

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
 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

硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病の臨床的特徴の検討

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：村松大輝	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	金沢大学大学院認知症先制医学講座
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（脳神経内科）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究協力者：中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
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：佐藤克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科保健科学分野（脳神経内科学）
研究分担者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究分担者：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

硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病（dCJD）の臨床的特徴について検討した。1999年4月から2020年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJDと判定された症例を対象とした。2019年9月までにdCJDと判定された症例は96例であった。確実例が43例、ほぼ確実例が38例、疑い例が15例であった。確実例はプラーク型が17例、非プラーク型が24例であり、無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が12.4ヶ月、非プラーク型が3.1ヶ月とプラーク型が有意に長かった。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較して小脳症状の出現頻度は有意に高かった。periodic sharp wave complexes（PSWCs）はプラーク型で1例、非プラーク型で24例に認め、有意な差を認めた。dCJDと判定された96例の解析では、プリオン蛋白（PrP）遺伝子コドン219多型EK群（5例）の潜伏期間は平均25.4年、EE群（60例）は平均17.5年と有意な差を認めた。非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。PrP遺伝子コドン219多型がEKである症例はEEである症例と比較して硬膜移植から発症までの潜伏期間が長く、EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性がある。

A. 研究目的

硬膜移植後Creutzfeldt-Jakob病（dCJD）はヒト屍体由来硬膜に含まれていた異常プリオン蛋白が中枢神経組織に感染することで発症すると考えられている。我が国のdCJD患者数は154例であり、全世界の60%以上が我が国で発生している¹⁾。dCJDは臨床病理学的特徴からプラーク型、非プラーク型に分類される²⁾。本研究では、dCJDの臨床的特徴について検討した。

B. 研究方法

1999年4月から2020年9月までにプリオン病サーベイランス委員会に登録され、dCJDと判定された症例（96例：確実例43例、ほぼ確実例38例、

疑い例15例）を対象とした。プラーク型と非プラーク型の比較は確実例にて行い、それ以外の比較はdCJDと判定された96例にて行った。性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡したまでの期間、臨床症状、検査所見について解析を行った。

（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

確実例はプラーク型が17例、非プラーク型が24例であり、両型の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、死亡までの期間に差を認めなかった。無動性無言あるいは死亡までの平均期間はプラーク型が12.4ヶ月、非プラーク型が3.1ヶ月とプラーク型が有意に長かった。臨床症状では、プラーク型は非プラーク型と比較してミオクローヌス、錐体路徴候、無動性無言の出現頻度が有意に低かった。小脳症状の出現頻度はプラーク型が88.2%、非プラーク型が58.3%であり、プラーク型で有意に高かった。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言において発症から症状が出現するまでの期間は、非プラーク型と比較してプラーク型では有意に長かったが、小脳症状には差がなかった。periodic sharp wave complexes (PSWCs) はプラーク型で1例(発症から13ヶ月で出現)、非プラーク型で24例(発症から出現までの平均期間: 2.5ヶ月)に認め、有意な差を認めた。脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウの陽性率、頭部MRIの異常信号の出現率には差を認めなかった。プリオン蛋白(PrP)遺伝子コドン129多型、コドン219多型には差を認めなかった。

dCJDと判定された96例の解析では、PrP遺伝子コドン129多型が解析された症例は68例であり、MM群(メチオニン[M]のホモ: 66例)とMV群(メチオニン[M]とバリン[V]のヘテロ: 2例)の間で性別、硬膜移植部位、硬膜移植時年齢、硬膜移植から発症までの潜伏期間、発症時年齢、無動性無言あるいは死亡までの期間、死亡までの期間に差を認めなかった。コドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群(グルタミン酸[E]とリジン[K]のヘテロ: 5例)の硬膜移植から発症までの潜伏期間は平均25.4年、EE群(グルタミン酸[E]のホモ: 60例)は平均17.5年と有意な差を認めた。臨床症状ではEK群はEE群と比較して認知機能障害、小脳症状、視覚異常の出現頻度は有意に低かったが、発症から症状が出現するまでの期間に差はみられなかった。PSWCsの出現率、脳脊髄液の14-3-3蛋白や総タウの陽性率、頭部MRIの異常信号の出現率、PrP遺伝子コドン129多型には差を認めなかった。

D. 考察

確実例の検討では、非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プ

ラーク型は無動性無言あるいは死亡までの平均期間が長く、緩徐に進行すると考えられた。症状では、プラーク型は小脳失調を呈する例が多く、他の症状と比較して早期から小脳失調が出現することが特徴的であった。脳波検査では、非プラーク型は全例でPSWCsがみられたのに対し、プラーク型では1例のみPSWCsがみられ、出現までの期間も非プラーク型と比較すると長かった。これらの特徴は以前の報告²⁾と同様の結果であった。

