

血管性認知症の経過中クロイツフェルトヤコブ病（CJD）の続発が疑われた 84 歳男性例

研究分担者：村山繁雄¹⁾²⁾³⁾

研究協力者：白形拓郎¹⁾、仁科裕史¹⁾、椎名盟子¹⁾⁴⁾、仙石鍊平¹⁾、東原真奈¹⁾、金丸和富¹⁾、
徳丸阿耶⁵⁾

東京都健康長寿医療センター1)神経内科、2)バイオリソースセンター、
3)神経病理（高齢者ブレインバンク）、4)総合内科、5)神経放射線科

研究要旨

血管性認知症の経過中 CJD 合併が疑われた一例を経験したので報告する。84 歳男性、血管障害を原因とする慢性認知症の経過中、認知症状が加速、さらに急速な増悪を来し、MRI 画像より CJD を疑い、髄液、MRI をフォローすることで probable CJD と診断した。原疾患による重度の認知症、脳萎縮の上に、CJD 病変が続発したと考えた。高齢化に伴い同様の症例の出現が予想されるため、注意を喚起したい。

A. 研究目的

クロイツフェルトヤコブ病（CJD）サーベイランス病理コア担当として、診断に貢献する。

B. 研究方法

CJD 疑い例について、バイオマーカー診断の制度を可能な限り高めることに協力すると同時に、剖検を取る努力を、他施設死亡例、剖検例の検索を引き受けることで行う。またプリオン病凍結脳のバックアップを高齢者ブレインバンクとして引き受ける。

（倫理面への配慮）

プリオン病サーベイランス病理コアとしての貢献は、当施設倫理委員会承認済みである。

C. 研究結果

血管障害性認知症の経過中、CJD 合併が

疑われた一例を経験したので報告する。

症例：84 歳男性、主訴は進行性認知・運動機能障害。家族歴では姉が認知症であった。

既往歴：X 年（76 歳）流涎、ろれつ不良で、A 病院緊急入院し、脳梗塞と糖尿病の診断を受けた。X+2 年（78 歳）9 歩行不安定、小刻み歩行で当科初診、脳 CT 上基底核の多発性脳梗塞と脳幹の萎縮を認め、血管障害によるものと診断した。その後認知機能、運動機能ともに緩徐に進行していた。

生活歴：中学卒、海外渡航歴なし、飲酒は週に 3 回 1 合、たばこ 10 本（20 歳から）程度であった。

現病歴：X+7 年 10 月（83 歳）妻と母親を間違えることがあった。X+7 年 11 月糖尿病の悪化より A 院でインシュリン治療が導入された。しかしうち忘れがめだつため B クリニック物忘れ外来受診、塩酸ドネペ

ジルが開始された。X+8年2月長距離歩行が困難になり、階段の上り折りも出来ず、発語も困難になった。X+8年3月急激に運動障害が悪化し、重度認知症の診断の元、X+8年4月当科再初診した。介助車椅子状態。摂食は介助で可能、自発語は少ないが介護者である妻と意思疎通は可能であった。MRI画像でCJD疑いとのコメントより検査入院となった。

入院時神経所見：外来入約より2週間であったがその間に症状は急激に進行し、発語はほとんどなく、痛みに対する問いかけにうなずきはあった。仮面様顔貌で瞬目の減少を認め、挺舌命令には口頭、模倣とも応じられなかった。深部腱反射は保たれていた。Babinski徴候は両側逃避反応強く判定不能であった。拘縮は右足関節に5度の屈曲拘縮があるのみで、立位はかろうじて可能だが介助歩行も困難であった、ミオクローヌスはなかった。

画像所見：再初診時MRI：拡散強調画像で左側頭葉・頭頂葉皮質に高信号域が散在し、多発皮質梗塞、CJDを疑う所見であった。大脳深部白質、基底核、視床、橋に、T2, Flairで小さな高信号域が散在し、全脳萎縮、中脳萎縮を認めた。

