

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

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、lateralized periodic dischargesの早期診断への影響に関する検討

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態学分野（脳神経内科） 国家公務員共済組合連合会九段坂病院
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態学分野（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態学分野（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：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野（脳神経内科学専攻）
研究協力者：小佐見光樹	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：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：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
研究協力者：山田正仁	国家公務員共済組合連合会九段坂病院
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態学分野（神経内科）

研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(sCJD)患者の発症早期の脳波異常を解析し、新たな診断基準を提案することを目的とした。sCJD 患者 14 例を病初期脳波および sCJD のサブタイプから、正中矢状面に沿った対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central sagittal sporadic epileptiform discharges ; CSSEDs)が出現する MM1/古典型 sCJD 群 5 例、lateralized periodic discharges (LPDs)が出現する MM1/古典型 sCJD 群 3 例、局所的な高振幅徐波が出現する MM2 皮質型 sCJD 群 6 例の 3 群に分類し、早期の脳波変化の特徴パターンによる診断可能となる時期への影響を解析した。MM1/古典型 sCJD 群各症例の脳波上の LPDs、CSSEDs の出現時期はそれぞれ平均 1.67 ヶ月、平均 1.60 ヶ月で、周期性同期性放電の出現より平均 3.0 ヶ月早かった。WHO の診断基準を用いると、MM1/古典型 sCJD 群の probable sCJD の診断までの期間は 3 ヶ月であるのに対し、CSSEDs および LPDs を、PSWCs と同等に扱った場合、1.88 ヶ月と p 値 0.016 で有意に短縮された。MM1/古典型 sCJD で PSWCs 出現前の病初期脳波は早期診断に有用であ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、感度67%、特異度86%と報告され¹⁾、CJDの診断に広く用いられるWHOの診断基準にも含有されている²⁾。一方で、脳波上PSWCsが出現せず早期診断が困難となる症例もある。特に近年では、アンチセンス核酸 (antisense oligonucleotides ; ASO) ³⁾や抗体医薬⁴⁾などの分子標的薬の創薬が進んでいるが、CJDは臨床症状の出現時には病

勢が既に進行しており、早期診断し可能な限り早期に薬物治療介入することが求められている。2021年には、孤発性CJD(sporadic CJD ; sCJD)の新たな診断基準が提唱され、頭部MRI拡散強調画像の高信号や髄液中のPrP^{Sc}の検出など疾患特異的なバイオマーカーが重要視されている⁵⁾。しかし、同基準でも採用されている脳波異常の項目は周期性同期性放電(PSDsあるいはPSWCs)のみである。本研究では、CJDにおいて早期診断に寄与する脳波異常を解析し、新たな診断基準を提

案することを目的とした。

B. 研究方法

プリオン病サーベイランス委員会のデータから2006年10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専攻脳老化・神経病態学に初診となり、sCJDと診断された38例がエンロールされた。うち、possible古典型 sCJD、VV-sCJD、MM1 + 2 sCJD、脳波の撮像回数が1回以内であった症例の計24例が除外され、14例（MM1/古典型sCJD 8例、MM2皮質型sCJD 6例）を対象とした。全症例の初回脳波を調べた結果、初期の変化は、正中矢状面に沿った(Fp、C、P、O領域)対称性の高振幅鋭波または棘徐波複合(central s agittal sporadic epileptiform discharges; CSS EDs)が出現するタイプ、lateralized periodic discharges (LPDs)が出現するタイプ、局所的な高振幅徐波が出現するタイプ、の3種類のパターンのいずれか呈することが確認された。初期脳波変化とsCJDのサブタイプより、MM1/古典型sCJDのLPDs群、MM1/古典型 sCJD のCSSEDs群、MM2皮質型sCJDの局所的な高振幅徐波群の3群に分類し、早期の脳波変化の特徴パターンによる診断可能となる時期への影響を解析した。

