

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班  
分担研究報告書

サーベイランスによるプリオン病の疫学像に関する研究

研究協力者：中村 好一 自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門  
研究協力者：渡邊 至 自治医科大学地域医療学センター・公衆衛生学部門  
分担研究者：山田 正仁 金沢大学大学院医学系研究科  
主任研究者：水澤 英洋 東京医科歯科大学・脳神経病態学

研究要旨

1999 年度より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、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)を始めとしたプリオン病の発生状況に関して、臨床調査個人票などを主な情報源とするサーベイランスが開始されたので、その結果について報告する。1999 年 4 月から 2005 年 9 月までに全国で新規に 691 人(男 292 人(42%)、女 399 人(58%))が登録され、このうち 540 人(78%)が孤発性 CJD、64 人(9%)が家族性 CJD、56 人(8%)が硬膜移植歴を有する CJD、25 人(4%)がゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群であった。また、2005 年 2 月には我が国で最初の変異型 CJD 患者が登録された。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の発生状況に関して、厚生省は 1996 年には全国疫学調査、1997 年から 1999 年 4 月の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 月以降は感染症法による感染症発症動向調査によりその発生を把握するとともに、1999 年度より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、臨床調査個人票などを主な情報源としたサーベイランスも同時に開始された。本研究ではこのサーベイランスの結果について報告する。

B. 研究方法

神経内科専門医をサーベイランス委員とし、臨床調査個人票で情報の得られた者について、

詳しい情報を得るため、訪問調査を行っている。また、感染症発症動向調査において届けられた症例のうち、50 歳未満の者、vCJD として届けられた者、医源性の感染による者、また、サーベイランス委員や神経難病専門医が察知した症例についても同様の調査を行っている。

サーベイランス委員会が定期的開催され、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おり、ここでは 2005 年 9 月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を行った。

診断とその確実性については、vCJD に関しては 2001 年の世界保健機関による診断基準に基づき、それ以外の病型に関しては、遺伝性 CJD とそうでないものに分けて次のように定めている。

1. 孤発性 CJD、硬膜移植歴を有する CJD

確実例(definite)：プリオン病に特徴的な病

理所見、またはウエスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出した症例。

**ほぼ確実例(probable)**：病理所見がない例で進行性痴呆を示し、他の疾患を除外でき、かつ脳波で periodic synchronous discharge (PSD) を認めること。さらにミオクロヌス、錐体路/錐体外路症状、小脳症状または視覚異常、無動性無言状態のうち2つ以上示す症例。

**疑い例(possible)**：ほぼ確実例と同じ臨床症状を示すが、PSDを欠く症例。

## 2. 遺伝性プリオン病(家族性 CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS)、fatal familial insomnia (FFI))

**確実例(definite)**：プリオン蛋白遺伝子変異を認め、かつプリオン病に特徴的な病理所見、またはウエスタンブロット法や免疫染色法により脳に異常プリオン蛋白を検出した症例。

**ほぼ確実例(probable)**：病理所見はないがプリオン蛋白遺伝子変異を認め他の疾患を除外でき、かつ臨床所見が遺伝性プリオン病として矛盾しない症例。

**疑い例(possible)**：病理所見、プリオン蛋白遺伝子変異も両方認めないが、遺伝性プリオン病を示唆する家族歴と遺伝性プリオン病として矛盾しない臨床所見がある症例。

(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。

## C. 研究結果

1999年から2004年にかけて登録されたプリオン病の発病患者総数は年間80-100人前後で、1999年4月から2005年9月までに全国で691人(男292人(42%)、女399人(58%))が新規罹患として登録された(表1)。また、人口動態統計や感染症発症動向調査による報告数に比べ、本サーベイランスにおける報告数はやや少ない傾向がある。

691人のプリオン病患者のうち540人(78%)が弧発性CJD、56人(8%)が家族性CJD、64人(9%)が硬膜移植歴を有するCJD、25人(4%)がGSSであった。また、2005年2月には我が国で最初の変異型CJD症例が登録された(表2)。

発病時年齢の平均は弧発性、家族性CJDではそれぞれ66.7歳、64.3歳であったのに対し、硬膜移植歴のあるCJD、GSSではそれぞれ56.4歳、53.8歳と若年であった。また、GSSでは約50%が50歳代での発症である。(表2)

プリオン蛋白遺伝子の検索は421例で実施さ

表1 プリオン病の性別・発病年別発症分布と人口動態統計、感染症発症動向調査のCJD報告数 (1999.4-2005.9)

発病年	サーベイランス			人口動態統計によるCJD報告数	感染症発症動向調査によるCJD報告数
	男	女	合計		
1998 以前	38 ( 13 )	70 ( 18 )	108 ( 16 )	—	—
1999	30 ( 10 )	54 ( 14 )	84 ( 12 )	122	92
2000	44 ( 15 )	56 ( 14 )	100 ( 14 )	112	108
2001	52 ( 18 )	61 ( 15 )	113 ( 16 )	112	133
2002	45 ( 15 )	47 ( 12 )	92 ( 13 )	133	147
2003	38 ( 13 )	56 ( 14 )	97 ( 14 )	141	118
2004	40 ( 14 )	43 ( 11 )	83 ( 12 )	—	168
2005	5 ( 2 )	9 ( 2 )	14 ( 2 )	—	—
Total	292 ( 100 )	399 ( 100 )	691 ( 100 )	—	—

かっこ内は%、CJD: Creutzfeldt-Jakob disease

表2 プリオン病の病型別患者数と発病年齢の分布(1999.4-2005.9)

年齢階級 (歳)	全体	孤発性CJD	変異型CJD	硬膜移植歴の あるCJD	家族性CJD	GSS	FFI	分類未定のCJD
10-19	2 ( 0 )	0 ( 0 )	0	2 ( 4 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0	0
20-29	5 ( 1 )	0 ( 0 )	0	4 ( 7 )	1 ( 2 )	0 ( 0 )	0	0
30-39	14 ( 2 )	7 ( 1 )	0	3 ( 5 )	1 ( 2 )	3 ( 12 )	0	0
40-49	38 ( 5 )	21 ( 4 )	1	5 ( 9 )	5 ( 8 )	4 ( 16 )	1	1
50-59	135 ( 20 )	96 ( 18 )	0	13 ( 23 )	13 ( 20 )	12 ( 48 )	1	0
60-69	227 ( 33 )	181 ( 34 )	0	20 ( 36 )	21 ( 33 )	4 ( 16 )	0	1
70-79	217 ( 31 )	188 ( 35 )	0	8 ( 14 )	18 ( 28 )	2 ( 8 )	0	1
80-89	51 ( 7 )	45 ( 8 )	0	1 ( 2 )	5 ( 8 )	0 ( 0 )	0	0
90-99	2 ( 0 )	2 ( 0 )	0	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )	0	0
Total	691 ( 100 )	540 ( 100 )	1	56 ( 100 )	64 ( 100 )	25 ( 100 )	2	3
Mean±SD	65.1 ± 11.5	66.7 ± 10.1	-	56.4 ± 16.2	64.3 ± 12.4	53.8 ± 10.9	-	-

CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, FFI: fatal familial insomnia  
かっこ内は%

表3 プリオン病の病型別診断確実性(1999.4-2005.9)

病型	N	診断の確実性		
		確実	ほぼ確実	疑い
全体	684 ( 100 )	99 ( 14 )	534 ( 78 )	51 ( 7 )
孤発性CJD	540 ( 100 )	65 ( 12 )	440 ( 81 )	35 ( 6 )
硬膜移植歴のある CJD	56 ( 100 )	20 ( 36 )	24 ( 43 )	12 ( 21 )
家族性CJD	61 ( 100 )	11 ( 18 )	47 ( 77 )	3 ( 5 )
GSS	25 ( 100 )	1 ( 4 )	23 ( 92 )	1 ( 4 )
FFI	2 ( 100 )	2 ( 100 )	0 ( 0 )	0 ( 0 )

かっこ内は%、変異型CJD1例、分類未定CJD3例、家族性CJDで診断確実性未定の3例は除いている  
CJD: Creutzfeldt-Jakob disease, GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome,  
FFI: fatal familial insomnia

れ、408例で結果が判明していた。このうち遺伝子変異を認めたのは89例で、その内訳はコドン102が21例(GSS)、コドン105が3例、コドン178が3例(家族性CJDが1例、FFIが2例)、コドン180が24例、コドン200が19例、コドン208が1例、コドン232が10例、コドン180+232が1例、insertionが3例、詳細不祥が4例であった。

診断の確実性についてはほぼ確実例が全体で78%を占めている。病型別では(FFIを除く)、硬膜移植歴を有するCJDで確実例の割合が他より高い(表3)。

#### D. 考察

本サーベイランスの診断名やその確実性は、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。ただ、症例の悉皆性や遺伝子異常の検索、剖検などの実施率については必ずしも十分ではなく、誤分類されている可能性もある。例えば、遺伝子検索未実施の場合、家族性CJDの症例が孤発性CJDに誤分類される可能性がある。

人口動態統計や感染症発症動向調査によるCJD報告数に比べ、サーベイランスにおける報告数はやや少ないが、これはサーベイランスにおいて協力の同意が得られない場合や登録漏れなどにより真の症例数より少なくなっている

る可能性や、人口動態統計や感染症発症動向調査においてプリオン病の診断の精度が高くないため、真の症例数より多く診断されている可能性などが考えられる。

診断の確実性に関して確実例の占める割合は全体で 14%と高くないが、これは日本では剖検される例が少ないためと考えられる。硬膜移植歴の有る CJD では確実例の占める割合が他より高いが、これは異常プリオンに汚染されたヒト乾燥硬膜使用に関する裁判において、硬膜移植を証明する必要があり、剖検が行われることが多いためと考えられる

今後、悉皆性や遺伝子異常の検索、剖検実施率などの問題点改善とともにさらに実態が明らかになると思われる。

## E. 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。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 渡邊至、中村好一:本邦におけるプリオン病の疫学像.神経内科 63(5):424-428,2005.

### 2. 学会発表

1) 渡邊至、中村好一、山田正仁、水澤英洋: 特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票に基づいたプリオン病サーベイランスの結果.第 16 回日本疫学会学術総会講演集 16(1):204,2006.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特記すべきことなし。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班  
分担研究報告書

わが国の CJD サーベイランスにおける変異型 CJD (vCJD) および vCJD 疑い例

分担研究者：山田 正仁 金沢大学・大学院医・脳老化・神経病態学(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)  
分担研究者：中村 好一 自治医科大学・医・公衆衛生学  
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  
主任研究者：水澤 英洋 東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経病態(神経内科)  
研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学・大学院医歯・脳神経病態(神経内科)  
分担研究者：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

研究要旨

1999年4月から2005年9月までにCJDサーベイランス委員会で検討した790例中10例(1.2%)が変異型CJD(vCJD)の疑いにて緊急調査され、うち1例が2005年2月、わが国初のvCJDとして確認された。vCJDの鑑別診断では、他のプリオン病、特に孤発性CJDの非典型例(しばしばMM2視床型)が問題となった。本邦のvCJD例は、脳波上周期性同期性放電(PSD)を認めたが、剖検で確定診断された。vCJDを見逃さないためには、PSDを認めないとするvCJD診断基準(WHO 2001)の改訂、剖検の推進が必要である。

A. 研究目的

2005年2月、Creutzfeldt-Jakob病(CJD)サーベイランス委員会はわが国初のvCJD例を確認した。本報告の目的は、CJDサーベイラン

ス委員会がこれまでにvCJDの疑いにて緊急調査を行った症例の臨床的特徴をまとめ、vCJDの診断、鑑別診断のポイントや問題点を明らかにすることである。

## B. 研究方法

1999年以來、2005年9月までに、現行のサーベイランスシステムにより検討された790例のうち、「vCJDの疑いあり」との情報により緊急調査を行った症例を検討した。

(倫理面の配慮)CJDサーベイランスは、委員長の所属施設である金沢大学医の倫理審査委員会の承認を得て、それに基づく説明と同意のもとに行われた。

## C. 研究結果

790例のうち、「vCJDの疑いあり」とされ緊急調査を行ったケースは10例(1.2%)あった。10例(男6/女4)の調査時年齢3~59歳であった。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。調査後の診断は以下のようであった：

1. vCJD1例(確実例)(下記)
2. その他のプリオン病5例[内訳:孤発性CJD3例(MM2視床型2例(確実例および疑い例各1例)、MV2型の疑い1例)、硬膜移植後CJD1例、コドン102変異に伴うGerstmann-Sträussler-Scheinker病1例]。
3. プリオン病以外4例[内訳: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、infantile neuroaxonal dystrophy1例]。

2005年2月に確認された、わが国初のvCJD例は、1990年前半に英国に24日程度、フランスに3日程度、vCJD非発生国に2週間程度滞在歴を有していたが、輸血歴や手術歴はなかった。2001年に40歳代で精神症状で発症した。2004年2月の調査時、孤発性CJDに特徴的な脳波所見である周期性同期性放電(PSD)、孤発性CJDに合致するMRI所見を呈していたことから孤発性CJD(probable)と臨床診断したが、その後、剖検にてvCJDと確定診断された。経過中の検査データの検討から、長期経過後に、脳波上PSDが出現し、MRI上のpulvinar signが消失したと

