

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)の診療について

Nozomi Niimi

2024/12/4

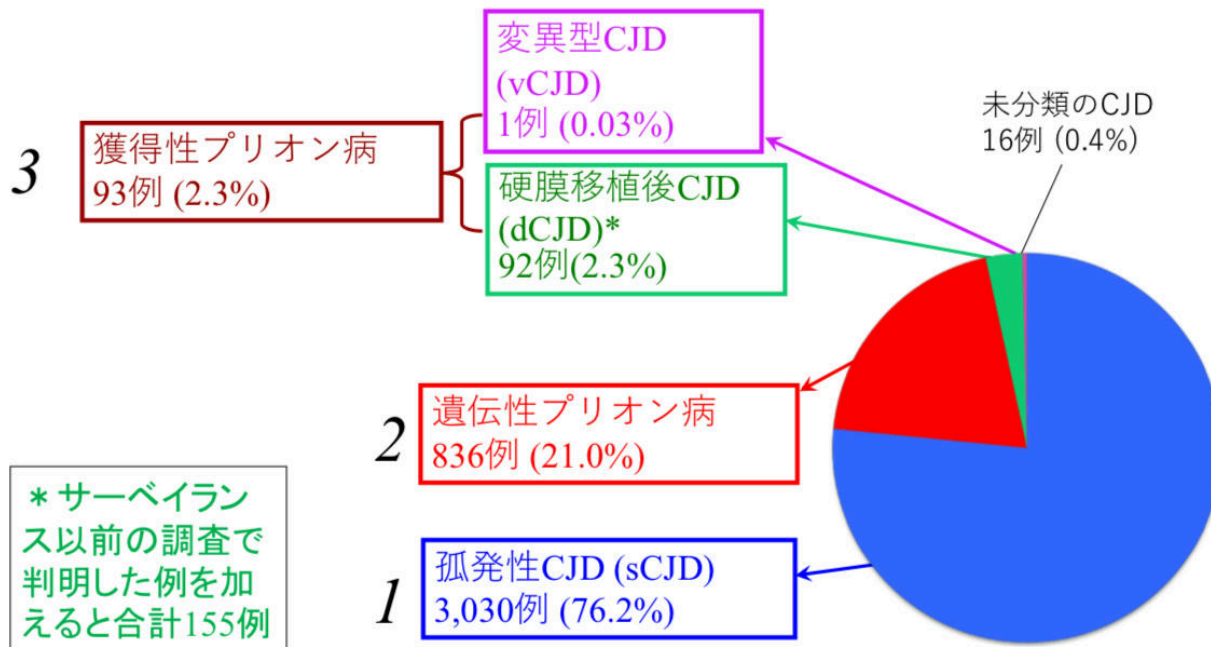
症例

- 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

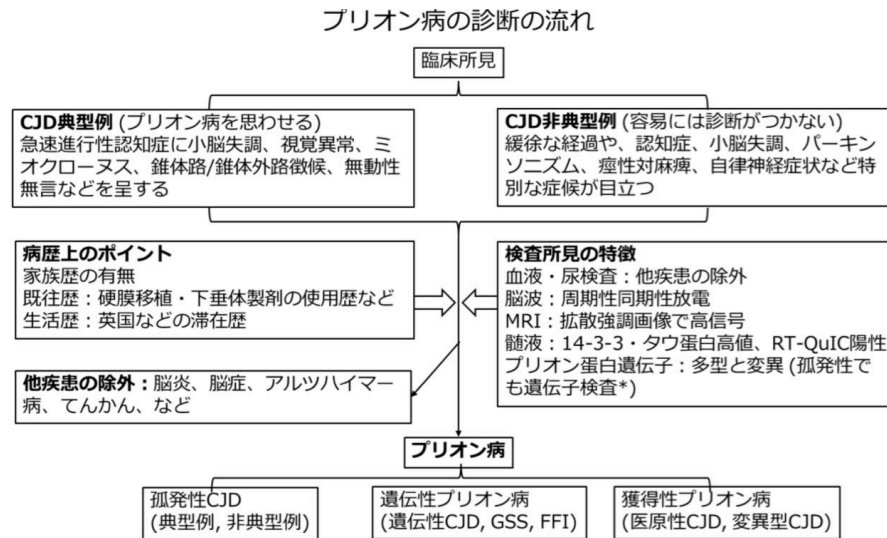
- Creutzfeldt-Jakob 病
- Prion 病の一つ
- 有病率は 1～2/100 万人とされる希少疾患
 - 特発性多中心性キャッスルマン病と同じくらいの発症率
- 実は伝染病として 5 類感染症に指定されている

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

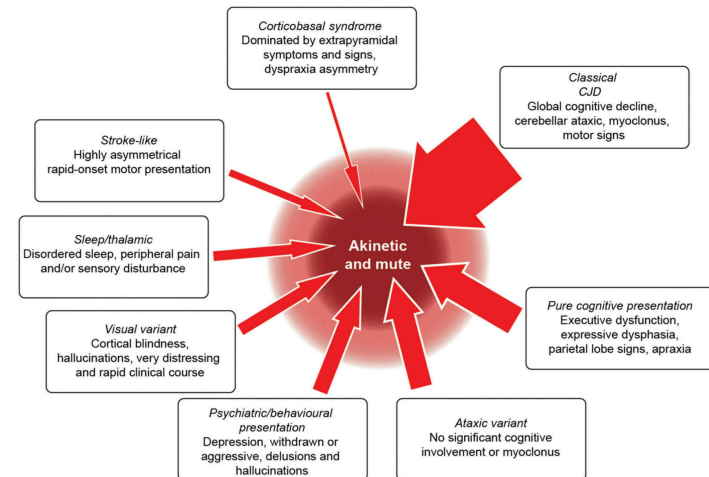
- 急速進行性(2 年以内、通常 1 ヶ月～1 年)認知症で疑う

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、最後は無言・無動になる
- ミオクローヌス、運動失調、視角異常、錐体(外)路症状など多彩な神経症状を呈する

