

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

神経感染症を 究める

総編集・辻 省次
専門編集・水澤英洋

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

VII. プリオン病

VII. プリオン病

プリオン病

Point

- 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

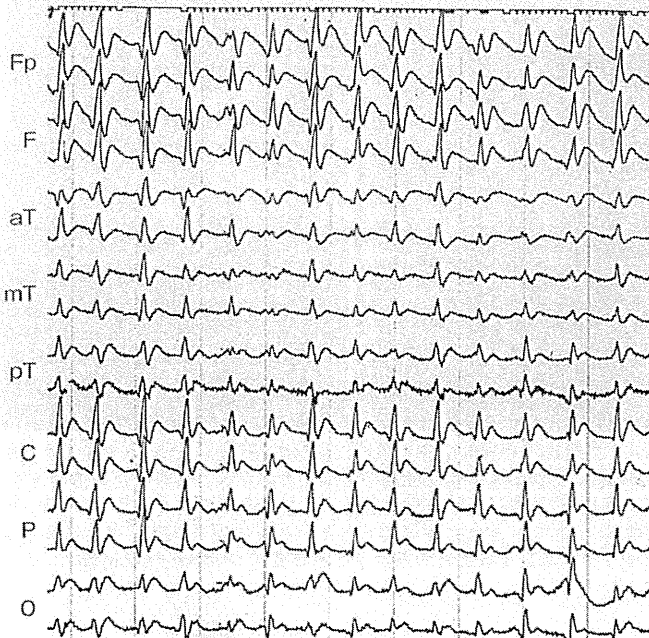
プリオン病 (prion disease) の代表的疾患であるクロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD) は、1920年に Creutzfeldt、1921年に Jakobにより、炎症を伴わずに神経細胞脱落とグリオーシスをきたす新たな疾患として報告され、1922年に Spielmeyerにより CJDの名称が提唱された。1966年に Gadjusekによりクール患者からチンパンジーへの伝播が証明され、伝播性海綿状脳症として広く知られるようになり、1982年に Prusinerは異常化した蛋白質が伝播する感染因子であるとする「プリオン仮説」を提唱した。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囲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⁾。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

Key words

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。

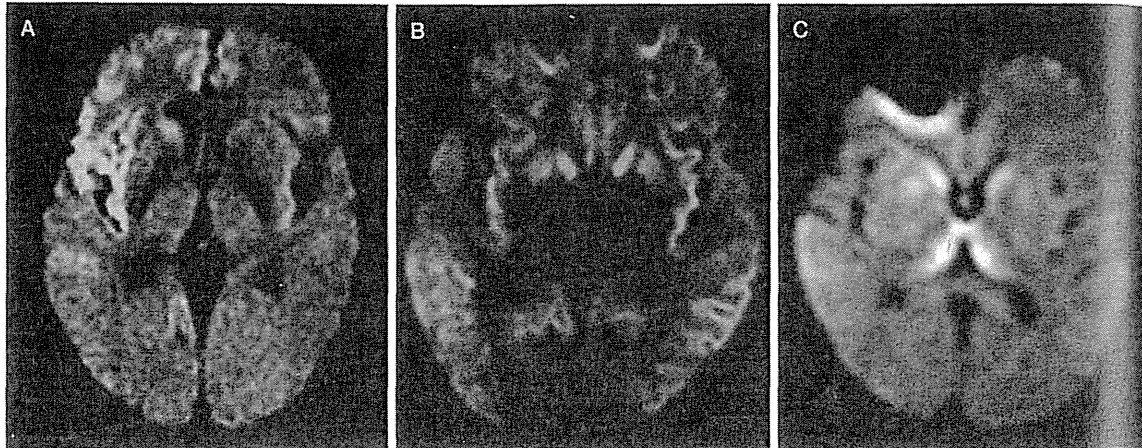
に関しては、比較的容易に診断することができる。各プリオン病の臨床病型を理解し、小脳性運動失調、精神症状、パーキンソン症候群などで発症するタイプも存在することを念頭におき、プリオン病を疑った場合には、脳波検査による周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge : PSD, ■) の有無、脳 MRI の拡散強調画像 (diffusion weighted image : DWI) や FLAIR 画像での大脳皮質や基底核に非対称性の高信号 (■-A) の有無、脳波検査による、髄液中の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の測定に加えて、RT-QUIC (real-time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

