

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 総合研究報告書

クロイツフェルト・ヤコブ病の臨床経過の検討

研究分担者：岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
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 プリオン病の診断基準および診療ガイドラインの策定・改訂のために、自験例の臨床経過や神経所見の検討を行った。(1)V180I 遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)では、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、周期性同期性放電(PSD)を認めない、MRI・拡散強調像(DWI)で大脳皮質の広範な高信号と T2 強調像・FLAIR 像で大脳皮質の腫脹像を認めるなど、特徴的な臨床所見を認めた。(2)プリオン病自験 100 例において、孤発性 CJD は 83 例、遺伝性 CJD は 10 例、硬膜移植後 CJD は 5 例、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病は 2 例で、平均発症年齢はそれぞれ 68.5 歳、74.2 歳、56.2 歳、50 歳だった。全経過は 1 ヶ月～120 ヶ月(平均 18.2 ヶ月)、発症年齢は 32 歳～89 歳(平均は 68.1 歳)だった。(3)MM1 型孤発性 CJD 自験例において、急速進行性の認知機能障害、ミオクローヌス、PSD、大脳皮質の DWI 高信号など典型的な臨床所見に加えて、長期間の無動性無言状態を認めた。経管栄養の施行や脳幹部が比較的保たれていたことが、長期延命の理由と考えられた。

A. 研究目的

クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; 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を明らかにし、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 29 年度；遺伝性 CJD としては本邦でも頻度が多い V180I 遺伝性 CJD(V180I CJD)の臨床所見を検討し、V180I CJD の自然経過を明らかにする。

(2)平成 30 年度；自験剖検例の臨床所見を後方視的に検討し、遺伝子解析結果、病理所見、ウエスタンブロット解析結果も含めて網羅的な検討を行う。

(3)令和 1 年度；長期経過を呈した CJD 例の臨床経過を検討し、遺伝子解析結果、病理所見、ウエスタンブロット解析結果と合わせた検討を行う。

B. 研究方法

(1)無動性無言状態に至る前に死亡した V180I CJD 自験例について、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。V180I CJD の発症早期の病態について、以前の検討結果も加えて考察した。

(2)当施設で病理学的検索を施行したプリオン病症例で、PrP 遺伝子解析およびプロテアーゼ抵抗性 PrP(PrP^{Sc})のウエスタンブロット解析も施行した連続 100 例において、患者背景、臨床所見、各解析結果を後方視的に検討した。

(3)無動性無言状態で長期延命した MM1 型孤発性 CJD 自験例について、神経所見、臨床経過、画像所見を経時的に観察し、PrP 遺伝子および PrP^{Sc} 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。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も、以前の検討結果を加えて考察した。

(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、剖検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て行った。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) 死亡時 87 歳女性。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・拡散強調像(diffusion-weighted image: DWI)で大脳皮質に高信号を認め(図 1A)、同部位は T2 強調像と FLAIR 像では淡い高信号と腫脹像を呈していた(図 1B)。発症 8 ヶ月後に軽度のミオクローヌスを認めしたが、経過中に脳波での周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: 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、無動性無言状態に至る前に全経過 10 ヶ月で衰弱により死亡した。

脳重は1,050g。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。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。組織学的には大脳皮質に広範な海綿状変化を認めたが、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。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。中心前回は比較的保たれ、Betz巨細胞はよく残存していた。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。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、海馬傍回に移行すると高度の海綿状変化を認めた。基底核領域では被殻や尾状核に、視床領域では前核や内側核に、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。脳幹にも著変はなく、下オリーブ核は保たれていた。抗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た。

PrP遺伝子解析でバリン(Val)からイソロイシン(Ile)への点変異を認め、codon129多型はMet/Met、codon219多型はGlu/Gluを示した。PrP^{Sc}のウエスタンブロット解析では、V180I CJDに特徴的な所見を認めた。

(2) 100例の内訳は、男性が52例、女性が48例だった。最も若い発症例は32歳発症のMM2-視床型孤発性CJD例、最も高齢の発症例は89歳発症のMM1型孤発性CJD例で、平均は68.1歳だった。全経過は平均18.2ヵ月で、最も経過が短かったのは1ヵ月のMM1型孤発性CJD例、最も経過が長かったのは120ヵ月のGerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)例だった。平均脳重は1,021.3gで、最も重かったのは1,770gのプラーク型硬膜移植後CJD例、最も軽かったのは590gのMM1型孤発性CJD例だった。孤発性CJDは83例で、発症年齢は平均68.5歳だった。遺伝性CJDは10例(V180I変異 7例、M232R変異 3例)で、発症年齢は59歳から86歳、平均74.2歳だった。硬膜移植後CJDは5例で、プラーク型が1例、非プラーク型が4例で、発症年齢は38歳から75歳、平均56.2歳だった。GSS例は2例ともP102L変異で、発症年齢は46歳と54歳だった。

