

(3) 様々な専門職の連携が有意義⁴

人々の心理社会的支援について考える際には、医師、看護職のほか、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカーなどが加わって話し合い、綿密に連携していくことが役に立つことが多い。遺伝性が疑われる症例では、臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラーとの連携も望まれる。

(4) 抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談する¹

患者・家族において、食欲不振、食欲過多や、不眠、睡眠過多、気分の変動、その他、抑うつ状態が疑われる状況がみられた場合は、精神科医や心療内科医に相談する。プリオン病に直面して食欲不振や不眠などがみられることはある程度は正常な心理反応であるが、それが極端に強かったり長く続いたりした場合には精神科的治療が有用な場合もある。プリオン病患者・家族に直接接する医療者は、いつでもそうした専門家が利用可能であることを伝えながら、食欲や睡眠の問題や気分変動などの兆候をチェックし、必要に応じて専門家に相談することが望ましい。

文献

1. 田村智英子. 患者・家族に対する心理社会的支援(第1部プリオン病, I. ヒト・プリオン病. 第21章). 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」(編). プリオン病と遅発性ウイルス感染症. 金原出版;2010. pp213-219.
2. 田村智英子. 倫理的問題と心理支援(第11章). プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版), 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(主任研究者 水澤英洋, 編集責任者 黒岩義之). 2008. pp123-140(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のホームページなどからダウンロード可能) <http://prion.umin.jp/guideline/index.html>
3. 田村智英子. プリオン病患者家族の方々へのカウンセリング. 日本臨床 2007; 65: 1447-1453.
4. 田村智英子. プリオン病患者・家族の心理社会的サポートシステムに対する考察. 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 平成 17 年度総括・分担研究報告書(研究代表者 水澤英洋). 2006. pp99-111.

VIII. プリオン病の感染予防

プリオン病の感染予防については、「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」によって「プリオン病感染予防ガイドライン(2008年度版)」が公開されている(<http://prion.umin.jp/guideline/index.html>)。このガイドラインに基づいて感染予防を行うことを推奨する。

本ガイドラインでは、「プリオン病感染予防ガイドライン(2008年度版)」の目次を以下に紹介する。

プリオン病感染予防ガイドライン(2008年度版)

- 第1章 総論
- 第2章 非侵襲的医療行為と看護ケア
- 第3章 プリオンの滅菌
- 第4章 CJD か否か不明の患者のハイリスク手技に用いられた手術器械等に対する処理方法
- 第5章 消化管内視鏡検査
- 第6章 脳神経外科手術
- 第7章 歯科治療
- 第8章 眼科治療
- 第9章 整形外科治療
- 第10章 剖検・病理標本作製
- 第11章 倫理的問題と心理支援
- 第12章 社会的問題
- 付録 ハイリスク手技に用いた手術器具を会する CJD 二次感染予防について
CJD 二次感染予防に関する対策検討会

IX. 診療支援

1. 研究班による診療支援

研究班ホームページ

「プリオン病およ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」は、両研究班合同でホームページ(<http://prion.umin.jp/index.html>)を開設し、本ガイドラインを含む各種ガイドラインや最新の研究成果などを提供しています。

CJD サーベイランス委員会

プリオン病の特定疾患治療研究事業における医療受給者証交付を申請された症例、下記の脳脊髄液検査やプリオン蛋白遺伝子検査を希望された症例、感染症法に基づく届け出があり主治医が診療支援を希望された症例が CJD サーベイランス委員会に登録されます。地域の CJD サーベイランス委員と各都道府県の CJD 担当専門医が調査を行った後、CJD サーベイランス委員会にて診断が検討され、その結果が主治医に報告されます。

プリオン病の診断等で支援が必要な時は、下記 CJD サーベイランス委員会事務局にご相談下さい。

連絡先：CJDサーベイランス委員会事務局

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学(神経内科学)分野

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

TEL:03-3813-6111(内線7254) FAX:03-5803-0169

E-mail: prionuro@tmd.ac.jp

<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

CJD インシデント委員会

プリオン病を発症後にプリオン病の伝播に関わるような侵襲的な医療行為が行われた場合に、その医療行為が行われた医療器具を使用して医療行為が行われた症例を登録し、その後の経過を監視します。

連絡先：CJD インシデント委員会事務局

東京大学大学院医学系研究科 脳神経外科学

〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

TEL:03-5800-8848(直通) FAX:03-5800-8849

<http://prion.umin.jp/survey/index.html>

プリオン病合同画像委員会

プリオン病の画像診断の支援を行います。

連絡先：岩手医科大学 医歯薬総合研究所 超高磁場MRI診断・病態研究部門

〒020-8505 岩手県盛岡市内丸19-1

TEL:019-651-5111(3660、3733) FAX:019-622-1091

連絡先：徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部 放射線科学分野放射線診断科

〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 3-18-15

TEL:088-633-9283 FAX:088-633-7174

脳脊髄液 14-3-3 蛋白・総タウ蛋白測定、RT-QUIC 法

脳脊髄液検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先：長崎大学医学部 感染分子解析学教室
〒852-8523 長崎県長崎市坂本1-12-4 長崎大学医学部 基礎棟8F
TEL:095-819-7059 FAX:095-819-7060
E-mail: satoh-prion@nagasaki-u.ac.jp
<http://www.med.nagasaki-u.ac.jp/mmi/cmb/prion/index.html>

プリオン蛋白遺伝子検査

プリオン蛋白遺伝子検査にてプリオン病の診断を支援します。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148
E-mail: kitamoto@med.tohoku.ac.jp
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/>

異常プリオン蛋白のウエスタンブロット解析

凍結脳組織をウエスタンブロット法にて異常プリオン蛋白の有無、および型の診断を行います。

連絡先：東北大学大学院医学系研究科 病態神経学分野
〒980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1
TEL:022-717-8147 FAX:022-717-8148
E-mail: kitamoto@med.tohoku.ac.jp
<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/>

2. 難病情報センター（公益財団法人難病医学研究財団）

プリオン病(1)クロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)

CJD 病気の解説(一般利用者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/80>
CJD 診断・治療指針(医療従事者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/240>
CJD FAQ(よくある質問と回答): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/385>

プリオン病(2)ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)

GSS 病気の解説(一般利用者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>
GSS 診断・治療指針(医療従事者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/247>
GSS FAQ(よくある質問と回答): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/386>

