

<シンポジウム 11—3>プリオン病の最新トピックス

プリオン病の臨床と遺伝子異常

志賀 裕正

(臨床神経, 49 : 943—945, 2009)

Key words : Prion diseases, PRNP, Clinical features, Dual phenotypes

はじめに

プリオン病は発症原因により原因不明の孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD), プリオン蛋白遺伝子 (PRNP) 変異により発症する遺伝性プリオン病, 感染ルートが特定されている感染性プリオン病に分類される。遺伝性プリオン病は全プリオン病の 10~15% をしめている。遺伝性プリオン病の臨床症状は原因遺伝子により規定され, 急速進行性の認知機能障害, 全身性ミオクロヌス, 脳波での周期性同期性放電 (PSD) といった所見を呈さなければいまいまれではない。これまで Fig. 1 に示すような PRNP 変異が知られている。

常染色体優勢遺伝形式をとると考えられているが家族内発症を示さない症例もまれではなく (日本の遺伝性プリオン病症例では家族内発症を示すのはむしろ少数派), 浸透率が低いとされている。浸透率以外に他の要因が発症に関連する可能性もあり, 家族内発症例が少ない理由は今後解明されなければならない課題である。

日本の遺伝性プリオン病

日本では 1999 年よりプリオン病サーベイランスを実施している。2009 年 2 月までで 200 例の遺伝性プリオン病が確認されている。その内訳は 40% が PRNP codon 180 に点変異を有する CJD (V180I CJD), 以下 19.0% が P102L Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS), 17.0% が E200K CJD, 16.0% が M232R CJD である。欧州での 455 例の集計では 38.5% が E200K CJD, 15.2% が V210I CJD, 14.9% が D178N 家族性致死性不眠症 (FFI), 5.3% が P102L GSS となっており¹⁾日本とは明らかにことなる。D178N FFI は日本では 3 例が確認されているのみである (Fig. 2)。

東北地区では V180I CJD 15 例, M232R CJD 5 例が確認されているが, P102L GSS は確認されておらず, E200K CJD も 1 家系 2 例が確認されているのみである。家族性プリオン病の分布には地域性があると思われる。

V180I CJD²⁾

日本では遺伝性 CJD の 40% を占めもっとも頻度が高いが欧米では数例報告されているのみである。認知症または高次脳機能障害で発症し進行は比較的緩徐で無動性無言にいたるまで数年かかるばあいもある。病初期には小脳失調や視覚障害は呈さず, 経過中ミオクロヌスも非典型的で, 脳波で PSD も出現しない。大部分は孤発性の発症様式であり家族内発症例は 2 例報告されているのみである。典型的な孤発性 CJD のイメージとはかけ離れており, 診断にはプリオン遺伝子診断が必須である。MRI が特徴的で, 大脳皮質が浮腫状に腫脹し, 拡散強調 MRI では広範囲の大脳皮質が臨床症状と不釣り合いに華々しい高信号を呈すること, T2 強調 MRI や FLAIR で大脳皮質が浮腫状に高信号を呈すること, 初期には後頭葉内側面に異常をみとめないことが診断の手がかりになる。

最近では孤発性 CJD 様に急速に進行し, 脳波で PSD が確認されている症例も報告されている。

P102L GSS³⁾

下肢失調による歩行障害または下肢のしびれ, 感覚障害で発症し, その後認知症症状が加わり数年の経過で無動性無言となる。下肢深部腱反射は消失し, 非小脳性構音障害をみとめる。病理学的に捉えられている腰髄後角病変⁴⁾に起因する症状が主体をなす。初期には MRI は正常で, 拡散強調 MRI で高信号が出現するのは末期である。早期から大脳皮質 (小脳は保たれる) の脳血流低下をみとめる。脳波で PSD をみとめないことが多い。病理学的には小脳, 大脳皮質, 大脳基底核に空胞変性と多数の amyloid Kuru-plaque をみとめることが特徴である。脊髄小脳路, 皮質脊髄路にも変性をみとめる⁵⁾。

一般には緩徐進行性の経過を辿るが, 孤発性 CJD 様に急速に進行する症例も知られている。真に急速に進行する亜型であるか診断時期による問題かは今後の症例の蓄積が必要である。

