

目 次

| | |
|-----------------------------|------------|
| 発行にあたって | <i>i</i> |
| 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>ii</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 | <i>iii</i> |
| プリオン病診療ガイドライン 2014 執筆担当者一覧 | <i>iv</i> |
| I. ガイドライン作成の目的と方法 | 1 |
| II. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？ | 3 |
| III. 孤発性プリオン病 | 7 |
| a. 概説 | 7 |
| b. 診断 | 11 |
| IV. 遺伝性プリオン病 | 18 |
| a. 概説 | 18 |
| b. 診断 | 21 |
| V. 獲得性プリオン病 | 25 |
| a. 概説 | 25 |
| b. 診断 | 28 |
| VI. プリオン病の治療 | 32 |
| VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援 | 34 |
| VIII. プリオン病の感染予防 | 38 |
| IX. 診療支援 | 39 |
| X. 略語集 | 41 |

I. ガイドライン作成の目的と方法

1. ガイドライン作成の目的と対象

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

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

この「プリオン病診療ガイドライン 2014」はプリオン病診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、診断が遅れがちな本症が早期に診断され、患者がより早く最適な診療を受けることができる機会が増えることが期待される。

2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

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

(1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

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

(2) 作成手順

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

3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

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

エビデンスのレベル分類

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

推奨グレード

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

4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

(1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

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

(2) 資金源および利益相反の問題について

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

文献

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

II. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？

【サマリー】

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

【本文】

[1] プリオン病とは？

1. プリオン病の概念

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

正常型の PrP (cellular prion protein: PrP^C) は、第 20 染色体上にある遺伝子からつくられ、主に中枢神経系で、少量ではリンパ系組織で発現しており、プロテアーゼ感受性で感染性のない蛋白である。PrP^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感染型のプリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP^{Sc}) に変化し、脳内に蓄積し神経細胞を障害し発症する*。PrP^C から PrP^{Sc} への転換は PrP の立体構造の変化であり (β シート構造に富むようになる)、プリオン感染細胞由来の PrP^{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。

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

【脚注】

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

表Ⅱ-1. プリオン病の分類

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

2. ヒトのプリオン病

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

プリオン病の発症率は、人口 100 万人あたり年間ほぼ1人である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 76.4%、遺伝性プリオン病 18.7%、獲得性プリオン病 4.5%の順であった (図Ⅱ-1)。わが国の獲得性プリオン病は vCJD 1例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 144 例である (2012 年 9 月現在)。各病型の臨床像の概要を表Ⅱ-2 に示す。

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

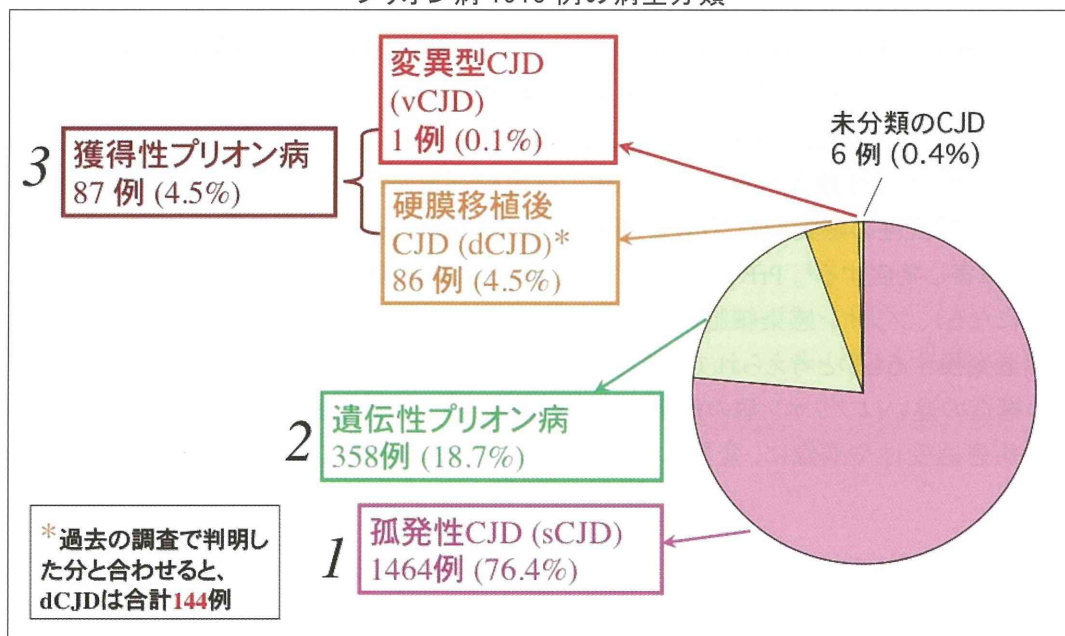


表 II-2. ヒトのプリオン病の病型の概要(詳細は各病型の解説の項を参照)

