

CJD の診療について

Nozomi Niimi 2024/12/4

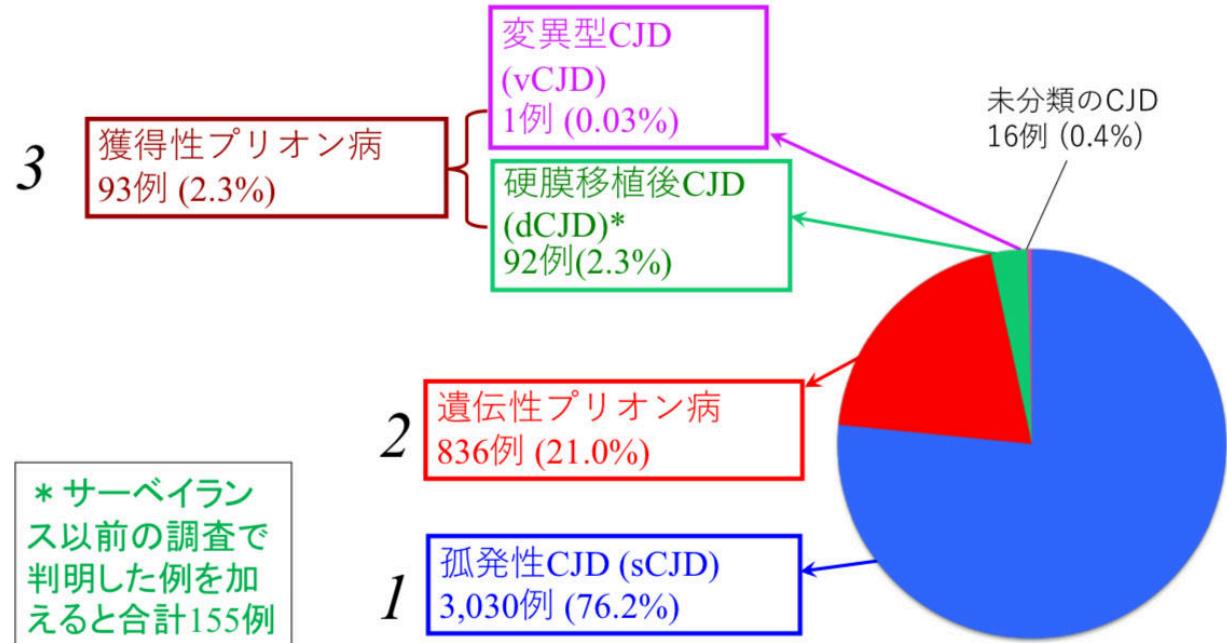
症例

- 78 歳女性
- 1 ヶ月前からの体動困難
- 入院後急激に認知機能低下が進行
- 当初は脳炎など疑い、CSF および MRI 検査
 - MRI にて CJD 疑い

CJD とは

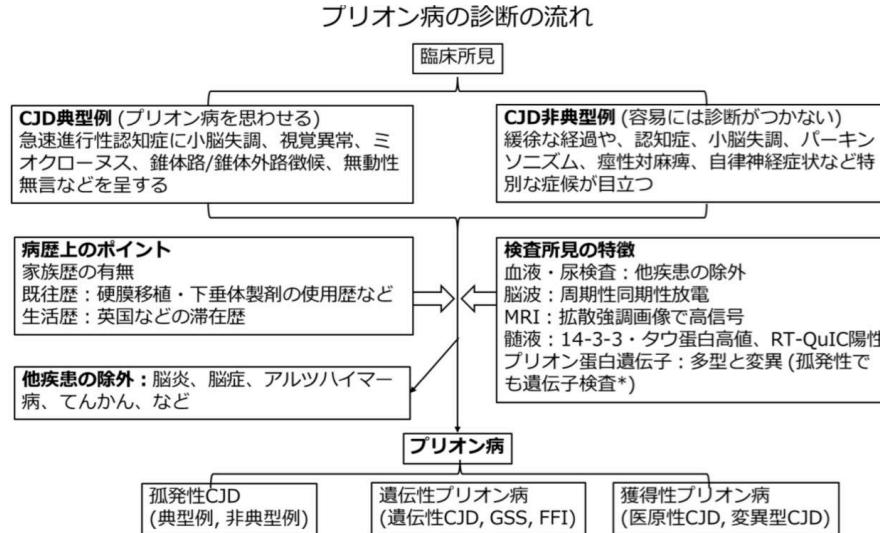
- Creutzfeldt-Jakob 病
- Prion 病の一つ
- 有病率は 1~2/100 万人とされる希少疾患
 - 特発性多中心性キャッスルマン病と同じくらいの発症率
- 実は伝染病として 5 類感染症に指定されている

