

# プリオン病診療ガイドライン 2017

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

研究代表者 山 田 正 仁

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

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

研究代表者 水 澤 英 洋

## 発行にあたって

このたび、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）・『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』並びに厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）『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』では、『プリオン病診療ガイドライン 2017』を発行する運びとなりました。両研究班は協力してプリオン病の疫学・臨床病態解明、診断や治療の最適化、感染予防等の調査研究を行い、さらに国立研究開発法人・日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業のプリオン病関連研究班との連携によってプリオン病の発症機序や分子病態の解明に基づく新たな診断法や治療法の開発に貢献し、プリオン病を克服することを使命としております。その重要な活動の 1 つに最新の診療ガイドラインの作成と提供があります。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プリオン病に関する最新の情報を提供し、本症に関する診療水準の向上をはかることを目的としており、2014 年発行の『プリオン病診療ガイドライン 2014』をアップデートしたものです。

本ガイドラインは、『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』のプリオン分科会及び『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』のメンバーによって原案が執筆され、両研究班全体による討議を経て、さらにプリオン病関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会、患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークから、ご意見やパブリックコメントを得て発行されたものです。関係各位のご尽力に心より感謝いたします。

プリオン病の臨床においては、患者さんの診療ばかりでなく、感染防御の側面もあります。感染防御については『プリオン病感染防御ガイドライン（2008 年版）』（主任研究者：水澤英洋、編集責任者：黒岩義之）が発刊されており（現在、改訂を検討中）、本ガイドラインは、2014 年版の診療ガイドラインと同様に、診療面に特化した内容になっております。本ガイドラインは、プリオン病研究の飛躍的な進歩を踏まえて、プリオン病診療に関する最新の情報をなるべく分かりやすくコンパクトに盛り込むという編集方針のもとに作成されました。治療の項目では、近年、臨床試験が行われた治療法の推奨グレードを示し、患者・家族に対する心理社会的支援、研究班による診療支援の項目を設けております。プリオン病は難病中の難病で、現在、有効性が証明された根本的治療法はありませんが、1 日も早く有効な治療法が確立されることを目指して、病態解明や治療法開発のための研究や、新規治療薬の治験を念頭においたプリオン病自然歴調査研究（JACOP）が進行しております。

本ガイドラインは小冊子として、また研究班ホームページ（<http://prion.umin.jp/index.html>）上に公表されます。本ガイドラインを第一線で臨床に携わる諸先生方のご診療に役立ていただければ誠に幸いに存じます。

2017 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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  
研究代表者 山田正仁  
（金沢大学）

厚生労働行政推進調査事業費補助金  
難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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  
研究代表者 水澤英洋  
（国立精神・神経医療研究センター）

## 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

研究代表者 山田 正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）

研究分担者 [プリオン分科会]

水澤 英洋 国立精神・神経医療研究センター  
堂浦 克美 東北大学大学院医学系研究科神経化学分野  
堀内 浩幸 広島大学大学院生物圏科学研究科  
西田 教行 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染分子解析学分野  
佐々木真理 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  
齊藤 延人 東京大学脳神経外科  
岩崎 靖 愛知医科大学加齢医科学研究所  
高尾 昌樹 埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科  
坪井 義夫 福岡大学医学部神経内科学教室  
濱口 毅 金沢大学附属病院神経内科

[SSPE 分科会]

細矢 光亮 福島県立医科大学医学部小児科学講座  
長谷川俊史 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野  
楠原 浩一 産業医科大学医学部小児科学講座  
野村 恵子 熊本大学医学部附属病院小児科  
岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児科学  
吉永 治美 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科発達神経病態学（～平成 28 年 12 月）  
遠藤 文香 岡山大学病院小児神経科（平成 29 年 1 月～）  
鈴木 保宏 大阪府立母子保健総合医療センター小児神経科  
砂川 富正 国立感染症研究所感染症疫学センター

[PML 分科会]

西條 政幸 国立感染症研究所ウイルス第一部  
三浦 義治 東京都立駒込病院脳神経内科  
宍戸-原 由紀子 東京医科大学医師・学生・研究者支援センター人体病理学分野  
雪竹 基弘 佐賀中部病院神経内科  
阿江 竜介 自治医科大学公衆衛生学  
鈴木 忠樹 国立感染症研究所感染病理部第四室

研究協力者 [PML 分科会]

三條 伸夫 東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科  
脳神経病態学（神経内科学）分野  
高橋 健太 国立感染症研究所感染病理部第四室  
岸田 修二 柏水会初石病院神経内科  
澤 洋文 北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門  
長嶋 和郎 北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野  
奴久妻聡一 神戸市環境保健研究所感染症部  
原田 雅史 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野  
中道 一生 国立感染症研究所ウイルス第一部  
野村 恭一 埼玉医科大学総合医療センター神経内科  
高橋 和也 国立病院機構医王病院神経内科

## 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

|       |       |   |
|-------|-------|---|
| 研究代表者 | 水澤 英洋 | 国立精神・神経医療研究センター                                       |
| 研究分担者 | 山田 正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）                        |
|       | 齊藤 延人 | 東京大学大学院医学系研究科脳神経外科学                                   |
|       | 北本 哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野                                  |
|       | 中村 好一 | 自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門                                 |
|       | 金谷 泰宏 | 国立保健医療科学院健康危機管理部                                      |
|       | 黒岩 義之 | 財務省診療所  |
|       | 原田 雅史 | 徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野                                 |
|       | 佐藤 克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座<br>運動障害リハビリテーション分野      |
|       | 村山 繁雄 | 東京都健康長寿医療センター神経内科・バイオリソースセンター・<br>神経病理学研究（高齢者ブレインバンク） |
|       | 太組 一朗 | 日本医科大学武蔵小杉病院脳神経外科                                     |
|       | 佐々木秀直 | 北海道大学大学院医学研究科神経内科学（平成28年度～）                           |
|       | 森若 文雄 | 医療法人北祐会 北祐会神経内科病院（～平成27年度）                            |
|       | 青木 正志 | 東北大学大学院医学系研究科神経内科学                                    |
|       | 小野寺 理 | 新潟大学脳研究所神経内科学分野（平成28年度～）                              |
|       | 西澤 正豊 | 新潟大学脳研究所神経内科学（～平成27年度）                                |
|       | 三條 伸夫 | 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分野                           |
|       | 田中 章景 | 横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学                             |
|       | 犬塚 貴  | 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野                               |
|       | 望月 秀樹 | 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学（平成27年度～）                           |
|       | 武田 雅俊 | 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室（～平成26年度）                          |
|       | 阿部 康二 | 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経内科学                                |
|       | 村井 弘之 | 九州大学大学院医学研究院神経内科学/国際医療福祉大学医学部神経内科                     |
|       | 古賀 雄一 | 大阪大学大学院工学研究科生命先端工学専攻物質生命工学講座<br>極限生命工学領域              |
|       | 桑田 一夫 | 岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科構造生物学                               |
|       | 塚本 忠  | 国立精神・神経医療研究センター病院                                     |
| 研究協力者 | 田村智英子 | FMC 東京クリニック   |

## プリオン病診療ガイドライン2017 執筆担当者一覧

|       |  |
|-------|--|
| 岩崎 靖  | 愛知医科大学加齢医科学研究所                                   |
| 佐藤 克也 | 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座<br>運動障害リハビリテーション分野 |
| 三條 伸夫 | 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分野                      |
| 北本 哲之 | 東北大学大学院医学系研究科病態神経学講座                             |
| 濱口 毅  | 金沢大学附属病院神経内科                                     |
| 村井 弘之 | 九州大学大学院医学研究院神経内科学/国際医療福祉大学医学部神経内科                |
| 坪井 義夫 | 福岡大学医学部神経内科学教室                                   |
| 田村智英子 | FMC 東京クリニック                                      |
| 水澤 英洋 | 国立精神・神経医療研究センター                                  |
| 山田 正仁 | 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学（神経内科学）                   |



# 目次

|                              |     |
|------------------------------|-----|
| 発行にあたって                      | i   |
| 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   | ii  |
| 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  | iii |
| プリオン病診療ガイドライン 2017 執筆担当者一覧   | iii |
| I. ガイドライン作成の目的と方法            | 1   |
| II. プリオン病とは？プリオン病をどう診療するか？   | 4   |
| III. 孤発性プリオン病                | 8   |
| a. 概説                        | 8   |
| b. 診断                        | 12  |
| IV. 遺伝性プリオン病                 | 17  |
| a. 概説                        | 17  |
| b. 診断                        | 20  |
| V. 獲得性プリオン病                  | 25  |
| a. 概説                        | 25  |
| b. 診断                        | 28  |
| VI. プリオン病の重症度分類              | 32  |
| VII. プリオン病の治療                | 35  |
| VIII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援 | 37  |
| IX. プリオン病の感染予防               | 41  |
| X. 診療支援                      | 42  |
| XI 略語集                       | 44  |



# I. ガイドライン作成の目的と方法

## 1. 本ガイドライン作成の目的

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・「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」および厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業)・「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」は、プリオン病の疫学、感染リスク、臨床、検査、病理・病態、治療・療養状況等を調査研究し、早期診断を可能にする診断マーカーや診断基準、病態評価マーカー・重症度基準、最適な治療・ケア、感染予防法等のエビデンスを確立し、それらを踏まえた診療ガイドラインや感染予防ガイドライン等を作成することによって、プリオン病の診療、予防、克服へ向けた研究に貢献することを使命としている。

プリオン病は進行性で致死的な神経変性疾患である。近年、画像検査や脳脊髄液検査等によるプリオン病の診断技術は著しく進歩してきた。ヒトのプリオン病の一部は感染因子プリオンがヒトあるいは動物から伝播することによって発症するので、プリオン病の正確な早期診断は患者からの2次感染予防のためにも重要である。治療に関しては現時点では有効性が確立した治療法はないが、基礎研究では様々な候補薬物が見出され、今後の臨床試験に向けた取り組みが進展している。

この「プリオン病診療ガイドライン 2017」はプリオン病診療を専門としない一般医師向けに作成するものである。本症の診断および治療に関するガイドラインが普及することにより、本症が早期に診断され、患者がより早く最適な診療を受けることができる機会が増えることが期待される。

## 2. 本ガイドライン作成の経緯と作成方法

本ガイドラインは「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」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」の両班の研究代表者、研究分担者、研究協力者が共同で作成した[班員名簿(i~iiページ参照)]。具体的な作成の経緯としては、まず、プリオン病関係班によるプリオン病関係班連絡会議(平成26年7月7日、Jeju, Korea)にて、「プリオン病診療ガイドライン2014」を改訂し、「プリオン病診療ガイドライン2017」を作成することを決定した。次に、平成26年度両研究班合同の研究報告会(平成27年1月19日、東京)時の研究者会議にて、「プリオン病診療ガイドライン2017」の構成、ガイドライン作成の方法や手順(原案執筆担当者、編集の方針等)について基本的な同意を得た。近年の診療ガイドラインには、科学的根拠に基づく重症度分類を含むことが求められており、「プリオン病診療ガイドライン2017」には、新たに「プリオン病の重症度分類」の項目を加えることとした。その後、両研究班合同の編集委員会で問題点を討議しながら編集作業を行った。具体的なガイドラインの作成方法・手順は以下の通りである。

### (1) 本診療ガイドラインの構成と原案執筆担当者

- |  |
|--|
| I. ガイドライン作成の目的と方法 (山田正仁/水澤英洋)          |
| II. プリオン病とは?プリオン病をどう診療するか? (山田正仁/水澤英洋) |
| III. 孤発性プリオン病                          |
| a. 概説 (岩崎 靖)                           |
| b. 診断 (佐藤克也)                           |
| IV. 遺伝性プリオン病                           |
| a. 概説 (水澤英洋)                           |
| b. 診断 (三條伸夫)                           |



- V. 獲得性プリオン病
  - a. 概説（北本哲之）
  - b. 診断（濱口 毅）
- VI. プリオン病の重症度分類（村井弘之）
- VII. プリオン病の治療（坪井義夫）
- VIII. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援（田村智英子）
- IX. プリオン病の感染予防（プリオン病感染予防ガイドライン 2008 年版の紹介（研究班事務局））
- X. 診療支援（研究班事務局）
- XI. 略語集（研究班事務局）

## (2) 作成手順

- 1) 原案執筆担当者は原案となる初稿を作成した。
- 2) 研究班事務局は、すべての原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、意見を求めた。
- 3) 研究班事務局は、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した。
- 4) 研究班事務局は、修正した原稿をまとめて、それを両研究班関係者全員に原稿を閲覧し、再度、意見を求めた。
- 5) 研究班事務局は、再度、寄せられた意見を原案執筆者に送付し、原稿の検討・改訂を依頼した。
- 6) 研究班事務局は、すべての修正原稿をまとめ（暫定版）、暫定版をホームページで公開し、両研究班関係者、関連学会である日本神経学会および日本神経感染症学会、患者支援団体であるヤコブ病サポートネットワークから、さらに広くパブリックコメントを求める。それに基づき必要な改訂を加えたものを完成版とする。
- 7) 完成したガイドラインを冊子体及びホームページ等で公開する。