考えられた。本例からの2次感染の可能性についての調査では、献血歴は確認されず、手術等の観血的医療行為も確認されなかった。

## D. 考察

vCJDの診断では、他のプリオン病、特に孤発性CJD非典型例との鑑別が問題であり、vCJDと共に孤発性CJD非典型例の臨床診断法の確立が必要である。孤発性CJDの諸病型のうち、最も診断が難しくvCJDとの鑑別が問題となるのはMM2視床型である。我々は、MM2視床型では、MRI上視床に異常信号を認めず、脳血流SPECTあるいは糖代謝PETにおいて両側視床の血流・代謝低下がみられることが、診断上有用であることを報告した(論文発表1)参照。

また、わが国初のvCJD例(論文発表3)参照)は、サーベイランス時に、脳波上PSDを認め、MRIも孤発性CJDに合致する所見を呈していたため、孤発性CJDと臨床診断していた。vCJDで脳波上PSDを呈する例の報告はこれまでにない。本例のようなvCJD長期経過例では、脳波上PSDが出現し、MRI上pulvinar signが陰性化する場合があると考えられた。特に、現行のvCJD診断基準(WHO 2001)では、PSDがみられる場合にはvCJDとは臨床診断し得ないため、vCJDを見逃す可能性がある。CJDサーベイランス委員会はWHO診断基準の改訂が必要であることを提言した(ヨーロッパおよび関連諸国CJDサーベイランス会議、2005年5月)。

本例の感染経路については、輸血歴や過去の手術歴等がないことから、BSE牛の経口摂取の可能性が最も疑わしいと考えられた。当該患者は1990年の英国滞在中に機械的回収肉(mechanically recovered meat: MRM)を含むとされるグレイビーソースやハンバーガーを食していたこと、当時の英国におけるBSE発生状況、当時の英国ではBSE汚染の可能性のあるMRMの食用禁止措置がとられていなかったことなどから、フランスや日本におけるBSE

因子への曝露の可能性を否定するものではないが、英国における曝露の可能性が高いものと考えられた。アメリカやカナダで発症した vCJD 例は、英国が BSE 因子への曝露についてハイリスクであった時期に数年以上の英国在住歴のある患者である。もし本例が英国滞在中に感染したとするならば、極めて短期間の数少ない機会に BSE 因子に曝露され感染したことになり、vCJD 発症までの潜伏期間は約 11.5 年と算定される。

## E. 結論

1. これまでに調査した 790 例中 10 例(1.2%) が vCJD の疑いにて緊急調査され、うち 1 例がわが国初の vCJD として確認された。
2. vCJD の鑑別診断では、他のプリオン病、特に孤発性 CJD 非典型例(MM2 視床型)との鑑別がしばしば問題となった。
3. 本邦初の vCJD は脳波上 PSD が出現しており、vCJD を見逃さないためには、WHO による vCJD 診断基準(2001)の「特徴的な脳波所見はみられない」とする項目の改訂、剖検の一層の推進が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 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. Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*.

64 : 643-648, 2005.

- 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*. 76 : 325-329, 2005.

- 3) Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet*. (In Press)

- 4) 山田正仁：変性疾患の治療に向けて：プリオン病. *内科* 95 : 889-895, 2005.

- 5) 浜口 毅, 山田正仁:変異型クロイツフェルト・ヤコブ病等の現状. *VIRUS REPORT* 2 : 28-33, 2005.

- 6) 山田正仁：変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. *臨床精神医学* 34 : 1586-1588, 2005.

- 7) 山田正仁, 浜口 毅：変異型 Creutzfeldt-Jakob 病—わが国および世界における最近の発生動向と今後の課題. *医学のあゆみ* 215 : 895-900, 2005.

### 2. 学会発表

- 1) Yamada M, Nakamura Y, Kawaguchi R. vCJD in Japan. European and Associated Countries CJD Surveillance Group Meeting. Striling, May 5-7, 2005

- 2) 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 MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 2 生検例. 第 46 回日本神経病理学会総会, 宇都宮, 2005.5.12-14

- 3) 浜口 毅, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 野口もえ子, 古川 裕, 久慈一英, 三谷和子, 村山繁雄, 郡山達男, 山下真理子, 川上明男, 井原雄悦, 黒田重利, 鈴木直輝, 志賀裕正, 荒井啓行, 山田正仁：MM2 型孤

発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床診断. 第 46 回日本神経学会総会, 鹿児島, 2005.5.25-27

- 4) 浜口 毅, 野口もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 山田正仁, CJD サーベイランス委員会: プリオン病発症前後以降に眼科手術を受けたプリオン病症例の臨床的特徴. 2005 年プリオン研究会, 天童, 2005.8.26-27
- 5) 山田正仁, 浜口 毅, 野口もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, CJD サーベイランス委員会および vCJD ワーキンググループ: わが国におけるプリオン病サーベイランス: 変異型 CJD を含む最近のサーベイランスデータ. 2005 年プリオン研究会, 天童, 2005.8.26-27
- 6) 山田正仁: <シンポジウム 4> BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 24 回日本痴呆学会, 大阪, 2004.9.30-10.1
- 7) 山田正仁, 浜口 毅, 野口もえ子, 中村好一, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, CJD サー

ベイランス委員会および vCJD ワーキンググループ: わが国のプリオン病サーベイランスにおける変異型 CJD (vCJD) および vCJD 疑い例. 第 10 回日本神経感染症学会, 東京, 2005.10.21-22.

