

# プリオン病の安全な剖検と 病理検査のために

2012年3月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業  
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

日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査推進委員会



## はじめに

プリオン病は、大変まれですが私たちの誰もが発病する可能性のある病気で、一旦発症すれば進行性に増悪して、平均1年半程度で必ず死に至る難病中の難病です。さらに遺伝性があり、ヒトと動物に共通の感染症でもあります。2つのノーベル賞を含む多くの研究がなされていますが、その発症のメカニズムはまだ十分には解明されておらず治療法も完成していません。わずか数年前には、牛のプリオン病がヒトに感染した変異型クロイツフェルト・ヤコブ病に多くの人々は恐れ慌てふためきました。今やほとんど忘れ去られようとしています。

プリオン病の克服はまさに人類の課題であり、全世界の人々が協力し合って初めて達成されると思われます。それには、まず私たち医療や医学に関わるものが、この病気を正しく理解し偏見を廃して診療や研究に努力することが大切だと思います。そしてまわりの市民の方々にもそれを伝えて、理解と支援を広めていく必要があります。

プリオン病の研究を進めるには、亡くなった患者さんの剖検や病理検査が是非必要です。そして、それはガイドラインに従えば安全に行うことができます。この小冊子は、2011年4月に第100回日本病理学会総会のシンポジウムと展示での発表を中心にまとめたものですが、プリオン病ならびにその剖検や病理検査の重要性や実際についてご参考にしていただければ幸甚です。

2012年3月

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 班 長  
日本神経病理学会プリオン病の剖検・病理検査推進委員会 委員長

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

水澤英洋

## プリオン病とは

- 正常プリオン蛋白が“感染性”を有す異常プリオン蛋白に変化し中枢神経系を障害する疾患で、現在根本的な治療法はありません。
- 剖検による組織診断が、唯一確定診断につながります。したがって病態解明や公衆衛生学的見地からも剖検による確定診断とヒト死後脳の研究がとても重要です。
- ヒトのプリオン病は、以下のように分類されています。

特発性	クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)
獲得性	クールー 医原性CJD(特に硬膜移植後) 変異型CJD(variant CJD)
遺伝性	家族性CJD ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) 致死性家族性不眠症 (FFI)
- クロイツフェルト・ヤコブ (CJD)病が代表的疾患です。
- 有病率は約 1 / 100 万人で世界的にみても地域差はありません。
- 発症年齢は平均63.0±10.4歳(25～85)
- 典型的には、認知症、ミオクローヌス、小脳失調、錐体路・錐体外路症状、無動無言などを認めますが、数週間の期間で、急速に認知症が進行し、多くは数ヶ月で寝たきり、無動無言状態になります。まれに非典型的な症状を呈する例があります。

## クロイツフェルト・ヤコブ病の診断基準

以下のWHOの診断基準が、国の難病対策でも採用されており、医療費の公費負担のための基準に使用されています。ここで重要な点は、確実に診断するためには、**脳組織を用いなければならない**という点です。

### 確実例 (definite)

脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウエスタンプロット法か免疫組織学的検査で異常プリオン蛋白が検出されたもの。

### ほぼ確実例 (probable)

病理所見がない症例で、進行性認知症で脳波に周期性同期性放電(6ページ参照)を認める。さらにミオクローヌス、錐体路/錐体外路徴候、小脳症状(ふらつき歩行を含む)/視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を満たす。あるいは「疑い例」に該当する例で髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満の症例。

### 疑い例 (possible)

ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めない。  
注：診断基準にはありませんが、頭部MRI(6ページ参照)、髄液RT-QUIC法も有用な診断ツールとなっています。

## プリオン病の剖検を行うことはとても重要です

1

### プリオン病の診断には、脳組織を用いた検索が必須です。

- I. その手段として、脳組織においてプリオン病に特徴的な病理所見を証明する。
- II. ウェスタンブロット法や免疫組織学的検査で異常プリオン蛋白を検出することが必要です。