## (3) 文献検索を行った電子的データベースと検索対象期間

Medline を用いて 2015 年 3 月 31 日までの文献が検索された。

## 3. 本ガイドラインに使用するエビデンスレベル、推奨グレード

診療ガイドラインでは、治療の項において、下記に示す『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル Ver. 1.1(2014.0723)』<sup>1</sup>によるエビデンスレベル、推奨グレードを使用する。

### 推奨の強さの記載方法

- 推奨の強さ「1」: 強く推奨する
- 推奨の強さ「2」: 弱く推奨する(提案する)
- (推奨の強さ「なし」: 明確な推奨ができない)

### 推奨決定のための、アウトカム全般のエビデンスの強さ

- A(強): 効果の推定値に強く確信がある
- B(中): 効果の推定値に中等度の確信がある
- C(弱): 効果の推定値に対する確信は限定的である
- D(とても弱い): 効果の推定値がほとんど確信できない

#### 推奨文の記載方法

- 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する(1A)  
= (強い推奨、強い根拠に基づく)
- 2) 患者 P に対して治療 I を行うことを条件付きで推奨する(2C)  
= (弱い推奨、弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 I を行わないことを推奨する(2D)  
= (弱い推奨、とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(1B)  
= (強い推奨、中等度の根拠に基づく)

## 4. 本ガイドライン作成上の問題点とその対応

### (1) 保険診療外の検査・治療の取扱いについて

保険診療外の検査・治療についてもガイドラインに含め、保険診療で認められていない場合は、注釈としてそれを明示するという方針をとった。

### (2) 資金源および利益相反の問題について

本ガイドライン作成の資金源は本研究班に交付された厚生労働科学研究費補助金による。本ガイドライン作成に従事した研究代表者、研究分担者は利益相反に関する審査を受けた。報告すべき利益相反事項はなかった。

## 文献/URL

1. 山口直人、吉田雅博(編) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル.Ver.1.1. (2014.0723) 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2014.  
([http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/manual\\_all\\_1.1.pdf](http://minds4.jcqhc.or.jp/minds/guideline/pdf/manual_all_1.1.pdf))

## 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。
- プリオンの本態は正常型のプリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) の立体構造が変化して生じる感染型の異常プリオン蛋白 (Scrapie PrP: PrP<sup>Sc</sup>) とされている。
- 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 [ 遺伝性 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もあることに留意する。
- 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)。プリオンは宿主の正常蛋白質である PrP<sup>C</sup> の構造が変化した異常プリオン蛋白そのものであり、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<sup>1)</sup>。

PrP<sup>C</sup> 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<sup>C</sup> 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<sup>C</sup> がプロテアーゼ抵抗性の感染型の異常プリオン蛋白 PrP<sup>Sc</sup> に変化し、脳内で神経細胞を障害し発症する\*。PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への変換は PrP の立体構造の変化と考えられており (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<sup>Sc</sup> と接触した宿主細胞の PrP<sup>C</sup> は、PrP<sup>Sc</sup> を鋳型にして PrP<sup>Sc</sup> に構造変換するものと考えられている。

PrP<sup>Sc</sup> 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】

\*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) として近年報告されている (Zou WQ, et al. Ann Neurol 2010; 68:162-172 ほか)

表Ⅱ-1. プリオン病の分類

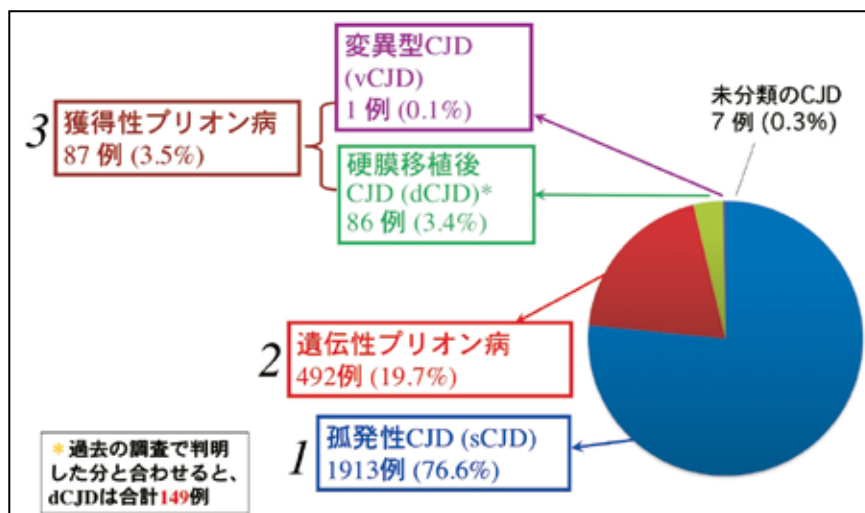
| 疾患  | 宿主  |
|---|---|
| <b>A. 動物のプリオン病</b>                              |   |
| スクレイピー (scrapie)                                | ヒツジ、ヤギ  |
| ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE) | ウシ、ヤギ   |
| 慢性消耗病 (chronic wasting disease: CWD)            | シカ  |
| ネコ海綿状脳症   | ネコ  |
| 伝染性ミンク脳症  | ミンク   |
| ほか  |   |
| <b>B. ヒトのプリオン病</b>                              |   |
| 特発性   | 孤発性Creutzfeldt-Jakob病 (CJD)<br>"Variably protease-sensitive prionopathy" (VPSPr)*                               |
| 遺伝性   | 遺伝性CJD<br>Gerstmann-Sträussler-Scheinker病 (GSS)<br>致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI)<br>全身性PrPアミロイドーシス** |
| 獲得性   | クールー (kuru)<br>医原性CJD (硬膜移植、下垂体製剤、角膜移植、脳深部電極、<br>脳外科手術ほか、変異型CJDでは輸血)<br>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 (プリオンへの曝露とその獲得による) 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<sup>2</sup>。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 76.6%、遺伝性プリオン病 19.7%、獲得性プリオン病 3.5%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<sup>3</sup>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 149 例である (2015 年 2 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～2015 年 2 月) で同定されたプリオン病 2499 例の病型分類



### 【脚注】

\*\*近年、PrP 遺伝子 Y163X 変異を伴い、中年期に自律神経・末梢神経障害を主徴として発症し、後に認知症を呈し、全身臓器に PrP アミロイド沈着を認める全身性 PrP アミロイドーシスの家系が報告された (Mead S, et al. N Engl J Med 2013; 369:1904-1914; Matsuzono K, et al. Eur J Neurol 2013; 20:e67-69 ほか)

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、認知機能障害、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。近年、プロテアーゼに様々な感受性を示す異常 PrP を特徴とする非典型例の一群 (VPSPr) も報告されている(脚注\*参照)。

(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 型(遺伝性 CJD)]、致死性家族性不眠症(FFI)、それ以外に大別される。近年、全身性 PrP アミロイドーシスの病型が報告された(脚注\*\*参照)。

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

獲得性プリオン病は、プリオンに曝露されそれを獲得することによって発症する。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) のプリオンに汚染された食品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 プリオンに汚染しているリスクのある食品への曝露歴を有していた<sup>3</sup>。

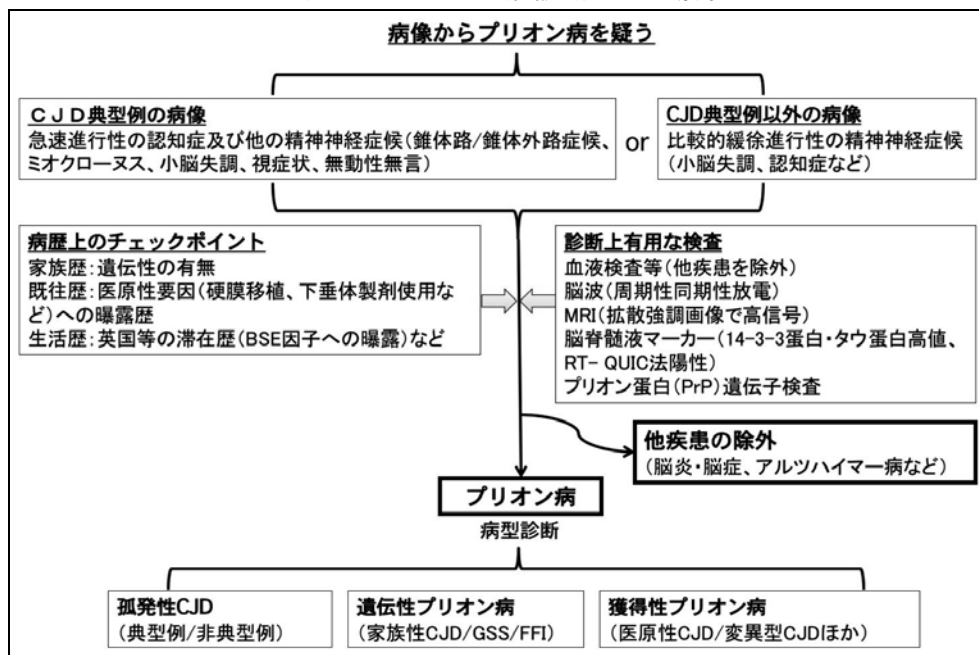
[2] プリオン病をどう診療するか？

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などの神経・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、正確な病歴(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<sup>4</sup>。

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<sup>5</sup>。

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<sup>6</sup>。さらに患者や家族に対する心理面の支援も行っている<sup>6</sup>。

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 7 日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/kekaku-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できない場合も、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。孤発性 CJD は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)<sup>1, 2</sup>、本邦の診断基準もこれに準拠している<sup>3</sup>。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<sup>4</sup>、確定診断には病理学的検索が必須である<sup>1-3</sup>。病理学的には大脳皮質や線条体に広範な海綿状変化と神経細胞脱落、グリオース、PrP 沈着がみられる<sup>5</sup>。

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)<sup>6</sup>。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<sup>5, 6</sup>。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<sup>5, 7</sup>。VPSPr は本邦では確認されていない。

孤発性 CJD の臨床経過は 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<sup>8, 9</sup>。

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<sup>1)</sup>)

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 (WHO<sup>2)</sup>)

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-視床型                       |             | MV2 型        |              | VV1 型           |            | VV2 型     |                         |
|------------------------|---------------------------------|--------------|-----------------------|--|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|-----------------|------------|-----------|-------------------------|
|                        | Met / Met                       | Met / Val    | Met / Met             | Met / Val                                  | Met / Met                     | Met / Val   | Met / Val    | Val / Val    | Met / Met       | Met / Val  | Val / Val | Val / Val               |
| PrP 遺伝子<br>codon129 多型 | Type 1                          | Type 1       | Type 2                | Type 2                                     | Type 2                        | Type 2      | Type 2       | Type 1       | Type 1          | Type 1     | Type 2    | Type 2                  |
| PrP 型                  | 古典型、ミオクローヌス型、<br>Heidenhain 型   |              |                       |  | 視床変性症<br>(孤発性致死性不眠症)          |             |              |              |                 |            |           |                         |
| 以前の分類                  |                                 |              | Not established       |  |                               | Kuru 斑型     |              |              | Not established |            |           | Brownwell-Oppenheimer 型 |
| 頻度                     | 67.6                            | 2.7          | 2                     | 2  | 9                             | 1.3         | 1            | 15.7         | 0               | 0          | 0         | 0                       |
| 本邦例(%)*                | 85.3 (MM1+2 の 6.7%を含む)          | 2.7          | 6.7                   | 4.0 (MM2-皮質+視床型の 1.3%を含む)                  |                               |             |              |              |                 |            |           |                         |
| 臨床所見                   | 65.5 (42-91)                    | 62.1 (51-72) | 64.3 (49-77)          | 52.3 (36-71)                               | 59.4 (40-81)                  | 17.1 (5-72) | 39.3 (24-49) | 61.3 (41-80) | 15.3 (14-16)    | 6.5 (3-18) |           |                         |
| 発症年齢                   | 3.9 (1-18)                      | 4.9 (2.5-9)  | 15.7 (9-36)           | 15.6 (8-24)                                | 進行性の認知症と失調、<br>長期経過           |             |              |              |                 |            |           |                         |
| 全経過(月)                 | 典型的な CJD の経過、急速進行性の認知症、<br>視覚症状 |              | 進行性認知症                | 不眠、精神的過活動、<br>失調、認知症                       |                               |             |              |              |                 |            |           |                         |
| 臨床症候                   |                                 |              |                       |  |                               |             |              |              |                 |            |           | 失調症状で発症、認知症は後に出現        |
| ミオクローヌスの<br>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<br>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、<br>病変はしばしば後頭葉に強い傾向   |              | 大型で癒合する空胞、<br>小脳は保たれる | 視床と下オリブ核の高度障害、<br>大脳皮質、基底核、<br>小脳病変はほとんどない | VV2 と類似、<br>小脳に Kuru 斑        |             |              |              |                 |            |           |                         |
| P-PrP 沈着               | シナプス型                           |              | 空胞周囲の沈着               | ほとんどない<br>(弱いシナプス型)                        | VV2 と類似するがブラーク型、<br>局所的沈着が目立つ |             |              |              |                 |            |           | ブラーク型、局所的沈着、<br>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 CJD 75 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.
9. Iwasaki Y, Akagi A, Mimuro M, Kitamoto T, Yoshida M. Factors influencing the survival period in Japanese patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 2015; 357: 63-68.

