

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

**プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：  
 4000 サーベイランス症例の検討、特に V180I に注目して**

研究分担者：黒岩義之	財務省診療所
研究協力者：太組一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
研究協力者：村井弘之	国際医療福祉大学脳神経内科学
研究協力者：春日健作	新潟大学新潟大学脳研究所・脳神経内科学分野遺伝子機能解析学分野
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
研究協力者：山崎敏正	九州工業大学
研究協力者：藤野公裕	帝京大学溝口病院
研究協力者：平井利明	帝京大学溝口病院
研究協力者：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
研究協力者：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
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学系研究科
研究協力者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学分野
研究協力者：山田正仁	九段坂病院内科（脳神経内科）
研究協力者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター

**研究要旨**

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：4000 サーベイランス症例の検討、特に V180I に注目して）周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C は PSD 頻度がやや少ない、Grade D は PSD が痕跡的と定義した。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が重要である。CJD サーベイランスにおける 3048 例の脳波データを解析した。PSD 頻度は CJD 全体で 60%、孤発性で 70%、遺伝性で 24%、硬膜移植後で 61%。遺伝性 CJD の内訳ごとの PSD 頻度は V180I 変異が 4%、P102L 変異が 11%、M232R 変異が 70%、E200K 変異が 74%。PSD 頻度の統計学的検定では CJD 全体群 > 非 CJD 群、孤発性 CJD 群 > 遺伝性 CJD 群、P102L > V180I、M232R > V180I であった。V180I の PSD 陽性率は際立って低い。PSD が出現した群では PSD が出現しない群よりも有意に MRI 異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられやすかった。RT-QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率は PSD 陽性群が PSD 陰性群を有意に高かった。PSD がみられた非 CJD 疾患としててんかん重積、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、自己免疫性脳炎、橋本脳症、ウェルニッケ脳症などがあつた。

**A. 研究目的**

（プリオン病サーベイランス委員会で検討した周期性脳波異常解析の続報：4000 サーベイランス症例の検討、特に V180I に注目して）  
 プリオン病の脳波診断の実態と改善点をビッグデータで明らかにする。

イランス脳波を解析した。gCJD の内訳は V180I 変異が 252 例 (59%)、P102L 変異が 63 例 (15%)、E200K 変異が 58 例 (14%)、M232R 変異が 54 例 (13%) であった。

**（倫理面への配慮）**

臨床研究倫理指針を遵守した。

**B. 研究方法**

頭部 MRI を施行した孤発性 sCJD(1637 例)、遺伝性 gCJD(441 例)、硬膜移植 dCJD(23 例)、非 CJD[nonCJD](947 例)、計 3048 例のサーベ

**C. 研究結果**

周期性脳波異常（PSD）で Grade A は典型的 PSD、Grade B は PSD 周期がやや長め、Grade C

はPSD頻度がやや少ない、Grade DはPSDが痕跡的、Grade EはPSDが全くないと定義した。PSD頻度はtotalCJDで60% (1257/2101)、sCJDで70% (1138/1637)、gCJDで24% (105/441)、dCJDで61% (14/23)であった。gCJDの内訳ごとのPSD頻度はV180I変異が4% (10/252)、P102L変異が11% (7/63)、E200K変異が74% (43/58)、M232R変異が70% (36/54)であった。nonCJD群のPSD頻度は11% (104/947)で、PSDがみられた疾患はてんかん重積、辺縁系脳炎、代謝性脳症、レビー小体型認知症、アルツハイマー病、橋本脳症、ウェルニッケ脳炎などであった。[PSD陽性]totalCJD群(1257例)と[PSD陰性]totalCJD群(844例)の比較、[PSD陽性]sCJD群(1138例)と[PSD陰性]sCJD群(499例)の比較、[PSD陽性]gCJD群(105例)と[PSD陰性]gCJD群(336例)の比較、いずれにおいても脳MRIで大脳皮質と基底核の異常信号出現パターンは有意に異なっていた (Chi-square test,  $p < 0.0001$ )。PSD陽性群ではPSD陰性群よりも有意にMRI異常高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度が高かった。totalCJD群で高信号が大脳皮質と基底核の両方にみられる頻度はPSD陽性群では56.2%(706/1257)、PSD陰性群では32.9%(278/844)であった。RT - QUIC、14-3-3、総タウ蛋白の陽性率はPSD陽性群がPSD陰性群を有意に高かった。

#### D. 考察

PSD 出現頻度は sCJD (70%) ≥ dCJD (61%) > gCJD(24%) > nonCJD(11%)であった。gCJDの内訳ごとの PSD 頻度は E200K 変異(74%) ≥ M232R 変異(70%) > P102L 変異(11%) > V180I 変異(4%)であった。

#### E. 結論

PSD 頻度の統計学的検定では total CJD > nonCJD ( $p < 0.0001$ )、sCJD > gCJD ( $p < 0.0001$ )、P102L > V180I ( $p = 0.01$ ) であった。PSD は拡散強調画像 MRI やタウ蛋白などとともにプリオン病診断の要であり、PSD グレーディングの活用、多施設間のデジタル脳波データの情報共有が CJD サーベイランスの精度を高めると期待される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 他: 口蓋ミ

オクローヌス、オリブ核、Guillain-Mollaret 三角路. 脳神経内科. 2021; 94(1):94-98.

- 2) 平井利明, 黒岩義之. COVID-19 における嗅覚・味覚・免疫・凝固系の 4 重障害: COVID-19 関連神経免疫凝固異常症候群 (CANS). 脳神経内科 2021;95:515-527.
- 3) 黒岩義之, 平井利明, 水越厚史, 中里直美, 鈴木高弘, 横田俊平, 北條祥子. 視床下部性ストレス不耐・疲労症候群としての環境ストレス過敏症 (環境ストレス不耐症). 自律神経 2021.
- 4) 黒岩義之, 平井利明, 横田俊平, 藤野公裕, 山崎敏正. 自律神経科学元年の幕開け: 今後の動向を考える. 自律神経2021;58:1-9.
- 5) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 側頭葉てんかんと異常感覚発作: 幻嗅(鉤回発作)を中心に. 脳神経内科 2021;94:366-372.
- 6) 黒岩義之, 平井利明, 藤野公裕, 横田俊平, 山崎敏正. 無意識の脳決断を担う default mode network. 脳神経内科2021;94:175-177.
- 7) 黒岩義之: プロブレム Q&A 化学物質過敏症対策[専門医・スタッフからのアドバイス] (水城まさみ, 小倉英郎, 乳井美和子・著. 宮田幹夫・監修. 緑風出版) に関する書評. 臨床環境医学, 2021.

#### 2. 学会発表

- 1) 平井利明, 渡邊大祐, 富田雄介, 高橋美紀子, 川本雅司, 山田昌興, 黒岩義之, 馬場泰尚. 多発性脳幹・脊髄病変で発症し, 診断に苦慮した組織球肉腫の 46 歳男性例. 第 239 回神経学会関東地方会. 東京, 2021.
- 2) Kuroiwa Y, Hirai T, Fujino K. Periodic EEG abnormality update learned from nationwide 3000 surveillance data on prion disease. International Joint meeting in Kansai 2020 (第 23 回日本薬物脳波学会・第 37 回日本脳電磁図トポグラフィ研究会). 2021.2.25-3.1 (オンデマンド配信)

#### 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