2

### 剖検による最終確定診断だけでなく、以下のような目的があります。

- I. 公衆衛生上の観点。（例）生前にプリオン病が疑われず、剖検ではじめて診断される症例も少なくありません。正確な罹患率、感染予防の点からも重要です。また、本邦初の変異型CJDは生前は英国の専門家からも孤発例と診断されていました。BSEとの関連からも見逃されてはいけな事例です。
- II. 医療保障費の観点。（例）硬膜移植後CJDの確定診断には剖検が必須です。また剖検による確定診断がなければ、国からの保障費用確定にも影響し、患者家族へ不利益を生じることになります。実際家族から、剖検の要望もあります。
- III. 予防医学上の観点。（例）CJDを発症した患者さんが、発症前に何らかの手術を受けていることもあります。特に発症前に使用された手術器具を用いて、他の症例に手術が行われている場合は、事例毎に対応が必要となります。

3

### 剖検率が低いことが問題となっています。

- I. 感染性疾患であるプリオン病に対して、必ずしも正確な認識を持たないまま医療サイドが拒否的になってしまうことがあります。入院拒否だけでなく、日本においてプリオン病の剖検率は20%以下と、先進国に比し極めて低くなっています。
- II. 法律で剖検が義務化されている国もあります（イタリア、オーストリアなど）。
- III. 本邦では義務化はされていません。しかし、厚生労働省、各都道府県、研究班からのプリオン病剖検に対する補助金支給制度があります（7ページ参照）。

## プリオン病の感染性はどのようなものなのでしょうか

プリオン病が感染性を有することは間違いありません。厚生労働省令でも第5類感染症に分類し、診断をした医師は7日以内に保健所長を経由して都道府県知事への届出義務があります。

現段階で、感染による発症が明らかなプリオン病として以下のものがあります。現在、社会的にも重要な病型として、変異型CJDと硬膜移植後CJDがあげられます。

- 変異型CJD：BSE感染牛からの食品摂取あるいは感染者からの供血によるもの。
- 医源性CJD：硬膜移植、下垂体制剤、角膜移植、脳深部電極、脳外科手術などによるもの。特に我が国では硬膜移植例は発症数が世界的にも突出しており、社会的問題ともなっている。
- クールー：ニューギニアにあった儀式的人食い習慣によるもの。

特に感染性が高いハイリスク臓器として、脳、脊髄、神経節、視神経・網膜など神経系組織があげられます。しかし、**通常の医療や介護の場面で感染したとする報告や、生検、剖検を通して感染した報告はありません。**したがって、プリオン病に関するガイドラインにしたがえば、安全に剖検を施行することが可能です（参考文献4,5）。

## 頭部に限定したプリオン病症例の剖検を安全に行うためのポイント

### 方法（頭部に限局した剖検を前提としてます） （写真）

- ✓ 最低2名で剖検にあたり、1名は記録や汚染部位のチェックを行います。
- ✓ 頭から被る保護服（皮膚を露出しないことが重要。写真では術衣の下の白い防護服で、ひろく化学薬品や感染防護に使用されるタイベックソフトウェアⅢ型キットを使用しています）、外科用ゴム手袋を2重にし、さらに布手袋を使用します。顔面はフェイス・シールドとN95マスクで防備します。長靴にはビニール・オーバーシューズを装着し、終了後廃棄します（右写真）。
- ✓ 乾式で行うようにします。すなわち血液・体液は紙おむつなどに確実に吸着させ、解剖台や床にこぼさないようにし焼却します（4ページ写真）。
- ✓ 解剖室内の床、台は防水素材のもので覆い、体液などで汚染ないようにします。
- ✓ 解剖枕：ビニール袋に入れるか、プリオン病専用のものを用意します。頭部が覆えるような工夫も役に立ちます（大きめのビニール袋で鋸をいれるとき覆うだけでも可能です。手鋸、電動解剖鋸はプリオン専用とします。メスなどの用具は使い捨てとします。
- ✓ 脳摘出後は、体液の浸出防止のため、高分子吸収剤（ゲル化剤、たとえばサンフレッシュST500D, HOGY PPY-01）を頭蓋内に散布し体液を凝固させます。

