

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
 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

## 臨床的にはプリオン病が疑われず、組織学的検索ではじめてプリオン病と診断された症例の検討－感染防御の側面もふまえて－

研究分担者：高尾昌樹	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：村山繁雄	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：吉田洋二	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経難病認知症部門
研究協力者：美原 盤	財団法人脳血管研究所美原記念病院	神経内科
研究協力者：青柳真一	財団法人脳血管研究所美原記念病院	検査科
研究協力者：田野光敏	財団法人脳血管研究所美原記念病院	検査科
研究協力者：諏訪部桂	財団法人脳血管研究所美原記念病院	検査科
研究協力者：品川俊人	川崎市立井田病院	検査科
研究協力者：鏑木秀夫	川崎市立井田病院	検査科
研究協力者：安藤 孝	川崎市立井田病院	内科
研究協力者：宮森 正	川崎市立井田病院	検査科
研究協力者：尾方克久	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	神経内科
研究協力者：高田真利子	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	神経内科
研究協力者：芳賀孝之	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	病理
研究協力者：工藤元記	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	病理
研究協力者：古賀 裕	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	病理
研究協力者：伊藤慎治	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：野上 茜	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：舟辺さやか	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：初田裕幸	東京都健康長寿医療センター	高齢者ブレインバンク
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院医学研究科	病態神経学分野

**研究要旨** プリオン病に対する医療現場の現状は、感染防御や疾患に対する恐怖などから診療や入院が不可能な施設に加え、確定診断のための剖検・組織診断も多くの施設で困難となっている。一方プリオン病に対する臨床診断が時に困難なことから、生前にプリオン病が疑われずに剖検され、組織学的で診断された、あるいは逆にそのまま診断されていない症例の実態も不明である。こういった症例を明らかにしていく努力は、疫学的また公衆衛生学的見地からも重要である。そのため生前プリオン病が疑われず、剖検後病理診断ではじめて確定された症例を呈示・検討する。〈症例1〉84歳男性。皮膚科治療開始後より放尿、失禁、失見当識、幻視などが亜急性に進行（MRI：陳旧性後頭葉梗塞と深部白質虚血性変化）。転倒が頻回となり、失調も認め入院。一時期手指のミオクローヌス様運動を指摘。肺炎、下血、腎不全で死亡。脳重 1,350g。主幹動脈硬化は顕著。剖面において中大脳動脈領域、小脳に心房細動による新規出血性梗塞が散在。左後頭葉には嚢胞化した陳旧性梗塞。顕微鏡的には、大脳皮質幅は保たれるが、組織学的に梗塞巣以外の皮質に海綿状変性を認め、グリア細胞の増加を認めた。同部位はプリオン免疫染色（3F4）で陽性で、多くはシナプス型、一部粗大な顆粒状沈着も認めた。小脳皮質も 3F4 陽性。老人斑は CERAD stage C, NFT stage 3-4。凍結脳はなし。最終的に弧発性クロイツフェルト・ヤコブ病、

多発性脳梗塞, アルツハイマー病変化と診断した。(症例 2) 40 歳から失調性歩行, 某大学神経内科で MJD と診断 (遺伝子診断は未施行)。母方叔母が SCD と診断され 36 歳で死亡。44 歳から認知障害, 46 歳から長期入院。神経学的に認知症, 構音障害, 眼振, 四肢運動失調。胃瘻造設, 全介助となり 55 歳で死亡。途中経過で SCA1, SCA2, SCA3(MJD), SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, DRPLA, HD の遺伝子検索が施行されたが陰性。生前画像として頭部 CT のみが検索可能で著しい小脳・脳幹萎縮と中等度の大脳半球萎縮を認めた。神経病理学的には, 脳重 983g。小脳, 脳幹の著しい萎縮。主幹動脈硬化は顕著だが, 明らかな脳軟化病変なし。割面で大脳皮質幅は保たれ, 側脳室拡大, 視床萎縮, 歯状核萎縮を認める。脊髄は著しく扁平化。組織学的には大脳皮質, 小脳に好酸性で PAS 陽性のコア, コアの周囲に一樣な斑状沈着, あるいは FAD にみられる cotton wool plaque を思わせるような円形の斑を多数認める。斑はプリオン免疫染色(3F4)で陽性, A $\beta$  免疫染色陰性。斑はタウ免疫染色(AT8)で強調され, アミロイドコアを中心に変性突起が集まる所見も認める。以上から Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病と診断し, 遺伝子検索にてプリオン蛋白遺伝子 P102L 変異の存在を確認した。2 症例ともに生前から剖検時にはプリオン病が疑われておらず, 通常の体制で剖検から組織標本作製が施行され, 組織診断ではじめて診断が確定した。こういった症例が一定数あることが推察され, 今後症例を蓄積することは公衆衛生学, 疫学的見地, さらに適切な医療費助成の観点からも重要である。特に, 剖検手技, あるいはその後の標本作製過程もプリオン病対応ではなく (プリオン病が疑われていれば, 剖検自体が施行されていなかった可能性もあるが), プリオン病の診断補助に加え, プリオン病と知らずに剖検を施行してしまった場合, その後の施設における対策・指導などの支援も適切に行うことは, プリオン病を取り扱うことが可能な医療機関を増やすことになり, 研究班としての関わりが重要と考えられた。

## A. 研究目的

プリオン病に対する医療現場の現状は, 感染防御や疾患に対する恐怖などから診療や入院が不可能な施設があることに加え, 確定診断のための剖検・組織診断も多くの施設で困難となっている。「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」では, プリオン病を臨床的に診断した全国の医師からの情報をもとに, 個々の症例がプリオン病であるか否かを, 1 例 1 例検討するという, 極めて重要な作業が施行されている。しかし現実にはプリオン病の患者が, しばしば診療拒否にあう, あるいは入院拒否にあっている現状に加え, プリオン病を扱うことは医療関係者を危険な目にあわせるなどの偏見や誤解がもたれていることも多い。したがって, 逆に言えば, プリオン病と診断されていなければ, 問題なしということになれば, 生前に正確な診断に到達しようとする努力が削がれることになる。むしろ, プリオン病症例の正確な診断を与えることで, プリオン病に対する医学的に正しい知識を啓蒙することも重要な点である。そういった中でプリオン病の診断方法として, 頭部 MRI 画像診断や脳脊髄液検

査といったバイオマーカーの役割の重要性が確立してきたところである。

本研究分担者 (高尾) は, 特に MRI 拡散強調画像でみられる高信号病変とその病理学的変化を明らかにすること, また遺伝性プリオン病の神経病理学的変化を明らかにすることを主たる研究内容としているところであるが, その中で臨床的にはプリオン病が疑われず, 剖検ではじめて確定診断される症例を続けて経験した。しかし, そういった症例がどの程度存在するのかは明らかではなく, プリオン病の疫学的観点, 公衆衛生学的観点, ひいてはプリオン病の実数を明らかにする目的からも, 従来とは逆の発想に立つこういった検討も今後は重要である。

本報告の目的は, 現在研究分担者が神経病理学的コンサルトを受けている施設のなかで, 生前プリオン病がまったく疑われず, 剖検後病理診断ではじめて診断された症例を呈示し, 今後の類似事例の集積と, プリオン病に対する厚生労働行政の一貫としての医療費助成, 公衆衛生学的対応の一助とするものである。

## B. 研究方法

研究分担者（高尾）が神経病理学的検索を施行あるいは依頼を受けている施設の中で、プリオン病の神経病理診断が確定した症例を対象とした。その中で、生前に臨床的にプリオン病が疑われず、剖検依頼の段階でもプリオン病疑いとされていなかった症例を抽出した。（プリオン病が疑われ、神経病理学的にはそうでなかった症例の検討ではない）

臨床情報は、診療録およびサマリーなどから主治医とともに検討した。また神経病理学的検索は、型どおりホルマリンで固定した後、ルーチンブロック 19 箇所及び、脊髄があれば追加で検索。組織染色は、HE, K-B, メセナミン銀に加え、免疫染色として、アミロイドβ, リン酸化タウ, リン酸化αシヌクレイン, GFAP, TDP-43 を自動免疫染色装置（ベンタナディスカバリー）で施行。抗プリオン抗体（3F4, 1E4）の免疫染色も自動染色で施行した。

可能な症例に関しては、インフォームドコンセントを家族から得た後、プリオン遺伝子、プリオン蛋白の検索を、プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班の研究分担者である北本哲之博士へ依頼した。

### （倫理面への配慮）

倫理面に関しては特に後者の遺伝子検索に関し、当該施設の倫理委員会で承認を得た後に、インフォームドコンセントを取得後、検査が施行されており問題ない。

## C. 研究結果

### 症例 1：

現病歴：84 歳男性。高血圧などで病院を受診していたが、一人で受診可能で、明らかな認知症を認めていなかった。84 歳時、原因不明の皮疹が出現し、近位皮膚科において治療を開始された後より放尿、失禁を認めた。そのため精神科を受診し、内服薬であったファモチジン、ゾルピデムが原因と考慮されたため中止、リスペリドンを開始された。頭部 MRI では陳旧性後頭葉梗塞と大脳白質の虚血性変化を認めるのみであった（図 1 上段）。

しかし症状の改善は不良で、転倒をするために入院となった。入院後はチアプリオド、プロチゾラム内服で症状は安定していた。その際の神経学的所見では、見当識障害、手指ミオクローヌス？強制把握が記録されていた。また入院後の看護記録には会話中「ビクッ」という記載があった。しかし、上記ミオクローヌス様運動が継続的であったとの記載はない。入院 10 病日には看護師の声に怯える様になった。再度施行された頭部 MRI

（図 1, 下段）でも明らかな新規病変はなかった。脳波は徐波で、心電図は心房細動を呈した。第 21 病日ごろから意識レベルが低下した（その際の記録には身体のびくつきが消失したとある）。その後下血、閉塞性動脈硬化症、腎不全により第 38 病日に死亡。経過が比較的急速に進行、死亡したため死因究明のため剖検が施行された。特に神経系に関しては脳血管疾患の有無などが剖検以来の主目的であった。

既往歴：45 歳尿路結石、60 歳不安定狭心症、高血圧、79 歳右単径ヘルニア手術、82 歳肺炎、83 歳大腿骨骨折手術、前立腺肥大、84 歳痔手術、糖尿病。

家族歴：なし。

神経病理所見：脳重 1,350g。主幹動脈硬化は顕著。断面において中大脳動脈（図 2）、小脳に亜急性期の出血性梗塞が散在。左後頭葉に嚢胞化した陳旧性梗塞。大脳皮質幅に明らかな異常は指摘できない（図 3）。組織学的に梗塞巣以外の皮質には海綿状変性を認め、グリア細胞の増加を認めた（図 4）。同部位はプリオン免疫染色（3F4）で陽性、多くはシナプス型、一部粗大な顆粒状沈着も認めた（図 5-7）。小脳皮質も 3F4 陽性。プリオン蛋白の解剖学的部位別沈着の程度は、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（タイプ 1MM あるはタイプ 1+2MM）に矛盾しない所見であったが、剖検時に凍結脳が採取されておらず、遺伝子学的検索は施行できなかった。老人斑は CERAD stage C, NFT stage 3-4。凍結脳はなし。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、多発性脳梗塞、アルツハイマー病変化（Khachaturian, AD, CERAD, definite AD, NIA-Ragan, unclassified, NIA-AD 新ガイドライン AD NP. Changes: A3, B2, C3, Level of AD NP.

