

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 10 ヶ月の V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病剖検例 における臨床所見の検討

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 10 ヶ月で死亡した V180I 遺伝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、画像所見について検討し、病理所見とも対比した。頭部 MRI の拡散強調像 (DWI) では早期から大脳皮質の高信号を、T2 強調像と FLAIR 像では大脳皮質が腫脹したような所見を認めた。経過とともに DWI 高信号は広範囲、高輝度となったが、後頭葉内側面は保たれていた。高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクロームスが軽度、脳波で周期性同期性放電を認めなかった点は、V180I CJD 既報告例と合致していた。大脳皮質には広範囲に、大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態の空胞 (various-sized and non-confluent vacuole) を認めた。グリオシスや肥胖性アストロサイトの増生は比較的軽く、神経細胞脱落は目立たなかった。DWI での輝度の高い大脳皮質高信号、T2 強調像と FLAIR 像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。

A. 研究目的

V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病 (V180I CJD) は、遺伝性 CJD としては本邦で最も頻度が多いが、欧米ではほとんど認められない。高齢発症、家族歴を認めない、緩徐な進行による長期経過、など特徴的な臨床所見を呈する。我々は V180I CJD の 1 剖検例を経験したので、診療ガイドラインの策定・改訂のために、その臨床所見を詳細に検討し、病理所見との対比検討を行った。

B. 研究方法

無動性無言状態に至る前に、全経過 10 ヶ月で死亡した V180I CJD の自験例を用いて、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 の発症早期の病態について、我々の以前の検討結果も加えて考察した。

(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。症例のデータは剖検番号で管理し、患者の特定はできないよう配慮した。

C. 研究結果

症例は死亡時 87 歳の女性。プリオン病の家族歴はない。86 歳時に反応性の低下、認知機能障害で発症した。発症 1 週間後の頭部 MRI では、拡散強調像 (DWI) で大脳皮質に高信号を認め (図 1A)、T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹したような所見を認めた (図 1B)。発症 8 ヶ月後に軽度のミオクロームスを認めたが、経過中に脳波での周期性同期性放電 (PSD) は認めなかった。発症 9 ヶ月後には、DWI 高信号はより広範囲、高輝度となっていたが、後頭葉内側面は保たれていた (図 1C)。次第に経口摂取量が減少し、全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。経管栄養や持続点滴は施行されず、無動性無言状態には至っていなかった。

脳重は1050g。肉眼的には前頭葉萎縮を軽度で認めたが、小脳、脳幹の萎縮は明らかでなかった(図2A)。ホルマリン固定後の大脳冠状断でも、皮質の萎縮は明らかでなく、白質や基底核、視床、固有海馬は保たれていた(図2B)。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認め、HE染色のルーペ像でも確認可能であった(図3A)。海綿状変化は皮質全層にわたって観察され(図3B)、グリオーシスや肥胖性アストロサイトの増生は軽く、神経細胞は比較的残存していた(図3C)。空胞は大小不同で癒合傾向を示さない特徴的な形態 (various-sized and non-confluent vacuole) を示した。比較的病変の軽い部位では、海綿状変化は皮質表層と深層に目立ち、第3層は比較的保たれていた(図3D)。中心前回は比較的保たれ、Betz巨細胞はよく残存していた(図3E)。楔前部では明瞭な海綿状変化が見られたが、鳥距溝をはさんだ線条野は保たれ、海綿状変化は内側後頭側頭回に移行するにしたがって、皮質深層に出現し、次いで皮質表層に出現していた(図3F-H)。固有海馬、海馬支脚にはほとんど海綿状変化を認めなかったが(図3I)、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた(図3J)。基底核領域では被殻や尾状核に(図3K)、視床領域では前核や内側核に(図3L)、軽度の海綿状変化を認めた。小脳はよく保たれ、海綿状変化や神経細胞脱落は認められなかった(図3M)。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた(図3N)。抗プリオン蛋白(PrP)抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質に微細顆粒状のシナプス型沈着を極めて軽度で認め(図3O)、辺縁系領域では老人斑に一致してやや強いPrP沈着を認めた(図3P)。加齢性変化としては、神経原線維変化(Neurofibrillary tangle; NFT)を辺縁系主体に認め(Braak NFT stage 3、AT8 NFT stage 3)(図3Q)、老人斑(Senile plaque; SP)は大脳皮質に広範に認められた(CERAD SP stage C、Braak SP stage C)(図3R)。アミロイドアンギオパチーの所見も認めた。PrP遺伝子解析でバリニン(Val)からイソロイシン(Ile)への点変異(V180I変異)を認め、codon129多型はメチオニンのホモ(Met/Met)、codon219多型はグルタミン酸のホモ(Glu/Glu)を示し、Apolipoprotein E多型はE3/E4だった。プロテアーゼ抵抗性PrPのウエスタンブロット解析では、タイプ2 PrP^{Sc}

