

## &lt;Education Program 5&gt;

## プリオン病

水澤 英洋

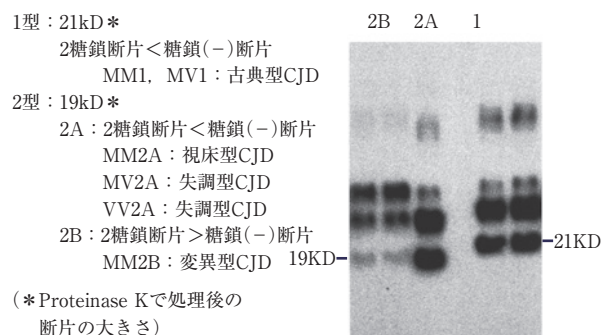
(臨床神経 2010;50:797-802)

**Key words** : プリオン病, クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD), 硬膜移植後CJD, 変異型CJD, ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー症候群

プリオン病 (prion disease) とは, プリオン蛋白が正常型 (PrP<sup>c</sup>) から感染性を持つ異常型 (PrP<sup>sc</sup>) 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。感染因子は異常プリオン蛋白そのものと考えられプリオンと呼ばれている。ヒトのプリオン病は, 原因不明の特発性, 感染源が判明している獲得性(感染性), プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性の三つに大別されすべて感染性がある。特発性には孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) が相当し, 大部分を占める古典型の他, 視床型, 皮質型, 失調型などの非典型的でまれな病型が存在する。これらの病型の臨床像は, 異常プリオン蛋白のプロテアーゼ消化後の分子量による 1 型か 2 型かということとコドン 129 がメチオニン (M) かバリン (V) かという多型により強く影響されており, MM1 とか MV2 といった分類もおこなわれる (Fig. 1, Table 1)。獲得性(感染性)には硬膜移植後 CJD, 牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE) 罹患牛から感染した変異型 CJD など (Table 2, 3, Fig. 2~4), 遺伝性には家族性 CJD, Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS), 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia : FFI) などの病型が知られている (Fig. 5, 6)。

本邦では 1996~1998 年の厚生省による緊急調査以降, 1999 年からは厚労省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全例調査をめざしている。近年の認定患者

数は死因統計より少なく, ここ数年間では平均約 120 名/年であるが増加傾向にあり今後も調査が必要である (Fig. 7)。認定患者数が死因統計より少ないことについては, 後述の認定率が 100% でないことから死因統計における診断精度が高くない可能性, 調査は患者や患者家族の同意がなければできないことから悉皆性に欠ける可能性などが考えられ, 診断精度の向上と全数調査をめざしてさらに工夫が必要である。同委員会では, 1999 年から 2009 年 2 月までに 2,494 例を検査し 1,402 名を本症と判定 (認定率: 約 56%), 男女比は 43 : 57



**Fig. 1** コドン 129 の多型 (M/V) と蓄積異常プリオン蛋白型 (1/2) での分類。

1 型は主に古典型となり 2 型は非典型的な病像を呈する。  
(遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班報告書, 2002 年)

**Table 1** 孤発性 CJD の PrP<sup>sc</sup> 蛋白型と臨床病型。

	臨床型	発症年齢	進行経過	ミオクロームス	PSD	14-3-3	tau	MRI-DWI 高信号	PrP <sup>sc</sup>	その他
MM1	古典型	60 代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
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)	SPECT
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	ブランク型	
VV2	失調型	60 代	緩徐	まれ	まれ	(+)	(+)	+ th	ブランク型	
VV1	皮質型	40 代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	
PSP <sup>r</sup> -VV	皮質型	62 (48-71)	20 (10-60)	-	-	-	?	-	小ブランク	失調

PSP<sup>r</sup> : Protease-sensitive prionopathy (Gambetti et al, Ann Neurol 2008 ; 63 : 697-708)

でやや女性に多く、発症年齢は平均 67.2(15~94)歳、罹病期間は平均 17.6(1~143)月であり、内訳は特発性[孤発性 CJD] 1,079 例(77%)、遺伝性 240 例(17%)、獲得性 76 例(5.4%)、分類未定 7 例であった。

