

逆瀬川裕二、 堂浦克美	プリオン病の治療 —その現状と展望—	Brain Medical	18(4)	365-370	2006
逆瀬川裕二、 堂浦克美	孤発性クロイツフ ェルトーヤコブ病 と 6 種類のサブタ イプ.	Medical Briefs in Brain & Nerve	15(4)	5-6	2006
石川謙介、 堂浦克美	プリオンイメージ ングの試み.	Clinical Neuroscien ce	24(3)	313-316	2006
田中美紀、 坪井義夫、 山田達夫	Quinacrine.	Clinical Neuroscien ce	24(3)	333-335	2006
坪井義夫、 山田達夫	Pentosan polysulphate (PPS) .	Clinical Neuroscien ce	24(3)	336-339	2006
山田達夫	Flupirtine.	Clinical Neuroscien ce	24(3)	340	2006
坪井義夫	プリオン病に対す る PPS 治療—全身 性の影響はきわめ て少ない—.	Medical Tribune	39(22)	11	2006
坪井義夫	クロイツフェルト ・ヤコブ病—新しい ペントサン・ポリサ ルフェート脳室内 投与法の現状.	ヤコブ・ネ ット NEWS		11	2006
坂口末廣	プリオン病.	感染症 The infection	36	9-13 (カ ラー図, 17-18)	2006
坂口末廣	プリオン蛋白質の 生理機能.	化学療法の 領域	22	56-62	2006

研 究 成 果 の 刊 行 物 ・ 別 刷



その他の変性性痴呆

4 プリオン病

I. 概念と分類

クロイツフェルト-ヤコブ病(CJD)などの一群の疾患は、脳を動物に接種すると長い潜伏期間の後に伝播されること、しばしば脳に特徴的な海綿状変化を生ずることから、従来、遅発性ウイルス感染症や伝染性海綿状脳症と呼称されてきた。しかし、その感染因子として、通常のウイルスとは異なるプリオンが提唱され、現在これらはプリオン病と総称されている。プリオン病は人間以外のさまざまな動物にみられ、ヒツジのスクレイピー、ウシのウシ海綿状脳症(狂牛病; BSE)、シカ類の慢性消耗性疾患(CWD)などが知られている。プリオン病は種を越えて感染・伝播する。近年、ウシの BSE に関連する変異型と呼ばれる新しいタイプの CJD (variant CJD; vCJD) が英国を中心に発生し、最近わが国でも BSE のウシが認定され、大きな問題となっている。また、ヒト屍体由来の硬膜移植後の CJD がわが国で多数発症し、これも社会問題化している。

プリオン(prion)は“蛋白質の感染粒子(proteinaceous infectious particle)”を意味し、プリオンの主要構成成分であるプリオン蛋白(PrP)は宿主の染色体遺伝子(PrP 遺伝子)によってコードされており、主に中枢神経系で、少量ではリンパ系組織などに発現している。その産物である正常の PrP はプロテアーゼ感受性で、感染性のない蛋白である(正常型 PrP: PrP^C)。一方、感染性の PrP は感染型 PrP (PrP^{Sc})と呼ばれ、プロテアーゼ抵抗性のコアを有し、PrP^Cが翻訳後に構造の変化を起こし β シート構造に富むようになること(コンフォメーションの変化)でつくり出される。PrP^Cから PrP^{Sc}へのコンフォメーション変化を起こし、疾患は発病する(コンフォメーション病)。PrP^{Sc}の蓄積や正常の PrP^C機能の消失により、ニューロンやシナプスの障害が生ずると考えられている。この感染因子プリオンによる共通のメカニズムによって、CJD、スクレイピー、BSE をはじめとする一群の疾患は発症するという仮説(プリオン仮説)は現在広く受け入れられている。

ヒトのプリオン病はその病因から、①なんの発病の背景も見い出されない特発性(孤発性 CJD)、②感染性、③遺伝性、に大別される(表 1)。

本稿では、プリオン病の画像診断の基礎となる基本的な病理所見について述べ、次に孤発性 CJD、感染性プリオン病、遺伝性プリオン病について画像所見と診断上のポイントを概説する。

表 1. ヒトのプリオン病の病因による分類

病因	疾患
特発性(原因不明)	孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病(CJD)
感染性	クールー(kuru)
	医原性 CJD
	硬膜移植
	ヒト下垂体製剤
	ゴナドトロピン
	成長ホルモン
	角膜移植
	脳波深部電極
	脳外科手術
	変異型 CJD (variant CJD ; vCJD)
遺伝性 (PrP 遺伝子変異)	家族性 CJD
	Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)
	致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia ; FFI)

Ⅱ. 画像所見の病理学的基礎

1 CJD の病理

孤発性 CJD 典型例の剖検脳は、肉眼的には脳回の萎縮、脳溝の開大、脳室の拡大、基底核、視床の萎縮を示す。一方、海馬などの発生的に古い領域は保たれる傾向がある。組織学的には、海綿状変化(海綿状変性)、神経細胞萎縮・脱落、肥胖性アストロサイトの増生が大腦皮質や深部灰白質にみられる。中心色素融解を示す腫大した神経細胞がみられることがある。

海綿状変化(図 1-a)は、大腦皮質ほかの灰白質のニューロピルに、径 5~25 μm の小空胞として認められ、単独でみられることもあれば、ぶどうの房のように集簇してみられることもある。電顕的には、神経突起(樹状突起および軸索)およびシナプスの局所的な膨化がみられ、細胞内小器官の消失と異常な膜様構造の形成を伴っている。病初期では、海綿状変化は明らかだが、神経細胞の脱落やアストロサイトの増生は比較的軽く(図 1-a)、脳の萎縮もほとんど目立たない(図 4 の MRI に該当)。

病変が進行して組織が荒廃すると、神経細胞が顕著に脱落するため、海綿状変化は消失してくる。代わって、粗鬆化してスポンジ様になったニューロピルの状態(“海綿状態 status spongiosus”と呼ばれる)がみられるようになる(図 1-c)。海綿状態は反応性アストロサイトの突起によって囲まれた空胞からなり、前述の海綿状変化とは区別される。海綿状態は高度の神経細胞脱落とグリオシスによる非特異的な状態であり、CJD に限らずさまざまな疾患で見られる。この時期になると脳萎縮は顕著であり、しばしば高度な白質病変もみられる(いわゆる全脳型)(図 5 の MRI に該当)。

