

## クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過に関する研究

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：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** 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、クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の臨床経過に関する研究を行った。(1)孤発性 CJD の生存期間に影響する因子を検討し、経管栄養の施行が最も重要な因子であると考えられた。MM1 型孤発性 CJD において進行の遅い症例ほど全経過が長くなることを示したが、どのような症例の進行が遅いかは明らかでなかった。(2)CJD に対する経管栄養についての検討では、経鼻経管栄養群と比較して、胃瘻造設群では重篤な合併症により経管栄養を中止するエピソードは有意に少なかったが、比較的軽症の合併症への対応については有意差がなかった。プリオン病患者に対する胃瘻造設は、対症療法の選択肢として考慮してもよいと考えられた。(3)短期経過の MM1 型孤発性 CJD の剖検例における臨床病理所見の検討では、MRI・拡散強調像(DWI)の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。プリオン蛋白(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、無動性無言状態に至る前であれば抗プリオン病薬の効果が期待できると考えられた。

### A. 研究目的

本研究はクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)の臨床症状と画像所見、検査所見を経時的に観察し、発症から死亡までの自然経過の検討、病理所見との対比検討により、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・改訂の基礎データを得ることを目的とする。

(1)平成 26 年度；欧米例に比して約 3 倍長いとされる本邦 CJD の全経過について、生存期間に影響する背景因子について検討した。

(2)平成 27 年度；プリオン病患者に対する経管栄養について、胃瘻造設術を施行した症例の臨床経過や生存期間を検討し、経鼻経管栄養が施行された例のデータと比較した。

(3)平成 28 年度；発症早期の臨床経過や画像所見の検討による CJD 生前診断の向上、病理所見との対比による CJD 発症早期の病態解明のために、全経過 1 ヶ月で死亡した MM1 型孤発性 CJD の剖検例において検討を行った。

### B. 研究方法

(1)MM1 型孤発性 CJD と確定診断された自験 51 剖検例を対象とし、性別、発症年齢、発症西暦年、ミオクローヌスと周期性同期性放電(PSD)の出現時期、無動性無言状態に至った時期、経管栄養施行の有無、胃瘻造設の有無、気管切開の有無と人工呼吸器使用の有無、死亡時の治療病院について、全経過との関連を統計学的手法により検討した。

(2)関連病院に入院したプリオン病患者で、胃瘻造設術を施行した 3 例を対象とし、患者背景、臨床所見や経過、予後、合併症について検討し、以前の我々の経鼻経管栄養施行に関するプリオン病 12 例の報告データ<sup>1)</sup>と比較した。

(3)無動性無言状態に至る前に死亡した死亡時 62 歳男性の MM1 型孤発性 CJD 剖検例について、神経所見、臨床経過、画像所見を検討し、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、以前の検討結果<sup>2)</sup>も加えて考察した。

#### (倫理面への配慮)

本検討は介入研究ではなく、主に臨床データ

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た。各症例の臨床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

(1)MM1型孤発性CJD51例の全経過は1~32ヶ月(平均 $12.3 \pm 9.6$ ヶ月)であった(表1)。男性(26例)、女性(25例)の全経過はそれぞれ1~32ヶ月(平均 $12.8 \pm 11.1$ ヶ月)、2~30ヶ月(平均 $11.9 \pm 8.0$ ヶ月)で、性別による有意差はなかった( $p = 0.62^*$ )。発症年齢は57~89歳(平均 $69.5 \pm 7.6$ 歳)で、発症年齢と全経過に有意な相関はなかった( $p = 0.86$ ,  $rs = -0.02^{**}$ )。発症西暦年は1996年から2013年で、発症西暦年と全経過に有意な相関はなかった( $p = 0.60$ ,  $rs = -0.07^{**}$ )。ミオクロウスの出現時期は発症後0.5~6ヶ月(平均 $2.0 \pm 1.0$ ヶ月)、PSDの出現時期は発症後0.75~7ヶ月(平均 $2.0 \pm 1.3$ ヶ月)、無動性無言状態に至った時期は発症後1~8ヶ月(平均 $3.0 \pm 1.4$ ヶ月)で、ミオクロウスの出現時期と全経過、PSDの出現時期と全経過、無動性無言状態に至った時期と全経過には有意な正の相関を認め、ミオクロウスの出現時期が遅い例ほど( $p = 0.04$ ,  $rs = 0.30^{**}$ )、PSDの出現時期が遅い例ほど( $p = 0.01$ ,  $rs = 0.36^{**}$ )、無動性無言状態に至った時期が遅い例ほど全経過が長かった( $p < 0.001$ ,  $rs = 0.55^{**}$ )。

