

<シンポジウム 11—2>プリオン病の最新トピックス

プリオン病サーベイランスの現状と成果

山田 正仁¹⁾⁶⁾ 野崎 一郎¹⁾ 浜口 毅¹⁾ 篠原もえ子¹⁾
北本 哲之²⁾⁶⁾ 中村 好一³⁾⁶⁾ 佐藤 猛⁴⁾⁶⁾ 水澤 英洋⁵⁾⁶⁾

(臨床神経, 49 : 939—942, 2009)

Key words : プリオン病, Creutzfeldt-Jakob病 (CJD), 硬膜移植後CJD, 変異型CJD, 日本

はじめに

わが国におけるプリオン病による年間死亡率は年々上昇を続けており 2007 年には人口 100 万対 1 年あたり 1.32 に達している (Fig. 1)。わが国の現行のサーベイランス体制は 1999 年に始まり, 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症に関する調査研究班に設置された Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) サーベイランス委員会が各都道府県 CJD 担当専門医の協力をえて, 実地調査を原則にサーベイランスを実施している。それに基づく成果を以下に述べる。

わが国のプリオン病の病型別頻度

ヒトのプリオン病は, ①原因不明の孤発性 (sporadic) CJD (sCJD), ②遺伝性 (genetic), ③獲得性 (environmentally acquired) に大別される。1999~2008 年度の 10 年間に CJD サーベイランス委員会によってプリオン病とされた 1,241 例は sCJD 953 例 (76.8%), 遺伝性プリオン病 207 例 (16.7%), 獲得性プリオン病 78 例 (6.3%), 未分類の CJD 3 例 (0.2%) に分類された。獲得性プリオン病は変異型 CJD (vCJD) 1 例を除き, すべて硬膜移植後 CJD (dCJD) であった。dCJD は過去の調査による患者数を総計すると 135 例となった。

孤発性 CJD

sCJD の中で比較的緩徐な進行を示し特徴的脳波所見 (PSD) をみとめない非典型例は 7% にみられ, この非典型群の剖検例の多くは MM2 型に分類された。

MM2 型には視床型と皮質型があるが, 症候が非典型的で脳波上 PSD はまれである。MM2 視床型では, MRI 上異常信号をみとめないが, SPECT, PET で両側視床の血流・代謝

低下がみられ診断の手がかりになる¹⁾。MM2 皮質型では, 皮質に海綿状変性がめだち拡散強調画像で皮質高信号が顕著である¹⁾。

遺伝性プリオン病

遺伝性プリオン病はプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子変異に関連している。変異および多型 (Fig. 2) の影響によって表現型は多様である。大別すると, 比較的進行が緩徐でアミロイド斑を有する Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病型, CJD 様の臨床や病理を示す CJD 病型 (家族性 CJD), 致死性家族性不眠症 (FFI) がある。

遺伝性プリオン病 207 例は, V180I 変異にともなう CJD 84

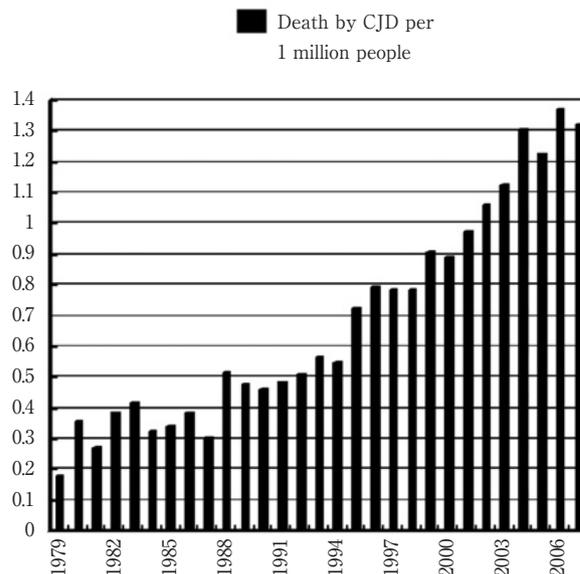


Fig. 1 わが国におけるプリオン病による年次死亡率 (1979 ~ 2007) (人口動態統計による)

¹⁾ 金沢大学大学院脳老化・神経病態学 (神経内科) [〒920-8640 金沢市宝町 13-1]

²⁾ 東北大学大学院プリオン蛋白研究部門

³⁾ 自治医科大学公衆衛生学

⁴⁾ 東大病院神経内科

⁵⁾ 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学 (神経内科)

⁶⁾ 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症に関する調査研究班・CJD サーベイランス委員会 (受付日: 2009 年 5 月 22 日)

