

プリオン病 —本邦の特徴と診断のポイント—

三條 伸夫* 水澤 英洋

要旨：プリオン病は正常プリオン蛋白が伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し蓄積することにより発症する。孤発性、遺伝性、獲得性の3種類があり、本邦では1999年からの約10年間のサーベイランス調査で1,320名の患者が確認され、硬膜移植CJD例が多いことや遺伝性CJDで本邦に特異的な変異例が多いなどの特徴がある。孤発性古典型では急速進行性の認知症、四肢のミオクロームス、MRI拡散強調画像で大脳皮質と基底核の高信号、脳波でPSDなどの特徴的な所見をみとめるが、非典型例も少なくない。臨床症状、髄液検査、遺伝子検索によりの確な診断をくだすことが、病態の解明、二次感染予防、心理サポートにおいて重要である。

(臨床神経 2010;50:287-300)

Key words：プリオン病，クロイツフェルト・ヤコブ病，伝達性海綿状脳症，ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病，致死性家族性不眠症

はじめに

プリオン病は正常プリオン蛋白が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより神経細胞変性をおこすまれな致死性疾患である。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)は1年間に100万人に1人程度の割合で発症することが知られている¹⁾。我が国では1999年から臨床調査個人票や感染症法の登録制度をもちいたサーベイランス調査が続けられており、2009年12月までに2,400名以上の患者の調査がおこなわれ、1,320名がプリオン病として登録されている。未だに有効な治療法は無く、プリオン病の約80%を占める孤発性古典型CJDは症状の進行が早く、発症から3〜7カ月で確実に無動性無言になり²⁾³⁾、多くは肺炎などの合併症で死亡する。異常プリオン蛋白は伝播性を有する感染因子そのものと考えられており、蛋白性感染粒子という意味で作られた言葉がプリオンである。プリオン病は人畜共通感染症であり、伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathy; TSE)としてヒト以外では羊や山羊のスクレピー(Scrapie)、牛の牛海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy; BSE)、鹿の慢性消耗病(chronic wasting disease; CWD)などが知られている。我が国では2003年から五類感染症に分類されており、医師は診断後7日以内に保健所へ報告することが義務づけられている。

プリオン蛋白

正常プリオン蛋白の遺伝子は第20番染色体に存在し、ヒトのプリオン蛋白は253個のアミノ酸で構成されており(Fig. 1)、アミノ基末端側(N末側)に小胞体移行シグナルやオクタペプチドリピート配列(8アミノ酸配列の5回くりかえし)があり、カルボキシル基末端側(C末側)の181番目と197番目のアスパラギンがゴルジ体で糖鎖修飾を受ける(後述)。また、179番目と214番目のシステインはジスルフィド結合を受け、231番目のセリンは細胞膜上に係留されるためのglycosyl-phosphatidyl-inositol (GPI) アンカーが付加する⁴⁾。マウスではほぼすべての臓器での発現が確認されているが、脳での発現量がもっとも多い。脳では海馬、尾状核、視床の神経細胞や周辺の神経網(ニューロピル)で多く発現している。正常プリオン蛋白の機能は未だ明らかにされておらず、細胞レベルでの抗ストレス作用⁵⁾や、アポトーシス誘発促進作用⁶⁾などの報告があり、ノックアウト・マウス個体においては神経系をふくめ発達段階での異常をみとめず⁷⁾、異常プリオン蛋白感染に対し抵抗性であることなどが確認されている⁸⁾。異常プリオン蛋白は正常プリオン蛋白とアミノ酸配列は同じであるが高次構造がことになっており(Fig. 2)、正常プリオン蛋白では3%以下であるβシート構造が異常プリオン蛋白では40%以上になっている⁹⁾。異常プリオン蛋白は、正常プリオン蛋白とことなり難溶性で凝集しやすく、蛋白分解酵素protease Kにより切断はされても分解されない性質を持ってい

*Corresponding author: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学〔〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45〕

東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

(受付日: 2010年3月3日)

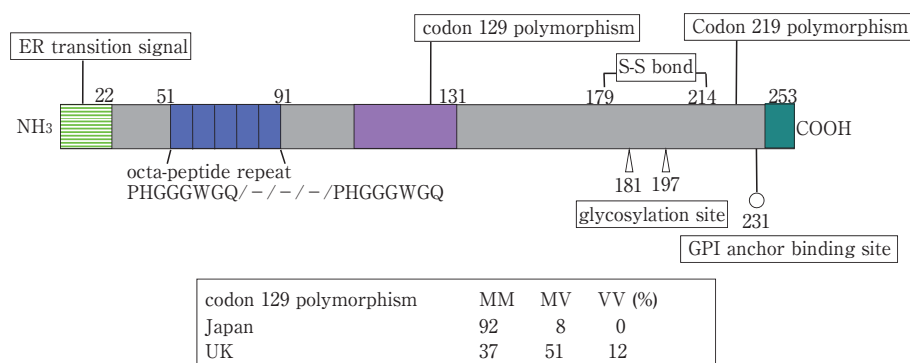


Fig. 1 Constitution of prion protein and frequency of codon 129 polymorphism. Prion protein is 254 amino acids in length and a highly conserved protein among the mammalian species. GPI anchor is attached to the C-terminus post cleavage of the signal sequence, and addition of two N-linked glycosylations occurs at Asn 181 and 197. A disulfide bridge is formed between Cys 179 and 214. Toward the N-terminus is the octapeptide repeat region which has His residues suggested to play a role in metal binding. At the end of N-terminus, endoplasmic reticulum transition signal sequence is cleaved at the Golgi apparatus. Two polymorphic sites are known at codon 129 and 219. Although 129MM form is the most type in Japan, 129MV the most common in UK.

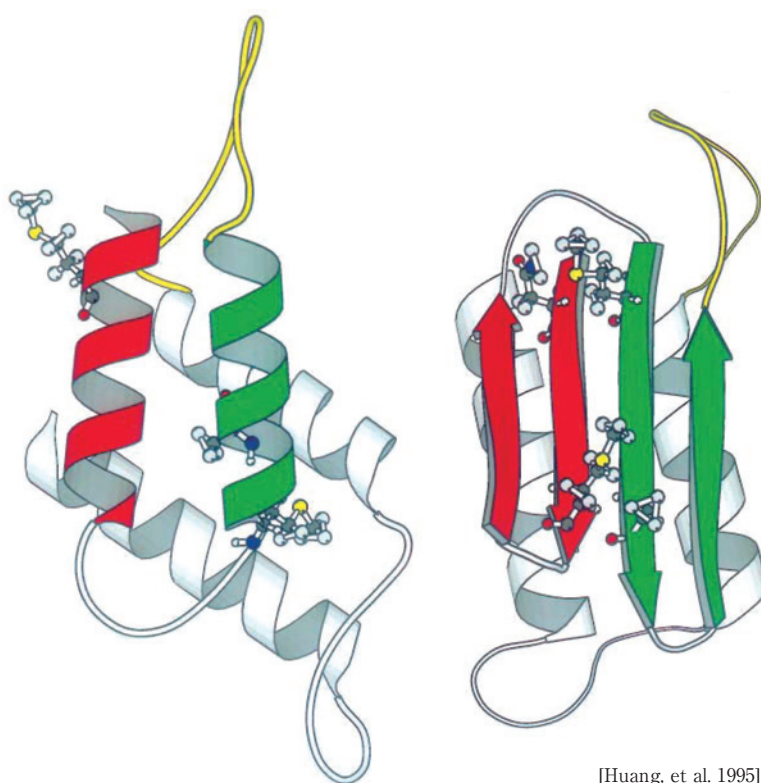
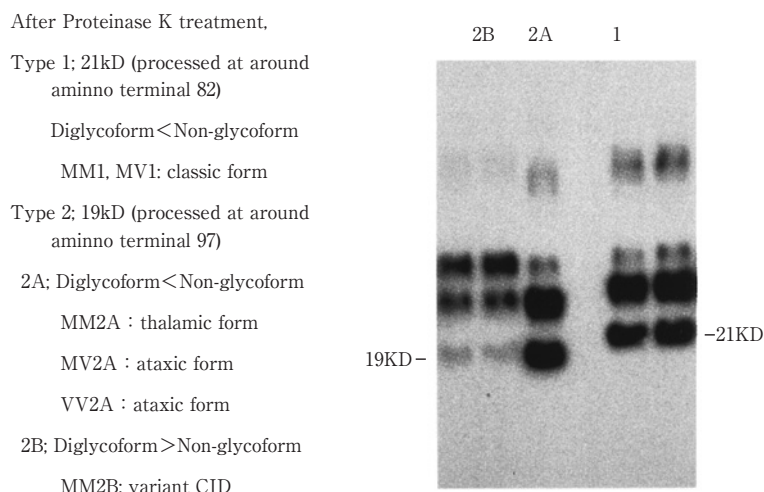