Change: intermediate) と診断した。

#### 症例 2: プリオン病サーベイランス番号 3235

現病歴: 40 歳ごろより失調性歩行が生じ、翌年 A 大学脳神経内科で脊髄小脳変性症と診断された。臨床症状より MJD と診断されたが、遺伝子診断は本人・家族が希望されず未実施であった。その後 B 病院神経内科に通院していたが、徐々に失調性歩行が進行して歩行不能になり、また認知症も出現し、同院から紹介 (49 歳) となった。初診時は掴まり歩き可能だがおもに車椅子移動、スプーンで食事可能だがむせがあり、オムツを着用していた。神経学的に四肢運動失調、構音障害、眼振、認知症があった。第 1 回入院、退院後は C ケアセンターに入所。47 歳時に、多量排便後失神。その後 38.6°C に発熱、翌日よりさらに 40.5°C に体温上昇し意識低下を認め入院。

入院後、濃縮尿と混濁尿が著明で尿路感染と診断、補液と抗生剤点滴投与を開始。しかし解熱し感染が軽快しても、声掛けに頷く程度の応答しかない認知状態であった。むせが強いため 48 歳経鼻胃管からの流動栄養が導入されていたが、49 歳時に、内視鏡的胃瘻造設術が施行されバルーン型胃瘻チューブから流動栄養が継続された。その時点ではすでに意思表示はなく痛みに対する反応がある程度、寝たきり状態で、四肢関節拘縮のため車椅子乗車困難、四肢の運動は痛みに対する反応程度であった。50 歳時に甲状腺が腫大、頸部 CT で 7×5×11cm の表面平滑な嚢胞を認めた。造影剤による増強効果は外壁のみで内部にないことから、甲状腺嚢胞と診断した。気管や血管を圧迫しつつ増大していたため穿刺、黒褐色の液体が 200mL 排出、細胞診 class2。穿刺後、甲状腺は腫大しなかった。最終的に急性心筋梗塞で死亡。死亡直前に施行されていた頭部 CT では、びまん性脳萎縮、大脳白質の脳室周囲びまん性低吸収域と、著明な脳幹・小脳の萎縮を認めた (図 9)。すでに長期にわたり特定疾患として脊髄小脳変性症 (重症) が認定されていた。

当初から遺伝性脊髄小脳変性症が疑われ、入院中に SCA1, SCA2, SCA3(MJD), SCA6, SCA7, SCA8, SCA12, SCA17, DRPLA, HD の遺伝子検索

が施行されたが、すべての関連遺伝子に変異を認めなかった。したがって、剖検以来の目的は、遺伝子学的に否定された以外の遺伝性脊髄小脳変性症の診断と急変した理由を検索することが目的で、プリオン病は念頭におかれていなかった。家族歴: 父; 認知症・肺疾患, 母; 癌, 母方姉; 脊髄小脳変性症と診断され 36 歳で死亡, 同母兄と異母弟は健常

既往歴: 18 歳, 26 歳卵巣嚢腫 (手術), 34 歳糖尿病, 高血圧 (詳細不明)

一般病理所見: 左室後下壁～中隔後部に梗塞, その中央部に 1.5cm の穿孔, 心嚢内に 550mL の血液貯留があり, 急性心筋梗塞による穿孔, 心タンポナーデが死因と考えられた。その他胃にびらん性出血, 出血性膵炎, 右腎盂粘膜に点状出血 肝血管腫 甲状腺嚢胞 副甲状腺腫. 大動脈～総腸骨動脈と脳動脈の硬化が著明。

神経病理所見: 脳幹・小脳の著明な萎縮を認め脳重は 983g. 脳主幹動脈硬化は顕著だが, 明らかな閉塞や動脈瘤を認めない。明らかな脳軟化病変はなし。剖面で大脳皮質幅は保たれ, 側脳室拡大, 視床萎縮, 歯状核萎縮を認めた。また基底核は色調がやや褐色調であった。脳幹は腹側を中心に著しく萎縮し褐色調。脊髄は著しく扁平化 (図 10)。組織学的には大脳皮質, 小脳に好酸性で PAS 染色陽性のコアを有し, その周辺に沈着物からなるほぼ一様な構造を有するプラークを多数認める (図 11)。それぞれの形態はアルツハイマー病にみられる古典的の老人斑などとは明らかに異なる。すなわちコアのサイズが, 大きい場合には 100µm 程度までになり, プラーク全体では 200µm より大きいものが多数である。コアは好酸性が強く, 強拡大では放射状の繊維状の集簇からなる (図 11)。また, プラークのコアは単一のものから, やや小さいものがいくつか集簇したものまで多彩である (図 12)。一方, プレセニリン 1 遺伝子変異に伴う遺伝性アルツハイマー病にみられる cotton wool plaque を思わせるような円形のプラークも多数認める。プラークはプリオン免疫染色 (3F4, 1E4) で陽性で, かつ Aβ 免疫染色では完全に陰性であった。また, リン酸化タウに対する免疫染色 (AT8) では, 一見すると比較的広範な

沈着を認めるが、神経原線維変化の数は少なく、多くは pretangle と neuropil threads から構成され、さらに、上記のプラークを取り囲むような neuropil threads を多数認めた。プリオン陽性のプラークは GFAP 陽性反応性アストロサイトに囲まれる所見も呈した。プリオン抗体に対する免疫染色では、プラーク以外にも neuropil が細顆粒状に染色された。海綿状変性は一部の脳皮質に認めたが、顕著なものではなかった。抗プリオン抗体陽性のプラークは、脳幹、脊髄にも認め、特に脊髄灰白質では、コアだけが集簇した（一見すると数珠状の沈着）を認めた（図 13-15）。脳皮質神経細胞は萎縮性であり、小脳皮質プルキンエ細胞と顆粒細胞の高度の脱落を認めた。以上から神経病理学的にゲルストマン・ストロイスラー・シャインカ病（GSS）と診断した。剖検時採取された凍結脳組織の解析で、分子生物学的にはプリオン遺伝子変異 P102L（129MM, 219 EE）、ウェスタンブロットでは孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（MM1）にみられるのとほぼ同一部位（21kDa）に一致した PK 抵抗性異常プリオン蛋白と、やや小さいサイズの異常プリオン蛋白を認め、GSS P102L に矛盾しない所見であった（図 16）。

#### D. 考察

2 症例ともに生前から剖検まで、プリオン病を疑われておらず、剖検目的もそれぞれ異なった。すなわち、プリオン病診断を確定するための剖検ではなかった点を強調したい。そのためそれぞれの剖検は、一般剖検体制で施行され、組織標本の作成、検鏡まで進んだことになる。今回の経験から以下の 3 点を取り上げたい。

1) 生前にプリオン病が疑われていなかった点に関して。

最終診断まで行き着いた段階で、後ろ向きに診療録を検討すれば、プリオン病を疑うべき点もいくつかはあるが、むしろ、プリオン病の臨床診断困難例があることが重要である。症例 1 は神経内科医が関与する機会がなかったことも一要因として推定されるが、それだけでなく在宅診療に加え脳塞栓症などの併発で急速に症状が悪化しており、MRI などでもクロイツフェルト・ヤコブ病

に特徴的な画像所見を得られたであろう時期には、すでに画像検査などを施行することが不可能であったと考えられる。症例 2 に関しては、脊髄小脳変性症と診断された後には、ADL の低下によりほぼ寝たきり状態となり、あらためて再評価をするチャンスに乏しかったことなどが推定される。すなわち、日常臨床の場面においては、必ずしもプリオン病の専門家が常に関与するわけではなく、他の疾患を合併する症例 1 のような高齢者も近年増加していることから、ますます診断困難例が増加する可能性も高い。

2) 剖検、病理学的検索ではじめてプリオン病が診断された点に関して。

既に述べた様に、サーベイランス委員会では、プリオン病疑い例の検討を施行しているわけであるが、逆に剖検ではじめてプリオン病と診断される症例がどの程度あるかを検討していく努力も、疫学的かつ公衆衛生学的観点からも重要である。サーベイランス委員会には、剖検で判明したプリオン病を届けるシステムも確立したことから、今後このシステムの啓蒙をする努力が重要であろう。

3) 個々の施設において、通常の方法で剖検・標本作製がされてしまい、プリオン病が判明時までには、別の症例の剖検が施行されてしまっていたこと。

プリオン剖検のガイドラインには、プリオン病と知らずに剖検を施行してしまった場合の、その後の対策に関しては明確な記載はされていない。特に、剖検に関わる医師や技師、あるいは標本作製に関わる技師などは、ギ酸処理などの対策をすることなく、感染性組織に接触したことになるので、個別の丁寧な対策が重要となる。著者の過去の経験でも、プリオン病の剖検を見学したことで、適応障害のようなになった研修医などの例もあり、慎重な対応が求められる。幸いにも、両症例担当施設ともに、担当病理医と技師がプリオン病に対する理解があり、その後の混乱を招かずに対応をしていただいた。さらに CPC を施行するなど、臨床医との相互理解も得られた。症例 1 の施設は、神経内科医は不在であるものの、その後は亜急性に進行するプリオン病疑いの症例の剖検が適切

な手技で施行されるなど、プリオン病に対する理解が深まった。症例 2 の施設では、プリオン病疑いの症例は、剖検可能な施設（美原記念病院）へ搬送して施行することとなり、2012 年 1 月には 2 例のプリオン病剖検が施行された。

## E. 結論

生前にプリオン病がまったく疑われず、他疾患として剖検され、組織学的検索ではじめてプリオン病と診断される症例がある。そういった症例の、臨床的診断を困難としている理由は、プリオン病（特にクロイツフェルト・ヤコブ病）は亜急性に進行するので、他の疾患を合併する場合、容易に検査ができないまま ADL 低下を招く、症例 1 のように在宅診療や神経内科以外の科で診療を受けていることなどが推察される。また、専門施設で一旦他の診断がなされ、特定疾患を受給してしまうと、あえてプリオン病などの疾患である可能性を疑うことは困難になることも考えられた。特に、近年の高齢化に伴い、基礎疾患としてアルツハイマー病などの認知症や脳血管疾患を有する症例が、プリオン病を発症した場合、一層診断が困難となることも予想される。

今後、呈示例のような症例を蓄積することは公衆衛生学、疫学的見地からも極めて重要であろう。したがって、今後は関係諸学会への通知などを含め、プリオン病に関する啓蒙、同時に進行性認知症などで、診断未確定や疑問例の病理標本をコンサルトするシステムを重要であろう。同時に、剖検手技自体、あるいはその後の標本作製過程もプリオン病対応ではなく施行されているのであるから、プリオン病の診断補助に加え、剖検を施行してしまった施設への対策・指導などの支援を研究班としても適切に行うことは、本邦におけるプリオン病診療などが可能な医療機関を増やすことになる。またそういったシステムが研究班にあることをひろく啓蒙することも、プリオン病に対する厚生労働行政を確立するためにも重要である。

## [参考文献]

1) Ghetti B, Tagliavini F, Takao M, Bugiani O,

Piccardo P. Hereditary prion protein amyloidoses. *Clin Lab Med* 23:65-85, 2003.

