

厚生労働科学研究費補助金 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 分担研究成果報告書

脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴

研究分担者：濱口 毅	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：坂井健二	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：小林篤史	北海道大学大学院獣医学研究科比較病理学教室
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究分担者：阿江竜介	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：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：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野（神経内科）
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学(神経内科学)

研究要旨

【背景】硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体 (129MM)、プロテアーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)、従来、“孤発性” CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオンの感染の可能性が示唆された。

【目的】脳外科手術歴を有して、孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を解析し、硬膜移植後 CJD プラーク型と似た臨床症候を持つ症例の有無を確認する。

【方法】2016 年 2 月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD (確実例、ほぼ確実例) として登録された 1,153 例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された 3 例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討した。

【結果】1,153 例中 27 例に CJD 発症 1 年以上前に脳外科手術歴を認めた。脳外科手術歴のある症例は、脳外科手術歴のない症例と比較して、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) の頻度が有意に低かった。脳外科手術歴のある 27 例中 5 例 (18.5%) で脳波上の PSD を認めず、そのうちの 1 例は病理および生化学的に CJD-MMiK と診断した。また、129MM の sCJD では、頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) で両側視床に高信号を認めることが少ないが、CJD-MMiK である症例を含む 2 例は 129MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めた。

【結論】孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、CJD-MMiK と似た臨床・病理所見の特徴を有する症例がある。129MM 患者における頭部 MRI DWI での視床高信号は CJD-MMiK の臨床診断マーカーとなるかもしれない。

A. 研究目的

経過が長く、発症早期には脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認めないといった特徴を持つ硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) プラーク型は、プリオンタンパク質 (PrP) 遺伝子コドン 129 がメチオニン (M) ホモ接合体、プロテ

アーゼ抵抗性 PrP が intermediate タイプ (タイプ i)、脳の Kuru 斑を特徴とするが (MMiK)^{1,2}、従来、“孤発性” CJD と診断されていた例の中に同様の所見 (MMiK) を有する例が、硬膜移植を伴わない脳外科手術例や医療従事者 (脳神経外科医) に見出され、医療行為に伴う V2 プリオ

ンの感染の可能性が示唆された¹。脳外科手術歴を有して、孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の臨床像を解析し、硬膜移植後 CJD プラーク型と似た臨床症候を持つ症例の有無を確認する。

B. 研究方法

2016年2月までに CJD サーベイランス委員会に孤発性 CJD（確実例、ほぼ確実例）として登録され、プリオン蛋白遺伝子検査を受けた1,162例と脳外科手術歴があり硬膜移植の有無が不明なため分類不能の CJD と診断された3例を対象とした。脳外科手術歴の有無によって CJD の臨床病理像に差があるかを比較検討した。

（倫理面への配慮）

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学および国立精神・神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1,165例中36例に脳外科手術歴を認めたが、36例中9例はCJD発症前1年以内または発症後の脳外科手術例で、今回の検討からは除外した。脳外科手術歴を有する症例（2.3%；27例/1,156例）のCJD発症年齢は 71.0 ± 8.8 （49-88）歳、脳外科手術からCJD発症までの期間は 15.0 ± 9.1 （1-35）年、CJDの罹病期間（CJD発症から無動無言または死亡までの期間）は 6.1 ± 7.8 （1-28）ヶ月であった。脳外科手術歴のある症例とない症例の2群の比較では、性別、CJD発症年齢、コドン129多型、CJDの罹病期間（CJD発症から無動無言または死亡までの期間）、脳脊髄液14-3-3蛋白陽性率、脳脊髄液タウ蛋白陽性率（cut off 1200 pg/ml）に有意差を認めなかったが、脳波上のPSDは脳外科手術歴のある症例の81.5%（22例/27例）にみられ、脳外科手術歴のない症例の94.2%（1,057例/1,122例）と比較して有意に低かった（ $p=0.021$ ）。

脳外科手術歴のある群の中の5例（18.5%）は脳波上PSDを認めない非典型例であった。脳外科手術歴のある非典型例5例は全例コドン129MMであった。脳外科手術歴のある非典型例5例中病理解剖をされている症例は3例あり、1

例はMM2視床型³、1例はMM2皮質型⁴であったが、1例はプラークを伴うCJD-MMiK症例でありV2プリオンの伝播が示唆された¹。CJD-MMiKであった症例の頭部MRI拡散強調画像では、両側基底核に加えて両側視床の高信号を認めた。剖検されていない非典型例2例の中1例でも、両側視床に高信号を認めた症例が存在し、その症例の初発症状は歩行障害で、脳波でPSDを認めないなど、CJD-MMiKと似た病像であった。