- 8) 野口もえ子, 浜口 毅, 北本哲之, 佐藤 猛, 水澤英洋, 中村好一, 山田正仁, CJD サーベイランス委員会: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) プラーク型の臨床的特徴: dCJD 非プラーク型との比較. 第 10 回日本神経感染症学会, 東京, 2005.10.21-22.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし



厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班  
分担研究報告書

## M232R 家族性 CJD の臨床像

研究協力者：志賀 裕正	東北大学病院・神経内科*
研究協力者：佐藤 克也	長崎大学・大学院医・第一内科
研究協力者：北本 哲之	東北大学・大学院医・CJD 早期診断*
研究協力者：今野 秀彦	西多賀病院・神経内科
研究協力者：佐々木健介	九州大学・大学院医・神経病理
研究協力者：黒田 重利	岡山大学・大学院医歯薬・精神科*
研究協力者：佐藤 猛	東大和病院・神経内科*
研究協力者：中村 好一	自治医大公衆衛生*
分担研究者：山田 正仁	金沢大学・大学院医・神経内科*
主任研究者：水澤 英洋	医科歯科大学・大学院医・神経内科*
研究協力者：糸山 泰人	東北大学・大学院医・神経内科

\*日本 CJD サーベイランス委員会

### 研究要旨

M232R 変異を持つ家族性 CJD (CJD232)には急速進行型と緩徐進行型の2つの臨床型が存在する。CJD232 17例中12例が急速進行型で、 $2.5 \pm 2.0$ ヶ月後にミオクローヌスが、 $2.9 \pm 1.9$ ヶ月後に PSD が出現し  $3.3 \pm 1.6$ ヶ月後に無動性無言となった。4例が緩徐進行型で、 $9.3 \pm 4.0$ ヶ月後にミオクローヌスが、1例のみ13ヶ月後に PSD が出現し  $18.8 \pm 1.7$ ヶ月後に無動性無言となった。両型とも全例家族歴はなく、CSF14-3-3 蛋白は検査した全例陽性、codon 129 は Met/Met であった。MRI は急速進行型では7例中6例が、緩徐進行型では全例が陽性であった。急速進行型では共通した特徴は認めなかったが、緩徐進行型では視床内側病変が特徴と思われた。PrP 免疫染色では急速進行型4例は synaptic type、緩徐進行型1例は psrivacuolar type の沈着を認めた。1例は発症7ヶ月後に無動性無言に至る前に心疾患で突然死しているが、PrP 免疫染色では perivacuolar type の沈着であった。CJD232 には genotype が同じでも臨床像の異なる2型が存在し、これらは MRI 所見、病理所見も異なる。

### A. 研究目的

昨年の研究では M232R 変異を持つ家族性 CJD (CJD232)には典型的な孤発性 CJD と酷似した急速進行型と脳波で PSD が出現せず(1例のみ出現)進行の遅い緩徐進行型の2型がある

ことを報告した。本年はこれら2型について MRI 所見、病理所見について検討した

### B. 研究方法

対象は CJD232 と診断された自験例5例、文

献例 6 例、日本 CJD サーベイランス委員会報告例 6 例の合計 17 例、男性 8 例、女性 9 例。出身地域は宮城県 5 例、長崎県、群馬県各 2 例、山口県、岡山県、静岡県、神奈川県、千葉県、新潟県各 1 例、出身地不明 2 例。

初発症状、ミオクローヌスの出現の有無と出現時期、無動性無言までの期間、脳波での PSD 出現の有無と出現時期、髄液 14-3-3 蛋白陽性率、MRI 所見、病理所見を検討した。

### C. 研究結果

発症 7 ヶ月後に心疾患で突然死した 1 例を除いて全例無動性無言に陥った。この症例は死亡時点ではミオクローヌスや PSD は認めていなかった。この症例は比較検討から除外した。図 1 に示すように、発症後 6 ヶ月以内に無動性無言に陥る急速進行群(12 例)と、発症後 15 ヶ月以上経ってから無動性無言に陥る緩徐進行群(4 例)の 2 群を認めた。

両群の検討結果を表 1、表 2 に示す。発症年齢や男女比には両群間で違いは認めず、家族内発症を認めた症例も 1 例もなかった。ミオクローヌスは緩徐進行群でも認めるが、出現時期が遅いこと、出現しても典型的な全身性ミオクローヌスではない、など急速進行群とは異なっていた。急速進行群では全例典型的な PSD を認めたが(図 2A、B)、緩徐進行群では 4 例中 1 例で発症 13 ヶ月後に PSD を認めたのみで他の 3 例は無

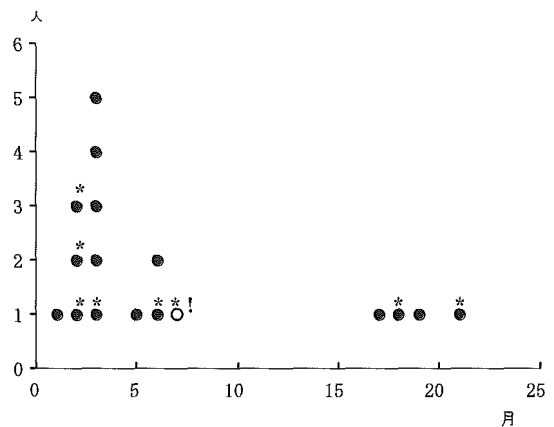


図 1 発症から無動無言までの期間

表 1 検査、病理所見のまとめ

	Rapid-type (N=12)	Slow-type (N=4)	p
14-3-3 P陽性率	5/5	4/4	NS
PSD 陽性率	2.9 ± 1.9 Mo 12/12	13 Mo 1/4	<0.01
MRI 陽性率	6/7	4/4	
Codon 129	12: Met/Met	4: Met/Met	
Codon 219	11: Glu/Glu 1: Glu/Lys	4: Glu/Glu	
PrP免疫染色	Synaptic (N=4)	Periacular (N=1)	

表 2 臨床所見のまとめ

	Rapid-type (N=12)	Slow-type (N=4)	p
発症年齢	64.3 ± 5.2	63.8 ± 8.3	NS
男:女	5:7	2:2	NS
家族歴	0/12	0/4	NS
初発症状	5: 進行性痴呆	2: 進行性痴呆	
	2: 視覚症状	1: 精神症状	
	2: 小脳症状	1: 着衣失行	
	3: その他		
Myoclonus 率	2.5 ± 2.0 Mo 11/11	9.3 ± 4.0 Mo 3/4	<0.05陽性 NS無動
無言 陽性率	3.3 ± 1.6 Mo 12/12	18.8 ± 1.7 Mo 4/4	<0.005 NS