小脳皮質病変もしばしばみられ、Purkinje 細胞層が比較的保たれるのに対し、顆粒細胞層の脱落が目立ち、分子層も菲薄化する。

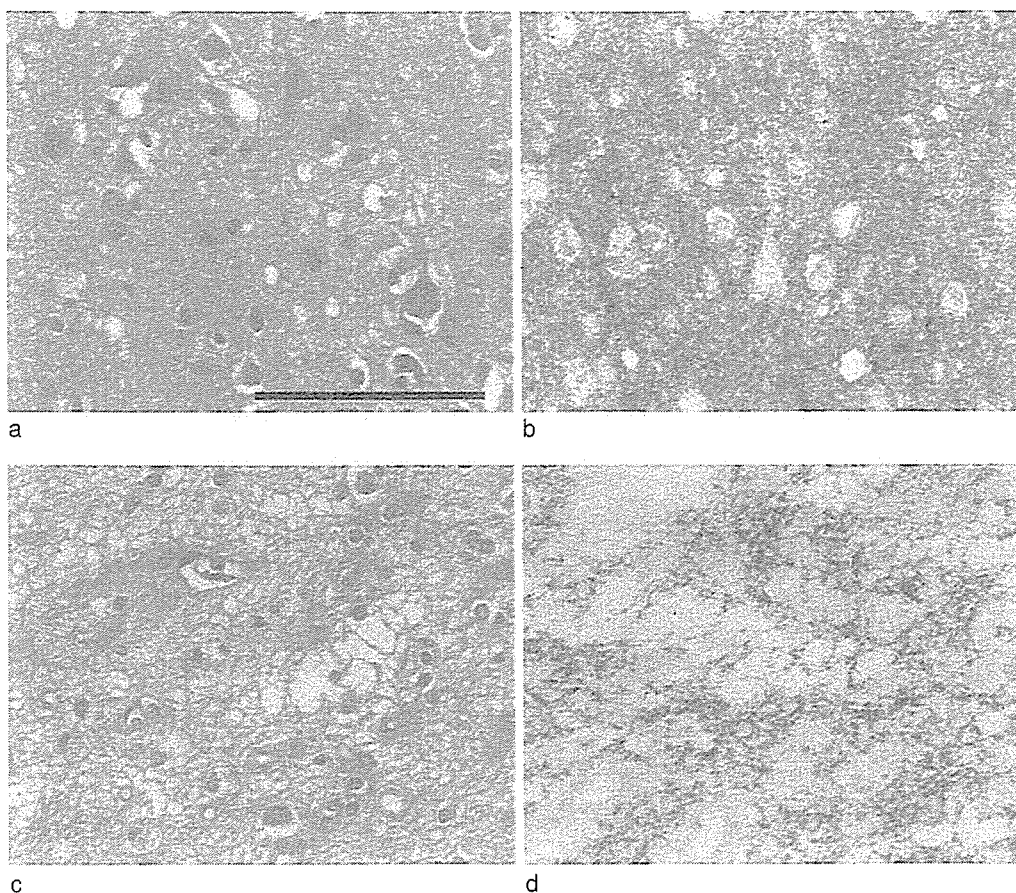


図 1. 孤発性 CJD の病理像(病期による違い)

症例 1(a, b: 前頭葉皮質): 孤発性 CJD 典型例。構音障害、錐体路障害、錐体外路障害、ミオククロームス、痲呆などの神経症候が急速に進行している時期に発症後 3 ヶ月で死亡。脳萎縮は全体的に軽度で、組織学には大脳皮質に典型的な海綿状変化がみられ、比較的軽度のアストロサイトの増生や神経細胞脱落を伴っている(a)。プリオン蛋白(PrP)の免疫染色では皮質にびまん性顆粒状の異常 PrP 蓄積を認め、これはシナプス型沈着と呼ばれる(b)。

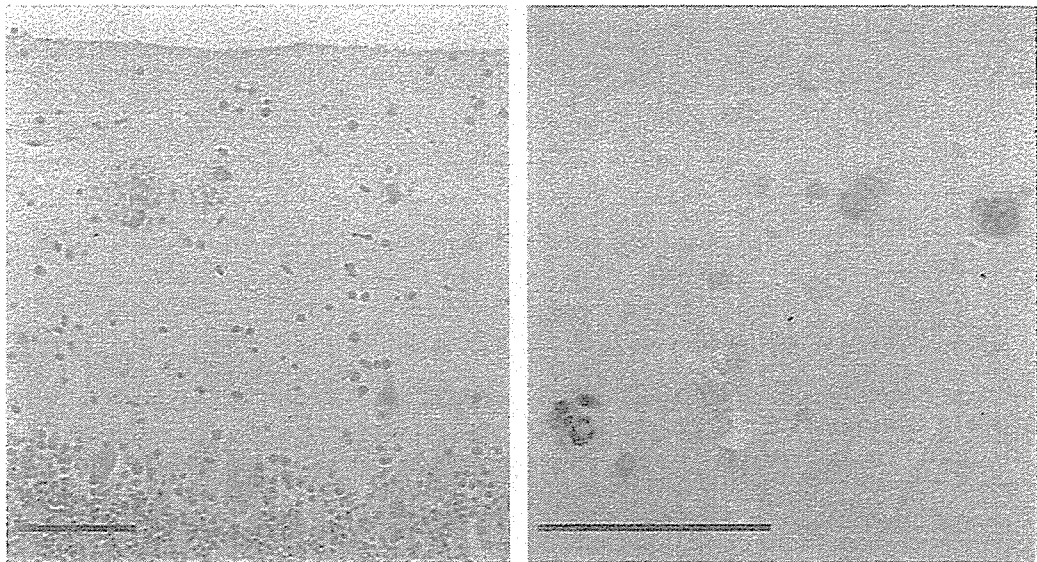
症例 2(c, d: 前頭葉皮質): 孤発性 CJD 典型例。発症後 3 ヶ月で無動無言状態となり、その後 9 ヶ月経過して死亡。脳萎縮は高度で、組織は粗鬆化し海綿状態(海綿状変化とは異なる。本文参照)を呈しており、高度の神経細胞脱落と肥胖性アストロサイトの増殖がみられる(c)。PrP 免疫染色では、組織の粗鬆化や神経細胞脱落に伴うシナプス減少に伴い、症例 1 と較べシナプス型の PrP 蓄積は少量である(d)。

(a, c: HE 染色 b, d: PrP 免疫染色)(a~d はすべて同倍率で bar = 100 μ m)

PrP の免疫染色をすると、大脳皮質、大脳基底核、視床、小脳皮質、その他の灰白質にびまん性で顆粒状の陽性像がみられる(図 1-b)。これはシナプスにおける異常 PrP 蓄積を示し、シナプス型沈着と呼ばれる。病変が進行し荒廃した時期になると神経細胞やシナプスが顕著に脱落した状態となり、異常 PrP 沈着も減少している(図 1-d)。

2 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病(GSS)の病理

小脳失調、痲呆を呈する常染色体優性遺伝性疾患として、Gerstmann らによって最初に報告された古典型 GSS[PrP 遺伝子 P 102 L 変異に伴う(後述)]では、病理学的には小脳、大脳に多数の PrP 陽性アミロイド斑がみられる(図 2)。さらに、GSS では、海綿状変化もさまざまな程度にみられ、それは GSS の病像の症例ごとの多様性と関連している。古典型 GSS では海綿



a. コンゴレッド染色

b. PrP 免疫染色

図 2. プリオン蛋白(PrP)遺伝子コドン 102 変異に伴う古典型 GSS の小脳皮質
 コンゴレッド陽性のアミロイド斑(しばしば複数のコアを有する多中心性の斑)がみられ(a)、アミ
 ロイドは PrP 陽性である(b)。
 (a、b ともに bar=100 μ m)

状変化や脳萎縮が目立たず、進行も比較的緩徐である。一方、海綿状変化が顕著で、CJD 様の病像を示す例も存在する。

Ⅲ. 孤発性クロイツフェルト-ヤコブ病(孤発性 CJD)の画像所見

近年、孤発性 CJD の臨床・病理像は、PrP 遺伝子のコドン 129 多型[メチオニン(M)とバリ
 ン(V)の 2 種類のアリル、MM、MV、VV の 3 種類の遺伝子型があり、日本人の 9 割以上は
 MM である](図 3)に影響されること、また、脳のプロテアーゼ抵抗性 PrP の Western プロッ
 ト解析のバンドのパターンの型(1 型または 2 型に大別される)に関連することが明らかにさ
 れ、それらに基づく分類が提唱されている(表 2)¹⁾。典型例は主に MM 1 型に属し、視床型など
 の非典型例は MM 1 型以外のタイプに含まれている。

