

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

高齢発症孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床的特徴の検討

研究代表者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
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
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
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学
研究分担者：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション分野
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：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	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：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

【目的】80歳以上で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) 患者の臨床的特徴を検討し、80歳未満で発症した症例との違いや80歳代でsCJDの罹患率が低下する理由を解明する。

【方法】1999年4月から2021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、プリオン蛋白遺伝子に変異を認めず、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD1807例を対象とした。80歳以上での発症を高年齢発症とした。

【結果】80歳以上での発症者（高年齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高年齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた ($p<0.0001$)。臨床症状では、小脳症状の出現率は高年齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差を認めた ($p<0.0001$)。検査所見では、脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高年齢発症群は89.2%、若年発症群は82.2%であり、高年齢発症群が有意に高かった ($p=0.015$)。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高年齢発症群は94.7%、若年発症群は87.9%であり、有意な差を認めた ($p=0.008$)。剖検されサブタイプが判明した高年齢発症群のsCJD患者はMM1型が多かった。

【結論】80歳以上で発症したsCJD患者は罹病期間が短い、小脳症状を呈する症例が少ない、脳脊髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高いといった特徴がみられた。高年齢発症のsCJDは若年発症群と比較して、典型的なsCJDの臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多いなどの可能性が考えられる。

A. 研究目的

我が国の報告¹⁾において、孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (sCJD) の罹患率は70歳代にピークを認めるが、80歳代で罹患率が低下する理由は分かっていない。80歳以上で発症したsCJD患者の臨床的特徴を検討し、80歳未満で発症した症例との違いや80歳代でsCJDの罹患率が低下する理由を解明することを目的とした。

伝子に変異を認めず、確実例あるいはほぼ確実例と判定されたsCJD1807例を対象とした。80歳以上での発症を高年齢発症とした。人口動態統計の基本人口を基に、年齢別罹患率を算出した。性別、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するまでの期間（罹病期間）、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）

プリオン病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

B. 研究方法

1999年4月から2021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、プリオン蛋白遺

の医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

sCJDは30歳から91歳で発症がみられた。10歳ごとの年齢階級における人口100万人当たりの罹患率は、70歳代が2.87/年と最も高く、80歳代では1.82/年と低下した。80歳以上での発症者（高齢発症群）は236例、80歳未満での発症者（若年発症群）は1567例であった。高齢発症群は男性98例、女性138例、若年発症群は男性686例、女性881例であり、両群で性別に有意な差を認めなかった。発症時年齢（平均±標準偏差）は、高齢発症群が83.1±2.8歳、若年発症群は67.3±8.2歳であった。無動性無言あるいは無動性無言を認めず死亡するまでの罹病期間（平均±標準偏差）は、高齢発症群が4.4±4.6ヶ月、若年発症群は6.2±9.8ヶ月であり、有意な差を認めた（ $p<0.0001$ ）。臨床症状では、小脳症状の出現率は高齢発症群47.3%、若年発症群61.7%と有意な差（ $p<0.0001$ ）を認めたが、ミオクロヌス、認知症、錐体路徴候、錐体外路徴候、視覚症状、精神症状、無動性無言では有意な差を認めなかった。検査所見では、periodic sharp wave complexesの出現率には有意な差を認めなかった。脳脊髄液の14-3-3蛋白陽性率は、高齢発症群は89.2%、若年発症群は82.2%であり、高齢発症群が有意に高かった（ $p=0.015$ ）。脳脊髄液総タウ蛋白の陽性率は、高齢発症群は94.7%、若年発症群は87.9%であり、有意な差を認めた（ $p=0.008$ ）。脳脊髄液RT-QUICの陽性率や頭部MRIの異常信号の出現率に有意な差を認めなかった。プリオン蛋白遺伝子コドン129多型、コドン219多型に両群間で有意な差を認めなかった。sCJD患者で剖検されサブタイプが判明した症例は、高齢発症群では80%がMM1であり、MM1+2やMM2C、MV1もみられた。若年発症群ではMM1は64.2%で、MM1+2やMM2C、MM2T、MV2、VV2といった非典型的な症例も多くみられた。

