

プリオン病, SSPE

田中 美紀* 坪井 義夫* 井上 貴仁** 山田 達夫*

たなか みき つばい よしお いのうえ たかひと やまだ たつお

- 1 プリオン病・SSPEは、感染後長い潜伏期間を経て発症する進行性致死性疾患である。
- 2 プリオン病の早期診断にはMRI拡散強調像(DWI)がきわめて有用である。
- 3 麻疹予防接種により、SSPE発症率はきわめて低下する。

Key Words: プリオン病, subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)

プリオン病の代表的疾患であるクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)と亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は、ともに従来スローウイルス感染症という概念で認識されていた疾患である。一般的にスローウイルス感染症とは、感染すると数ヵ月から数年という長い潜伏期を経て発症し、いったん発症すると徐々に症状の進行を認め、かつ有効な治療法がない疾患群として捉えられており¹⁾、麻疹ウイルス感染にともなうSSPEや、JCウイルス感染で生じる進行性多巣性白質脳症(Progressive Multifocal Leukoencephalopathy: PML)などが現在でもその代表例と考えられる。しかしCJDに関しては、原因ウイルスは見つかっておらず、現在、病原性を持つ不溶性感染型プリオン蛋白(PrP^{Sc})が何らかの機序で中枢神経に凝集、沈着することにより発症するというプリオン蛋白病原説²⁾が広く受け入れられている。したがって、スローウイルス感染症ではなく、プリオン病という独立した概念で総称されるようになった。

本稿では、進行性かつ難治性の認知機能障害という共通の臨床症状を有するプリオン病・SSPEについて概説する。

プリオン病

概念

プリオン病の発症機序としては、正常脳細胞にも発現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起し、病原

性を持つ不溶性の感染型プリオン蛋白(PrP^{Sc})となり、それらが中枢神経に凝集、沈着するか、もしくは直接PrP^{Sc}が細胞毒性を獲得することによって生じると考えられている。動物ではウシの海綿状脳症(狂牛病:BSE)、ヒツジのスクレイビー、ヒトではCJDがその代表である。CJDは原因別分類から、

- ①原因不明の孤発性CJD(sporadic CJD)
- ②感染性CJD:牛海綿状脳症(bovine spongiform encephalopathy: BSE)の関与が疑われる変異型CJD(variant CJD)、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)も含む

に分類される。わが国のCJDサーベイランス委員会の調査では、1999年4月から2007年2月までに913例がプリオン病と判定されており³⁾、その内訳は、孤発性CJD 771例(84.4%)、遺伝性プリオン病 128例(14.0%)、感染性プリオン病 72例(7.9%)、病型不明のプリオン病 2例(0.2%)となっている。感染性プリオン病のうち1例(0.1%)のみが変異型CJDと診断されたが⁴⁾、これは本邦にて確認された唯一の症例である。年間発症率が100万人に1人という比較的まれではあるが、いったん発症すると対処療法以外に有効な治療法がまったく確立されていないため、現在世界規模で積極的に治療研究が進められてい

*福岡大学医学部 神経内科学教室 **福岡大学医学部 小児科学教室

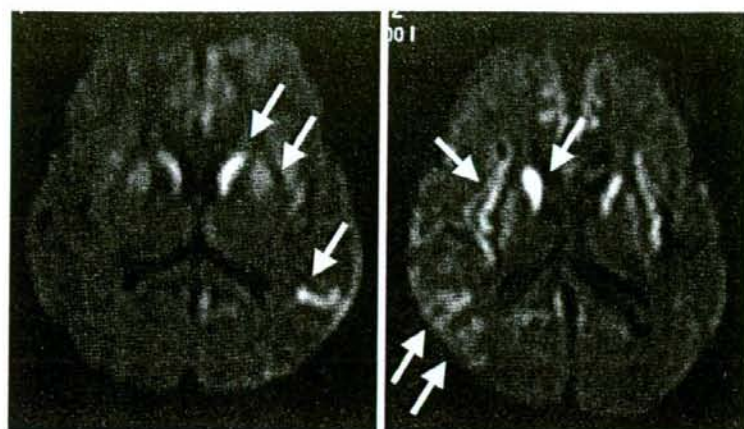


図1 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病の脳 MRI 拡散強調画像

ともに孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病患者の脳 MRI 拡散強調画像。矢印は大脳皮質や線条体の認められる非対称性高信号域。

る。

臨床症状と診断

初診時の主訴としては、進行性的見当識障害や注意障害のほかに、歩行障害、性格変化などもあげられる。さらに詳細な問診を行うと、認知症を疑わせる初発症状の出現から遡ること数カ月前より、軽いうつ症状や不安症状などの非特異的な「発病前症状」を呈していたことが判明する場合があるが、いずれにせよその時点での診断は不可能である⁵⁾。認知機能障害を呈す他疾患と比較すると、一般的に症状の進行は速く、典型例では、発症より数週間から数カ月にミオクローヌス・小脳性運動失調・視覚異常・失語・錐体路徴候・錐体外路徴候・歩行障害などの多彩な神経学的異常所見が出現し、約半年で寝たきり、無動無言の状態となる。経口摂取は不可能となり、最終的には肺炎などの感染症で死亡することが多い。「入院時にはある程度会話も可能であったにも関わらず、数日で発語は単語レベルとなり、さらにその数日後には全失語になっている」、もしくは「前日までボールを投げるという行為が可能であったが翌日には不可能となっている」というように、日単位での進行を認める症例も少なくない。

プリオン病の診断は、臨床経過に加え髄液検査、脳波、頭部 MRI を中心に行われる。髄液検査では、比較的早期より、神経細胞由来の 14-3-3 蛋白、neuron-specific enolase (NSE)、タウ蛋白が高値を示す。脳波では、発症早期より基礎律動

