

プリオン病の最新情報

Prion disease in Japan update

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）分野／教授

水澤英洋*

この論文は、平成21年4月18日開催の第17回中・四国老年期認知症研究会で発表した内容をまとめたものであるが、平成20年7月26日の第22回老年期痴呆研究会（中央）にて「わが国のプリオン病

の現状と今後への展望」と題して講演を行い、その記録が文献1に掲載されているため、データが異なるものやそちらでは十分紹介できなかったことについて主に図表にて提示する。

表1 視床型sCJD [MM2-th、孤発性致死性不眠症（SFI）、視床変性症]

- 1) 発症年齢：平均52.3歳（36-71歳）
- 2) 初発症状：運動失調、自律神経症状、睡眠障害、認知症
- 3) 臨床経過：運動失調、構音障害、振戦・ミオクローヌス、認知症の他、不眠などの睡眠障害、発汗や体温異常などの自律神経障害を伴いやすい、経過は8～24ヶ月（平均15.6ヶ月）
- 4) 検査所見：脳波：PSD(-)、徐波化、MRI:DWI高信号(-)、髄液:14-3-3蛋白、タウ蛋白増加(-)、SPECT/PET:視床の血流・代謝低下
- 5) 神経病理：大脳皮質の軽度の海綿状脳症、視床・下オリーブ核の変性
- 6) 異常プリオン蛋白：MM2A、組織沈着：(-)/synaptic/privacuolar/small plaque pattern

表2 プリオン病の鑑別診断

臨床症候

アルツハイマー病
脳血管性認知症
脊髄小脳変性症
パーキンソン認知症症候群
認知症を伴う運動ニューロン疾患
ピック病
単純ヘルペス等ウイルス性脳炎
代謝性脳症・低酸素脳症
傍腫瘍性症候群
脳原発性リンパ腫
その他の病因による認知症性疾患

MRI-DWI高信号

ミトコンドリア脳筋症
てんかん
無酸素/虚血性脳症
代謝性脳症

髄液14-3-3蛋白、タウ蛋白増加

脳血管障害
髄膜炎、脳炎
代謝性脳症
橋本脳症
てんかん（重積）
低酸素脳症
傍腫瘍性症候群
悪性リンパ腫
アルツハイマー病
ギランバレー症候群

* Hidehiro Mizusawa, M.D., Ph.D. : Department of Neurology and Neurological Science, Graduate School, Tokyo Medical and Dental University

表 3 認知症としてのプリオン病の特徴

1. 多くは初老期～老年期発症で、急速進行性
2. 小脳失調、ミオクローヌス、視覚障害、(痙縮、パーキンソニズム)などを伴う
3. 若年発症、緩徐進行性、認知症以外が目立つ、逆に目立たないなどの非典型例の存在 sCJD(MM2視床型・皮質型)、f CJD(180,232)、FFI、GSS(SCD, SP)、dCJD(plaque型)
4. 脳波、MRI、髄液、SPECT、遺伝子検査を行うことで、ほとんど診断可能

表 4 プリオン病患者のケア

1. 疾患の理解 急速進行認知症、非典型例の存在、遺伝例、硬膜移植例(感染性)
2. 臨床症候の変化に応じた対策 発症早期： 不定愁訴、困惑→プリオン病の疑い、診断 急速進行期： 転倒・ミオクローヌスによる外傷の予防、栄養管理 無動無言-屈曲拘縮期： 栄養管理、褥瘡・感染予防
3. 感染予防 過剰な予防処置を避ける 一般的な感染予防処置(感染予防ガイドライン2008)
4. プライバシーの保護 特に遺伝性、多発地区の存在： 相談に関わる、専門家に相談