経管栄養を施行しなかった群(16例)の全経過は1~6ヶ月(平均 $4.0 \pm 1.6$ ヶ月)、施行した群(35例)の全経過は2~32ヶ月(平均 $16.1 \pm 9.4$ ヶ月)で、両群間で全経過に有意差を認め、経管栄養を施行した群の方が長期生存していた( $p < 0.0001^*$ )。経鼻経管栄養群(32例)の全経過は2~31ヶ月(平均 $15.1 \pm 9.2$ ヶ月)、胃瘻造設群(3例)の全経過は13~32ヶ月(平均 $23.0 \pm 9.5$ ヶ月)で、両群間で全経過に有意差はなかった( $p = 0.18^*$ )。気管切開を施行しなかった群(48例)の全経過は1~32ヶ月(平均 $11.9 \pm 9.4$ ヶ月)、気管切開を施行した群(3例)の全経過は6~30ヶ月(平均 $20.0 \pm 12.5$ ヶ月)で、両群間で全経過に有意差はなかった( $p = 0.13^*$ )。人工呼吸器を使用した症例はなかった。

死亡時の治療病院と全経過の検討では、公的病院(大学病院、国立・県立・市立病院)で死亡し

た症例(21例)の全経過は2~30ヶ月(平均 $10.0 \pm 8.8$ ヶ月)、それ以外の病院(一般総合病院、個人病院など)で死亡した症例(30例)の全経過は1~32ヶ月(平均 $14.0 \pm 10.0$ ヶ月)で、両群間で全経過に有意差はなかった( $p = 0.16^*$ )。

(2)関連病院への入院17例(孤発性CJD12例、V180I遺伝性CJD4例、P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease 1例)においては、無動性無言状態に至ってから全例で経管栄養が施行されていた。胃瘻造設術を施行した症例は3例で(施行率:17.6%)、いずれもV180I遺伝性CJD例であった。他の14例は経鼻経管栄養が選択されていた。

経鼻経管栄養が施行されたプリオン病患者12例における以前の検討と<sup>3)</sup>、胃瘻造設した今回の3例を統計学的に比較すると(表2)、肺炎などの重篤な合併症による持続点滴の施行日数は経鼻経管栄養群が無動性無言状態での入院期間(3,968日)の7.8%、胃瘻群では胃瘻造設後入院期間(1,530日)の0%に相当し、両群間で統計学的に有意差を認めた( $p = 0.04^*$ )。気管支炎などの軽症の合併症に対する抗生剤の点滴投与日数は経鼻経管栄養群が無動性無言状態での入院期間の4.5%、胃瘻群が胃瘻造設後入院期間の0.3%、同様に抗生剤の経管投与日数は経鼻経管栄養群が8.7%、胃瘻群が11.6%で、いずれも統計学的に有意差を認めなかった(それぞれ $p = 0.11^*$ 、 $p = 0.31^*$ )。

\*マン・ホイットニ検定(Mann-Whitney's U test)、\*\*スピアマンの相関係数(Spearman rank correlation coefficient)。

(3)症例は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MRI・拡散強調像(DWI)で両側大脳皮質、線条体に高信号域を認め、発症3週間後にミオクロウス、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。

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。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1)。グリオシスは全体に軽く、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。抗プリオン蛋白(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やGFAP陽性アストロサイトが認められないにもかかわらず、PrP沈着を認める部位が存在した。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

(1)本邦 CJD 症例におけるミオクローヌスの出現時期、PSD の出現時期は欧米例のそれと比べて差がないことを我々は以前に指摘した<sup>3)</sup>。今回の検討では、ミオクローヌスの出現時期、PSD の出現時期、無動性無言状態に至った時期が遅い症例ほど、全経過が長い傾向があることが統計学的に示された。経管栄養を施行した群の方が、施行しなかった群よりも有意に長期生存していたが、経管栄養施行群の中で、経鼻経管栄養群と胃瘻造設群では全経過に有意差はなかった。本邦における CJD 患者に対する経管栄養施行率に関する疫学データは過去にないが、本検討では 68.6%であった。

(2)今回の検討では、プリオン病患者において、胃瘻は経鼻経管栄養と比較して、重篤な合併症により経管栄養を中止するエピソードが有意に少なかったが、比較的軽症の合併症による抗生剤の点滴投与および抗生剤の経管投与については有意差を指摘できなかった。

(3)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推定された。大脳新皮質では軽度の肥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

ーヌスの出現は肥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をとらえていると推定される。それ以前には 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)の存在も推定される。

