

平成 19 年度

6. ヒトプリオン病の最近の動向

山田 正仁

Key words : プリオン病, プリオン蛋白, Creutzfeldt-Jakob病(CJD), Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS), 変異型Creutzfeldt-Jakob病(vCJD)

1. プリオン病の概念・分類

プリオン病は、感染因子プリオンにより、種の壁を越えて感染する人獣共通感染症である(表1)。ヒトのプリオン病は、病因により(1)原因不明の特発性[孤発性Creutzfeldt-Jakob病(CJD)], (2) 遺伝性, (3) 感染性(獲得性)の3つに分類される(表1)。

2. ヒトプリオン病の特徴

1) 孤発性CJD

孤発性CJDの病像はプリオン蛋白(PrP) 遺伝子のコドン129多型[メチオニン(M)またはバリニン(V)]に影響されること(図1)、脳のプロテアーゼ抵抗性PrPのWesternブロットのパターン(1型または2型)に関連することが明らかになり、それに基づき6型(MM1/MM2/MV1/MV2/VV1/VV2)に分類されるようになった(表2)¹⁾。

典型例はMM1またはMV1型に属し、非典型例はそれ以外の型に含まれる(表2)。典型例は特徴的な臨床経過(亜急性進行性の認知症やミオクロームスなど)、脳波所見(周期性同期性放電: PSD)、脳脊髄液マーカー(14-3-3蛋白ほか)

の上昇、頭部MRI(magnetic resonance imaging)上の異常信号(拡散強調画像が特に有用)(図2)などから、従来から用いられてきた診断基準(表3)にて診断は容易である。一方、非典型例の臨床像は多様である(表2)。その中で特にわが国で多いMM2型に注目すると、MM2型には皮質型と視床型とがある(表2)。皮質型はMRI拡散強調画像の皮質高信号によりCJDを疑うことができるが、一方、視床型は診断が難しく、脊髄小脳変性症、進行性核上性麻痺、アルツハイマー(Alzheimer)病と誤診されている場合が多い²⁾。MM2視床型では病初期から両側視床で血流や代謝が低下しており、SPECT(single photon emission computed tomography)やPET(positron emission tomography)によるそれらの検出が診断上有用である²⁾。

2) 遺伝性プリオン病

遺伝性プリオン病はPrP遺伝子の変異と関連している。多数の変異部位が報告されており(図1)、表現型は多様である。大別すると、進行が比較的緩徐で脳にアミロイド斑を有するもの(Gerstmann-Sträussler-Scheinker病型)、CJD様の臨床や病理を示すもの(CJD病型)、致死性家族性不眠症がある。

CJD病型では遺伝的浸透率が低く、臨床的には孤発例である場合も多く注意を要する。

やまだ まさひと: 金沢大学大学院医学系研究科脳老化・神経病態学(神経内科学)

表 1. プリオン病の分類

疾患	宿主
A. 動物のプリオン病	
スクレイビー scrapie	ヒツジ
ウシ海綿状脳症(狂牛病) bovine spongiform encephalopathy (BSE)	ウシ
ネコ海綿状脳症 feline spongiform encephalopathy (FSE)	ネコ
伝染性ミンク脳症 transmissible mink encephalopathy (TME)	ミンク
慢性消耗性疾患 chronic wasting disease (CWD)	ミュールジカ ヘラジカ
外来有蹄類脳症 exotic ungulate encephalopathy	ニヤラ, クーズー
B. ヒトのプリオン病	
特発性 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)	ヒト
感染性 クールー Kuru	ヒト
(獲得性) 医原性 CJD (下垂体制剤, 硬膜移植後, 角膜移植後など)	ヒト
変異型 CJD (variant CJD)	ヒト
遺伝性 Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS)	ヒト
家族性 CJD	ヒト
致死性家族性不眠症 fatal familial insomnia (FFI)	ヒト

