

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）
 （総合）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の出現頻度と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、lateralized periodic discharges (LPDs) が出現する MM1/古典型 sCJD 群、局所的な高振幅徐波が出現する MM2 皮質型 sCJD 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。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。MM1/古典型 sCJD の頻度は、3 例(37.5%)が LPDs 型は、MRI 拡散強調画像上の皮質高信号領域と一致した。5 例(62.5%)では、CSSEds 型で正中矢状面 (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。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PrPSc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、その頻度

と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 sagittal 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が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。個人情報に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 (N=6)
	LPDs群 (N=3)	CSSEDS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

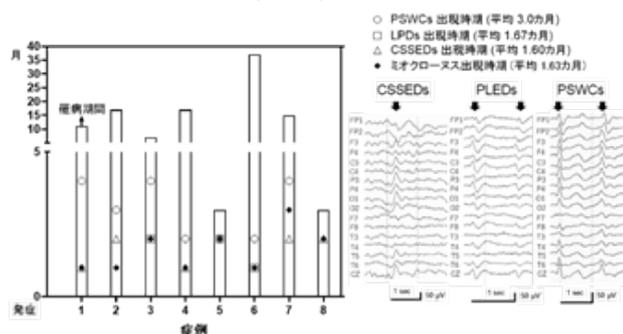
フォローアップ脳波では、LPDs群では3/3例で、CSSEDS群では4/5例でPSWCsが出現した(表2)。

表2 MM1/古典型 sCJD群、MM2c群の検査所見

	MM1/古典型 sCJD		MM2c sCJD (N=6)
	LPDs群 (N=3)	CSSEDS群 (N=5)	
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
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%)

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、臨床上の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ーヌス出現時期



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					診断基準を満たすまでの期間	
	definite	probable	CSSEds/LPDsをPSWCsと同様に扱った場合	神経症状	PSWCs (14-3-3陽性)	CSF	CSSEds	LPDs	
1	4	1	1	1	1	1	1	1	
2	17	3	2	2	1	4	2	1	
3	7	4	3	3	2	4	1	2	
4	probable	-	1	1	1	2	1	1	
5	probable	-	2	1	2	2	1	2	
6	probable	-	2	1	1	2	1	1	
7	probable	-	4	3	3	4	2	2	
8	probable	-	3	2	2	3	2	2	
平均値	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	0.69	0.67	
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ーヌス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。

F. 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) Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with

- h multiple sclerosis. *J. Neuro.*2021 ; 351: 577466.
- 6) 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*. 2021; 38(2): 107-111.
 - 7) 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.
 - 8) Sanjo N, Nose Y, Miyamoto S, Shishido-Hara Y, Saito T, Fukuda T, Yamamoto K, Kobayashi D, Yokota T. Early pathological JC virus lesions in a patient without MRI-based indication. *Intern Med.* 2021 ; 60 : 1279-1282.
 - 9) Kuroda T, Akaza M, Miki K, Fujii S, Yagi Y, Kanouchi T, Sanjo N, Sumita K, Yokota T. Sacral dural arteriovenous fistula mimicking multiple mononeuropathy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021; 210:106993.
 - 10) Tamaki K, Nishida Y, Sanjo N, Yokota T. A patient with generalized myasthenia gravis facing an impending crisis triggered by early fast-acting treatment. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2021; 00:1-3.
 - 11) Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. *J Neurol Sci.* 2021; 421: 117284.
 - 12) Nose Y, Uwano I, Tateishi U, Sasaki M, Yokota T, Sanjo N. Quantitative clinical and radiological recovery in post-operative patients with superficial siderosis by an iron chelator. *J Neurol.* 2021; 269:2539-2548.
 - 13) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord.* 2022; 57:103427.
 - 14) Taniguchi K, Yamamoto F, Amamo A, Tamaoka A, Sanjo N, Yokota T, Kametani F, Araki W. 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. *Neurosci Res.* 2022, 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(ポスター). 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.20
- 3) 小野大輔, 三條伸夫, 横田隆徳. PML治療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, Uwano 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. 第62回日本神経学会学術大会(ポスター). 京都, 2021.5.20
- 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へ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. 津, 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
- 10) 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, Australia, 2020.9.13-16.

- 11) Iwase R, Sanjo N, Ishiguro T, Yokota T. Clinical characteristics and pathophysiology of a rare disease showing predominant atrophy of proximal upper limbs preceding superficial siderosis. 第61回日本神経学会学術大会（口演英語）. 岡山, 2020.8.31-9.2.
- 12) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. シェーグレン症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第61回日本神経学会学術大会（口演）. 岡山, 2020.8.31-9.2
- 13) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第61回日本神経学会学術大会（口演）. 岡山, 2020.8.31-9.2
- 14) 酒井爽子, 竹中彩乃, 石黒太郎, 八木洋輔, 西田陽一郎, 石橋 哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経病変で発症し、多発リンパ節腫脹、FDG-PETでリンパ節に高度の集積を認め、悪性リンパ腫との鑑別を要した全身性サルコイドーシスの53歳女性例. 第234回日本神経学会 関東・甲信越地方会, 東京, 2020.9.5.
- 15) Omiya Y, Takano T, Higuchi M, Nakamura M, Shinohara S, Mitsuyoshi S, Sanjo N, Terashi H, Tokuno S. A pilot study to distinguish between healthy participant and patient with Alzheimer's disease and Parkinson's disease based on vocal analysis: follow-up report. The 15th International Conference on Alzheimer's & Parkinson's Diseases, 2021.3.9-14.
- 16) 玉木香菜, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. Sjögren症候群に伴う末梢神経障害の長期予後と運動神経障害を伴うサブタイプの特徴. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB)
- 17) 森崇博, 三條伸夫, 西田陽一郎, 高橋利幸, 横田隆徳. 腫瘍様脱髄病変をきたした抗MOG抗体陽性症例の放射線画像的特徴と治療反応性の検討. 第32回神経免疫学会学術集会, 金沢, 2020.10.1 (WEB)
- 18) 岩瀬遼, 三條伸夫, 叶内匡, 横田隆徳. 上肢近位筋の著明な萎縮を呈する脳表へモジデリン沈着症の病巣解析. 第50回日本臨床神経生理学会学術大会, 京都, 2020.11.26-28
- 19) 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symposium 19. 岡山, 2020.8.31
- 20) 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. 第3

8回日本神経治療学会学術集会. 東京, 2020.10.30

G. 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