Fig. 2 Conformational change of prion proteins. In prion disease, endogenous normal prion protein converts from the alpha-helix-rich form (left) into the mainly beta-sheet containing form (right), which leads to the accumulation of amyloid fibrils in the central nervous system (CNS) and to neurodegeneration. (文献 (40) より改変)

る (Fig. 3)¹⁰⁾. プリオン蛋白がプリオン病における病因物質であると同時に、感染因子であるとする「プリオン仮説」は1982年に Stanley Prusiner により提唱され¹¹⁾, その後正常型プリオン蛋白不在状態における不感染性⁸⁾, *in vitro* における正常

型から異常型への変換¹²⁾, リコンビナントプリオン蛋白の感染性¹³⁾, *in vitro* 産生の異常型様プリオン蛋白の感染性¹⁴⁾などが報告され、プリオン仮説は広く支持されるようになった。プリオン蛋白異常化の機序に関しては、異常プリオン蛋白1分



[遅発性ウイルス感染に関する調査研究班報告書, 2002]

Fig. 3 Western blotting patterns of prion proteins of sporadic CJD digested by protease K. Proteinase K-resistant prion protein fragments from brain extracts of 3 subjects with sporadic CJD and 2 subjects with variant CJD representative of the three groups. The fragments migrate as three major isoforms, unglycosylated, monoglycosylated and diglycosylated forms. Two types of the fragments in size and glycosylation were detected in sporadic CJD (1 and 2A), and another type was detected in variant CJD (2B). The top of the three bands in each lane is diglycosylated form and the bottom is unglycosylated form. Stronger bands indicate higher amount of proteins than weaker bands, which is a classificational index.

Table 1 Classification of human prion diseases.

Idiopathic Prion disease
Sporadic CJD
Classic form or Heidenhain variant; MM1/MV1
Ataxic form; VV2, MV2 (Kuru-plaques variant)
Thalamic form (fatal sporadic insomnia; FSI, MM2-thalamic form); MM2
Cortical form; MM2 (MM2-cortical form), VV1
Environmentally acquired Prion disease
Kuru
Iatrogenic CJD (dura mater, neurosurgery, depth electrode, corneal transplant, human growth hormone, human gonadotrophin)
variant CJD
Genetic (hereditary) Prion disease
Familial CJD
Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (GSS)
Fetal familial insomnia (FFI)
others

子と正常プリオン蛋白1分子が会合してヘテロダイマーとなることで正常プリオン蛋白が異常プリオン蛋白に変換するとする「ヘテロダイマー説」¹⁵⁾と異常プリオン蛋白が複数結合して核 (seed) を形成し、この seed が正常プリオン蛋白を取り込むことにより異常プリオン蛋白化し重合・増大してゆくとする「核依存性重合モデル」¹⁶⁾の2通りの説がある。さらに、異常プリオン蛋白による神経細胞変性のメカニズムもまだ明らかにされていないが、感染動物の脳では接種後に神経樹状突起の変性に先立って Notch-1 の発現量が増加することが報告されており¹⁷⁾、関連性が示唆されている。

プリオン蛋白遺伝子には正常多型があり (Fig. 1), 1つは129番目のアミノ酸 (codon 129) がメチオニン (M), またはバリン (V) かでそれぞれ MM, MV, VV の3種類に分類される。日本人では MM 型がほとんどであるのに対し、白人では MM 型は約半数程度である (Fig. 1)。もう1つは codon 219 の多型でグルタミン酸 (E) とリジン (K) の組み合わせで EE, EK, KK の3種類である。codon 129 のバリンや codon 219 のリジンの多型はプリオン病感染に対し抵抗性が指摘されている^{18)~20)}。

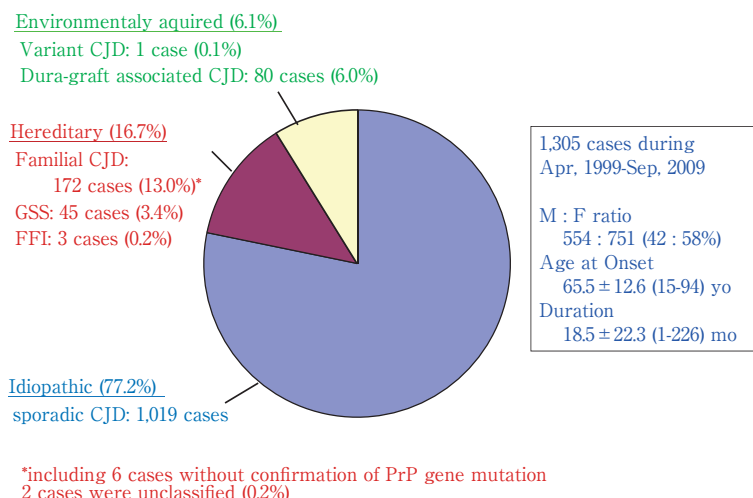


Fig. 4 Frequency of prion diseases in Japan.

