

図 4. 脳室内チューブ挿入直後(左)、及び死亡一週間前の CT。シャント側硬膜下血腫の出現と、両側性への拡大所見を認める。

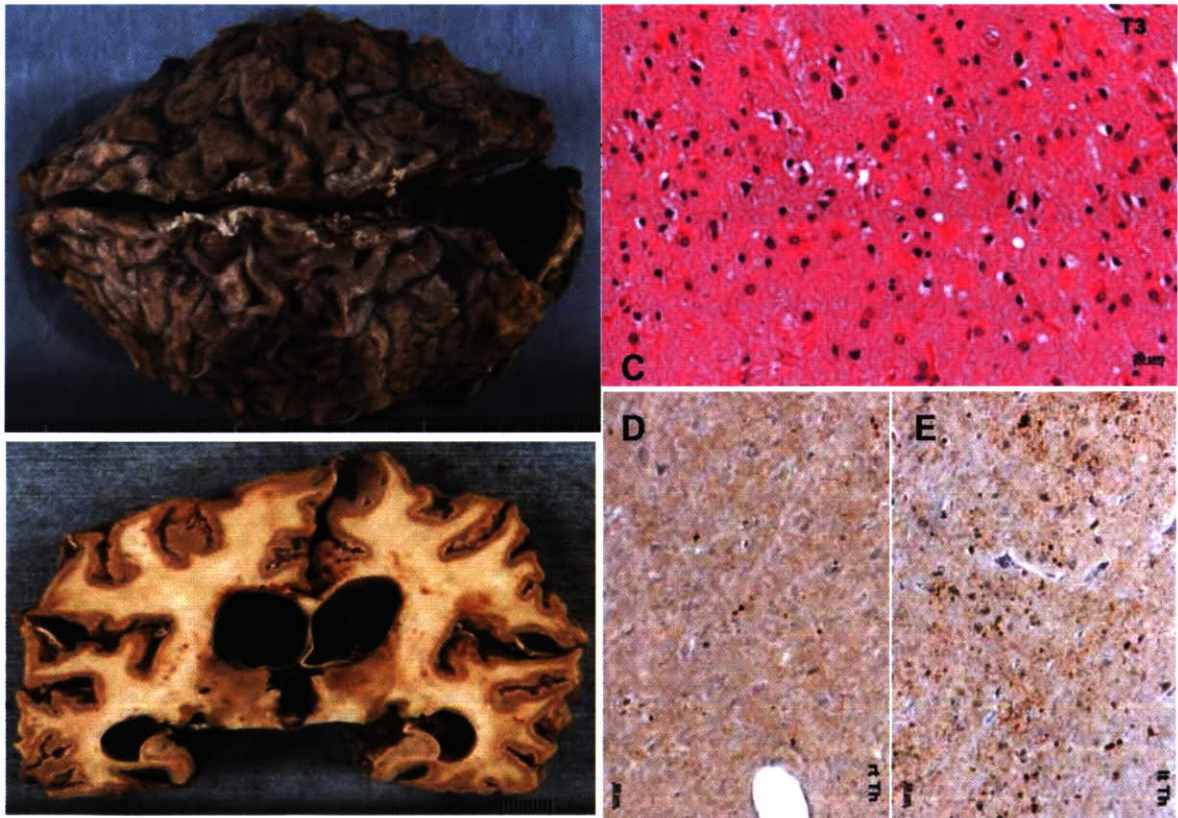


図5：症例1 病理像。

- A. 固定後脳。いわゆるくるみ様著明脳萎縮を呈す。
- B. 断面で脳室内に血液が充満している。皮質は著明に萎縮し、海馬は比較的保たれているが、右側が褐色調を示す。
- C. 前頭葉新皮質では海綿状変化と神経細胞脱落、著明なグリオシスを認める。
- D. 右視床 (3F4 免疫染色) では、シナプス型沈着に、一部粗大顆粒状沈着を認める。
- E. 左視床 (同染色) では、やや多い印象がある部位もあるが、明かな左右差と言うには、他のモダリティーでの検証が必要である。

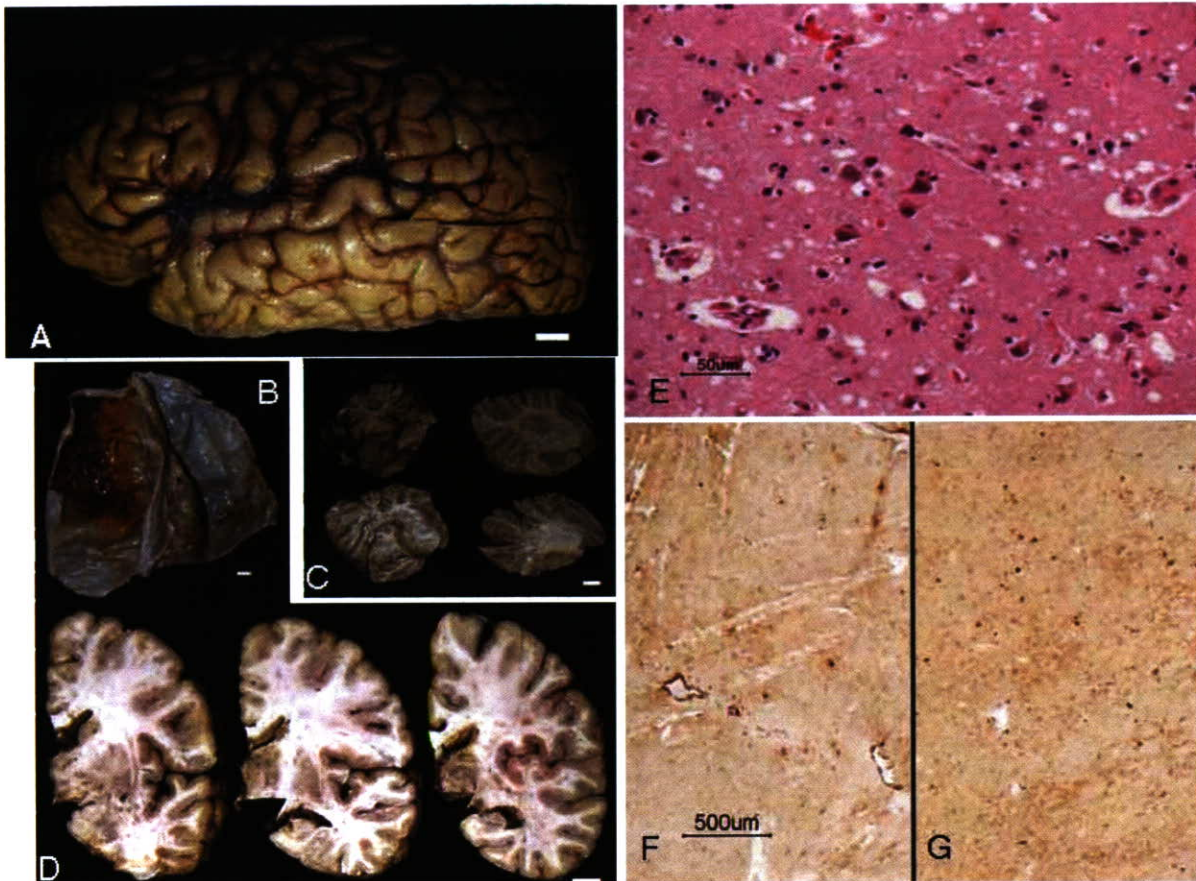


図 6：症例 2 病理像。

- A. 左半球固定後肉眼像 (bar = 2cm) 脳萎縮は目立たない。
- B. 右に強い両側硬膜下血腫を認める (bar = 1cm)。
- C. 左小脳半球に陳旧性手術創を認める (bar = 1cm)。
- D. 左半球冠状断像では著変を認めない (bar = 2cm)。
- E: 左側頭葉皮質に海綿状変化を認める。
- F. 右視床 (3F4 抗体免疫染色): プラーク型沈着と、一部血管周囲沈着も認める。(bar = 500µm)
- G. 左視床 (同): 同様にプラーク型沈着を認め、左右差は明瞭ではない。