### 摘出した脳の処置

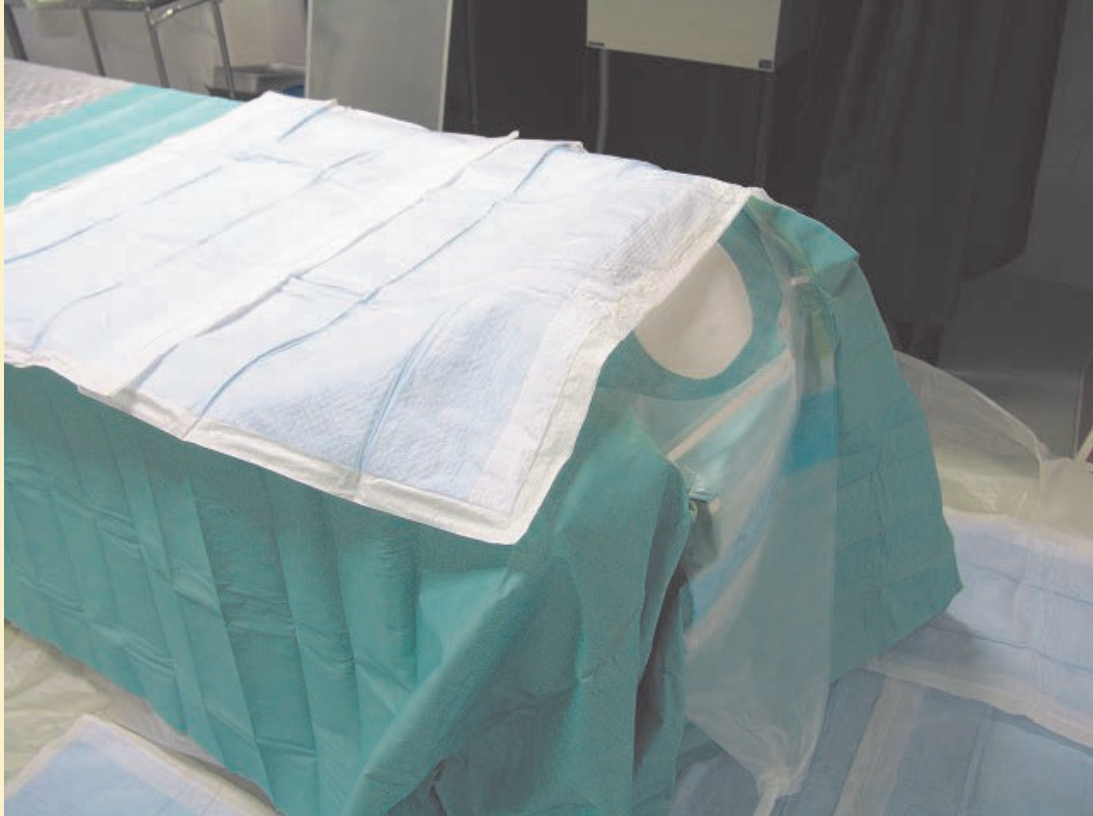
- ✓ Western blot 用に小さな脳組織（各1 g 程度）を前頭葉と小脳から採取し、tube やZiplocに入れ可能であれば-80℃（困難であれば-20℃）で凍結します。
- ✓ 脳は型どおりホルマリンにいれます（ただし、ホルマリンではプリオン蛋白は不活化されません）。