#### E. 結論

(1)進行の遅い症例ほど全経過が長くなる傾向があることが示されたが、同じ MM1 型孤発性 CJD の中でどのような症例の進行が遅いかは、明らかでなかった。本邦 CJD 例の全経過が長い最も重要な因子は経管栄養の施行であると考えられた。

(2)プリオン病患者における胃瘻造設は、対症療法の選択肢として考慮してもよいと思われるが、施行に当たっては家族への十分な説明と同意が重要であると思われた。エビデンスの蓄積と正確な情報提供につとめ、プリオン病患者における経管栄養の対応方針を成熟させる必要があると思われた。

(3)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。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.
- 2) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T,

Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 18:999-1002, 2011.

3) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美. 無動性無言状態に至ったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. *臨床神経* 52:314-319, 2012.

## F. 健康危険情報

本研究は CJD 症例の臨床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無い。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Mori K, Ito M, Kitamoto T, Yoshida M. Panencephalopathic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with circumscribed spongy foci. *Clin Neuropathol* 33: 160-164, 2014.

2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nokura K, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L prion protein gene mutation presenting with rapidly progressive clinical course. *Clin Neuropathol* 33:344-353, 2014.

3) Iwasaki Y, Tatsumi S, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Comparison of the clinical course of Japanese MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease between subacute spongiform encephalopathy and panencephalopathic-type. *Clin Neurol Neurosurg* 121:59-63, 2014.

4) 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.

5) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 357:63-68, 2015.

6) Hayashi Y, Iwasaki Y, Yoshikura N, Asano T, Hatano T, Tatsumi S, Satoh K, Kimura A,

Kitamoto T, Yoshida M, Inuzuka T. Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of (99m) Tc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 358:447-452, 2015.

7) Takatsuki H, Satoh K, Sano K, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Ishibashi D, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Atarashi R, Nishida N. Rapid and quantitative assay of amyloid-seeding activity in human brains affected with prion diseases. *PLoS One* 10:e0126930, 2015.

8) 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.

9) 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.

10) 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.

11) 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 FTLTDP type A with upper motor neuron-predominant motor neuron disease mimicking MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 10:492-501, 2016.

12) 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.

13) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology*, in press.

14) 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.

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

16) 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.

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

## 2. 学会発表

1) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Yoshida M. Neuropathological investigation of the olfactory bulb and olfactory tract in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XVIIIth International Congress of Neuropathology, Rio de Janeiro, September 14-18, 2014.

2) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Asian Pacific Prion Symposium 2015. Kanazawa, Japan, September 4, 2015.

3) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. The XII World Congress of Neurology, Santiago, Chile, November 3, 2015.

4) 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, May 11, 2016.

5) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の生存期間に影響する因子の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 5.21-24, 2014.

6) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 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 55

回日本神経病理学会学術大会, 東京, 6.5-7, 2014.

7) 岩崎 靖, 赤木明生, 辰己新水, 三室マヤ, 吉田眞理. 発症 8 ヶ月前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1+2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 55 回日本神経病理学会学術大会, 東京, 6.5-7, 2014.

8) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 発症前の MRI 拡散強調像で高信号域を認めた、MM1 + 2 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 139 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 7.5, 2014.

9) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. プリオン病患者に対する胃瘻造設. 第 19 回日本神経感染症学会総会学術集会, 金沢, 9.4-6, 2014.

10) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病の剖検検索症例についての検討. 第 104 回日本病理学会総会, 名古屋, 4.30-5.2, 2015.

11) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. プリオン病患者に対する胃瘻造設. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20-23, 2015.

12) 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病では発症 4 ヶ月より  $\alpha$ B-Crystallin 陽性神経細胞が出現する. 第 56 回日本神経学会学術大会, 新潟, 5.20-23, 2015.

13) 岩崎 靖. 第 11 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー プリオン病. 第 56 回日本神経病理学会学術大会, 福岡, 6.3-5, 2015.

14) 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 酒井素子, 吉田眞理. V180I 変異 Creutzfeldt-Jakob 病の病理学的検討. 第 56 回日本神経病理学会学術大会, 福岡, 6.3-5, 2015.

15) 赤木明生, 三室マヤ, 岩崎 靖, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病では発症 4 ヶ月より  $\alpha$ B-Crystallin 陽性神経細胞が出現する. 第 56 回日本神経病理学会学術大会, 福岡, 6.3-5, 2015.

16) 岩崎 靖, 加藤博子, 赤木明生, 三室マヤ, 安藤哲朗, 吉田眞理. 全経過 1 ヶ月の MM1 型孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の 1 剖検例. 第 56 回日本神経病理学会学術大会, 福岡, 6.3-5, 2015.