脳波所見：徐波の混入を認めるが棘波はなく、PSDは認めなかった。

検査所見：プリオン遺伝子129 Met/ Met, 219 Glu/ Glu。髄液：無色透明。細胞数2/3、蛋白26、糖116(血糖265)。

入院後経過：入院後下血あり、結腸癌が判明した。入院二週間で発語がほとんどなくなり、意思疎通が困難となった。追視はあり、うなずきはあった。前頭葉徴候がより顕著となり、臥床状態だがミオクローヌスはなかった。長崎大学提出一回目髄液検査は、14-3-3、タウ、Quickとも陽性であっ

た。CJDの診断が結腸癌の治療方針上必須のため、前回検査の50日後、MRI、髄液、脳波を再検した。MRI上、拡散強調画像高進号域は両側前頭葉、左島回に拡大し、中心前回は spare する分布でCJDに合致した。両側大脳の多発陳旧性梗塞、脳萎縮、右ICA、MCA、左ACA狭窄をはじめとした動脈硬化性変化は前回とかわりなかった。第二回長崎提出髄液も、14-3-3、タウ、Quickとも陽性であった。脳波上徐波化は進行しているが、突発波はなかった。結腸癌は経過観察とご家族が決定し、ほぼ無言無動の状態第65病日療養型病院に転院となった。

D. 考察

本例は血管性認知症の経過中にCJD病変の合併が疑われた症例で、悪性腫瘍の治療決定のため出来る限り確定診断に近づける努力が必要であった。臨床上いつが初発かが不明で、臨床症状も典型的でなく、低血糖、傍腫瘍脳炎等の鑑別に苦渋し、十分な入院観察後、二回目の髄液検査でCJDと診断した症例である。今後同様の例は増えることが予想され、参考のため報告した。

E. 結論

人口の高齢化に伴い、血管性認知症、アルツハイマー病にCJDが続発する可能性に注意が必要である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表(2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Hasegawa, H., Liu, L., Tooyama, I., Murayama, S., Nishimura, M. The

FAM3 superfamily member ILEI ameliorates Alzheimer's disease-like pathology by destabilizing the penultimate amyloid-beta precursor. *Nat Commun* 2014; 5: 3917.

- 2) Hasegawa, M., Watanabe, S., Kondo, H., Akiyama, H., Mann, D.M., Saito, Y., and Murayama, S. "3R and 4R tau isoforms in paired helical filaments in Alzheimer's disease." *Acta Neuropathol* 2014; 127(2): 303-305.
- 3) Ishibashi, K., Ishiwata, K., Toyohara, J., Murayama, S. and Ishii, K. "Regional analysis of striatal and cortical amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease." *Eur J Neurosci* 2014; 40(4): 2701-2706.
- 4) Ito, S., Takao, M., Hatsuta, H., Kanemaru, K., T. Arai, Y. Saito, M. Fukayama and S. Murayama (2014). "Alpha-synuclein immunohistochemistry of gastrointestinal and biliary surgical specimens for diagnosis of Lewy body disease." *Int J Clin Exp Pathol* 7(4): 1714-1723.
- 5) Iwata, A., K. Nagata, H. Hatsuta, H. Takuma, M. Bundo, K. Iwamoto, A. Tamaoka, Murayama, S., T. Saido and S. Tsuji (2014). "Altered CpG methylation in sporadic Alzheimer's disease is associated with APP and MAPT dysregulation." *Hum Mol Genet* 23(3): 648-656.
- 6) Matsumoto, H., R. Sengoku, Y. Saito, Y. Kakuta, Murayama, S. and I. Imafuku (2014). "Sudden death in Parkinson's disease: a retrospective autopsy study." *J Neurol Sci* 343(1-2): 149-152.
- 7) Nagao, S., O. Yokota, C. Ikeda, N. Takeda, H. Ishizu, S. Kuroda, K. Sudo, S. Terada, Murayama, S. and Y. Uchitomi (2014). "Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders." *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264(4): 317-331.
- 8) Oikawa, N., H. Hatsuta, Murayama, S., A. Suzuki and K. Yanagisawa (2014). "Influence of APOE genotype and the presence of Alzheimer's pathology on synaptic membrane lipids of human brains." *J Neurosci Res* 92(5): 641-650.
- 9) Qina, T., N. Sanjo, M. Hizume, M. Higuma, M. Tomita, R. Atarashi, K. Satoh, I. Nozaki, T. Hamaguchi, Y. Nakamura, A. Kobayashi, T. Kitamoto, Murayama, S., H. Murai, M. Yamada and H. Mizusawa (2014). "Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene." *BMJ Open* 4(5): e004968.
- 10) Saito, Y., T. Miyasaka, H. Hatsuta, K. Takahashi-Niki, K. Hayashi, Y. Mita, O. Kusano-Arai, H. Iwanari, H. Ariga, T. Hamakubo, Y. Yoshida, E. Niki, Murayama, S., Y. Ihara and N. Noguchi (2014). "Immunostaining of oxidized DJ-1 in human and mouse brains." *J Neuropathol Exp Neurol* 73(7): 714-728.
- 11) Xie, C., T. Miyasaka, S. Yoshimura, H. Hatsuta, S. Yoshina, E. Kage-Nakadai, S. Mitani, Murayama, S. and Y. Ihara (2014). "The homologous carboxyl-terminal domains of microtubule-associated protein 2 and TAU induce neuronal dysfunction and have differential fates in the evolution of neurofibrillary tangles." *PLoS One* 9(2): e89796.
- 12) Yamada, M., M. Tanaka, M. Takagi, S. Kobayashi, Y. Taguchi, S. Takashima, K. Tanaka, T. Touge, H. Hatsuta, Murayama, S., Y. Hayashi, M. Kaneko, H. Ishiura, J. Mitsui, N. Atsuta, G.