2) 安藤 孝, 佐藤恭子, 石黒浩史, 狩野真由美, 伊藤知紗子, 品川俊人, 高尾昌樹, 宮森 正. 救急外来受診後の翌日往診を経て診断に至ったクロイツフェルト・ヤコブ病の 1 例. *癌と化学療法* 37 Suppl II:204-206, 2010.

3) 水澤英洋, 橋詰良夫, 山田正仁, 北本哲之, 高橋 均, 岩城 徹, 有馬邦正, 高尾昌樹, 村山繁雄 (日本神経病理学会プリオン病剖検・病理検査推進委員会). 日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査ガイドライン 2008. *医学検査* 58:1029-1039, 2009.

4) Chiesa R, Piccardo P, Quaglio E, Drisaldi B, Si-Hoe SL, Takao M, Ghetti B, Harris DA. Molecular distinction between pathogenic and infectious properties of the prion protein. *J Virol* 77:7611-7622, 2003.

5) 高尾昌樹. クロイツフェルト・ヤコブ病. 精神科・わたしの診療手順, アークメディア, 東京, in press.

## F. 健康危険情報

プリオン病として、対応をせずに剖検を施行され、その後の標本作製、検索が施行されているが、通常の防御体制がとられており、またその後、ガイドラインに従い使用した器具などのプリオン不活化処理などが施行されていることから、現段階では問題ないものと考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 高尾昌樹. ラクナ梗塞の病理と発症機序. *神経内科* 74:217-226, 2011.

2) 初田裕幸, 高尾昌樹. Amyloid  $\beta$ -protein 解説編. *病理と臨床* 29:81-83, 2011.

3) 初田裕幸, 高尾昌樹. Amyloid  $\beta$ -protein 診断編. *病理と臨床* 29:84-91, 2011.

4) 高尾昌樹. 肝性脳症とアストロサイト. *Clinical neuroscience* 29:1298-1299, 2011.

5) 高尾昌樹. クロイツフェルト・ヤコブ病. 精神科・わたしの診療手順. *臨床精神医学*, in press.

6) 高尾昌樹. 脳血管性認知症. 田中耕太郎, 高島修太郎・編 必携脳卒中ハンドブック 改訂第2版, 診断と治療社, 東京, pp357-361, 2011.

## 2. 学会発表

- 1) Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki K, Hasegawa M. Japanese Consortium for Research in Motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia. 87th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., Seattle, June 23-26, 2011.
- 2) Takao M, Ghetti B, Mihara T, Ishikawa K, Tokumaru A, Funabe S, Kimura H, Mihara B, Fujita M, Suzuki K, Murayama S. Presence of Somatic Dendrites and Reduction of Apical Dendrites of Purkinje Cells in Spinocerebellar Ataxia Type 31. 87th Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., Seattle, June 23-26, 2011.
- 3) Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S. CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) - autopsy- confirmed study. Alzheimer's Association International Conference 11th, Paris, July 15-23, 2011.
- 4) Murayama S, Hatsuta H, Saito Y, Takao M, Funabe S, Sugiyama M, Ito S, Nogami A. Brain Bank for Aging Research (BBAR) - the core of Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). Alzheimer's Association International Conference 11th, Paris, July 15-23, 2011.
- 5) 安藤 孝, 佐藤恭子, 石黒浩史, 狩野真由美, 伊藤知紗子, 品川俊人, 高尾昌樹, 宮森 正.

救急外来受診後の翌日往診を経て診断に至ったクロイツフェルト・ヤコブ病の1例. 第21回日本在宅医療学会学術集会, 東京, 6.12-13, 2011.

- 6) 高尾昌樹, 村山繁雄, 杉山美紀子, 舟辺さやか, 初田裕幸, 伊藤慎治, 美原 盤, 吉田洋二, 木村浩晃. MRI オートプシーイメージング (MRI-Ai)を用いた クロイツフェルトヤコブ病の神経病理学的検討. 第52回日本神経学会学術大会, 名古屋, 5.18-20, 2011.
- 7) 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 舟辺さやか, 杉山美紀子, 伊藤慎治, 鈴木衣子, 齋藤祐子. 高齢者ブレインバンク年次報告. 第52回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 6.2-4, 2011.
- 8) 高尾昌樹, 木村浩晃, 吉田洋二, 美原 盤, 美原 樹, 赤津裕康, 橋詰良夫, 谷崎義生, 赤路和則, 秋山武和, 狩野忠滋, 神澤孝夫, 村山繁雄. 「日本神経科学ブレインバンクネットワーク」の1施設からの報告. 第52回日本神経病理学会総会学術研究会, 京都, 6.2-4, 2011.
- 9) 村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子. 認知症性疾患の画像・病理対応 臨床病理の立場から. 第30回日本認知症学会, 東京, 11.11-13, 2011.

## 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

添付図表

図 1：頭部 MRI 所見. 陳旧性梗塞以外，大脳皮質，基底核にクロイツフェルト・ヤコブ病を示唆する高信号を認めない (Phillips Achieva リリース 1.22, 1.5T で撮像. 上段 10 月精神科受診時，下段 10 月入院後. それぞれの上が T2，下が拡散強調画像である)

