

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

RT Quick 偽陽性二症例の臨床病理学期検討

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：本山りえ	東京都健康長寿医療センター神経内科
：清水利彦	慶応義塾大学病院神経内科
：中野雄太	東京都健康長寿医療センターバイオリソースセンター
：藤ヶ崎純子	東京都健康長寿医療センター研究所神経病理
：仙石鎌平	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）
：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究科運動障害リハビリテーション、分野（神経内科学）
：高尾昌樹	脳研究所附属美原記念病院神経難病・認知症部門、埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科

研究要旨

RT Quick 偽陽性と報告を受けた二症例の臨床病理学期検討を行った。症例 1 は脳外科手術後てんかん性脳症、症例 2 は TDP43 蓄積を伴う前頭側頭型変性症（FTLD-TDP43）であった。Quick の陽性パターンは症例 1 は典型的、症例 2 は 5 回施工中 1 回のみ陽性を示した。症例 1 は完全回復後別疾患で死亡。両者とも免疫染色、免疫ブロットともプリオン陰性で、両者二共通点を見いだすことは出来なかった。

A. 研究目的

Creutzfeldt-Jakob 病(CJD)診断において、異常型プリオン蛋白高感度増幅法である Real-time quaking-induced conversion(RT-QuIC) 法が開発され、感度は 80～85%、特異度は 99%と報告されている。生前髄液 RT-QuIC 法が陽性で剖検脳から異常プリオン蛋白が検出されなかった 2 症例を報告する。

B. 研究方法

生前髄液 RT-QuIC 法が陽性で剖検脳から異常プリオン蛋白が検出されなかった 2 症例

を臨床・画像・病理学的に検討し、共通点を抽出する。

(倫理面への配慮)

プリオン病サーベイランスに基づく剖検病理検討である。

C. 研究結果

症例 1：

死亡時年齢 67 歳男性、64 歳時に上顎洞癌で頭蓋底に手術歴あり。X 年 1 月に転倒を契機に痙攣発症、3 月に再発し、暴言などの精神症状もみられた。脳 MRI 拡散強調画像で右

頭頂後頭葉皮質に高信号を認め、脳波で PSD 様変化を認めた。脳脊髄液中の総タウ蛋白 700pg/ml (カットオフ 1,350pg/ml)、14-3-3 蛋白陰性だが、RT-QuIC 法陽性であった。プリオン遺伝子 Codon 129 Met/ Met、219 Glu/ Glu であり、CJD が疑われた。X 年 7 月経過約 4 か月で死亡。病理所見では、前頭葉極、眼窩面などを中心に皮質の欠損、直下白質に軟化を認め、深部白質にも及んでいた。その他左尾状核梗塞、左前頭葉皮質下出血性梗塞を認めた。抗プリオン抗体を用いた凍結脳免疫プロット、組織切片を用いた免疫組織化学染色とも陰性であった。

症例 2 :

死亡時年齢 76 歳男性。X 年 3 月より亜急性に進行する認知機能障害で発症、X+1 年 5 月入院時 MMSE 0 点、脳 MRI 拡散強調画像で高信号はなく、脳波で PSD も認めなかった。脳脊髄液中の総タウ蛋白は 1,032pg/ml、14-3-3 蛋白は陰性であったが、RT-QuIC 法陽性であった。プリオン遺伝子 Codon 129 Met/Val、219 Glu/ Glu で、CJD MV2K を最も疑った。腫瘍マーカーはすべて陰性で、ステロイドパルス療法も効果がなかったことから辺縁系脳炎は否定的であり、療養病院入院中 X+2 年 4 月窒息で死亡。神経病理学的に、右海馬、海馬傍回に限局した著明な神経細胞脱落、前頭葉皮質に海綿状変化を認めたが、老年性変化は軽度であった。本症例においても剖検脳から異常プリオンは検出されなかった。

D. 考察

これまでの擬陽性例は、急性破壊性脳病変が存在するか、プリオノイド神経変性疾患が存在するかのいずれかであり、今回の二例もその範囲を逸脱するものではない。

症例 1 はてんかん後脳症時に RT- Quick 陽性を示したが、症状が軽快した段階であ、プ

リオン病は完全に否定された。しかし RT- Quick の陽性パターンは典型的である。

脳の急激な破壊時には異常プリオンが髄液内には形成されることがあっても、蛋白分解酵素サーベイランスにより脳実質への沈着は起きない機序が想定される。

症例 2 は MRI 画像上右海馬萎縮を伴う点で、プリオン病としては非典型的であり、RT- Quick 陽性以外は疑い例にもならない。急激な症状の進行を認める点が、FTLD- TDP43 としても非典型的であった。RT- Quick は 5 回施行の 1 回のみ陽性を示したが、新しいコンセンサスでは陰性と診断変更となった。RT- Quick 擬陽性として、米国サーベイランスでレビー小体型認知症 1 例が挙げられており、プリオノイドにおいてプリオンとの交叉が時に認められる可能性を想定している。

E. 結論

RT- Quick 擬陽性二例の臨床・神経病理所見に共通項目は見いだせなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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 Abeta deposition and meningeal amyloid angiopathy. Acta Neuropathol, 132:313-5, 2016.

2.学会発表

- 1) 本山 りえ, 清水 利彦, 中野 雄太, 藤ヶ崎 純子, 仙石 錬平, 佐藤 克也, 高尾 昌樹, 村山 繁雄: RT-QuIC 法偽陽性 2 症例の臨床病理学的研究。神経感染症学会、NEUROINFECTION 2016; 21: 232、金沢、2016.9。

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

