

わが国のプリオン病の現状と 今後への展望

The present status and future prospect of Prion disease in Japan

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*

プリオン病とは、プリオン蛋白が正常型から感染性を持つ異常型に変換することにより主に中枢神経系内に蓄積し、神経機能を障害する致死性疾患で伝播性海綿状脳症ともいう。プリオンとは蛋白質感染粒子という意味の造語である。ヒトのプリオン病は原因不明の特発性、感染源が判明している感染性、プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性の三つに大別される。特発性プリオン病は孤発性Creutzfeldt-Jakob (CJD)病であり大部分を占める古典型その他、視床型、皮質型、失調型などのやや非典型的で希な病型が存在する。蓄積する異常プリオン蛋白はプロテアーゼ処理後ウエスタンブロット上の分解断片が約21KDの1型と19KDの2型に大別され、コドン129のメチオニン(M)かバリン(V)かという多型と組み合わせると臨床病型とよく一致することから、MM1、MV2といった分類

も併せて用いられる。最近、プロテアーゼ感受性の異常プリオン蛋白の蓄積する症例が報告され注目されている。感染性プリオン病は環境獲得性プリオン病(environmentally acquired prion disease)とも呼ばれ、クールー、医原性CJD(硬膜移植後CJD、下垂体製剤投与CJD、他)、変異型CJDが含まれる。遺伝性プリオン病には表現形により孤発性CJDの病像を呈する家族性CJD、脊髄小脳失調症を呈するGerstmann-Straeussler-Scheinker病(GSS)、不眠や自律神経症候の目立つ致死性家族性不眠症(fatal familial insomnia: FFI)が属する。

本邦では1996～1998年の厚生省による調査以降、1999年からは厚生労働省の難治疾患克服研究事業の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中にサーベイランス委員会を組織して、プリオン病の全症例を原則的に実地調査

表1 ヒトのプリオン病

特発性プリオン病
孤発性Creutzfeldt-Jakob病(孤発性CJD)
古典型[MM1,MV1], 失調型[MV2,VV2], 皮質型[VV1], 視床型[MM2A], 皮質型MM2 [MM2A]
感染性プリオン病
クールー(Kuru)
医原性CJD(硬膜移植後CJD,下垂体製剤投与CJD,脳外科手術,定位脳波検査,角膜移植,輸血)
変異型CJD(vCJD)[MM2B]
遺伝性プリオン病
家族性CJD
Gerstmann-Straeussler-Scheinker病(GSS)
致死性家族性不眠症(FFI)

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

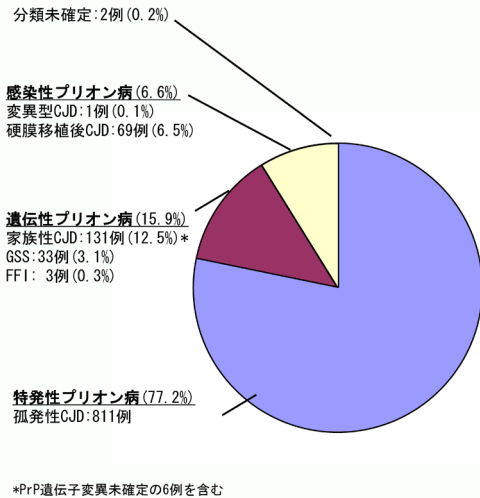


図1 わが国における原因別プリオン病の頻度
GSS, FFIを含む説明は本文参照
(1051例中分類未定の2例を除く1049例についての頻度。
* PrP遺伝子変異が未確認の6例を含む。)

する体制をとっている。サーベイランス委員会で認定された患者数は近年毎年110～120名程度であり、死因統計の患者数が150名を越えていることと比較するとまだ少なく、調査に対する同意が得られないとか死因統計の診断上の問題などの可能性が残る(図1)。また、死因統計の患者数の増加は診断効率の向上によると思われるが、真の増加かどうか常に検証が必要である。サーベイランス委員会では、1999年から2008年2月までで1051名をプリオン病と判定した。男女比は42:58とやや女性に多く、発症年齢は平均66.4、範囲15～94歳、罹病期間は平均17.2、範囲2～117ヶ月であり、診断の内訳は特発性プリオン病[孤発性CJD]が812例(77.2%)、遺伝性プリオン病が167例(15.9%)、感染性プリオン病が70例(6.7%)、分類未定2例であった(図2)。感染性プリオン病は1例の変異型CJD以外全て硬膜移植後CJDであり、新規発症の頻度は減少しつつあるが、最長の潜伏期は24年を越え更なる監視が必要である。なお、近年脳外科手術後に初めて孤発性CJDと判明し、プリオン病対応の滅菌処置を行う前に同一器具で手術を受け二次感染リスクをもつ可能性のある患者が発生するという事例が数例確認された。厚労省はその対策をまとめ全国に通知するとともに、研