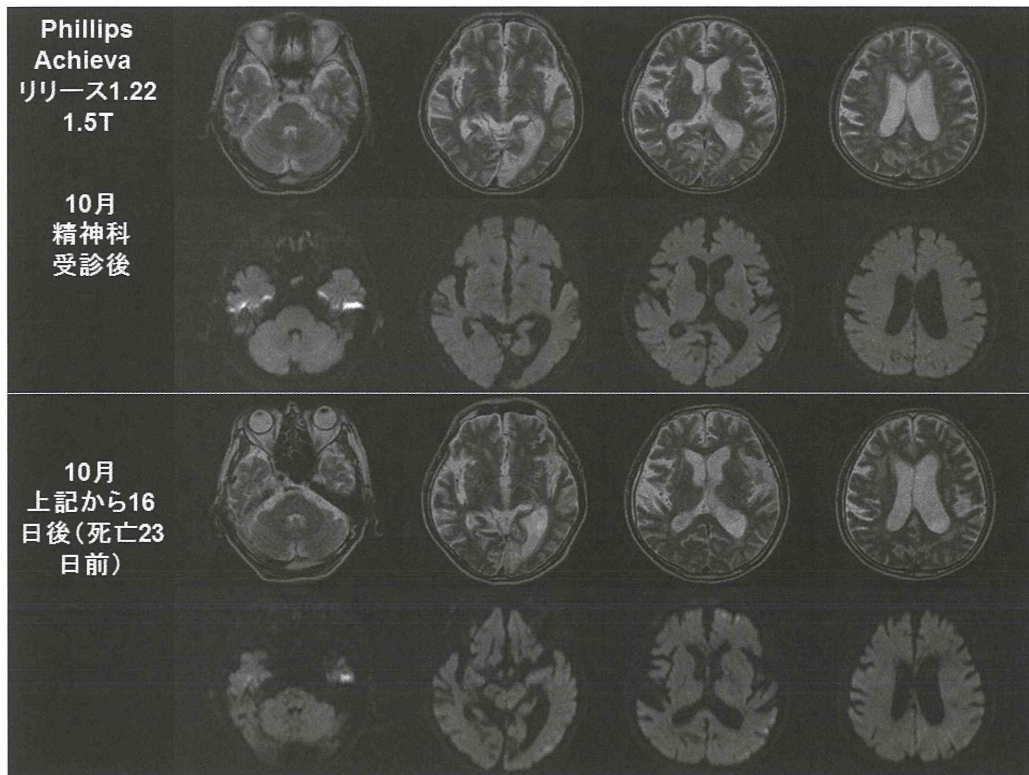


図 2

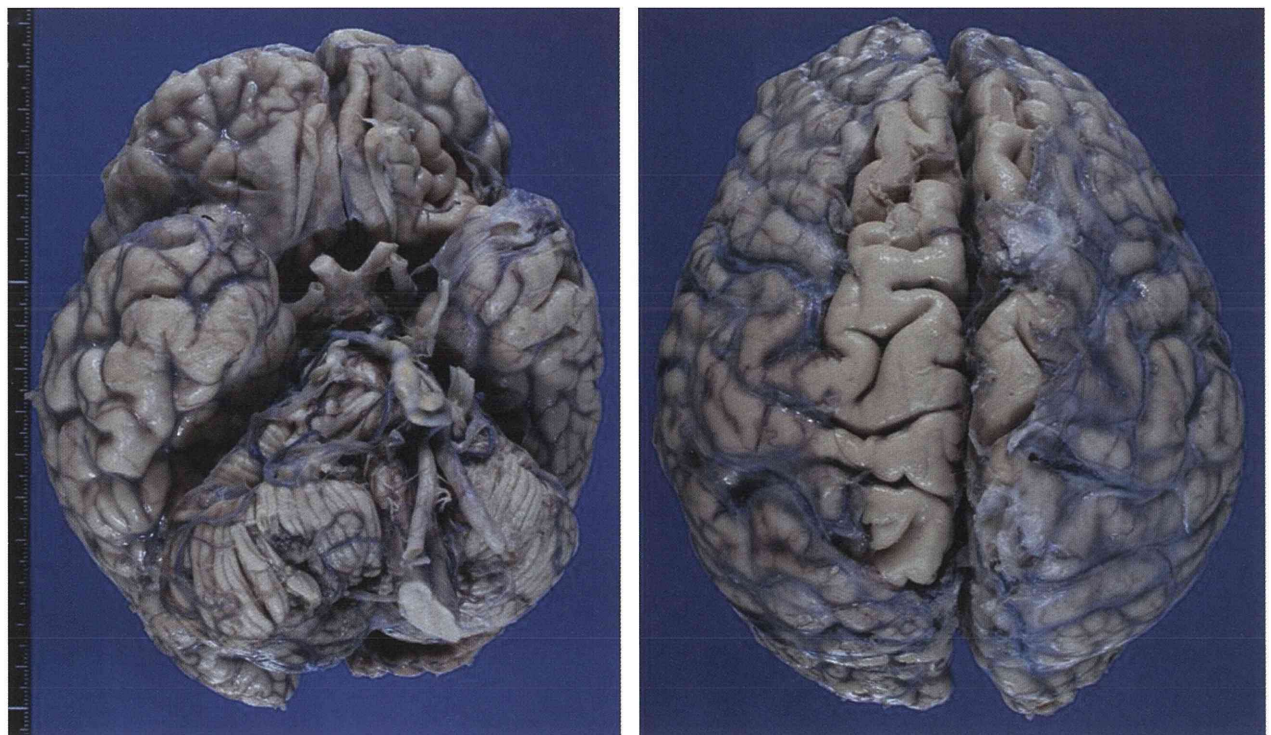




図 3

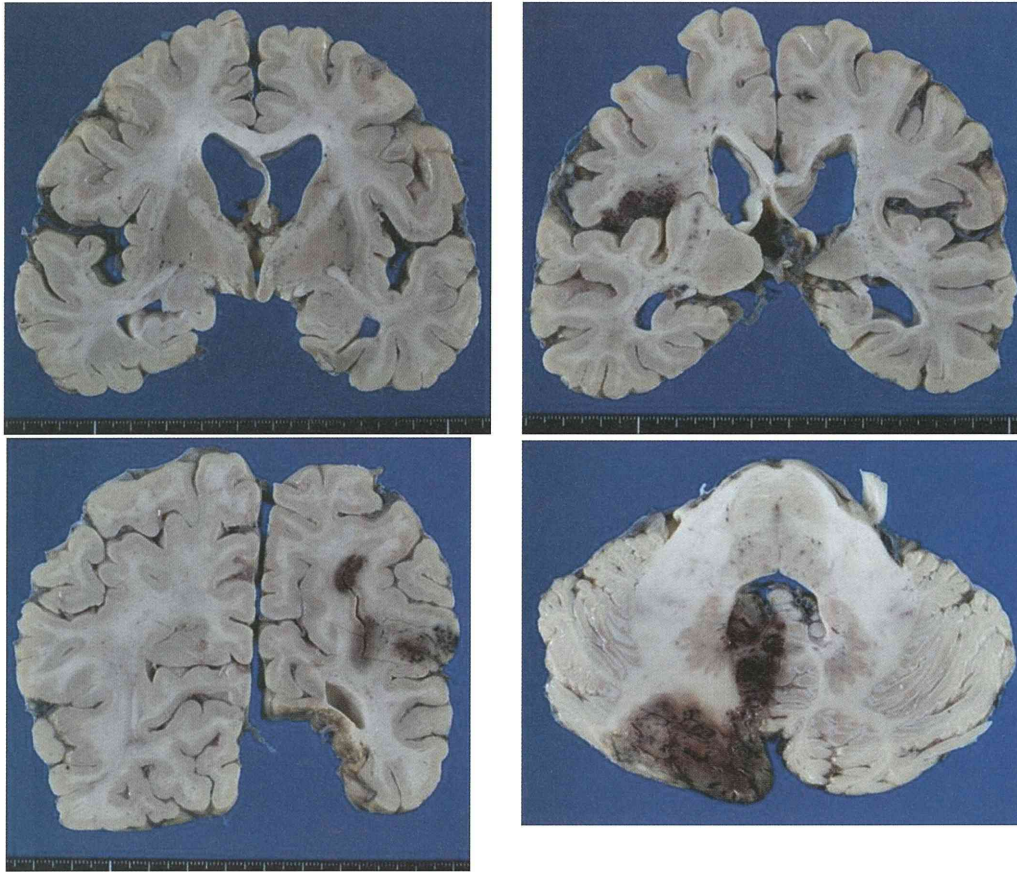


図 4：後頭葉梗塞部周辺の海綿状変性

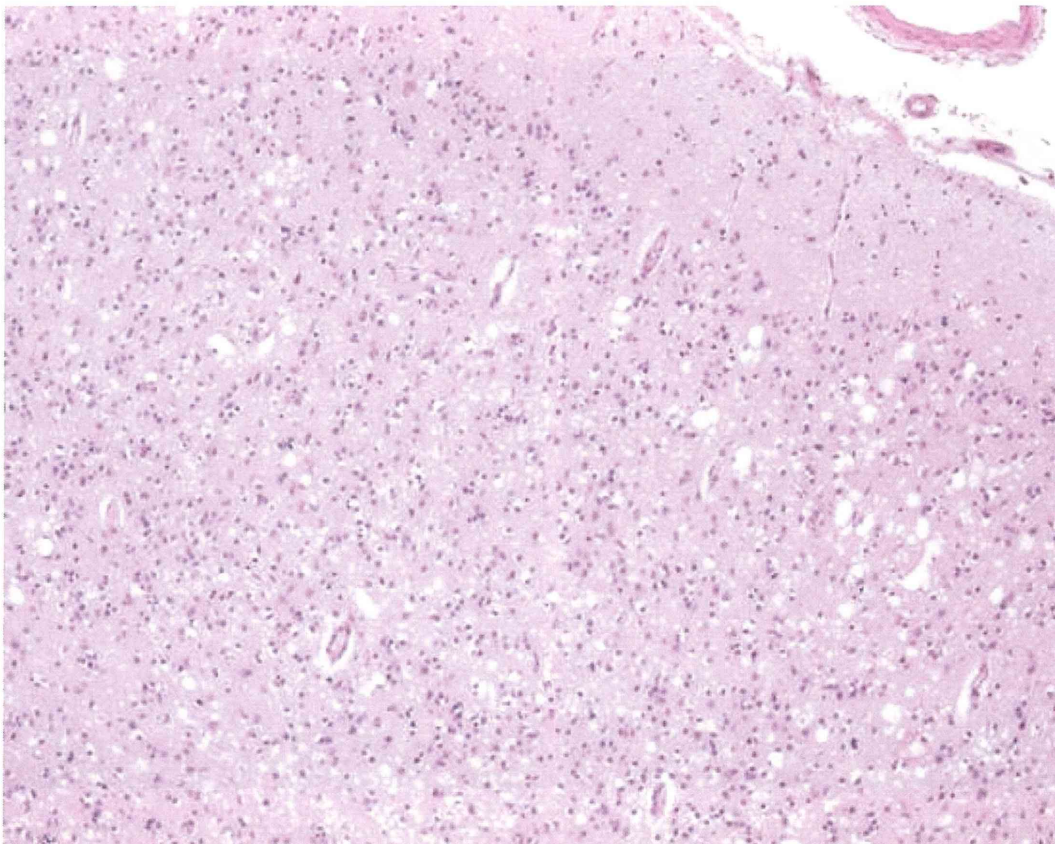


図 5：抗プリオン抗体（3F4）による免疫染色。プリオン蛋白の沈着を認める（茶色の部分）。

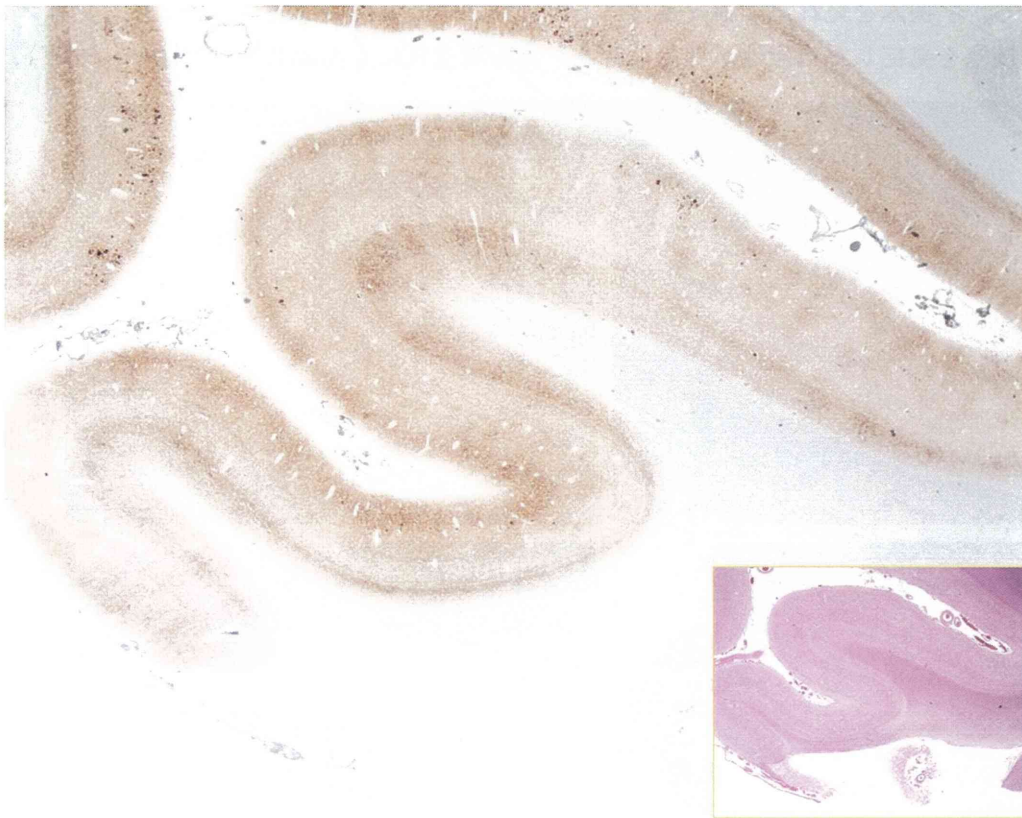


図 6：側頭葉, 前頭葉でも海綿状変性とプリオン沈着を認める (左が HE 染色, 右が抗プリオン抗体 (3F4) 免疫染色。粗大な空胞と空胞周囲の粗大顆粒状の沈着も認める。

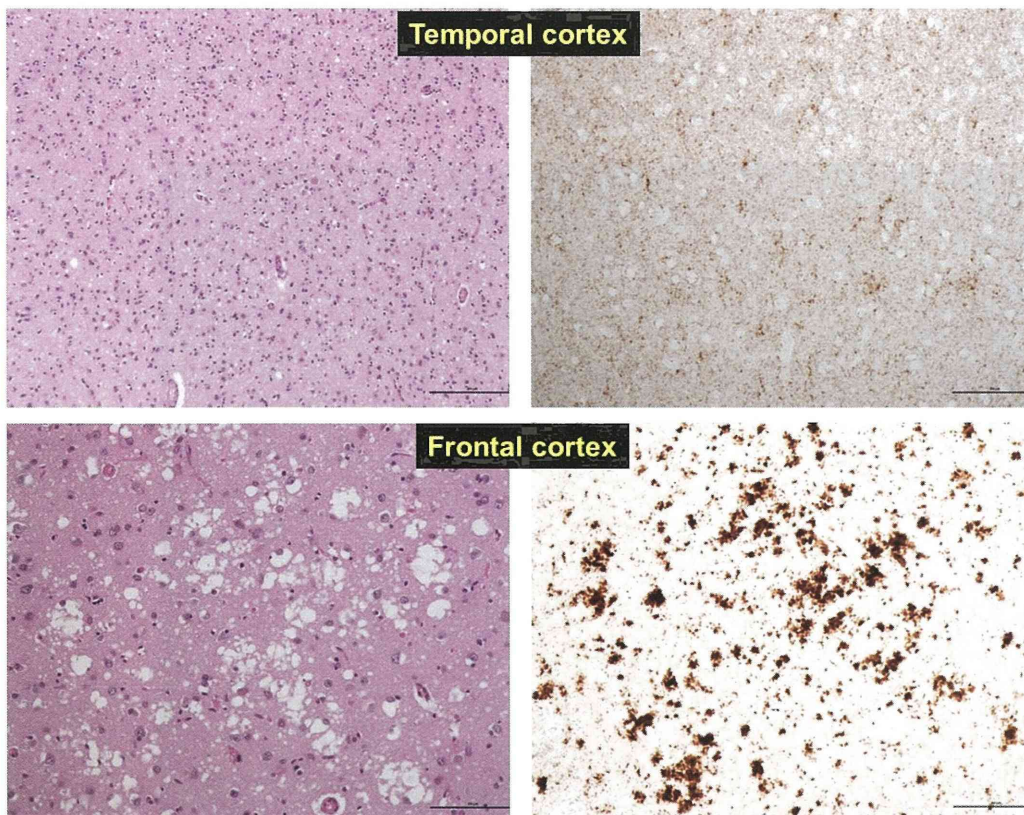


図 7: 小脳皮質では新しい出血性梗塞 (左上) を認め, その部位でも抗プリオン抗体 (3F4) 陽性のプリオン沈着を認めるが, 梗塞を免れた小脳皮質 (左下) より, その染色性は弱く, おそらくプリオン病が発症した後に, 梗塞を発症した可能性が考えられる. 鳥距溝皮質にも海綿状変性が強い (右下).

