

図 3: 海綿状変化が高度な脳回(矢頭)と軽度な脳回(矢印)を認めた。



図 4: 融合傾向のある大きな空胞形成を呈 (左) する症例では、3F4 抗体にて perivacuolar 型の PrP 沈着 (右) が認められた。

## コドン 180 変異がコドン 129Val とリンクしている 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の解析

研究分担者：村井 弘之 九州大学大学院医学研究院神経内科学  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学  
中村 好一 自治医科大学公衆衛生学

### 研究要旨

平成 25 年、九州・山口・沖縄地区のプリオン病サーベイランスを実施し、結果を解析するうえで、コドン 180 変異がコドン 129Val とリンクしているまれな遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（V180I-129MV-V）を発見した。今回、同じ遺伝子型を有する症例を 3 例集め、その臨床的特徴を解析した。V180I-129MV-V は、他の V180I と比べて高齢発症であり、全例認知症で発症し、ミオクローヌスの出現頻度は低かった。検査所見については大きな差はなかった。ただし、まだ 3 例に過ぎず、今後症例の蓄積を待ち、さらに詳細に検討をすすめたい。

### A. 研究目的

平成 24 年の九州・山口・沖縄地方におけるプリオン病サーベイランスの結果を解析し、その問題点を明らかにする。調査のなかで発見されたコドン 180 変異がコドン 129Val とリンクしているまれな遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）を発見したので、この遺伝子型を有する CJD の臨床的特徴を解析することを目的とした。

### B. 研究方法

平成 25 年に九州・山口・沖縄地区で CJD サーベイランスを行う過程で、コドン 129 の Met/Val 多型、コドン 180 の Val/Ile 変異（V180I）を有し、かつ V180I がコドン 129 の Val にリンクしているという稀な症例を発見した。そこで、東北大学病態神経学講座へ遺伝子解析依頼があった症例のうち、同様の遺伝子型をもつものを検索した。自験例を含めて 3 例が該当した。自験例についてはサー

ベイランスで得られたデータ、残りの 2 例については添付された臨床データより情報を抽出した。

### （倫理面への配慮）

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

### C. 研究結果

V180I がコドン 129Val とリンクしている遺伝性 CJD（V180I-129MV-V）は 3 例が該当した。3 人の居住地は、九州、関東、近畿であり、とくに地域集積性はなかった。発症年齢は平均 80.3 歳と高齢であった。

初発症状は 3 例とも認知症であった。経過中にミオクローヌスをみとめたのは 1 例（33.3%）のみであった。小脳症状は 1 例（33.3%）にみとめられた。視覚異常を呈し

た症例はなかった。無動無言状態に至るまでの期間は、平均 10.0 ヶ月であった。

検査所見では、脳波で PSD が出現した症例はなかった。MRI 拡散強調画像では、全例大脳皮質の高信号をみとめた。脳血流シンチを施行された 2 例では、どちらも両側大脳半球の血流低下の所見であった。髄液蛋白や細胞数は 3 例とも正常、14-3-3 蛋白は検査された 1 例では陰性、総タウは検査された 2 例ではいずれもプリオン病の基準よりは低値であった。

本邦の V180I の臨床的特徴を解析した 10 年前の論文<sup>1</sup>に掲載されているコドン 129 が MM である群 (129MM 群)、コドン 129 が MV であり V180I が 129Met とリンクしている群 (129MV-M 群) と比較すると、129MV-V 群の発症年齢 (80.3 歳) は 129MM 群 (70.3 歳)、129MV-M 群 (74.8 歳) と比較しても高齢であった。認知症で初発する率は 129MM 群の 75%、129MV-M 群の 60% に比して、129MV-V 群では 100% と高かった。ミオクロオヌスの出現頻度はむしろ低かった。視覚異常と小脳症状の頻度が少ない点は他の群と同様であった。無動無言状態に至るまでの期間は、他の 2 群と比べて 129MV-V 群でやや短い傾向があった。検査所見上、どの群でも脳波上 PSD はみられず、MRI 拡散強調画像で高信号域が 100% みとめられた。

#### D. 考察

今回検討した V180I の 129MV-V 群はわずか 3 例に過ぎず、統計学的な有意差をもって臨床的特徴について言及することはできない。ただ、これまでこの遺伝子型について言及された文献はない (129MV のどちらのアレルにリンクしているかの記載がない症例の報告はある) ため、記述する意義はあると考える。

Qina ら<sup>2</sup>は本邦の CJD サーベイランスの結果をもとに V180I の臨床的特徴を解析し

たが、それによると、129MV-V 群は他の群群と比較して大きな差はないとの結論になっている。今後、症例の蓄積と詳細な検討により、この遺伝子型の CJD の特徴が解明されることを期待したい。

#### [参考文献]

1. Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology*. 62: 502-505, 2004
2. Qina T, Sanjo N, Hizume M, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. 投稿中