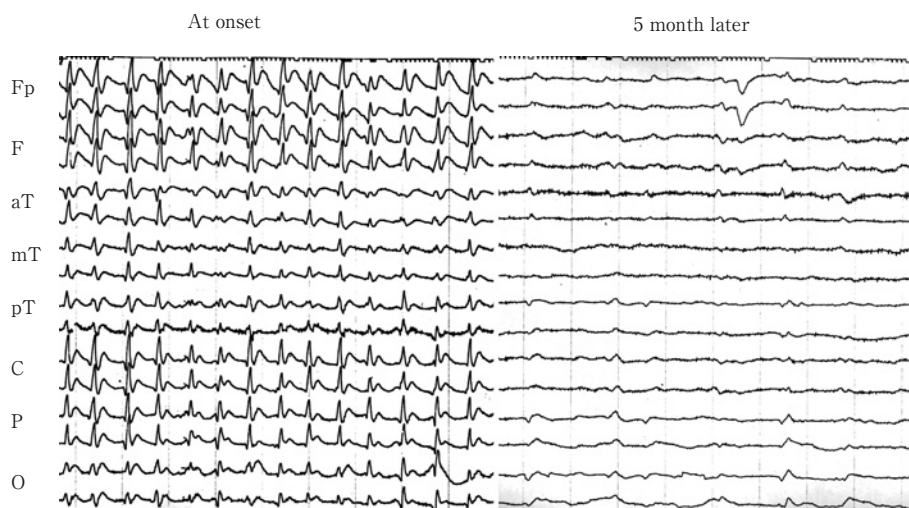


Fig. 5 Periodic synchronous discharge (PSD) of EEG detected in sporadic classic CJD patient. In the majority of cases generalized bi- or triphasic periodic sharp wave complexes appear with a frequency of around 1-2 per second (left). In an appropriate clinical context, the appearance of this EEG pattern is strongly supportive of a diagnosis of sporadic CJD. In later stage of most cases, this periodic discharge gradually disappear and slow waves become dominant.

ヒトのプリオン病

ヒトのプリオン病は病因により、原因不明の特発性(孤発性 CJD ; sporadic CJD (sCJD)), プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性(家族性 CJD ; Gerstman-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) ; 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia : FFI)), 他のプリオン病からの感染による獲得性 (environmentally acquired) (クールー, 医原性, 変異型 (variant : vCJD)) の3種類に分類される (Table 1).

異常プリオン蛋白は proteinase K 処理により N 末側が断片化され, ウエスタンブロッティングにより糖鎖修飾の違いによる3本のバンドが検出される (Fig. 3). 181 番目と 197

番目の両方のアスパラギンに糖鎖が付加した diglycoform, いずれか一方のみの monoglycoform, 糖鎖付加のない non-glycoform があり, non-glycoform が 21kDa のものを 1 型, 19 kDa のものを 2 型とし, このバンドのパターン (1 と 2) とプリオン蛋白遺伝子の codon 129 の多型によるアミノ酸の組み合わせ (MM と MV と VV) により, sCJD の分類がなされている (Parchi 分類 ; Table 1 孤発性 CJD の欄)²⁾. 最近, proteinase K で分解される異常プリオン蛋白が蓄積する病型も報告された²¹⁾.

本邦では 1996 年に vCJD の発症を受けてプリオン病に関する緊急全国調査が始まり, 1997 年から 1999 年まで CJD および類縁疾患調査がおこなわれ, 1999 年から今日までは特定疾患の調査研究班の中にサーベイランス委員会を組織して

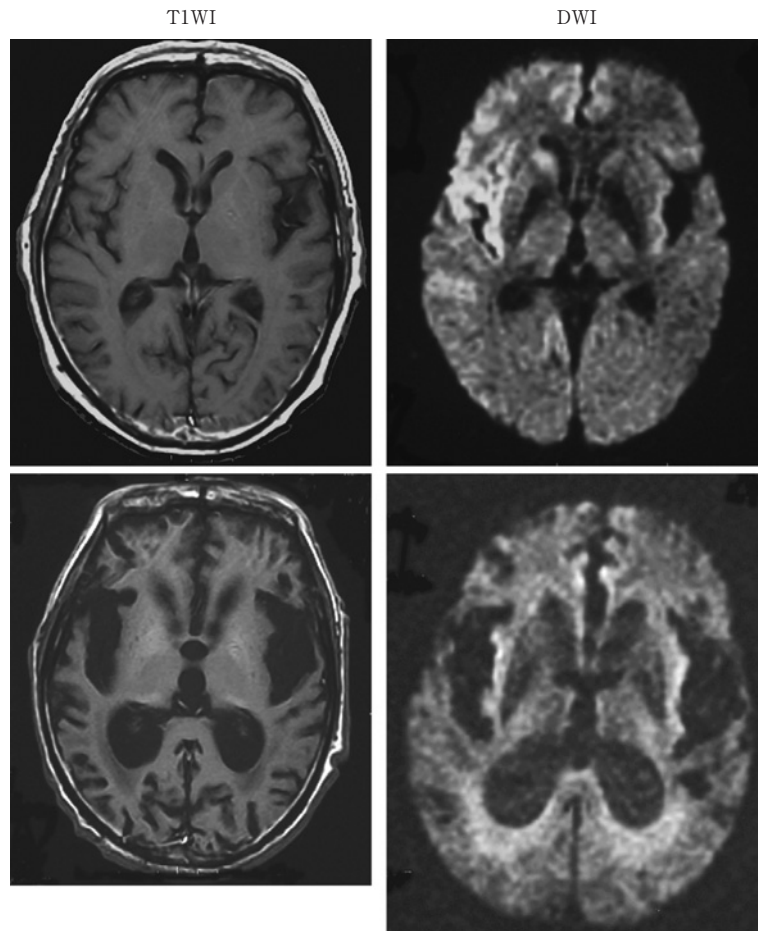


Fig. 6 MRI images of sporadic classic CJD. Asymmetrical hyperintensity of basal ganglia and cortical ribbon is seen in MRI of patients (upper panels of DWI). In later stage, hyperintensity of white matter is detected in some patients.

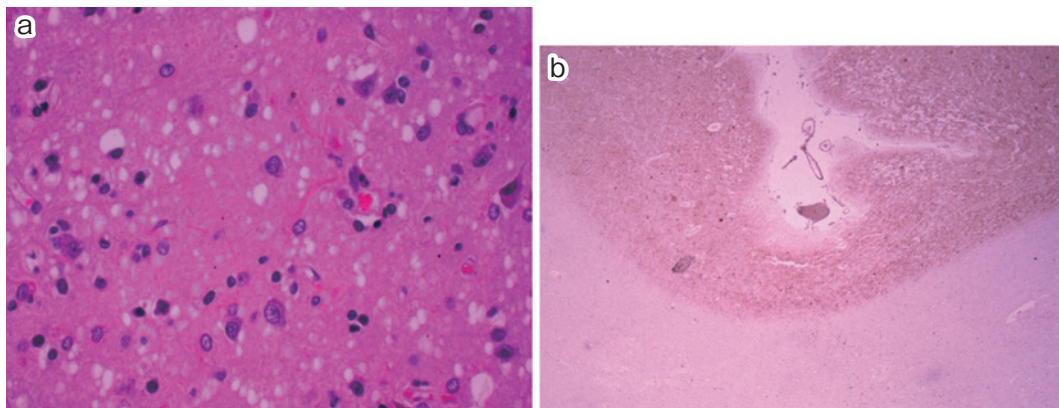


Fig. 7 Pathology of sporadic classic CJD. (a) Microscopic appearance of HE staining of the brain revealed spongiform change. (b) Synaptic-type deposition of prion protein was detected in atypical sCJD cases (Provided by prof. Masahito Yamada of Kanazawa University Graduate School of Medical Science).

