脳室内投与による臨床研究について、これまでの経過を報告し、それぞれの治療法の問題点について考察する。

〔キナクリン治療〕

孤発性 CJD 22 例、医原性(硬膜移植後発症)CJD 5 例、及び遺伝性プリオン病 4 例の計 31 症例においてキナクリン治療が行われた。キナクリンは 300 mg/日を経口または経管投与され、副作用出現により中止・中断されない限り原則として 12 週間連日投与された。

臨床症状に部分的改善を認めた症例は 12 例（39%）で、効果の平均持続期間は 3.2 ± 3.2 週（1～12 週）であった。効果はキナクリン投与が継続されていたにもかかわらず消退した。効果の内容は覚醒度の改善、自発語の増加、固視反応の改善などであった。孤発性 CJD 症例においては、治療開始時に自発語や聴覚・視覚刺激に反応を認めた 10 例中の 8 例（80%）に部分的改善を認めたが、無動性無言状態で治療を開始した 12 例では 1 例（8%）