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sano K, Satoh K, Atarashi R, Takashima H, Iwasaki Y, Yoshida M, Sanjo N, Murai H, Mizusawa H, Schmitz M, Zerr I, Kim YS, Nishida N: Early detection of abnormal prion protein in genetic human prion diseases now possible using real-time QUIC assay. *PLoS One* 8: e54915, 2013
- 2) 村井弘之: 遺伝性プリオン病 — オクタリピート挿入変異など. *Clinical Neuroscience* 31: 1069-1070, 2013
- 3) 村井弘之: 致死性家族性不眠症. 神経症候群 I (第 2 版) — その他の神経疾患を含めて — 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 26: 692-695, 2013
- 4) 村井弘之: クールー. 神経症候群 I (第 2 版) — その他の神経疾患を含めて — 別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ 26: 711-713, 2013

- 5) 村井弘之, 吉良潤一: 383 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第 4 版) 第 2 卷. 福井次矢, 黒川清 (監修), メディカル・サイエンス・インターナショナル, pp.2978-2985, 2013

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (M232R-129M/V) の 1 剖検例の検討

研究分担者：田中 章景 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究協力者：多田美紀子 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究協力者：児矢野 繁 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科

研究協力者：岸田 日帯 横浜市立大学附属市民総合医療センター

### 研究要旨

M232R-129MV の家族性 Creutzfeldt-Jakob 病で、無言無動まで 6 年と極めて長期の経過をたどった 1 剖検例を経験した。ウェスタンブロット解析では type2 異常プリオン蛋白が検出された。神経病理学的には kuru 斑は認めず、MM2 皮質型様パターンを呈し特徴的であった。

### A. 研究目的

全経過約 7 年という長期の経過をたどった家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (M232R-129M/V) の剖検例を経験し、特徴的な病理所見を認めため、提示する。

### B. 研究方法

家族性 Creutzfeldt-Jakob 病 (M232R-129M/V) の剖検例について、臨床経過を過去の M232R 症例と比較した。凍結脳のウェスタンブロット解析、ホルマリン固定脳の病理学的検討を行った。

### (倫理面への配慮)

この研究における症例の情報は年齢、性別、症状、画像、病理所見のみであり決して本人と照合できるものではなく、プライバシーの保護、不利益についても問題はない。

### C. 研究結果

症例は死亡時 78 歳男性。類症なし。既往歴に特記事項なし。71 歳時に右下肢のミオクロームスで発症し、右半身の肢節運動失行、錐

体路、錐体外路、小脳症状が緩徐に進行した。脳波検査では徐波化のみで PSD はみられなかった。髄液検査では 14-3-3 蛋白は陰性、総 tau 蛋白はプリオン病のカットオフ値以下であった。プリオン蛋白遺伝子検査ではコドン 129M/V の多型を有し、コドン 232 の変異 (M232R) を認めた。経過約 6 年で無動無言となり全経過 7 年で死亡した。凍結脳の Western blot 解析ではタイプ 2 の異常プリオン蛋白が検出された。神経病理所見はプリオン蛋白免疫染色で perivacuolar type であり、MM2 皮質型パターンに類似していた。

### D. 考察

本症例はプリオン蛋白遺伝子でコドン 129Met のアレルに 232 変異が存在し、もう 1 つのアレルにコドン 129Val を認めた。病理学的には MV2 パターンが推測されたが、kuru 斑は認めず perivacuolar type の沈着が主体の MM2 皮質型様の所見を呈した点が特徴である。129Met-M232R 変異のアレルがタイプ 2 に異常化した可能性が考えられる。

## E. 結論

家族性 Creutzfeldt- Jakob 病 (M232R-129M/V) の経過が無言無動まで約 6 年と極めて長期にわたり、病理学的に MM2 皮質型様の所見を呈した剖検例について報告した。129Met のアレルに M232R 変異があり、これが異常プリオン化した可能性がある。

## [参考文献]

- 1) Takeda N, Yokota O, Terada S, Haraguchi T, Nobukuni K, Mizuki R, Honda H, Yoshida H, Kishimoto Y, Oshima E, Ishizu H, Satoh K, Kitamoto T, Ihara Y, Uchitomi Y: Creutzfeldt-Jakob disease with the M232R mutation in the prion protein gene in two cases showing different disease courses: a clinicopathological study. *J Neurol Sci.* 2011; 312: 108-116.
- 2) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Takata H, Nobukuni K, Kuroda S, Takano H, Umeda Y, Konno H, Nagasato K, Satoh A, Matsuda Y, Hidaka M, Takahashi H, Sano Y, Kim K, Konishi T, Doh-ura K, Sato T, Sasaki K, Nakamura Y, Yamada M, Mizusawa H, Itoyama Y. : Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol.* 2007; 254: 1509-1517.
- 3) Iwasaki Y, Yokoi F, Tatsumi S, Mimuro M, Iwai K, Kitamoto T, Yoshida M : An autopsied case of Creutzfeldt-Jakob disease with mutation in the prion protein gene codon 232 and type 1+2 prion protein. *Neuropathology.* 2013;

33: 568-575

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

### 1. 論文発表

- 1) 岸田日帯, 田中章景, 黒岩義之. プリオン病の感染予防. *Neuroinfection* 18:48-53, 2013.
- 2) 岸田日帯, 黒岩義之, 田中章景. ヒトのプリオン病 洗浄・滅菌法の現状と展望. *Clinical Neuroscience* 31:1041-43, 2013.
- 3) 児矢野繁. 獲得性(感染性)プリオン病 Kuru. *Clinical Neuroscience* 31:1078-79, 2013