表 5 プリオン病診療のポイント

1. 孤発性古典型CJDを熟知 : 老年期, 急速進行性認知症, ミオクローヌス, 運動失調/視覚異常, 無動無言
2. 非典型例に注意 : 孤発性CJDの一部(MM2), 遺伝性プリオン病(102, 105, 178, 180, 232など), 医原性CJD(硬膜使用手術歴など), 変異型CJD(若年, 外国滞在歴, MRI-視床枕サイン)
3. 原因不明の認知症, 運動失調, 痙性対麻痺, ミオクローヌス, 精神症候, 意識障害(無動無言)などでは 必ずプリオン病を考慮 : 脳波PSD, MRI-DWI高信号, 髄液14-3-3蛋白/タウ蛋白, プリオン蛋白遺伝子, SPECT を組み合わせる検査を行う
4. 脳外科手術, 眼手術などの前に プリオン病ではないか疑い二次感染予防を徹底する [感染予防ガイドライン2008]



図 1 発病年別プリオン病患者数(死亡者数)
折れ線グラフで示した死亡統計と棒グラフで示したサーベイランスによる数とに乖離があり、診断精度や悉皆性の問題が考えられる。いずれにせよ増加傾向にあり注意が必要である。

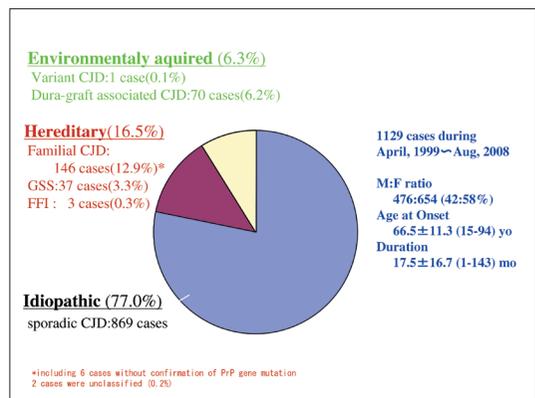


図 2 日本のプリオン病
特発性プリオン病すなわち孤発性CJDが77%、遺伝性が16.5%、獲得性(感染性)が6.3%と遺伝性が増加する傾向にある。

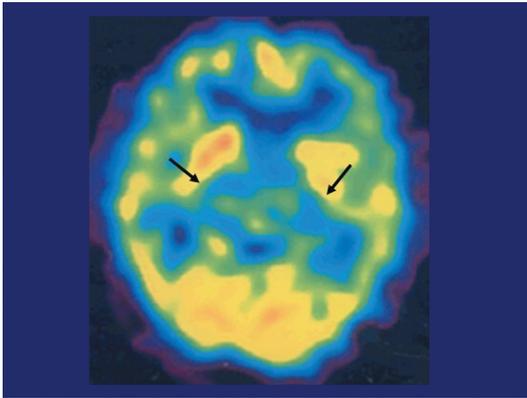


図 3 孤発性 CJD 視床型
MM2-th、孤発性致死性不眠症とも呼ばれ、かつて視床変性症と呼ばれていた疾患が本症であると考えられている。臨床的にやや非典型的で、検査所見でMRI-DWIの高信号変化、髄液の14-3-3蛋白・タウ蛋白の増加、脳波のPSDいずれも見られず診断が難しいが、矢印のようにSPECTでの視床の血流低下が有用である。(プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班HP、志賀裕正先生のご厚意による)

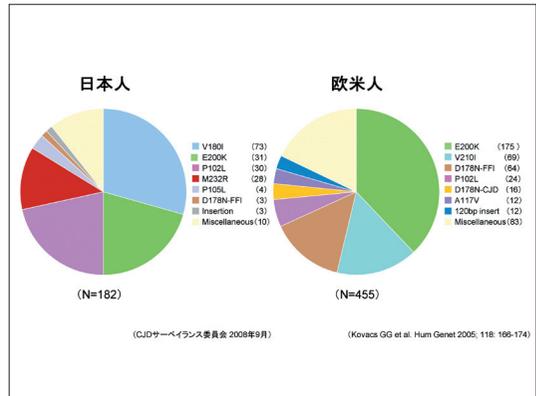


図 4 日本と欧州での遺伝性プリオン病
E200K、P102Lは共通しているが他は大きく異なり、日本では孤発性として発症するV180I、M232Rが非常に多いという特徴がある。

