

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
 研究課題：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

**硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と
 若年発症脳アミロイドアンギオパチー関連脳出血症例の検討**

研究分担者：濱口 毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：阿江竜介	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：中村好一	自治医科大学公衆衛生
研究分担者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院脳神経病態学（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：佐藤克也	長崎大学医歯薬学総合研究感染分子
研究分担者：塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：高尾昌樹	国立精神・神経医療研究センター
研究分担者：水澤英洋	国立精神・神経医療研究センター
研究協力者：小野賢二郎	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）
研究分担者：山田正仁	九段坂病院内科・脳神経内科部門， 金沢大学大学院脳老化・神経病態学（脳神経内科学）

研究要旨

【目的】脳アミロイドアンギオパチー（CAA）関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準では probable CAA 関連脳出血の診断に 55 歳以上であることが必要である。近年、54 歳以下で発症した CAA 関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が複数報告され、医療行為によるアミロイドβ 蛋白質（Aβ）病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質（PrP^{Sc}）と同様にミスフォールドした Aβ 等のタンパク質の seeds が伝播することが確立している。今回、ヒトにおいても PrP^{Sc} 同様に Aβ も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

【方法】英文で報告された硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と CAA 関連脳出血症例を検討した。さらに、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、わが国のプリオン病サーベイランス委員会に登録されている症例を検討した。医療行為による個体間伝播を疑う症例を検討するために、本研究では両疾患とも 54 歳以下で発症した症例を検討した。

【結果】硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、英文報告例 45 例とプリオン病サーベイランス委員会登録症例 69 例の計 114 例を検討した。硬膜移植や脳外科手術歴を有する若年発症 CAA 関連脳出血症例は英文報告例 23 例を検討した。発症年齢は、プリオン病（39.8±11.4 歳）、CAA 関連脳出血（37.1±7.2 歳）と有意差を認めなかったが、硬膜移植または脳外科手術を受けた年齢は、プリオン病（28.1±13.1 歳）、CAA 関連脳出血（2.8±4.1 歳）と有意に CAA 関連脳出血症例が若かった（ $p<0.001$ ）。また、硬膜移植または脳外科手術を受けてからプリオン病または CAA 関連脳出血を発症するまでの期間（潜伏期間）は、プリオン病（11.6±7.2 年）、CAA 関連脳出血（34.3±5.7 年）と CAA 関連脳出血症例が有意に長かった（ $p<0.001$ ）。硬膜移植または脳外科手術の原因となった疾患は、プリオン病では脳腫瘍が最も頻度が高く（46.1%）、CAA 関連脳出血は頭部外傷の頻度が高く（52.2%）、その分布は有意に異なった（ $p<0.001$ ）。CAA 関連脳出血の症例で脳外科手術を行った部位が分かった 11 例中 7 例（63.6%）で、最初の脳出血部位が脳外科手術部位の近傍であった。

【考察】硬膜移植や脳外科手術歴を有する CAA 関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術を受けた年齢が若く、潜伏期間が長かった。また、硬膜移植や脳外科手術の原因として頭部外傷の頻度が高かった。これは、Aβ 病理変化は異常プリオン蛋白と比較して個体間伝播に長い期間が必要であることを反映していると考えた。さらに脳外科手術部位と初回の CAA 関連脳出血部位が近接しており、これらの症例

はA β 病理変化が移植硬膜または手術器具から直接伝播した可能性を考えた。

【結論】PrP^{Sc}同様にA β seedsが硬膜移植/脳外科手術によってヒト個体間を伝播する場合、PrP^{Sc}と比較してA β seedsの伝播には長い期間が必要で、多くの症例は移植硬膜または手術器具からA β seedsが直接伝播しているものと考えられる。

A. 研究目的

脳アミロイドアンギオパチー(CAA)関連脳出血は通常高齢者に見られ、ボストン診断基準¹⁾ではprobable CAA関連脳出血の診断に55歳以上であることが必要である。近年、54歳以下で発症したCAA関連脳出血症例で硬膜移植や脳外科手術といった医療行為を幼少期に受けている症例が複数報告され、医療行為によるアミロイド β 蛋白質(A β)病理変化の個体間伝播が疑われている。実験動物では感染型プリオンタンパク質(PrP^{Sc})と同様にミスフォールドしたA β 等のタンパク質のseedsが伝播することが確立している。今回、ヒトにおいてもPrP^{Sc}同様にA β も伝播していると仮定し、硬膜移植/脳外科手術歴を有するプリオン病とCAA関連脳出血例を比較し、ヒト個体間伝播における両者の違いを検討することを目的とした。

B. 研究方法

英文で報告された硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病とCAA関連脳出血症例を検討した。さらに、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、わが国のプリオン病サーベイランス委員会に登録されている症例を検討した。医療行為による個体間伝播を疑う症例を検討するために、本研究では両疾患とも54歳以下で発症した症例を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については金沢大学の医学倫理委員会の承認を得ている。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および東京医科歯科大学、国立精神神経医療研究センターの医学倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病症例については、英文報告例45例とプリオン病サーベイランス委員会登録症例69例の計114例を検討した。硬膜移植や脳外科手術歴を有する若年発症CAA関連脳出血症例は英文報告例24例を検討した。発症年齢は、プリオン病(39.8 $\pm$ 11.4歳)、CAA関連脳出血(37.5 $\pm$ 7.2歳)と有意差を認めなかったが、硬膜移植または脳外科手術を受けた年齢は、プリオン病(28.1 $\pm$ 13.1歳)、CAA関連脳出血(3.0 $\pm$ 4.1歳)と有意にCAA関連脳出血症例