Memo

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

Memo

髄液中 14-3-3 蛋白

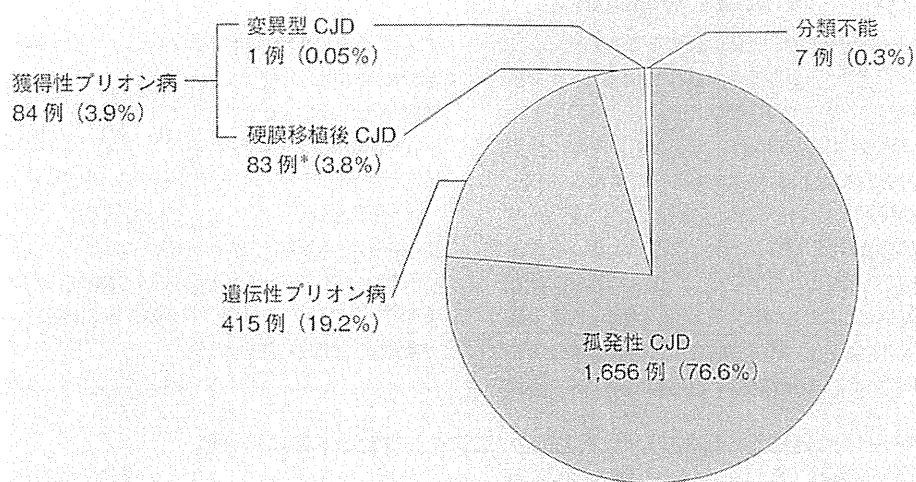
約 30 kDa の脳由来の蛋白質で、主に海馬・視床・大脳皮質・小脳の神経細胞の細胞質に存在する。1996年に CJD 患者の髄液で特異的に認められることが Hsich らにより報告され、現在では WHO の診断基準に含まれている。初期と末期では陽性率が低く、プリオン病以外の疾患でも脳炎、多発性硬化症、ミトコンドリア病、傍腫瘍性症候群 (paraneoplastic syndrome)、橋本脳症、脳梗塞などで陽性になるので、診断にあたっては十分な注意が必要である。

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が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)。

Key words

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 MM1 と MV1 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。

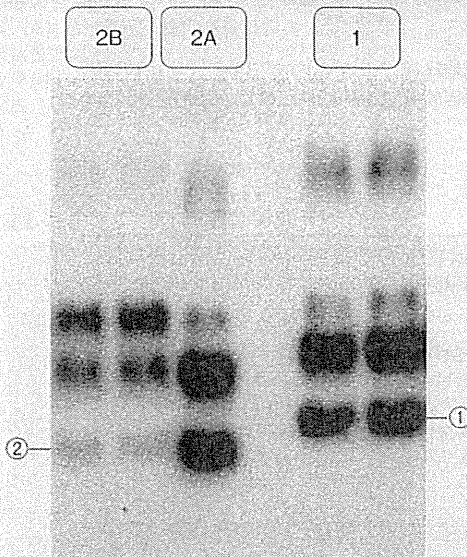
不定愁訴、歩行障害、視覚異常 (多くは変形視を訴える) などで発症し、その後急速に認知

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(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21kDaのものを1型、19kDa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; 8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⁾。

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、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。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21kDa(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19kDa②である。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末端断端(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年度版運送性ウイルス感染に関する調査研究報告書」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、髄液検査で上記のような異常を認める。3~7か月で、無動性無言、除皮質硬直や屈曲拘縮を呈する。

古典型の他に、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(Gerstman-Sträussler-Scheinker disease: GSS)、致死性家族性不眠症(FFI)に分類される。わが国では約20%がgPrDで(4)、欧米の報告では10.2%となっている^{7,8)}。わが国では、V180I、M232R、P105Lなど、わが国にほぼ特有とされている3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では家族歴が確認できないタイプが多いので注意が必要

である。

わが国で最も多いのが *PRNP* コドン 180 のバリニン (V) からイソロイシン (I) への変異による遺伝性 CJD (V180I 変異遺伝性 CJD) で、本邦では *gPrD* 全体の 40% に認めている。平均発症年齢は 76.5 歳と高齢で、初発症状は記銘力障害以外に、失語や失行などの高次脳機能障害で発症する例が多く、緩徐に進行するため、MRI を撮影しないでアルツハイマー病 (Alzheimer disease) と誤診されていることがある。全経過の平均は約 19 年であるが、無動性無言になってから数年にわたる場合もある。ほぼ全例が孤発性の発症様式であるため、sCJD との鑑別も重要である。脳波で PSD を認めるのはわずかに 10% 程度であるが、ほぼ全例に脳 MRI の拡散強調画像で後頭葉と中心溝前後を除いたほぼ全域に大脳皮質のリボン状の高信号と基底核領域の高信号を認める (2-B)。髄液検査では 14-3-3 蛋白の陽性率は約 70% で、QUIC 法による異常プリオン蛋白の陽性率は約 40% と低い⁹⁾。