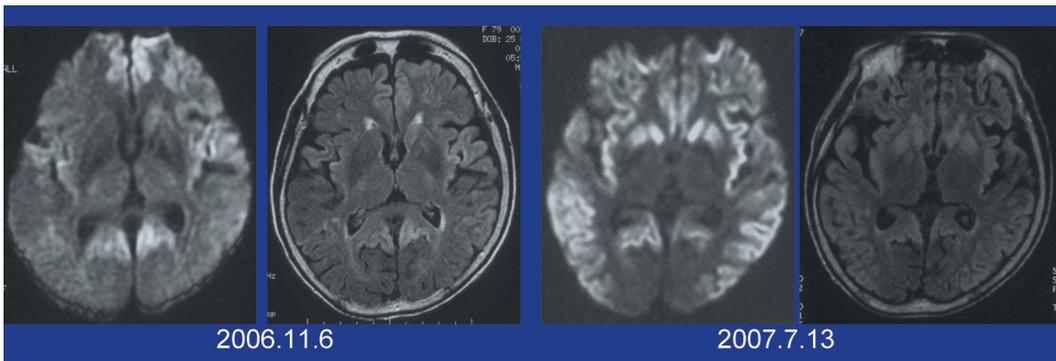


図 5 V180I 症例の MRI

本症例は79歳の女性で家族歴はなく、2006年10月物忘れで発症、11月 HDSR24、軽度の歩行失調、軽度固縮、腱反射亢進は認めるがミオクローヌスはなく、脳波でPSDもなかった。MRIのDWI、FLAIR、T2WIで大脳皮質の高信号・腫脹が見られ、髄液で14-3-3蛋白、タウ蛋白共に増加を認めた。2007年 7月 発語は減少し、歩行不能でミオクローヌスも見られたが、笑い声をたて簡単な言語命令に従うことが可能であった。

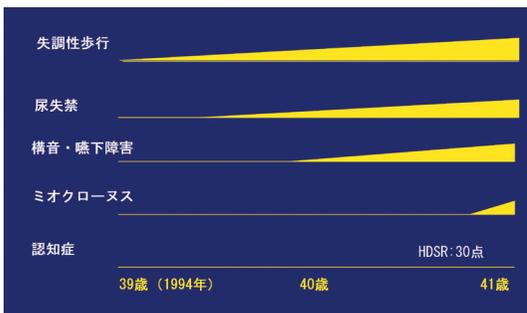


図 6 P102L 症例の経過図

本症例は運動失調症を呈する古典的GSSの41歳、女性で、家族歴にて姉が類症を33歳で発症、37歳で寝たきりで死亡している。腱反射は上肢で亢進、下肢で消失、Babinski徴候は両側で陽性であった。発症早期には認知症もミオクローヌスもなく、まさに常染色体優性遺伝性の脊髄小脳失調症を呈するため、遺伝子検査をしないと診断はつかない。(Yamada et al, Neurology 52:260-265, 1999)

