

プリオン病サーベイランス病理コアとしての平成 27 年の役割

研究分担者：村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・高齢者ブレインバンク（神経病理）
研究協力者：東原 真奈	東京都健康長寿医療センター神経内科
中野 雄太	同バイオリソースセンター
藤ヶ崎純子	同研究所神経病理学テーマリーダー
高橋 眞、新谷 晶子	関東中央病院神経内科
岡村 正哉	荏原病院神経内科
北本 哲也	東北大学病態神経学分野

研究要旨

今年度病理コアとして 3 例の臨床診断クロイツフェルトヤコブ病 (CJD) 3 例の剖検（1 例は自施設、2 例は他施設搬送剖検）を引き受け、他二施設の剖検を指導、切り出しを行った。

自施設剖検例は type 1 MM 典型的症例であったが、生前ブレインバンク登録同意が得られたため、他施設転院後も剖検が可能であった。また 1 例は type 1 MM でやや非定型的所見を呈したが、Western blot でも移動度がわずかに異なる点が問題であった。もう一例はけいれん重積状態例を神経放射線科が CJD と診断し、死亡・搬送剖検となった症例だが、プリオン病対応で剖検し、凍結脳を北本ラボに送り陰性であることを確認後、通常検索を行い、痙攣後脳症プリオン陰性を確認した。他施設剖検例は 1 例は典型的 type 1 MM であったが、凍結材料が採取出来ず、今後の課題となった。もう一例は Western blot が非定型的とのことで、検討中である。

A. 研究目的（プリオン病サーベイランス病理コアとしての貢献）

サーベイランス委員会病理コアとして、プリオン病剖検の推進、サーベイランス例病理所見の品質管理、他施設剖検凍結例のバックアップの三点を、今年度も遂行した。

B. 研究方法

自施設例については現在 14 日ルールという短期入院期間が定められているため、診断を出来る限り早くつけ、かつ病理診断の重要

性を強調し、転院先とも協議し、出来る限り剖検が得られる信頼関係をご家族と結ぶ努力を行った。

他施設剖検例については、依頼されたものは全て引き受けるかたちで臨んだ。いずれの場合も搬送費は本研究費で支払った。

剖検は行うがその後の評価ができない施設については、ブロック作成、免疫染色を含む標本作成、診断の全てに関与するかたちで援助を行った。

サーベイランス例の病理所見の確認・品質

管理については、神経病理学会プリオン病剖検推進委員会、ブレインバンク委員会を通じ情報を得、必要に応じ追加染色を引き受けた。

プリオン病凍結バックアップについては、パーティションで区切ったプリオン病専用超低温槽を設け、要請があった場合保存を引き受けるかたちで対応した。

(倫理面への配慮)

死体解剖保存法に基づく病理解剖承諾書の範囲内で、プリオン病サーベイランスご遺族登録同意を前提に病理解剖を行う行為については、倫理委員会承認は必要ないとの倫理委員会判断である。

プリオン病克服のためのリソース構築については、別途高齢者ブレインバンク同意を取得しており、高齢者ブレインバンク事業自体はセンター倫理委員会での承認事項である。

C. 研究結果

1. プリオン病剖検推進

症例 1.

自施設例、72 歳男性例。白菊会登録例であったが登録不能であるため、事前剖検同意に変更し、転院死亡後当院への搬送費を高齢者ブレインバンク研究費で支給するかたちで剖検を施行した。臨床経過・免疫化学・神経病理所見とも典型的な type 1 MM の所見であった。

症例 2

関東中央病院からの症例、斑会議で報告例である。48 歳女性で若年発症であり、症状は典型的であった。神経病理学的には type 1 MM に合致するが、白質病変が強く、黒質の脱色素とプリオン沈着を認め、periaxonal、perineuronal prion deposition が強く、非典型的印象を受けた。Western blot では type 1 の範疇だがわずかに分子量が低かった (図 1)。

