

(9) 神経系疾患分野

クロイツフェルト・ヤコブ病

(Creutzfeldt-Jakob disease: CJD)

1. 概要

正常プリオン蛋白が伝播性（感染性）のある異常プリオン蛋白に変換して脳内に蓄積し、神経機能を障害する致死性疾患をプリオン病あるいは伝達性海綿状脳症と称し、クロイツフェルト・ヤコブ病（Creutzfeldt-Jakob disease: CJD）はその代表的疾患である。プリオン病はその原因により特発性、遺伝性、獲得性に大別され、原因不明の特発性（孤発性 CJD）が大部分を占める。プリオン蛋白の遺伝子変異による遺伝性プリオン病には、孤発性 CJD に似た病像を示す家族性 CJD、運動失調症や不眠症などが目立つ病型がある（GSS、FFI の項参照）。獲得性とは感染源が明瞭で、硬膜移植後 CJD や牛海綿状脳症罹患牛からの感染とされる変異型 CJD が含まれる。

2. 疫学

わが国における年間の発症数は約 150-160 人（1999 年 4 月から 2014 年 2 月までの累計で孤発性 CJD 1745 人、硬膜移植後 CJD 83 人、変異型 CJD 1 人）

3. 原因

正常プリオン蛋白が異常プリオン蛋白に変換する機序、中枢神経系内で増えてゆく、あるいは感染力を獲得する機序、さらには異常プリオン蛋白が神経細胞を障害する機序はいずれも解明されていない。

4. 症状

最も頻度の高い古典型孤発性 CJD では、他覚的にははっきりとした異常所見がない不定愁訴や視覚異常などの時期を経て、認知機能の低下、小脳症状、ミオクローヌスなどの不随意運動、精神症状、錐体路徴候、錐体外路徴候などが急速に進行し、約 4 ヶ月で無動性無言状態となり、全経過約 16 ヶ月で死に至る。孤発性 CJD の中には稀であるが、視床型、皮質型、失調型といった、より緩徐進行性で特徴的検査所見の揃わない非典型的な病型がある。遺伝性や獲得性の中にも、古典型孤発性 CJD と比較して病像が非典型的な症例が少なくない。また、遺伝子変異があっても家族歴がなく孤発性として発症する病型が多く、孤発性であっても遺伝子検査を行うことが必要である。

5. 合併症

無動性無言状態となると、屈曲拘縮を呈して誤嚥性肺炎などの感染症を合併して死亡することが多い。

6. 治療法

有効性が確認された治療法はない。有効な治療法の早期開発が望まれる。

7. 研究班

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

(9) 神経系疾患分野

家族性致死性不眠症 (Familial fatal insomnia: FFI)

1. 概要

プリオン病は、伝播性（感染性）のある異常プリオン蛋白が脳内に蓄積し、神経機能を障害することにより、海綿状変化をきたす致死性疾患である。そのうち、プリオン蛋白遺伝子の変異により生ずるものは遺伝性プリオン病と呼ばれ、これまでに 30 種以上の変異が知られている。FFI はその一つである。

2. 疫学

わが国において 1999 年 4 月から 2014 年 2 月までの累計で 4 人

3. 原因

コドン 178 番のアスパラギン酸がアスパラギンに変異（D178N 変異）したもので、この変異がコドン 129 番のメチオニンと同じアリルで生じた場合に FFI を発症する（バリリンと同じアリルに生じた場合は CJD 病型となる）。

4. 症状

不眠などの睡眠障害や自律神経症状などで発症し、認知機能障害、歩行障害、運動失調、ミオクローヌス、錐体路徴候などが見られる。典型的な孤発性 CJD と比較すると進行は緩徐で経過も長いことが多い。検査で、脳波の PSD、MRI 拡散強調画像での高信号変化、脳脊髄液の 14-3-3 蛋白やタウ蛋白の上昇といった典型的孤発性 CJD の特徴が見られないため、早期診断はしばしば困難であるが、脳血流 SPECT にて視床の血流低下がみられることが参考になる。

5. 合併症

臥床状態になると誤嚥性肺炎などの感染症を合併して死亡することが多い。

6. 治療法

有効性が確認された治療法はない。有効な治療法の早期開発が望まれる。

7. 研究班

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

(9) 神経系疾患分野

ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: GSS)

1. 概要

プリオン病は、伝播性（感染性）のある異常プリオン蛋白が脳内に蓄積し、神経機能を障害することにより、海綿状変化をきたす致死性疾患である。そのうち、プリオン蛋白遺伝子の変異により生ずるものは遺伝性プリオン病と呼ばれ、これまでに 30 種以上の変異が知られている。Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病 (GSS) はその一つで、当初、優性遺伝性の家族歴を持つ運動失調症として報告されたが、後に遺伝性プリオン病であることが判明した。