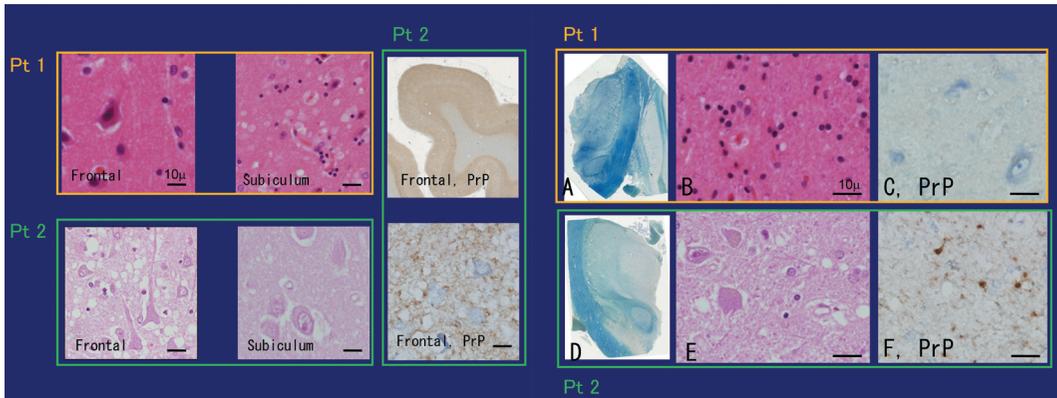


図 7 家族性致死性不眠症 (familial fatal insomnia : FFI, D178N-129M) の病理所見

Patient1(FFI)は、54歳時に嚥下困難感で発症、睡眠中の唸り声、異常行動、不眠、認知症、失調症、脳MRIで軽度萎縮を呈するも、PSDなく、55歳で死亡した(経過14ヶ月)。

Patient2(SSE)は、Pt1の母親、60歳時に記憶障害で発症、無言無動と進行し61歳で死亡(経過16ヶ月)。著者は約20年も前にpatient2の病理検索を行いsubacute spongiform encephalopathy (SSE)と診断したが、FFIの遺伝子変異で親子で臨床病理所見が異なることはきわめて珍しい。(H19年度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会議、国立精神神経センター：有馬邦正先生のご厚意による)

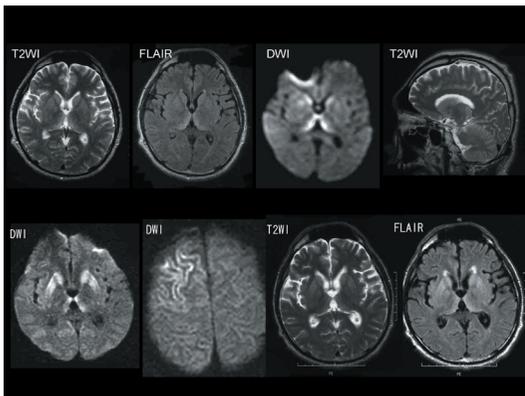


図 8 変異型 CJD の本邦症例の MRI

40代後半の患者で、1年目は頭痛、漢字の書字異常、いらいら、2年目は有痛性異常感覚(下肢、腹部)、物忘れと異常行動、不安定歩行、構音障害、下肢不随意運動を呈し、第1回入院にて認知症状、高度失調症、髄液14-3-3 蛋白陽性、脳波でPSDなく、MRIでは上段のように視床枕サインが見られていた。3年目には高度行動異常・認知症状・構音障害、ミオクローヌス、無動無言を呈し、第2回入院にて脳波でPSD陽性、MRI-DWIにて下段のように大脳皮質と基底核に高信号が見られた。4年目になりCJDサーベイランスを受け、英国NCJDSUと協議して、ほぼ確実な孤発型CJD(vCJDの除外)と診断された。第3回入院後、肺炎にて死亡、脳のみ病理検査を行い、変異型CJDの診断が確定した。(vCJD症例検討委員会)

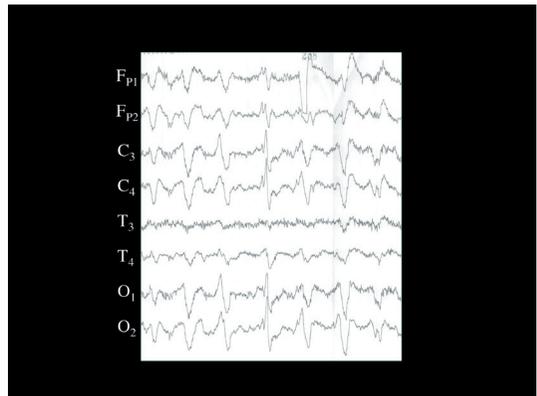


図 9 変異型 CJD の本邦症例の脳波

第3回入院時にはここに示すようなPSDが見られた。

謝辞

ここに述べたデータの一部は、著者が班長を務めるプリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班、とくにサーベイランス委員会にて集積されたものであり、関係各位に謝意を表する次第である。

文献

- 1) 水澤英洋：わが国のプリオン病の現状と今後への展望. 老年期認知症研究会誌 17 : 102-104、2010