

厚生労働科学研究費補助金 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

精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した、 40 歳代発症の MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の長期経過例

研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：赤木明生	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：陸 雄一	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：三室マヤ	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：宮原弘明	愛知医科大学加齢医科学研究所
研究協力者：吉田眞理	愛知医科大学加齢医科学研究所

研究要旨 長期延命した孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の 1 例について、神経所見、臨床症状、画像所見を経時的に観察し、病理所見と対比した。症例は 48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害、ミオクロヌス、脳波で周期性同期性放電を認め、頭部 MRI・拡散強調像では早期から大脳皮質の高信号を呈した。無動性無言状態に至ってからは安定した全身状態が続いたが、中枢性呼吸不全のため死亡した。病理学的に、大脳新皮質や白質、線条体、小脳は高度の変性を示したが、病変は系統変性像を維持していた。本症例が長期延命できた理由は、経管栄養の施行や病理学的に脳幹部が比較的保たれていたことが考えられたが、積極的な延命治療を行っても CJD の生存には限界があることが示唆された。

A. 研究目的

プリオン病の詳細な臨床研究のためには神経所見の経時的観察に加えて、プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子解析、病理学的検索、プロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析を含めた検討も必要である。診療ガイドラインの策定・改訂のために、長期経過を呈した自験例の臨床経過を詳細に検討し、これらの網羅的な検討を行った。

B. 研究方法

40 歳代で発症し、無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) の自験例について、神経学的所見や臨床所見、画像所見の経時的変化を観察し、PrP 遺伝子およびプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析結果、病理学的所見も加えて検討した。また、CJD における対症療法の効果、生存期間に影響する因子について、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、病理解剖にあたっては、家族より文書同意を得てある。各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

死亡時 51 歳の男性。プリオン病の家族歴はない。48 歳時に精神症状で発症し、急速進行性の認知機能障害を呈した。発症 1 ヶ月後にはミオクロヌス、脳波での周期性同期性放電、MRI・拡散強調像 (diffusion-weighted image: DWI) で大脳皮質、基底核に高信号を認め、CJD が疑われた。髄液の総タウ蛋白、14-3-3 蛋白、RT-QuIC (real-time quaking-induced conversion) はいずれも陽性だった。PrP 遺伝子解析では変異を認めず、コドン 129 多型は Met/Met、コドン 219 多型は Glu/Glu だった。DWI での高信号域は、経過とともに拡大、進展、消退し、MRI 上は次第に白質病変が出現し、脳萎縮が進行した (図 1)。発症 2 ヶ月で無動性無言状態に至ってからは、経管栄

養が施行され、胃瘻造設後は安定した全身状態が2年以上続いた。頸部後屈、四肢屈曲拘縮肢位を呈し、中枢性呼吸不全のため全経過30ヵ月で死亡した。末期まで対光反射、嚥下反射、咳嗽反射は保たれていた。

脳重は960g。肉眼的に大脳皮質・白質、線条体、視床内側核、小脳皮質・白質は高度の萎縮を呈していたが、淡蒼球や視床外側核、固有海馬、小脳歯状核の萎縮は目立たなかった(図2)。脳幹部は橋底部の萎縮と錐体路変性が見られたが、全体的には萎縮は相対的に軽かった。組織学的には、大脳新皮質には広範なグリオシスと高度の神経細胞脱落を認め、肥胖性アストロサイトの増生が強く、深層にinflated neuronを認めた。線条体、視床内側核の変性も強かったが、淡蒼球、視床外側核は比較的保たれていた。固有海馬から海馬支脚には海綿状変化を認めるものの、グリオシスは軽く、神経細胞脱落は明らかでなかった。大脳白質は広範に髄鞘淡明化、グリオシス、粗鬆化を呈していた。脳幹部では、橋核の神経細胞脱落とグリオシス、大脳脚、橋縦束、延髄錐体の髄鞘淡明化とマクロファージの出現が高度だった。小脳は分子層の萎縮、顆粒細胞層の脱落が高度であったが、プルキンエ細胞、歯状核は比較的保たれていた。小脳白質の髄鞘淡明化も認めたが、歯状核門は保たれる傾向があった。免疫染色では、大脳皮質、基底核、視床に加え、小脳では皮質、歯状核に、脳幹では黒質や上丘、橋核、下オリーブ核にシナプス型PrP沈着を認めた。ウエスタンブロット解析では1型PrPを認めた。