(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

MM1/古典型sCJDのLPDs群は3例で、MM1/古典型 sCJD のCSSEDs群は5例であり、MM1/古典型sCJD全例でミオクローヌスを認めた（表1）。

表1 MM1/古典型sCJD群、MM2皮質型sCJD群の臨床的特徴

	MM1/古典型 sCJD		MM2c sCJD
	LPDs群 (N=3)	CSSEDs群 (N=5)	(N=6)
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)	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 ヶ月後、MM2 皮質型 sCJD 群は発症から 12 ヶ月後の脳波

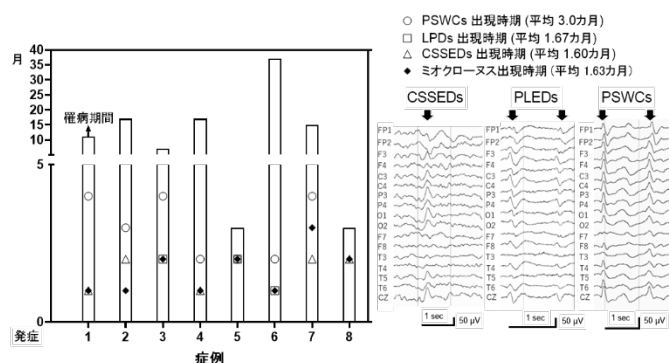
フォローアップ脳波では、LPDs群では3/3例で、CSSEDs群では4/5例でPSWCsが出現した（表2）。

表2 MM1/古典型 sCJD群、MM2c群の検査所見

	MM1/古典型 sCJD		MM2c sCJD
	LPDs群 (N=3)	CSSEDs群 (N=5)	(N=6)
初回脳波			
基礎律動 徐波化	2(66.7%)	3(60%)	4(66.7%)
限局性鋭波または棘徐波複合	0	0	6(100%)
突発波 CSSEDs	0	5(100%)	0
LPDs	3(100%)	0	0
PSWCs	0	0	0
フォローアップ脳波			
基礎律動 徐波化	3(100%)	5(100%)	6(100%)
限局性鋭波または棘徐波複合	0	0	3(50%)
突発波 CSSEDs	0	1(20%)	0
LPDs	0	0	0
PSWCs	3(100%)	4(80%)	3(50%)
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
脳液検査			
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%)

MM1/古典型sCJD群各症例の脳波上のLPDs、CSSEDsの出現時期はそれぞれ平均1.67ヶ月、平均1.60ヶ月であった。また病初期脳波の出現はPSWCsの平均3.0ヶ月より早期であり、臨床上的ミオクローヌス出現（平均1.63ヶ月）とほぼ同時であった（図1）。

図1 MM1/古典型 sCJD群の脳波上の突発波およびミオクロヌス出現時期



WHO診断基準を用いると、MM1/古典型sCJD群のprobable sCJDの診断までの期間は3ヶ月であった。一方、CSSEdsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱った場合、診断までの期間は、1.88ヶ月とp値0.016で有意に短縮された（表3）。

表3 WHO診断基準を用いたMM1/古典型 CJD群の診断までの期間

症例	診断までの期間		WHO診断基準を満たすまでの期間				診断までの期間	
	definite	probable	CSSEds, LPDsをPSWCsと同等に扱った場合	急速進行性認知症 (n=2/4)	神経症状 (14-3-3陽性)	PSWCs (14-3-3陽性)	CSSEds	LPDs
1	definite	11	4	1	1	4	1	
2	definite	17	3	2	2	1	3	2
3	definite	7	4	3	3	2	4	2
4	probable	-	2	1	1	1	2	1
5	probable	-	2	2	1	2	2	2
6	probable	-	2	1	1	1	2	1
7	probable	-	4	3	3	3	4	2
8	probable	-	3	2	2	2	-	2
平均(m)	11.67	3.00	1.88	1.75	1.63	3.00	1.60	1.67
SD	4.11	0.87	0.78	0.83	0.70	0.93	0.49	0.47
p*			0.016					

