

# プリオン病：北海道における発症の状況について

## Prion Disease: The surveillance in the district of Hokkaido

北祐会神経内科病院／病院長

森若文雄\*

### はじめに

プリオン病は、異常プリオン蛋白が中枢神経系に蓄積する致死性神経疾患で、ヒトと動物で種々の疾患、病型が知られている。ヒトのプリオン病では、プリオン蛋白遺伝子に異常がなく、感染原因が特定できない孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease、以下 CJD)、プリオン蛋白遺伝子の異常によるゲルストマン・シュトロスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease、以下 GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia) や家族性 CJD (familial CJD) を含む遺伝性 CJD (genetic CJD) と、感染原因が特定できる獲得性 CJD (environmentally-acquired CJD) に分けられる。獲得性 CJD には、医療行為による硬膜移植後 CJD (dura mater graft-associated CJD) や英国を中心に若年者にみられる変異型 CJD (variant CJD) がある。

孤発性 CJD はヒトプリオン病の大多数を占め、プリオン蛋白遺伝子のコドン 129 の methionine/methionine (MM)、methionine/valine (MV)、valine/valine (VV) の正常多型と異常プリオン蛋白の Western blot 法のバンドパターンの型 (1 型と 2 型) との組合せにより MM1 型、MM2 型、MV1 型、MV2 型、VV1 型、VV2 型の 6 型に分けられる (表 1、2) <sup>1-3)</sup>。

今回、北海道地区におけるプリオン病サーベイランス調査とその発症状況を報告する。

CJD サーベイランス調査は、平成 11 年度よりの全国を 10 ブロックに分け、特徴的な病理所見、神経学的所見、臨床経過、画像診断、特に脳 MRI 拡散強調画像 (DWI) での大脳皮質、基底核部等の高信号所見、脳波での周期性同期性放電 (PSD)、髄液 14-3-3 蛋白陽性所見の有無により、CJD 確実例、ほぼ確実

表 1 ヒトプリオン病：主な病型と臨床的特徴 (1)

| 病型   | 孤発性           |                  |                     |            |            |             |                |
|------|---------------|------------------|---------------------|------------|------------|-------------|----------------|
|      | MM1<br>古典型    | MM2              |                     | MV1<br>古典型 | MV2<br>失調型 | VV1<br>痴呆型  | VV2<br>失調型     |
|      |               | 皮質型              | 視床型                 |            |            |             |                |
| 発症年齢 | 60歳代<br>平均67歳 | 60歳代以降<br>30~70歳 | 平均52歳               | 60歳代       | 60歳代       | 44歳         | 60歳代<br>40~80歳 |
| 発症様式 | 亜急性           | 緩徐               | 緩徐                  | 亜急性        | 緩徐         | 緩徐          | 亜急性            |
| 初発症状 | 視覚症状<br>認知症   | 認知症              | 認知症<br>睡眠障害<br>歩行障害 | 認知症        | 失調症<br>認知症 | 認知症<br>性格変化 | 失調症<br>認知症     |
| 罹病期間 | 15.2ヵ月        | 長い               | やや長い                |            | 長期間        | 長期間         | 7.5ヵ月          |
| 頻度*  | 70%           | 2%               |                     |            |            |             |                |

