

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班

MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD- MM2c)における 病初期の脳波の特徴

研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：松林泰毅	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：赤座美穂	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）
研究協力者：林 祐一	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：浜口 毅	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：山田正仁	金沢大学大学院医薬保健学総合研究科医学専攻 脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究協力者：下畑享良	岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野
研究協力者：横田隆徳	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病理態学（神経内科）

研究要旨

MM2皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD- MM2c)患者の病初期脳波の特異的な変化を検出することを目的とし、後方視的に脳波、MRI、臨床情報をMM2c群4例とMM1/classic CJD群4例で比較検討した結果、MM2c群では、発症から平均10.8ヶ月後の病初期の脳波では、MRI上高信号を認めた皮質に一致した領域の限局性鋭波、棘徐波複合が出現し、MM1/classic CJD群では平均1.5ヶ月後の病初期の脳波では、MRI上の皮質高信号領域とは一致しないびまん性の棘徐波複合がPSWCsの出現前の時期に出現した。MM2c患者の病初期の脳波における限局性鋭波や棘徐波複合は本症に特徴的であり、同所見はMM2cの早期診断に有用であることが示唆された。

A. 研究目的

MM2-皮質型(MM2c)は孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)の稀な病型であり、比較的緩徐に進行する認知症を

主体症状とし、一般的に視覚症状や小脳失調を欠くことを特徴とする1)。多くのMM2c患者はsCJDの診断基準を満たさず、独立した診断基準が提唱されている

2)。MM2cは42%の症例で経過中に脳波上周期性同期性放電(PSWCs)を認めると報告されているが、病初期に認めることは稀である3)。本研究は、MM2c患者の病初期脳波の特異的な変化を検出することを目的とした。

B. 研究方法

2010年4月から2019年3月までに東京医科歯科大学医学部附属病院に入院し、sCJDと診断され、複数回脳波を撮像された患者7例及び、岐阜大学医学部附属病院にてsCJD MM2cと診断された1例を対象とした。後方視的に8例のsCJD患者を検討し、脳波、臨床情報をMM2c群とMM1/classic CJD群で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学の倫理委員会に承認され、ヘルシンキ宣言で定められた倫理基準に準拠している。個人情報情報は匿名化し厳重に管理している。

C. 研究結果

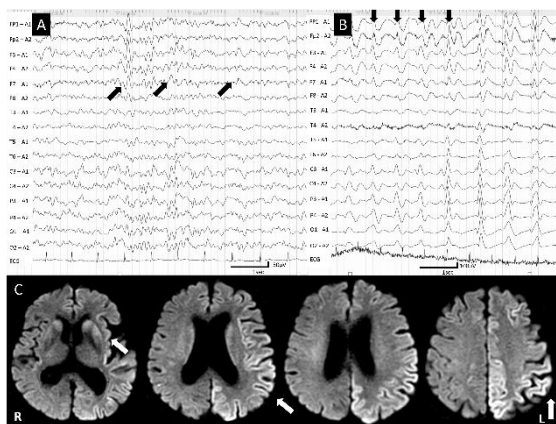
MM2c群は4例、MM1/classic CJD群は4例であった。発症年齢の中央値は、MM2c群では76.0歳(60-83歳)であり、MM1/classic CJD群では60.5歳(51-74歳)と有意差はなかった(P=0.19)。発症時点から、初回脳波撮像までの期間の平均はMM2c群では10.8カ月(4-15カ月)であり、MM1/classic CJD群では1.5カ月(1-2カ月)と有意にMM2c群で長かった(P=0.03)。認知機能はMini-Mental State Examination(MMSE)または長谷川式認

知症スケール(HDS-R)を用いて行われた。MM2c群では、MM1/classic CJD群と比較し約10カ月施行時期が遅く、両群で認知機能の低下を認めた(表1)。