調査が続けられている。2009年9月までに1,305名がプリオン病と認定されており、男女比は42:58、発症年齢は平均65.5、罹病期間は平均18.5カ月であり、孤発性CJDが77.2%、

遺伝性が16.7%、獲得性が6.1%であった(Fig. 4)。感染性プリオン病は1例の変異型CJD以外すべて硬膜移植後CJDであり、新規発症の頻度は減少しつつあるが、最長の潜伏期は

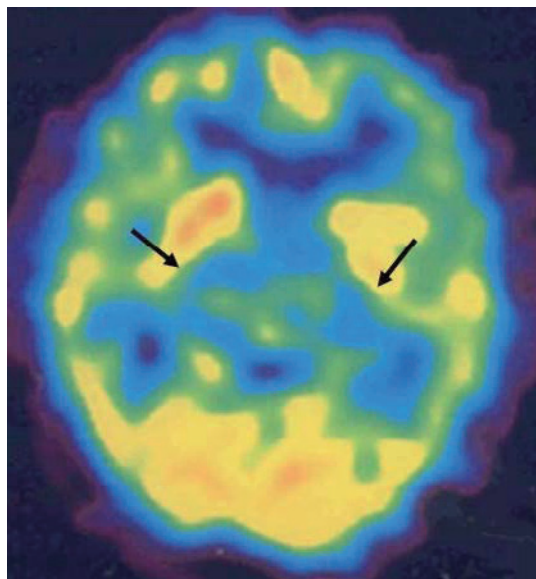


Fig. 8 SPECT of MM2 thalamic form of sporadic CJD. Cerebral blood flow (CBF) study using SPECT showed reduction of the CBF in the thalamus as well as the cerebral cortex (provided by Dr. Yusei Shiga of Aoba Neurosurgery Hospital).

30年であり、今後も発症があるものと思われる。遺伝性プリオン病は遺伝子検索の普及により近年その頻度が増加し、現在は30種以上の変異が知られている。本邦の遺伝性プリオン病では家族歴のないタイプの方がむしろ多いので注意が必要である。

孤発性 CJD²²⁾²³⁾

(A) 孤発性古典型 CJD

急速に進行する認知症症状とミオクロヌスの特徴としており、Parchi分類のMM1とMV1に相当する。罹患率は100万人に1人で、平均年齢が67.1歳であり、臨床病期は以下の3期に分類されている。

第1期はおおよそ1~2カ月間で、食欲低下、不安感などの不定愁訴、歩行障害、視覚異常を呈する。第2期は急速に認知症が進行し、数カ月以内に高度の認知症を呈し、会話や歩行が不可能になる。錐体路症状、錐体外路症状、小脳失調、ミオクロヌスなども出現し、典型例では脳波で周期性同期生放電 (periodic synchronous discharge : PSD) をみとめ (Fig. 5)、脳MRIでは拡散強調画像やFLAIR画像で大脳皮質や基底核に非対称性の高信号 (Fig. 6) をみとめる。髄液検査では14-3-3蛋白やタウ蛋白が高値となる。3~7カ月で第3期となり、無動無言状態に陥り、除皮質硬直や屈曲拘縮を呈する。経口摂取が不可能となるため、経鼻経管栄養や胃瘻造設が施され、褥瘡や肺炎により死亡する。神経病理学的に海綿状脳症をみとめ、シナプス型のプリオン蛋白の沈着をみとめる (Fig. 7)。

(B) 孤発性視床型 CJD (MM2-th)

孤発性致死性不眠症 (sporadic fatal insomnia : SFI) や視床

変性症と呼ばれることもあり、病変が視床にとくに強くみとめられる。致死性家族性不眠症 (FFI) のような症状を呈する例もあるが、認知症、運動失調、自律神経症状など初発症状は様々で、発症年齢は平均52.3歳 (36歳~71歳) である。経過は8~24カ月で平均15.6カ月と比較的緩徐である。脳波ではPSDをみとめず、MRI拡散強調画像でも信号変化はみとめない。髄液14-3-3やタウ蛋白も正常であることが多い。脳血流シンチ (SPECT) で両側視床の血流低下をみとめることが早期診断に有用であることが報告されている (Fig. 8)²⁴⁾。神経病理学的には視床と下オリブ核に変性をみとめ、大脳皮質には軽度の海綿状変化をみとめることがある。Parchi分類ではMM2Aに相当する。

その他の孤発性CJDの特徴をTable 2に、診断基準をTable 3にまとめた。

遺伝性プリオン病

我が国のサーベイランスデータによると、1999年4月から2009年9月までの約10年間でプリオン病と判定 (possible以上) された1,305例のうち215例 (16.5%) が遺伝性プリオン病であった。一方、EUROCIDプロジェクト参加国 (オーストラリア、オーストリア、カナダ、フランス、ドイツ、イタリア、オランダ、スロバキア、スペイン、スイス、イギリス) の1993年から2002年までの10年間でプリオン病 (probable以上) の判定を受けた4,441例のうち455例 (10.2%) が遺伝性プリオン病であった²⁵⁾²⁶⁾。各国との比較においてもEUROCID参加国における遺伝性プリオン病の数はいくつとも多いイタリアで115名と我が国の約半数にすぎず、我が国における遺伝性プリオン病の頻度は高い可能性がある。また、遺伝性プリオン病のタイプ別統計 (Fig. 9) をみると、我が国にはほぼ特有なV180I, M232R, P105Lの3型の合計で125例と半数以上を占めており、欧米の比率とはことなっている。現在までに30種類以上の遺伝子変異と15種類の欠失・挿入が報告されている (Fig. 10)。

(A) V180I変異CJD

プリオン蛋白遺伝子コドン180のValine (V) からIsoleucine (I) への変異による家族性CJDで、本邦では遺伝性プリオン病全体の40%と最も多くみとめられているが、欧米では1例の報告のみである²⁵⁾。発症年齢は44~93歳で、平均約76歳である。初発症状は記憶力障害、または失語や失行などの高次脳機能障害であり、緩徐に進行するため、アルツハイマー病などと誤診されている例もある。神経学的には小脳失調や視覚障害は示さず、ミオクロヌスの出現も多くはない。全経過の平均は約1.9年であり、数年にわたるばあいもある。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症などで死亡する。これまで、V180Iで家族内発症が確認された報告は無く、一見孤発性の発症様式であるが、非典型的な症状で診断がつきにくいいため、診断にはプリオン病遺伝子検索が必須である。脳波では約10%でPSDをみとめる。ほぼ全例で脳MRIの拡散強調画像で後頭葉と中心溝前後を除いたほぼ全

Table 2 Clinical classification and PrPsc types of sporadic CJD.

	Clinical form	Age at onset	progression	myoclonus	PSD	14-3-3	tau	MRI-DWI hyper intensity	PrP ^{Sc}	others
MM1	classic	60s	subacute	+	+	+	+	+	synaptic form	SPECT
MV1	classic	60s	subacute	+	+	+	+	+	synaptic form	
MM2th	thlamic	50s	slow	-	-	-	-	-	(synaptic form)	
MM2c	cortical	60s	subacute	+	rare	(+)	(+)	+	(synaptic form)	
MV2	ataxic	60s	slow	+	rare	rare	(+)	+ th	plaque form	
VV2	ataxic	60s	slow	rare	rare	(+)	(+)	+ th	plaque form	
VV1	cortical	40s	slow	-	-	(+)	(+)	+	synaptic form	ataxia
PSP ^r *	cortical	62 (48-71)	20 (10-60)	-	-	-	?	-	small plaque	

*PSP^r: Protease-sensitive prionopathy (Gambetti et al, Ann Neurol 2008; 63: 697-708)

** th: thalamus

Table 3 Diagnostic criteria of sporadic CJD.