### 剖検後の処置

- ✓ 焼却可能なものはすべて焼却処分とします。
- ✓ 焼却できないものは、3% SDS 溶液で100度3～5分煮沸後（+オートクレーブ処理）を行い、感染ごみとして廃棄します。
- ✓ 剖検台などは、1 N 水酸化ナトリウム溶液または3～5% 次亜塩素酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いします。
- ✓ ご遺体は頭部を3%次亜塩素酸で消毒し、帽子などをかぶせます（シャワーキャップも使いやすいものです）。お棺からは出さず、ご家族の方にも、直接頭部には触れないように説明します。



外科用ゴム手袋の上に軍手をつけています。写真では下の手袋が見えるように途中まで装着しています。



防水シートと吸水シート（紙おむつなどで可能）で、解剖台の頭部に対応する部位を覆うことが重要です。こういった準備で床などが汚染することを十分に避けられます。頭側にあるのは、体液を貯留するバックのついたシート（脳外科用オイフ、受水パウチ・インサイズドレープ付）ですが、必須ではありません。頭部の下に確実に吸水パッドがあることが重要です。

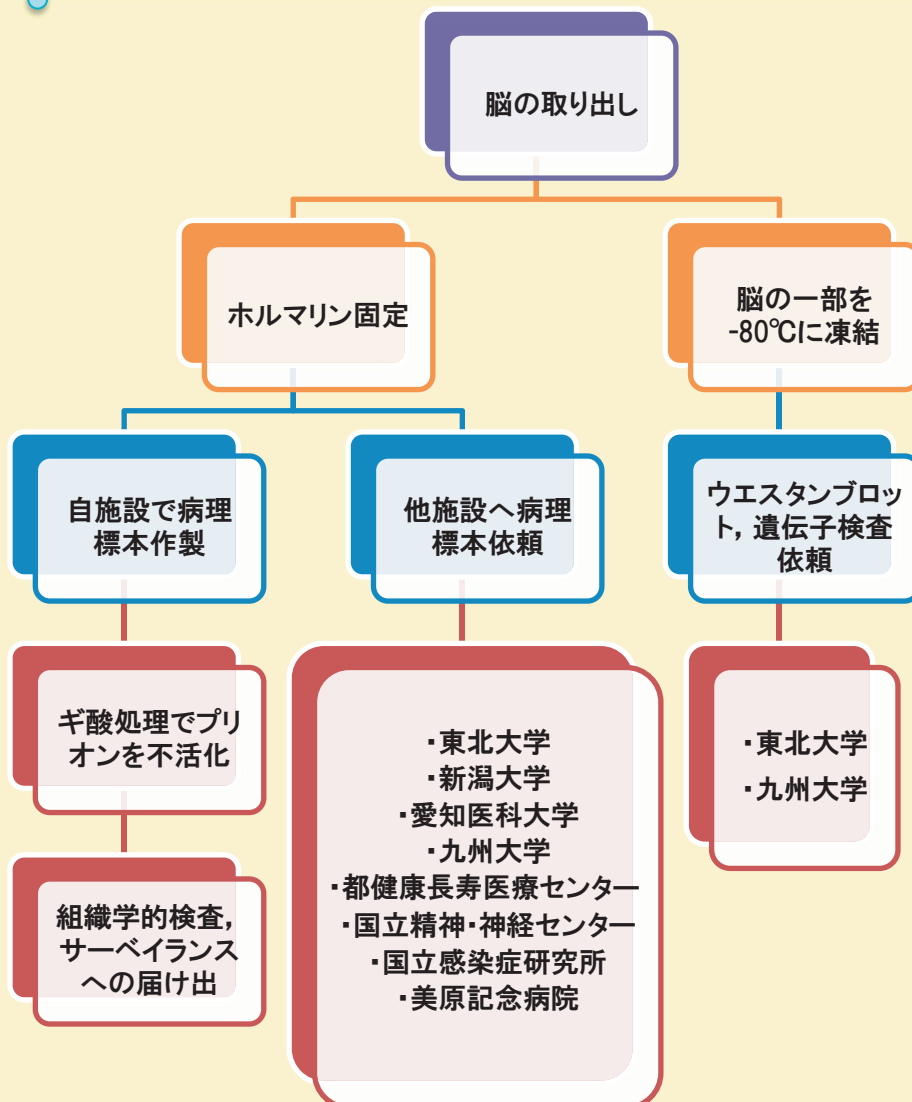


開頭する際に、骨片の飛散を防ぐために、頭部を覆う工夫をされている施設もあります。大きめのビニル袋を頭部からかぶせて開頭することも可能です。

# 剖検時におけるプリオンの滅菌法は

完全とされる滅菌法*	対象
