

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
 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 分担研究報告書

## 全経過 1 ヶ月の MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例における臨床所見と病理所見の検討

研究分担者：岩崎 靖 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理部門

研究協力者：加藤博子 安城更生病院 神経内科

研究協力者：安藤哲朗 安城更生病院 神経内科

研究協力者：三室マヤ 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理部門

研究協力者：吉田眞理 愛知医科大学 加齢医科学研究所 神経病理部門

**研究要旨** 無動性無言状態に至る前に、全経過 1 ヶ月で死亡した MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の 1 剖検例において、神経所見、臨床経過、画像所見、病理所見を検討し、我々の過去の報告データも加えて検討した。頭部 MRI・拡散強調像 (DWI) の高信号は海綿状変化を、ミオクロオヌスは肥胖性アストロサイトの出現を反映していることが示唆された。プリオン蛋白 (PrP) 沈着が海綿状変化の出現に先行していること、海綿状変化の出現はグリオシスの出現に先行していることが示唆された。PrP 沈着と海綿状変化があり、DWI 高信号を呈するが臨床症候が未出現の前駆期 (prodromal stage)、PrP 沈着があるものの海綿状変化が出現しておらず、DWI 高信号も示さない前臨床段階 (preclinical stage) の存在が推定された。無動性無言状態に至る前であれば、神経細胞はほぼ残存しており、抗プリオン病薬の投与による病態進行抑制効果が期待できると考えられた。

### A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の典型例では、急速進行性の認知機能障害、頭部 MRI・拡散強調像 (DWI) での大脳皮質や線条体の高信号、ミオクロオヌス、脳波上の周期性同期性放電 (PSD) を認め、発症から数ヶ月で無動性無言状態に至る。発症早期の臨床経過や画像所見の経時的変化を検討することはプリオン病の診断基準の策定・改訂および診療ガイドラインの策定・改訂のために重要であり、病理所見とも対比検討することで病態解明の手掛かりとなることが期待される。

### B. 研究方法

無動性無言状態に至る前に死亡した MM1 型孤発性 CJD の 1 剖検例について、発症早期の神経所見、臨床経過、画像所見を後方視的に検討し、病理所見と比較した。また、CJD 発症前を含めた超早期の病態、治療の可能性について、我々の以前の検討結果<sup>1)</sup>も加えて考察した。

### (倫理面への配慮)

本検討は介入研究、前方視的検討ではなく、剖検例の臨床データ、病理所見を用いた後方視的検討である。遺伝子解析、病理解剖の施行にあたっては、家族より文書同意を得てある。症例のデータは症例番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

### C. 研究結果

死亡時 62 歳男性。行動異常や異常言動で発症し、ふらつき、幻覚、進行性の認知機能障害を呈した。発症 2 週間後の DWI で両側大脳皮質、線条体に高信号域を認め (図 1)、発症 3 週間後にミオクロオヌス、驚愕反応が出現した。急速に発語量、食事摂取量が減少し、発症 1 ヶ月後に誤嚥による急性呼吸不全で死亡した。無動性無言状態には至っておらず、体動や検査への抵抗のため脳波や髄液検査は施行できなかった。プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子解析で変異はなく、codon129

多型はMet/Met、codon219多型はGlu/Glu、ApoE多型はE3/E3だった。

脳重1300g。肉眼的に大脳、小脳、脳幹、脊髄の萎縮は明らかでなかった(図2)。組織学的には大脳新皮質、線条体、視床内側核、小脳皮質に小型で境界明瞭な海綿状変化を広範に認めしたが、神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落は明らかでなかった(図3)。グリオースは全体に軽く、肥胖性アストロサイトの増生も軽度だった。辺縁系はよく保たれ、ごく軽度の海綿状変化を認めた。抗PrP抗体を用いた免疫染色では微細顆粒状のシナプス型PrP沈着を大脳新皮質や辺縁系、線条体、視床内側核、小脳皮質、歯状核、脳幹諸核、脊髄後角に認めたが、沈着程度は全体に軽かった。GFAP(glial fibrillary acidic protein)免疫染色では大脳新皮質に広範な陽性所見を認めたが、ほとんど陰性の部位も存在した。固有海馬や海馬支脚では海綿状変化もGFAP陽性アストロサイトも認められないにもかかわらず、PrP沈着を認める部位も存在した。プロテアーゼ抵抗性PrPのウェスタンブロット解析で1型PrPのバンドを認めた。

