

図 2 わが国のBF-227やアメリカでアミロイドイメージング用に開発されたプローブの名称とその化学構造式

化合物の構造の違いはアミロイドとの結合特性に微妙な差異を生む。たとえば、PIBはより diffuse plaques を認識し、BF-227 はより凝集した compact plaques を認識する傾向がある。また、FDDNP は Plaques と Tangles の両者を検出するとされている。

- ⑤ プローブは血液-脳関門を越えて脳内の老人斑を形成している Aβ に結合する。一定時間後には非結合プローブは洗い流され、Aβ に結合に結合したプローブのみが脳内に残る。
- ⑥ これを PET を用い、イメージング画像として取り込み、βシート構造をとった脳内 Aβ (=老人斑)蓄積量の定量およびその空間的分布から AD を診断する。

アミロイドイメージング用プローブおよびそれらの臨床応用の現状

この技術が臨床で応用されるための最大のハードルは、βシート構造をとった Aβ に特異的選択的に結合し、かつ血液-脳関門を容易に透過し、標的βシート構造をとった Aβ 以外からは速やかにクリアランスされる、さらに標識体は母化合物の特性を損なわない、などの優れた特性を有するプローブを見出すことにある。著者らの経験では、プローブとして必要とされるいくつかの特性のうち一方の特性を上げると別の特性が下がるといったまさに匙加減をみながらの創薬であり、なかなか理想とするプローブへ到達することが難しいのが現実である。

現時点で探索的臨床試験が実施されたことが確認されているアミロイドイメージング用プローブは、UCLA・Barrio らの [¹⁸F] FDDNP、ピッツバーグ大・Klunk らの [¹¹C] PIB、ペンシルベニア大・Kung 夫妻らの [¹¹C] SB-13、わが国においては BF 研究所-東北大チーム(著者ら)の [¹¹C] BF-227 である(図 2)。

[¹¹C] BF-227 は東北大学チームによって 2005 年 7 月から探索的臨床試験が開始された。AD 患者での検討では投与直後は健常人と同様の集積分布を示したが、30 分以降においては老人斑の好発部位である前頭葉、側頭葉、頭頂葉などの大脳皮質領域で放射能の集積が観察され、健常人とは異なる集積像を示し、十分にアミロイドイメージングプローブとしてのポテンシャルを有することが示唆されている⁵⁾(図 3)。今後、定量解析法の検討や [¹¹C] PIB などとの比較を行い、その詳しい臨床試験結果は追って報告したい。

[¹⁸F] FDDNP は世界で最初にヒトに供されたアミロイドイメージング用プローブである⁶⁾。AD 患者における [¹⁸F] FDDNP の集積は [¹⁸F] FDG 代謝の低下している部位にみられ、また側頭葉部位における集積は Aβ および神経原線維変化を反映

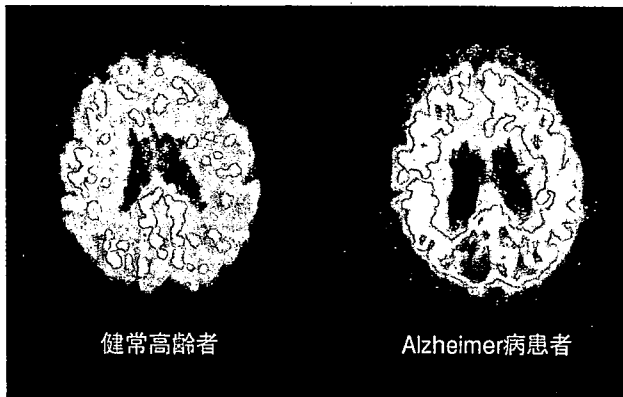


図3 ヒトでの臨床試験成績

左は高齢者健常人, 右は Alzheimer 病と臨床診断されている, 重症度は中等度レベルの患者でのアミロイド画像. 黄色や赤で示されている皮質部位はアミロイドの蓄積を示すものと考えられる.

していると考えられる^{6,7)}. しかし, その高い脂溶性に基づくと思われる非特異的結合が問題となっている.

[¹¹C] PIB は現時点でもっとも臨床評価の進んでいるプローブであり, 国内においても数施設でその評価が行われている. AD 患者における評価では [¹⁸F] FDG を用いた際の PET 画像よりも明らかに診断精度に優れていることが示唆されており, AD とコントロールとを明確に峻別できると報告されている^{8,9)}.

Mintun らは 41 例の nondemented subjects の [¹¹C] PIB・PET 画像を撮影し, 4 例(61~77 歳)の大脳皮質における binding potential values と AD 患者のそれらとの間で有意差がなかったことを報告している¹⁰⁾. また, MCI 患者の結果では AD 患者とほぼ同等の集積を示す例と, コントロールとほぼ同様の結果が得られる例とが報告されている⁹⁾が, 2006 年 7 月 15~20 日, スペイン・マドリッドにおいて開催された第 10 回国際 Alzheimer 病学会(The 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders)においても, MCI 患者においては AD 患者とほぼ同等の集積を示す例とコントロールと同じ集積を示す例とがあること, また前者群の一部からは AD に進行する例がみられるが, 後者群からは進行例がみられないことが複数の研究施設から報告された.

最近, [¹¹C] PIB のヒトデータを最初に学会報

告したスウェーデン・ウプサラグループによって, AD 患者における 2 年間の追跡データが発表された¹¹⁾. それによると大脳皮質における [¹¹C] PIB retention は 2 年前とほとんど変わらなかったが, 一方, [¹⁸F] FDG の代謝率はこの間, 約 20% の低下を示したと報告されている. また, マドリッドにおける国際 Alzheimer 病学会においても, AD 患者における AD 評価スケールと [¹¹C] PIB 集積との関連はそれほど高くなく, むしろ [¹⁸F] FDG の代謝率との関連のほうが高いことが複数の施設から示されていた.

以上, プローブ [¹¹C] PIB のこれらの結果は, 以下のようにまとめて考察することができるものと思われる. MCI において AD 並みの集積を示す群のなかのみから AD に進行する例がみられることから, これらは AD コンバート群または AD 高リスク群であり, コントロールと同じ集積を示す例は AD へコンバートしない MCI である可能性が高いと思われる. Mintun らの観察した 4 例は, 臨床症状はみられないものの AD 高リスク者である可能性が高い. AD 患者の 2 年間の追跡で [¹¹C] PIB 集積がほとんど変わらなかった事実, 前述した MCI での事実, さらに Mintun らの 4 例の事実は病理像としての Aβ の蓄積は AD 発症時点や MCI 時点よりもさらに遡った時点ですでにほぼプラトー状態に達していることを示唆させる. このことはまた, [¹¹C] PIB は MIC およびそれ以前(発症前)の高リスク者を検出できるとともに, AD 患者の重症度または進行度診断についてはこのプローブは不得意であることを示唆させる. しかし, これらは現時点での考察であり, これらを検証するためにはさらなる追跡試験が必要であろう.

残念ながら [¹¹C] PIB 以外は広範な臨床試験が実施されていないのが現状である. [¹¹C] PIB 以外のプローブが MCI およびそれ以前においてどのような挙動を示すかは今後のデータを待ちたい.

アミロイドイメージングのさらなる発展

現時点で臨床試験が実施されているプローブは, [¹⁸F] FDDNP を除いてすべて [¹¹C] 標識体

である。臨床有用性は、半減期の長い $[^{18}\text{F}]$ 標識体のほうが圧倒的に優れていることから、世界中でその開発が行われており、著者らもこれに取り組んでいる。

現状のアミロイドイメージングは PET 用プローブ・PET が主流を占めているが、原理的にはそれぞれに対応した診断装置を用いることにより、SPECT 用, MRI 用, さらに近赤外線蛍光プローブもアミロイドイメージング用プローブになりうると考えられ、事実、前者については $[^{123}\text{I}]$ IMPY がすでに臨床試験に供され¹²⁾、後二者についてはプロトタイププローブが報告されている (MRI 用プローブ; FSB¹³⁾、近赤外線蛍光プローブ; AOI-987¹⁴⁾).

文献

- 1) Petersen, R. C. et al. : Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, **273** : 1985-1992, 2001.
- 2) Winblad, B. et al. : Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus : report of the international working group on mild cognitive impairment. *J. Internal Med.*, **256** : 240-246, 2004.
- 3) Gomez-Isla, T. et al. : Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J. Neurosci.*, **16** : 4491-4500, 1996.

- 4) Price, J. L. and Morris, J. C. : Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.*, **45** : 358-368, 1999.
- 5) Arai, H. et al. : $[^{11}\text{C}]$ -BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease patients. *Alzheimer's Dementia*, **2**(3) (Suppl. 2) : S312, 2006.
- 6) Shoghi-Jadid, K. et al. : Localization of neurofibrillary tangles and β -amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*, **10** : 24-35, 2002.
- 7) Kepe, V. et al. : Serotonin 1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 702-707, 2006.
- 8) Klunk, W. E. et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55** : 306-319, 2004.
- 9) Lopresti, B. J. et al. : Simplified quantification of Pittsburgh compound B amyloid imaging PET studies : A comparative analysis. *J. Nucl. Med.*, **46** : 1959-1972, 2005.
- 10) Mintun, M. A. et al. : $[^{11}\text{C}]$ PIB in a nondemented population Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452, 2006.
- 11) Engler, H. et al. : Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, **129** : 2856-2866, 2006.
- 12) Clark, C. M. et al. : Imaging amyloid with ^{123}I IMPY SPECT. *Alzheimer's Dementia*, **2**(3) (Suppl. 2) : S342, 2006.
- 13) Higuchi, M. et al. : 19F and 1H MRI detection of amyloid β plaques *in vivo*. *Nat. Neurosci.*, **8** : 527-533, 2005.
- 14) Hintersteiner, M. et al. : *In vivo* detection of amyloid- β deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat. Biotech.*, **23** : 577-583, 2005.

