

日本のプリオン病の現状 —サーベイランス調査から

Present status of Japanese prion diseases

国立病院機構宮城病院神経内科 仙台富沢病院内科

志賀 裕正*

1. はじめに

1999年4月より実施されているCreutzfeldt-Jakob病（CJD）をはじめとしたプリオン病に対するサーベイランス調査の結果をもとに、日本のプリオン病の現状を報告する。

2. 日本 CJD サーベイランス委員会

日本CJDサーベイランス委員会はプリオン病症例の全例実地調査を目的に1999年4月に設置され、現在16名のサーベイランス委員によって構成されている。各都道府県担当者と協力して調査を行っている。特定疾患を申請した症例、第5類感染症の届出をした症例、プリオン蛋白遺伝子検査を依頼した症例、髄液14-3-3蛋白を依頼した症例などがサーベイランス対象症例となる。2007年2月現在、1,091例の実地調査が行われ、913例がプ

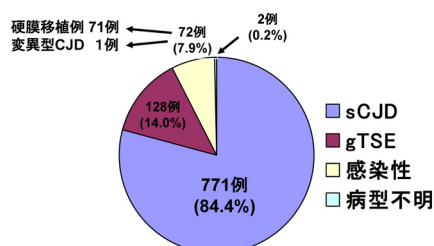
リオン病と認定されている。プリオン病は原因不明の孤発性、プリオン蛋白遺伝子（PRNP）変異による遺伝性、感染原因が特定できる感染性に分けられる。913例中771例（84.4%）が孤発性CJD、128例（14.0%）が遺伝性プリオン病、72例（7.9%）が感染性CJD、2例（0.2%）が病型不明である（図1）¹⁾。

3. 孤発性 CJD

孤発性CJDはPRNP codon 129がMethionine（M）かValine（V）によってMM、MV、VVの遺伝子多型と沈着する異常型プリオン蛋白（PrP^{Sc}）がタイプ1かタイプ2かによってMM1、MM2、MV1、MV2、VV1、VV2に分類される²⁾。

1) MM1、MV1：急速進行性認知症、全身性ミオクロヌス、脳波でのPSDといった3徴候を呈しこれまでCJDとして思い抱いていたタイプであり、古典型と称されている。発症後平均3.5ヶ月で無動無言状態に陥る。

2) MM2：皮質型と視床型に分けられる。皮質型は認知症が緩徐に進行する。ミオクロヌスは出現しても非典型的で、脳波でPSDは一般に出現しない。視床型は認知症、自律神経症状、不随意運動や睡眠障害を呈する。家族性致死性不眠症（FFI）に臨床像も病理所見も酷似し、孤発性致死性不眠症とも呼ばれる。一般にPSDは出現せず、拡散強調MRIでも高信号を呈さず生前診断が最も困難である。SPECT



2007年2月現在1091例の調査が実施され、913例がプリオン病と認定されている

図1 1999年2月から2007年2月までの913例のサーベイランス調査結果。

* Yusei Shiga
現) あおば脳神経外科／副院長

MM2視床型孤発性CJD —生前診断が難しい—

- 運動失調、自律神経症状、または認知機能障害で発症し、これらの症状が緩徐に進行
- 不随意運動や精神運動興奮や幻覚を伴う不眠症
- 家族性致死性不眠症と臨床的にも病理学的にも酷似
- PSDは出現せず、髄液検査の陽性率も低い

