

厚生労働科学研究費補助金 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

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

研究代表者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：篠原もえ子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：濱野忠則	福井大学第二内科（脳神経内科学）
研究協力者：本間真理	柘記念病院脳神経内科
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院放射線科学
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 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との関連および 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 2018 年 2 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、プラーク型と非プラーク型に分類して解析した。11 例 (男性 7 例、女性 4 例) で DWI を収集し、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 例が非プラーク型で、3 例はプラーク型に分類された。発症から初回の DWI 撮影までの中央値は 3 (1-22) ヶ月であった。非プラー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、7 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。プラーク型では、1 例では帯状回、基底核および視床、1 例では基底核のみで、1 例では初回の画像では明らかな高信号はみられなかった。非プラーク型では DWI の異常信号は両側の大脳皮質や基底核に拡大したが、プラーク型では視床や基底核に限局していた。非プラーク型では移植部位と初回の DWI 高信号の領域には関連があり、プラーク型の DWI 高信号は視床や基底核に限局する。

A. 研究目的

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 CJD を発症したと考えられている。dCJD はプラーク型と非プラーク型に分けられ、感染して生じた PrP^{Sc} 株の違いによると考えられている。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^{1),2)}、dCJD のタイプに

よって臨床症状の進展形式が異なることが報告されている²⁾。今回の研究は、プリオン病の病変を高感度で描出可能である MRI の拡散強調画像 (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。

本研究は「診断基準の策定・改訂」、「診療ガ

イドラインの策定・改訂」に関する研究である。

B. 研究方法

1999年4月より2018年2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でdCJDと判定された症例を対象とした。dCJDについてはプラーク型と非プラーク型に分類した³⁾。DWI画像の異常信号の評価については、dCJDである事は伝えられているが、移植部位やタイプ分類の情報を知らされていない2名の読影によって決定した。

(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、東京医科歯科大学および国立精神・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

1999年4月より2018年2月までにdCJDと判定された症例は96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。8例は非プラーク型で、3例はプラーク型であった。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。発症からDWI撮影までは3(1-22)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。大脳皮質や基底核にDWI高信号が認められ、7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。視床に高信号を認めた症例はなかった。経時的なMRIでは、急速に両側の大脳皮質や基底核に高信号の拡大する所見が認められた。

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、非プラーク型の症例よりも

有意に遅かった($p=0.012$)。1例では帯状回や基底核、視床に高信号が認められたが、1例では基底核のみで、1例では初回の画像で明らかな高信号は認められなかった。プラーク型の経時的画像では異常信号は視床や基底核に局限していた。

D. 考察

今回の研究結果より、dCJDにおける非プラーク型とプラーク型では頭部MRIのDWIで異なる進展形式をとることが明らかとなった。

非プラーク型の8例中7例で移植された側の大脳皮質および基底核で優位なDWI高信号が認められ、経過のDWI画像では大脳皮質や基底核に広範囲なDWI高信号の拡大が認められた。プリオン病におけるDWI高信号は、PrP^{Sc}の沈着や海綿状変化、神経細胞脱落やグリオーシスの程度といったプリオン病における病理学的変化と関連していると考えられており、非プラーク型では、移植直下の脳実質にPrP^{Sc}が感染し、その後脳全体に伝播した可能性が考えられた。

プラーク型では今回検討した症例を含め、初回のDWIで異常信号を認めない報告があり⁴⁾、異常信号を認めた症例では異常信号は基底核や視床に概ね局限していた。プラーク型のDWI高信号は経過でも視床や基底核に概ね局限し、大脳皮質などへの異常信号の拡大は認められなかった。このようなDWI高信号のパターンはプラーク型の診断や硬膜の移植歴が不明である場合にプラーク型である事を臨床的に疑うために有用な所見であると考えられた。

プラーク型はV2 prionやMi prionが129MMに感染して生じたと考えられており、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いる。Cross-sequence transmissionで新たに生じたPrP^{Sc}は以前の性質を保持していることが証明されており(traceback phenomenon)⁵⁾、プラーク型では孤発性CJDのMV2やVV2と類似の画像所見を呈していると考えられた。

E. 結論

非プラーク型では移植部位と初回のDWI高信号の領域には関連があり、急速に大脳全体にDWIの高信号が拡大していた。プラーク型ではDWI高信号は視床や基底核に局限しており、こ

