

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等政策研究事業）難治性疾患政策研究事業）

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班 分担研究報告書(総合)

書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比

研究分担者：山田 正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：島 綾乃	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
中村 桂子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
坂井 健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
佐村木美晴	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎 一郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
能登谷晶子	金沢大学医学保健研究域保健学系
池田 芳久	独立行政法人国立病院機構医王病院神経内科
中村 好一	自治医科大学地域医療研究センター公衆衛生学部門
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
水澤 英洋	独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨（書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳病理所見と頭部 MRI 所見の対比）

プリオン病では非典型的な症候で発症する症例があり、2014 年度には漢字の書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病（sCJD）を呈示し、非典型的な症候で発症するプリオン病の特徴を検討した。漢字の書字障害で発症した症例では、頭部 MRI では比較的広範囲に拡散強調画像（DWI）での高信号が認められたが、脳血流 SPECT の所見は比較的限局しており、大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられた。

書字障害で発症したサーベイランス症例の解析では、sCJD の 18 例中 5 例が疑い例であり、書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった。以上の結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

プリオン病では頭部 MRI の DWI 高信号が診断に有用であるが、その病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には、剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行った。症例は死亡時 71 歳で、全経過は 11 ヶ月であった。病理所見および DWI 高信号を半定量的に評価したが、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP^{Sc} の沈着の程度との関連は明らかではなかった。今後は定量的な解析を行う予定である。

A. 研究目的 (項目タイトル 書字障害で発症したプリオン病の検討および孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の剖検例における脳理所見と頭部 MRI 所見の対比)

プリオン病では進行性の認知機能障害、精神症状、視覚症状、小脳失調や錐体外路/錐体路徴候で発症することが多いが、比較的緩徐に進行する病型では失語などの大脳皮質症状で発症する場合がある。2014 年度には書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) を経験し¹⁾、非典型的に発症するプリオン病の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

また、プリオン病では頭部 MRI の拡散強調画像 (DWI) が早期診断に有用であるが、DWI における高信号の病理学的な背景の詳細は不明である。2015 年度には剖検前日に頭部 MRI を施行することができ、病理学的に sCJD MM1+2 型と確定診断された症例を経験した。本例について、病理学的所見と頭部 MRI 所見との比較検討を行い、DWI 高信号の病理学的な背景を明らかにすることを目的に研究を行った。

B. 研究方法

2014 年度には書字障害で発症したプリオン病の自験例 (症例 1) を呈示し、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会による検討の結果、疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象として、書字障害で発症した症例の解析を行った。

2015 年度には死亡時 71 歳で、全経過 11 ヶ月の女性例 (症例 2) について、死亡前日に行われた頭部 MRI 所見と病理学的な所見との関連について検討した。病理所見と DWI 所見の解析に関して、通常の病理学的な検索に加

え、各部位での全 vacuole の量、large vacuole の量、small vacuole の量、異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) 沈着の程度を+から+++の3段階に半定量的に評価した。DWI の信号強度については±から++の3段階に分類した。病理所見と DWI 高信号の程度との関連について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究では、「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」・CJD サーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJD サーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

症例 1¹⁾: 59 歳の女性、右手利き。字が書けないことを主訴に受診。2 ヶ月前より漢字が思い浮かばず、辞書を見ても間違ふようになった。1 ヶ月前からはドアの開け方がわからなくなった。入院時、書字障害 (漢字、平仮名)、手指の失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害を認めた。下顎および四肢腱反射亢進や下肢病的反射を認めたが、その他の症候に明らかな異常は認めなかった。WAIS-III では FIQ 69、VIQ 76、PIQ 67 で、SLTA では漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていたが、かなやカタカナの書字や書き取りは比較的保たれ、音読、復唱、言語理解や模写も保たれていた。頭部 MRI の DWI で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号

を認めた。脳血流 SPECT では両側後頭葉に加えて、左側頭葉下部の血流低下が認められた。脳波は正常であったが、髄液総 tau、14-3-3 蛋白は軽度上昇していた。プリオン蛋白(PrP) 遺伝子に変異はなくコドン 129 多型は Met/Met であった。WHO 診断基準では possible も満たさないが、緩徐進行性の症状と画像所見から sCJD と診断し、MM2 皮質型が疑われた。

サーベイランス症例の解析：2014 年 9 月までにプリオン病と診断された症例は 2412 例であった。そのうち 2121 例(88%)で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は 23 例(1%)であった。内訳は sCJD 18 例、変異型 CJD 1 例、家族性 CJD 3 例(V180I 変異 1 例、M232R 変異 1 例)、P102L 変異を持つ Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病が 1 例であった。

sCJD のみの解析では、確実例 2 例(MM1 のみ)、ほぼ確実例 11 例、疑い例 5 例だった。発症時年齢の中央値は 71 歳(50-81)。遺伝子検査は 13 例で行われ、全例でコドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。経過中に認められた臨床症候について、書字障害以外で初発した sCJD 1827 例との検討では、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なかった(17% vs 42%, $P = 0.017$)。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状や精神症状に両群間で有意差はなかった。また、頭部 MRI での高信号を認めた割合に有意差はなかったが、脳波での PSD の有無については書字障害で発症した群で有意に少なかった(72% vs 84%, $P = 0.024$)。