### 2. 学会発表

- 1) 多田美紀子, 岸田日帯, 児矢野繁, 山中正二, 北本哲之, 田中章景. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病(M232R-129V) の 1 剖検例. 第 54 回日本神経病理学会, 東京, 4 月 24-26 日, 2013 年
- 2) Mikiko Tada, Hitaru Kishida, Shigeru Koyano, Tetsuyuki Kitamoto, Fumiaki Tanaka. An autopsy case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with M232R-129M/V, Asian Pacific Prion Symposium (APPS) 2013, 21-22th July, 2013

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 抗 NAE 抗体陽性を認め橋本脳症との鑑別が 問題となった緩徐進行型 CJD (probable) の 1 例

研究分担者：犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野  
研究協力者：林 祐一 岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科  
山田 恵 岐阜大学医学部附属病院神経内科・老年内科  
香村 彰宏 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野  
木村 暁夫 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

### 研究要旨

当該サーベイランス地域で発生した「抗 NAE 抗体陽性を示し、橋本脳症との鑑別が問題となった緩徐進行型 CJD (WHO 診断基準上、probable) の 1 例」について臨床経過を報告する。

### A. 研究目的

橋本脳症はステロイド反応性のある脳症で診断マーカーとして抗 NAE 抗体の測定が重要とされ、橋本脳症は CJD 類似の臨床所見を示すことがある。当該サーベイランス地域で発生した「抗 NAE 抗体陽性を示し、橋本脳症との鑑別が問題となった緩徐進行型 CJD (WHO 診断基準上、probable) の 1 例」について臨床経過を報告する。

### B. 研究方法

症例は 76 歳女性。既往歴・家族歴に特記すべきことなし。現病歴：X 年 11 月ごろから物の置き忘れが目立ち、家の中で迷うようになり、当科を受診。5 月ごろから物の見えにくさを訴えるようになった。7 月当科に入院した。神経学的には、認知機能低下、視覚異常、保続、前頭葉徴候陽性、四肢腱反射亢進を認めた。頭部 MRI 検査では、両側側頭・頭頂・後頭葉の皮質にリボン状の高信号を認めた。髄液細胞数 1

(mono)/ $\mu$ l、蛋白 40mg/dl、髄液糖正常、髄液 NSE 10.2ng/ml、髄液 14-3-3 蛋白、total  $\tau$  蛋白は正常範囲。発症 8 か月後の脳波では PSD を認めなかった。脳血流シンチでは、広範な大脳血流低下を認めた。PRNP 遺伝子検査では変異なく、codon 129 M/M、219 E/E。一方、TSH、FT3、FT4 は正常で血清抗 Tg 抗体、抗体 TPO 抗体陽性、甲状腺生検で慢性甲状腺炎を認め、血清抗 NAE 抗体陽性を認めた。

### (倫理面への配慮)

文書で同意をえて、PRNP 遺伝子検査、髄液検査を実施した。

### C. 研究結果

橋本脳症との鑑別のため、ステロイドパルス療法 2 クール、経口ステロイド 40mg/日の内服を 4 週間行ったが無効で緩徐に進行した。発症から 2 年 4 か月後には、ほぼ臥床状態となった。発症から 3 年後の脳波では PSD を認め、最終的には無言無動と

なり、誤嚥性肺炎により死亡。全経過は 3 年 9 ヶ月で剖検は得られなかった。後日、発症 8 か月後の髄液で RT-QUIC 法陽性と判明した。最終的に緩徐進行型 CJD(WHO 診断基準上、probable)と診断した。

#### D. 考察

本例は、抗 NAE 抗体陽性を示した緩徐進行型 CJD(probable)の 1 例である。繰り返し免疫療法を実施したが無効で、橋本脳症は否定的であった。本例は、MM2 皮質型 sCJD に近い臨床像と考えた。

#### E. 結論

CJD が強く疑われるものの抗 NAE 抗体陽性を示す症例では、免疫治療への反応性の確認と全経過を追跡する必要がある。

#### [参考文献]

1. Shaw PJ, et al. Hashimoto's encephalopathy: a steroid-responsive disorder associated with high anti-thyroid antibody titers-report of 5 cases. *Neurology*.1991;41:228-233.
2. Fujii A, et al. Autoantibodies against the amino terminal of alpha-enolase are a useful diagnostic marker of Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol*. 2005;162: 130-136.
3. 米田 誠. 橋本脳症と自己抗体. *Brain Nerve*. 2013;65:365-376.
4. 村松倫子、ほか. Periodic synchronous discharge を呈し Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋本脳症の 1 例. *臨床神経学*. 2013; 53:716-720.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1. Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kitamoto T, Kimura A, Yoshida M, Inuzuka T. Clinicopathological findings of an autopsy case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS 2013, Sasebo, 7/21-22, 2013.
2. Hizume M, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Aoki M, Kuroiwa Y, Murayama S, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in Japan: a prospective surveillance from 1999. APPS 2013, Sasebo, 7/21-22, 2013.
3. 林 祐一、岩崎 靖、吉倉延亮、波田野琢、辰己新水、北本哲之、木村暁夫、吉田眞理、犬塚 貴. 純粋な視床型の病像を呈した MM2 視床型 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 54 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 4/25, 2013.
4. 林 祐一、岩崎 靖、吉倉延亮、波田野琢、辰己新水、佐藤克也、北本哲之、木村暁夫、吉田眞理、犬塚 貴. ECD-SPECT eZIS 解析により延髄、両側視床に血流低下を認めた MM2-thalamic Creutzfeldt-Jakob disease の 1 剖検例. 第 18 回日本神経感染症学会総会, 宮崎, 10/11, 2013.



## 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

## 新潟・群馬・長野におけるプリオン病の発生状況

研究分担者：西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学分野

研究協力者：春日 健作 同上名前 所属機関

### 研究要旨

新潟・群馬・長野の3県におけるプリオン病の発生状況を調査し、サーベイランス委員会に報告するとともに、特異な経過等を呈した例は個々に発表・報告を行う。

#### A. 研究目的

新潟・群馬・長野3県におけるプリオン病の発生状況(人口に対する発症頻度、孤発性・遺伝性・獲得性の割合)が、本邦の他ブロックと比べ特徴があるか、あるいは前年度以前と比べ変化があるかを確認する。

#### B. 研究方法

新潟・群馬・長野3県からプリオン病サーベイランスに登録された症例全例を対象とし、主治医に症例情報を確認し発生状況を把握するとともに、特に経過を呈する症例に関しては個別により詳細な臨床情報を確認する。

(倫理面への配慮) 本研究において、対象症例のプライバシーの保護に関する規則は遵守されており、また情報開示に関し当施設所定の様式に基づいた同意を取得している。

#### C. 研究結果

平成25年度(平成26年1月26日現在)は新潟・群馬・長野3県からサーベイランスに登録された症例は計22例であった。このうちサーベイランス委員会で7例が検討を経て、孤発性CJDとされたものが2例、遺伝性CJDとされたものが1例であった。

#### D. 考察

今年度の新潟・群馬・長野3県における孤発性および遺伝性CJDの発生状況については、平成26年2月のサーベイランス委員会での検討を待ち結論づける必要があるが、少なくとも現時点で、獲得性CJDの発生は確認されていない。

#### E. 結論

プリオン病は感染症の側面をもつ疾患であることから、引き続き新潟・群馬・長野3県における発生状況を監視する必要がある。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2013/4/1～2014/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記事項なし

## 頭部 MRI の異常所見を認めた半年後から認知症が緩徐に進行し、 剖検にて孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MV2 型と診断された一例

- 研究分担者：村山 繁雄 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科・  
神経病理
- 研究協力者：荒木 邦彦 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター  
神経内科
- 研究協力者：中野 雄太 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科・  
神経病理
- 研究協力者：高尾 昌樹 地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター神経内科・  
神経病理
- 研究協力者：小尾 智一 独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター  
神経内科
- 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

### 研究要旨

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の中で、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 番の MV2 型は稀である。多様な臨床像を呈し、病理学的に MV2C、MV2K、MV2K+C と分類されるが、病理所見の得られた臨床報告例は少ない。今回、小脳に小型の kuru 斑を認めた MV2K+C の臨床病理所見を報告する。

### A. 研究目的

プリオン病は脳における海綿状変化と異常プリオン蓄積を特徴とする感染症である。この異常プリオン蛋白タイプとプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 番の多型 (Met または Val) がプリオン病の臨床像に大きな影響を与えている。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) の中でも、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 番の Met/ Val (MV) 多型は非常に稀であり、その臨床像は多様性に富んでいる。今回、sCJD の MV2 型剖検例を報告する。

### B. 研究方法

ギ酸処理済みパラフィン包埋ブロックを

作成し、高齢者ブレインバンクプロトコール ([www.mci.gr.jp/BrainBank/](http://www.mci.gr.jp/BrainBank/)) に準拠した標本の作製を行った。抗プリオン (3F4)、GFAP、CD68 抗体免疫染色を行った。

### (倫理面への配慮)

静岡てんかん神経医療センター神経内科で死亡後、十分な説明の後に家族から文書による同意を得て剖検を施行した。

### C. 研究結果

症例：死亡時 74 歳女性、手術歴なし、輸血歴なし、海外渡航歴なし、家族歴なし。

現病歴：生来健康、X-2 年 7 月に浮遊感、

ふらつきを認めたため A 病院を受診した。頭部 MRI では FLAIR で両側後頭・頭頂部に高信号域を認めたが、生活は自立し高次脳機能障害も認めないことから経過観察となった。この時 DWI は撮像されていない。X-1 年 1 月、半年前と比べて物忘れが増悪し、つじつまの合わない発言が増えていた。2 月、自立歩行可能で身の回りのことは一人で行えた。認知機能は、WAIS-III: VIQ68, PIQ63, FIQ63, MMSE21/30, HDS-R17/30, RBMT 標準 1 点、スクリーニング 0 点、と低下していた。頭部 MRI の両側後頭・頭頂部の高信号域は DWI でも明らかで

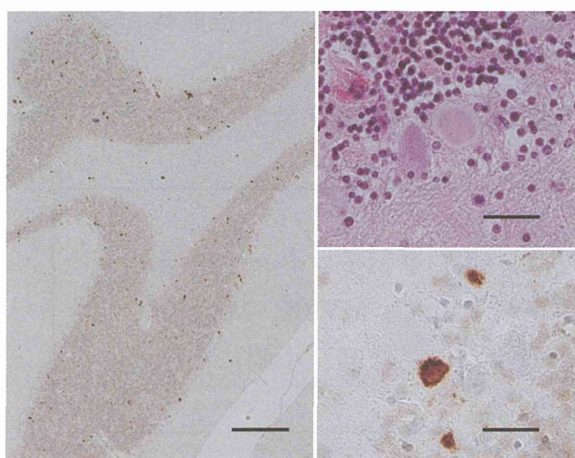


図 1. 小脳のプラーク型プリオン沈着 (左: 3F4 免疫染色、右上: HE 染色、右下: 3F4 免疫染色、Scale bar はそれぞれ、200  $\mu$  m、20  $\mu$  m、20  $\mu$  m)

あったが、FLAIR 画像で比較すると前回と変わりなく、原因不明の認知症として再び外来経過観察となった。しかし、その後、認知機能低下、歩行困難、体重減少が進行したため、10 月に当院で第一回入院となった。

身体所見: 身長 147cm、体重 30.8kg、体温 37.0 度、血圧 104/67mmHg、脈拍 57/分・整。意識、脳神経、運動神経: 開眼しているが発語はほとんどない。手は動かすものの、目的が

はっきりしない。何かを捕まえると離さない。笑顔はなく、表情に乏しい、立てない、寝返りは打てない。瞳孔は正円同大 (2.5mm/2.5mm)、対光反射(迅速/迅速)、眼振なし。腱反射: 下顎反射陰性、四肢腱反射正常。病的反射なし。協調運動と感覚神経: 協力得られず評価困難。自律神経: 便秘なし。尿失禁なし。起立性低血圧なし。高次脳機能: 簡単な指示にも従えず評価困難。

検査所見: 髄液: 初圧 5cmH<sub>2</sub>O、細胞数 1/3 (P1/3, M0/3)、TP 42mg/dl、glu 91mg/dl、Cl 124mEq/l、髄液 T-Tau 蛋白 >1200pg/m、髄液 14-3-3 蛋白陰性 (445.2 $\mu$ g/ml、500 以上が陽性)、脳波: 周期性同期性放電 (PSD) は認めず全般性の徐波のみを認める。誘発電位: 巨大 SEP なし。

画像所見: MRI: DWI と FLAIR で右半球全域、左半球の後頭・頭頂部に高信号域を認める。ECD-SPECT: DWI の高信号域と一致して血流低下を認める。

入院後経過: 退院後、大きな全身性ミオクローヌスを認めた。X 年 1 月に食事以外は全介助の状態となり、2 月に第二回の入院となった。亜急性に進行する認知症であり、MRI、髄液、脳波所見より孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (probable) と診断した。3 月から食事摂取量が低下し、6 月 6 日に死亡した。

神経病理所見: 肉眼所見は、脳重 1205g で大脳に萎縮はなく、軟化し褐色調を呈す灰白質を認める。海馬は相対的に保たれている。顕微鏡所見は、大脳新皮質に小空胞と癒合した大型の空胞からなる海綿状変性と空胞周囲にプリオン沈着を認める。基底核において線状体は大脳皮質と同様の所見で、淡蒼球は軽い海綿状変性を認める。視床は、内側核優位に海綿状変性を認める。小脳は kuru 斑型の小プラーク沈着を顆粒細胞層、分子層、プルキンエ細胞層に認める (図 1)。脳幹は、小空胞

主体の海綿状変性を黒質、青斑核、網様体優位に認める。プリオン沈着は小プラーク型を主体として、神経細胞や樹状突起周囲にも見られる。橋核・視床外側核は 3F4 抗体免疫染色で、背景が神経軸索に沿って微細顆粒状に陽性に染色される。*PRNP* 遺伝子に変異はなく (129M/V、219E/E)、ウェスタンブロットは 2 型である。

#### D. 考察

孤発性 CJD の中で MV 2 型は最も頻度が低く、病理学的には MV2C、MV2K、MV2K+C と分類できる。本例は皮質や視床、基底核、脳幹に及ぶ広範な海綿状変性に加えて、海馬支脚や小脳にも病変が及んでいる。海綿状変性は小空胞と融合した大空胞が多くみられる。また小脳に kuru 斑を認めており、MV2K+C 型と診断した。皮質の海綿状変性は MM2 型 (または MV2C) の特徴と類似し、小脳の kuru 斑は variant CJD やクールー病の kuru 斑とは異なり非常に小さいことが特徴的である。

#### E. 結論

今回の症例は MV2K+C の臨床病理像の特徴を有すると考える。

#### [参考文献]

- 1) Krasnianski A, Schulz-Schaeffer WJ, Kallenberg K, Meissner B, Collie DA, Roeber S, Bartl M, Heinemann U, Vargas D, Kretzschmar HA, Zerr I. Clinical findings and diagnostic tests in the MV2 subtype of sporadic CJD. *Brain* 2006; 129: 2288-2296.
- 2) Guerrero D, Martínez-Velilla N, Caballero MC, Mendióroz MT, Tuñón T, Masdeu J, Rodríguez A, Armstrong J, Ferrer I. A patient with MV2 subtype of

sporadic Creutzfeldt-Jakob disease and atypical clinical presentation. *Clin Neuropathol* 2008; 27: 408-413.