れらは PrP^{Sc} 株の相違による伝播形式を反映していると考えられた。

[参考文献]

- 1) Nishida Y, Yamada M, Hara K, Tsunemi T, Yamawaki M, Shimokawa R, Okeda R, Tsutsumi T, Mizusawa H. Creutzfeldt-Jakob disease after Jannetta's operation with cadaveric dura mater graft: initial manifestations related to the grafted site. *J Neurol* 249:480-483, 2002.
- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. *BMJ Open* 3:e003400, 2013.
- 3) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 69:360-367, 2007.
- 4) Kimura K, Nonaka A, Tashiro M, Yaginuma M, Shimokawa R, Okeda R, Yamada M. Atypical form of dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease: report of a postmortem case with review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70:696-699, 2001.
- 5) Kobayashi A, Sakuma N, Matsuura Y, Mohri S, Aguzzi A, Kitamoto T. Experimental verification of a traceback phenomenon in prion infection. *J Virol* 84:3230-3238, 2010.

F. 健康危険情報

1. 通報日時：令和元年 5 月 15 日
2. 通報者：山田正仁（「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」研究代表者）
3. 報告内容：2016 年 6 月に多発性骨髄腫と診断され、レナリドミド（抗悪性腫瘍薬）およびエロツズマブ（生物由来製剤）で治療を受けていた患者において、2019 年 1 月より急速に進行する顔面を含む左半身の麻痺、構音障害、高次機能障害を認めた。進行性の神経症状を認めた点、頭部 MRI において拡大する広範囲の白質病変を認めた点、脳脊髄液中より JC ウイルス(JCV)

-DNA を検出し、その JCV-DNA は PML 型の変異を有していた点から「進行性多巣性白質脳症(PML)診療ガイドライン 2017」の診断基準により、definite PML と診断した。治療によって多発性骨髄腫は部分寛解の状態、レナリドミドおよびエロツズマブの使用中に発症した PML であったため、レナリドミドまたはエロツズマブが発症に関与した可能性を疑った。レナリドミド投与中に PML を発症した多発性骨髄腫患者が報告され添付文書に「重大な副作用」として記載されているが、エロツズマブ投薬多発性骨髄腫患者において、PML を発症した報告はなく添付文書にも重大な副作用として PML は記載されておらず、健康危険情報として通報する。