* WHOの診断基準でprobableを満たすまでの期間と、CSSEdsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱った場合にprobableを満たすまでの期間の比較

D. 考察

プリオン病の治療法の開発が進歩しており、ASOは遺伝子のmRNAを標的とし、遺伝子発現そのものに作用するが、近年のプリオン病感染マウスに投与した報告では、臨床症状出現以降であっても、発症早期の場合は生存期間を延長することが示され、より早期診断の重要性が増している³⁾。

MM1-sCJDの病理では側頭葉皮質に比較して後頭葉、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、今回脳波上CSSEdsが検出された領域に一致した⁶⁾。さらに、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もある⁷⁾。病初期脳波異常であるCSSEdsおよびLPDsは、sCJDにおいて

皮質性機序が想定されるミオクロヌス⁸⁾と同時期に検出され(図1)、病理学的変化が強いと報告される大脳領域に一致して出現したことより、sCJDの病態を反映する可能性が示唆された。また、CSSEdsおよびLPDsは、今後の治療薬開発において重要となる古典型sCJDの早期診断に有用である可能性が示唆された。CSSEdsおよびLPDsをPSWCsと同等に扱うことで、診断までの期間が有意に短縮されることより(図2)、臨床経過からsCJDが疑われる場合には、CSSEdsまたはLPDsが出現した時点でPSWCsと同等に陽性することを提案する。

E. 結論

MM1/古典型sCJDでPSWCs出現前の病初期脳波は早期診断に有用である可能性が示唆された。

[参考文献]

- 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):162-6.
- World Health O. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease / by Martin Zeidler, Clarence J. Gibbs, François Meslin. Geneva: World Health Organization; 1998.
- Minikel EV, Zhao HT, Le J, et al. Prion protein lowering is a disease-modifying therapy across prion disease stages, strains and endpoints. Nucleic Acids Res. 2020 Nov 4;48(19):10615-10631.
- Mead S, Khalili-Shirazi A, Potter C, et al. Prion protein monoclonal antibody (PRN100) therapy for Creutzfeldt-Jakob disease: evaluation of a first-in-human treatment programme. Lancet Neurol. 2022 Apr;21(4):342-354.
- Hermann P, Appleby B, Brandel J-P, et al. Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The Lancet Neurology. 2021;20(3):235-246.
- 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 Dec;102(6):591-6.
- Furlan AJ, Henry CE, Sweeney PJ, et al. Focal EEG abnormalities in Heidenhain's variant of Jakob-Creutzfeldt disease. Arch Neurol. 1981

May;38(5):312-4.

- 8) Binelli S, Agazzi P, Canafoglia L, et al. Myoclonus in Creutzfeldt-Jakob disease: polygraphic and video-electroencephalography assessment of 109 patients. *Mov Disord.* 2010 Dec 15;25(16):2818-27.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 能勢裕里江、三條伸夫. 脳表へモジデリン沈着症の治療. *神経治療学会誌*, 38(2), 107-111, 2021.
- 2) 三條伸夫. 多発性硬化症の疾患修飾薬と進行性多巣性白質脳症. *シンポジウム 13 : MS 治療と神経保護. 神経治療学会誌. In press.*
- 3) Nobuo Sanjo, Yurie Nose, Shouhei Miyamoto, Yukiko Shishido-Hara, Tatsuya Saito, Tetsuya Fukuda, Kurara Yamamoto, Daisuke Kobayashi, Takanori Yokota. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Internal Medicine* 60, 1279-1282, 2021.
- 4) Takayuki Kuroda, Miho Akaza, Kazunori Miki, Shoko Fujii, Yousuke Yagi, Tadashi Kanouchi, Nobuo Sanjo, Kazutaka Sumita, Takanori Yokota. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2021; in press
- 5) Kana Tamaki, Yoichiro Nishida, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2021; in press
- 6) Sunao Takahashi, Nobuo Sanjo, Shohei Miyamoto, Takaaki Hattori, Jun Oyama, Ukihide Tateishi, Takanori Yokota. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 421, 117284, 2021.
- 7) Yurie Nose, Ikuko Uwano, Ukihide Tateishi, Makoto Sasaki, Takanori Yokota, Nobuo Sanjo. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. *Journal of Neurology* 2021, in press
- 8) Masaaki Niino, Shoko Fukumoto, Tatsusada Okuno, Nobuo Sanjo, Hikoaki Fukaura, Masahiro Mori, Takashi Ohashi, Hideyuki Takeuchi, Yuko Shimizu, Juichi Fujimori, Izumi Kawachi, Jun-ichi Kira, Eri