本邦のプリオン病患者の脳脊髄液の診断マーカーと画像検査の検討

分担研究者：調 漸 長崎大学医学部・歯学部附属病院へき地病院再生支援教育機構
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学医学部・歯学部附属病院へき地病院再生支援教育機構

研究要旨

CJD 患者の脳脊髄液を用いた生化学的補助診断法として 14-3-3 蛋白などの幾つかのマーカーの意義がこれまでに報告されている。我々は CJD 患者脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白、Tau 蛋白(定量)とリン酸化 Tau 蛋白(定量)を測定し診断的意義を本班会議で一昨年度に報告した。また、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白(定性)と Tau 蛋白(定量)について検討し、Tau 蛋白の測定が CJD 診断において特異性・感度が高いことを報告している。さらに脳脊髄液中 Tau 蛋白(定量)とリン酸化 Tau 蛋白(定量)の比はアルツハイマー型痴呆患者など脳脊髄液中 Tau 蛋白高値の症例との鑑別に有用である事を報告した。本年度は多数例及び CJD における病型別での拡散強調画像・脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白・Tau 蛋白の陽性率の結果を報告する。又多数例の検討の中で特異的な症例を経験したので追加報告する。

A. 研究目的

プリオン病の治療法の臨床治験及び新規薬剤の開発が急速に進行しつつあり、プリオン病の早期診断法の確立が一層重要性を増しており、早期診断のためのより特異的なマーカーの検索が求められている。1996年に Hsich G らは CJD 患者における脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白を診断マーカーとして報告し、更に近年 Otto らは 14-3-3 蛋白陰性の CJD 患者における脳脊髄液中の t-tau 蛋白の意義を報告している。平成 15 年度の報告にて我々は CJD 患者髄液中の 14-3-3 蛋白、Tau 蛋白(定量)とリン酸化 Tau 蛋白(定量)の測定を行ない、診断的意義を検討し報告した。

本年度は多数例及び CJD における病型別での拡散強調画像・脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白・Tau 蛋白の陽性率の結果を報告する。加えて発症前から経過観察できた貴重な孤発型 CJD 症例を経験したので合わせて報告する。

B. 研究方法

1. 対象

検査の感度・特異度の検討には CJD 患者(44 例)と認知症患者(86 例) から得られた髄液(表 1)を用いて総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、S-100b 蛋白、NSE 蛋白測定結果と MRI 拡散協調画異常による CJD 診断に関する特異度と感度を検討した。

孤発性(古典的) CJD の患者では多くのケースでは発症から 8 週間以内に病院を受診することに注目し、早期を発症より 8 週間以内と定義し、検討を行った。(表 2)

また、CJD における 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、MRI 拡散協調画像異常所見の陽性度の検討については、上記 44 例に含めた 112 例の CDJ 由来髄液を用いた。プリオン病患者 112 例中の病型別分類のプロファイリングは表 3 で示す。

2. 方法

- a. 脳脊髄液 14-3-3 蛋白(14-3-3- β 定性)は Santz Cruz 社及び IBL 社の抗 14-3-3 蛋白抗

体を用いたウエスタンブロット法により検討した。

- b. Tau 蛋白定量(Innogenetics 社)による ELISA 法で比較検討を行った。
- c. 脳脊髄液中の S-100b 蛋白、NSE 蛋白を ELISA 法で測定した。
- d. CJD 患者(N=44)において画像検査 (拡散強調画像、FLAIR) と脳波所見を検討し髄液マーカーとの感度の比較検討を行った。
- e. CJD 患者 (N=112) における画像検査 (拡散強調画像)、脳脊髄液 (t-tau 蛋白、14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性)による異常の検出率についての比較検討を行った。測定法は上記と同様である。

(倫理面への配慮)

患者からの検体の提供にあたり、患者及び患者家族に研究の内容・意義・検査結果のデータの公表などについて十分な説明の上、文書による同意を得た。

C. 研究結果

1. 対照群 (N=86) と CJD 患者(N=44)の脳脊髄液 (Tau 蛋白定量, 14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性), S-100b 蛋白、NSE 蛋白)・画像検査 (拡散強調画像、FLAIR) 脳波における検討を行った。陽性率は MRI 拡散強調画像 90.9%, FLAIR 15.9%, 脳脊髄液 (Tau 蛋白定量 95.5%, 14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性) 88.6%, NSE 蛋白 72.7%, S-100b 蛋白 27.2%), 脳波 59.1%であった(表 4 a)。
2. 更に発症早期 CJD 患者についての検討を行った。MRI 拡散強調画像 90.5%, FLAIR 9.5 %, 脳脊髄液 (Tau 蛋白定量 95.2%, 14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性) 76.2 %, NSE 蛋白 57.2%、S-100b 蛋白 9.5%)脳波 0%であった(表 4 b)。これらの結果より CJD の診断マーカーとして MRI 拡散強調画像、脳脊髄液中の Tau 蛋白定量、14-3-3 蛋白の 3 項目での陽性率が高いため統計処理を行い、さらにこの 3 項目の組み合わせでの統計処理を行った。その結果、早期及び

全経過において最も感度・特異度が高いのは MRI 拡散強調画像と脳脊髄液 Tau 蛋白定量であった (図 2)。

3. 又 CJD 患者 (N=112) における画像検査 (MRI 拡散強調画像)、脳脊髄液 (t-tau 蛋白、14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性)による比較検討の結果では古典型 CJD (94 例) において MRI 拡散強調画像 91.10%脳脊髄液 (t-tau 蛋白 98.90%、14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性) 95.70%であった。MM2 皮質型 4 例において MRI 拡散強調画像 100 %脳脊髄液 (t-tau 蛋白 100.00%, 14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性) 50%であった。112 例画像検査 (MRI 拡散強調画像) 92.30%、脳脊髄液 (t-tau 蛋白 95.50%、14-3-3 蛋白(14-3-3-β 定性) 86.60%であった (図 3、表 5)。
4. 今回、我々は脳ドックにて発見されたクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 患者の一例を経験したので、さらに報告する。症例は 69 歳、男性。2005 年 10 月 19 日、近医の脳ドックを受診し、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) にて右優位に側頭葉から後頭葉にかけて高信号域を指摘され 10 日後の再度 MRI にて異常信号の領域の拡大があり、同年 11 月 4 日第 1 回目入院。認知機能は正常 (HDS-R30)、神経学的にも異常所見なく、髄液所見・脳波所見は正常。又 MRI における異常所見は変わらず、脳血流シンチにて右側頭葉を中心に全体的に血流低下を認めた。2006 年 1 月上旬より右手の使いにくさが出現。その後徐々に右上肢のミオクローヌスと軽度の記憶力低下が出現。同年 2 月 2 日当科再入院。頭部 MRI/DWI にて高信号域の拡大を認め、臨床経過、脳波所見、髄液所見 (総タウ蛋白 1433pg/ml、14-3-3 蛋白陽性) より CJD と診断。その後 3 月には無動無言に至った (図 5)。