CJD の分類と疫学



- 日本では 3/4 以上が孤発性

CJD の診断の道順



http://prion.umin.jp/guideline/pdf/guideline_temp_2023.pdf

- 急速進行性(2年以内、通常1ヶ月～1年)認知症で疑う

CJD の症状について

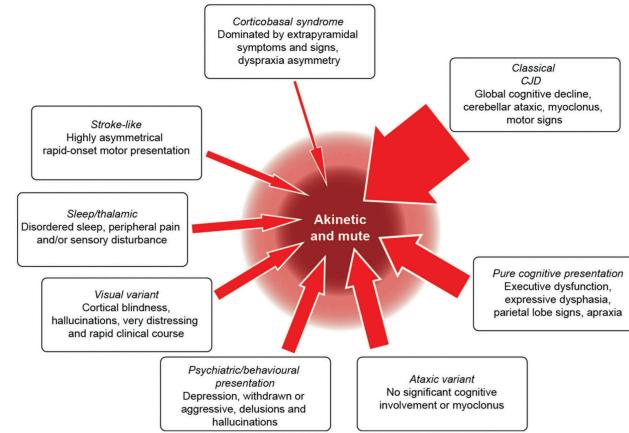
表1 孤発性 CJD の症状

症状	初期	経過中
認知機能低下	40%	100%
小脳症状	22%	70%
全身症状	21%	不明
行動異常	20%	不明
感覚障害	9%	不明
運動障害	9%	62%
視覚症状	7%	不明

Mo Med. 2013 Sep-Oct;110 (5) :422-8

- 典型例、非典型例があるが、
- ミオクローヌス、運動失調、多彩な神経症状を呈する

最後は無言・無動になる
視角異常、錐体(外)路症状など



Pract Neurol. 2017;17(2):113-121.

CJD で必要な問診

- プリオン病サーベイランスの項目より
 - 食事の嗜好
 - 詳細な家族歴
 - ✓ しっかりと祖父母まで聞いていく
 - 海外渡航歴とその期間
 - ✓ EU とイギリス(1980-1996 年)

<https://www.mhlw.go.jp/content/11127000/001168596.pdf>

- 手術歴
 - 輸血歴、頭蓋内手術、硬膜移植歴、歯科治療など

CJD の診断

表 10. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準案²⁶

1. 確実例 (definite)	I . 急速進行性認知症 II . 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。 A. ミオクロースス B. 視覚または小脳症状 C. 雉体路または雚体外路症状 D. 無動性無言 III. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。 IV. MRI 拡散強調画像 (DWI) または FLAIR 画像にて尾状核・被殻にて高信号を認める。
2. ほぼ確実例 (probable)	(1) I + II + III (2) I + II + IV (3) I + II + 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性 (4) 進行性の神経症候群 + 脳脊髄液または他の臓器の RT-QuIC 陽性
3. 疑い例 (possible)	I + II + 経過が 2 年未満

- 本来は脳生検による組織診が必要
 - しかし、それだと亡くなるまで診断が不可能
- 最近だと、以下の検査が組み合わせて行われる
 - 頭部 MRI + 脳波 + 髓液検査

CJD の診断～MRI

- ・ 単純 MRI で評価
 - 造影剤 MRI で他の疾患除外することもある
- ・ DWI で大脳皮質の高信号
(Cortical ribboning) や線条体の高信号
 - 感度 83-94%, 特異度 72-95%

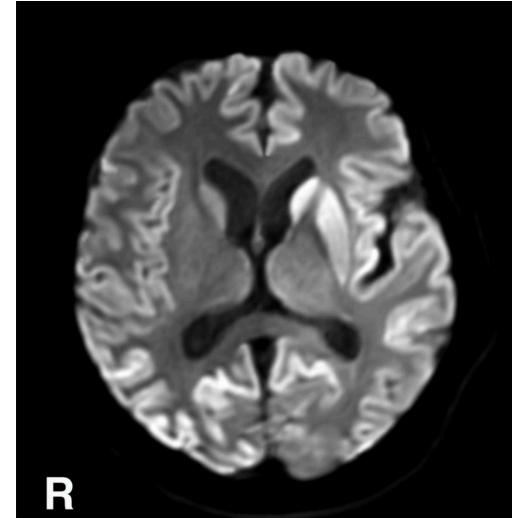


図 2. 頭部 MRI・拡散強調像 (diffusion weighted image: DWI) での大脳皮質、線条体の高信号

Brian S Appleby, MD, Mark L Cohen, MD. Creutzfeldt-jakob disease. In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer. Accessed November 24th, 2024. https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-adrenal-insufficiency-in-adults?source=mostViewed_widget