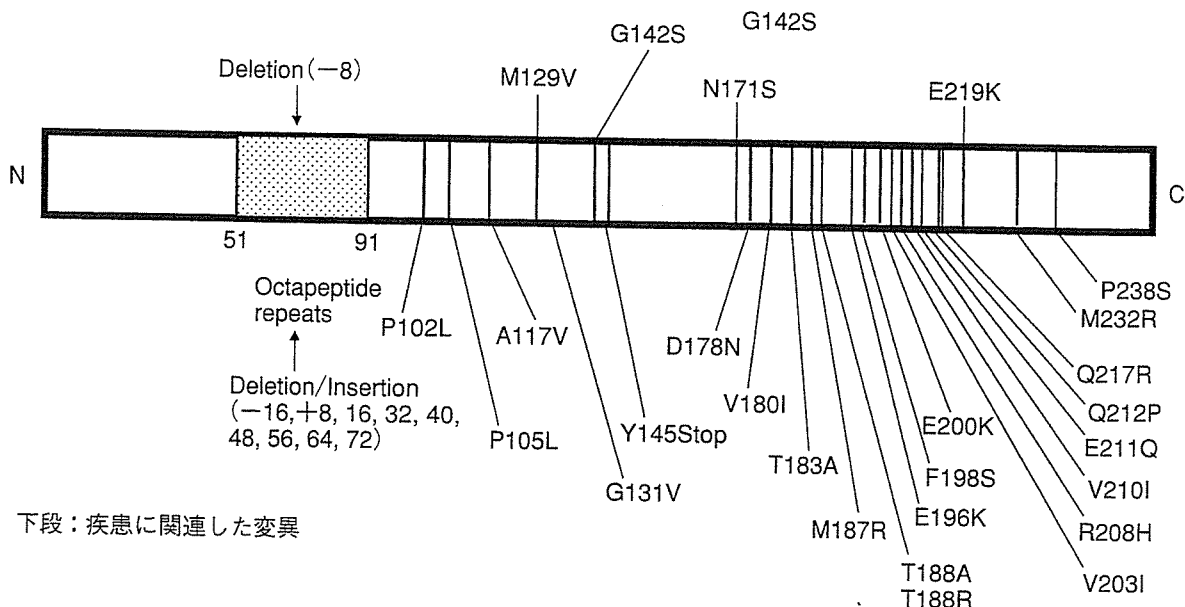
■ 孤発性 CJD 典型例

孤発性 CJD の典型例は、60 歳代を中心に発症し、亜急性進行性の痴呆、ミオクローヌス、視
 覚障害、小脳症状、錐体路徴候、錐体外路徴候などの神経症候を呈し、数ヵ月以内に無動性無
 言状態に陥る。

検査では、脳波上の周期性同期性放電(PSD)と呼ばれる特徴的な所見が診断上重視される。
 髄液検査では、14-3-3 蛋白陽性、neuron-specific enolase(NSE)上昇がみられる。

画像検査では、頭部 CT や MRI の形態画像では、病初期には、亜急性に進行する顕著な精
 神神経症候を呈しているにもかかわらず、脳萎縮があまり目立たないことが、特徴的であり(図
 4-a)、脳萎縮が顕在化してくるのは数ヵ月の経過後である。しかし、MRI 検査では、脳萎縮が

上段：健康人にみられる多型



下段：疾患に関連した変異

図 3. プリオン蛋白遺伝子の多型(上段)と変異(下段)を示す模式図

表 2. コドン 129 多型(MM、MV、VV)とプロテアーゼ抵抗性 PrP の Western プロットのパターン (1 型、2 型)による孤発性 CJD の分類、特徴

<u>MM 1 型</u>	CJD 典型例の臨床(急速な進行。痴呆、ミオクロームス、視覚異常、失調などの症状。PSD および髄液 14-3-3 蛋白(+))および病理(大脳皮質、小脳皮質、基底核、視床などに海綿状変化。シナプス型の PrP 沈着)。Heidenhain variant(視覚障害での発症を特徴とする臨床亜型)は MM 1 型に含まれる。
<u>MM 2 型</u>	(1) 皮質型：痴呆で発症し比較的長い経過。PSD(-)、髄液 14-3-3 蛋白陽性。大脳皮質、基底核、視床の海綿状変化および粗大なパターンのシナプス型 PrP 沈着。 (2) 視床型[孤発性致死性不眠症(sporadic fatal insomnia : SFI)]：不眠、自律神経障害ほか。視床、オリブ核病変。
<u>MV 1 型</u>	急速な進行、痴呆、ミオクロームス。PSD および髄液 14-3-3 蛋白(+)。大脳皮質および小脳病変。
<u>MV 2 型</u>	失調、痴呆など。比較的長い経過の例が含まれる。PSD(-)、髄液 14-3-3 蛋白は一部の例でのみ陽性。辺縁系、基底核、視床、脳幹、小脳に海綿状変化および小脳にクールー斑。プラーク型およびシナプス型の PrP 沈着。
<u>VV 1 型</u>	痴呆で発症し比較的長い経過。PSD(-)、髄液 14-3-3 蛋白(+)。皮質、基底核病変(海綿状変化、シナプス型の PrP 沈着)。
<u>VV 2 型</u>	失調および痴呆。PSD(-)、髄液 14-3-3 蛋白(+)。小脳、基底核、視床、大脳皮質深層病変(海綿状変化。クールー斑はないが、シナプス型に加えてプラーク型の PrP 沈着がみられる)。

(文献 1)より引用

明らかになる前の段階で、大脳基底核や大脳皮質の高信号が T2 強調、プロトン密度強調、FLAIR、拡散強調画像で検出され、中でも特に拡散強調画像が、病初期から診断上非常に有用である²⁾³⁾(図 4-a~c)。この拡散強調画像での高信号の基盤となる病理所見として、海綿状変化、異常 PrP 蓄積、ミクログリアの増生などの可能性が論議されているが、海綿状変化を反映しているものと考えた方が理解しやすい。大脳皮質や大脳基底核、視床の高信号はしばしば非対照性で左右差を認め、神経症候に左右差がある場合、それを説明する側に病変は強調される。