古典型の孤発性 CJD は、急速進行性認知症、ミオクローヌス、小脳失調、視覚異常などをともない、数カ月で無言・無動状態にいたり、脳波の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD), MRI 拡散強調像の大脳皮質・基底核の高信号、髄液の 14-3-3 蛋白・タウ蛋白高値などきわめて特徴的な所見を呈するため診断は容易である。また、QUIC 法により髄液中の異常プリオン蛋白を直接測定することも可能となりつつある。しかし、遺伝性、獲得性をふくめ少数ながらこれらの所見を欠く非典型例 (Table 1) もあり、原因不明の認知症、精神症候、意識障害、失調症、痙性対麻痺、不随意運動を呈する症例では、脳波、MRI、髄液、SPECT、遺伝子検査を活用して必ずプリオン病を鑑別する必要がある (Table 5)。とくに P102L 変異による GSS は、初期には常染色体優性遺伝性の脊髄小脳変性症そのものであり臨床経過も緩徐かつ年余にわたるため、遺伝子検査をしなければ診断は不可能である。また、V180I あるいは M223R 変異は、ほとんどが孤発性

Table 2 獲得性 (感染性) プリオン病 (Environmentally-acquired prion diseases).

1. クールー (kuru)	
2. 医原性 CJD	
Dura mater graft (日本 123, 仏 13, …)	196 例
Growth hormone (仏 107, 英 51, 米 26, …)	194
Neurosurgery (1950 ~ 60 年代)	4
Gonadotropin	4
Corneal transplant (1974, 1997)	2
Stereotactic EEG (1970 年代)	2
Blood transfusion (全て vCJD)	3
3. 変異型 CJD (vCJD)	

(Brown P, et al : Neurology 67 : 389-393, 2006)

として表れ、緩徐進行性の認知症を呈することがあるため、MRI の拡散強調像をとらなければアルツハイマー病とまちがう可能性があり、遺伝子検査をしなければ孤発性 CJD とされてしまう危険がある。

プリオン病の研究は着実に進歩してはいるが、未だ正常プリオン蛋白の機能さえ充分には解明されておらず、異常型への変換機序あるいは“感染”機序、神経変性機序ともまったく不明のままであり、根本的治療法はなく対症療法や介護が中心となる。本症は通常の診療やガイドラインにしたがった適切な処置では感染の危険はないが (Table 6)、おそらく発症機序などに不明な点が多いため入院や剖検が拒否されることもまれでない。本邦では諸外国にくらべて剖検が極端に少なく、診断精度が確実 (definite) に達しないという大きな問題がある。たとえば、変異型 CJD はもちろん、最近話題となっ

Table 3 変異型 CJD—古典型 CJD との比較と患者数—

	古典型 CJD	変異型 CJD (英国, 1996)
原因	不明 (脳)	BSE から感染 (脳, リンパ節)
発症年齢	63 (44 ~ 77) 歳	29 (12 ~ 74) 歳
発症/進行	急性/急速	潜行性/緩徐
徴候/症状	食欲低下, 倦怠感 認知症, 無動無言 ミオクローヌス 小脳失調	うつ, 感覚障害 異常行動, 性格変化 舞踏運動, 小脳症状 ミオクローヌス
脳波上の PSD	100%	なし
脳 MRI	基底核, 大脳皮質の 信号変化	視床枕サイン
脳病変	基底核, 大脳皮質	視床, 基底核, 大脳皮質, florid 斑
異常プリオン 蛋白蓄積	びまん性シナプス型	斑状, シナプス型
蛋白型	1, 2A	2B (4)

(英国 169, フランス 25, スペイン 5, アイルランド 4, 米国 3, オランダ 3, ポルトガル 2, イタリア 2, カナダ 1, サウジアラビア 1, 日本 1, 2010 年 2 月現在, 合計 216 例)