CJD の診断～脳波



図 1. 脳波での周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)

- 1-2Hz の定期的な棘波(2相や3相)の複合波が sCJD を示唆する
 - 感度 67%, 特異度 86%
- 脳炎や代謝、中毒疾患などを除外するのにも有用

DynaMed. Creutzfeldt-Jakob Disease. EBSCO Information Services. Accessed 2024年11月26日. <https://www.dynamed.com/condition/creutzfeldt-jakob-disease>

CJD の診断～髄液検査

表 7. 孤発性プリオント病における脳脊髄液中のバイオマーカー検討

	感度	特異度
14-3-3 蛋白 WB	79%	66%
14-3-3 蛋白 ELISA	85%	67%
総タウ蛋白	91%	79%
RT-QuIC 法	83%	97%

- ・除外診断に必須
- ・14-3-3 蛋白が有名だが今は直接的に異常プリオント蛋白を検出出来る、 RT-QuIC が主流

髄液検査は危険じゃない？

- ・ 脳脊髄液は低感染性だが、腰椎穿刺の時にはちゃんとフェイスマスクもつける
- ・ 疑いだけで、検査を差し控えまでは不要だが、maximal precaution で最低限の回数にする

http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2020.pdf

CJD の診断～髄液検査 2

- ・長崎病院に検体を送る
- ・サーベイランスの質問票や同意を家族から得る
- ・やり方が難しい

The screenshot shows the homepage of the "Prion Disease Research Project" (Prion病関連検査項目). The header features the logo for the Nagasaki University Research Institute of Medical Sciences, the "Prion Disease Research Project" (Prion病関連検査項目), and the acronym "PRION CJD". The main banner displays the text "Prion Disease-Related Test" and "Prion Protein". Below the banner, there is a search bar and a link to "HOME > プリオン病関連検査項目". The page content includes a section about the project's purpose, mentioning research grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare, and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. It also discusses the availability of spinal fluid tests for CJD and the development of a RT-QUIC method for detecting abnormal prion proteins in spinal fluid. A contact email address, nagasakiprion@yahoo.co.jp, is provided for inquiries. The footer contains a "お知らせ" (Announcement) section.

CJD の診断～髄液検査 3

1. メールを長崎大学に送って依頼する
 2. 検査科の外注に相談して特殊な容器をもらう
 3. -20°Cの保存検体。3F の奥で発泡スチロールの容器と金槌をもらって、ドライアイス自分で破碎して詰め込む
 4. 月曜日～水曜日に髄液と血漿と一緒に送る
- 結果は数ヶ月かかる
 - 神経内科に相談すると良い

診断したら……

- ・5類感染症なので、保健所に報告
- ・サーベイランスで聞いた項目を聞く
- ・一発でOKにならないので保健所から電話が来ても気にしない

注意点！

Common な疾患	稀だが治療可能な疾患
ATD などの神経変性疾患	自己免疫性脳炎
せん妄と他の認知症	代謝性/内分泌疾患(電解質異常、高 NH3 決勝、低血糖、尿毒症)
ウィルス性脳炎	原発性中枢性血管炎
肝性脳症	神経 Sarcoidosis
脳梗塞	Lymphoma
Wernicke 脳症	稀な感染症(PML, 感染性脳炎, Lyme 病, Whipple 病, 神経梅毒)
甲状腺機能障害	HIV 関連認知症, CNS lupus, 重金属中毒, 薬物中毒, NCSE, 精神疾患など

- CJD はどこまで行っても除外診断
- 鑑別疾患は膨大だが、treatable な疾患がより重要
- CJD 鑑別の時には以下の Red flag を探す

CJD の red flag

Red flag	鑑別診断
発熱	中枢感染症, Lymphoma
痙攣	中枢感染症、自己免疫性脳炎、悪性腫瘍など
低 Na 血症	VGKC 抗体関連脳炎
顔面の異常運動	NMDA-R 脳炎、中枢 Whipple 病
CSF の細胞数增多	中枢感染症, Lymphoma, 悪性腫瘍など
造影 MRI での異常高信号	中枢感染症, Lymphoma, 悪性腫瘍など

- CJD を疑われた患者の病理で 32% は違うという結果があった
 - さらに、そのうち **23%(全体の 6%)** は treatable だった
 - 内訳は自己免疫 > 感染症 > 悪性腫瘍 > 代謝性疾患
 - 最大の鑑別疾患は **自己免疫性脳炎**

自己免疫性脳炎

- 抗 VGCA 抗体自己免疫性脳炎が鑑別が特に難しい
 - 辺縁系に炎症がある為、記名力低下が強い
- 発熱や低 Na で拾い、造影 MRI で異常を探す
- とは言え、難しければ診断的治療として PSL パルスは考慮して良い