## b. 診 断

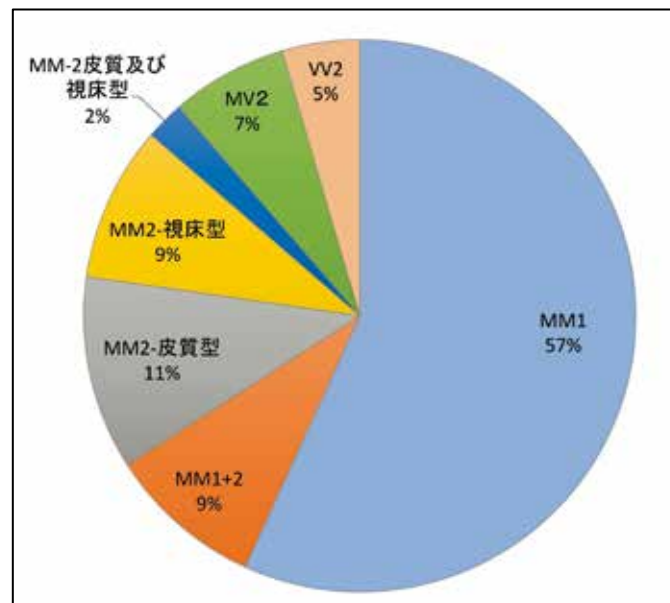
### 【サマリー】

- 孤発性プリオン病の診断では臨床症状・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世界保健機構(World Health Organization: WHO)の診断基準<sup>1,2</sup>が一般的に利用されている。
- 画像検査では頭部 MRI 拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI) 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。
- 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・脳波検査の感度は異なることに注意する。また、孤発性プリオン病に類似した神経疾患があり、鑑別が重要である。

### 【本 文】

孤発性プリオン病は、いわゆる古典型の典型例(MM1、MV1)と非典型例(MM2-皮質型、MM2-視床型、MV2、VV1、VV2)の Creutzfeldt-Jakob 病(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)に分類される(表 III-2)<sup>3</sup>。日本の剖検例における孤発性プリオン病のサブタイプの比率を示す(図 III-1)。典型例と非典型例では臨床症状・臨床経過・検査(画像・脳脊髄液・脳波)の感度が異なり、診断の際に留意する。

図 III-1. 日本の剖検例における孤発性プリオン病のサブタイプ比率



## (1) 臨床症状

日本における孤発性プリオン病の臨床像を示す<sup>4,6</sup>。臨床像と罹病期間はプリオン病のタイプによって異なる<sup>4</sup>。

### 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<sup>3,4</sup>。また、脳波上にPSDを呈する。

### 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<sup>3,7,8</sup>。さらに約1-2年程度で歩行障害、無動無言に至る。罹病期間は極めて長く、わが国では24.7ヶ月である<sup>4</sup>。

② MM2-視床型:MM2-視床型<sup>3,9,10</sup>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。罹病期間は長く、わが国では18.5ヶ月である<sup>4</sup>。

③ その他(VV1、VV2):VV1の報告は稀である。緩徐進行性で前頭側頭型認知症に類似した症状を呈し、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、脳波上にPSDを呈しない。

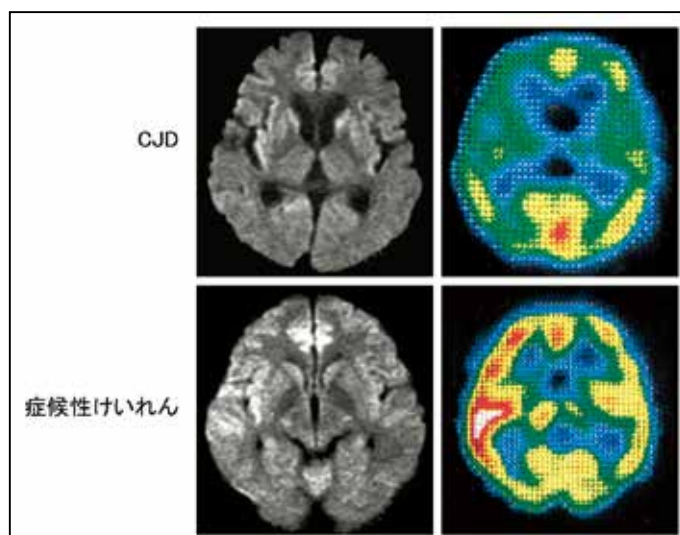
## (2) 検査法(画像検査、脳脊髄液検査、脳波検査)

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ので注意する。

1) 画像検査では頭部MRI DWIが診断に有用である(図III-2)<sup>11-14</sup>。表示条件を標準化したDWIの診断能はFLAIR画像より高い<sup>15</sup>。類似した画像所見を示す他の疾患もあり、他の疾患を鑑別する事が重要である<sup>16</sup>。

DWIでは、大脳皮質(通常は複数個所)と基底核(特に線条体前半部)に異常信号を呈することが多い<sup>14</sup>。

図III-2. CJDのMRIとSPECT(脳血流シンチ)(自験例)



CJDはMRI DWIにて大脳皮質に沿って高信号領域を呈する。MRI DWIにて類似した画像を呈する代表的な疾患として症候性けいれんが挙げられる。一方CJD患者でMRI DWIにて高信号を示す領域では低灌流を示すが、症候性けいれん患者でMRI DWIにて高信号を示す領域では高灌流を示す。大脳皮質に沿って高信号領域を呈する場合にはCJDと症候性けいれんとの鑑別には脳血流シンチ(SPECT)が有用である。

2) 脳脊髄液検査では 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<sup>2</sup>。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<sup>17-23</sup>。しかし、罹病期間<sup>18</sup>と CJD サブタイプ<sup>19</sup>で、14-3-3 蛋白と総タウ蛋白の感度は異なる。また、CJD 以外の疾患でも 14-3-3 蛋白や総タウ蛋白は陽性を示す事がある<sup>22,23</sup>。異常型プリオン蛋白高感度増幅法にて 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<sup>24,25</sup>、診断上の有効性を示した(表 III-3)。

表 III-3. 孤発性プリオン病における脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白と RT-QuIC 法による異常型プリオン蛋白の陽性率の検討

|                    | 探索的検討   |           | 確証的検討   |           | 総計      |           |      |
|--------------------|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|------|
|                    | RT-QuIC | 14-3-3 蛋白 | RT-QuIC | 14-3-3 蛋白 | RT-QuIC | 14-3-3 蛋白 |      |
| 孤発性プリオン病患者数<br>検討数 | 51/56   | 52/56     | 58/67   | 64/67     | 109/123 | 116/123   |      |
| コントロール             | 1/52    | 23/52     | 0/51    | 13/51     | 1/103   | 36/103    |      |
| 感度                 | 合計      | 91%       | 93%     | 87%       | 96%     | 89%       | 94%  |
|                    | MM      | 90%       | 97%     | 90%       | 93%     | 90%       | 95%  |
|                    | MV      | 88%       | 82%     | 88%       | 100%    | 88%       | 95%  |
|                    | VV      | 100%      | 100%    | 92%       | 100%    | 95%       | 100% |
| 特異度                | 98%     | 56%       | 100%    | 75%       | 99%     | 65%       |      |

3) 脳波検査で Steinhoffら<sup>26</sup>は脳波上 PSD の評価基準を示し、発症早期に 45 %が陽性を示し、経過中に 90 %が陽性を示したことを報告した。PSD の出現率は CJD のサブタイプや罹病間期間によって異なる。

### (3) 診断基準

WHO 診断基準<sup>2</sup>(表 III-1)とヨーロッパにおける診断基準(表 III-4)を示す<sup>11</sup>。現在、日本の CJD サーベイランスでは WHO 診断基準を採用している(表 III-1)。(画像検査及び脳脊髄液検査では検査の標準化が行われている<sup>27-29</sup>。)

表 III-4. ヨーロッパ(EuroCJD)における孤発性 CJD の診断基準 (Zerr et al<sup>11</sup>)

1. 急速進行性認知機能障害
2. 臨床症状
  - A. ミオクローヌス
  - B. 視覚異常又は小脳失調
  - C. 錐体路障害又は錐体外路障害
  - D. 無動無言
3. 脳波上周期性同期性放電(PSD)を示す
4. MRI 拡散強調画像(DWI)又は FLAIR 画像にて尾状核・被殻にて高信号を認める。

definite CJD: 脳組織において CJD に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェ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。孤発性 CJD に一致した病理像を持つこと。

probable CJD: 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、I で 2 項目以上陽性を示し、II で少なくとも 1 項目示す

possible CJD: I で 2 項目以上陽性を示し、全臨床経過が 2 年未満であるもの。

\* ヨーロッパ(EuroCJD)における孤発性 CJD の診断基準では MRI 検査にて拡散強調画像(DWI)又は FLAIR 画像を含めた臨床検査項目が含まれている。この診断基準では画像の標準化及び撮像方法については規定されていない。さらにヨーロッパ(EuroCJD)基準から脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白は除かれている。

\*\* ヨーロッパ(EuroCJD)画像診断の暫定基準では MRI 拡散強調画像(DWI)又は FLAIR 画像にて尾状核・被殻または大脳皮質領域に 2ヶ所以上高信号を認める。

#### (4) 最後に

最近、画像検査・脳脊髄液検査でプリオン病と鑑別できない疾患の存在が明らかになっている。鑑別すべき疾患として、てんかん、橋本脳症、低酸素脳症、Lewy 小体型認知症、代謝異常症、自己免疫性脳炎などが挙げられる。それぞれの臨床徴候、経過、検査所見等に留意する<sup>16, 30-36</sup>(図Ⅲ-3)。

#### 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. 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, Kaune J, Jung K, Kretschmar HA, Zerr I. First symptom and initial diagnosis in sporadic CJD patients in Germany. *J Neurol* 2014; 261: 1811-1817.
6. Krasnianski A, Bohling GT, Harden M, Zerr I. Psychiatric symptoms in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in Germany. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1209-1215.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, et al. Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain* 132: 2659-68. 2009.
12. 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.
13. 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.
14. Caobelli F, Cobelli M, Pizzocaro C, Pavia M, Magnaldi S, Guerra UP. The role of neuroimaging in evaluating patients affected by Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of the literature. *J Neuroimaging* 2015; 25: 2-13.
15. Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. 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.
16. 村松倫子, 濱野忠則, 白藤法子, 松永晶子, 井川正道, 米田 誠. Periodic synchronous discharge を呈し Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋本脳症の 1 例. *臨床神経学* 2013; 53: 716-720.
17. 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.
18. 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.
  19. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
  20. Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sáanchez-Valle R, Mitrováa E, et al. CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2006; 67: 637-643.
  21. Satoh K, Shirabe S, Tsujino A, Eguchi H, Motomura M, Honda H, et al. Total tau protein in cerebrospinal fluid and diffusion-weighted MRI as an early diagnostic marker for Creutzfeldt-Jakob disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:207-212.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretschmar H, et al. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 1996; 53: 162-166.
  27. Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Iwasaki Y, Matsui N, et al. Differentiation between anti-NMDAR antibody-positive Creutzfeldt-Jakob disease and immune-mediated encephalitis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014; 5: 246.
  28. Cramm M, Schmitz M, Karch A, Mitrova E, Kuhn F, Schroeder B, et al. Stability and reproducibility underscore utility of RT-QuIC for diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 1896-18904.
  29. Schmitz M, Ebert E, Stoeck K, Karch A, Collins S, Calero M, et al. Validation of 14-3-3 protein as a marker in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease diagnostic. *Mol Neurobiol* 2016; 53: 2189-2199.
  30. 佐野博康, 水野諭児, 長嶺唯斗, 堀内陽介, 丸山元, 福岡卓也, et al. CJD との鑑別を要した低血糖脳症の一例. *臨床神経学* 2015; 55: 285.
  31. 櫻井岳郎, 田中優司, 香村彰宏, 林 祐一, 木村暁夫, 保住 功, et al. Creutzfeldt-Jakob 病と類似の臨床経過を示した, Basedow 病を伴った橋本脳症の 1 例. *BRAIN NERVE* 2008; 60:559-565.
  32. 大嶋 理, 姉川紘子, 細川恭子, 藤井大樹, 森 仁, 進藤克郎. クロイツフェルトヤコブ病(CJD)が鑑別となった悪性リンパ腫を原因とする亜急性脳炎の一例. *臨床神経学* 2015; 55: 210.
  33. 波多野敬子, 齋藤正明, 吉澤利弘. 経過中に Creutzfeldt-Jakob 病類似の症候を呈し, ステロイドが有効であった自己免疫性辺縁系脳炎の 70 歳男性例. *神経内科* 2014; 81: 216-220.
  34. 藤田浩司, 湯浅龍彦, 高橋幸利, 田中恵子, 岩崎 靖, 松井尚子, et al. 抗 NMDA 受容体抗体陽性の Creutzfeldt-Jakob 病と免疫関連脳炎の鑑別. *神経免疫学* 2013; 18: 109.
  35. 元宿ひと美, 竹内智子, 下地 達, 花城清祥, 仲地 耕, 伊佐勝憲, et al. 初期に橋本脳症との鑑別が困難であった CJD の 1 例. *臨床神経学* 2007; 47: 196.
  36. 米田 誠. 橋本脳症. *分子精神医学* 2013; 13:178-184.