Possible case

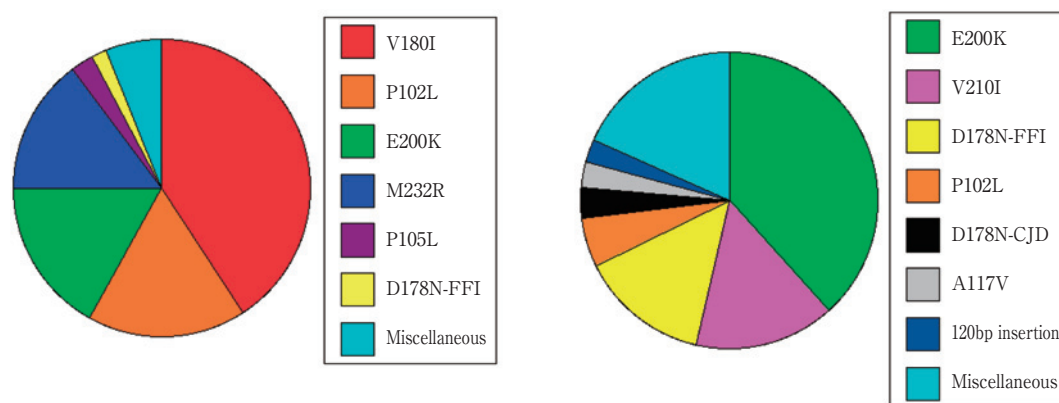
Progressive dementia; and
 EEG atypical or not carried out; and
 duration < 2 years; and
 at least two out of the following clinical features: myoclonus, visual or cerebellar disturbance, pyramidal, extrapyramidal dysfunction, akinetic mutism.

Probable case (in the absence of an alternative diagnosis from routine investigation)

Progressive dementia;
 at least two of the following four clinical features: myoclonus, visual or cerebellar disturbance, pyramidal/extrapyramidal dysfunction, akinetic mutism, with
 a typical EEG (generalized triphasic periodic complexes at approximately one per second), whatever the clinical duration of the disease, and/or
 a positive 14-3-3 assay in CSF and a clinical duration leading to death in < 2 years.

Definite case

Neuropathological confirmation (see end of CJD case classification below); and/or
 confirmation of protease-resistant prion protein (PrP) (immunocytochemistry or Western Blot); and/or
 presence of scrapie-associated fibrils.



Japan (215 patients)

EURO-CJD project countries (455 patients)

Fig. 9 Prevalence of genetic prion diseases in Japan and EURO-CJD countries. V180I mutation is the most common in Japan, while E200K is the most in EURO-CJD countries. Prevalence of other mutations is also different between Japan and EURO-CJD countries.

域に大脳皮質のリボン状の高信号と基底核領域の高信号をみると、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する (Fig. 11). 髄液検査では14-3-3蛋白とタウ蛋白が陽性にならない例も多い。

(B) P102L 変異 GSS

プリオン蛋白遺伝子コドン 102 の Proline (P) から Leucine (L) への変異による GSS (GSS¹⁰²) は GSS のうちでもっとも頻度の高いものであり、遺伝性プリオン病全体の中では約

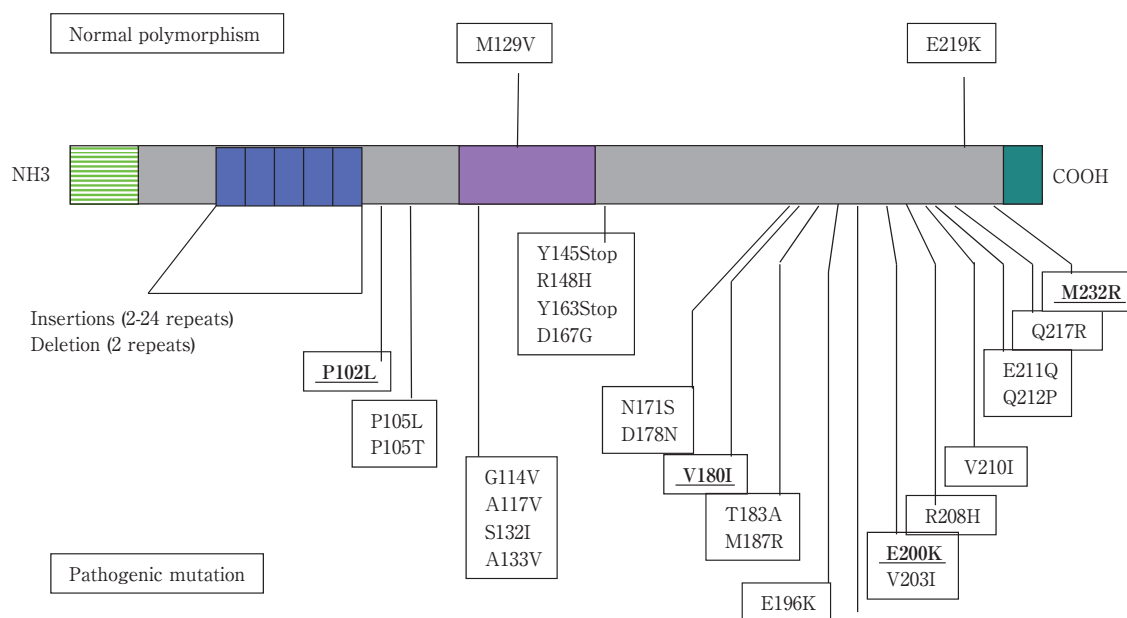


Fig. 10 Normal polymorphism and pathological mutations of *PRNP* gene. Pathological mutations highlighted by bold letters are common in Japan.

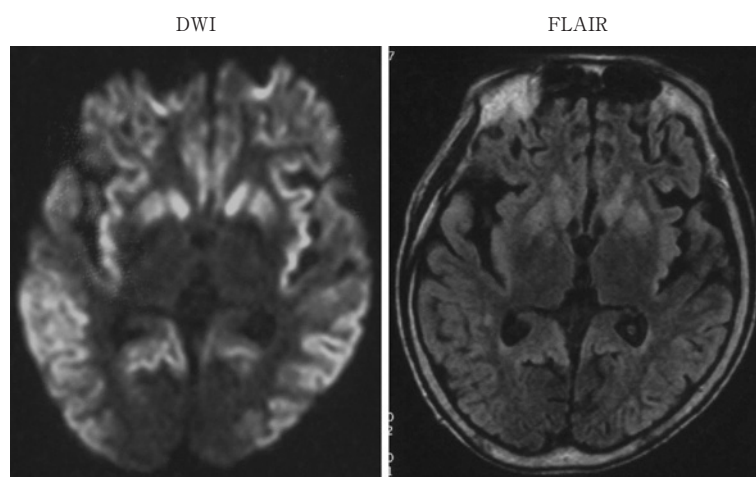


Fig. 11 Brain MRI of familial CJD (V180I) patient. DWI of MRI demonstrated remarkable high-intensity with swelling in the cerebral cortex except for the medial regions, posterior to the parieto-occipital sulci and near the central sulci.

