

# 分 担 研 究 報 告

# 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・ヤコブ病のサーベイランス結果

班員：中村 好一（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学）  
研究協力者：渡邊 至（自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学）  
班員：山田 正仁（金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学）  
班長：水澤 英洋（東京医科歯科大学・大学院医・脳神経機能病態学）

## 〔研究要旨〕

特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が1999年度より可能となったことを背景に、クロイツフェルト・ヤコブ病の発生状況に関して、臨床調査個人票を基に訪問調査を行い、詳しい情報を得るサーベイランスが開始された。本研究ではこのサーベイランス結果について報告する。1999年4月から2004年9月までに全国で新規罹患として577人（男240人(42%)、女337人(58%)）が登録され、このうち455人(79%)が孤発性、46人(8%)が家族性、51人(9%)が硬膜移植歴を有するものであった。

Results of Creutzfeldt-Jakob disease surveillance between 1999 and 2004 in Japan

Yosikazu NAKAMURA<sup>1</sup>, Makoto WATANABE<sup>1</sup>, Masahito YAMADA<sup>2</sup>, Hidehiro MIZUSAWA<sup>3</sup>

1:Department of Public Health, Jichi Medical School, 2:Department of Neurology, Kanazawa University, School of Medicine, 3: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 (CJD) in Japan, surveillance data collected between 1999 and 2004 by the Research Committee were analyzed. There were 577 patients (240 male, 337 female) eligible for analysis. The numbers of patients by subtypes of CJD were as follows: 455 patients (sporadic CJD), 46 (familial CJD), 51 (CJD with history of cadaveric dura mater transplantation), 22 (Gerstmann Sträuhjssler Scheinker syndrome), 2(Fatal Familial Insomnia), 1(unclassified).

## 〔はじめに〕

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下CJD）の発生状況に関して、厚生労働省は1996年に全国疫学調査、1997年から1999年4月の新感染症法施行までは「クロイツフェルト・ヤコブ病およびその類縁疾患調査」を実施してきた。1999年4月以降は新感染症法に基づくサーベイランスによりその発生を把握するとともに、特定疾患治療研究事業において添付される臨床調査個人票の研究目的での利用が可能となったことを背景に、臨床調査個人票を基にしたサーベイランスも開始された。

## 〔目的〕

本研究では臨床調査個人票を基にしたCJDサーベイランスにおいて報告された577例についてその疫学像を報告する。

## 〔材料と方法〕

研究班では全国ブロック毎に神経内科専門医を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の得られた者について、さらに詳しい情報を得るため、訪問調査を行っている。また、サーベイランス委員会が定期的に開催され、報告された個々の患者について病型、診断の確実性、原因などについて評価を行っている。2004年9月17日開催のサーベイランス委員会までに検討され、診断の確定した患者について解析した。

（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、インフォームドコンセントを含め倫理的に問題はない。

## 〔結果〕

1999年から2003年にかけての新規登録罹患患者数は年間80-100人前後で、1999年4月から2004年9月までの5年6ヶ月間に全国で577人（男240人(42%)、女337人(58%)）が新規罹患として登録された。このうち455人(79%)が孤発性、46人(8%)が家族性、51人(9%)が硬膜移植歴を有するCJDであったが、変異型CJDは認められなかった（表1）（注：集計の段階では変異型CJDは存在しなかったが、2005年2月4日にわが国最初の例が確認された）。病態ごとの診断の確実度は表2に示した通りである（表2）。家族性CJDにおける遺伝子変異としてはコドン180とコドン200が多く見られ、それぞれ家族性CJDの3分の1程度を占めた（表3）。医源性CJD（硬膜移植後）、GSS（ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群）の発病時の平均年齢はそれぞれ56歳、54歳で、孤発性、家族性CJDの66歳、64歳に比べ若年であった（表4）。また、医源性CJD（硬膜移植後）では、10歳代での発症も見られた（図1）。孤発性CJD発症の県別SMRを観察すると、男では近畿地方周辺で低く、女性では近畿地方、九州

地方で低い傾向が認められた (図2)。

#### 【考察】

本サーベイランスにおける診断名やその確実性については、専門医の関与により他の統計調査に比べ格段に優ると考えられるが、悉皆性、遺伝子異常の検索、剖検などについては必ずしも十分ではない。今後、これらの問題点の改善とともに、さらに詳しい実態が明らかになると思われる。

#### 【結論】

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) 厚生省保健医療局疾病対策課監修：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)。1997

#### 【研究発表】

##### 1. 論文発表

特記すべきことなし。

##### 2. 学会発表

1) 渡邊至, 名越究, 中村好一: 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・ヤコブ病のサーベイランス結果(第15回日本疫学会学術総会講演集). Journal of Epidemiology. 15(Supplement1):160, 2005

2) 中村好一, 渡邊至, 名越究: クロイツフェルト・ヤコブ病死亡率の都道府県格差(第15回日本疫学会学術総会講演集). Journal of Epidemiology. 15(Supplement1):161, 2005

#### 【知的所有権の取得状況】

特記すべきことなし。

表1 病態別患者数(1999.4~2004.9)

	人数	男	女
● 総数	577	240	337
◆ 孤発性CJD	455 (79%)	194	261
◆ 硬膜移植CJD	51 (9%)	16	35
◆ 家族性CJD	46 (8%)	18	28
◆ 変異型CJD	0 (0%)	0	0
◆ GSS	22 (4%)	10	12
◆ FFI	2 (0%)	1	1
◆ 分類不能CJD	1 (0%)	1	0

GSS:ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群  
 FFI:致死性家族性不眠症(Fatal Familial Insomnia)

表2 診断の確実度

	孤発	硬膜移植後
N	455	51
Definite	49 (11%)	17 (33%)
Probable	374 (82%)	22 (43%)
Possible	32 (7%)	12 (24%)
	家族性	GSS
N	46	22
Definite	7 (15%)	0 (0%)
Probable	35 (76%)	21 (96%)
Possible	4 (9%)	1 (5%)

表3 家族性CJD遺伝子変異の種類と頻度

- 46例中
- ◆ コドン180 15
- ◆ コドン200 15
- ◆ コドン232 8
- ◆ その他 4
- ◆ 不明 5

(コドン180と232の重複1例含む)

表4 病態別発病時年齢と分布

- ◆ 孤発性CJD 455 66歳 (10)
  - ◆ 硬膜移植CJD 51 56歳 (17)
  - ◆ 家族性CJD 46 64歳 (12)
  - ◆ GSS 22 54歳 (11)
- ( )内は標準偏差