プリオン病の立体構造と組織病理連関において興味深いと考え prion 2016 発表予定である。

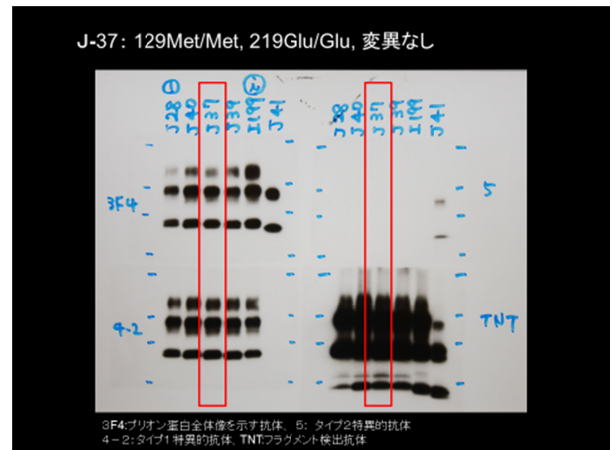


図 1. 免疫プロットパターン。Type 1 の範疇だが移動度がわずかに低い。

症例 3.

荏原病院神経内科、69 歳男性例。44 歳クモ膜下出血手術時硬膜移植例で、水頭症にシャント術を施行し、高次脳機能障害、左不全麻痺残存例である。65 歳時歩行障害と左不全片麻痺に加え、左上下肢の間欠的な振戦、軽度筋強剛を認め、くも膜下出血後のパーキンソンニズムが鑑別に挙げられたが、MIBG 心筋シンチで H/M 比の低下 (1.52/1.48) があり、パーキンソン病と診断された。69 歳時発熱、意識障害が出現し、荏原病院神経内科に救急搬送された。右共同偏視、左片麻痺を認め、全身性 myoclonus 様痙攣発作重責状態であり、緊急入院となった。髄液細胞数・蛋白上昇があり、ヘルペス脳炎が鑑別に挙げられたが、MRI で右半球に広範な皮質 DWI 亢進を認め、神経放射線専門医が硬膜移植サイドでありことより臨床症状を踏まえた上で CJD と診断した。第 11 病日死亡、当施設搬送剖検となった。MRI DWI 所見は皮質腫大を伴い直下白質まで及ぶこと、視床のみならず海馬高信号も伴うことより CJD は考えにくいと当施設神経放射線専門医にコンサルトしたが、CJD は否定できな