Takahashi, Yusei Miyazaki, Nobuhiro Mifune. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 57, 103427, 2022

- 9) Kaori Taniguchi, Fumiko Yamamoto, Akiko Amamo, Akira Tamaoka, Nobuo Sanjo, Takanori Yokota, Fuyuki Kametani, Wataru Araki. Amyloid- β oligomers interact with NMDA receptors containing GluN2B subunits and metabotropic glutamate receptor 1 in primary cortical neurons: Relevance to the synapse pathology of Alzheimer's disease. *Neuroscience Research* 2022, in press

【書籍】

- 1) 松林泰毅、三條伸夫. 7 節 プリオン病・クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 4 章 神経変性疾患、精神疾患の発症原因となる変異遺伝子・タンパク質とその診断・治療への活用 In: 疾患の原因遺伝子・タンパク質の解析と診断/治療技術の開発. 技術情報協会, 2021,p407-414.
- 2) 平田浩聖、三條伸夫. 脳脊髄液検査における腰椎穿刺の手技とポイント. Part3: アルツハイマー病の症候と診断. アルツハイマー病治療の新たなストラテジー. 先端医学社. 東京, 2021 p79-82
- 3) 小野大介、三條伸夫. 進行性多巣性白質脳症. *脳科学事典*, under construction <https://bsd.neuroinf.jp/wiki/%E8%84%B3%E7%A7%91%E5%AD%A6%E8%BE%9E%E5%85%B8%E7%B4%A2%E5%BC%95>
- 4) 三條伸夫 (監修). 亜急性硬化性全脳炎. BIG DOC 家庭医学大全科 (七訂版). 研友企画. In press.

2. 学会発表

- 1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演). 京都,2021.5.20
- 2) 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. Hybrid/京都 ,2021.5.19 -22 (ポスター)
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML 治癒症例におけるメフロキン中止基準およびフォロー方針. 第 62 回日本神経学会学術大会(口演) 京都,2021.5.21
- 4) Nose Y, IUwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T,

Sanjo N. Clinical and radiological efficacy of deferiprone in post-operative superficial siderosis. 第 62 回日本神経学会学術大会(ポスター) 京都, 2021.5.20

- 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. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22.
- 6) 藤野真樹, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 三條伸夫, 横田隆徳. 典型的 CIDP で発症しIVIg では効果不十分となり長期PE維持療法を要した治療難渋例 4 例の臨床的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀, 2021.10.21-22
- 7) 三條伸夫, 能勢裕里江, 上野育子, 立石宇貴秀, 佐々木真理, 横田隆徳. 硬膜瘻孔閉鎖術後の脳表ヘモジデリン沈着症に対する鉄キレート剤の有効性評価. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.29
- 8) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体におけるピログルタミル化 A β 減少効果. 第 8 回日本アミロイドーシス学会学術集会. 東京, 2021.11.19
- 9) 天野晶子, 三條伸夫, 安楽泰孝, 中木戸誠, 松原悦朗, 永田哲也, 西田陽一郎, 荒木 亘, 津本浩平, 片岡一則, 横田隆徳. ナノミセル内包型抗 A β オリゴマー抗体投与によるアルツハイマー病態改善効果. 第 40 回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021.11.26-28.

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