図1 病態別発病時年齢と分布

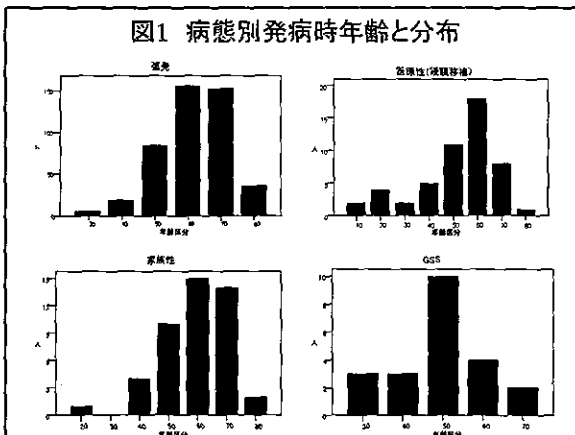
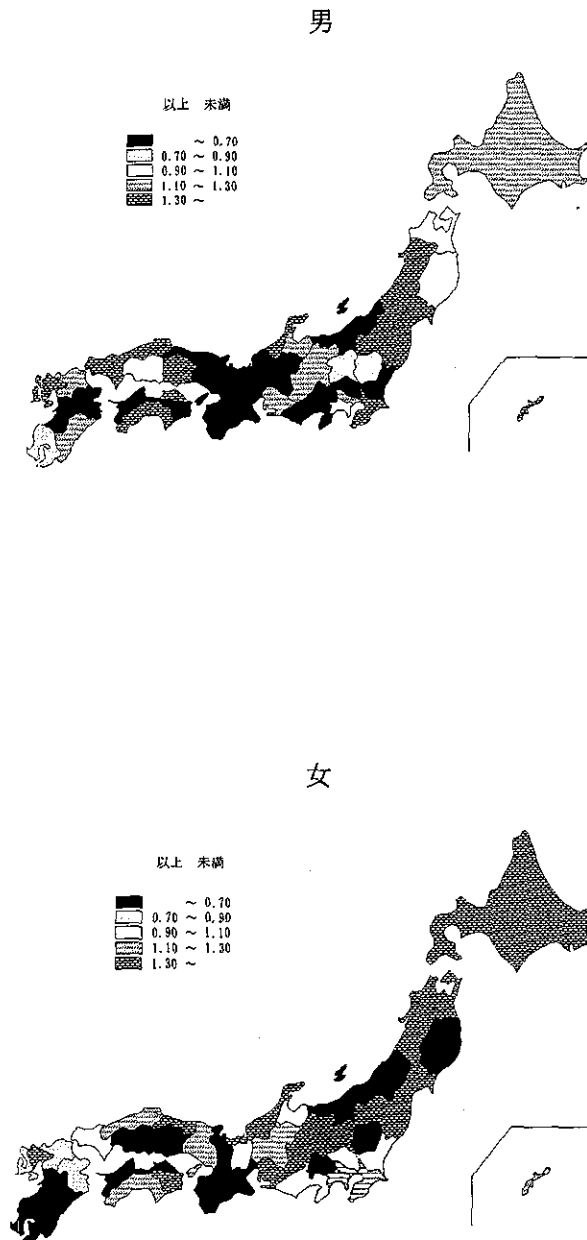


図2 孤発性CJD発症の県別SMR



## 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 診断困難例

#### 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））  
班 員：中村 好一（自治医科大学・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（東北大学・大学院医・病態神経）  
研究協力者：立石 潤（老人保健施設・春風）  
研究協力者：森若 文雄（北海道医療大学・心理学・言語聴覚療法）  
研究協力者：志賀 裕正（東北大学・大学院医・神経内科）  
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））  
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：黒岩 義之（横浜市立大学・医・神経内科）  
研究協力者：西澤 正豊（新潟大学・脳研究所・神経内科）  
研究協力者：葛原 茂樹（三重大学・医・神経内科）  
研究協力者：武田 雅俊（大阪大学・大学院医・精神医学）  
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：村井 弘之（九州大学・大学院医・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明らかにし、さらに vCJD との鑑別が問題となる孤発性 CJD (sCJD) 非典型例の臨床診断法を確立することを目的とした。平成 16 年 9 月までにサーベイランスを行った 648 例のうち、vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 9 例で、vCJD が疑われた理由は、MRI 上の視床高信号や若年発症の精神神経症状であった。調査の結果 vCJD と判定された例はなかった。調査後の診断は、他のプリオン病 5 例 [内訳：sCJD 3 例（うち視床型 2 例）、硬膜移植後 CJD 1 例、コドン 102 変異に伴う GSS 1 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。CJD サーベイランス委員会に登録された sCJD 465 例のうち病理学的な確定診断に至った 50 例について、臨床診断困難例の臨床病理学的特徴や検査所見を検討した。臨床的には診断基準上「診断不明」に分類された 3 例は、病理学的には MM2 皮質型 2 例、視床型 1 例であり、全例とも臨床症候が不足したため sCJD 診断基準を満たさなかった。臨床診断が「疑い例」であった 9 例は、病理学的には PrP 斑を伴う MM1 型 1 例、MM2 あるいはタイプ未確認の視床型 5 例、MM2 複合（皮質-視床）型 1 例、VV2 型 2 例であった。MM2 皮質型の 2 例は、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) 上、皮質高信号を認めたが、視床型では全例で異常を認めなかった。髄液 14-3-3 蛋白は MM2 皮質型では上昇し、視床型では正常の場合と上昇してい

る場合があった。MM1 型と VV2 型の症例は、髄液 14-3-3 蛋白高値と MRI 上の高信号を認めた。sCJD 非典型例の診断では、MRI DWI や髄液 14-3-3 蛋白が補助検査として有用であるが、MM2 視床型では MRI DWI 上も異常信号を認めず、また 14-3-3 蛋白も正常の場合があり、他の検査法（脳機能画像上の両側視床の血流低下や糖代謝低下など）に注目する必要がある。

Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and related disorders in Japan:  
Surveillance of variant CJD and analysis of atypical cases of sporadic CJD

Masahito YAMADA<sup>1</sup>, Tsuyoshi HAMAGUCHI<sup>1</sup>, Yoshikazu NAKAMURA<sup>2</sup>, Tetsuyuki KITAMOTO<sup>3</sup>,  
Takeshi SATO<sup>4</sup>, Jun TATEISHI<sup>5</sup>, Fumio MORIWAKA<sup>6</sup>, Yusei SHIGA<sup>7</sup>, Nobuyuki SODEYAMA<sup>8</sup>,  
Shigeo MURAYAMA<sup>9</sup>, Yoshiyuki KUROIWA<sup>10</sup>, Masatoyo NISHIZAWA<sup>11</sup>, Shigeki KUZUAHARA<sup>12</sup>,  
Masatoshi TAKEDA<sup>13</sup>, Shigetoshi KURODA<sup>14</sup>, Hiroyuki MURAI<sup>15</sup>, and Hidehiro MIZUSAWA<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

<sup>2</sup>Department of Public Health, Jichi Medical School

<sup>3</sup>Department of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>4</sup>Department of Neurology, Konodai Hospital, National Center for Neurology and Psychiatry

<sup>5</sup>Shunpu Health Care Center for the Elderly

<sup>6</sup>Hokkaido Medical University

<sup>7</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>8</sup>Department of Neurology & Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>9</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Gerontology

<sup>10</sup>Department of Neurology, Yokohama City University School of Medicine

<sup>11</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>12</sup>Department of Neurology, Mie University School of Medicine

<sup>13</sup>Department of Clinical Neuroscience Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>14</sup>Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine and Dentistry