焼却 (最も完全な方法)	焼却可能な物
90%ギ酸で室温1時間処置	脳組織切片
3%SDS溶液で100°C3-5分煮沸 (+オートクレーブ 132°C1時間でより完全)	解剖器具
ほぼ完全な滅菌法 感染性0.1%以下*	対象
オートクレーブ132°C 1時間	解剖器具
1N-水酸化ナトリウム2時間 あるいは3-5%次亜塩素酸ナトリウム2時間	汚染した剖検台など. 家庭用の漂白剤は次亜塩素酸ナトリウムを5-6%含む.
*実質的にこれらの処理後の感染例はない. 剖検以外は7ページ参考資料1,3に詳しい.	

## 一般的なプリオン病症例の剖検後の流れ



剖検後の脳組織から神経病理診断のための標本作製することが困難な施設では、プリオン病の標本作製を受け入れている施設へ、標本作製、診断依頼を行うことが可能です。

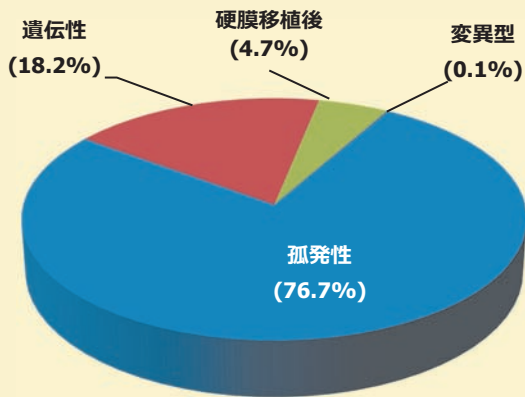
また、凍結脳からのウエスタンブロット解析、遺伝子解析も極めて重要ですが、あわせて対応できる施設があります。

本パンフレットの最後に、連絡先がありますので、個々にご連絡ください。また、プリオン病の剖検に対しては、剖検の補助金が支給される場合があります。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 [prionuro@tmd.ac.jp](mailto:prionuro@tmd.ac.jp) までお問い合わせください。