* * *

クロイツフェルト・ヤコブ病

10

坪井義夫 山田達夫

TSUBOI Yoshio, YAMADA Tatsuo/福岡大学医学部神経内科学教室

プリオン病において、異常型プリオン蛋白は感染性を有し、正常脳に存在する正常型プリオン蛋白を不溶性の構造変化へと誘導し、凝集、蓄積して神経細胞障害を引き起こすと一般に考えられている。クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)はヒトのプリオン病で、孤発性CJD、感染性CJD、そして家族性CJDに分類され、いずれの病型も、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患である。病的に脳のスポンジ状変化と、不溶性の異常型プリオン蛋白の沈着を特徴とする。ここでは、現在進行中のキナクリン、ベントサンポリサルフェートを中心に、CJD治療研究の概説を行う。

はじめに

脳の感染症という範疇において、クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease; CJD)はきわめて特殊な部類に属する。遅発性ウイルス感染症と呼ばれた時代から、プリオン蛋白病原説が広く受け入れられた現在、「プリオン病」と総称されることが多くなった。プリオン病とは、動物ではウシのスポンジ状脳症(狂牛病; BSE)、ヒツジのスクレイビー、シカの慢性消耗性疾患、ヒトではCJDなどに代表される、進行性の脳疾患の総称である。いずれの病型においても、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患であり、脳に不溶性の異常型プリオン蛋白(PrP^{Sc})が沈着する共通の特徴がある。これまでのプリオン病に対する治療法の開発を概説するが、いまだ証明された有効な治療法はなく、現在、本邦および欧米で治療研究が進行中

ある。

プリオン病の感染症としての側面

ヒトのプリオン病は、その原因別分類から表1のように3型に分類される。すなわち、原因不明の孤発性CJD、感染性プリオン病、そして家族性あるいは遺伝性プリオン病である。孤発性のCJDは、原因が不明で、平均60歳代に発症する、きわめて進行の早い認知症および運動障害疾患であり、神経変性疾患とも考えられる。

感染性のプリオン病としては、歴史的にkuru(クールー)が知られていた。これは、パプアニューギニアのフォア族に、進行性の歩行障害が多発することが1957年に初めて報告され、注目された疾患である。その後、kuruの患者脳を動物に摂取させることで同様の症状を発症することがわかり、人食いの習慣(cannibalism)がその原因で

Key words

- ☐クロイツフェルト・ヤコブ病
- ☐キナクリン
- ☐ベントサンポリサルフェート
- ☐臨床試験

表1 ヒトプリオン病の分類

分類	頻度	臨床型	原因
孤発性	約80%	CJD	不明 感染の既往がなく、おそらく中枢神経内でPrP ^C がPrP ^{Sc} に構造変化
感染性	約10%	変異型 CJD (vCJD)	牛海綿状脳症(BSE)からの感染
		医原性 CJD	PrP ^{Sc} に汚染されたヒト硬膜、成長ホルモンなどを移植
		kuru	人食いの習慣(cannibalism)
家族性／遺伝性	約10%	家族性 CJD Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群 (GSS) 致死性家族性不眠症 (FFI)	プリオン蛋白遺伝子変異

PrP^C：正常型プリオン蛋白、PrP^{Sc}：異常型プリオン蛋白

あることが判明した¹⁾。

さらに、新興感染性プリオン病が2つあるが、そのひとつは医原性プリオン病である。プリオン病に汚染されていたと推測されるヒト乾燥硬膜の移植後、数年～十数年の潜伏期を経て発症するプリオン病で、これまで本邦で、120例を超える発症が認められている。硬膜移植は1978～1993年までの間に、ヒト乾燥硬膜(Lyoduraが多い)を移植した患者の一部に発症が認められている²⁾。手術後の潜伏期間は、平均11年で、1～25年の潜伏期を経て発症している。症状は、孤発性CJDと類似の経過をたどる群と、進行が遅い群(ブランク型)があり、ブランク型は特徴的な症状や脳波所見がみられず診断が難しい。

もうひとつの感染性プリオン病は、英国を中心に欧州で多発した変異型CJDである。1996年に初めて報告され、「狂牛病」といわれるウシ海綿状脳症

(BSE)との関連が確実視されている³⁾。孤発性CJDとの違いは、若年発症(平均29歳)で、孤発性CJDに比べて進行はやや遅い。脳病理も異なり、海綿状病理の周囲にflorid plaquesが認められる。欧州における発症が多いが、本邦でも1例目が報告された⁴⁾。

遺伝性プリオン病は、第20染色体短腕上のプリオン蛋白遺伝子(PRNP)に挿入変異、点変異などを有し、基本的に常染色体優性の遺伝型を認める。これまでに20種類以上の変異が報告されており、臨床病型からは家族性CJD、Gerstmann-Sträussler-Scheinker症候群(GSS)、致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia; FFI)に分けられる。

孤発性CJD、感染性プリオン病、家族性／遺伝性プリオン病は、いずれも原因が異なるものの、臨床症状、病理所見に共通性がみられる。臨床的に、どの型のCJDも発症年齢、初発症状

に違いはあるものの、例外なく進行性で、ほぼ数ヵ月から長くても数年で無動無言となり、死に至る。病的には、不溶性蛋白であるPrP^{Sc}の沈着が、中枢神経内に広く認められる。また、孤発性、家族性でも感染性プリオン病と同様に、脳のホモジェネートを動物に摂取させると感染が成立するため、伝達性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathies; TSE)とも言われてきた。この伝播性、感染性も有する疾患として、感染症法では五類感染症に分類されている。さらに、種を超えて感染し得る、人畜共通感染症との側面もある。しかし、ヒトからヒトへの感染は、中枢神経やその周辺臓器(汚染硬膜や角膜)の移植で初めて成立することから、感染症とはいえ、外科的処置以外の通常の医療行為や、日常の介護などの接触で感染性は全くみられないので、医療従事者はこの点を誤解してはならない⁵⁾。

プリオン病の臨床症状と 自然経過

孤発性CJDは、最も頻度の高いプリオン病であり、プリオン病全体の約80%を占める。発症年齢が40~80歳までで、年間発生率は約人口100万人当たり1人である。これは、本邦も海外のデータもほぼ類似の発生率を示しており、人種差、地域差はあまりない。本邦では、年間に100人前後の患者が発生する計算になるが、CJDサーベイランス委員会報告でも、大きく矛盾しない結果が得られている。同報告では、平均年齢は65.6歳である⁹⁾。

典型的な症状としては、進行性の認知症とミオクローヌス、小脳性運動失調や視覚異常などの出現頻度が多い。初発症状は、見当識障害、注意障害などで気付くことが多く、その後、歩行時のふらつきが出現する。詳細に問診をすると、実はこれら症状の前にさかのぼり、数ヵ月前からうつ症状や不安症状など、非特異的な「発病前症状」を呈することも多いが、その時点での診断は不可能である。経過中にはさまざまな精神症状、たとえば妄想や驚愕反応などを示し、その後、精神活動は著しく低下する。運動症状としては、歩行が不安定になり、座位も困難になる。ほぼ3ヵ月もすると、無動無言の状態(寝たきり)に陥る。感染症(肺炎など)で亡くなることが多い。症状の経過には多様性があり、必ずしもこの急速進行性の経過をたどらない場合もある。しかし、進行の程度が異なるの

みで、停止することはない。

プリオン病で、一般血液検査や尿検査に異常はみられない。脳波では、発病早期は、基礎波に徐波が目立つが、しだいに周期性同期性放電(PSD)が明らかになり、診断に有用である。脳脊髄液検査は、一般の細胞数、蛋白、糖に異常はないが、神経細胞由来の14-3-3蛋白、neuron-specific enolase (NSE)やタウ蛋白が高値を示し、CJDにおける神経細胞死の生物学的マーカーとして有用であることが報告されている⁶⁾。脳MRI検査は、その感受性が早期から高いことが明らかになり、特に拡散強調画像での基底核と大脳皮質の高信号は、この疾患のほとんどで出現し、プリオン病診断に必須である⁷⁾。また、PRNP内コドン129のメチオニンとバリンの遺伝子多型は、臨床表現型に影響を与えることがわかっている⁸⁾。

3 プリオン病の原因と治療

プリオン病の発症機序は、正常脳細胞に存在する正常型プリオン蛋白(PrP^{C})が、何らかの原因で蛋白高次構造の変化を生じ、病原性を持つプロテアーゼ抵抗性の異常型(感染型)の PrP^{Sc} に変化し、中枢神経へ蓄積することによって、もしくは PrP^{Sc} が脳細胞に感染することによって生じる機序が考えられている⁹⁾。すべての動物において PrP^{C} は存在し、その生理的作用は、銅結合蛋白質としての機能や酸化的ストレスに関与している可能性が