TABLE 7-1 Diagnostic Breakdown of Non-Jakob-Creutzfeldt Disease Rapidly Progressive Dementia Referrals to Three Jakob-Creutzfeldt Disease Referral Centers^a

University of California, San Francisco (UCSF), Cohort N = 104 (21) ^b	%	German Cohort ⁷ N = 124 (37) ^b	%	National Prion Disease Pathology Surveillance Center (NPDPC) Cohort ⁸ N = 304 (304) ^b	%
Autoimmune/antibody-mediated ^c	13	Alzheimer disease	27	Alzheimer disease	51
Unclassified dementia	13	Unclassified dementia	16	Vascular disease	12
Psychiatric	12	Cerebrovascular (vascular dementia, cerebrovascular accident)	9	Immune mediated	9
Dementia with Lewy bodies	8	Encephalitis, unknown	8	Neoplasia	8
Encephalitis, not otherwise specified	8	Parkinson disease	5	Infections	5
Neoplasm	8	Psychiatric	5	Unspecified degenerative disease	3
Frontotemporal dementia with or without motor neuron disease	7	Motor neuron disease	2	Frontal lobe degeneration	3
Corticobasal syndrome or corticobasal degeneration	6	Multiple sclerosis	2	Metabolic	2
Alzheimer disease ^d	5	Paraneoplastic	2	Hippocampal sclerosis	2
Central nervous system vasculitis	3	Toxicity	2	Dementia with Lewy bodies	1
Encephalopathy, not otherwise specified	3	Alcohol induced	2	Tauopathy, not otherwise specified	1
Leukoencephalopathy	3	Brain tumor	2	Hereditary diffuse leukoencephalopathy with spheroids	1
Progressive supranuclear palsy	3	Chronic epilepsy	2	Progressive supranuclear palsy	1
Vascular dementia	2	Corticostriatonigral degeneration	2	Other ^e	2
Other ^f	8	Familial spastic paraparesis	2	Total	100
Total	100	Hashimoto encephalopathy	2		
		Hereditary ataxia	2		
		Huntington disease	2		
		Metabolic disorder	2		
		Primary central nervous system lymphoma	2		
		Other ^e	4		
		Total	100		

病理解剖



NCNP ブレインバンク

ブレインバンクは、病気の研究と治療法の開発のために重要な役割を果たす施設です。死後脳を保存し、将来の医学研究に活用しています。NCNPブレインバンクは国立精神・神経医療研究センターが2005年に設立し、神經疾患や精神疾患の方はもちろんのこと全ての方の脳を対象にしています。病理解剖によって脳や脊髄の組織を系統的に保存し、その組織を医学研究に活かしています。これまでの研究の成果は、様々な病気の治療法の開発につながり、将来の世界にも貢献しています。ブレインバンクでは生前登録システムを導入しており、ごくなる前に意思を表明することができます。皆様のご理解と協力が、ブレインバンクの成長と未来の医学の進歩に繋がります。ぜひご支援いただければ幸いです。



NCNP
Brain Bank

国立精神・神経医療研究センター

<https://brain-bank.ncnp.go.jp/>

- 当院だと病理解剖は不可能
- 病理解剖あとは遺族も直接触れられない事に注意
 - 二重の袋に入れてお返しされる



HOME / ブレインバンク

ブレインバンク

ブレインバンクとは病理解剖に基づいて、脳や脊髄などの神経系組織を永続的に保存させていただくことです。

そして、将来の医学研究のため、研究に役立てていただけます。

ブレインバンクとして、何よりも大切な研究者から、専門の医師に聞いて保存された組織を用いた研究がなされた時に贈られます。これで亡くなられたご入院は直接の担当がちたらざるものではありません。むしろ次世代、次々世代への貢献を目指すのです。

具体的な内容

具体的には、脳組織の保存に型や容器といった神経系組織をヘルマリンやパラフィンを用いて保存しますが、こういった保存方法では遺伝子やタンパク質の解析には不向きです。したがって、組織を直ちに凍結して、中科院でも保存します。

これらのような保存形態で長期間にわたり組織を保存し、将来的に医学研究に役立てます。

そして、保存された試料に際して、将来研究者から申請にあたるときに、専門的な審査委員会



公益財団法人 脳血管研究所 美原記念病院

<https://mihara-ibbv.jp/hp/brain-bank/>

Take home message

- 急速進行の認知症で CJD を疑う
- 先ずは、頭部 MRI、脳波、髄液検査で非侵襲的に
 - 髄液検査の外注は神経内科に相談
- 病理解剖を行う時も Fa や病院との相談が必要