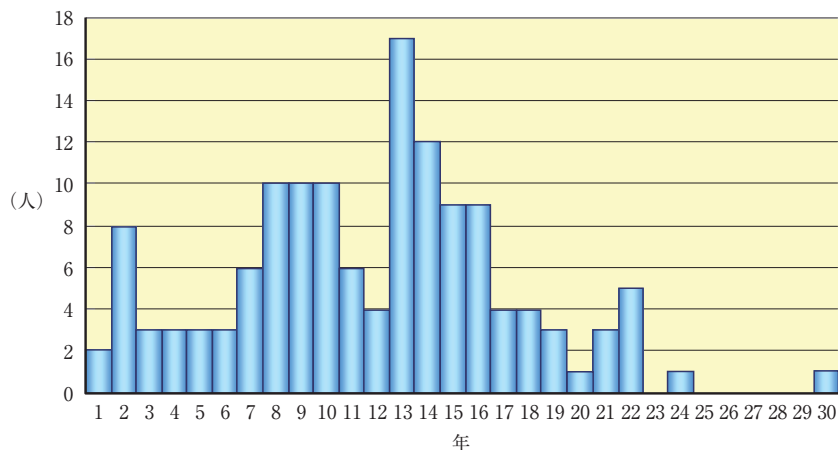


Fig. 2 硬膜移植 Creutzfeldt-Jakob 病の潜伏期。最長約 30 年であり今後も発症が\*続くと予測される。

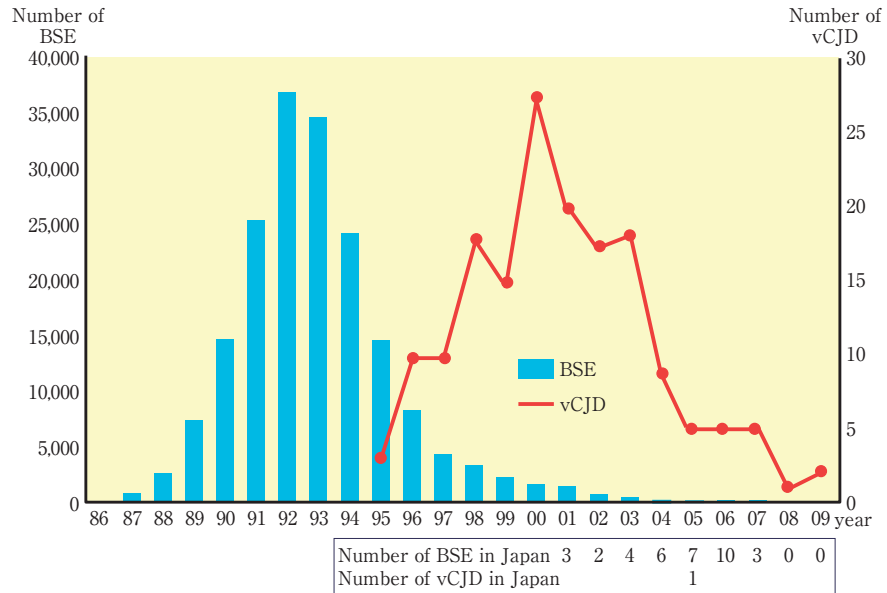


Fig. 3 英国と日本の牛海綿状脳症 (BSE) と変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (vCJD) 発生病数年次変化。英国では BSE の発生から 8～9 年遅れて vCJD が発生し消退してきていることがわかる。