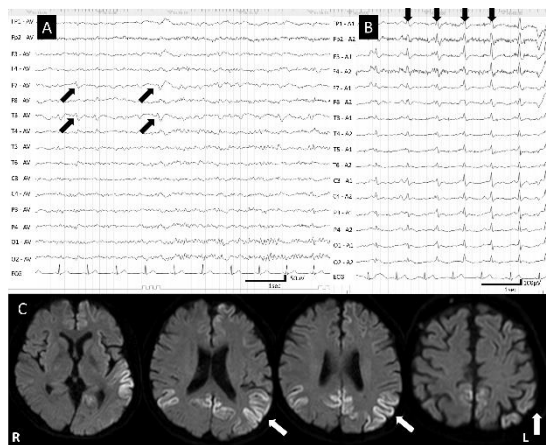
	MM2c (N=4)	MM1/classic CJD (N=4)	P
男性	4(100%)	0(0%)	
発症年齢 (年:中央値, 最小値-最大値)	76.0(60-83)	60.5(51-74)	0.19
発症から初診までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	10.5(4-17)	1.75(1-3)	0.03
発症から初回脳波撮像までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	10.8(4-15)	1.5(1-2)	0.03
診断			
Definite	1(25%)	1(25%)	
Probable	2(50%)	3(75%)	
Possible	1(25%)	0(0%)	
臨床症状*			
認知機能 (平均, 最小値-最大値)	(MMSE) 4.66(0-14)	18(16-20)	
進行性認知機能障害 (急速進行性)	(HDS-R) 4(0-12)	14.25(3-26)	
	(緩徐進行性)	4(100%)	
	3(75%)	0(0%)	
ミオクローヌ	1(25%)	4(100%)	
視覚または小脳症状	3(75%)	3(75%)	
錐体路または錐体外路症状	2(50%)	4(100%)	
無動性無言	0(0%)	0(0%)	

*MM2c群は発症から12か月後、MM1/classic CJD群は発症から1-2か月後の所見(表1 MM2c群、MM1/classic CJD群の臨床的特徴)

MM2c患者全例で、病初期(発症後4-16カ月)の脳波にてMRI上高信号が出現した大脳皮質領域(図1C)に一致した領域に限局性鋭波または棘徐波複合が出現した(図1A)。一方、MM1/classic CJD群の病初期(発症後1-2カ月)の脳波では、MRI上の大脳皮質高信号領域(図2C)とは一致しないびまん性の棘徐波複合が出現した(図2A)。これらの波形は、発作性同期性複合波(PSWC [PSD])の出現前の時期に出現した。PSWCsは、MM2c群2名(50%)で進行期(発症後27-58か月後)に認め(図1B)、MM1/classic CJD群3名(75%)で病初期(発症後1-4か月後)に出現した(図2B)。初回脳波における基礎律動の徐波化は、MM2c群3名(75%)にみられ、MM1/classic CJD群では2名(50%)にみられた(表2)。



(図1 A: MM2c患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)



(図2 A: MM1患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI)

MM2c群全例で限局性の脳皮質の高信号域が出現し、基底核や視床には高信号域は無かった。脳脊髄液検査での総タウ蛋白はMM2c群1例(25%)で上昇し、MM1/classic CJD群では全例で上昇した。また、14-3-3 蛋白の陽性はMM2c群3例(75%)で、MM1/classic CJD群では全例で陽性であった(表2)。

	MM2c (N=4)	MM1/classic CJD (N=4)
初回脳波		
基礎律動の徐波化	3(75%)	2(50%)
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	4(100%)
	全般的鋭波	0(0%)
	PSWCs	3(75%)
フォローアップ脳波		
基礎律動の徐波化	4(100%)	4(100%)
突発波	限局性鋭波または棘徐波複合	2(50%)
	全般的鋭波	0(0%)
	PSWCs	1(25%)
脳MRI上の異常信号域		
皮質	4(100%)	4(100%)
基底核	0(0%)	4(100%)
視床	0(0%)	0(0%)
髄液検査		
T-tau 蛋白上昇	1(25%)	4(100%)
14-3-3 蛋白陽性	3(75%)	4(100%)
RT-QuIC 陽性	3(75%)	3(75%)
遺伝子検査		
Codon129 Met/Met	1(25%)	4(100%)
Codon219 Glu/Glu	1(25%)	4(100%)
病理解剖	1(25%)	1(25%)

(表2 MM2c群、MM1/classic CJD群の検査所見)

D. 考察

PSWCはCJDの診断において、感度 67%、特異度 86%と報告されている4)。Lateralised PSWCsは病初期に認め(図2A)、時に非特異的な基礎律動の徐波化を伴う。典型的なPSWCsは発症後2-3カ月後に認めることが一般的である。CJDでは稀に、鋭波や棘徐波複合などのてんかん性突発波を病初期脳波で認めることが報告されているが、MRIの高信号域と脳波上の焦点は一致していない5)。

MM2cの臨床的特徴は、比較的緩徐進行性であり、脳皮質にMRI DWIで高信号域を認め、基底核には伴わず、脳脊髄液検査で14-3-3 蛋白の上昇を認めることなどがある1)。本研究では、発症から初回脳波撮像までの期間はMM2c群で平均10.8カ月とMM1/classic CJD群(1.5カ月)と比較し有意に長かった。

MM2cの病理所見は、脳皮質優位に大型の融合性空胞、グリオシスや壊死に

よって、海綿状変性が生じることが特徴である6)。Baiardらの報告では、6カ月の経過で死亡したMM2cの剖検例において海綿状変性及び神経変性は後頭葉皮質優位に強く、MRI DWIでの高信号域に一致していた6)。MM2cは病理学的には、2型異常プリオン蛋白のperivacuolarな沈着が緩徐に進行するため、臨床経過も比較的緩徐である。しかし、DWIの高信号域は脳の病勢進行の早い病変を表すとされており、その局所病変が長期間持続することにより神経活動性が刺激され、局所的なてんかん原性を獲得すると考えられる。

MM2cの早期診断において、病初期の脳脊髄液検査では総タウ蛋白や14-3-3蛋白の上昇を認めないことがあり7)、本研究では、MM2c 1例において初回の脳脊髄液検査(発症10か月後)では14-3-3蛋白の上昇を認めず、3回目の脳脊髄液検査(発症28か月後)で上昇を認めた。また、MM2c全例で病初期にPSWCは認めず、2例のみで発症2年後以降に出現した(表2)。MM2cの脳波における限局性鋭波や棘徐波複合は本症に特徴的であり、MM2cの早期診断マーカーとして有用であると考えられる。

E. 結論

MM2c患者において、病初期の脳波における限局性鋭波や棘徐波複合が特徴的であり、MM2cの早期診断に有用なマーカーとなり得る可能性がある。

[参考文献]

1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato

T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 2005 Feb 22; 64(4):643-648.

2) Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, et al. Creutzfeldt-Jakob disease: Patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol*. 1979; 5(2):177-188.

3) Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, et al. Clinical Features and Diagnosis of the MM2 Cortical Subtype of Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease. *JAMA Neurology*. 2006; 63(6):876-880.

4) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 1996 Feb; 53(2):162-166.

5) Espinosa PS, Bensalem-Owen MK, Fee DB. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting as nonconvulsive status epilepticus case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg*. 2010 2010/07/01; 112(6):537-540.

6) Baiardi S, Capellari S, Ladogana A, et al. Revisiting the Heidenhain Variant of Creutzfeldt-Jakob Disease:

Evidence for Prion Type Variability Influencing Clinical Course and Laboratory Findings. *J Alzheimers Dis.* 2016; 50(2):465-476.

- 7) Zanusso G, Fiorini M, Ferrari S, et al. Cerebrospinal fluid markers in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Int J Mol Sci.*2011; 12(9):6281-6292.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(2019/4/1~2020/3/31発表)

1. 論文発表

[雑誌]

- 1) Amano E, Ozaki K, Ishibashi S, Sanjo N, Yokota T. Remarkable improvement in progressive multifocal leukoencephalopathy following acute pyelonephritis with bacteremia. *Journal of Clinical Neuroscience* 62, 226-228, 2019.
- 2) Minikel EV, Vallabh SM, Orseth MC, Brandel JP, Haik S, Laplanche JL, Zerr I, 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.* 2019 Jul 9; 93(2):e125-e134.

- 3) Hashimoto S, Inaji M, Nariai T, Kobayashi D, Sanjo N, Yokota T, Ishii K, Taketoshi M. Usefulness of [11C] Methionine PET in the Differentiation of Tumefactive Multiple Sclerosis from High-Grade Glioma. *Neurologia medico-chirurgica* 59, 176-183, 2019.
- 4) Ohara M, Sanjo N, Hattori T, Oyama J, Hamada M, Ozaki K, Yokota T. Ovary hypertrophy improved by steroid treatment: two case reports with unique presentations. *Journal of Neuroimmunology* 334, 577003, 2019
- 5) Nishida Y, Takahashi Y.K, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled

anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* 27(1): 100-104, 2019

- 6) Furukawa F, Ishikawa K, Yokota T, Sanjo N. Cross-Sectional Area Analysis of the Head of the Caudate Nucleus in Huntington's Disease. *European Neurology* 81, 13-18, 2019
- 7) 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 cases. *Emerging Infectious Diseases*, 2019 in press.

2. 学会発表

- 1) Kori K, Sanjo N, Yagi Y, Sato T, Yokota T. Distinguishing Multiple Sclerosis and Primary CNS Lymphoma by quantifying micro RNA in cell-free CSF. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医優秀候補）. 大阪, 5月25日, 2019年
- 2) Takahashi S, Miyamoto S, Sanjo N, Yokota T. Width of the third ventricle is a high-sensitive biomarker for deep grey matter atrophy in chronic progressive type of neuro-Behçet's disease. 第60回日本神経学会学術大会（口演英語、医学生・研修医最優秀賞受賞）. 大阪, 5月25日, 2019年
- 3) 野田浩太郎、八木洋輔、西陽一郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆徳. IVIg投与に関連して血栓症を起こした3例の報告と血栓症発症リスクの考察. 第60回日本神経学会学術大会, 大阪, 5月25日, 2019年
- 4) Amano A, Sanjo N, Nakakido M, Tsumoto K, Matsubara E, Nishida Y, Hattori T, Nagata T, Tomiyama T, Yokota T. Quantitative measurement of amyloid beta oligomer in mouse brain using dot blot assay. *Alzheimer's Association International Conference 2019*, Los Angeles, CA, USA, July 14-18, 2019.
- 5) 玉木香菜, 三條伸夫, 西田陽一郎, 横田孝徳. 抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)における脊髄病変と臨床所見の解離の特徴. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019年9月26-27日（ポスター）
- 6) 野田浩太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 神経免疫疾患に対するIVIg施行に関連した血栓症発症リスクの考察. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019年9月26-27日（ポスター）

- 7) 柳平貢、西田陽一郎、石橋 哲、三條伸夫、横田隆規. エクリズマブ加療中に臨床症状と血清補体価を経時的に評価した重症筋無力症の一例. 第31回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019年9月26-27日 (ポスター)
- 8) 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. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
- 9) 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. Asia Pacific Prion Symposium 2019. Saotama, Japan, Oct 3-4, 2019 (poster)
- 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会・学術大会、東京. 2019年10月11-12日. (口演)
- 11) 藤田明日菜、三條伸夫、西田陽一郎、今井耕輔、松林泰毅、森尾友宏、横田隆徳. 非血縁者間同種造血幹細胞移植に伴う免疫異常を背景とした重症肺炎球菌性髄膜炎の37歳女性例. 第24回日本神経感染症学会総会・学術大会、東京. 2019年10月11-12日. (学会賞優秀口演 症例報告部門候補、学会賞候補) .

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

