

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

**孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 MM1/古典型の早期脳波における
 正中矢状面の高振幅鋭波の出現頻度の解析**

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（脳神経内科）
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（脳神経内科）
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（脳神経内科）
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
研究分担者：濱口 毅	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）
研究代表者：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：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

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（sCJD）患者の最初期の脳波変化の特徴を解析し、臨床症状の推移との関連を明らかにすることを目的とし、脳波変化で群わけをし、後方視的に脳波、MRI、臨床情報をMM1/古典型sCJD群8例で解析した。脳波はいずれの群でも発症から1.6ヶ月で記録され、MM1/古典型sCJDの最初期の脳波変化は、3例（37.5%）がPLEDs型で、MRI拡散強調画像上の皮質高信号領域と一致した。一方、5例（62.5%）では、正中矢状面（Fp、C、P、O）に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合を呈し、MRIの信号変化と無関係であった。さらに、5例のうち4例が平均3.25カ月（2-4カ月）でPSWCs（PSD）に移行した。MM1-sCJDの病理では側頭葉皮質に比較し後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めると報告されており、PSWCs出現前の脳波は、病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳波上の周期性同期性放電（PSWCs[PSD]）はクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）に特徴的であり、診断基準にも取り入れられ、感度67%、特異度86%と報告されている¹⁾。一方、CJDにおけるPSWCs出現前の脳波変化の報告は乏しく、病初期に脳波上PSWCsを認めず、びまん性の鋭波を呈し、非痙攣性てんかん重積と鑑別を要した症例が報告されている²⁾。また、痙攣発作はCJDの初発症状として稀でありあるが、現在までに報告は検索範囲で7例の報告があり、さらには初発症状として右上肢の痙攣を呈し、脳波にてPSWCs出現前に左頭頂領域のspikeを呈したMM1型sCJDの報告もある³⁾。本研究では、sCJDの病初期からの脳波変化の特徴を解析し、臨床症状の推移との関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2007年6月から2020年2月までに東京医科歯科大学脳神経内科、岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、金沢大学大学院医薬保健学総合

研究科医学系脳老化・神経病態学に入院し、sCJDと診断され、複数回脳波を撮像された患者14例を対象とした。後方視的に14例のsCJD患者の脳波を解析し、MM1/古典型sCJD群の臨床情報を解析し、MM2皮質型sCJD群と比較した。全ての症例の脳波の初期の変化は、以下の3群に分類することができた。①正中矢状面群：前頭葉、頭頂葉、後頭葉を結んだラインの左右半球に高振幅徐波が集中するタイプ、②PLEDs群：PLEDs様の波形が出現するタイプ、③局所群：局所的な高振幅徐波が出現するタイプ。そこで、各群の脳波変化の頻度とPSWCsへの移行時期を調査した。

（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。個人情報には匿名化し厳重に管理している。

C. 研究結果

解析したMM1/古典型sCJD群は8例（MM1

definite 3例) で、MM2皮質型sCJD群の6例 (definite 2例) と比較した (表1)。

表1 MM1/古典型sCJD群、MM2皮質型sCJD群の臨床的特徴

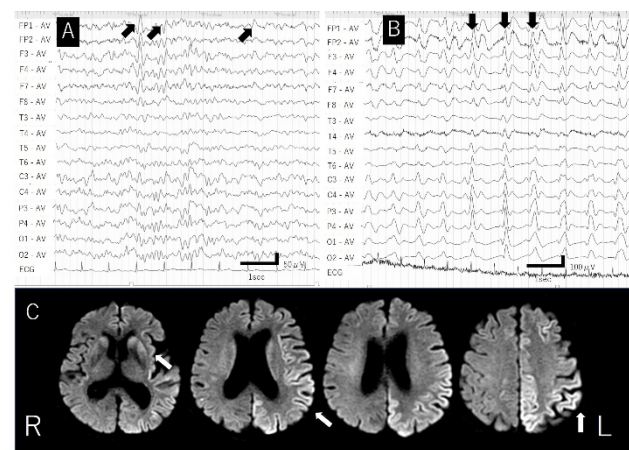
	MM1/classic CJD		MM2c (N=6)
	PLEDs群 (N=3)	正中矢状面 対称性突発波群 (N=5)	
男性	2(66.7%)	0(0%)	4(66.7%)
発症年齢	74.3(72-77)	63.8(51-74)	75(60-83)
発症から初診までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.8(1-3)	8.5(4-17)
発症から初回脳波撮像までの期間 (月:平均値, 最小値-最大値)	1.67(1-2)	1.6(1-2)	9.17(4-15)
診断			
Definite	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)
Probable	2(66.7%)	3(60%)	3(50%)
Possible	0(0%)	0(0%)	1(16.7%)
臨床症状*			
認知機能 (MMSE)	0(0)	12(0-20)	9.25(0-23)
(平均, 最小値-最大値) (HDS-R)	8.3(3-22)	11(0-26)	4.5(0-12)
進行性認知機能障害 (急速進行性)	3(100%)	5(100%)	1(16.7%)
(緩徐進行性)	0(0%)	0(0%)	5(83.3%)
ミオクローヌス	3(100%)	5(100%)	1(16.7%)
初回脳波撮像時	2/2(100%)	2/3(66.7%)	1/5(20%)
フォローアップ脳波撮像時	2/2(100%)	3/3(100%)	3/5(60%)
視覚または小脳症状	2(66.7%)	5(100%)	5(83.3%)
錐体路または錐体外路症状	2(66.7%)	3(60%)	2/5(40%)
無動性無言	0(0%)	0(0%)	0(0%)