プリオン病(3)致死性家族性不眠症(FFI)

FFI 病気の解説(一般利用者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>
FFI 診断・治療指針(医療従事者向け): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/213>
FFI FAQ(よくある質問と回答): <http://www.nanbyou.or.jp/entry/387>

X. 略語集

略語	原語	説明
BSE	bovine spongiform encephalopathy	ウシ海綿状脳症
CJD	Creutzfeldt-Jakob disease	Creutzfeldt-Jakob 病
CWD	chronic wasting disease	慢性消耗性疾患
dCJD	dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease	硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病
DWI	diffusion weighted image	拡散強調画像
FFI	fatal familial insomnia	致死性家族性不眠症
GSS	Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease	Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病
PPS	pentosan polysulfate	ペントサンポリサルフェート
PrP	prion protein	プリオン蛋白
PrP ^c	cellular prion protein	正常型プリオン蛋白
PrP ^{Sc}	scrapie prion protein	異常型プリオン蛋白
PSD	periodic synchronous discharge	周期性同期性放電
RT-QUIC	real-time quaking-induced conversion	異常型プリオン蛋白高感度増幅法
TSE	transmissible spongiform encephalopathies	伝播性海綿状脳症
vCJD	variant Creutzfeldt-Jakob disease	変異型 Creutzfeldt-Jakob 病
WHO	World Health Organization	世界保健機構

プリオン病診療ガイドライン2014

2014年3月7日 発行

編 集

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

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）
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

発 行

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

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）
プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班

研究班事務局

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科 脳老化・神経病態学（神経内科学）内
920-8640 石川県金沢市宝町 13-1
電話 076-265-2293 FAX 076-234-4253

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学（神経内科学）分野内
113-8519 東京都文京区湯島 1-5-45
電話 03-3813-6111（内線7254）FAX 03-5803-0169

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

神経感染症を 究める

Actual Approach to
Neurological Practice

プリオン病



【プリオン病診療ガイドライン 2014】



（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「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/guideline/guideline_2014.pdf

ガイドライン作成の経緯

2014年3月に、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）関連の2つの研究班である、「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」（主任研究者：山田正仁）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」（主任研究者：水澤英洋）の合同執筆により「プリオン病診療ガイドライン 2014」が発行された（http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf）。

本ガイドラインはプリオン病を専門としない一般医師向けに記載されており、大学の専門外来などではなく、市中病院の医師や開業されている医師の方々にもプリオン病診療に加わっていただき、本症に関するわが国の診療水準が向上することを目的として作成されている。

プリオン病の診療ガイドラインに関しては、いわゆる狂牛病問題が発生した1996年にクロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease：CJD）への一般の関心が高まり、翌年2月に「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」が作成された。その後のプリオン病の診療・疫学調査、基礎研究の進歩に伴って、2002年1月に厚生労働省・特定疾患対策研究事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」（主任研究者：北本哲之）によって「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル・改訂版」として、プリオン病の治療、検査、感染因子の

滅菌法、感染防御などについて「把握し得る最大限の情報」を基に改訂が加えられた。

前マニュアルの改訂から10年以上が経過し、その間にわが国のプリオン病の診断技術、特に検査技術の飛躍的な進歩があり、検査の感度、および特異度は劇的に向上した。具体的には、脳MRI画像における高信号病変に関する画像表示条件の標準化、髄液中の14-3-3蛋白測定標準化、髄液中の異常プリオン蛋白測定技術の開発など、今やプリオン病の診断技術に関して、わが国は世界をリードする立場にあるといえる。本ガイドラインでは、プリオン病の約7割を占める古典型孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病に始まり、まれなタイプの孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、わが国の遺伝性プリオン病の特徴と診断上の注意点、世界的にも問題となっている硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病など、プリオン病を疑った際に知っておくべき事項と調べるべき内容が簡潔にまとめられている。さらに、後半には、これまでに行われた治験の概要とミオクローヌスなどの不随意運動への対応法、心理的なサポート体制と具体的な相談窓口が掲載されており、最終章に本ガイドライン作成に携わっているプリオン病関連研究班が無料で提供している診療支援体制の内容と連絡先が明記されている（Ⅱ）。

ガイドライン使用上の注意点

本ガイドラインはこれまでのマニュアルと異なり、生化学的基礎研究の内容などに関しては

目次 「プリオン病診療ガイドライン 2014」の目次

- 発行にあたって
- プリオン病及び選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
- プリオン病診療ガイドライン 2013 執筆担当者一覧
- I. ガイドライン作成の目的と方法
 - II. プリオン病とは？ プリオン病をどう診療するか？
 - III. 孤発性プリオン病
 - a. 概説
 - b. 診断
 - IV. 遺伝性プリオン病
 - a. 概説
 - b. 診断
 - V. 獲得性プリオン病
 - a. 概説
 - b. 診断
 - VI. プリオン病の治療
 - VII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援
 - VIII. プリオン病の感染予防
 - IX. 診療支援
 - X. 略語集

記載されておらず、あくまで臨床の現場で不明な点などを調べることを前提として作成されている。たとえば、孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病には6型あることが知られており、各病型の特徴は記載されているが、各病型をどのように確定診断しているのか、というような事柄や病理解剖の際の補助金制度、感染対策などに関しては省かれている。感染対策に関しては、2008年に「プリオン病感染予防ガイドライン(2008年版)」(主任研究者：水澤英洋，編集責任者：黒岩義之)が発行されており、プリオン病対応の滅菌方法から、関連各科における注意点が詳細に記載されている。内容が多いため、要約版も作成されており、医師のみならず、検査技師や事務系の方にも読みやすいように工夫がされているので、病理解剖での対策を含めて、感染対策に関しては、こちらの感染予防ガイドラインを参照するとよい。以下に各章に記載されている事項の概略を説明する。

プリオン病とは？ プリオン病をどう診療するか？ (II章)

ほとんどの方が最も参照すると思われる章であり、プリオン病が疑われる患者を診療した際には、まずこの章を参照するとよい。最初の項目は概念の説明であるが、項目2に「プリオン病をどう診療するか？」が記載されており、疑った際にどのような検査をすればよいかが目で見えるようにアルゴリズムが記載されている。この項に記載されている検査の依頼先は、「IX. 診療支援」の章に記載されており、依頼方法に関しては、各項目の最後に掲載されているウェブサイトをインターネットで検索すればわかるようになっている。項目3は社会資源、患者・家族支援、患者会、感染症法などに関する説明となっている。