を示唆するnonglycoformバンドを認めるものの、diglycoformバンドの存在しない、V180I CJDに特徴的な所見を認めた(図4)。

D. 考察

本症例の臨床的特徴は、高齢発症、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、脳波でPSDを認めない、MRIではDWIで大脳皮質の広範な高信号(輝度が高く長期間継続、後頭葉の内側面は保たれる)とT2強調像・FLAIR像での大脳皮質の腫脹像を認めた点などであり、これらはV180I CJD既報告の指摘と合致していた¹⁾³⁾。全経過10ヵ月はV180I CJDとしては短期経過であり、無動性無言状態に至る前の病理所見が得られた点が重要であると思われた。

DWIで高信号を認めなかった後頭葉内側面には海綿状変化は認められず、DWIでの輝度の高い大脳皮質高信号、T2強調像とFLAIR像での腫脹像は、特徴的な海綿状変化に対応していると考えられた。またミオクローヌスが目立たない点や、脳波でPSDを認めなかった点は、グリオーシスや肥胖性アストロサイトの増生が軽く、神経細胞が比較的残存していた病理所見に対応していると思われた。

我々は以前に、MM1型孤発性CJD剖検例の臨床病理学的検討から以下の仮説を提唱した(平成24年度の本学会議で報告)⁴⁾；①MRI・DWIでの大脳皮質高信号はグリオーシスや神経線維網の粗鬆化ではなく、海綿状変化を反映する。②ヘマトキシリン・エオジン染色で観察できる最も初期の病理学的変化は海綿状変化であり、グリオーシスの出現や神経線維網の粗鬆化に先行する。③ミオクローヌスは肥胖性アストロサイトの増生や神経線維網の粗鬆化が始まると出現する。本症例の臨床病理所見は、これらの仮説に矛盾しないと思われ、V180I CJDにおいても、孤発性CJDと同様に臨床所見と病理所見はよく関連していると思われた。

E. 結論

本症例のような発症早期のCJD例の臨床経過や画像所見を詳細に検討することは、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る。また、臨床所見と病理所見を対比検討することで、プ

リオン病の病態解明、治療法開発の手掛かりとなることが期待される。

[参考文献]

- 1) Iwasaki Y. Three cases of Creutzfeldt-Jakob disease with prion protein gene codon180 mutation presenting with pathological laughing and crying. *J Neurol Sci* 319:47-50, 2012.
- 2) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Nagaoka M, Ieda T, Kitamoto T, Yoshida M, Hashizume Y. An autopsied case of V180I Creutzfeldt-Jakob disease presenting with panencephalopathic-type pathology and a characteristic prion protein type. *Neuropathology* 31:540-548, 2011.
- 3) 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志, 吉田英治, 印東利勝, 吉田眞理, 橋詰良夫, 山田正仁. プリオン蛋白遺伝子 codon 180 の点変異とことなるアシル上に codon 129 の多型をともなった Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. *臨床神経* 39: 800-806, 1999.
- 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.

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, 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.
- 2) Iwasaki Y. Creutzfeldt-Jakob disease. *Neuropathology* 37:174-188, 2017.
- 3) 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* 37:241-248, 2017.

- 4) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y, Hoshino K, Kawabata Y, Mimuro M, Yoshida M. Gastrostomy in patients with prion disease. *Prion* 11:186-194, 2017.
- 5) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with 1-month total disease duration and early pathologic indicators. *Neuropathology* 37:420-425, 2017.
- 6) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsy case of Creutzfeldt-Jakob disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting with pathological laughing and an exaggerated startle reaction. *Neuropathology* 37:575-581, 2017.
- 7) Akagi A, Iwasaki Y, Mimuro M, Kitamoto T, Yamada M, Yoshida M. Pathological progression of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with a PrP V180I mutation. *Prion* 12:54-62, 2018.
- 8) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病. *老年精神医学雑誌* 29:189-197, 2018.

2. 学会発表

- 1) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Neuropathological investigation of the olfactory bulb and olfactory tract in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. PRION2017, Edinburgh, May 23-26, 2017.
- 2) 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 β 沈着を認めた、非プラーク型硬膜移植後クロイツフェルト・ヤコブ病の 30 歳代女性例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 3) 岩崎 靖, 森 恵子, 伊藤益美, 川合圭成, 赤木明生, 三室マヤ, 吉田眞理. 緩徐進行性の認知機能障害を呈した MM2-皮質型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
- 4) 岩崎 靖, 橋本里奈, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼 晃, 三室マヤ, 吉田眞理. ウェルニッケ

脳症を合併した、MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 9 回日本神経病理学会東海・北陸地方会, 名古屋, 9.9, 2017.

5) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Relationship between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XXIII World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.

6) 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 β 沈着を認めた、非プ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 22 回日本神経感染症学総会・学術大会, 北九州, 10.13-14, 2017.

7) Iwasaki Y. Clinicopathology of human prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.

8) 岩崎 靖, 橋本里奈, 齋藤由扶子, 饗場郁子, 犬飼 晃, 三室マヤ, 吉田眞理. ウェルニッケ脳症を合併した、MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 45 回臨床神経病理懇話会, 米子, 11.4-5, 2017.

9) 加藤博子, 岩崎 靖, 安藤哲朗, 三室マヤ, 吉田眞理. 全経過 10 ヶ月の V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 45 回臨床神経病理懇話会, 米子, 11.4-5, 2017.

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

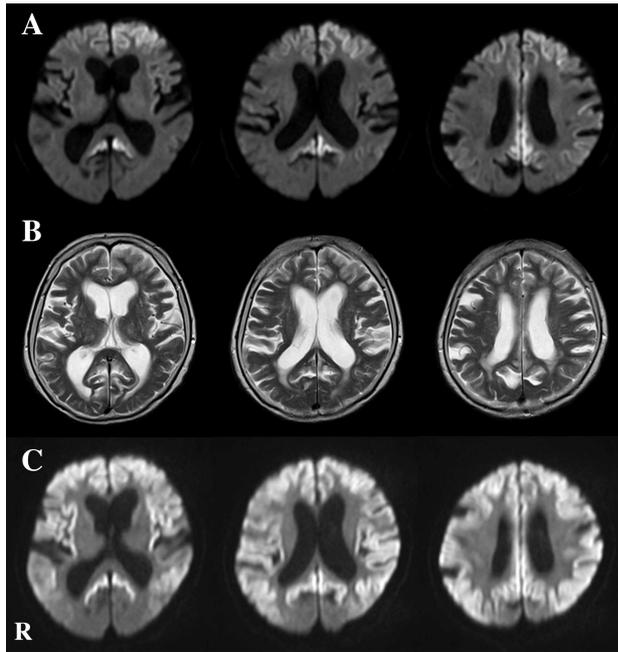


図 1. 頭部 MRI 像

(A)発症 1 週間後の拡散強調像で両側の前頭葉、楔前部、帯状回に高信号を認める。(B) T2 強調像では、拡散強調像で高信号を呈している部位が淡い高信号を呈し、やや腫脹したように見える。(C)発症 9 ヶ月後の拡散強調像では、大脳皮質が広範に高信号を呈し、高信号の輝度が全体的に高い。後頭葉内側は保たれている。

R：右側

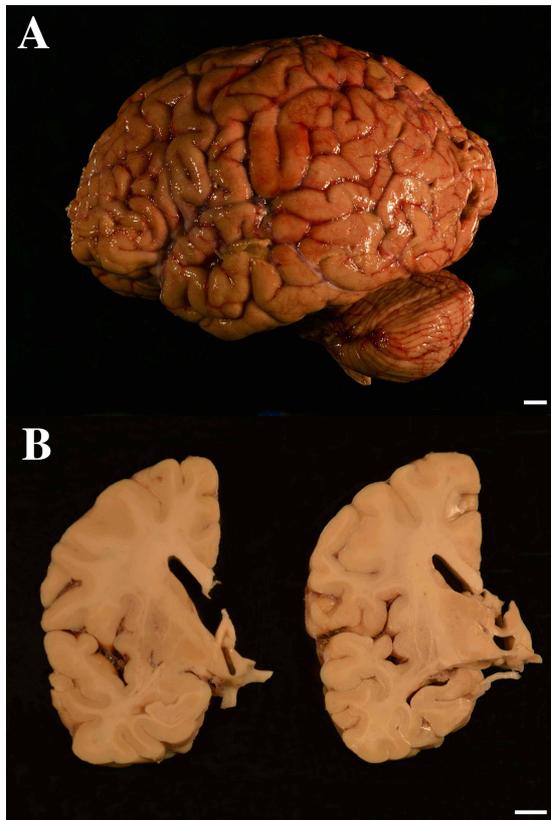


図 2. 脳マクロ所見

(A)剖検時の脳所見。全体的な脳萎縮を認め、前頭葉でやや強い。(B)ホルマリン固定後の左大脳半球冠状断。側脳室がやや拡大しているが、皮質の萎縮は明らかでない。基底核、視床、固有海馬、大脳白質もよく保たれている。