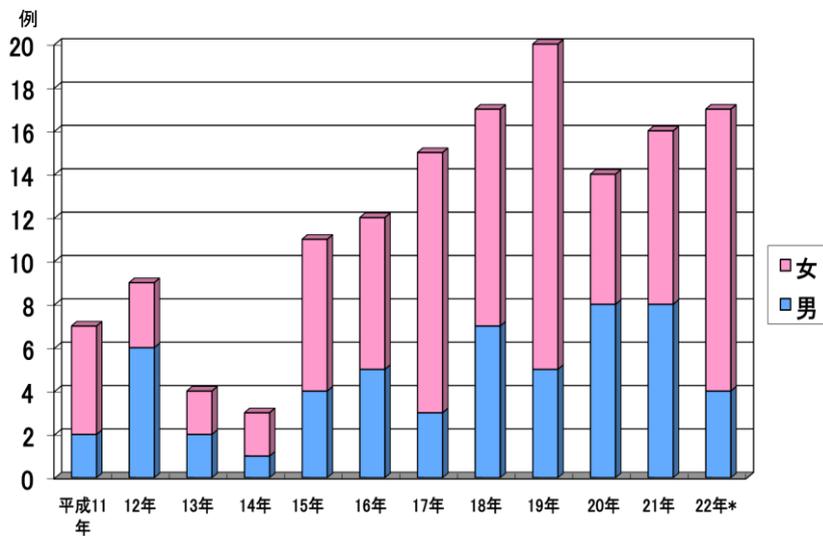
(\* Nozaki, 2010)

\* Fumio Moriwaka, Director: Hokuyukai Neurological Hospital.

表2 ヒトプリオン病：主な病型と臨床的特徴（2）

| 病型   | 遺伝性            |             |              |                | 感染性        |                 |                             |
|------|----------------|-------------|--------------|----------------|------------|-----------------|-----------------------------|
|      | V180I変異        | E200K変異     | M232R変異      | P102L変異<br>GSS | 硬膜移植型      | 変異型             |                             |
| 発症年齢 | 高齢者<br>65～79歳  | 平均57歳       | 平均60歳        | 54.6歳          | 56.2歳      | 26歳<br>(12-74歳) |                             |
| 発症様式 | 緩徐進行           | 亜急性         | 亜急性<br>緩徐性   | 緩徐             | 亜急性        | 緩徐              | 緩徐                          |
| 初発症状 | 認知症<br>高次脳機能障害 | 認知症<br>精神症状 | 認知障害<br>視覚症状 | 歩行障害           | 古典型に類似歩行障害 | 種々の症候           | 精神症状<br>痛みを伴う<br>感覚障害<br>頭痛 |
| 罹病期間 | 長期間            |             |              | 62.5ヵ月         | 20ヵ月       |                 | 長い                          |
| 頻度*  | 50%            | 21%         | 18%          | 2%             | 6.1%       | 0.1%            |                             |

(\* Nozakil, 2010)



(\*平成22年12月末現在)

図1 年度別 CJD サーベイランス男女別患者数（145 例）

例、疑い例に分け、CJD サーベイランス委員会で検討し、登録されている。

北海道地区では、平成11年度から22年12月末までの12年間に145名（男性55名、女性90名）CJDサーベイランス調査を実施した（図1）。

北海道地区のサーベイランス調査では、145名中119名がCJDと診断確定され、26例がCJD否定された。CJD119名の内訳は、孤発性CJD86名（ほぼ確実例69名、疑い例17名、男性32名、女性54名）（72%）、硬膜移植後CJD13例（男性6名、女性7名）（11%）と遺伝性CJD20名（男性6名、女性14名）（16%）であり、変異型CJDは認められていない（表3）。

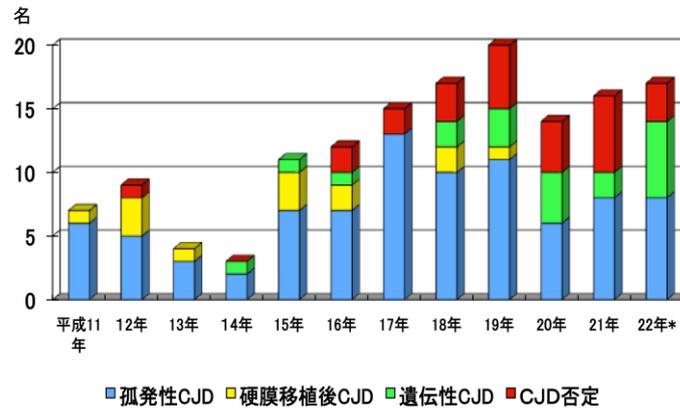
年度別サーベイランス調査では年次とともにCJD

否定例と遺伝性CJD症例が多くなり、硬膜移植後CJD症例が徐々に少なくなってきた（図2）。年度別サーベイランス調査対象者数は年間3名～20名と年度により変動がみられる。発症年度別患者数（図3）は平成5年から平成14年まで0～7名であったが、平成15年以降には8～14名/年で、人口100万人当たり1.3～2.4人の発病率であるが、12年間全調査期間でのCJD発病率は1.8人/100万人/年であった。