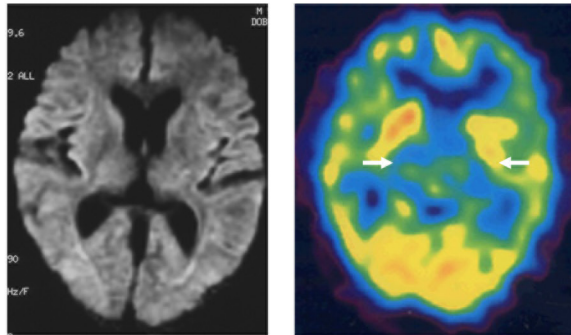


図2 MM2視床型の特徴。拡散強調MRIで高信号は出現せず、SPECTで視床の血流低下を認める。

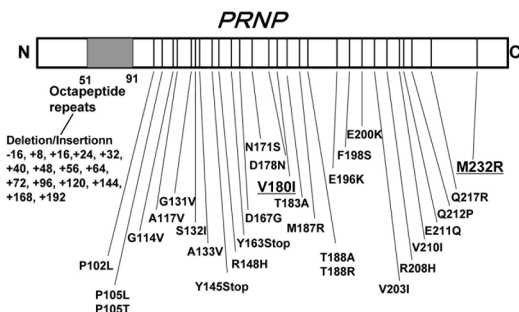


図3 現在認められている遺伝性プリオン病の原因遺伝子変異。

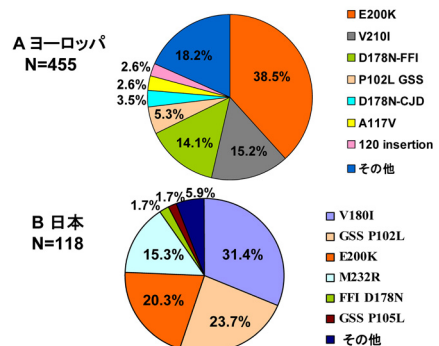


図4 ヨーロッパと日本の遺伝性プリオン病の原因遺伝子変異よりみたタイプの違い。

での視床の血流低下が診断に有用³⁾ (図2)。

- 3) MV2：失調症状や認知症で発症し、精神症状や錐体餓色症状が出現する。進行は緩徐でPSDの出現は稀である。
- 4) VV1：発症年齢が平均44歳と若い。人格変化や認知症で発症し進行は緩徐でPSDは出現しない。
- 5) VV2：失調症状で発症し認知症が加わる。古

典型よりも進行は緩徐でありこれまで失調型と呼ばれていた。PSDは出現しない⁴⁾。

このように孤発性CJDはこれまで考えられていたような均一な疾患ではなく、臨床症状は多彩であり、特徴的とされていたPSDが出現せず進行も緩徐な症例も存在する。

V180I CJD

- ・ 認知症症状で発症し、進行は緩徐、家族歴なし
視覚異常や歩行時のふらつきは初発症状としてはまれ
- ・ ミオクローヌスは出現しても非典型的、PSDを呈さない
- ・ MRIが診断に有用、V180I保因者が存在

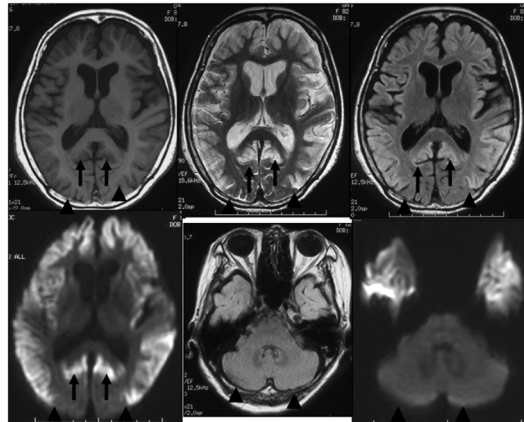


図5 プリオン蛋白遺伝子codon 180に変異を持つ遺伝性CJDの特徴。MRIで浮腫状に腫脹した大脳皮質に信号異常を認める。T1強調像では低信号、T2強調像、FLAIR、拡散強調MRIでは高信号を呈する。視覚野を含む後頭葉は初期には異常信号を認めない。臨床症状に比較してMRIでの異常が顕著である。

M232R CJD

- ・ 古典的な孤発性CJDと臨床的に鑑別困難、家族歴なし
- ・ 25%は認知障害が緩徐に進行し、ミオクローヌスも非典型的でPSDを呈さない
- ・ 両群ともDWIが診断に有用、M232R保因者が存在

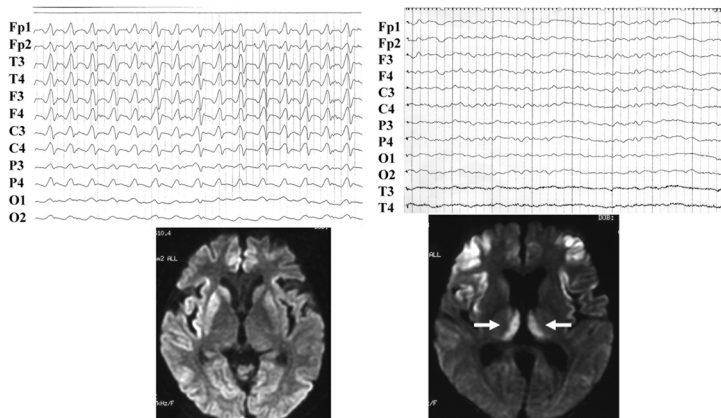


図6 プリオン蛋白遺伝子codon 232に変異を持つ遺伝性CJDの特徴。緩徐に進行し、脳波でもPSDが出現しない亜型が25%存在する。視床内側の高信号がこの亜型の特徴である。

P102L GSS

- ・ 下肢失調による歩行障害、下肢の感覚異常、下肢の深部反射低下、軽度の構音障害が初期診断に有用
- ・ 病変の主座は大腦と脊髓(脊髓後角と脊髓小脳路)
- ・ 経過は緩徐で(数年～10年)、認知機能障害は遅れて出現、最終的には無動無言状態
- ・ 初期にはDWIは正常、SPECTでモザイク状の大腦血流低下
- ・ PSDは末期