| |
|--|
| <p>(1) 孤発性 CJD (sporadic CJD):</p> <p>原因不明の特発性のプリオン病。孤発性 CJD の典型例は、認知症、運動失調、視覚異常等で発症、さらに錐体路・錐体外路症候、ミオクローヌスなどの神経精神症候が急速に進行し、平均 3~4 か月で無動性無言に陥る。一方で、比較的緩徐な進行を示す非典型例も存在する。病像の違いは、PrP 遺伝子コドン 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。</p> |
| <p>(2) 遺伝性プリオン病 (genetic prion diseases):</p> <p>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 病型(家族性 CJD)]、致死性家族性不眠症 (FFI)に大別される。</p> |
| <p>(3) 獲得性プリオン病 (environmentally acquired prion diseases):</p> <p>獲得性プリオン病は、プリオンへの曝露によって発症する。わが国で多発している硬膜移植後 CJD (dCJD) は、プリオンに汚染されたヒト屍体由来硬膜の移植による。変異型 CJD (vCJD) は、ウシのプリオン病であるウシ海綿状脳症 (BSE) に汚染されたビーフからの伝播が考えられている。わが国の vCJD 例は英国短期滞在中に BSE 汚染のリスクのある食品への曝露歴を有していた³。</p> |

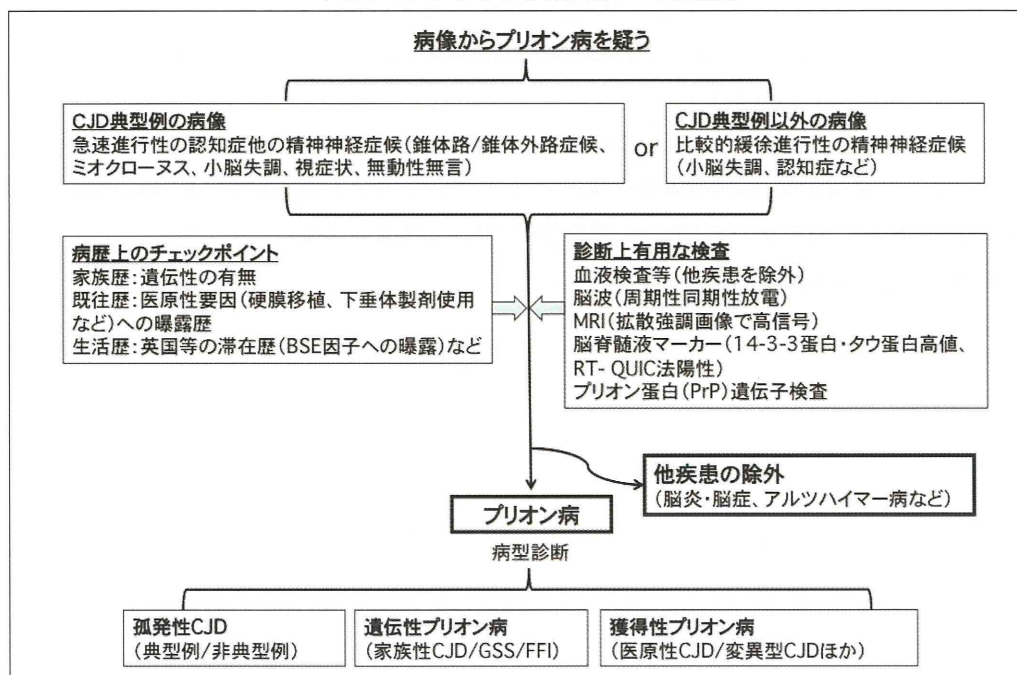
[2] プリオン病をどう診療するか？

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

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

詳細は各病型の診断と治療の項を参照されたい。

図 II-2. プリオン病診断への道筋。



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

[3] プリオン病の患者・家族支援、診療支援

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

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⁵。

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⁶。さらに患者や家族に対する心理的な支援も行っている⁶。

プリオン病は第 5 類感染症に指定されており、医師は診断後 1 週間以内に保健所に届け出ることが義務づけられている(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出来ない場合も、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／URL