16% を占める。発症年齢は 40～60 歳代で、平均約 53.7 歳である。初発症状は歩行障害であり、その後に認知症をとまって両者が緩徐に進行する。神経学的には四肢の小脳失調、眼振、構音障害、下肢異常感覚、腱反射の低下、病的反射、認知症がみとめられる。ミオクロヌスの出現はまれである。平均罹病期間は 4.5 年である。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症などで死亡する。比較的急速に進行する亜型が存在する。脳波上約 20% に PSD をみとめる。髄液検査では NSE や 14-3-3 蛋白の上昇は通常みとめない。脳 MRI の拡散強調画像または FLAIR 画像にて大脳皮質と大脳基底核や視床の高信号がみとめられることがある。

(C) E200K 変異 CJD

プリオン蛋白遺伝子コドン 200 の Glutamate (E) から Lysine (K) への変異による家族性 CJD である。遺伝性プリオン病のうちでは我が国では 2 番目、欧米ではもっとも頻度が高い (2009 年 12 月現在)。浸透率はほぼ 100% であるが、家族内発症例のない例も報告されている。わが国のサーベイランスのデータによると発症平均年齢は 58.4 歳で EURO-CJD のデータとはほぼ同じである。症状は孤発性古典型に類似し、急速進行の認知症、全身のミオクロヌスを呈し、数カ月以内に無動性無言になる。わが国での平均罹病期間は 1.1 年で、EURO-CJD のデータよりも長期生存傾向がある。特定の地域

Table 4 Duration from dura mater transplantation year to disease onset.

	Duration from transplantation to disease onset (year)																					
Year	1-10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	total
1975																						1
76																						
77																						
78																						2
79																						2
1980																						2
81	1			1											1							3
82	4			2		1							1									8
83	6			1	5	1						1										14
84	12	2		4	1	1		1	2				1	1								25
85	12	1	1	2	2		2		1	2												23
86	10	1	2	3	2	4	4	2					1									29
87	8	2	1	3	1		2		2													19
88	1					1				1												3
89	2																					2
1990																						
91	1																					1
92																						
93	1																					1
合計	58	6	4	17	12	9	9	4	4	3		3	4		1						1	135

(CJD surveillance committee in Japan, Feb. 2009)

に偏る傾向があることが指摘されている。脳波では PSD をみとめ、脳 MRI では孤発性古典型と同様の大脳皮質・基底核の信号変化を拡散強調画像でみとめる。髄液検査でも 14-3-3 蛋白、タウ蛋白が陽性となる。

(D) その他の遺伝性プリオン病

M232R 変異 CJD はわが国にはほぼ特異的で、孤発性古典型 CJD と同様の臨床経過、検査所見を呈する例が多いが、一部緩徐進行性の非典型例も報告されている。家族内発症例は報告されていない。V180I との鑑別にはプリオン病遺伝子検索が必須である。平均発症年齢が 65.0 歳、平均罹病期間は 1.7 年である。

P105 変異 GSS も我が国に特徴的であり、2009 年 12 月までに 6 家系の報告があり、すべて Leucine (L) への変異である。海外では 2 家系の報告があるが、Serine (S) と Threonine (T) の家系であり²⁷⁾²⁸⁾、P105L は本邦のみである。40~50 歳の若年で発症し非常に緩徐に進行する例が多い。失調症状と錐体路症状が主症状で約半数で痙性対麻痺をみとめる。不随意運動を主体とする例もみとめられ、同一家系内での症状のバリエーションがある²⁹⁾。

獲得性（感染性）プリオン病

欧米でもちいられている Environmentally-acquired prion diseases の日本語訳として、近年では感染性ではなく獲得性プリオン病という名称がもちいられている。大きく分けてクールー、医原性 CJD、変異型 CJD の 3 種類がある。

(A) クールー (Kuru)

パプアニューギニア (Papua New Guinea) の東部高地のオカパ (Okapa) 地域のフォーレ (Fore) 族 (集落) のカニバリズムが原因で感染が蔓延したが、1959 年より順次各地域に対しカニバリズムの禁止が徹底されていった結果、1959 年以降に生まれた子供からはクールーの発症は報告されていない。最近では、潜伏期間が最長 50 年位であることが指摘されている³⁰⁾。

(B) 医原性 CJD

医原性 CJD の感染源として報告されているものには、ヒト屍体乾燥硬膜、CJD 患者由来の角膜、深部脳波電極、脳外科手術の際の手術器具、vCJD 患者の献血由来の輸血などがある。

(1) 硬膜移植による CJD (硬膜 CJD, dCJD)

脳外科手術時のヒト由来乾燥硬膜の移植により CJD が感染したと考えられる例で、アルカリ処理をしていないドイツ製のヒト屍体由来の乾燥硬膜 (商品名 Lyodura) を使用していたことが証明されている。サーベイランスでは調査した 129 例のうち 117 例で使用硬膜が確認され (2008 年 11 月時点)、すべて Lyodura であった。Lyodura の使用を中止してから患者の発生は減少しているが、依然として新規症例の報告があり、孤発例との鑑別に注意を要する (Table 4)。潜伏期は 1~30 年 (平均 12) 年で、発症年齢は手術時期によるが平均約 57 歳と、孤発性 CJD とくらべると若い。初発症状は小脳失調が多く、眼球運動障害、視覚異常の出現頻度が高い傾向がある。その他の臨床症状に孤発性古典型 CJD と大差なく、PSD や

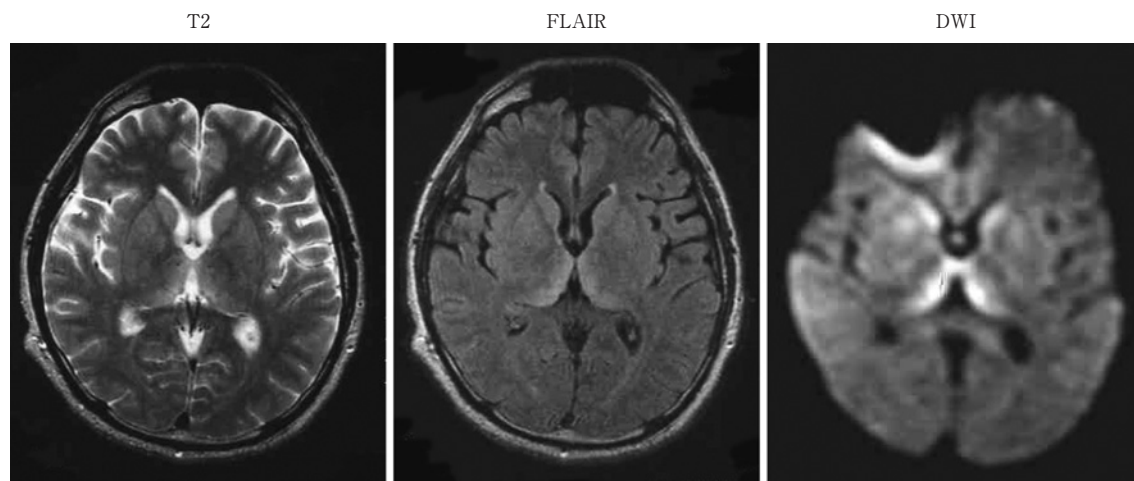


Fig. 12 Brain MRI of variant CJD. MRI of the brain (FLAIR and DWI) shows high signal in the medial and posterior thalamus (hokey stick sign) in the Japanese case (provided by doctors in charge of the case).

Table 5 Diagnostic criteria of variant CJD.