#### D. 考察

我々の以前の報告<sup>1)</sup>と同様に、本症例の病理所見からPrP沈着が海綿状変化の出現に先行していること、海綿状変化の出現はグリオースの出現に先行していることが示唆された。海綿状変化を認めるもののグリオースを認めなかった部位(島葉など)でもDWI高信号はみられ、DWI高信号はグリオースや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映していることが示唆された。大脳新皮質では軽度の肥胖性アストロサイトの増生を認めるものの神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落はなく、ミオクローヌスの出現は肥胖性アストロサイトの増生を反映していることが推定された。

CJD発症前からDWI高信号を呈した症例の報告が散見され、CJDにおける前駆期(prodromal stage)の存在が指摘されている。前駆期はPrP沈着と海綿状変化があり、DWI高信号を呈するが臨床症候が未出現の状態と推定される。前駆期以前には、PrP沈着があるものの海綿状変化が出現しておらず、DWI高信号も示さない前臨床段階(preclinical stage)の存在も推

定された。

#### E. 結論

本症例の検討から、PrP沈着は海綿状変化の出現に先行し、海綿状変化の出現はグリオースの出現に先行していることが示唆された。また、DWI高信号は海綿状変化を、ミオクローヌスの出現は肥胖性アストロサイトの出現を反映していることが示唆された。本症例の死亡直前の状態(無動性無言状態に至る前)であれば、神経細胞はほぼ残存しており、抗プリオン病薬の投与による病態進行抑制効果が期待できると考えられた。

#### [参考文献]

1) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Hashizume Y, Yoshida M. Relation between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: proposed staging of cerebral cortical pathology. *J Neurol Sci* 341:97-104, 2014.

#### F. 健康危険情報

本研究はプリオン病の自験症例の臨床データ、病理解析データを用いた後方視的検討であり、健康危険に関する情報はない。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*, in press.
- 2) Iwasaki Y, Saito Y, Aiba I, Kobayashi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MV2K + C-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with widespread cerebral cortical involvement and Kuru plaques. *Neuropathology*, in press.
- 3) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1 + MM2-cortical with thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with hyperintensities on diffusion-weighted MRI before clinical onset. *Neuropathology* 37:78-85, 2017.
- 4) Kobayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayama S, Takao M,

Kato S, Yamada M, Mohri S, Kitamoto T. Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C and MM1 are identical in transmission properties. *Brain Pathol* 26:95-101, 2016.

5) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A $\beta$  deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.

6) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *EBioMedicine* 12:150-155, 2016.

7) Hayashi Y, Iwasaki Y, Takekoshi A, Yoshikura N, Asano T, Mimuro M, Kimura A, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. An autopsy-verified case of FTLT-DTP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10:492-501, 2016.

8) 岩崎 靖. プリオン病と自律神経障害. *自律神経*. 53:152-157, 2016.

9) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病. *難病と在宅ケア* 22:29-33, 2016.

10) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob 病. *神経治療* 33:333-337, 2016.

## 2. 学会発表

2) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Yoshida M. An autopsy case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total

disease duration presenting with early disease pathology. PRION2016, Tokyo, May11, 2016.

3) 横井 風児, 赤木 明生, 三室 マヤ, 岩崎 靖, 吉田 眞理. V180I 変異クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の病理所見. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 弘前, 6.1-3, 2016.

4) 岩崎 靖. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 57 回日本神経病理学会総会学術研究会, 弘前, 6.1-3, 2016.

5) 赤木 明生, 三室 マヤ, 岩崎 靖, 山田 正仁, 吉田 眞理. V180I 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的検討. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

6) 岩崎 靖, 三室 マヤ, 吉田 眞理. クロイツフェルト・ヤコブ病における嗅球病変についての神経病理学的検討. 第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会, 金沢, 10.21-22, 2016.

7) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤 益美, 川合 圭成, 三室 マヤ, 吉田 眞理. プリオン病患者に対する胃瘻造設. 第 34 回日本神経治療学会総会, 米子, 11.3-5, 2016.

