

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

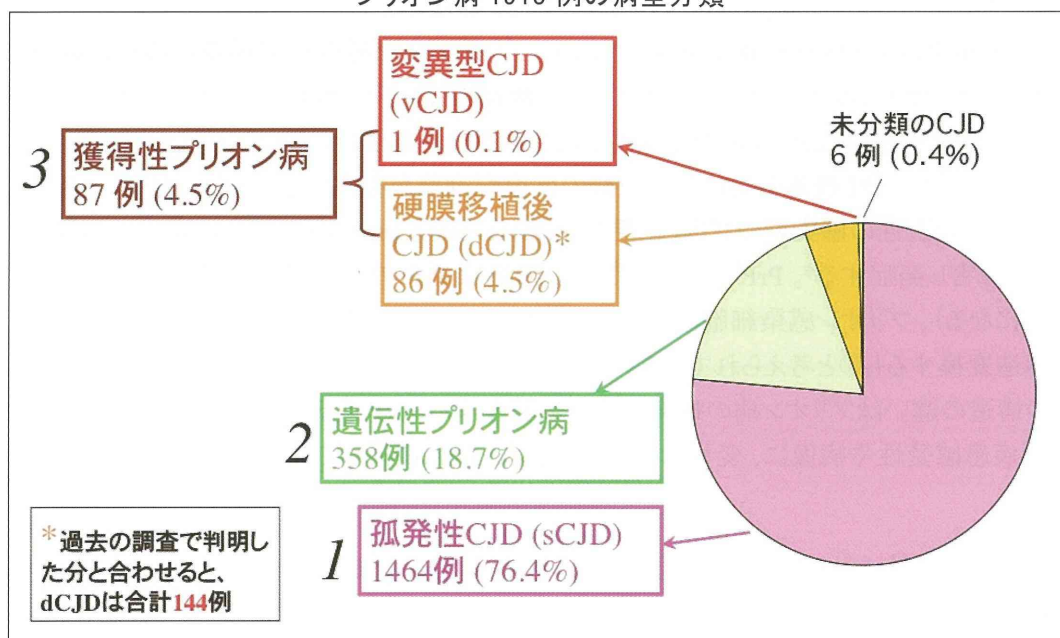
疾患	宿主
A. 動物のプリオン病	
スクレイピー (scrapie)	ヒツジ
ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE)	ウシ
慢性消耗性疾患 (chronic wasting disease: CWD)	シカ
ネコ海綿状脳症	ネコ
伝染性ミンク脳症	ミンク
ほか	
B. ヒトのプリオン病	
特発性	ヒト
孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)	
"Variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr)*	
遺伝性	
家族性CJD	
Gerstmann-Sträussler-Scheinker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)

(1) 孤発性 CJD (sporadic CJD) :

原因不明の特発性のプリオン病。孤発性 CJD の典型例は、認知症、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。

(2) 遺伝性プリオン病 (genetic prion diseases) :

遺伝性プリオン病は PrP 遺伝子の変異に起因し、多数の変異が知られている。遺伝形式は常染色体優性遺伝であるが、遺伝的浸透率が低く変異を有していても発症せず、臨床的には家系内に発症者がいない孤発例として認識される変異もある。変異の種類により、比較的進行が緩徐で脳に PrP アミロイド斑を有するもの[GSS 病型]、CJD 様の臨床や病理を示すもの[CJD 病型(家族性 CJD)]、致死性家族性不眠症(FFI)に大別される。