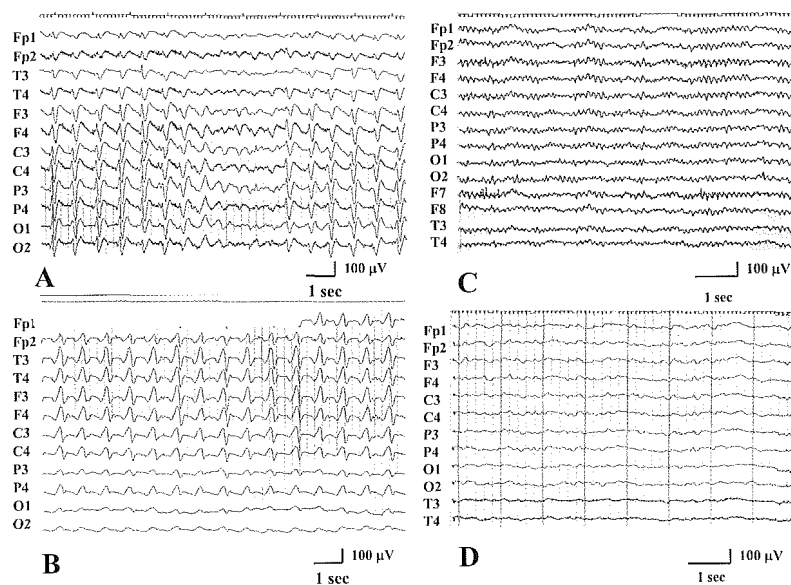


図 2 Rapid type と Slow type の脳波所見

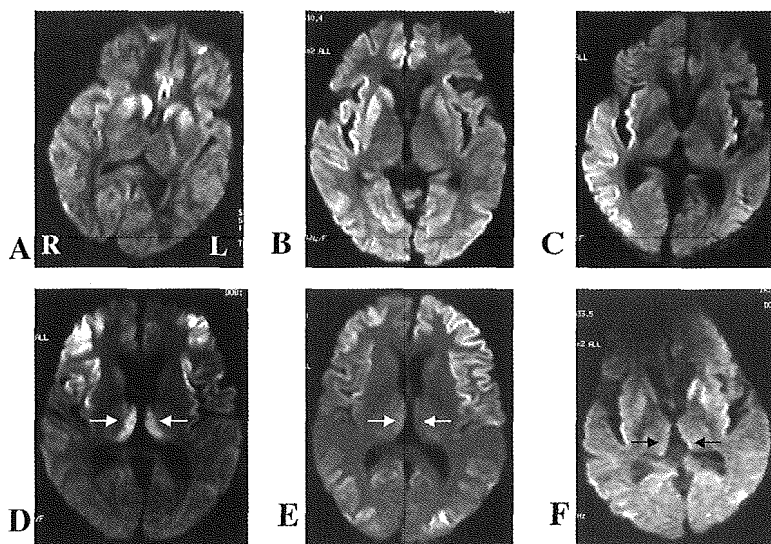
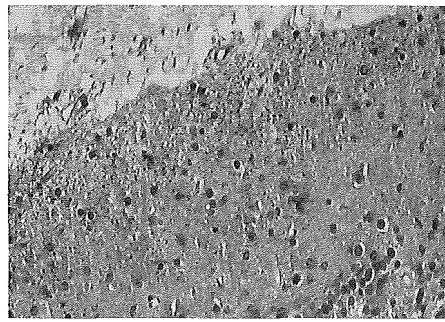


図 3 拡散強調 MRI 所見

動性無言に陥るまで PSD は出現しなかった。緩徐進行例での PSD の出現しない例の脳波を示す(図 2C、D)。

拡散強調 MRI は両群とも病巣を検出するには有効な方法であった。急速進行群では線条体に高信号を認める症例、大脳皮質に高信号を認める症例、両者に高信号を認める症例の 3 型を認め(図 3A、B、C)、まとまった特徴は見いだせなかった。しかし緩徐進行群では視床内側部に共通してこう信号が認められ(図 3D、E、F)、特徴的な所見と思われた。

急速進行群の 4 例でプリオン蛋白(PrP)の免疫染色が施行され、全例 diffuse-synaptic type の染色を認めた(図 4A)。緩徐進行群の 1 例の PrP 免疫染色では diffuse-synaptic type の部位も認めたが perivacuolar type の PrP 沈着が主体であった。発症 7 ヶ月後に無動性無言に陥る前に突然死した症例は検討対象から除外したが、この症例の PrP 免疫染色は perivacuolar type であった。両群は臨床像や検査所見のみならず、病理所見もことなっていた。しかしプリオン蛋白遺伝子の genotype には codn 129 や



67歳、女性、小脳分子層  
Rapid type

64歳、女性、側頭葉皮質  
Slow type

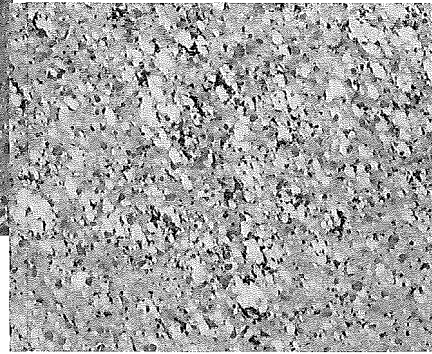


図4 3F4によるPrP免疫染色

codon 219 を含め、違いは認められなかった。

#### D. 考察

CJD232 はこれまで日本でしかほうこくされていないが、日本 CJD サーベイランス委員会への報告症例数で見ると、P102L GSS や E200K CJD、V180I CJD とともに日本における主要な家族性プリオン病である。これまでは典型的な孤発性 CJD と同様な経過を辿ると考えられていたが、緩徐進行例が約 1/4 存在する。プリオン蛋白遺伝子型は全く同一でも表現型の異なる 2 型が存在することを認識する必要がある。急速進行群の診断は問題ないと思われるが、緩徐進行群ではこれまで診断の拠り所としていた全身性ミオクローヌスや PSD は出現しない可能性が高く、他の進行性認知症症状を呈する疾患との鑑別が問題となる。進行性認知症症状を呈する疾患との鑑別には拡散強調 MRI が有用と思われた。特に視床ない側病変に注目する必要があると思われた。

これまで両群の病理所見の比較検討は行われていなかったが、急速進行群では diffuse-synaptic type の、緩徐進行群では perivacuolar type の沈着が特徴的と思われた。この点に関してはさらなる症例の蓄積が必要である。

#### E. 結論

CJD232 には genotype が同一でも臨床像、検査所見、病理所見の異なる 2 型が存在することを認識すべきである。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Shiga Y, Wakabayashi H, Miyazawa K, Kido H, Itoyama Y, 14-3-3 protein levels and isoform patterns in the cerebrospinal fluid of Creutzfeldt-Jakob disease patients in the progressive and terminal stages, J Clin Neurosci, in press.
- 2) 志賀裕正：CJDの画像診断. 医学のあゆみ, **213**, 210-211, 2005.
- 3) 志賀裕正：プリオン病の診断基準・病型分類・重症度. 内科, **95**, 1521-1523, 2005.
- 4) 志賀裕正：プリオン病のMRI画像診断. 神経内科, **63**, 435-440, 2005.
- 5) 志賀裕正：その他の医原性 Creutzfeldt-Jakob 病. Clin Neurosci, in press.