- 3) Parchi P, Strammiello R, Giese A *et al.* Phenotypic variability of sporadic human prion disease and its molecular basis: past, present, and future. *Acta Neuropathol* 2011; 121: 91-112.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表 (2013/4/1~2014/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

1. Higuma, M., Sanjo, N., Satoh, K., Shiga, Y., Sakai, K., Nozaki, I., Hamaguchi, T., Nakamura, Y., Kitamoto, T., Shirabe, S., Murayama, S., Yamada, M., Tateishi, J. and Mizusawa, H.: Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8 (3): e60003
2. 村山 繁雄, 齊藤 祐子:【プリオン病-up to date】プリオン病の基礎 プリオン病の病理所見。Clinical Neuroscience31 巻9 号 Page1015-1018(2013.09)

##### 2. 学会発表

荒木邦彦、中野雄太、松平敬史、杉浦明、高尾昌樹、北本哲之、村山繁雄、小尾智一：頭部 MRI の異常所見を認めた半年後から認知症が緩徐に進行し、剖検にて孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 MV2 型と診断された一例。第 105 回日本神経病理学会関東地方会 2013 年 12 月 7 日、東京

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

なし

## 2. 実用新案登録

なし

## 3. その他

なし

## 平成 25 年度北海道地区のサーベイランス状況について

研究分担者：森若 文雄 北祐会神経内科病院

研究協力者：濱田 晋輔 北祐会神経内科病院

### 研究要旨

平成 25 年 1 月～10 月までの北海道地区における CJD サーベイランス状況を報告した。CJD が疑われた 22 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD9 名、遺伝性 CJD3 名と CJD 否定例 10 名であった。遺伝性 CJD は 180 変異例のほか、120db の 5 オクタペプチド挿入変異兄弟例（58 歳男性、54 歳男性）を診察し、長期間の経過で緩徐進行性の認知症、パーキンソニズムを呈し、脳 MRI 拡散強調画像では高信号域を認めず、全般的脳萎縮を示し、髄液 14-3-3 陰性、脳波 PSD 陰性と、典型的な CJD と異なる臨床像を示す可能性が示唆された。

### A. 研究目的

北海道地区における Creutzfeldt-Jakob 病（CJD）発症状況と感染予防の手がかりを得ることを目的に、同地区での CJD サーベイランス現況を報告する。

### B. 研究方法

北海道地区で特定疾患治療研究事業の臨床調査個人票、プリオン蛋白遺伝子解析（東北大学）、髄液マーカー検査（長崎大学）と感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法）より CJD が疑われた症例のサーベイランスを行い、臨床経過、神経学的所見、髄液所見、脳 MRI 所見、脳波所見、プリオン蛋白遺伝子解析などを調査した。

### (倫理面への配慮)

患者さんご本人とご家族に十分な説明を行い、書面にて同意を得た上で調査を行った。

### C. 研究結果

平成 25 年 1 月～10 月までの間に北海道地区で CJD が疑われた 22 名のサーベイランスを実施し、弧発性 CJD9 名（男性 7 名、女性 2 名、

平均年齢 70.9±13.4 歳）、遺伝性 CJD 3 名（男性 3 名、180 変異 1 名、91 歳と 5 オクタペプチド変異挿入 2 名、56±2.8 歳）、と CJD 否定例 10 名（男性 4 名、女性 6 名、67.3±12.3 歳）であった。5 オクタペプチド挿入変異例は兄弟例で非典型的な臨床像を呈したので、ここに症例を呈示する。

【症例 1】 58 歳、男性

【既往歴】 特記すべきことなし

【家族歴】 弟(症例 2) 41 歳で認知症を発症し、現在 54 歳（罹病期間 13 年）、父（症例 3）49 歳時に認知症発症し、76 歳（罹病期間 27 年）で死亡。父方祖母 50 歳で認知症を発症し、61 歳（罹病期間 11 年）で死亡した家族歴がある。

【現病歴】 57 歳時より 2 桁の引き算を間違える、簡単な漢字を間違えるようになり、手指巧緻動作障害、歩行時のふらつきがみられ、当科初診。

【神経学的所見】 意識は清明で、認知症 (HDS-R 21/30、FAB 13/18) ,マイヤーソン徴候陽性、両上肢に筋固縮、すり足で不安定歩行がみられたが、ミオクローヌス等の不随意運動は認めなかった。

