

<教育講演 5>

プリオン病—わが国の現状と最近の進歩—

水澤 英洋

(臨床神経, 48 : 861—865, 2008)

Key words : プリオン病, クロイツフェルト・ヤコブ病, 視床型CJD, 硬膜移植後CJD, 変異型CJD

1. プリオン病とは

プリオン病とは、プリオン蛋白が正常型から感染性を持つ異常型に変換することにより主に中枢神経系内に蓄積し、神経機能を障害する致死性疾患で伝播性海綿状脳症(Transmissible Spongiform Encephalopathy : TSE)ともいう¹⁾。その特徴の一つは、感染因子がウイルスなどの生物ではなく蛋白そのものと考えられていることであり、プリオンとはビリオンにならって造られた蛋白性感染粒子という意味の造語である。本症は、ヒトのクロイツフェルトヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease : CJD)、羊のスクレービー、牛の牛海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy : BSE)、鹿の慢性消耗病など人獣共通感染症であり、変異型CJDはBSE罹患牛からヒトへ感染したものと考えられている²⁾。したがって“感染症”とも捉えられ、我が国では第5類感染症に指定されており、診断後1週間以内に保健所に届け出なければならない。さらに、正常プリオン蛋白をコードするプリオン蛋白遺伝子の変異によっても生じる遺伝性疾患でもあり多数の変異が知られている。ヒトのプリオン病は原因不明の特異性、感染源がはっきりしている感染性、遺伝性の三つに大別される(Fig.1)。また、蓄積する異常型プリオン蛋白について、ウエスタンブロット上プロテアーゼで処理した後の分解断片が約21KDの1型と19KDの2型に大別され、コドン129のメチオニン(M)かバリリン(V)かという多型と組み合わせると臨床病型とよく一致することから、MM1、MV2といった分類も併せてもちいられる(Table 1)³⁾。

2. プリオン病の発症機序

感染型プリオン蛋白も一次構造は正常型と同じで、二次構造が異なりβシートの比率が多くなり凝集しやすくなっているとされているものの、正常型から異常型への変換の機序あるいは感染のメカニズムはまだ解明されてはいない。また、たとえば視床型CJDでは蓄積する異常型プリオン蛋白の量は非常に少なく、神経障害の機序は単に異常型プリオン蛋白の量では説明できない。異常型プリオン蛋白による神経障害機序の解明も今後の課題であり、いろいろ研究は進んではいる

ものの、実は正常型プリオン蛋白の機能も充分にはわかっていないのが現状である。

3. プリオン病：わが国の疫学的現状

現在、本邦では厚生労働省の難治疾患克服研究事業のプリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の中にサーベイランス委員会を組織して、特定疾患の医療券交付申請に関わる臨床調査個人票、感染症としての届け出情報、遺伝子・髄液検査依頼時の情報などにもとづき同意のえられたすべてのプリオン病症例を原則的に実地調査する体制をとっている。それによると、サーベイランス委員会で認定される患者数は近年120~130名であり死亡統計の約150名と比較するとまだ少なく(Fig.2)、調査への同意がえられないとか診断上の問題などの可能性が残る。また、死亡統計数は年々増加しており診断効率の向上によるものか真に増加しているかについて注意深い見極めが必要である。サーベイランス委員会では、1999年から2008年2月までで1,051名をプリオン病と判定したが、男女比は42:58とやや女性に多く、発症年齢は15~94歳で平均66.4歳、罹病期間は1~117カ月で平均17.2カ月であり、診断の内訳は孤発性CJDが77.2%、遺伝性プリオン病が15.9%、感染性プリオン病が6.6%であった⁴⁾。

4. 孤発性、遺伝性、感染性プリオン病

我が国のプリオン病の診療ガイドラインは、2002年に研究班から発刊されているが⁵⁾、この6年間に様々な非典型的症例や病型が明らかになり診断上のポイントも明らかになってきた。現在、我が国では1998年のWHOの診断基準に準拠して、孤発性CJDについては、(重急性の)進行性認知症を呈し、脳波で周期性同期性放電(periodic synchronous discharge : PSD)をみとめ、ミオクロースス、錐体路徴候/錐体外路徴候、小脳症候/視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を示すものをほぼ確実例(probable)としている。PSDがないものはうたがい例(possible)、病理検査やウエスタンブロットで確認されたものは確実例(definite)となる。我が国では剖検が非常に少ないことが大きな問題である。この基準は孤発性CJDの大部分(MM1、MV1)が示す古典型と呼ばれる臨床症候に