<sup>15</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

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 atypical cases of sporadic CJD (sCJD) which is important in the differential diagnosis of vCJD. First, until September 2004, we performed emergent surveillance in 9 patients (ages, 3-50 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 diseases (sporadic CJD (MM2 thalamic form, etc.), dural graft-associated CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with a PrP P102L mutation), Wernicke encephalopathy, brainstem encephalitis, and epilepsy. Secondly, we studied 50 patients with autopsy-confirmed sCJD to characterize clinical and laboratory features of atypical sCJD cases. On the diagnostic criteria of sCJD, three patients had been clinically classified to the category of “diagnosis unclear” because of the

lack of the number of clinical manifestations for sCJD; pathologically, they included two patients with MM2-cortical form sCJD and one with thalamic form. Nine patients had been clinically classified to the category of “possible CJD” because of the lack of the characteristic periodic synchronous discharges on EEG; pathologically, they included 5 patients with MM2-thalamic form sCJD, two with VV2 type, one with MM2-combined (cortico-thalamic) form, and one with unusual plaque-forming MM1 type. All the MM2-cortical, MM2-combined, VV2, and MM1 patients showed cortical hyperintensity signals on diffusion weighted images (DWI) of MRI, while, none of MM2-thalamic patients had such findings. The cerebrospinal fluid (CSF) 14-3-3 protein was found to be elevated in the MM2-cortical, VV2, and MM1 patients; however, among the MM2-thalamic patients, the 14-3-3 protein was elevated in some, but not in others. Our results indicate that MRI DWI and CSF analysis of 14-3-3 protein are useful for the clinical diagnosis of atypical sCJD, however, in the case of MM2 thalamic form, the other methods are often necessary including SPECT or PET which shows bilateral thalamic hypoperfusion or hypometabolism.

#### [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、それらの診断上の問題点を明らかにした。後述するように、vCJD が疑われた患者の過半数は他のプリオン病に罹患しており、その中でも孤発性 CJD (sCJD) の非典型例が鑑別診断上最も問題であった。

そのため、第 2 に、sCJD 診断困難例について検討した。そこで、サーベイランスにおいて、現行の sCJD の診断基準では臨床診断が困難であった sCJD 症例の臨床的特徴を解析し、臨床診断法の確立をめざした。

#### [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 16 年 9 月までに本サーベイランスにて検討された 648 例のうち、vCJD の可能性があるという連絡があった 9 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 診断困難例の検討：CJD サーベイランス委員会に登録された sCJD 465 例のうち、病理学的な確定診断に至った例は 50 例あった。それらの臨床診断は、診断基準上「ほぼ確実 (probable)」、「疑い (possible)」、「診断不明 (diagnosis unclear)」の 3 種類に分類され、「診断不明」および「疑い」を診断困難例とした。それらの症例の臨床および検査所見、病理、プリオン蛋白 (PrP) 解析の結果を検討した。

(倫理面への配慮)

サーベイランスは金沢大学・医の倫理委員会において審査・承認を受けた。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。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。

#### [結果]

1) vCJD が疑われた症例の検討：vCJD 疑いとの連絡にて緊急調査を行った例は 9 例あった。



vCJD が疑われた理由は、MRI 上の視床高信号や若年発症の精神神経症状であった。調査の結果、vCJD と判定された例はなかった。調査後の診断は、他のプリオン病 5 例 [内訳：sCJD 3 例（うち視床型 2 例）、硬膜移植後 CJD 1 例、コドン 102 変異に伴う GSS 1 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。

2) sCJD 診断困難例の検討： 病理学的な確定診断に至った sCJD 50 例の臨床診断は、診断基準上「ほぼ確実」が 38 例（76%）、「疑い」が 9 例（18%）、「診断不明」が 3 例（6%）であった。

診断基準上「診断不明」に分類された 3 例は、病理学的には、MM2 皮質型 2 例、視床型 1 例であり、全例とも臨床症候が不足したため sCJD 診断基準を満たさなかった。3 例とも髄液 14-3-3 蛋白は高値で、MM2 皮質型の 2 例は、MRI 拡散強調画像（DWI）上、皮質高信号を認めた。

臨床診断が「疑い例」であった 9 例は、病理学的には、PrP 斑を伴う MM1 型 1 例<sup>1)</sup>、MM2 あるいはタイプ未確認の視床型 5 例、MM2 複合（皮質-視床）型 1 例、VV2 型 2 例であった。MM1 型と VV2 型の症例は、髄液 14-3-3 蛋白高値と MRI 上の高信号を認めた。視床型では、検査された 4 例のうち髄液 14-3-3 蛋白が 3 例で上昇、1 例は正常であり、全例の頭部 MRI で異常信号を認めなかった。MM2 複合型では、髄液 14-3-3 蛋白は正常だが、頭部 MRI DWI で皮質高信号を認めた。

#### [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 9 症例（表 1）は、MRI 上の vCJD 類似の視床領域の異常信号あるいは若年発症の精神神経症状のために vCJD が疑われたが、調査の結果 vCJD と判定された例はなかった。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 4 症例は臨床経過や画像上の特徴などから、vCJD の除外は比較的容易であった。

vCJD 以外のプリオン病と診断された 5 症例については、1 例は調査後の PrP 遺伝子検査にて P102L 変異に伴う GSS、1 例は調査後に硬膜移植歴が判明したため硬膜移植後 CJD と診断された。一方、他の 3 例は sCJD で非典型的な経過を示す例と考えられ、うち 1 例は剖検にて視床型と確定診断されたが、いずれも臨床診断は容易ではなかった。

注目すべきことは、硬膜移植後 CJD や遺伝性プリオン病において、MRI 拡散強調画像（DWI）においては、両側視床枕優位の高信号がみられたことである。vCJD では MRI の FLAIR 画像や T2 画像で両側視床枕に高信号がみられ、それがより前方の大脳基底核の高信号よりも優位であり、pulvinar sign として診断的意義を有することが知られている。しかし、vCJD における MRI DWI の検索は未だ不十分であり、今後の所見の集積が待たれる。今回の経験からは、MRI DWI 上でのみ pulvinar sign 様所見がみられる場合は、vCJD に限らない特異性の乏しい所見である可能性が考えられる。

sCJD 診断困難例の検討では、sCJD の様々な亜型が含まれていることが明らかになった。診断基準上「診断不明」に分類された 3 例は MM2 皮質型 2 例、視床型 1 例であり、全例とも臨床症候が不足したため sCJD 診断基準を満たさなかった。臨床診断が「疑い例」であった 9 例は、PrP 斑を伴う MM1 型の特殊例 1 例、MM2 あるいはタイプ未確認の視床型 5 例、MM2 複合（皮質-視床）型 1 例、VV2 型 2 例であった。MM2 皮質型・複合型、VV2 型、MM1 特殊例では、MRI DWI 上皮質高信号が認められたが、MM2 視床型では MRI DWI 上異常信号を認めなかった。また、MM2 皮質型、VV2 型、MM1 型では髄液 14-3-3 蛋白増加を認めたが、MM2 視床型では 14-3-3 蛋白が陽性の症例と陰性の症例があった。以上のことから、sCJD 非典型例の臨床診断では、一般に、MRI DWI や髄液 14-3-3 蛋白が補助検査として有用であるが、MM2 視床型では MRI-DWI 上も異常信号を認めず、また 14-3-3 蛋白も正常の場合がある。従って、MM2 視床型の臨床診断では、脳機能画像（SPECT や PET）上の両側視床の血流低下や糖代謝低下<sup>2)</sup>など、他の検査所見に注目する必