GSS で最も頻度が多いのが *PRNP* コドン 102 のプロリン (P) からロイシン (L) への変異による GSS (P102L 変異 GSS : GSS¹⁰²) で、*gPrD* 全体の中では約 16% を占める。発症年齢は 40~60 歳代で、平均約 53.7 歳である。特定の地域に偏って発症する傾向があることが知られている。浸透率は高く、約 85% に認知症の家族歴を認める。約 90% が小脳症状で発症し、歩行障害を主訴とする。その後には認知症を伴って両者が緩徐に進行する。平均罹病期間は 4.5 年で、末期には寝たきりから無動性無言となる。比較的急速に認知症が進行し、CJD 様の経過を呈する型が、同一家系内でも存在する。脳波上約 23% に周期性同期性放電 (PSD) を認める。髄液検査では約 25% で 14-3-3 蛋白の上昇を認める。QUIC 法による異常プリオン蛋白陽性率は約 88% である⁹⁾。脳 MRI 拡散強調画像や FLAIR 画像では変化を認めることが少ない。

プリオン蛋白遺伝子コドン 200 のグルタミン (E) からリジン (K) への変異による遺伝性 CJD (E200K 変異 CJD) はわが国では 2 番目、

欧米では最も頻度が高い。浸透率はほぼ 100% とされているが、本邦では家族歴が確認されている例は約半数である。発症平均年齢は 58.6 歳で、症状は上述の古典型 sCJD に類似している。特定の地域に多発していることが知られている。

その他、M232R 変異 CJD は古典型 sCJD と同様の臨床経過、検査所見を呈する急速進行例が多いが、急速進行型と緩徐進行型が存在することが知られており、緩徐進行型では脳波上 PSD が出現しない例がほとんどである。同一家系内の発症例は報告されていない⁹⁾。

獲得性 (感染性) プリオン病

欧米で用いられている environmentally-acquired prion diseases の日本語訳として、獲得性プリオン病と呼ばれている。クールー、医原性 CJD、変異型 CJD (variant CJD : vCJD) の 3 種類に大別される。本邦では 2014 年 2 月の時点で、2004 年に報告された変異型 CJD1 例以外はすべて硬膜移植による CJD (dura mater graft associated CJD : dCJD) である。

■クールー

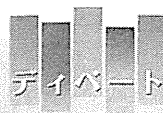
パプアニューギニア (Papua New Guinea) の東部高地のオカパ (Okapa) 地域のフォーレ (Fore) 族 (集落) のカニバリズム (食人) が原因で感染が蔓延したが、1959 年からカニバリズムの禁止が徹底されていった結果、1959 年以降に生まれた子どもからはクールーの発症は報告されていない。最近では、潜伏期間が最長 50 年ほどにもなることが指摘されている¹⁰⁾。

■医原性 CJD

医原性 CJD の感染経路としては、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)、血液 (vCJD における輸血、ヒト下垂体制剤) などが報告されている。

硬膜移植による CJD (硬膜 CJD, dCJD)

脳外科手術時のヒト由来乾燥硬膜の移植により CJD が感染した例で、アルカリ処理をしていないドイツ製のヒト死体由来の乾燥硬膜 (商品名 Lyodura[®]) を使用していたことが証明されている。これまでに本邦で調査された 144 例の



Lyodura®

ドイツのBブラウン社では、Lyodura®のガンマ線滅菌処理による製造を1987年に変更し、水酸化ナトリウム処理を加え、1996年に製造中止となったが、日本では厚生省（当時）が1973年にLyodura®の輸入を承認したのち、1997年にヒト乾燥硬膜製品の使用を禁止するまで何の措置も取らなかった。その間に手術を受けた患者の中にはLyodura®が使用された例があったため、1987年以降に手術を受けた患者でもdCJDを発症している。2013年のHamaguchiらの報告では、全世界で報告されている195例の乾燥脳硬膜によるCJDのうち、驚くべきことに、142例が日本での発症例である¹⁶⁾。ブランク型dCJDは孤発性CJD (sCJD)のうち、主にVV2型、あるいはMV2型の症例から移植された硬膜が原因であることが実験的に確認されている¹⁷⁾。

うち使用硬膜が確認されている症例は、すべてLyodura®である。潜伏期間は1~30年（平均12年）で、発症年齢は50歳代が多く、sCJDと比べると若い。dCJD患者では、硬膜移植を受けた年が1975~1993年までと、幅広く確認されている。初発症状は小脳性運動失調が多く、眼球運動障害、視覚異常の出現頻度が高い傾向がある。2/3の症例は古典型sCJDと大差なく、PSDやミオクローススが出現し、罹病期間は約1.6年である。残り1/3は、ブランク型と呼ばれる病理組織変化を呈し、緩徐進行性で発症1年後にも簡単な応答が可能である。ブランク型ではミオクローススやPSDはみられないか、みられても出現が遅い¹¹⁾。

■変異型CJD (vCJD)