##### 2. 学会発表

- 1) 菅野重範, 志賀裕正, 佐藤 滋, 糸山泰人：コドン 232 に点変異 (M232R) を持つ家族性 CJD の臨床像. 第 46 回日本神経学会総会 (鹿児島), 5 月, 2005.
- 2) 志賀裕正, 佐藤 滋, 及川嵩紀, 田野崎真人,

糸山泰人：拡散強調 MRI を用いた Creutzfeldt-Jakob 病診断. 第 46 回日本神経学会総会(鹿児島), 5 月, 2005.

- 3) Shiga Y, Sato S, Oikawa T, Tanosaki T, Itoyama Y : Creutzfeldt-Jakob disease diagnosis using diffusion-weighted MRI findings. 57th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Miami Beach, USA, 2005.
- 4) Kanno S, Shiga Y, Sato S, Kitamoto T,

Itoyama Y, Familial Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation of methionine to arginine at codon 232 of prion protein gene: two different phenotypes. 57th Annual Meeting of American Academy of Neurology, Miami Beach, USA, 2005.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1~3 いずれもなし

## Creutzfeldt-Jakob 病の VEP に関する研究

分担研究者：黒岩 義之 横浜市立大学・神経内科  
研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学・神経内科  
研究協力者：戸田 宏幸 横浜市立大学・神経内科

### 研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) では、視覚異常から発症する Heidenhain type の存在が知られており、CJD 3 例に対し flash VEP を施行し、視覚経路に関する電気生理学的検討を試みた。CJD の VEP の特徴は Giant VEP と左右眼刺激による波形の違いにあり、前者では脳萎縮と皮質の興奮性、後者では網膜や視神経の異常が関連している可能性がある。

### A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) では視覚異常から発症する Heidenhain type の存在が知られているが、視覚異常や画像所見と関連づけて VEP を検討は少ない。今回、我々は CJD に flash VEP を施行し、視覚経路に関する電気生理学的検討を試みた。

### B. 研究方法

対象はほぼ確定の診断基準を満たす sCJD 3 例(男性 2 名、女性 1 名)。経過 3 ヶ月～6 ヶ月で臥床状態に至っている進行期の患者に対し、flash VEP(刺激頻度 1Hz)を施行し、臨床症状・画像と比較検討した。

(倫理面への配慮)

この研究における症例の情報はプライバシーの保護、不利益に配慮されている。

### C. 研究結果

1) 臨床および検査所見: 3 例いずれも家族歴や海外渡航歴、臓器移植歴はなし。3 例中 2 例で視覚異常があり。脳波は 3 ともに PSD を

認め、プリオン蛋白遺伝子の異常は認めなかった。頭部 MRI では 3 例の萎縮の程度に差があり、拡散強調画像では後頭葉の病変を認めたものは 1 例のみであった。

2) flash VEP: 3 例いずれも波形の描出や再現性は良好で左右刺激による波形の違いを認め、1 例で潜時の軽度延長、2 例に Giant VEP を認めた。(Fig.1-3)

### D. 考察

flash VEP で認めた Giant VEP は臨床所見や MRI 所見よりも脳萎縮に相関している傾向にあった。これは以前から報告されている Giant SEP と同様の機序が推測され、大脳皮質の興奮性を反映しているものと考えられた。左右刺激による波形の違いは網膜や視神経の病変を反映しているものと考えられた。