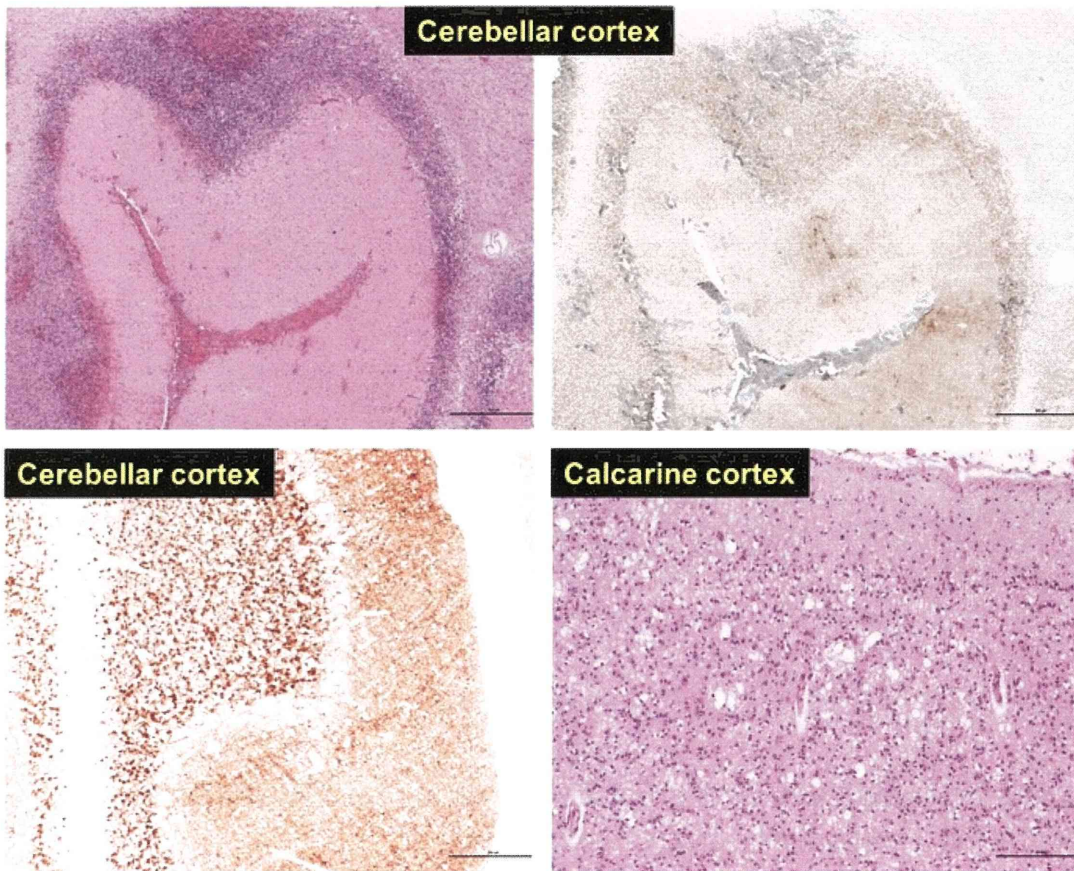


図 8: 3F4 抗体によるプリオン蛋白の沈着の程度を, 解剖学的部位別に検討. 従来報告されている孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (MM1 あるいは MM1+2) と矛盾しない

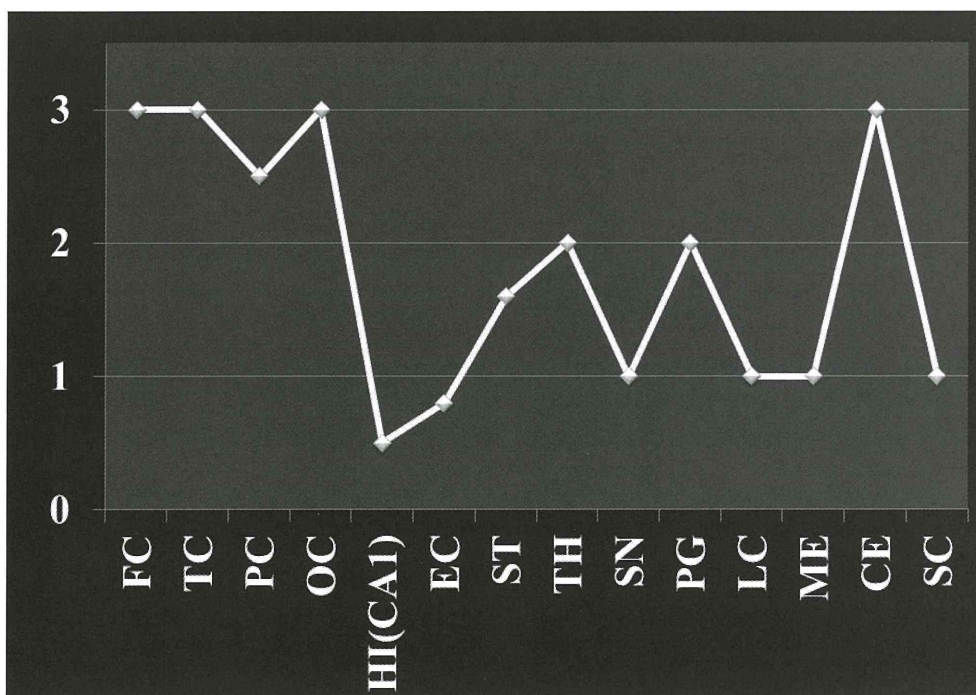


図 9：発症 15 年後頭部 CT（症例 2）

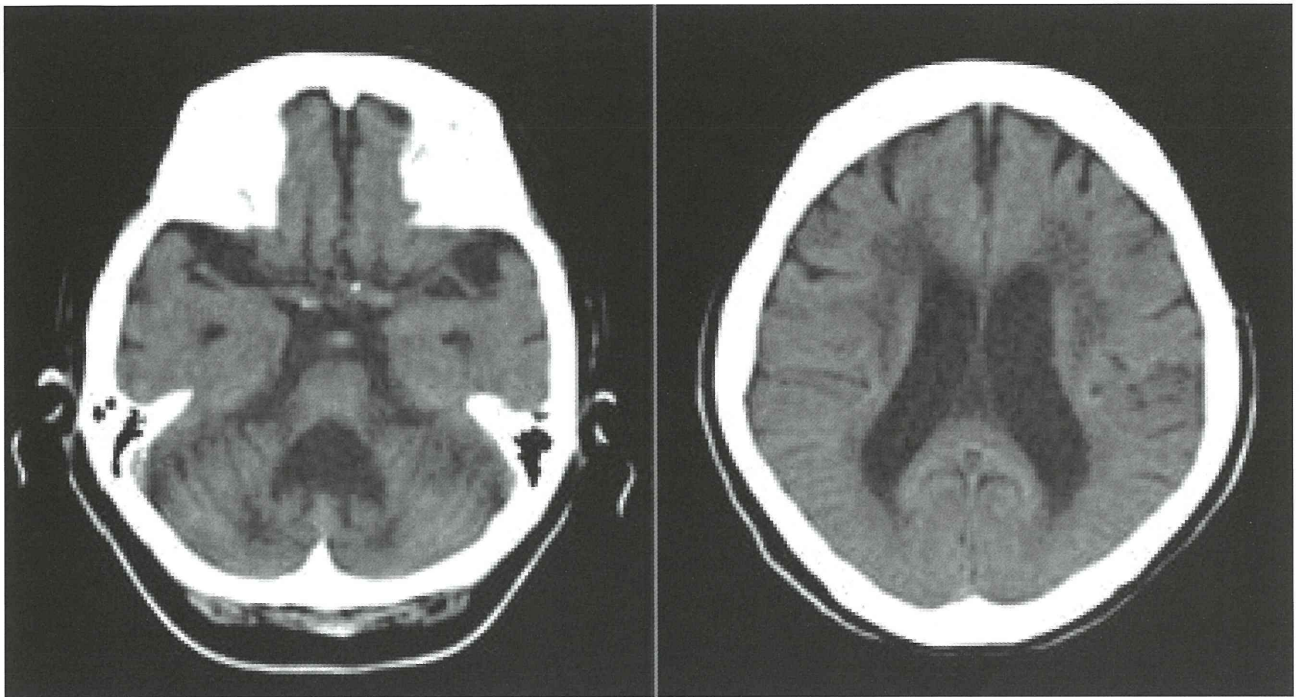


図 10：肉眼所見．脳幹・小脳の著明な萎縮を認め脳重は 983g．断面で大脳皮質幅は保たれ，側脳室拡大，視床萎縮，歯状核萎縮を認めた．また基底核は色調がやや褐色調であった．脳幹は腹側を中心に著しく萎縮し褐色調．