に徐波の出現率が増加し、臨床的にミオクローヌスを認める時期に至る頃、周期性同期性放電 periodic synchronous discharge : PSD (欧米では periodic sharp wave complexes : PSWCs と記載されることが多い) が出現する。また頭部 MRI では、特に孤発性 CJD にて、早期診断に拡散強調画像 (diffusion weighted imaging : DWI) が非常に有用である (図 1)。この場合、おもに大脳皮質や線条体の高信号を認め、当初非対称性であった病巣が拡大し、経過とともに対称性へと移行することが多い⁶⁾。1996 年に Hsich らが CJD 患者の脳組織に特異的に発現する蛋白として 14-3-3 蛋白を同定し、CJD の診断に有用であると報告した⁷⁾以後も、引き続き髄液マーカーの比較検討が行われてきた。調らは、CJD と診断された 112 例にて各種髄液マーカーの検出率感度を比較しているが、そのうち総タウ蛋白 88.6%、14-3-3 蛋白 85.3%、NSE 72.7% と、タウ蛋白の感度がもっとも高いと報告している⁸⁾。なお同報告では、画像の標準化は行っていないデータではあるものの DWI 画像の異常検出率を 92.3% としており、早期診断において DWI の感度が実際にもっとも優れているという一つの根拠として非常に興味深い。CJD を疑う症例では、MRI (DWI) 検査を積極的に施行すべきである。また機種による画像の違いがあり、DWI 画像を標準化する必要性も強調されている⁹⁾。一方、従来特徴的とされていた脳波上 PSD に関しては、感度 67%、特異度 86% と偽陰性が多いため¹⁰⁾、PSD 陽性であっ

表1 孤発性 CJD 診断基準 (WHO, 1998)

- A. 確実例 definite
特徴的な病理所見または Western blot 法または免疫染色法にて脳に異常プリオン蛋白を検出。
- B. ほぼ確実例 probable: 以下の1~4を満たす。
1. 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徴候
 - d. 無動性無言
 3. 次の2項目中1項目以上を満たす。
 - a. 典型的脳波所見
 - b. 髄液14-3-3蛋白陽性(死亡までの罹病期間が2年未満)
 4. ルーチン検査にて他疾患を除外できる。
- C. 疑い例 possible: 以下の1~4を満たす。
1. 進行性認知症
 2. 以下の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徴候
 - d. 無動性無言
 3. 脳波非施行または非典型的脳波所見
 4. 罹病期間2年未満

表2 変異型 CJD 診断基準 (WHO, 2001)

- I. A. 進行性の神経精神症状
B. 罹病期間6ヵ月以上
C. ルーチン検査にて他疾患を除外できる
D. 明らかな医原性要因への曝露歴がない
E. 家族性CJDを否定できる
 - II. A. 初期の精神症状(うつ状態、不安、無感情、自閉、妄想)
B. 持続性の疼痛性感覚障害
C. 失調
D. ミオクローヌス、舞踏様運動、ジストニア
E. 認知症
 - III. A. 脳波検査で孤発性CJDの典型的所見(PSD)を示さない(もしくは脳波検査非施行)
B. MRI検査で両側の視床枕の高信号域
 - IV. A. 扁桃生検で異常プリオン陽性
- ・確実例 definite: I A + 特徴的な神経病理学的所見
・ほぼ確実例 probable: I + II の5項目中4項目以上 + III A + III B, または I + IV A
・疑い例 possible: I + II の5項目中4項目以上 + III A

ても、諸検査の所見を加味して慎重に診断することが望まれる。通常、孤発性CJDおよび変異型CJDの診断は、WHOの定めた診断基準(表1²¹⁾、2²²⁾)に準じるのが一般的であるが、遺伝性CJDに関しては、遺伝子変異の多様性のため明確な臨床診断基準がないのが実情であり、症例ごとの遺伝子検索にて診断される。

■ 治 療

現状ではCJDは致死性の疾患であり、対処療法以外に有効な治療法は確立されていない。1986年に牛海綿状脳症が英国で初めて確認され、1996年に変異型CJDの発生が報告されてから、CJDは世界的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。そのうち現在までに臨床的に使用されたのは、長年マラリアの治療薬として使用されていたキナクリン(quinacrine)・キニーネ(quinine)、またこれまで海外で関節炎、膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきたペントサン

ポリサルフェート(pentosan polysulphate: PPS)などである。キナクリンについては、比較的安全性が確立された薬剤であり、血液脳関門の通過も良好であるという利点から、その類似の作用を持つキニーネとともに臨床応用されるに至った。一方PPSは血液脳関門を通過しないため、外科的処置により脳室内に留置したカテーテルからPPSを持続投与する方法がとられている点の特徴である¹¹⁾。本邦で福岡大学において、2004年11月から2007年3月までにプリオン病と診断された11症例に対しPPS脳室内投与を行い、現在その後の経過を観察中である。いずれの治療法も一過性の臨床的改善のみ見られた例はあるものの、長期予後を改善させると結論づけるには今後の経過の検討が必要と思われる。現在本邦では行われていないが、イギリスとアメリカでキナクリン治療の無作為対照試験が進行中であり¹²⁾、シンバスタチン、塩酸ミノサイクリン、ドキシサイクリンなどが候補薬として、本邦や、ドイツ、イタリアにおいて臨床応用の検討が進められている。抗プリオン作用を持つとされる各種薬剤について、今後の臨床評価の集積が待たれる。