プリオン病各論 (III～V章)

孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病の各々の分類に関して、概説と診断の項目が設けられている。プリオン病が疑われる患者を診察した際には、各病型の概説を読んでいただき、可能性のある病型の診断の章を精読するとよい。典型的な古典型孤発性是一般の医師でも比較的容易に診断をつけることができる。診断が難しい症例においては、他の領域の疾患でも同じであるが、病歴聴取が重要であり、海外渡航歴の有無、家族歴の聴取、他の遺伝性疾患の家族歴、脳外科手術歴の有無などは病型を決める際の手がかりとなるものが多い。たとえば、認知症の家族歴のある症例、脊髄小脳失調症の診断を受けた家族がいる急速進行性認知症の症例、そして家族歴はないが、症状に比べて脳MRI画像の高信号が目立つ症例などを見かけた際には、遺伝性プリオン病の可能性も考えなければいけない。硬膜移植によるクロイツフェルト・ヤコブ病は年々減少しているが、長いものでは潜伏期間が30年になるので、今後も十分な注意が必要である。(各病型の詳細に関しては本書VII.「プリオン病」(p.278-285)を参照)。

プリオン病に関連した検査を依頼した場合には、偽陽性例が存在することに注意をしなければならぬ。脳 MRI 拡散強調画像ではてんかん発作、虚血性脳障害、低酸素脳症、MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes: ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群)、などで大脳皮質の高信号を認めることが知られており、検査装置では 1.5 テスラの装置に比べて、近年増加している 3 テスラの装置のほうが感度は低いことが報告されている。髄液検査においても 14-3-3 蛋白は脳血管障害、脳炎、代謝性脳症、低酸素脳症、橋本脳症、傍腫瘍症候群、末梢神経障害などで陽性になることが報告されており、RT-QUIC 法による異常プリオン蛋白は感染症、痙攣、低酸素脳症などでも陽性となる場合があるので、診断においては十分な注意を払う必要がある。

プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援 (VII 章)

プリオン病ではプリオン蛋白遺伝子の多型が病態に関わることと、家族歴のない遺伝性プリオン病例が多数認められることより、サーベイランス調査において遺伝子検索が積極的に勧められている。さらに、発症前診断は原則として

行わないことより浸透率に関する情報が少ないことで、血縁者には心理的な負担や不安を抱えている方も少なくない。そのような患者、血縁者に対し心理カウンセラーによる心理カウンセリングを行い、情報提供と理解の支援、心理的社会的支援などを厚生労働省研究班の事業として行っている (<http://prion.umin.jp/prion/counseling.html>)。この章では、研究班での取り組みと、患者や家族の心理的背景が概説されている。

おわりに

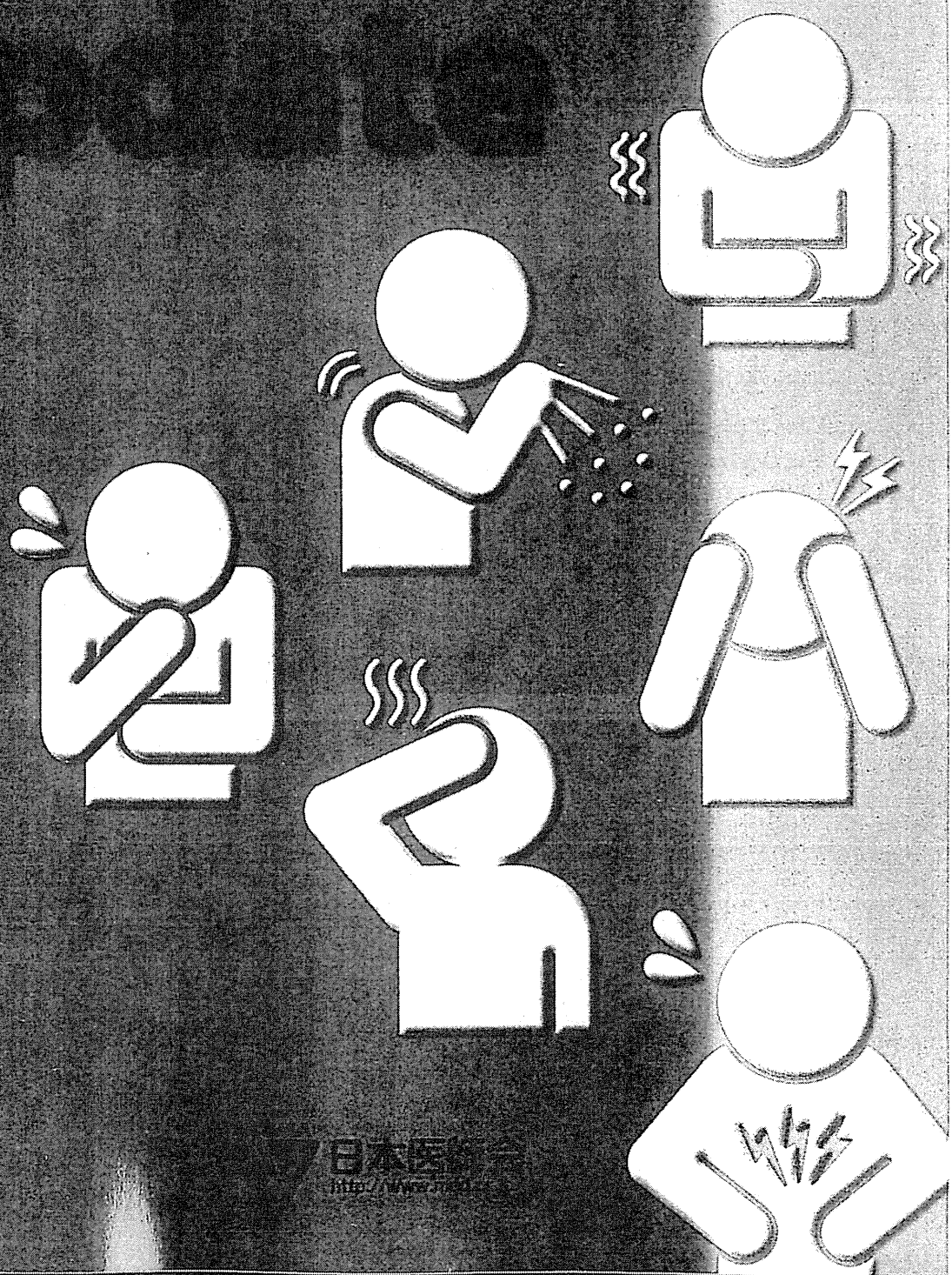
2013 年度からは「プリオン病に対する低分子シャペロン治療薬の開発」(主任研究者: 桑田一夫) 研究が本格的に開始され、現在は治験開始後の比較対象となる自然歴調査が開始されている。この研究を介した新たな治療薬の出現が期待されており、1 年間に 100 万人に 1 人という希少疾患における治療薬開発のためには、より多くの施設、そして患者と患者家族の協力が不可欠である。本マニュアルの目的である、わが国のプリオン病に対する医療水準の向上により、一人でも多くの症例が登録され、1 日も早くこの難病中の難病であるプリオン病の治療薬が出現することを心から願っている。