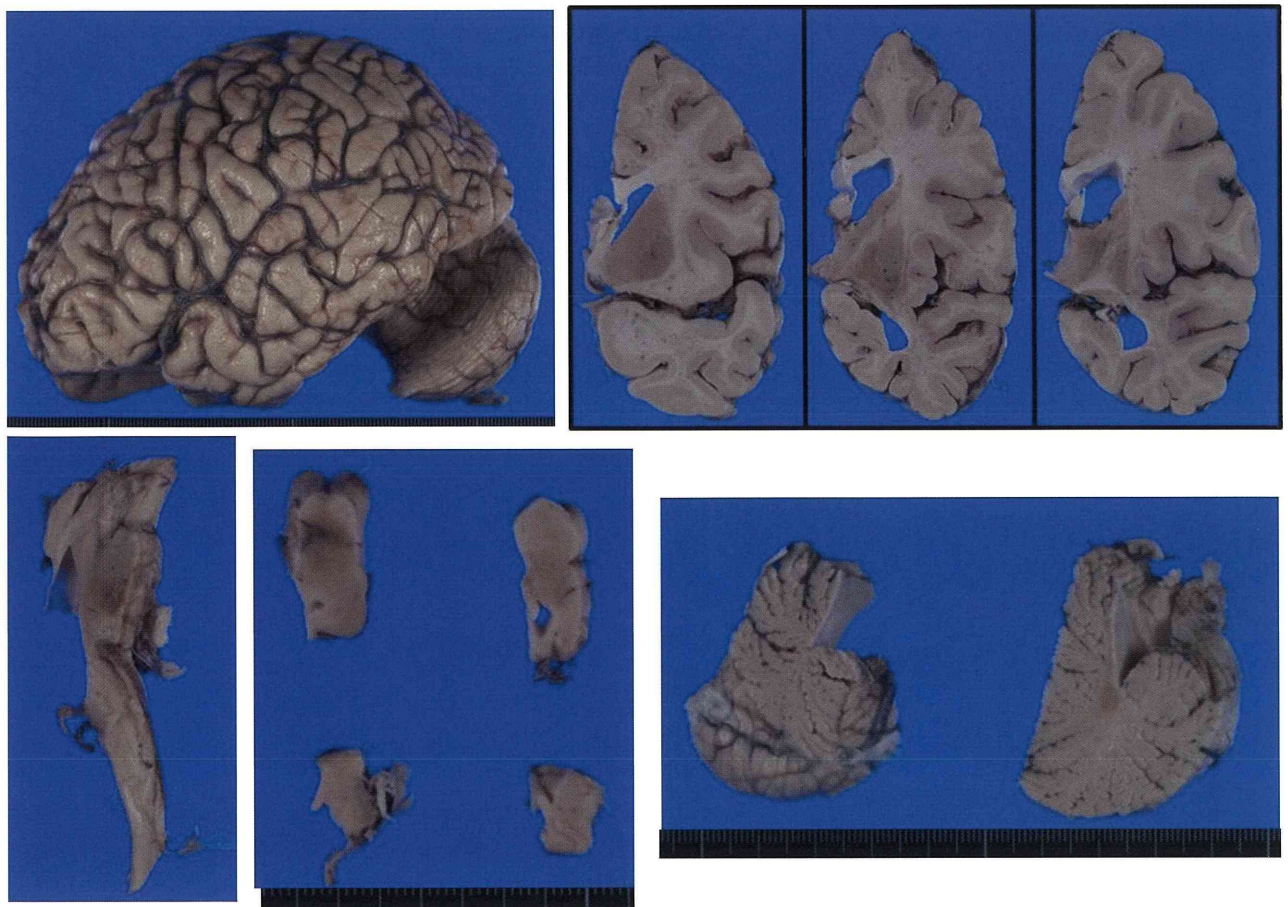


図 11：左；前頭葉（HE 染色）．右；小脳皮質（PAS 染色）．好酸性あるいは PAS 陽性のコアを有する多数のプラークを認める．大脳皮質神経細胞は萎縮性であり，小脳皮質プルキンエ細胞と顆粒細胞の高度の脱落を認める．

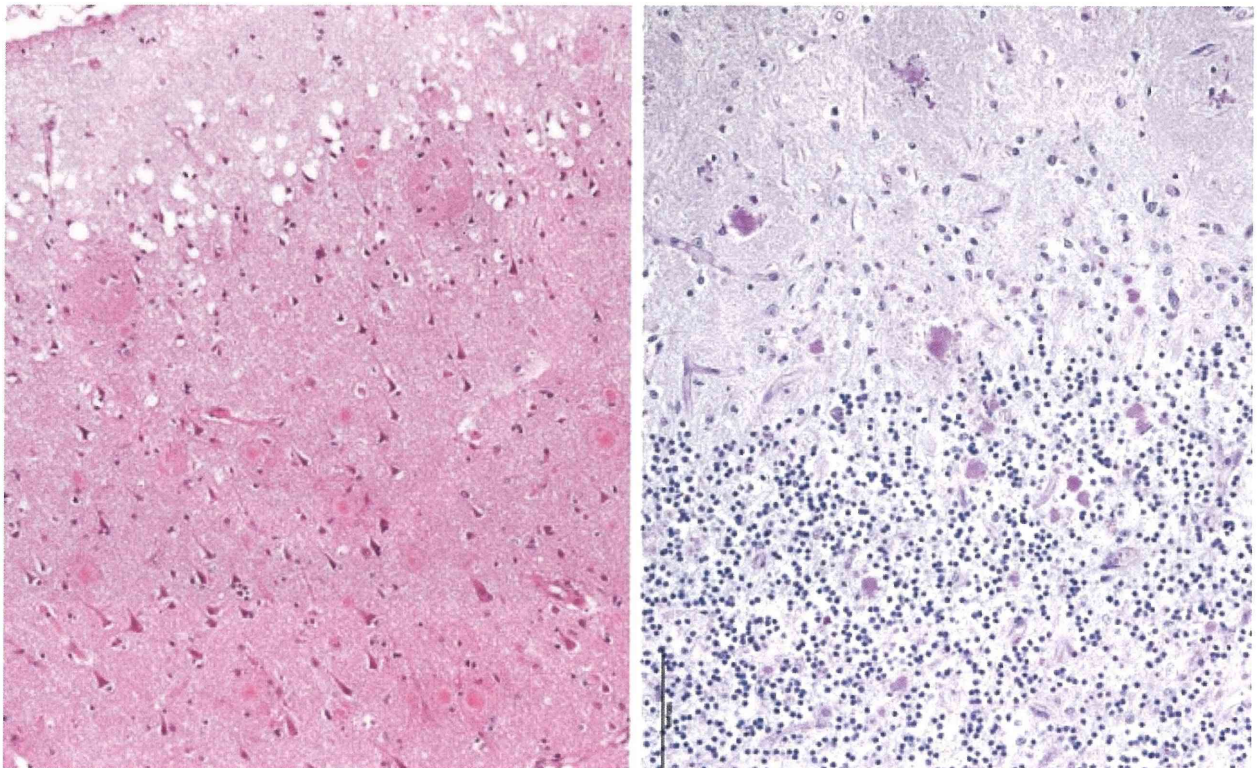


図 12：様々な形態のプラーク．コアのサイズは大きいものでは 200 ミクロンに達する．

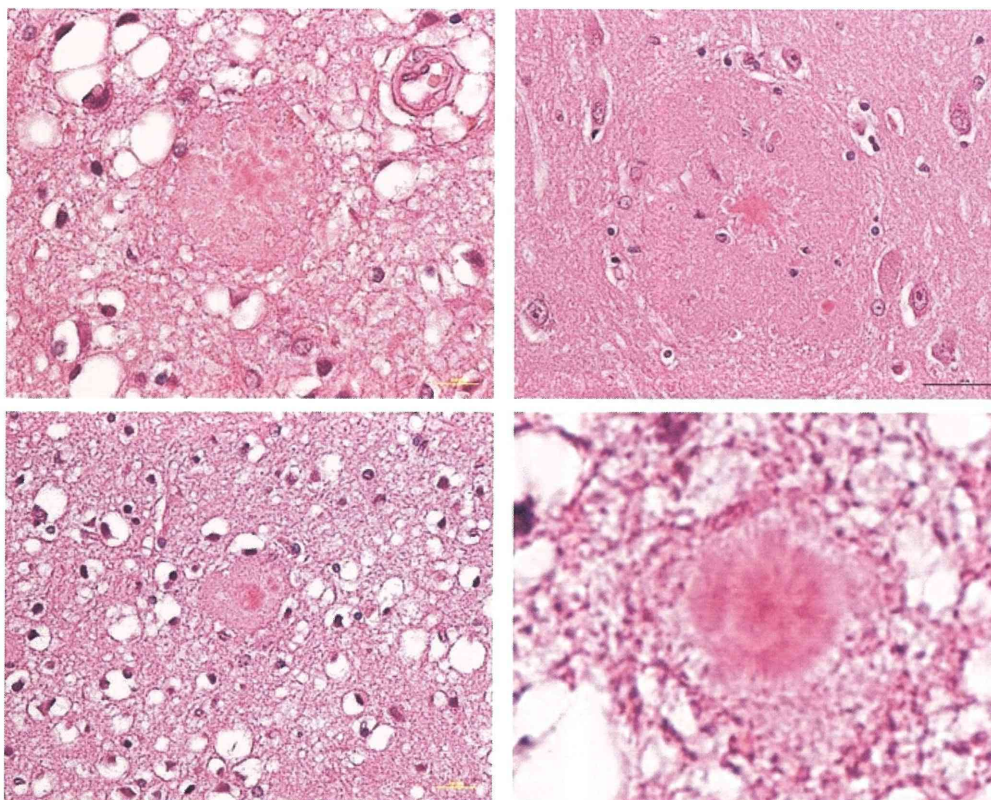


図 13：小脳皮質. 抗プリオン抗体（3F4）免疫染色. プリオン抗体陽性の多数のプラークと実質の陽性沈着を認める.