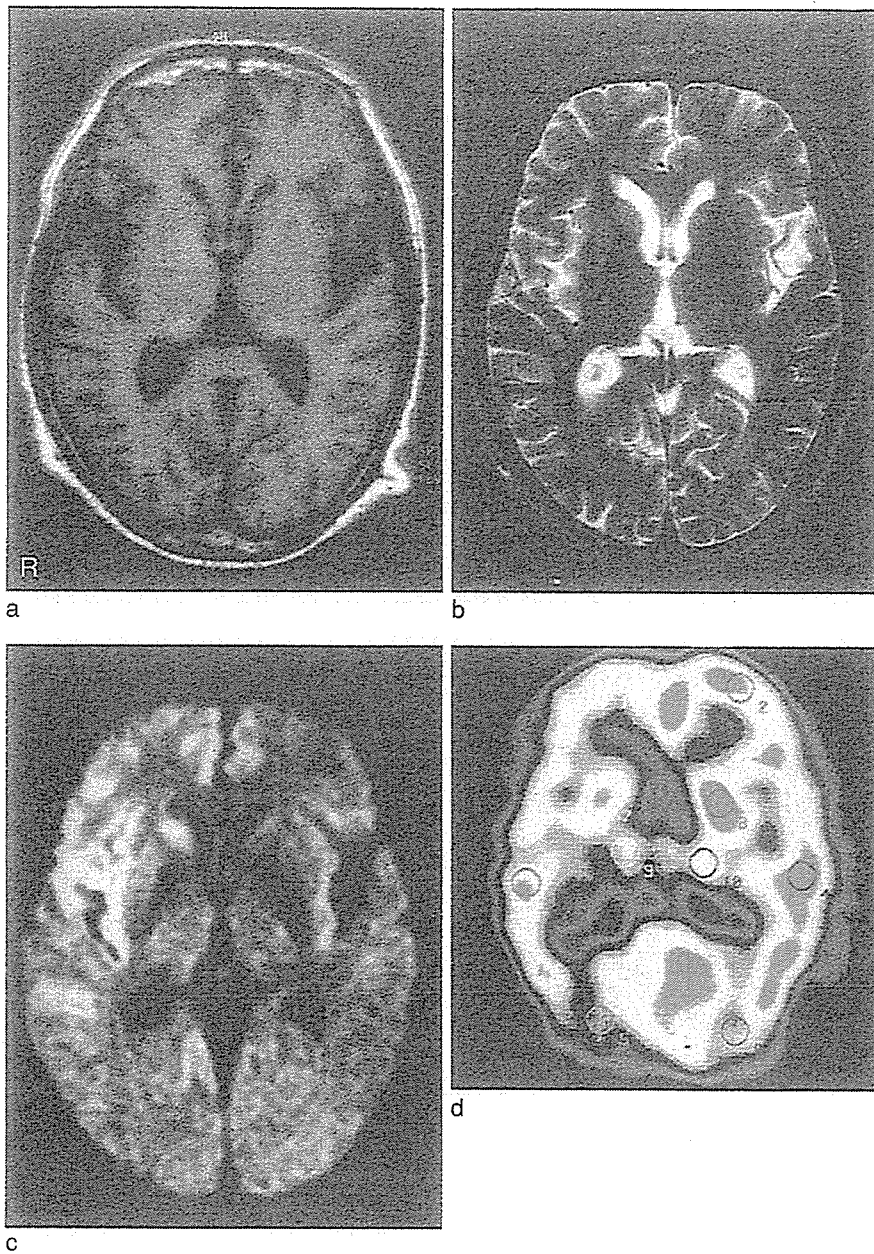


図 4. 孤発性 CJD の比較的早期の MRI (a : T 1 強調画像、b : T 2 強調画像、c : 拡散強調画像) および脳血流 SPECT (d : ^{99m}Tc -ECD-SPECT) 脳萎縮はほとんど目立たないが (a)、拡散強調画像 (c) では、右優位にシルビウス溝周辺の皮質、尾状核頭部に高信号が明らかである。T 2 強調画像 (b) では一見異常ないが、右の尾状核等が左に較べてわずかに高信号を示している。同部位の SPECT では、やはり右優位の血流低下がみられる (d)。

後頭葉病変による視覚異常で発症する亜型 (Heidenhain variant) では、症候に一致して後頭葉皮質に限局した高信号がみられる場合がある。大脳基底核、視床領域における高信号は尾状核頭部や被殻前方など、より前方で高度であり、後述の vCJD とは異なる。また、病初期から、SPECT で脳血流低下 (図 4-d)、FDG-PET では糖代謝の低下が認められる。

その後の経過を追うと、拡散強調画像上で高信号を呈する領域が拡大し、さらには、当初は高信号を呈していた部分が等信号になり、徐々に萎縮していく過程が認められる。この高信号

が失われていく過程は、海綿状変化が目立つが神経細胞脱落はそれほど目立たない初期の段階(図 1-a)から、高度の神経細胞脱落とともに海綿状変化も減少し組織が荒廃して萎縮する段階(図 1-c)への過程を反映しているものと考えられる。このような過程を経て、無動性無言状態になって数ヵ月を経過し脳組織が高度に荒廃した状態になると、CT や MRI の形態画像で顕著な脳萎縮が全脳にわたってみられ、しばしば白質にも異常信号が認められるようになる。高度な白質病変を呈する場合は、病理学的にはいわゆる全脳型と呼ばれる所見を示す。

2 孤発性 CJD 非典型例

CJD 典型像を呈する MM 1 型以外の病型に、さまざまな経過や画像所見を呈する非典型例が含まれる(表 2)。日本人では PrP 遺伝子コドン 129 多型が MM である場合が 9 割以上を占めることもあり、わが国の孤発性 CJD 非典型例の診断では特に MM 2 型が問題となる。

MM 2 型には視床型[孤発性致死性不眠症(sporadic fatal insomnia; SFI)とも呼ばれる]と皮質型があるが(表 2)、症候が非典型的で脳波上も PSD がみられず、臨床診断に苦慮する場合が多い。

MM 2 型の視床型(SFI)と病理学的にも確認された例の画像所見についてみると、CT や MRI は、拡散強調画像などが十分検索されているかどうかは不明だが“正常”と記載されているものが多く、さらに、進行した時期になるとびまん性脳萎縮の所見がみられる。また、FDG-PET で両側視床の糖代謝低下の報告があり、視床病変を検出する方法として注目される⁴⁾。一方、MM 2 型の皮質型については、皮質には海綿状変性が目立ち、孤発性 CJD 同様に、特に拡散強調画像で大脳皮質に高信号がみられることが診断上非常に有用である。

IV. 感染性プリオン病の画像所見

感染性プリオン病には、①クールー、②医原性プリオン病[症例数が多いのは硬膜移植、下垂体制剤(成長ホルモン、ゴナドトロピン)によるもの]、③BSE からの感染が考えられている vCJD、の 3 種があるが、ここではわが国で多い硬膜移植後の CJD と世界的な問題になっている vCJD について述べる。

1 硬膜移植後の CJD

わが国では、ヒト屍体由来の硬膜移植後に発症した CJD が多発し、2003 年 10 月現在、ほぼ 100 例に達している。硬膜の移植年は特に 1983 年から 1987 年に多く、硬膜移植の原因疾患は脳腫瘍、出血、奇形、外傷など多様である。硬膜移植から CJD 発症までの潜伏期間は平均約 10 年(14~275ヵ月)であり、発病時の平均年齢は平均 54 歳である。

硬膜移植後 CJD の病像は、約 9 割の例は、失調症状での発症がやや多い傾向があるが、孤発性 CJD 典型例の像に合致し、画像所見も硬膜移植時の手術痕を認める以外は同様である(図 5)⁵⁾。

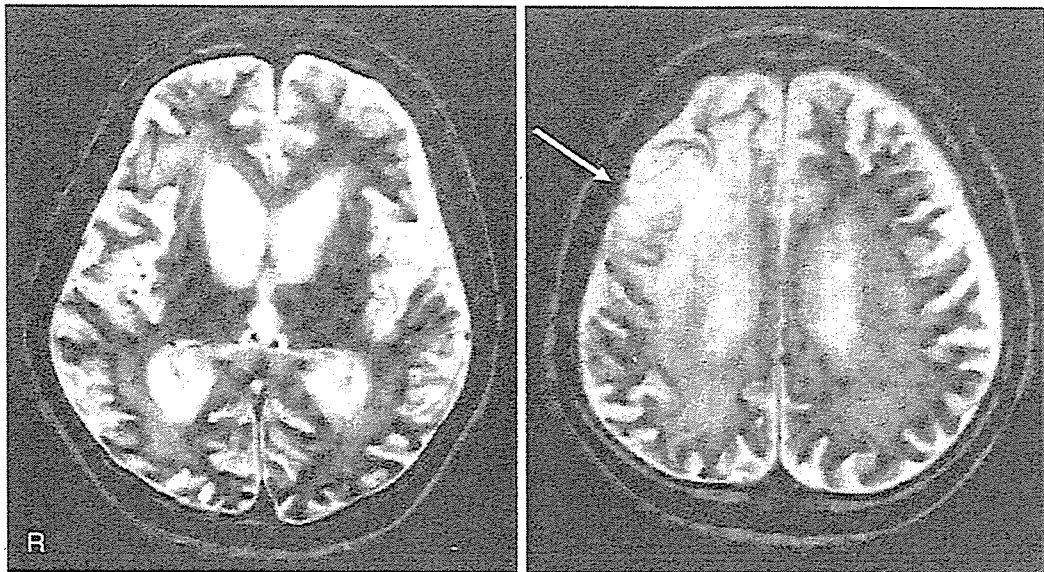


図 5. 硬膜移植後の CJD

孤発性 CJD 典型例と同様の病像を呈し無動性無言状態になった後、7ヵ月を経過した時点での MRI T2 強調画像。硬膜移植が行われた髄膜腫の手術痕が右前頭部にみられる(矢印)。著しい脳回の萎縮および脳室拡大、白質の高信号がみられる。その後、剖検にて CJD 全脳型と診断された。(文献 5) 参照)

一方、一部に非典型例が存在し、進行性の失調症状や痙性四肢麻痺などを呈し、進行は比較的緩徐で、ミオクローヌスや脳波上の PSD に乏しく、脳には PrP 陽性アミロイド斑(しばしば vCJD でみられる florid plaque 様と記載)を認める(アミロイド斑形成型)。このタイプでは、死亡時まで脳萎縮に乏しく、CT、MRI の形態画像では正常あるいは軽度の萎縮と記載されていることが多い。脳実質内の異常信号については記載がなく、筆者らの経験では MRI 拡散強調画像においても異常信号を検出できなかった⁶⁾。