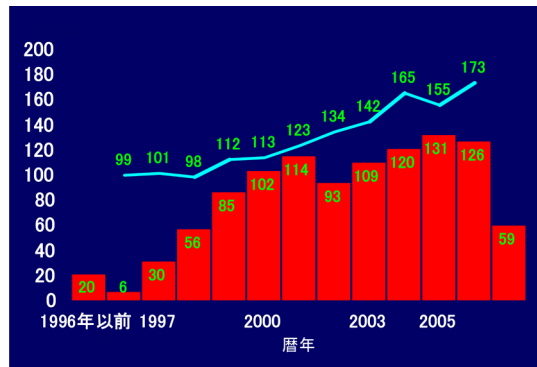


図2 発病年別プリオン病患者数(死亡者数)
折れ線グラフは死因統計からの値であり、棒グラフがサーベイランス委員会のデータである。2007年分が少ないのはまだ調査途中であるためである。

究班では感染予防ガイドラインを改訂し間もなく発刊の予定である。遺伝性プリオン病は遺伝子検索の普及により近年その頻度が増加している。140例中の内訳はGSSの表現形のP102L;28例、P105L;4例、家族性CJDのV180I;66例、E200K;28例、V203I;2例、R208H;1例、M232R;22例、180+232;1例、D178N-129V;1例、FFIの表現形のD178N-129M;3例、挿入4例であり、E200K、V210I、D178N-FFIが多い欧州と大きく異なっている。わが国に多いコドン180や232の変異は家族歴がなく孤発例として発症するため注意が必要で遺伝子検査が必須である。

プリオン病の診断には、まず大部分を占める孤発性の古典型CJDの特徴[50～60歳台発症、急速進行性認知症、ミオクローヌス、錐体路/錐体外路障害、小脳症状/視覚異常、無言・無動状態]を熟知し、希に非典型例が存在することに留意し脳波(PSD)、MRI: DWI高信号、髄液: 14-3-3/タウ蛋白高値、遺伝子多型・変異、SPECT (PET): 視床型で視床の機能低下をチェックすることで大部分可能である。プリオン病等調査研究班では様々な支援体制を整えており少しでも疑問のあるときは活用することが望ましい。

今後、発症機序の解明を進め、一刻も早く治療法を開発しこの悲惨な疾患の克服を目指す、そのためにはエイズに立ち向かったように全世界が一致団結して立ち向かうことが必要と思われる。

表2 孤発性CJDの異常プリオン蛋白型と臨床的特徴

PrPSC 蛋白型	臨床型	発症 年齢	進行経過	ミオ クロ ームス	PSD	14-3-3	tau	MRI-DWI 高信号	PrP ^{Sc} 染色パターン	その他
MM1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	SPECT
MV1	古典型	60代	亜急性	+	+	+	+	+	シナプス型	
MM2th	視床型	50代	緩徐	-	-	-	-	-	(シナプス型)	
MM2c	皮質型	60代	亜急性	+	まれ	(+)	(+)	+	(シナプス型)	
MV2	失調型	60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+th	プラーク型	
VV2	失調型	60代	緩徐	+	まれ	まれ	(+)	+th	プラーク型	
VV1	皮質型	40代	緩徐	-	-	(+)	(+)	+	シナプス型	失調
PSP ^r -VV	皮質型	62 (48-71)	20 (10-60)	-	-	-	?	-	小プラーク	

* PSP^r: Protease-sensitive prionopathy (Gambetti et al, Ann Neurol 2008;63:697-708)

文献

- 1) 山内一也、立石潤、監修：スローウイルス感染とプリオン。近代出版、東京、1995
- 2) 日詰正樹、水澤英洋：プリオン病.疾患概念の確立。日本臨床65:1373-1378、2007
- 3) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Yakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. Ann Neurol 46:224-233,1999
- 4) 中村好一ほか：プリオン病の疫学:本邦と世界の状況. 水澤英洋（班長）編集, 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19年度総括・分担研究報告書、厚生労働省、東京、2008、pp230-232
- 5) 北本哲之（班長）、編集：クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル（改訂版）。厚生

- 労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班、厚生労働省、東京、2002
- 6) 金子清俊（班長）、編集：クロイツフェルト・ヤコブ病感染予防ガイドライン。平成14年度医療機関におけるクロイツフェルト・ヤコブ病保因者(疑いを含む)に対する医療行為についてのガイドライン策定に関する研究班報告書、厚生労働省、東京、2003
 - 7) Gambetti P, Dong Z, Yuan J, Xiao X, Zheng M, Alsheklee A, Castellani R, Cohen M, Barria MA, Gonzalez-Romero D, Belay ED, Schonberger LB, Marder K, Harris C, Burke JR, Montine T, Wisniewski T, Dickson DW, Soto C, Hulette CM, Mastrianni JA, Kong Q, Zou W-Q. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. Ann Neurol 63:697-708, 2008

この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。