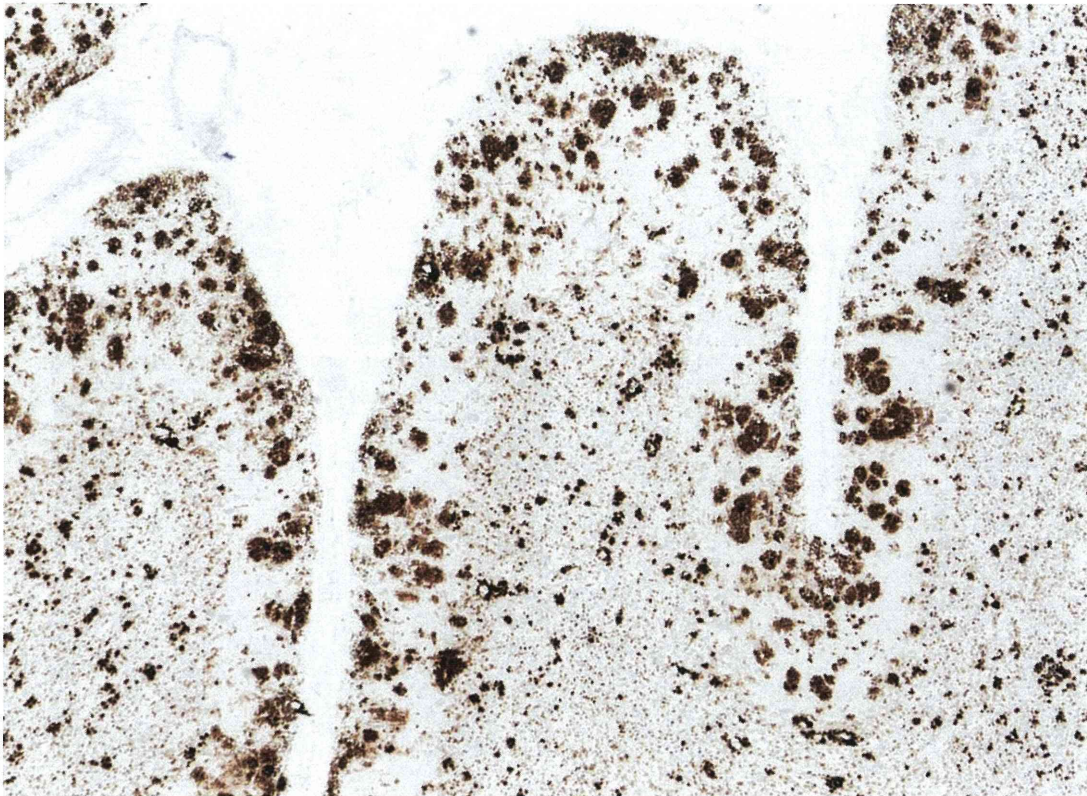


図 14：プラークはリン酸化タウ抗体陽性の神経あるいはグリア細胞の突起で囲まれ，GFAP 陽性のアストロサイトにも囲まれている。

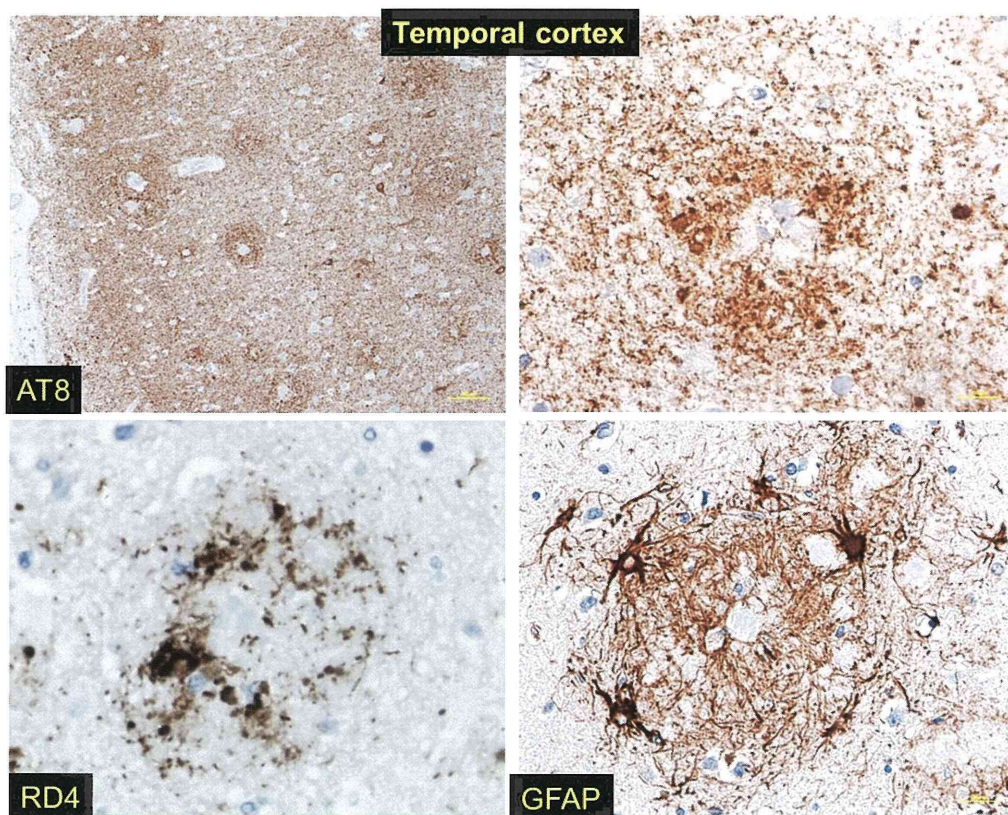


図 15 : 抗プリオン抗体陽性のプラーク (アミロイドコア) は, 広範に沈着する.

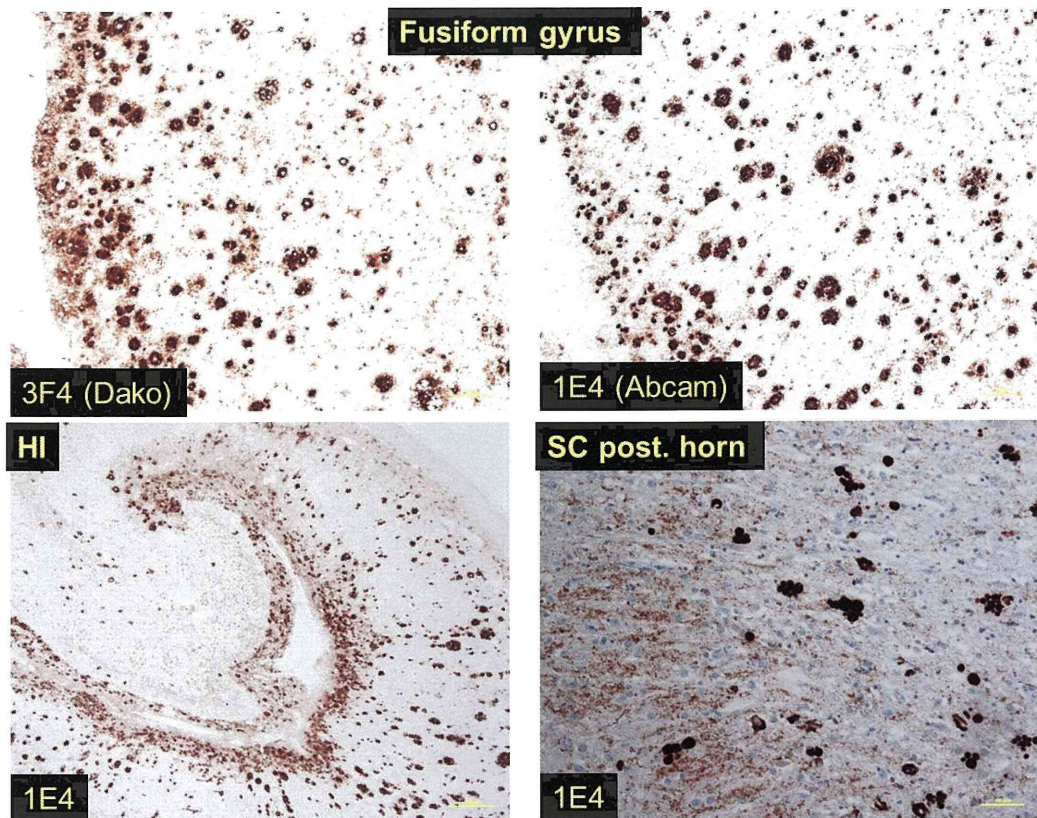
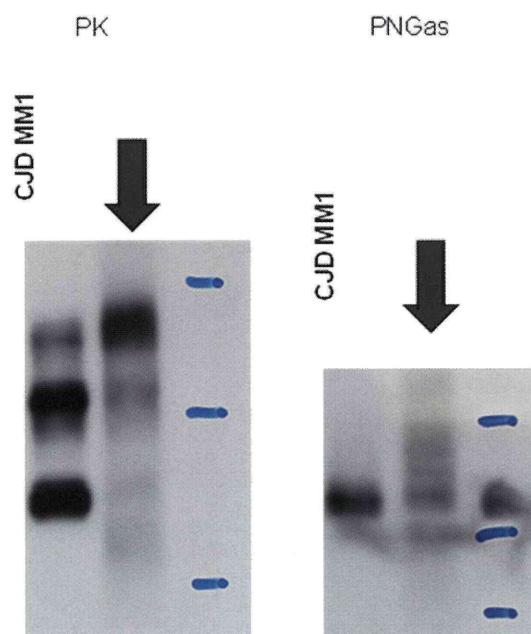


図 16 : 症例 2 のウエスタンブロット解析. PK 抵抗性で孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (MM1) にほぼ一致した部位に, 3 つのバンドを認める. また, 淡い小さいサイズのバンドを認める. CJD とは diglycoform(最上段のバンド), monoglycoform (中段), nonglycoform (下段) のシグナル強度が異なる. 右は PNGase で deglycosylation を施行後.



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
 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

## わが国の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の特徴：海外例との比較

研究分担者：浜口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：坂井健二	同 上
研究協力者：野崎一朗	同 上
研究協力者：篠原もえ子	同 上
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）
研究協力者：佐藤 猛	菜の花クリニック神経内科
研究協力者：定金敦子	自治医科大学公衆衛生
研究協力者：中村好一	同 上
研究協力者：北本哲之	東北大学大学院プリオン蛋白研究部門
研究分担者：水澤英洋	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（神経内科学）
研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）

**研究要旨** [目的]わが国では、現在までに多数の硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が発症しており、その発症数は全世界の硬膜移植後 CJD の 6 割を超えている。今回、我々は、わが国と海外の硬膜移植後 CJD の違いを明らかにし、わが国で硬膜移植後 CJD が多発した原因を考える。

[方法]2011 年 12 月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録されたわが国の硬膜移植後 CJD と英文論文で報告された海外の硬膜移植後 CJD の性別、CJD 発症年齢、硬膜移植を受けた年齢、硬膜移植を受けた原因疾患、使用した硬膜、硬膜移植から CJD 発症までの期間、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型、病理所見によるプラーク型と非プラーク型の頻度を比較した。

[結果]2011 年 12 月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録された 142 例の硬膜移植後 CJD と海外から報告された 48 例を比較した。硬膜移植を受けた年齢は、わが国が  $43.1 \pm 15.1$  歳、海外例が  $31.1 \pm 15.0$  歳と海外例が有意に若かった ( $p < 0.001$ )。硬膜移植から CJD 発症までの期間については、わが国は  $12.1 \pm 5.8$  年、海外は  $10.8 \pm 6.0$  年であり有意差は無かった。硬膜移植を受けた原因疾患は、本邦例、海外例とも腫瘍が最も多かった(わが国 43.7%、海外 52.1%) が、それに次いでわが国では血管障害(28.9%) や片側顔面攣縮・三叉神経痛(18.3%) が多く、その割合は海外と比較して有意な差があった ( $p < 0.001$ )。わが国の硬膜移植を受けた原因疾患の多くは、生命予後の良いものであった。使用硬膜については、わが国では 127 例(89.4%)、海外では 30 例(62.5%) で使用硬膜の由来が判明しており、本邦例は全例が、海外例は 91.2% が Lyodura<sup>®</sup> であり、Lyodura<sup>®</sup> が使用されていた割合は有意にわが国が多かった ( $p < 0.01$ )。プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型については、わが国の 96.6% が MM で 3.4% が MV、VV は 0% であったが、海外例は、MM は 83.3%、MV 6.7%、VV 10.0% とその分布に有意差があった ( $p < 0.05$ )。

[結論]硬膜移植時の疾患の違いやプリオン蛋白遺伝子の違いが、海外と比較してわが国で多くの硬膜移植後 CJD が発症したことに影響を与えた可能性がある。

### A. 研究目的

現在までに 200 例近い硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が全世界から報告され

ており、その 6 割以上がわが国から報告されている<sup>1)</sup>。しかし、何故わが国で、海外と比較してこれ程多くの硬膜移植後 CJD が発症しているかは



不明である。今回、我々は、わが国と海外の硬膜移植後 CJD の違いを明らかにすることによって、わが国で硬膜移植後 CJD が多発した原因について考える。

## B. 研究方法

2011年12月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録されたわが国の硬膜移植後 CJD と英文論文で報告された海外の硬膜移植後 CJD の性別、CJD 発症年齢、硬膜移植を受けた年齢、硬膜移植を受けた年、硬膜移植を受けた原因疾患、使用した硬膜、硬膜移植から CJD 発症までの期間、プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型、病理所見によるプラーク型と非プラーク型の頻度を比較した。