## 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、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)、その他に大別される。末梢神経障害を示す変異もあり臨床スペクトラムは非常に広汎である。
- 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。
- ふつうは、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<sup>C</sup>)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、その他に大別される(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<sup>1-3</sup>(図IV-1)。その頻度は様々で人種により異なり<sup>4</sup>、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)。また、コドン 129 の多型はメチオニン(M)が多いためそのアレルでの変異が多いが、バリン(V)のアレルで変異が生じたときには臨床像が大きく変わることがあり注意が必要である。例えば D178N-129M は FFI の病像を示すが、D178N-129V は CJD に類似する。

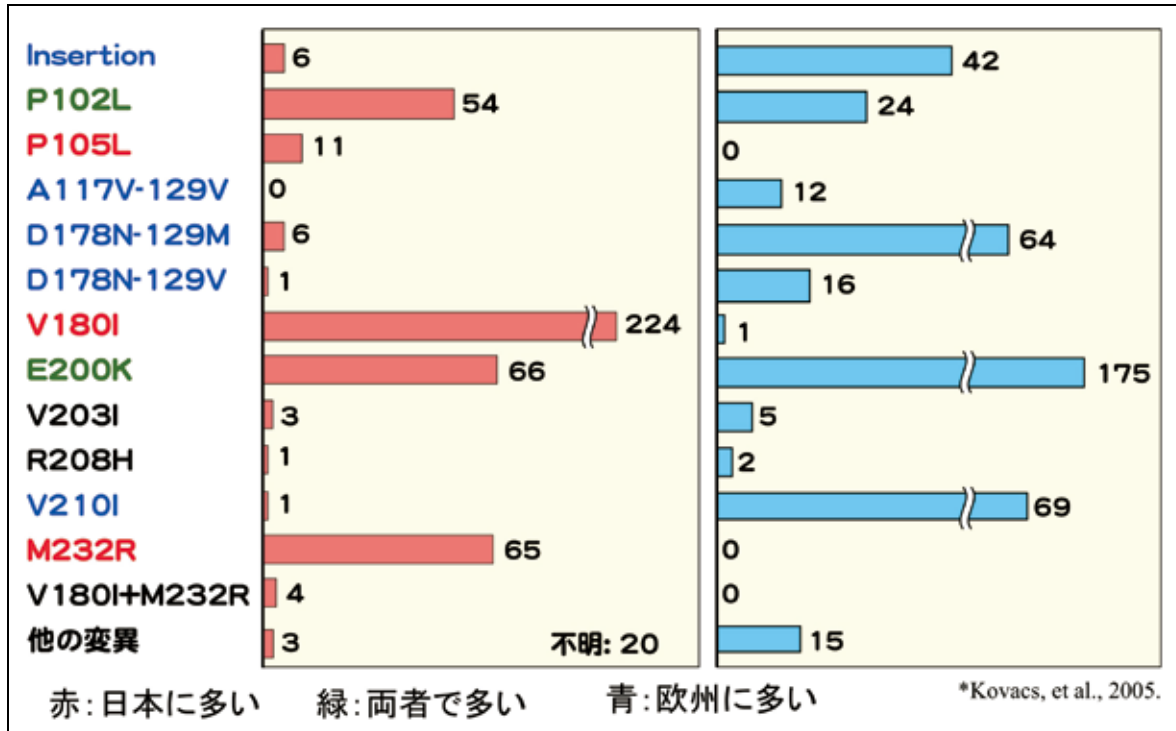
遺伝形式としては常染色体優性遺伝形式をとるが、浸透率は変異の種類により異なっており、日本で頻度の高い V180I と M232R は家族内に発症者はほとんどなく“孤発性”として発症する。また、同じ遺伝子変異でありながら異なる臨床・病理像を呈することもあり、孤発例も含め全例に遺伝子検査を行うことが望ましい。

表IV-1. 遺伝性プリオン病の臨床病型とその原因となる主な遺伝子変異

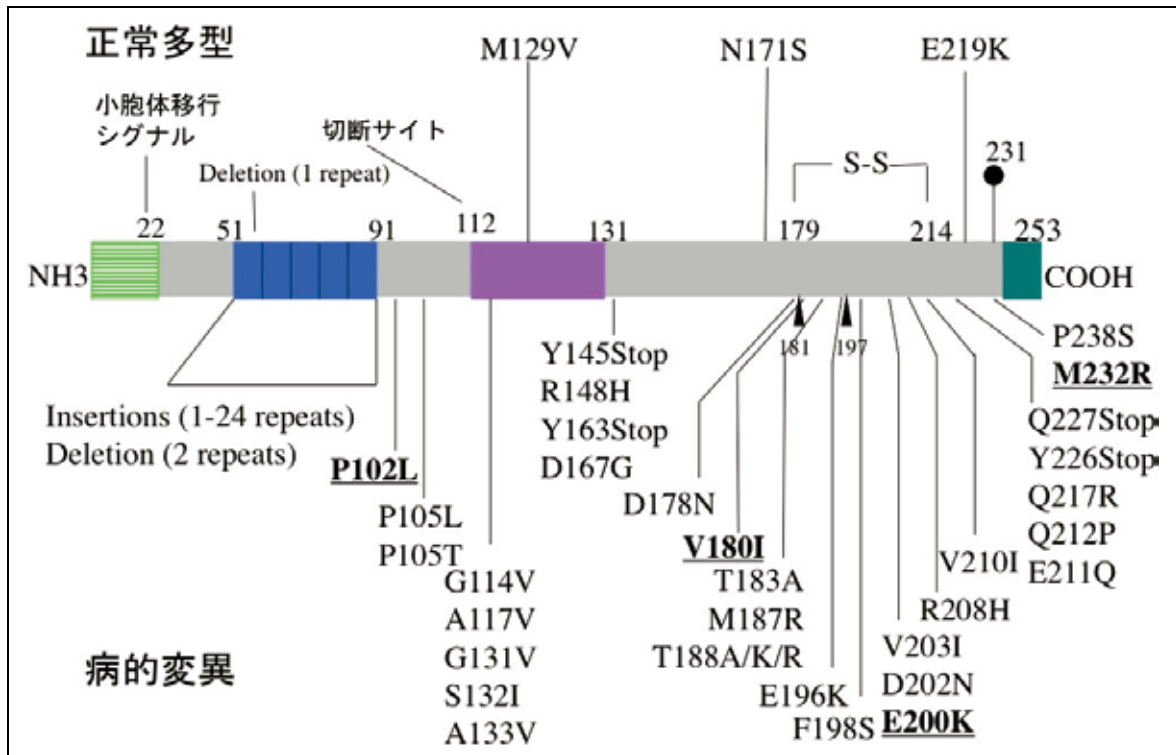
- (1) 遺伝性 Creutzfeldt-Jakob 病 (genetic Creutzfeldt-Jakob disease: gCJD)  
R148H, Q160stop, D178N-129V, V180I, T183A, T188A, T193I, E196K, E200K-129M, E200K-129V, V203I, R208H, V210I, E211Q, M232R, Codon51-91 ins
- (2) Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)  
P102L, 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 (認知症), 2bp-del at 178[203stop] (感覚自律神経ニューロパチー)<sup>5,6</sup>



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主な病的変異



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 CJD

平均発症年齢が約 77 歳と高齢で、記憶力障害、失語や失行などの高次脳機能障害で発症することが多くそれらが緩徐に進行性し、初期にはミオクローヌス、小脳失調、視覚障害などがまれなため、Alzheimer 病と誤診されることもあり注意が必要である<sup>7</sup>。

## (2) P102L 変異 GSS

発症年齢は平均 55 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<sup>8</sup>。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 EUROCD experience. *Hum Genet* 2005; 118: 166-174.
5. Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, Kurata T, Deguchi S, Deguchi K, et al. A novel familial prion disease causing pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013; 20: e67-e69.
6. Matsuzono K, Honda H, Sato K, Morihara R, Deguchi K, Hishikawa N, et al. 'PrP systemic deposition disease': clinical and pathological characteristics of novel familial prion disease with 2-bp deletion in codon 178. *Eur J Neurol* 2016; 23:196-200.
7. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4: e004968.
8. Higuma M, Sanjyo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8: e60003.

## 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に注意し、P105L ではパーキンソニズムを主体とする症例もいることを留意する。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。
- 近年、自律神経障害、末梢神経障害を主症状とする遺伝性プリオン病が報告されている。

### 【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)<sup>1</sup>。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<sup>2,3</sup>。V180I や M232R などの遺伝性プリオン病では家族歴がないことがほとんどなので診断には遺伝子検索が必須である<sup>4</sup>。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 PRNP 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。

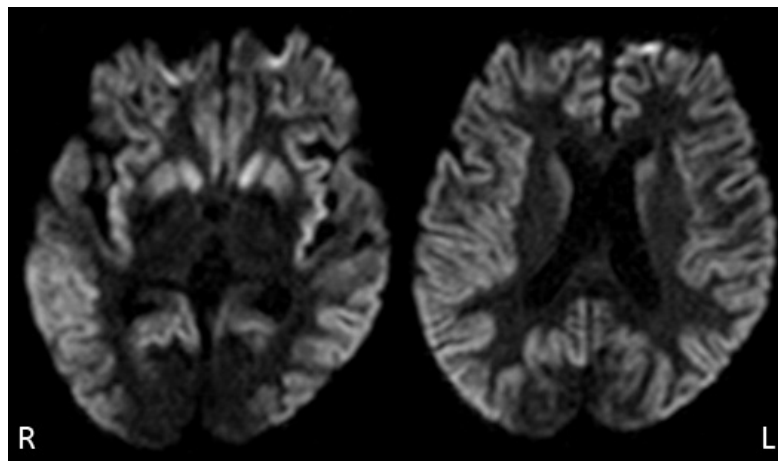
表IV-2. 各臨床病型と報告されている遺伝子変異

| 臨床病理像             | コドン          | アミノ酸置換   | コドン 129                 | 文献   |
|-------------------|--------------|--|-------------------------|--|
| GSS               | 102          | proline → leucine                                | methionine              | Hsiao, 1989 <sup>5</sup>   |
|                   | 105          | proline → leucine                                | valine                  | Kitamoto, 1993 <sup>6</sup>  |
|                   | 117          | alanine → valine                                 | methionine              | Tranchant, 1989 <sup>7</sup>   |
| CJD               | 178          | aspartate → asparagine                           | valine                  | Gambetti, 1995 <sup>8</sup>  |
|                   | 180          | valine → isoleucine                              | methionine              | Kitamoto, 1993 <sup>9</sup>  |
|                   | 180 +<br>232 | 180: Val → Ile<br>232: Met → Arg                 | methionine              | Hitoshi, 1993 <sup>10</sup>  |
|                   | 200          | glutamate → lysine                               | valine or<br>methionine | Goldgaber, 1989 <sup>11</sup>  |
|                   | 210          | valine → isoleucine                              | methionine              | Pocchiarri, 1993 <sup>12</sup>   |
|                   | 232          | methionine → arginine                            | not stated              | Kitamoto, 1993 <sup>9</sup>  |
| GSS、CJDなど<br>多彩   |              | 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 |                         | Laplanche, 1995 <sup>13</sup><br>Goldfarb, 1993 <sup>14</sup><br>Owen, 1989 <sup>15</sup><br>Goldfarb, 1991 <sup>16</sup><br>van Gool, 1995 <sup>17</sup><br>Beck 2001 <sup>18</sup> |
| FFI               | 178          | aspartate → asparagine                           | methionine              | Medori, 1992 <sup>19</sup>   |
| 自律神経障害、<br>末梢神経障害 | 163          | tyrocine → others                                | valine                  | Mead, 2013 <sup>20</sup>   |
|                   | 178          | 2-bp deletion (CT)                               |                         | Matsuzono, 2013 <sup>21</sup>  |

(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)。平均発症年齢は 76.5 歳と高齢発症で、初発症状は記憶力障害であることがほとんどである。緩徐な進行と家族歴を有さないことより、MRI を撮影していない症例では、Alzheimer 病と診断されていることもある。脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge: PSD) は約 9%、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白は約 80%の陽性率である。RT-QUIC 法の陽性率は約 62%と低い<sup>22</sup>。

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 は初期に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 55 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<sup>4</sup>。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、ミオクロヌスは約 30%で認め、下肢の異常感覚を呈する症例もある<sup>23</sup>。CJD の病型を呈する場合も珍しくなく、同一家系内に GSS 病型と CJD 病型が混在することもある。脳波上の PSD は約 23%、脳脊髄液中の 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。

表 IV-3. Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) の診断基準

- |  |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. 確実例 (definite): 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェ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。</li><li>2. ほぼ確実例 (probable): 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</li><li>3. 疑い例 (possible): 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</li></ol> |
|--|

## (3) E200K 変異 CJD

症状は孤発性 CJD の典型例と類似しており、急速進行性であるが、平均発症年齢が 58.6 歳と若い。本邦では家族歴が確認されている例は約 54%で、特定の地域に偏っていることが多い<sup>1, 4</sup>。脳波上の PSD は約 92%、頭部 MRI 高信号は約 94%、脳脊髄液中の 14-3-3 蛋白は約 87%で陽性である。RT-QUIC 法の陽性率は約 85%で有用である<sup>4</sup>。

## (4) M232R 変異 CJD

孤発性 CJD の典型例と類似する急速進行例と MM2 皮質型様の緩徐進行例がある(各々孤発性 CJD の項を参照)<sup>4, 24</sup>。家族歴はないため、遺伝子検索が必須である<sup>1, 4</sup>。

## (5) その他

P105L 変異 GSS は本邦のみで報告されている変異で、平均発症年齢 44 歳の若年で、非常に緩徐な進行を呈する例が多い<sup>4, 25, 26</sup>。失調症状や痙性対麻痺を認める例が多いが、最近パーキンソニズムを呈する例も多い可能性が指摘されている。頭部 MRI や脳波上の PSD は陽性率が 0~15%程度で低いため、診断に有用ではない。

D178N-129MM は FFI、D178N-129MV は孤発性 CJD の典型例とされているが、必ずしも区別できない例もあるので、注意が必要である<sup>27, 28</sup>。発症年齢は平均 52.3 歳である。FFI の診断基準を表 IV-4 に示した。

表 IV-4. 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI) の診断基準

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>7. 確実例 (definite): 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクロヌス、小脳失調、錐体路徴候、無動性無言など FFI として矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met である。さらに脳組織において FFI に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェ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。</li><li>8. ほぼ確実例 (probable): 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met であるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</li><li>9. 疑い例 (possible): 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。</li></ol> |
|---|

## 文献

1. 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.
2. Webb TE, Poulter M, Beck J, Uphill J, Adamson G, Campbell T, et al. Phenotypic heterogeneity and genetic modification of P102L inherited prion disease in an international series. *Brain* 2008; 131: 2632-2646.
3. Wadsworth JDF, Joiner S, Linehan JM, Cooper S, Powell C, Mallinson G, et al. Phenotypic heterogeneity in inherited prion disease (P102L) is associated with differential propagation of protease-resistant wild-type and mutant prion protein. *Brain* 2006; 129: 1557-1569.
4. Higuma M, Sanjo N, Satoh K, Shiga Y, Sakai K, Nozaki I, et al. Relationships between clinicopathological features and cerebrospinal fluid biomarkers in Japanese patients with genetic prion diseases. *PLoS One* 2013; 8: e60003.
5. Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989; 338: 342-345.
6. Kitamoto T, Amano N, Terao Y, Nakazato Y, Isshiki T, Mizutani T, et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurol* 1993; 34: 808-813.
7. Tranchant C, Doh-Ura K, Steinmetz G, Chevalier Y, Kitamoto T, Tateishi J, et al. Mutation of codon 117 of the prion gene in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Rev Neurol* 1991; 147: 274-278.
8. Gambetti P, Parchi P, Petersen RB, Chen SG, Lugaresi E. Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: clinical, pathological and molecular features. *Brain Pathol* 1995; 5: 43-51.
9. Kitamoto T, Ohta M, Doh-ura K, Hitoshi S, Terao Y, Tateishi J. Novel missense variants of prion protein in Creutzfeldt-Jakob disease or Gerstmann-Sträussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 191: 709-714.
10. Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci* 1993; 120: 208-212.
11. Goldgaber D, Goldfarb LG, Brown P, Asher DM, Brown WT, Lin S, et al. Mutations in familial Creutzfeldt-Jakob disease and Gerstmann-Sträussler-Scheinker's syndrome. *Exp Neurol* 1989; 106: 204-206.
12. Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Alloatelli CT, Masullo C, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 1993; 34: 802-807.
13. Laplanche JL, Delasnerie-Laupretre N, Brandel JP, Dussaucy M, Chatelain J, Launay JM. Two novel insertions in the prion protein gene in patients with late-onset dementia. *Hum Mol Genet* 1995; 4: 1109-1111.
14. Goldfarb LG, Brown P, Little BW, Cervenakova L, Kenney K, Gibbs CJ, Jr., et al. A new (two-repeat) octapeptide coding insert mutation in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993; 43: 2392-2394.
15. Owen F, Poulter M, Lofthouse R, Collinge J, Crow TJ, Risby D, et al. Insertion in prion protein gene in familial Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1989; 1: 51-52.
16. Goldfarb LG, Brown P, McCombie WR, Goldgaber D, Swergold GD, Wills PR, et al. Transmissible familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with five, seven, and eight extra octapeptide coding repeats in the PRNP gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 10926-10930.
17. van Gool WA, Hensels GW, Hoogerwaard EM, Wiezer JH, Wesseling P, Bolhuis PA. Hypokinesia and presenile dementia in a Dutch family with a novel insertion in the prion protein gene. *Brain* 1995; 118: 1565-1571.
18. Beck JA, Mead S, Campbell TA, Dickinson A, Wientjens DPMW, Croes EA, et al. Two-octapeptide repeat deletion of prion protein associated with rapidly progressive dementia. *Neurology* 2001; 57: 354-356.
19. Medori R, Tritschler HJ, LeBlanc A, Villare F, Manetto V, Chen HY, et al. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *N Engl J Med* 1992; 326: 444-449.
20. Mead S, Gandhi S, Beck J, Caine D, Gajulapalli D, Carswell C, et al. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *N Engl J Med* 2013; 369: 1904-1914.
21. Matsuzono K, Ikeda Y, Liu W, Kurata T, Deguchi S, Deguchi K, et al. A novel familial prion disease causing

- pan-autonomic-sensory neuropathy and cognitive impairment. *Eur J Neurol* 2013; 20:e67-69.
22. Qina T, Sanjo N, Hizume M, Higuma M, Tomita M, Atarashi R, et al. Clinical features of genetic Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation in the prion protein gene. *BMJ Open* 2014; 4:e004968.
  23. Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, Tomi H, Sunohara N, Mukoyama M, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999; 52: 260.
  24. Shiga Y, Satoh K, Kitamoto T, Kanno S, Nakashima I, Sato S, et al. Two different clinical phenotypes of Creutzfeldt-Jakob disease with a M232R substitution. *J Neurol* 2007; 254: 1509-1517.
  25. Iwasaki Y, Kizawa M, Hori N, Kitamoto T, Sobue G. A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome with the P105L prion protein gene mutation presenting with ataxia and extrapyramidal signs without spastic paraparesis. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111: 606-609.
  26. Yamada M, Itoh Y, Inaba A, Wada Y, Takashima M, Satoh S, et al. An inherited prion disease with a PrP P105L mutation: clinicopathologic and PrP heterogeneity. *Neurology* 1999; 53: 181-188.
  27. Zarranz JJ, Digon A, Atares B, Rodriguez-Martinez AB, Arce A, Carrera N, et al. Phenotypic variability in familial prion diseases due to the D178N mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 1491-1496.
  28. Taniwaki Y, Hara H, Doh-Ura K, Murakami I, Tashiro H, Yamasaki T, et al. Familial Creutzfeldt-Jakob disease with D178N-129M mutation of PRNP presenting as cerebellar ataxia without insomnia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 388.

## V. 獲得性プリオン病

### a. 概 説

#### 【サマリー】

- 獲得性プリオン病は、ヒトからヒトへの感染によって発病したり、人獣共通感染症として動物からヒトへの感染によって起こるプリオン病である。
- 具体的には、硬膜移植などによる医原性プリオン病や、ウシ海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy: BSE)由来の変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD)、パプア・ニューギニアのクールーなどがこの獲得性プリオン病に分類されている。
- 獲得性プリオン病はプリオン病の中では比較的稀なものである。
- 我が国では医原性プリオン病の中で特に硬膜移植後の Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) が合計 149 例存在し (1999 年 4 月からの CJD サーベイランスで 86 例)、獲得性プリオン病は社会的にも公衆衛生上も重要な課題である。

#### 【本 文】

獲得性プリオン病をそれぞれ医原性、人獣共通感染症である vCJD、食人によるクールーに分けて解説し、さらに今後の問題点を挙げておく。

#### (1) 医原性プリオン病

医原性プリオン病として有名な報告は、角膜移植として確認されているが<sup>1, 2</sup>、それより以前脳外科の手術によって引き起こされた症例の報告がある<sup>3</sup>。そのほか、脳波記録用の深部電極による感染例が報告されている<sup>4</sup>。しかしながら、これらの報告は、幸いにも数名にとどまっている。医原性プリオン病の 100 名を超えるアウトブレイクは、下垂体ホルモン製剤<sup>5-7</sup>と硬膜移植<sup>8</sup>である。前者は、フランス、イギリス、米国を中心に、おもに成長ホルモン製剤がヒト下垂体から抽出されていた段階の製剤で発病したが、幸いにして我が国では報告例がなく、後者は圧倒的に我が国での報告が多いので引き続き詳述する。

#### 【硬膜移植後 CJD】

主に脳外科の手術後欠損した硬膜を補てんする目的で、死体から採取した硬膜が使用されていた。1987 年以前に作製された移植用硬膜 (商品名: Lyodura<sup>®</sup>) は、ヨーロッパ諸国の病理解剖や法医学解剖で得られた硬膜を使用しており硬膜を使用するドナーとして認知症疾患が除外されておらず、さらにプリオン滅菌効果のある水酸化ナトリウム処理もなされていなかった。このような硬膜を移植された患者 (レシピエント) から、我が国では 149 名もの CJD 患者が発病している。硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD) 患者が、手術時に診断されていた病名を表 V-1 にまとめた。症例数の多い順に病名を記載したが、世界的にも比較的予後の良い疾患が多いことが指摘されているが、我が国では神経血管減圧術 (Jannetta 手術) を受けた患者が比較的多いことが特徴である<sup>9</sup>。発病患者は、極少数の例外を除いてその遺伝子型はほぼ全例でコドン 129Met/Met であるが、病理学的にアミロイド斑陽性例が 30% 前後にみられウエスタンブロットでタイプ 1 とタイプ 2 の中間型分子量を示し MV2 や VV2 プリオンに感染したと考えられ<sup>10</sup>、残り 70% はシナプス型の異常プリオン蛋白沈着をきたす MM1 と区別できない症例である<sup>11</sup>。さらに新たな発病者が現在も認められ、これらの患者は 20 年以上の潜伏期間を経て発病している。



表 V-1. 硬膜移植後 CJD 例の脳外科手術を受けた時の原因疾患

| 硬膜移植を受けた病気 | 症例数 |
|------------|-----|
| 髄膜腫        | 29  |
| 片側性顔面痙攣    | 19  |
| 聴神経腫瘍      | 17  |
| クモ膜下出血     | 11  |
| 大脳・小脳出血    | 8   |
| 動静脈奇形      | 7   |
| 三叉神経痛      | 7   |
| 脳動脈瘤       | 6   |
| 硬膜外・硬膜下出血  | 6   |
| 外傷         | 6   |
| その他        | 22  |

## (2) 変異型 CJD<sup>12</sup>

1985年からの英国での BSE の epidemic は、1993年には BSE 発病数 3 万件以上という状態にまで至り、残念ながら 1995 年からヒトで vCJD という従来にはなかった新しい CJD が出現した。当初は、英国のみの発病であったが、英国からヨーロッパ各国への BSE 汚染牛肉の輸出によって、遅れてフランスが、また少人数ながらヨーロッパ各国で発病が認められている。現時点では、180 名以上の患者数に上っている。vCJD は、従来の CJD と比べて、中枢神経系以外の一般臓器でのプリオンの明確な存在など、一般臓器でも感染性が高いことが知られ、今後の問題点として二次感染の防止が重要である。また、科学的にはコドン 129Met/Met 以外の遺伝子型での発病が将来出てくるのか、出てきた場合は診断基準の変更などが必要になる可能性があり、今後もサーベイランス研究が重要である。コドン 129Met/Met の vCJD 症例のなかで、アジア人に多いコドン 219Glu/Lys の多型性が 2010 年に報告された<sup>13</sup>。この多型では、臨床症候はコドン 219Glu/Glu (コドン 129Met/Met) と同じで、診断基準を変更せずとも臨床診断可能であった。