要がある。

#### [結論]

CJD サーベイランスにおいて平成 16 年 9 月までに、9 症例 vCJD の疑いにて緊急サーベイランスの対象となったが、vCJD と判定された例はなかった。vCJD の診断では、他のプリオン病、特に非典型的な病像を呈する sCJD 診断困難例の鑑別が問題となる。sCJD 非典型例の診断では、MRI DWI や髄液 14-3-3 蛋白が補助検査として有用であるが、MM2 視床型では MRI DWI 上も異常信号を認めず、また髄液 14-3-3 蛋白も正常の場合があり、他の検査法（脳機能画像上の両側視床の血流低下や糖代謝低下）に注目する必要がある。

#### [参考文献]

- 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) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura, Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* (In Press)

#### [研究発表]

##### 1. 論文発表

- 1) Ishida C, Kitamoto T, Yamada M. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with MM1-type prion protein and plaques. Reply. *Neurology* 62:1239, 2004.
- 2) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (In Press)
- 3) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura, Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* (In Press)
- 4) 山田正仁：プリオン蛋白高次構造を標的としたプリオン病の分子治療。医学のあゆみ 208:463-468, 2004.
- 5) 山田正仁：トピックス／クロイツフェルト・ヤコブ病。 *Infectious Diseases Report* No.14 (2004.4.7), 2004.
- 6) 山田正仁：孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の嗅上皮における異常プリオン蛋白の検出。 *Medical Briefs in Brain & Nerve*. Vol.13, No.2, Article 6, 2004.
- 7) 山田正仁：BSE 病原体に対する感受性の人種差。日本医事新報 4204:90-91, 2004.
- 8) 山田正仁：プリオン病。松田博史、朝田 隆(編)痴呆の画像診断。永井書店、大阪、pp220-233, 2004.

##### 2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: clinicoradiologic features and clinical diagnosis.

International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan.

- 2) Ishida C, Okino S, Kitamoto T, Yamada M. Involvement of the peripheral nervous system in human prion diseases including dural graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 3) Sato T, Masuda M, Utsumi Y, Enomoto S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T. Relationship between sites of grafts and initial clinical manifestations in dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 4) Sodeyama N, Nakamura Y, Yamada M, Satoh T, Kitamoto T, Mizusawa H. Duration between initial manifestation of CJD and detection of PSD, specific findings on MRI, CSF 14-3-3 protein, or CSF high NSE. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 5) Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hosino M, Takatsu M, Komatsuzaki Y, Nakano S, Arima K, Sasaki K, Takahashi K, Hara M, Hirayasu Y, Yamada M, Kanazawa I. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with five octapeptide repeat insert. International Symposium on Prion Diseases: Food and Drug Safety, October 31-November 2, 2004, Sendai Excel Hotel Tokyu, Sendai, Japan
- 6) 浜口 毅, 中村好一, 佐藤 猛, 北本哲之, 水澤英洋, 山田正仁: わが国における変異型 CJD の有無とプリオン病若年発症例の特徴. 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004 年 5 月 11-14 日
- 7) 鈴木幹也, 津田笑子, 山内理香, 小泉 武, 静川裕彦, 野中道夫, 久原 真, 今井富裕, 千葉 進, 松本博之, 伊藤公晴, 堂浦克美, 浜口 毅, 山田正仁: 遺伝子検索で診断した致死性家族性不眠症の呼吸障害, 自律神経障害の検討. 第 45 回日本神経学会総会, 東京, 2004 年 5 月 11-14 日
- 8) 道具伸浩, 高嶋修太郎, 笹原悦子, 田口芳治, 井上 博, 浜口 毅, 山田正仁: PrP 遺伝子に R208H 変異を認めたクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. 第 41 回北陸神経内科懇話会, 金沢, 2004 年 11 月 27 日
- 9) 野口もえ子, 吉田光宏, 古川裕, 岩佐和夫, 浜口 毅, 沖野惣一, 柳瀬大亮, 石田千穂, 飛梅実, 山田正仁: 孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病に対するペントサンポリ硫酸治療, 第 23 回日本痴呆学会, 東京, 2004 年 9 月 30 日
- 10) 野口もえ子, 吉田光宏, 古川裕, 岩佐和夫, 浜口毅, 北本哲之, 山田正仁: ペントサン硫酸治療を行った孤発性 Creutzfeldt-Jacob 病 MM2 皮質型の 2 生検例, 第 32 回臨床神経病理懇話会, 京都, 2004 年 11 月 28 日

[知的所有権の取得状況]

なし

追記: 原稿締切後の平成 17 年 2 月 4 日に、わが国初の vCJD 確実例を同定した。臨床上、これまでに vCJD では報告のない PSD が脳波上みられるなどの特徴があった。この症例は 1990 年前半に 24 日程度の英国滞在歴があり、その時に BSE 因子へ曝露された可能性が高いが、3 日程度の滞在歴があるフランスや、わが国における曝露の可能性を完全に否定するものではないと評価されている。

## クロイツフェルト・ヤコブ病の発症から脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白、NSE で異常が認められるまでの期間

研究協力者: 袖山信幸(東京医科歯科大脳神経病態学)  
班 長: 水澤英洋(東京医科歯科大脳神経病態学)  
班 員: 中村好一(自治医科大疫学・地域保健部門)  
班 員: 山田正仁(金沢大大学院脳老化・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(東北大大学院病態神経学)  
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科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(岡山大学院精神神経病態学)  
研究協力者: 村井弘之(九州大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(東北大大学院プリオン蛋白分子解析分野)

### [研究要旨]

脳波、脳 MRI、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と NSE はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の診断に用いられている代表的な検査である。CJD は感染性のある疾患であり公衆衛生の立場から早期診断が重要である。CJD の診断における有用性を評価するために、CJD の発症から脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白、NSE で CJD に特徴的な異常が認められるまでの期間を検討した。対象は日本の CJD サーベイランス調査で possible 以上と判定された孤発性 CJD405 例と感染性 CJD52 例である。発症からこれらの 4 検査で異常が検出されるまでの期間を検索し、さらに発症後 1 月ごとの検査陽性数をそれぞれについて算出した。脳波、脳 MRI、14-3-3 蛋白、NSE で CJD の発症から異常が認められるまでの期間はそれぞれ 3.6、4.4、4.8、3.6 ヶ月であった。各群間に有意差はなかった。発症後 1 ヶ月ごとに見た検査陽性数は脳 MRI、14-3-3 蛋白、NSE では 1 ヶ月後に最大となったが、脳波では 2 ヶ月後に最大となった。異常の出現する機序の面からみると脳 MRI 上の異常が最も早期に検出可能と考えられるが、本研究では異常の検出までの期間の平均は脳波と NSE でより短い傾向が認められた。これには脳 MRI と 14-3-3 蛋白の感度が高いために経過の遅い非典型例も後期に異常を検出できることが影響していると考えられた。脳波は施行率や感度は高いが、他の検査より検査陽性数が最大となるのが遅くまた後期には PSD は消失することが知られている。また、施行率は脳波、脳 MRI が高かった。各検査にはそれぞれの利点があり CJD の信頼の置ける早期診断にはこの 4 検査を共に施行することが重要である。