ある。 PrP^{Sc} は、すべてのプリオン病の病理で共通して認められる。ヒトのみならず、スクレイピーなどの動物のプリオン病でも、同様にその蓄積がみられる。接種感染実験において、種を超えて伝播が可能であり、 PrP^{Sc} の感染後は、正常の PrP^{C} に何らかの構造変化が引き起こされ、 β シート構造に富む PrP^{Sc} へと変化し、病的蓄積を生じる¹⁰⁾と考えられている。したがって、 PrP^{C} が発現していない宿主には、プリオン病は感染しない¹¹⁾。

このような病理的背景から、プリオン持続感染細胞やプリオン病のモデル動物を用いたプリオン病の治療薬の研究が、これまでも行われてきた。この中でも、近年、動物実験において抗プリオン効果が明らかなキナクリンやペントサンボリサルフェートは、患者への治療研究がなされてきており、現在も進行中である。

4 臨床治療研究の現状

1. キナクリン療法の現状

キナクリン(quinacrine)は、*in vitro*で PrP^{C} から PrP^{Sc} への転換や、 PrP^{Sc} の蓄積を阻害する効果があることが報告された¹²⁾。同剤は、長年マラリアの治療薬として使用されてきた歴史から、安全性が確立している薬剤であり、さらに血液脳関門の通過も良好であるという利点から、臨床試験が進行中である。本邦のキナクリン治療は、オープン試験で31例のプリオン病に対して

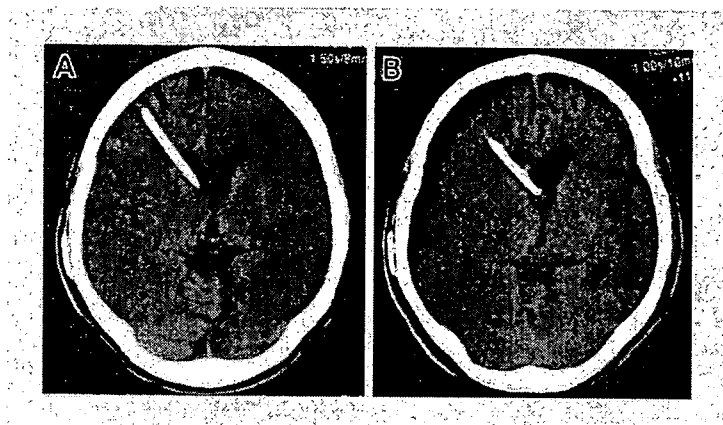


図1 PPS 脳室内持続投与方法を行った症例の頭部 CT 経過
 A：治療開始1ヵ月後のCTにて、脳室内カテーテルは右の側脳室に留置されている。
 B：治療開始8ヵ月後のCTでは、留置側の右に強く、硬膜下水腫が認められる。

行われた¹³⁾。12例(38.7%)において、一過性の覚醒度の改善や、脳波上の基礎波の改善が認められた。有効症例は孤発性のCJDと医原性CJDに多く、治療開始時の覚醒、意識レベルが比較的良好な症例に限られた。治療効果は一過性で、主に肝障害による副作用によってキナクリン治療を中止せざるを得なかった症例も多かった。これまでに、変異型CJD(vCJD)の患者にキナクリン治療を行い、一時的に言語機能の改善が得られたとの臨床報告¹⁴⁾や、フランスで2001年8月～2002年末の期間に実施された32例に対するキナクリン治療の報告がある¹⁵⁾。本邦では現在行われていないが、英国と米国でキナクリン治療の無作為対照試験が進行中であり¹⁶⁾、これまでの結果に新たな評価が下される。進行予防の効果が認められれば、プリオン病治療薬のひとつとして生き残る可能性はまだある。

2. ペントサンポリサルフェート 脳室内持続投与方法

ペントサンポリサルフェート(pentosan polysulfate; PPS)は、動物感染実験において、末梢から感染する前に投与すれば発症を遅らせる効果があること、また、神経芽腫細胞におけるPrP^{Sc}の蓄積を阻害することなどがわかってきた。この効果は、PPSがプリオン蛋白の線維形成を阻害するか、あるいは細胞膜上のプリオン蛋白を減少させるためと推察されている。PPSは血液脳関門を通らないために、脳室内に直接投与する必要があった。Doh-uraら¹⁷⁾は、脳内感染させたマウスに対して4週間の脳室内薬物投与を感染後10日目および35日目に開始した。発症遅延効果は10日目投与で173%、35日目投与で93%であり、これは他の薬剤に比べ際立った結果である。脳の免疫組織学的検討やウェスタ

ンブロットでも、脳へのPrP^{Sc}蓄積は著明に抑制されていた。PPSは硫酸化多糖で、これまでに海外で関節性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。PPSは脳室内投与を行った後に、どのような薬理動態を示すかは不明であるが、ヘパリン結合細胞たとえば神経細胞やグリア細胞に取り込まれ、抗プリオン蛋白効果を示すことが期待されている。

現在、臨床試験が進行中で、評価もされつつある^{18)~20)}。福岡大学で作成したプロトコルは、腹部皮下体内埋め込み型微量注入器具の留置および脳室内カテーテルの留置手術を行い、手術後1週間はポンプに生食を満たし、頭部CTで出血がないことを確認する。出血などの合併症がなければ、術後8日目よりPPS投与を低濃度で開始する。その後漸増し、維持量に到達させる。維持濃度は120 μ g/kg/日として、4週間ごとに腹部皮下の微量注入器具中の薬液を新しい薬液に交換充填する。これまでに11例のプリオン病患者に対して施行された(表2)。これまでのところ、治療開始後、症状の安定がみられている症例はあるが、多くはまだ治療開始後の期間が短く、治療効果判定は今後の経過を見守る必要がある。治療に関連した合併症としては、CT上硬膜下水腫が6例に、けいれんが1例に、少量の脳室内出血が1例に認められた(図1)。血算、生化学、凝固検査に異常はなく、その他の治療に関連した重篤な合併症は認められていない。欧州でも少なくとも15症例は行われており、硬膜下水腫の出現はあるもの

表2 PPS 脳質内持続投与法を施行した 11 例

No	Age at surgery	Gender	Diagnosis	Date of Surgery	PPS dose Initial/Final ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$)	Duration from the onset (M)	Survival from the surgery (M)
1	67	F	sCJD	2004/11/16	1/120	9	17*
2	73	F	sCJD	2005/3/1	2/120	3	20*
3	68	F	sCJD (MM2)	2005/6/2	10/120	6	24
4	64	F	iCJD (V180I)	2005/6/21	10/120	4	24
5	64	F	sCJD	2005/11/14	10/120	3	19
6	55	M	iCJD	2006/3/13	10/120	10	4*
7	66	M	iCJD	2006/6/12	20/120	3	9*
8	69	F	GSS (P102L)	2006/8/2	20/120	6	10
9	73	F	iCJD (V180I)	2006/10/15	20/120	7	8
10	68	M	sCJD	2007/3/7	20/120	4	6
11	39	F	sCJD	2007/4/3	20/120	20	2

* : dead.

の、安全に行われている。効果に関して結論が出せる段階に至っていないが、少なくとも同治療を行った vCJD 患者の生存期間は、コントロールの vCJD 群よりも明らかに長いことが判明している(私信)。

3. 今後の治療

他の薬物として、ドキシサイクリン (doxycycline) の治験が、ドイツ、イタリアで始まっている。キナクリン、PPS 脳室内持続投与法は継続されているが、これまでの単剤による治験でわかったことは、進行の抑制は評価中ではあるものの、進行の停止、症状の回復は、これら治療からは期待できないことである。今後求められる方向性は、これまでに行われてきた治療の長期的な効果の評価と、新たな薬物治療の開始、早期発見のための診断基準の検討である。このうち、新たな治療の候補薬剤の選択に際して、抗プリオン効果として PrP^C の PrP^{Sc} への構造変

化を抑制、PrP^{Sc} の重合・蓄積を阻害、PrP^{Sc} の細胞毒性の中和などのほか、細胞死の抑制(細胞保護)の観点も含めて、多角的観点からのアプローチが必要である。一つひとつの薬剤の検証には時間がかかり過ぎるとの反省から、多剤併用による治療を進める考えが強い。基礎的研究がさらに必要なことはいうまでもないが、臨床的な経験を、海外の臨床家との協力のもとに常に続けることが肝要で、良い報告は国際的な会合で治療評価を統一する動きもあり、オープン試験や無作為対照試験の結果がそこで検証される予定である。

おわりに

プリオン病の臨床症状と、検査、病理所見を中心に、そして臨床試験の現況を含め概説した。プリオン病は、BSE に関連した食の安全問題や、硬膜移植後の感染性プリオン病などが社会問題として話題になり、身近になっ

た疾患である。また、このことが多くの研究者や臨床家が、この疾患に対して注目を集める結果になったともいえる。今後の課題は、診断学の向上による早期の発見、治療評価法の確立などまだまだ多く、継続性のある集学的な取り組みが期待される。