が若かった(p<0.001)。また、硬膜移植または脳外科手術を受けてからプリオン病またはCAA関連脳出血を発症するまでの期間(潜伏期間)は、プリオン病(11.6 $\pm$ 7.2年)、CAA関連脳出血(34.5 $\pm$ 5.6年)とCAA関連脳出血症例が有意に長かった(p<0.001)。硬膜移植または脳外科手術の原因となった疾患は、プリオン病では脳腫瘍が最も頻度が高く(45.1%)、CAA関連脳出血は頭部外傷の頻度が高く(54.2%)、その分布は有意に異なった(p<0.001)。CAA関連脳出血の症例で脳外科手術を行った部位が分かった12例中7例(58.3%)で、最初の脳出血部位が脳外科手術部位の近傍であった。

D. 考察

硬膜移植や脳外科手術歴を有するCAA関連脳出血症例は、硬膜移植や脳外科手術歴を有するプリオン病と比較して、硬膜移植や脳外科手術を受けた年齢が若く、潜伏期間が長かった。また、硬膜移植や脳外科手術の原因として頭部外傷の頻度が高かった。これは、A β 病理変化は異常プリオン蛋白と比較して個体間伝播に長い期間が必要であることを反映していると考えた。さらに脳外科手術部位と初回のCAA関連脳出血部位が近接しており、これらの症例はA β 病理変化が移植硬膜または手術器具から直接伝播した可能性を考えた。

E. 結論

PrP^{Sc}同様にA β seedsが硬膜移植/脳外科手術によってヒト個体間を伝播する場合、PrP^{Sc}と比較してA β seedsの伝播には長い期間が必要で、多くの症例は移植硬膜または手術器具からA β seedsが直接伝播しているものと考えられる。

参考文献

- 1) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56(4):537-9, 2001.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Ikeda T,

- Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Cerebrospinal fluid cytokines and metalloproteinases in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Acta Neurol Scand.* 2021; 143:450-457.
- 2) Hamaguchi T, Kim JH, Hasegawa A, Goto R, Sakai K, Ono K, Itoh Y, Yamada M. Exogenous A β seeds induce A β depositions in the blood vessels rather than the brain parenchyma, independently of A β strain-specific information. *Acta Neuropathol Commun.* 2021; 9:151.
- 3) Yamamoto S, Kayama T, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Yamada M, Abe K, Kobayashi S. Rosmarinic acid suppresses tau phosphorylation and cognitive decline by downregulating the JNK signaling pathway. *NPJ Sci Food.* 2021; 5:1.
- 4) Nakano H, Hamaguchi T, Ikeda T, Watanabe-Nakayama T, Ono K, Yamada M. Inactivation of seeding activity of amyloid β -protein aggregates in vitro. *J Neurochem.* 2022; 160:499-516.
- 5) Hikishima S, Sakai K, Akagi A, Yamaguchi H, Shibata S, Hayashi K, Nakano H, Kanemoto M, Usui Y, Taniguchi Y, Komatsu J, Nakamura-Shindo K, Nozaki I, Hamaguchi T, Ono K, Iwasa K, Yamada M. Deterioration after liver transplantation and transthyretin stabilizer administration in patient with ATTRv amyloidosis with a Leu58Arg (p. Leu78Arg) TTR variant. *Intern Med*, in press.
- 6) Hamaguchi T, Ono K, Yamada M. Transmission of cerebral β -amyloidosis among individuals. *Neurochem Res*, in press.
- 7) 村松大輝、濱口 毅、山田正仁. Creutzfeldt-Jakob 病. *精神科.* 2021; 38:536-542.
- 8) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病. *医学のあゆみ.* 2021; 277:135-140.
- 9) 坂井健二、濱口 毅、山田正仁. 脳アミロイドアンギオパチー. *Clin Neurosci.* 2021; 39:132-134.
- 10) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病の伝播予防と治療法開発の展望. *神経治療.* 2021; 38:1-6.
- 11) 濱口 毅、山田正仁. プリオン病による認知

症. *精神科治療学.* 2021; 36:234-235.

2. 学会発表

- 1) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病非典型例の診断とバイオマーカー. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 2) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病と類縁疾患: アルツハイマー病も伝播するか? 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 3) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁. プリオン病の発症における年齢と性別の影響についての検討. 日本神経学会. 京都, 2021.5.19-22
- 4) 坂井健二, 濱口 毅, 山田正仁: アルツハイマー病やパーキンソン病の感染予防. 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 5) 村松大輝, 濱口 毅, 篠原もえ子, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 佐藤克也, 原田雅史, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: 硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病の臨床的特徴の検討. 第 62 回日本神経学会学術大会. 国立京都国際会館, Hybrid/京都, 2021.5.19-22 (現地・WEB)
- 6) 濱口 毅, 山田正仁: Acquired CAA (病態、概念). 第 30 回日本脳ドック学会総会. 伊勢, 2021.6.25-26 (現地・WEB)
- 7) 濱口 毅, 山田正仁: プリオン病の up to date. 第 25 回日本神経感染症学会総会・学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
- 8) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病の性別と発症年齢についての検討. 第 25 回日本神経感染症学会学術大会. 愛知, 2021.10.1-2 (WEB)
- 9) 濱口 毅, 村松大輝, 三條伸夫, 阿江竜介, 中村好一, 塚本 忠, 水澤英洋, 山田正仁: プリオン病罹患率の性差についての検討. 第40回日本認知症学会学術集会. 東京, 2021. 11.26-28 (現地・WEB)

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