### E. 結論

CJD における VEP の特徴は Giant VEP と左右眼刺激による波形の違いにあり、前者では脳萎縮と皮質の興奮性、後者では網膜や視神経

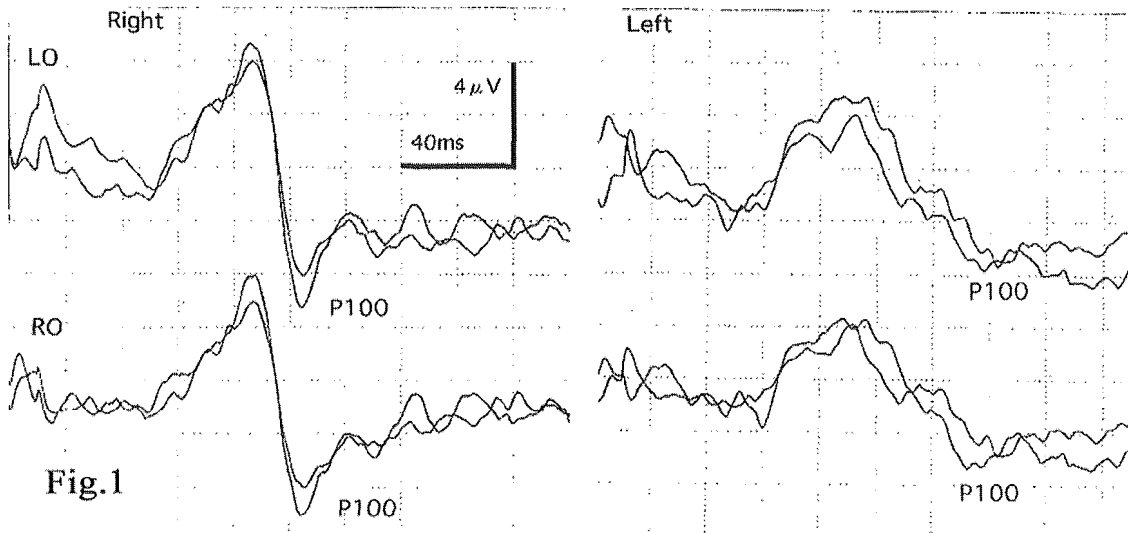


Fig.1

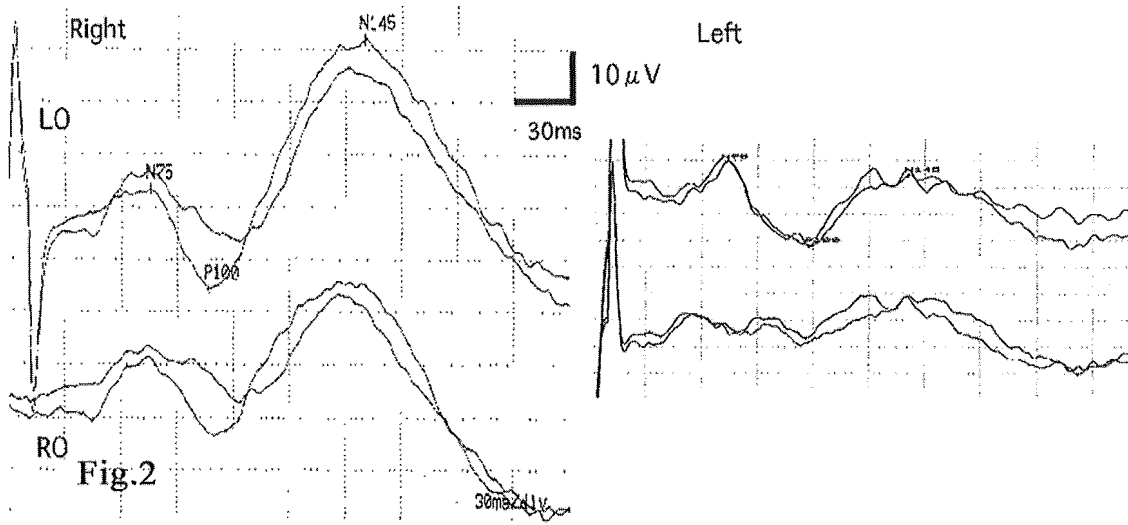


Fig.2

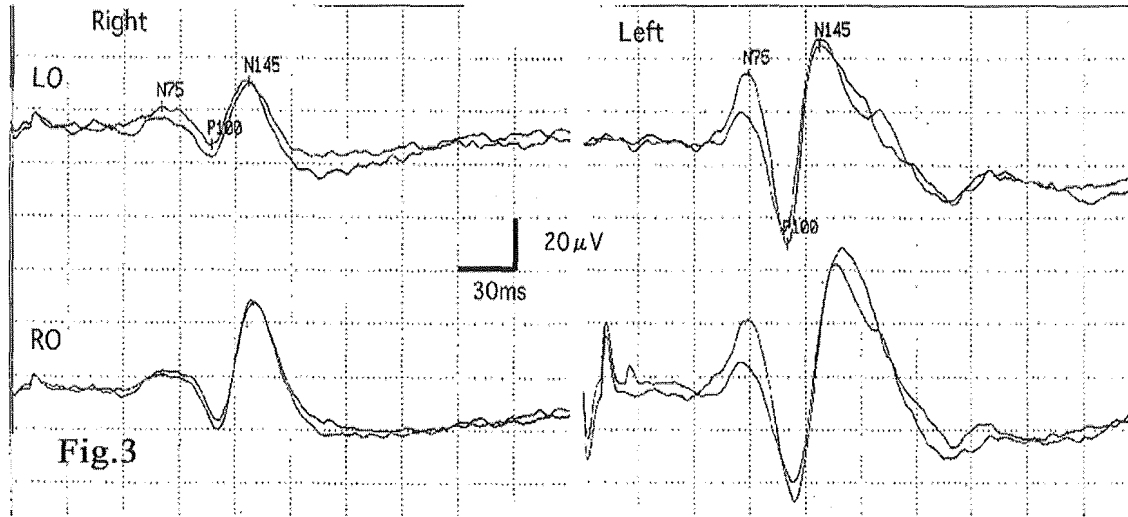


Fig.3

の異常が関連している可能性がある。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)  
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班  
分担研究報告書

プリオン病の画像診断に関する研究  
—画像所見を加味した診断基準の作成を目指して—

研究協力者：湯浅 龍彦 国立精神・神経センター国府台病院部長  
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学神経内科  
研究協力者：原田 雅史 徳島大学放射線科  
研究協力者：本田 聡 国立精神・神経センター国府台病院放射線科  
研究協力者：佐々木真理 岩手医科大学放射線科  
研究協力者：梶 龍兒 徳島大学神経内科

### 研究要旨

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病につき画像所見を含めた臨床診断基準を作成するために、本年度は症例研究、既報告での現状調査を実施し、MRI(DWI)を診断基準に取り入れるために必要な項目を検討し、新規診断基準原案を呈示した。本案では従来基準の検査項目に「典型的 MRI」を加えたものとした。「典型的 MRI」の特徴として、(1)大脳皮質かつ線条体に DWI 高信号を認める(尾状核は同側被殻より高信号である、中心溝周囲に高信号を認めない)、(2)視床の DWI 信号は大脳皮質・線条体の信号より低い、(3)淡蒼球に DWI 高信号を認めない、などが重要であると考えた。

#### A. 研究目的

プリオン病治療の試みが進行する中で、早期診断がますます重要となっている。臨床現場において、MRI 特に拡散強調画像(diffusion weighted imaging : DWI)が早期から診断に有用なことはよく実感されている。しかし現時点でその診断精度は十分に検討されておらず、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(sCJD)の臨床診断基準に MRI(DWI)所見は含まれていない。そこで本研究は、MRI(DWI)所見を含む新規基準を整備するために、まず現時点での問題点を整理して新規基準の作成に資することを目的とした。

#### B. 研究方法

MRI(DWI)所見を sCJD の診断基準に取り

入れるためには、以下の事項を検討する必要がある。すなわち、1)早期診断への寄与度(初診時に診断可能か、どの時点から信号変化が出現するか)、2)sCJD における MRI(DWI)の特徴(病変分布、ADC を含めた経時変化、他疾患との鑑別点)、3)多数例の MRI(DWI)を基にした診断精度、4)機種や画像診断者の差異による影響と検査の標準化、その上で 5)新規基準の提案と有用性の検証、などである。

本年度は以下のとおり検討した。(1)症例研究(初回 DWI で所見が乏しい sCJD 例の経時変化、経過が非典型的で当初 CJD を否定された例、3 Tesla MRI で経過を観察した sCJD 例、他疾患における MRI 所見)、既報告における MRI(DWI)の評価を踏まえて、(2)MRI(DWI)





などは sCJD に反する所見である。  
sCJD の診断は単に MRI (DWI) のみでなされるものでないことは言うまでもないが、DWI における病変分布の特徴や、病変の進展形式などが鑑別の要点になると考えられ、てんかんを含め多数の鑑別疾患の特徴を明らかにする作業を要する。

(2) MRI (DWI) を診断基準に取り入れるために着目すべき所見

MRI (DWI) に関する評価項目として、(a) 病変分布、(b) 経時変化、(c) 病理所見との対応、などが考えられる。

(a) 病変分布：大脳皮質(前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉、島回、中心溝、一次視覚野など)、線条体、視床、その他(淡蒼球、小脳、脳幹など)において、どのようなパターンで高信号が出現するかが問題となる。sCJD の特徴として、大脳皮質では種々のパターンで高信号を呈するが中心溝はスベアされ、線条体は大脳皮質と同側で高信号を呈し、視床信号は大脳皮質・線条体より低く、淡蒼球では高信号が出現しない、とされている。