症例 2：死亡時 71 歳の女性。音や視覚刺激への過剰な反応で発症。徐々に家事ができない、道に迷うといった症状も出現した。2 ヶ月後には歩行障害や尿失禁が出現し、5 ヶ月後には食事摂取不可能となり、発症後 8 ヶ月時点で無動性無言状態となった。9 ヶ月後の

頭部 MRI では、前頭葉、頭頂葉や側頭葉の軽度萎縮があり、DWI や FLAIR では、両側前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉および基底核で高信号を認め、部位ごとに信号強度が異なっていた。特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方、後頭葉の一部で高信号が目立った。入院時には無動性無言状態であったが、顔面や四肢のミオクローヌスがみられ、下顎反射は亢進していた。脳脊髄液の総 tau 蛋白(>2400 pg/mL) や 14-3-3 蛋白(3810 μ g/mL) は上昇していた。PrP 遺伝子に変異はなく、コドン 129 は Met/Met、コドン 219 は Glu/Glu であった。死亡 2 日前の脳波で周期性同期性放電が認められた。死亡前日の頭部 MRI では DWI や FLAIR において、両側の前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉や基底核で高信号を認め、特に頭頂葉の後方と側頭葉の後方で高信号が目立った。上後頭回、下後頭回、中側頭回は 2 ヶ月前の DWI で強い高信号を呈していたが、死亡前日には信号強度が弱くなっていた。舌状回においては、2 ヶ月前の DWI で高信号を呈していたが、死亡前日には高信号は不明瞭となっていた。

全経過約 11 ヶ月で死亡し、病理解剖を行った。固定前脳重量は 964 g であった。肉眼的には大脳皮質、大脳基底核、小脳、扁桃体、小脳皮質や下オリーブ核の萎縮が認められた。光顕では大脳皮質、扁桃体、小脳顆粒細胞(虫部優位)で中等度、線条体で軽度の神経細胞脱落とグリオシスがみられ、大脳皮質、線条体、視床、小脳分子層、乳頭体、扁桃体、脳幹網様体、嗅球に fine vacuoles または large vacuoles からなる海綿状変化が認められた。Vacuoles の程度については部位毎に差が認められ、側頭葉、後頭葉下部および嗅球では large vacuoles が主体であったが、その他の領域では fine vacuoles が主に認められた。PrP^{Sc} に対する免疫染色では synaptic type と perivacuolar type が混在しており、

側頭葉、後頭葉下部および嗅球といった large vacuoles 主体の領域では perivacuolar type が優位であった。右前頭極を用いた Western blot 法では type 1 と type 2 の PrP^{Sc} がほぼ同程度認められた。

前日に撮影された頭部 MRI 所見との対比に関して、DWI の信号が同程度の領域について、vacuole の程度、構成する vacuole の種類、PrP^{Sc} 沈着の程度は一定ではなく、今回検討を行った病理学的な所見と DWI 高信号の関連は明確ではなかった。死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで DWI の信号の程度が変化した 4 領域（上後頭回、下後頭回、中側頭回、舌状回）で病理所見を比較したが、vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度はそれぞれの部位で異なっており、一定ではなかった。

D. 考察

漢字の書字障害で発症した症例 1 では、頭部 MRI の DWI で大脳皮質の頭頂葉から側頭葉、後頭葉に広範囲に大脳皮質の異常信号が認められた。脳血流シンチにて両側後頭葉の血流低下に加えて、左後頭側頭部の血流低下が明らかであり、書字障害の責任領域と一致していた。DWI ではより広範囲に異常信号が認められており、脳血流シンチは MRI の異常信号よりも鋭敏に神経細胞の機能障害を反映していると考えられた。

サーベイランス症例の解析では、書字障害で発症した sCJD 18 例中 5 例が疑い例であった。MM2 皮質型の sCJD では、臨床診断において WHO 診断基準の probable を満たさないことが多い²⁾。書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

DWI 高信号の起源について、これまでに

vacuole の密度、vacuole の形態、グリオシスの程度や PrP^{Sc} 沈着量との関連が報告されている^{3), 4), 5)}。症例 2 における半定量的評価では、DWI 高信号と vacuole の密度、vacuole の形態、PrP^{Sc} の沈着の程度との関連は明らかではなかった。しかし、今回の検討は半定量的な手法を用いているため、より詳細な検討には病理学的な所見や DWI 高信号を定量的に評価し、関連性を検討する必要がある。

