

本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学・脳神経外科学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科
研究協力者：春日健作	新潟大学脳研究所・神経内科学
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：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座運動障害リハビリテーション分野
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部・放射線医学分野
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
研究協力者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
研究協力者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究協力者：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（本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断）

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%、孤発性で 70%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%であった。PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > non-CJD ($p < 0.0001$)、s-CJD > f-CJD ($p < 0.0001$)、P102L > V180I ($p = 0.01$) であった。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

A. 研究目的（本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断）

プリオン病の脳波診断の実態と改善点を明らかにする。

B. 研究方法

孤発性 s-CJD(1403 例)、遺伝性 f-CJD(365 例)、硬膜移植後 d-CJD(23 例)、non-CJD(892 例)、合計 2683 例のサーベイランスにおける脳波データを解析する。f-CJD の内訳は V180I 変異が 205 例、P102L 変異が 59 例、

E200K 変異が 51 例、M232R 変異が 48 例、P105L 変異が 2 例であった。

(倫理面への配慮)

臨床研究倫理指針を遵守した。

C. 研究結果

周期性脳波異常 (PSD) で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的、Grade E は PSD が全くないと定義した。PSD 頻度は CJD 全体で 61%、s-CJD で 70%、f-CJD で 24%、d-CJD で 61%。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 3%、P102L 変異が 12%、M232R 変異が 77%、E200K 変異が 73%、P105L 変異が 0%であった。non-CJD 群の PSD 頻度は 11%で、PSD がみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD+]total-CJD 群(1091 例)と [PSD-]total-CJD 群(700 例)の比較、[PSD+]s-CJD 群(989 例)と [PSD-]s-CJD 群(414 例)の比較、[PSD+]f-CJD 群(88 例)と [PSD-]f-CJD 群(277 例)の比較、いずれにおいても脳 MRI で大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test, $p < 0.0001$)。すなわち、PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすいという結果であった。一方、14-3-3 蛋白やタウ蛋白の陽性率に関しては PSD 出現群と PSD 非出現群間で有意差を認めなかった。

D. 考察

PSD 頻度は $s\text{-CJD} \geq d\text{-CJD} > f\text{-CJD} > \text{non-CJD}$ であった。f-CJD の内訳ごとの PSD 頻度は $M232R \text{ 変異} \geq E200K \text{ 変異} > P102L \text{ 変異} > V180I \text{ 変異} > P105L \text{ 変異}$ であった。

E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では $\text{total CJD} > \text{non-CJD}$ ($p < 0.0001$)、 $s\text{-CJD} > f\text{-CJD}$ ($p < 0.0001$)、 $P102L > V180I$ ($p = 0.01$) であった。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kuroiwa Y, Yokota S, Nakamura I, Nakajima T, Nishioka K. Human papilloma virus vaccination (HPVV)-associated neuro-immunopathic syndrome (HANS): a comparative study of the symptomatic complex occurring in Japanese and Danish young females after HPVV. The Autonomic Nervous System, 55(1): 21-30, 2018
- 2) Usui C, Soma T, Hatta K, Aratani S, Fujita H, Nishioka K, Machida Y, Kuroiwa Y, Nakajima T, Nishioka K: A study of brain metabolism in fibromyalgia by positron emission tomography. Progress in Neuropsychopharmacology &

Biological Psychiatry 75: 120-127,
2017

- 3) Omoto S, Kuroiwa Y, Fujino S, Fujino K, Kurokawa T, Baba Y: Greater N1 potential during centrifugal saccades as compared to centripetal saccades in humans: a scalp-recorded electroencephalographic study. The Autonomic Nervous System, 54(4): 306-315, 2017
- 4) 黒岩義之、太組一朗、田中章景、山田正仁、水澤英洋. プリオン病の脳波検査。神経内科 84(3): 236-245, 2016

2. 学会発表

- 1) Kuroiwa Y, Takumi I, Murai H, Kasuga K, Nakamura 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, Kyoto, Sep. 20, 2017
- 2) 黒岩義之、太組一朗、村井弘之、春日健作、中村好一、佐藤克也、原田雅史、北本哲之、塚本忠、山田正仁、水澤英洋. 本邦の CJD サーベイランスにおけるプリオン病の脳波診断. 第 43 回日本臨床神経生理学会、2016.10.27、郡山

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