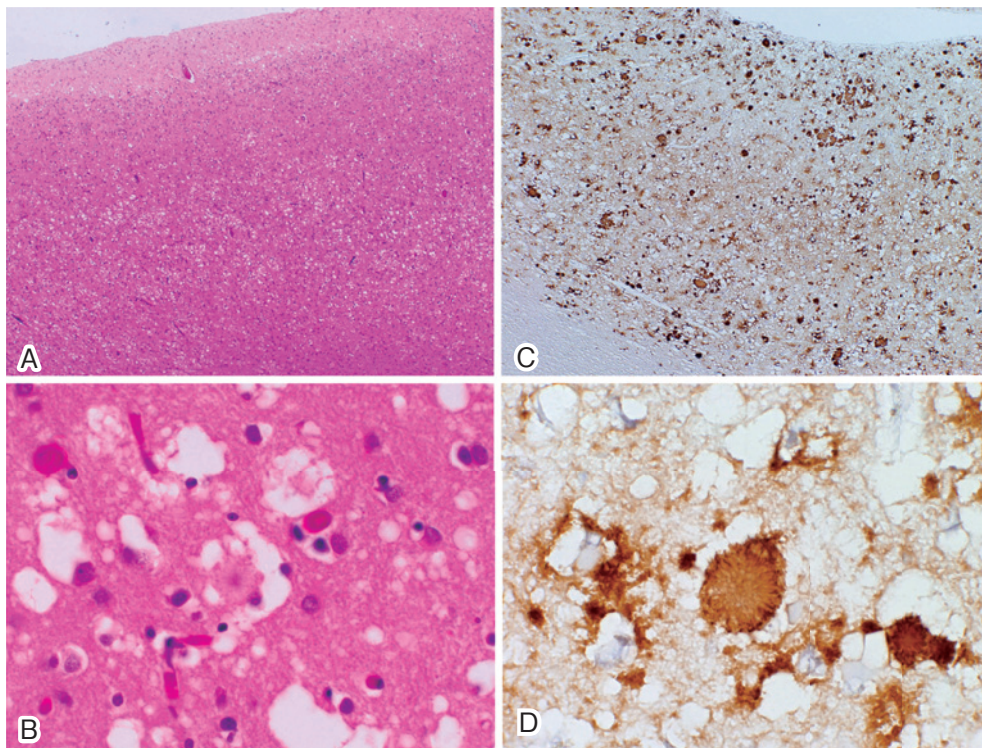


Fig. 4 わが国の vCJD 症例の神経病理所見。

A. 側頭葉皮質にみられた海綿状変化。 B. 中央のコアを取りかこむように空胞が配列した florid 斑。神経細胞減少とグリア増生もみられる。 C., D. 多数の斑状の異常プリオン蛋白の沈着。(HE 染色, プリオン免疫染色, vCJD 症例検討委員会)

ているプロテアーゼ感受性異常プリオン蛋白が蓄積するプリオン病については、剖検による確定診断が絶対に必要となる。また、プリオン病と診断される前の症例が脳外科手術などを

受けることにより二次感染のリスク保有可能性者が多数発生するという事例も確認されている。厚生労働省と研究班ではインシデント委員会を設置して対策にあたるとともに、平成