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

獲得性プリオン病は、プリオン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。

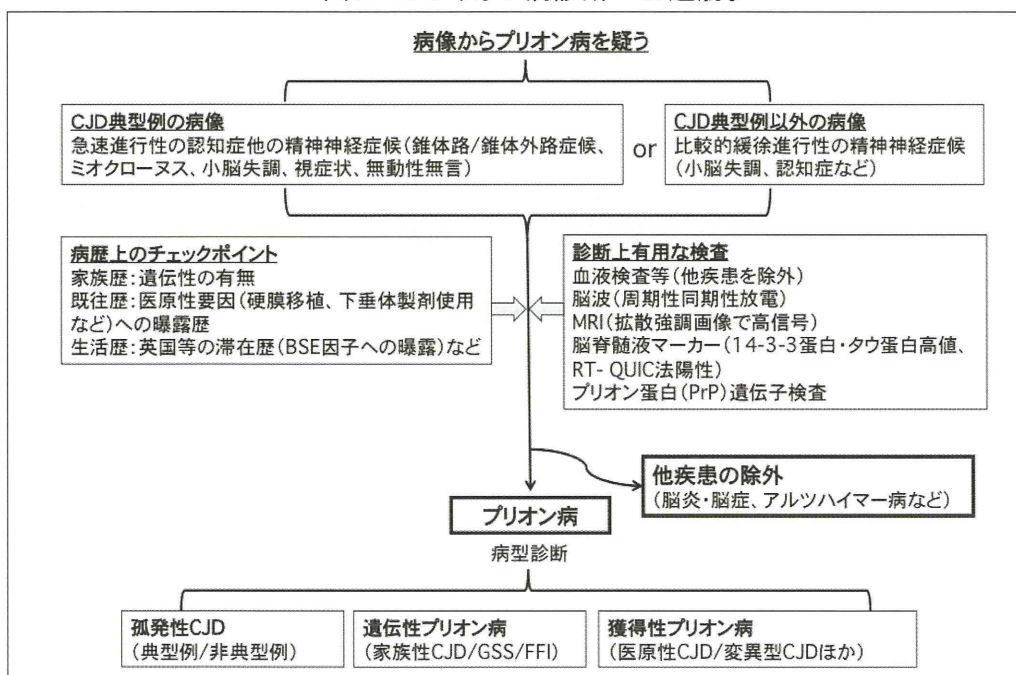
[2] プリオン病をどう診療するか？

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の症状がみられ、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 al ⁴⁾)

	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%)
	嚙下障害	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)

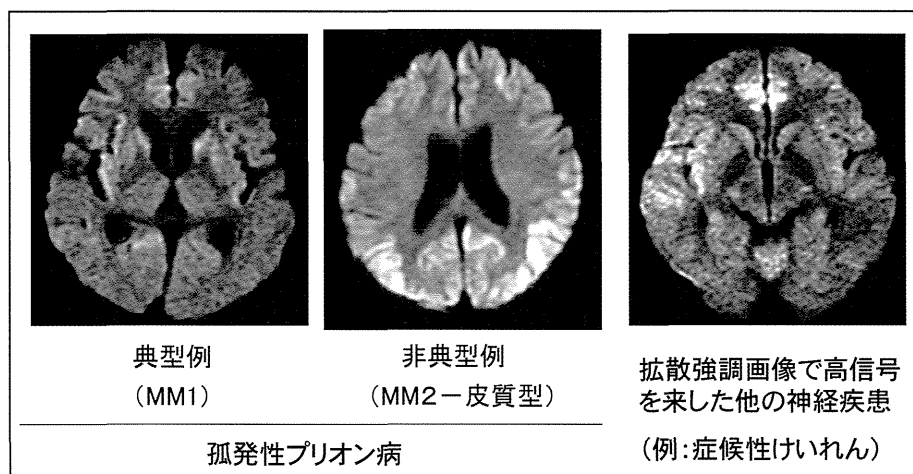
			感度(陽性率)
MRI	拡散強調画像	大脳皮質	17/21 (81.0%)
		基底核	14/23 (61.1%)
	FLAIR	大脳皮質	13/23 (56.5%)
		基底核	11/23 (47.4%)
脳脊髄液	14-3-3 蛋白	13/21 (61.9%)	

(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 舞蹈病	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: 1668-1669.
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. Stoeck 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. Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, et al. Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med* 2011; 17: 175-178.
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, Kretzschmar 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、脊髄小脳変性症や痙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】

