

# プリオン病診療ガイドライン 2014

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（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

研究代表者 山 田 正 仁

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

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

研究代表者 水 澤 英 洋

## 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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）  
金子 清俊 東京医科大学神経生理学講座  
八谷 如美 東京医科大学神経生理学講座  
作道 章一 琉球大学医学部保健学科生体代謝学  
坂口 末廣 徳島大学疾患酵素学研究センター神経変性疾患研究部門  
横山 隆 独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所  
インフルエンザ・プリオン病研究センター  
毛利 資郎 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
竹内 敦子 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野  
大橋祐美子 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター  
鈴木元治郎 独立行政法人理化学研究所 脳科学総合研究センター  
桑田 一夫 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科医療情報学専攻  
松田 治男 広島大学大学院生物圏科学研究科  
堀内 浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科  
西田 教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
長谷部理絵 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室  
堀内 基広 北海道大学大学院獣医学研究科獣医衛生学教室  
佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所超高磁場 MRI 診断・病態研究部門  
齊藤 延人 東京大学脳神経外科  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
桶本 優子 国立感染症研究所細胞化学部  
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
市山 高志 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
堀田 博 神戸大学大学院医学研究科微生物学分野  
柳 雄介 九州大学大学院医学研究院ウイルス学  
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院発達小児科  
岡 明 杏林大学医学部小児科  
吉永 治美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学  
愛波 秀男 静岡県立こども病院地域医療連携室 兼 神経科  
鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科  
多田 有希 国立感染症研究所感染症情報センター  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門  
西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科  
宍戸-原 由紀子 杏林大学医学部病理学教室

長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
雪竹 基弘 佐賀大学医学部内科（神経内科）  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部

## 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

研究代表者 水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）  
研究分担者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）  
齊藤 延人 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野  
中村 好一 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門  
金谷 泰宏 国立保健医療科学院健康危機管理部  
村山 繁雄 東京都健康長寿医療センター研究所老年病理学研究チーム  
佐藤 克也 長崎大学医歯薬学総合研究科感染分子  
原田 雅史 徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部放射線科学分野  
太組 一朗 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科  
森若 文雄 医療法人北祐会 北祐会神経内科病院神経内科学  
青木 正志 東北大学大学院医学系研究科神経内科学  
西澤 正豊 新潟大学脳研究所神経内科学  
黒岩 義之 横浜市立大学附属病院神経内科  
田中 章景 横浜市立大学附属病院神経内科・脳卒中医学  
犬塚 貴 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野  
武田 雅俊 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室  
阿部 康二 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学  
村井 弘之 九州大学大学院医学研究院 神経内科神経内科学  
田村 智英子 胎児クリニック東京  
古賀 雄一 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座  
極限生命工学領域  
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）

## プリオン病診療ガイドライン 2014 執筆担当者一覧

岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
佐藤 克也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）  
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座  
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
田村智英子 胎児クリニック東京  
水澤 英洋 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）  
山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）

最終定版2013.12

# 目 次

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	i
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	ii
プリオン病診療ガイドライン 2014 執筆担当者一覧	iii
I. ガイドライン作成の目的と方法	1
II. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？	3
III. 孤発性プリオン病	7
a. 概説	7
b. 診断	11
IV. 遺伝性プリオン病	18
a. 概説	18
b. 診断	21
V. 獲得性プリオン病	25
a. 概説	25
b. 診断	28
VI. プリオン病の治療	32
VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援	34
VIII. プリオン病の感染予防	38
IX. 診療支援	39
X. 略語集	42

# I. ガイドライン作成の目的と方法

## 1. ガイドライン作成の目的と対象

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(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」および「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」は、プリオン病の調査研究を推進することによって、画期的な診断法や治療法を開発し、プリオン病を克服することを使命としている。研究班は、疾患の原因・機序の解明や根本的な治療法の開発をめざす先端的研究と共に、本症に関する診療水準の向上を通じて社会に貢献することを求められており、その中の1つに最新の診療ガイドラインの作成と提供がある。

プリオン病は進行性で致死的な神経変性疾患である。近年、画像検査や脳脊髄液検査等によるプリオン病の診断技術は著しく進歩してきた。ヒトのプリオン病の一部は感染因子プリオンがヒトあるいは動物から伝播することによって発症するので、プリオン病の正確な早期診断は患者からの2次感染予防のためにも重要である。治療に関しては現時点では有効性が確立した治療法はないが、基礎研究では様々な候補薬物が報告されており、今後の臨床応用が期待されている。

この「プリオン病診療ガイドライン 2013」はプリオン病診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が早期に診断され、患者がより早く最適な診療を受けることができる機会が増えることが期待される。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

本ガイドラインは「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」と「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」の両班の研究代表者、研究分担者が共同で作成した。具体的な作成の経緯としては、まず、両研究班によるプリオン病関係班連絡会議(平成23年7月11日、軽井沢)にて本ガイドラインを作成することを決定し、次に、平成23年度両研究班合同の研究報告会(平成24年1月16日、東京)時の研究者会議にて、ガイドライン作成の方法や手順(構成、原案執筆担当者、編集の方針等)について基本的な同意を得た。その後、両研究班合同の編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

- I. ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁/水澤英洋)
- II. プリオン病とは? プリオン病をどう診療するか? (山田正仁/水澤英洋)
- III. 孤発性プリオン病
  - a. 概説 (岩崎 靖)
  - b. 診断 (佐藤克也)
- IV. 遺伝性プリオン病
  - a. 概説 (水澤英洋)
  - b. 診断 (三條伸夫)
- V. 獲得性プリオン病
  - a. 概説 (北本哲之)
  - b. 診断 (濱口 毅)
- VI. プリオン病の治療 (坪井義夫)
- VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援 (田村智英子)
- VIII. プリオン病の感染予防 (プリオン病感染予防ガイドライン 2008年版の紹介) (研究班事務局)
- IX. 診療支援 (研究班事務局)
- X. 略語集 (研究班事務局)

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成する。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、意見を求める。
- 3) 両研究班はガイドライン編集委員会を開催し、寄せられた意見を踏まえ、原稿の修正方針等を決定し、それに沿って原稿を加筆、修正する。
- 4) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ(暫定版)、暫定版について両研究班関係者、関連学会(日本神経学会および日本神経感染症学会)から意見を求め、さらに広くパブリックコメントを求める。それに基づき必要な改訂を加えたものを完成版とする。
- 5) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007』<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

### エビデンスのレベル分類

- I システマティック・レビュー／RCT のメタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験による
- III 非ランダム化比較試験による
- IVa 分析疫学的研究(コホート研究)
- IVb 分析疫学的研究(症例対照研究、横断研究)
- V 記述的研究(症例報告やケース・シリーズ)
- VI 患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

### 推奨グレード

- A 強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる
- B 科学的根拠があり、行うよう勧められる
- C1 科学的根拠はないが、行うよう勧められる
- C2 科学的根拠がなく、行わないよう勧められる
- D 無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

本研究事業を所管する厚生労働省健康局疾病対策課に確認の上、保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

### (2) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献

1. 福井次矢、吉田雅博、山口直人(編). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 医学書院;2007.

## Ⅱ. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？

### 【サマリー】

- プリオン病は感染因子プリオンによる人獣共通感染症で、進行性で致死的な神経変性疾患の一群である。
- プリオンの本体は正常型のプリオン蛋白(prion protein: PrP)の立体構造が変化して生じる感染型 PrP である。
- ヒトのプリオン病は約 1 人/100 万人・年の発症率で、(1)孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) (原因不明)、(2) 遺伝性 [家族性 CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)] (PrP 遺伝子変異による)、(3) 獲得性 [医原性 CJD (硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD) など)、変異型 CJD (variant CJD: vCJD)] (プリオンへの曝露による) に分類される。
- CJD 典型例は急速進行性の神経精神症候 (認知症、ミオクローヌス、無動性無言など) を示すが、比較的緩徐進行性の非典型例に留意する。
- 根本的治療はなく、対症的・支持的治療、ケアを行う。研究班等から診療支援を受けることができる。

### 【本文】

#### [1] プリオン病とは？

##### 1. プリオン病の概念

プリオン病は感染因子プリオン (prion) による感染性で致死的な神経変性疾患の一群である。特徴的な病理像から伝達性海綿状脳症 (transmissible spongiform encephalopathies: TSE) とも呼ばれる。プリオン病は種の壁を越えて伝播する人獣共通感染症である (表 II-1)。プリオンの主成分は宿主の細胞蛋白である PrP の異性体であり、それによるプリオン病発病機序 (プリオン仮説) は多数の研究によって裏付けられてきた<sup>1)</sup>。

正常型の PrP (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) は、第 20 染色体上にある遺伝子からつくられ、主に中枢神経系で、少量ではリンパ系組織で発現しており、プロテアーゼ感受性で感染性のない蛋白である。PrP<sup>C</sup> は 253 アミノ酸のポリペプチドとして産生され、最初の 22 アミノ酸 (シグナルペプチド) が翻訳時に除去され、さらに翻訳後に 230 残基の位置に GPI アンカーが付加される。181 及び 197 残基は糖鎖付加部位である。第 51~91 残基の間に 8 アミノ酸の反復配列部が存在する。一方、プリオン病では、PrP<sup>C</sup> がプロテアーゼ抵抗性の感染型のプリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>) に変化し、脳内に蓄積し神経細胞を障害し発症する\*。PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への転換は PrP の立体構造の変化であり (β シート構造に富むようになる)、プリオン感染細胞由来の PrP<sup>Sc</sup> と接触した宿主細胞の PrP<sup>C</sup> は、PrP<sup>Sc</sup> を鋳型にして PrP<sup>Sc</sup> に構造変換するものと考えられている。

PrP<sup>Sc</sup> の構造の違いはプリオン病の病像の違いに関与する。PrP 遺伝子の多型 (コドン 129、219) はプリオン病の疾患感受性や病像に、変異は遺伝性プリオン病に関連している。

### 【脚注】

\*近年、プロテアーゼに対して様々な感受性を示す非典型的な孤発性プリオン病の一群が "variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr) として報告されている (Zou WQ et al. Ann Neurol 2010; 68:162-172.)



表Ⅱ-1. プリオン病の分類

疾患	宿主
A. 動物のプリオン病	
スクレイピー (scrapie)	ヒツジ
ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE)	ウシ
慢性消耗性疾患 (chronic wasting disease: CWD)	シカ
ネコ海綿状脳症	ネコ
伝染性ミンク脳症	ミンク
ほか	
B. ヒトのプリオン病	
特発性	ヒト
孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)	
"Variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr)*	
遺伝性	
家族性CJD	
Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)	
致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)	
獲得性	
クールー (kuru)	
医原性CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳外科手術他)	
変異型CJD (variant CJD: vCJD)	

## 2. ヒトのプリオン病

ヒトのプリオン病は①特発性[孤発性 CJD]\*(原因不明)、②遺伝性 (PrP 遺伝子変異に関連)、③獲得性(プリオンへの曝露による)に大別される(表Ⅱ-1)。

プリオン病の発症率は、人口 100 万人あたり年間ほぼ1人である<sup>2</sup>。わが国のサーベイランスにおける病型毎の頻度では、孤発性 CJD 76.4%、遺伝性プリオン病 18.7%、獲得性プリオン病 4.5%の順であった(図Ⅱ-1)。わが国の獲得性プリオン病はvCJD 1例<sup>3</sup>を除き、すべてdCJDであり、dCJDは過去の調査による患者数を総計すると144例である(2012年9月現在)。各病型の臨床像の概要を表Ⅱ-2に示す。