## (3) クールー<sup>14</sup>

Gajdusek 博士が、霊長類への伝播に成功したことによって感染することが明らかとなった疾患である<sup>15</sup>。食人習慣によって感染が成立したことは、その後の食人禁止措置によって患者数が激減したことから証明されている。クールーが現在の我々にもたらす教訓は、食人禁止措置から 50 年以上経過しても、いまだにクールーの発病が認められるという点である<sup>16</sup>。クールーの感染も、dCJD のアミロイド斑陽性例と同様、その感染性とコドン 129 多型と病理像から MV2 または VV2 プリオンの感染であることが明らかとなっている<sup>17, 18</sup>。我々が獲得性プリオン病の潜伏期間を考える上で、50 年におよぶ長期であるという認識が必要であることを示している。

## (4) 今後の問題点

医原性プリオン病で述べたのは、現在まで感染源が明らかとなった症例である。問題は、一度発病した医原性プリオン病の多くは孤発性 CJD と臨床症状・経過だけでは区別できないということにある。現在我が国では、プリオン病の発病直前に脳外科を始めとする手術や観血的検査を受けている場合が存在し、プリオン病の二次感染が懸念されている。将来的にも、このような二次感染を防ぐ努力は引き続き行わねばならないだろう。また、dCJD やクールーで明らかになった MV2 や VV2 プリオンに対する滅菌法の開発も喫緊の課題である。

## 文献

1. Duffy P, Wolf J, Collins G, DeVoe AG, Streeten B, Cowen D. Possible person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease. *N Engl J Med* 1974; 290: 692-693.
2. Heckmann JG, Lang CJ, Petruch F, Druschky A, Erb C, Brown P, et al. Transmission of Creutzfeldt-Jakob disease via a corneal transplant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 388-390.
3. Nevin S, McMenemey WH, Behrman S, Jones DP. Subacute spongiform encephalopathy—a subacute form of encephalopathy attributable to vascular dysfunction (spongiform cerebral atrophy). *Brain* 1960; 83: 519-564.
4. Bernoulli C, Siegfried J, Baumgartner G, Regli F, Rabinowicz T, Gajdusek DC, et al. Danger of accidental person-to-person transmission of Creutzfeldt-Jakob disease by surgery. *Lancet* 1977; 1: 478-479.
5. Koch TK, Berg BO, De Armond SJ, Gravina RF. Creutzfeldt-Jakob disease in a young adult with idiopathic hypopituitarism. Possible relation to the administration of cadaveric human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 13: 731-733.
6. Gibbs CJ Jr, Joy A, Heffner R, Franko M, Miyazaki M, Asher DM, et al. Clinical and pathological features and laboratory confirmation of Creutzfeldt-Jakob disease in a recipient of pituitary-derived human growth hormone. *N Engl J Med* 1985; 313: 734-738.
7. Powell-Jackson J, Weller RO, Kennedy P, Preece MA, Whitcombe EM, Newsom-Davis J. Creutzfeldt-Jakob disease after administration of human growth hormone. *Lancet* 1985; 2: 244-246.
8. Hoshi K, Yoshino H, Urata J, Nakamura Y, Yanagawa H, Sato T. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000; 55: 718-721.
9. Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1171-1175.
10. Kobayashi A, Asano M, Mohri S, Kitamoto T. Cross-sequence transmission of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease creates a new prion strain. *J Biol Chem* 2007; 282: 30022-30028
11. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
12. Heath CA, Cooper SA, Murray K, Lowman A, Henry C, MacLeod MA, et al. Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2010; 67: 761-770.
13. Lukic A, Beck J, Joiner S, Fearnley J, Sturman S, Brandner S, et al. Heterozygosity at polymorphic codon 219 in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2010; 67: 1021-1023.
14. Gajdusek DC, Zigas V. Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea; the endemic occurrence of kuru in the native population. *N Engl J Med* 1957; 257: 974-978.
15. Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature* 1966; 209: 794-796.
16. Collinge J, Whitfield J, McKintosh E, Frosh A, Mead S, Hill AF, et al. A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2008; 363: 3725-3739.
17. Parchi P, Cescatti M, Notari S, Schulz-Schaeffer WJ, Capellari S, Giese A, Zou WQ, Kretzschmar H, Ghetti B, Brown P. Agent strain variation in human prion disease: insights from a molecular and pathological review of the National Institutes of Health series of experimentally transmitted disease. *Brain*. 2010; 133:3030-3042.
18. Cervenáková L, Goldfarb LG, Garruto R, Lee HS, Gajdusek DC, Brown P. Phenotype-genotype studies in kuru: implications for new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 13239-13241.

## b. 診 断

### 【サマリー】

- 医原性 Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) の診断：医療行為に伴うプリオン暴露歴に加えて、孤発性 CJD の診断基準(表Ⅲ-1)を適用して診断する。
- わが国で報告されている医原性 CJD は全て硬膜移植後 CJD (dura mater graft associated CJD: dCJD)である。
- dCJD の約 2/3 は CJD 典型例であるが、残りの約 1/3 は、プラーク型と呼ばれる非典型例で、進行が比較的遅く、発症早期には脳波上に周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)が出現しないことに注意する(表Ⅴ-2)。
- 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD) の診断：精神症状で発症することが多く、病初期には認知機能障害が目立たないなど孤発性 CJD とは異なる臨床症候を呈し、頭部 MRI で左右両側対称性の視床枕高信号がみられるなどの特徴的検査所見を示し、世界保健機構(World Health Organization: WHO)診断基準(2001)(表Ⅴ-3)、それを改訂した EuroCJD (EU)の診断基準(2008)(表Ⅴ-4)を用いて診断する。

### 【本 文】

現在までに報告されているヒトの獲得性プリオン病には、医原性 CJD、vCJD およびクールーの 3 種類が存在する。この中で、わが国で発症が確認されているものは、医原性 CJD の中の dCJD と vCJD である。

#### (1) 硬膜移植後 CJD

dCJD の診断は、まず孤発性 CJD の診断基準(表Ⅲ-1)に沿って CJD の診断を行う。その後、過去に受けた医療行為を確認し、硬膜移植歴があれば dCJD と診断する。同時に、プリオン蛋白遺伝子検査で遺伝性プリオン病を除外する。

dCJD の約 2/3 は古典的な CJD の臨床病理像を呈する典型例である(非プラーク型)。一方、dCJD の約 1/3 は脳病理でプラーク状のプリオン蛋白沈着を認めるプラーク型であり、比較的緩徐進行性の運動失調症状などを呈し、典型例でみられる脳波上の PSD が発症 1 年以内には出現しないなど、臨床症候が典型例とは異なる<sup>1</sup>。そのため、プラーク型 dCJD の臨床診断基準(案)が提案されている(表Ⅴ-2)<sup>1,2</sup>。

表Ⅴ-2. プラーク型 dCJD の診断基準(案)<sup>1,2</sup>

孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準に準ずるが、ヒト屍体乾燥硬膜移植歴があり、進行性の失調症状を呈した症例は、脳波にて周期性同期性放電(PSD)を認めなくても、ほぼ確実例(probable)とする。

#### (2) 変異型 CJD

vCJD は精神症状で発症し、痛みや異常感覚などの感覚障害を発症初期に呈することが多い<sup>3</sup>。診断は WHO 診断基準(2001)(表Ⅴ-3)<sup>4</sup>に従って行う。頭部 MRI の T2 強調画像や FLAIR 画像での左右対称性の視床枕高信号(pulvinar sign)は特徴的である(図Ⅴ-1)。わが国初の vCJD 症例では発症後期に脳波上 PSD を認め<sup>5</sup>、WHO の診断基準の「ほぼ確実例(probable)」の項に、「脳波にて後期には周期性全般性複合波が稀に見られることがある」が加筆された<sup>6</sup>。さらに、輸血に関連した vCJD 罹患例(医原性症例)も報告され<sup>7</sup>、それらを踏まえて改訂した診断基準(2008)が EU から出された(表Ⅴ-4)<sup>8</sup>。確定診断では、脳における特徴的な異常 PrP の沈着(病理/ウェスタンブロット)を証明する必要がある。扁桃生検が行われることがあるが、その手技に危険が伴うため、臨床経過は合致するが pulvinar

sign がみられない例などに適応は限られる。

表 V-3. 変異型 CJD 診断基準 (WHO 2001)<sup>4</sup>

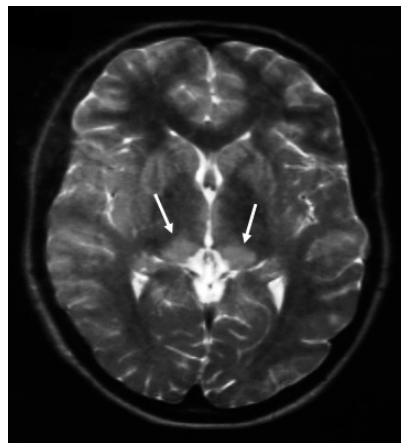
|     |   |
|-----|---|
| I   | A. 進行性の精神・神経症候<br>B. 経過が 6 ヶ月以上<br>C. 一般検査上、他の疾患が否定できる<br>D. 医原性の可能性がない<br>E. 家族性 Creutzfeldt-Jakob 病を否定できる |
| II  | A. 発症初期の精神症状 (抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)<br>B. 持続する痛みや異常感覚 (あるいはその両者)<br>C. 失調<br>D. ミオクローヌス、コレア、ジストニア<br>E. 認知症     |
| III | A. 脳波で周期性同期性放電 (PSD) 陰性<br>B. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号   |
| IV  | A. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性*   |

確実例 (definite) :                    IA があり、かつ神経病理学的に確認されたもの\*\*  
ほぼ確実例 (probable) :            I および II の 4/5 項目と III A と III B を満たすもの  
疑い例 (possible) :                I および II の 4/5 項目と III A を満たすもの

\*通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が変異型 CJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

\*\*大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める。

図 V-1. vCJD の MRI T2 強調画像



両側の視床枕 (矢印) に高信号 (pulvinar sign) が見られる。  
(英国 CJD サーベイランスユニット D.A. Collie 博士のご厚意による)

表 V-4. 変異型 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準 (EU 2008)<sup>8</sup>

|  |
|--|
| <p>A. 必須条件</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 経過が 6 ヶ月以上の進行性の精神・神経症候を呈する</li> <li>2. 一般検査上、他の疾患が否定できる</li> <li>3. ヒト由来の下垂体ホルモンや硬膜移植による治療歴がない</li> <li>4. 遺伝性の伝達性海綿状脳症が否定できる</li> </ol> <p>B. 臨床症候</p> <p>以下の 5 つの症候のうち少なくとも 4 つを認める</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 発症初期の精神症状(抑うつ、不安、無関心、自閉、妄想)</li> <li>2. 持続する痛みや異常感覚(あるいはその両者)</li> <li>3. 失調</li> <li>4. ミオクローヌス、コレア、ジストニア</li> <li>5. 認知症</li> </ol> <p>C. 検査所見</p> <p>確定診断</p> <p>大脳および小脳に、海綿状変化と florid plaque を伴う異常プリオン蛋白の沈着を認める</p> <p>その他の検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 脳波で周期性同期性放電(PSD)陰性*</li> <li>2. 頭部 MRI にて両側視床枕高信号</li> <li>3. 扁桃生検で異常プリオン蛋白陽性**</li> </ol> <p>D. 疫学的所見</p> <p>疫学的に関連が示されているヒトからヒトへの伝播(輸血など)</p> <p>E. 診断</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 確実例 (definite) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と C. 検査所見の確定診断を満たす</li> </ol> </li> <li>2. ほぼ確実例 (probable) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD 陰性と頭部 MRI の両側視床枕高信号を満たす</li> </ol> <p>または</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件を満たし、C. 検査所見で扁桃生検による異常プリオン蛋白陽性が確認される</li> </ol> </li> <li>3. 疑い例 (possible) <ol style="list-style-type: none"> <li>A. 必須条件と B. 臨床症候を満たし、C. 検査所見で脳波上 PSD が陰性</li> </ol> </li> </ol> |
|--|

\* vCJD の発症後期には、稀に PSD を認めることがある。

\*\* 通常、扁桃生検は推奨しない。ただ、臨床症候が vCJD に合致し、頭部 MRI で両側視床枕高信号を認めない例で有用である。

## 文献

1. Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Nakamura Y, Mizusawa H, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2007; 69: 360-367.
2. Yamada M, Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Nozaki I, Kitamoto T, Sato T, et al. Dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan: clinicopathological and molecular characterization of the two distinct subtypes. *Neuropathology* 2009; 29: 609-618.
3. Will RG, Ward HJ. Clinical features of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 2004; 284: 121-132.
4. World Health Organization. The revision of the surveillance case definition for variant CJD. 1 ed. Geneva, Switzerland. WHO 2001.
5. Yamada M. The first Japanese case of variant Creutzfeldt-Jakob disease showing periodic electroencephalogram. *Lancet* 2006; 367: 874.