(b) 経時変化：いつから、どの部位から高信号が出現し、どのように進展していくか。sCJD では、初期の DWI 高信号は通常非対称性で、片側性のことや大脳皮質・線条体の一方のみのこともある。しかし経過とともに高信号域は拡大して両側性となり、また大脳皮質・線条体の両者に出現し、末期には比較的対称性となる。線条体ではまず尾状核頭部、次に被殻前方から後方へと徐々に高信号が出現する。これら高信号は、一定期間ののち徐々に軽減するとされる。

(c) 病理所見との対応：2 点が重要である。1 点は、種々の画像所見を呈した症例が真に sCJD か、あるいは他のプリオン病か、それとも他疾患かという病理学的診断の確認である。もう 1 点は MRI (DWI) の信号

変化が何を反映しているかの確認である。

(3) 新規診断基準原案(表-1)

新規基準の原案を示す。1. 進行性痴呆、2. ミオクローヌス・視覚異常または小脳症状・錐体路/錐体外路障害・無動性無言の 2 つ以上、PSD、典型的 MRI のうち、probable(ほぼ確実例)は 1 + 2 + PSD または 1 かつ典型的 MRI、possible(疑い例)は 1+2 または典型的 MRI を満たすというものである。

典型的 MRI の定義(案)：以下の 1-3 を満たす。(1) 大脳皮質かつ線条体に DWI 高信号(尾状核は同側被殻より高信号、中心溝周囲に高信号を認めない)、(2) 視床の DWI 信号は大脳皮質・線条体の信号より低い、(3) 淡蒼球に DWI 高信号を認めない。

表-1 新規診断基準原案

1. 進行性痴呆 2. 以下のうち 2 つ以上 ミオクローヌス 視覚異常または小脳症状 錐体路/錐体外路障害 無動性無言  Probable(ほぼ確実例)： 1+2+PSD または 1 かつ典型的 MRI Possible(疑い例)： 1+2 または典型的 MRI*
---

\*典型的 MRI の定義(案)：以下の 1-3 を満たす。

- (1) 大脳皮質かつ線条体に DWI 高信号を認める
  - ・ 尾状核は同側被殻より高信号である
  - ・ 中心溝周囲に高信号を認めない
- (2) 視床の DWI 信号は大脳皮質・線条体の信号より低い
- (3) 淡蒼球に DWI 高信号を認めない

#### D. 考察

DWI では、従来の MRI で所見がなく脳波で PSD が出現しない発症早期から高率に所見を認め、最短で発症 3 週後に高信号を認めうる<sup>1)</sup>。sCJD の約 40% で PSD を欠くが、そのような例でも DWI ではほぼ同様に所見が得られる。Probable/definite CJD 40 例、他痴呆疾患 53 例における DWI/FLAIR の評価によると、CJD 典型所見は大脳皮質かつ線条体の片側性高信

号で、視床に高信号があれば常に大脳皮質かつ線条体に高信号を認め、高信号のない部位は中心溝・淡蒼球・小脳・脳幹であった<sup>2)</sup>。Probable/definite CJD 12例におけるDWIの評価によると、線条体の高信号は尾状核、被殻(前方から後方へ)の順で出現した<sup>3)</sup>。DWIを施行した Probable sCJD 9例、possible sCJD 3例(全例で病理診断を確認し probableのうち5例が definite となった)において、DWI 高信号は感度・特異度・陽性的中率 100%であった<sup>4)</sup>。プリオン病の DWI 高信号はいかなる病態を反映するのであろうか。sCJD では当初 DWI 高信号・ADC 低下を呈し、その後 ADC が増加することがある。一般に、神経細胞やグリア細胞の細胞性浮腫では DWI 高信号・ADC 低下、血管性浮腫では ADC 増加を呈するとされる。従ってプリオン病における DWI の信号変化は、細胞性浮腫に続いて血管性浮腫が生じる過程を反映する可能性がある。ただし実質的には画像と病理を対応させた知見の蓄積が肝要である。ある家族性 CJD 剖検例の検討では DWI 高信号はミクログリアの増生を反映するとされた。その他、DWI 高信号はプリオン蛋白沈着を反映する、海綿状変化を反映する、病理と相関しない、などの報告もある。

DWI にて sCJD と鑑別すべき疾患を示す。両側線条体に高信号を呈するものとして、無酸素・虚血性脳障害、低血糖、溶血性尿毒症症候群、浸透圧性髄鞘融解症、脳炎、Leigh 病、MELAS、glutaric aciduria、Wilson 病などがある。大脳皮質に高信号を呈するものとして、MELAS、status epilepticus、無酸素・虚血性脳障害などがある。これらは他の臨床所見から鑑別可能な場合も多いが、sCJD に特徴的な DWI 所見の評価によって鑑別は一層確実となる。

画像所見を含む基準を用いることで早期から精度の高い診断が可能となれば、感染対策もさることながら、治療介入についてもその可能性を広げることになるため、新規基準作成は本研

究班を挙げて取り組むべき重要な課題である。

## E. 結論

画像所見を含む sCJD 臨床診断基準の作成を念頭に、現時点での課題を検討した。今後、数施設において標準化の是非を検討するとともに、本研究班所属施設から病理診断例を含め多数例の MRI (DWI) を収集し検討する。画像のための小委員会を結成して、なるべく早く新規基準を提案し、本研究班でその精度を検証すべきと考える。

## 参考文献

- 1) 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, and Itoyama Y : Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. **63** : 443-449, 2004.
- 2) Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, Martindale JL, Henry RG, Liu S, Lu Y, Wong S, Liu H, Miller BL, and Dillon WP : Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *Am J Neuroradiol*. **26** : 1551-1562, 2005.
- 3) Murata T, Shiga Y, Higano S, Takahashi S, and Mugikura S : Conspicuity and evolution of lesions in Creutzfeldt-Jakob disease at diffusion-weighted imaging. *Am J Neuroradiol*. **23** : 1164-1172, 2002.
- 4) Demaerel P, Sciot R, Robberecht W, Dom R, Vandermeulen D, Maes F, and Wilms G : Accuracy of diffusion-weighted MR imaging in the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol*. **250** : 222-225, 2003.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

藤田浩司, 本田聡, 西宮仁, 湯浅龍彦: CJD の画像診断. *Clinical Neuroscience*. 23 巻 3 号: 2006.

### 2. 学会発表

湯浅龍彦, 藤田浩司, 原田雅史, 本田聡, 佐々木真理, 梶龍児: プリオン病の画像診断に関する

研究 -画像所見を加味した診断基準の作成を目指して-. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 平成 17 年度班会議 (東京). 2006 年 1 月 23 日.

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし