

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）
 分担研究報告書
 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

**頭部手術歴を有し医原性CJD（dura matter graft associated CJD）と
 臨床的に診断がされ病理解剖となった1例**

研究分担者：高尾昌樹	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：水谷真志	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：佐野輝典	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：佐藤綾子	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：若林 僚	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究協力者：白倉絵美	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部
研究分担者：塚本 忠	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
研究分担者：北本哲之	東北大学大学院病態神経学分野
研究分担者：水澤英洋	国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター

研究要旨

【研究目的】我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、プリオン病の病理解剖を推進し、サーベイランスへの貢献をめざしている。その中で生前に医原性Creutzfeldt-Jakob diseaseが疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験したので報告する。

【研究方法】臨床病理報告。

【研究結果】症例は87歳男性。82歳頃より歩行障害で発症し、83歳時以降無言無動の状態経過。臨床診断は脳外科手術既往等をふまえ、硬膜移植に伴うクロイツフェルト・ヤコブ病であった。病理解剖の結果、広範なグリオシスと細胞脱落、基質の粗鬆化を認めた一方、抗プリオン抗体（3F4, 12F10）による免疫染色による陽性所見やウエスタンブロット解析において異常プリオン蛋白の検出はされなかった。

【考察】信頼性の高いプリオン病データベース構築のために、病理解剖が有用である。

A. 研究目的

本邦におけるプリオン病患者のサーベイランスにおいて、我々は病理解剖及び死後脳検体のホルマリン及び凍結保存を行い、病理学的精査・診断を付したデータベースを構築している。そして、プリオン病の正確なサーベイランスへの貢献を目指している。

その中で、生前に医原性Creutzfeldt-Jakob disease(dCJD)が疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験したので報告する。

B. 研究方法

一症例の臨床病理学的検討

（倫理面への配慮）

当該患者の遺族より研究及び教育を目的とした死後検体及び臨床情報の使用について同意を取得している。

C. 研究結果

【症例】死亡時87歳男性

【既往歴】49歳：クモ膜下出血、73歳：脳出血、78歳：左基底核脳梗塞、高血圧、認知症、前立腺肥大

【現病歴】82歳頃から歩行障害が出現し、経時的に進行した。83歳時、右下肢の運動障害のためA総合病院に入院。頭部CT上急性期病変は指摘されなかったが、認知機能が低下し、最終的には無言無動の状態となった。詳細不明だがてんかん発作がみられたとの記録がある。84歳時、低Na血症による意識混濁の為同院に入院し、脳波検査で周期性同期性放電を認めた。49歳時の頭部手術既往より、硬膜移植によるdCJDと臨床的に診断がなされた。85歳時にB病院に転医し、プリオン病サーベイランスに登録した。ADLは寝たきりで全介助となり、経鼻経管栄養で経過した。誤嚥性肺炎を反復し、87歳時に死亡。遺族の希望により、死後18時間53分で病理解剖を行った。

【病理所見】死後18時間53分で剖検。頭蓋内の殆どの動脈は高度に硬化している。左中大脳動脈起始部及び前交通動脈に動脈瘤治療に伴うクリップが留置されている。ヘモジデロシスの所見を認めた。硬膜の所見から、手術部位に硬膜移植をされたかどうかの同定は困難であった。脳幹・小脳・大脳は全体的に萎縮していた。剖面像で見ると、脳室は前後方共に拡大し、大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、基底核、視床は萎縮していた(図1)。組織学的には皮質全体にわたって著しいグリオシスと神経細胞脱落、基質の粗鬆化を認めた。これらは皮髄境界において顕著であった。後頭葉、頭頂葉において陳旧性の梗塞巣を認めた。海馬、扁桃体、視床、淡蒼球に著しいグリオシスと神経細胞数の減少を認め、基質は粗鬆化していた。両側視床、左被殻において小出血の痕跡を認めた。抗プリオン抗体(3F4, 12F10)による免疫染色では、陽性所見はみられなかった(図2)。前頭葉を用いたウエスタンブロット解析では、異常プリオン蛋白の検出はされず、プリオン蛋白遺伝子解析で変異はみられなかった。

D. 考察

以上の結果から、dCJDは否定され、なんらかの機序による循環障害や低酸素状態の脳病理変化をみているものと考えられた。プリオン病を示唆する所見は、組織学的、免疫組織学的、分子生物学的検査で否定された。臨床的にはdCJDが疑われていた症例であるが、病理解剖によって否定されたことは、正確なプリオン病のサーベイランスにおける病理解剖の重要性を改めて示す症例であった。

E. 結論

プリオン病サーベイランスにおいて、生前に病原性Creutzfeldt-Jakob disease (dCJD) が疑われたが病理解剖により否定できた一例を経験した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hamaguchi T, Sanjo N, Ae R, Nakamura Y, Sakai K, Takao M, Murayama S, Iwasaki Y, Satoh K, Murai H, Harada M, Tsukamoto T, Mizusawa H, Yamada M. MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: new diagnostic

criteria for MM2-cortical type. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:1158-1165.

2. 学会発表

- 1) Takao M, Tano M, Inoue T, Shirayoshi T, Kanai M, Furui K, Mihara B. Establishment of brain bank for human prion diseases. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 2020.
- 2) Kawai Y, Takao M, Hashimoto M, Mihara B, Kitamoto T, Yuzuriha T. Novel neuropathologic findings of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with P102L mutation. 96th Annual Meeting of the American Association of Neuropathologists (AANP), Monterey (WEB), June 11-14, 2020.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図1

脳室は前後方共に拡大し、大脳皮質・白質、海馬、扁桃体、基底核、視床は萎縮している。

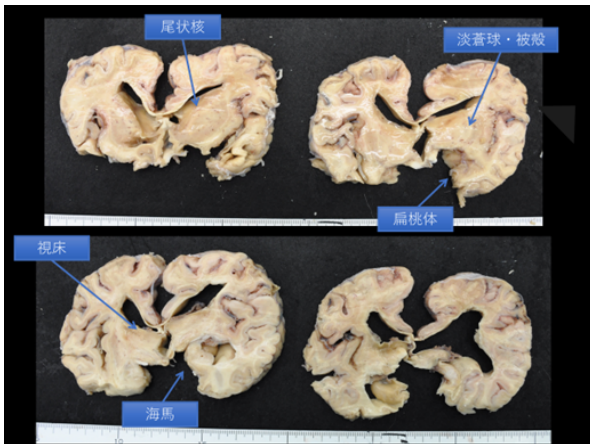


図2

抗プリオン抗体染色による陽性所見はみられない。