いとのことで、剖検はプリオン病対応で行った。

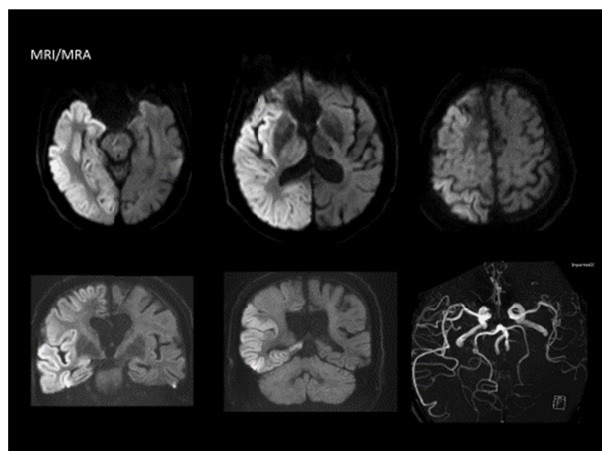


図 1. MRI 拡散強調画像。片側皮質のびまん性高信号は海馬にも及び、皮質直下白質にも認められ、MRA では血流増加を示唆する所見である。

凍結脳を東北大学病態神経学分野（北本博士）に送り解析し陰性であることを確認後、通常の切り出しを行い、痙攣後脳症であることを確認した（図 2）。

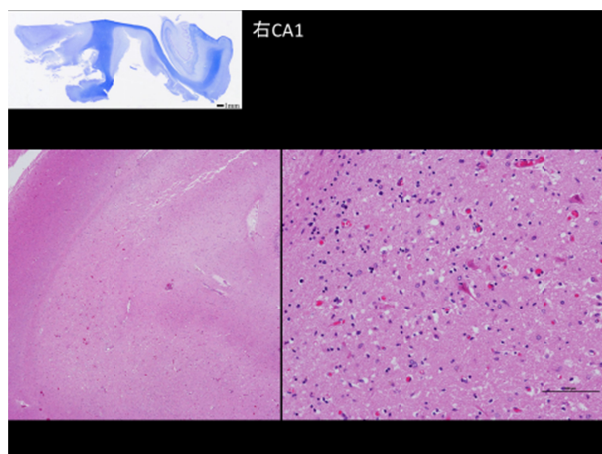


図 2. プリオン免疫染色陰性に加え、プリオン病では普通免れる固有海馬 CA1 領域に神経細胞の断血性変化を認め、典型的痙攣後脳症の所見である。

2. サーベイランスプリオン病剖検品質管理

プリオン病サーベイランス呈示剖検呈示例について疑問点が生じた時、神経病理診断者

に問い合わせ、確認する作業を続行した。今年度は帝京大学剖検例の免疫染色確認を、未染を引き受けることで対応した。

3. 他施設剖検例診断援助

国立病院機構東京病院は、剖検、凍結、切り出し、ブロック作成までは引き受けるが、それ以降は病理検査技師レベルで拒否の状態である。本例一例の剖検例について、剖検は病理医が行い、神経内科医師が半脳凍結を実行した。凍結脳を東北大学病態神経学分野と同じジェラルミンケースを送り、返送されるかたちでプリオン病専用超低温槽に保存した。固定後脳の切り出しは主任研究者が施設に行き行った。現在検索中だが、免疫プロットで特徴的所見と北本博士より報告を受けている。

D. 考察

本年度のプリオン病診断援助の状況を報告した。プリオン病は神経病理の社会貢献においてコアを占める点はコンセンサスである。

最近の入院期間制限でますます剖検を得ることが困難となってきたが、診断をつけてあげることが最後の奉仕であるという訴えが通じることが家族には、剖検事前登録制は有用である。現在東京都内の施設でプリオン病を行っている施設は限られており、可能な限り対応していくかたちで臨みたい。また、依然としてプリオン病でないものをそう診断するレベルが救急医だけでなく神経放射線専門医にも及んだことは教訓である。

本施設は、剖検は医療行為の最終であり、疾患により医療行為を拒否できないのが本邦の建前であるから、プリオン病剖検を拒否することは許さないとの立場をとっており、神経内科・神経病理・病理が協力している点において、重要な拠点である。

E. 結論

プリオン病サーベイランス病理コアとしての本年度活動について述べた。

高齢者ブレインバンクの社会貢献の一環として、プリオン病剖検は重要な要素の一つと判断する。

【参考文献】

[雑誌]

Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996;39:767-78.

F.健康危険情報

なし

G.研究発表（2014/5/1～2016/3/31 発表）

1.論文発表

1. Koabayashi A, Matsuura Y, Iwaki T, Iwasaki Y, Yoshida M, Takahashi H, Murayam S, Takao M, Kato S, Yamada M, Kohri S, Kitamoto T (2015) Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease MM1+2C

and MM1 Are Identical in Transmission Properties. *Brain Pathology* (in press) DOI: 10.1111/bpa.12264

2.学会発表

本山りえ、仙石錬平、仁科裕史、金田大太、金丸和富、石井賢二、村山繁雄：Prion codon 129 Val/Met で QUIC 法陽性を呈した亜急性進行性認知障害の 76 歳男性例。第 215 回日本神経学会関東・甲信越地方会、2015 年 12 月 5 日、東京

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