1. Colby DW, Prusiner SB. Prions. Cold Spring Harb Perspect Biol 2011; 3: a006833. Review.
2. Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain 2010; 133: 3043-3057.
3. Yamada M, Variant CJD Working Group, Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Committee, Japan. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. Lancet 2006; 367: 874.
4. 難病情報センター ホームページ(<http://www.nanbyou.or.jp/>):
プリオン病 (1) クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>)、(2) ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (GSS) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>)、(3) 致死性家族性不眠症 (FFI) (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>)
5. ヤコブ病サポートネットワーク(<http://www.cjdnet.jp/>)
6. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班」・「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」(<http://prion.umin.jp/index.html>)

Ⅲ. 孤発性プリオン病

a. 概 説

【サマリー】

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

【本 文】

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

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

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

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

表Ⅲ-1. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準

I. 従来から用いられている診断基準 (Masters ら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。

表Ⅲ-2. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の各型別特徴

| | MM1 型 | MV1 型 | MM2-皮質型 | MM2-視床型 | MV2 型 | VV1 型 | VV2 型 |
|---------------------|-----------------------------|--------------|-------------------|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| PrP 遺伝子 codon129 多型 | Met / Met | Met / Val | Met / Met | Met / Met | Met / Val | Val / Val | Val / Val |
| PrP 型 | Type 1 | Type 1 | Type 2 | Type 2 | Type 2 | Type 1 | Type 2 |
| 以前の分類 | 古典型、ミオクローヌス型、Heidenhain 型 | | Not established | 視床変性症 (孤発性致死性不眠症) | Kuru 斑型 | Not established | 失調型、Brownwell-Oppenheimer 型 |
| 頻度 | | | | | | | |
| 欧米例 (%) | 67.6 | 2.7 | 2 | 2 | 9 | 1 | 15.7 |
| 本邦例 (%)* | 83.9 (MM1+2 の 5.5%を含む) | | 6.5 | 4.8 (MM2-皮質+視床型の 1.6%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、失調、認知症 | 進行性の認知症と失調、長期経過 | 比較的若年発症、進行性認知症 | 失調症状で発症、認知症は後に出現 |
| ミオクローヌスの出現率 (%) | 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 | 視床と下オリーブ核の高度障害、大脳皮質、基底核、小脳病変はほとんどない | VV2 と類似、小脳に Kuru 斑 | 大脳皮質と線条体の障害が強い、小脳、脳幹は保たれる | 脳幹など皮質下諸核の障害が強い、海綿状変化は皮質深層に限局 |
| PrP 沈着 | シナプス型 | | 空胞周囲の沈着 | ほとんどない (弱いシナプス型) | VV2 と類似するがプラーク型、局所的沈着が目立つ | 極めて弱いシナプス型 | プラーク型、局所的沈着、神経細胞周囲型 |

Parchi et al [6].より一部改変

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

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

文献

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

b. 診 断

【サマリー】

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

【本 文】

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

(1) 臨床症状

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

1) 典型例 (MM1、MV1)

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

2) 非典型例 (MM2-皮質型、MM2-視床型、VV1、VV2)

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

表Ⅲ-3. 日本における孤発性プリオン病 922 症例の特徴 (Nozaki et al⁴⁾)

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

表Ⅲ-4. MM2-皮質型の臨床像

1-a. 日本における MM2-皮質型の臨床像のまとめ(浜口ら⁶⁾)

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

1-b. 日本における MM2-皮質型の検査のまとめ(浜口ら⁶⁾)

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

2-a. 外国での MM2-皮質型の 12 例の臨床像のまとめ (Krasnianski et al⁵)

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

2-b. 外国における MM2-皮質型の検査のまとめ 1 (Krasnianski et al⁵)

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

2-c. 外国における MM2 の検査のまとめ 2 (Meissiner et al¹¹)

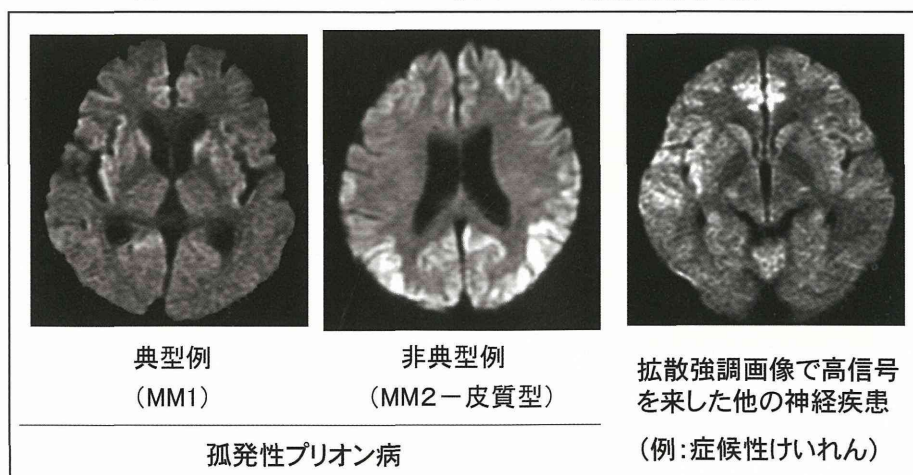
| | | | 感度(陽性率) |
|------|-----------|---------------|---------------|
| MRI | 拡散強調画像 | 大脳皮質 | 17/21 (81.0%) |
| | | 基底核 | 14/23 (61.1%) |
| | FLAIR | 大脳皮質 | 13/23 (56.5%) |
| | | 基底核 | 11/23 (47.4%) |
| 脳脊髄液 | 14-3-3 蛋白 | 13/21 (61.9%) | |

(2) 検査法 (画像検査、脳脊髄液検査、脳波検査)

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

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

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



表Ⅲ-5. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病のタイプ別の MRI での異常信号の検出率の検討
(Meissner et al¹¹ 改変)

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

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

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

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

表Ⅲ-6. 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病タイプ別の脳脊髄液検査の生化学マーカーの検討
(Sanchez-Juan P et al¹⁵ 改変)

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

a. 孤発性プリオン病(典型例)の脳脊髄液検査の生化学マーカーの検討
(Sanchez-Juan P et al¹⁵ 改変)

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

b. 孤発性プリオン病(非典型例)の脳脊髄液検査の生化学マーカーの検討
(Sanchez-Juan P et al¹⁵ 改変)

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

表Ⅲ-7. 脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白が陽性でプリオン病と鑑別すべき疾患 (Stoeck K et al¹⁷)

a. 脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白が陽性の疾患群

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

b. 脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白が陽性でプリオン病と鑑別すべき神経疾患

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

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

(3) 診断基準

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

(4) 最後に

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

文献

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

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

IV. 遺伝性プリオン病

a. 概 説

【サマリー】

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

【本 文】

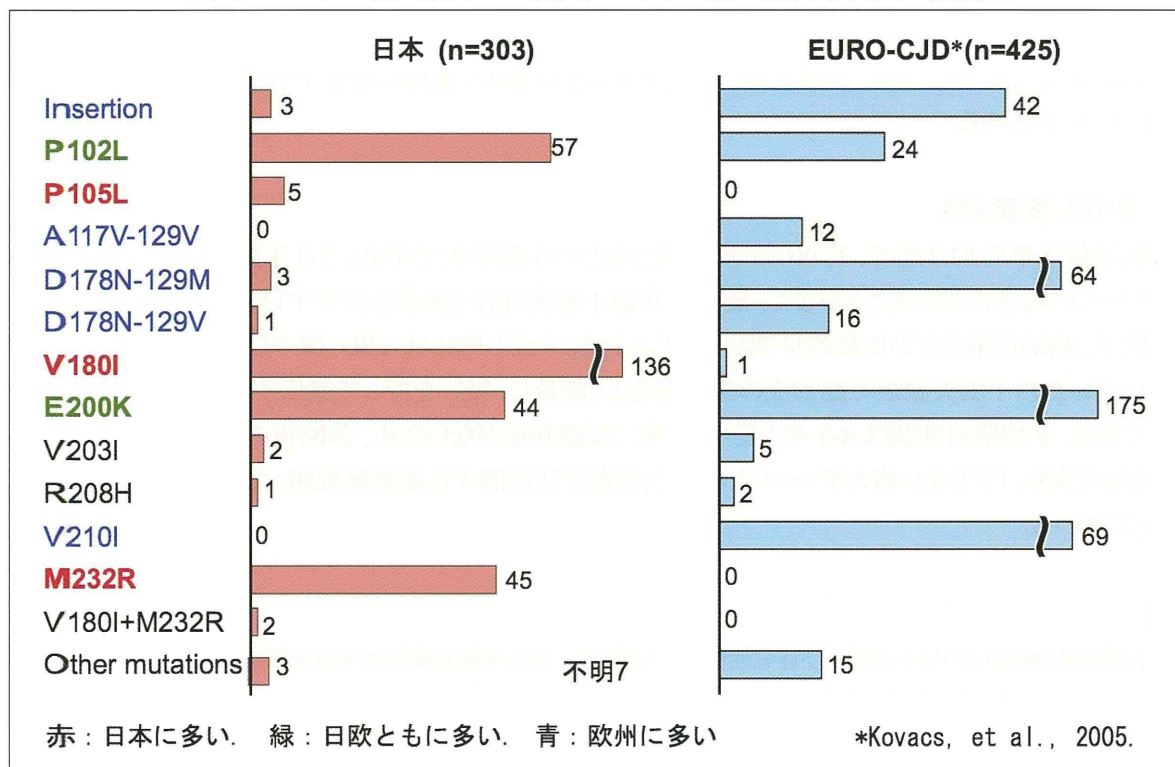
遺伝性プリオン病とは、正常型の PrP (cellular prion protein: PrP^C) をコードする PrP 遺伝子の変異により生じるプリオン病であり、主な臨床症候により孤発性 CJD に類似の症候を呈する遺伝性 CJD、脊髄小脳変性症や瘧性対麻痺に類似し経過が数年と長い GSS、視床型孤発性 CJD に似て不眠など自律神経症状が目立つ FFI に大別される(表IV-1)。それぞれの臨床病型の原因となる遺伝子変異は、現在までに 30 種類以上の点変異とコドン 51 から 91 の 8 アミノ酸の繰り返し(リピート)部位に 15 種類の欠失・挿入が報告されている^{1,2,3}(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