●文献

- 1) Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M : Nature 209 : 794-796, 1996
- 2) 中村好一, 渡邊 至, 佐藤 猛ほか : クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス結果. 厚生労働科学研究費補助金 難病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に関する調査研究 平成 15 年度分担研究報告書. pp33-39
- 3) Will RG, Ironside JW, Zeidler M et al : Lancet 347 : 921-925, 1996
- 4) 山田正仁, 浜口 毅, 中村好一ほか : CJD サーベイランスにおける問題例 : わが国における変異型 CJD 疑い例および孤発性 CJD 診断困難例の検討. 厚生労働科学研究費補助金 難病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に関する調査研

- 究 平成16年度班会議抄録集. pp53-58
- 5) 「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル(改訂版). 厚生労働省特定疾患対策研究事業 http://www.nanbyou.or.jp/pdf/cjd_manual.pdf
 - 6) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ et al : *N Engl J Med* 335 : 924-930, 1996
 - 7) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S et al : *Neurology* 63 : 443-449, 2004
 - 8) Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C et al : *Neurology* 52 : 1244-1249, 1999
 - 9) Prusiner SB : *Annu Rev Microbiol* 48 : 655-686, 1994
 - 10) Harris DA : *Adv Protein Chem* 57 : 203-228, 2001
 - 11) Brandner S, Isenmann S, Raeber A et al : *Nature* 379 : 339-343, 1996
 - 12) Caughey B : *Biochem Neurodegen Disord* 22 : 163-167, 1994
 - 13) 山田達夫, 堂浦克美, 坪井義夫ほか : クロイツフェルトヤコブ病患者に対するキナクリン治療—31症例における効果, 副作用の分析—. 厚生労働科学研究費補助金 難病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に関する調査研究 平成15年度分担研究報告書. pp113-124
 - 14) Josefson D : *BMJ* 323 : 416, 2001
 - 15) Haik S, Brandel JP, Salomon D et al : *Neurology* 63 : 2413-2415, 2004
 - 16) <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/cjd.asp>
 - 17) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I et al : *J Virol* 78 : 4999-5006, 2004
 - 18) Todd NV, Morrow J, Doh-ura K et al : *J Infect Dis* 50 : 394-396, 2005
 - 19) Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmson P et al : *Expert Opin Biol Ther* 7 : 713-726, 2007
 - 20) Whittle IR, Knight RS, Will RG : *Acta Neurochir (Wien)* 148 : 677-679, 2006



プリオン病

つばいよしお やまだたつお
坪井義夫*1・山田達夫*2



サマリー

ヒトにおけるプリオン病は、原因不明の孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)、変異型CJDや汚染硬膜移植後に発症する医原性CJDを含む感染性CJD、プリオン蛋白遺伝子に変異を有する家族性あるいは遺伝性CJDに分類される。頻度の高い孤発性のCJDは「神経変性疾患」と考えられるが、脳のホモジネートを動物が摂取すると感染が成立するため、伝播性海綿状脳症とも呼ばれる。年間発生率は100万人に約1人で、稀な疾患ではあるが、いずれの型のプリオン病においても、いったん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患である。病的には脳に不溶性の異常型プリオン蛋白が沈着する特徴がある。これまでに対症療法以外に有効な治療法は全く確立されていない。



用語解説

正常型プリオン蛋白(cellular prion protein, PrP^c)

すべての動物に存在する蛋白で、生理的作用は確定的ではないが、銅結合蛋白質としての機能や酸化的ストレスに関与している可能性がある。プリオン遺伝子(PRNP)がコードする蛋白質であり、転写後にゴルジ体で糖鎖修飾を受け、細胞膜に移動する。培養細胞では細胞膜上での半減期は3~6時間であり、その後分解されるとされている。正常型プリオン蛋白は253アミノ酸蛋白で分子量は35~36kDa、主に中枢神経系において、少量はリンパ球組織で発現する。

異常型プリオン蛋白(scrapie-type prion protein, PrP^{sc})

PrP^{sc}はすべてのプリオン病の病理で認められ、ヒトのみならず動物のプリオン病、例えばスクレイピーにおいても脳にその蓄積が認められる。PrP^cに転写後になんらかの構造変化が引き起こされ、βシート構造に富むPrP^{sc}へと変化し、不溶化し、病的蓄積を生じると考えられている。脳におけるPrP^{sc}の病的蓄積が神経細胞死、反応性のグリオシス、マイクログリアの増加、そして海綿状変化を引き起こす。PrP^{sc}は感染性を有し、種を超えて伝播が可能であり、新たなプリオン病を生じる可能性を有する。しか

し、PrP^cが発現していない宿主にはプリオン病は感染しない。

変異型CJD

変異型CJDの発病には、狂牛病すなわちウシ海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy, BSE)との関連が確実視されている。1996年に初めて報告され、孤発型CJDとの違いは若年発症(平均29歳)で進行はやや遅い。脳病理もやや異なり、海綿状病理の周囲にflorid plaquesが認められる。英国に多く、次いで欧州において発生が見られるが、わが国でも1例目が報告された。

医原性CJD

プリオン病に汚染されていたと推測されるヒト硬膜の移植後、数年から十数年の潜伏期を経て発症する医原性プリオン病である。1978年から1993年までにヒト乾燥硬膜(Lyodura)を移植した患者の一部(概算で約1,000人に1人と考えられる)において発症が認められ、これまでにわが国での発生は120例を超えた。手術後平均11年で発症するが、長い例では25年の潜伏期を経て発症している。症状は孤発性CJDと類似の経過をたどる群と、進行が遅い群(プラーク型)があり、プラーク型は特徴的な症状や脳波所見が認められずに診断が難しい。

プリオン病とは?

プリオン病とは、動物ではウシのウシ海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy, BSE) ;

いわゆる狂牛病)、ヒツジのスクレイピー、ヒトではクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)に代表される進行性の脳疾患の総称である。いずれの型においても、いった

*1 福岡大学医学部神経内科学教室・准教授 ☎814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1 **同・教授

ん発症すると進行性で致死的な神経変性疾患であり、脳に不溶性の異常型プリオン蛋白(scrapie-type prion protein, PrP^{sc})が沈着する特徴がある。これまでに対症療法以外に有効な治療法は全く確立されていない。

プリオン病の分類と病態

ヒトのプリオン病はその原因別分類から、以下の3型に分類される。

(1)原因不明の孤発性CJD.

(2)感染性CJD:これにはBSEの関与が疑われる変異型CJD(variant CJD, vCJD),汚染硬膜移植など、医療行為が原因とされる医原性CJDを含む。

(3)家族性あるいは遺伝性CJD:ここではGerstmann-Sträussler-Scheinker(GSS)症候群,致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia, FFI)も含み,そのうち多くはプリオン蛋白遺伝子(PRNP)に変異が認められる。

孤発性のCJDは神経変性疾患とも考えられるが,脳のホモジュネートを動物に摂取させると感染が成立する。このことから伝播性,感染性の疾患としても捉えられ,感染症法では五類感染症に分類されている。また,種を超えて感染が成立する人畜共通感染症という側面もある。しかし,ヒトからヒトへの感染は,中枢神経やその周辺臓器(汚染硬膜や角膜)の移植ではじめて成立するもので,通常の医療行為や日常の接触で感染性はみられないので,この点を誤解してはならない。

プリオン病の疫学・臨床症状

最も頻度の高いプリオン病は,孤発性のCJDでプリオン病の約80%を占める。この疾患は1921年に初めて報告されたが,おそらく人類史上,古くから存在していた疾患であると考えられる。CJDの特徴は,発症年齢が一般に40歳から80歳までで,年間発生率は100万人に一人であるとされている。これは海外のデータもほぼ類似の発生率を示しており,人種差,地域差はあまりない。わが国では年間に100名前後の患者が発生する計算になるが,CJDサーベイランス委員会報告でも大きく矛盾しない結果が得られている。同報告では平均年齢は65.6歳である¹⁾。

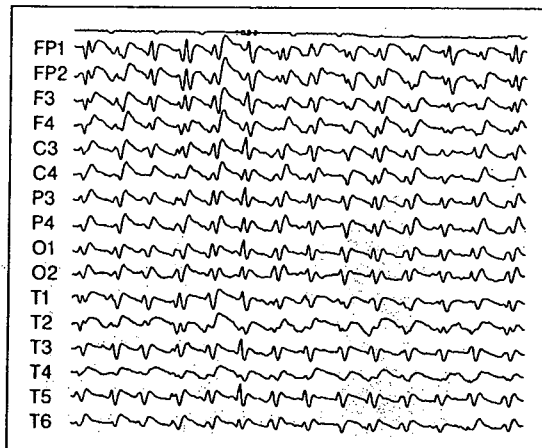


図1 CJDの脳波所見

58歳,男性。単極誘導で全誘導に同期する,高振幅放電が認められる(周期性同期性放電:PSD)。

典型的な症状としては,進行性の認知症とミオクローヌス(ピクツ,ピクツとした不規則で素早い不随意運動),小脳性運動失調や視覚異常などの出現頻度が多い。初発症状は,見当識障害,注意障害などで気づくことが多く,その後歩行時のふらつきが出現する。詳細に問診をすると,実はこれら症状の前にさかのぼり,数か月前からうつ症状や不安症状など非特異的な「発病前症状」を呈することも多いが,その時点での診断は不可能である。経過中にはさまざまな精神症状,例えば妄想や驚愕反応などを示し,その後精神活動は著しく低下する。運動症状としては歩行が不安定になり,座位も困難になる。ほぼ3か月もすると無動無言の状態(寝たきり)に陥る。感染症(肺炎など)で亡くなることが多い。症状の経過には多様性があり,必ずしもこの急速進行性の経過をたどらない場合もある。しかし,進行の程度が異なるのみで停止することはない。