コドン129多型はMet/Metが96例、Met/Valが4例(孤発性CJD 2例、V180I変異CJD 2例)だった。Met/Val多型を有するV180I変異遺伝性CJD例では、2例ともV180I変異とVal多型は異なるアリル上に存在していた。コドン219多型は99例がGlu/Gluで、GSSの1例がGlu/Lysだった(P102L変異とLys多型は異なるアリル上に存在)。

PrP^{Sc}のウエスタンブロット解析は、基本的に前頭葉または側頭葉の1カ所のみから施行していた。孤発性CJD 83例においては、Type 1 PrP^{Sc}のみ検出された例が59例、Type 1 PrP^{Sc}とType 2 PrP^{Sc}の両方が検出された例が18例(Type 1 PrP^{Sc} > Type 2 PrP^{Sc}が12例、Type 1 PrP^{Sc} = 2 Type 2 PrP^{Sc}が2例、Type 1 PrP^{Sc} < Type 2 PrP^{Sc}が4例)、Type 2 PrP^{Sc}のみ検出された例が5例、Intermediate(19-20kDa)-type PrP^{Sc}が検出された例が1例だった。

孤発性CJDはMM型が大部分を占め、病理

学的にも 1 型 PrP と 2 型 PrP の混在例(MM1+2 型)が多数存在した。ウエスタンブロット解析で type 1 PrP^{Sc} と判定されても、病理学的に type 1 PrP と type 2 PrP が混在している症例がしばしば存在していた。MV1 型と MV2 型は各 1 例で、MV2 型例は MV2C+K 型に分類された。

ApoE 遺伝子多型は E2/E3 が 7 例、E2/E4 が 3 例、E3/E3 が 71 例、E3/E4 が 18 例、E4/E4 が 1 例で、E4 アリルを保有している症例は 22 例だった。

(3) 死亡時 51 歳の男性。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ーヌス、PSD、DWI で大脳皮質・線条体に高信号を認め、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 2)。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 ヶ月で死亡した。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ー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、グリオーシスは軽く、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、グリオーシス、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ーシス、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。PrP^{Sc} のウエスタンブロット解析では 1 型 PrP を認めた。

D. 考察

(1) 本症例の臨床の特徴は、高齢発症、家族歴を認めない、比較的緩徐な進行、ミオクローヌスは軽度、PSD を認めない、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であり、これらは V180I CJD 既報告の指摘と合致していた。

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、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。V180I CJD においても、臨床所見と病理所見はよく相関していた。

(2) MM1+2 型の症例では、1 型 PrP と 2 型 PrP の混在程度は症例によって様々だった。少量の凍結サンプルを解析するウエスタンブロット解析よりも、広範に病変を観察可能な病理学的検索の方が混在例の診断に有用と思われる。また、孤発性 CJD の MM 型症例においては、ウエスタンブロット解析で Type 2 PrP^{Sc} と判定されても、視床型か皮質型か皮質+視床型かは神経病理所見を見ないと判定できなかった。

(3) 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)。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。

E. 結論

(1)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。

(2)Type 1 PrP と Type 2 PrP の混在例における最終的なタイピングは、臨床所見、病理所見、PrP 遺伝子解析結果、ウエスタンブロット所見を総合的に検討して判定する必要がある。プリオン病の詳細な臨床経過の対比検討、病態解析のためには、臨床病理学的検索だけでなく、PrP 遺伝子解析、PrP^{Sc} のウエスタンブロット解析も加えた網羅的な検討が重要である。

(3)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, 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.
- 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) Iwasaki Y, Imamura K, Iwai K, Kobayashi Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsied case of non-plaque-type dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease presenting with extensive amyloid-β

- deposition. *Neuropathology* 38:549-556, 2018.
- 9) Iwasaki Y, Kato H, Ando T, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. Autopsy case of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease presenting with early disease pathology. *Neuropathology* 38:638-645, 2018.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 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.
 - 15) 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.
 - 16) 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.
 - 17) 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.
 - 18) 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.
 - 19) 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.
 - 20) 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.
 - 21) 岩崎 靖. Creutzfeldt-Jakob 病(プリオン病). 澁谷和俊, 蛇澤 晶, 伊藤 誠, 宮崎義継, 長谷川秀樹(編) 感染性疾患の病理, 文光堂, 東京, pp110-115, 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) Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M. Relationship between clinical findings and progression of cerebral cortical pathology in MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. XX III World Congress of Neurology/58th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Kyoto, September 16-21, 2017.
 - 3) Iwasaki Y. Clinicopathology of human prion diseases. Asian Pacific Prion Symposium (APPS2017), Melbourne, October 20-21, 2017.
 - 4) Iwasaki Y. Neuropathology of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease. 19th International

- Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
- 5) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Yoshida M. Progression of neuropathology of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to clinical findings. 19th International Congress of Neuropathology/ 4th Asian Congress of Neuropathology/ 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neuropathology/ 36th Annual Meeting of the Japan Society of Brain Tumor Pathology (ICN2018), Tokyo, September 23-27, 2018.
 - 6) Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Miyahara H, Kitamoto T, Yoshida M. A study of 100 cases of prion diseases at our facility. Asian Pacific Prion Symposium 2018 (APPS2018), Tokyo, October 4-5, 2018.
 - 7) 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.
 - 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 58 回日本神経病理学会総会学術研究会, 東京, 6.1-3, 2017.
 - 9) 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.
 - 10) 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.
 - 11) 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.
 - 12) 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.
 - 13) 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.
 - 14) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理, 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 150 回日本神経学会東海北陸地方会, 名古屋, 3.3, 2018.
 - 15) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Clinical progression of Creutzfeldt-Jakob disease and its relation to cerebral cortical pathology. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 16) 岩崎 靖. クロイツフェルト・ヤコブ病の多様性. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 5.23-26, 2018.
 - 17) 岩崎 靖, 三室マヤ, 吉田眞理. Creutzfeldt-Jakob 病の臨床症状と大脳皮質病変の進展との関連についての検討. 第 107 回日本病理学会総会, 6.21-23, 札幌, 2018.
 - 18) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 37 回日本認知症学会学術集会, 札幌, 10.12-14, 2018.
 - 19) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 吉田眞理. 当施設におけるプリオン病 100 剖検例の検討. 第 23 回日本神経感染症学総会・学術大会, 東京, 10.19-20, 2018.
 - 20) 岩崎 靖, 赤木明生, 三室マヤ, 宮原弘明, 大上哲也, 小林篤史, 北本哲之, 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 皮質+視床型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の 1 剖検例. 第 25 回東北病理研究会, 秋田, 11.10, 2018.

- 21) 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.
- 22) 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.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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

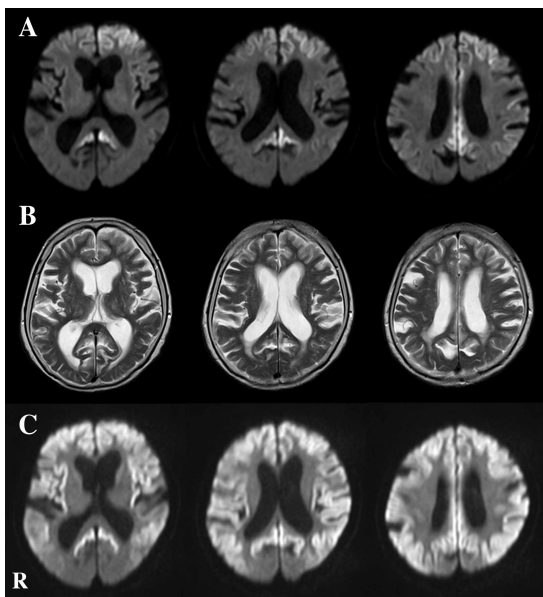


図 1. V180I CJD の頭部 MRI 像

- (A) 発症 1 週間後の DWI 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。

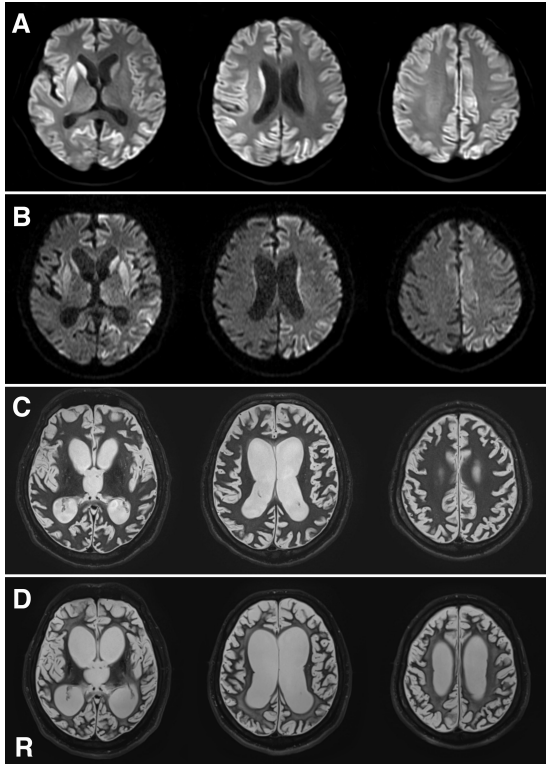


図 2. MM1 型孤発性 CJD の頭部 MRI 像

(A) 発症 1 ヶ月後の DWI 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 DWI 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。

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