D. 考察

1. 多数例での脳脊髄液 (t-tau 蛋白、14-3-3 蛋白)、MRI 拡散強調画像における検討を行い、脳脊髄液 t-tau 蛋白が最も陽性率が高いことを証

明した。

2. 112 症例における病型分類での脳脊髄液 (t-tau 蛋白、14-3-3 蛋白)、MRI 拡散強調画像でのデータを示し、孤発例では tau 蛋白測定の有用性が示された。
3. 脳ドックにて発見され発症前から MRI 拡散協調、髄液検査を経時的に検討できた症例を呈示し、発症前から MRI 異常、tau 蛋白軽度高値がみられることを報告した。
4. 現在までの脳脊髄液でのタウ蛋白、14-3-3 蛋白、MRI 拡散協調異常で陽性率、感度、特異度はかなり診断に有用であるが今後、更に多数例での検討が必要である。
5. これらの検査法の更なる検討とともに、特異診断である異常プリオン蛋白の検出法のより低侵襲法の開発が望まれる。

E. 結論

- 1) CJDの補助診断法として髄液タウ蛋白測定の有用性を示した。
- 2) 脳ドックで発見された孤発性CJDの一例を報告した。

[参考文献]

1. Satoh K, Shirabe S, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in CJD patients. *Dementia and Geriatric Cogn Dis* 2007.(in press)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 佐藤克也, 調漸, 江口勝美. CJD の診断マーカー. *Clin Neurosci* 2006;24(3):307-311.
2. 佐藤克也, 調漸, 江口勝美. プリオン病における神経障害のメカニズム. *BRAIN MEDICAL* 2006;18(4):21-24.

3. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, Iwa M, Katamine S, Kurihara S, and Matsuno H. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 2006;26(1):45-52.
4. Satoh K, Shirabe S, Eguchi K. Chronological changes in MRI and CSF biochemical markers in CJD patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007.(in press)

2. 学会発表

1. 佐藤克也, 調漸, 辻野彰, 西浦義博, 本村政勝, 江口勝美, 松尾秀徳, 佐藤聡, 辻畑光宏. CJD 患者におけるキナクリン投与の既存病態マーカーの検討と治療成績、その問題点. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.05.11-05.13
2. Satoh K, Shirabe S, Eguchi K :Clinical, neuropathological analysis of administration of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease. 第 16 回 Meeting of the European Neurological Society, Lausanne, Switzerland, 2006.05.27-05.31
3. 佐藤克也, 中桶了太, 西浦義博, 辻野彰, 江口博人, 白石裕一, 福島直美, 本村政勝, 調漸, 江口勝美, 吉村俊朗 :脳ドックにて発見されたクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) 患者の一例. 第 174 回日本神経学会九州地方会, 沖縄, 2006.06.17
4. 本田裕之, 加用無二子, 中尾洋子, 佐藤秀代, 富田逸郎, 佐藤聡, 瀬戸牧子, 辻畑光宏, 佐藤克也 :特異的な病理像を呈したクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) MM-type2 の 1 症例. 第 176 回日本神経学会九州地方会, 福岡, 2006.12.09
5. 元宿ひと美, 竹内智子, 下地達也, 花城清祥, 仲地耕, 伊佐勝憲, 渡嘉敷崇, 大屋祐輔, 瀧

下修一，北本哲之，佐藤克也：初期に橋本脳
症との鑑別が困難であった CJD の 1 例. 第
176 回日本神経学会九州地方会, 福岡,
2006.12.09

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表 1. CJD 患者 (44 症例) と非 CJD 患者 (認知症患者) (86 例) のプロフィール

patients	CJD patients (N=44)		Non-CJD patients (N=86)	
	definite case	6case	Alzheimer-type dementia (ATD)	57case
	probable case	38case	cerebrovascular disorder (CVD)	7case
			Pick disease	2case
			Parkinson disease	5case
			corticobasal degeneration (CBD)	2case
			Huntington's disease	1case
			frontotemporal dementia (FTD)	1case
			progressive supranuclear palsy (PSP)	3case
			ALS	3case
			PCD/LEMS	2case
			Limbic encephalitis	3case
Total		42case		86case

表 2 発症早期に検討できた CJD 患者のプロフィールとバイオマーカー

(14-3-3 protein and total-tau protein) と拡散強調画像の詳細

N	age	sex	type	d.l.	d. w. (wk)	CSF				MRI		EEG
						t-tau protein (pg/ml)	14-3-3 protein	NSE (ng/ml)	S-100b protein (ng/ml)	DWI	flair	PSWc
cut-off data in CJD patients						> 1260	> ±	> 35	> 2.5	> ±	> ±	-
1	64	f	sp	Probable	4	3,414	+	-	4.73	+	-	-
2	73	m	sp	Probable	4	2,068	+	-	1.64	+	-	-
3	67	m	sp	Probable	4	9,055	+	-	0.86	+	-	-
4	76	m	sp	Probable	4	4,645	+	-	0.60	+	-	-
5	80	f	sp	Probable	4	8,766	+	-	0.84	+	-	-
6	77	m	sp	Probable	2	10,671	+	-	0.60	+	-	-
7	63	f	sp	Probable	4	1,814	-	-	1.28	+	-	-
8	69	f	sp	Definite	6	4,917	+	+	0.91	+	-	-
9	54	f	sp	Definite	6	1,317	-	-	1.76	+	+	-
10	67	m	sp	Probable	4	3,055	+	-	1.96	+	-	-
11	70	f	sp	Probable	4	2,841	-	-	1.91	+	-	-
12	70	f	ia	Probable	6	9,787	+	-	0.85	-	-	-
13	67	f	sp	Probable	5	2,657	-	+	1.33	-	-	-
14	70	f	fa	Probable	6	3,358	+	-	0.60	+	+	-
15	63	m	sp	Probable	4	3,125	+	-	0.84	+	-	-
16	63	m	sp	Probable	4	3,530	+	-	0.90	+	-	-
17	64	f	sp	Probable	6	2,630	+	-	0.90	+	-	-
18	51	f	ia	Probable	6	3,930	+	-	0.62	+	-	-
19	74	m	sp	Probable	5	4,574	+	-	0.98	+	-	-
20	74	f	sp	Probable	6	3,666	+	-	1.86	+	-	-
21	71	m	sp	Probable	0	8,66	-	2/21	0.22	+	-	-
total						20/21	16/21	12/21	1/21	18/21	2/21	0/21
sensitivity						95.2%	76.2%	57.1%	4.8%	90.5%	9.5%	0%

f: female; m: male; type: sp: sporadic CJD, ia: iatrogenic CJD, fa: familial CJD; +: positive; -: negative, d. l.: diagnostic level based on the WHO and the Masters criteria; d. w.: duration from the onset of the disease to the diagnostic examination; t-tau protein: total tau protein; NSE: neuron-specific enolase; DW-MRI: diffusion-weighted magnetic resonance imaging; PSWC: periodic sharp wave complexes; EEG: electroencephalograph. In all 21 cases, codon 129 of the gene coding for the prion protein was Met/Met homozygous, whereas codon 219 was Glu/Glu homozygous.

