

## 神経系疾患

# 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。プリオン蛋白遺伝子の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な場合を指し、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

本疾患の有病率は100万人に1人前後であり、その約3/4は孤発性CJDで、地域分布に大差はない。男女差はなく、発病は50~70歳代が多い。わが国のサーベイランス調査では孤発性が2,116例(77.3%)、遺伝性(GSSとFFIを含む)が525例(19.2%)、獲得性(変異型を含む)が88例(3.2%)である(1999年4月~2016年2月)。英国で発生した牛海綿状脳症(BSE“狂牛病”)がヒトに感染したとされる変異型CJDが2005年2月に我が国でも1例確認された。我が国では、屍体由来乾燥硬膜製品(確認されているものは全てLyodura®)の移植により感染した医原性CJDが他国に比較して多いのが特徴的で、全世界のおよそ2/3がわが国の発症者である。

### 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機序、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. 症候と検査所見

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。検査所見では、脳波上の周期性同期性放電(periodic synchronous discharge: PSD)、脳脊髄液検査での14-3-3蛋白の陽性や総タウ蛋白の上昇、脳MRI拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)またはFLAIR画像での大脳皮質、大脳基底核、視床の高信号が診断に有用である。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、臨床的に孤発例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

(研究代表者) 山田正仁

(研究分担者) 水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、佐々木真理、齊藤延人、岩崎 靖、高尾昌樹、坪井義夫、濱口 毅、細矢光亮、長谷川俊史、楠原浩一、野村恵子、岡 明、吉永治美、鈴木保宏、砂川富正、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹

## 神経系疾患

# 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 2016 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(バリンと同じアリルに生じた場合は CJD 病型となる)。

### 4. 症候と検査所見

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。プリオン蛋白遺伝子検査で、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)がコドン 129 番のメチオニンと同じアリルで生じていることを確認する。

### 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

(研究代表者) 山田正仁

(研究分担者) 水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、佐々木真理、齊藤延人、岩崎 靖、高尾昌樹、坪井義夫、濱口 毅、細矢光亮、長谷川俊史、楠原浩一、野村恵子、岡 明、吉永治美、鈴木保宏、砂川富正、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹

## 神経系疾患

# 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 2016 年 2 月までの累計で 97 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. 症候と検査所見

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、小脳萎縮がめだたないこと、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。プリオン蛋白遺伝子検査にて P102L 変異または P105L 変異を認める。

### 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

(研究代表者) 山田正仁

(研究分担者) 水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、佐々木真理、齊藤延人、岩崎 靖、高尾昌樹、坪井義夫、濱口 毅、細矢光亮、長谷川俊史、楠原浩一、野村恵子、岡 明、吉永治美、鈴木保宏、砂川富正、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹

## 亜急性硬化性全脳炎

### (Subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)

#### 1. 概要

亜急性硬化性全脳炎(subacute sclerosing panencephalitis: SSPE)は、変異した麻疹ウイルスが脳内に持続感染した結果生ずる遅発性中枢神経系感染症である。麻疹罹患後、通常 3~12 年の潜伏期を経て発症する。一度発症すると数か月から数年の経過で進行性に経過し死に至る予後不良の疾患であり、有効な治療法は確立されていない。発症頻度は、自然麻疹罹患数万人あたり 1 人とされている。わが国では、麻疹患者数が減少した現在においても、年間数例の発症が続いている。

#### 2. 疫学

麻疹罹患後、通常 3~12 年の潜伏期を経て発症するが、3 年以内のことも、12 年以上のこともある。発症頻度は、自然麻疹罹患患者数万人あたり 1 人とされている。麻疹ワクチン接種後の発症もあるとされるが極めて稀である。性差は、男女比約 2:1 と男児に多くみられる。2 歳未満、特に 1 歳未満での麻疹罹患が発症リスクを高める。わが国では、麻疹ワクチン 2 回接種の普及により近年の麻疹患者数は年間 1,000 例以下に減少しているが、SSPE は長期の潜伏期間において発症するため、現在においても年間数例の発症が続いている。

#### 3. 原因

SSPE の発症には、宿主側の要因とウイルス側の要因が関係すると考えられている。

SSPE は、1 歳未満での麻疹罹患が発症リスク因子であり、幼弱な免疫機能が発症要因であると考えられる。また、SSPE の発症に関わる宿主側の遺伝的要因として、自然免疫に関わる *MxA* 遺伝子、Toll-like receptor 3 (*TLR3*) 遺伝子など、獲得免疫に関わる Interleukin-4 (*IL4*) 遺伝子、Programmed cell death 1 (*PD1*) 遺伝子などが報告されており、何らかの免疫学的背景も発症に関与する可能性がある。