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

<p>1. 確実例 (definite)</p> <p>進行性の神経症候群を呈し、特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。</p>	<p>I. 急速進行性認知症</p> <p>II. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。</p> <p>A. ミオクローヌス</p> <p>B. 視覚または小脳症状</p> <p>C. 錐体路または錐体外路症状</p> <p>D. 無動性無言</p> <p>III. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。</p> <p>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。</p>
<p>2. ほぼ確実例 (probable)</p> <p>(1) I + II + III</p> <p>(2) I + II + IV</p> <p>(3) I + II + 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性</p> <p>(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</p>	
<p>3. 疑い例 (possible)</p> <p>I + II + 経過が 2 年未満</p>	

- 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 + 髄液検査

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%

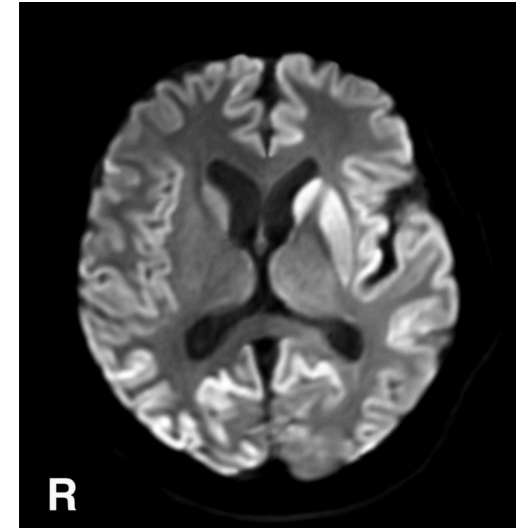


図 2. 頭部 MRI・拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) での大脳皮質、線条体の高信号

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/creutzfeldt-jakob-disease?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 website for the "Prion Disease-Related Test" (プリオン病関連検査項目). The header includes the logo of the Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences and the name of the research group, "Creutzfeldt-Jacob Disease (脳神経内科) 佐藤研究室". The main navigation menu on the left lists: HOME, ごあいさつ (GREETING), スタッフ (STAFFS), プロジェクト (PROJECTS), プリオン病 (PRION), 業績 (PUBLICATIONS), アクセス (ACCESS), and リンク (LINKS). The main content area is titled "HOME > プリオン病関連検査項目" and contains a detailed introduction in Japanese about the research project, which is a collaboration between the research group and the Creutzfeldt-Jacob Disease Surveillance Committee. It describes the testing of CSF for 14-3-3 protein and RT-QUIC to detect prion protein. A list of four project topics is provided: 1) CSF total tau protein test, 2) Research on biomarkers for rapid progression of CJD, 3) Cases where results are needed within one week, and 4) Q&A. An "お知らせ" (Notice) section is at the bottom.

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻
保健科学分野 佐藤研究室
Creutzfeldt-Jacob Disease (脳神経内科)

プリオン病関連検査項目
Proteinaceous Infectious Particle

PRION Creutzfeldt-Jacob Disease

HOME > プリオン病関連検査項目

厚生労働省化学研究費補助金難病疾患克服事業"プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(班)"及び"クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)サーベイランス委員会(水澤委員長)の協力・委託を受け、ヒオン病に関する脳脊髄液検査を行っております。脳脊髄液中の14-3-3蛋白の測定を無料にて行っております。又脳脊髄液中に存在する微量の異常型プリオン蛋白の検出に成功し、RT-QUIC法として確立しました。この望される場合は別途にてお申し込みください。当初は無料にて実施しますが、将来費用の一部を負担していただく場合があります。

尚至急(1週間以内)の検査を希望される場合(例えば脳生検前にプリオン病を否定したい場合)は別途にてください。14-3-3蛋白、総タウ蛋白、RT-QUIC法による異常プリオン蛋白の検出を1週間以内で行っております(nagasakiiprion@yahoo.co.jp にてお問い合わせください。)

詳細は各項目をご覧ください。

- 1) 脳脊髄液・総タウ蛋白検査について
- 2) プリオン病を含む急速進行性認知症のバイオマーカーの研究とその確立
- 3) 緊急で1週間以内で結果を知りたいケース
- 4) Q & A

お知らせ

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、
ドライアイスを自分で破砕して詰め込む
 4. 月曜日～水曜日に髄液と血漿を一緒に送る
- ・ 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 の細胞数増多	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 抗体関連脳炎や橋本脳症の鑑別が特に難しい
 - 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

BRAIN and NERVE 62(4) : 339-345, 2010

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 (NPDPS) 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 ^e	8	Familial spastic paraplegia	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		

Nat Rev Neurol. 2022;18(6):363-376.

病理解剖



国立精神・神経医療研究センター

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



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/>

- 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

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