2 変異型 CJD (vCJD)

2003 年 10 月現在までに英国では 143 例の vCJD 患者が報告され、その他ではフランス、イタリアなどでも発生がみられるが、わが国における CJD サーベイランスの結果では、幸いにも vCJD は確認されていない。

vCJD の病像は孤発性 CJD 典型例とはかなり異なっている。すなわち、発症年齢が平均 26 歳と若く、平均罹病期間は 13ヵ月と孤発性 CJD に比べて長い。初期症状として精神症状や行動変化が先行し、疼痛性の異常感覚を訴えることもある。平均約 6ヵ月の経過後、失調症状、不随意運動、痴呆などのさまざまな神経症候が出現するが、進行は比較的緩徐で、死亡まで無動性無言に至らないことも多い。脳波上は非特異的異常のみで PSD はみられない。

特徴的な臨床像に加え、MRI が診断上非常に重要である。すなわち、T2 強調、プロトン密度強調、FLAIR 画像で、両側の視床枕に高信号がみられ、これは pulvinar sign (視床枕徴候) と呼ばれ、診断上の感度は 90%、特異性は 95%以上とされる(図 6)⁷⁾。視床枕の高信号が視床背内側核の高信号と結合した場合、その形状から hockey-stick sign と呼ばれる(図 6-b)。ま

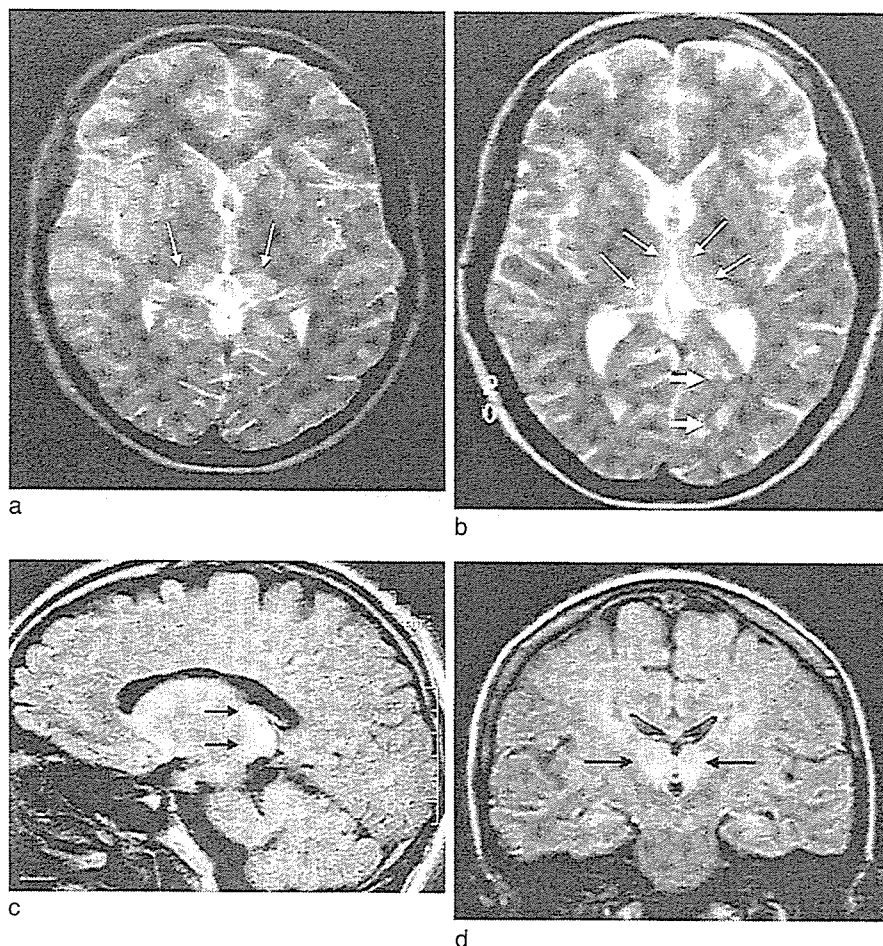


図 6. 変異型 CJD

MRI T2 強調画像の軸位像 (a, b) および FLAIR 画像の矢状断 (c) および冠状断像 (d)。両側の視床枕 (矢印) に高信号がみられ (Pulvinar sign (視床枕徴候)) (a~d)、さらに視床枕の高信号が視床背内側核の高信号と結合して hockey-stick sign (矢印) を呈する (b)。矢状断では、視床枕の異常は、その前縁 (矢印) において垂直切断面のような境界明瞭な高信号を呈するため cut-off sign と呼ばれる (c)。(Dr. Collie DA のご厚意による)

た、矢状断像では、視床枕の高信号の前縁が切り落としたような垂直線を示すことから cut-off sign と呼ばれる (図 6-c)。Pulvinar sign 陽性という場合、両側視床枕の高信号が左右対照性であること、大脳基底核の信号と比較して視床枕がより高信号を示していることが必要である。左右非対称である場合や大脳基底核前方がより高信号である場合は、孤発性 CJD を示唆する所見である。孤発性 CJD においてみられるような拡散強調画像の診断的有用性は vCJD では十分検討されていない。また、pulvinar sign が経過中いつからみられるようになるのかという問題も今後の検討課題である。さらに、経過中、脳萎縮はほとんどみられない点も画像診断上重要である。vCJD 以外で MRI 上視床に高信号を示す鑑別疾患として、孤発性 CJD、Alpers 症候群、良性頭蓋内圧亢進症、感染後脳症、日本脳炎、脳静脈血栓症、脳底動脈先端症候群、脳底動脈解離、視床梗塞、両側視床グリオーマ、Wernicke 脳症、一酸化炭素中毒などが挙げられる。

vCJD では末梢のリンパ系組織に異常 PrP の蓄積がみられ、扁桃生検による異常 PrP の検

出が診断的意義を有する。しかし、扁桃生検には出血、感染などの合併症があり、臨床像から vCJD を疑うが、MRI 上 pulvinar sign が認められない例について、適応を考慮すべきである。脳病理所見では、PrP アミロイド斑が空胞に囲まれた特徴的な構造がみられ、florid plaque と呼ばれる。

V. 遺伝性プリオン病の画像所見

遺伝性プリオン病は常染色体優性遺伝を示し、PrP 遺伝子の変異と関連している。変異の種類および多型部位であるコドン 129 および 219 多型の関与によって臨床病理学的表現型は多様である(図 2、表 3)。大別すると、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 病型(家族性 CJD)]、致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia ; FFI)がある(詳細は文献 8)参照)。以下には代表的なものについて述べるが、一般に、遺伝性プリオン病では、同一の PrP 遺伝子変異を有しながらも異なった表現型を示す場合があり、多様な神経症候や画像所見がみられることから、位置づけ困難な神経変性疾患では PrP 遺伝子を積極的に検索することに留意すべきである。

■ 1 GSS 病型

GSS 病型を呈する変異には、P 102 L、P 105 L、A 117 V、G 131 V、F 198 S、Q 217 R、コドン 51-91 領域の 8 アミノ酸反復配列部の挿入変異例の一部がある。

このうち、最も患者数が多いのは P 102 L 変異であり、失調、後に痴呆を呈し、比較的緩徐な進行を示す GSS の古典型ではこの変異がみられる(GSS 102)(図 7-a、b)。特記すべきこととして、GSS 102 には、古典型以外に、痴呆で発症し CJD に近い急速な経過を示す例もある(図 7-c、d)。

GSS 102 古典型⁹⁾の画像所見では、初期に失調症状のみを呈している時点では、CT あるいは MRI は正常あるいは小脳・大脳の軽度の萎縮を示し(図 7-a、b)、痴呆症状も出現し進行して寝たきりになって数年を経過した時点で、脳萎縮が顕著になる。一方、CJD 類似の経過を示す GSS 102 では、脳萎縮の進行がより速い(図 7-c、d)。