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

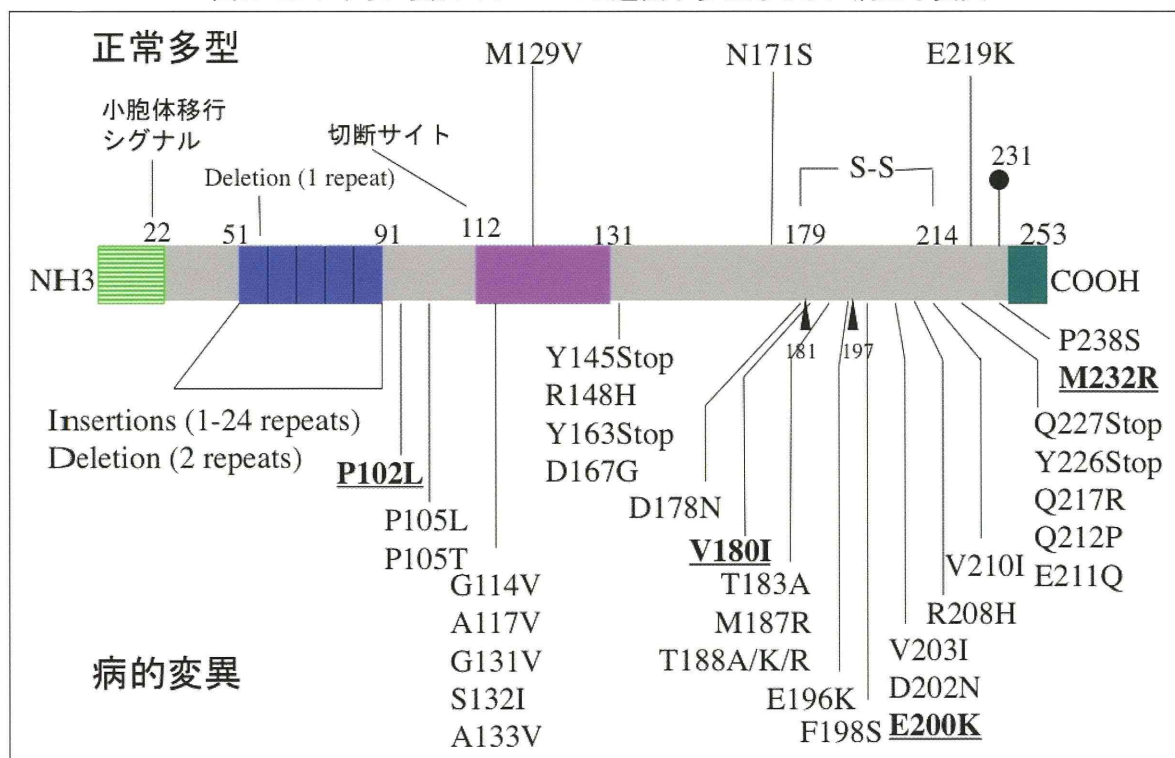
表IV-1. 遺伝性プリオン病の臨床病型とその原因となる遺伝子変異

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

図IV-1. わが国と欧州での遺伝性プリオン病の遺伝子変異の頻度



図IV-2. プリオン蛋白のシェーマと遺伝子多型ならびに病的な変異



上方が正常多型、下方が主な病的変異を示し太字がわが国に多い変異。