2. 疫学

わが国における年間の発症数は数人（1999 年 4 月から 2014 年 2 月までの累計で 91 人）

3. 原因

わが国ではコドン 102 番のプロリンからロイシンへの変異による P102L 変異が最も多いが、コドン 105 番のプロリンからロイシンへの変異による P105L 変異も報告されている。

4. 症状

P102L 変異では下肢の失調による歩行障害や下肢の異常感覚で発症し、緩徐進行性に認知機能障害が加わる古典型 GSS 病型を示すものが多い。脊髄小脳変性症との鑑別が問題になるが、小脳萎縮が目立たないこと、病初期から両下肢の腱反射が消失していること、しばしば異常感覚を伴うことが鑑別点である。一部の症例では CJD 類似の臨床像を示す。

5. 合併症

臥床状態になると誤嚥性肺炎などの感染症を合併して死亡することが多い。

6. 治療法

有効性が確認された治療法はない。有効な治療法の早期開発が望まれる。

7. 研究班

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

(9) 神経系疾患分野

亜急性硬化性全脳炎

(Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)

1. 概要

変異した麻疹ウイルスの脳内持続感染による、緩徐進行性のウイルス性脳炎である。通常は麻疹に罹患後 5-10 年を経過して中枢神経症状を発症し、その後は徐々に進行して数年で脳機能が廃絶し、死に至る予後不良の疾患である。

2. 疫学

近年における年間の発症数は数人（2003 年は 7 人）。麻疹 10 万例につき 1-2 例で SSPE を発症する。

3. 原因

麻疹ウイルスが特有の変異を生じて SSPE ウイルスとなり、脳内に持続感染をすることにより発症する。SSPE ウイルスは M 蛋白質、F 蛋白質、H 蛋白質などに変異が認められ、ウイルス学的性状が麻疹ウイルスと異なっている。ウイルスの持続感染機構や発症機構については明らかになっていない。

4. 症状

麻疹罹患後、平均 7-9 年の潜伏期間を経て発症する。多くは学童期に成績や記憶力の低下、いつもと違った行動、感情の不安定さといった精神的な症状で発症し、歩行障害、書字障害といった運動症状やミオクローヌスといった不随意運動が加わる。認知機能障害や運動障害が進行して、除脳（あるいは除皮質）硬直状態となり死に至る。

5. 合併症

経口摂取困難、筋緊張亢進、自律神経症状、呼吸不全なども出現して臥床状態となり、誤嚥性肺炎などの感染症を合併して死亡することが多い。

6. 治療法

イノシンプラノベクスの内服療法とインターフェロンの脳室内投与療法が行われている。リバビリンの脳室内投与療法が試みられている。

7. 研究班

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

(9) 神経系疾患分野

進行性多巣性白質脳症

(Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)

1. 概要

ヒトポリオーマウイルス属の JC ウイルスにより中枢神経系の脱髄をきたす致死的な日和見感染症である。

2. 疫学

年間の発症数は約 10 人。

3. 原因

ヒトに普遍的に持続感染している JC ウイルスが原因であり、重篤な細胞性免疫不全や生物学的製剤などによる免疫抑制治療を背景に発症する。主に小児期に JC ウイルスが経気道的に無症候性に感染し、腎臓や B リンパ球、脾臓や骨髄に持続感染する。ウイルスは宿主の免疫不全を契機に再活性化し、中枢神経系に移行してオリゴデンドロサイトに感染することで PML を発症すると考えられているが、これらの機序は一部しか解明されていない。HIV 感染者や新規の免疫抑制薬（特に生物学的製剤）の使用による発症が問題となっている。

4. 症状

病巣の出現部位を反映して、精神症状、片麻痺といった運動症状、失語、感覚障害や視野障害などの大脳症状で発症することが多いが、運動失調や脳神経麻痺などの脳幹、小脳症状で発症することもある。症状は亜急性に進行し、病巣の拡大や進展に伴い各種症状が重なり、四肢麻痺、臥床状態となる。痙攣を伴うこともある。HIV 感染の有無で症状に大差はない。

5. 合併症

基礎疾患として HIV 感染が多く、その他臓器移植や膠原病、悪性腫瘍など免疫抑制状態、強力な免疫抑制剤の使用に合併して発症するため、合併症は基礎疾患により異なる。致死性疾患ではあるが、HIV 感染例などでは免疫不全状態の改善により PML の進行が停止することがある。しかし、障害された部位に応じた重篤な後遺症が残存する。

6. 治療法

特異的な治療法はないが、JC ウイルスに対する免疫機能を回復させることが重要であり、誘因薬剤の中止、HIV 感染例では高活性抗レトロウイルス療法を開始する。シタラビン、シドフォビルなどが一部の症例で有効性を認めたとの報告がある。抗マラリア薬メフロキン投与が試みられている。

7. 研究班

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