

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

プリオン病の剖検率を向上するためのシステム構築と プリオン病リソースの確立（第3報）

研究分担者：高尾昌樹 埼玉医科大学国際医療センター
 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院、
 研究協力者：田野光敏 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：佐藤愛海 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：青柳真一 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：諏訪部桂 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：相澤勝健 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：美原 樹 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：美原 盤 公益財団法人脳血管研究所美原記念病院
 研究協力者：北本哲之 東北大学大学院医学研究科

研究要旨 本邦におけるプリオン病の剖検数は少ない。米国プリオンサーベイランスセンターからも剖検の必要性が呈示された。剖検数の増加を目指すことを目標として、可能な範囲での剖検を継続してきた。平成 28 年度は 4 例の剖検を施行した。すべて、プリオン病の剖検が施行できない施設から、遺体を搬送して、当院で施行した。ご遺体の搬送に関しては、当院の車で依頼先の施設まで出向き、ご遺体を当院に搬送して剖検を施行した。剖検後は、ご遺族の希望される施設や家までご遺体を搬送することも従来どおりである。全例の分子生物学的検索を東北大学で施行した。剖検は原則として頭部を限定で行い、ガイドラインに沿って施行した。また、3 年の研究期間において蓄積されたプリオン遺伝子変異を V180I の 4 症例に関して臨床病理学的に検討した。4 例とも発症年齢が 80 歳以上、3 例は死亡時年齢が 90 歳以上であり、80 歳以上の高齢者における認知機能障害症例においては、プリオン病の可能性を考慮する必要がある。プリオン病の剖検体制を確立し、プリオン病の正確な診断や適切な剖検体制を構築したことは、「診療ガイドラインの策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」へ貢献するものである。

A. 研究目的

本邦におけるプリオン病の剖検数は、依然として少ない状況が続いている。一方、米国プリオンサーベイランスセンターからも剖検の必要性が最近呈示された。剖検数の増加を目指すことを目標として、可能な範囲での剖検を継続してきた。本年度の成果、平成 26 年度から 28 年度の成果を含め報告する。

B. 研究方法

対象となった検討期間は平成 26 年 4 月 1 日～平成 28 年 1 月 31 日である。その間に剖検を施行したプリオン病は 17 例であった。

（倫理面への配慮）

剖検に関しては、死体解剖保存法により施行される病理解剖である。ブレインバンクは倫理委員会ですでに承認されたものであり、病理診断以外の研究を目的として、蓄積試料を使用することも、剖検時に遺族より同意を得ている。ただしあらたな研究申請が、特に試料提供を伴うときには、依頼者の所属する機関での倫理委員会承認後、当院倫理委員会で承認を得たのち、必要量を提供する。プリオン病のサーベイランス、分子生物学的解析は、状況において生前に主治医より取得されていない場合は、剖検前に主治医より取得していただくようにした。

C. 研究結果

平成28年度は4例の剖検を施行した。すべて、プリオン病の剖検が施行できない施設からの依頼により、遺体を搬送して当院で施行した(1)。

3年の研究期間では、当院で剖検を施行したものが15例、研究代表者（高尾）が出向いて行った剖検が2例である。15例のうち3例が院内死亡症例であり、残り12例が外部施設からの搬送例であった。ご遺体の搬送に関しては、従来通り、当院の車で依頼先の施設まで出向き、ご遺体を当院に搬送して剖検を施行した。その後、ご遺族の希望される施設や家までご遺体を搬送した。研究代表者が出向いて剖検を施行した場合は、剖検後、ホルマリン固定脳、および凍結脳を当院ブレインバンクに移送して、神経病理学的検索を施行した。全例の分子生物学的検索を東北大学で施行した。

平均年齢73±12歳（57歳～94歳）。男性8例、女性9例、SCJDは13例、遺伝性はV180Iが4例であった。分子生物学的検討が終了しているもののなかでは、SCJDはMM1が8例、MM2が3例、MM1+2が1例（延髄下オリブ核病変が強い）、V180Iは4例が発症年齢80歳以上、3例は死亡時年齢が90歳以上であった。超高齢者のプリオン病の存在は、高齢化社会となった現在、公衆衛生学的観点からも重要である。剖検は原則として頭部を限定で行い、ガイドラインに沿って施行した。一部の症例では全身剖検を施行しており、現在そのガイドラインを準備している。検討期間では、年間剖検数は平均6例である。まだ必ずしも十分とはいえないが、外部施設からの依頼も多くなっている。

D. 考察

プリオン病の剖検数が依然として少ないことは、プリオン病の対策を考える上では解決されなければならない。本年度は4例の剖検で、平均的には一定数の剖検を施行できている。

プリオン病においても、高齢者の症例が少なくない。本邦における高齢者や認知症患者の増加があること、特に、V180Iの遺伝性プリオン病を4例の高齢者で確認できたことは、高齢者の認知症診断においても、プリオン病の可能性を念頭におく重要性を示すものである。

E. 結論

プリオン病の診断精度をあげる面から剖検は重要で、剖検可能施設への連絡体制などの充実をさらにすすめる必要がある。蓄積症例は、徐々に研究への使用がなされている(2,3)。プリオン病の剖検体制を継続、プリオン病の正確な診断や適切な剖検体制をとることは、「診療ガイドラインの策定・改訂」、「診断基準・重症度分類策定・改訂のための疫学調査」に貢献するものである。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takao M, Kimura H, Mihara B. How can we increase the number of autopsies for prion diseases? A model system in Japan. *J Neurol Sci* 373:58-59, 2017.
- 2) Takatsuki H, Fuse T, Nakagaki T, Mori T, Mihara B, Takao M, Iwasaki Y, Yoshida M, Murayama S, Atarashi R, Nishida N, Satoh K. Prion-seeding activity is widely distributed in tissues of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease patients. *EBioMedicine* 12:150-155, 2016.
- 3) Hamaguchi T, Taniguchi Y, Sakai K, Kitamoto T, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Yoshida M, Shimizu H, Kakita A, Takahashi H, Suzuki H, Naiki H, Sanjo N, Mizusawa H, Yamada M. Significant association of cadaveric dura mater grafting with subpial A β deposition and meningeal amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 132:313-315, 2016.

2. 学会発表

なし

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