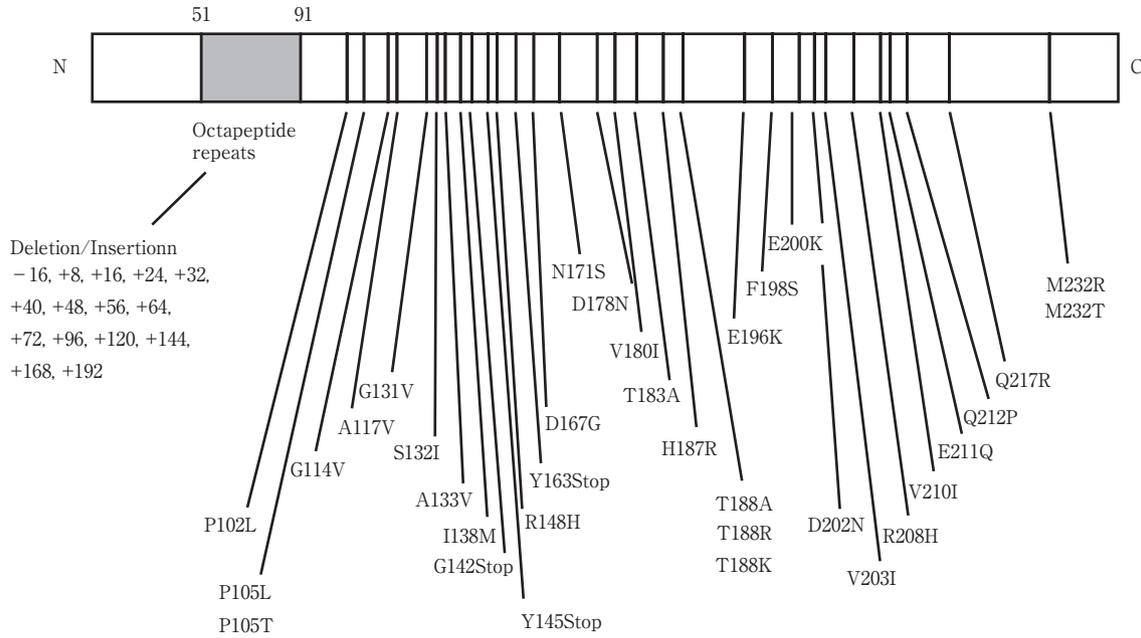


Fig. 1 遺伝性プリオン病の原因遺伝子変異

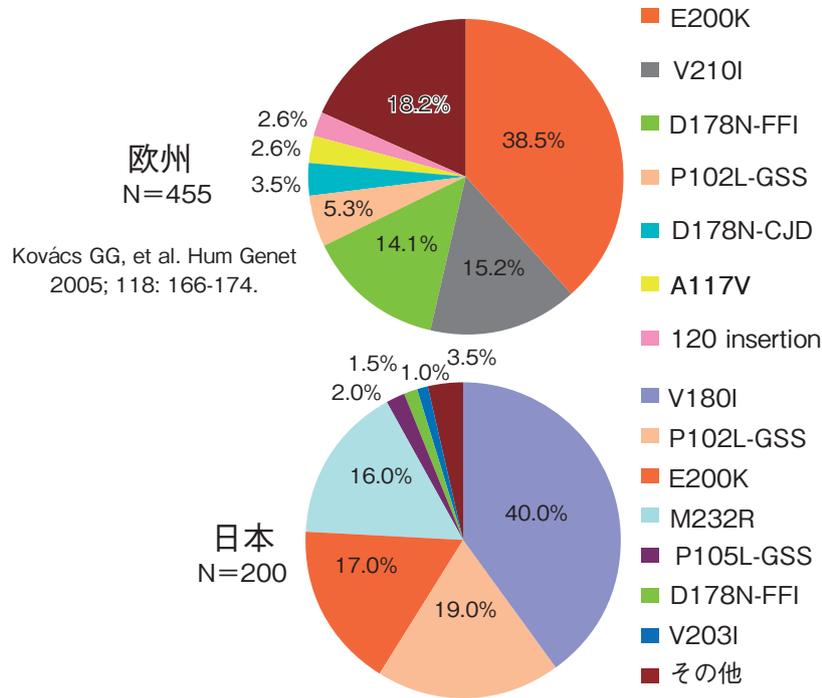


Fig. 2 遺伝性プリオン病の内訳

E200K CJD

もっとも一般的な遺伝性 CJD である。臨床症状は古典的孤発性 CJD と酷似し、急速に進行する認知症、全身性ミオクロームスを呈し発症後数カ月で無動性無言に陥る。脳波では特徴的な PSD が出現する。家族性に発症するばあいが多いが

孤発性に発症するばあいもある。

難治性の不眠を呈し病理学的に視床病変が強い、臨床的にも病理学的にも FFI に類似した亜型が存在する⁶⁾。

M232R CJD⁷⁾

日本でのみ報告されているタイプ。急速に認知障害が進行

し、全身性ミオクローヌスが出現し3~4カ月で無動性無言に陥り、脳波でPSDが出現する典型的孤発性CJDと酷似すると考えられていたが、最近の症例の蓄積により進行が比較的緩徐でミオクローヌスも非典型的で、脳波でもPSDが出現しない、MM2皮質型孤発性CJDに似た臨床型の二つのタイプがあることがわかってきた。両者のcodon129の遺伝子多型はMMで同一である。診断には拡散強調MRIが有用である。これまで家族内発症をきたした症例は報告されていない。遺伝子検査なしには孤発性CJDと区別は困難である。

終わりに

他の遺伝性疾患とことなり遺伝性プリオン病といえども感染性を有していることは他のプリオン病と変わりがない。診療にあつたてはプリオン病感染予防ガイドラインを参照していただきたい。遺伝性プリオン病診断にはPRNP検査が必須である。家族内発症がなくてもプリオン病のうたがいがあがる症例では積極的にPRNP検査を考慮すべきである。

謝辞：今回の発表にあたり資料を提出していただきました鹿児島大学神経内科高嶋博先生、金沢医大（現順天堂大）神経内科齊木三鈴先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al: Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166—174
- 2) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al: Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004; 62: 502—505
- 3) Arata H, Takashima H, Hirano R, et al: Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 2006; 66: 1672—1678
- 4) Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al: Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52: 260—265
- 5) Jubelt B: Prion diseases. In Merritt's *Neurology*, ed by Rowland LP, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005, pp 264—270
- 6) Chapman J, Arlazoroff A, Goldfarb LG, et al: Fatal insomnia in a case of familial Creutzfeldt-Jakob disease with the codon 200^{Lys} mutation. *Neurology* 1996; 46: 758—761
- 7) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al: Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509—1517