SSPE

概 念

SSPE とは、幼少時の麻疹ウイルス自然感染後、5~10年(平均7年)の長い潜伏期間を経て発症する中枢神経感染症であり、スローウイルス感染症の代表疾患である。自然感染した野生株の麻疹ウイルスが何らかの原因で免疫回避し、その結果体内への持続感染が成立する。その潜伏期に遺伝子変異を起こし麻疹ウイルス変異株(SSPEウイルス)となり、神経病原性を獲得すると考えられている¹³⁾。本邦では麻疹感染者の10万例につき約1~2例の割合で発症するといわれているが¹⁴⁾、1歳未満で罹患した場合は8000人に1人の発症率とされ¹⁵⁾、より免疫機構の脆弱な乳幼児期に罹患した場合はその発症率が高い。近年の発症数は年間5~10人で、学童期の発症が80%を占め、現在国内の患者数は約150人と考えられる²⁾。麻疹予防接種によりSSPE発症率は低下することが各国のサーベイランスで明らかとなっており¹⁶⁾、現時点で本疾患発症に対する唯一の予防法と言える。本邦における3歳時の麻疹ワクチン接種率は近年90%を超えているが、世界的に見るとこの数字は決して十分なものではない。欧米ではワクチン接種が徹底されていることが多く、SSPEは本邦におけるよりもきわめてまれな疾患となっている。一方麻疹ワクチン接種が引き金となりSSPEを発症する可能性について、Campbellらは、これまで発表された各国のSSPEについての論文を基に、適切な麻疹ワクチンの接種がSSPE発症を防ぐことは明白であり、疫学的またウイルス学的データからは、麻疹ワクチンがSSPEの原因となるという根拠は見いだせないと結論づけている¹⁷⁾。そのおもな理由として、麻疹の既往歴がなく、かつワクチン接種後にSSPEを発症した症例の脳組織において、常に野生株麻疹ウイルスが検出されている一方で、麻疹ワクチンウイルスはまったく検出されていない点をあげている。これは実際には野生株麻疹に感染した既往があったにもかかわらず、その臨床徴候が軽微なため診断されなかったのではないかと推測している。疫学的には、ワクチン接種後のSSPE発

症率は自然麻疹感染後の約1/10であるとされており、いずれにせよ本邦でのワクチン接種率のさらなる向上が望まれる。また、最近のSSPEの傾向としては、抗癌剤などの薬剤投与中患者やAIDS患者などの、免疫抑制状態での麻疹罹患による発症(immunosuppressive SSPE)や成人発症のSSPEが問題視されており¹⁸⁾、臨床的に好発年齢以外であっても、その可能性を常に念頭におく必要がある。

臨床症状と診断

発症好発時期は学童期であり、「学力が少し下がった」「授業中に落ち着きがなくなった」「忘れ物が多くなった」など、意欲低下や学力低下の症状で発症することが多いため、当初は心因反応、不登校と診断されることがある。一般的にはJabbour臨床病期分類が広く用いられており(表3²³⁾)、いったん発症すると比較的定型的な経過をたどることが多く、症状の亜急性進行を認める。本疾患も全経過は通常数年だが、数ヶ月の経過で第4期に移行する例(約10%)、比較的緩徐に進行する慢性型(約10%)も知られている²⁾。検査所見では、血清および髄液中の麻疹抗体価の上昇や、髄液中のIgG・IgG indexの上昇が認められる。また髄液中IgGオリゴクローナルバンドの検出、髄液中の麻疹ウイルスRNA検出(PCR法)なども参考となる。脳波検査では多くはミオクロススが出現する第2期より周期性同期性放電がみられる。画像検査でも、多くは第2期にT2WI/FLAIR画像にて白質中心に異常高信号域が出現し、病期が進むと高度の脳萎縮をともってくる。これらの経過・所見をもとに診断基準が作成されている(表4²⁴⁾)。

治 療

SSPEも、プリオン病と同様に根治的治療がないのが実情である。現在保険適用のある治療法として、イノシンプラノベクス(inosine pranobex)内服療法やインターフェロン(αもしくはβ)髄注もしくは脳室内投与療法があげられる¹⁸⁾。イノシンプラノベクスは抗ウイルス作用と免疫賦活作用を持つ薬剤であり、一般的に50~100mg/

表3 Jabbour分類

Ⅰ期	大脳徴候 ●意欲低下、無関心、健忘、行動異常、不明瞭な発語など
Ⅱ期	けいれん・運動徴候 ●ミオクロームス、体軀・四肢の協調運動障害 ●不随意運動（ジスキネジア、舞踏様運動、振戦）
Ⅲ期	意識障害・オビストーヌス ●刺激への反応不能、伸筋群の筋緊張亢進、除脳硬直 ●不規則な呼吸
Ⅳ期	大脳皮質機能障害・無動無言・ミオクロームス ●強迫笑い/泣き、眼球動揺、四肢屈曲、筋緊張低下、驚愕反応 ●散発性ミオクロームス

kgを1日3~4回経口投与する。副作用としては血中および尿中尿酸値の上昇や肝機能障害などがある。同じくインターフェロンもウイルス増殖阻害作用があり、実際のプロトコールとして、イノシンプラノベクスと併用している例が多い。100~300万単位を週1~3回、髄注もしくは脳室内投与を行うが、脳室内投与を選択する場合はOmmayaリザーバーの設置が必要となる。副作用として発熱がほぼ全例に認められる。Aydinらは、イノシンプラノベクス経口投与・インターフェロン α 皮下注射・ラミブジン経口投与を併用した群と無治療群とで比較したところ、前者では36.8%に臨床徴候の安定化もしくは改善が認められたが、後者では0%であり($p=0.036$)、平均生存率も治療群で有意に長かった($p=0.01$)と報告している¹⁹。またGasconらは、イノシンプラノベクス単剤群とイノシンプラノベクス・インターフェロン α 脳室内投与群との比較において、症状の安定化もしくは改善を認めたのは前者で34%、後者で35%であり、両群間で有意差は認められなかったとしている²⁰。一般に自然寛解率が5~10%とされていることを考慮すると、イノシンプラノベクスおよびインターフェロン治療には一定の効果があると考えられる。一方研究的治療法として、本邦ではリバビリン(ribavirin)脳室内投与療法が試みられている。リバビリンも広い抗ウイルススペクトルを有する薬剤であり、基礎研究に基づき、髄液中のリバビリン濃度をウ

表4 SSPE診断基準

- 1) 性格変化、知的退行、ミオクロームス、けいれん発作、失立発作の出現
- 2) 進行性の経過
- 3) 血清麻疹抗体価の上昇
- 4) 髄液中に麻疹抗体検出
- 5) 髄液IgG indexの上昇
- 6) 脳波で周期性群発を認める

1) 2) を満たし、3) ~6) のうち1項目を満たせばSSPEの疑い、2項目を満たせばほぼ確実、3項目を満たせば診断確実。脳波は初期には判定が困難な場合がある。