8) 岩崎 靖, 今村 一博, 岩井 克成, 小林 靖, 三室 マヤ, 吉田 眞理. 高度のアミロイド  $\beta$  沈着を認めた, 非ブランク型硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 30 歳台女性例. 第 44 回臨床神経病理懇話会, 大阪, 11.19-20, 2016.

## 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

図説明

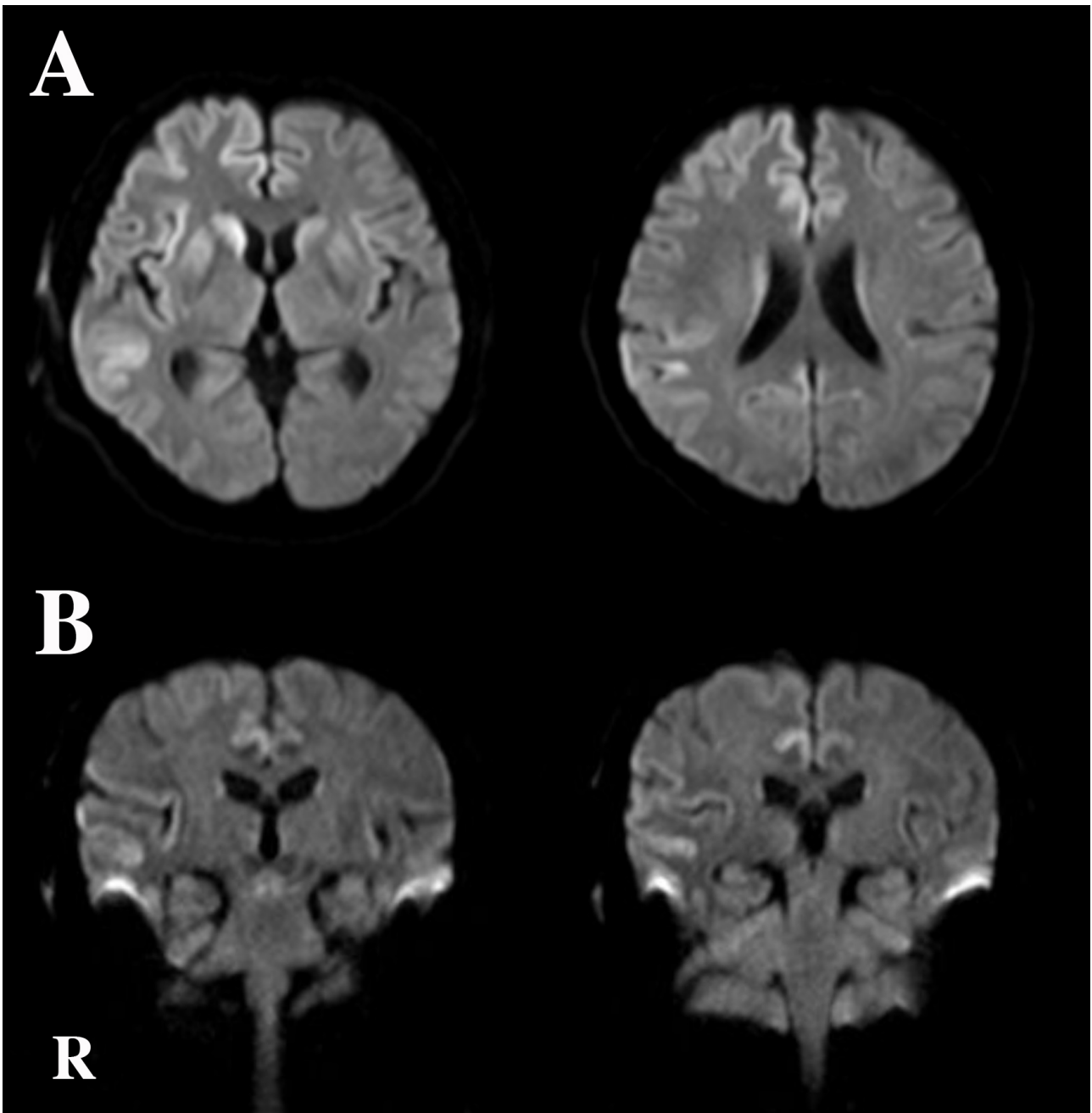


図 1. 発症 2 週間後の頭部 MRI・拡散強調像

(A) : 水平断像では広範な大脳皮質と線条体の高信号を右側優位に認める。

(B) : 冠状断像でも同様に大脳皮質の高信号を認める。海馬の高信号は明らかでないが、島葉は高信号を呈している。