(三條伸夫, 水澤英洋)

日本医師会雑誌 第103巻 特別号(2)
THE JOURNAL OF THE JAPANESE MEDICAL ASSOCIATION

感染症診療

◎監修 後裕
◎編集 飯見 敬
◎発行 吉岡 敏夫
◎発行所 日本医師会
◎発行日 平成23年4月24日
◎発行部数 10,000部
◎発行価格 1,000円(税別)



プリオン病

Prion disease

能勢裕里江 Yurie Nose, 水澤英洋 Hidehiro Mizusawa

プリオン病は正常プリオンタンパク (cellular prion protein ; PrP^C) が何らかの理由で伝達性を有する異常プリオンタンパク (Scrapie PrP ; PrP^{Sc}) に変化し, 中枢神経系に蓄積するなどして神経細胞変性を起こすまれな致死性疾患であり, 人畜共通感染症である。

▶▶ 病原体

プリオンタンパクがプリオン病における病因物質であると同時に, 感染因子であるとする「プリオン仮説」は1982年にStanley Prusiner博士により提唱され, 現在では他の変性疾患も含めて, 同様のメカニズムが広く支持されている。正常なプリオンタンパクが構造変換するメカニズムの詳細はいまだわかっていない。プリオン病は, PrP^{Sc} が移植, 医療器具, 食品を介して個体へ伝達することによる獲得性 (感染性), PrP 遺伝子異常による遺伝性, PrP^{Sc} の由来が不明な孤発性 (自然発症型あるいは特発性) に大別される。

▶▶ 感染経路

移植 (硬膜移植, 角膜移植), 医療器具 (脳外科手術器具, 深部脳電極), 食物 [変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease ; vCJD), クールー], 血液 (vCJDにおける輸血, ヒト下垂体製剤) 等が挙げられる。硬膜移植後CJD (dura mater graft associated CJD ; dCJD) はPrP^{Sc} に汚染されたヒト屍体由来硬膜の移植によるもので, わが国では1978~1991年に使用されたLyodura[®]からの感染のみが報告されている。dCJD移植から発病までの期間は平均12.1年, 最長30年である。全世界の約60%がわが国の症例である背景としては, Lyodura[®]がわが国で多く使用されたことや, 原病変が良性かつ小さくて1つの商品を小さく切り分けて使用したり, 手術後長期間生存

できたこと等が考えられている。vCJDに関しては, 英国でウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy ; BSE) が流行した1985~1996年に食品を介して多くの患者がPrP^{Sc} への曝露を受けたものと推測されている。BSE流行から約10年遅れてvCJDが流行し, 潜伏期間は数年~10数年程度である。

▶▶ 疫学

プリオン病の発症率は人口100万人あたり年間1人程度で, 平均年齢は67.1歳である。わが国では1999年以降は研究班によるプリオン病のサーベイランスが行われており, 2013年9月までに2,162人がプリオン病と認定されている。頻度は孤発性76.6%, 遺伝性19.2%, 獲得性3.9%で, わが国の特徴としては獲得性, 遺伝性の割合が相対的に多く, 獲得性プリオン病はほとんどがdCJDである。vCJDはわが国では英国での感染が疑われる1例のみで, 世界的にもBSE罹患牛の処分や危険部位を飼料や食料に利用しないとといった予防施策により流行は終息しつつある。2003年に5類感染症に指定され, 診断7日以内に保健所への届け出が義務付けられている。剖検に対しては厚生労働省や研究班の支援がある。

▶▶ 臨床所見

① 孤発性CJD (sporadic CJD ; sCJD)

ヒトプリオン病の約80%を占める。約70%の典型例は古典型と呼ばれ, 不定愁訴様の症状にひき続き, 認知症, ミオクロームス, 小脳失調, 視覚異常, さらに錐体路・錐体外路症状等が急速に進行し, 平均3~6か月で無動性無言に陥る。全経過はわが国では比較的長い1~2年程度である。なかには比較的緩徐な進行を示す例もあり, 注意が必要である。診断基準を表1に示す。

III
N. 主要な感染症 (原因微生物毎)
プリオン病

S 415

表1 孤発性 CJD の診断基準 (WHO1998)

1. 確実例	特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオンタンパクを検出されたもの。
2. ほぼ確実例	病理所見や異常プリオンタンパクの証明は得られていないが, 進行性認知症を示し, 脳波にて PSD を認める。さらに, ミオクロームス, 視覚または小脳症状, 錐体路または錐体外路症状, 無動性無言の 4 項目中 2 項目以上を満たすもの。あるいは, 「3. 疑い例」に該当し, 髄液 14-3-3 タンパク陽性で全臨床経過が 2 年未満であるもの。
3. 疑い例	ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが, 脳波上 PSD がなく臨床経過が 2 年未満のもの。

② 遺伝性プリオン病

PrP 遺伝子の変異に起因し, 多数の変異が知られている。常染色体優性遺伝であるが, 家族歴がなく, 孤発例として発症する病型もあり, わが国ではむしろそのような症例が多い。呈する症候 (表現型) により, 遺伝性 CJD, Gerstmann-Straussler-Scheinker 病, 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia; FFI) に大別される。病初期が緩徐進行性でアルツハイマー病のような経過をとる症例や, 小脳症状が強く脊髄小脳変性症様の経過の症例, パーキンソン症候群, 末梢神経障害で発症する症例などもある。