イルスの増殖を完全に抑制できる50~200 $\mu\text{g/ml}$ に調節することを目標とする¹⁸。少数ながら臨床的有効性が報告された例もあるが、現時点で保険適用はなく、十分なインフォームド・コンセントと施設の倫理委員会の承認や、治療期間中の髄液リバビリン濃度のモニタリングを要するという制約もあり、実施機関は限定されている。今後の臨床報告の集積を待つとともに、抗麻疹ウイルス作用を持つ他薬剤の発見を期待したい。

文 献

- 1) 高須俊明: 遅発性ウイルス感染症の疾患概念. 日本臨牀 65: 1361-1368, 2007
- 2) Bolton DC, McKinley MP, Prusiner SB: Identification of a protein that purifies with the scrapie prion. Science 218: 1309-1311, 1982
- 3) 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. <http://prion.umin.jp/prion/survey.html>
- 4) 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 367 (9513): 874, 2006
- 5) 坪井義夫, 山田達夫: クロイツフェルト・ヤコブ病. BRAIN MEDICAL 19: 73-78, 2007
- 6) 藤田浩司, 本田 聡, 西宮 仁, 他: CJDの画像診断. Clinical Neuroscience 24: 317-320, 2006
- 7) 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
- 8) 調 漸, 佐藤克也, 六倉和生, 他: 日本におけるプリオン病患者の脳脊髄液中診断マーカーと画像検査の比較検討. 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 19 年度班会議プログラム抄録集 : p. 15

- 9) Sasaki M, Ida M, Yamada K, et al : Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images : a multi-vendor multi-institutional study. *Magn Reson Med* 6(3) : 133-137, 2007
- 10) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, et al : Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 53 : 162-166, 1996
- 11) Rainov NG, Tsuboi Y, Krolak-Salmon P, et al : Experimental treatments for human transmissible spongiform encephalopathies : is there a role for pentosan polysulfate? *Expert Opin Biol Ther* 7 : 713-726, 2007
- 12) PRION-1 : Randomised trial of quinacrine in human prion disease : <http://www.ctu.mrc.ac.uk/studies/cjd.asp>
- 13) 堀田 博, 姜 大鶴, 長野基子 : 原因ウイルスと発症機構. *日本臨牀* 65 : 1475-1480, 2007
- 14) Okuno Y, Nakao T, Ishida N, et al : Incidence of subacute sclerosing panencephalitis following measles and measles vaccination in Japan. *Int J Epidemiol* 18 : 684-689, 1989
- 15) 細光亮 : 亜急性硬化性全脳炎. *小児内科* 38 : 698-699, 2006
- 16) 二瓶健次 : 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 疾患概念と発生状況. *日本臨牀* 65 : 1460-1465, 2007
- 17) Campbell H, Andrews N, Brown KE, et al : Review of the effect of measles vaccination on the epidemiology of SSPE. *Int J Epidemiol* 36 : 1334-1348, 2007
- 18) 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 プリオン病及び運発性ウイルス感染に関する調査研究班 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE) 診療ガイドライン, pp. 6-7
- 19) Aydin OF, Senbil N, Kuyucu N, et al : Combined treatment with subcutaneous interferon-alpha, oral isoprinosine, and lamivudine for subacute sclerosing panencephalitis. *J Child Neurol* 18 : 104-108, 2003
- 20) Gascon GG : International Consortium on Subacute Sclerosing Panencephalitis : Randomized treatment study of inosiplex versus combined inosiplex and intraventricular interferon-alpha in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE) : international multicenter study. *J Child Neurol* 18 : 819-827, 2003
- 21) Global surveillance, diagnosis and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies Report of a WHO consultation. Geneva, 9-11 February 1998
- 22) The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). Report of a WHO consultation, Edinburgh, 17 May 2001
- 23) Jabbour JT, Garcia JH, Lemmi H, et al : Subacute sclerosing panencephalitis : a multidisciplinary study of eight cases. *JAMA* 207 : 2248-2254, 1969
- 24) 運発性ウイルス感染に関する調査研究班 41 亜急性硬化性全脳炎 (SSPE). 疾病対策研究会編. 難病の診断と治療方針 1. 改訂版, pp. 434-442. 六法出版社, 東京, 2001

INFORMATION

—新刊紹介—

神経内科医の文学診断 (岩田 誠 著)

谷崎潤一郎の『鍵』, ブルーストの『失われた時を求めて』, シェイクスピアの『マクベス』などなど, 古今東西の文学全 30 作品を神経内科医ならではの視点で読み解く。

たとえば, 谷崎潤一郎『鍵』の主人公は脳卒中を起こすが, その際に訪れた医師によって行われる診察の場面は微に入り細を穿った描写になっており, 谷崎の神経学的診察法への理解の深さが伺える。しかしより細かく読むと, パピンスキー反射に対する記述と拳拳筋反射に対する記述とでは質的な違いが認められ, それを頼りに, 著者は谷崎がどの時期にどのようにして神経学的知識を手に入れたか推測, さらに別作品での記述も手がかりに加え, 谷崎自身の病変部位がどこにあったのかまで推理の幅を広げていく。

病歴や神経学的所見から診断をくだすことは神経疾患を診察する上での基本である。ときに登場人物や原作者を患者に見立て, 物語という所見を軸に診断を試みるあたりは, 神経内科医の思考法的一端が伺える内容で, まぎれもなく「診断学」である。単なる文学評論とは一線を画する稀有な 1 冊だ。



白水社
電話 03-3291-7811(営業)
定価 (本体1,900円+税)

プリオン病のABC



長谷部 理絵
はせべりえ

獣医師、獣医学博士
北海道大学大学院獣医学研究科
プリオン病学講座 助教

2002年3月 北海道大学 獣医学部卒業
2006年3月 北海道大学大学院獣医学
研究科博士課程修了
2006年4月 北海道大学人獣共通感染症
リサーチセンター博士研究員
2007年4月～北海道大学大学院獣医学
研究科プリオン病学講座
助教 現在に至る