Duration between initial manifestation of CJD and detection of PSD, specific findings on MRI, 14-3-3 protein, or high NSE

Nobuyuki SODEYAMA<sup>1</sup>, Hidehiro MIZUSAWA<sup>1</sup>, Yosikazu NAKAMURA<sup>2</sup>, Masahito YAMADA<sup>3</sup>, Takeshi SATOH<sup>4</sup>,  
Tetsuyuki KITAMOTO<sup>5</sup>, Yoshiyuki KOROIWA<sup>6</sup>, Fumio MORIWAKA<sup>7</sup>, Hiromasa SIGA<sup>8</sup>, Masatoshi TAKEDA<sup>9</sup>,  
Masatoyo NISHIZAWA<sup>10</sup>, Shigeki KUZUHARA<sup>11</sup>, Shigetoshi KURODA<sup>12</sup>, Hiroyuki MURAI<sup>13</sup>,  
Shigeo MURAYAMA<sup>14</sup>, Jun TATEISHI<sup>15</sup>, Katsumi DOH-URA<sup>16</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University

<sup>2</sup>Department of Public Health, Jichi Medical School

<sup>3</sup>Department of Neurology and Neurobiology of aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science,

<sup>4</sup>Department of Neurology, Higashiyamato Hospital

<sup>5</sup>Department of Neurological Sciences, Tohoku University School of Medicine

<sup>6</sup>Department of Neurology, Yokohama City University, School of Medicine

<sup>7</sup>Department of Communication Disorders, Health Sciences University of Hokkaido School of Psychological Science

<sup>8</sup>Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

<sup>9</sup>Psychiatry · Department of clinical Neuroscience, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>10</sup>Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University

<sup>11</sup>Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

<sup>12</sup>Department of Neuropsychiatry, Okayama University Graduate School of Medicine

<sup>13</sup>Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>14</sup>Department of Neuropathology, Tokyo Institute of Gerontology

<sup>15</sup>Shunpu Health Care Center for the elderly

<sup>16</sup>Division of Prion Protein Biology, Department of Prion Research, Tohoku University Graduate School of Medicine

#### ABSTRACT

To evaluate the usefulness of clinical examinations in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), we examined duration between initial manifestation of CJD and detection of periodic synchronous discharge (PSD), specific findings on magnetic resonance imaging (MRI), 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid (CSF), or high neuron specific enolase (NSE) in the CSF in 405 sporadic CJD cases and 52 infectious CJD cases. Average duration between the onset and detection of PSD, specific findings on MRI, 14-3-3 protein, or high NSE in the total cases was 3.6, 4.4, 4.8, or 3.6 months, respectively. There was no significant difference among 4 examinations. Peak of duration until positive result on MRI, 14-3-3 protein, or NSE was 1 month while that on electroencephalogram (EEG) was 2 months. Similar result was obtained when we analyzed the subgroup of sporadic CJD. The sensitivity of EEG, MRI, 14-3-3 protein, or NSE in the definite cases was 72.4, 77.1, 74.2, 50.0 %, and the performed rate in the total cases was 99.1, 75.9, 36.5, 44.0 %. Although very early detection of specific findings on MRI was reported, our study showed no significant difference of duration between the onset and detection of positive results among 4 examinations. Further spread of recognition of usefulness of diffusion weighted images (DWI) might shorten duration between the onset and diagnosis. As each examination has its own advantage, combined performance of these 4 examinations is recommended for early and reliable diagnosis of CJD.

#### [背景]

脳波、脳 MRI、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と neuron specific enolase (NSE)はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の診断に用いられている代表的な検査である。周期性同期性放電(PSD)の出現は以前より CJD 診断において最も重視されてきており日本の CJD サーベイランス委員会の診断基準にも含まれている。近年脳 MRI と 14-3-3 蛋白の感度・特異度が共に極めて高いことが報告されており、14-3-3 蛋白は既に WHO の 1998 年の診断基準に取り込まれている。脳脊髄液中の NSE が CJD で高値を呈することは脳 MRI や 14-3-3 蛋白が CJD の診断に使われるようになる以前から知られている。また、CJD は感染性のある疾患であり、公衆衛生の立場からは早期診断が重要である。実際に脳神

経外科手術の後に孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病と診断され、そこで汚染されたと思われる器械が通常の消毒のみで他の患者の手術にも使用された事例が2004年に発生しており、早期の確実なCJDの診断を押し進めることが急務である。

## [目的]

本研究の目的はCJDの診断における脳波、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEの有用性を評価するために、CJDの発症から脳波、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEで異常が認められるまでの期間を検討することである。

## [方法]

対象は日本のCJDサーベイランス調査でpossible以上と判定された孤発性CJD405例と感染性CJD52例である。診断の確実性によって分類した内訳は孤発性CJD definite 43例、probable 337例、possible 25例、感染性CJD definite 15例、probable 26例、possible 11例である(表1)。CJDサーベイランス調査票の記載に基づいて脳波、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEで発症からCJDに特徴的な異常が検出されるまでの期間を全例群と孤発例群において検索した。さらに両群において発症後1月ごとの検査陽性数をそれぞれの検査について算出し、検査陽性数がピークに達する時期を比較した。CJDに特徴的な異常とは、脳波ではperiodic synchronous discharge (PSD)を、脳MRIでは拡散強調画像(DWI)、T2強調画像、またはFLAIR画像での大脳皮質のリボン状の高信号病変または大脳基底核や視床の高信号病変とした。14-3-3蛋白は検査を施行した施設における基準で陽性とされたものを、NSEは35ng/ml以上を異常とした。孤発性と感染性を合わせた集団のdefinite群、probable群、possible群および全例群における各検査の検査施行数、施行率、陽性数、感度を計算した。

## (倫理面への配慮)

本研究はCJDサーベイランス委員会が施行したCJDサーベイランス調査に基づいている。調査については患者御本人または御家族へ十分に御説明をし、文書にて同意が得られている。倫理審査委員会の承認も得られており、倫理面における問題はない。

## [結果]

脳波、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEでCJDの発症から異常が認められるまでの期間は全例群においてはそれぞれ3.6、4.4、4.8、3.6ヶ月であり(表2)、孤発例群では3.6、4.2、4.7、3.3ヶ月であった(表3)。各群間に有意差はなかった。発症後1ヶ月ごとに見た検査陽性数は全例群または孤発例群において共に脳MRI、14-3-3蛋白、NSEでは1ヶ月後に最大となったが、脳波では2ヶ月後に最大となった(図1,2)。脳波、脳MRI、14-3-3蛋白、NSEの陽性数(感度%)/検査施行数(施行率%)はdefinite群(58例) 脳波:42(72%)/58(100%)、脳MRI:37(77%)/48(83%)、14-3-3蛋白:23(74%)/31(53%)、NSE:15(50%)/30(52%)、probable群(363例) 脳波:363(100%)/363(100%)、脳MRI:213(77%)/276(76%)、14-3-3蛋白:112(92%)/122(34%)、NSE:108(71%)/153(42%)、possible群(36例) 脳波:0(0%)/32(89%)、脳MRI:14(61%)/23(64%)、14-3-3蛋白:9(64%)/14(39%)、NSE:5(28%)/18(50%)、全例群(457例) 脳波:405(89%)/453(99%)、脳MRI:264(76%)/347(76%)、14-3-3蛋白:144(86%)/167(37%)、NSE:128(64%)/201(44%)であった(表4)。全例群の検査の施行率には $p<0.01$ で有意差が認められた。