プリオン病の検査所見

プリオン病で一般血液検査や尿検査に異常は見られない。脳波では発病早期は,基礎波に徐波が目立つが,次第に周期性同期性放電(periodic synchronous discharges, PSD)が明らかになり,診断に有用である(図1)。脳脊髄液検査は一般の細胞数,蛋白質,糖に異常はないが,神経細胞由来の14-3-3蛋白質,神経特異エノラーゼ(neuron-specific enolase, NSE)やタウ蛋白が高値を

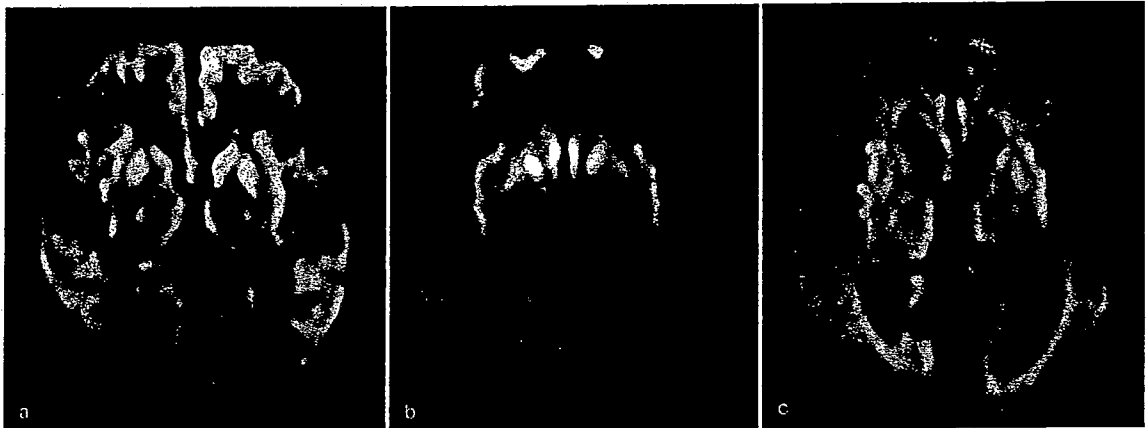


図2 孤発性CJDの脳MRI, 拡散強調画像所見

58歳, 男性. aが発症約3か月, bが約6か月, cが約9か月の所見である. aにおいて両側の基底核と皮質に強い高信号を認め, 経過とともに高信号は淡くなる.

示し, CJDにおける神経細胞死の生物学的マーカーとして有用であることが報告されている²⁾. 脳MRI検査はその感受性が早期から高いことが明らかになり, 特に拡散強調画像での基底核と大脳皮質の高信号はこの疾患のほとんどで出現し, プリオン病診断に必須である(図2)³⁾. またPRNP内コドン129のメチオニンとバリンの遺伝子多型は臨床表現型に影響を与えることがわかっている⁴⁾. 遺伝性プリオン病の発生は全体の約10%を占めている. 遺伝性プリオン病は, いずれも常染色体優性遺伝でPRNP内に点変異あるいは挿入変異を有する.

新興プリオン病: 医原性CJD, 変異型CJD

新興プリオン病とは, 近年になって認められた感染性のプリオン病を示す. その一つは(おそらくプリオン病に汚染された)ヒト硬膜の移植後, 数年から十数年の潜伏期を経て発症する医原性プリオン病で, これまでにわが国での発生は120例を超えた. この硬膜移植は1978年から1993年までの間にLyoduraという種類のヒト乾燥硬膜を移植した患者の一部に発症が認められている. 手術後平均11年で発症するが, 長い人では25年の潜伏期を経て発症している. 症状は孤発性CJDと類似の経過をたどる群と, 進行が遅い群(ブランク型)があり, ブランク型は特徴的な症状や脳波所見が見られずに診断が難しい.

もう一つの新興プリオン病は変異型CJDであり, 1996年に初めて報告され, 狂牛病といわれるBSEとの関連が確実視されている⁵⁾. 孤発性CJDとの違いは若年発症(平均29歳)で進行はやや遅い. 脳病理も異なり, 海綿状病理の周囲にflorid plaquesが認められる. 英国での発生がほとんどであるが, わが国でも1例目が報告された⁶⁾. このような新興のプリオン病は人類史上存在しなかった疾患である. 孤発性CJDと感染性プリオン病は原因が異なるものの臨床症状, 病理に共通性が見られる.

臨床的にどの型のCJDも発症年齢, 初発症状に違いはあるものの進行性であり, ほぼ数か月から長くても数年で無動無言となり死に至る. また, 病的にはPrP^{sc}の沈着が見られる. また孤発性でも感染性プリオン病と同様に動物摂取において伝播性, 感染性を有する点にある. これが伝播性海綿状脳症(transmissible spongiform encephalopathies, TSE)といわれていたゆえんである.

プリオン病の原因

プリオン病の発症機序としては, 正常脳細胞にも存在する正常型プリオン蛋白(cellular prion protein, PrP^c)が, なんらかの原因で蛋白質高次構造の変化を起こし, 病原性を持つプロテアーゼ抵抗性の異常型(感染型)プリオン蛋白(PrP^{sc})となり, それが中枢神経へ蓄積, もしくは正常脳細

胞に感染することによって生じるという説が最も有力と考えられている。このプリオン蛋白質病原説は1982年にPrusinerらが本疾患の原因物質としての感染性蛋白質の概念を発表して以来、一般に考えられている⁷⁾。すべての動物においてPrP^cは存在し、生理的作用は確定的ではないが、銅結合蛋白質としての機能や酸化的ストレスに関与している可能性がある。PRNPがコードする蛋白であり、転写後にゴルジ体で糖鎖修飾を受け、細胞膜に移動する。培養細胞では細胞膜上での半減期は3~6時間であり、その後分解されるとされている⁸⁾。PrP^cは253アミノ酸蛋白で、分子量は35~36 kDa、主に中枢神経系、少量はリンパ球組織において発現する。一方、PrP^{sc}はすべてのプリオン病の病理で認められ、ヒトのみならず動物のプリオン病、例えばスクレイピーにおいても脳にその蓄積が認められる。PrP^{sc}は感染性を有すると考えられている。事実、接種感染実験において、種を超えて伝播が可能であり、新たなプリオン病を生じる。PrP^{sc}による感染後に、正常のPrP^cになんらかの構造変化が引き起こされ、 β シート構造に富むPrP^{sc}へと変化し病的蓄積を生じる⁹⁾と考えられている。したがって、PrP^cが発現していない宿主にはプリオン病は感染しない。

脳におけるPrP^{sc}の病的蓄積が神経細胞死、反応性のグリオシス、マイクログリアの増加、そして海綿状変化を引き起こす。これらの脳病理はプリオン病の診断に必須で、アミロイド斑が認められることもある。

プリオン病の治療

プリオン病は、いったん発症すると進行性で致死的な経過をたどり、対症療法以外に有効な治療法は確立されていない。これまでにPrP^cからPrP^{sc}への構造変化もしくは蓄積を阻害する化学物質を検索するため、さまざまな基礎研究がなされてきた。さらに、1986年にBSEが英国で初めて確認され、1996年にvCJDの発生が報告されてからは、世界的な問題として早急な治療法の発見が急務と考えられ、その研究速度は加速した。その結果、現在までに抗プリオン効果を有する数十種類の化合物が報告されている。そのうちキナ

クリン(quinacrine)は、*in vitro*でPrP^cからPrP^{sc}への転換やPrP^{sc}の蓄積を阻害する効果があることが報告された¹⁰⁾。同剤は、長年マラリアの治療薬として使用されてきた歴史から安全性が確立している薬剤であり、さらに血液脳関門の通過も良好であるという利点から臨床治験が進行中である。

ペントサンポリサルフェート(pentosan polysulfate, PPS)は動物感染実験において、末梢から感染する前に投与すれば発症を遅らせる効果があること、また、神経芽腫細胞におけるPrP^{sc}の蓄積を阻害することなどがわかってきた。この効果はPPSがプリオン蛋白質の線維形成を阻害するか、あるいは細胞膜上のプリオン蛋白質を減少させるためと推察されている。PPSは脳血液関門を通らないために脳室内に直接投与する必要があった。Doh-uraら¹¹⁾は脳内感染させたマウスに対して4週間の脳室内薬物投与を感染後10日目および35日目に開始した。発症遅延効果は10日目投与で173%、35日目投与で93%で、他の薬剤に比べ際立っていた。脳の免疫組織学的検討やウエスタンブロットでも脳へのPrP^{sc}蓄積は著明に抑制されており、現在治療研究が進行中である^{12,13)}。