060-0818札幌市北区北18条西9丁目
北海道大学
Phone: 011-706-5296
Fax: 011-706-5293
E-mail: r-hasebe@vetmed.hokudai.ac.jp

はじめに

BSEの発生、特にBSE病原体が食を介してヒトに感染して変異クロイツフェルト・ヤコブ病を起こすことが明らかとなってから、BSEは世界的に大きな社会問題となった。わが国でも2001年にBSEの存在が明らかとなり、それまでの対策が不十分であったことが浮き彫りになった。それから7年が経過して、BSE管理措置が粛々と進められ、問題も鎮静化しつつある。しかし、「のど元

過ぎて熱さを忘れる」のは少々寂しい。本稿では、今一度、プリオン病、特にBSEとその関連疾患について整理して、小動物開業の先生方にも身近な問題であることを再認識願いたい。

1. プリオンとプリオン病

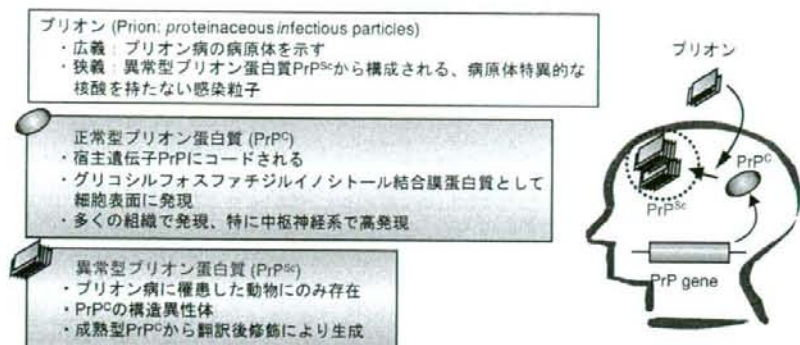
プリオン病は神経細胞や神経網の空胞変性、アストロサイトーシス、異常型プリオン蛋白質 (PrP^{Sc}) の蓄積を特徴とする致死性の神経変性疾患である。人のクロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)、羊のスクレイピー、牛海綿状脳症 (Bovine spongiform encephalopathy, BSE) などがある (表1)。

プリオン病は発生原因から孤発性、遺伝性、感染性に分類される (表1)。感染性プリオン病は、プリオンが外部から宿主体内に侵入することにより引き起こされる。動物のプリオン病は全て感染性プリオン病と考えられている。また、BSEが原因と考えられる変異CJD (vCJD)、わが国で大きな薬害問題に発展した硬膜移植

表1. プリオン病 (伝達性海綿状脳症)

動物のプリオン病	動物種	原因など
スクレイピー	羊、山羊	自然状態で感染
慢性消耗病 (CWD)	鹿、エルク	自然状態で感染
牛海綿状脳症 (BSE)	牛	汚染飼料の給餌
伝達性ミンク脳症 (TME)	ミンク	汚染飼料の給餌
猫海綿状脳症 (FSE)	猫科動物	汚染飼料の給餌
人のプリオン病	原因など	
クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD)		
孤発性 CJD	孤発性	偶発的 (宿命)
族性 CJD	遺伝性	PrP 遺伝子の変異
医原性 CJD	感染性	プリオン汚染硬膜、成長ホルモン等
変異 CJD	感染性	BSE
ゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー症候群	遺伝性	PrP 遺伝子の変異
致死性家族性不眠症	遺伝性	PrP 遺伝子の変異
クールー	感染性	宗教的食人儀式

図1. プリオンとプリオン蛋白



PrP^CとPrP^{Sc}の相違

	PrP ^C	PrP ^{Sc}
細胞内局在	細胞膜上	二次リソソーム
凝集性	凝集しない	易凝集性
非イオン系界面活性剤に対する溶解性	易溶性	難溶性
蛋白質分解酵素抵抗性	感受性	抵抗性
二次構造	α-helix (43%) β-sheet (3%)	α-helix (30%) β-sheet (45%)

によるCJDのような医療行為が原因の医原性CJDも感染性プリオン病である。遺伝性プリオン病はプリオンタンパク質をコードするPrP遺伝子の変異が原因である。孤発性プリオン病は、感染や遺伝子の変異とは関係なく、偶発的に正常型プリオンタンパク質 (PrP^C) がPrP^{Sc}に変化することが原因と考えられている。孤発性CJDはヒトのプリオン病の85%を占める。ヒトのプリオン病は、vCJDの出現により広く社会に認知されるようになったが、実際には感染とは関係ない孤発性CJDが大部分を占める。いずれの発生原因でも、殆どの場合、脳内には実験的に伝達可能な病原体“プリオン”が存在する。プリオン病の特徴を表2にまとめた。

プリオン病の病原体を総称して“プリオン”と呼ぶ。一個のプリオン粒子がどのような形をしているか依然不明である。プリオンの主要構成要素はPrP^{Sc}と考えられており、病原体特異的な核酸は見つかっていない。また、PrP^{Sc}はPrP^Cの構造が変化した病原性構造異性体である。従って、PrP^{Sc}もPrP遺伝子の産物であり、アミノ酸配列はPrP^Cと同じである。

しかし、PrP^CとPrP^{Sc}は生化学性状により区別可能である (図1)。プリオンはウイルスや細菌と比較して、消

表2. 動物のプリオン病の特徴

- ・ 潜伏期が長い (スクレイビー: 2.5 - 4年, BSE: 4 - 8年)
- ・ 一度発症すると、亜急性、進行性に死に至る
- ・ 運動失調、歩様異常、搔痒症状、行動異常などの臨床症状
- ・ 肉眼的病理所見に乏しい
- ・ 神経細胞、神経網の空胞変性とアストロサイトーシス
- ・ 中枢神経系組織におけるPrP^{Sc}の蓄積
- ・ 病原体に対する抗原特異的な免疫応答がない