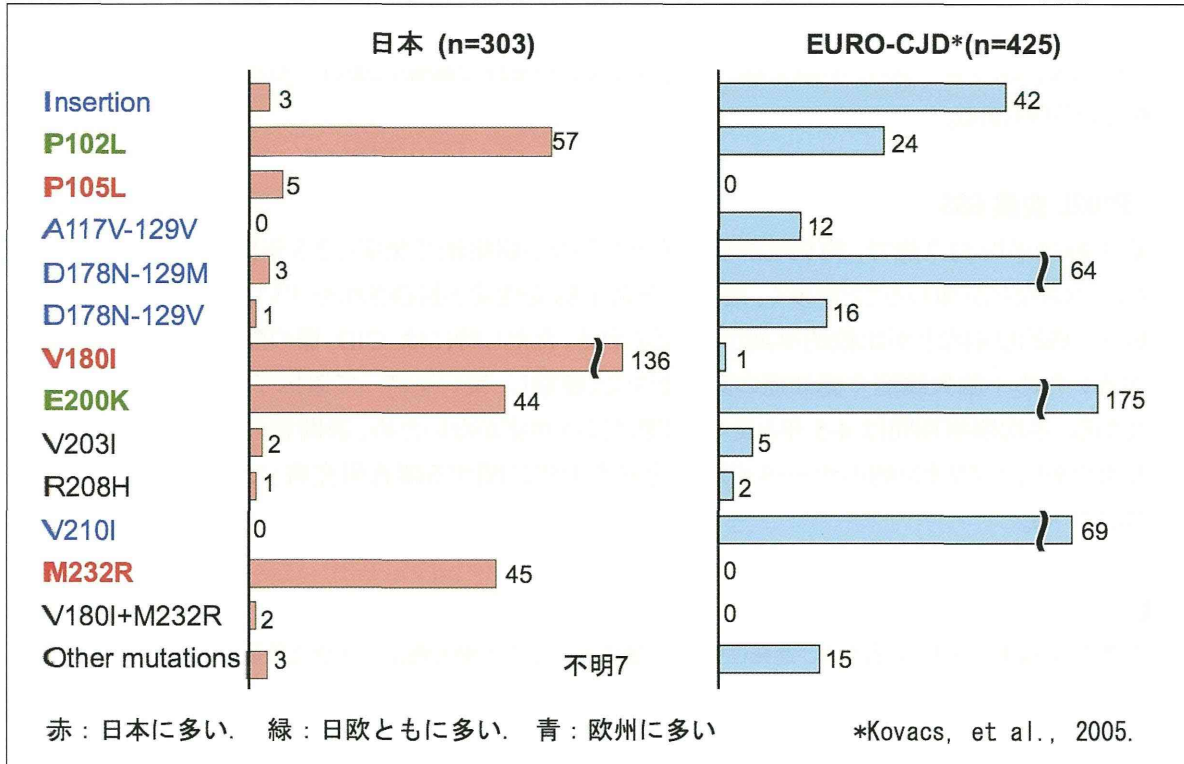
遺伝性プリオン病とは、正常型の PrP (cellular prion protein: PrP^C) をコードする PrP 遺伝子の変異により生じるプリオン病であり、主な臨床症候により孤発性 CJD に類似の症候を呈する遺伝性 CJD、脊髄小脳変性症や痙性対麻痺に類似し経過が数年と長い GSS、視床型孤発性 CJD に似て不眠など自律神経症状が目立つ FFI に大別される (表IV-1)。それぞれの臨床病型の原因となる遺伝子変異は、現在までに 30 種類以上の点変異とコドン 51 から 91 の 8 アミノ酸の繰り返し (リピート) 部位に 15 種類の欠失・挿入が報告されている^{1,2,3} (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。