D. 考察

今回検討した孤発性または分類不能のCJD1,153例中27例に、CJD発症1年以上前に脳外科手術歴を有した。脳外科手術歴を有するCJD症例は、脳外科手術歴のないCJD症例と比較して有意に脳波上のPSDの出現頻度が低かった。これは、脳外科手術歴を有する症例に非典型的な症例の頻度が多いことを示している可能性がある。脳外科手術歴を有する症例の中で、脳波上のPSDを認めない非典型例は5例存在し、そのうち3例で剖検されており、1例はMM2皮質型、1例はMM2視床型、1例はCJD-MMiK型であった。CJD-MMiK型の頭部MRIでは頭部MRI拡散強調画像で両側被殻、尾状核の高信号に加えて両側視床にも高信号を認めた。コドン129MMの孤発性CJDの病型ではMRI上の視床高信号の頻度が少ないことが報告されており、MMiK型の診断に有用となる可能性がある。今回の検討症例の非典型例の中にもMMiK型の症例以外に1例で視床高信号を認めており、その症例は歩行障害で始まるなど、CJD-MMiK型の臨床症候に類似しており、この症例が獲得性プリオン病であった可能性は否定できない。

E. 結論

孤発性 CJD または分類不能の CJD と診断されている症例の中には、CJD-MMiK と似た臨床・病理所見の特徴を有する症例がある。129MM患者における頭部 MRI DWI での視床高信号は CJD-MMiK の臨床診断マーカーとなるかもしれない。

[参考文献]

- 1) Kobayashi A, Parch P, Yamada M, Brown P, Saveroni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.
- 2) 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* 36:305-310, 2016.
- 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, Kurida S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Murayama M, Yamada M. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 264:643-648, 2005.
- 4) 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* 67:531-533, 2006.
- 5) Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, Collins SJ, Smith P, Cras P, Jansen GH, Brandel JP, Coulthart MB, Roberts H, Van Everbroeck B, Galanaud D, Mellina V, Will RG, Zerr I. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 72:1994-2001, 2009.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minikel EV, Vallabh SM, Lek M, Estrada K, Samocha KE, 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, Poggi A, Ladogana A, 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, Ikram MA, Uitterlinden AG, van Duijn CM, Exome Aggregation Consortium (ExAC), Daly MJ, MacArthur DG. Quantifying penetrance in a dominant disease gene using large population control cohorts. *Sci Transl Med* 8:322ra9, 2016.

- 2) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid amigopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.

- 3) 濱口 毅, 山田正仁: A β とタウ蛋白の感染性. *Clinical Neuroscience* 34:988-991, 2016.

- 4) 濱口 毅, 山田正仁: クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 67:183-187, 2016.

- 5) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病. *最新医学* 71:689-698, 2016.

- 6) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病診療ガイドラインおよびプリオン病感染予防ガイドライン. *化学療法領域* 32:771-783, 2016.

- 7) 濱口 毅, 山田正仁: 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の自律神経障害. *神経内科* 84:48-52, 2016.

- 8) 濱口 毅, 山田正仁: 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病型と診断. *神経内科* 84:219-223, 2016.

2. 学会発表

- 1) Hamaguchi T, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Cerebral beta-amyloidosis in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

- 2) Ae R, Nakamura Y, Takumi I, Sanjo N,

Kitamoto T, Yamada M, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Mizusawa H. Epidemiologic features of human prion disease in Japan: A prospective 15-year surveillance study. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

3) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Differential association of amyloid- β with PrP^{Sc} pathology in each genetic prion disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

4) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

5) Shima A, Sakai K, Hamaguchi T, Ikeda Y, Kitamoto T, Yamada M. Neuropathological analysis of hyperintense signals on magnetic resonance imaging in MM1+2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

6) Takumi I, Saito N, Sanjo N, Takayanagi S, Tamura C, Tsukamoto T, Kuroiwa Y, Ae R, Nakamura Y, Kitamoto T, Hamaguchi T, Yamada M, Kawada Y, Mizusawa H. CJD incidents in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

7) Tsukamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Kitamoto T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Mizusawa H. Human prion diseases surveillance and registration system in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016.

8) Yamada Y, Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H. Possible iatrogenic transmission of cerebral amyloid antipathy and subpial A β deposition via cadaveric dura mater grafting. 5th International CAA Conference, Boston, September 8-10, 2016.

9) 濱口 毅, 谷口 優, 坂井健二, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 吉田眞理, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 内木宏延, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁: 医療行為でプリオン病と同時に Alzheimer型病理変化が伝播する可能性についての検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.18-21, 2016.

10) 濱口 毅, 山田正仁. 医療行為によって脳 betaアミロイドーシスが伝播する可能性について. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 5.18-21, 2016.

11) 濱口 毅, 山田正仁: ヒトにおけるアミロイドーシスの伝播. 第4回日本アミロイドーシス研究会学術集会, 東京, 8.19, 2016.

12) 濱口 毅: プリオン病. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

13) 濱口 毅, 坂井健二, 北本哲之, 岩崎 靖, 吉田眞理, 高尾昌樹, 村山繁雄, 内木宏延, 清水 宏, 柿田明美, 高橋 均, 鈴木博義, 三條伸夫, 水澤英洋, 山田正仁: 医療行為による Alzheimer型病理変化の伝播についての検討. 第21回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

14) 濱口 毅, 北本哲之, 吉田眞理, 高尾昌樹, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病に見られた認知症病変. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京, 12.1-3, 2016.

15) 古川迪子, 三條伸夫, 小林篤史, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳: 遺伝性プリオン病の病型毎の PrP^{Sc} と A β の沈着パターンに関する病理学的解析. 第 35 回日本認知症学会学術集会, 東京, 12.1-3, 2016.

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