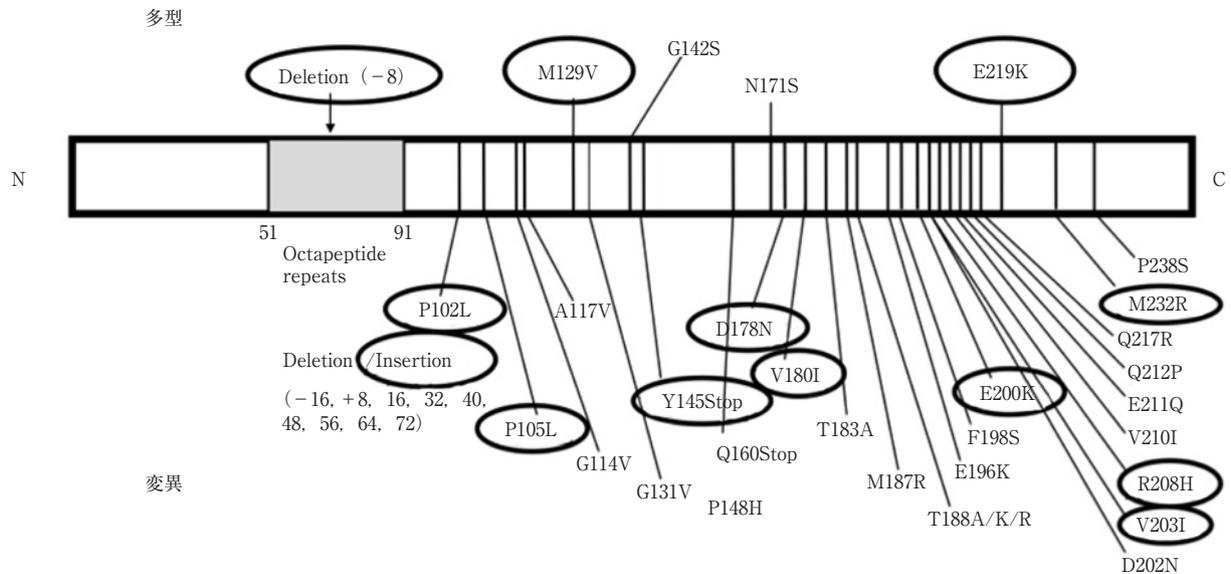


Fig. 2 プリオン蛋白遺伝子の変異 (下段) と多型 (上段). わが国で報告されているものを○でかこんで示す.

例(40.6%), P102L 変異にともなう GSS 37 例(17.9%), E200K 変異にともなう CJD 34 例 (16.4%), M232R 変異にともなう CJD 32 例(15.5%), P105L 変異にともなう GSS 4 例(1.9%), D178N 変異にともなう FFI 3 例(1.5%), 8 アミノ酸反復配列部への挿入変異 3 例 (1.5%) 他に分類された. わが国で頻度の高いコドン 180 あるいは 232 変異にともなう CJD は臨床的には孤発例で, 欧米ではほとんどみられない²⁾. 一方, 欧米で比較的多くみられる V210I 変異はわが国では報告されていない²⁾.

獲得性プリオン病

(1) 硬膜移植後 CJD

dCJD 135 例の硬膜移植年は 1975 年から 1993 年に分布し, 移植の原因疾患には脳腫瘍, 出血, 片側顔面けいれんなどがある. 硬膜は, 判明したものはすべて Lyodura® [B. Braun Mel-sungen 社 (ドイツ) 製のヒト屍体由来の凍結乾燥硬膜製品] が使われていた. 移植から CJD 発症までの期間は 1 年から 30 年 (平均 11.6 年) である.

約 2/3 の例は古典的 CJD の臨床病理像を示す (非プラーク型)³⁾. 一方, 残り約 1/3 の例は主に進行性失調を呈し, 進行が比較的緩徐で脳波上 PSD に乏しく, 脳に PrP 陽性アミロイド斑をみとめる非典型例 (プラーク型) である³⁾. プラーク型の診断では, 硬膜移植例で進行性の失調症状があれば, 脳波上 PSD がなくても「臨床的ほぼ確実」と診断しうる³⁾. プラーク型は VV2 型プリオンによる汚染硬膜が PrP 遺伝子コドン 129MM のヒトに移植された結果生じた可能性が実験的研究で示唆された⁴⁾.

(2) 変異型 CJD

vCJD の病像は孤発性 CJD 典型例とはかなりことなる⁵⁾. 発症年齢が平均 26 歳と若く, 平均罹病期間は 13 カ月と孤発性 CJD にくらべて長い. 初期には精神症状や行動変化が先行し, 疼痛性異常感覚も訴える. 平均約 6 カ月の経過後, 失調, 不随意運動, 認知症などの神経症候が出現するが, 進行は比較的緩徐である. MRI 上, 両側の視床枕に高信号がみられ (pulvinar sign), 脳波上は非特異的異常のみで PSD は通常みられない (WHO 診断基準)⁵⁾. しかし, わが国においてみだされた英国滞在歴がある vCJD 確実例が長期経過後に PSD を呈したことから⁶⁾, vCJD 診断基準は “病初期には PSD を呈さないが, 後期には出現する可能性がある” という内容に改訂される運びとなった (EURO CJD 会議 2006).

英国では, vCJD 発症前に患者が献血した血液を輸血あるいは血液由来の第 8 因子製剤を投与されたことによる可能性がある vCJD 感染例が生じている. このため, BSE 多発地域では, 潜伏期のヒトからの献血, 手術器具などの医療行為を介した感染拡大の可能性が危惧されている.