表3 . プリオン病患者 112 例中の病型別分類

孤発性		
	古典型 CJD	94 例
	MV 非典型例	1 例
	MM2 皮質型	4 例
家族性		
	180 変異	5 例
	144 塩基対挿入	2 例
	GSS 102	3 例
感染性		
	硬膜移植後 CJD	3 例

表4 a. CJD44 例のバイオマーカー(14-3-3 protein と total-tau protein) と拡散強調画像の統計学的検討

	TP	TN	FP	FN	Sens	Spefi	PPV	NPV	LR	NLR	Accura
total tau protein	42	88	4	2	95.5%	95.7%	91.3%	97.8%	22.0	0.048	95.6%
14-3-3 protein	39	88	4	5	88.6%	95.7%	90.7%	94.6%	20.4	0.119	93.4%
total tau protein and 14-3-3 protein	39	88	4	5	88.6%	95.7%	90.7%	94.6%	20.4	0.119	93.4%
MR-DWI	40	90	2	4	90.9%	97.8%	95.2%	95.7%	41.8	0.093	95.6%
MR-DWI and total tau protein	38	90	2	6	86.4%	97.8%	95.0%	93.8%	39.7	0.139	94.1%
MR-DWI and 14-3-3 protein	38	90	2	6	86.4%	97.8%	95.0%	93.8%	39.7	0.139	94.1%

TP: true positive; TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; sensi: sensitivity; specific: specificity;

LR: likelihood ratio; NLR: negative likelihood ratio; Accur: accuracy

表4b. 発症早期に検討できた CJD 患者におけるバイオマーカー(14-3-3 protein と total-tau protein) と拡散強調画像の統計学的な検討 (20 例)

	TP	TN	FP	FN	Sens	Spefi	PPV	NPV	LR	NLR	Accura
total tau protein	20	88	1	2	90.9%	98.9%	95.2%	97.8%	80.9	0.092	97.3%
14-3-3 protein	16	88	5	5	76.2%	94.6%	76.2%	94.6%	14.2	0.252	91.2%
total tau protein and 14-3-3 protein	16	88	5	5	76.2%	94.6%	76.2%	94.6%	14.2	0.252	91.2%
MR-DWI	18	90	3	4	81.8%	96.8%	85.7%	95.7%	25.4	0.188	93.9%
MR-DWI and total tau protein	17	90	4	6	73.9%	95.7%	81.0%	93.8%	17.4	0.272	91.5%
MR-DWI and 14-3-3 protein	15	90	6	6	71.4%	93.8%	71.4%	93.8%	11.4	0.305	89.7%

TP: true positive; TN: true negative; FP: false positive; FN: false negative

PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value; sensi: sensitivity; specific: specificity;

LR: likelihood ratio; NLR: negative likelihood ratio; Accur: accuracy

表5. プリオン病患者 112 例中の病型別分類髄液検査・画像検査の陽性率

	総数	14-3-3 蛋白	総タウ蛋白	DWI
古典型CJD	94 例	95.70%	98.90%	91.10%
MV非典型	1 例	0.00%	0.00%	100.00%
MM2皮質型	4 例	50.00%	100.00%	100.00%
家族性				
180	5 例	40.00%	80.00%	100.00%
144 塩基対挿入	2 例	0.00%	50.00%	不明
硬膜移植後CJD	3 例	100.00%	100.00%	100.00%
GSS	3 例	0.00%	33.30%	不明
総計	112 例	86.60%	95.50%	92.30%