病理の項で述べたように、GSS 102 では、さまざまな程度で CJD と同様の海綿状変化が灰白質にさまざまな程度でみられる。したがって、孤発性 CJD 同様に、大脳皮質や基底核・視床領域に MRI 上高信号域がみられる場合があり、それは拡散強調画像によって最も高感度に検出される。

わが国で GSS 102 に次いで多くみられる GSS は、コドン P 105 L 変異に伴う GSS (GSS 105)である。GSS 105 は、痙性対麻痺を呈する病型として当初報告されていたが、痙性対麻痺を主徴とする例は約半数で、不随意運動や錐体外路症候などさまざまな神経症状を呈する例がある¹⁰⁾。画像上は前頭優位の大脳萎縮が進行するが、小脳萎縮はみられない(図 8)¹⁰⁾。

表 3. プリオン蛋白(PrP) 遺伝子変異・多型とそれに対応する臨床・病理像

PrP 変異・多型	臨床・病理
コドン 51-91 領域のペプチド反復配列部への 8、16、32、40、48、56、64、72 アミノ酸挿入/16 アミノ酸欠失	CJD や GSS 様の病像など多彩な臨床病理像。一般に、4 リピート以下の挿入の場合は、CJD 病型を呈することが多く、比較的高齢で発症し短い経過を示し、しばしば孤発例として把握され遺伝的浸透率が低い。一方、5 リピート以上の挿入の場合は GSS 病型を呈するものが多い。
コドン 51-91 領域のペプチド反復配列部における 8 アミノ酸の欠失	健常人でみられる多型。
P 102 L	Gerstmann らの家系(古典型 GSS)が有する変異で、世界各地に多数の家系。典型例は経過平均 5 年。失調、後に痴呆。深部反射消失。小脳、大脳にアミロイド斑が多数出現。非典型例も多数。
P 105 L	経過 6~12 年。痙性麻痺、痴呆、不随意運動ほか。アミロイド斑が大脳に多数出現、半数に神経原線維変化。日本の家系。
A 117 V	経過 5 年前後。痴呆、構音障害、錐体路症状、錐体外路症候、失調症状、ほか。アミロイド斑が大脳に多数出現。
M 129 V	健常人で多型性がある部位。孤発性 CJD、感染性 CJD、PrP 遺伝子変異に伴う遺伝性プリオン病の発症や表現型に影響を与える。
G 131 V	経過 9 年の進行性痴呆、失調。小脳にアミロイド斑。
Y 145 Stop	緩徐進行性の痴呆。脳血管に PrP アミロイドが沈着。日本人症例。
D 178 N	2 年以内の短い経過。コドン 129 多型の Met と組み合わせあった場合、致死性家族性不眠症(FFI)(頑固な不眠、自律神経障害、痴呆ほか。視床・下オリブ核変性)、Val と組み合わせされた場合は CJD 病型。
N 171 S	統合失調症の家系で記載されたが、健常人でもみられる多型。
V 180 I	皮質巣症状、痴呆、ミオクローヌス、大脳皮質の腫大。CJD 典型例と比較し緩徐な進行。PSD(-)。高齢発症で、低い遺伝的浸透率。海綿状変化高度。
T 183 A	経過平均 4 年で前頭側頭葉型痴呆の病像。PSD(-)。海綿状変化高度。
H 187 R	経過 12 年。痴呆、失調、ミオクローヌス、痙攣。特異な“curly”PrP 沈着。
T 188 A	高齢発症の CJD 孤発例。
E 196 K	経過 9~12 ヶ月。精神症状、構音障害、失調、不随意運動。PSD(-)。
F 198 S	経過 2~12 年。痴呆、失調症状、パーキンソニズム。大脳、小脳のアミロイド斑に加え、神経原線維変化多数。米国インディアナ家系。
E 200 K	孤発性 CJD 様の臨床病理像。
V 203 I	孤発性 CJD 様の臨床像。
R 208 H	孤発性 CJD 様の臨床病理像。
V 210 I	孤発性 CJD 様の臨床病理像。低い遺伝的浸透率。
E 211 Q	孤発性 CJD 様の臨床像。
Q 212 P	経過 8 年。失調、嚥下・構音障害。小脳にアミロイド斑。
Q 217 R	経過 4 年以上。痴呆、失調症状。大脳・小脳にアミロイド斑と神経原線維変化。スウェーデン家系。
E 219 K	健常人でみられる多型。219 K は孤発性 CJD に対して防御的に作用。
M 232 R	孤発性 CJD 様の臨床病理像、あるいは V 180 I 変異様の非典型的病像。

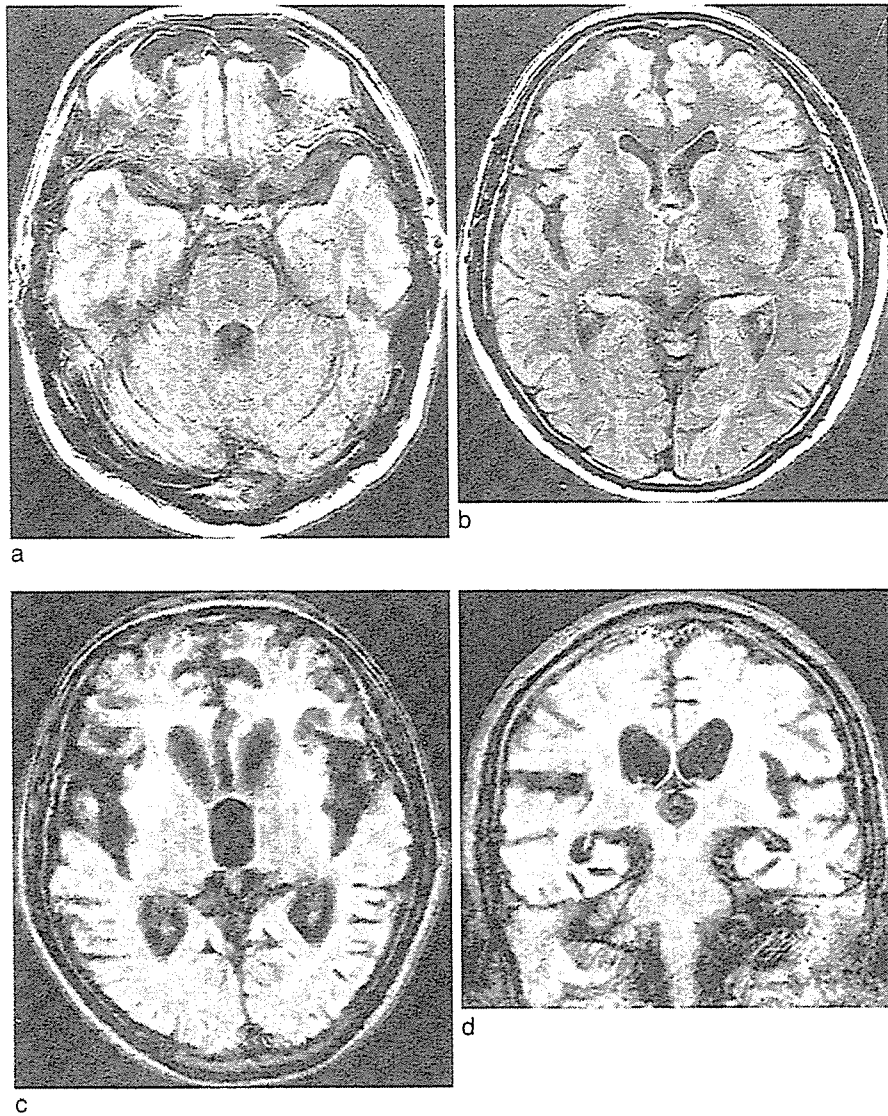


図 7. PrP 遺伝子 P 102 L 変異に伴う GSS

症例 1 (a, b) : 古典型 GSS。小脳失調で発症し、1 年が経過したときの MRI FLAIR 画像。この時点では痴呆はない。軽度の小脳萎縮を認めるが、大脳の萎縮は目立たない。
 症例 2 (c, d) : CJD 様の経過を示す GSS。失調、痴呆、ミオクローヌスなどを呈し亜急性に進行し、発症 4 ヶ月で無動性無言状態となった。図は発症後 10 ヶ月の時点での MRI FLAIR 画像。著しい脳室拡大、脳萎縮を認める。
 (松本容秋先生のご厚意による)