D. 考察

発症初期の神経所見は典型的な古典型CJDの臨床像を呈したが、無動性無言状態に至ってからは長期経過を呈した。病理学的に終末期の中枢性呼吸不全の責任病変を指摘することは困難だった。大脳新皮質や線条体、小脳皮質は高度の変性を示したが、固有海馬や淡蒼球、視床外側核は比較的保たれ、長期経過にもかかわらず病変は系統変性像を維持していた。大脳白質病変や錐体路変性を伴う本邦に多い全脳型(panencephalopathic-type)の病理像を示した。灰白質には広範にPrP沈着を認め、異常PrPに対する神経細胞変性や病変の進展に対して抵抗性

を呈する部位と、脆弱性を呈する部位、灰白質病変による二次変性を呈する部位があることが示唆された(表1)。

E. 結論

本症例が長期延命できた理由は、経管栄養の導入や胃瘻造設、病理学的に脳幹部が比較的保たれていたことが考えられたが、末期に中枢性呼吸不全を呈したことは、CJDの生存には積極的な延命治療を行っても限界があることが示唆された。

[参考文献]

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

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) Kobayashi A, Iwasaki Y, Takao M, Saito Y, Iwaki T, Qi Z, Torimoto R, Shimazaki T, Munesue Y, Isoda N, Sawa H, Aoshima K, Kimura T, Kondo H, Mohri S, Kitamoto T. A novel combination of prion strain co-occurrence in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol* 189:1276-1283, 2019.
- 2) Satoh K, Fuse T, Nonaka T, Dong T, Takao M, Nakagaki T, Ishibashi D, Taguchi Y, Mihara B, Iwasaki Y, Yoshida M, Nishida N. Postmortem

- quantitative analysis of prion seeding activity in the digestive system. *Molecules* 24:4601, 2019.
- 3) Ikeda T, Iwasaki Y, Sakurai K, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Matsukawa N, Yoshida M. Correlating diffusion-weighted MRI intensity with type 2 pathology in mixed MM-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 408:116515, 2020.
 - 4) Akagi A, Iwasaki Y, Hashimoto R, Aiba I, Inukai A, Mimuro M, Riku Y, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A case of M232R genetic Creutzfeldt-Jakob disease with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 409:116605, 2020.
 - 5) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease classified as MM1+2C-type. *Neuropathology* 39:240-247, 2019.
 - 6) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with spongiform changes of the cerebral cortex. *Neuropathology* 39:452-460, 2019.
 - 7) Iwasaki Y, Hashimoto R, Saito Y, Aiba I, Inukai A, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. An autopsied case of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with pathology of Wernicke encephalopathy. *Prion* 13:13-20, 2019.
 - 8) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Shibata H, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of an MM2-cortical-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patient with cortical blindness during a course of glaucoma and age-related macular degeneration. *Prion* 13:124-131, 2019.
 - 9) Iwasaki Y, Mori K, Ito M, Kawai Y. A case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with conspicuous facial mimicry. *Prion* 13:151-155, 2019.
 - 10) Hayashi Y, Iwasaki Y, Waza M, Kato S, Akagi A, Kimura A, Inuzuka T, Satoh K, Kitamoto T, Yoshida M, Shimohata T. Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. *Prion* 14:109-117, 2020.
- ## 2. 学会発表
- 1) 岩崎 靖, 赤木明生, 陸 雄一, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. プリオン病自験 100 剖検例の網羅的検討. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 5.22-25, 2019.
 - 2) 岩崎 靖. Prion 病と Braak 仮説. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
 - 3) 岩崎 靖. プリオン病の剖検と病理. 第 60 回日本神経病理学会総会学術研究会, 名古屋, 7.14-16, 2019.
 - 4) 岩崎 靖, 川合圭成, 伊藤益美, 森 恵子, 赤木明生, 陸 雄一, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 精神症状で発症し, 急速進行性の認知機能障害を呈した、40 歳代発症の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の長期経過例. 第 56 回名古屋臨床神経病理アカデミー, 名古屋, 8.3, 2019.
 - 5) Iwasaki Y, Hiraga K, Ito S, Ando T, Akagi A, Riku Y, Mimuro M, Miyahara H, Kobayashi A, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of MV2K-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease with cerebral cortical spongiform change. *Asian Pacific Prion Symposium 2019 (APPS2019)*, Wako, October 3-4, 2019.
 - 6) 岩崎 靖, 伊藤翔太, 平賀圭太, 安藤哲朗, 赤木明生, 陸 雄一, 宮原弘明, 三室マヤ, 吉田眞理. 広範な大脳皮質病変を呈した、MV2K 型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 47 回臨床神経病理懇話会, 倉敷, 11.23-24, 2019.
- ## 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

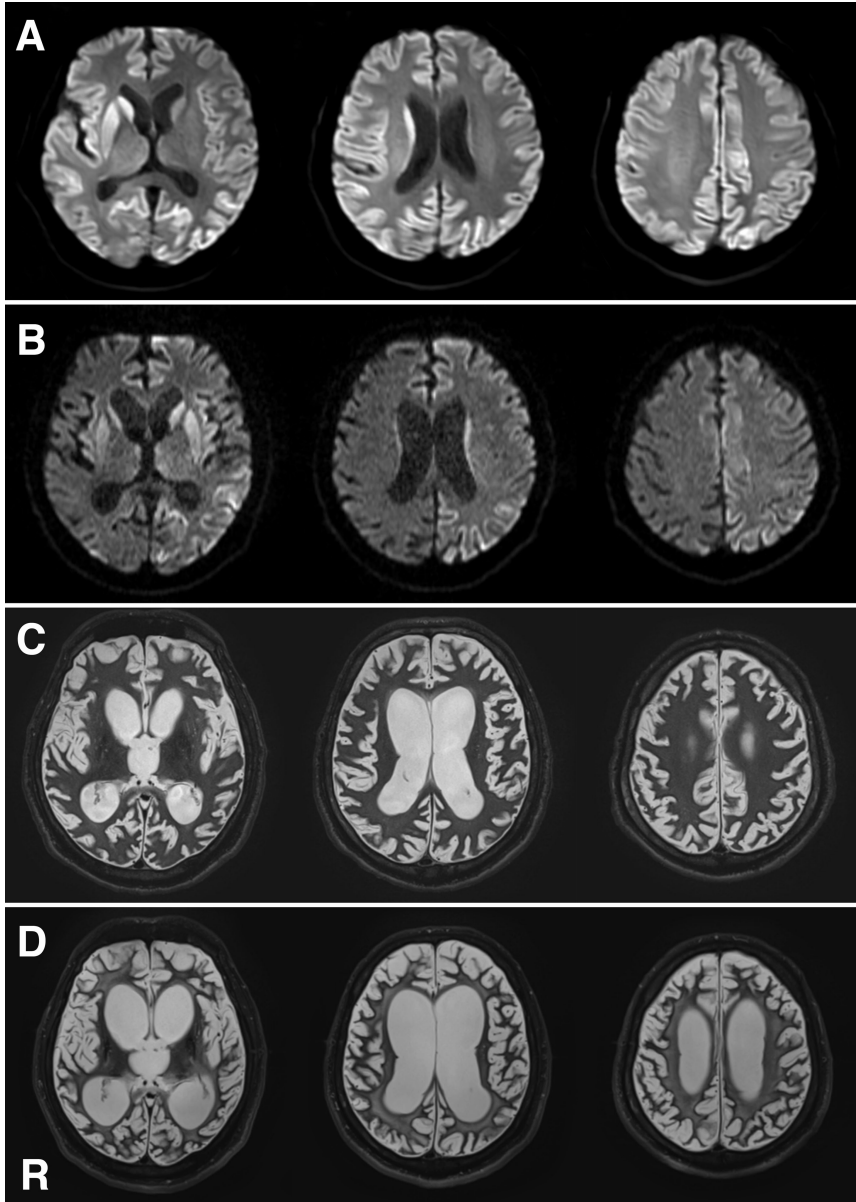


図 1. 頭部 MRI 像の経時的変化

- (A) 発症 1 ヶ月後の拡散強調像で大脳皮質、線条体に、右側優位に高信号を認める。
- (B) 発症 5 ヶ月後の拡散強調像では大脳皮質、線条体の高信号は左側優位になり、脳萎縮が進行している。
- (C) 発症 12 ヶ月後の T2 強調像では、脳萎縮が進行しているが、白質病変はまだ目立たない。
- (D) 発症 24 ヶ月後の T2 強調像では、広範な白質病変が出現し、脳萎縮が進行している。
- R : 右側