③ 獲得性プリオン病

古典型 CJD 様の病型と, 失調性歩行障害で発症し比較的緩徐に進行し周期性同期性放電 (PSD) 所見も欠く病型がある。

▶▶ 診断のための検査

脳 MRI では, DWI または FLAIR で基底核 (被殻, 尾状核), 視床, 大脳皮質などに高信号を認める (図 1)。早期は非対称性のこともあるが, 典型例では時間経過とともに対称性となることが多い。脳波は, 病初期には徐波化・不規則化がみられ, ミオクロームスが出現する頃に PSD が出現し, 病末期には PSD は消失し脳波は平坦化する。髄液検査は, 外観, 細胞数は通常は正常で, タンパク量についてもほとんどの症例で正常であるが, 14-3-3 タンパクと総タウタンパクが増加する。近年, RT-QUIC (real-time quaking-induced conversion) 法により髄液中の PrP^{Sc} の検出が可能となっている。14-3-3 タンパクや RT-QUIC 法による PrP^{Sc} はけいれん後症候群, 低酸素脳症等で偽陽性例になる場合があり, 注意が必要である。非典型的な

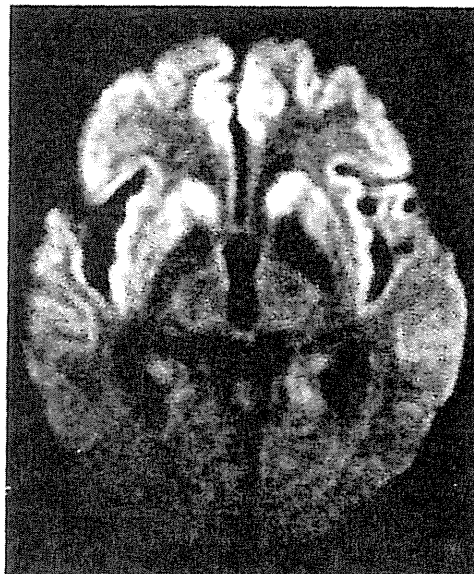


図1 孤発性 CJD の脳 MRI 像

ここに示すように拡散強調像が最も鋭敏で, 大脳基底核と大脳皮質に高信号領域がみられる。特に後者は斑をもって不規則に分布することが多い。

経過をとる症例においては, これらの検査を行い総合的に診断しなければならない。

▶▶ 治療

根本治療はまだ確立されておらず, 対症的, 支持的治療が主となる。特定疾患治療研究事業対象疾患であり, 医療費助成を受けられる。PrP^{Sc} の中枢神経系への侵入阻止に対しては以下の感染対策が重要であるが, 通常の診療行為で感染することはなく, 病棟などで差別的対応をしてはならない。

新たな治療薬の開発として, プリオンタンパクの異常化阻止などのアプローチが考えられており, キクナリン, コンゴレッド, ポリアニオン化合物, 四環系化合物, 分岐型ポリアミン, ピリジン誘導体等が候補として研

究が進められている。

▶▶ 感染対策

感染の原因としては、通常の滅菌法では PrP^{Sc} の感染性を完全に消滅させることが困難な点、vCJD のように脳だけでなく扁桃や血液にも感染性がある病型もある点等が指摘されている。プリオン病の感染予防に関しては、2008年に改定された感染予防ガイドラインが有用で web 上ですぐ手に入る。たとえば、プリオン病患者に使用した手術器具に対して、現在推奨されている消毒・滅菌方法は、①焼却可能な器具、用具はすべて焼却、②器具に付着した血液・組織片をできる限り取り除いた後、3% SDS（ドデシル硫酸ナトリウム）溶液にて3～4分間100℃煮沸し、手作業またはウォッシャーディスプレイ

ターによる洗浄後にプレバキューム方式のオートクレーブで134℃10分処理、③軟性内視鏡などの加圧・加熱処理ができない手術器具に関しては適切な洗浄剤による十分な洗浄後に過酸化水素低温ガスプラズマ滅菌による洗浄・不活化処理、④病理標本に関しては90% 蟻酸で1時間処理することとされている。

【文献】.....

- 1) 水澤英洋他編：Clinical Neuroscience. 中外医学社、東京、2013.
- 2) プリオン病及び遅発ウイルス感染症に関する研究調査班：プリオン病と遅発性ウイルス感染症、第1版、金原出版、東京、2010.
- 3) 厚生労働省プリオン病及び遅発ウイルス感染症に関する研究調査班、厚生労働省プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する研究調査班：プリオン病診療ガイドライン2014.

III

N 主要な感染症
プリオン病
(原因微生物毎)

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

神経感染症を 究める

Actual Approach to
Neurological Practice

プリオン病



- プリオン病は、正常プリオン蛋白が伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し蓄積することにより発症する急速進行性の致死性難病である。
- 異常プリオン蛋白を感染因子とする感染性疾患でもあるため、5類感染症に指定されている。
- プリオン病には孤発性、遺伝性、獲得性(感染性)の3種類があり、最も多いのは古典型孤発性であり、約7割を占めている。急速進行性の認知症、四肢のミオクローヌス、小脳性運動失調、錐体路徴候、錐体外路徴候、3~6か月で無動性無言に至る経過、MRI 拡散強調画像上の大脳皮質と基底核の高信号、脳波上の PSD、などを呈する。
- 本邦では硬膜移植 CJD 例や比較的進行が遅い遺伝性 CJD が他の国と比較して多い。
- 臨床症状、画像・髄液検査、遺伝子検索によりの確な診断を下すことが、病態の解明、二次感染予防、心理サポートなどにおいて重要である。
- 正確な知識を基に感染対策を行う必要がある。