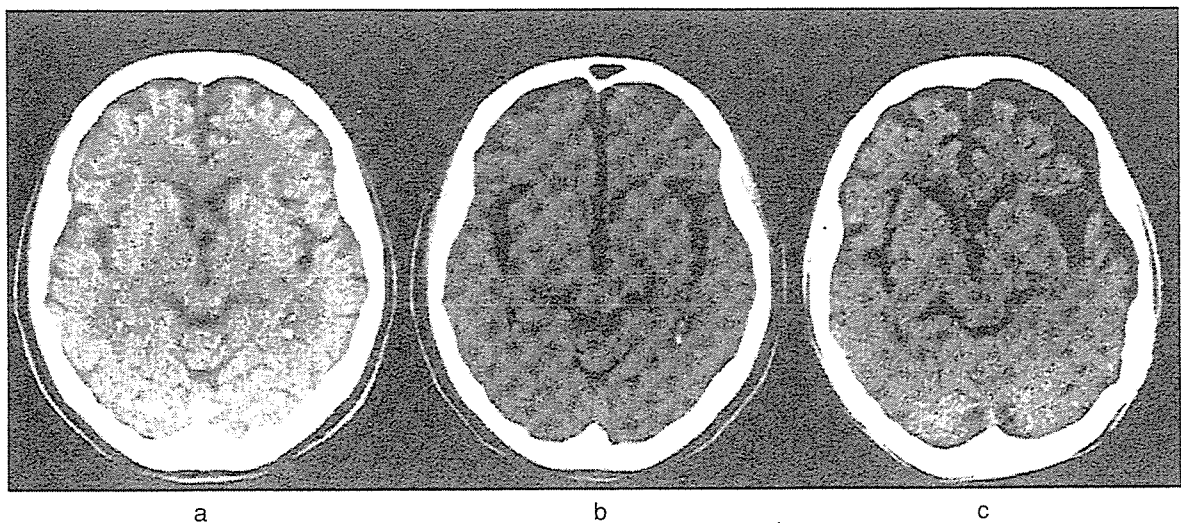


図 8. PrP 遺伝子 P 105 L 変異に伴う GSS

発症 2 年後 (a)、3 年後 (b)、5 年後 (c) の CT 像。前頭優位の脳萎縮が進行している。小脳に萎縮はみられない。

2 CJD 病型

CJD 病型を示す変異には D 178 N-129 V、V 180 I、T 183 A、T 188 A、E 200 K、R 208 H、V 210 I、M 232 R、コドン 51-91 領域の 8 アミノ酸反復配列部の挿入変異例の一部がある。この中で、わが国で最も頻度が高いのは E 200 K 変異に伴う CJD (CJD 200)、次いで V 180 I 変異に伴う CJD (CJD 180) である。

CJD 200 は孤発性 CJD 典型例と同様の病像を呈する例が多いが、CJD 180 はかなり非典型的な病像を呈することに注意を要する。CJD 180 は、遺伝的浸透率が低く、報告例はすべて高齢発症の孤発例である。特徴的なことは、時に失語などの皮質巣症状で発症し比較的緩徐な進行を示し、MRI 上、大脳皮質の腫大とともに、T 2 強調、FLAIR、拡散強調画像で高信号がみられることであり、これは CJD 180 では顕著な海綿状変化がみられることを反映している¹¹⁾。脳波上 PSD はみられない¹¹⁾。

3 致死性家族性不眠症 (FFI)

特異な進行性不眠、自律神経障害、痴呆を示す FFI は、コドン 178 変異がコドン 129 多型のメチオニンと組み合わされた場合 (D 178 N-129 M) にみられるが、その名に反して不眠がはっきりしない例もある。病理学的には視床やオリブ核の変性がみられ、大脳皮質にはさまざまな程度の海綿状変化がみられる。報告例の CT、MRI 所見をみると、経過が長くなると大脳および小脳に萎縮が出現してくるが、概して軽度の脳萎縮と記載されているものが多い。FDG-PET 検査では視床領域に顕著な糖代謝低下がみられることが特徴的である¹²⁾。

(山田正仁)

◆ 文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al : Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46 : 224-233, 1999.
- 2) Demaerel P, Baert AL, Vanopdenbosch L, et al : Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 349 : 847-848, 1997.
- 3) Bahn MM, Kido DK, Lin W, et al : Brain magnetic resonance diffusion abnormalities in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 54 : 1411-1415, 1997.
- 4) Mastrianni JA, Nixon R, Layzer R, et al : Prion protein conformation in a patient with sporadic fatal insomnia. *N Engl J Med* 340 : 1630-1638, 1999.
- 5) Yamada M, Itoh Y, Suematsu N, et al : Panencephalopathic type of Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater graft. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63 : 524-527, 1997.
- 6) Kimura K, Nonaka A, Tashiro H, et al : Atypical form of dural graft associated Creutzfeldt-Jakob disease ; report of a postmortem case with review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 696-699, 2001.
- 7) Collie DA, Sellar RJ, Zeidler M, et al : MRI of Creutzfeldt-Jakob disease ; imaging features and recommended MRI protocol. *Clin Radiol* 56 : 726-739, 2001.
- 8) 山田正仁 : プリオン蛋白遺伝子変異と臨床型. *神経進歩* 47 : 73-89, 2003.
- 9) Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al : Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P 102 L). *Neurology* 52 : 260-265, 1999.
- 10) Yamada M, Itoh Y, Inaba A, et al : An inherited prion disease with a PrP P 105 L mutation ;

- clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 53 : 181-188, 1999.
- 11) 岩崎 靖, 曾根美恵, 加藤武志, ほか : プリオン蛋白遺伝子コドン 180 の点変異と異なるアレル上にコドン 129 の多型を伴った Creutzfeldt-Jakob 病の臨床病理学的特徴. *臨床神経* 39 : 800-806, 1999.
 - 12) Montagna P, Cortelli P, Avoni P, et al : Clinical features of fatal familial insomnia ; phenotypic variability in relation to a polymorphism at codon 129 of the prion protein gene. *Brain Pathol* 8 : 515-520, 1998.

Treatment Options in Patients with Prion Disease - the Role of Long Term Cerebroventricular Infusion of Pentosan Polysulphate

Nikolai G. Rainov^{1,2}, Ian R. Whittle³ and Katsumi Doh-ura⁴

¹Department of Neurological Science, The University of Liverpool, Lower Lane, Liverpool, L9 7LJ, UK ²The Walton Centre for Neurology and Neurosurgery NHS Trust, Liverpool, UK ³Department of Clinical Neuroscience, Western General Hospital, Edinburgh, UK ⁴Department of Prion Research, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, Japan <e-mail> rainov@liv.ac.uk

Summary. Prion diseases (PrD), also known as transmissible spongiform encephalopathies, are believed to be caused by accumulation of an abnormal isoform of the prion protein (PrP^{sc}) in the central nervous system. Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) in its sporadic and variant form is the most frequent and clinically important PrD. At present there is no proven specific or effective treatment available for any form of CJD, although some oral agents, such as quinacrine or flupirtine, are being investigated in clinical trials.

Pentosan polysulphate (PPS), a large polyglycoside molecule with weak heparin-like activity, has been shown to prolong the incubation period of PrP^{sc} infection when administered to the cerebral ventricles in a rodent scrapie model. PPS also prevents the production of further PrP^{sc} in cell culture models. However, PPS penetrates poorly the blood-brain barrier and only a minor fraction of orally administered drug may reach the CNS. These properties of PPS prompted its cerebroventricular administration in patients with vCJD and other PrD, such as iatrogenic CJD and Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (GSS). Long-term continuous infusion of PPS at doses of up to 110 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ did not cause serious drug-related side effects. Follow-up CT and MRI imaging demonstrated that brain atrophy may progress further during PPS administration, while the neurological status may remain stable. Proof of clinical efficacy has not been the aim of the current clinical studies of PPS, however one patient with vCJD survived for 23 months after initial symptoms and 39 months after diagnosis, while the median duration of illness with vCJD is 13 months (range 6-39).

Some lessons have been learned from the early studies of application of PPS in PrD patients. Surgery in a brain affected by PrD may result in a higher rate of surgical complications than might be expected in analogous cases with other conditions. Secondly, efficacy of PPS or any other treatment option in advanced PrD cases will be very difficult to assess, due to the lack of specific and objective criteria for measurement of response. Overall survival may remain therefore one of the few objective ways of assessing outcome in treated patients. Finally, if clinically significant benefits to patients are to be expected, PPS administration should start as early as possible in the course of the respective disease and before irreversible loss of neurological function has occurred. Further clinical, neuroradiological and laboratory investigations of cerebroventricular PPS administration in the setting of a prospective clinical study will be essential for the assessment of possible clinical benefits of PPS in PrD.

Key words. GSS syndrome, pentosan polysulphate, prion disease, sporadic CJD, transmissible spongiform encephalopathy, quinacrine, variant CJD

Introduction

Significant research interest has been attracted recently by human pathological conditions related to transmitted or intrinsically generated pathologic prion protein. Prion diseases (PrD) have thus a common and unique biological background, but a variable clinical manifestation of the presumably common pathogenetic mechanism. PrD, also known as transmissible spongiform encephalopathies (TSE), are fatal neurodegenerative disorders with different clinical forms including sporadic, inherited, and acquired diseases, the latter including transmissible and iatrogenic forms [1]. All forms of PrD have in common an abnormal metabolism of the prion protein, PrP^c, which results in the production of uncleavable, protease-resistant isoforms, PrP^{sc}, accumulating mostly in the CNS and causing neuronal dysfunction and eventually death. Prion diseases can affect both humans and animals and include such conditions as Creutzfeldt-Jakob disease (CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) syndrome, kuru, and fatal familial insomnia (FFI) in humans, bovine spongiform encephalopathy (BSE) or “mad cow disease” in cattle, scrapie in sheep, and chronic wasting disease in mule, deer, and exotic ungulates [1].

The normal physiologic isoform of the prion protein, PrP^c, is found in the body of all mammals. The *Prnp* gene encodes a polypeptide which undergoes glycosylation in the rough endoplasmic reticulum and then gly-

cosyl modification in the Golgi apparatus of the cell. Because of this glycosylation, it is expected that the glycosyl structure of the protein in different cells would be different [2]. The glycosylated PrP^c protein, associated at the C-terminus with a glycosyl phosphatidyl-inositol (GPI), is transported to the surface of the cell membrane. The half-life of PrP^c on the membrane of cells grown in culture is 3-6 hrs, after which it is internalised and degraded in the endolysosome compartment [3, 4]. A shorter peptide form of PrP^c may be recycled to the surface of the cell before lysosomal destruction. Conversion between PrP^c and PrP^{sc} occurs likely during the internalisation process. The specific physiologic function of PrP^c is largely unknown, although studies suggest it may play a role in copper binding and oxidative metabolism [5], interactions with the extracellular matrix, apoptosis, and signal transduction [6]. It is evolutionary conserved, which suggests an important physiologic role, but mice lacking PrP^c appear to grow and function normally [7].

The pathologic form of the prion protein, which is the causative agent “prion” of all PrD, is an abnormally folded isoform of the cellular prion protein PrP^c, known as PrP^{sc}. PrP^{sc} accumulates mostly in the brain of affected mammals [8, 9]. The underlying pathological process involves a post-translational conformational change PrP^c into PrP^{sc} [10, 11]. PrP^c is usually present in an α -helix conformation, in pathologic conditions only a small fraction of PrP^c is folded as α -helix, while the vast majority is present in an unfolded β conformation (β -helix PrP^{sc}). The precise molecular mechanism responsible for this unfolding process is not known, but two models are favoured (for review see [12]). One model suggests that PrP^{sc} acts like a crystal seed for the further addition of converted PrP^{sc} molecules and the subsequent formation of PrP^{sc} aggregates [13], whereas the other model postulates conversion intermediates involving a putative PrP^c-PrP^{sc} heterodimer complex [8, 14]. The claim that the PrP^{sc} is an infective agent involves the demonstration that the PrP^{sc} form can itself modify the structure of PrP^c to PrP^{sc} *in vitro*, however, this modification is inefficient [15]. Recent results suggest that single-stranded RNA molecules are necessary for PrP^{sc} amplification, and that RNA from invertebrates fails to support pathologic prion amplification *in vitro* [16].

PrP^{sc} is only found in infective animals, and mice without PrP^c production cannot become infected or infective [7]. PrP^{sc} appears to accumulate within lysosomes, growing insoluble crystalloid fragments. Initially, PrP^{sc} builds up intracellularly and then it is seen extracellularly as amyloid in histopathologic sections stained with Congo red. Microglia is activated by contact with amyloid plaques and insoluble extracellular PrP^{sc}, which results in local production and release of cytokines, reactive oxygen species, and

glutamate [17, 18]. These compounds give rise to specific local neuronal damage and apoptosis, seen as spongiform defects in the brain. Apoptosis and oxidative damage in neurons seem to follow their local exposure to cytokines [19, 20], and physiological neuronal activity is expected to be severely impaired well in advance of histopathologic changes. The progressive, slow build-up of PrP^{sc} may mean that only tissues where cells are not involved in a continuous turnover are likely to exhibit functional and morphological damage. Although cells of the immune system are also infected by PrP^{sc}, their cellular turnover is considered to prevent the body showing any immunodeficiency; whereas neurons infected with and accumulating PrP^{sc} are damaged but not replaced, and hence long term neurological deficits become clinically manifest.

While the prime target of PrP^{sc}-caused damage seems to be neuronal, massive neuronal loss is not always seen in PrD. On the other hand, activation of astrocytes occurs very early in the course of prion infection of the CNS in a consistent fashion. It can be reproduced easily in experimental models and leads to significant physiological effects such as impairment of the blood-brain barrier [21]. In addition, astrocytes are one of the few cell types capable of supporting prion replication [22]. Microglial cells are another cell type increasingly implicated in brain damage due to prion infection. Experiments indicate that activation of microglia may be essential in causing neuronal damage in PrD, and that this phenomenon is dependent on the expression of PrP^c [17]. Moreover, microglial activation and accumulation in affected brain areas precede neuronal cell death and parallel the temporal and spatial pattern of PrP^{sc} deposition [23]. Histologically, common late stage lesions in the CNS are neuronal loss, spongiosis and astrogliosis, accompanied by an accumulation of microglia and, occasionally, the presence of amyloid plaques and various small deposits of prion protein [24]. For a definitive diagnosis of human PrD, histopathologic assessment of the CNS is essential [25].

Sporadic CJD was originally described in 1921 and occurs mostly in individuals between 40-80 years of age, with an incidence of approximately one case per million per year. Patients suffering from CJD show a wide spectrum of clinical symptoms within a few distinctive forms of the disease [26]. While most of the CJD cases at present are sporadic, CJD may also occur as a familial form in no more than 10% of sporadic cases [27]. It follows an autosomal dominant pattern of transmission, with 70% of the patients having mutations in codons 178 or 200 of the *Prnp* gene.

Iatrogenic transmission of CJD has been proven in more than 200 cases in relation to corneal transplants, dura mater grafts, and hormones purified from human glands [28, 29].