また、本例は死亡 2 ヶ月前と死亡前日とで頭部 MRI を施行しており、経過で DWI の信号強度が変化した領域を認めた。それらの領域の間で vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度は一定でなく、vacuole の量や種類、PrP^{Sc} 沈着の程度以外の別の要因により DWI の信号強度が変化した可能性が考えられた。

E. 結論

大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。また、書字障害で発症した sCJD 例は、その他の症候で発症した症例と比較して、経過中に視覚症状を呈することが少なく、PSD の陽性率が有意に低い。

死亡前日の頭部 MRI と病理学的所見との対比が可能であった孤発性 CJD MM1+2 型の検討では、vacuoles や PrP^{Sc} 沈着の量や種類と DWI 高信号の程度との関連性は明らかではなかった。今後は、各部位における vacuole やグリオシス、PrP^{Sc} の沈着量、DWI 高信号の程度を定量的に評価し、関連を検討する必要がある。

[参考文献]

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. J

Med Case Rep 2014;8:269.

- 2) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-648.
- 3) Mittal S, et al. Correlation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging with neuropathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2002;59:128-34.
- 4) Russmann H, et al. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a comparison of pathological findings and diffusion weighted imaging. *J Neurol* 2005;252:338-42.
- 5) Geschwind MD, et al. Correlating DWI MRI with pathologic and other features of Jakob-Creutzfeldt disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009;23:82-87.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 2014;8:269.
- 2) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 2014;8:336-338.
- 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown

P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 2015;89:3939-3946.

- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan: 1999-2012. *J Epidemiol* 2015;25:8-14.
- 5) Kobayashi A, Teruya K, Matsuura Y, Shirai T, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Mohri S, Kitamoto T. The influence of *PRNP* polymorphisms on human prion disease susceptibility: an update. *Acta Neuropathol* 130:159-170, 2015.
- 6) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M, Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease MM1+2 and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* (In Press)
- 7) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. *Neuropathology* (In Press)

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh

- K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. PRION2014, Trieste, May 27-30, 2014.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
 - 3) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS2014, Jeju, July 6-7, 2014.
 - 4) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Proposal of new diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. European CJD Surveillance Experts Meeting, Budapest, September 18, 2015.
 - 5) Furukawa F, Sanjo N, Higuma M, Kitamoto T, Hizume M, Nakamura Y, Tsukamoto T, Murayama S, Koshi K, Matsukawa T, Tsuji S, Goto J, Yamada M, Mizusawa H, Yokota T. Clinical features in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
 - 6) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Amyloid 42 deposition in the brain of the GSS with the P105L mutation. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 7) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. A comparative study of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease between Japan and other countries. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
 - 8) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 9) Kobayashi A, Yamada M, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Neuropathological and biochemical criteria to identify acquired Creutzfeldt-Jakob disease among presumed sporadic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
 - 10) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira JI. Clinical and epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
 - 11) Sanjo N, Tsukamoto T, Furukawa F, Higuma M, Hizume M, Nakamura Y, Satoh

- K, Kitamoto T, Yamada M, Yokota T, Mizusawa H. Human prion disease in Japan: A prospective surveillance from 1999. XXII World Congress of Neurology, Santiago, October 31-November 5, 2015.
- 12) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada KO, Samocha E, Sathirapongsasuti JF, McLean CY, Tung JY, Yu LPC, Gambetti P, Blevins J, Zhang S, Cohen Y, Chen W, Yamada M, Hamaguchi T, Sanjo N, Mizusawa H, Nakamura Y, Kitamoto T, Collins SJ, Boyd A, Will RG, Knight R, Ponto C, Zerr I, Kraus TFJ, Eigenbrod S, Giese A, Calero M, de Pedro-Cuesta J, Haik S, Laplanche JL, Bouaziz-Amar E, Brandel JP, Capellari S, Parchi P, O'Donnell-Luria AH, Karczewski KJ, Marshall JL, Boehnke M, Laakso M, Mohlke KL, Kähler A, Chambert K, McCarroll S, Sullivan PF, Hultman CM, Purcell SM, Sklar P, van der Lee SJ, Rozemuller A, Jansen C, Hofman A, Kraaij R, van Rooij JGJ, Iklam MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium(ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Assessing the pathogenicity of rare *PRNP* variants by comparing case and control allele frequency. PRION 2015, Fort Collins, May 26-29, 2015.
- 13) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Sensory disturbance in Creutzfeldt-Jakob disease: a comparative study of the sporadic and dura mater graft-associated cases. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 14) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Cell-PMCA of acquired Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.
- 15) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Prion Disease Surveillance Committee, Japan. CJD with M232R: Its clinicopathological features. Asian Pacific Prion Symposium 2015, Kanazawa, September 4-5, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

