

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 分担研究報告書

MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の作成

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)
研究分担者：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）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム・ 神経病理学
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学
研究分担者：原田雅史	徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
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

[目的] WHO の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 診断基準 (1998) では診断が困難な、MM2 皮質型 sCJD の臨床診断基準案を作成する。

[方法] 2017 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された、プリオン蛋白遺伝子や脳の異常プリオン蛋白のタイプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部画像所見が得られた症例と PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオン病否定例を対象とした。MM2 皮質型 sCJD 10 例、MM2 皮質型以外の sCJD および遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病の確実例 226 例、プリオン病否定例 545 例を検討した。

[結果] 10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 8 例で臨床症候の詳細な経過が判明し、8 例中 3 例は、死亡するまで WHO の sCJD 診断基準 (1998) では sCJD と診断出来ず、残りの 5 例も、発症後 9-36 ヶ月と診断までに時間が必要であった。MM2 皮質型 sCJD では、頭部 MRI 拡散強調像で皮質にのみ高信号を呈する¹ことが特徴として挙げられるが、10 例中 9 例で大脳皮質のみに高信号を認め、1 例では皮質と基底核に高信号を認めた。MM2 皮質型 sCJD の新しい診断基準として、1.進行性の認知症、2.PrP 遺伝子に変異がなく、コドン 129 多型が MM、3.頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質のみに高信号を認める、4.発症 6 ヶ月後の時点で、a.ミオクローヌス、b.錐体路/錐体外路症候、c.視覚異常/小脳症候、d.無動無言、の 4 項目中 2 項目以上の症候を認めないを使用したところ、MM2 皮質型の診断感度は 88.9% (8/9 例中) で、特異度は 99.1% であった。

[結論] MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を提案した。

A. 研究目的

MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) は、認知症以外の神経症候に乏しく、しばしば WHO の sCJD 診断基準 (1998) では診断出来ない¹。プリオン病診断基準改訂を目的に、MM2 皮質型 sCJD の臨床診断基準案を作成し、

その感度、特異度を検討する。

B. 研究方法

2017 年 9 月までに CJD サーベイランス委員会に登録された症例で、プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子コドン 129 多型と脳の異常 PrP (PrP^{Res}) のタ

イプ、脳病理所見によって病型まで確定され、臨床症候と頭部 MRI 所見が得られた 135 例の sCJD (MM1: 97 例、MM1+2: 20 例、MM2 皮質型: 10 例、MM2 視床型: 1 例、MM2 皮質+視床型: 1 例、MV2: 4 例、VV2: 2 例)、遺伝性プリオン病 79 例 (遺伝性 CJD: 65 例、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病: 11 例、Fatal familial Insomnia: 3 例)、獲得性プリオン病 22 例 (変異型 CJD: 1 例、硬膜移植後 CJD: 22 例) と、PrP 遺伝子コドン 129 多型と臨床症候、頭部画像所見が得られたプリオン病否定例 545 例を対象として、WHO の sCJD 診断基準 (1998)、現在の CJD サーベイランス委員会で使用している MM2 皮質型 sCJD 診断基準 (進行性認知症、頭部 MRI 拡散強調が像で皮質にのみ高信号、PrP 遺伝子変異がなく、コドン 129 多型が MM) (サーベイランス委員会診断基準) の感度、特異度を検討した。また、その現診断基準で正しく診断出来なかった症例の特徴から、新たな MM2 皮質型の診断基準案を作成し、その感度、特異度を検討した。

(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、東京医科歯科大学、国立精神・神経医療研究センターの倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

10 例の MM2 皮質型 sCJD 症例中 5 例は死亡する (10 ヶ月後、21 ヶ月後、24 ヶ月後、26 ヶ月、30 ヶ月) まで WHO の sCJD 診断基準 (1998) では sCJD と診断出来なかった。残りの 5 例も、発症後 10-36 ヶ月と診断までに時間が必要であった。以前に我々は、MM2 皮質型 sCJD では、臨床症候の出現が他の型の sCJD と比較して遅く、頭部 MRI 拡散強調像で大脳皮質に局限した高信号を認めるという特徴を報告しており¹⁾、その特徴を取り入れた新たな MM2 皮質型 sCJD

の診断基準案を作成した (表 1)。この診断基準を用いると、probable MM2 型 sCJD の感度は 88.9% で、特異度は 99.1% であった。

D. 考察

今回、新たに提案した MM2 皮質型 sCJD の診断基準案をこれまでに診断を受けている症例で後方視的に検討したところ、感度 88.9%、特異度 99.1% と比較的高い感度・特異度を示した。今後は、この診断基準案を前方視的に検討する必要がある。また、今回提案した診断基準案では、発症から 6 ヶ月が経過しないと MM2 皮質型 sCJD ほぼ確実例と診断できない点が問題で、より早期に診断が可能な診断マーカーを今後も検討していく必要がある。

E. 結論

新たな MM2 皮質型 sCJD の診断基準案を提案した。この診断基準での probable MM2 型 sCJD の感度は 88.9% で、特異度は 99.1% であった。

[参考文献]

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Ito Y, Sanjo N, Hizume M, Kobayashi A, Ohgami T, Satoh K, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Biochemical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with valine-to-isoleucine substitution at codon 180 on the prion protein gene. *Biochem Biophys Res Commun* 496:1055-1061, 2018.

2) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.

3) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 68:772-776, 2017.

- 4) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *Neuroinfection* 22:94-100, 2017.
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. 獲得性プリオン病. *Pharma Medica* 35:27-32, 2017.
- 6) 山田正仁. 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病におけるプリオン及びプリオン様タンパク質の伝播. *Neuroinfection* 22:1-5, 2017.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 浦上克哉, 北村 伸, 小川敏英(編) 図説 神経機能解剖テキスト, 文光堂, 東京, pp154-156, 2017.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 山田正仁(編) 認知症診療実践ハンドブック, 中外医学社, 東京, pp324-333, 2017.
- 9) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病にはどのような疾患があり, どのくらいの頻度で見られるのですか. 鈴木則宏(監), 亀井 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp255-262, 2017.
- 10) 濱口 毅, 山田正仁. Case approach 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病症例. 鈴木則宏(監), 亀井 聡(編) 神経内科 Clinical Questions & Pearls: 神経感染症, 中外医学社, 東京, pp274-276, 2017.
- 11) 山田正仁. プリオン病. 日本感染症学会(編) 感染症専門医テキスト: 第 I 部 解説編 改訂第 2 版, 南江堂, 東京, pp1229-1236, 2017.

2. 学会発表

- 1) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Taniguchi Y, Kobayashi A, Takeuchi A, Kitamoto T, Nakamura Y, Sanjo N, Tsukamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease related to dura mater grafts. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Type-dependent diverse extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura matter graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 3) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. CJD with M232R: Its clinicoepidemiological features. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 4) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K, Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Clinical and pathological characterization of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with histories of neurosurgery or iatrogenic cases. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 5) Furukawa F, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Clinicopathological features of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 6) Yamada M, 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. Possible human-to-human transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater grafting. Alzheimer's Association International Conference (AAIC) 2017, London, July 16-20, 2017.
- 7) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 8) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura Y, Fujino K, Hirai T, Kawabata Y, Baba Y, Sato K, Harada M, Kitamoto T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Periodic encephalographic study in nation-wide Creutzfeldt-Jakob disease surveillance in Japan. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K,

Koide M, Katada F, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Investigation of clinical and pathological features of “sporadic Creutzfeldt-Jakob disease” with history of neurosurgery to identify iatrogenic cases. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

10) Hamaguchi T, Yamada M. Transmission of amyloid β . Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

11) Tsukamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, and Prion Disease Surveillance Committee, Japan. Analysis of cases in which prion disease was denied by the Prion disease Surveillance Committee in Japan in 2016. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

12) Furukawa F, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Analysis of clinical features of patients with lower limb muscle weakness in GSS with P102L mutation. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

13) 濱口 毅, 坂井健二, 小林篤史, 北本哲之, 阿江竜介, 中村好一, 三條伸夫, 新井公人, 小出瑞穂, 片多史明, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. 脳外科手術歴を有する Creutzfeldt-Jakob 病の特徴. 第 22 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.

14) Hamaguchi T, Yamada M. Possible transmission of cerebral β -amyloidosis via cadaveric dura mater graft. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.

15) Kobayashi A, Yamada M, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Diagnostic approaches for acquired Creutzfeldt-Jakob disease MMiK. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.

16) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイド β の伝播. 第 36 回日本認知症学会学術集会, 金沢, 11.24-26, 2017.

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

表 1. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の新しい診断基準案

A. プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型と脳 PrPres のウェスタンブロットのパターン、脳病理所見で MM2 皮質型 sCJD と診断
B. 1. 進行性の認知症 2. PrP 遺伝子に変異を認めず、コドン 129 多型が MM 3. 頭部 MRI 拡散強調画像にて、大脳皮質にのみ高信号を認める 4. 発症 6 ヶ月後の時点で、①ミオクロームス、②錐体路/錐体外路障害、③小脳症状/視覚異常、④無言・無動状態、の 4 項目中 2 項目以上を認めない
確実例：A、ほぼ確実例：B1-4、疑い例：B1-3。