【入院時検査所見】 血液検査では血算、一般生



化学正常、髄液検査は細胞 1/mm mnl、蛋白 38mg/dl、14-3-3 蛋白陰性、髄液総タウ蛋白 369pm/ml と正常であった。脳 MRI では拡散強調画像、FLAIR 画像で高信号を認めず、全般性脳萎縮を呈していた (図 1)。脳波検査では徐波、周期性同期性放電(PSD)を認めなかった。



図 1 脳 MRI(拡散強調画像)

【入院後の経過】プリオン蛋白遺伝子検査 (東北大学) により遺伝子多型はコドン 129 が Met/Val、コドン 219 が Glu/Glu で、コドン 129 methionine のアレルに 120bp の挿入変異、コドン 51~91 の間に 5 オクタリピートの挿入 (正常人では R1,R2,R2,R3,R4、本症例では R1,R2,R2,R3g,R2,R3g,R2,R2,R3,R4) を認め、遺伝性 CJD と診断し、外来的に経過観察している。

【症例 2】 54 歳、男性

【既往歴】 特記すべきことなし

【家族歴】 症例 1 の弟。

【現病歴】 41 歳時歩行時転倒するようになり、42 歳時に認知症が出現し、近医でアルツハイマー病の診断。47 歳時にパーキンソン病の診断を受け、夜間せん妄、易怒性が加わり、施設に入所。51 歳より会話が少なく、歩行不能となり、54 歳時にはほぼ寝たきり状態で意思疎通困難であるが、介助により摂食可能。

【神経学的所見】 高度の認知機能障害 (意思疎通困難)。マイヤーソン徴候・手掌把握反射陽性、上肢関節拘縮、両下肢腱反射亢進し、両側 Babinski 反射陽性、自力座位保持不能であった

が、振戦、ミオクローヌスは認めず、介助により経口摂取が可能である。

【入院時検査所見】 血液検査では血算、一般生化学正常、髄液検査は細胞 1/mm mnl、蛋白

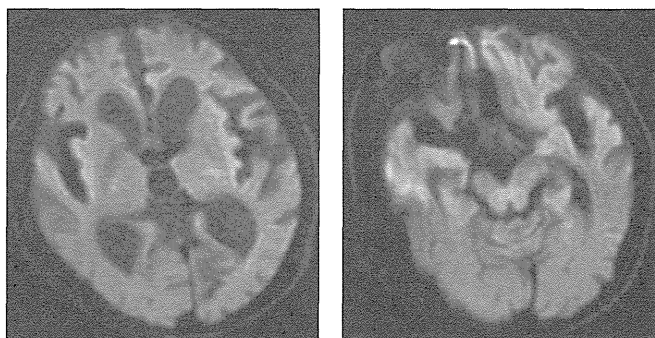


図 2 症例 2 の脳 MRI (拡散強調画像)

90mg/dl、14-3-3 蛋白陰性、髄液総タウ蛋白 189pm/ml と正常であった。脳 MRI では拡散強調画像、FLAIR 画像で高信号を認めず、高度の全般性脳萎縮を呈し (図 2)、脳波では徐波、周期性同期性放電(PSD)はみられなかった

【入院後の経過】プリオン蛋白遺伝子検査 (東北大学) では、症例 1 と同様に 5 オクタリピートの挿入を認めた。

【症例 3】 死亡時 74 歳、男性

【家族歴】 症例 1、症例 2 の父親。

【現病歴】 49 歳時より歩行時易転倒、手指振戦が出現し、動作が遅くなり、脳神経外科受診し、画像検査で脳萎縮を指摘された。

53 歳、歩行障害増悪し、認知症出現。

55 歳、行動異常が目立ち、56 歳時に当科初診。

神経学的には、構音障害、高度の認知機能障害、前頭葉徴候陽性、上肢動作時振戦、着衣失行、上肢に Gegenhalten がみられ、前傾姿勢、姿勢反射障害陽性であり、Pick 病が疑われた。脳波検査では基礎律動の徐波化や PSD はなく、脳 CT で全般性脳萎縮を認めた (図 3)。

【入院後の経過】

57 歳時に時間概念喪失、社会性喪失し、61 歳時に歩行不能、発語は単語のみとなり、その

後、徐々に神経症状は進行し、71歳時、介助により刻み食摂食、75歳時、ほぼ一日中閉眼状態で76歳時に死亡。

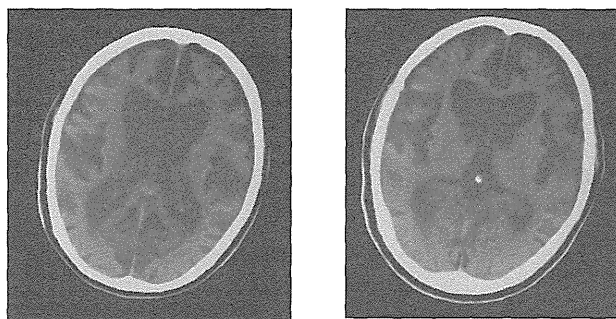


図3 症例3の脳CT像

#### D. 考察

平成25年度の北海道地区でのCJDサーベイランスでは弧発性CJD9名、遺伝性CJD3名が発症していた。遺伝性CJDでは180変異例に加えて、コドン129塩基部の5オクタペプチド変異挿入例が認められた。5オクタペプチド変異挿入例は、長期間の臨床経過で緩徐進行性の認知症、パーキンソニズムを呈し、意思疎通困難な寝たきり状態でも介護により経口摂取が可能であった。また、脳MRI拡散強調像での大脳皮質・基底核部に高信号域は認められず、全般的脳萎縮像を示し、脳波上PSD陰性、髄液マーカー14-3-3蛋白陰性と、典型的なCJDと異なった臨床像を呈する可能性が示唆された。Jansen<sup>1)</sup>らが類似の臨床像を呈した症例を報告しており、今後、注目すべき病型と考えられた。