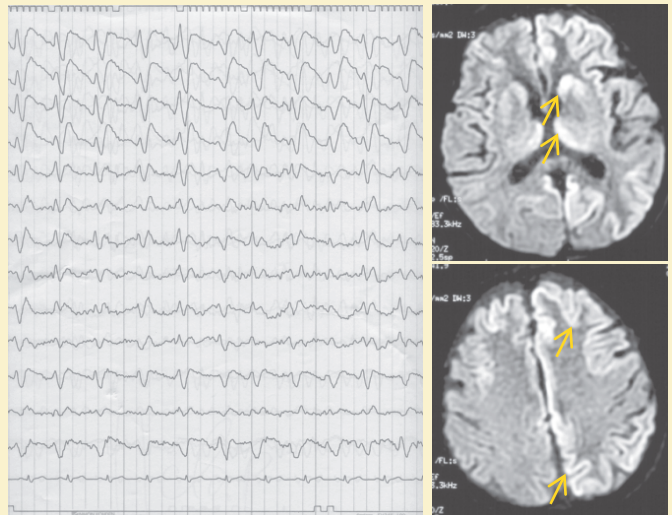
# プリオン病に関わる参考情報

## 一番多い病型は孤発性 CJD



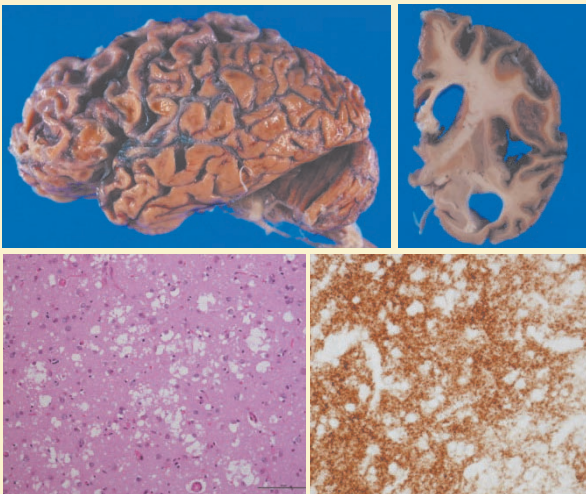
厚生労働省CJDサーベイランス委員会で同定されたプリオン病1691例の病型分類 (1999年4月から2011年8月)

## 特徴的脳波とMRI



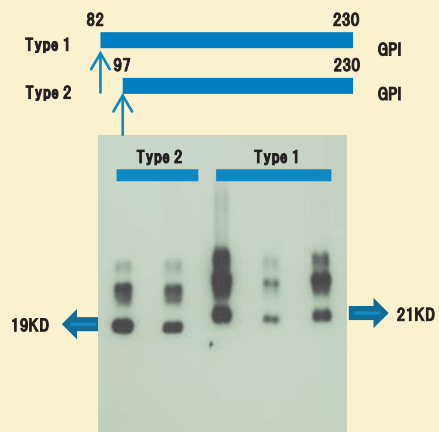
CJD患者の典型的脳波です(周期性同期性放電; PSD)。ほぼ規則的な三相性の棘徐波複合と、その間の抑制が特徴的です。頭部MRI拡散強調画像を用いると明瞭な高信号域(↑)を大脳皮質、基底核・視床に認めることが多く、診断の補助的検査としてよく用いられています。

## CJDの神経病理



高度の大脳萎縮、皮質の海綿状変性、抗プリオン抗体免疫染色による陽性所見がみられます。

## CJDの病型分類



コドン129多型 +不溶性プリオン ウエスタンタイプ	MM 1	MM 2	MV 1	MV 2	VV 1	VV 2
	病型	典型的CJD	皮質型/視床型	典型的CJD	失調・認知症型	認知症型
進行速度	亜急性	緩徐	亜急性	緩徐	緩徐	亜急性

CJDの原因であるプリオン蛋白はプロテアーゼ抵抗性です。剖検(生検)で得られた脳組織をプロテアーゼ(Proteinase K↑)で処置するとN末端切断部位により、ウエスタンブロットで2タイプの不溶性プリオン蛋白が検出されます。プリオン遺伝子コドン129番目の多型(メチオニンかバリン)のパターンを組み合わせることで、主な病型分類が可能です。

## プリオン病の病理標本作製と診断および、遺伝子解析、ウエスタンブロット解析を引き受けている施設一覧（2012年3月1日現在）

### お願い

1. ご依頼前に必ず、依頼先施設に直接ご連絡くださいますようお願いいたします。状況によっては、剖検から対応していただける場合もあります
2. プリオン病の剖検に関しては、剖検に対して補助金が支給されています。剖検を施行された施設が、国立病院か私立病院かなどによりシステムが異なりますので、詳しいことは厚生労働省「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」(E-mail: [prionuro@tmd.ac.jp](mailto:prionuro@tmd.ac.jp))へお問い合わせ下さい。剖検施行後、はじめてプリオン病が判明した場合も、その後の感染防御対応も含め、対応をさせていただきます。
3. プリオン病を診断した場合は、サーベイランス委員会（東京医科歯科大学大学院脳神経病態分野 <E-mail: [prionuro@tmd.ac.jp](mailto:prionuro@tmd.ac.jp)>）へご連絡をお願いします。