図1

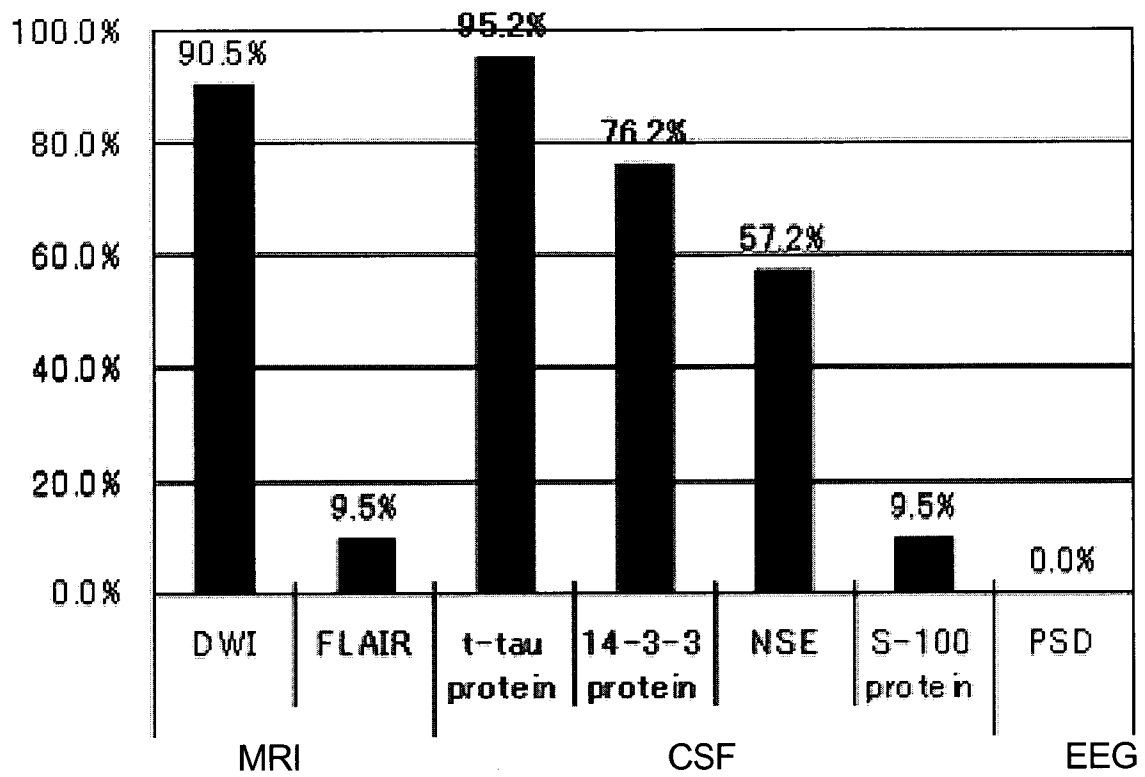


図2 CJD112例での陽性率の検討

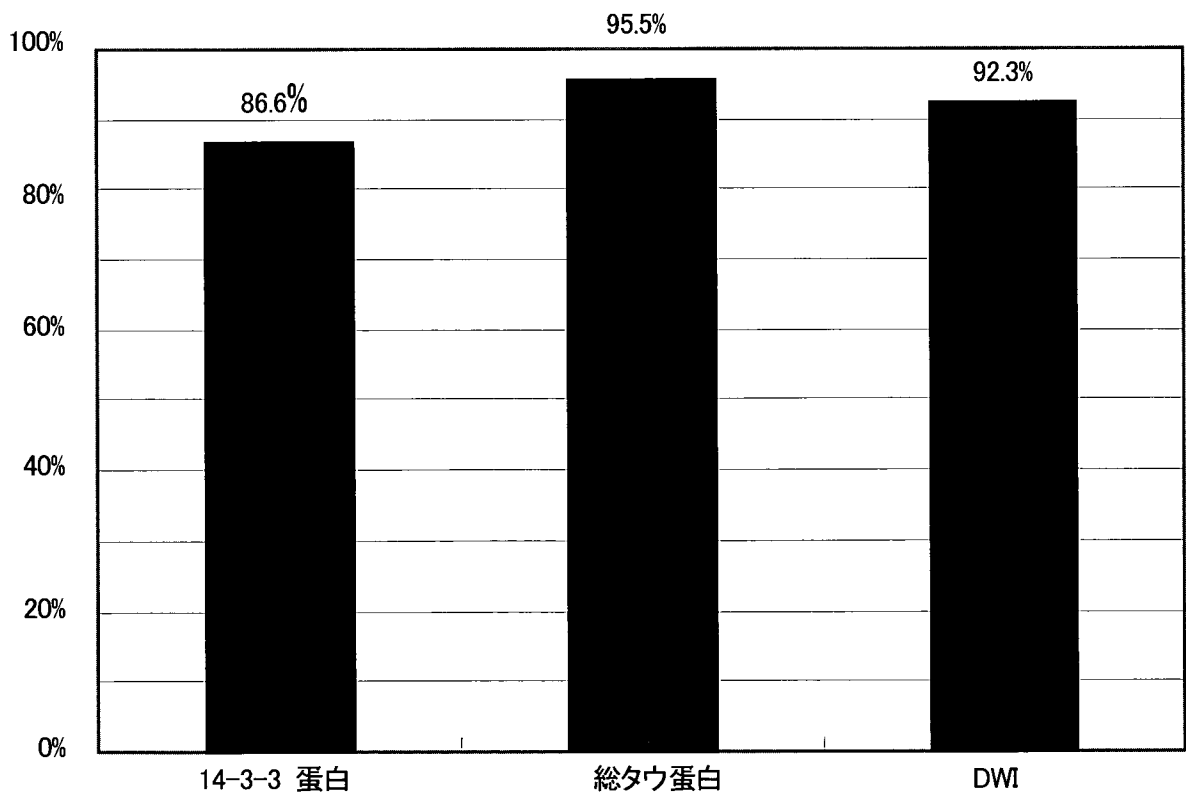
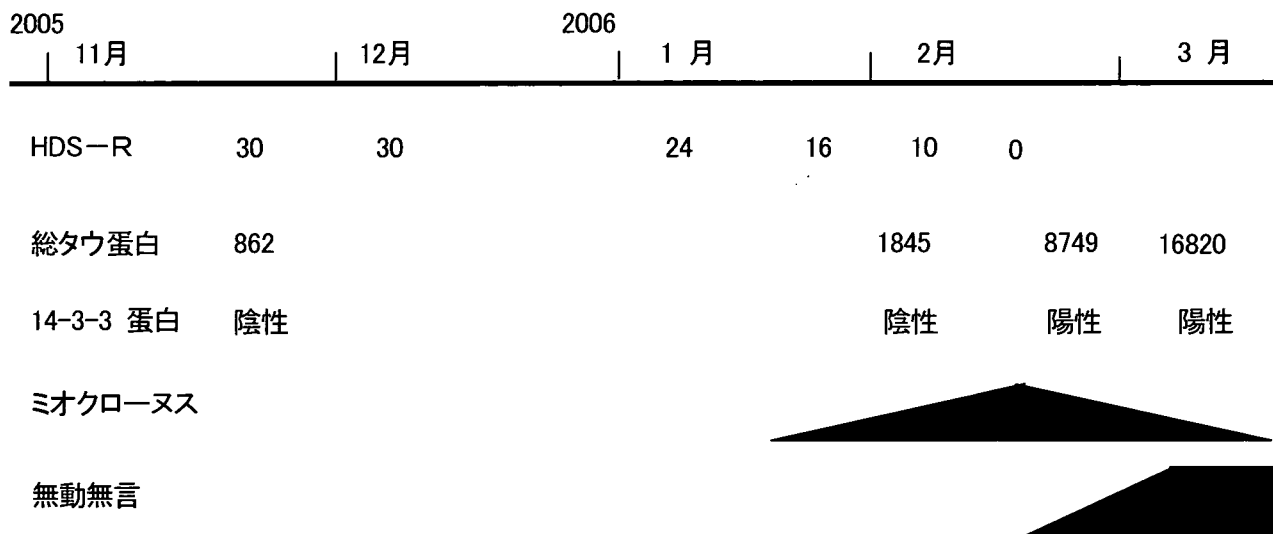


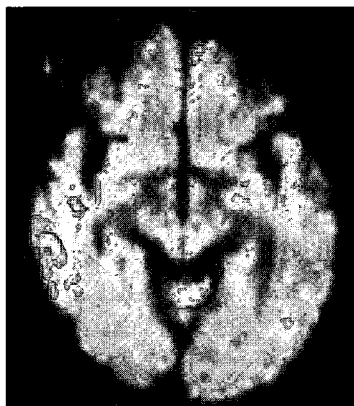
図3 脳ドックで発見されたCJDの1例



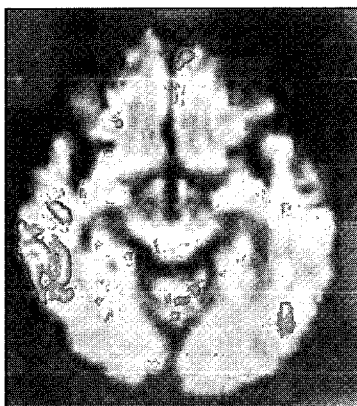
12月



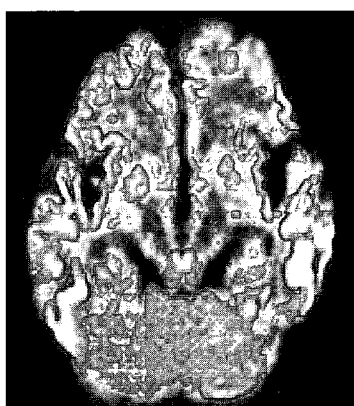
1月



2月



4月



孤発性 CJD MM2 皮質型の臨床的特徴と検査の診断的有用性 : MM2 皮質型はよい治療対象である

分担研究者：山田 正仁 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：篠原もえ子 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：浜口 毅 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：野崎 一郎 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：古川 裕 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：吉田 光宏 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：岩佐 和夫 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：駒井 清暢 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科)
研究協力者：北本 哲之 東北大学大学院 CJD 早期診断・治療法開発分野

研究要旨

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(sCJD)MM2 皮質型と確定診断した 3 症例について、臨床経過、脳波、頭部 MRI および髄液 14-3-3 蛋白を検討した。MM2 皮質型は比較的緩徐な臨床経過をとること、視覚異常を初発症状とする場合があること、および MM2 皮質型の MRI 拡散強調画像での皮質高信号は診断上有用であることがわかった。脳波上の PSD は病期の遅くに出現するか、陰性であり、髄液 14-3-3 蛋白は陰性のことがあった。MM2 皮質型は病状進行が比較的緩徐なため治療効果を判定しやすい、よい治療対象であると考えられる。