<i>Possible</i>
A patient with the items under (I) above and at least 4 items under (II)
EEG does not show the typical appearance of sporadic CJD
<i>Probable</i>
A patient with the items under (I) and at least four items under (II)
Bilateral pulvinar high signal on MRI brain scan
EEG does not show the typical appearance of sporadic CJD although generalized periodic complexes may occasionally be seen at the later stages of the disease.
OR
A patient with items under (I) and a positive tonsil biopsy.
<i>Definite</i>
A patient with the items under (I) above
Neuropathological confirmation of vCJD.
(I)
Progressive psychiatric disorder
Clinical duration > 6 months
Routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
No history of potential iatrogenic exposure
No evidence of a familial form of TSE (transmissible spongiform encephalopathies).
(II)
Early psychiatric symptoms (depression, anxiety, apathy, withdrawal, delusions)
Persistent painful sensory symptoms (pain and/or dysaesthesia)
Ataxia
Chorea/dystonia or myoclonus
Dementia.
(III)
EEG unknown or does not show the typical appearance of sporadic CJD (generalized triphasic periodic complexes at approximately one per second)
Bilateral symmetrical pulvinar high signal on MRI brain scan (relative to other deep gray-matter nuclei).
(IV)
Positive tonsil biopsy.

ミオクローススが出現し、罹病期間も1～2年である。硬膜移植によるCJDの約30%の患者は発症1年後にも簡単な応答が可能であるような緩徐進行性の症状を呈する非古典型（ブランク型とも呼ばれている）である。このばあいミオクローススやPSDはみられないか、みられても出現が遅いことが多

い³¹⁾。

(C) 変異型CJD

BSE罹患牛由来の食品の経口摂取によって牛からヒトに伝播したと考えられている。1994年よりイギリスを中心に発生しており、2009年9月現在、累積患者数は210名を越えて

Table 6 Tissue infectivity in sporadic and variant CJD.

Tissue	Sporadic CJD	Variant CJD
Brain, spinal cord, cranial and spinal ganglia, dura mater	High	High
Optic nerve and retina	High	High
Other eye tissues, olfactory epithelium	Medium	Medium
Appendix	Low	Medium
Tonsil	Low	Medium
Spleen	Low	Medium
Other lymphoid tissues	Low	Medium
Blood*	Low	Low
Other tissues, including dental pulp and gingival tissue	Low	Low

High: $> 10^7$ ID₅₀/g; Medium 10^4 - 10^7 ID₅₀/g; Low $< 10^4$ ID₅₀/g

*Even low infectivity levels could be important because large quantities of blood and plasma derivatives are used to treat individual patients.

These quantities greatly exceed the trace amount of protein remaining on surgical instruments after decontamination.

Management of possible exposure to CJD through medical procedures 2005, CIP

いる。イギリス以外では、フランス、アイルランド、イタリア、香港、アメリカ、カナダ、オランダおよび日本で報告がある。vCJD の全例でプリオン蛋白遺伝子 Codon 129 多型は MM 型である。発症年齢は 12~74 歳であるが、平均 29 歳と若年である。初期には抑鬱、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、強迫観念、錯乱、興奮、異常な情動、性格変化、異常行動、記憶障害などの精神症状が中心である。進行すると認知症が徐々に顕著となり、また全例に失調症状をみとめるようになる。顔・四肢の痛み、異常感覚、感覚障害も高頻度にとめられる。ミオクロヌスはみとめられるが、古典型 CJD にみられる程には明瞭でなく、出現期間、頻度ともに少ない。経過は緩徐進行性で罹病期間は平均 18 カ月である。末期には約半数が無動無言状態となる。脳波では通常 PSD をみとめず、髄液検査では約半数で 14-3-3 蛋白が陽性となる。脳 MRI では視床枕に T₂ 強調画像で高信号領域がみとめられる（視床枕徴候：pulvinar sign）(Fig. 12)。大脳基底核も高信号領域を呈することがあるが、vCJD では視床の病変の方が大脳基底核よりも明瞭であり、大脳皮質のリボン状の高信号領域はみとめられない。本邦の vCJD 例は長期経過後、PSD や拡散強調画像で大脳皮質や基底核の高信号を呈しており、注意が必要である。視床内側も同時に高信号領域を呈することがある（ホッケースティック徴候：hockey stick sign）。Table 5 に診断基準を示した。

プリオン病の感染予防

プリオン病は発症後のみならず潜伏期間においても患者に対して使用した器具や、患者から提供された臓器などを介して³²⁾、さらに近年では vCJD において血液を介して伝播する可能性が指摘されている³³⁾。英国 CJD incident panel では CJD 患者における各組織の感染性を Table 6 のように分類している。本邦では脳外科手術後に CJD であることが判明し、同一器具による手術を受けた事例が報告された³⁴⁾ ことなどか

ら、2008 年に感染予防のためのガイドラインが改訂された。現在推奨されている消毒・滅菌方法は、①焼却可能な器具、用具はすべて焼却、②器具に付着した組織片をできるかぎり取り除いた後、3%SDS 溶液にて 3~4 分間 100℃ 煮沸し、手作業またはウォッシャー・ディスインフェクターによる洗浄後にプレバキューム方式のオートクレーブで 134℃ 10 分処置、③軟性内視鏡などの加圧・加熱処理ができない手術器具に関しては適切な洗浄剤による十分な洗浄後に過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌による洗浄・不活化処理、④病理標本に関しては 90% 蟻酸で 1 時間処理とされている。詳細は「プリオン病感染予防ガイドライン（2008 年版）」を参照していただきたい (http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf)。

プリオン病の遺伝カウンセリングと心理ケア

プリオン病ではプリオン蛋白遺伝子の多型が病態にかかわることと、家族歴のない遺伝性プリオン病例が多数みとめられることより、サーベイランス調査において遺伝子検索が積極的に勧められている。更に、発症前診断は原則としておこなわないことより浸透率に関する情報が少ないことで、血縁者には心理的な負担や不安を抱えている方も少なくない。そのような患者、血縁者に対し心理カウンセラーによる心理カウンセリングをおこない、情報提供と理解の支援、心理的社会的支援などを厚生労働省研究班の事業としておこなっている (<http://prion.umin.jp/prion/counseling.html>)。

拡散強調画像標準化作業

我が国の CJD の診断基準にはふくまれていないが、プリオン病における MRI 拡散強調画像 (DWI) における大脳皮質と基底核の高信号はプリオン病、とくに CJD に特有の所見であることが広く知られるようになった³⁵⁾³⁶⁾。しかし、DWI におけ

る画像処理・表示条件は各施設・装置・担当者によりことなっているため、軽微な早期病変の見逃しや正常構造と病変の誤認がおこっている可能性がある。そこで、厚生労働省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プリオン病画像小委員会(湯浅龍彦委員長)ではDWI画像における大脳皮質、および基底核の高信号をより特異的に表出するための手法として、ASIST-Japan (Acute Stroke Imaging Standardization Group Japan)が考案したDWI表示条件標準化手法をCJDに応用する研究をおこなっている。この方法では、DWIと同時に取得されるb0画像の正常脳実質(主に視床)の信号強度を計測しその値をwindow幅(WW)とし、その1/2をwindowレベル(WL)とする手法であり、その有効性は読影実験により検証されている^{37)~39)}。