6. World Health Organization. Creutzfeldt-Jakob disease (CJD) and variant CJD (vCJD).  
<http://www.who.int/zoonoses/diseases/Creutzfeldt.pdf>.
7. Llewelyn CA, Hewitt PE, Knight RS, Amar K, Cousens S, Mackenzie J, et al. Possible transmission of variant Creutzfeldt-Jakob disease by blood transfusion. *Lancet* 2004; 363: 417-421.
8. 2008/426/EC: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the Community network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council (notified under document number C(2008) 1589) [cited 2012 May 14]. Available from <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:159:0046:01:EN:HTML>.

## VI. プリオン病の重症度分類

### 【サマリー】

- 疾患の自然歴の調査や治療の開発には重症度評価が必須である。
- わが国の難病対策事業では重症度評価として Barthel Index が採用されている。
- 近年プリオン病に対する重症度評価スケールが開発され、利用されはじめている。

### 【本 文】

#### (1) 背景・目的

プリオン病には適切な重症度分類がない。これはひとつにはプリオン病が病型によって異なる多彩な神経症候を呈することや、きわめて進行がはやいことなどが理由として考えられる。これに対し、重症度評価スケールはいくつか存在している。疾患の自然歴の調査や治療の開発には重症度評価が必須である。わが国の厚生労働省の難病対策事業（難病法に基づく難病医療費助成制度）では、プリオン病の重症度分類として Barthel Index<sup>1</sup> が用いられている（表VI-1）。また、本邦のプリオン病自然歴調査研究（Japanese Consortium of Prion Disease: JACOP）では Medical Research Council Prion Disease Rating Scale (MRC Scale)<sup>2</sup> が使用されている（表VI-2）。本稿では現在報告されている重症度評価スケールについて述べる。

表VI-1. Barthel Index

|              |  |
|--------------|--|
| 食事           | 1. 自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える<br>2. 部分介助（たとえば、おかずを切って細かくしてもらう）<br>3. 全介助                                    |
| 車いすからベッドへの移動 | 1. 自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む（非行自立も含む）<br>2. 軽度の部分介助または監視を要する<br>3. 座ることは可能であるがほぼ全介助<br>4. 全介助または不可能             |
| 整容           | 1. 自立（洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り）<br>2. 部分介助または不可能   |
| トイレ動作        | 1. 自立（衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む）<br>2. 部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する<br>3. 全介助または不可能              |
| 入浴           | 1. 自立<br>2. 部分介助または不可能   |
| 歩行           | 1. 45m以上の歩行、補装具（車椅子、歩行器は除く）の使用の有無は問わず<br>2. 45m以上の介助歩行、歩行器の使用を含む<br>3. 歩行不能の場合、車椅子にて4 5m以上の操作可能<br>4. 上記以外 |
| 階段昇降         | 1. 自立、手すりなどの使用の有無は問わない<br>2. 介助または監視を要する<br>3. 不能  |
| 着替え          | 1. 自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む<br>2. 部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える<br>3. 上記以外   |
| 排便コントロール     | 1. 失禁なし、浣腸、坐薬の取り扱いも可能<br>2. ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む<br>3. 上記以外                                       |
| 排尿コントロール     | 1. 失禁なし、収尿器の取り扱いも可能<br>2. ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む<br>3. 上記以外   |

表VI-2. MRC Scale

| 項目         | クライテリア  | 点数 |
|------------|---|----|
| 排便機能       | 直近の7日間で便失禁が一回以上あった  | 0  |
|            | 直近の7日間には便失禁なし   | 1  |
| 排尿機能       | 常に失禁しているかカテーテル処置をしている   | 0  |
|            | 排尿を制御できているかまれに失禁する  | 1  |
| トイレの使用     | 全介助   | 0  |
|            | 部分介助  | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 入浴         | 全介助あるいは部分介助   | 0  |
|            | 自立  | 1  |
| 食事         | 不能または経鼻/胃瘻栄養（経口では摂取できない）                                      | 0  |
|            | 介助で嚥下可能（嚥下の危険性の有無は問わない）                                       | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 移動         | 寝たきり、座ることもできない  | 0  |
|            | 座ることはできるが、移動は介助を要する（人による介助、杖による介助を問わず）                        | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 階段の昇降      | 不能  | 0  |
|            | 要介助   | 1  |
|            | 自立  | 2  |
| 言語反応性      | 無言  | 0  |
|            | 発声はあるが理解不能  | 1  |
|            | 単語レベルの発語  | 2  |
|            | 文章によっては受け答えするが、換語困難や不適切な単語の使用などがあり、しばしば見当識障害や混乱を認める           | 3  |
|            | 通常の会話が可能  | 4  |
| 記憶及び環境への順応 | 周囲の状況に関心がないか、過去の記憶が残っていない                                     | 0  |
|            | 親しい人物などよく知っている事柄を認識している形跡があるか、周囲の状況に気づいているが、新しい事柄を認識している形跡はない | 1  |
|            | 新しい状況を保持できているが、常に記憶に障害がある                                     | 2  |
|            | 記憶は正常か、ごく軽度のもの忘れがある   | 3  |
| 判断と問題解決能力  | 判断力や問題解決能力は全くない   | 0  |
|            | 判断力や問題解決能力が少しでも残っている  | 1  |
| 道具の使用      | 道具や器具の使用が全くできない   | 0  |
|            | 必要な場合には、介助があれば道具や器具を使用することができる                                | 1  |

## (2) 解説・エビデンス

プリオン病はきわめて進行がはやい。多くのケースにおいて症状は急激に増悪し、無動無言状態に陥る。このため、重症度分類というものが成り立ちにくい。あえて重症度を分類するとすれば、進行の速度をもって急速進行性あるいは緩徐進行性に分類することは可能であろう。したがって、重症度分類よりも特定の時点における重症度評価スケールを使用するのが現実的である。

一般的に、疾患の重症度を評価するスケールとしては、(1)主に障害度・症候を評価するもの、(2)日常生活動作(activities of daily living: ADL)を評価するもの、(3)生活の質(quality of life: QOL)を評価



するもの、などがある。

現在わが国の厚生労働省難病対策事業で採用されているプリオン病の重症度評価は **Barthel Index**<sup>1</sup> である。これは上記の(2)日常生活動作を評価するスケールに該当する。このスケールは原著の著者らによると「簡便な自立度の指標であり、リハビリテーションの効果を評価するのに有用」とされている<sup>1</sup>。現在このスケールは、脳卒中のリハビリテーションにおける評価指標として頻繁に用いられている<sup>2</sup>。**Barthel Index** の評価点は 0 点から 100 点に分布し、100 点がもっとも健常な状態である。一般的に 80 点以上では患者はおおむね自立しており、40 点以下では著しく依存的とされる。プリオン病では症状の進行がきわめてはやく、週単位で評価点数が減少してゆくことが予想されるが、本疾患と **Barthel Index** の関連を検討した報告はない。

プリオン病に特化した重症度評価スケールとしては、**Creutzfeldt-Jacob disease Neurological Symptoms (CJD-NS) scale**<sup>4</sup> が最初であろう。これは上記の(1)主に障害度・症候を評価するスケールに該当する。プリオン病に出現するさまざまな神経徴候を 8 つのカテゴリーに分けて計 26 項目列記し、それぞれの項目を 0 = なし、1 = 軽度(もしくは疑わしい)、2 = 重度(もしくは明らか)の 3 段階で評価し合計するため、合計点は 0 点から 52 点に分布する。**CJD-NS** では発症からの時間経過とともに点数が上昇すると記載されており、ある程度重症度評価として機能しているスケールだと思われるが、いくつか問題点がある。第一点は、無動無言状態の項目がない点である。無動無言状態はプリオン病の重症度という意味ではもっとも重要な項目である。第二点は、項目ごとの点数配分の重みづけがなされていない点である。第三点は、列記してある項目の中には、症状の進行により目立たなくなったり、評価できなくなったりするものがあることである。このため症状が進行しても点数が変わらない(場合によっては減少する)ということが生じうる。

**JACOP** でも使用されている **MRC Scale** は上記の(2)主に日常生活動作を評価するスケールに該当するが、プリオン病に特徴的な言語機能や認知機能の評価が加わっている点が特徴的であり、無動無言状態も評価できる。日常生活動作に関するカテゴリーが 7 項目、言語・認知機能・高次脳機能のカテゴリーが 4 項目あり、計 11 項目から成る。設問の内容に応じて 2~5 段階で評価する。すなわち、0, 1 点で評価する項目から、0, 1, 2, 3, 4 点で評価する項目までである。得点は 0 点(最重症)から 20 点まで分布する。現時点ではプリオン病の評価に最も適した重症度スケールと考えられる。

## 文献

1. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965; 14: 61-65.
2. Thompson AG, Lowe J, Fox Z, Lukic A, Porter MC, Ford L, et al. The Medical Research Council prion disease rating scale: a new outcome measure for prion disease therapeutic trials developed and validated using systematic observational studies. *Brain* 2013; 136: 1116-1127.
3. Harrison JK, McArthur KS, Quinn TJ. Assessment scales in stroke: clinimetric and clinical considerations. *Clin Interv Aging* 2013; 8: 201-211.
4. Cohen OS, Prohovnik I, Korczyn AD, Ephraty L, Nitsan Z, Tsabari R, et al. The Creutzfeldt-Jacob disease (CJD) neurological status scale: a new tool for evaluation of disease severity and progression. *Acta Neurol Scand* 2011; 124: 368-374.

## VII. プリオン病の治療

### 【サマリー】

- プリオン病の治療は栄養、呼吸管理や一般的ケアが施されるのみで、疾患の治癒あるいは進行遅延をめざした疾患修飾治療は 2012 年以降に、新たな効果的薬剤の発見はない。これまでに行われた臨床研究からのエビデンスを示す。
- キナクリン経口あるいは経管投与に関して疾患修飾効果は否定的である。また肝障害の出現が多く、推奨はされない(推奨グレード 2D)。
- フルピルチンは明らかな疾患修飾効果は認められず、推奨はされない(推奨グレード 2D)。フルピルチンは、わが国では医薬品として承認されていない。
- ドキシサイクリン経口あるいは経管投与に関して、現在まで疾患修飾効果は確認されておらず、本邦における使用経験もなく安全性が不明である(推奨グレード 2D)。
- ペントサン硫酸脳室内持続投与方法による疾患修飾効果は証明されておらず、外科的手技を要するため推奨されない(推奨グレード 2D)。
- 経口摂取が困難となった場合は、一般に経鼻胃管などによって経管栄養が行われるが、その効果について明確なエビデンスはない(推奨グレード 2C)。
- 経過中に出現するミオクロームスに対しては、一般にクロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが、明確なエビデンスはない(推奨グレード 2C)。

### 【本文】

これまで、正常型プリオン蛋白 (cellular prion protein: PrP<sup>C</sup>) から不溶性の異常型プリオン蛋白 (scrapie prion protein: PrP<sup>Sc</sup>) への構造変化を阻害する作用、PrP<sup>Sc</sup> の凝集抑制あるいは代謝促進する作用、細胞変性を抑制する作用を有する薬物がスクリーニングされ、臨床研究が行われてきた。

キナクリンは、元来抗マラリア薬であったが、PrP<sup>C</sup> から PrP<sup>Sc</sup> への転換や PrP<sup>Sc</sup> の蓄積を阻害する効果もあることが報告され、プリオン病で臨床研究が行われた<sup>1</sup>。英国で行われた PRION-1 study では当初、予定したランダム化試験が中断し、治療群、非治療群に分けて、比較試験が行われた<sup>2</sup>。最終的に 107 例のプリオン病患者が対象となり、病型は 45 例の孤発性、2 例の医原性、18 例の変異型、42 例の家族性プリオン病であった。キナクリン治療群は 38 例、非治療群は 69 例で、治療法は 1 日 300mg で 2 年間の観察期間とした。78 例 (73%) が観察期間中に死亡した。生存率はキナクリン内服群で非内服群より高かったが、開始時の重症度で補正を行うと、両者に差はみられなかった。また肝機能障害が 20 例にみられ、9 例に皮疹、7 例に嘔気があり副作用も目立った。

フルピルチンは非麻薬性鎮痛剤として、NMDA 受容体阻害作用を有し、脳血液関門を容易に通過する薬剤で、28 名の Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) 患者を対象に、13 名に実薬が、15 名にプラセボが投与された<sup>3</sup>。認知機能検査で 2 群間に有意差がみられたが生命予後では差がなかった。

