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

‘孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病’と診断されている症例の中に医原性 Creutzfeldt-Jakob 病症例が含まれている可能性についての検討

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)
研究分担者：濵口　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
研究分担者：北本哲之　　東北大学大学院病態神経学分野
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：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）
研究協力者：新井公人　　国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：小出瑞穂　　国立病院機構千葉東病院神経内科
研究協力者：片多史明　　亀田総合病院神経内科
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：村井弘之　　国際医療福祉大学神経内科
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

研究要旨　【目的】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)、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。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 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脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。
【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 1162 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、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。
【結果】1165 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、脳波上の周期性同期性放電(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%(1057 例/1122 例）と比較して有意に低かった(p=0.021)。脳外科手術歴があり PSD を認めない 5 例中全例のコドン 129 多型は Met/Met 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、1 例は MM2 皮質型であったが、1 例はプラークを伴う MMiK 症例であった。MMiK 型の症例は頭部 MRI 拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない 2 例中 1 例にも頭部 MRI DWI にて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122 例中 4 例にコドン 129MM で両側視床に高信号病変を認めた。
【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、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。

A. 研究目的

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]、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[2]。そこで、これまで我が国の CJD サーベイランス委員会で孤発性 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脳外科手術歴の有無によって分けて比較を行い、脳外科手術歴を有する症例の中の非典型例について解析し、MMiK 型と同様の臨床症候を持つ医原性 CJD 症例が含まれている可能性について検討する。

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)として登録された 1162 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、MMiK 症例と類似した症例の有無を検討した。

(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

1165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、脳波上の周期性同期性放電(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%(1057例/1122例)と比較して有意に低かった(p=0.021)。脳外科手術歴がありPSDを認めない5例中全例のコドン129多型はMet/Met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、1例はMM2皮質型であったが、1例はプラークを伴うMMiK症例であった。MMiK型の症例は頭部MRI拡散強調画像(DWI)にて両側視床に高信号を認めた。病理解剖されていない2例中1例にも頭部MRI DWIにて両側視床に高信号を認める症例が存在した。脳外科手術歴のない症例では、1122例中4例にコドン129MMで両側視床に高信号病変を認めた。

D. 考察

今回の検討では、脳外科手術歴のある症例では、無い症例と比較して脳波上の PSD の頻度が少なかった。以前の我々の研究では、MMiK 型 CJD を呈するプラーク型硬膜移植後 CJD 症例では脳波上の PSD の頻度が少なく[3]、本研究の脳外科手術歴のある症例の特徴と類似していた。27 例の脳外科手術歴のある症例中の 5 例で脳波上の PSD を認めず、それらは全例プリオン蛋白遺伝子コドン 129MM であった。その 5 例中 3 例で剖検が行われ、2 例は MM2 型孤発性

CJD で、1 例は以前に報告した MMiK 型 CJD[2]であった。MMiK 型 CJD 症例の頭部 MRI では、両側視床に DWI で高信号を認めた。剖検が行われていない 2 例中 1 例でも両側視床に DWI で高信号を認めた。

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、硬膜移植を伴わない脳外科手術歴があり、CJD-MMiK と同様の非典型的な臨床症候、病理所見、プロテアーゼ抵抗性 PrP を呈する症例が存在する。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型が MM で頭部 MRI DWI で両側視床に高信号を認めることが CJD-MMiK の診断マーカーとなる可能性がある。

［参考文献］

1) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 282:30022-30028, 2007.

2) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, et al. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* 89:3939-3946, 2015.

3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.

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, Haïk 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-β42 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) 浜口　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 indentify iatrogenic case. EuroCJD Experts Meeting, Rome, Octber 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, Octber 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) 濵口　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) 濵口　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, 岩﨑　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 nation-wide 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, 濵口　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) 濵口　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, 濵口　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) 濵口　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