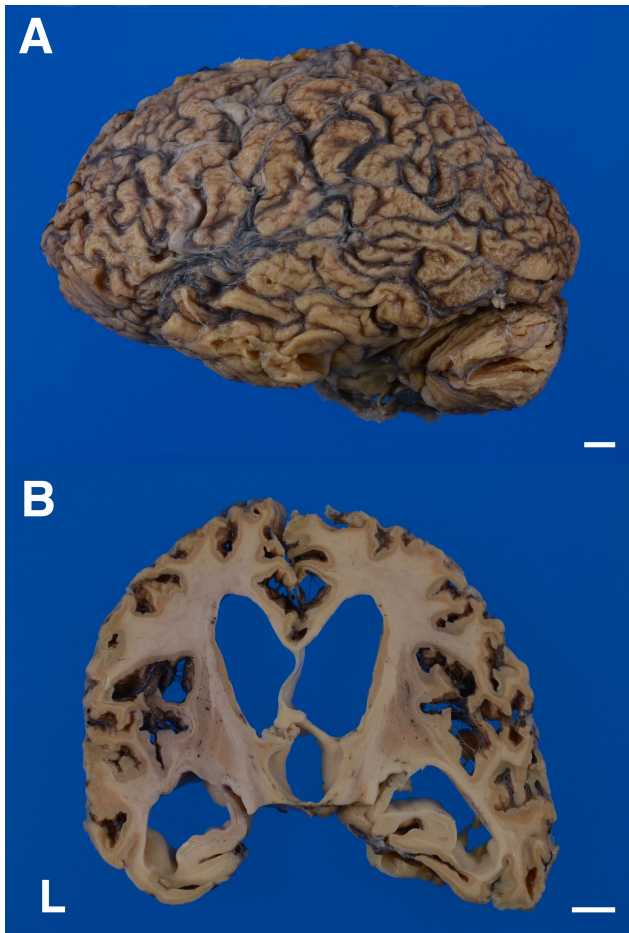


図 2. ホルマリン固定脳の肉眼所見

(A) 大脳は高度の萎縮を呈し、脳溝が拡大している。小脳も高度の萎縮を呈している。

(B) 大脳の冠状断では皮質、白質ともに高度の萎縮を呈し、線条体、視床内側核の萎縮、脳室拡大も高度であるが、淡蒼球や固有海馬は相対的に保たれている。

L：左側。スケールバー：1cm

表 1. 本症例、既報告例から検討した MM1 型孤発性 CJD の病変分布

- (1) PrP 沈着がみられ、変性が強い部位
- ・ 変性が最も強い：大脳新皮質、線条体、視床内側核、小脳皮質
 - ・ 変性が大脳新皮質よりは軽い：島葉、海馬傍回、四丘体、橋核
- PrP 沈着による変性の進行に対して脆弱性がある（発生学的に新しい部位）
- (2) PrP 沈着がみられるが、変性が軽い部位
- ・ 変性が非常に軽い：固有海馬、海馬支脚、淡蒼球、視床外側核、側坐核、下オリーブ核、脊髓前角、脊髓後角
 - ・ 変性が固有海馬よりは強い：扁桃核、黒質、小脳歯状核
- PrP 沈着による病変の進行に対して抵抗性がある（発生学的に古い部位）
- (3) PrP 沈着がみられないが、長期経過例で変性がみられる部位
- ・ 大脳白質、内包、大脳脚、橋縦束、延髄錐体、小脳白質、脊髓錐体路
- 灰白質病変による二次性の変性と思われる
- (4) PrP 沈着がみられず、変性もみられない部位
- ・ 内側毛帯、内側縦束、中心被蓋路、脊髓後索、脳弓