* MM1/古典型sCJD群は発症から1-2カ月後、MM2皮質型sCJD群は発症から12か月後の脳波

MM1/古典型sCJD症例はいずれの群でも発症から1.6ヶ月目の脳波であり、脳波記録時期の有意差はなかった。各群の比率は、正中矢状面群 (図1A) が5例で62.5%、PLEDs群が3例で37.5% (図2A) であった。

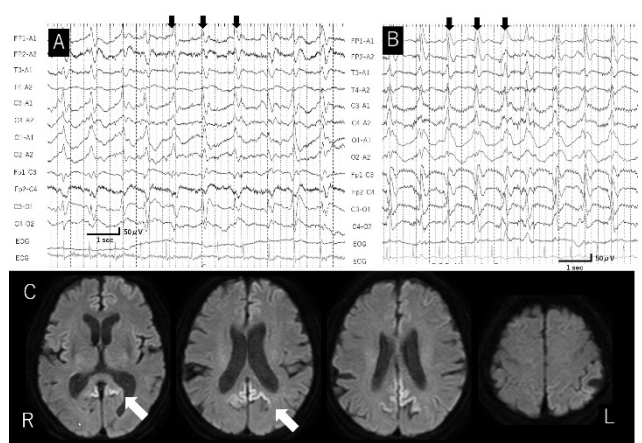
正中矢状面群では、脳波の発作波は、MRI拡散強調画像上の皮質高信号領域とは一致せず、正中矢状面 (Fp、C、P、O) に沿ったほぼ対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合がみられた (図1A)。正中矢状面群5例のうち4例が平均3.25カ月 (2-4カ月) でPSWCsに移行した (図1B)。ミオクローヌスは、脳波上発作波の振幅が大きい側と対側に出現していた。

図1. 正中矢状面群の脳波と脳MRI拡散強調画像



A: 正中矢状面对称性突発波群患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI

図2. PLEDs群の脳波と脳MRI拡散強調画像



A: PLEDs群患者の病初期脳波 B: 進行期脳波 C: 病初期MRI

一方、PLEDs群では、脳MRI拡散強調画像で高信号を呈する部分に発作波が見られ、PSWDs出現時に、脳波上PLEDsを呈した半球、または正中矢状面の突発波でより高振幅であった半球の対側上下肢にミオクローヌスを認めた。

ミオクローヌスは、PLEDs群では平均1.5カ月 (1-2カ月)、正中矢状面群では平均2カ月 (1-3カ月) で出現し、両者で有意差はなかった (表2)。

表2 MM1/classic CJD群の脳波所見とミオクローヌスの関連

病初期脳波 (撮像時期:カ月)	進行期脳波 (撮像時期:カ月)	突発波の高振幅半球	ミオクローヌス 発症部位	ミオクローヌス 発症時期(カ月)
PLEDs (2)	PSWCs (4)	左半球	右上肢	2
PLEDs (1)	PSWCs (2)	左半球	右上下肢	1
正中矢状面对称性突発波 (1)	PSWCs (2)	左半球	右上肢、右下肢	1
正中矢状面对称性突発波 (2)	PSWCs (4)	右半球	左上肢	3
正中矢状面对称性突発波 (2)	正中矢状面对称性突発波 (2)	左半球	右上下肢	2

比較検討したMM2皮質型sCJD群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、棘徐波複合を認め、うち3例は平均40.3カ月 (27-58カ月) でPSWCsに移行した (表3)。

