

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）

（総合）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

平成 30 年～令和元年北海道地区のプリオン病サーベイランス状況について

研究分担者：佐々木秀直 北海道大学大学院医学研究院神経内科
研究協力者：矢部一郎 北海道大学大学院医学研究院神経内科
岩田育子 北海道大学大学院医学研究院神経内科
松島理明 北海道大学大学院医学研究院神経内科
白井慎一 北海道大学大学院医学研究院神経内科

研究要旨

平成 30 年 1 月～令和元年 12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。プリオン病が疑われた 41 例のサーベイランスを実施し、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)各実例、ほぼ確実例および疑い例が 24 例、遺伝性 CJD 5 例、分類不能で要追跡症例 1 例と CJD 否定例 11 例であった。遺伝性 CJD は P102L 変異 2 例、V180I 変異 2 例、M232R 変異 1 例であった。また、脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈し、臨床的な診断基準上は大脳皮質基底核症候群に分類されるが、剖検施行し MM2C-CJD と病理診断した症例を経験したので報告した。

A. 研究目的

北海道地区における Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 発症状況と感染予防の为抓手を得ることを目的に、同地区での CJD サーベイランス現況を報告する。

（倫理面への配慮）

患者さんご本人とご家族に説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

B. 研究方法

北海道地区で指定難病制度下での臨床調査個人票、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学）、髄液マーカー検査（長崎大学）と感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）により CJD が疑われた症例のサーベイランスを行い、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

C. 研究結果

平成 30 年 1 月～令和元年 12 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 41 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 確実例、ほぼ確実例および疑い例が 24 名（男性 8 名、女性 16 名、平均年齢 71.3 ± 10.3 歳）、遺伝性 CJD 5 名（P102L 変異(GSS)2 例、V180 変異 2 例、M232R 変異 1 例）、分類不能で要追跡の症例 1 例（女性、78 歳）と CJD 否定例 11 例（男性 5

例、女性 6 例、65.7±15.9 歳)であった。否定例は自己免疫性脳症 3 例、認知症 2 例、身体表現性障害、脊髄小脳変性症、頭部外傷後遺症、薬剤性パーキンソニズム、てんかん、低酸素あるいは低血糖脳症が各 1 例であった。

平成 30 年度サーベイランス調査を行った患者 1 名について緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例だが、平成 31 年 4 月に死亡し病理解剖の結果 MM2C-CJD と確定診断した症例を認めたので報告する。

【症 例】(当院初診時)88 歳男性。

【家族歴】神経疾患の家族歴なし。

【既往歴】前立腺癌、高血圧症、脊柱管狭窄症、睡眠時無呼吸症候群、胃癌の既往がある。

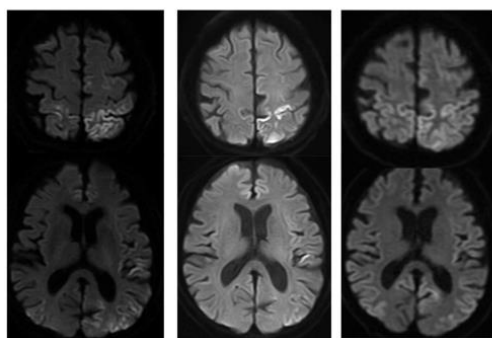
【居住歴】北海道で出生し、就職で東京に移住。60 歳から北海道在住。イギリス含め欧州や米国、中米に短期間の渡航歴がある。

【現病歴】88 歳になった頃より、右手のふるえを認め、細かい動作が困難になった。その 5 ヶ月後頃より歩行時のふらつきが増悪し、歩行が不安定になった。他院脳 MRI で左頭頂葉後頭葉皮質に広がる DWI 高信号病変より、プリオン病が鑑別に挙げたことより当科初診、2017 年 12 月精査目的に入院。

【神経学的所見、検査所見および臨床経過】初診時、動作緩慢、両上肢姿勢時振戦、右上肢 Barré 徴候陽性、右上肢軽度歯車様筋強剛、右上腕二頭筋反射亢進、右膝蓋腱反射亢進、両側複合感覚障害(2 点識別覚、皮膚書字覚低下)、右上肢優位に指鼻指試験運動分解、手回内回外運動拙劣、四

肢振動覚減弱、右手に拙劣症、右跛行による不安定歩行を認めた。MMSE29 点、FAB15 点と認知機能に明らかな低下なく、脳脊髄液検査上は軽度蛋白高値のみでありリン酸化タウ、総タウ、14-3-3 蛋白半定量、RT-QUIC 法は全て陰性。入院後リハビリにより ADL 改善傾向となり、ほぼ自立で自宅退院した。その後大きな変化なく外来経過観察も、2018 年 7 月、転倒し当院搬送、再入院。拙劣症を含む皮質徴候及びパーキンソニズムの緩徐な進行を認め、歩容がやや悪化していたがリハビリテーションによる改善効果あり、歩行器歩行が可能となった。MMSE と FAB はごく緩徐に増悪したが年齢を考慮すると正常と言え、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白は前回と同様の陰性、脳 MRI 上の皮質高信号の範囲、性状ともに変化なし(図 1)。以上の経過からプリオン病は診断基準上否定的であり、大脳皮質基底核症候群に合致した。2018 年 8 月に療養を目的に転院、9 月より右優位の筋緊張亢進の増悪、10 月より喚語困難が出現し、保続も認めたが、言語理解は保たれた。2019 年 1 月に MRI 再検し皮質異常信号の他に軽度の腫脹を伴った(図 1)。2 月より興奮と嚥下困難を呈した。3 月より興奮による発声大きいため鎮静を開始、2019 年 4 月某日に死亡した。ご家族の同意を得て剖検を行った。剖検前に、腰椎穿刺を再度施行し、脳脊髄液中の 14-3-3、総 tau 蛋白、RT-QUIC を提出したところ、いずれも陽性であった。