図Ⅱ-1. CJDサーベイランス委員会(1999年4月～2012年9月)で同定されたプリオン病1915例の病型分類

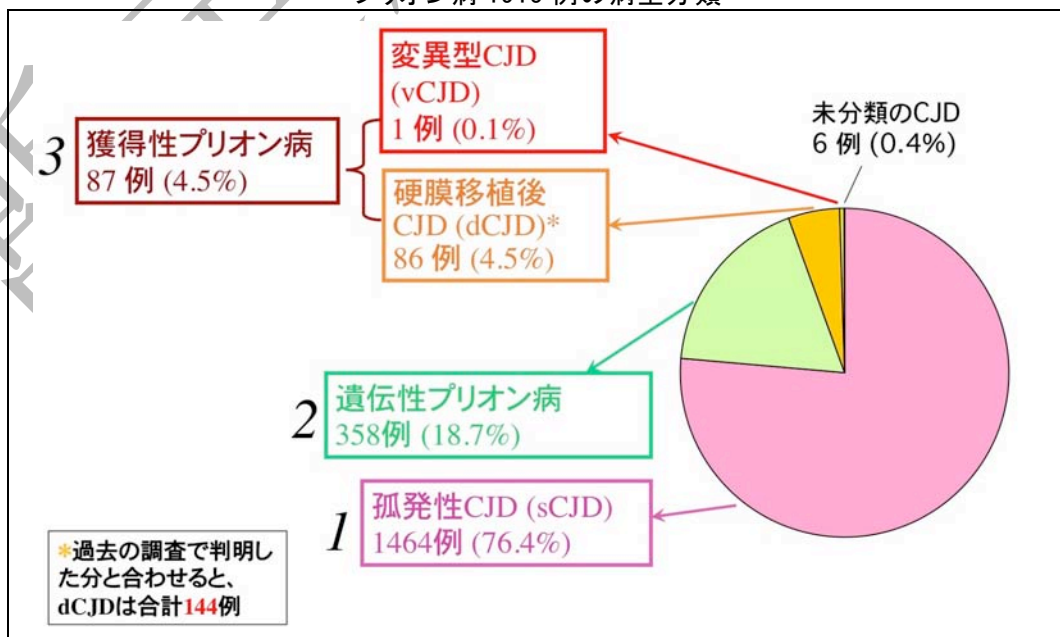


表 II-2. ヒトのプリオン病の病型の概要(詳細は各病型の解説の項を参照)

- (1) 孤発性 CJD (sporadic CJD):  
 原因不明の特発性のプリオン病。孤発性 CJD の典型例は、認知症、運動失調、視覚異常等で発症、さらに錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌスなどの神経精神症候が急速に進行し、平均 3~4 か月で無動性無言に陥る。一方で、比較的緩徐な進行を示す非典型例も存在する。病像の違いは、PrP 遺伝子コードン 129 多型とプロテアーゼ抵抗性異常 PrP の違いに関連している。
- (2) 遺伝性プリオン病 (genetic prion diseases):  
 遺伝性プリオン病は PrP 遺伝子の変異に起因し、多数の変異が知られている。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、遺伝的浸透率が低く変異を有していても発症せず、臨床的には家系内に発症者がいない孤発例として認識される変異もある。変異の種類により、比較的進行が緩徐で脳に PrP アミロイド斑を有するもの [Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病型]、CJD 様の臨床や病理を示すもの [CJD 病型 (家族性 CJD)]、致死性家族性不眠症 (FFI) に大別される。
- (3) 獲得性プリオン病 (environmentally acquired prion diseases):  
 獲得性プリオン病は、プリオンへの曝露によって発症する。わが国で多発している硬膜移植後 CJD (dCJD) は、プリオンに汚染されたヒト屍体由来硬膜の移植による。変異型 CJD (vCJD) は、ウシのプリオン病であるウシ海綿状脳症 (BSE) に汚染されたビーフからの伝播が考えられている。わが国の vCJD 例は英国短期滞在中に BSE 汚染のリスクのある食品への曝露歴を有していた<sup>3</sup>。

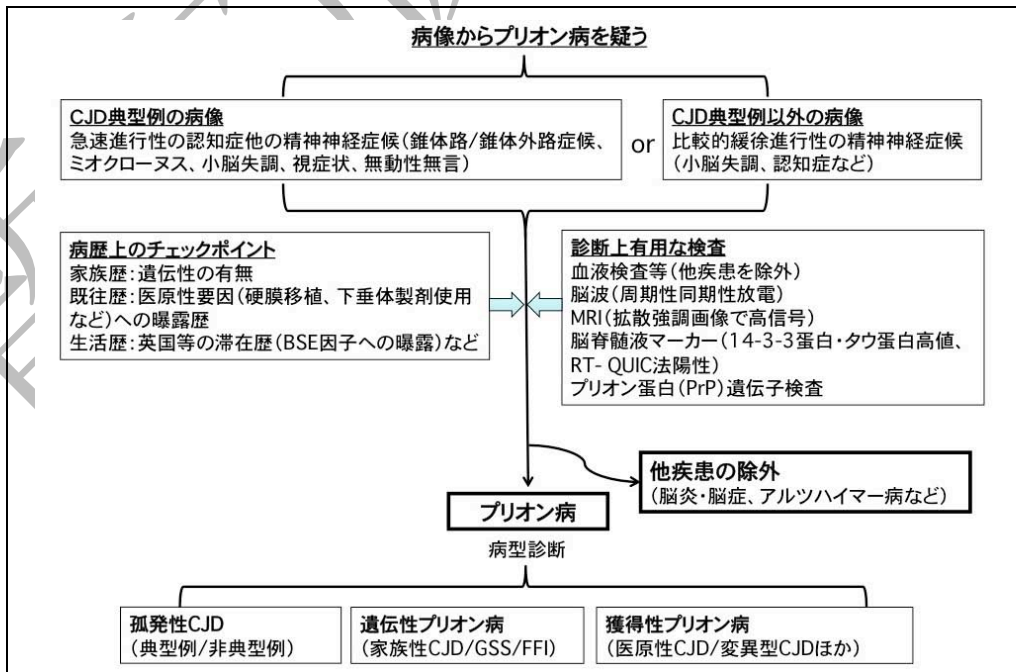
[2] プリオン病をどう診療するか？

図 II-2 に診断への道筋を示す。現病歴と診察所見からプリオン病の可能性を疑うことが診断の第一歩である。急速進行性の認知症他の神経精神症候を示す CJD 典型例以外に、比較的緩徐な進行を示す非典型例があり、原因不明の神経変性疾患の診断ではプリオン病を鑑別診断に入れる。さらに、的確な病歴(家族歴、移植歴、渡航歴等)の把握、検査(脳波、MRI、脳脊髄液マーカー、PrP 遺伝子)所見によって、他疾患を除外し、プリオン病の病型を診断する。

現時点で有用性が証明された根本的治療法はなく、対症的・支持的な治療やケア面が重要である。現在、PrP の分子病態を標的とした治療法が開発中である。

詳細は各病型の診断と治療の項を参照されたい。

図 II-2. プリオン病診断への道筋。



CJD: Creutzfeldt-Jakob 病、GSS: Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病、FFI: 家族性致死性不眠症、RT-QUIC 法: real-time quaking-induced conversion 法(異常プリオン蛋白の増幅による高感度検出法)

### [3] プリオン病の患者・家族支援、診療支援

プリオン病は特定疾患治療研究事業対象疾患に指定されており、医療費助成を受けることができる。難病情報ホームページセンターの HP には、医療費助成を含め、一般向け及び医療従事者向け情報が掲載されている<sup>4</sup>。

ヤコブ病サポートネットワークの HP に患者家族支援情報が掲載されている<sup>5</sup>。

研究班はプリオン病のサーベイランス等を通じてプリオン病の診療支援を行っている。CJD サーベイランス委員会を通じて CJD サーベイランス委員や厚生労働省が定める各都道府県の CJD 担当専門医等による支援(各種検査を含む)を受けることができる<sup>6</sup>。さらに患者や家族に対する心理的な支援も行っている<sup>6</sup>。

プリオン病は第 5 類感染症に指定されており、医師は診断後 1 週間以内に保健所に届け出ることが義務づけられている。なお、プリオン病の正確な診断、発生状況の把握、感染予防対策には、剖検による病理検査が重要であり、厚生労働省や研究班の支援が受けられる(問い合わせ先:プリオン病サーベイランス及び感染予防に関する調査研究班事務局 HP:<http://prion.umin.jp/prion/index.html>)。

詳細は、VII章(プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援)(34 ページ)およびIX章(診療支援)(39 ページ)を参照されたい。

### 文献／URL

1. Colby DW, Prusiner SB. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011; 3: a006833. Review.
2. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010; 133: 3043-3057.
3. Yamada M, 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.
4. 難病情報センター ホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp/>):  
プリオン病 (1) クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>)、(2) ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>)、(3) 致死性家族性不眠症 (FFI) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>)
5. ヤコブ病サポートネットワーク(<http://www.cjdnet.jp/>)
6. 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」・「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」(<http://prion.umin.jp/prion/index.html>)

## Ⅲ. 孤発性プリオン病

### a. 概 説

#### 【サマリー】

- 孤発性プリオン病は有効な治療法のない致死性疾患であり、年間 100 万人に 1 人程度が発症する。
- 60 歳代に多く、地域分布に明らかな差はない。
- Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) 典型例では急速に進行する認知機能障害に加え、視覚異常、小脳症状、錐体路/錐体外路症状、ミオクローヌスを呈し、数ヶ月以内に無動性無言に至る。
- 脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD)、頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) での大脳皮質・基底核の高信号、髄液中の総タウ蛋白や 14-3-3 蛋白の高値が診断の参考となるが、非典型的な臨床症状を呈する症例では臨床診断が困難な場合もある。
- プリオン蛋白 (prion protein: PrP) コドン 129 多型とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロット解析結果を組み合わせた分類が臨床経過や病理所見とよく対応し、MM1 型が最も典型的な臨床病理所見を呈する。

#### 【本 文】

ヒトの孤発性プリオン病は孤発性 CJD および VPSPr (variably protease-sensitive prionopathy) であり、有効な治療法のない致死性疾患である。ヒトのプリオン病の約 8 割を占め、PrP 遺伝子に変異はない。年間 100 万人に 1 人程度が発症し、発症率は全世界的にほぼ一定している。多くは 50 歳以上で発症し 60 歳代での発症が多いが、80 歳以上での発症もみられる。大部分の症例は比較的急性発症し、数ヶ月以内に無動性無言に至る。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) の診断基準が世界的に用いられ (表Ⅲ-1)<sup>1, 2</sup>、本邦の診断基準もこれに準拠している<sup>3</sup>。非典型的な臨床症状を呈する症例では臨床診断が困難な場合もあり<sup>4</sup>、確定診断には病理学的検索が必須である<sup>1, 2, 3</sup>。病理学的には大脳皮質の広範な海綿状変化と神経細胞脱落、グリオシス、PrP 沈着がみられる<sup>5</sup>。

プロテアーゼ抵抗性 PrP はウエスタンブロット解析により 1 型と 2 型に分けられる。PrP 遺伝子コドン 129 多型 (メチオニンをホモで持つ MM 型、バリンをヘテロで持つ MV 型、バリンをホモで持つ VV 型) との組み合わせにより孤発性 CJD は MM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2 の 6 型に分類され、MM2 型は臨床病理所見により MM2-皮質型と MM2-視床型に分けられる (表Ⅲ-2)<sup>6</sup>。MM1 型が最も頻度が高く、MV1 型と共に典型的な CJD の臨床経過と病理所見を呈する<sup>5, 6</sup>。MM2-皮質型は認知症を主体とする緩徐進行性の経過を呈し、MM2-視床型は視床変性症や孤発性致死性不眠症と呼ばれる稀な亜型に対応する。MV2 型は失調症状で発症し緩徐な経過を呈する。本邦では VV2 型は極めて稀であり、VV1 型の報告はない<sup>5, 7</sup>。

臨床経過は 3 期に分けられ、第 1 期には倦怠感、ふらつき、めまい、活動性の低下、視覚異常、抑うつ傾向等の非特異的的症状がみられ、第 2 期には認知機能障害が急速に進行し、錐体路/錐体外路症状、ミオクローヌスが出現する。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、筋強剛、ジストニア、抵抗症、驚愕反応等が認められる。第 3 期には無動性無言となり、除皮質硬直や屈曲拘縮肢位を呈する。本邦では約半数が 1 年以上生存するが、無動性無言に至るまでの経過に欧米例

との差はなく、経管栄養や比較的積極的に行われる対症療法により無動性無言で長期延命すると考えられている<sup>8</sup>。

表Ⅲ-1 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準

I. 従来から用いられている診断基準 (Masters ら<sup>1)</sup>)

A. 確実例 (definite)

特徴的な病理所見、またはウエスタンブロットや免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出。

B. ほぼ確実例 (probable)

病理所見はないが、以下の 1-3 を満たす。

1. 急速進行性認知症
2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。
  - a. ミオクローヌス
  - b. 視覚または小脳症状
  - c. 錐体路または錐体外路症状
  - d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。

C. 疑い例 (possible)

上記の B の 1 及び 2 を満たすが、脳波上 PSD を欠く場合。

II. 拡大診断基準 (WHO<sup>2)</sup>)

上記の診断基準の C の疑い例 (possible) に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され臨床経過が 2 年未満の場合、ほぼ確実例 (probable) とする。

表Ⅲ-2. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の各型別特徴

	MM1 型	MV1 型	MM2-皮質型	MM2-視床型	MV2 型	VV1 型	VV2 型
PrP 遺伝子 codon129 多型	Met / Met	Met / Val	Met / Met	Met / Met	Met / Val	Val / Val	Val / Val
PrP 型	Type 1	Type 1	Type 2	Type 2	Type 2	Type 1	Type 2
以前の分類	古典型、ミオクロース型、Heidenhain 型		Not established	視床変性症 (孤発性致死性不眠症)	Kuru 斑型	Not established	失調型、Brownwell-Oppenheimer 型
頻度							
欧米例 (%)	67.6	2.7	2	2	9	1	15.7
本邦例 (%)*	83.9 (MM1+2 の 5.5%を含む)	3.2	6.5	4.8 (MM2-皮質+視床型の 1.6%を含む)	1.6	0	0
臨床所見							
発症年齢	65.5 (42-91)	62.1 (51-72)	64.3 (49-77)	52.3 (36-71)	59.4 (40-81)	39.3 (24-49)	61.3 (41-80)
全経過(月)	3.9 (1-18)	4.9 (2.5-9)	15.7 (9-36)	15.6 (8-24)	17.1 (5-72)	15.3 (14-16)	6.5 (3-18)
臨床症候	典型的な CJD の経過、急速進行性の認知症、視覚症状		進行性認知症	不眠、精神的過活動、失調、認知症	進行性の認知症と失調、長期経過	比較的若年発症、進行性認知症	失調症状で発症、認知症は後に出現
ミオクローススの出現率 (%)	97	100	67	50	77	67	66
PSD の出現率 (%)	80	71.4	0	0	7.7	0	7.1
髄液の 14-3-3 蛋白	陽性	陽性	陽性	陰性	一部で陽性	陽性	陽性
病理学的所見							
神経病理所見	典型的な海綿状変化、病変はしばしば後頭葉に強い傾向		大型で癒合する空胞、小脳は保たれる	視床と下オリブ核の高度障害、大脳皮質、基底核、小脳病変はほとんどない	VV2 と類似、小脳に Kuru 斑	大脳皮質と線条体の障害が強い、小脳、脳幹は保たれる	脳幹など皮質下諸核の障害が強い、海綿状変化は皮質深層に限局
PrP 沈着	シナプス型		空胞周囲の沈着	ほとんどない (弱いシナプス型)	VV2 と類似するがプラーク型、局所的沈着が目立つ	極めて弱いシナプス型	プラーク型、局所的沈着、神経細胞周囲型

Parchi et al [6]より一部改変

Met: methionine, Val: valine, PSD: 脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge)、PrP: プリオン蛋白 (prion protein)

\*: 愛知医科大学 加齢医科学研究所の孤発性 CJD62 例の解析 ([5]より改変)

## 文献

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-188.
2. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.
3. 厚生労働省特定疾患対策研究事業. 遅発性ウイルス感染症調査研究班. クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル (改訂版). 2002
4. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Sobue G, Hashizume Y. Clinical diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: Accuracy based on analysis of autopsy-confirmed cases. *J Neurol Sci* 2009; 277:119-123.
5. Iwasaki Y, Yoshida M, Hashizume Y, Kitamoto T, Sobue G. Clinicopathologic characteristics of sporadic Japanese Creutzfeldt-Jakob disease classified according to prion protein gene polymorphism and prion protein type. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 561-571.
6. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46:224-233.
7. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
8. Iwasaki Y, Mimuro M, Yoshida M, Kitamoto T, Hashizume Y. Survival to akinetic mutism state in Japanese cases of MM1-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease is similar to Caucasians. *Eur J Neurol* 2011; 18: 999-1002.

## b. 診 断

### 【サマリー】

- 孤発性プリオン病の診断においては臨床症状・経過に加え、検査法として画像検査・髄液検査・脳波検査が有用である。
- 孤発性プリオン病の診断基準は Master の診断基準<sup>1</sup>を改変した WHO の診断基準<sup>2</sup>(表 III-1)が一般的に利用されている。
- 画像検査では MR 画像 (FLAIR 画像、拡散強調画像)が有用である。
- 髄液検査では髄液中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が有用であり、14-3-3 蛋白の検出がプリオン病診断基準の一つとなっている。
- 脳波検査では周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が特徴的所見であり、プリオン病の診断基準の一つとなっている。
- 注意すべき点として孤発性プリオン病の各病型・罹病期間によって画像検査・髄液検査・脳波検査の感度も異なる。又画像検査・髄液検査・脳波検査にて孤発性プリオン病に類似した神経疾患があるので、鑑別することが重要である。

### 【本 文】

孤発性プリオン病の分類<sup>3</sup>は、典型例(MM1、MV1)と非典型例 CJD(MM2-皮質型、MM2-視床型、MV2、VV1、VV2)に分類できる(表 III-2)。典型例と非典型例とは臨床症状・臨床経過・検査の感度(脳波・髄液・画像)も異なり、診断において注意しなければいけない。

#### (1) 臨床症状

日本における孤発性 CJD の臨床像を表 III-3 に示す。臨床像は孤発性 CJD のタイプによって異なる(表 III-2)<sup>4</sup>。

##### 1) 典型例(MM1、MV1)

典型例は進行性認知機能障害に加え、ミオクローヌス、構音障害、小脳失調、歩行障害を合併し、約 3-7 ヶ月程度で無動無言に至る<sup>3,4</sup>(表 III-2)。

##### 2) 非典型例(MM2-皮質型、MM2-視床型、VV1、VV2)

- ① MM2-皮質型:MM2-皮質型は、失行や失語などの高次機能障害や抑うつ症状などの精神症状を呈する事が多く、緩徐進行性の経過を示す<sup>3,5,6</sup>(表 III-4)。さらに約 1-2 年程度歩行障害、無動無言に至る。罹病期間は 24.7 ヶ月と極めて長い。
- ② MM2-視床型:MM2-視床型<sup>3,7,8</sup>は不眠、自律神経障害、認知機能障害、精神症状を示すことが多い。罹病期間は 18.5 ヶ月と長く、無動無言にならないケースもある。
- ③ その他(VV1、VV2):VV1 は極めて稀である。緩徐進行性で前頭側頭型認知症を呈し、錐体路徴候やミオクローヌスを呈する。VV2 は失調性歩行を呈し、急速進行性認知症を呈する。ミオクローヌスは 1/3 で欠き、脳波にて PSD を呈しない。



表Ⅲ-3. 日本における孤発性プリオン病 922 症例の特徴 (Nozaki et al<sup>4</sup>)

	孤発性プリオン病	医原性プリオン病	遺伝性プリオン病
男女比	381:541	30:60	97:119
発症年齢	68.2±9.6	56.5±16.0	65.5±13.9
罹病期間	4.6±7.9	5.7±4.3	15.5±21.4
小脳症状	51%	77%	52%
精神症状	63%	63%	55%
進行性認知機能障害	100%	98%	93%
視覚異常	42%	43%	18%
ミオクローヌス	94%	87%	58%
錐体路症状	64%	66%	53%
錐体外路症状	68%	72%	53%
コドン 129 の多型	MM552, MV:14, VV:4	MM52, MV:2	MM168, MV32
コドン 219 の多型	EE:561, EK:3	EE:49, EK:2	EE:189, EK:3, KK1
脳波上の PSD の出現頻度	97%	66%	36%
MRI での高信号領域の検出率	82%	68%	79%
14-3-3 蛋白の陽性率	87%	83%	77%

表Ⅲ-4. MM2-皮質型の臨床像

1-a. 日本における MM2-皮質型の臨床像のまとめ(浜口ら<sup>6</sup>)

	性別	発症年齢	臨床経過	初発症状	臨床症状
1	女性	65 歳	生存	認知機能障害	認知機能障害、錐体路症状、不眠症
2	女性	75 歳	生存	うつ症状	精神症状、認知機能障害、ミオクローヌス

1-b. 日本における MM2-皮質型の検査のまとめ(浜口ら<sup>6</sup>)

	脳波		髄液検査	MRI: 拡散強調画像		脳血流シンチにおける血流の低下 及び PET にて低代謝		
	徐波	PSWC	14-3-3 蛋白	大脳皮質	基底核	大脳皮質	基底核	視床
1	+	-	+	+	-	+	-	-
2	+	+	+	+	-	+	-	-

2-a. 外国での MM2-皮質型の 12 例の臨床像のまとめ (Krasnianski et al<sup>5</sup>)

主症状	進行性認知症	12 (100%)
	ミオクローヌス	11 (92%)
	錐体路症状	10 (83%)
	錐体外路症状	11 (92%)
	失調症状	8 (67%)
	視覚異常	4 (33%)
他の症状	睡眠障害	8 (67%)
	易疲労感	4 (33%)
	嚥下障害	4 (33%)
	めまい感	4 (33%)
	構音障害	3 (25%)
	頭痛	2 (17%)
	痙攣発作	2 (17%)
感覚異常	1 (8%)	

2-b. 外国における MM2-皮質型の検査のまとめ 1 (Krasnianski et al<sup>5</sup>)

			感度(陽性率)
MRI	拡散強調画像	大脳皮質	1/2 (50%)
		基底核	1/2 (50%)
	FLAIR	大脳皮質	1/3 (33%)
		基底核	施行していない
髄液	14-3-3 蛋白	10/11 (91%)	
	総タウ蛋白	8/10 (80%)	

2-c. 外国における MM2 の検査のまとめ 2 (Meissiner ら<sup>11</sup>)

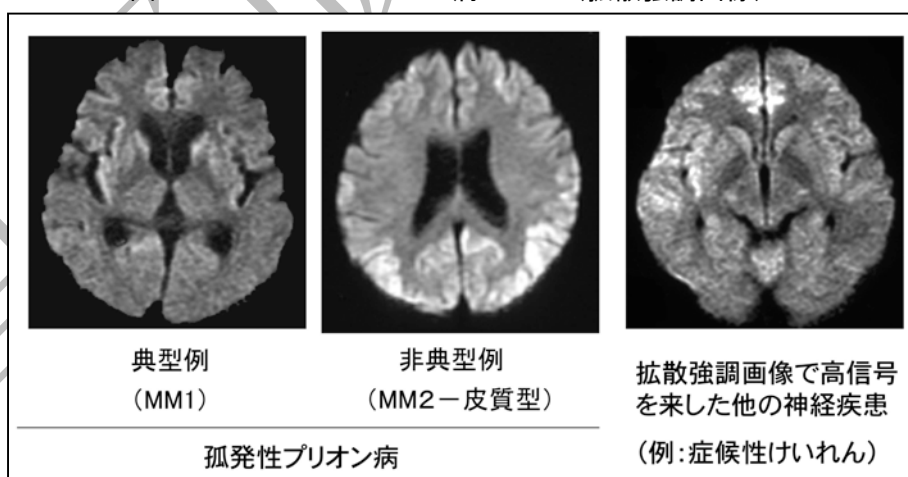
			感度(陽性率)
MRI	拡散強調画像	大脳皮質	17/21 (81.0%)
		基底核	14/23 (61.1%)
	FLAIR	大脳皮質	13/23 (56.5%)
		基底核	11/23 (47.4%)
髄液	14-3-3 蛋白	13/21 (61.9%)	

(2) 検査法 (画像検査、髄液検査、脳波検査)

孤発性プリオン病の検査法として画像検査、髄液検査、脳波検査が挙げられる。孤発性 CJD のタイプにより検査の感度は異なる。

1) 画像検査: MR 画像 (FLAIR 画像、拡散強調画像)、特に拡散強調画像が有用である<sup>9,10,11,12</sup> (図 III-1、表 III-5)。類似した画像所見を示す他の神経疾患もあり、他の疾患の除外が重要である (図 III-1)。

図 III-1. Creutzfeldt-Jakob 病の MRI (拡散強調画像)



表Ⅲ-5 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病のタイプ別の MRI での異常信号の検出率の検討  
(Meissner et al<sup>11</sup> 改変)

タイプ	典型例		非典型例				
	MM1	MV1	MM2	MV2	VV1	VV2	
症例数	98	19	23	30	9	32	
発症年齢 (y)	65.5 (39.4-84.6)	62.8 (38.6-80.0)	55.5 (33.3-82.4)	63.2 (49.4-76.9)	42.9 (19.2-64.7)	67.2 (42.6-80.9)	
MRI 撮影時までの罹病期間(月)	2.2 (0.0-55.3)	2.3 (1.3-12.4)	10.1 (0.0-24.4)	6.3 (1.3-22.6)	5.6 (2.0-14.3)	3.7 (0.0-24.8)	
大脳皮質における異常信号の出現率 (%)	FLAIR	31.9	66.7	56.5	43.2	87.5	14.3
	DWI	64.1	87.5	81	63.6	100	52.2
基底核における異常信号の出現率 (%)	FLAIR	65.8	66.7	47.4	68	14.3	72.4
	DWI	69.6	75	61.1	81.8	50	82.4

\* 注意しなければいけないのは MM2-皮質型では大脳皮質で異常信号が認められることが多く、基底核では異常信号を認めにくい点にある。

\*\* この検討では MRI の解像度・機種・解析のための標準化はされていない。

2) 髄液検査: 14-3-3 蛋白が補助的診断基準項目の一つとして加えられている<sup>2</sup>。日本<sup>4, 13</sup>とヨーロッパ CJD サーベイランスグループ<sup>14, 15, 16</sup>は、CJD 患者の髄液中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が診断に有効であると報告した<sup>16</sup>。CJD サブタイプ別の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度については異なる<sup>15</sup>(表 III-6)。14-3-3 蛋白や総タウ蛋白は CJD 以外の疾患で陽性を示す事がある<sup>17, 18</sup>(表 III-7)。Atarashi ら<sup>19, 20</sup>は、異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (RT-QUIC) を開発し、CJD 患者の髄液中の異常型プリオン蛋白を検出することに成功した。

表Ⅲ-6. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病タイプ別の髄液検査の生化学マーカーの検討  
(Sanchez-Juan P et al<sup>15</sup> 改変)

タイプ	14-3-3 蛋白		総タウ蛋白		S-100b 蛋白		NSE	
	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数
典型例	93%	411/443	93%	271/290	89%	187/210	79%	63/206
非典型例	85%	350/410	83%	245/294	78%	180/231	68%	150/220

a. 孤発性プリオン病(典型例)の髄液検査の生化学マーカーの検討 (Sanchez-Juan P et al<sup>15</sup> 改変)

タイプ	14-3-3 蛋白		総タウ蛋白		S-100b 蛋白		NSE	
	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数
MM1	92%	129/410	98%	92/94	91%	74/81	75%	48/64
MV1	91%	10/10	67%	4/6	60%	3/5	100%	5/6

b. 孤発性プリオン病(非典型例)の髄液検査の生化学マーカーの検討 (Sanchez-Juan P et al<sup>15</sup> 改変)

タイプ	14-3-3 蛋白		総タウ蛋白		S-100b 蛋白		NSE	
	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数	陽性率	症例数
MM2	78%	7/9	86%	6/7	100%	5/5	67%	2/3
MV2	65%	20/31	53%	10/18	65%	12/20	50%	6/11
VV1	100%	6/6	80%	4/5	33%	2/6	50%	2/4
VV2	90%	27/30	88%	13/15	100%	12/12	91%	10/11

表Ⅲ-7. 髄液中 14-3-3 蛋白が陽性でプリオン病と鑑別すべき疾患 (Stoeck K et al<sup>17</sup>)

a. 髄液中 14-3-3 蛋白が陽性の疾患群

	全体数	陰性		陽性	
		症例数	%	症例数	%
神経変性疾患	3009	2794	92.90%	142	4.70%
炎症性疾患	785	601	76.60%	151	19.20%
傍腫瘍性症候群・腫瘍性病変	342	256	74.90%	63	18.40%
脳卒中	574	465	81.00%	87	15.20%
痙攣症候群	218	171	78.40%	37	17.00%
精神障害	459	439	95.60%	13	2.80%
代謝性疾患	481	438	91.10%	36	7.50%

b. 髄液中 14-3-3 蛋白が陽性でプリオン病と鑑別すべき神経疾患

	全体数	陰性		陽性	
		症例数	%	症例数	%
Alzheimer 型認知症	932	851	91.30%	54	5.80%
脳血管性認知症	169	144	82.50%	18	10.70%
Levy 小体型認知症	358	331	92.50%	19	5.30%
前頭側頭型認知症	162	150	92.60%	7	4.30%
運動ニューロン病(ALS を含め)	10	10	100.00%	0	0.00%
多系統萎縮症	74	68	91.60%	2	2.70%
大脳皮質基底核変性症	57	56	98.20%	1	1.80%
Huntington 舞蹈病	32	32	100.00%	0	0.00%
正常圧水頭症	16	15	93.80%	1	6.30%
Perkinson 病	140	134	95.70%	6	4.30%
進行性核上性麻痺	62	60	96.80%	2	3.20%

3) 脳波検査:Steinhoffら<sup>21</sup>による脳波上の PSD の評価基準では、PSD は発症早期に 45%が、経過中に 90 %が陽性を示した。古典的 CJD では脳波は病初期では高振幅徐波が認められ、次いで PSD が観察され、最後には低振幅徐波となる。PSD の出現頻度は CJD のタイプや罹病期間によっても異なる。

(3) 診断基準

WHO 診断基準<sup>2</sup>(表 III-1)が広く使われており、現在日本のサーベイランスでは WHO 診断基準を採用している(表 III-1)。典型例ではこの診断基準は有用であるが、発症早期や非典型例では診断基準では十分ではなく、頭部 MRI 拡散強調画像を含めた診断基準の改定が必要である。実際にヨーロッパ各国のプリオン病サーベイランス研究(EuroCJD)では、Zerr らが提唱した MRI を含む孤発性 CJD の診断基準<sup>9</sup>をもとに新たな診断基準を検討中である。

(4) 最後に

孤発性 CJD の様相を呈する遺伝性プリオン病が存在するため、孤発例であってもプリオン蛋白遺伝子検査が必要である。また、MRI 拡散強調像でプリオン病に類似した所見がみられる例、進行性認知症を呈し、ミオクローヌス様不随意運動がみられる例などでは、髄液検査を勧めるなど、複数の検査を組み合わせることで診断精度を高めることが重要である。

## 文献

1. Masters CL, Harris JO, Gajdusek DC, Gibbs CJ Jr, Bernoulli C, Asher DM. Creutzfeldt-Jakob disease: patterns of worldwide occurrence and the significance of familial and sporadic clustering. *Ann Neurol* 1979; 5: 177-188.
2. Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. *Neurology* 2000; 54: 1095-1099.
3. Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.
4. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
5. Krasnianski A, Meissner B, Schulz-Schaeffer W, Kallenberg K, Bartl M, Heinemann U, et al. Clinical features and diagnosis of the MM2 cortical subtype of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 876-880.
6. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-648.
7. Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schechter NP, Butts JD, et al. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology* 1999; 52: 1757-1763.
8. Moda F, Suardi S, Di Fede G, Indaco A, Limido L, Vimercati C, et al. MM2-Thalamic Creutzfeldt-Jakob Disease: Neuropathological, Biochemical and Transmission Studies Identify a Distinctive Prion Strain. *Brain Pathol* 2012; 22: 662-669.
9. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 2009; 132: 2659-1668.
10. Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, Fukushima R, Shibuya S, Sato Y, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.
11. Meissner B, Kallenberg K, Sanchez-Juan P, Collie D, Summers DM, Almonti S, et al. MRI lesion profiles in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2009; 72: 1994-2001.
12. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, et al. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a reliability and agreement study. *BMJ Open* 2012; 2:e000649.
13. Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, et al. 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. *Cell Mol Neurobiol* 2006; 26: 45-52.
14. Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, et al. Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1998; 43: 32-40.
15. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrová E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
16. Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, et al. Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2002; 58: 192-197.
17. Stoek K, Sanchez-Juan P, Gawinecka J, Green A, Ladogana A, Pocchiari M, et al. Cerebrospinal fluid biomarker supported diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease and rapid dementias: a longitudinal multicentre study over 10 years. *Brain* 2012; 135: 3051-3061.
18. Coulthart MB, Jansen GH, Olsen E, Godal DL, Connolly T, Choi BC, et al. Diagnostic accuracy of cerebrospinal fluid protein markers for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Canada: a 6-year prospective study. *BMC Neurol* 2011; 10: 133.

19. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17: 175-178.
20. Peden AH, McGuire LI, Appleford NE, Mallinson G, Wilham JM, Orrú CD, et al. Sensitive and specific detection of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease brain prion protein using real-time quaking-induced conversion. *J Gen Virol* 2011; 93: 438-449.
21. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretschmar H, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.

暫定版2013.12

## IV. 遺伝性プリオン病

### a. 概 説

#### 【サマリー】

- 遺伝性プリオン病とは、正常なプリオン蛋白 (prion protein: PrP) をコードするプリオン蛋白遺伝子の変異により生じるプリオン病で、主な臨床症候により孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) に類似の症候を呈する遺伝性 CJD、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺などに類似し経過が数年と長い Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker: GSS)、視床型孤発性 CJD に似て不眠など自律神経症状が目立つ致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) に大別される。
- 多数の遺伝子変異が知られているが、日本では V180I、M232R、E200K、P102L で大半を占める。
- 普通は、常染色体優性遺伝性であるが、V180I、M232R はほとんど家族発症がなく孤発性 CJD として発症するため遺伝子検査をしなければ診断はつかない。
- 遺伝性プリオン病も感染性はあるため、孤発性 CJD と同様な注意が必要である。

#### 【本 文】

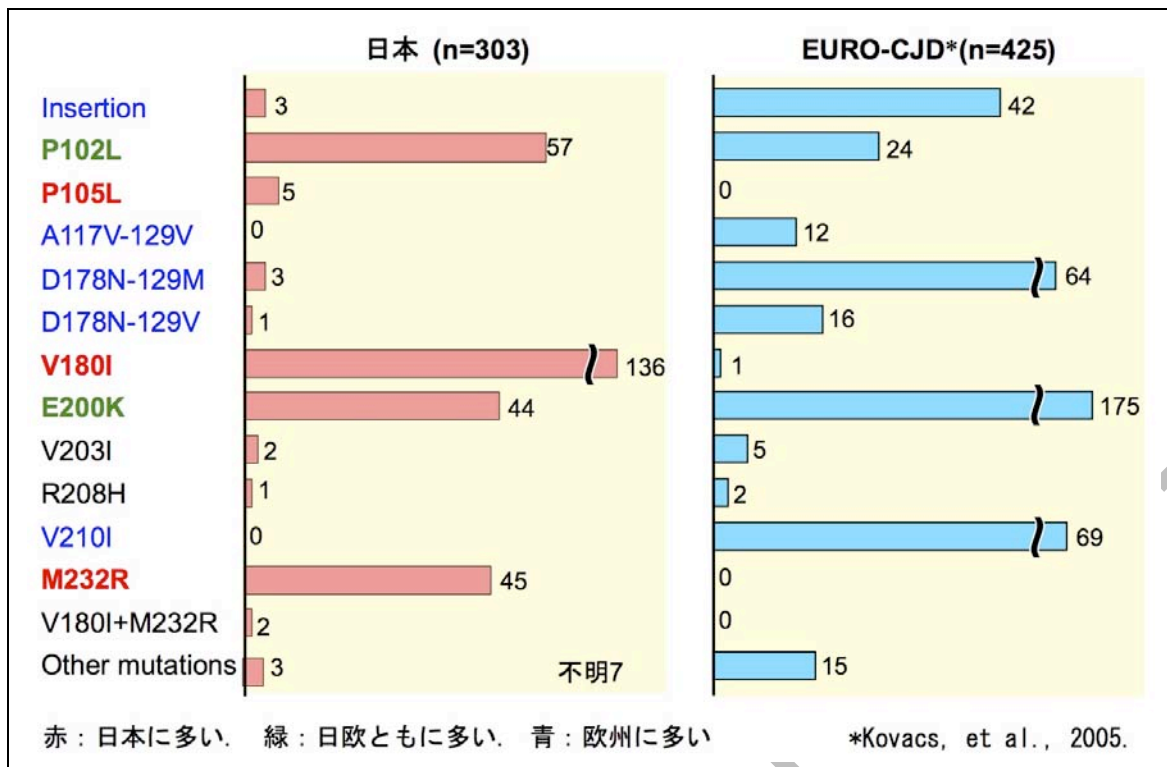
遺伝性プリオン病とは、正常型の PrP (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) をコードする PrP 遺伝子の変異により生じるプリオン病であり、主な臨床症候により孤発性 CJD に類似の症候を呈する遺伝性 CJD、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺に類似し経過が数年と長い GSS、視床型孤発性 CJD に似て不眠など自律神経症状が目立つ FFI に大別される (表IV-1)。それぞれの臨床病型の原因となる遺伝子変異は、現在までに 30 種類以上の点変異とコドン 51 から 91 の 8 アミノ酸の繰り返し (リピート) 部位に 15 種類の欠失・挿入が報告されている<sup>1,2,3</sup> (図IV-1)。その頻度は様々で人種により異なり<sup>4</sup>、本邦では遺伝性 CJD を呈する V180I (コドン 180 のバリンからイソロイシンに置換)、M232R (メチオニンからアルギニン)、E200K (グルタミン酸からリジン) と GSS を呈する P102L (プロリンからイソロイシン) で大部分を占める (図IV-2)。

遺伝形式としては常染色体優性遺伝形式をとるが、浸透率は変異の種類により異なっており、日本で頻度の高い V180I と M232R は家族内に発症者はほとんどなく“孤発性”として発症する。また、同じ遺伝子変異でありながら異なる臨床・病理像を呈することもあり、孤発例も含め全例に遺伝子検査を行うことが望ましい。

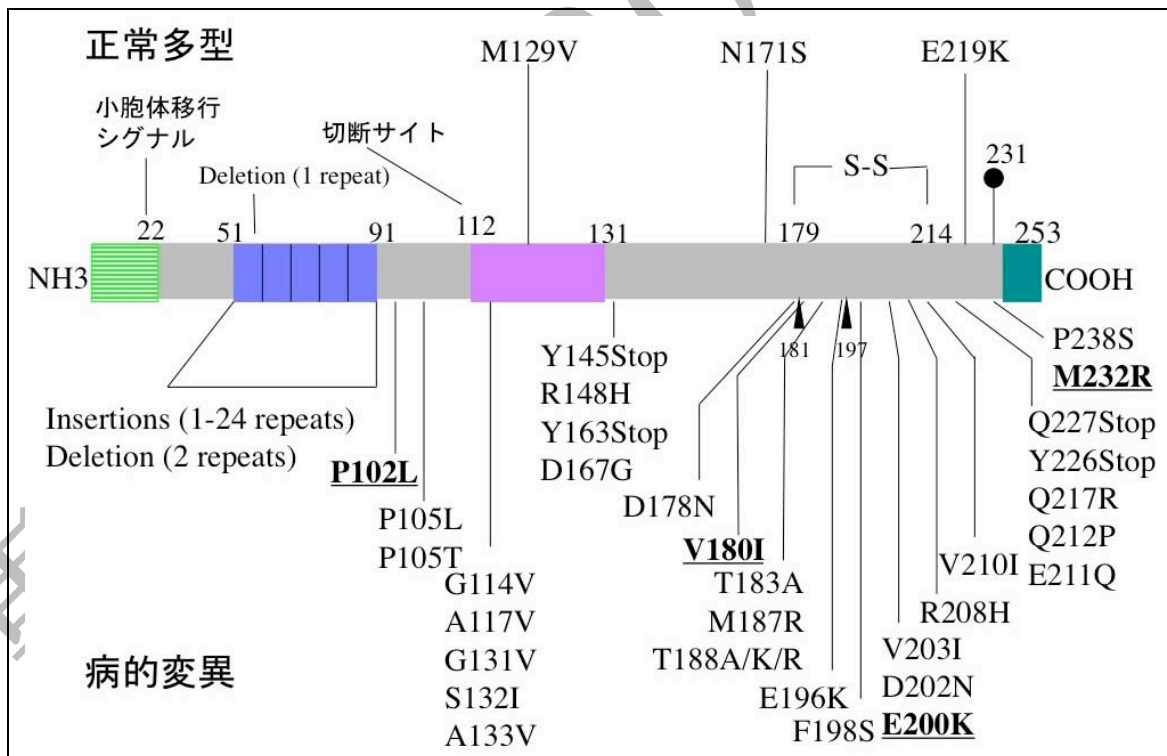
表IV-1. 遺伝性プリオン病の臨床病型とその原因となる遺伝子変異

- |  |
|--|
| (1) 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (genetic Creutzfeldt-Jakob disease: gCJD)<br>R148H, Q160stop, D178N-129V, V180I, T183A, T188A, T193I, E196K, E200K-129M, E200K-129V, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, Codon51-91 ins |
| (2) Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)<br>P102L, P105L, G114V, A117V, G131V, M187R, H187R, F198S, D202N, Q212P, Q217R, Codon51-91ins                                   |
| (3) 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)<br>D178N-129M   |
| (4) その他<br>Y145stop  |

図IV-1. わが国と欧州での遺伝性プリオン病の遺伝子変異の頻度



図IV-2. プリオン蛋白のシェーマと遺伝子多型ならびに病的な変異



上方が正常多型、下方が主な病的変異を示し太字がわが国に多い変異。



### (1) V180I 変異による CJD

発症年齢は 44-93 歳で、平均約 76 歳と高齢で、初発症状は記憶力障害、失語や失行などの高次脳機能障害が多く、ミオクローヌス、小脳失調、視覚障害などがまれで緩徐に進行するため、アルツハイマー病と誤診されている例もある。脳波の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) はまれであるが、頭部 MRI の拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) では、ほぼ全例に後頭葉と中心溝前後を除いたほぼ全域で大脳皮質のリボン状の高信号と浮腫状に腫脹する所見を呈する。髄液検査では 14-3-3 蛋白とタウ蛋白が約 60-70% で陽性となる。

### (2) P102L 変異 GSS

発症年齢は平均 53.7 歳で、約 90% が歩行障害などの小脳症状で発症し 2-3 年間進行した後に認知症、ミオクローヌスなどが加わることが多く、最初は脊髄小脳変性症と誤診されやすい。下肢異常感覚、腱反射の低下、病的反射などが比較的早期から認められる。ただし時には CJD 様の症候を示す例もある。脳波の PSD、髄液の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白、頭部 MRI DWI での大脳皮質と大脳基底核の高信号などはまれである。浸透率が高いため小脳失調症や認知症の家族歴をよく聴取し、疑いを持って遺伝子検査することが診断上必要である。平均罹病期間は 4-5 年と長く、初期には認知症がないため、診断後の心理的なフォローアップも大切であり、「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」では遺伝カウンセリングにも応じている。

## 文献

1. 水澤英洋 (編集): 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、金原出版、東京、2010.
2. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 273-281.
3. Mastrianni JA. The genetics of prion diseases. *Genet Med* 2010; 12: 187-195.
4. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.

## b. 診 断

### 【サマリー】

- 遺伝性プリオン病は遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)に分類される。
- 本邦の遺伝性プリオン病では家族歴がないタイプが多いので診断には遺伝子検索が必須であり、各変異の頻度は V180I、P102L、E200K、M232R、D178N の順に多い。
- V180I や E200K では頭部 MRI 拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)で、大脳皮質や基底核に高信号変化を認めることが多く、P102L や E200K では家族歴を含めた注意深い病歴の聴取や、髄液検査における 14-3-3 蛋白、髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion : RT-QUIC) 検査などが有用である。
- P105L や D178N の FFI では特徴的な臨床症状が参考になると思われる。V180I は特徴的なMRI画像から鑑別しうる場合があるが、M232R は遺伝子検索をしないと孤発性 CJD との鑑別はできない。

### 【本 文】

臨床病型により遺伝性 CJD、GSS、FFI に分類されている(表 IV-2)<sup>1</sup>。P102L 変異では CJD 様の症状を呈する場合でも GSS と呼んでいる<sup>2,3</sup>。本邦の遺伝性プリオン病では家族歴がないタイプが多いので診断には遺伝子検索が必須である<sup>4</sup>。逆に、プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子異常があり神経症候があってもプリオン病でないことがあるので、診断の際には注意が必要である。本邦に多い病型を以下に解説する。遺伝性 CJD の診断基準は CJD の家族歴を有するか、あるいは CJD をきたす PrP 遺伝子変異を有する症例で、臨床症状は孤発性 CJD に準ずる。

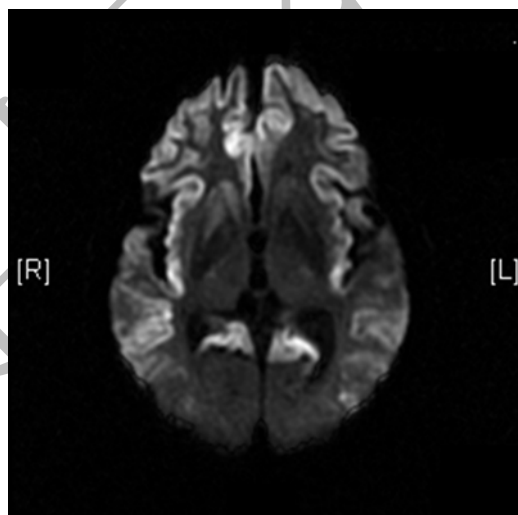
表IV-2. 遺伝性プリオン病で報告されている主なプリオン蛋白 (PrP) 遺伝子変異と臨床病理像

PrP 遺伝子変異	主な臨床病理像	文献
コドン 51-91 領域のペプチド反復配列部への 8-72 アミノ酸挿入、16 アミノ酸欠失	CJD や GSS タイプの病態など多彩な臨床病理像	Owen 1989 <sup>5</sup> , Goldfarb 1991 <sup>6</sup> , Goldfarb 1993 <sup>7</sup> , Laplanche 1995 <sup>8</sup> , van Gool 1995 <sup>9</sup> , Beck 2001 <sup>10</sup> , 他
P102L	GSS タイプの臨床病理像	Hsiao 1989 <sup>11</sup> , 他
P105L	GSS タイプの臨床病理像	Kitamoto 1993 <sup>12</sup> , 他
A117V-129M	GSS タイプの臨床病理像	Doh-ura 1989 <sup>13</sup> , 他
D178N-129M	FFI の臨床病理像	Medori 1992 <sup>14</sup> , 他
D178N-129V	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Gambetti 1995 <sup>15</sup> , 他
V180I	CJD 典型例と比較して緩徐な進行、海綿状変化高度	Kitamoto 1993 <sup>12</sup> , 他
E200K	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Goldgaber 1989 <sup>16</sup> , 他
V210I	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Pocchiarri 1993 <sup>17</sup> , 他
M232R	孤発性 CJD タイプの臨床病理像あるいは比較的緩徐な進行を示す例	Kitamoto 1993 <sup>12</sup> , 他

### (1) V180I 変異 CJD

頭部 MRI が有用であり、DWI ではほぼ全例に後頭葉と中心溝前後を除いた全域に大脳皮質にリボン状、基底核に左右差のある高信号と、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する像を呈する(図IV-3)。高齢発症で、初発症状は記憶力障害が最多である。緩徐な進行と家族歴を有さないことよりアルツハイマー型認知症と診断されていることが多い。脳波上周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)は約12%、髄液 14-3-3 蛋白は約70%の陽性率である。RT-QUIC 法の陽性率は約37%と低く有用ではない<sup>4</sup>。

図IV-3. V180I 変異遺伝性 CJD の MRI 拡散強調画像



### (2) P102L 変異 GSS

頭部 MRI では初期には変化を認めることが少ないため有用ではない。平均発症年齢は53.7歳と若い。特定の地域に偏って発症する傾向があることや、浸透率が高いことより問診が重要である<sup>4</sup>。脊髄小脳変性症と診断されている症例も多い。約90%が小脳症状で発症し、ミオクローヌスは約30%で認め、下肢の異常感覚を呈する症例もある<sup>18</sup>。CJD の病型を呈する症例も少なくない。脳波上 PSD は約23%、髄液 14-3-3 蛋白は約25%が陽性である。RT-QUIC 法の陽性率は約88%で有用である。GSS の診断基準を表IV-3 に示した。