硬膜移植から発症までの潜伏期間はプラーク型と非プラーク型の間で有意な差を認めなかった。遺伝子改変マウスを用いた感染実験では、プラーク型は非プラーク型よりも発症までの潜伏期間が長いと報告されている³⁾。今回の検討では病理学的診断がされていないほぼ確実例や疑い例が含まれていないことや、1999年4月以前に報告された症例が含まれていないため、プラーク型と非プラーク型の潜伏期間に差を認めなかった可能性がある。

dCJDと判定された96例のうちコドン219多型が解析された症例は65例であり、コドン219多型EK群の硬膜移植から発症までの潜伏期間はEE群と比較して有意に長かった。遺伝子改変マウスを用いたプリオン感染実験では、EKヘテロ接合マウスはプリオン感染に抵抗性を示したと報告されている⁴⁾。

EKヘテロ接合は発症までの潜伏期間を延長させており、dCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

E. 結論

非プラーク型は典型的孤発性CJDに類似した臨床病型を呈するのに対し、プラーク型は緩徐な進行で、早期から小脳失調がみられ、PSWCsの出現頻度が低かった。EKヘテロ接合はdCJDの発症を遅らせる可能性が考えられた。

[参考文献]

- 1) Ae R, Hamaguchi T, Nakamura Y, Yamada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Belay ED, Schonberger LB. Update: Dura Mater Graft-Associated Creutzfeldt-Jakob Disease - Japan, 1975-2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018; 67:274-278.
- 2) 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* 2007; 69:360-367.

- 3) Kobayashi A, Matsuura Y, Mohri S, Kitamoto T. Distinct origins of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: past and future problems. *Acta Neuropathol Commun* 2014; 2:32.
- 4) Hizume M, Kobayashi A, Teruya K, Ohashi H, Ironside JW, Mohri S, Kitamoto T. Human prion protein (PrP) 219K is converted to PrP^{Sc} but shows heterozygous inhibition in variant Creutzfeldt-Jakob disease infection. *J Biol Chem* 2009; 284:3603-3609.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 Creutzfeldt-Jakob disease and history of neurosurgery to identify potentially iatrogenic cases. *Emerg Infect Dis* 2020; 26:1140-1146.
- 2) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.
- 3) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Focal sharp waves are a specific early-stage marker of the MM2-cortical form of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 2020; 14:207-213.
- 4) 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. Diffusion-

weighted magnetic resonance imaging in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2020; 418:117094.

- 5) Yamada M, Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Cerebral amyloid angiopathy: emerging evidence for novel pathophysiology and pathogenesis. In: Lee SH ed. *Stroke Revisited: Pathophysiology of Stroke*. Springer, Singapore, 2020, pp81-94.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. *日本医事新報* 2020; 5010:44.
- 7) 濱口 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 2021)* 2021; 72:199-203.
- 8) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病, 遅発性ウイルス感染症. 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志 (編) *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 2021, pp131-135.

2. 学会発表

- 1) Yamada M. Transmission of A β pathology leading to early-onset cerebral amyloid angiopathy in humans. 2nd AAT-AD/PD Focus Meeting 2020, Vienna (WEB), April 2-5, 2020.
- 2) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 3) 碓井雄太, 中野博人, 小松潤史, 疋島貞雄, 柏原健伸, 尾崎太郎, 島 綾乃, 柴田修太郎, 進藤桂子, 高橋良一, 池田篤平, 森永章義, 能登大介, 高橋和也, 野崎一朗, 坂井健二, 濱口 毅, 岩佐和夫, 小野賢二郎, 山田正仁. 孤発性 CJD 患者における脳波と年齢についての検討. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 4) 濱口 毅, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 北本哲之, 坂井健二, 高尾昌樹, 村山繁雄, 岩崎 靖, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. Clinical features and new diagnostic criteria of MM2C type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. 第 61 回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.
- 5) Hamaguchi T, Yamada M. Evidence of A β propagation in human and animal models. 第 61 回日本神経病理学会総会学術研究会,

- 金沢 (WEB) , 10.12-14, 2020.
- 6) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. 第 38 回日本神経治療学会学術集会, 東京 (WEB) , 10.28-30, 2020.
- 7) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病の分類と臨床診断. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 8) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic criteria. 第 39 回日本認知症学会学術集会, 名古屋 (現地・WEB) , 11.26-28, 2020.
- 9) 山田正仁. アミロイド β 蛋白質のプリオン様伝播. 第 35 回日本老年精神医学会, 鳥取 (WEB) , 12.20-22, 2020.

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