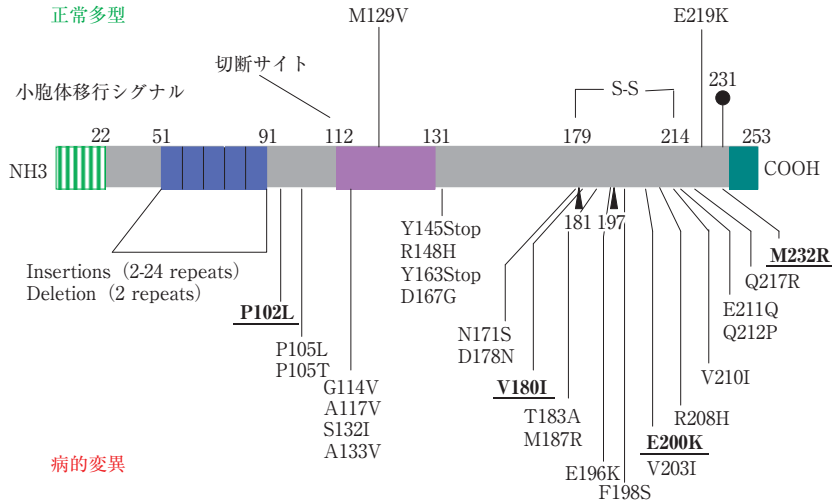


Fig. 5 プリオン蛋白 (遺伝子) の正常多型と病的変異。  
 沢山の変異が知られているが日本に多いのは太字の4種類である。

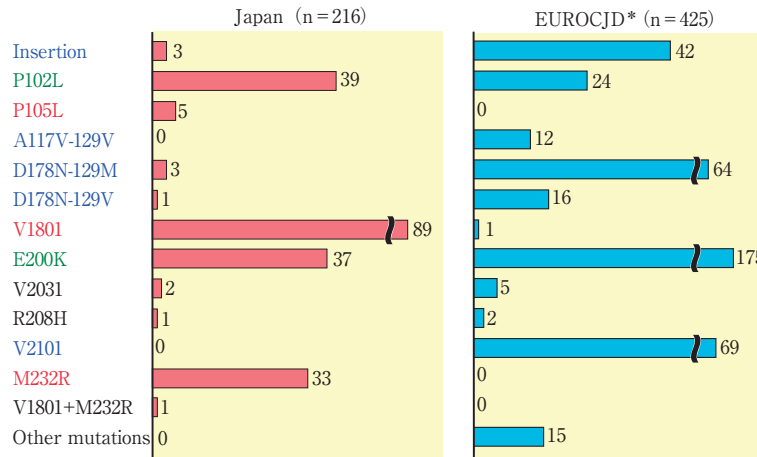


Fig. 6 遺伝性プリオン病：日本と欧州の比較。  
 E200K と P102L は共通しているが、他は大きくことなっている。

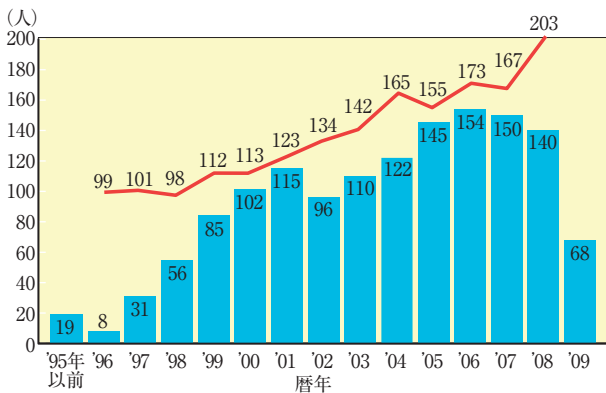


Fig. 7 発病年別プリオン病患者数 (死亡者数)。  
 死因統計とサーベイランスによる死亡者数とに乖離がみられるが、年々増加傾向にある。2009年が少ないのはまだ調査中の症例が多いためである。  
 (サーベイランス委員会, 2010年2月)

Table 4 硬膜移植後 CJD (dCJD).

古典型 dCJD (non-plaque type CJD)
大部分 (67%)
孤発性古典型 CJD と同様の臨床症候, 病理所見 PrP <sup>Sc</sup> : 1 型
非古典型 dCJD (plaque type CJD)
約 33%
小脳症状を中心とする歩行障害で発症しやすい
ミオクロースス, 痲呆, 無動性無言の出現が遅い
緩徐進行性, PSD (-), 脳萎縮軽度, アミロイド斑
PrP <sup>Sc</sup> : 中間型 (VV2 が 129MM の患者に感染?)

22年度からサーベイランスと感染予防をより効率よくおこなう適切な情報管理を進めるために、新たに「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」を立ち上げたところである。プリオン病の診療にもっともよくかわるのは神経内科医であり、日本神経学会の会員諸氏におかれて



Table 5 プリオン病の鑑別診断.

臨床症候：進行性認知症, PSD, ミオクローヌス, 錐体路/錐体外路障害, 小脳症状/視覚異常, 無言・無動状態 アルツハイマー病 血管性認知症 脊髄小脳変性症 パーキンソン認知症候群 認知症をともなう運動ニューロン疾患 ピック病 (前頭側頭型認知症) 単純ヘルペスなどウイルス性脳炎 代謝性脳症・低酸素脳症 傍腫瘍性症候群 脳原発性リンパ腫 その他の認知症性疾患	MRI-DWI 高信号 ミトコンドリア脳筋症 てんかん 無酸素/虚血性脳症 代謝性脳症  髄液 14-3-3 蛋白, タウ蛋白 脳血管障害 髄膜炎, 脳炎 代謝性脳症 てんかん重積 橋本脳症 低酸素脳症 傍腫瘍性症候群 悪性リンパ腫 アルツハイマー病 ギランバレー症候群
--	---