## [考察]

本研究はCJDサーベイランス調査票の記載に基づいている。調査票に記載されている検査で異常を認めた日は必ずしも最も初めに異常が検出された日ではないため、本研究での検査で異常が認められるまでの期間は遅くともこの時期までには確実に異常が検出されていた数値である。しかし、典型的なCJDは経過が短いため多くの症例では最も初めに異常が検出された日が記載されていると推定される。実際に図1・図2に示されているように検査陽性数が発症後1-2ヶ月でピークに達し以後比較的急速に減少していつていることはこのことを裏付けていると考えられる。したがって、本研究での検査で異常が認められるまでの期間と最も初めに異常が検出されるまでの時期の間に大きな相違はないものと思われる。

CJD の発症から各種の検査で異常が認められるまでの期間は、①検査で異常が出現する機序、②検査の感度、③診断までに要する時間の、3つの要素に依存する。

第1点目の検査で異常が出現する機序に関しては、PSD の出現は大脳皮質・大脳基底核の神経細胞の障害によりその抑制作用が減少することに関連しており、また初期には出現せず中期にいたる過程で不完全なものが出現し始め、中期にて典型的な PSD を認めるようになるのが一般的である。MRI DWI での高信号病変の病理学的所見は microglia の浸潤または浮腫を伴った海綿状変化のある一時期と考えられている<sup>1)</sup>。脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と NSE の上昇は広範で重篤な大脳障害を反映している。大脳の広範な神経細胞の消失は大脳萎縮が顕著となる中期以後にピークを迎えるのに比べて大脳萎縮を伴わない大脳皮質への microglia の浸潤や浮腫は初期から中期に出現し始める所見である<sup>1)</sup>。以上より機序の面の考察からは最も初期から異常を検出できる可能性のある検査は脳 MRI であると考えられる。

第2の要素は検査の感度である。脳 MRI や 14-3-3 蛋白の感度は脳波や NSE の感度より概ね高く報告されている<sup>2-18)</sup>。表 2 に見られるように本研究における検査で異常が認められるまでの平均の期間は possible 群の方が probable 群よりも明らかに長い。これは経過の長い非典型的な症例が possible 群に多く含まれるためである。脳 MRI や 14-3-3 蛋白のように感度の高い検査は経過の長い非典型的な症例の微小な異常をより高頻度に検出できると考えられる。この影響により、感度の高い脳 MRI や 14-3-3 蛋白で異常が認められるまでの平均の期間は感度の低い脳波や NSE より長くなる可能性がある。

第3の要素は診断までに要する時間である。多くの CJD の症例では初期には一般医が初診し、その後専門医に紹介するという経路をとる。多くの CJD 患者は初期には全身倦怠感、めまい、視覚障害、日常生活上の活動性の低下等の非特異的症状を呈する。CJD はこのような特徴をもつため病初期における診断が困難なことが多い。そのためサーベイランス調査による資料を基にした本研究における発症から検査で異常が認められるまでの期間は専門医のいる施設におけるものよりも長い傾向があると考えられる。

脳波は施行率や感度が高く(表 4)、本研究における検査で陽性所見が認められるまでの期間も短い(表 2,3)、他の検査より検査陽性数が最大となるのが遅く、また後期には PSD は消失することが知られている。脳波は以前から長い間 CJD の診断に使われてきたため CJD 診断の検査の中核に置かれているおり、診断基準にも含まれていることが、高い施行率や検査で陽性所見が認められるまでの期間の短さに影響を与えている可能性もある。脳 MRI に関しては Shiga らが DWI の高い感度と早期に異常を検出できることを報告している<sup>16)</sup>。また、実際に非典型的な症状を示す CJD の多くが DWI によって臨床的に CJD と診断されている。今後、さらに DWI の有用性が広く知られるようになり、さらに診断基準に導入されることがあればより MRI の検査陽性までの期間も短縮されると予想される。14-3-3 蛋白はその感度が高く、検査陽性数が最大となるまでの期間も短い、本邦における施行率は低く、検査陽性までの期間の平均も脳波や NSE に比べると長い。NSE は感度が同じ脳脊髄液を検体とする 14-3-3 蛋白よりも低く、また最近では CJD における NSE の有用性について報告されることが少ないために重要性が低いと認識している専門医が多いと思われる。しかし、検査陽性数が最大となるのは脳 MRI や 14-3-3 蛋白と同様に 1ヶ月後であって脳波よりも早く、検査陽性までの期間の平均も脳 MRI や 14-3-3 蛋白より短い。サーベイランスによって調査された症例のなかには、日本の信頼おける施設によって 14-3-3 蛋白を検索した場合でも病初期に NSE が 14-3-3 蛋白より先に検出されている例が散見され、NSE の価値は必ずしも低いとは考えられない。以上より各検査にはそれぞれの利点があり CJD の信頼の置ける早期診断にはこの 4 検査を共に施行することが重要である。

## [結論]

本研究では CJD の発症から異常が検出されるまでの期間に上記の 4 検査間で有意差は認められなかったが、検査で陽性所見が認められるまでの期間の平均は脳波、NSE が脳 MRI、14-3-3 蛋白より短い傾向があった。検査陽性数がピークに達するのは脳波が他の検査より遅かった。各検査にはそれぞれの利点があり CJD の信頼の置ける早期診断にはこの 4 検査を共に施行することが推奨される。

## [参考文献]

1) 湯浅龍彦、西宮仁、根本英明、渡部雄治。プリオン病診断における拡散強調画像(DWI)の意義。厚生労働科学

研究費補助金 特定疾患対策研究事業 プリオン病及び遅発性ウイルス疾患に関する調査研究班。平成 14 年度研究報告書、39-46。

- 2) 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.
- 3) Poser S, Mollenhauer B, Kraus A, Zerr I, Steinhoff BJ, Schroeter A, Finkenstaedt M, Schulz-Schaeffer WJ, Kretzschmar HA, Felgenhauer K. How to improve the clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*. 122:2345-2351, 1999.
- 4) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 53:162-166, 1996.
- 5) 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.
- 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, Meijerink 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) 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.
- 14) Schröder 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.
- 15) 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.
- 16) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, Konno H, Doh-ura K, Mugikura S, Tamura H, Higano S, Takahashi S, Itoyama Y. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004. 63:443-449, 2004.
- 17) 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.
- 18) Zerr I, Bodemer M, Racker S, Grosche S, Poser S, Kretzschmar HA, Weber T. Cerebrospinal concentration of neuron-specific enolase in diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet*. 345:1609-1610.