CJD症例の初発症状では認知症が多く、続いて視覚異常、歩行時のふらつきがみられ、孤発性CJD、家族性CJDおよび硬膜移植後CJDの神経症候は同様であったが、失語症、左右弁別不能などの高次脳機能障害を初発症状とする発症は遺伝性CJDで多くみられた（表4）。

表3 北海道地区におけるCJD119例

|                          | 孤発性CJD                         | 硬膜移植後CJD                      | 遺伝性CJD              |     |                     |                      |
|--------------------------|--------------------------------|-------------------------------|---------------------|-----|---------------------|----------------------|
|                          |                                |                               | GSS                 | FFI | 180変異               | 232変異                |
| 例数                       | 86                             | 13                            | 3                   | 1   | 13                  | 3                    |
| 男:女                      | 32:54                          | 6:7                           | 2:1                 | 1:0 | 1:12                | 2:1                  |
| %                        | 72%                            | 11%                           | 16%                 |     |                     |                      |
| 平均年齢(歳)                  | 69.6±10.1<br>(35~90)           | 56.2±15.9<br>(19~72)          | 73.2±11.2           |     |                     |                      |
|                          |                                |                               | 60.6±5.0<br>(50~66) | 47  | 79.1±6.0<br>(69~89) | 69.1±10.8<br>(60~81) |
| 無動性無言<br>までの期間<br>(月)    | 3.3±1.9ヵ月<br>(2~9ヵ月)<br>(69名)  | 3.5±2.4ヵ月<br>(1~8ヵ月)<br>(11名) |                     |     |                     |                      |
| 死亡までの<br>期間(月)           | 12.4±11.7<br>(1~69ヵ月)<br>(33名) | 26.3ヵ月<br>(5~93ヵ月)<br>(7名)    |                     |     |                     |                      |
| 硬膜移植から<br>発症までの期<br>間(年) |                                | 14.2±3.7年<br>(9~30年)          |                     |     |                     |                      |



(\*平成22年12月末現在)

図2 年度別CJDサーベイランス病型別患者数

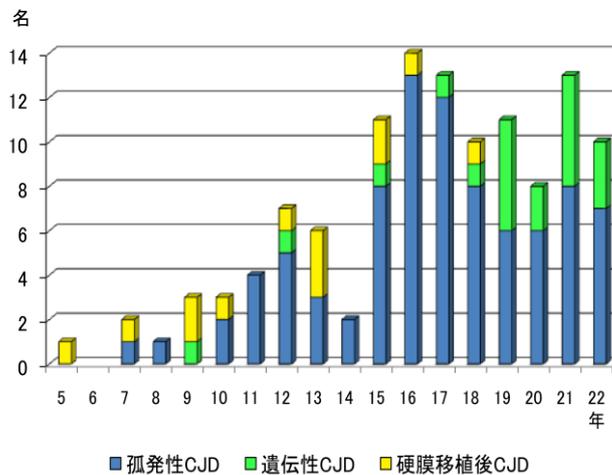


図3 発症年度別患者数

表4 初発症状

|          | 孤発性(%)  | 遺伝性(%) | 硬膜移植後 |
|----------|---------|--------|-------|
| 認知症      | 39 (45) | 9 (45) | 4     |
| 歩行時のふらつき | 13 (15) | 3      | 4     |
| 視覚異常     | 14 (16) |        | 3     |
| 不随意運動    | 3       |        |       |
| めまい、ふらつき | 2       |        |       |
| 歩行障害     | 2       | 1      |       |
| 構音障害     | 2       |        |       |
| 失読・失書    | 1       |        |       |
| 精神症状     | 2       |        | 2     |
| 失語症      | 1       | 3      |       |
| 左右弁別困難   |         | 1      | (25)  |
| 失見当識     |         | 1      |       |
| 不眠       |         | 2      |       |