A. 研究目的

プリオン病の治療法についていくつかの臨床試験が進行中であるが、病状の進行が早い
ため治療導入時には無動性無言状態となっ
ている患者も少なくなく、治療効果判定を困難
とする一因となっている。孤発性
Creutzfeldt-Jakob 病(sCJD) MM2 型には
皮質型と視床型があり、非典型的病像を示す。
MM2 皮質型の臨床的特徴と検査の診断的有用
性を明らかにし、プリオン病治療の対象と
して好適であるかを検討した。

B. 研究方法

対象は MM2 皮質型と確定診断した 3 症例。
いずれもプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子に変異

はなく、コドン 129 は Met/Met であった。
生検または剖検にて大脳皮質に、海綿状変化、
空胞周囲性 PrP 沈着を認め、ウエスタンプロ
ットで 2A 型のプロテアーゼ抵抗性 PrP を認
めた。3 症例の臨床経過、脳波、頭部 MRI
および髄液 14-3-3 蛋白を検討した。

(倫理面への配慮)

ペントサンポリ硫酸経口投与治験は金沢大
学・医の倫理審査委員会の審査・承認を受け
た。治験実施に際しては、主治医が患者 (家
族) から文書で同意を得た後に行った。

C. 研究成果

症例 1 (女性) ¹⁾は 66 歳時にもの忘れで発

症。11ヶ月後にはMMSE 0/30と認知症が進行したが、その他の神経症候や脳波上周期性同期性放電(PSD)は認めなかった。症例2(女性)¹⁾は77歳時にうつ症状で発症し認知症症状が緩徐に進行した。当初はPSDを認めなかったが、27ヶ月後にMMSEは2/30となり、脳波上PSDが出現した。症例1と症例2はPPS経口投与治験参加希望があり、右前頭葉より生検を行い確定診断された。症例3(女性)²⁾は64歳時に緩徐進行性の視覚異常で発症。14ヶ月後にMMSE 13/30となり、保続を認めた。PSDは認めなかった。徐々に活気がなくなり、20ヶ月後死亡し剖検にて確定診断された。症例1は頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて両側前頭・頭頂・側頭葉皮質と島回に高信号所見を認めた。症例2は左前頭葉と両側頭頂・側頭・後頭葉皮質および帯状回に高信号を認め、症状の増悪とともに右前頭葉と島回にも高信号域が拡大した。症例3では両側後頭葉皮質のみに高信号を認めていたが、次第に両側前頭・側頭葉にも高信号域が拡大した。症例1と症例2では髄液14-3-3蛋白の上昇を示したが、症例3では陰性であった。

D. 考察

MM2皮質型では進行性の認知症症状以外にも進行性の視覚症状を特徴とする例がある。DWIの皮質高信号は臨床的特徴を反映して出現し、診断上有用である。脳波のPSDは陰性または遅く出現し、髄液14-3-3蛋白は陰性の場合がある。

E. 結論

MM2皮質型は発症早期に診断し治療を導入できれば、病状進行が比較的緩徐なため治療効果を判定しやすい、よい治療対象であると思われた。

[参考文献]

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* 2005;64:643-648.

2. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Shirasaki H, Komai K, Kitamoto T, Yamada M. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006;67:531-533.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yamada M. on behalf of the Variant CJD Working Group, CJD Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006;367:874.
2. Nozaki I, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Shirasaki H, Komai K, Kitamoto T, Yamada M. The MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with visual disturbance. *Neurology* 2006;67:531-533.
3. Iwasaki Y, Iijima M, Kimura S, Yoshida M, Hashizume Y, Yamada M, Kitamoto T, Sobue G. Autopsy case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting

with signs suggestive of brainstem and spinal cord involvement. *Neuropathology* 2006;26:550-556.

4. Nakamura Y, Watanabe M, Nagoshi K, Yamada M, Mizusawa H. Geographic difference of mortality of Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Epidemiol* 2007;13:162-164.
5. Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa T, Yamada M. Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Inf Dis* 17:19-24, 2007.
6. 佐藤猛, 増田真之, 山田正仁. 硬膜移植後 CJD の特徴. *Clin Neurosci* 2006;24:291-294.
7. 山田正仁, 浜口毅, 野口もえ子. CJD と vCJD の現行診断基準と問題点. *Clin Neurosci* 2006;24:301-306.
8. 山田正仁. BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. *Dementia Japan* 20:55-63, 2006.
9. 山田正仁: BSE と変異型クロイツフェルト・ヤコブ病. *Mebio* 23:98-105, 2006.
10. 浜口毅, 篠原もえ子, 山田正仁: 視床とプリオン病. *Clin Neurosci* 2006;24:1136-1138.
11. 浜口毅, 篠原もえ子, 山田正仁. MM2 型孤発性 CJD 皮質型および視床型. *BRAIN MEDICAL* 2006;18:4:341-345.

2. 学会発表

1. Yamada M. CJD Surveillance in Japan: plaque and non-plaque types of dural graft associated CJD. European and Associated Countries Collaborative CJD Surveillance Group. Slovenia, May 4-6, 2006
2. Yamada M, Shinohara M, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H. Creutzfeldt-

Jakob Disease(CJD) Surveillance in Japan: Two Distinct subtypes of CJD associated with cadaveric dura mater graft and the first Japanese case of variant CJD. The 10th Int Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, July 15-20, 2006.

3. Yamada M. Prion diseases in Japan. Neuroscience Seminar, Inst for Clinical Neurology Medical University of Vienna, Vienna, July 14, 2006.
4. 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. 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病プラーク型 (p-dCJD) の臨床的特徴. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.11-13.
5. 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. プリオン病患者における眼科手術の実態. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.11-13.
6. 野崎一朗, 浜口毅, 野口もえ子, 白崎弘恵, 北本哲之, 古井英介, 柴田歩, 丸田高広, 小野賢二郎, 駒井清暢, 山田正仁. 緩徐進行性の視覚異常で発症した MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 47 回日本神経病理学会総会学術研究会, 岡山, 2006.5.25
7. 山田正仁.<特別講演>わが国におけるプリオン病の実態. 第 89 回広島神経疾患研究会, 広島, 2006.5.26.
8. 山田正仁, 篠原もえ子, 浜口毅, 中村好一, 北本哲之, 佐藤猛, 水澤英洋. わが国におけるヒトのプリオン病の実態: 最近のサーベイランスの成果. 文部科学省人獣共通感染症研究クラスター支援事業 2006 年プリオン研究会, 安比高原, 2006.9.2-3.
9. 篠原もえ子, 浜口毅, 野崎一朗, 古川裕, 吉田光宏, 岩佐和夫, 駒井清暢, 北本哲

之，山田正仁．孤発性 CJD MM2 皮質型：臨床的特徴と検査の診断的有用性．第 11 回日本神経感染症学会，伊勢，2006.10.13.

10. 山田正仁.<トピックス>プリオン病の二次感染. 第 11 回日本神経感染症学会，伊勢，2006.10.13.
11. 山田正仁.<トピックス>プリオン病. 第 55 回日本感染症学会東日本地方会総会，第 53 回日本化学療法学会東日本支部総会，東京，2006.10.27

12. 佐村木美晴，森永章義，野崎一朗，篠原もえ子，小野賢二郎，古井英介，石田千穂，山田正仁：硬膜移植後クロイツフェルトヤコブ病の 1 剖検例. 第 34 回臨床神経病理懇話会，大津，2006.11.18-19.