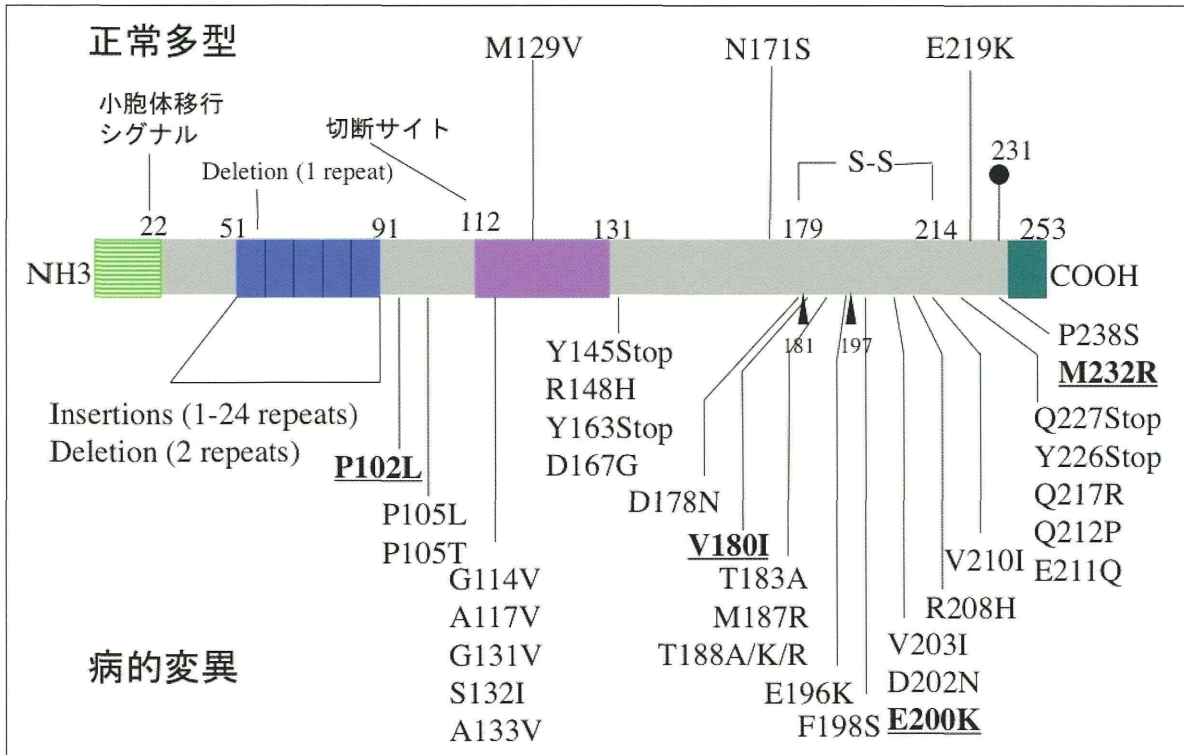
表IV-1. 遺伝性プリオン病の臨床病型とその原因となる遺伝子変異

- | |
|--|
| (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。

(1) V180I 変異による CJD

発症年齢は 44-93 歳で、平均約 76 歳と高齢で、初発症状は記憶力障害、失語や失行などの高次脳機能障害が多く、ミオクローヌス、小脳失調、視覚障害などがまれで緩徐に進行するため、Alzheimer 病と誤診されている例もある。

(2) P102L 変異 GSS

発症年齢は平均 53.7 歳で、約 90%が歩行障害などの小脳症状で発症し 2-3 年間進行した後に認知症、ミオクローヌスなどが加わることが多く、最初は脊髄小脳変性症と誤診されやすい。下肢異常感覚、腱反射の低下、病的反射などが比較的早期から認められる。ただし時には CJD 様の症候を示す例もある。浸透率が高いため小脳失調症や認知症の家族歴をよく聴取し、疑いを持って遺伝子検査することが診断上必要である。平均罹病期間は 4-5 年と長く、初期には認知症がないため、診断後の心理的なフォローアップも大切であり、「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」では遺伝カウンセリングにも応じている。

文献

1. 水澤英洋(編集):プリオン病および遅発性ウイルス感染症. 厚生労働省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、金原出版、東京、2010.
2. Mead S. Prion disease genetics. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 273-281.
3. Mastrianni JA. The genetics of prion diseases. *Genet Med* 2010; 12: 187-195.
4. Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, van Duijn C, et al. Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.

b. 診 断

【サマリー】

- 遺伝性プリオン病は遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)、Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) に分類される。
- 本邦の遺伝性プリオン病では家族歴がないタイプが多いので診断には遺伝子検索が必須であり、各変異の頻度は V180I、P102L、E200K、M232R、D178N の順に多い。
- V180I や E200K では頭部 MRI 拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) で、大脳皮質や基底核に高信号変化を認めることが多く、P102L や E200K では家族歴を含めた注意深い病歴の聴取や、脳脊髄液検査における 14-3-3 蛋白、脳脊髄液の異常型プリオン蛋白高感度増幅法 (real-time quaking-induced conversion: RT-QUIC) 検査などが有用である。
- P105L や D178N の FFI では特徴的な臨床症状が参考になると思われる。V180I は特徴的な MRI 画像から鑑別しうる場合があるが、M232R は遺伝子検索をしないと孤発性 CJD との鑑別はできない。