概念

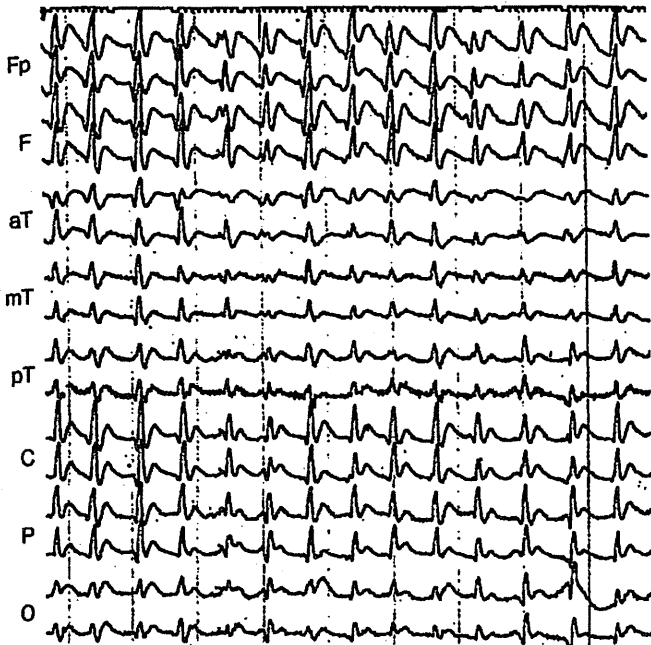
プリオン病 (prion disease) の代表的疾患であるクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) は、1920年に Creutzfeldt、1921年に Jakobにより、炎症を伴わずに神経細胞脱落とグリオシスをきたす新たな疾患として報告され、1922年に Spielmeyerにより CJDの名称が提唱された。1966年に Gadjusekによりクールー患者からチンパンジーへの伝播が証明され、伝播性海綿状脳症として広く知られるようになり、1982年に Prusinerは異常化した蛋白質が伝播する感染因子であるとする「プリオン仮説」を提唱した。その後の研究により、蛋白質の立体構造 (conformation) の変化が病原性、および伝播性の獲得に不可欠であることが解明され、近年ではプリオン病に限らず、蛋白質が原因、かつ伝播 (感染) の原因であるような疾患を conformation 病ととらえる概念が広まってきている。

正常プリオン蛋白の機能はいまだに明らかにされておらず、ノックアウトのモデル動物でも異常を認めない。脳での発現量が最も多く、特

に海馬、尾状核、視床の神経細胞や周辺の神経網で多く発現している。異常プリオン蛋白は正常プリオン蛋白と同じアミノ酸配列だが高次構造が異なっており、正常プリオン蛋白では3%以下のβシート構造が異常プリオン蛋白では40%以上になっている^{1,2)}。異常プリオン蛋白は難溶性で凝集しやすく、プロテアーゼKにより切断はされても分解されないという性質を有する³⁾。

プリオン病では正常なプリオン蛋白 (cellular prion protein : PrP^C) が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白 (scrapie PrP : PrP^{Sc}) に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより急速に神経変性を起こすまれな致死性疾患である。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic CJD : sCJD) は1年間に100万人に1人程度の割合で発症することが知られており⁴⁾、古典型と呼ばれる代表的なタイプは、症状の進行が速く、3~6か月で無動性無言になる^{5,6)}。わが国では1999年から臨床個人調査票や感染症法の登録制度を用いたサーベイランス調査が続けられており、2013年9月までに4,281例の調査が行われ、2,162例がプリオン病と判定されてい

■ 脳波上の周期性同期性放電 (PSD)



全誘導に約 1 Hz の周期で規則的に反復する左右対称性の突発性異常波を認める。

る。プリオン病はいまだに有効な治療法がない難病中の難病で、人畜共通感染症としてわが国では 2003 年から 5 類感染症に指定されており、医師は診断後 7 日以内に保健所へ報告することが義務づけられている。

診断

急速進行性の認知症症状とミオクローヌスなどの特徴的な症状を呈する古典型孤発性 CJD

無動性無言

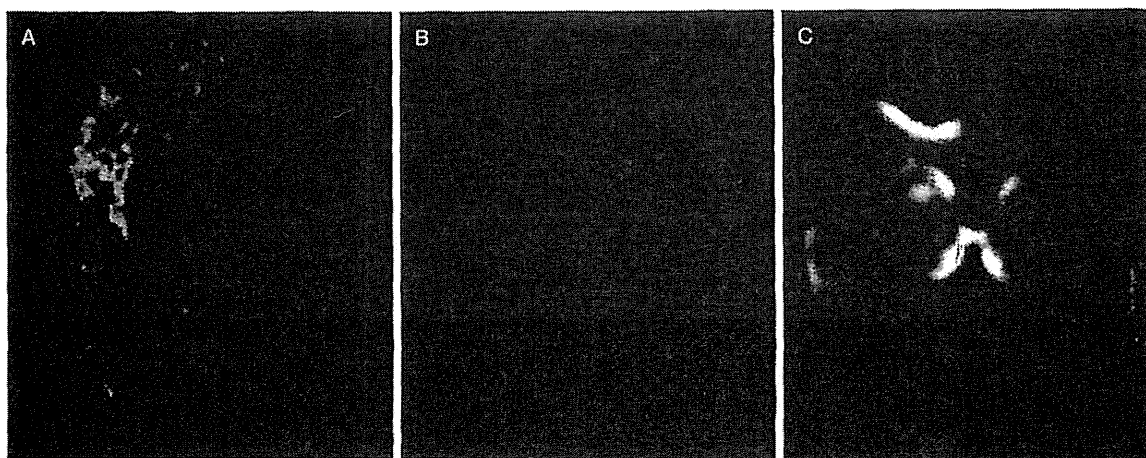
英語の "akinetic mutism" の訳であるが、英語においても定義は明確ではない。Stedman 医学辞書では「subacute or chronic state of altered consciousness, in which the patient appears alert intermittently, but is not responsive, although his/her descending motor pathways appear intact; due to lesions of various cerebral structures」となっており、Principles of Neurology では「A syndrome characterized by a silent and inert state without voluntary motor activity despite preserved sensorimotor pathways and vigilance... This may result in impaired abilities to communicate and initiate motor activities.」となっている。ミオクローヌスなどの不随意運動については規定がないが、プリオン病ではミオクローヌスを伴っている、あるいは誘発されることが多い。開閉眼に関しては保たれるとされている。追視ではない眼球運動も認められることが多い。