### (倫理面への配慮)

CJD サーベイランスと匿名化した収集データの研究利用については金沢大学医学倫理委員会の承認を得ている。

## C. 研究結果

2011年12月までにわが国の CJD サーベイランス委員会に登録された 142 例の硬膜移植後 CJD と海外から報告された 48 例（ドイツ 10 例、イギリス 8 例、スペイン 7 例、オーストラリア 5 例、フランス 5 例、アメリカ 4 例、オランダ 2 例、イタリア 2 例、オーストリア 1 例、クロアチア 1 例、ニュージーランド 1 例、南アフリカ 1 例、韓国 1 例）を比較した。

女性の割合は本邦例では 58.5%、海外例では 42.2%であり、有意な性差はなかった。硬膜移植を受けた年齢は、わが国が  $43.1 \pm 15.1$  歳、海外例が  $31.1 \pm 15.0$  歳と海外例が有意に若かった ( $p < 0.001$ )。硬膜移植から CJD 発症までの期間については、わが国は  $12.1 \pm 5.8$  年、海外は  $10.8 \pm 6.0$  年であり有意差は無かった。CJD 発症年齢は、わが国が  $55.7 \pm 14.9$  歳、海外例が  $41.9 \pm 15.4$  歳と海外例が有意に若かった ( $p < 0.001$ )。

硬膜移植を受けた原因疾患は、本邦例、海外例とも腫瘍が最も多かった（わが国 43.7%、海外 52.1%）が、それに次いでわが国では血管障害

（28.9%）や片側顔面攣縮・三叉神経痛（18.3%）が多く、その割合は海外と比較して有意な差があった ( $p < 0.001$ )。硬膜移植を受けた原因疾患別の硬膜移植時年齢をわが国と海外で比較したところ、腫瘍はわが国が  $43.8 \pm 13.8$  歳で海外が  $31.7 \pm 16.3$  歳と、わが国の方が高齢であった。また、わが国に多い片側顔面攣縮や三叉神経痛の移植時年齢は、わが国で  $50.2 \pm 9.4$  歳、海外で 50 歳と、他の疾患より高齢であった。更に、硬膜移植を受けた原因疾患のうち、腫瘍の内訳をわが国と海外で比較したところ、わが国では髄膜腫の頻度が最も多く（48.4%）、神経鞘腫（27.4%）がそれに続いた。海外では、髄膜腫（32.0%）とともに神経膠腫（32.0%）の頻度が最も多かった。

使用硬膜については、わが国では 127 例（89.4%）、海外では 30 例（62.5%）で使用硬膜の由来が判明しており、本邦例は全例が、海外例は 91.2%が Lyodura<sup>®</sup>であり、Lyodura<sup>®</sup>が使用されていた割合は有意にわが国で多かった ( $p < 0.01$ )。海外例で使用された Lyodura<sup>®</sup>以外の硬膜は Tutoplast<sup>®</sup> 1 例、non-commercial dura 1 例、porcine dura 1 例であった。

プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型については、わが国の 96.6%が MM で 3.4%が MV、VV は 0%であったが、海外例は、MM は 83.3%、MV 6.7%、VV 10.0%とその分布に有意差があった ( $p < 0.05$ )。

わが国の 31 例（21.8%）、海外の 19 例（39.6%）が病理所見によってプラーク型か非プラーク型かが判明しており、そのうちプラーク型はわが国で 14 例（45.2%）、海外で 4 例（21.1%）であり、その頻度に有意差は無かった。全てのプラーク型のコドン 129 多型は MM であった。

## D. 考察

海外例と比較すると、本邦例は、（1）より高齢で硬膜移植を受け、（2）硬膜移植を受けた原因疾患として血管障害や顔面神経・三叉神経に対する手術が多く、（3）使用硬膜は Lyodura<sup>®</sup>の頻度が多く、（4）プリオン蛋白遺伝子コドン 129 多型は MM が多いといった特徴があった。

海外例に比べて、本邦例が高齢で硬膜移植を受けた原因として、硬膜移植を受けた疾患の違いが

影響している可能性があると考えた。硬膜移植を受けた疾患は、海外例、本邦例ともに腫瘍が多かったが、わが国では加齢とともに発症率が上昇する髄膜腫の頻度が多く<sup>2),3)</sup>、また硬膜移植年齢が高い片側顔面攣縮や三叉神経痛の割合が多いことも影響していると考えた。

わが国の硬膜移植の原因疾患として、血管障害が海外と比較して多かった。これは、海外では冠動脈疾患の方が脳血管障害より頻度が多いが、わが国では脳血管障害の方が冠動脈疾患より頻度が多い<sup>4)</sup>ことが関連している可能性があると考えた。

更に、プリオン蛋白遺伝子コドン129多型では、メチオニンホモ接合体が最も頻度の多い多型であった。わが国の正常コントロールの90%以上がメチオニンホモ接合体であり<sup>5)</sup>、海外と比較して硬膜移植後 CJD を発症し易い遺伝的素因があった可能性がある。

本研究結果から、日本で硬膜移植後 CJD が多発した原因について、(1)わが国では硬膜移植の原因疾患として比較的生命予後の良い髄膜腫や神経鞘腫、片側顔面攣縮、三叉神経痛が多く含まれており、多くの症例が CJD 発症年齢まで生存可能であった、(2)日本には脳血管障害の頻度が高く、そのために硬膜移植の頻度が多かった、(3)プリオン蛋白遺伝子コドン129多型でメチオニンホモ接合体の頻度が高く、硬膜移植後 CJD を発症しやすい遺伝的素因があった、といった3つの可能性が考えられた。しかし、Lyodura<sup>®</sup>がどの国でどのくらいの数の患者に使用されたかという情報は不明のままであり、わが国で硬膜移植後 CJD が多発した正確な原因については依然不明である。

## E. 結論

硬膜移植時の疾患の違いやプリオン蛋白遺伝子の違いが、海外と比較してわが国で多くの硬膜移植後 CJD が発症したことに影響を与えた可能性がある。

## [参考文献]

1) Brown P, Brandel JP, Preece M, Sato T. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease: the waning of an era.

*Neurology* 67:389-393, 2006.

2) Kuratsu J, Takeshima H, Ushio Y. Trends in the incidence of primary intracranial tumors in Kumamoto, Japan. *Int J Clin Oncol* 6:183-191, 2001.

3) Nakamura H, Makino K, Yano S, Kuratsu J. Epidemiological study of primary intracranial tumors: a regional survey in Kumamoto prefecture in southern Japan-20-year study. *Int J Clin Oncol* 16:314-321, 2011.

4) Shimamoto T, Iso H, Iida M, Komachi Y. Epidemiology of cerebrovascular disease: stroke epidemic in Japan. *J Epidemiol* 6:S43-47, 1996.

5) Doh-ura K, Kitamoto T, Sakaki Y, Tateishi J. CJD discrepancy. *Nature* 353:801-802, 1991.

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open*, in press.

2) Rosen RF, Fritz JJ, Dooyema J, Cintron AF, Hamaguchi T, Lah JJ, Levine H 3<sup>rd</sup>, Jucker M, Walker LC. Exogenous seeding of cerebral  $\beta$ -amyloid deposition in  $\beta$ APP-transgenic rats. *J Neurochem* 120:660-666, 2012.

3) Hamaguchi T, Eisele YS, Varvel NH, Lamb BT, Walker LC, Jucker M. The presence of A $\beta$  seeds, and not age per se, is critical to the initiation of A $\beta$  deposition in the brain. *Acta Neuropathol* 123:31-37, 2012.

4) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Sakai K, Yamada M. Serum tau protein as a marker for the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol* 259:1464-1468, 2011.

## 2. 学会発表

1) 浜口 毅, 山田正仁. 脳βアミロイドーシスの propagation. 第 30 回日本認知症学会学術集会, 東京, 11.11-13, 2011.

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
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

## プリオン病の新規治療薬に関する臨床研究

研究分担者：坪井義夫 福岡大学医学部神経内科学

**研究要旨** 今年度は、まず昨年度に引き続き、プリオン病に対するペントサンポリサルフェート（PPS）の脳室内持続投与法の継続を行い、臨床評価および副作用の検討を行った。プリオン病と診断された 11 例で、その内訳は孤発性 CJD 6 例、硬膜移植後 CJD 2 例、家族性 CJD（GSS 1 例）3 例で、昨年度 1 例が亡くなり、剖検の結果家族性 CJD の診断が確定した。これまで 9 例が死亡、2 例が治療継続しているが、11 例の治療開始からの経過は平均 31 か月（4～65 ヶ月）で、治療前の modified Rankin Scale（mRS）は 2～5 で、現在は全例 5～6 である。同治療の副作用として硬膜下水腫が全例に認められたが、薬剤に関連する血液検査値の異常は見られなかった。新規の剖検脳において、家族性 CJD の病理診断がえられた。病理学的検討では一部の症例で脳内不溶性プリオンの量が少ない点や、不溶性プリオン蛋白/全プリオン蛋白比の低い症例があり、異常プリオン蛋白の定量を含め治療による影響の可能性が示唆される。PPS 脳室内持続投与は、安全で長期治療にも耐えうる治療法であると考えられる。

### A. 研究目的

プリオン病は、脳内に異常プリオン蛋白の凝集がみられ、臨床的にはいったん発症すると進行性、致死性の経過をたどる難病である。これまでプリオン病に対する有効な治療薬は見出されておらず、その開発が期待される。マウスを用いたプリオン蛋白感染実験において、ペントサンポリサルフェート（PPS）の脳室内持続投与を行うと、著明に発症遅延効果が示された。PPS は安全性の高い薬物であるが血液脳関門を通過せず、脳室内に直接投与する必要がある。本研究では、体内埋め込み型微量注入器具を用いた PPS 脳室内投与療法のプロトコールを作成し、実際にプリオン病患者に対する治療を行った。

### B. 研究方法

プリオン病の診断は、WHO の診断基準に従った。PPS 脳室内持続投与法は、体内埋め込み型微量注入器具（Archimedes<sup>®</sup> 20 ml reservoir, Flow rate 0.5 ml/24h, Codman Inc., Germany）および脳室内カテーテルの留置手術を行った。薬剤効果の評価は神経学的所見、日常生活動作、画像所見および脳波所見のフォローを行った。PPS 投与は低濃度で

開始。その後、漸増し維持量に到達させる。最終維持濃度は 120 $\mu$ g/kg/day として、4 週間毎に腹部皮下の微量注入器具中に、経皮的に薬液を交換充填した。副作用は血算、生化学、凝固能を定期的に検討した。

### （倫理面への配慮）

本研究の対象患者および患者家族に対して十分に説明を行い、理解を得た上で文書による同意が得られた患者にのみ本治療研究は実施された。本治療研究に対して同意を得る場合は人権保護の立場から慎重に検討し、安全の確保に充分配慮し、対象患者のプライバシー保護には十全の配慮を行われた。同意が得られない場合でも何ら差別なく疾患に対して必要な治療を行うことを原則とし、患者の個人情報については慎重に対応した。

### C. 研究結果

11 例のプリオン病患者に対して治療が行われたが、昨年までに生存患者 2 例に関しては臨床的に変化がなく継続中である。その他の患者の経過に関しては昨年の報告書に表中に記載している。病型別では、孤発性 CJD が 6 例、硬膜移植後医原