スケールバー：10mm。

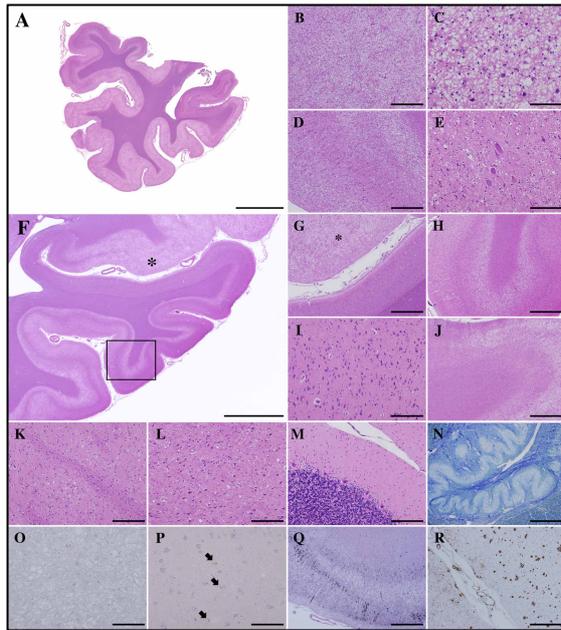


図 3. 神経病理所見

(A) 大脳皮質の空胞はルーペ像でも確認可能(側頭葉)。(B) 大脳皮質の空胞は全層に認められる(下側頭回)。(C) 大脳皮質の海綿状変化は高度であるが、グリオシスは比較的軽い。神経細胞は保たれる傾向があり、肥胖性アストロサイトの増生も軽い。空胞の形態は大小不同で癒合傾向を示さない(下側頭回)。(D) 一部の脳皮質では、空胞の出現は表層と深層に目立ち、第3層は保たれる傾向(上頭頂小葉)。(E) 中心前回では海綿状変化は軽く、Betz 巨細胞は比較的保たれる。(F, G) 後頭葉では、楔前部に著明な海綿状変化を認めるが、線条野は保たれている(*は楔前部を示す)。(H) 傍有線領(Fの長方形で囲んだ部分)では、海綿状変化がまず皮質深層に、次いで表層に出現している。(I) 海馬支脚では海綿状変化はごく軽度で、グリオシスは明らかでない。(J) 海馬傍回では高度の海綿状変化が見られる。(K) 被殻、および(L) 視床内側核でも明瞭な海綿状変化が見られる。(M) 小脳の分子層には海綿状変化やグリオシスは認められず、プルキンエ細胞や顆粒細胞も保たれている。(N) 下オリーブ核は保たれ、海綿状変化やグリオシスは認められない。(O) 抗 PrP 抗体を用いた免疫染色では、大脳皮質に極めて軽度のシナプス型沈着を認める(上側頭回)。(P) 老人斑に一致して、やや強い PrP 沈着を認める(扁桃核)。(Q) 移行嗅内野には多数の神経原線維変化を認める。(R) 移行嗅内野には多数の神経原線維変化を認める。(R) 移行嗅内野から後頭側頭回に多数の老人斑を認める。アミロイドアンギオパチーの所見も認める。

A-M; ヘマトキシリン・エオジン染色、N; クリュバー・バレー染色、O, P; 抗 PrP 抗体(3F4)を用いた免疫染色、Q; ガリアス・ブランク鍍銀染色、R; 抗アミロイドβ抗体(4G8)を用いた免疫染色。

スケールバー: A; 10 mm、F; 5 mm、G, H, J, N, Q; 1 mm、B, D, R; 500 μm、E, I, K, L, M; 200 μm、C, O, P; 100 μm。

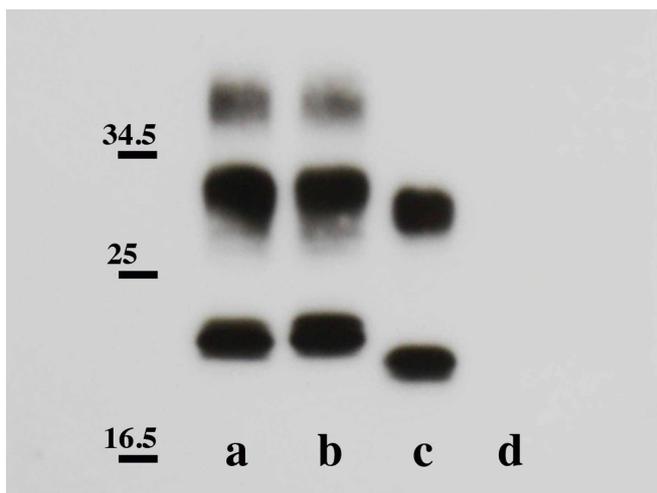


図 4. プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析

凍結右前頭葉より施行した本症例のプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析では、タイプ 2 PrP^{Sc}を示唆する nonglycoform バンドを認めるものの、diglycoform バンドの存在しない V180I CJD に特徴的な所見を認めた。

レーン a と b; MM1 型孤発性 CJD、レーン c; 本症例、レーン d; 陰性コントロール。