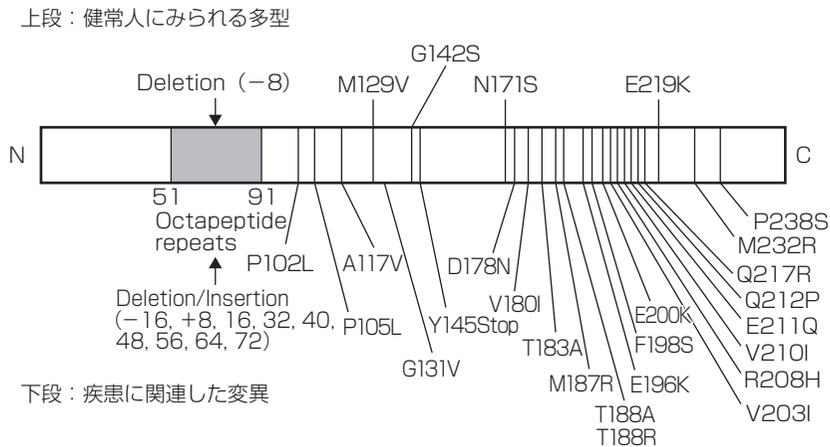


図 1. プリオン蛋白 (PrP) 遺伝子の多型 (上段) と変異 (下段)。

3) 感染性 (獲得性) プリオン病

動物からヒトへの感染例として、ウシのウシ海綿状脳症 (BSE) から感染したと考えられる変異型 CJD (vCJD) が世界的な問題となっている。vCJD は BSE と共に英国で多発している (2006 年 12 月現在 165 例)。vCJD の特徴として、若年発症、精神症状が病初期の約半年間続くこと、脳波上 PSD がみられず、MRI 上両側視床枕の異常信号がみられること (図 3)、脳における特徴的

なアミロイド斑 (florid plaque) の出現などがある。診断基準を表 4 に示す³⁾。

一方、ヒトからヒトへの感染例としては、ニューギニアの Fore 部族の儀式的食人によるクールー、医療行為による二次感染である医原性 CJD がある。医原性 CJD の原因には、ヒト脳下垂体由来製剤 (成長ホルモン/ゴナドトロピン) 投与、硬膜移植、角膜移植、脳外科手術、深部脳波電極などの報告があり、最近では、vCJD の輸血による

表2. コドン 129多型 (MM, MV, VV) とプロテアーゼ抵抗性 PrP の Western プロットのパターン (1 型, 2 型) による孤発性 CJD の分類, 特徴.

MM1 型	CJD 典型例の臨床 (急速な進行, 認知症, ミオクローヌス, 視覚異常, 失調などの症状. PSD, 髄液 14-3-3 蛋白 (+), MRI 拡散強調画像で基底核や皮質の高信号など) および病理 (大脳皮質, 小脳皮質, 基底核, 視床などに海綿状変化, シナプス型の PrP 沈着). 視覚障害での発症を特徴とする Heidenhain 垂型は MM1 型に含まれる.
MM2 型	(1) 皮質型: 認知症で発症し比較的長い経過. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白 (+), MRI 拡散強調画像で大脳皮質の高信号. 大脳皮質, 基底核, 視床の海綿状変化および空胞周囲の粗大なパターンのシナプス型 PrP 沈着. (2) 視床型 [孤発性致死性不眠症 (sporadic fatal insomnia : SFI)]: 不眠, 自律神経障害, 失調, 認知症. 視床, オリブ核病変. PSD (-), 髄液 14-3-3 (-) あるいは (+), MRI 上異常信号なし.
MV1 型	急速な進行, 認知症, ミオクローヌス. PSD および髄液 14-3-3 蛋白 (+). 大脳皮質および小脳病変.
MV2 型	失調, 認知症など. 比較的長い経過の例が含まれる. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白は一部の例でのみ陽性. 辺縁系, 基底核, 視床, 脳幹, 小脳に海綿状変化および小脳にクールー斑. プラーク型およびシナプス型の PrP 沈着.
VV1 型	認知症で発症し比較的長い経過. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白 (+). 皮質, 基底核病変 (海綿状変化, シナプス型の PrP 沈着).
VV2 型	失調および認知症. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白 (+). 小脳, 基底核, 視床, 大脳皮質深層病変 (海綿状変化, クールー斑はないが, シナプス型に加えてプラーク型の PrP 沈着がみられる).

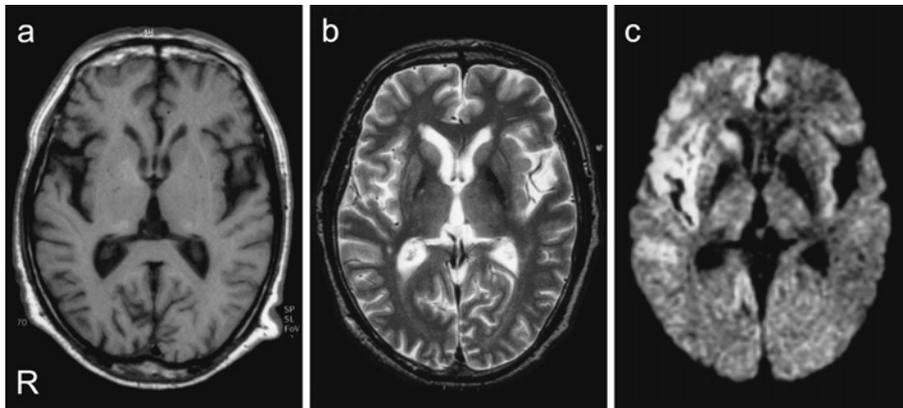


図2. 孤発性 CJD の比較的早期の MRI (a: T1 強調画像, b: T2 強調画像, c: 拡散強調画像). 脳萎縮はほとんどめだたないが (a), 拡散強調画像 (c) では, 右優位にシルビウス溝周辺の皮質, 尾状核頭部に高信号が明らかである. T2 強調画像 (b) では一見異常ないが, 右の尾状核等が左に較べてわずかに高信号を示している.

感染が大きな問題となっている。

3. わが国のヒトプリオン病の実態

わが国におけるヒトのプリオン病の発生を人口動態統計でみると, CJDによる死亡は過去20年以上に渡り増加を続け, 2004年には人口100万対約1.3人に達している。わが国でCJDサーベ

イランス委員会がプリオン病と判定した766例(1999年4月～2006年9月)の病型別内訳をみると, 特発性の孤発性CJDが652例(78%), 遺伝性プリオン病が113例(14%), 感染性プリオン病が69例(8%)を占めていた。感染性プリオン病は, 1例のvCJD例を除き, 全例が硬膜移植後CJDであった。

わが国の一般人口においてコドン129の遺伝

表 3. 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 1979 ほか)
A. 確実例 (definite)
特徴的な病理所見, または Western blot 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)
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徴候
d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD).
C. 疑い例 (possible)
上記の B の 1 および 2 を満たすが, 脳波上 PSD がない場合.
II. 拡大診断基準 (WHO 1998)
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.

*ルーチン検査で, CJD にかかわる他の診断が除外されることが必要.

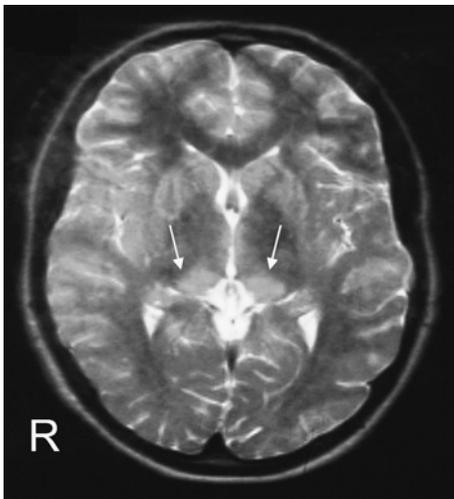


図 3. 変異型 CJD. MRI T2 強調画像. 両側の視床枕 (矢印) に高信号がみられる (pulvinar sign).

子多型 (図 1) でメチオニンのホモ接合体 (MM) が 90% 以上を占めることから, 孤発性 CJD の典型例では MM1 型が多く, 非典型例では MM2 型が多い (表 2).

遺伝性プリオン病 104 例における変異部位別の頻度をみると, V180I 変異の CJD 27%, P102L

変異の GSS 23%, E200K 変異の CJD 20%, M232R 変異の CJD 13%, P105L 変異の GSS 3% 等の順であった. このうち V180I 変異, M232R 変異, P105L 変異は欧米ではほとんどみられない変異であり, 遺伝性プリオン病には人種差が大きく関与している.

感染性プリオン病については, 硬膜移植後 CJD は現行のサーベイランスによる 68 例と過去の調査で判明した分を合計すると 124 例になり (2006 年 9 月), わが国の患者数が世界全体の半数以上を占めている. 1980 年代中頃に脳外科手術の時に硬膜移植を受けた例の発症が多い. 硬膜移植例の中には, 失調性の歩行障害で発症し比較的緩徐な経過を示し, 脳にアミロイド斑 (しばしば vCJD における florid plaque 類似) を認める非典型例がある. この非典型例 (プラーク型とよばれる) の頻度は従来考えられていたよりも多く, 最近では硬膜例全体の約 1/3 を占めていることが判明してきている.

2005 年 2 月に確認されたわが国初の vCJD 例は 1990 年前半に英国短期滞在歴を有し, 2001 年 40 歳台で発症した⁴⁾. 本例は臨床経過の後期において vCJD にはみられないとされる特徴的脳波所見

表 4. 変異型 CJD の診断基準 (WHO 2001)

-
- I. A. 進行性の神経精神症状
 - B. 6 か月以上の病気の経過
 - C. ルーチン検査は他の疾患が除外できる
 - D. 明らかな医原性原因への曝露の病歴がない
 - E. 家族性 CJD を否定できる
 - II. A. 初期の精神症状 (うつ状態, 不安, 無感情, 妄想)
 - B. 持続性の疼痛性感覚症状
 - C. 失調
 - D. ミオクローヌス, 舞踏様運動, またはジストニア
 - E. 認知症
 - III. A. 脳波所見が孤発性 CJD の典型像 (PSD) を示さない
 - B. MRI 上で, 両側の視床枕の高信号域
 - IV. A. 扁桃生検で異常プリオン陽性
-

確実例 (definite) : I A および特徴的な神経病理学的所見

ほぼ確実例 (probable) : I + II の 5 項目中 4 項目以上 + III A + III B,
または
I + IV A

疑い例 (possible) : I + II の 5 項目中 4 項目以上 + III A

PSDを呈したが, 剖検にてvCJDと確定した⁴⁾. 本例によりvCJDの長期経過後にはPSDが出現する可能性があることが初めて示され, 現行のvCJDの診断基準(表4)は改訂される見通しとなった.

4. プリオン病の治療薬開発

現在, プリオン病に対する確立した根本的な治療法はない. 正常型PrPから感染型PrPへの高次構造変換過程に修飾を加えることにより疾患の発症を抑えることが, 予防治療法開発の基本戦略となっている. そうした作用を有する候補薬のうち, キナクリン, ペントサンポリサルフェート等の他疾患に既に使用され臨床応用がすぐに可能なものについては, 既に臨床試験が行われている⁵⁾.

謝辞: 本論文の多くのデータは厚生労働省「プリオン病および遅発性ウイルスに関する調査研究班」CJDサーベイランス委員会の成果によるものであり, ここに深謝いたします.

文 献

- 1) Parchi P, et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 46: 224-233, 1999.
- 2) Hamaguchi T, et al: Clinical diagnosis of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64: 643-648, 2005.
- 3) WHO: The revision of the surveillance case definition for variant Creutzfeldt-Jakob Disease (vCJD). Report of a WHO consultation. Edinburgh, United Kingdom 17 May 2001. (<http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/en/whocdscsreph20015.pdf>)
- 4) Yamada M, et al: The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 36: 874, 2006.
- 5) Korth C, Peters PJ: Emerging pharmacotherapies for Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 63:497-501, 2006.