BSE (bovine spongiform encephalopathy: ウシ海綿状脳症) 罹患ウシ由来の食品の経口摂取によってウシからヒトに伝播したと考えられている。1994年からイギリスを中心に発生しており、2014年7月現在、累積患者数は226人確認されている (<http://www.cjd.ed.ac.uk/documents/worldfigs.pdf>)。vCJDの全例でプリオン蛋白遺伝子コドン129多型はMM型であるが、MV型で潜伏感染が知られている（保因者）。

発症年齢は12~74歳であるが、平均29歳と若年である。初期には抑うつ、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、強迫観念、錯乱、興奮、異常な情動、性格変化、異常行動、記憶障害などの精神症状が中心である。進行すると認知症が

徐々に顕著となり、全例に失調症状を認める。顔・四肢の痛み、異常感覚、感覚障害も高頻度に認められる。ミオクローススははっきりとしておらず出現期間、頻度ともに少ない。経過は緩徐進行性で罹病期間は平均1.5年である。脳波では通常PSDを認めず、髄液検査では約半数で14-3-3蛋白が陽性となる。脳MRIでは拡散強調画像やFLAIR画像で視床枕に高信号領域が認められる（視床枕徴候：pulvinar sign）¹²⁾（C）。視床内側も同時に高信号領域を呈することがある（ホッケー杖徴候：hockey stick sign）。大脳皮質のリボン状の高信号領域は認められない。

vCJDは輸血などの血液を介した感染の危険性が指摘されている^{12,13)}。発症前のvCJD症例が献血した血液を輸血した67人中3人がvCJDを発症し、1人が輸血から5年後に偶然腹部大動脈瘤破裂で死亡した際に、剖検で脾臓と頸部リンパ節に異常プリオン蛋白が検出された。

感染予防

プリオン病は発症後のみならず潜伏期間においても患者に対して使用した器具や、患者から提供された臓器などを介して¹⁴⁾、伝播する可能性が指摘されている¹²⁾。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・ディスインフェク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分処置。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 (http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf)。

(三條伸夫, 水澤英洋)

文献

- 1) Riesner D. Biochemistry and structure of PrP (C) and PrP (Sc). *Br Med Bull* 2003 ; 66 : 21-33.
- 2) Huang Z, et al. Scrapie prions : A three-dimensional model of an infectious fragment. *Fold Des* 1995 ; 1 (1) : 13-19.
- 3) Oesch B, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell* 1985 ; 40 (4) : 735-746.
- 4) Dalsgaard NJ. Prion diseases. An overview. *APMIS* 2002 ; 110 (1) : 3-13.
- 5) Parchi P, et al. Molecular basis of phenotypic variability in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1996 ; 39 (6) : 767-778.
- 6) Parchi P, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999 ; 46 (2) : 224-233.
- 7) Kovacs GG, et al. Genetic prion disease : The EUROCJD experience. *Hum Genet* 2005 ; 118 (2) : 166-174.
- 8) Ladogana A, et al. Mortality from Creutzfeldt-Jakob disease and related disorders in Europe, Australia, and Canada. *Neurology* 2005 ; 64 (9) : 1586-1591.
- 9) Higuma M, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013 ; 8 (3) : e60003.
- 10) Collinge J, et al. Kuru in the 21st century--An acquired human prion disease with very long incubation periods. *Lancet* 2006 ; 367 (9528) : 2068-2074.
- 11) Noguchi-Shinohara M, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2007 ; 69 (4) : 360-367.
- 12) Hewitt PE, et al. Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion : Results of the UK Transfusion Medicine Epidemiological Review study. *Vox Sang* 2006 ; 91 (3) : 221-230.
- 13) Ward HJ, et al. Variant Creutzfeldt-Jakob disease and exposure to fractionated plasma products. *Vox Sang* 2009 ; 97 (3) : 207-210.
- 14) Will RG. Acquired prion disease : Iatrogenic CJD, variant CJD, kuru. *Br Med Bull* 2003 ; 66 : 255-265.
- 15) Gambetti P, et al. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Ann Neurol* 2008 ; 63 (6) : 697-708.
- 16) Hamaguchi T, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 ; 84 (10) : 1171-1175.
- 17) Kobayashi A, et al. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 2007 ; 282 (41) : 30022-30028.

Further reading

- ◎ 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. 東京:金原出版:2010.
厚生労働省研究班によるプリオン病および遅発性ウイルスに関する参考書
- ◎ Nozaki I, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010 ; 133 (10) : 3043-3057.
1999年から開始された本邦のプリオン病に関するサーベイランスの10年間の総集編
- ◎ 橋本順 (編). 特集/知っておきたい認知症の臨床と画像. 臨床放射線 2010 ; 55 (10月増刊号).
プリオン病を含む各種認知症の画像上のポイントが掲載されている
- ◎ 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). プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版)
http://prion.umin.jp/guideline/cjd_2008all.pdf
プリオン病に関する感染予防法マニュアルで、完全版と要約版がある