表3 MM1/classic CJD群、MM2c群の検査所見

	MM1/classic CJD		MM2c (N=6)
	PLEDs群 (N=3)	正中矢状面 対称性突発波群 (N=5)	
初回脳波			
基礎律動	徐波化	2(66.7%)	3(60%)
	限局性鋭波または棘徐波複合	0	0
	正中矢状面に沿った(Fp, C, P, O)対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合	0	5(100%)
	PLEDs	3(100%)	0
	PSWCs	0	0
フォローアップ脳波			
基礎律動	徐波化	3(100%)	5(100%)
	限局性鋭波または棘徐波複合	0	0
	正中矢状面に沿った(Fp, C, P, O)対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合	0	1(20%)
	PLEDs	0	0
	PSWCs	3(100%)	4(80%)
脳MRI上の異常信号域			
皮質	3(100%)	5(100%)	6(100%)
基底核	2(66.7%)	3(60%)	0
視床	0	0	0
髄液検査			
T-tau 蛋白上昇	3(100%)	5(100%)	1(16.7%)
14-3-3 蛋白陽性	3(100%)	5(100%)	3(50%)
RT-QuIC 陽性	2/2(100%)	4/4(100%)	4(80%)
遺伝子検査			
Codon129 Met/Met	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
Codon219 Glu/Glu	2/2(100%)	3/3(100%)	6(100%)
病理解剖	1(33.3%)	2(40%)	2(33.3%)

D. 考察

MM1-sCJDの病理では、MRIとの関連は不明であるものの、側頭葉皮質に比較し後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質優位に空胞を認め、頭頂葉で強いプリオン蛋白の沈着を認めるとする報告がある⁴⁾。本研究のMM1/古典型sCJD群では、プリオン蛋白の沈着や空胞変性等の急速な病理変化が正中矢状面に沿った大脳皮質優位に神経活動性を刺激し、正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した可能性が疑われた。また、Heidenhain型CJDにおいて、病理変化が強い部位とPLEDsの出現部位が一致したとする報告があり⁵⁾、PLEDsもCJDの病理変化を反映する可能性が考えられた。しかし、CJDの初期脳波所見毎に分類し病理変化を解析した報告は乏しく、今後追加解析が求められる。

CJDにおいてMRIのDWI高信号域が病理変化を反映しているかは結論がでていない。本研究では、拡散強調画像 (DWI) の高信号域は脳波上突発波を呈した領域と一致しなかった。さらに、MM1-sCJDにおいて強い病理変化が報告されている後頭葉、前頭葉、頭頂葉皮質⁴⁾優位のDWI高信号域も呈さなかった (図1、図2)。本研究結果からは、DWI高信号域が病理変化とは一致しない可能性が示唆された。

CJDにおけるミオクローヌスの起源として皮質性が想定されている⁶⁾。本研究のMM1/classic CJD群患者は、脳波上PLEDsまたは正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した時期とほぼ一致して、PLEDs出現側または突発波がより高振幅であった半球の対側上下肢よりミオクローヌスが出現した (表2)。病理変化が、持続的に大脳皮質の神経ネットワークを刺激し、脳波上PLEDsまたは正中矢状断面に沿った高振幅突発波が出現した可能性が考えられた。

E. 結論

MM1/古典型sCJDでPSWCs出現前の病初期脳波はMRIの高信号領域と関連しない正中矢状面の発作波ではじまる症例と、高信号と関連したPLEDsではじまる症例が確認された。いずれの群でもミオクローヌスが出現する時期 (脳波異常から2-4ヶ月) でPSWDsに移行し、病理学的変化を反映している可能性が示唆された。

[参考文献]

1) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob

disease. *Arch Neurol* 1996; 53:162-166.

- 2) 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; 112:537-540.
- 3) Miyake K, Hara T, Oshima E, et al. Creutzfeldt-Jakob disease with Alzheimer pathology, presenting with status epilepticus following repeated partial seizures. a case report and literature review. *BMC Neurol* 2018; 18:54.
- 4) Armstrong RA, Cairns NJ, Lantos PL. Quantification of the vacuolation (spongiform change) and prion protein deposition in 11 patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Acta Neuropathol* 2001; 102:591-596.
- 5) Furlan AJ, Henry CE, Sweeney PJ, et al. Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. *Arch Neurol* 1981; 38:312-314.
- 6) Shibasaki H, Motomura S, Yamashita Y, et al. Periodic synchronous discharge and myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease. diagnostic application of jerk-locked averaging method. *Ann Neurol* 1981; 9:150-156.

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.

2. 学会発表

- 1) Kosami K, Ae R, Nakamura Y, Hamaguchi T, Tsukamoto T, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan based on national surveillance (1999-2019). World Congress of Epidemiology, Melbourne (WEB), September 13-16, 2020.

- 2) 三條伸夫. クロイツフェルト・ヤコブ病/ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病. 第61回日本神経学会学術大会, 岡山 (現地・WEB), 8.31-9.2, 2020.

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