#### E. 結論

平成25年1月～10月までの北海道地区におけるCJDサーベイランス状況を報告した。

CJDが疑われた22名のサーベイランスを実施し、弧発性CJD9名、遺伝性CJD3名とCJD

否定例10名であった。遺伝性CJDは180変異例のほか、120dbの5オクタペプチド挿入変異兄弟例(58歳男性、54歳男性)を診察し、長期間の経過で緩徐進行性の認知症、パーキンソニズムを呈し、脳MRI拡散強調画像での高信号域を認めず、全般的脳萎縮を呈し、髄液14-3-3陰性、脳波PSD陰性であり、典型的なCJDと異なる臨床像を示す可能性が示唆された。

#### [参考文献]

1) Jansen C, van Swieten JC, Capellari S et al. Inherited Creutzfeldt-Jakob disease in a Dutch patient with a novel five octapeptide repeat insertion and unusual cerebellar morphology. JNNP 2009; 80: 1386-9.

#### F. 健康危機情報

なし

#### G. 研究発表

Hamada S, Soma H, Homma S, Hamada K, Takei A, Moriwaka M, Tashiro K, Kitamoto T, Sato K: A family of hereditary progressive dementia with five-octapeptide repeat insertion in prion protein gene: An unique case of genetic Creutzfeldt-Jakob disease, Asian Pacific Prion Symposium 2013, Nagasaki, 7.21-22. 2013

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況について

研究分担者：青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学分野

研究協力者：加藤 昌昭 東北大学病院神経内科

### 研究要旨

【目的】東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

【方法】2013年度（平成25年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。

【結果】プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、34例であり、内訳としては、青森県6例、秋田県3例、岩手県5例、宮城県17例、山形県1例、福島県2例であった。これらの症例についてプリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。8例においてプリオン病以外の最終診断がつき、それ以外がプリオン病（疑いを含む）の診断であった。遺伝子変異を伴う例は180Val/Ile変異を伴う例が6例であった。

【結語】東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。今後も継続的に調査を行うことが必要であると考ええる。

### A. 研究目的

東北地方におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。

行い、患者、家族にサーベイランスに協力いただくことに関して書面にて同意をいただいた。

### B. 研究方法

2013年度（平成25年度）における東北地方在住で新規申請されたプリオン病疑い患者についてのサーベイランスを行った。プリオン病が否定的な症例については電話にて調査を行い、プリオン病が疑わしい症例に関して、宮城県の症例については実地調査を行い、その他の県の症例についてはその県の専門医に依頼し調査を行った。

### C. 研究結果

プリオン病疑いとして調査依頼をうけた症例は、34例であり、内訳としては、青森県6例、秋田県3例、岩手県5例、宮城県17例、山形県1例、福島県2例であった。

これらの症例について検討を行った結果、孤発性CJDと考えられた症例が20例、プリオン病以外と考えられた症例が8例であった。遺伝子変異を伴うCJDが6例、獲得性プリオン病の発症0例であった。遺伝性プリオン病はすべてV180I変異の例であった。

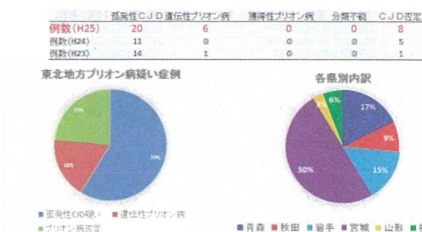
### （倫理面への配慮）

患者個人情報取り扱いに関しては匿名化を

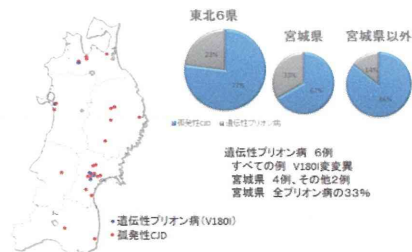
新規発症プリオン病患者数をみると、平成

23年度 15例、平成24年度 11例に対して平成25年度は26例と、これまでの年と比較すると本年度は発症患者数が多かった。

### 平成25年度東北地方(6県)総計



### プリオン病の分布



今後も継続的に調査を行うことが必要である  
と考える。

### E. 結論

東北地方におけるプリオン病のサーベイランス状況を報告した。本年度は例年と比較すると患者数が増加しており、今後の情勢に注意が必要である。

東北地方特に宮城県では遺伝性プリオン病患者数が比較的多く(33%)が、その内訳はすべてがV180I変異であった。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表 (2013/4/1～2014/3/31 発表)

#### 1. 論文発表

なし

#### 2. 学会発表

なし

### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし