

プリオン病診療ガイドライン 2020

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

暫定版 2019.2

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 国立精神・神経医療研究センター
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
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 東京大学医学部附属病院脳神経外科
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室
北本 哲之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
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
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学講座
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院小児科
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科
鈴木 保宏 大阪母子医療センター小児神経科
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〕

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
船田 顕信 東京都立駒込病院病理科
雪竹 基弘 国際医療福祉大学臨床医学研修センター
阿江 竜介 自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線診断科
三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科
脳神経病態学（神経内科）分野
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科
高橋 和也 国立病院機構医王病院統括診療部

研究協力者 〔PML 分科会〕

中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室
岸田 修二 成田富里徳洲会病院神経内科
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
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
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	国立精神・神経医療研究センター
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	東京大学医学部附属病院脳神経外科
	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
	黒岩 義之	財務省診療所
	原田 雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
	佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野 （神経内科学）
	村山 繁雄	東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・ 神経病理学研究（高齢者ブレインバンク）
	太組 一朗	聖マリアンナ医科大学脳神経外科学
	佐々木秀直	北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科神経内科学
	小野寺 理	新潟大学脳研究所神経内科学
	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）分野
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
	塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
	田中 章景	横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
	道勇 学	愛知医科大学神経内科学
	望月 秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
	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
松下 拓也	九州大学病院神経内科	
桑田 一夫	岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学（～平成 29 年度）	
田村智英子	FMC 東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部	
研究協力者	高橋 良輔	京都大学医学研究科臨床神経学

プリオン病診療ガイドライン 2020 執筆担当者一覧

岩崎 靖	愛知医科大学加齢医科学研究所
塚本 忠	国立精神・神経医療研究センター病院脳神経内科
北本 哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
佐藤 克也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻保健科学分野 （神経内科学）
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）分野
濱口 毅	金沢大学附属病院神経内科
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部神経内科学
坪井 義夫	福岡大学医学部神経内科学教室
田村智英子	FMC 東京クリニック医療情報・遺伝カウンセリング部
水澤 英洋	国立精神・神経医療研究センター
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）

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 2020 執筆担当者一覧	ii
ガイドライン作成の目的と方法	1
CQ 1. プリオン病の概説	
CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か？	4
CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか？	7
CQ 2. プリオン病の病型	
CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か？	9
CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か？	13
CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か？	16
CQ 3. プリオン病の診断	
CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか？	17
CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか？	21
CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか？	25
CQ 4. プリオン病の重症度分類	
CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか？	29
CQ 5. プリオン病の治療	
CQ 5-1. プリオン病はどのように治療するか？	32
CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援	
CQ 6-1. プリオン病の患者・家族の心理的、社会的問題に対して どのような支援を行うか？	34
CQ 7. プリオン病の感染予防	
CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？	38
CQ 8. プリオン病の診療支援	
CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？	39
略語集	42

暫定版 2019.2

ガイドライン作成の目的と方法

1. 本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 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・「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」および厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・「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」は、プリオン病の疫学、感染リスク、臨床、検査、病理・病態、治療・療養状況等を調査研究し、早期診断を可能にする診断マーカーや診断基準、病態評価マーカー・重症度基準、最適な治療・ケア、感染予防法等のエビデンスを確立し、それらを踏まえた診療ガイドラインや感染予防ガイドライン等を作成することによって、プリオン病の診療、予防、克服へ向けた研究に貢献することを使命としている。

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見出され、今後の臨床試験に向けた取り組みが進展している。

この「プリオン病診療ガイドライン 2020」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、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を期待する。

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、研究協力者が共同で作成した[班員名簿(i~iiページ参照)]。具体的な作成の経緯としては、まず、プリオン病関係班によるプリオン病関係班連絡会議(平成29年10月21日、Melbourne, Australia)にて、「プリオン病診療ガイドライン2017」を改訂し、「プリオン病診療ガイドライン2020」をクリニカルクエスチョン(CQ)形式で作成することを決定した。次に、平成29年度両研究班合同の研究報告会(平成30年1月15日、東京)時の研究者会議にて、「プリオン病診療ガイドライン2020」の構成、ガイドライン作成の方法や手順(編集の方針等)について基本的な合意を得て、CQ形式で作成することを確認した。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

ガイドライン作成の目的と方法(山田正仁/水澤英洋)

CQ 1. プリオン病の概説

CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か?(山田正仁/水澤英洋)

CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか?(山田正仁/水澤英洋)

CQ 2. プリオン病の病型

CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か?(岩崎 靖)

CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か?(塚本 忠)

CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か?(北本哲之)

CQ 3. プリオン病の診断

CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか?(佐藤克也)

CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか?(三條伸夫)

CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか?(浜口 毅)

CQ 4. プリオン病の重症度分類

CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか？(村井弘之)

CQ 5. プリオン病の治療

CQ 5-1. プリオン病はどのように治療するか？(坪井義夫) CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ 6-1. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援にはどのようなものがあるか？(田村智英子)

CQ 7. プリオン病の感染予防

CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)

CQ 8. プリオン病の診療支援

CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？(研究班事務局)

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した(2018年8月)。
- 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、意見を求めた(2018年8月)。
- 3) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年9月)。
- 4) 研究班事務局は、改訂した原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた(2018年11月)。
- 5) 研究班事務局は、再度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した(2018年12月)。
- 6) 研究班事務局は、すべての改訂原稿をまとめ(暫定版)、暫定版をホームページで公開し、広くパブリックコメントを求めた(2019年2月)。患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークおよび全国プリオン病患者・家族の会からも、意見を求めた(2019年3月)。
- 7) 研究班事務局は、パブリックコメントおよび患者支援団体より寄せられた意見に基づき必要な改訂を加え、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会による承認を求めた(○年○月)。両学会からの改訂意見に基づき、改訂し最終版を作成し、両学会の承認を得た(○年○月)。
- 8) 承認を得たものを完成版とし、冊子体及びホームページ等で公開した(○年○月)。

(3) 原案作成のために文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medlineを用いて2018年7月3日までの文献が検索された。

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マニュアル 2017」¹によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

推奨の強さの記載方法

1. 推奨の強さ: 強く推奨する
2. 推奨の強さ: 弱く推奨する(提案する)
(推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

- | | |
|-----------|--------------------------------|
| A(強い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある |
| B(中程度): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある |
| C(弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である |
| D(非常に弱い): | 効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信できない |

推奨文の記載方法

推奨文は、推奨の強さと、エビデンスの確実性(強さ)を併記する。

文例:

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 A)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを提案する(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 D)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(推奨の強さ 1、エビデンスの確実性 B)

4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 本ガイドラインにおける CQ 形式の採用について

本疾患については、エビデンスレベルの高い研究に乏しいため、本来の意味で CQ を設定することが困難であり、実質的にはバックグラウンドクエスチョン(BQ)に相当するものがほとんどとなるが、『プリオン病診療ガイドライン 2017』に対する日本医療機能評価機構の評価結果等に基づき、形式としては CQ 形式を採用することを両班合同の平成 29 年度合同研究報告会時の研究者会議で決定、確認した。

(2) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

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、それを明示するという方針をとった。

(3) 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/URL

1. 小島原典子, 中山健夫, 森實敏夫, 山口直人, 吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2017 公益財団法人日本医療機能評価機関 (https://minds.jcqh.or.jp/s/guidance_2017)

CQ 1. プリオン病の概説

CQ 1-1. プリオン病とはどのような疾患か？

【回答】

- 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。
- プリオンの本態はプリオン蛋白 (prion protein: PrP) の正常型 (cellular prion protein: PrP^C) の立体構造が変化して生じる異常型 PrP (scrapie prion protein: PrP^{Sc}) とされている。
- ヒトのプリオン病は約 1～人/100 万人・年の発症率で、(1) 特発性 [孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)] (原因不明)、(2) 遺伝性 [遺伝性 CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (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) ほか] (プリオンへの曝露による) に分類される。
- 孤発性 CJD の典型例は急速進行性の認知症、運動失調、ミオクローヌスなどを示し無動性無言に至るが、比較的緩徐進行性の非典型例もある。

【解説】

(1) プリオン病の概念

プリオン病は“感染”因子プリオンによる“感染性”(伝達性)で致死的な神経変性疾患の一群である。特徴的な病理像を併せて伝達性海綿状脳症 (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 1)。プリオンは宿主の正常蛋白質である PrP^C の構造が変化した PrP^{Sc} そのものであり、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¹⁾。

PrP^C は、第 20 染色体上にある PrP 遺伝子 (*PRNP*) からつくられ、主に中枢神経系で、少量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はない。PrP^C 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^C がプロテアーゼ抵抗性の PrP^{Sc} に変換し、脳内で神経細胞を障害し発症する*。PrP^C から PrP^{Sc} への変換は PrP の立体構造の変化と考えられており (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^{Sc} と接触した宿主細胞の PrP^C は、PrP^{Sc} を鋳型にして PrP^{Sc} に構造変換するものと考えられている。

構造の違う PrP^{Sc} はそれぞれ株 (strain) と呼ばれプリオン病の病像の違いに関与する。*PRNP* 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】

*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) として近年報告されている (Zou WQ, et al. Ann Neurol 2010; 68:162-172 ほか)

表 1. プリオン病の分類

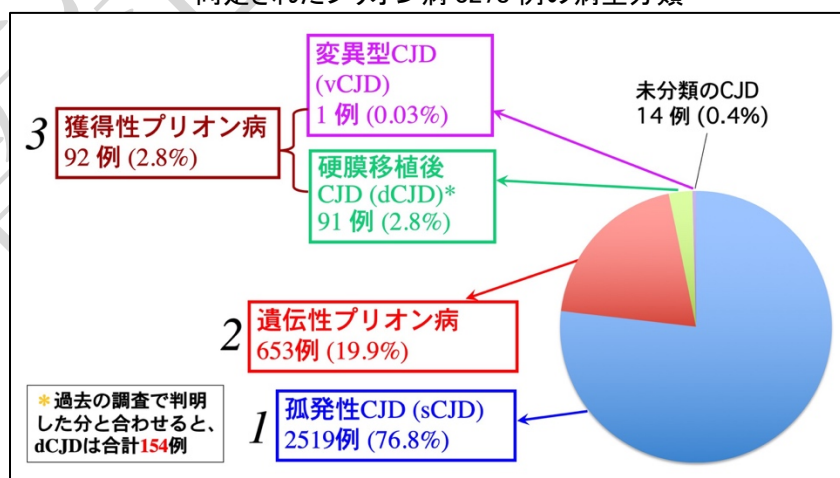
疾患	宿主
A. 動物のプリオン病 スクレイピー (scrapie) ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) 慢性消耗病 (chronic wasting disease: CWD) ネコ海綿状脳症 伝染性ミンク脳症 ほか	ヒツジ、ヤギ ウシ、ヤギ シカ ネコ ミンク
B. ヒトのプリオン病 特発性 孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD) "Variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr)* 遺伝性 遺伝性CJD Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS) 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) 全身性PrPアミロイドーシス** 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、脳深部電極、 脳外科手術ほか、変異型CJDでは輸血) 変異型CJD (variant CJD: vCJD)	ヒト

(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(プリオンへの曝露とその獲得による)に大別される(表 1)。

プリオン病の発症率は、人口 100 万人あたり年間ほぼ1人であり、近年わが国では 2 人近くに増加しつつある²。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 76.8%、遺伝性プリオン病 19.9%、獲得性プリオン病 2.8%の順であった(図 1)。わが国の獲得性プリオン病は vCJD 1 例³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 154 例である(2018 年 2 月現在)。各病型の臨床像の概要を表 2 に示す。

図 1. CJD サーベイランス委員会(1999 年 4 月～2018 年 2 月)で
 同定されたプリオン病 3278 例の病型分類



【脚注】

**近年、PRNP Y163X ほかの変異を伴い、中年期に自律神経・末梢神経障害を主徴として発症し、後に認知症を呈し、全身臓器に PrP アミロイド沈着を認める全身性 PrP アミロイドーシスの家系が報告された (Mead S, et al. N Engl J Med 2013; 369:1904-1914; Matsuzono K, et al. Eur J Neurol 2013; 20: e67-69 ほか)

表 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、認知機能障害、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至る。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。近年、プロテアーゼに様々な感受性を示す異常 PrP を特徴とする非典型例の一群 (VPSPr) も報告されている(脚注*参照)。

(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 [GSS 病型]、CJD 様の臨床や病理を示すもの [CJD 型 (遺伝性 CJD)]、致死性家族性不眠症 (FFI)、それ以外に大別される。近年、全身性 PrP アミロイドーシスの病型が報告された(脚注**参照)。

(3) 獲得性プリオン病 (environmentally acquired prion diseases) :

獲得性プリオン病は、プリオンに曝露されそれを獲得することによって発症する。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) のプリオンに汚染された食品からの伝達と考えられている。わが国の vCJD 例は英国短期滞在中に BSE プリオンに汚染しているリスクのある食品への曝露歴を有していた³。

文献

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.

CQ 1-2. プリオン病をどのように診療するか？

【回答】

- 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などの神経・精神症候を示すCreutzfeldt-Jakob病(Creutzfeldt-Jakob disease: 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必ず鑑別診断に入れる(図2)。
- 根本的治療法はなく、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。

【解説】

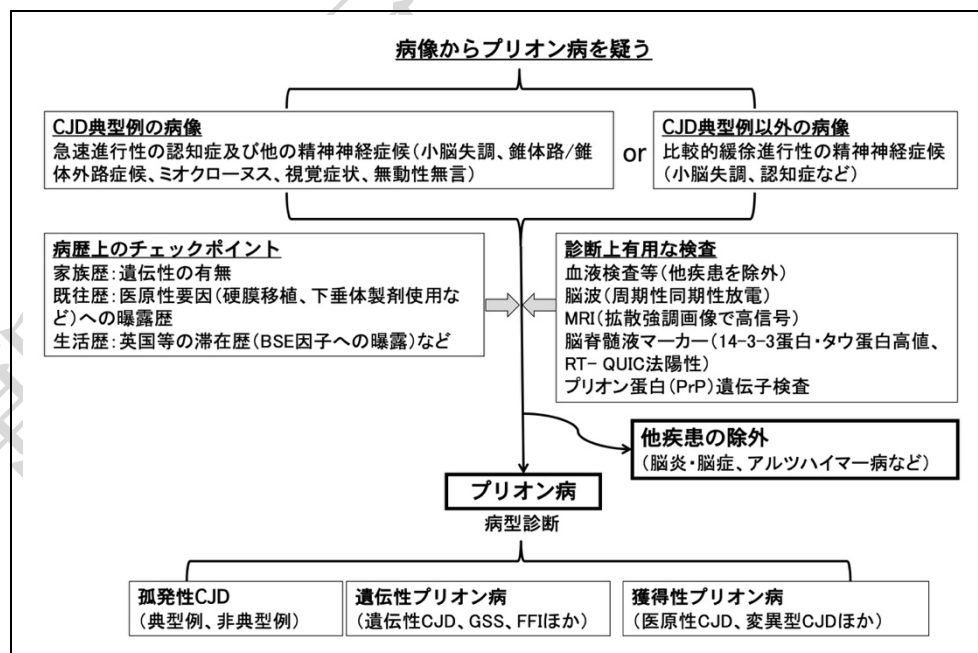
(1) プリオン病をどう診療するか？

図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などの神経・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。正確な病歴(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、プリオン蛋白(prion protein: PrP)遺伝子(PRNP)]所見等によって、他疾患を除外し、プリオン病とその病型を診断する。

現時点で有効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)

(2) プリオン病の患者・家族支援、診療支援

プリオン病は「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)の指定難病の1つであり、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¹。

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²。全てのプリオン病を対象とする全国プリオン病患者・家族会でも相談が可能である。

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³。さらに患者や家族に対する心理面の支援も行っている³。

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 7 日以内に保健所に届け出ることが義務づけられている(届出票:<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou11/pdf/01-05-05.pdf>)。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る。プリオン病症例の剖検費用については厚生労働省や研究班の支援が受けられ、また、患者入院施設でプリオン病症例の剖検ができない場合も、プリオン病症例剖検受け入れ可能な施設について研究班に問い合わせが可能である(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/index.html>)。

文献

1. 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>)
2. ヤコブ病サポートネットワーク (<http://www.cjdnet.jp/>)
3. 全国プリオン病患者・家族会 (<http://nanbyo.jo/sapo/prion/>)
4. 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/index.html>)

CQ 2. プリオン病の病型

CQ 2-1. 孤発性プリオン病とはどのような疾患か？

【回答】

- わが国では孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)がプリオン病の約 4 分の 3 を占め、プリオン蛋白(prion protein: PrP)の感染を示唆する既往はなく、PrP 遺伝子 (*PRNP*) に病的変異を認めない。
- 典型例では急速に進行する認知機能障害に加え、運動失調、錐体路・錐体外路症状、ミオクローヌスを呈し、発症から約 3-7 か月で無動性無言に至る。
- 脳波上の周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)、頭部 MRI 拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)での大脳皮質や線条体の高信号、脳脊髄液中の総タウ蛋白や 14-3-3 蛋白の高値が臨床診断の参考となる。
- *PRNP* 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 型が最も典型的な所見を呈する。

【解説】

孤発性プリオン病の大部分は孤発性 CJD であり、欧米を中心に報告されている variably protease-sensitive prionopathy (VPSPr) は、本邦では極めて稀である。孤発性 CJD はヒトプリオン病の約 8 割を占め、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。60 歳から 70 歳代の発症が多いが、80 歳以上での発症も稀ではない。世界保健機関 (World Health Organization: WHO) の診断基準が広く用いられるが、確定診断には病理学的検索が必須である (表 3)^{1, 2, 3}。典型例の臨床診断は比較的容易であるが、診断困難な非典型例もある^{4, 5}。病理学的には大脳皮質や線条体に、海綿状変化やグリオシス、神経細胞脱落を認め、抗 PrP 抗体を用いた免疫染色を施行すれば、PrP 沈着が認められる⁵。

表 3. 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¹)

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。

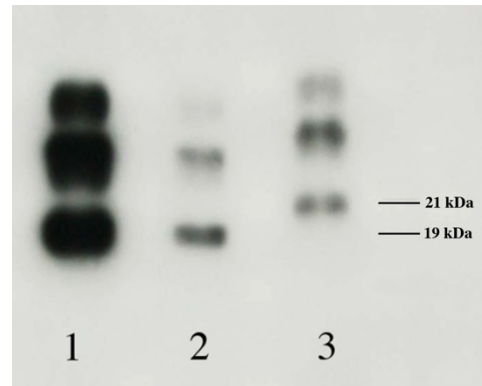
II. 拡大診断基準 (WHO²)

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。

孤発性 CJD において中枢神経系に沈着するプロテアーゼ抵抗性の PrP^{Sc}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(図 3)。PRNP 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 型とホモで持つ VV 型)との組み合わせにより、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皮質型と視床型に分けられる(表 4)⁶。MM1 型が最も頻度が多く、MV1 型とともに典型的な CJD の臨床経過と病理所見を呈する^{5,6}。MM2-皮質型は認知症や大脳皮質症状を主体とした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亜型に対応する。MV2 型は運動失調症状で発症し、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^{5,7}。

孤発性 CJD の臨床経過は 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症狀が認められる。第 2 期に認知機能障害が急速に進行し、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、運動失調、筋強剛、ジストニア、抵抗症、驚愕反応等が認められる。第 3 期に無動性無言状態となり、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、経管栄養や対症療法により長期延命すると考えられている^{8,9}。

図 3. プロテアーゼ抵抗性プリオン蛋白(PrP^{Sc})のウエスタンブロット解析



異常プリオン蛋白を蛋白分解酵素で処理した後ウエスタンブロットすると、糖鎖の有無により 3 つのバンドが生じる。最も分子量の軽いバンドが 21kDa 付近に出現すれば 1 型プリオン蛋白(type 1 PrP^{Sc})、19kDa 付近に出現すれば 2 型プリオン蛋白(type 2 PrP^{Sc})とする(kDa: kilodalton)。

(Lane 1: MM2-皮質型孤発性 CJD 例、Lane 2: MM2-視床型孤発性 CJD 例、Lane 3: MM1 型孤発性 CJD 例)

表 2. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病各亜型別の頻度および臨床病理学的特徴

	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、ミオクローヌス型、Heidenhain 型		Not established	視床変性症 (孤発性致死性不眠症)	Kuru 斑型	Not established	運動失調型、Brownwell-Oppenheimer 型
頻度							
欧米例 (%)	67.6	2.7	2	2	9	1	15.7
本邦例 (%)*	85.3 (MM1+2 の 6.7%を含む)		6.7	4.0 (MM2-皮質+視床型の 1.3%を含む)		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、運動失調、認知症	進行性の認知症と運動失調、長期経過	比較的若年発症、進行性認知症	運動失調で発症、認知症は後に出現
ミオクローヌスの出現率 (%)	97	100	67	50	77	67	66
PSD の出現率 (%)	80	71.4	0	0	7.7	0	7.1
脳脊髄液中の 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 と類似するがブランク型、局所的沈着が目立つ	極めて弱いシナプス型	ブランク型、局所的沈着、神経細胞周囲型

文献 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 加齢医学研究所の孤発性 CJD75 例の解析 (文献 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.
9. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015; 357: 63-68.

CQ 2-2. 遺伝性プリオン病とはどのような疾患か？

【回答】

- 遺伝性プリオン病とは、プリオン蛋白(prion protein: PrP)をコードする PrP 遺伝子 (*PRNP*) の遺伝子変異により生じるプリオン病である。
- 亜分類として、①孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)に類似の臨床症候を呈する遺伝性 CJD、②脊髄小脳変性症や痙性対麻痺などに類似した臨床症候を呈し、罹病期間が長いゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、③不眠など自律神経症状が顕著な致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)、④その他に分かれる。
- 多数の遺伝子変異が報告されているが、欧米と日本では遺伝子変異の種類・構成比が異なる。特に、V180I、M232R、P105L は、主に日本から報告されている変異である¹⁾。

【解説】

プリオン病の病因は、PrP とよばれる蛋白質が正常型 PrP (cellular prion protein: PrP^C)から異常型 PrP (プロテアーゼ抵抗性) (scrapie prion protein: PrP^{Sc})へと構造転換し、その PrP^{Sc}がさらに PrP^Cを PrP^{Sc}へと構造転換させる(感染性・伝達性)ことにあるが、その *PRNP* に遺伝子変異が存在することでプリオン病が生じるときに、遺伝性プリオン病と総称する。

遺伝性プリオン病にはサブタイプがある。①孤発性 CJD に類似の臨床症候を呈する遺伝性 CJD、②脊髄小脳変性症や痙性対麻痺に似た臨床症候を有し、全罹患経過が数年間と長期間にわたる GSS、③不眠などの自律神経症状が顕著な FFI、④その他、である。それぞれのサブタイプと遺伝子変異を表にまとめた(表 5)。

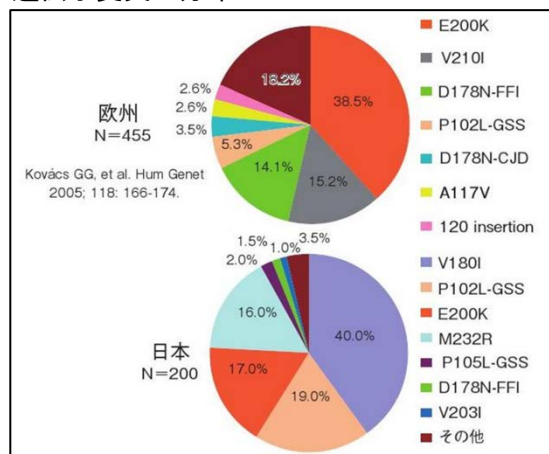
表 5. 遺伝性プリオン病のサブタイプと遺伝子変異

- | |
|--|
| ① 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (gCJD) : P105T, G131V, R148H-129M, D178N-129V, V180I-129M, T183A-129M, T188A-129M, T188K, T188R, E196K-129M, E200K-129M, V203I-129M, R208H-129M, V210I-129M, E211Q-129M, M232R-129M, Condon51-91 ins |
| ② Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) : P102L, P105L, P105T, P105S, G114V, A117V, G131V, M187R, H187R, F198S, D202N, Q212P, Q217R, Codon51-91ins |
| ③ 致死性家族性不眠症 (FFI) : D178N-129M, |
| ④ その他 : Y145stop, Q160stop, 2bp-del at 178[203stop], Duplication of an octapeptide repeat |

遺伝子変異の種類については、欧州とわが国では大きくその種類・頻度が異なる。欧州では E200K が圧倒的に多く(39%)、次に V210I(15%)と D178N-129M (14%)が同程度に多い(遺伝子変異の表記について: D178N-129M は、*PRNP* のコドン 178 のアスパラギン酸 (D)がアスパラギン (N)に変異し、さらに、変異のあるアレルの方のコドン 129 の多型がメチオニン (M)であることを表わす)。わが国では、V180I が一番多く(40%)、次いで P102L-129M(19%)、E200K(17%)、M232R(16%)、P105L(2%)と続く(図 4)。

これまでに報告されている遺伝子変異を *PRNP* 上に図示したものが図 5 である。多くがミスセンス変異である

図 4. 欧州とわが国の遺伝性プリオン病の遺伝子変異の分布

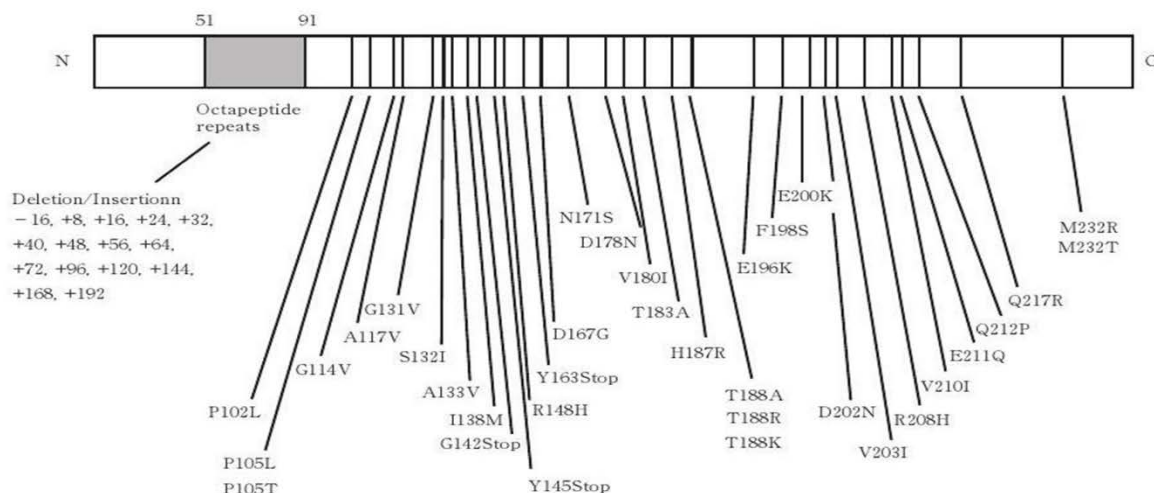


が、ナンセンス変異により蛋白の C 末端が短くなるもの、コドン 51-91 領域の 8 アミノ酸のリピート部位に欠失や挿入があるものも報告されている。

遺伝形式は常染色体優性をとるが、浸透率は変異により大きく異なり、V180I や M232R は家族内発症者の例は極めてまれであり、ほぼ孤発例として発症する。

わが国に多くみられる遺伝性プリオン病のサブタイプについて概説する。

図 5. 遺伝性プリオン病のプリオン蛋白遺伝子 (PRNP) 上の変異の局在



日本で多い遺伝子変異は、V180I(40%)、P102L(19%)、E200K(17%)、M232R(16%)、P105L(2%)であるが、欧州では E200K(38%)、V210I(15%)、D178N(FFI 型)(14%)、P102L(5%)、D178N(CJD 型)が主である。V180I、M232R、P105L はわが国から主に報告される変異である¹⁾。

(1) V180I 変異(遺伝性 CJD)

PRNP のコドン 180 のバリンがイソロイシンに置換したもので、日本を含む東アジアで頻度の高い遺伝性 CJD である。わが国の遺伝性プリオン病全体の約 40% を占める。発症年齢は 44-93 歳(平均 76 歳)、全罹病期間は約 1.9 年である。孤発性 CJD より発症年齢がやや高く、より緩徐な経過をとる。高次機能障害(失語・失行、記憶力障害など)で発症することが多い一方、初期にはミオクローヌスや運動失調、視覚障害はまれである。MRI 画像が特徴的であり、拡散強調画像で大腦皮質(後頭葉と中心溝を除く)・基底核にリボン状高信号が認められ、大腦皮質が浮腫調の所見を呈する²⁾。脳波で周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が認められる例は少ない(約 12%)。脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)中の 14-3-3 蛋白、総タウ蛋白、異常型プリオン蛋白高感度増幅法(real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC)の陽性率は低い。家族内発症例は極めてまれであり、遺伝子検査が重要である。

(2) P102L 変異(GSS)

P102L は九州地域(鹿児島、福岡・佐賀の有明海沿岸)に症例が偏在しており、鹿児島大の高嶋らによると³⁾、初発年齢の平均は 55 歳(38-70 歳)で、全経過は 4-7 年であった。平均発症年齢は 55 歳である。歩行障害(運動失調性歩行)などの運動失調で発症する例がほとんど(約 90%)で、2, 3 年遅れて認知症(出現頻度は低い)やミオクローヌスが出現する。その後、急速に症状進行し無動性無言から死に至る。体幹運動失調、構音障害、下肢腱反射消失、下肢異常感覚がある。ミオクローヌスは一般に認めない。家族歴・神経学的所見から脊髄小脳変性症と誤診されることが多い。同一家族内で、同一のコドン 129 多型を持っていても症状に違いがあることがある。頭部 MRI の DWI は初期には異常は認められないが、症状の進行により大腦皮質に高信号を認める。脳血流 SPECT の統計画像では、病初期には小脳の血流低下は認められない。PSD の出現率はかなり低く、CSF の 14-3-3 蛋白濃度上昇の陽性率も低い。なお、ほとんど

の P102L 変異は同じアレルのコードン 129 にメチオニンをもつ P102L-129M であるが、P102L-129V の報告例⁴によると、129V では全罹病期間が 12 年と長期間であり、痙攣で発症し認知症を有しなかった。

(3) 致死性家族性不眠症 (FFI)

わが国では FFI 症例は稀である。常染色体優性の遺伝形式をとり、疾患名の通り不眠症を呈するが、その他に日中の夢現(ゆめうつ)状態、幻覚、せん妄、自律神経障害など、様々な症状の出現の後、精神症状や運動症状が出現する。MM2 視床型と臨床症状が似ている。PRNP の遺伝子変異は、D178N-129M である。D178N と同じアレルのコードン 129 にバリン (V) が存在すると、その表現型は CJD と同様なものになる (D178N-129V)⁵。41 症例をまとめたドイツの報告⁶では、平均発症年齢は 56 歳、罹病期間の中央値は 11 か月であった。コードン 129 多型の種類により症状の相違は、MM では、幻覚やミオクローヌスが多く、MV 型では、球症状、眼振、運動失調などが見られた。全罹病期間は MM 型の方が総じて短かった。

文献

1. Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EUROCIJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.
2. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4: e004968.
3. 高嶋 博. ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「プリオン病およ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. 金原出版株式会社; 東京, 2010. pp124-131.
4. Young K1, Clark HB, Piccardo P, Dlouhy SR, Ghetti B. Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with the PRNP P102L mutation and valine at codon 129. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 44: 147-150.
5. Zarranz B, Jaso A, Aldana I, Monge A, Maurel S, Deharo E, et al. Synthesis and antimalarial activity of new 3-arylquinoxaline-2-carbonitrile derivatives. *Arzneimittelforschung* 2005; 55: 754-761.
6. Krasnianski A, Bartl M, Sanchez Juan PJ, Heinemann U, Meissner B, Varges D, et al. Fatal familial insomnia: clinical features and early identification. *Ann Neurol* 2008; 63: 658-661.

CQ 2-3. 獲得性プリオン病とはどのような疾患か？

【回答】

- プリオン病を原因別に分類した場合の名称である。原因不明の孤発性、プリオン蛋白遺伝子異常の家族性(遺伝性)、他のヒトや動物から感染したと考えられるのがこの獲得性プリオン病である。
- 現時点で、100名を越える感染を引き起こした獲得性プリオン病は、以下の4つである。
 - ① パプアニューギニアの kuru で食人習慣により発病したもの。
 - ② ヒトの脳下垂体より精製した成長ホルモン製剤による英国、仏国を中心としたもの。
 - ③ わが国が世界の最多の発病を認めるヒト剖検の硬膜より得られた乾燥硬膜移植によるもの。
 - ④ ウシ海綿状脳症を発病した牛由来製品を摂取することで発病した変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD)。

【解説】

現時点で、感染はほとんど孤発性プリオン病に由来することが多い。プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子のコドン 129 がメチオニン (M) なのかバリン (V) なのか、それと異常型 PrP の分子量が 19KD のタイプ 2 なのか 21KD のタイプ 1 なのかで孤発性は分類されているが、主な感染を引き起こすのは、M1 プリオン (MM1 か MV1) か、V2 プリオン (MV2 か VV2) であると考えられている。

kuru は、経口が感染経路と考えられ、医師により確認された 1957 年からは毎年 200 名以上の発病が数年間見られたが(人口 2 万人の住民)、食人習慣を禁止してからは徐々に減少している。V2 プリオンの感染である。しかし、現在も発病が見られるという報告がなされている。

成長ホルモン症例は、英国、仏国の研究機関が作製した粗悪品に由来するもので、感染経路は、皮下(筋肉内)注射による。90%以上の症例は、V2 プリオンの感染である。

硬膜移植症例は、わが国で 150 名を超える患者を出した獲得性プリオン病であるが、これは世界のライオデューラ® の 60%をわが国で消費したことによって引き起こされたものであり、特にわが国の患者が感染しやすいという事実はない。主に、脳外科手術に使用されているのでほとんどが頭蓋内投与感染である。ヨーロッパの孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の比率通り、M1 プリオン感染が 70%、V2 プリオン感染が 30%の頻度で検出される。

vCJD は、世界で 180 名を越える患者を出しており、従来の孤発性プリオン病には全くなかった病型を示している。ウシ海綿状脳症感染牛の主に中枢神経系組織を食することによる経口感染である。vCJD のみは、感染しやすいヒトの遺伝子型が存在し、コドン 129Met/Met の遺伝子型が感染しやすい。また、わが国に多い遺伝子型であるコドン 219Lys も感染しやすい遺伝子型である。感染したプリオンは、ウシ海綿状脳症のプリオンの性質が残っているのが特徴である。

参考文献

1. Kobayashi A, Kitamoto T, Mizusawa H. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease. Handb Clin Neurol 2018; 153:207-218.

CQ 3. プリオン病の診断

CQ 3-1. 孤発性プリオン病はどのように診断するか？

【回答】

- 臨床診断では病歴聴取、特に臨床経過と身体的および神経学的診察が重要である。認知機能検査、画像検査(特に MRI 検査)、脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF)検査、脳波検査などを行い、他の疾患との鑑別を行った上で確定診断する。病型により臨床経過が異なることに注意しなければならない。
- 画像検査の中で、MRI 検査で得られる検査結果の中で拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)の異常所見は孤発性プリオン病の診断および鑑別診断に有用である。
- CSF 中の 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白の上昇はプリオン病の診断および鑑別診断に有用である。
- 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、プリオン病の診断および鑑別診断に有用である。

【解説】

アルツハイマー型認知症をはじめとする認知機能低下を生じる病態を鑑別するために、認知機能検査、画像検査、CSF 検査、脳波検査などを行う^{1,2}。(表 6)

表 6. 孤発性プリオン病と鑑別すべき疾患

1) 神経変性疾患	・アルツハイマー型認知症 ・レビー小体型認知症 ・進行性核上性麻痺 ・大脳皮質基底核変性症
2) 代謝・内分泌疾患	・甲状腺機能低下症 ・橋本病 ・ミトコンドリア脳筋症 ・ビタミン障害による認知機能障害
3) 感染症	・HIV 関連疾患 ・神経梅毒 ・進行性多巣性白質性脳症:PML (progressive multifocal leukoencephalopathy) ・単純性ヘルペス脳炎
4) 脳腫瘍・腫瘍	・脳腫瘍(特に悪性リンパ腫、グリオブラストーマ) ・傍腫瘍症候群
5) その他	・てんかん・てんかん重積・てんかん後脳症 ・低酸素脳症 ・アルコール関連脳症 ・肝性脳症 ・正常圧水頭症

臨床症状は多彩であるが、典型例(古典型 Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、MM1)は進行性認知機能障害に加え、ミオクローヌス、構音障害、運動失調、歩行障害を合併し、約 3-7 ヶ月程度で無動性無言に至る^{3,4}。非典型例(他の CJD サブタイプ)の症状は緩徐進行性に高次脳機能障害や認知機能障害を呈する例も有るが、症状は多彩である^{3,5-8}。(表 4)

画像検査では頭部 MRI DWI が診断に有用である⁹⁻¹¹。DWI では、大脳皮質(通常は複数個所)と基底核(特に線条体前半部)に異常信号を呈することが多いが、大脳白質に異常信号を示さない。また、頭部

MRI DWI の異常信号の部位では、apparent diffusion coefficient (ADC) 値は低下することが多い。非典型例いわゆるある種の CJD サブタイプでは DWI にて異常信号を示さない例もある。(表 4)

類似した画像所見を示す他の疾患もあり、鑑別診断を行う事が重要である¹²⁻¹⁴。特に原発性あるいは続発性てんかんと橋本脳症はプリオン病に類似した画像所見を示すため、arterial spin labeling (ASL) 画像や脳血流シンチグラフィなどの脳機能画像を同時に撮影することは診断の手助けになる。また、孤発性プリオン病では DWI の異常信号を来すが、同部位での FLAIR 画像では明らかな異常信号を認めないため、FLAIR 画像で明らかな異常信号がある場合はプリオン病以外の疾患も考慮すべきである。

CSF 検査では 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¹⁵。孤発性プリオン病患者の CSF 中の 14-3-3 蛋白と総タウ蛋白が診断に有効である¹⁶⁻¹⁹。しかし、罹病期間¹⁸と CJD サブタイプ¹⁹で、14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度は異なる。また、孤発性プリオン病以外の疾患でも 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白は陽性を示すことがある。異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC) にて CJD 患者の CSF 中の異常型プリオン蛋白を検出することに成功し、診断上の有効性が示された²⁰。(表 7)

表 7. 孤発性プリオン病における脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と RT-QUIC による異常型プリオン蛋白の陽性率の検討

	探索的検討		確証的検討		総計		
	RT-QUIC	14-3-3 蛋白	RT-QUIC	14-3-3 蛋白	RT-QUIC	14-3-3 蛋白	
孤発性プリオン病患者数 検討数	51/56	52/56	58/67	64/67	109/123	116/123	
コントロール	1/52	23/52	0/51	13/51	1/103	36/103	
感度	合計	91%	93%	87%	96%	89%	94%
	MM	90%	97%	90%	93%	90%	95%
	MV	88%	82%	88%	100%	88%	95%
	VV	100%	100%	92%	100%	95%	100%
特異度	98%	56%	100%	75%	99%	65%	

画像検査と CSF 検査との組み合わせにて診断精度をあげることができる^{21,22}。

脳波検査では典型例で約 70%程度 PSD を呈するが、非典型例では PSD を示さない例もある²³。

最後に、世界保健機関 (World Health Organization: WHO) 診断基準⁴(表 3)、EuroCJD 診断基準草案²⁴(表 8)、NCJDRSU²⁵(表 9)を示すが、検査結果を踏まえた鑑別を十分行なった上で本疾患の診断に至ることが重要である。

表 8. ヨーロッパ (EuroCJD) における孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (Zerr et al²⁴)

<p>I. 臨床症状</p> <p>A. ミオクローヌス</p> <p>B. 視覚異常または小脳症状</p> <p>C. 錐体路障害または錐体外路障害</p> <p>D. 無動性無言</p> <p>II. 検査所見</p> <p>A. 脳波上周期性同期性放電 (PSD) を示す</p> <p>B. 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性</p> <p>C. MRI 拡散強調画像 (DWI) 又は FLAIR 画像にて尾状核・被殻または大脳皮質領域に 2ヶ所以上高信号を認める</p> <p>probable CJD: 急速進行性認知症を呈し、I の 2 項目以上と II の 1 項目以上を満たすもの</p> <p>possible CJD: 急速進行性認知症を呈し、I の 2 項目以上陽性を示し、全臨床経過が 2 年未満であるもの。</p>

表 9. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (NCJDRSU²⁵)

<p>1. 確実例 (definite)</p> <p>進行性の神経症候群を呈し、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。</p> <p>2. ほぼ確実例 (probable)</p> <p>(1) I + II + III</p> <p>(2) I + II + IV</p> <p>(3) I + II + 脳脊髄液 14-3-3 蛋白陽性</p> <p>(4) 進行性の神経症候群 + 脳脊髄液または他の臓器の RT-QuIC 陽性</p> <p>3. 疑い例 (possible)</p> <p>I + II + 経過が 2 年未満</p>	<p>I. 急速進行性認知症</p> <p>II. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす。</p> <p>A. ミオクローヌス</p> <p>B. 視覚または小脳症状</p> <p>C. 錐体路または錐体外路症状</p> <p>D. 無動性無言</p> <p>III. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める。</p> <p>IV. MRI 拡散強調画像 (DWI) または FLAIR 画像にて尾状核・被殻にて高信号を認める。</p>
--	---

文献/URL

1. Geschwind MD, Murray K. Differential diagnosis with other rapid progressive dementias in human prion diseases. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 371-397.
2. Zerr I, Parchi P. Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Handb Clin Neurol* 2018; 153: 155-174.
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, Kaune J, Jung K, Kretschmar HA, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol* 2014; 261: 1811-1817.
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. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
 11. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2015; 25: 2-13.
 12. Murray AD. Imaging approaches for dementia. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1836-1844.
 13. Vitali P, Maccagnano E, Caverzasi E, Henry RG, Haman A, Torres-Chae C, et al. Diffusion-weighted MRI hyperintensity patterns differentiate CJD from other rapid dementias. *Neurology* 2011; 76: 1711-1719.
 14. Carswell C, Thompson A, Lukic A, Stevens J, Rudge P, Mead S, et al. MRI findings are often missed in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *BMC Neurol* 2012; 12: 153.
 15. WHO. WHO Manual for Strengthening Diagnosis and Surveillance of Creutzfeldt-Jakob Disease. World Health Organization. Geneva, 1998.
 16. 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.
 17. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
 18. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
 19. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 2189-2199.
 20. 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.
 21. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, et al. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:207-212.
 22. Rudge P, Hyare H, Green A, Collinge J, Mead S. Imaging and CSF analyses effectively distinguish CJD from its mimics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 461-466.
 23. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.
 24. 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(Pt 10):2659-2668. Erratum in *Brain* 2012;135(Pt 4):1335.
 25. UK diagnostic criteria 2017 <https://www.cjd.ed.ac.uk/sites/default/files/diagnostic%20criteria.pdf>

CQ 3-2. 遺伝性プリオン病はどのように診断するか？

【回答】

- 遺伝性プリオン病は臨床病型により遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) に分類され、神経学的所見、家族歴、脳 MRI 画像、脳脊髄液 (cerebrospinal fluid: CSF) 検査、遺伝子検索の結果を基に診断する。
- GSS における脊髄小脳変性症などを含めた家族歴の有無、CJD における頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) での大脳皮質や基底核の高信号、全ての病型における CSF 検査での 14-3-3 蛋白とタウ蛋白測定や異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC) が診断に有用である。
- 注意を要する病型として、D178N-FFI では不眠以外に認知症を主症状とする症例、P105L-GSS ではパーキンソニズムを主体とする症例、V180I-CJD では家族歴がなく、アルツハイマー病様の認知症経過を呈する症例、Y163X での遺伝性感覚自律神経障害の症例等がある。

【解説】

遺伝性プリオン病は臨床病型により遺伝性 CJD、GSS、FFI に分類されている (表 10)¹。V180I や M232R などでは家族歴がないことがほとんどなので、診断に際して、遺伝子検索が必須となる。

表 10. 各臨床病型と報告されている遺伝子変異

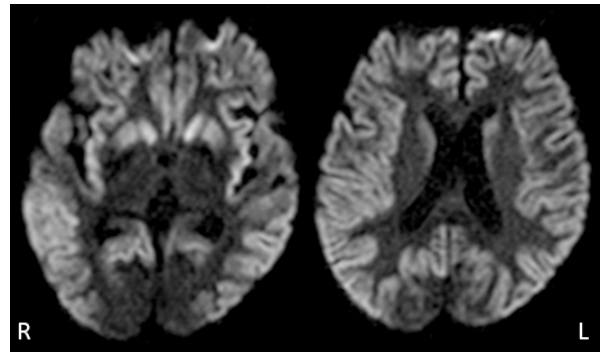
臨床病理像	変異を有するコドン	アミノ酸置換	コドン 129 多型	文献
GSS	102	proline → leucine	methionine	Hsiao, 1989 ¹²
	105	proline → leucine	valine	Kitamoto, 1993 ¹³
	117	alanine → valine	valine	Tranchant, 1989 ¹⁴
CJD	178	aspartate → asparagine	valine	Gambetti, 1995 ¹⁵
	180	valine → isoleucine	methionine	Kitamoto, 1993 ¹⁶
	180 + 232	180: Val → Ile 232: Met → Arg	methionine	Hitoshi, 1993 ¹⁷
	200	glutamate → lysine	valine or methionine	Goldgaber, 1989 ¹⁸
	210	valine → isoleucine	methionine	Pocchiarri, 1993 ¹⁹
	232	methionine → arginine	not stated	Kitamoto, 1993 ¹⁶
GSS、CJD など多彩		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		Laplanche, 1995 ²⁰ Goldfarb, 1993 ²¹ Owen, 1989 ²² Goldfarb, 1991 ²³ van Gool, 1995 ²⁴ Beck 2001 ²⁵
FFI	178	aspartate → asparagine	methionine	Medori, 1992 ²⁶
自律神経障害、末梢神経障害	163	tyrosine → others	valine	Mead, 2013 ²⁷
	178	2-bp deletion (CT)		Matsuzono, 2013 ²⁸

本邦に多い病型である、V180I 変異 CJD の平均発症年齢は 76.5 歳と高齢発症で、頭部 MRI が特徴的であり、頭部 MRI DWI では後頭葉と中心溝前後を除いた大脳皮質全域にリボン状の高信号を認め、

基底核では左右差のある高信号を伴い、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する像を呈する(図 6)。記銘力障害が緩徐に進行する。家族歴を有することは稀である。脳波上周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)は約 9%にみられ、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 80%の陽性率である。RT-QUIC の陽性率は約 62%と低い²。

P102L 変異は、CJD 様の経過を呈する場合や^{3, 4}、脊髄小脳変性症の診断を受けている場合があるので、丁寧な問診が重要である⁵。特定の地域に多く、平均発症年齢は 53.7 歳と若く、頭部 MRI では初期には変化を認めない。約 90%が運動失調で発症し、下肢の異常感覚を呈する症例もある⁶。脳波上 PSD は約 23%にみられ、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 25%が陽性である。RT-QUIC の陽性率は約 88%で有用である。GSS の診断基準を表 11 に示した。

図 6. V180I 変異遺伝性 CJD の MRI 拡散強調画像



後頭葉除いた大脳皮質全域にリボン状高信号を呈し、中心溝付近の大脳皮質は淡く高信号を呈している。基底核の高信号はやや左に強く見られている。大脳皮質全体は浮腫状に腫脹している様に見える。

表 11. 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。

E200K 変異 CJD は平均発症年齢が 58.6 歳と若く、症状は古典型孤発性 CJD と酷似している。特定の地域に偏っていることが多い^{1, 5}。脳波上 PSD は約 92%にみられ、脳 MRI DWI の高信号は約 94%、CSF 中の 14-3-3 蛋白は約 87%で陽性である。RT-QUIC の陽性率は約 85%である⁵。

M232R 変異 CJD は古典型孤発性 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(各々孤発性プリオン病の項を参照)^{5, 7}。

P105L 変異 GSS はほぼ本邦のみで報告されている変異で、平均発症年齢 44 歳と若年で、非常に緩徐な進行を呈する例が多く^{5, 8, 9}、主に運動失調、痙性対麻痺、パーキンソニズムなどを呈する。脳 MRI や脳波上の PSD は陽性率が低いため、診断に有用ではない。

D178N-129MM は FFI、D178N-129MV は古典型 CJD を呈するとされているが、FFI であっても不眠を主訴としない例もある^{10, 11}。発症年齢は平均 52.3 歳である。FFI の診断基準を表 12 に示した。

表 12. 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、小脳症状、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、プリオン蛋白遺伝子のコドン 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、プリオン蛋白遺伝子のコドン 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. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4: e004968.
3. 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(Pt 10):2632-2646.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Tranchant C, Doh-Ura K, Steinmetz G, Chevalier Y, Kitamoto T, Tateishi J, et al. Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Rev Neurol (Paris)*. 1991; 147:274-278.
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. Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, Hitoshi S, Terao Y, Tateishi J. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191:709-714.
17. Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1993; 120:208-212.
18. 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.
19. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Alloatelli CT, Masullo C, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 802-807.
20. 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.

21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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 (Pt 6):1565-1571.
25. Beck JA, Mead S, Campbell TA, Dickinson A, Wientjens DP, Croes EA, et al. Two-octapeptide repeat deletion of prion protein associated with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2001; 57:354-356.
26. 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.
27. Mead S, Gandhi S, Beck J, Caine D, Gajulapalli D, Carswell C, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 2013; 369:1904-1914.
28. Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, Kurata T, Deguchi S, Deguchi K, et al. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013; 20: e67-69.

CQ 3-3. 獲得性プリオン病はどのように診断するか？

【回答】

- 医源性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の診断: 医療行為に伴うプリオン曝露歴に加えて、孤発性 CJD の診断基準 (表 3) を適用して診断する。
- わが国で報告されている医源性 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 (periodic synchronous discharge: PSD) が出現しないことに注意する (表 13)。
- 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: 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 の T2 強調画像や FLAIR 画像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す。世界保健機構 (World Health Organization: WHO) 診断基準 (2001) (表 14)、それを改訂した EuroCJD (EU) の診断基準 (2008) (表 15) を用いて診断する。

【解説】

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、医源性 CJD、vCJD および kuru 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、医源性 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 3) 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 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¹。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 13)^{1,2}。

表 13. プラーク型 dCJD の診断基準 (案)^{1, 2}

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。

(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³。診断は WHO 診断基準 (2001) (表 14)⁴ 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 7)。わが国初の vCJD 症例では発症後期に脳波上 PSD を認めたため⁵、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的複合波が稀に見られることがある」が加筆された⁶。さらに、英国では輸血に関連した vCJD 罹患例 (医源性症例) も報告され⁷、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 15)⁸。確定診断では、脳における特徴的な異常プリオン蛋白の沈着 (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が限られる。

表 14. 変異型 CJD 診断基準 (WHO 2001) ⁴

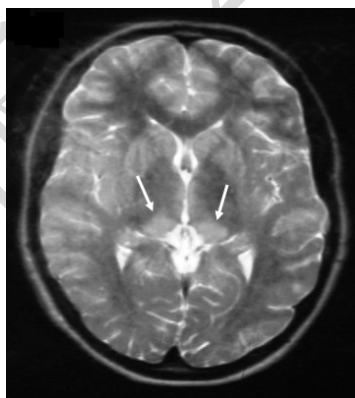
I	A. 進行性の精神・神経症候 B. 経過が 6 ヶ月以上 C. 一般検査上、他の疾患が否定できる D. 医原性の可能性がない E. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる
II	A. 発症初期の精神症状 (抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想) B. 持続する痛みや異常感覚 (あるいはその両者) C. 失調 D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア E. 認知症
III	A. 脳波で周期性同期性放電 (PSD) 陰性 B. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号
IV	A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*

確実例 (definite) : IA 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。

図 7. 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)

表 15. 変異型 CJD の診断基準 (EU 2008) ⁸

A. 必須条件
1. 経過が 6 ヶ月以上の進行性の精神・神経症候を呈する
2. 一般検査上、他の疾患が否定できる
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
4. 遺伝性の伝達性海綿状脳症が否定できる
B. 臨床症候
以下の 5 つの症候のうち少なくとも 4 つを認める
1. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)
2. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)
3. 失調
4. ミオクローヌス、コレア、ジストニア
5. 認知症
C. 検査所見
確定診断
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
その他の検査所見
1. 脳波で周期性同期性放電(PSD)陰性*
2. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号
3. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性**
D. 疫学的所見
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)
E. 診断
1. 確実例 (definite)
A. 必須条件と C. 検査所見の確定診断を満たす
2. ほぼ確実例 (probable)
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
または
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
3. 疑い例 (possible)
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

* 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。

文献/URL

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 2019.2

CQ 4. プリオン病の重症度分類

CQ 4-1. プリオン病の重症度はどのように評価するか？

【回答】

- プリオン病には適切な重症度分類はないが、重症度評価スケールはいくつか存在している。
- わが国の厚生労働省難病対策事業（難病の患者に対する医療等に関する法律（難病法）に基づく難病医療費助成制度）では、プリオン病の重症度評価スケールとして Barthel Index¹ が用いられている。
- プリオン病自然歴調査研究（Japanese Consortium of Prion Disease: JACOP）では Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC Scale)² が使用されている。MRC Scale は主に日常生活動作を評価するスケールであるが、プリオン病に特徴的な言語機能や認知機能の評価が加わっており、無動性無言も評価可能であることから、現時点ではプリオン病の重症度を評価するのに最も適した重症度スケールである。

【解説】

プリオン病は進行がきわめて速い。多くのケースにおいて症状は急激に増悪し、早ければ数か月以内に無動性無言に陥る。このため、重症度分類というものが成り立ちにくい。あえて重症度を規定するとすれば、進行の速度をもって急速進行性と緩徐進行性に分類するくらいであろう。したがって、重症度分類よりも特定の時点における重症度評価スケールを使用するのが現実的である。

現在わが国の厚生労働省難病対策事業で採用されているプリオン病の重症度評価は Barthel Index¹ である（表 16）。これは日常生活動作を評価するスケールに該当する。現在このスケールは脳卒中のリハビリテーションにおける評価指標として頻繁に用いられている。点数は 0 点（最重症）から 100 点に分布し、一般的に 80 点以上では患者はおおむね自立しており、40 点以下では著しく依存的とされる。

プリオン病に特化した重症度スケールとしては、Creutzfeldt-Jakob disease Neurological Symptoms (CJD-NS) scale³ が最初であろう。これは主に障害度・症候を評価するスケールである。プリオン病に出現するさまざまな神経徴候を 8 つのカテゴリーに分けて計 26 項目を挙げ、それぞれの項目を 0 = なし、1 = 軽度、2 = 重度の 3 段階で評価し合計する。点数は 0 点から 52 点（最重症）に分布する。CJD-NS では発症からの時間経過とともに点数が上昇すると記載されているが、無動性無言の項目がない、項目ごとの点数配分の重みづけがなされていないなど、いくつかの問題点がある。

JACOP でも使用されている MRC Scale² はプリオン病に特徴的な言語機能や認知機能の評価が加わっており、無動性無言も評価可能である（表 17）。日常生活動作に関するカテゴリーが 7 項目、言語・認知機能・高次脳機能のカテゴリーが 4 項目あり、計 11 項目から成る。設問の内容に応じて 2～5 段階で評価する。点数は 0 点（最重症）から 20 点まで分布する。現時点ではプリオン病の重症度を評価するのに最も適した重症度スケールである。

表 16. Barthel Index

項目	クライテリア	点数
食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）	5
	全介助	0
車いすからベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）	15
	軽度の部分介助または監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助または不可能	0
整容	自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）	5
	部分介助または不可能	0
トイレ動作	自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助または不可能	0
入浴	自立	5
	部分介助または不可能	0
歩行	45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず	15
	45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて45m以上の操作可能	5
	上記以外	0
階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助または監視を要する	5
	不能	0
着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取り扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

表 17. MRC Scale

項目	クライテリア	点数
排便機能	直近の7日間で便失禁が一回以上あった	0
	直近の7日間には便失禁なし	1
排尿機能	常に失禁しているかカテーテル処置をしている	0
	排尿を制御できているかまれに失禁する	1
トイレの使用	全介助	0
	部分介助	1
	自立	2
入浴	全介助あるいは部分介助	0
	自立	1
食事	不能または経鼻/胃瘻栄養（経口では摂取できない）	0
	介助で嚥下可能（嚥下の危険性の有無は問わない）	1
	自立	2
移動	寝たきり、座ることもできない	0
	座ることはできるが、移動は介助を要する（人による介助、杖による介助を問わず）	1
	自立	2
階段の昇降	不能	0
	要介助	1
	自立	2
言語反応性	無言	0
	発声はあるが理解不能	1
	単語レベルの発語	2
	文章によっては受け答えするが、換語困難や不適切な単語の使用などがあり、しばしば見当識障害や混乱を認める	3
	通常の会話が可能	4
記憶及び環境への順応	周囲の状況に関心がないか、過去の記憶が残っていない	0
	親しい人物などよく知っている事柄を認識している形跡があるか、周囲の状況に気づいているが、新しい事柄を認識している形跡はない	1
	新しい状況を保持できているが、常に記憶に障害がある	2
	記憶は正常か、ごく軽度のもの忘れがある	3
判断と問題解決能力	判断力や問題解決能力は全くない	0
	判断力や問題解決能力が少しでも残っている	1
道具の使用	道具や器具の使用が全くできない	0
	必要な場合には、介助があれば道具や器具を使用することができる	1

文献

1. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. Md State Med J 1965; 14:61-65.
2. Thompson AG, Lowe J, Fox Z, et al. The Medical Research Council prion disease rating scale: a new outcome measure for prion disease therapeutic trials developed and validated using systematic observational studies. Brain 2013; 136:1116-1127.
3. Cohen OS, Prohovnik I, Korczyn AD, et al. The Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) neurological status scale: a new tool for evaluation of disease severity and progression. Acta Neurol Scand 2011; 124:368-374.

CQ 5. プリオン病の治療

CQ 5-1 プリオン病はどのように治療するか？

【回答】

- プリオン病はいったん発症すると致死的で不可逆的な経過をとる。疾患の症状改善、あるいは進行遅延効果が認められた薬剤はない。これまでに用いられてきた治療研究の中で、経口キナクリンは効果が証明されず、肝障害の出現が多かった。フルピルチンは明らかな疾患修飾効果は認められず、わが国では医薬品として承認されていない。ドキシサイクリン経口あるいは経管投与に関して、疾患修飾効果は証明されず、日本での使用経験もなく安全性が不明である。ペントサン硫酸脳室内持続投与方法による疾患修飾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(いずれも推奨なし、エビデンスの確実性 D)。
- 一般的に治療は運動症状に対するリハビリテーションが施される。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。経過中に出現するミオクローヌスに対しては、一般にクロナゼパムやバルプロ酸が使用されている(推奨の強さ 2、エビデンスの確実性 C)。

【解説】

プリオン病の病態は、脳組織に存在する正常型プリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP^C) から不溶性の異常型プリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP^{Sc}) への構造転換が生じ、PrP^{Sc} の不溶化、異常凝集、細胞毒性により神経変性が進行する。したがって PrP^{Sc} の凝集を抑制、あるいは代謝を促進する薬剤あるいは細胞変性を保護、抑制する作用を有する薬物がスクリーニングされてきた。

抗マラリア薬として使用されていたキナクリンは、実験的に PrP^C から PrP^{Sc} への構造転換や PrP^{Sc} の蓄積を阻害する効果が認められ、プリオン病で臨床研究が行われた。英国で行われた PRION-1 study では当初予定したランダム化試験は行われず、治療群、非治療群に分けて比較試験の結果が報告された¹。最終的に 107 例のプリオン病患者が対象となり、病型は 45 例の孤発性、2 例の医原性、18 例の変異型、42 例の家族性プリオン病であった。キナクリン治療群は 38 例、非治療群は 69 例で、治療法は 1 日 300mg で 2 年間の観察期間とした。78 例 (73%) が観察期間中に死亡し、生存率はキナクリン内服群で非内服群より高かったが、試験開始時の重症度で補正を行うと、両者に差はみられなかった。また肝機能障害が高率にみられ、9 例に皮疹、7 例に嘔気があり副作用も目立った。

フルピルチンは非麻薬性鎮痛薬として、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 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: 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²。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。

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。動物感染実験では、感染前後の脳室内投与により発症遅延効果がある。PPS 脳室内持続投与方法は英国で変異型 CJD (variant CJD: vCJD) に対して初めて行われ³、本邦で、2004 年 11 月から 2007 年 3 月までに病型が異なるプリオン病 11 症例に対し PPS 脳室内投与が行われ、数例において長期生存がみられたが機能的回復を示した症例はみられなかった⁴。欧州でも 15 症例以上行われ、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。

テトラサイクリン系化合物は PrP^{Sc} と結合し、アミロイド構造を不安定化、プロテアーゼによる分解を促進する⁵。感染動物実験でもドキシサイクリンは発症遅延効果、生存期間の延長がみられた。ドキシサイクリン

は病的 PrP^{Sc} に結合するだけでなく、プリオンの感染抑制効果も期待されることから、臨床研究が行われている。フランス、イタリアの研究では 121 例のプリオン病患者をランダムに投与群とプラセボ群に分けて検討した。結果としてはドキシサイクリン 100mg の投与は安全に行われたが、生存期間を延長する効果は認められなかった⁶。しかしこの研究では罹病期間が 5 か月以上の患者が多く、すでに脳波上で **periodic sharp wave complex** が出現するなど進行期の CJD 患者が多く含まれていた。より早期の患者にて新たな研究が試みられたが、ランダム化比較は小数例での検討となり、観察研究を含めた解析で若干の生存期間の延長がみられたのみであった⁷。

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⁸、効果についての明確なエビデンスはない。

文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 2009; 29: 632-636.
5. De Luigi A, Colombo L, Diomede L, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 2008; 3: e1888.
6. Haik S, Marcon G, Mallet A, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 150-158.
7. Vargas D, Manthey H, Heinemann U, Ponto C, Schmitz M, Schulz-Schaeffer WJ, et al. Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:119-125.
8. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonus disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 47-62.

CQ 6. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

CQ 6-1. プリオン病の患者・家族の心理的、社会的問題に対してどのような支援を行うか？

【回答】

- プリオン病の患者やその家族には、様々な心理的、社会的問題が生じる。プリオン病の患者・家族に接する機会のある医療者は、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、苦悶、不安などを抱くのは自然なことだと理解し、否定せずに認め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が、患者の病状も進行する中でその状況に対して心理的に適応するには時間がかかるため、医療者は、患者・家族の不安や心痛の軽減や解消を早急に目指すのではなく、そうした人々の心理的適応過程を理解し、患者・家族の気持ちを否定せずに聴き、落ち着いて見守ることが肝要である。
- また、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ことが多いので、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。各種情報資源や当事者団体の紹介も有用である。
- さらに、患者・家族が、様々な行政上の制度や専門職による支援を利用することができるように援助することも重要であり、医師、看護師、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が連携しながら対応することが望ましい。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も有用である。

【解説】

(1) 患者・家族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^{1,2,3,4}

大きな困難に直面した患者や家族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、患者・家族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患者・家族の気持ちを理解し、心理的適応過程を見守ることである。その際、患者・家族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。短い期間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、患者・家族が医療者に対する不満を述べたときには、心理支援上は、患者・家族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18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19に家族の要望の例を示す。

表 18. プリオン病の患者家族によく見られる心理的状況^{1,2,4}

<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任感、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、不信任感
- 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
- 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
- 遺伝子解析や髄液検査、剖検やプリオン病研究に協力することに対する決断を求められる心理的負担、迷いや家族の中での意見の食い違い

<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
- どの程度の感染性か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。当事者団体（患者家族会）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 19. 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^{1,2,4}

<p><診療現場の医療者に対して></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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 <p><国や厚生労働省に対して></p> <ul style="list-style-type: none"> ● 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) 情報提供の充実が心理支援となる^{1,2,3,4}

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、プライバシーが保た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 20)。

表 20. プリオン病に関する情報サイト

<ul style="list-style-type: none"> ○ 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/ ○ 全国プリオン病患者・家族会 (日本の当事者団体) http://nanbyo.jp/sapo/prion/ ○ 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⁴

患者・家族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¹

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た患者や家族におい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.

CQ 7. プリオン病の感染予防

CQ 7-1. プリオン病の感染予防法にはどのようなものがあるか？

【回答】

- 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。

【解説】

本ガイドラインでは、「プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）」の目次を以下に紹介する。

プリオン病感染予防ガイドライン（2008年度版）

- 第1章 総論
- 第2章 非侵襲的医療行為と看護ケア
- 第3章 プリオンの滅菌
- 第4章 CJDか否か不明の患者のハイリスク手技に用いられた手術器械等に対する処理方法
- 第5章 消化管内視鏡検査
- 第6章 脳神経外科手術
- 第7章 歯科治療
- 第8章 眼科治療
- 第9章 整形外科治療
- 第10章 剖検・病理標本作製
- 第11章 倫理的問題と心理支援
- 第12章 社会的問題
- 付録 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
CJD二次感染予防に関する対策検討会

CQ 8. プリオン病の診療支援

CQ 8-1. プリオン病の診療支援にはどのようなものがあるか？

【回答】

- プリオン病の診療支援として、研究班による診療支援、本ガイドライン執筆者の所属施設で行なっている診療支援、難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援がある。

【解説】

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、両研究班および「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」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る。

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、下記の脳脊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る。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で診断が検討され、その結果が主治医に報告される。

プリオン病の診断等(病理学的探索を含む)で支援が必要な時は、下記 CJD サーベイランス委員会事務局で相談を受け付けている。

連絡先：CJDサーベイランス委員会事務局
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1
TEL:042-341-2712(ダイヤルイン3131) FAX:042-346-1762
E-mail : prion-ncnp@ncnp.go.jp
<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

また、CJD サーベイランス委員会の結果は自治医科大学地域医療学センター公衆衛生部門のホームページにて閲覧することが可能である。

<http://jichi.ac.jp/dph/inprogress/prion/>

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ている。

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:03-5800-8853(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う。

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 医歯薬学研究部 放射線医学分野
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15
TEL:088-633-9283 FAX:088-633-7174

脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白測定、RT-QUIC 法

脳脊髄液検査にてプリオン病の診断を支援する。

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 : nagasakiprion@yahoo.co.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する。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148
E-mail : kitamoto@med.tohoku.ac.jp
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.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う。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148
E-mail : kitamoto@med.tohoku.ac.jp
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

2. 難病情報センター(公益財団法人難病医学研究財団)による診療支援

プリオン病 : <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3665>
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>

暫定版 2019.2

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
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CWD	chronic wasting disease	慢性消耗病
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
<i>PRNP</i>	prion protein gene	プリオン蛋白遺伝子
PrP	prion protein	プリオン蛋白
PrP ^c	cellular prion protein	正常型プリオン蛋白
PrP ^{Sc}	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	伝達性海綿状脳症
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型 Creutzfeldt-Jakob 病
WHO	World Health Organization	世界保健機関