表5 CJD 否定例 26 名の最終診断名

| 男:女     | 13:13             |
|---------|-------------------|
| 平均年齢(歳) | 69.4±11.7歳(46~90) |
| 最終診断名   |                   |
| 脳症      | 5                 |
| 認知症     | 5                 |
| 脳梗塞     | 4                 |
| てんかん    | 4                 |
| 変性疾患    | 2                 |
| 髄膜脳炎    | 1                 |
| 不随意運動   | 1                 |
| 統合失調症   | 1                 |
| 静脈洞血栓症  | 1                 |
| 傍腫瘍症候群  | 1                 |
| 慢性硬膜下血腫 | 1                 |

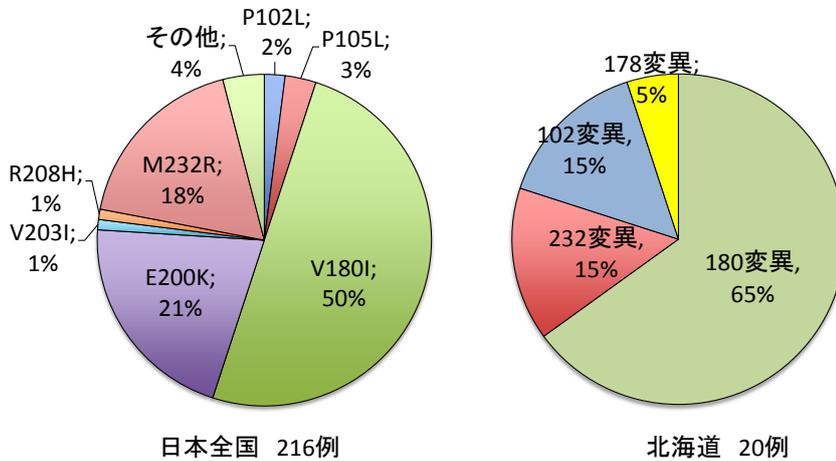


図4 CJD：日本全国と北海道地区

CJD 否定例 26 名の原因疾患は、脳症、認知症、脳梗塞、てんかんなどが多かった（表5）。

遺伝性 CJD 20 名中、180 変異 13 名（65%）、232 変異 3 名（15%）、102 変異（GSS）3 名（15%）、178 変異（FFI）1 名であり、日本全国の遺伝性 CJD 216 名<sup>4)</sup> の病型構成とほぼ同一であった（図4）。

年度別プリオン蛋白遺伝子検索、髄液 14-3-3 蛋白解析は、サーベイランス対象者 145 名中 106 名（73%）で実施され、プリオン蛋白の遺伝子多型が MM/GG 型が 86 名（91%）であることや遺伝性 CJD や CJD 否定例の診断に寄与している（図5）。

北海道地区での地域別 CJD 発症時の居住地は、医療機関の多い札幌地区（42 名）、旭川地区（16 名）を始めとして、道内の中核都市である函館地区（6 名）、釧路・根室地区（8 名）、帯広地区（10 名）、北見・網走地区（7 名）のほぼ全道の地区で発症がみられているが、道北地区で未だ CJD 症例がみられていない（図6）。