PPSは硫酸化多糖で、これまでに海外で間質性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。PPSは脳室内投与を行った後にどのような薬理動態を示すかは不明であるが、ヘパリン結合細胞、例えば神経細胞やグリア細胞に取り込まれて抗プリオン蛋白質効果を示すことが期待されている。

おわりに

プリオン病の臨床症状と、検査、病理所見を中心に、そして臨床治験を含め概説した。プリオン病はBSEに関連した食の安全問題や、硬膜移植後の感染性プリオン病などが社会問題として話題になり、より身近になった疾患である。またこのことが、多くの研究者や臨床家がこの疾患に対してさらに注目を集める結果になったともいえる。今後は、この疾患の病態の把握と、診断学の向上による早期の発見、治療評価法の確立など。まだまだ継続性のある集学的な取り組みが期待される。

文 献

- 1) 中村好一, 渡邊至, 佐藤猛, 他: クロイツフェルトヤコブ病サーベイランス結果. 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に関する調査研究 平成15年度分担研究報告書. 厚生労働省, pp 33-39, 2004
- 2) Hsich G, Kenney K, Gibbs CJ, et al: The 14-3-3 brain protein in cerebrospinal fluid as a marker for transmissible spongiform encephalopathies. *N Engl J Med* 335: 924-930, 1996
- 3) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al: Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 63: 443-449, 2004
- 4) Tranchant C, Geranton L, Guiraud-Chaumeil C, et al: Basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 52: 1244-1249, 1999
- 5) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al: A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347: 921-925, 1996
- 6) 山田正仁, 浜口毅, 中村好一, 他: CJD サーベイランスにおける問題例一わが国における変異型 CJD 疑い例および孤発性 CJD 診断困難例の検討. 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に関する調査研究 平成16年度班会議抄録集. 厚生労働省, pp 53-58, 2005
- 7) Prusiner SB: Biology and genetics of prion diseases. *Annu Rev Microbiol* 48: 655-686, 1994
- 8) Harris DA: Biosynthesis and cellular processing of the prion protein. *Adv Protein Chem* 57: 203-228, 2001
- 9) Brandner S, Isenmann S, Raeber A, et al: Normal host prion protein necessary for scrapie-induced neurotoxicity. *Nature* 379: 339-343, 1996
- 10) Caughey B: Protease-resistant PrP accumulation and scrapie agent replication: a role for sulphated glycosaminoglycans? *Biochem Soc Trans* 22: 163-167, 1994
- 11) Doh-ura K, Ishikawa K, Murakami-Kubo I, et al: Treatment of transmissible spongiform encephalopathy by intraventricular drug infusion in animal models. *J Virol* 78: 4999-5006, 2004
- 12) Rainov NG, Whittle IR, Doh-ura K: Treatment options in patients with Prion Disease-the role of long term cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate. In: Kitamoto T ed. PRIONS. Springer-Verlag, Tokyo: pp 41-66, 2005
- 13) 山田達夫, 坪井義夫: ペントサンポリサルフェート脳室内持続投与法の臨床試験に関する研究. 厚生科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 プリオン病の画期的治療法に関する臨床研究と基礎研究 平成16年度分担研究報告書. 厚生労働省, pp 8-9, 2005

本誌の複写利用について

日頃より本誌をご購読いただき誠にありがとうございます。

ご承知のとおり、出版物の複写は著作権法の規定により原則として禁止されており、出版物を複写利用する場合は著作権者の許諾が必要とされています。弊社は本誌の複写利用にかかる権利の許諾ならびに複写使用料の徴収業務を(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)に委託しております。本誌を複写利用される場合にはJCLSにご連絡のうえ、許諾を得てください。JCLSの連絡先は以下のとおりです。

(株)日本著作出版権管理システム(JCLS)

所在地 〒113-0033 東京都文京区本郷4-1-6 本郷416ビル8階
電話 03-3817-5670 FAX 03-3815-8199 e-mail info@jcls.co.jp

著作権法は著作権者の許諾なしに複写できる場合として、個人的にまたは家庭内その他これに準ずる限られた範囲で使用すること、あるいは政令で定められた図書館等において著作物の一部(雑誌にあつては掲載されている個々の文献の半分以上)を一人について一部提供すること、等を定めています。これらの条件に当てはまる場合には許諾は不要とされていますが、それ以外の場合、つまり企業内(政令で定められていない企業等の図書室、資料室等も含む)、研究施設内等で複写利用する場合や図書館等で雑誌論文を文献単位で複写する場合等については原則として全て許諾が必要です。

複写許諾手続の詳細についてはJCLSにお問い合わせください。なお、複写利用単価を各論文の第1頁に、ISSN番号と共に表示しております。

(株)医学書院

臨床的特徴と検査所見

志賀裕正

Clinical characteristics and laboratory findings

Yusei Shiga

Department of Neurology, Tohoku University Hospital

Abstract

Acutely progressing dementia, generalized myoclonus, and periodic synchronous discharge (PSD) on EEG are thought to be characteristic features of Creutzfeldt-Jakob disease (CJD). However, recent surveillance studies in European countries and Japan have revealed several uncommon variants that run relatively long clinical course, demonstrate atypical myoclonus, and show no PSD. Brain specific proteins such as 14-3-3 protein, tau protein, and neuron specific enolase (NSE) are detected in the CSF of CJD patients. Clinical features and laboratory findings of sporadic CJD are related well to the combination of polymorphism at codon 129 of prion protein gene (PRNP) (Methionine/Methionine, Methionine/Valine, and Valine/Valine) and type of pathogenic prion protein (type 1 and type 2). Those of genetic prion disease depend on pathogenic mutation in PRNP. Positive rates of PSD and 14-3-3 protein in the CSF differ among subtypes of sporadic CJD and genetic prion diseases. Diffusion-weighted MRI is very useful for an early clinical diagnosis of CJD and some subtypes show their own characteristic findings.

Key words: Creutzfeldt-Jakob disease, uncommon variant, periodic synchronous discharge, 14-3-3 protein, diffusion-weighted MRI

はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) はヒトプリオン病の大部分を占め、発症原因から孤発性、遺伝性、感染性に分類される。治療法の確立されていない致死性疾患であると同時にどのタイプも感染性を有している。このため公衆衛生上も重要な疾患であり、我が国では届け出義務のある第5類感染症に指

定されている。

これまではCJDといえば急速に進行する認知症、全身性ミオクローヌス、脳波での周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) が特徴で、発症数カ月以内に無動無言状態に陥るかなり均一な疾患と認識されてきた。したがって診断も比較的容易と考えられ、大きな注目を集める疾患ではなかった。しかし1996年イギリスでウシ海綿状脳症 (bovine spongiform

encephalopathy: BSE) 感染牛から感染したと考えられる変異型 CJD が報告され¹⁾, 食の安全とも結びついて注目を集めるようになった。また CJD は医原性に発症することも知られており, 屍体より採取した成長ホルモン製剤, 性腺ホルモン製剤使用や硬膜移植により感染し発症した症例が多い。特に我が国では硬膜移植による CJD が 120 例以上報告されており社会問題となっている²⁾。

このように CJD は単なる致死性中枢神経疾患というだけでなく, 食生活, 医療行為と密接にかかわる疾患であり, 現在ヨーロッパ各国, オーストラリア, 我が国ではサーベイランス体制が採られ, その発症状況を監視している。サーベイランス調査結果の集積により, CJD はこれまで考えられていたような均一な疾患ではなく種々の亜型が存在することが明らかにされている。プリオン蛋白遺伝子 (PRNP) コドン 129 には Methionine/Methionine (MM), Methionine/Valine (MV), Valine/Valine (VV) の 3 種の遺伝子多型が存在し, 脳内に沈着する異常型プリオンには糖鎖のないプリオン蛋白の分子量 21 kD のタイプ 1, 19 kD のタイプ 2 が存在する。孤発性 CJD ではこれらの組み合わせにより MM1, MM2, MV1, MV2, VV1, VV2 に, MM2 は更に MM2 皮質型, MM2 視床型に分類する分類が提唱されており, この分類は臨床症状, 検査所見の陽性率と合致する³⁾。MM1, MV1 はこれまでの古典型 CJD に, MM2 視床型は視床型 CJD に, MM2 皮質型は大脳皮質型 CJD に, MV2 または VV2 はアミロイド斑をもつ CJD に相当する。遺伝性 CJD では孤発性 CJD よりも臨床症状は多彩で原因遺伝子異常と関連している。

CJD の初発症状は多彩で種々の亜型も存在することから, これまで典型的な孤発性 CJD と考えられていた古典的な MM1, MV1 型以外では必ずしも生前診断が容易ではなく, 剖検により初めて CJD と診断される症例も存在する。早期診断は更に困難な場合も多いが, 治療の試みが始まりつつある現在では, 公衆衛生学的側面ばかりでなく, 早期診断が求められるようになっ

てきている。脳波⁴⁾や髄液中の 14-3-3 蛋白⁵⁾, MRI, 特に拡散強調 MRI⁶⁾などが診断に重要であることが知られるようになってくると同時にこれらの検査所見が臨床症状, 遺伝子変異と密接に関連することが明らかにされつつある。

