

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

研究課題：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

MRI拡散強調画像で両側視床枕に高信号域を呈したプリオン病の1例

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学(脳神経内科学)
研究協力者：佐々木宏仁	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：上野亜佐子	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：榎本崇一	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：白藤法道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：井川正道	福井大学医学部脳神経内科
研究協力者：山村 修	福井大学医学部脳神経内科
研究分担者：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬総合研究科医療科学専攻
研究協力者：米田 誠	福井県立大学看護福祉学部看護学科看護福祉学研究科
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：濱口 毅	金沢大学附属病院脳神経内科
研究協力者：濱野忠則	福井大学医学部脳神経内科

研究要旨

変異型Creutzfeldt-Jakob病（vCJD）は、牛海綿状脳症（BSE）との関連が指摘されており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国のCJDサーベイランス調査ではこれまでに1例確認されている。vCJDは頭部MRI拡散強調画像（DWI）で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。我々は、臨床的に孤発性CJD（sCJD）が疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈した1例を経験したので報告する。今後、変異型CJDの可能性も念頭に置いた上で厳重なフォローアップを行い、確定診断のためには剖検を行う必要がある。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob病（CJD）に代表されるプリオン病は、脳病理における海綿状変化と異常プリオン蛋白蓄積を特徴とする感染症で、同種間あるいは異種間で伝播しうる。変異型CJD（vCJD）は、牛海綿状脳症（BSE）との関連が指摘さ

れており、公衆衛生の観点からも重要で、我が国のCJDサーベイランス調査ではこれまでに1例確認されている。vCJDは頭部MRI拡散強調画像（DWI）で両側視床枕に高信号を呈することが報告されており、その診断基準にも含まれている。今回我々は、臨床的に孤発性CJD（sCJD）

が疑われたが、頭部MRI-DWIで両側視床枕に高信号を呈した1例を経験したので報告する。

B. 研究方法

[症例]症例は72歳女性。日付がわからない、知人の名前が出てこないなどの認知機能低下で発症した。発症1か月後に当院を紹介受診し入院となった。家族内に類症者はなく、海外渡航歴もみられなかった。一般内科的には明らかな異常所見は認めなかった。神経学的にはJCS 2、高次脳機能はMMSE 14/30、FAB 5/18であった。運動系では寡動を認め、筋トーンの亢進が両手首で認められた。軽度の小脳失調が認められたが、当院入院中に明らかなミオクローヌスは認められなかった。

プリオン病の診断目的に、頭部MRI、脳波検査、プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3蛋白、RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検索を行った。

(倫理面への配慮)

プリオン蛋白遺伝子解析、脳脊髄液中の総タウ蛋白濃度、14-3-3蛋白、RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検索にあたり、本人の配偶者、娘に対し、書面および口頭で説明を行い、インフォームド・コンセントを得た。

C. 研究結果

頭部MRI-DWIでは両側前頭・頭頂・側頭葉皮質、および両側視床枕の高信号域が認められた。脳波検査では明らかな周

期性同期性放電は認めなかった。脳脊髄液検査にて総タウの上昇(1713 pg/mL)、14-3-3蛋白の上昇(>500 μg/mL)があり、RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性であった。また、プリオン蛋白遺伝子は変異がなく、コドン129多型がメチオニン/メチオニン(M/M)であった。急速進行性認知症があり、錐体路症状、小脳症状を認め、sCJD疑い例(possible sCJD)と診断した。

D. 考察

本症例は頭部MRI-DWI画像で両側視床枕に高信号域を呈しており、vCJDの可能性も疑った。しかし、本症例は大脳皮質にも頭部MRI-DWI高信号病変を複数認めたが、vCJDでの頭部MRI-DWI検討例が少なくどの程度の割合で皮質高信号を認めるかは分かっていない。また、これまでの報告では、vCJDで脳脊髄液RT-QUIC法で異常プリオン蛋白が陽性となった症例の報告はない。以上の理由から現時点では本症例をsCJD疑い例と診断した。

しかし、vCJDが否定できたわけではなく、最終的な診断確定のためには剖検が行うことが望ましい。プリオン病の剖検が可能な施設は限られており、剖検可能な施設までの搬送手段、費用などが課題であり、現在、剖検の実現に向けて運用上の調整を行っている。

E. 結論

頭部MRI-DWIにて両側視床枕に高信号域を呈しsCJD疑い例と診断した症例を報告した。しかし、vCJDの可能性も念

頭に置いた上で厳重なフォローアップを行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 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) 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.
- 4) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haïk S, Laplanche JL, Inga Z, Parchi P, Capellari S, Safar J, Kenny J, Fong J C, 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, Roitler 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.
- 5) Yamada M, Hamaguchi T, Sakai K. Acquired cerebral amyloid angiopathy: an emerging concept. *Prog Mol Biol Transl Sci* 168:85-95, 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 (特別号(1): 指定難病ペディア2019):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. *精神科治療学* 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 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 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 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 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 小澤敬也・田中章景 (部門編集) Vol.6 血液・造血器疾患, 中山書店, 東京, pp390-392, 2019.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Mizusawa H, Hamaguchi H, Yamada M. Iatrogenic A β transmission. 24th World Congress of Neurology, Dubai, October 27-31, 2019.

2. 学会発表

- 1) 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会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 2) 山田正仁. 伝播から見たプリオン病と神経変性疾患. 第116回日本内科学会総会・講演会, 名古屋, 2019.4.26-28
- 3) 山田正仁, 濱口 毅. ヒトにおける
- 7) 小佐見光樹, 阿江竜介, 中村好一, 牧野伸子, 青山泰子, 松原優里, 濱口 毅, 山田正仁, 水澤英洋. ヒトプリオン病における長期生存例の疫学的特徴. 第29回日本疫学会学術総会, 東京, 2019.1.30-2.1
- 8) 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, 野崎一郎, 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, 2019.8.30
- 9) 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会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 10) 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, 2019.11.7-9
- 11) 濱口 毅, 山田正仁. プリオンとしてのアミロイドβ蛋白. 平成30年度プリオン病のサーベイランスと対策に関する全国担当者会議, 東京, 2019.2.8
- 12) 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, 2019.5.22-25
- 13) 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会・学術大会, 東京, 2019.10.11-12
- 14) 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ギ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, 2019.10.26
- 15) 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Abeta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, 2019.11.7-9

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