D. 考察

今回の検討でもsCJDの罹患率は70歳代にピークを認め、80歳代でsCJDの罹患率が低下した。sCJDの年齢別罹患率が報告されているドイツ²⁾やオーストラリア³⁾、台湾⁴⁾といった国々でも、日本と同様に70歳代に罹患率のピークがみられる。Alzheimer病⁵⁾やParkinson病⁶⁾といった神経変性疾患では加齢とともに徐々に罹患率は上昇し、80-90歳代では罹患率が低下するが、高齢になると罹患率が低下する理由は分かっていない。80歳以上で発症したsCJD患者は80歳未満で発症したsCJD患者と比較し、罹病期間が短く、脳脊

髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高かった。また、80歳以上で発症したsCJD患者で剖検されサブタイプが判明した症例では、MM1型が多かった。高齢発症のsCJDは若年発症群と比較して、より典型的なsCJDの臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多い可能性がある。

E. 結論

80歳以上で発症したsCJD患者は罹病期間が短い、小脳症状を呈する症例が少ない、脳脊髄液14-3-3蛋白、総タウ蛋白の陽性率が高いといった特徴がみられた。高齢発症のsCJDは若年発症群と比較して、典型的なsCJDの臨床像を呈する場合が多い、あるいは非典型例が臨床診断されずに見逃されている場合が多いなどの可能性が考えられる。

【参考文献】

- 1) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 133:3043-3057, 2010.
- 2) Heinemann U, Krasnianski A, Meissner B, Varges D, Kallenberg K, Schulz-Schaeffer WJ, Steinhoff BJ, Grasbon-Frodl EM, Kretzschmar HA, Zerr I. Creutzfeldt-Jakob disease in Germany: a prospective 12-year surveillance. *Brain* 130:1350-1359, 2007.
- 3) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, Budka H, Jarius C, Collins S, Klug GM, Sutcliffe T, Giulivi A, Alperovitch A, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Poser S, Kretzschmar H, Rietveld I, Mitrova E, Cuesta Jde P, Martinez-Martin P, Glatzel M, Aguzzi A, Knight R, Ward H, Pocchiari M, van Duijn CM, Will RG, Zerr I. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 64:1586-1591, 2005.
- 4) Lu CJ, Sun Y, Chen SS. Incidence of Creutzfeldt-Jakob disease in Taiwan: a prospective 10-year surveillance. *Eur J Epidemiol* 25:341-347, 2010.
- 5) Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease:

occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 11:111-28, 2009.

- 6) Driver JA, Logroschino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence and remaining lifetime risk of Parkinson disease in advanced age. *Neurology* 72:432-8, 2009.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun.* 2021; 9:151.
 - 2) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem*, 2022 ; 160:499-516.
 - 3) Kosami K, Ae R, Hamaguchi T, Sanjo N, Tsukamoto T, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H, Nakamura Y. Methionine homozygosity for PRNP polymorphism at codon 129 and susceptibility to human prion diseases: a case-control study using a nationwide database in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, Published Online First:6April2022. doi:10.1136/jnnp-2021-328720.
 - 4) Matsubayashi T, Akaza M, Hayashi Y, Hamaguchi T, Satoh K, Kosami K, Ae R, Kitamoto T, Yamada M, Shimohata T, Yokota T, Sanjo N. Specific electroencephalogram features in the very early phases of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*, in press
 - 5) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
 - 6) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科*. 2021; 38:536-542.
 - 7) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ*. 2021; 277:135-140.
 - 8) 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. *神経治療*. 2021; 38:1-6.
 - 9) 濱口 毅, 山田正仁. プリオン病による認知症. *精神科治療学*.2021;36:234-235.
 - 10) 濱口 毅、山田正仁. クロイツフェルト・ヤコブ病. *薬局* 2021;72(4) (増刊号 病気とくすり2021):199-203.
- ## 2. 学会発表
- 1) Yamada M. Legend Lecture. Human-to-human transmission of prion and prion-like proteins: A β is preferentially transmitted as cerebral amyloid angiopathy. Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2021, Sapporo (WEB), 2021. 11.7
 - 2) 山田正仁: 副大会長講演・Transmission of prion and prion-like proteins in humans: an emerging concept of “acquired CAA”. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 3) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 4) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 5) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 6) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
 - 7) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (ポスター・オンデマンド配信)
 - 8) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
 - 9) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
 - 10) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)

- 11)濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. Hybrid/東京,2021.11.26-28 (ポスター・オンデマンド配信, Dementia Japan.35(4):625,2021)
- 12)濱口毅, 山田正仁: シンポジウム S3 脳アミロイド血管症(CAA)up to date・Acquired CAA (病態、概念) 第30回日本脳ドック学会総会.伊勢,2021.6.25-26 (現地・WEB)

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