手術などによるプリオン病 2 次感染のリスク

発症前に受けたすべての手術, 脳外科手術, 眼科手術, 脳外科・眼科以外の手術, 輸血について, sCJD 群 (n=753) と対照群 (n=210) 間で比較した⁷⁾. 全体あるいは年齢階層別の解析で, sCJD 群と対照群間に有意差をみとめず, 手術, 輸血などが sCJD 発症のリスクになっているという証拠はなかった.

一方, 発症後, sCJD の 4.5% が何らかの手術を, 0.8% が脳外科手術を, 1.9% が眼科手術を, 2.1% が脳外科・眼科以外の

手術を受けていた。脳外科手術病名には急性ないしは慢性硬膜下血腫、脳動脈瘤、髄膜腫があり、眼科手術はすべてが白内障手術であった⁷⁾。眼科手術を受けた例は、初期から視症状を呈し、進行が比較的遅い例が多かった⁸⁾。

これらの結果は、現時点で、硬膜移植以外の手術などの医療行為によってプリオン病2次感染が生じている可能性を支持しないが、CJD発症後の脳外科手術例などがあることから、プリオン病2次感染対策⁹⁾¹⁰⁾を継続する必要があることを示している。

まとめ

1. CJDサーベイランス委員会によるプリオン病サーベイランスの結果に基づき、わが国のプリオン病の実態を報告した。

2. 孤発性CJD非典型例(MM2型)、硬膜移植後CJD非典型例(プラーク型)、変異型CJDの診断法の進歩に貢献した。

3. 過去の医療行為は孤発性CJD発症のリスクではなかったが、発症後に脳外科や眼科手術を受けている例があり、今後ともプリオン病二次感染対策の必要がある。

謝辞：プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(水澤英洋班長)・CJDサーベイランス委員会、都道府県CJD担当専門医ならびに調査にご協力くださいました全国の先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643—648
- 2) Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al: Genetic prion disease: the EUROCD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166—174
- 3) 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

- 4) Kobayashi A, Asano M, Mohri S, et al: Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) creates a new prion strain. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022—30028
- 5) World Health Organization: The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). Report of a WHO consultation Edinburgh, United Kingdom 17 May 2001 (available at <http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/en/whocdscsreph20015.pdf>)
- 6) Yamada M on behalf of vCJD Working Group: The first Japanese case of variant CJD showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874
- 7) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, et al: Medical procedures and risk for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, Japan, 1999-2008. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 265—271
- 8) Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nakamura Y, et al: Ophthalmic surgery in prion diseases. *Emerg Infect Dis* 2007; 13: 162—164
- 9) 厚生労働省・CJD二次感染予防に関する対策検討会：ハイリスク手技に用いた手術器具を介するCJD二次感染予防について。2008年5月 (available at <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/07/dl/s0709-9d.pdf>)
- 10) 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班：プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)要約。2008年9月 (available at http://www.nanbyou.or.jp/pdf/cjd_2008.pdf)

Abstract**Prion disease surveillance in Japan: analysis of 1,241 patients**

Masahito Yamada, M.D.^{1,6)}, Ichiro Nozaki, M.D.¹⁾, Tsuyoshi Hamaguchi, M.D.¹⁾, Moeko Noguchi-Shinohara, M.D.¹⁾, Tetsuyuki Kitamoto, M.D.^{2,6)}, Yosikazu Nakamura, M.D.^{3,6)}, Takeshi Sato, M.D.^{4,6)} and Hidehiro Mizusawa, M.D.^{5,6)}

¹⁾Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

²⁾Department of Prion Protein Research, Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Public Health, Jichi Medical University

⁴⁾Department of Neurology, Higashi-Yamato Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Tokyo Medical and Dental University

⁶⁾CJD Surveillance Committee

The Creutzfeldt-Jakob Disease (CJD) Surveillance Committee has identified 1,241 patients with prion diseases during 1999-2009, including 953 with sporadic CJD (sCJD) (76.8%), 207 with genetic prion diseases (16.7%), 78 with environmentally acquired prion diseases (6.3%), and 3 with unclassified CJD. Among atypical cases of sCJD, most common was MM2 type including the cortical and thalamic forms. The genetic cases included 84 with a PrP V180I mutation (40.6%), 37 with a P102L mutation (17.9%), 34 with a E200K mutation (16.4%), 32 with a M232R mutation (15.5%), 4 with a P105L mutation (1.9%), and so on. The environmentally acquired cases included 77 with dura mater graft-associated CJD (dCJD) and one with variant CJD (vCJD). Combined with the results by the previous surveillance systems, a total number of dCJD in Japan was 135. The vCJD patient had a history of short stay in the UK and presented with periodic electroencephalogram in the late stage. Although there was no evidence of association of surgical procedures or blood transfusion with sCJD, 4.5% of the sCJD patients underwent operations after the onset of sCJD, including neurosurgical for 0.8% and ophthalmic for 1.9%, requiring more attention on prion diseases to reduce the iatrogenic risk.

(Clin Neurol, 49: 939—942, 2009)

Key words: prion diseases, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), dura mater graft-associated CJD, variant CJD, Japan