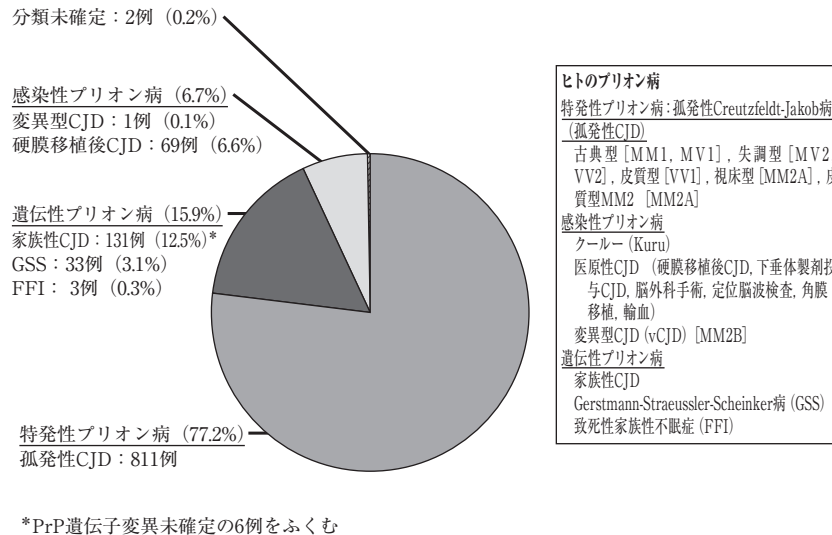


Fig. 1 ヒトのプリオン病と本邦における頻度

ヒトのプリオン病は原因により3病型に大別されるが、孤発性CJDが大部分を占める。遺伝子検査の普及により遺伝性のもが増加する傾向にある。

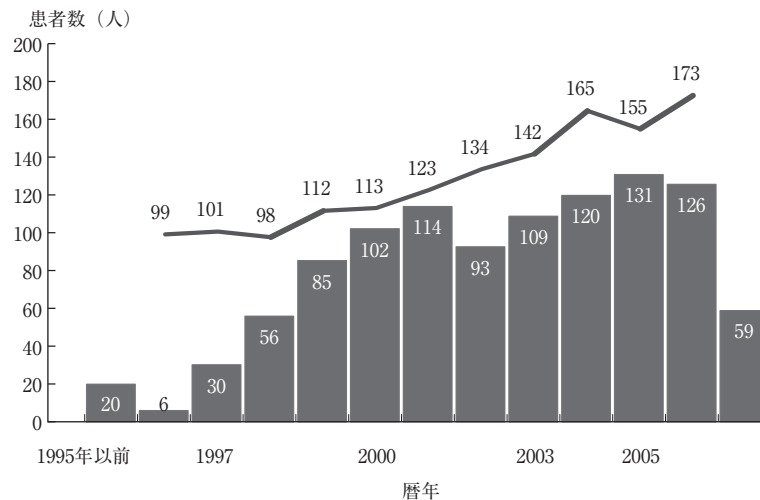


Fig. 2 発病年別プリオン病患者数

サーベイランスが始まった1999年以降はほぼ100名をやや上回り、近年は120～130名となっている。折れ線グラフは死因統計からの値、棒グラフがサーベイランスによる値である。

基づいている。MM2, MV2, VV2, VV1の病型は非常にまれではあるが、臨床経過が長い、ミオクロースがない、PSDがないといった非典型的な臨床像を示す。

ここで重要なのが脳MRIと髄液検査である。孤発性CJDでは大脳皮質と線条体に斑(むら)のあるDWI, FLAIR, T2WIでの高信号変化が特徴的で、とくにDWIでの変化は、時には臨床症候が明らかになる前など非常に早期に出現することが知られている。一方、MRI T2WIやFLAIRでの視床とくに両側視床枕やそこから内側前方へかけての高信号は、視床枕サイン、ホッケー杖サインなどと呼ばれ変異型CJDの特徴的所見である。このばあい、1) 線条体も高信号になること

はあるが視床の方がより高度である、2) T2WIあるいはFLAIRでの基準であってDWIでの基準ではないことに注意する。髄液では14-3-3蛋白、タウ蛋白などが高値を示すことが多い。とくに14-3-3蛋白はWHOの診断基準では、これが陽性で経過が2年未満であればPSDがなくともほぼ確実例としている。また、研究班の調等はリン酸化と非リン酸化タウを合わせた総タウ蛋白が非常に高い感度を示し、髄液のリン酸化タウが増加するタウオパシーとは総タウとリン酸化タウの比をとることで鑑別できると報告している⁶⁾。したがって、Table 1の古典型以外のまれな病型であっても臨床経過・症候に加えて髄液とMRIの検査をすることで、プリオン病の診断は相