## [研究発表]

### 1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Okino S, Sodeyama N, Itoh Y, Takahashi A, Otomo E, Matsushita M, Mizusawa H, Yamada M. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- $\beta$  1 gene with cerebral amyloid angiopathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry (in press)
- 2) Nishida Y, Sodeyama N, Toru Y, Toru S, Kitamoto T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob disease with a novel Insertion and codon 219 Lys/Lys polymorphism in PRNP. Neurology 2004;63:1978-1979.
- 3) 袖山信幸、水澤英洋。医学と医療の最前線。プリオン病：最近の進歩。日本内科学会雑誌 2004;93:2223-2230.

### 2. 学会発表

- 1) 袖山信幸、水澤英洋、山田正仁、佐藤猛、北本哲之、中村好一、黒岩義之、森若文雄、志賀裕正、武田雅俊、西澤正豊、葛原茂樹、黒田重利、村井弘之、村山繁雄、立石潤、堂浦克美。クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関する全国担当者会議(東京)2005年2月10日
- 2) 袖山信幸、水澤英洋、山田正仁、佐藤猛、北本哲之、中村好一。日本のプリオン病の現状。平成16年度アミロイドーシスに関する調査研究班 研究報告会(東京)2005年1月20日
- 3) 袖山信幸、水澤英洋、山田正仁、佐藤猛、北本哲之、中村好一、黒岩義之、森若文雄、志賀裕正、武田雅俊、西澤正豊、葛原茂樹、黒田重利、村井弘之、村山繁雄、立石潤、堂浦克美。クロイツフェルト・ヤコブ病の発症から脳波、脳MRI、14-3-3 蛋白、NSE で異常が認められるまでの期間。平成16年度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 研究報告会(東京)2005年1月24日
- 4) Sodeyama N, Nakamura Y, Yamada M, Satoh T, Kitamoto T, Mizusawa H. Duration between initial manifestation of CJD and detection of PSD, specific findings on MRI, 14-3-3 protein, or high NSE. 2004 International Symposium of Prion Diseases for Food and Drug Safety. (Sendai, Japan) 1 November, 2004.
- 5) 袖山信幸、水澤英洋、山田正仁、佐藤猛、北本哲之、中村好一。日本のクロイツフェルト・ヤコブ病における脳波、脳MRI、14-3-3 蛋白。第44回日本神経学会総会(東京)2004年5月。

## [知的所有権の取得状況]

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 硬膜移植後 CJD : 移植部位と臨床像との関連

研究協力者：佐藤 猛 (東大和病院・神経内科)  
研究協力者：増田 眞之 (東京医大・第三内科)  
研究協力者：内海 祐也 (東京医大・第三内科)  
研究協力者：榎本 雪 (国立療養所道北病院・神経内科)  
班 員：山田 正仁 (金沢大学・大学院医・神経内科)  
班 長：水澤 英洋 (東京医科歯科大学・大学院医歯・神経内科)  
研究協力者：北本 哲之 (東北大学・大学院医・病態神経)

### 〔研究要旨〕

硬膜移植後に発症した CJD 患者の中には移植部位と関連した初発症状を示す症例が存在する。硬膜移植後 CJD 患者 107 名の全病歴を詳細に調査した。昨年度の本研究班に報告したが天幕上に硬膜を移植された患者(47 名)では反対側の片麻痺や同名半盲を呈するものが 15 例(31.9%)存在していたが、天幕下に移植されたものには見なれなかった。さらに明らかな脳幹症状が天幕下群では 15 例(25.0%)認められたのに、天幕上群では 0 であった( $p < 0.0001$ )。本年度はさらに調査を重ね、経過も移植部位により異なることを明らかにした。初発症状発現から無動性無言になるまでの期間は天幕上群では  $7.3 \pm 0.84$  ヶ月、天幕下群では  $3.9 \pm 0.31$  ヶ月であり、天幕上に移植された群の方が経過が緩徐であった(Wilcoxon test,  $\chi^2 = 6.9$ ,  $p = 0.0089$ )。

Dura mater related Creutzfeldt-Jakob disease in Japan:  
Relationship between sites of grafts and clinical features

T. Sato<sup>1</sup>, M. Masuda<sup>2</sup>, Y. Utsumi<sup>2</sup>, Y. Enomoto<sup>3</sup>, M. Yamada<sup>4</sup>, H. Mizusawa<sup>5</sup> and T. Kitamoto<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurology, Higashi-Yamato Hospital, Tokyo

<sup>2</sup>Third Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

<sup>3</sup>Department of Neurology, Dohoku National Hospital, Hokkaido

<sup>4</sup>Department of Neurology, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

<sup>5</sup>Tokyo Medical and Dental University Graduate School of Medical Science

<sup>6</sup>Department of Neurological Science, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai

### ABSTRACT

A nationwide survey documented 117 cases of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) transmitted from cadaveric dura mater grafts in Japan to September 2004. Of these, 110 patients were identified to have received the same type of lyophilized cadaveric dura mater graft during the period between 1978 and 1991. Incubation period from grafting to onset of symptoms varied from 16 months to 23 years, with most patients developing neurological symptoms after 2 to 15 years. We conducted a retrospective review of the full medical records of 107 of dura-related CJD (dCJD) patients. Patients were divided into two groups by site of neurosurgical or orthopedic procedure (supratentorial vs. infratentorial). Hemiparesis or hemianopsia developed as an initial manifestation in 27.7% of 47 patients with supratentorial grafts but did not develop among any of the infratentorial group ( $p < 0.0001$ ). Conversely, brainstem symptoms (nystagmus, diplopia, ipsilateral hearing loss, facial paresis or paresthesia) were noted in 25.0% of the infratentorial group, but were not seen in the supratentorium group ( $p < 0.0001$ ).

### 〔はじめに〕

硬膜移植後に発症した CJD 患者は 2004 年 10 月までに 117 名に達している。臨床症状は約 90% の患者では弧発性 CJD と同様であり、ミオクローヌスを呈し、脳波上の PSD の出現、無動性無言になるまでの経過も数ヶ月と早い。しかし、10~15% の患者では無動性無言になるまでは緩徐に経過し、脳波上 PSD を欠くか、10 ヶ月以上経過してから発現する。緩徐進行型では病理的にも florid plaque が認められ、急速型とは異なった病像を呈している。

われわれは平成 15 年度の本研究班で硬膜移植部位から初発症状が始まり、MRI 像のそれを支持する症例を報告した。この 1 例を契機として硬膜移植後 CJD のカルテを詳細に再調査した結果、硬膜移植部位が小脳天幕上の症例では反体側の片麻痺や同名反盲から初発することがあり、天幕下に硬膜を移植された症例では同側の三叉神経や顔面神経麻痺から始まる症例が存在し、移植部位と初発症状との関連性が認められることを報告した。

本年度はさらに詳細な検討を重ね、天幕上に硬膜を移植された CJD 患者では天幕下群と比較すると、移植から発症までの期間、さらに発症から無動性無言に陥るまでの期間も遅いことを明らかにしたので報告する。