は、まず診断に関して、前述の脳波, MRI, 髄液, 遺伝子, (必要なら SPECT) の検査を必ずおこなって臨床診断をつけ最終的に剖検にて確定するというスタンダードを普及させ、診療に際して患者さんが不条理な差別を受けることなく適切な治療とケアが受けられるよう、そして関連診療科をもふくめて適切な感染予防が計られるよう中心的な役割を果たしていただきたい。プリオン病の発症機構の解明は、単にまれな疾患の治療法の開発に繋がるというだけでなく、他のアミロイドーシスや神経変性疾患の克服にも大きく貢献することと期待される。本症はまれであり、基礎研究はもとより治験などの臨床研究も世界が協力し合って強力に推進する必要がある。

Table 6 孤発性/変異型 CJD における組織感染性.

	孤発性 CJD	変異型 CJD
脳, 脊髄, 脳および脊髄の神経節, 硬膜	高	高
視神経, 網膜	高	高
上記以外の眼の組織, 嗅上皮	中	中
虫垂, 扁桃, 脾臓, 他のリンパ組織	低	中
血液	低	低/中
歯髄や歯肉をふくむ他の組織	低	低

謝辞：本研究は、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ならびに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、とくにサーベイランス委員会とインシデント委員会の成果によるところが大であり、ここに記して謝意を表する次第である。

(脚注：2010年に本誌に筆者らのプリオン病の総説が掲載されたことや、筆者らが編集したプリオン病の成書が出版されたことから、この教育講演の記録はとくに重要と思われるポイントのみを記載した。)

文 献

- 1) 水澤英洋, 編. プリオン病および遅発性ウイルス感染症. 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. 東京: 金原出版. 2010.
- 2) 黒岩義之, 水澤英洋, 編. プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版). In: 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 (<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>). 2009.

## Abstract

### Prion disease

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

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

Human prion diseases are classified into 3 categories according to etiologies: idiopathic of unknown cause, acquired of infectious origin, and genetic by PRNP mutation. The surveillance committee have analyzed 2,494 cases and identified 1,402 as prion diseases. Most of them are idiopathic, namely sporadic CJD (77%) with less genetic and acquired prion diseases (17% and 5%, respectively). The number of patients identified by the surveillance committee in these years is about 120 which are less than the number of annual death of prion disease. The difference might be due to partly the fact our surveillance need the consent from patients' family and is not complete. The mean age at onset of prion disease is late 60s while the range is fairly wide. Brain MRIs and increase of CSF 14-3-3 and tau protein levels are very characteristic. Classical sporadic CJD could show completely normal T1WI with patchy high signals in the cerebral cortex and basal ganglia on DWI. In Japan, classical sporadic CJD (MM1) is most popular but there are some rare atypical subtypes. Among them, MM2-thalamic CJD is hardest to diagnose because it shows no high intensity signals on DWI, in addition to frequent absence of CSF and EEG characteristics. In this case, CBF decrease in the thalamus on SPECT is very helpful. Genetic prion diseases in Japan are quite distinct from those in Europe. V180I and M232R mutations are unique to Japan and show sporadic CJD phenotype. Dura graft-associated CJD (dCJD) are composed of 67% of classical sporadic CJD phenotype and 33% of atypical phenotype showing slower progression with amyloid plaques. Trace-back experiments suggested the PrP<sup>sc</sup> of the atypical dCJD was likely to be modified from infection of abnormal VV2 protein. Although there are some atypical forms of prion diseases as mentioned above, almost all prion cases could be diagnosed with EEG, MRI, genetic test, CSF test and SPECT. We also have some incidents in which brain surgery was done before the diagnosis of prion disease and many other patients were operated using the same operating instruments before their sterilization against prion disease had been done. The explanation of possibility of prion disease infection to the patients and their follow-up was started by the incident committee. It is very important for all the nations to cooperate with each other in order to overcome this intractable disease.

(Clin Neurol 2010;50:797-802)

**Key words:** prion disease, Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS), fatal familial insomnia (FFI), transmissible spongiform encephalopathy (TSE), 14-3-3 protein, tau protein, MRI-DWI

---