表IV-3. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker: GSS) の診断基準

1. 確実例 (definite) : 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

### (3) E200K 変異 CJD

症状は古典型孤発性 CJD と類似しており、急速進行性である。本邦では家族歴が確認されている例は約 54%で、特定の地域に多いため、問診が重要である<sup>1,4</sup>。発症平均年齢は 58.6 歳と若い。脳波上 PSD は約 92%、頭部 MRI 高信号は約 94%、髄液 14-3-3 蛋白は約 87%で陽性である。RT-QUIC 法の陽性率は約 85%で有用である<sup>4</sup>。

### (4) M232R 変異 CJD

古典型孤発性 CJD と類似する急速進行例と MM2-皮質型様の緩徐進行例がある<sup>4,19</sup>。家族歴はないため、遺伝子検索が必須である<sup>1,4</sup>。

### (5) その他

P105L 変異 GSS は本邦のみで報告されている変異で、若年で発症し、非常に緩徐な進行を呈する例が多い<sup>4,20,21</sup>。失調症状や痙性対麻痺を認める。頭部 MRI や脳波は陽性率が低く有用ではない。

D178N-129MM は FFI、D178N-129MV は古典型 CJD とされているが、必ずしも区別できない例もある<sup>22,23</sup>。発症年齢は平均 52.3 歳である。FFI の診断基準を表IV-5 に示した。

表IV-5. 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) の診断基準

1. 確実例 (definite) : 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳失調、錐体路徴候、無動性無言など FFI として矛盾しない症状を呈し、PrP 遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met である。さらに脳組織において FFI に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈し、PrP 遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met であるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

### 文献

1. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010; 133: 3043-3057.
2. Webb TE, Poulter M, Beck J, Uphill J, Adamson G, Campbell T, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain* 2008; 131: 2632-2646.
3. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, Cooper S, Powell C, Mallinson G, et al. Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P102L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain*. 2006; 129: 1557-1569.
4. Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8: e60003.
5. Owen F, Poulter M, Lofthouse R, Collinge J, Crow TJ, Risby D, et al. Insertion in prion protein gene in familial

- Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1989; 1: 51-52.
6. Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR, Goldgaber D, Swergold GD, Wills PR, et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991; 88: 10926-10930.
  7. Goldfarb LG, Brown P, Little BW, Cervenakova L, Kenney K, Gibbs CJ, Jr., et al. A new (two-repeat) octapeptide coding insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 2392-2394.
  8. Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Dussaucy M, Chatelain J, Launay JM. Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1109-1111.
  9. van Gool WA, Hensels GW, Hoogerwaard EM, Wiezer JH, Wesseling P, Bolhuis PA. Hypokinesia and presenile dementia in a Dutch family with a novel insertion in the prion protein gene. *Brain* 1995; 118: 1565-1571.
  10. Beck JA, Mead S, Campbell TA, Dickinson A, Wientjens DPMW, Croes EA, et al. Two-octapeptide repeat deletion of prion protein associated with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2001; 57: 354-356.
  11. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989; 338: 342-345.
  12. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.
  13. Doh-ura K, Tateishi J, Sasaki H, Kitamoto T, Sakaki Y. Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989; 163: 974-979.
  14. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
  15. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5: 43-51.
  16. Goldgaber D, Goldfarb LG, Brown P, Asher DM, Brown WT, Lin S, et al. Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol* 1989; 106: 204-206.
  17. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Allocatelli CT, Masullo C, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 802-807.
  18. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, Tomi H, Sunohara N, Mukoyama M, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52: 260.
  19. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
  20. Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 606-609.
  21. Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 1999; 53: 181-188.
  22. Zarranz JJ, Digon A, Atares B, Rodriguez-Martinez AB, Arce A, Carrera N, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496.
  23. Taniwaki Y, Hara H, Doh-Ura K, Murakami I, Tashiro H, Yamasaki T, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 388.

## V. 獲得性プリオン病

### a. 概 説

#### 【サマリー】

- 獲得性プリオン病は、ヒトからヒトへの感染によって発病したり、人獣共通感染症として動物からヒトへの感染によって起こるプリオン病である。
- 具体的には、硬膜移植などによる医原性プリオン病や、ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE)由来の変異型 CJD (variant CJD: vCJD)、パプア・ニューギニアのクールーなどがこの獲得性プリオン病に分類されている。
- 獲得性プリオン病はプリオン病の中では比較的稀なものである。
- 我が国では医原性プリオン病の中で特に硬膜移植後の Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)が計 140 例以上存在し(1999 年 4 月からの CJD サーベイランスで 1915 例中 87 例)、獲得性プリオン病は社会的にも公衆衛生上も重要な課題である。

#### 【本 文】

獲得性プリオン病をそれぞれ医原性、人獣共通感染症である vCJD、食人によるクールーに分けて解説し、さらに今後の問題点を挙げておく。

#### (1) 医原性プリオン病

医原性プリオン病として有名な報告は、角膜移植として確認されているが<sup>1,2</sup>、それより以前脳外科の手術によって引き起こされた症例の報告がある<sup>3</sup>。そのほか、脳波記録用の深部電極による感染例が報告されている<sup>4</sup>。しかしながら、これらの報告は、幸いにも数名にとどまっている。医原性プリオン病の 100 名を超えるアウトブレイクは、下垂体ホルモン製剤<sup>5,6,7</sup>と硬膜移植<sup>8</sup>である。前者は、フランス、イギリス、米国を中心に、おもに成長ホルモン製剤がヒト下垂体から抽出されていた段階の製剤で発病したが、幸いにして我が国では報告例がなく、後者は圧倒的に我が国での報告が多いので引き続き詳述する。

#### 【硬膜移植後 CJD】

主に脳外科の手術後欠損した硬膜を補てんする目的で、死体から採取した硬膜が使用されていた。1987 年以前に作製された移植用硬膜(商品名:ライオデュラ)は、ヨーロッパ諸国の病理解剖や法医学解剖で得られた硬膜を使用しており硬膜を使用するドナーとして認知症疾患が除外されていず、さらにプリオン滅菌効果のある水酸化ナトリウム処理もなされていなかった。このような硬膜を移植された患者(レシピエント)から、我が国では 140 名を超える CJD 患者が発病している。硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD)患者が、手術時に診断されていた病名を表 V-1 にまとめた。症例数の多い順に病名を記載したが、世界的にも比較的予後の良い疾患が多いことが指摘されているが、我が国ではジャネット手術を受けた患者さんが比較的多いことが特徴である<sup>9</sup>。発病患者は、極少数の例外を除いてその遺伝子型はほぼ全例でコドン 129Met/Met であるが、病理学的にアミロイド斑陽性例が 30%前後にみられ、残り 70%はシナプス型の異常プリオン蛋白沈着をきたすMM1と区別できない症例である<sup>10</sup>。さらに新たな発病者が現在も認められ、これらの患者は 20 年以上の潜伏期間を経て発病している。

表 V-1. 硬膜移植後 CJD 例の脳外科手術を受けた時の原因疾患

硬膜移植を受けた病気	症例数
髄膜腫	29
片側性顔面痙攣	19
聴神経腫瘍	17
クモ膜下出血	11
大脳・小脳出血	8
動静脈奇形	7
三叉神経痛	7
脳動脈瘤	6
硬膜外・硬膜下出血	6
外傷	6
その他	22

## (2) 変異型 CJD<sup>11</sup>

1985 年からの英国での BSE の epidemic は、1993 年には BSE 発病数 3 万件以上という状態にまで至り、残念ながら 1995 年からヒトで vCJD という従来にはなかった新しい CJD が出現した。当初は、英国のみの発病であったが、英国からヨーロッパ各国への BSE 汚染牛肉の輸出によって、遅れてフランスが、また少人数ながらヨーロッパ各国で発病が認められている。現時点では、180 名以上の患者数に上っている。vCJD は、従来の CJD と比べて、中枢神経系以外の一般臓器でのプリオンの明確な存在など、一般臓器でも感染性が高いことが知られ、今後の問題点として二次感染の防止が重要である。また、科学的にはコドン 129Met/Met 以外の遺伝子型での発病が将来出てくるのか、出てきた場合は診断基準の変更などが必要になる可能性があり、今後もサーベイランス研究が重要である。コドン 129Met/Met の vCJD 症例のなかで、アジア人に多いコドン 219Glu/Lys の多型性が 2010 年に報告された<sup>12</sup>。この多型では、臨床症候はコドン 219Glu/Glu(コドン 129Met/Met)と同じで、診断基準を変更せずとも臨床診断可能であった。

## (3) クールー<sup>13</sup>

Gajdusek 博士が、霊長類への伝播に成功したことによって感染することが明らかとなった疾患である<sup>14</sup>。食人習慣によって感染が成立したことは、その後の食人禁止措置によって患者数が激減したことから証明されている。クールーが現在の我々にもたらす教訓は、食人禁止措置から 50 年以上経過しても、いまだにクールーの発病が認められるという点である<sup>15</sup>。我々が獲得性プリオン病の潜伏期間を考える上で、50 年におよぶ長期であるという認識が必要であることを示している。

## (4) 今後の問題点

医源性プリオン病で述べたのは、現在まで感染源が明らかとなった症例である。問題は、一度発病した医源性プリオン病の多くは孤発性 CJD と臨床症状・経過だけからは区別できないということにある。現在我が国では、プリオン病の発病直前に脳外科を始めとする手術や観血的検査を受けている場合が存在し、プリオン病の二次感染が懸念されている。将来的にも、このような二次感染を防ぐ努力は引き続き行わねばならないだろう。

## 文献

1. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. N Engl J Med 1974; 290: 692-693.
2. Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F, Druschky A, Erb C, Brown P, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 63: 388-390.

3. Nevin S, McMenemey WH, Behrman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960; 83: 519-564.
4. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-479.
5. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 13: 731-733.
6. Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R, Franko M, Miyazaki M, Asher DM, et al. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313: 734-738.
7. Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985; 2: 244-246.
8. Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Nakamura Y, Yanagawa H, Sato T. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000; 55: 718-721.
9. Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1171-1175
10. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
11. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 761-770.
12. Lukic A, Beck J, Joiner S, Fearnley J, Sturman S, Brandner S, et al. Heterozygosity at polymorphic codon 219 in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 1021-1023.
13. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974-978.
14. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
15. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Frosh A, Mead S, Hill AF, et al. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3725-3739.



## b. 診 断

### 【サマリー】

- 医原性 CJD の診断：医療行為に伴うプリオン暴露歴に加えて、孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の診断基準(表Ⅲ-1)を適用して診断する。
- わが国で報告されている医原性 CJD は全て硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD)である。
- dCJD の約 2/3 は CJD 典型例であるが、残りの約 1/3 は、プラーク型と呼ばれる非典型例で、進行が比較的遅く、発症早期には脳波上に周期性同期性放電が出現しないことに注意する(表Ⅴ-2)。
- 変異型 CJD (variant CJD: vCJD)の診断：精神症状で発症することが多く、病初期には認知機能障害が目立たないなど孤発性 CJD とは異なる臨床症候を呈し、頭部 MRI で左右両側対称性の視床枕高信号がみられるなどの特徴的検査所見を示し、世界保健機構(World Health Organization: WHO)診断基準(2001)(表Ⅴ-3)、それを改訂した EuroCJD (EU)の診断基準(2008)(表Ⅴ-4)を用いて診断する。

表Ⅴ-2. プラーク型 dCJD の診断基準(案)<sup>1,2</sup>

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準に準ずるが、ヒト屍体乾燥硬膜移植歴があり、進行性の失調症状を呈した症例は、脳波にて周期性同期性放電(PSD)を認めなくても、ほぼ確実例(probable)とする。

表Ⅴ-3. 変異型 CJD 診断基準(WHO 2001)<sup>4</sup>

I	A. 進行性の精神・神経症候
	B. 経過が6ヶ月以上
	C. 一般検査上、他の疾患が否定できる
	D. 医原性の可能性がない
	E. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる
II	A. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)
	B. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)
	C. 失調
	D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア
	E. 認知症
III	A. 脳波で周期性同期性放電(PSD)陰性
	B. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号
IV	A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*
確実例(definite)：	I A があり、かつ神経病理学的に確認されたもの**
ほぼ確実例(probable)：	I および II の 4/5 項目と III A と III B を満たすもの
疑い例(possible)：	I および II の 4/5 項目と III A を満たすもの

\*通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が変異型 CJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

\*\*大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める。

表 V-4. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (EU 2008)<sup>8</sup>

<p>A. 必須条件</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 経過が 6 ヶ月以上の進行性の精神・神経症候を呈する</li><li>2. 一般検査上、他の疾患が否定できる</li><li>3. ヒト由来の下垂体ホルモンや硬膜移植による治療歴がない</li><li>4. 遺伝性の伝達性海綿状脳症が否定できる</li></ol> <p>B. 臨床症候</p> <p>以下の 5 つの症候のうち少なくとも 4 つを認める</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)</li><li>2. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)</li><li>3. 失調</li><li>4. ミオクローヌス、コレア、ジストニア</li><li>5. 認知症</li></ol> <p>C. 検査所見</p> <p>確定診断</p> <p>大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める</p> <p>その他の検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 脳波で周期性同期性放電(PSD)陰性*</li><li>2. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号</li><li>3. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性**</li></ol> <p>D. 疫学的所見</p> <p>疫学的に関連が示されているヒトからヒトへの伝播(輸血など)</p> <p>E. 診断</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. 確実例 (definite)<ol style="list-style-type: none"><li>A. 必須条件と C. 検査所見の確定診断を満たす</li></ol></li><li>2. ほぼ確実例 (probable)<ol style="list-style-type: none"><li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD 陰性と頭部 MRI の両側視床枕高信号を満たす</li><li>または</li><li>A. 必須条件を満たし、C. 検査所見で扁桃生検による異常プリオン蛋白陽性が確認される</li></ol></li><li>3. 疑い例 (possible)<ol style="list-style-type: none"><li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD が陰性</li></ol></li></ol>
--

\* vCJD の発症後期には、稀に PSD を認めることがある。

\*\* 通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が vCJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

## 【本 文】

現在までに報告されているヒトの獲得性プリオン病には、医原性 CJD、vCJD およびクールーの 3 種類が存在する。この中で、わが国で発症が確認されているものは、医原性 CJD の中の dCJD と vCJD である。

### (1) 硬膜移植後 CJD

dCJD の診断は、まず孤発性 CJD の診断基準(表 III-1)に沿って CJD の診断を行う。その後、過去に受けた医療行為を確認し、硬膜移植歴があれば dCJD と診断する。同時に、プリオン蛋白遺伝子検査で遺伝性プリオン病を除外する。

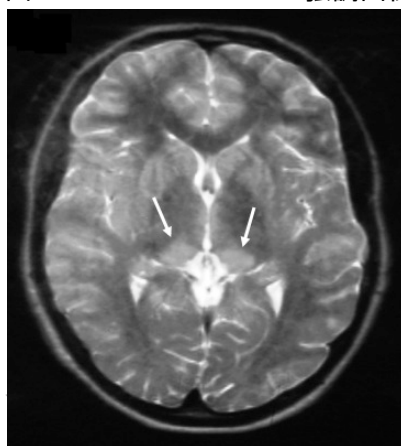
dCJD の約 2/3 は古典的な CJD の臨床病理像を呈する典型例である(非プラーク型)。一方、dCJD の約 1/3 は脳病理でプラーク状のプリオン蛋白沈着を認めるプラーク型であり、比較的緩徐進行性の運動失調症状などを呈し、典型例でみられる脳波上の周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が

発症 1 年以内には出現しないなど、臨床症候が典型例とは異なる<sup>1</sup>。そのため、プラーク型 dCJD の臨床診断基準(案)が提案されている(表 V-2)<sup>1,2</sup>。

## (2) 変異型 CJD

vCJD は精神症状で発症し、痛みや異常感覚などの感覚障害を発症初期に呈することが多い<sup>3</sup>。診断は WHO 診断基準(2001)(表 V-3)<sup>4</sup>に従って行う。頭部 MRI の T2 強調画像や FLAIR 画像での左右対称性の視床枕高信号(pulvinar sign)は特徴的である(図 V-1)。わが国初の vCJD 症例では発症後期に脳波上 PSD を認め<sup>5</sup>、WHO の診断基準の「ほぼ確実例(probable)」の項に、「脳波にて後期には周期性全般性複合波が稀に見られることがある」が加筆された<sup>6</sup>。さらに、輸血に関連した vCJD 罹患例(医原性症例)も報告され<sup>7</sup>、それらを踏まえて改訂した診断基準(2008)が EU から出された(表 V-4)<sup>8</sup>。確定診断では、脳における特徴的な異常 PrP の沈着(病理/ウェスタンブロット)を証明する必要がある。扁桃生検が行われることがあるが、その手技に危険が伴うため、臨床経過は合致するが pulvinar sign がみられない例などに適応は限られる。

図 V-1. vCJD の MRI T2 強調画像



両側の視床枕(矢印)に高信号(pulvinar sign)が見られる。  
(英国 CJD サーベイランスユニット D.A. Collie 博士のご厚意による)

## 文献

1. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
2. Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 2009; 29: 609-618.
3. Will RG, Ward HJ. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 284: 121-132.
4. World Health Organization. The revision of the surveillance case definition for variant CJD. 1 ed. Geneva, Switzerland. WHO 2001.
5. Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.
6. World Health Organization. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant CJD (vCJD). <http://www.who.int/zoonoses/diseases/Creutzfeldt.pdf>.

7. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
8. 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589) [cited 2012 May 14]. Available from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>.

暫定版2013.12

## VI. プリオン病の治療

### 【サマリー】

- プリオン病はいったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患であり、治療は対症療法のみで、進行を抑制することが証明された治療法はない。
- 臨床試験が行われてきた薬剤：
  - ① キナクリン経口あるいは経管投与に関しては明らかな有効性は確認されていない。また肝障害の出現が多く、推奨はされない(グレード C2)
  - ② フルピルチンは明らかな効果は認められず、本邦における使用経験もなく安全性が不明である(グレード C2)
  - ③ ドキシサイクリン経口あるいは経管投与に関して、現在まで有効性は確認されておらず、本邦における使用経験もなく安全性が不明である(グレード C2)
  - ④ ペントサン硫酸脳室内持続投与方法による効果は証明されておらず、外科的手技を要するため推奨されない(グレード C2)
- 症状が進行し経口摂取が困難となった場合は、経鼻胃管などによって経管栄養が行われるが、明確なエビデンスはない(グレード C1)。
- ミオクロヌスに対しては、クロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが、明確なエビデンスはない(グレード C1)。

### 【本文】

Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) に代表される人のプリオン病は、孤発性、獲得性、家族性 (遺伝性) に分類され、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患である。プリオン病では、感染型のプリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>) が正常脳に存在する正常型のプリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) を不溶性の PrP<sup>Sc</sup> へと構造変化を誘導し、その過程で神経細胞障害を引き起こすと考えられる。PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への構造変化や蓄積を阻害する薬物、PrP<sup>Sc</sup> の凝集性を抑制する物質、細胞変性を抑制する薬物がスクリーニングされ、臨床研究が行われている。

キナクリンは、元来抗マラリア薬であったが、PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への転換や PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を阻害する効果もあることが報告され、プリオン病で臨床研究が行われた。本邦ではプリオン病患者計 31 例を対象として行われ、一過性の効果が 12 例 (38.7%) にみられ注目されたがこの効果は平均 2 ~ 4 週間で消失した。一方でキナクリン治療中に肝機能障害が 76% に出現した<sup>1</sup>。フランスでの臨床研究<sup>2</sup>では 32 例を対象に行われ、副作用は 6 例に肝機能障害がみられ、明らかな効果は認められなかった。英国で行われた PRION-1 study<sup>3</sup>では 107 例のプリオン病患者においてキナクリン治療群 38 例、非治療群 69 例に分けて比較研究が行われた。生存率は治療群で非治療群より高かったが、重症度で補正を行うと、両者に差はなかった。治療群のうち 4 例に一過性の臨床的改善が見られた。副作用は肝機能障害が 20 例にみられた。

フルピルチンは非麻薬性鎮痛剤として、NMDA 受容体阻害作用を有し、脳血液関門を容易に通過する薬剤で、28 名の CJD 患者を対象に、13 名に実薬が、15 名にプラセボが投与された<sup>4</sup>。認知機能検査で 2 群間に有意差がみられたが生命予後では差がなかった。

ドキシサイクリンは欧州で臨床研究が進められているが、有効性、安全性ともに未だ報告がない。

ペントサンポリサルフェート (pentosan polysulfate: PPS) はヘパリン類似の硫酸化多糖で、間質性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。動物感染実験で、感染前後に脳室内投与により発症

遅延効果がある。PPS 脳室内持続投与法は英国で変異型 CJD (variant CJD: vCJD) に対して初めて行われ<sup>5</sup>、本邦でもプリオン病 11 例に対して行われた。合併症は、多くの例で CT 上硬膜下水腫が認められた<sup>6</sup>。欧州でも 15 症例以上行われており、安全な治療である。同治療を行った vCJD 患者の生存期間は、コントロールの vCJD 群よりも明らかに長い、進行を予防できるかは証明されていない。

症状が進行し経口摂取が困難となった場合は、経鼻胃管などによって経管栄養が行われることが多い。しかし、生命予後を改善するといった明確なエビデンスはない。

CJD の経過中にしばしば認めるミオクローヌスに対しても、皮質性あるいは皮質下性ミオクローヌスの治療としてクロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが<sup>7</sup>、明確なエビデンスはない。

## 文献

1. 山田達夫, 堂浦克美, 坪井義夫, 中島雅士. クロイツフェルト・ヤコブ病に対する Qinaquine 治療. 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 平成 15 年度総括・分担研究報告書. 2004. pp113-124.
2. Haik S, Brandel JP, Salomon D, Sazdovitch V, Delasnerie-Lauprêtre N, Laplanche JL, et al. Compassionate use of quinacrine in Creutzfeldt-Jakob disease fails to show significant effects. *Neurology* 2004; 63: 2413-2415.
3. Collinge J, Gorham M, Hudson F, Kennedy A, Keogh G, Pal S, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334-344.
4. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.
5. Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005; 50: 394-396.
6. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. et al. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 2009; 29: 632-636.
7. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonus disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 47-62.