17) 松尾宏俊, 田原美喜, 藤井ちひろ, 孫 明子, 宮田清典, 初田直樹, 中島正之, 赤木明生,

岩崎 靖, 吉田眞理. 当院にて経験した Creutzfeldt-Jakob 病 4 例における鑑別診断の検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会, 青森, 10.2-4, 2015.

18) 岩崎 靖. アミロイドーシス関連疾患 update プリオン病と自律神経障害. 第 68 回日本自律神経学会総会, 名古屋, 10.30, 2015.

19) 岩崎 靖. メディカルスタッフ教育講演 クロイツフェルト・ヤコブ病. 第 33 回日本神経治療学会総会, 名古屋, 11.28, 2015.

20) 横井風兒, 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.

21) 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.

22) 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.

23) 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.

24) 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.

25) 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 B 沈着を認めた, 非ブラー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

表1 各臨床データのまとめと統計学的解析結果

	範囲	平均 ± 標準偏差 (中央値)
全経過		
(月, n = 51)	1 - 32	12.3 ± 9.6 (9)
(1) 性別と全経過の検討		
男性の全経過 (月, n = 26)	1 - 32	12.8 ± 11.1 (5.5)
女性の全経過 (月, n = 25)	2 - 30	11.9 ± 8.0 (11)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.62)
(2) 発症年齢と全経過の検討		
発症年齢 (n = 51)	57 - 89	69.5 ± 7.6 (69)
相関関係の統計学的解析		有意な相関なし** (p = 0.86, rs = -0.02)
(3) 発症西暦年と全経過の検討		
発症西暦年 (n = 51)	1996 - 2013	
相関関係の統計学的解析		有意な相関なし** (p = 0.60, rs = -0.07)
(4-1) ミオクローヌスの出現時期と全経過の検討		
ミオクローヌスの出現時期 (月, n = 50)	0.5 - 6	2.0 ± 1.0 (2)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p = 0.04, rs = 0.30)
(4-2) 周期性同期性放電の出現時期と全経過の検討		
周期性同期性放電の出現時期 (月, n = 48)	0.75 - 7	2.0 ± 1.3 (2)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p = 0.01, rs = 0.36)
(4-3) 無動性無言状態に至った時期と全経過の検討		
無動性無言状態に至った時期 (月, n = 50)	1 - 8	3.0 ± 1.4 (2.75)
相関関係の統計学的解析		有意な正の相関あり** (p < 0.001, rs = 0.55)
(5-1) 経管栄養施行の有無と全経過の検討		
経管栄養未施行群の全経過 (月, n = 16)	1 - 6	4.0 ± 1.6 (4)
経管栄養施行群の全経過 (月, n = 35)	2 - 32	16.1 ± 9.4 (16)
両群間の統計学的解析		有意差あり* (p < 0.0001)
(5-2) 経鼻経管栄養, 胃瘻造設と全経過の検討		
経鼻経管栄養群の全経過 (月, n = 32)	2 - 31	15.5 ± 9.2 (15.5)
胃瘻造設群の全経過 (月, n = 3)	13 - 32	23.0 ± 9.5 (24)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.18)
(6) 気管切開の有無と全経過の検討		
気管切開未施行群の全経過 (月, n = 48)	1 - 32	11.9 ± 9.4 (7.5)
気管切開施行群の全経過 (月, n = 3)	6 - 30	20.0 ± 12.5 (24)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.13)
(7) 死亡時の治療病院と全経過の検討		
公的病院 (大学病院, 国立・県立・市立病院) で死亡した群の全経過 (月, n = 21)	2 - 30	10.0 ± 8.8 (6)
それ以外の病院 (一般総合病院, 個人病院など) で死亡した群の全経過 (月, n = 30)	1 - 32	14.0 ± 10.0 (13.5)
両群間の統計学的解析		有意差なし* (p = 0.16)

\*マン・ホイットニ検定 (Mann-Whitney's U test), \*\*スピアマンの相関係数 (Spearman rank correlation coefficient)

表2. 経鼻経管栄養群*と胃瘻群の比較検討			
(1) 持続点滴の施行日数			観察期間に対する割合
	経鼻経管栄養群	308日	7.8 %
	胃瘻群	0日	0.0 %
	統計学的検討	p = 0.04**	
(2) 抗生剤の点滴投与日数			
	経鼻経管栄養群	179日	4.5 %
	胃瘻群	5日	0.3 %
	統計学的検討	p = 0.11**	
(3) 抗生剤の経管投与日数			
	経鼻経管栄養群	344日	8.7 %
	胃瘻群	178日	11.6 %
	統計学的検討	p = 0.31**	
観察期間は経鼻経管栄養群が12例で合計3,968日、胃瘻造設群が3例で合計1,530日			
*岩崎 靖ら. 無動性無言状態にいたったプリオン病患者の臨床経過と治療に関する検討. 臨床神経 2012 ; 52 : 314-319.			
**マン・ホイットニ検定			

