

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 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像

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
研究分担者：高尾昌樹	埼玉医科大学国際医療センター脳卒中内科
研究協力者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究感染分子
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】臨床診断が困難な MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の診断基準作成のために、その臨床像を明らかにする。

【方法】2018 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孤発性 CJD 症例を対象とした。MM2 視床型孤発性 CJD 9 例、MM2 視床型以外の孤発性 CJD 188 例を検討した。

【結果】MM2 視床型孤発性 CJD は 9 例中 8 例(88.9%)が男性で、MM2 視床型以外の孤発性 CJD の 188 例中 83 例(44.1%)が男性であることと比較して有意に男性が多かった($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型(56.4 ± 10.1 歳)はそれ以外(69.3 ± 9.6 歳)と比較して有意に若かった。罹病期間(発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間)は、MM2 視床型(18.6 ± 6.4 ヶ月)はそれ以外(8.6 ± 10.8 ヶ月)と比較して有意に長かった($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の周期性同期性放電(PSD)を全例で認めず(0%)、それ以外(84.2%)と比較して有意に頻度が少なかった($p<0.001$)。頭部 MRI で拡散強調画像または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5%と、それ以外の 97.3%と比較して有意に少なかった($p<0.001$)。脳脊髄液 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7%と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p<0.001$)。脳脊髄液タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性(>1200 pg/dl)となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5%と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p=0.001$)。

【結論】MM2 視床型孤発性 CJD はそれ以外の孤発性 CJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、脳脊髄液 14-3-3 蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。

A. 研究目的

は、典型的な sCJD と比較して臨床経過が長く、
MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 脳波や脳脊髄液検査、頭部 MRI でも異常を認め

ないことが多く、しばしば WHO の sCJD 診断基準(1998)では診断出来ない¹⁾。MM2 視床型 sCJD の臨床診断基準案を作成することを目的に、その臨床像を明らかにする。

B. 研究方法

2018 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孤発性 CJD 症例を対象とした。MM2 視床型孤発性 CJD 9 例、MM2 視床型以外の孤発性 CJD 188 例を検討した。

(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東京医科歯科大学、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

MM2 視床型孤発性 CJD は 9 例中 8 例(88.9%)が男性で、MM2 視床型以外の孤発性 CJD の 188 例中 83 例(44.1%)が男性であることと比較して有意に男性が多かった($p=0.013$)。発症年齢では、MM2 視床型(56.4 ± 10.1 歳)はそれ以外(69.3 ± 9.6 歳)と比較して有意に若かった。罹病期間(発症から無動性無言までの期間、または経過中無動性無言にならなかった症例は発症から死亡までの期間)は、MM2 視床型(18.6 ± 6.4 ヶ月)はそれ以外(8.6 ± 10.8 ヶ月)と比較して有意に長かった($p=0.001$)。MM2 視床型の初発症状は、9 例中 3 例で睡眠障害、3 例で歩行障害、3 例で認知機能障害であった。MM2 視床型は脳波上の周期性同期性放電(PSD)を全例で認めず(0%)、それ以外(84.2%)と比較して有意に頻度が少なかった($p<0.001$)。頭部 MRI で拡散強調画像または FLAIR 画像での高信号の頻度も MM2 視床型で 12.5%と、それ以外の 97.3%と比較して有意に少なかった($p<0.001$)。脳脊髄液 14-3-3 蛋白が陽性となる頻度は MM2 視床型で 16.7%、それ以外で 85.7%と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p<0.001$)。脳脊髄液タウ蛋白が CJD のカットオフで陽性(>1200 pg/dl)となる頻度も、MM2 視床型で 0%、それ以外で 91.5%

と MM2 視床型で有意に頻度が低かった($p=0.001$)。脳血流または脳の糖代謝の検討では、検討した 5 例中 4 例(80%)で両側視床の脳血流低下または糖代謝低下を認めた。

D. 考察

ヨーロッパより報告された MM2 視床型孤発性 CJD 13 症例の臨床症候および検査所見の報告²⁾と比較したところ、ヨーロッパの MM2 視床型症例は女性が 53.8%と女性の方が多く、1 例の女性以外の 8 例が男性であった我が国の症例と異なっていた。また、発症から死亡までの期間も我が国の 19 ヶ月(13-30 ヶ月)に比べて 30 ヶ月(7-96 ヶ月)とヨーロッパの方が長かった。脳波上の PSD、頭部 MRI の異常信号、脳脊髄液の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の異常の頻度が低いことは我が国およびヨーロッパの共通した特徴であった。また、我が国の症例の 80%で両側視床の脳血流または糖代謝の低下を認めたが、ヨーロッパの症例でも 71.4%で両側視床の低下を認めていた。

E. 結論

MM2 視床型孤発性 CJD はそれ以外の孤発性 CJD と比較して、男性が多く、発症年齢が若く、罹病期間が長く、脳波上の PSD の出現頻度や頭部 MRI での高信号の頻度、脳脊髄液 14-3-3 蛋白の陽性頻度、脳脊髄液タウ蛋白の陽性頻度が低かった。両側視床の脳血流または糖代謝の低下が臨床診断マーカーとなる可能性がある。

[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.
- 2) Abu-Rumeileh S, Redaelli V, Mackenzie G, et al. Sporadic fatal insomnia in Europe: phenotypic features and diagnostic challenges. *Ann Neurol* 84:347-360, 2018.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Minikel EV, Vallabh S, Orseth M, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J, Takada L, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins S, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind M, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age of onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology*, in press.

2) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schoenberger LB. Update. dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease-Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 67:274-278, 2018.

3) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Cerebral hemorrhagic stroke associated with cerebral amyloid angiopathy in young adults about 3 decades after neurosurgeries in their infancy. *J Neurol Sci*, in press.

4) Kobayashi A, Matsuura Y, Takeuchi A, Yamada M, Miyoshi I, Mohri S, Kitamoto T. A domain responsible for spontaneous conversion of bank vole prion protein. *Brain Pathol* 29:155-163, 2019.

5) Furukawa F, Sanjo N, Kobayashi A, Hamaguchi T, Yamada M, Kitamoto T, Mizusawa H, Yokota T. Specific amyloid- β 42 deposition in the brain of a Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease patient with a P105L mutation on the prion protein gene. *Prion* 12:315-319, 2018.

6) 山田正仁. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症(プリオン病/SSPE/PML)診療ガイドライン 2017. *Neuroinfection* 23:12-20, 2018.

7) 坂井健二, 山田正仁. プリオン病の神経病理. *神経内科* 88:468-476, 2018.

8) 濱口 毅, 山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局(増刊号:病気とくすり)*69:770-774, 2018.

2. 学会発表

1) Hamaguchi T, Sakai K, Kobayashi A, Kitamoto T, Ae R, Nakamura Y, Sanjo N, Arai K,

Koide M, Katada F, Harada M, Murai H, Murayama S, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. Characterization of "sporadic CJD" with history of neurosurgery to identify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

2) Nakamura Y, Ae R, Kosami K, Kitamoto T, Sanjo N, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Epidemiological features of prion diseases in Japan: Current situation. EuroCJD Experts Meeting, Rome, October 1-2, 2018.

3) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.

4) Furukawa F, Ishizawa K, Hatano T, Yanagisawa C, Suzuki M, Goto Y, Mano K, Iwasaki Y, Satoh K, Kitamoto T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yokota T, Sanjo N. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with P105L mutation from prospective 19-year surveillance in Japan. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

5) Hamaguchi T, Komatsu J, Sakai K, Aoki S, Ikeuchi T, Yamada M. Clinicopathological study of cerebral amyloid angiopathy-related cerebrovascular diseases in young adults about 3 decades after neurosurgeries in the early childhood. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.

6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類・診断基準の問題点と今後の課題. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

7) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Proposing diagnostic criteria for MM2-cortical type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.

- 8) 赤木明生, 岩崎 靖, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行過程について. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 9) 黒岩義之, 太組一朗, 村井弘之, 春日健作, 中村好一, 平井利明, 藤野公裕, 川端雄一, 黒川隆史, 馬場泰尚, 佐藤克也, 原田雅史, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. Clinical significance of PSDs learned from nationwide Creutzfeldt Jakob disease surveillance. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 10) 三浦義治, 阿江竜介, 高橋和也, 濱口 毅, 中道一生, 西條政幸, 高橋健太, 鈴木忠樹, 宍戸-原由紀子, 松村 謙, 石橋賢士, 三條伸夫, 雪竹基弘, 岸田修二, 中村好一, 野村恭一, 水澤英洋, 山田正仁. 本邦における進行性多巣性白質脳症(PML)サーベイランスの現状と報告. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
- 11) 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, 北本哲也, 塚本 忠, 山田正仁, 水澤英洋. 本邦プリオン病サーベイランスにおける周期性脳波異常の臨床的意義. 第 21 回日本薬物脳波学会, 南房総, 9.14-15, 2018.
- 12) 濱口 毅, 坂井健二, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 高尾昌樹, 村山繁雄, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. MM2 皮質型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床診断基準案の提案. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 13) 赤木明生, 岩崎 靖, 宮原弘明, 三室マヤ, 山田正仁, 吉田眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病の病理学的進行について. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 14) 三條伸夫, 日詰正樹, 伊藤陽子, 小林篤史, 佐藤克也, 大上哲也, 濱口 毅, 山田正仁, 北本哲之, 水澤英洋, 横田隆徳. 遺伝性 CJD-V180I の脳に蓄積するプリオン蛋白の解明. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
- 15) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン 2017 と今後の課題. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 16) 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁, 桑田一夫, 北本哲之, 中村好一, 佐藤克也, プリオン病サーベイランス委員会, JACOP 運営委員会. プリオン病のサーベイランス研究と自然歴研究の一体化による自然歴研究登録数の増加. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 17) 村井弘之, 中村好一, 坪井義夫, 松下拓也, 三條伸夫, 北本哲之, 山田正仁, 水澤英洋. P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討: V180I 変異を有する遺伝性 CJD および孤発性 CJD との比較検討. 第 23 回日本神経感染症学会総会・学術集会, 東京, 10.19-20, 2018.
- 18) 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. 本邦の厚労省プリオン病サーベイランス活動から学んだ周期性脳波異常の臨床的意義. Clinical significance of periodic EEGs learned from MHLW prion surveillance activity in Japan. 第 48 回日本臨床神経生理学会, 東京, 11.8-10, 2018.
- 19) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとプリオン様タンパク質の伝播. 第 22 回中部老年期認知症研究会, 名古屋, 12.1, 2018.

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