【本 文】

臨床病型により遺伝性 CJD、GSS、FFI に分類されている(表IV-2)¹。P102L 変異では CJD 様の症状を呈する場合でも GSS と呼んでいる^{2,3}。本邦の遺伝性プリオン病では家族歴がないタイプが多いので診断には遺伝子検索が必須である⁴。逆に、プリオン蛋白 (prion protein: PrP) 遺伝子異常があり神経症候があってもプリオン病でないことがあるので、診断の際には注意が必要である。本邦に多い病型を以下に解説する。遺伝性 CJD の診断基準は CJD の家族歴を有するか、あるいは CJD をきたす PrP 遺伝子変異を有する症例で、臨床症状は孤発性 CJD に準ずる。

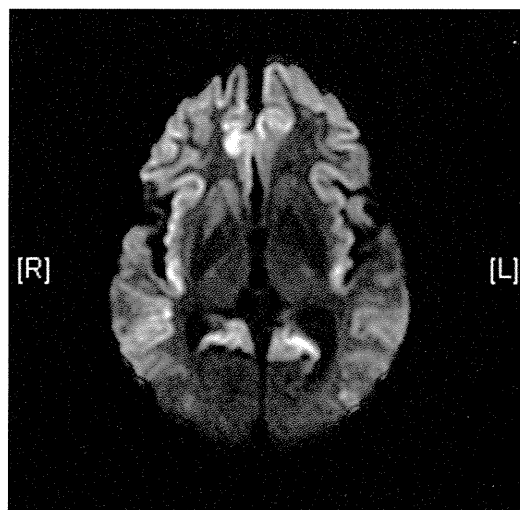
表IV-2. 遺伝性プリオン病で報告されている主なプリオン蛋白(PrP) 遺伝子変異と臨床病理像

PrP 遺伝子変異	主な臨床病理像	文献
コドン 51-91 領域のペプチド反復配列部への8-72 アミノ酸挿入、16 アミノ酸欠失	CJD や GSS タイプの病態など多彩な臨床病理像	Owen 1989 ⁵ , Goldfarb 1991 ⁶ , Goldfarb 1993 ⁷ , Laplanche 1995 ⁸ , van Gool 1995 ⁹ , Beck 2001 ¹⁰ , 他
P102L	GSS タイプの臨床病理像	Hsiao 1989 ¹¹ , 他
P105L	GSS タイプの臨床病理像	Kitamoto 1993 ¹² , 他
A117V-129M	GSS タイプの臨床病理像	Doh-ura 1989 ¹³ , 他
D178N-129M	FFI の臨床病理像	Medori 1992 ¹⁴ , 他
D178N-129V	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Gambetti 1995 ¹⁵ , 他
V180I	CJD 典型例と比較して緩徐な進行、海綿状変化高度	Kitamoto 1993 ¹² , 他
E200K	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Goldgaber 1989 ¹⁶ , 他
V210I	孤発性 CJD タイプの臨床病理像	Pocchiarri 1993 ¹⁷ , 他
M232R	孤発性 CJD タイプの臨床病理像あるいは比較的緩徐な進行を示す例	Kitamoto 1993 ¹² , 他

(1) V180I 変異 CJD

頭部 MRI が有用であり、DWI ではほぼ全例に後頭葉と中心溝前後を除いた全域に大脳皮質にリボン状、基底核に左右差のある高信号と、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する像を呈する(図IV-3)。高齢発症で、初発症状は記憶力障害が最多である。緩徐な進行と家族歴を有さないことより Alzheimer 型認知症と診断されていることが多い。脳波上周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)は約 12%、脳脊髄液 14-3-3 蛋白は約 70%の陽性率である。RT-QUIC 法の陽性率は約 37%と低く有用ではない⁴。

図IV-3. V180I 変異遺伝性 CJD の MRI 拡散強調画像



(2) P102L 変異 GSS

頭部 MRI では初期には変化を認めることが少ないため有用ではない。平均発症年齢は 53.7 歳と若い。特定の地域に偏って発症する傾向があることや、浸透率が高いことより問診が重要である⁴。脊髄小脳変性症と診断されている症例も多い。約 90%が小脳症状で発症し、ミオクローヌスは約 30%で認め、下肢の異常感覚を呈する症例もある¹⁸。CJD の病型を呈する症例も少なくない。脳波上 PSD は約 23%、脳脊髄液 14-3-3 蛋白は約 25%が陽性である。RT-QUIC 法の陽性率は約 88%で有用である。GSS の診断基準を表IV-3 に示した。