Sobue, N. Shimozawa, T. Inuzuka, S. Tsuji and I. Hozumi (2014). "Evaluation of SLC20A2 mutations that cause idiopathic basal ganglia calcification in Japan." 2014; Neurology 82(8): 705-712.

2. 学会発表

- 1) Izumi Y, Sumikura H, Fujita K, Kamada M, Shimatani Y, Miyamoto R, Koizumi H, Miyazaki Y, Hatsuta H, Nodera H, Nishida Y, Murayama S, Kaji R: Autopsy-proven Amyotrophic Lateral Sclerosis Coexisted with Parkinson Disease: A Novel Association of TDP-43 Proteinopathy and α -Synucleinopathy. The 66th AAN Annual Meeting. April 26-May 3, 2014, Philadelphia, PA, USA
- 2) Takao M, Murayama S, Sumikura H, Nogami A, Uchino A, Nakano Y, Hatsuta H, Obata M, Hirose N: Neuropathologic Analysis of 59 Centenarian Brains. The 90th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists. June 12-15 2014, Portland, OR, USA
- 3) Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Saito Y, Murayama S: Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia (Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies). 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. June 8-12, 2014, Stockholm Sweden
- 4) Takatsuki H, Satoh K, Atarashi R, Sano K, Iwasaki Y, Yoshida M, Takao M, Mihara B, Murayama S, Nishida N: Wide distribution of seeding activity in sporadic CJD patients. Asian Pacific Prion Symposium 2014 in Jeju. July 6-7, 2014, Jeju Korea
- 5) Kanemaru K, Kanemaru A,

Murayama S: Assessment of CSF α -synuclein levels distinguish dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014. July 12-17, 2014, Copenhagen, Denmark.

- 6) Murayama S, Saito Y, Members of the Brain Bank Committee, the Japanese Society of Neuropathology: 18th International Congress of Neuropathology 2014. September 14-18, 2014, Rio de Janeiro, Brazil
- 7) Murayama S, Saito Y: The Brain Bank for Aging Research Project, Tokyo, Japan. Brain Conference 2014 The 3rd Congress of Asian Society of Neuropathology. November 6-8, 2014, Seoul, Korea

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。