図1 脳MRI(拡散強調画像)の経過
2017年12月 2018年8月 2019年1月



肉眼的所見では脳重量は左半脳で620g、脳の外観の萎縮はほぼ認めなかった。組織学的所見で、大脳皮質、基底核、視床など灰白質を中心に、Large vacuole と Small vacuole (spongiform changes)を認めた。免疫染色では Large vacuole に対応した Perivacuolar PrP deposits、spongiform changes が多いところでシナプス型の沈着を認めた(図2, 図3)。小脳と脳幹は良く保たれ、下オリブ核の細胞数 46 ± 7.9 と正常範囲。Western blot では2型陽性であり、遺伝子検査結果と併せて sCJD, MM2C(lv+sv)と診断した。

図2 後頭葉大脳皮質、HE染色

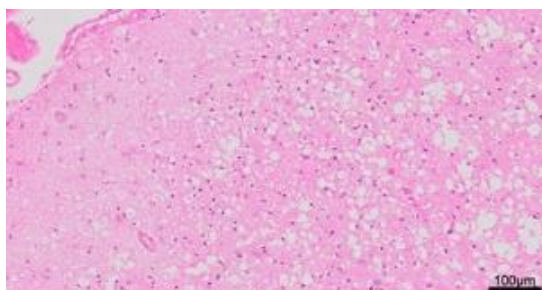
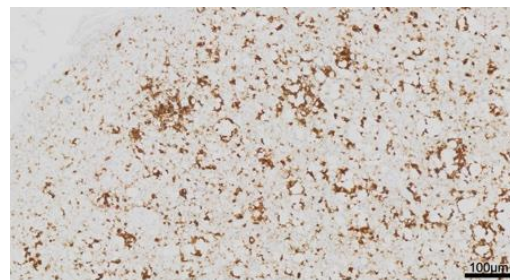


図3 後頭葉大脳皮質、3F4染色



臨床経過中に sCJD の中核症状である進行性認知症は確認されず、末期まで無言無動を認めなかった。加えて、経過中に臨床診断上重要とされる脳波検査上の PSD も確認されず、脳脊髄液中のプリオン関連蛋白検査も死後の髄液で始めて陽性が確認された。一方で脳MRIは経過を通して皮質異常信号を認めていた。現在のプリオン病診断基準では終末期まで否定例に該当するが、最終的に sCJD と病理診断した貴重な症例であった。この症例は、後に記載するように論文報告した。

D. 考察

平成30年～令和元年の北海道地区でのプリオン病サーベイランスでは孤発性CJD24名、遺伝性CJD5名が発症した。

緩徐進行性の皮質徴候を主症状とし、プリオン病診断基準上は否定例であり大脳皮質基底核症候群と診断したが、病理解剖の結果MM2C-CJDと確定診断した症例を経験した。大脳皮質基底核症候群の臨床診断を得ながら、病理診断がsCJDであるケースをsCJD-CBSと呼ぶ。オーストラリアCJDレジストリでは全体の1.8%にあたる9例がsCJD-CBSであった。病理所見が大脳皮質基底核変性症であったCBD-CBSと比べ、sCJD-CBSの全経過は約5ヶ月と非常に短い。CBD-

CBS の初発症状は拙劣症が最も多く、sCJD-CBS では皮質性感覚障害が多い。全経過 24 ヶ月の長期経過例で、死後の 14-3-3 蛋白が上昇した sCJD-CBS 症例 (MM2-CJD) の報告がある。拡散強調像における皮質高信号と、死後脳脊髄液からのプリオン関連蛋白は診断上有用であると考えられる。

E. 結論

平成 30 年 1 月～令和元年 12 月までの北海道地区におけるプリオン病サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 41 名のサーベイランスを実施し、孤発性 CJD 24 名と、遺伝性 CJD 5 名および CJD 否定例 11 名、分類不能で要追跡症例 1 例であった。脳 MRI 拡散強調画像で皮質高信号を呈したが、臨床経過より大脳皮質基底核症候群と臨床診断した症例を 2018 年に報告し、2019 年 4 月に死亡し MM2-CJD と確定診断した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takahashi-Iwata I, Yabe I, Kudo A, Eguchi K, Wakita M, Shirai S, Matsushima M, Toyoshima T, Chiba S, Tanikawa S, Tanaka S, Satoh K, Kitamoto K, Sasaki H. MM2 cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease without progressive dementia and akinetic mutism: A case deviating from current diagnostic criteria. J Neurol Sci. 2020 ; 412:116759

2. 学会発表

- 1) 豊島貴信、中村洋祐、中山智央、伊藤規絵、大久保由希子、小林信義、千葉進、岩田育子、矢部一郎、佐々木秀直
剖検によりはじめて診断に至った孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) MM2 皮質型の 80 代男性例 日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020 年 3 月 7 日 → 9 月予定
- 2) 岩田育子、矢部一郎、濱田晋輔、白井慎一、松島理明、森若文雄、佐々木秀直
北海道におけるプリオン病サーベイランス状況について日本神経学会北海道地方会. 札幌. 2020 年 3 月 7 日 → 9 月予定

G. 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