

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

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討

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：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）
篠原もえ子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科）
村井弘之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
濱野忠則	福井大学第二内科（神経内科学）
本間真理	枳記念病院神経内科
中村好一	自治医科大学地域医療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	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨（硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討）

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病（dCJD）症例の頭部 MRI 拡散強調画像（DWI）を用いて、移植部位と DWI の異常信号を呈した部位の関連および dCJD のタイプ別における画像所見の相違について検討した。1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに「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 dCJD と判定された症例を対象とし、ブランク型と非ブランク型に分類して解析を行った。11 例（男性 7 例、女性 4 例）で DWI を収集した。発症時年齢の中央値は 41（26–76）歳、移植時年齢の中央値は 19（10–53）歳、移植から発症までの中央値は 22（16–29）年であった。8 例が非ブランク型で、3 例はブランク型であった。発症から DWI 撮影までの中央値は 3（1–24）ヶ月であった。非ブランク型では両側の大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号を認めた症例はなかった。ブランク型では、1 例では大脳皮質、基底核や視床、1 例では基底核と視床の高信号が見られたが、1 例では明らかな高信号は認められなかった。非ブランク型の 5 例、ブランク型の 2 例で経時的な MRI の撮影が行われており、非ブランク型では DWI の異常信号は大脳皮質や基底核に拡大したが、ブランク型では大脳皮質、視床、大脳基底核や小脳に局限していた。非ブランク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、非ブランク型とブランク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

A. 研究目的 (硬膜移植 Creutzfeldt-Jakob 病の頭部 MRI 拡散強調画像の検討)

硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (dCJD) では移植されたヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白 (PrP^{Sc}) が中枢神経組織へ感染して伝播し、CJD を発症したと考えられている。これまでの報告では硬膜移植の部位と dCJD の初発症状に関連があることが示されているが、移植部位近傍の障害による症候では説明できない症状で発症する症例もあり、直接浸潤以外の経路による PrP^{Sc} の伝播機構の存在も考えられている。今回の研究は dCJD 症例の頭部 MRI 拡散強調画像 (DWI) を用いて、移植部位と異常信号を呈した部位の関連を検討し、PrP^{Sc} の中枢神経系における伝播機構を明らかにすることと、dCJD のタイプ別の DWI 所見の特徴を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

1999 年 4 月より 2016 年 9 月までに「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 dCJD と判定された症例を対象とし、発症時の DWI について解析を行った。経時的な DWI が収集できた症例についてはあわせて解析を行った。dCJD についてはこれまでの報告に基づき、プラーク型と非プラーク型に分類した。

(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

2016 年 9 月までに dCJD と判定された症例は 88 例であった。移植部位に関する情報と DWI 画像を収集できた 11 例について解析を行った。

11 例 (男性 7 例、女性 4 例) の発症時年齢は 41 歳 (中央値) (分布: 26–76 歳) 移植時年齢は 19 (10–53) 歳、移植から発症までは 22 (16–29) 年であった。8 例は非プラーク型 (確実 4 例、ほぼ確実 4 例) で、3 例はプラーク型 (すべて確実例) であった。使用された硬膜について、判明したものは全て Lyodura® であった。発症から DWI 撮影までは 3 (1–24) ヶ月であった。

非プラーク型では発症後 2.5 (1–5) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影された。両側の大脳皮質や基底核に DWI 高信号が認められ、全例で移植された側と DWI 高信号が優位であった側が一致していた。視床に明らかな高信号がみられた症例はなかった。

プラーク型では発症後 10 (7–24) ヶ月で初回の頭部 MRI が撮影されており、非プラーク型の症例よりも有意に遅かった ($p=0.012$)。1 例では大脳皮質や基底核、視床に DWI 高信号が認められたが、1 例では移植部位と反対側の大脳基底核と視床のみで、1 例では大脳皮質や基底核および視床に明らかな DWI 高信号は認められなかった。

非プラーク型の 5 例、プラーク型の 2 例で経時的な MRI の撮像が行われており、非プラーク型では大脳皮質や基底核に高信号の拡大が認められたが、プラーク型では DWI の異常信号は大脳皮質、視床、大脳基底核や小脳に局限していた。

D. 考察

プリオン病における DWI 高信号の起源について、vacuole の密度が違い、vacuole の形態、グリオシスの程度、PrP^{Sc} の沈着量が多いこととの関連が報告されており、プリオン病における中枢神経病変と関連していると考えられている。プリオン病では PrP^{Sc} が細胞から細胞へ伝播することが考えられており、経時的に頭部 MRI の評価が行われた dCJD 症例において、硬膜移植部位より DWI の異常信号が拡大した症例が報告されている。

今回検討を行った症例について、非ブランク型の症例では、移植を受けた側で優位に DWI での高信号が目立っており、経時的な検討では大脳全体に DWI 高信号が急速に拡大する結果が得られた。移植された硬膜から PrP^{Sc} が移植直下の脳実質に感染し、中枢神経系内を伝播し、急速に拡大したと考えられた。しかしながら、移植部位とは離れた領域にも高信号はみられており、移植部位との線維連絡と関連している可能性や脳脊髄液を介した伝播の可能性も考えられた。

また、ブランク型の症例では高信号は大脳基底核や視床に目立ち、経時的な検討でも高信号の領域は限局していた。dCJD の頭部 MRI 画像を検討した報告では、ブランク型では視床での高信号が認められたことが報告されている。ブランク型は V2 prion が 129MM に感染して生じたと考えられている。孤発性 CJD の MV2 や VV2 といった V2 prion が認められる病型では視床に高信号を認めることが報告されており、V2 prion 類似の特徴として視床に高信号を生じやすい可能性が考えられた。

E. 結論

非ブランク型では移植部位と発症時の DWI 高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体に DWI の高信号が拡大する。ブランク型では DWI における高信号の領域は視床や大脳基底核に目立ち、非ブランク型とブランク型の DWI 高信号のパターンは異なる。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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* 26:95-101, 2016
- 2) Takeuchi A, Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Morita M, Uno S, Kitamoto T. Distinctive properties of plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in cell-protein misfolding cyclic amplification. *Lab Invest* 96:581-587, 2016
- 3) 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 angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016

2. 学会発表

- 1) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Saverioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T.

- Iatrogenic transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
- 2) 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
 - 3) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusional-weighted images in patients with dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 4) 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
 - 5) 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
 - 6) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Tanaka M, Kurosawa T, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Diagnostic significance of Periodic synchronous discharges in Japanese surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 7) Ishimura Y, Tsukamoto T, Kuwata K, Yamada M, Doh-ura K, Tsuboi Y, Sato K, Nakamura Y, Sanjo N, Tamura C, Mizusawa H. The Japanese Consortium of Prion Disease (JACOP) for patient's registration and clinical studies of Prion diseases in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 8) 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
 - 9) Murai H, Nakamura Y, Kitamoto T, Tsuboi Y, Sanjo N, Yamada M, Mizusawa H, Kira J. Epidemiological survey of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with codon 102 mutation in Japan. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 10) 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
 - 11) 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 2016, Tokyo, May 10-13, 2016
 - 12) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, Nozaki I, Notoya M, Yamada M. Agraphia of Kanji (Chinese characters):

An early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient. PRION 2016, Tokyo, May 10-13, 2016

- 13) 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

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