本稿では孤発性 CJD, 遺伝性 CJD の臨床的特徴と脳波, 14-3-3 蛋白をはじめとする髄液中の神経特殊蛋白, 拡散強調 MRI などの検査所見との関連について論じる。

1. 脳 波

脳波は 14-3-3 蛋白とともに WHO の診断基準 (表 1) に採用されている臨床検査である。PSD は CJD に特徴的な所見とされ, 現在もなお診断上最も重要視されている検査所見である。しかし図 1 に示すように病初期から出現するわけではなく中期以降に出現する所見である。CJD の PSD の基準として①完全に周期性で鋭波の持続時間は 100-600 msec, 鋭波の間隔は 500-2,000 msec (0.5-2 Hz), ②鋭波は全般性または半球性に出現, ③少なくとも 5 波以上出現し鋭波の間隔差は 500 msec 以下である, が提唱されている⁷⁾。Steinhoff らはこの条件で PSD の診断価値を検討した。病理学的に診断された CJD 150 例, CJD を否定された認知症を呈する患者 56 例を対象にした検討で感受性 64%, 特異性 91% で, CJD の PSD と類似所見を呈していたのは Alzheimer 病 4 例, 血管性認知症 1 例であったと報告している⁸⁾。1/3 の症例では PSD は出現せず, PSD の感受性は我々が考えるほど高くないことを示している。

Parchi らの検討では PSD の陽性率は MM1 (n=175) 80%, MV1 (n=7) 71.4%, VV1 (n=3) 0%, MM2 (n=12) 0%, MV2 (n=26) 7.7%, VV2 (n=42) 7.1% で, 基礎波の徐波化のみを呈するのは MM1 10.3%, MV1 14.3%, VV1 100%, MM2 91.7%, MV2 73.1%, VV2 90.5% であった。急速に進行する認知症, 全身性ミオクローヌスといった典型的な症状を呈する例では PSD が出現し, 進行が緩徐でミオクローヌスも出現しないか出現しても非典型的な症例では PSD は出現せず基礎波の徐波化のみしか

表 1 Sporadic CJD 診断基準 (WHO, 1998)

<p>Definite: Diagnosed by standard neuropathological techniques; <u>and/or</u> Immunocytochemically and/or Western blot confirmed protease-resistant PrP and/or Presence of scrapie-associated fibrils.</p>
<p>Probable: Progressive dementia; <u>and</u> At least two of the following four clinical features; Myoclonus, Visual or cerebellar disturbance, Pyramidal/extrapyramidal dysfunction, Akinetic mutism; and A typical EEG during an illness of any duration <u>and/or</u> A positive 14-3-3 CSF assay and a clinical duration to death <2 years; Routine investigations should not suggest an alternative diagnosis.</p>
<p>Possible: Progressive dementia; <u>and</u> At least two of the following four clinical features; Myoclonus, Visual or cerebellar disturbance, Pyramidal/extrapyramidal dysfunction, Akinetic mutism; <u>and</u> No EEG or atypical EEG; and Duration <2 years.</p>

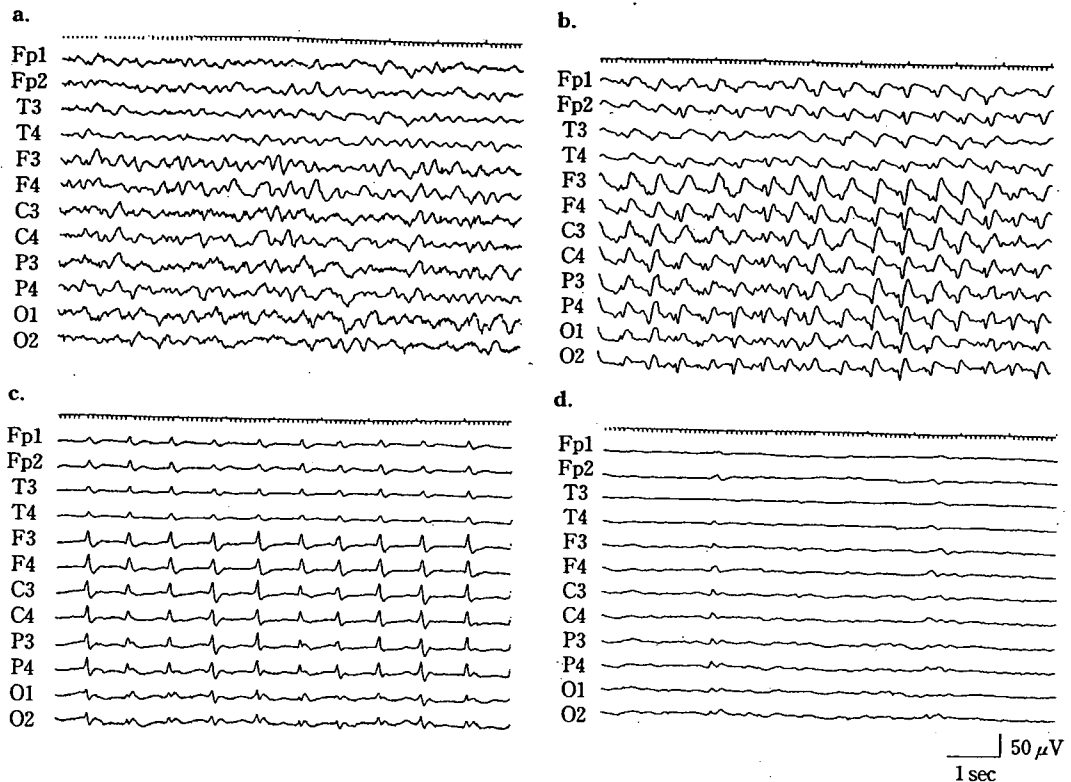


図 1 孤発性 CJD 患者の脳波の経時的変化
 初期には非特異的徐波化のみを示し(a), 周期的鋭波が出現し(b), 後に典型的周期性
 同期性放電(PSD)となり(c), 最後には周期的鋭波も消失していく(d).

表 2 変異型 CJD の診断基準 (文献⁹⁾より引用)

I	A. progressive neuropsychiatric disorder
	B. duration of illness > 6 months
	C. routine investigations do not suggest an alternative diagnosis
	D. no history of potential iatrogenic exposure
II	A. early psychiatric symptoms ^a
	B. persistent painful sensory symptoms ^b
	C. ataxia
	D. myoclonus or chorea or dystonia
	E. dementia
III	A. EEG does not show the typical appearance of sporadic CJD ^c (or no EEG performed)
	B. bilateral pulvinar high signal on MRI scan
Definite : IA (progressive neuropsychiatric disorder) and neuropathological confirmation of vCJD ^d	
Probable : I and 4/5 of II and IIIA and IIIB	
Possible : I and 4/5 of II and IIIA	

^aDepression, anxiety, apathy, withdrawal, delusions.

^bThese include frank pain and unpleasant dysesthesia.

^cGeneralized triphasic periodic complexes at approximately 1/sec.

^dSpongiform change and extensive prion protein deposition with florid plaques throughout the cerebrum and cerebellum.

呈さない。PSDで忘れてならないことは、PSDは病初期には出現しないことである。初回検査では非特異的な徐波化のみで、2回目以降の検査でPSDを認めることも少なくない⁹⁾。

このことは遺伝性CJDにもあてはまり、進行が速く全身性ミオクロームスを呈するタイプ(codon 200変異, codon 210変異, codon 232急速進行型など)ではPSDが出現し、進行が緩徐でミオクロームスも非典型的なタイプ(codon 180変異, codon 232変異緩徐進行型など)では基礎波の徐波化のみを認める^{7,8)}。

変異型CJDではPSDが出現しないことが特徴とされてきたが(表2)⁹⁾、我が国の症例では末期に典型的なPSDが出現しており、変異型CJDでも末期にはPSDが出現する可能性がある¹⁰⁾。

2. 14-3-3蛋白

髄液中の14-3-3蛋白, tau蛋白, S-100b蛋白, NSE(neuron specific enolase), などの特殊蛋白がCJDの診断に有用であることが報告されているが, 14-3-3蛋白のみが採用されている¹¹⁾。これら14-3-3蛋白, tau蛋白, S-100b蛋白, NSEの髄液中の陽性率は孤発性CJDでは

85%, 86%, 82%, 73%, 変異型CJDでは40%, 24%, 62%, 24%, 遺伝性CJDでは78%, 82%, 82%, 60%と報告されており, NSEの陽性率がやや劣っている¹²⁾。注意すべきことはこれらの蛋白の測定法は統一されていない。測定法やcut-off値をどこに設定するかによって陽性率は異なることである。測定法の標準化, cut-off値の設定は早急の課題となっている。

孤発性CJD各病型における14-3-3蛋白の陽性率はMM1 92%, MV1 91%, VV1 100%, MM2 78%, MV2 65%, VV2 90%と報告されている。急速に進行する古典型と進行の比較的緩徐な非古典型で比較するとそれぞれ陽性率は93%, 85%となり, 急速進行型の方で陽性率が高い¹²⁾。遺伝性CJDにおける14-3-3蛋白の陽性率に関しては, 急速に進行するcodon 200変異例では14例中13例で, codon 210変異例で15例中15例で陽性と報告されている¹³⁾。進行が緩徐なcodon 180変異型でも3例中2例で, codon 232変異緩徐進行型では4例全例で⁸⁾陽性であり, 遺伝性CJDでは一般に14-3-3蛋白の陽性率が高い¹³⁾。しかし致死性家族性不眠症では15例中陽性例は0, Gerstmann-Sträussler-