H. 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

特殊な病型の Creutzfeldt-Jakob 病の画像所見とアミロイドイメージングの試み

研究協力者：志賀 裕正 東北大学神経内科
研究協力者：湯浅 龍彦 精神神経センター国府台病院神経内科
研究協力者：佐藤 克也 長崎大学第一内科
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：原田 雅史 徳島大学放射線科
研究協力者：藤田 浩司 徳島大学神経内科
研究協力者：三條 伸夫 東京医科歯科大学神経内科
研究協力者：岡村 信行 東北大学機能薬理
研究協力者：工藤 幸司 東北大学先進医工学
研究協力者：堂浦 克美 東北大学プリオン蛋白解析
研究協力者：中村 起也 東北厚生年金病院神経内科
研究協力者：坪井 義夫 福岡大学第五内科
研究協力者：糸山 泰人 東北大学神経内科

研究要旨

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断は必ずしも容易ではない。特に進行が比較的緩徐で、ミオクローヌスが出現しないか出現しても非典型的であるもの、脳波で周期性早期製放電(Periodic Synchronous Discharge: PSD)が認められない症例の診断は困難である。このような非典型的 CJD の早期診断の一助とするため、非典型的 CJD の拡散強調 MRI(DWI)所見を検討した。また脳内アミロイドを PET にて検出可能なプローベが開発されたので、このプローベを用いて新たな生前診断法開発のためプリオン病患者の脳内アミロイドイメージングを試みた。非典型的 CJD の DWI 所見は V180I 変異遺伝性 CJD、緩徐進行型 M232R 変異 CJD、VV2 型孤発性 CJD、MV2 型疑い孤発性 CJD、MM2 皮質型疑い孤発性 CJD では大脳皮質、基底核、視床に高信号を認めた。特に V180I 変異遺伝性 CJD では高信号を呈する大脳皮質が腫大し、病初期には後頭葉内側面に異常を認めないことが特徴と思われた。VV2 型孤発性 CJD では視床が内側部や視床枕のみならず広範囲に高信号を呈することが特徴と思われた。既方向と同様に MM2 視床型では信号異常を認めなかった。DWI は非典型例の診断に有用であるが、非 CJD 患者でも類似の所見を呈する場合があります。アミロイドイメージングでは孤発性 CJD 患者では正常者と比較してアルツハイマー病患者(AD)と同様に大の皮質で取り込みが増大していたが、視床、小脳でも増大していることが AD と異なっていた。また Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群(GSS)患者では正常者よりも大脳皮質、小脳で取り込みが増大していたが、特に小脳での取り込み増大が AD との明らかながいであった。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の早期診断は初発症状の多様性から必ずしも容易ではない。特に進行が比較的緩徐である症例、ミオクローヌスが出現しないか出現しても非典型的である症例、脳波で周期性早期製放電(Periodic Synchronous Discharge: PSD)が認められない症例の診断は困難である。近年拡散強調MRI(DWI)が CJD の早期診断に有用であることが報告されている¹⁾。このような非典型的 CJD の早期診断の一助とするため、非典型的 CJD の DWI 所見を検討した。

またプリオン病患者の脳内に沈着した異常型プリオンがアミロイドと選択的に結合するプローベにより検出可能であることが報告され²⁾、PET で利用可能な、アミロイドと特異的に結合するプローベ[11C]BF-227が東北大にて開発された。この[11C]BF-227を用いた PET にて脳内に沈着した異常型プリオンを検出できればプリオン病の生前確定診断が可能になる。プリオン病患者に[11C]BF-227を用いて PET イメージングを試みた。

B. 研究方法

1) 非典型症例の DWI 所見

対象は東北大学付属病院および東北大学神経内科関連病院にて診断された V180I 変異遺伝性 CJD 4 例、M232R 変異緩徐進行型遺伝性 CJD 1 例、VV2 型孤発性 CJD 2 例、MM2 皮質型疑い孤発性 CJD 1 例、MV2 疑い孤発性 CJD 1 例、合計 10 例。診断基準では 3 例が確実、7 例がほぼ確実例である。全例ミオクローヌスは出現しても非典型的で脳波で PSD も出現していなかった。1.0T または 1.5T の MRI 装置で診断目的に撮影した最初の DWI を検討した。

2) アミロイド PET イメージング

対象は孤発性 CJD 患者 1 名、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) 患者 1 名。最大 370 MBq の [11C]BF-227 を確保してある肘静脈から投与した。投与直後

から PET 撮像を開始し、脳内の放射能を測定した。ミオクローヌスにて体動が激しい孤発性 CJD 患者には鎮静剤を使用した。鎮静剤の使用も含め患者家族より同意を得るとともに、東北大学医学部倫理委員会にて承認を得た。

3) 倫理的配慮

両研究ともに個人が識別できないようにした。対象患者は全て CJD サーベイランス調査に同意している。

C. 結果

1) 非典型症例の DWI 所見

MM2-皮質型孤発性 CJD 1 例を除いて全例で大脳皮質、大脳基底核、視床に高信号を認めた。特に V180I 変異遺伝性 CJD では臨床症状が軽度であるにもかかわらず広範囲の大脳皮質が浮腫状に腫大し高信号を呈した。また後頭葉内側面では異常を認めないことも共通した所見であった(図 1)³⁾。