## Ⅶ. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

### 【サマリー】

- プリオン病のように大きな困難に直面した人々が、怒り、悲嘆、苦悩、不安などを抱くのは自然なことであると理解することが重要である。
- 多くの人は、時間の経過とともに自ら事実に向き合い気持ちを整理していく力をもっている。従って、心理支援の目標は、不安や心痛の軽減や解消ではなく、人々の心理的適応の過程を理解し人々の気持ちを否定せずに聴き落ち着いて見守ることである。
- 人はたとえ厳しい内容でも状況が把握できていると感じられると気持ちが落ち着くものなので、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすく何度でも伝えることは大きな心理支援となる。各種情報資源や「ヤコブ病サポートネットワーク」などの当事者団体の紹介も有用である。
- 心理社会的支援には、医師、看護職、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカー、遺伝カウンセリング専門職などの連携が有意義である。
- 患者・家族において抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談することが望ましい。

### 【本文】

#### (1) 人々が時間をかけて自身の力で心理的に状況に適応していく過程を理解し見守る<sup>1,2,3,4</sup>

大きな困難に直面した人々が心理的ショックや怒り、悲嘆、不安などを感じることは自然なことである。しかし、ほとんどの人々は、時間の経過とともに自分の力で事実に向き合い気持ちを整理していく力を持っている。一般的にこうした心理的適応には2-3年かかることとされ、当初は大きな怒りや混乱などが続くこともあるが、深刻な疾患が目の前にある以上、人々の悩みや苦しみをなくすことはできない。従って、心理支援の目標は、心理的問題の軽減や解消ではなく、プリオン病に直面した人々の気持ちを理解し、心理的適応過程を見守ることである。その際、人々の言葉に真摯に耳を傾けて人々の気持ちの理解に務め、問題解決に走らず、怒りや苦しみや混乱も否定せずに認めながら聴くことが望ましい。急いで病気を受け入れる必要はなく、気持ちの整理には時間が必要と伝えることも有用である。また、人々が医療者に対する不満を述べたときには、心理支援上は、人々の不満を否定せずに認めて理解しようとする姿勢を示すことが望ましい。表Ⅶ-1に、プリオン病の患者・家族に一般的によく見られる心理的状況の例を、表Ⅶ-2に家族の要望の例を示す。

表Ⅶ-1. プリオン病の患者家族によく見られる心理的状況<sup>1,2,4</sup>

<プリオン病全般に関して>

- 突然の発症や急速な病状の進行、あるいは、精神症状や認知症のあらわれに対する精神的ショックや動揺、心痛
- 根本的な治療法がないことに対する絶望感
- 発症してから診断がつくまで時間がかかることが多く、状況が把握できないまま症状が悪化し、診断がついた後は不治の病であること、近い将来患者が死を迎えるということを知らされての精神的ショックや、それまで診断がつかなかったことに対する不信感、憤り
- 家族の状況に対する心理的適応には時間がかかるが、それよりも早いスピードで患者の症状が進行するために生じる、心理的に不安定な状態
- 病状の進行とともに家族が患者と意思疎通ができなくなることに対する心理的苦痛
- プリオン病に関する知識や理解が十分であるとは言い難い医療スタッフの言動に対する苛立ちや憤り、不満、不信感
- 心理的に余裕がない状態で、医療者や周囲の人々に対する様々な不満が生じた場合に見られる、強い怒りや苛立ち
- 療養型医療機関への転院を提案されることに対する憤りや不満
- 希少疾患ゆえ情報が不足していることや難解な疾患メカニズムなどによる混乱や不安
- 明確な原因がわからないことによる苛立ちや「なぜ?」「どうして?」という気持ち
- 社会や周囲の人々からの偏見を含む視線に対するとまどいや怒り
- 遺伝性プリオン病かもしれないといわれたときの、他の家族への遺伝の心配
- 患者が急に仕事ができなくなるなどの状況で、家族が経済的な困難に直面した場合の不安やストレス
- 患者の介護にあたる立場としてのストレス、精神的負担
- 患者が亡くなった後の家族の深い心痛、悲嘆

<プリオン病の感染性に関連して>

- プリオン病の感染性に対する不安やとまどい
- どの程度の感染性がわからないことによる不安、混乱
- 介護上の感染に関する不安
- 感染予防のために他の患者と異なる扱いをされることの不快感
- 医療者や周囲の人々における感染性に関する過剰反応や誤解、偏見によって引き起こされる怒り、苛立ち、不快感
- 誤解や偏見を受けるかもしれないことから周囲の人々に対して患者の状況をオープンに話すことができないことによるストレス
- 状況を知った親族や周囲の人々が抱く感染性の不安に対して、患者の家族が気を使ったり説明したりしなければならないことに対するストレス
- 硬膜移植などによる感染が原因で家族がプリオン病を発症したときの怒りや無念さ、やるせなさなどの感情
- 手術などで感染しているかもしれないと伝えられた場合のストレス、不安、怒り
- 遺伝性プリオン病家系内の未発症者において、遺伝しているかもしれないので、他の疾患で脳外科手術を受けるときなどには感染予防のために医療者に伝えるようにといった注意をされることに伴う不安、不快感

人々は状況により様々な心理状況にあるが、医療者が一般的によく見られる状況を知っておくことで患者家族に対する理解が深まる。また、患者家族自身も同じような状況にある人々の状況を知ること、「自分はひとりではない」「同じように思っている人もいるのだ」と感じることができる。自分とは異なる気持ちもあることを知って、視野が広がる場合もある。ヤコブ病サポートネットワークなどの当事者団体の活動に参加したり、過去の患者家族の意識調査の報告などを見たりすることで、同じような立場にいる人たちがどのような気持ちでいるのか知ることにも有意義である。



表VII-2. プリオン病患者の家族を対象とした聞き取り調査から得られた要望の例<sup>1,2,4</sup>

<診療現場の医療者に対して>

- 患者の急激な病状の悪化に対して、家族にいていねいに説明しフォローしてほしい
- 病院全体が、病気に対して理解を深め、過剰な感染予防などで家族の身体的・精神的負担を増やさないように取り組んでほしい
- 診断をした病院でできれば最期まで入院させてほしいが、無理であればその後も情報を共有するなど力になってほしい

<国や厚生労働省に対して>

- 受け入れ病院を増やして欲しい
- 各種制度を利用する際に、病状の変化が急速なので、手続きを速やかに行って欲しい
- 医師や看護師の対応が一定のレベルに至るように情報提供、教育を行ってほしい

(2) 情報提供の充実は心理支援となる<sup>1,2,3,4</sup>

人は、たとえ厳しい状況でも状況が把握できていると感じられるときのほうが、気持ちが落ち着くことが多い。従って、プライバシーのまもられた場所と時間をもうけて、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすい言葉で伝えることが、大きな心理支援となる。診断当初は頭が真っ白になって説明が頭に入らない場合もあるので、一度話したことで伝わっているか随時確認しながら必要に応じて何度でも説明し、疑問に対して丁寧に答えていくことが望ましい。当事者団体「ヤコブ病サポートネットワーク」を紹介したり、難病情報センターのサイトやプリオン病研究班のサイトなどの情報を伝えたりすることも有用である(表VII-3)。

表VII-3. プリオン病に関する情報サイト

- プリオン病研究班のホームページ  
<http://prion.umin.jp/index.html>
- 難病情報センターの疾患情報ホームページ  
プリオン病(1)クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>  
プリオン病(2)ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>  
プリオン病(3)致死性家族性不眠症(FFI)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>
- プリオン病患者家族の方々、プリオン病のリスクの不安のあるの方々へのカウンセリング  
(プリオン病研究班ホームページ内)  
<http://prion.umin.jp/prion/counseling.html>
- ヤコブ病サポートネットワーク(日本の当事者団体)  
<http://www.cjdnet.jp/>
- CJD Support Network(英国の当事者団体)  
<http://www.cjdsupport.net/>
- Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation(米国の当事者団体)  
<http://www.cjdfoundation.org/>

### (3) 様々な専門職の連携が有意義<sup>4</sup>

人々の心理社会的支援について考える際には、医師、看護職のほか、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカーなどが加わって話し合い、綿密に連携していくことが役に立つことが多い。遺伝性が疑われる症例では、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーとの連携も望まれる。

### (4) 抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談する<sup>1</sup>

患者・家族において、食欲不振、食欲過多や、不眠、睡眠過多、気分の変動、その他、抑うつ状態が疑われる状況がみられた場合は、精神科医や心療内科医に相談する。プリオン病に直面して食欲不振や不眠などがみられることはある程度は正常な心理反応であるが、それが極端に強かったり長く続いたりした場合には精神科的治療が有用な場合もある。プリオン病患者・家族に直接接する医療者は、いつでもそうした専門家が利用可能であることを伝えながら、食欲や睡眠の問題や気分変動などの兆候をチェックし、必要に応じて専門家に相談することが望ましい。

## 文献

1. 田村智英子. 患者・家族に対する心理社会的支援(第1部プリオン病, I. ヒト・プリオン病, 第21章). 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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版;2010. pp213-219.
2. 田村智英子. 倫理的問題と心理支援(第11章). プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版), 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(主任研究者 水澤英洋, 編集責任者 黒岩義之). 2008. pp123-140(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のホームページなどからダウンロード可能) <http://prion.umin.jp/guideline/index.html>
3. 田村智英子. プリオン病患者家族の方々へのカウンセリング. 日本臨床 2007; 65: 1447-1453.
4. 田村智英子. プリオン病患者・家族の心理社会的サポートシステムに対する考察. 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 平成17年度総括・分担研究報告書(研究代表者 水澤英洋). 2006. pp99-111.

## Ⅷ. プリオン病の感染予防

プリオン病の感染予防については、「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」によって「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）」が公開されている（<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>）。このガイドラインに基づいて感染予防を行うことを推奨する。

暫定版2013.12

## IX. 診療支援

### 1. 研究班による診療支援

#### 研究班ホームページ

「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」と「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」は、両研究班合同でホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供しています。

#### CJD サーベイランス委員会

プリオン病の特定疾患治療研究事業における医療受給者証交付を申請された症例、下記の髄液検査やプリオン蛋白遺伝子検査を希望された症例、感染症法に基づく届け出があり主治医が診療支援を希望された症例が CJD サーベイランス委員会に登録されます。地域の CJD サーベイランス委員と各都道府県の CJD 担当専門医が調査を行った後、CJD サーベイランス委員会にて診断が検討され、その結果が主治医に報告されます。

プリオン病の診断等で支援が必要な時は、下記 CJD サーベイランス事務局にご相談下さい。

連絡先：CJDサーベイランス委員会事務局  
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学(神経内科学)分野  
〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45  
TEL:03-3813-6111(内線7254) FAX:03-5803-0169  
E-mail: prionuro@tmd.ac.jp  
<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

#### CJD インシデント委員会

プリオン病を発症後にプリオン病の伝播に関わるような侵襲的な医療行為が行われた場合に、その医療行為が行われた医療器具を使用して医療行為が行われた症例を登録し、その後の経過を監視します。

連絡先：CJD インシデント委員会事務局  
東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学  
〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1  
TEL:03-5800-8848(直通) FAX:03-5800-8849  
<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

#### プリオン病合同画像委員会

プリオン病の画像診断の支援を行います。

連絡先：岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門  
〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1  
TEL:019-651-5111(3660、3733) FAX:019-622-1091  
連絡先：徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部  
放射線科学分野放射線診断科  
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町3-18-15  
TEL:088-633-9283 FAX:088-633-7174

### 髄液 14-3-3、タウ蛋白測定、RT-QUIC 法

髄液検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先 : 長崎大学医学部 感染分子解析学教室  
〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4 長崎大学医学部 基礎棟8F  
TEL:095-819-7059 FAX:095-819-7060  
E-mail : satoh-prion@nagasaki-u.ac.jp  
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/cmb/prion/index.html>

### プリオン蛋白遺伝子検査

プリオン蛋白遺伝子検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先 : 東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センター  
プリオン病コアセンター 病態神経学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2 番-1 号  
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148  
E-mail : kitamoto@med.tohoku.ac.jp  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/home.html>

### 異常プリオン蛋白のウエスタンブロット解析

凍結脳組織をウエスタンブロット法にて異常プリオン蛋白の有無、および型の診断を行います。

連絡先 : 東北大学大学院医学系研究科 附属創生応用医学研究センター  
プリオン病コアセンター 病態神経学分野  
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2 番-1 号  
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148  
E-mail : kitamoto@med.tohoku.ac.jp  
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/home.html>

## 2. 難病情報センター (公益財団法人難病医学研究財団)

プリオン病(1)クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)

CJD 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>  
CJD 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/240>  
CJD FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/385>

プリオン病(2)ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)

GSS 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>  
GSS 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/247>  
GSS FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/386>

プリオン病(3)致死性家族性不眠症(FFI)

FFI 病気の解説(一般利用者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>  
FFI 診断・治療指針(医療従事者向け) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/213>  
FFI FAQ(よくある質問と回答) : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/387>

## X. 略語集

略語	原語	説明
BSE	bovine spongiform encephalopathy	ウシ海綿状脳症
CJD	Creutzfeldt-Jakob disease	Creutzfeldt-Jakob 病
CWD	chronic wasting disease	慢性消耗性疾患
dCJD	dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease	硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病
DWI	diffusion weighted image	拡散強調画像
FFI	fatal familial insomnia	致死性家族性不眠症
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease	Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病
PPS	pentosan polysulfate	ペントサンポリサルフェート
PrP	prion protein	プリオン蛋白
PrP <sup>c</sup>	cellular prion protein	正常型プリオン蛋白
PrP <sup>Sc</sup>	scrapie prion protein	異常型プリオン蛋白
PSD	periodic synchronous discharge	周期性同期性放電
RT-QUIC	real-time quaking-induced conversion	異常型プリオン蛋白高感度増幅法
TSE	transmissible spongiform encephalopathies	伝播性海綿状脳症
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型 Creutzfeldt-Jakob 病
WHO	World Health Organization	世界保健機構