ペントサンポリサルフェート (pentosan polysulfate: PPS) はヘパリン類似の硫酸化多糖で、間質性膀胱炎や関節炎の治療に用いられてきた。動物感染実験で、感染前後に脳室内投与により発症遅延効果がある。PPS 脳室内持続投与方法は英国で変異型 CJD (variant CJD: vCJD) に対して初めて行われ<sup>4</sup>、本邦で、2004 年 11 月から 2007 年 3 月までに病型が異なるプリオン病 11 症例に対し PPS 脳室内投与が行われ、数例において長期生存がみられたが機能的回復を示した症例はみられなかった<sup>5</sup>。欧州でも 15 症例以上行われ、vCJD 患者の生存期間は、コントロールの vCJD 群よりも明らかに長い、進行を予防できるかは証明されていない。

テトラサイクリン系化合物は PrP<sup>Sc</sup> と結合し、アミロイド構造を不安定化、プロテアーゼによる分解を促進する<sup>6</sup>。感染動物実験でもドキシサイクリンは発症遅延効果、生存期間の延長がみられた。ドキシサイクリンは病的 PrP<sup>Sc</sup> に結合するだけでなく、プリオンの感染抑制効果も期待されることから、臨床研究が行われている。フランス、イタリアの研究では 121 例のプリオン病患者をランダムに投与群とプラセボ群に分けて検討した。結果としてはドキシサイクリン 100mg の投与は安全に行われたが、生存期間を延長する効果は認められなかった<sup>7</sup>。

症状が進行し経口摂取が困難となった場合は、経鼻胃管などによって経管栄養が行われることが多い。しかし、生命予後を改善するといった明確なエビデンスはない。

CJD の経過中にしばしば認めるミオクローヌスに対しても、皮質性あるいは皮質下性ミオクローヌスの治療としてクロナゼパムやバルプロ酸が使用されているが<sup>8</sup>、明確なエビデンスはない。

## 文献

1. 山田達夫, 堂浦克美, 坪井義夫, 中島雅士. クロイツフェルト・ヤコブ病に対する Qinaquine 治療. 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 15 年度総括・分担研究報告書. 2004. pp113-124.
2. Collinge J, Gorham M, Hudson F, et al. Safety and efficacy of quinacrine in human prion disease (PRION-1 study): a patient-preference trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 334-344.
3. Otto M, Cepek L, Ratzka P, Doehlinger S, Boekhoff I, Wiltfang J, et al. Efficacy of flupirtine on cognitive function in patients with CJD: A double-blind study. *Neurology* 2004; 62: 714-718.
4. Todd NV, Morrow J, Doh-ura K, Dealler S, O'Hare S, Farling P, et al. Cerebroventricular infusion of pentosan polysulphate in human variant Creutzfeldt-Jakob disease. *J Infect* 2005; 50: 394-396.
5. Tsuboi Y, Doh-Ura K, Yamada T. et al. Continuous intraventricular infusion of pentosan polysulfate: clinical trial against prion diseases. *Neuropathology* 2009; 29: 632-636.
6. De Luigi A, Colombo L, Diomede L, Tettamanti M, Welaratne A, Giaccone G, et al. The efficacy of tetracyclines in peripheral and intracerebral prion infection. *PLoS One* 2008; 3: e1888.
7. Haik S, Marcon G, Mallet A, et al. Doxycycline in Creutzfeldt-Jakob disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2014; 13: 150-158.
8. Kojovic M, Cordivari C, Bhatia K. Myoclonus disorders: a practical approach for diagnosis and treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4: 47-62.

## Ⅷ. プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援

### 【サマリー】

- プリオン病のように大きな困難に直面した人々が、怒り、悲嘆、苦悩、不安などを抱くのは自然なことであると理解することが重要である。
- 多くの人は、時間の経過とともに自ら事実に向き合い気持ちを整理していく力を持っている。従って、心理支援の目標は、不安や心痛の軽減や解消ではなく、人々の心理的適応の過程を理解し人々の気持ちを否定せずに聴き落ち着いて見守ることである。
- 人はたとえ厳しい内容でも状況が把握できていると感じられると気持ちが落ち着くものなので、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすく何度でも伝えることは大きな心理支援となる。各種情報資源や当事者団体の紹介も有用である。
- 心理社会的支援には、医師、看護職、心理専門職、医療ソーシャル・ワーカー、遺伝カウンセリング専門職などの連携が有意義である。
- 患者・家族において抑うつ状態が疑われるときは、精神科医に相談することが望ましい。

### 【本 文】

#### (1) 人々が時間をかけて自身の力で心理的に状況に適応していく過程を理解し見守る<sup>1-4</sup>

大きな困難に直面した人々が心理的ショックや怒り、悲嘆、不安などを感じることは自然なことである。しかし、ほとんどの人々は、時間の経過とともに自分の力で事実に向き合い気持ちを整理していく力を持っている。一般的にこうした心理的適応には2-3年かかるとされ、当初は大きな怒りや混乱などが続くこともあるが、深刻な疾患が目の前にある以上、人々の悩みや苦しみをなくすことはできない。従って、心理支援の目標は、心理的問題の軽減や解消ではなく、プリオン病に直面した患者、家族の気持ちを理解し、心理的適応過程を見守ることである。その際、患者、家族の言葉に真摯に耳を傾けて人々の気持ちの理解に務め、問題解決に走らず、怒りや苦しみや混乱も否定せずに認めながら聴くことが望ましい。急いで病気を受け入れる必要はなく、気持ちの整理には時間が必要と伝えることも有用である。また、人々が医療者に対する不満を述べたときには、心理支援上は、患者、家族の不満を否定せずに認めて理解しようとする姿勢を示すことが望ましい。表Ⅷ-1にプリオン病の患者・家族に一般的によく見られる心理的状況の例を、表Ⅷ-2に家族の要望の例を示す。

表Ⅷ-1. プリオン病の患者家族によく見られる心理的状況<sup>1,2,4</sup>

<プリオン病全般に関して>

1. 突然の発症や急速な病状の進行、あるいは、精神症状や認知症のあらわれに対する精神的ショックや動揺、心痛
2. 根本的な治療法がないことに対する絶望感
3. 発症してから診断がつくまで時間がかかることが多く、状況が把握できないまま症状が悪化し、診断がついた後は不治の病であること、近い将来患者が死を迎えるということを知らされての精神的ショックや、それまで診断がつかなかったことに対する不信感、憤り
4. 家族の状況に対する心理的適応には時間がかかるが、それよりも早いスピードで患者の症状が進行するために生じる、心理的に不安定な状態
5. 病状の進行とともに家族が患者と意思疎通ができなくなることに対する心理的苦痛
6. プリオン病に関する知識や理解が十分であるとは言い難い医療スタッフの言動に対する苛立ちや憤り、不満、不信感
7. 心理的に余裕がない状態で、医療者や周囲の人々に対する様々な不満が生じた場合に見られる、強い怒りや苛立ち
8. 療養型医療機関への転院を提案されることに対する憤りや不満
9. 希少疾患ゆえ情報が不足していることや難解な疾患メカニズムなどによる混乱や不安
10. 明確な原因がわからないことによる苛立ちや「なぜ?」「どうして?」という気持ち
11. 社会や周囲の人々からの偏見を含む視線に対するとまどいや怒り
12. 遺伝性プリオン病かもしれないといわれたときの、他の家族への遺伝の心配
13. 患者が急に仕事ができなくなるなどの状況で、家族が経済的な困難に直面した場合の不安やストレス
14. 患者の介護にあたる立場としてのストレス、精神的負担
15. 患者が亡くなった後の家族の深い心痛、悲嘆

<プリオン病の感染性に関連して>

- プリオン病の感染性に対する不安やとまどい
- どの程度の感染性かわからないことによる不安、混乱
- 介護上の感染に関する不安
- 感染予防のために他の患者と異なる扱いをされることの不快感
- 医療者や周囲の人々における感染性に関する過剰反応や誤解、偏見によって引き起こされる怒り、苛立ち、不快感
- 誤解や偏見を受けるかもしれないことから周囲の人々に対して患者の状況をオープンに話すことができないことによるストレス
- 状況を知った親族や周囲の人々が抱く感染性の不安に対して、患者の家族が気を使ったり説明したりしなければならないことに対するストレス
- 硬膜移植などによる感染が原因で家族がプリオン病を発症したときの怒りや無念さ、やるせなさなどの感情
- 手術などで感染しているかもしれないと伝えられた場合のストレス、不安、怒り
- 遺伝性プリオン病家系内の未発症者において、遺伝しているかもしれないので、他の疾患で脳外科手術を受けるときなどには感染予防のために医療者に伝えるようにといった注意をされることに伴う不安、不快感

人々は状況により様々な心理状況にあるが、医療者が一般的によく見られる状況を知っておくことで患者家族に対する理解が深まる。また、患者家族自身も同じような状況にある人々の状況を知ること、「自分はひとりではない」「同じように思っている人もいるのだ」と感じることができる。自分とは異なる気持ちもあることを知って、視野が広がる場合もある。ヤコブ病サポートネットワークなどの当事者団体の活動に参加したり、過去の患者家族の意識調査の報告などを見たりすることで、同じような立場にいる人たちがどのような気持ちでいるのか知ることも有意義である。

表Ⅷ-2. プリオン病患者の家族を対象とした聞き取り調査から得られた要望の例<sup>1,2,4</sup>

＜診療現場の医療者に対して＞

- I. 患者の急激な病状の悪化に対して、家族にていねいに説明しフォローしてほしい
- II. 病院全体が、病気に対して理解を深め、過剰な感染予防などで家族の身体的・精神的負担を増やさないように取り組んでほしい
- III. 診断をした病院でできれば最期まで入院させてほしいが、無理であればその後も情報を共有するなど力になってほしい

＜国や厚生労働省に対して＞

- IV. 受け入れ病院を増やして欲しい
- V. 各種制度を利用する際に、病状の変化が急速なので、手続きを速やかに行って欲しい
- VI. 医師や看護師の対応が一定のレベルに至るように情報提供、教育を行ってほしい

(2) 情報提供の充実が心理支援となる<sup>1-4</sup>

人は、たとえ厳しい状況でも状況が把握できていると感じられるときのほうが、気持ちが落ち着くことが多い。従って、プライバシーのまもられた場所と時間をもうけて、疾患に関して正確で十分な情報を隠さずにわかりやすい言葉で伝えることが、大きな心理支援となる。診断当初は頭が真っ白になって説明が頭に入らない場合もあるので、一度話したことで伝わっているか随時確認しながら必要に応じて何度でも説明し、疑問に対して丁寧に答えていくことが望ましい。当事者団体「ヤコブ病サポートネットワーク」を紹介したり、難病情報センターのサイトやプリオン病研究班のサイトなどの情報を伝えたりすることも有用である(表Ⅷ-3)。

表Ⅷ-3. プリオン病に関する情報サイト

- ① プリオン病研究班のホームページ  
<http://prion.umin.jp/index.html>
- ② 難病情報センターの疾患情報ホームページ  
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>  
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)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/88>  
プリオン病(3)致死性家族性不眠症(FFI)  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/51>
- ③ プリオン病患者家族の方々、プリオン病のリスクの不安のある方々へのカウンセリング  
(プリオン病研究班ホームページ内)  
<http://prion.umin.jp/prion/counseling.html>
- ④ ヤコブ病サポートネットワーク(日本の当事者団体)  
<http://www.cjdnet.jp/>
- ⑤ CJD Support Network(英国の当事者団体)  
<http://www.cjdsupport.net/>
- ⑥ Creutzfeldt-Jakob Disease Foundation(米国の当事者団体)  
<http://www.cjdfoundation.org/>

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.

## IX. 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



## X. 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、両研究班および「プリオン病及び遅発性ウイルス感染症の分子病態解明・治療法開発に関する研究班」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る。

#### 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る。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る。

プリオン病の診断等(病理学的探索を含む)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で相談を受け付けている。

連絡先：CJDサーベイランス委員会事務局  
国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター  
〒187-8551 東京都小平市小川東町4-1-1  
TEL:042-341-2712(ダイヤルイン3131) FAX:042-346-1762  
E-mail: [prion-ncnp@ncnp.go.jp](mailto:prion-ncnp@ncnp.go.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ている。

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う。

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 医歯薬学研究部 放射線医学分野  
〒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する。

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: [nagasakiprion@yahoo.co.jp](mailto:nagasakiprion@yahoo.co.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する。

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](mailto:kitamoto@med.tohoku.ac.jp)

<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

## 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う。

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](mailto:kitamoto@med.tohoku.ac.jp)

<http://www.prion.med.tohoku.ac.jp/geneticanalysis.html>

## 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：<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3665>

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>

## XI. 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                               | 慢性消耗病                            |
| 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 <sup>c</sup>  | cellular prion protein                                | 正常型プリオン蛋白                        |
| PrP <sup>Sc</sup> | 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2017

2017年3月27日 発行

### 編 集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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

厚生労働行政推進調査事業費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）  
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

国立研究開発法人 国立精神医療研究センター内

187-8551 東京都小平市小川東町 4-1-1

電話 042-341-2712（ダイヤルイン3131） FAX 042-346-1762