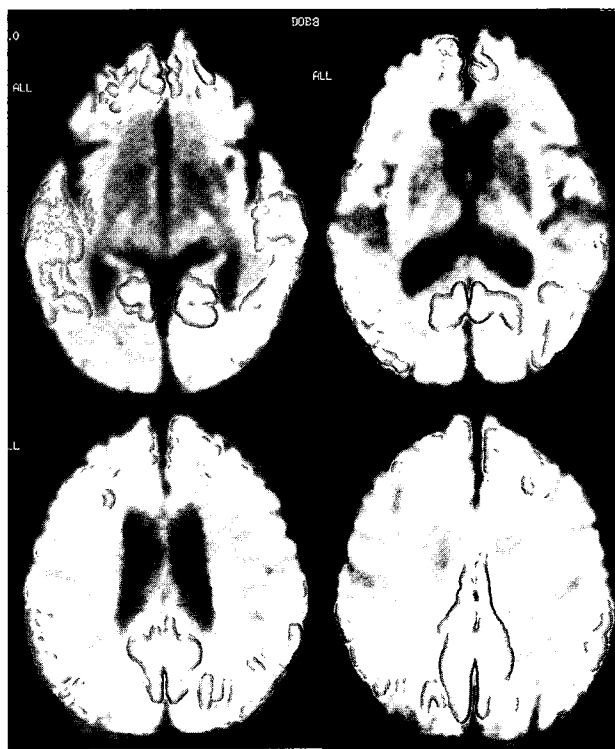


図 1. V180I 変異遺伝性 CJD の DWI
後頭葉内側部を除く大脳皮質に高信号出現

また VV2 型孤発性 CJD では 2 例とも大脳皮質の高信号とともに両側視床全体に(視床内側部や

視床枕のみならず)高信号を呈していた(図2)⁴⁾。

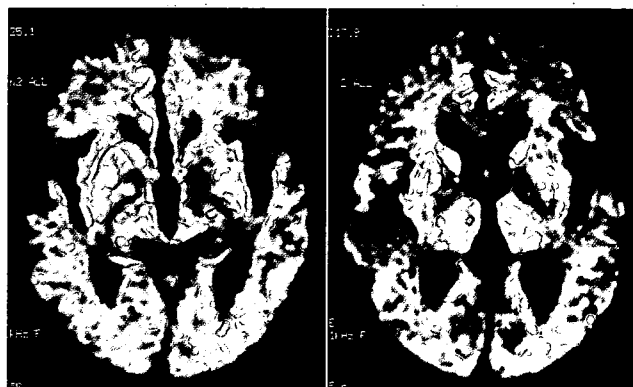


図2. VV2型孤発性CJDのDWI
大脳皮質、基底核に高信号を認めるが、広範囲の両側視床に高信号を認めるのが特徴

MV2型疑い孤発性CJDでは大脳皮質に高信号を認めるものの、最近MV2型孤発性CJDで報告されている視床内側部の高信号⁵⁾は認めなかった。

2) アミロイドPETイメージング

孤発性CJDでは同年齢の正常対象者と比較して大脳皮質、視床、小脳で¹¹C]BF-227/¹¹C]BF-227の取り込みが亢進していた。大脳皮質の取り込みはアルツハイマー病患者(AD)と同様の傾向を示したが、視床、小脳の取り込み亢進がADとは異なる所見であった(図3)。

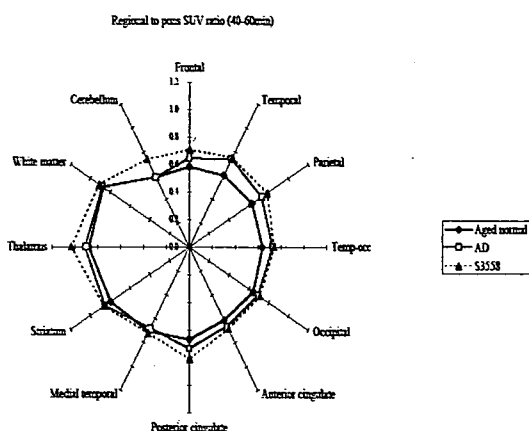


図3. 孤発性CJDの¹¹C]BF-227/¹¹C]BF-227取り込み所見

GSS患者では同年齢の正常対象者と比較し

て大脳皮質、小脳の取り込みが亢進していたが、脳幹部、視床では差がなかった(図4)。

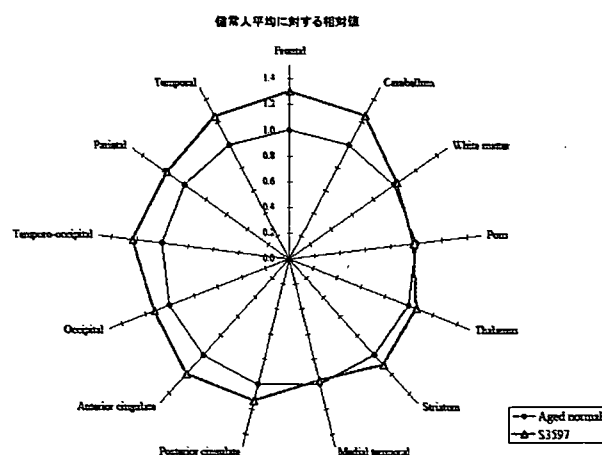


図4. GSS患者の¹¹C]BF-227/¹¹C]BF-227取り込み所見

D. 考察

脳波でPSDが出現しない非典型的なCJDでもDWIでは早期から異常所見を検出することが可能であった。これらの症例では典型的なCJDと比較して髄液14-3-3蛋白の陽性率が低く、tau蛋白実測値も低く、DWIは非典型例の診断に有用と考えられた(下表)。

Age/Sex	PRNP	NSE	14-3-3	tau	DWI
75/F	VV2	48	+	2140	+
76/M	V180I	19.5	+	7140	+
69/M	VV2	110	+		+
82/F	V180I	32.1	+	1472	+
79/M	V180I	13	-		+
59/M	V180I	22	-		+
59/M	MM2-T	15.4	-	262	-
73/F	MV	56.2	+	4735	+
70/F	M232R		+	2027	+

経過が長く、PSDが出現しない非典型的CJDの髄液NSE、14-3-3蛋白、tau蛋白所見。NSEは25 ng/ml、tau蛋白は1300 pg/ml以上が陽性。MM2-Tでは全てが陰性であった。

MM2-視床型ではわれわれの症例も脳波でPSDは出現せず、NSE、14-3-3蛋白、tau蛋白などの髄液特殊蛋白全てが陰性で、DWIでも異

常高信号を認めなかった。他の病型と違って診断マーカーに乏しく、特に診断が困難と思われる。最近、SPECTでの脳血流低下やPETでの糖代謝低下が視床で認められることが特徴であるが報告されており⁶⁾、MM2-視床型が疑われる場合にはこれらの核医学検査を施行すべきである。

また、非CJD症例でもCJD類似のDWI所見を呈することがあり、DWI所見のみに頼り過ぎるのも危険な場合もある。代謝性脳症で類似のDWI所見を呈した例を提示するが(図5)、Wernicke脳症、てんかん重積、脳炎では類似のDWI所見を呈することがあり、注意が必要である。特に非けいれん性てんかん重積ではPSD類似の周期性鋭波と合わさってDWIで大脳皮質に高信号が出現することがあり注意を要する。



図5. 代謝性脳症患者のDWI。大脳皮質にリボン状の高信号を認める。DWIのみではCJD鑑別できない。

脳内アミロイドを可視化するアミロイドPETイメージングでは症例数がまだ2例と少ないものの、脳内アミロイド沈着を捉えられる可能性があり、そのパターンはADと異なっていると思われる。今後症例を増やして検討する

必要がある。

E. 結論

DWIではPSDを呈さないCJDでも高率に高信号域が描出される。

MM2-Thalamic型では高信号は描出されず、SPECTやPETでの視床の脳血流低下、糖代謝低下が重要。

ビタミン欠乏を含む代謝性脳症やてんかん重積、特に非けいれん性てんかん重積、髄膜炎や脳炎等の中枢神経感染症など類似の所見を呈する非CJD疾患の鑑別が重要。

アミロイドPETイメージングでは、施行症例がまだ少なく結論は出せないが、孤発性CJD、GSSともに正常高齢者と比較してBF-227の集積増加を認め、PrP^{Sc}異常沈着を反映している可能性がある。

[参考文献]

1. 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.
2. Ishikawa K, Doh-ura K, Kudo Y, et al. Amyloid imaging probes are useful for detection of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Gen Virol* 2004;85: 1785-1790.
3. Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004;62:502-505.
4. Fukushima R, Shiga Y, Nakamura M, et al. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrP^{Sc} type 2 in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:485-487.
5. Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ,

Kallenberg K, et al. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. Brain 2006;129:2288-2296.

6. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2005; 64:643-648.

F. 健康危険情報
なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiga Y, Wakabayashi H, Miyazawa K, et al. 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 2006;13:661-665.

2. 志賀裕正. その他の医原性 CJD. Clinical Neurosci 2006;24:295-297.
3. 志賀裕正. 遺伝性プリオン病—概説と本邦の特徴. Brain Medical 2006;18: 347-351.

2.学会発表

1. 志賀裕正, 大沼 歩, 佐藤 滋, 他. Creutzfeldt-Jakob 病疑い例の検討. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006. 5. 12

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