本報告はグレード A に分類され、緊急性の高い状況であると考える。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong JC, Takada LT, Ponto C, Hermann P, Knipper T, Stehmann C, Kitamoto T, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Mizusawa H, Collins SJ, Chiesa R, Roiter I, de Pedro-Cuesta J, Calero M, Geschwind MD, Yamada M, Nakamura Y, Mead S. Age at onset in genetic prion disease and the design of preventive clinical trials. *Neurology* 93:e125-e134, 2019.
- 2) 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 potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis*, in press.
- 3) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 2019.
- 4) 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* 399:3-5, 2019.
- 5) 濱口 毅, 山田正仁. アミロイドβタンパクの伝播. *Dementia Japan* 33:31-38, 2019.
 - 6) 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. *老年期認知症研究会誌* 22:79-86, 2019.
 - 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病[指定難病23]. *日本医師会雑誌* 148:S98, 2019.
 - 8) 村松大輝, 濱口 毅, 坂井健二, 山田正仁. Creutzfeldt-Jakob (クロイツフェルト-ヤコブ) 病. *精神治療学* 34:126-128, 2019.
 - 9) 山田正仁, 濱口 毅. 伝播からみたプリオン病と神経変性疾患. *日本内科学会雑誌* 108:1979-1984, 2019.
 - 10) 山田正仁. プリオン病診療ガイドライン2017 と今後の課題. *Neuroinfection* 24:19-23, 2019.
 - 11) 太組一朗, 斉藤延人, 山田正仁, 中村好一, 森田明夫. 器機の洗浄・滅菌. 松谷雅生, 田村 晃, 藤巻高光, 森田明夫 (編) 脳神経外科 周術期管理のすべて 第5版, メジカルビュー社, 東京, pp9-16, 2019.
 - 12) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 亜急性硬化性全脳炎. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版, 中山書店, 東京, pp388-389, 2019.
 - 13) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: 進行性多巣性白質脳症. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版, 中山書店, 東京, pp389-390, 2019.
 - 14) 山田正仁. 遅発性ウイルス感染症とプリオン病: プリオン病. 南岳正臣 (総編集) 内科学書 改訂第9版, 中山書店, 東京, pp390-392, 2019.
- ## 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 potentially iatrogenic cases. Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019), Wako, October 3-4, 2019.
 - 2) Matsubayashi T, Akaza M, Sanjo N, Hamaguchi T, Hayashi Y, Shimohata T, Yamada M, Yokota T. Focal sharp waves are specific in the early stage of MM2 cortical form of sCJD. Asian Pacific Prion Symposium 2019(APPS2019), Wako, October 3-4, 2019
 - 3) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic Aβ transmission. 24th World Congress of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.
 - 4) Hamaguchi T, Goto R, Ono K, Yamada M. Cross-seeding effect of protein aggregates derived from foods on Aβ deposition in mouse brain. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
 - 5) 三浦義治, 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 濱口 毅, 中道一生, 高橋健太, 鈴木忠樹, 高橋和也, 雪竹基弘, 野村恭一, 原田雅史, 三條伸夫, 船田信顕, 岸田修二, 西條政幸, 水澤英洋, 山田正仁. 日本国内発症進行性多巣性白質脳症患者の疫学調査と解析. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
 - 6) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおけるプリオン病と類縁疾患の伝播. 第60回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
 - 7) 坂井健二, 濱口 毅, 三條伸夫, 村井弘之, 岩崎 靖, 濱野忠則, 本間真理, 篠原もえ子, 野崎一朗, 中村好一, 北本哲之, 原田雅史, 水澤英洋, 山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
 - 8) 濱口 毅, 山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチーの個体間伝播の可能性. 第7回日本アミロイドーシス学会学術集会, 東京, 8.30, 2019.
 - 9) 碓井雄大, 中野博人, 小松潤史, 中道一生, 西條政幸, 高野誠一郎, 神谷健一, 濱口 毅, 山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症

- した進行性多巣性白質脳症（PML）の 1 例。第 239 回日本内科学会北陸地方会，金沢，9.1，2019.
- 10) 坂井健二，三條伸夫，村井弘之，岩崎 靖，濱野忠則，本間真理，中村好一，原田雅史，水澤英洋，山田正仁. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura mater graft-associated CJD. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会，東京，10.11-12，2019.
- 11) 濱口 毅，山田正仁. 医療行為によるアミロイド β タンパク質病理の個体間伝播. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会，東京，10.11-12，2019.
- 12) 碓井雄大，中野博人，小松潤史，中道一生，西條政幸，高野誠一郎，神谷健一，濱口 毅，山田正仁. 多発性骨髄腫に対するレナリドミド及びエロツズマブの併用療法中に発症した進行性多巣性白質脳症（PML）の 1 例. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会，東京，10.11-12，2019.
- 13) 三浦義治，中道一生，小佐見光樹，阿江竜介，濱口 毅，中村好一，西條政幸，山田正仁. 日本国内発症 PML サーベイランス疫学調査と解析. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会，東京，10.11-12，2019.
- 14) 濱口 毅，三條伸夫，中村好一，北本哲之，村山繁雄，高尾昌樹，佐藤克也，原田雅史，水澤英洋，山田正仁. MM2 視床型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床像. 第 24 回日本神経感染症学会総合・学術大会，東京，10.11-12，2019.
- 15) 濱口 毅，小松潤史，坂井健二，篠原もえ子，山田正仁，青木 悟，池内 健. 若年発症脳アミロイドアングリオパチー関連脳出血の 2 例. 第 155 回日本神経学会東海北陸地方会，金沢，10.26，2019.
- 16) 濱口 毅，後藤律子，小野賢二郎，山田正仁. 食品由来蛋白質凝集体の Ab との cross-seeding 効果の検証. 第 38 回日本認知症学会学術集会，東京，11.7-9，2019.
- 17) Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Murai H, Iwasaki Y, Hamano T, Honma M, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Nakamura Y, Kitamoto T, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Extension patterns of hyperintensity on diffusion-weighted MR images in dura CJD. 第 38 回日本認知症学会学術集会，東京，11.7-9，2019.

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