プリオン病診断のポイント

プリオン病の診断のポイントは、まず大部分を占める孤発性の古典型CJDの特徴を熟知し、非典型例が存在することに留意することが重要である。脳波(PSD)、MRI : DWI高信号、髄液 : 14-3-3/タウ蛋白高値、遺伝子多型・変異、SPECT (PET) : 視床の血流低下をチェックすることでほとんどのものは診断可能である。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では様々な支援体制を整えており、診療上の疑問や支援に関して活用していただければ幸甚である (<http://prion.umin.jp/>)。

文 献

- 1) Dalsgaard NJ. Prion diseases. An overview. APMIS 2002; 110:3-13.
- 2) Parchi P, Castellani R, Capellari S, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1996;39:767-778.
- 3) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 1999;46: 224-233.
- 4) Hachiya NS, Sakasegawa Y, Kaneko K. [Unfolding chaperone as a prion protein relating molecule]. Rinsho Shinkeigaku 2003;43:817-819.
- 5) Brown DR, Schulz-Schaeffer WJ, Schmidt B, et al. Prion protein-deficient cells show altered response to oxidative stress due to decreased SOD-1 activity. Exp Neurol 1997; 146:104-112.
- 6) Paitel E, Fahraeus R, Checler F. Cellular prion protein sensitizes neurons to apoptotic stimuli through Mdm2-regulated and p53-dependent caspase 3-like activation. J Biol Chem 2003;278:10061-10066.
- 7) Bueler H, Fischer M, Lang Y, et al. Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. Nature 1992;356:577-582.
- 8) Brandner S, Isenmann S, Raeber A, et al. Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. Nature 1996;379:339-343.
- 9) Riesner D. Biochemistry and structure of PrP (C) and PrP (Sc). Br Med Bull 2003;66:21-33.
- 10) Oesch B, Westaway D, Walchli M, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. Cell 1985;40:735-746.
- 11) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. Science 1982;216:136-144.
- 12) Kocisko DA, Come JH, Priola SA, et al. Cell-free formation of protease-resistant prion protein. Nature 1994;370:471-474.
- 13) Legname G, Baskakov IV, Nguyen HO, et al. Synthetic mammalian prions. Science 2004;305:673-676.
- 14) Castilla J, Saa P, Hetz C, et al. In vitro generation of infectious scrapie prions. Cell 2005;121:195-206.
- 15) Cohen FE, Pan KM, Huang Z, et al. Structural clues to prion replication. Science 1994;264:530-531.
- 16) Lansbury PT. Mechanism of scrapie replication. Science 1994;265:1510.
- 17) Ishikura N, Clever JL, Bouzamondo-Bernstein E, et al. Notch-1 activation and dendritic atrophy in prion disease. Proc Natl Acad Sci U S A 2005;102:886-891.
- 18) Shibuya S, Higuchi J, Shin RW, et al. Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol 1998;43:826-828.
- 19) Bishop MT, Hart P, Aitchison L, et al. Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD. Lancet Neurol 2006;5:393-398.
- 20) Ironside JW, Bishop MT, Connolly K, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study. Bmj 2006;332:1186-1188.
- 21) Gambetti P, Dong Z, Yuan J, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol 2008;63:697-708.
- 22) 山内一也, 立石 潤. スローウイルス感染とプリオン. 東京: 近代出版; 1995.
- 23) 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). 東京: 厚生労働省; 2002.
- 24) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology 2005;64:643-648.
- 25) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. Hum Genet 2005;118: 166-174.
- 26) Ladogana A, Puopolo M, Croes EA, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in

- Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005;64:1586-1591.
- 27) Rogaeva E, Zadikoff C, Ponesse J, et al. Childhood onset in familial prion disease with a novel mutation in the PRNP gene. *Arch Neurol* 2006;63:1016-1021.
- 28) Tunnell E, Wollman R, Mallik S, et al. A novel PRNP-P105S mutation associated with atypical prion disease and a rare PrPSc conformation. *Neurology* 2008;71:1431-1438.
- 29) Yamada M, Itoh Y, Inaba A, et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 1999;53:181-188.
- 30) Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, et al. Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006;367:2068-2074.
- 31) Noguchi-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.
- 32) Will RG. Acquired prion disease: iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003;66:255-265.
- 33) Hewitt PE, Llewelyn CA, Mackenzie J, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion: results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang* 2006;91:221-230.
- 34) 三條伸夫, 佐々木真理, 水澤英洋ら. 脳外科手術による CJD リスク保因可能性者事例の経過と注意すべきプリオン病画像診断のポイント. CI 研究 2009;印刷中.
- 35) Macfarlane RG, Wroe SJ, Collinge J, et al. Neuroimaging findings in human prion disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:664-670.
- 36) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004;63:443-449.
- 37) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images: a multi-vendor multi-institutional study. *Magn Reson Med* 2007;6:133-137.
- 38) 湯浅龍彦, 佐々木真理. プリオン病における MRI 診断のピットフォールとその対策. 厚生科学研究費補助金 プリオン病及び遅発性ウイルスに関する調査研究. 平成 18 年度分担研究報告書. 2007.
- 39) 湯浅龍彦, 佐々木真理. プリオン病早期診断における標準化拡散強調画像の精度検証. 厚生科学研究費補助金 プリオン病及び遅発性ウイルスに関する調査研究. 平成 19 年度分担研究報告書. 2008.
- 40) Huang Z, Prusiner SB, Cohen FE. Scrapie prions: a three-dimensional model of an infectious fragment. *Fold Des* 1995;1:13-19.

Abstract**Prion disease****—The characteristics and diagnostic points in Japan—**

Nobuo Sanjo, M.D., Ph.D. and Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D.

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

Prion disease develops when normal prion proteins change into transmissible abnormal prion proteins and the converted proteins accumulate in the brain. The Japanese Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Surveillance Committee has identified 1,320 patients with prion diseases in the 10 years since 1999 (classified into 3 types: sporadic, 77.2%; hereditary, 16.7%; and environmentally acquired, 6.1%). Compared with patients in other countries, a relatively larger number of Japanese patients characteristically have dura mater graft-associated CJD and hereditary prion diseases. All the environmentally acquired cases, except 1 case of variant CJD, were acquired from dura grafts. Although most patients were diagnosed with a classical subtype of sporadic CJD (sCJD), whose features include rapidly progressing dementia, myoclonus, hyperintensity in the cerebral cortex and basal ganglia in diffusion-weighted magnetic resonance imaging, and periodic synchronous discharge in electroencephalography, the number of cases with atypical symptoms, such as MM2 (0.8%), MV2 (0.2%), VV1 (0%), and VV2 (0.2%) subtypes of sCJD cases, was not negligible. Appropriate diagnosis should be made based on clinical features, neuroradiological findings, CSF findings (14-3-3 and total tau proteins), and genetic analysis of polymorphisms. Hereditary prion diseases are classified into 3 major phenotypes: familial CJD (fCJD); Gerstmann-Straussler-Scheinker disease (GSS), which mainly presents as spinocerebellar ataxia; and fatal familial insomnia. Many mutations of the prion protein gene have been identified, but V180I (fCJD), P102L (GSS), and E200K (fCJD) mutations were the most common among the fCJD cases in Japan. Without a family history, genetic testing is necessary to distinguish even seemingly “sporadic” CJD from fCJD. Accurate diagnosis is important for clarification of the pathological process, prevention of secondary infection, and also psychological support.

(Clin Neurol 2010;50:287-300)

Key words: Prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease, transmissible spongiform encephalopathy, Gerstmann-Straussler-Scheinker disease, fatal familial insomnia