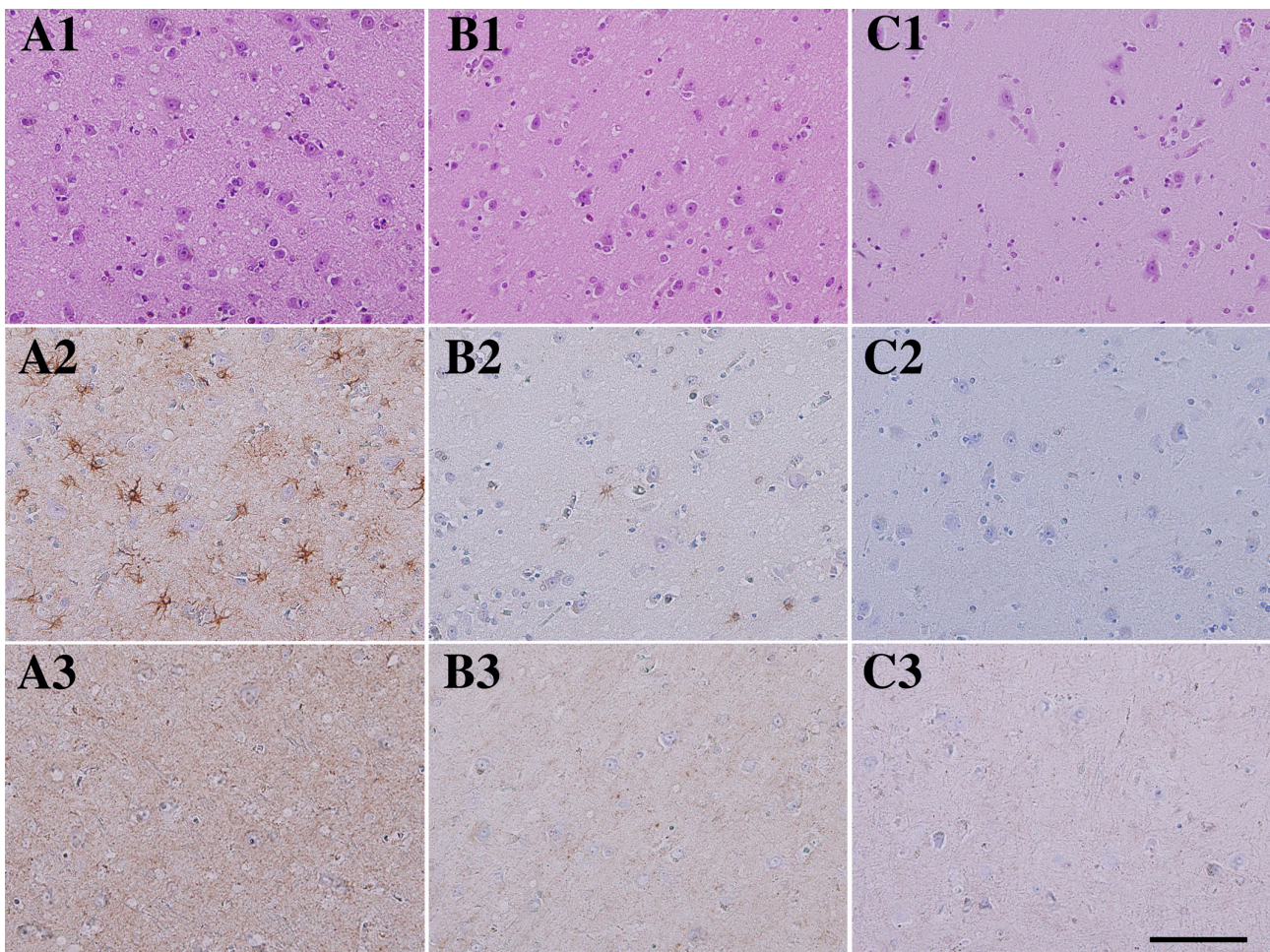


図 1. 大脳新皮質、島葉、海馬支脚の神経病理所見

(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)。



グリオースシスや肥胖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、グリオース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が (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が (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  $\mu\text{m}$ 。