Table 1 孤発性 CJD の異常プリオン蛋白型と臨床的特徴

多型・蛋白型	臨床型	発症年齢	進行経過	ミオクロース	PSD	14-3-3	tau	MRI-DWI 高信号	PrPsc	その他
MM1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	SPECT
MV1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MM2th	視床型	50代	緩徐	-	-	-	-	-	(シナプス型)	
MM2c	皮質型	60代	亜急性	+	まれ	(+)	(+)	+	(シナプス型)	
MV2	失調型	60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+ th	プラーク型	
VV2	失調型	60代	緩徐	まれ	まれ	(+)	(+)	+ th	プラーク型	
VV1	皮質型	40代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	

当可能である。ただ、視床型 MM2 は、従来の視床型 CJD であり致死性家族性不眠症に対応して孤発性致死性不眠症とも呼ばれるが、古典型の特徴的所見の多くを欠き、髄液検査、MRI にても異常を検出できないことが多い。この時は SPECT や PET にて視床の血流低下や代謝障害を検出することが診断への手がかりとなる⁷⁾。

遺伝性プリオン病は、臨床的に孤発性 CJD 類似の症候を示す家族性 CJD、経過数年の遺伝性脊髄小脳失調症を呈する Gerstmann-Straussler-Scheinker 病 (GSS)、不眠症などの自律神経症状のみだつ家族性致死性不眠症 (familial fatal insomnia : FFI) に大別されるが、孤発性 CJD の古典型にくらべると非典型的なことが多く注意が肝心である。原因として多数のプリオン蛋白遺伝子変異が知られているが、わが国では CJD の病像を示す V180I、E200K、M232R および GSS の病像を示す P102L 変異が多く他は希である。欧州では E200K、V210I、D178N などが多く人種差が大きいことがわかる。本邦で多い V180I や M232R は家族歴が無く“孤発性”で注意が必要である。また、同一家系でも病像が大きくことなることもある。

我が国の感染性プリオン病（環境獲得性プリオン病 environmentally acquired prion disease）は英国滞在中に感染したと思われる変異型 CJD の 1 例を除いてはすべて硬膜移植後 CJD であり、累積 132 例に上り全世界の約半数を占めるという状況である⁸⁾⁹⁾。発症年齢は平均約 56 歳で孤発性 CJD より約 10 歳若い。潜伏期は平均約 11 年であるが 1 年から 25 年と幅が広い。原因となった脳疾患は脳腫瘍、出血などの他、顔面痙攣や三叉神経痛などの非常に小さな病変のものもふくまれている。臨床像について約 70% は孤発性古典型 CJD と同様であるが、残り約 30% が歩行失調で発症しミオクロース、認知症、無動無言の出現が遅く、緩徐進行性で PSD もない非古典型を呈する。後者は、脳萎縮が軽度で、病理学的には変異型 CJD にみられる florid 斑に似たアミロイド斑がみられる。研究班の小林らは移植プリオンが同じ遺伝子・蛋白型のヒトプリオン蛋白を持つマウスには感染しやすいということを利用して、非典型例の硬膜は VV2 の患者に由来するのではないかとすることを明らかにした。

5. プリオン病の治療、介護、カウンセリング

本症はまだ発症機序が解明されて居らず根本的治療法は無くほとんど対症療法になる。大部分は進行が早いめすぐに無動性無言の寝たきり状態の介護ということになるが、ふらつき歩行がめだつ時期には転倒予防、また臥床状態になってもミオクロースが激しい時など外傷予防などに留意する。近年、キナクリンの経口投与とベントサンの脳室内投与の試験が、研究班とプリオン病に対する診断・治療技術開発に関する研究班の共同事業でおこなわれたが、現段階では臨床応用を勧めるだけの成果はえられていない。現在、国外を中心にドキシサイクリン、シンバスタチン、ミノサイクリン、フルピルチンなどの既存薬の効果を試す試験がおこなわれているが、根本的治療法の開発と合わせて努力を続ける必要がある。プリオン病は患者数が少なく研究はもちろん治験も一国ではなく多くの国々が協力しておこなうことが望ましい。

6. プリオン病の感染予防

これまで、平成 12 年にクロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル、平成 16 年に感染予防ガイドラインが公開されている¹⁰⁾。近年、とくに問題になっているのは、脳外科手術を受けた後に CJD と診断され、その診断確定までの間、同じ手術室で同じ手術器具をもちいて脳外科手術がおこなわれたといった事例である。通常の洗浄や滅菌はおこなっているが、プリオン病に対応したものではないために二次感染が生じる可能性が残る。これまでこのような事例が数件発生しており、二次感染リスクを保有すると思われるものをピックアップして告知しフォローアップをおこなっている。厚労省では CJD 二次感染防止対策検討委員会で検討を重ねその答申に基づき本年 4 月には全国に通達が出された。平行して研究班では感染予防ガイドラインの改訂をおこなっており間もなく完成の見通しである。