R : 右側

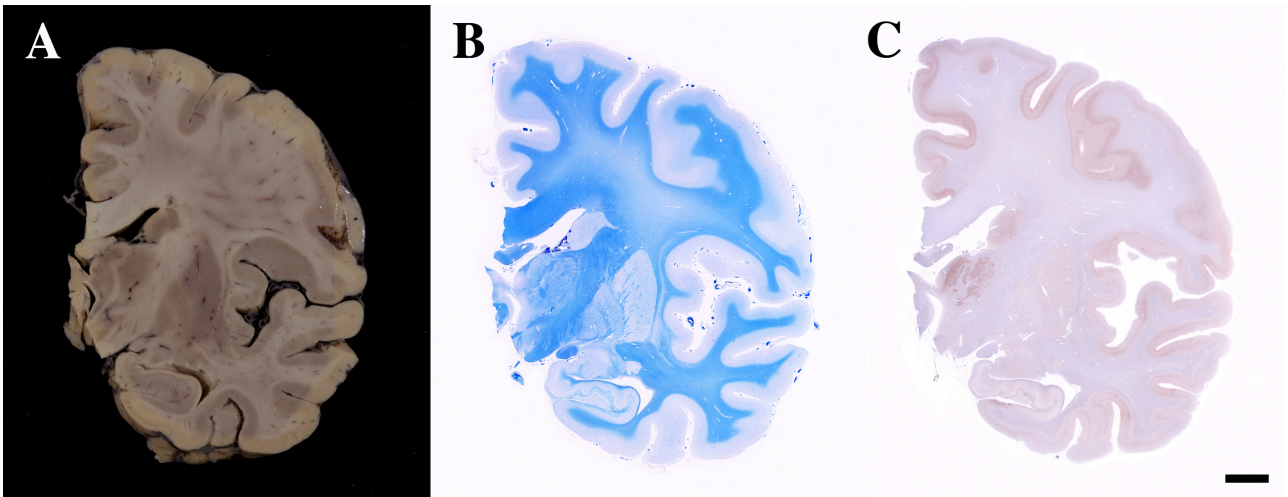


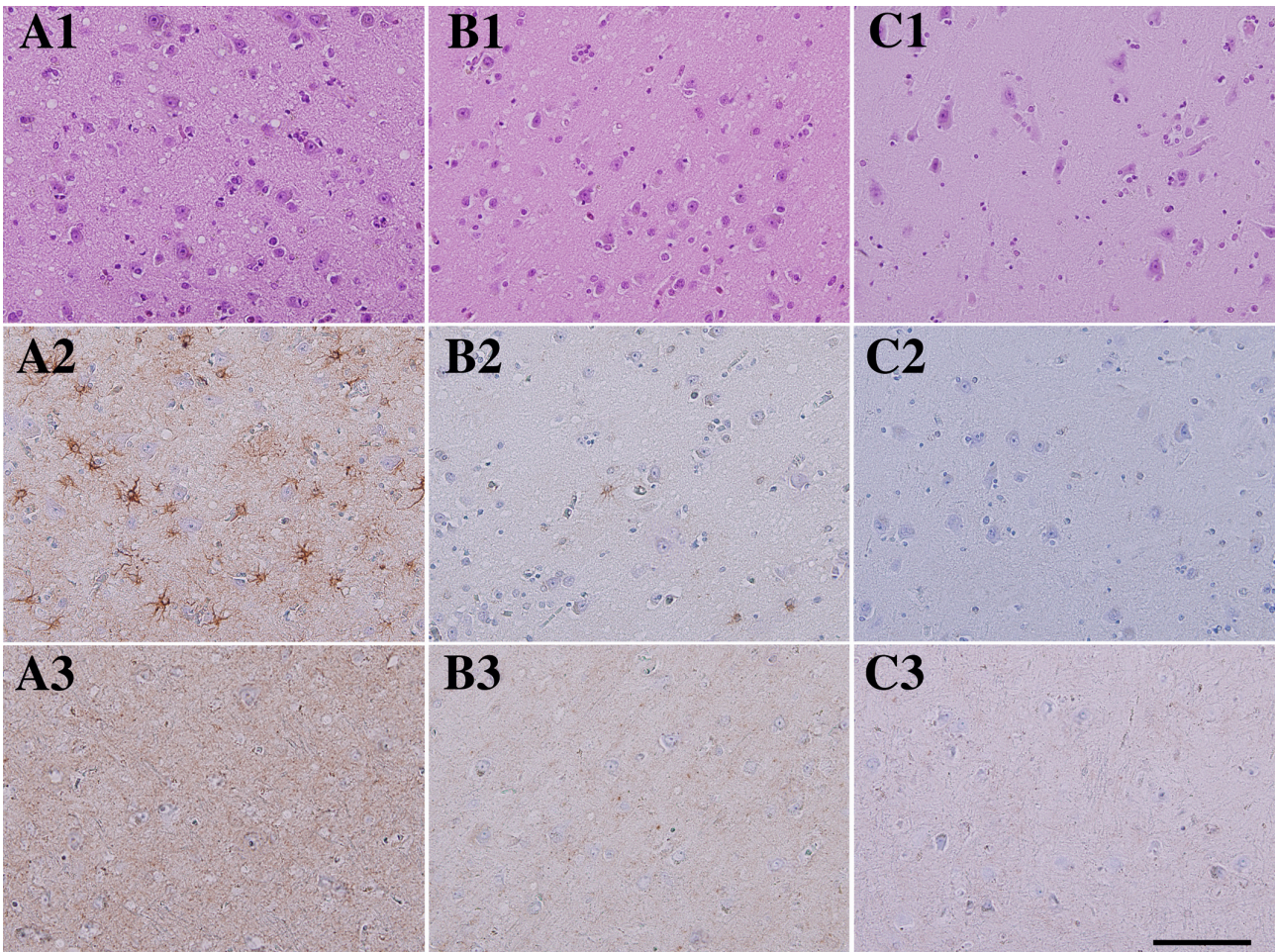
図 2. 剖検脳の冠状断(右大脳半球)

(A) : 大脳皮質の萎縮は明らかでなく、基底核、視床、海馬もよく保たれている。

(B) : クリューバー・バレラ (Klüver-Barrera) 髓鞘染色では、大脳白質の染色性は保たれている。

(C) : 抗プリオン蛋白抗体 (3F4) を用いた免疫染色では大脳皮質や線条体、視床に陽性所見を認める。海馬も弱く染色されている。

スケールバー : 10 mm。



**図 3. 大脳新皮質、島葉、海馬支脚の神経病理所見**

(A) : 大脳新皮質(中前頭回)の神経線維網には境界明瞭で癒合傾向のない空胞を多数認める(A1)。グリオシスや肥厚性アストロサイトの増生は軽く、神経線維網の粗鬆化や神経細胞脱落はない。免疫染色では GFAP 陽性アストロサイトの増生を認め(A2)、微細顆粒状のプリオン蛋白(PrP)沈着を認める(A3)。

(B) : 島葉では海綿状変化は軽く、グリオシスは明らかでない(B1)。GFAP 陽性アストロサイトの増生は非常に軽い(B2)、PrP 沈着は認められる(B3)。

(C) : 海馬支脚では海綿状変化は認められない(C1)。GFAP 陽性アストロサイトの増生も明らかでない(C2)、弱い PrP 沈着を認める(C3)。

上段(A1、B1、C1); ヘマトキシリン・エオジン染色(Hematoxylin-and-Eosin 染色)、中段(A2、B2、C2); 抗 GFAP(glial fibrillary acidic protein)抗体を用いた免疫染色、下段(A3、B3、C3); 抗プリオン蛋白抗体(3F4)を用いた免疫染色。

スケールバー: 100 μm。