表3. プリオン不活化法

WHOが推奨するプリオン不活化法、感染価減弱法
焼却
オートクレーブ (134-138℃、18 min以上)
2N NaOH、1時間浸漬
20,000ppm 次亜塩素酸ナトリウム、1時間浸漬
プリオン感染価減弱に効果がある方法
3% SDS、100℃、5分以上の煮沸
96% 苛性処理、1時間 (病理組織染色用)
3M 以上のGdnSCN、6M 以上のGdnHCl、8M 以上のUrea処理
フェノール処理
高周波プラズマガス処理
プリオン感染価減弱に効果がある市販の消毒薬等
LpH (Steris)
Alkaline Cleaner (Steris)
PRIOX (InPro)
Prionzyme (Genencor International)

毒・殺菌法に対する抵抗性が著しく高い。表3に推奨されるプリオン不活化法を示す。

2. BSEの発生状況

(1) 世界での発生状況

BSEは1986年11月、最初に英国で確認された。その後BSEは英国全土で発生がみられ、2007年までに18万4551頭が報告されている。1988年7月に反芻動物由来の飼料を反芻動物に供することが禁止された(ruminant feed ban)。これが効果を奏し、1992～3年をピークにBSE発生頭数は減少傾向に転じた(図2)。さらに、vCJDの発生後は、動物由来の飼料を全ての動物に使用しない措置がとられた(animal feed ban)。その結果、英国におけるBSE発生は減少傾向を示し、2007年の年間発生頭数は67頭に留まっている。

1990年半ば頃から、英国以外の欧州諸国でもBSEの発生がみられ、アクティブサーベイランスの強化により2001年、2002年には摘発数が増加した。欧州では2003年以降、摘発数は減少傾向にある。しかし、日本(2001年)、イスラエル(2002年)、カナダ(2003年)、アメリカ(2005年)と、欧州以外の国でBSE発生が確認されており、飼料や生体牛の輸出に伴い、BSEは世界各地に広がったと考えられている。

(2) 日本での発生状況

日本では2001年9月に国内一例目が報告された。以降、2008年3月現在で35例のBSE感染牛が摘発されている。わが国のBSE感染牛の出生年は、1995年12月から1996年8月、および、1999年7月から2002年1月に集中していることから、過去に2回のBSE病原体暴露があったと推測されている(図3)。一回目の暴露は、プリオンに汚染された飼料の輸入が考えられる。また、二回目の暴露の原因は、国内で発生したBSE牛がレンダリングに回され、BSE病原体が飼料に混入したこと、また、その舞台は北海道であったことが指摘されている。BSEの発生を受け、わが国でも2001年10月から飼料規制を開始した。飼料規制の導入後、BSEの平均潜伏期間である6年を経た現在まで、

図2. 英国におけるBSEとvCJDの年次別発生数

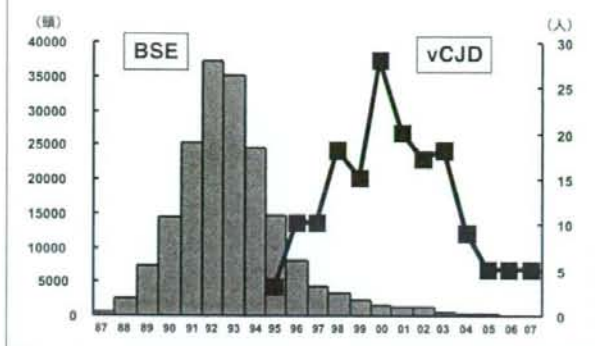
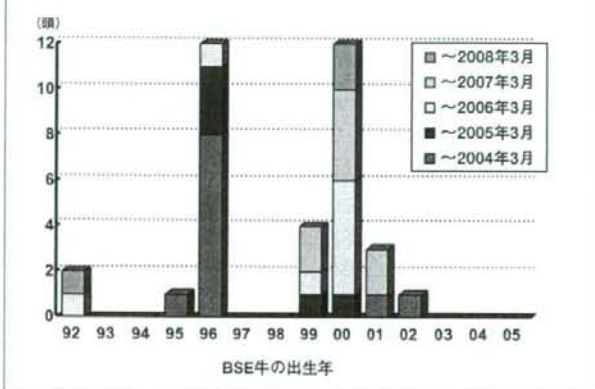


図3. 我が国で摘発されたBSE牛の出生年と摘発時期



2001年10月以降に出生した牛で摘発されたのは2002年1月に出生した1頭のみである。わが国の飼料規制の実効性が証明されつつあるが、引き続き監視を行っていく必要がある。

3. BSEの発生原因

BSEの発生原因として2つの説がある。ひとつはヒツジスクレイビーを原因とする羊起源説である。英国では1920年頃からレンダリング産物(肉骨粉)を飼料に添加して使用していたが、1985年までBSEの発生は報告されていなかった。1980年頃から、レンダリング法がバッチ方式から連続処理方式に変更された。また、脂質を抽出するための有機溶媒処理が中止された。これらの