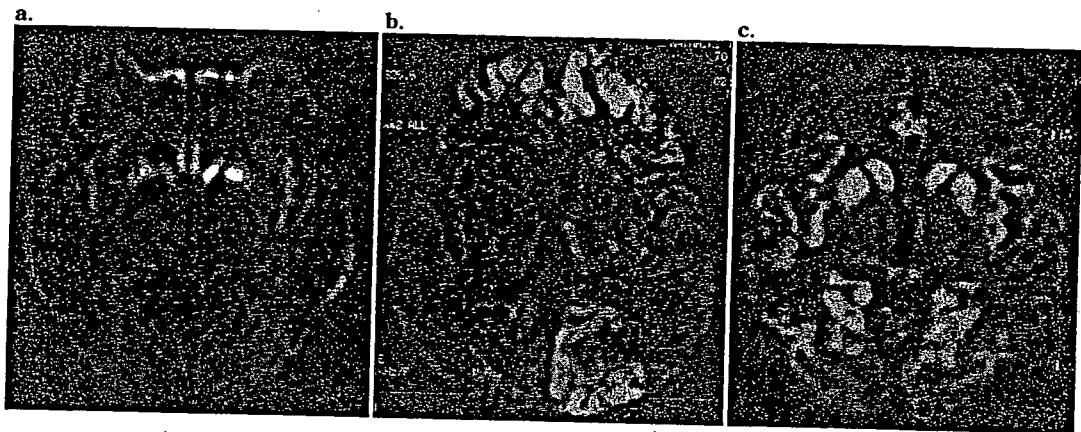


図2 孤発性CJD患者の拡散強調MRI

大脳基底核の高信号が特徴的な所見とされていたが、実際には大脳基底核にのみ高信号を呈する型(a)、大脳皮質にのみ高信号を呈する型(b)、両者に高信号を呈する型(c)など様々である。

Scheinker病では6例中2例で陽性と陽性率はかなり低い。また変異型CJDも陽性率は45%で高くない¹³⁾。

このように14-3-3蛋白の陽性率はCJDでは総じて高いが、Lemstraら¹⁴⁾、Huangら¹⁵⁾はともに特異性は87%と報告し、感受性に比し特異性は必ずしも高くない。CJD以外の疾患で髄液14-3-3蛋白が陽性となるのは脳血管障害、脳炎・髄膜脳炎の場合が多いが代謝性脳症、低酸素脳症、橋本脳症、傍腫瘍性神経疾患、Alzheimer病でも報告があり¹⁴⁻¹⁶⁾、末梢神経疾患であるGuillain-Barré症候群でも報告されている¹⁷⁾。14-3-3蛋白は急激な大脳神経細胞の破壊に伴って髄液中に出現すると考えられていたが^{14,18)}、tau蛋白同様に¹⁹⁾末梢神経疾患でも髄液中に陽性になる可能性があり、陽性例の解釈には注意が必要である。

14-3-3蛋白には7種類のisoformがあり哺乳類の脳内には6種類が存在することが示されている²⁰⁾。このisoformを測定することによって14-3-3蛋白の診断精度を上げよう、との試みがありγ-isoformがCJDと他疾患との鑑別に有用であると報告されている²¹⁾。しかしγ-isoformはCJDに特異的なisoformではなく²²⁾、どのタイプのisoformがCJD患者髄液中に出現するか、についても報告は様々で統一した見解には至っていない^{18,23,24)}。使用する抗体の

特異性の問題も関与していると思われる。本来はTリンパ球由来で哺乳類の脳内には極わずしか存在しないため検出感度以下と考えられるt-isoformを除くγ, ε, η, ζ, βの5種のisoformを検出したとの報告もあり¹⁸⁾、CJD患者の髄液中に出現する14-3-3蛋白isoformに選択性はない可能性もある。

3. 拡散強調MRI

CJDにおける画像診断はかつては著明な脳萎縮を呈することが唯一の所見であり、MRI出現後も診断には有用ではなかったと考えられていた²⁵⁾。Finkenstaedtら²⁶⁾がCJD患者の79%で大脳基底核に高信号を認めたことを報告してから診断マーカーとしての重要性が論じられるようになり、Bahnら²⁷⁾が拡散強調MRIで高信号が明瞭に描出されることを報告してから拡散強調MRIで病変を描出した症例の報告が相次いでいる。当初は大脳基底核の高信号がCJDの特徴的な所見と考えられたが、拡散強調MRI所見の集積とともに大脳皮質の高信号を示す症例の報告も相次ぎ、孤発性CJDでは基底核にのみ病変を示す群、大脳皮質のみに病変を示す群、両者に病変を示す群など臨床症状と関連した種々の病変が描出される(図2)。Shigaらは拡散強調MRIの感受性は92.3%、特異性は93.8%で、T2強調MRI, fluid-attenuated inversion recovery

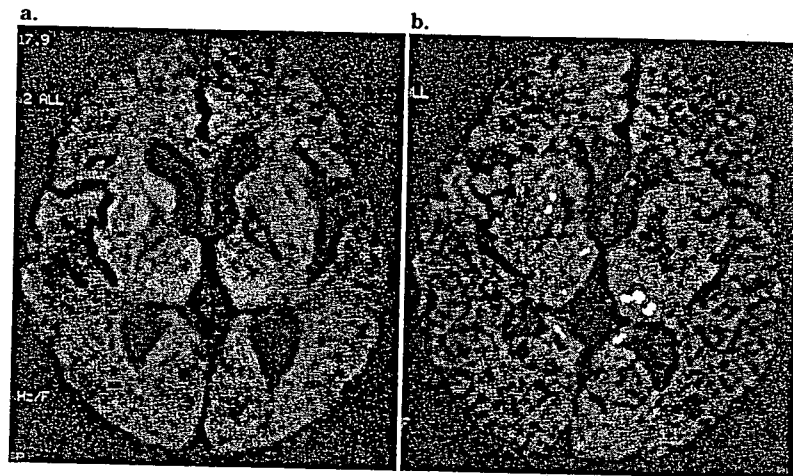


図3 VV2型孤発性CJD患者の拡散強調MRI
75歳女性例(a), 69歳男性例(b)とも大脳基底核に高信号を呈するが、特徴的なのは両者とも両側視床全体にわたる高信号を認めている。VV2型の特徴である。

(FLAIR) MRIよりもCJD病変の検出に優れていることを報告した⁶⁾。拡散強調MRIは脳波でPSDが出現するよりも早く、脳波でPSDが出現しないタイプでも異常を検出することができ、臨床所見、髄液所見と合わせると早期診断に非常に有用な検査法である。

変異型CJDではMRIでpulvinar sign²⁸⁾が有名で診断基準⁹⁾にも含まれている。孤発性CJDの大部分を占めるMM1型では共通するMRI所見は報告されていないが、幾つかの特殊なタイプでは特徴的なMRI所見が報告されている。

VV2型孤発性CJDは我が国では非常にまれであるが、欧米では2番目に多いタイプであり以前は失調型と呼ばれていた。失調症状で発症し認知症は遅れて出現する。MM1型孤発性CJDよりも経過は緩徐で、脳波でPSDは一般には出現しない。拡散強調MRIでは皮質の高信号とともに視床全体に及ぶ、広範に高信号を呈するのが特徴的である(図3)²⁹⁾。

MV2型孤発性CJDも我が国ではまれであるが、欧米では3番目に多いタイプであり以前はKuru-plaque型と呼ばれていた。認知症状とともに失調症状で発症し、小脳のamyloid-Kuruタイプのplaqueが特徴である。進行は緩徐で2年以上にわたる症例も存在する。画像所見では

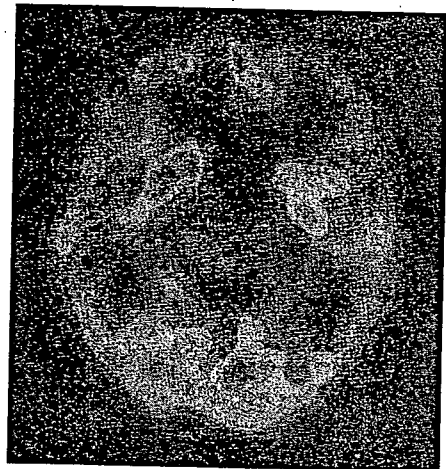


図4 MM2視床型孤発性CJD患者のSPECT所見
MM2視床型では拡散強調MRIでは高信号は認められない。SPECTでは両側視床の血流低下が特徴的な所見である。

FLAIR MRIまたは拡散強調MRIで、変異型CJDのpulvinar signと酷似した、視床内側部から視床枕にかけて高信号を呈するのが特徴である³⁰⁾。

これまで視床型または孤発性致死性不眠症と呼ばれていたのがMM2視床型である。失調症状、認知症状に加えて不眠症、自律神経症状、精神運動症状が出現する。海綿状変性は目立た