7. プリオン病診療のポイント

本症の診療のポイントは、まず大部分を占める孤発性古典型 CJD を熟知することである。すなわち、老年期に急速進行

性認知症を呈しミオクロースス, 運動失調 (歩行障害) / 視覚異常をともない無動無言にいたる. しかしながら, 非典型例が存在することを忘れず, 孤発性CJDの一部, 遺伝性プリオン病, 医原性CJDの一部, 変異型CJDに注意する. そのため, 原因不明の認知症, 運動失調, 痙性対麻痺, ミオクロースス, 精神症候, 意識障害(無動無言)などでは必ずプリオン病を考慮し, 脳波(PSD), MRI-DWI(高信号), 髄液14-3-3蛋白/タウ蛋白, プリオン蛋白遺伝子の各検査をおこなう. MRIが異常なくMM2視床型がうたがわれるときはSPECTかPETをおこなう. これらの検査までおこなうことでほとんどの症例は診断可能と思われる. 二次感染予防の徹底としては, 脳外科手術, 眼科手術などの前にプリオン病ではないことの確認を習慣づけてもらうことが重要であるが, 神経内科専門医としてはコンサルテーションを受けたら診断に快く協力する必要がある. 大部分は孤発性古典型CJDであり, 緊急でなければ少し経過を見ると病像がはっきりする可能性が高い. その他, 必要に応じてプリオン病等調査研究班 (<http://prion.umin.jp/prion/index.html>), 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/>), 厚労省, 都道府県, ヤコブサポートネットなどを活用して, プリオン病の診断, 治療, 感染予防, カウンセリング等に役立てていただきたい.

謝辞: 本教育講演にもちいたプリオン病および遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班の成果につき, 班員や研究協力者とともにCJDサーベイランス委員会, 変異型CJD症例検討委員会, また全国都道府県のCJD専門医の方々に深謝する.

文 献

- 1) 山内一也, 立石 潤 監修: スローウイルス感染とプリオン, 近代出版, 東京, 1995
- 2) 日詰正樹, 水澤英洋: プリオン病. 疾患概念の確立. 日本

臨床 2007; 65: 1373—1378

- 3) Parchi P, et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Yakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224—233
- 4) 中村好一, 渡邊 至, 山田正仁ら: プリオン病の疫学: 本邦と世界の状況. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業, プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班, 平成19年度報告書, 厚生労働省, 2008, pp 295—299
- 5) 厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班: クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル (改訂版), 厚生労働省, 東京, 2002
- 6) 佐藤克也, 調 漸, 江口克巳: プリオン病. 孤発性プリオン病 (孤発性古典型CJD, 視床型CJD, MM2皮質型CJD). *日本臨床* 2007; 65: 1423—1432
- 7) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643—648
- 8) Noguti-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al: Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360—367
- 9) Yamada M, on behalf of the Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874
- 10) 医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者 (疑いを含む) に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究班: クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン. 平成14年度報告書, 2003

Abstract**Prion disease—The present status and recent progress in Japan—**

Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.

Department of Neurology and Neurological Science Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

There have been identified 1051 cases of prion disease in Japan since 1999 by the surveillance committee, of which idiopathic prion disease held 77.8%, hereditary 15.9% and infectious 6.6%. Idiopathic prion disease is sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD) and most sCJD cases were classified into MM1 presenting with classical clinical features. MM2, MV2, VV1 and VV2 sCJD cases were rare and showed atypical features including prolonged course, lack of myoclonus and absence of PSD. In such occasions, high signal intensities on DW-MRI as well as increased 14-3-3 and tau proteins in CSF were very helpful. MM2 tharomic sCJD may lack all these laboratory findings but reduction of tharomic CBF in SPECT or PET would support the diagnosis. Hereditary prion disease are classified into 3 major phenotypes such as familial CJD, Gerstmann-Straeussler-Scheinker disease (GSS) mainly showing spinocerebellar ataxia, and fatal familial insomnia. While there have been known many mutations of prion protein gene, only V180I (fCJD), E200K (fCJD), M232R (fCJD) and P102L (GSS) mutations were common. Because most cases did not have family history, genetic test is mandatory in all the cases of prion disease including seemingly “sporadic” CJD. All the cases but 1 case of variant CJD were dura-grafted CJD in infectious prion disease.

(Clin Neurol, 48: 861—865, 2008)

Key words: prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, tharomic CJD, dura-associated CJD, variant CJD