に関しては、比較的容易に診断することができる。各プリオン病の臨床病型を理解し、小脳性運動失調、精神症状、パーキンソン症候群などで発症するタイプも存在することを念頭におき、プリオン病を疑った場合には、脳波検査による周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD, ■) の有無、脳 MRI の拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) や FLAIR 画像での大脳皮質や基底核に非対称性の高信号 (■-A) の有無、脳波検査による、髄液中の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の測定に加えて、RT-QUIC (real-time quaking-induced conversion) 法による髄液中の異常プリオン蛋白の検索が必要である。孤発性と思われる症例においても遺伝

脳 MRI 拡散強調画像における大脳皮質と基底核の高信号

主に古典型孤発性 CJD では拡散強調画像で特徴的とされる。大脳皮質と線条体の非対称性の高信号を認める。淡蒼球には高信号を認めることはなく、視床ではタイプによって高信号が認められる。高信号病変は経過とともに両側に広がり、末期にはほぼ対称性になる。基底核の高信号は、多くの例で片側の尾状核から始まり、同側被殻、対側尾状核、対側被殻の順に広がっていく。ADC (apparent diffusion coefficient) は通常低下する。

2 プリオン病の MRI 拡散強調画像 (DWI)



初期の古典型孤発性 CJD では大脳皮質に沿って、および尾状核や被殻に非対称性に拡散強調画像 (DWI) で高信号を認める (A)。V180I 変異による遺伝性 CJD では、ほぼ対称性に、後頭葉と中心溝前後を除く大脳皮質と基底核が高信号を呈し、大脳皮質は腫脹する。この所見は比較的末期まで保たれるが、最末期には後頭葉皮質なども高信号を呈するようになる (B)。変異型 CJD では視床枕が高信号を呈する、視床枕徴候 (pulvinar sign) が認められる。視床内側も同時に高信号領域を呈することがあり、その形状がアイスホッケーのスティック状に見えることからホッケー杖徴候 (hockey stick sign) と呼ばれる (C)。

3 ヒト・プリオン病の分類

特発性プリオン病	<ul style="list-style-type: none"> ・孤発性 CJD <ul style="list-style-type: none"> 古典型, あるいは Heidenhain 型: MM1 / MV1 失調型: VV2, MV2 (クールー斑 variant) 視床型 (致死性孤発性不眠症: FSI, MM2 視床型): MM2 大脳皮質型: MM2 (MM2 皮質型), VV1
獲得性 (感染性) プリオン病	<ul style="list-style-type: none"> ・クールー ・医原性 CJD (乾燥硬膜, 脳外科手術, 深部脳波電極, 角膜移植, ヒト成長ホルモン, ヒト・ゴナドトロピン) ・変異型 CJD
遺伝性 (家族性) プリオン病	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝性 (家族性) CJD ・ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病 (GSS) ・致死性家族性不眠症 (FFI) ・その他

子異常を認める症例があることが知られており、プリオン蛋白遺伝子変異の検索を行うことが必要とされる。2014年に新たな診療ガイド



髄液中 14-3-3 蛋白

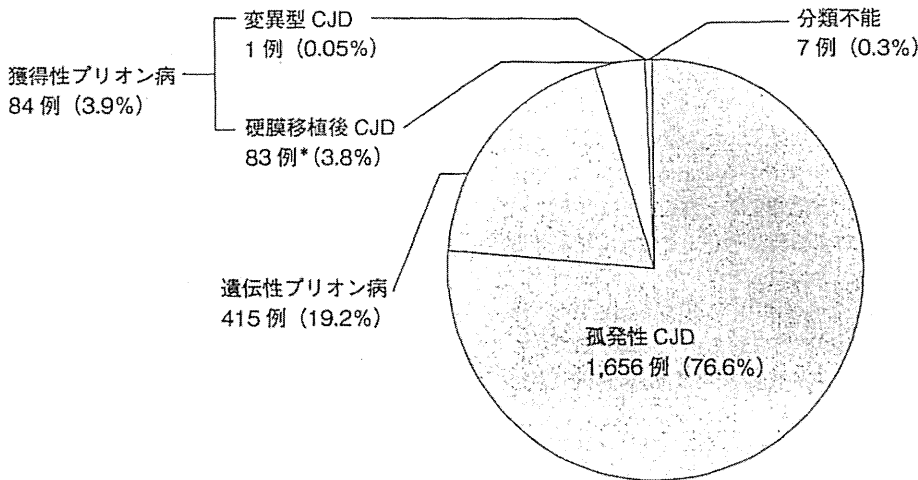
約 30 kDa の脳由来の蛋白質で、主に海馬・視床・大脳皮質・小脳の神経細胞の細胞質に存在する。1996年に CJD 患者の髄液で特異的に認められることが Hsiah らにより報告され、現在では WHO の診断基準に含まれている。初期と末期では陽性率が低く、プリオン病以外の疾患でも脳炎、多発性硬化症、ミトコンドリア病、傍腫瘍性症候群 (paraneoplastic syndrome)、橋本脳症、脳梗塞などで陽性になるので、診断にあたっては十分な注意が必要である。

ラインが厚生労働省研究班から発表されているので、参考にするとよい (「プリオン病診療ガイドライン」http://prion.umin.jp/guideline/guideline_2014.pdf)。

臨床病型

ヒトのプリオン病は病因により、原因不明の特発性 (孤発性 CJD (sCJD))、プリオン蛋白遺伝子 (PRNP) 変異による遺伝性プリオン病 (genetic prion disease: gPrD)、他のヒトや家畜などのプリオン病からの感染による獲得性 (environmentally acquired) プリオン病、の 3 型

4 本邦サーベイランスにおけるプリオン病患者の内訳 (2013年9月)



プリオン病患者 2,162 人のうち孤発性 CJD が 1,656 例、硬膜移植による CJD が 83 例 (* 以前の調査と合わせて全体では 144 例)、全体の発症年齢は平均 68 歳、男性 922 例 (43%)、女性 1,240 例 (57%) であった。

5 孤発性 CJD (sCJD) の診断基準

1. 確実例 (definite)	脳組織において CJD に特徴的な病理所見を証明するか、またはウエスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの
2. ほぼ確実例 (probable)	病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状 (ふらつき歩行を含む) または視覚異常、無動無言状態のうち 2 項目以上を呈するもの。あるいは、「3. 疑い例」に該当する例で、髄液 14-3-3 蛋白陽性で全臨床経過が 2 年未満であるもの
3. 疑い例 (possible)	ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの

以前は髄液中の 14-3-3 蛋白の測定が統一されていなかったため、本邦の診断基準に含まれていなかったが、現在では本邦での髄液 14-3-3 蛋白測定法が標準化されたため、WHO と同じ診断基準を採用している。

(WHO, 1999 より)

に分類される (3)。各病型の比率は 2013 年 9 月の時点で孤発性 CJD が 76.6%、遺伝性が 19.2%、獲得性が 3.9% である (4)。



QUIC (RT-QUIC) 法

異常プリオン蛋白の増幅法の一つで、脳脊髄液中の超微量の異常プリオン蛋白を鋳型にして、リコンビナントプリオン蛋白のフィブリル形成を短時間で促進し、リアルタイムに検出する方法で、いわゆる蛋白の PCR 法のような検査手技である。ヒトのプリオン病の髄液検体における感度 (Nat Med 2011; 17: 175-178) は、孤発性 CJD において 90~95%、特異度はほぼ 100% とされているが、てんかんや感染などで偽陽性となる場合もある。

孤発性 CJD (sCJD)

古典型 sCJD は急速に進行する認知症症状とミオクローヌスを特徴としており、Parchi 分類 (Column 「孤発性プリオン病の病型」 p.282 参照) の MMI と MVI に相当する。罹患率は 100 万人に 1 人で、平均年齢が 67.1 ± 9.7 歳であり、臨床病期は 3 期に分類されている。WHO の診断基準を 5 に記載した。

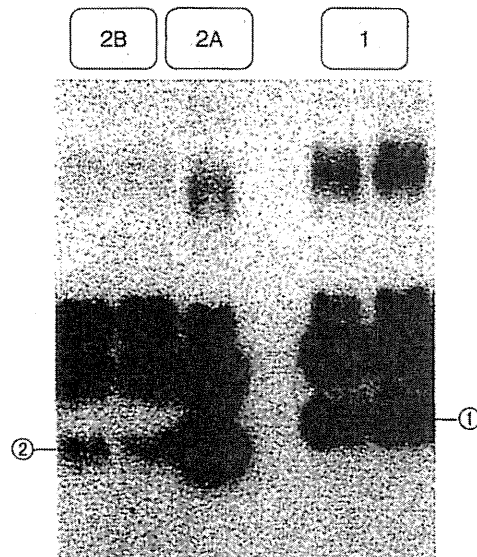
不定愁訴、歩行障害、視覚異常 (多くは変形視を訴える) などで発症し、その後急速に認知

孤発性プリオン病の病型 (Parchi)

プリオン蛋白遺伝子には129番目のアミノ酸(コドン129)、コドン171、コドン219の3か所の正常/疾患修飾多型があり、コドン129がメチオニン(M)かバリン(V)かでそれぞれMM、MV、VVの3種類に分類される。日本人ではMM型が多数であるのに対し、白人ではMM型は約半数程度であることが知られている。一方、異常プリオン蛋白はプロテアーゼK処理によりN末端側が断片化され、処理後にウエスタンブロット法を行うと、糖鎖修飾の違いにより3本のバンドが検出される(図6)。ヒトのプリオン蛋白は253個のアミノ酸で構成されており、カルボキシル基末端側の181番目と197番目の

アスパラギンが糖鎖修飾を受け、2か所に糖鎖付加した diglycoform、いずれか一方のみの monoglycoform、糖鎖付加のない non-glycoform の3種類となる。non-glycoform が21 kDa のものを1型、19 kDa のものを2型と呼び、このバンドのパターン(1型と2型)とプリオン蛋白遺伝子のコドン129の多型によるアミノ酸の組み合わせ(MMとMVとVV)により、sCJDは6型に分類されている(Parchi分類; 図3孤発性CJDの欄を参照)⁵⁾。プロテアーゼKで分解される異常プリオン蛋白が蓄積する症例も報告された¹⁵⁾。

図6 プロテアーゼK処理後の異常プリオン蛋白のウエスタンブロットによる分類



異常プリオン蛋白をプロテアーゼKで処理した後、抗プリオン蛋白抗体を用いてウエスタンブロットを行うと、図6の中央付近にみられるような3本のバンドが検出される。図6の右側2レーンは1型と呼ばれるタイプで、最も分子量が小さいバンドが21 kDa(キロ・ダルトン)(①)であり、左側3レーンは2型と呼ばれるタイプで、最も分子量が小さいバンドが19 kDa(②)を呈する。この最も分子量が小さいバンドは、糖鎖修飾を受けていない non-glycoform と呼ばれる異常プリオン蛋白のカルボキシル基断端(C末端)である。孤発性CJDのMM1型とMV1型が1型を呈する。3本のバンドのうち最も分子量が大きいバンドは、2か所に糖鎖修飾を受けている diglycoform と呼ばれるC末端である。2型のうち2A型と呼ばれるものは non-glycoform の蛋白量が diglycoform に比べ多い(バンドが太く濃い)。2A型には孤発性CJDのMM2視床型、MV2型、VV2型が含まれる。2B型は diglycoform の蛋白量が non-glycoform より多く、変異型がこの型を呈する。
(「2002年度版遅発性ウイルス感染に関する調査研究班報告書」より)

症が進行し、数週間で会話や歩行が不可能になる。錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳性運動失調、ミオクローヌスなども出現し、脳波、脳MRI、顕微鏡検査で上記のような異常を認める。3〜6か月で、無動性無言、除皮質硬直や屈曲拘縮を呈する。

古典型の外に、緩徐進行性の認知症で発症し、失語や失行、錐体路/錐体外路徴候が出現するMM2皮質型や致死性孤発性不眠症(fatal sporadic insomnia: FSI)や、病変が視床に限局して認められるMM2視床型(視床変性症)などもある。MM2視床型と致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia: FFI)との鑑別には遺伝子検索が必要である。

遺伝性プリオン病 (gPrD)

臨床病型により、遺伝性CJD、ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病(Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、致死性家族性不眠症(FFI)に分類される。わが国では20%がgPrDで(図4)、欧米の報告では10.2%となっている^{7,8)}。わが国では、V180I、M232I、P105Lなど、わが国にはほぼ特有とされている種類の変異で半数以上が占められており、欧米の比率とは大きく異なっている。PRNPには30種類以上の遺伝子変異と15種類の欠失・挿入が報告されている。わが国のgPrDでは家歴が確認できないタイプが多いので注意が必