結語

1. 北海道地区におけるプリオン病の発症状況を報告した。
2. 平成 11 年から平成 22 年の 12 年間に 145 名のサーベイランス調査を実施し、119 名の CJD 症例を診断・確定した。CJD 119 名中、孤発性 CJD 86 例（72%）、遺伝性 CJD 20 例（16%）、硬膜移植後 CJD が 13 例（11%）で、CJD が否定されたのは 26 名であった。
3. プリオン蛋白遺伝子解析、髄液 14-3-3 蛋白検査が実施されたのは、サーベイランス対象者 145 名中 106 名（73%）で、CJD のより正確な診断に寄与していると思われる。
4. プリオン病診断における各種検査の感度、特異度を報告したが、剖検率の改善が望まれている。
5. CJD の臨床像は、古典的な孤発性 CJD のほかに、若年発症または高齢発症を特徴とする病型や緩

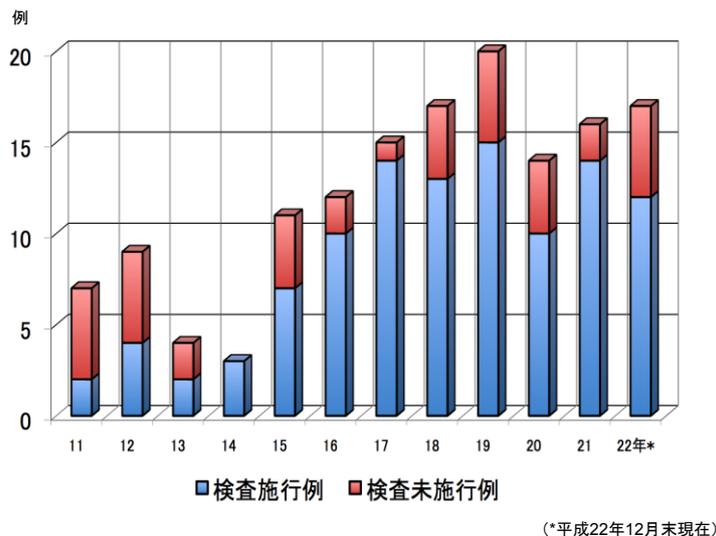


図5 年度別プリオン遺伝子・髄液 14-3-3 蛋白解析患者数 (145 例中 106 例、73%)

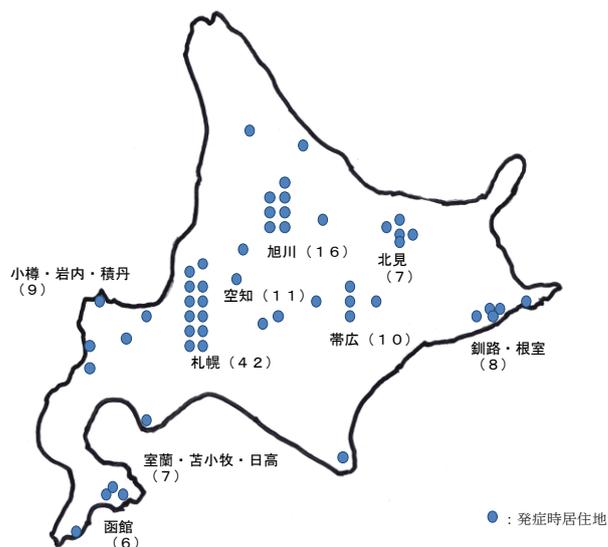


図6 北海道地区でのCJD発症時居住地

徐進行性の臨床経過を示す病型があり、また、CJDの症状・徴候は多彩で、かつ、幅広い臨床スペクトラムがみられ、認知症の診療ではCJDの可能性を常に考慮することが重要と思われる。

文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, et al: Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects, Ann Neurol 46: 224-233, 1999
- 2) 森若文雄: 症状と徴候, 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」編集, プリオン病と遅発性ウイルス感染症, 金原出版株式会社, pp81-87, 2010

- 3) 森若文雄: 孤発性古典型CJD, Brain Medical 18: 333-338, 2006
- 4) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan, Brain, 133:3043-3057, 2010

この論文は、平成23年10月22日(土)第19回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。