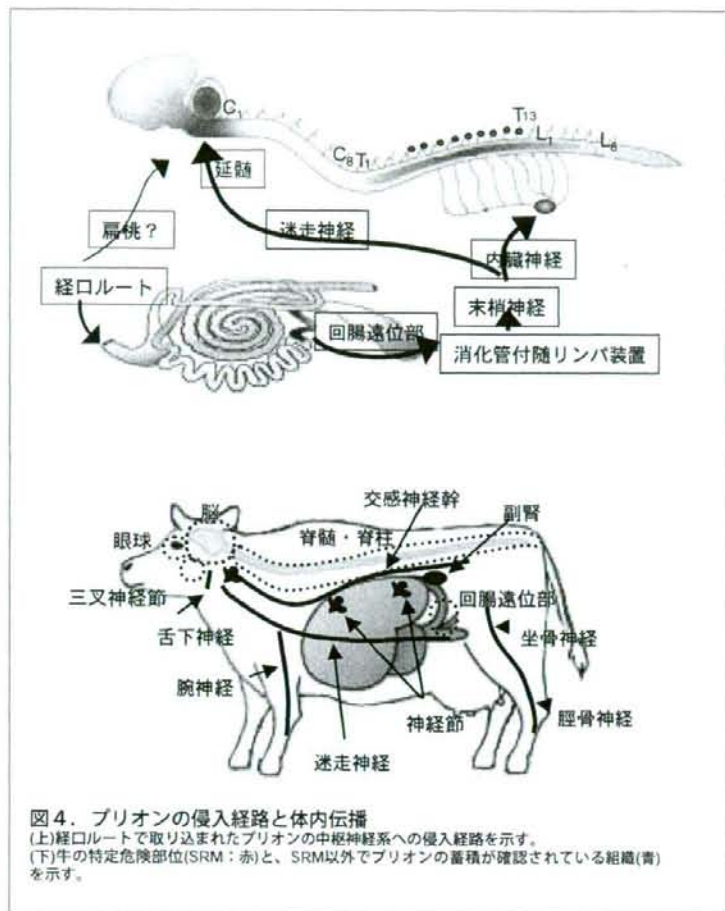


図4. プリオンの侵入経路と体内伝播
 (上)経口ルートで取り込まれたプリオンの中枢神経系への侵入経路を示す。
 (下)牛の特定危険部位(SRM:赤)と、SRM以外でプリオンの蓄積が確認されている組織(青)を示す。

侵入して中枢神経系に達する経路は、おおよそ以下のように考えられている(図4)。プリオンはパイエル板などの消化管付随リンパ組織(GALT)のドームに存在するM細胞を経て体内に侵入する。粘膜バリアを通過したプリオンは、GALTの胚中心に存在する濾胞樹状細胞で増殖する。プリオン感染マウス、ヒツジスクレイビー、慢性消耗病、およびvCJDでは扁桃、リンパ節、脾臓、GALTなどのリンパ系組織からPrP^{Sc}が容易に検出される。しかし、BSE感染牛のリンパ系組織からはPrP^{Sc}は検出されず、バイオアッセイでも扁桃で僅かにBSEプリオンが検出されるだけであることから、BSEプリオンは他の動物プリオンとは異なり、牛のリンパ組織で殆ど増殖しないと考えられる。プリオンはその後、腸管神経系から迷走神経を経由して延髄へ、また、内臓神経を経由して胸腰髄へ侵入する。中枢神経系に侵入したプリオンは

変更により、従来法では完全に不活化されていたプリオンが不活化されずに肉骨粉中に残存したものと考えられている。その一方で、BSEの発生は牛の孤発性プリオン病に起因するという牛起源説も提唱されている。BSE病原体の起源については結論が出ないが、肉骨粉の使用禁止により発生が激減したことから、BSE発生を拡大させた要因はBSEプリオンに汚染された飼料の利用であることは明白である。

神経細胞内で増殖する。その過程で神経細胞を変性させるが、その機序は明らかにされていない。

BSEプリオンが蓄積する部位を特定危険部位(SRM)として除去している。脳、眼、三叉神経節(以上頭蓋として食用に供していない)、脊髄、背根神経節(脊柱として除去)、回腸遠位部がSRMとして除去されている。しかし、蓄積量は少ないが、BSE感染末期の牛では、SRM以外の組織にもBSEプリオンが存在することが明らかとなっている(図4)。

4. プリオンの侵入と体内分布

BSEはBSEプリオンに汚染された飼料の経口摂取が原因である。羊のスクレイビーも経口ルートが主な感染経路である。経口的に摂取されたプリオンが体内に

5. BSEの宿主域

vCJDはBSEプリオンがヒトに感染した結果発生した。これまで自然状態でBSEプリオンに感染したことが確認

されている動物として、フランスの動物園のキツネザルとアカゲザル、英国の動物園の偶蹄目、猫科動物、家猫が挙げられる。これらの感染源はBSEプリオンに汚染された飼料と考えられている。実験的には、経口接種では羊、山羊、ミンク、キツネザル、脳内接種ではマウス、モルモット、羊および山羊、豚、ミンク、マーモセット、カニクイザル、キツネザルなどにも伝播が可能である。

近年、フランスでBSE病原体様のプリオンに感染していた山羊のスクレイピー症例が報告された。このプリオンの由来は不明であるが、BSEプリオンが山羊に感染した可能性は否定できない。BSEプリオンが羊や山羊に感染した場合、スクレイピーと同様に母子感染する可能性がある。そうすると、BSEプリオンが羊や山羊に定着して自然状態で伝播が繰り返り、ヒツジスクレイピーのように撲滅が困難となることが危惧される。

6. vCJDの発生状況

英国では2008年3月現在、vCJDによる死亡例が163例報告されている。英国以外ではフランス、イタリア、アイルランド、カナダ、アメリカ合衆国、オランダ、日本などでvCJD患者が報告されている。日本の患者は1990年に英国とフランスに計27日間滞在しており、この期間に感染を受けたと考えられている。また、vCJDが輸血により伝播することも明らかとなっている。vCJDの潜伏期にある人の血液中に輸血により伝播する量のプリオンが存在することから、vCJD感染リスクのある人（例：1996年までに1日以上英国滞在歴のある人など）からの献血を制限している。

ヒトPrP^{Sc}コドン129はメチオニン(M)とバリン(V)の多型が存在する。これまで報告されてきたvCJD発病者のPrP^{Sc}コドン129の遺伝子型はM/Mであり、M/VまたはV/Vの遺伝子型でvCJDを発症した人はいないことから、コドン129M/MはvCJDに感受性の遺伝子型と言える。日本人の90%はコドン129がM/Mであることから、日本人はvCJDに感受性の集団である。