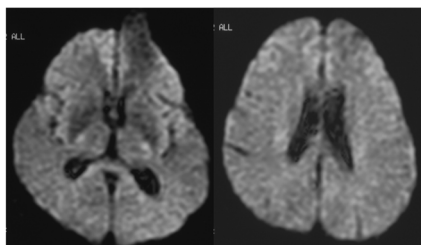


図7 プリオン蛋白遺伝子codon 102に変異を持つGSSの特徴。初期には拡散強調MRIで信号異常や萎縮を認めない。

4. 遺伝性プリオン病

現在知られている遺伝性的原因遺伝子変異を図3に示す。遺伝性プリオン病の症状は孤発性CJDよりも多彩で、原因遺伝子に依存する。遺伝性プリオン病のタイプは欧州症例と日本ではかなり異なっている(図4)⁵⁾。日本で多い遺伝性プリオン病について記載する。

1) V180I変異CJD：日本で一番頻度の多いタイプである。認知症症状で発症し進行は緩徐である。全経過が数年に及ぶ症例もある。脳波でPSDは出現せず、ミオクロヌスも末期に非典型的なものが出現するのみである。MRIが特徴的で、浮腫状に腫大した大腦皮質が信号異常を呈して描出される。初期には後頭葉内側部に病変が及んでいないのも特徴。家族内発症は報告されていない(図5)⁶⁾。

2) M232R変異CJD：これまで日本でしか報告されていない75%は古典型孤発性CJDと同様の経過をとり、家族内発症もないためPRNP検査をしないと孤発性CJDとの鑑別は困難。25%は緩徐進行性の認知症症状で発症し、ミオクロヌスは出現しても末期であり、PSDも出現しない。拡散強調MRIで視床内側の高信号が特

徴(図6)⁷⁾。

3) P102L変異Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)：初期には下肢失調による歩行障害、下肢の感覚異常、下肢の深部腱反射低下、軽度の構音障害を認める。認知機能障害は遅れて出現するため家族性脊髓小脳変性症と間違われることがある。緩徐進行性で無動無言状態になるまでに10年以上を要する場合もある。病変の首座はこれまで考えられていた小脳ではなく、大腦、脊髓後角または脊髓小脳路である。上肢に比較して下肢の失調が強いこと、下肢の感覚異常が脊髓小脳変性症との鑑別に有効。初期には拡散強調MRIで異常を認めず、PSDも末期まで出現しない(図7)⁸⁾。

5. 感染性CJD

これまでサーベイランス委員会では72症例が確認されているが、変異型CJD 1例を除いて全例硬膜移植によるCJDである。これまでの調査で硬膜移植CJDは世界で196例が確認されているが、そのうち123例は日本からの報告である。

発症者は15～79歳(平均年齢54.8歳)で、潜伏期間は16ヶ月～25年である(9～16年が多い)。

移植手術は1979～1991年（1983～1987年に多い）。70%は古典型孤発性CJDと酷似するが、30%は失調性歩行障害で発症し、緩徐進行性の経過を辿り、ミオクロヌスやPSDは末期まで出現しない。両タイプとも診断には髄液特殊蛋白検査検査（14-3-3蛋白やtau蛋白）や拡散強調MRI検査が有用である⁹⁾。

6. プリオン病の診断

日本を含め各国のサーベイランス調査の蓄積により、いわゆる古典型孤発性CJDとは明らかにことなる臨床症状を呈するプリオン病が知られるようになり、CJDは今まで考えられていたような均一な疾患ではないことがわかってきた。CJDを含めプリオン病を早期に診断するためにはプリオン病の多様性を理解し、疑ってみることが重要である。MM2視床型CJDやGSSを除けば初期より拡散強調MRIで異常所見が捉えられることが多く、疑ったら拡散強調MRIを施行してみるべきである¹⁰⁾。脳波ではPSDよりも背景脳波の徐波化に注意する必要がある。

これまで鑑別診断としてAlzheimer病、Dementia with Lewy bodies (DLB)、脳血管性認知症、精神疾患が強調されていたが、脳波や画像検査を容易に実施できる日本ではてんかん、特に非痙攣性てんかん重積、低血糖、橋本脳症、無（低）酸素脳症、MELAS、代謝性脳症、CNSループス、髄膜炎・髄膜脳炎（特に高齢者の亜急性髄膜炎・髄膜脳炎）との鑑別が重要である。

文献

- 1)
- 2) Parchi P, Giese M, Cappelari S, et al. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on

molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol* 1999; 46: 224-233.

- 3) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005; 64: 643-648.
- 4) Fukushima R, Shiga Y, Nakamura M, et al. MRI characteristics of sporadic CJD with valine homozygosity at codon 129 of the prion protein gene and PrPSc type 2 in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 485-487.
- 5) Kovács GG, Puopolo M, Ladogana A, et al. Genetic prion disease: the EUROCJD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.
- 6) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004; 62: 502-505.
- 7) Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; in press.
- 8) Arata H, Takashima H, Hirano R, et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 2006; 66: 1672-1678.
- 9) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
- 10) Shiga Y, Miyazawa K, Sato S, et al. Diffusion-weighted MRI abnormalities as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2004; 63: 443-449.

この論文は、平成19年11月10日(土)第17回東北老年期痴呆研究会で発表された内容です。