### 〔研究方法〕

硬膜移植後の CJD 患者 107 例についてカルテ、看護記録、手術記録、家族からの情報など詳細な再調査を実施した。多くの症例のカルテの全記録は東京、および京都のヤコブ病訴訟弁護団の協力を得て実施した。さらに 20 例近くはわれわれによる直接の診察、あるいは訪問調査が可能であった。倫理面では全て家族の了解のもとに行ったものである。

硬膜移植後 CJD 患者の WHO 診断基準による内訳は“definite (剖検例)”が 24 例、“probable”が 83 例である。経過の統計的検討は nonparametric regression、および Kaplan-Meier 法によった。

### 〔研究結果〕

調査した硬膜移植後の CJD 患者は 1979 年から 1991 年の間に移植を受けていた。大半の症例は 1982 年から 1987 年の間に移植を受けていた。100 名ではアルカリ未処理のライオデュラが移植されていたことが確認されている。7 例は硬膜使用歴があるも、製品の特定は出来なかった。移植部位により小脳天幕上群 47 例と天幕下群 60 例との 2 群に分類した。手術の原疾患は天幕上群では髄膜腫、あるいは他の脳腫瘍が 24 例、動脈瘤や硬膜下、あるいは脳実質の出血が 23 例、天幕下群では聴神経腫などの腫瘍が 24 例、動脈瘤や出血が 7 例、顔面痙攣や三叉神経除痛術（ジャヤネッタ法）が 22 例、Arnold-Chiari 奇形が 4 例、脊髄腫瘍 2 例、後縦靭帯骨化症 1 例であった。

天幕上移植群と天幕下群において手術時の年齢は  $43.0 \pm 16.3$  歳、および  $46.8 \pm 11.9$  歳、初発時年齢は  $54.6 \pm 12.5$  歳、および  $56.3 \pm 12.5$  歳であり、両群間に差はなかった。しかし、硬膜移植を受けてから初発症状発現までの期間は天幕上群  $141.3 \pm 6.3$  ヶ月、および天幕下群  $113.2 \pm 7.3$  ヶ月であり、天幕下群の方が若干短かった ( $p=0.0042$ )。

さらに、初発症状を発現してから無動性無言に陥るまでの期間は天幕上群  $7.3 \pm 0.84$  ヶ月、天幕下群  $3.85 \pm 0.31$  ヶ月であり、天幕上群の方が緩徐な進行を示す例が多かった ( $p=0.0089$ )。

初発症状は天幕上群において、移植部位と反対側に生じた片麻痺、片側感覚障害、および同名半盲が 47 例中 13 例 (27.7%) に認められたが、天幕下群では 0 であった ( $p < 0.0001$ )。一方、脳幹に由来する症状 (複視、眼振、移植部位と同側の顔面神経麻痺、三叉神経麻痺など) は天幕下群では 60 例中 15 例 (25.0%)、天幕上群では 0 例であった ( $p < 0.0001$ )。

天幕上硬膜移植群では上述のごとく、臨床経過が緩徐に進行する症例が多かったが、緩徐進行群では発症から 10 ヶ月以上経過してもミオクローヌスが見られず、脳波上でも PSD が出現せず、簡単な応答には応じることが出来、無動性無言に陥る時期が遅いなど非典型的な病像を呈していた。

脳の免疫組織化学的検索については 12 例の情報が得られた。異常プリオン蛋白の沈着状態はシナプス型を呈する症例は天幕上群では 3 例、天幕下群では 1 例記載されている。Florid plaque 型は天幕上群では 6 例、天幕下群では 2 例認められている。天幕上群の 6 例、すべて無動性無言に陥るまでの経過は 10 ヶ月以上であった。

## 〔考察〕

弧発性 CJD 患者において1側の片麻痺での初発する症例、脳波で非対称性が見られる症例<sup>1)</sup>、あるいは MRI や DWI 画像において初発時、片側の大脳皮質にのみ信号異常が見られる症例<sup>2)</sup> が記載されている。

一方、硬膜移植後 CJD においても移植部位を天幕上と天幕下とに分けて初発症状を検討すると、天幕下群では小脳失調性歩行障害で初発する症例が多いこと<sup>3)</sup>、脳幹部のジャネット手術に硬膜を移植された1例では神経耳科的検査が移植側の異常を示すことなどが報告されている<sup>4)</sup>。われわれは硬膜移植後 CJD の1例において初発症状が移植部位の局在と関連強いていること、DWI において移植された硬膜近傍から異常信号が始まっておりことから、移植部位と初発症状との関連を107例について詳細に再調査した。

その結果、天幕上に硬膜を移植された症例群では移植部の大脳半球に関連した片麻痺や同名反盲を示す症例が多いこと、天幕下に移植された群では脳幹症状、即ち眼振、複視、同側の三叉神経や顔面神経麻痺、聴力低下を呈する症例が多いこと、すなわち移植部位と初発症状とは明らかに関連性があることを明らかにした<sup>5)</sup>。

さらに、硬膜の移植部位により経過が異なり、天幕上群では緩徐進行例が多く、これらの症例では従来、指摘されていた硬膜移植 CJD 中の非典型例、あるいはプラーク型と呼ばれていた症例群と臨床像や病理像が一致することを新しく指摘した。

硬膜移植後 CJD のプラーク型ではプリオン蛋白をプロテナーゼ処理後の後のウェスタン・ブロットの蛋白パターンが異なることから、典型例と非典型例とでは感染源となった硬膜における異常プリオンが異種の可能性もあることが推定されている<sup>6)</sup>。しかし、移植部位により病理像が典型的シナプス型か非典型的プラーク型を呈することは、緩徐進行型の病態について新たな問題を提起するものである。

## 〔結論〕

1. 硬膜移植後 CJD 患者 107 例について硬膜移植部位を天幕上と天幕下とに分け、初発症状、経過を詳細に再調査した。
2. 初発症状は天幕上群では大脳半球に関連した片麻痺や同名反盲が多く、天幕下群では脳幹症状（眼振、複視、同側の三叉神経、顔面神経麻痺、聴力障害）が多かった。すなわち移植部位と初発症状とに関連性が認められた。
3. 天幕上群は天幕下群に比し、臨床経過が緩徐に進行する症例が多かった。このような緩徐進行例では脳の免疫組織化学にてプラーク型を呈する症例が多く見られた。

## 〔参考文献〕

- 1) Cambier DM, Kanatici K, Worrell GA et al. Lateralized and focal clinical, EEG and FLAIR MRI abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1724-1728. 2)
- 2) 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
- 3) Sato T, Hoshi K, Masuda S et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Shinkeishinpo (Adv Neurol Sci)* 1999; 43:145-154 (in Japanese with English abstract).
- 4) Nishida Y, Yamada M, Hara K et al. Creutzfeldt-Jakob disease after Jannetta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestation related to the grafted site. *J Neurol* 2002; 249:480-483.
- 5) Sato T. Infectious prion diseases in Japan. In: Kowalski JB, Morrissey RF, editors. *International Kilmner Conference Proceedings, Vol 8*. Laval: Polyscience Publications, 2003:112-118.
- 6) Satoh K, Muramoto T, Tanaka T et al. Association of an 11-11kDa protease-resistant prion fragment with subtypes of dura graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease and other prion diseases. *J Gen Virol* 2003;84:2885-2893