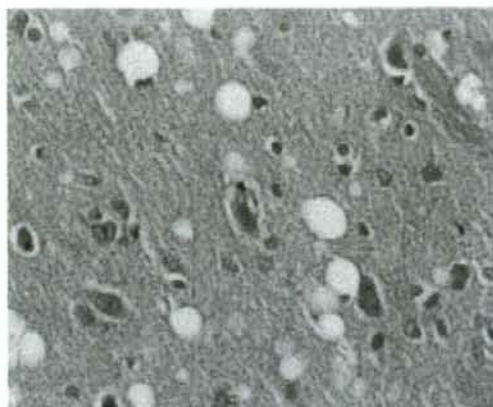
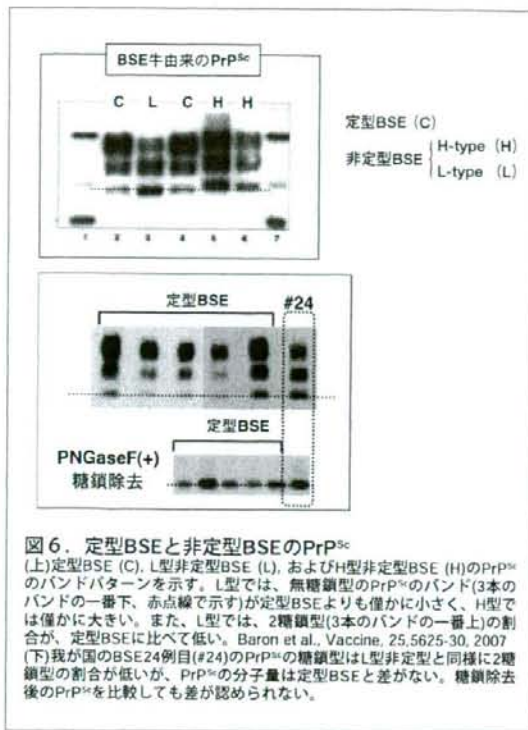


図5. FSE猫脳のHE標本。
尾状核における空胞変性を示す(播谷原図)。

7. 猫海綿状脳症 (Feline Spongiform Encephalopathy, FSE)

本症は1990年に英国の家猫で初めて報告された。英国ではこれまでに家猫で89例が見つかっている。1995年頃から発生は減少し、2002年以降は家猫での発生は認められていない。他にはノルウェー、リヒテンシュタイン、スイスで各一例が報告されている。1992年以降、動物園などで飼育されていたチーター、ライオン、ピューマ、トラ、オセロットなどの猫科動物でも海綿状脳症が発生している。猫以外の猫科動物のFSEは英国以外でも発生がある。家猫におけるFSEの発生は、BSEプリオンに汚染されたキャットフードが感染源と考えられている。動物園で発生したFSEの少なくとも一部は、脳脊髄を含むウシ組織の給餌と関連があると言われている。犬ではプリオン病の発生は確認されていない。

FSEの臨床所見は他の動物プリオン病と類似しており、運動失調(特に後肢の失調)、知覚過敏(音に対する過敏反応)、行動異常(毛繕いが頻繁になる)、性格異常、頭部の振顫、筋肉の攣縮、過流涎、多飲症、などの症状が記されている。運動失調と行動異常は必発のようであるが、その他の症状は、観察されない場合もある。一般血液生化学性状や血液検査では特に異常を認めない。有病期間は8~12週間程度で、5歳以上の猫での症例が多い。他の動物プリオン病と同様に、脳内にPrP^{Sc}が蓄積するとともに、神経細胞や神経網の空胞



化が認められる(図5)。

臨床症状から本症を疑うことは難しいが、若齢以外の猫で、進行性の中樞神経症状を呈し、猫伝染性腹膜炎、猫白血病、猫免疫不全ウイルス感染症、クリプトコッカス、トキソプラズマが否定でき、腫瘍や髄膜炎などが否定出来るときは、念のために本症を疑う必要がある。

8. 非定型BSEの存在

スクレイビープリオンは実験動物に伝達した際の潜伏期、臨床症状、病変の分布が異なる複数の株が存在する。一方、BSE分離株ではそのような違いは認められず、単一の病原由来と考えられていたが、近年、従来のBSE(定型BSE)とは異なる非定型BSEが各国で報告されている。これまで報告されている非定型BSEは、ほとんどの例が8歳以上の高齢牛であることが特徴である。非定型BSEはPrP^{Sc}のバンドの分子量からH型とL型に分類される。フランスやアメ

リカではH型の非定型BSEが報告されており、これらの例では検出されるPrP^{Sc}の分子量は定型BSEと比較して若干大きい。イタリアで発見されたL型BSEのPrP^{Sc}の分子量は定型BSEのものより若干小さく、糖鎖型も定型BSEと大きく異なる。脳内におけるPrP^{Sc}の分布も定型BSEとは異なり、延髄門部で少なく、前頭葉が多い。アミロイドブラークが多数認められることから、牛アミロイド性海綿状脳症(bovine amyloidotic spongiform encephalopathy: BASE)とも呼ばれている。L型BSEは、日本、ベルギー、ドイツ、フランスなどアクティブサーベイランスを実施している国で相次いで発見されている。日本で発見された24例目のBSEは、PrP^{Sc}の糖鎖型のバンドパターンがBASEと同様であるが、PrP^{Sc}の分子量やPrP^{Sc}の脳内分布はBASEと異なる(図6)。

非定型BSEのヒトへの伝播は新たな懸案事項となった。ヒトPrPを過発現するトランスジェニックマウスにBASEを接種すると、定型BSEよりも短い潜伏期で発病することから、BASEがヒトに感染する可能性は否定できない。

おわりに

1996年にvCJDの存在が明らかとなり、その原因がBSEであることが指摘されてから、プリオン病は人獣共通感染症として認識されるようになった。わが国でも2001年に一例目のBSEが報告され、大きな社会問題に発展した。BSEの発生は、食の安全、家畜衛生に関わる管理体制に大きな教訓を残した。現在はBSE対策が粛々と進められており、社会問題としてのBSE問題も沈静化しつつある。一方、プリオンは不可思議な病原体であり、その本体は未だに謎である。長い潜伏期と亜急性の病態の進行、および神経変性機構についても興味ある研究対象である。BSEの発生は終息傾向にあるが、人のプリオン病がなくなることはない。また、羊のスクレイビー、鹿の慢性消耗病は撲滅することはできない。BSEの沈静化とともにプリオン病全体が忘却されることなく、今後も科学的に未解明の問題に取り組む必要がある。