### 病理標本作成・診断と分子生物学的検査のどちらも可能な施設

東北大学大学院医学系研究科附属創生応用医学研究センタープリオン病コアセンター病態神経学分野  
北本 哲之  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町2番-1号  
Tel: 022-717-8147, Fax: 022-717-8148  
E-mail : [kitamoto@med.tohoku.ac.jp](mailto:kitamoto@med.tohoku.ac.jp)  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/home.html>

九州大学大学院医学研究院神経病理学分野  
岩城 徹  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1  
Tel: 092-642-5536. Fax: 092-642-5540  
E-mail: [iwaki@np.med.kyushu-u.ac.jp](mailto:iwaki@np.med.kyushu-u.ac.jp)

### 病理標本作成と診断のみ可能な施設（剖検から対応可能な場合もあるので、相談ください）

新潟大学脳研究所病理学研究分野病態神経科学部門  
高橋 均  
〒951-8585 新潟市中央区旭町通1-757  
Tel: 025-227-0565  
<http://www.bri.niigata-u.ac.jp/path/>

### 愛知医科大学加齢医科学研究所

吉田 眞理  
〒480-1195 愛知郡長久手市岩作字雁又21  
Tel: 0561-62-3311(2080), Fax: 0561-63-3531  
<http://www.aichi-med-u.ac.jp/institute/outline/ak.html>

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク  
村山 繁雄, 高尾 昌樹  
〒173-0015 東京都板橋区栄町 3 5 - 2  
Tel: 03-3964-3241  
E-mail: [mci@tmig.or.jp](mailto:mci@tmig.or.jp)  
<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>

財団法人脳血管研究所美原記念病院  
吉田 洋二, 高尾 昌樹  
〒372-0006 群馬県伊勢崎市太田町 3 6 6  
Tel: 0270-24-3355  
E-mail: [mmh-kenkyu@mihara-ibbv.jp](mailto:mmh-kenkyu@mihara-ibbv.jp)  
<http://www.mihara-ibbv.jp/hp/>

国立精神・神経医療研究センター病院 臨床検査部  
齊藤 祐子  
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1  
Tel: 042-341-2711(ext.7285), Fax: 042-346-1848  
Email: [BrainBank@ncnp.go.jp](mailto:BrainBank@ncnp.go.jp)  
<http://www.ncnp.go.jp/hospital/index.html>

国立感染症研究所感染病理部  
高橋 秀宗  
〒162-8640 東京都新宿区戸山1-23-1  
Tel: 03-5285-1111 (2626), Fax: 03-5285-1189  
E-mail; [htakahas@nih.go.jp](mailto:htakahas@nih.go.jp)

### 参考文献

#### プリオン病全般に関するもの

1. プリオン病と遅発性ウイルス感染症. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の調査研究班編. 金原出版. 2010
2. 厚生労働省研究「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の調査研究班」, 「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」ホームページ <http://prion.umin.jp/>
3. プリオン病感染予防ガイドライン（2008年版）. プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の調査研究班編  
[http://prion.umin.jp/guideline/cjd\\_2008all.pdf](http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf)

#### プリオン病の剖検に関するもの

4. 日本神経病理学会 プリオン病剖検・病理検査ガイドライン2008. 医学検査 2009; 58: 1029-39
5. 佐々木健介, 岩城徹. プリオン病の病理解剖と標本作製の留意点. 病理と臨床2007; 25: 1124-30

編集：

厚生労働省 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  
日本神経病理学会 プリオン病の剖検・病理検査推進委員会

担当：

東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク  
村山繁雄、高尾昌樹