SSPE 患者の中枢神経から分離される SSPE ウイルスには、ウイルス粒子形成能が欠失している、神経病原性が強いといった生物学的特徴がある。SSPE ウイルスを麻疹ウイルスと比較すると、M 蛋白、F 蛋白、H 蛋白等に特有の変異の蓄積がみられ、これらの変異が SSPE ウイルスの生物学的特徴に関与していると考えられている。

#### 4. 症状

本症における特徴的な症状の経過を Jabbour は 4 期に分けている。I 期は知能低下や行動異常などの大脳徴候が出現する時期である。II 期に入ると、けいれんや運動性徴候が主となる。進行して III 期に入ると、昏睡や後弓反張がみられるようになる。さらに進行すると、無言症、脳皮質機能消失がみられる IV 期になる。

##### Jabbour の分類

I 期 大脳皮質徴候(精神、行動面): 易刺激性、感動過多、傾眠、記憶力低下、無関心、引きこもり、流涎、言語退行、言語緩慢

II 期 痙攣、運動徴候: ミオクローヌス(頭部、体幹、四肢)、失調(体幹、四肢)、不随意運動(舞踏病アテトーゼ様の姿勢や動き、振戦)

III 期 昏睡、後弓反張: 刺激に対する無反応、展位筋緊張亢進、除皮質硬直、不規則で喘鳴を伴う呼吸

IV 期 無言症、大脳皮質機能やミオクローヌスの消失: 病的な笑いや泣き、眼球の遊走する運動、四肢

の屈曲、筋緊張低下、頸部の片側への回転位、四肢のミオクローヌスを時々認める、音への驚愕反応

## 5. 合併症

I～II期では、痙攣、ミオクローヌス、不随意運動、記憶力低下、退行など、さまざまな神経症状を呈する。III期になると、経口摂取が困難になり経管栄養が必要となる。また不随意運動や筋硬直、自律神経症状（発汗過多、口腔内分泌亢進、高体温など）が著明となり、それぞれに対する対症療法が必要になる。IV期では、筋強直が見られ、呼吸管理として気管切開や人工呼吸器管理が必要となり、栄養管理には胃瘻が必要になる。在宅介護が困難であれば、施設入所を検討する。また、全病期を通し、患者本人、介護者、患者の兄弟姉妹に対する心理的支援が必要である。

## 6. 治療法

健康保険適用のある治療法として、イノシンプラノベクス(イソプリノシン)の内服療法と、インターフェロンの脳室内投与療法がある。確実とは言えないまでも、臨床症状の進行を抑制する効果があると考えられている。新たに試みられている治療法としてリバビリン脳室内投与療法があるが、未だ研究段階の治療法である。根本的な治療法は確立されておらず、中心は対症療法になる。

## 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

(研究代表者) 山田正仁

(研究分担者) 水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、佐々木真理、齊藤延人、岩崎 靖、高尾昌樹、坪井義夫、濱口 毅、細矢光亮、長谷川俊史、楠原浩一、野村恵子、岡 明、吉永治美、鈴木保宏、砂川富正、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹

## 進行性多巣性白質脳症

### (Progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)

#### 1. 概要

多くの人にすでに感染しているJCウイルスが、免疫力の低下をきっかけにして脳で活性化し、髄鞘を破壊して多数の病巣を形成し、神経症状を引き起こす疾患である。免疫力の低下の原因となる疾患には、HIV 感染症、血液系悪性腫瘍、自己免疫疾患などがある。最近では新規生物学的製剤の使用に伴って発症する症例があり話題となっている。

#### 2. 疫学

最近の報告では人口 1,000 万人あたり約 0.9 人の発症頻度であり、基礎疾患ごとに多少異なっている。現在わが国には約 100 人程度の患者さんがいると見積もられている。

#### 3. 原因

ヒトポリオーマウイルス属であるJCウイルスが原因ウイルスであり、気道を経由して感染したJCウイルスは腎臓や血液、脾臓や骨髄に持続感染する。免疫機能が低下するとこのウイルスは再活性化して脳に入り、オリゴデンドロサイトに感染してPMLが発症すると考えられている。

#### 4. 症状

認知機能障害、構音障害や片麻痺が多く、失語、視野障害、精神症状、運動失調や脳神経麻痺や痙攣などが見られる。症状は週から月の単位で悪くなり、病気の悪化に伴って、嚥下障害が加わり、四肢麻痺・臥床状態となる。

#### 5. 合併症

HIV 感染症、血液系疾患や悪性腫瘍、臓器移植、膠原病、さらに生物学的製剤や免疫抑制薬の使用などに合併して発症する症例が増加している。また、免疫状態が回復し、炎症所見と臨床所見が増悪する免疫再構築症候群 (IRIS) を合併する症例がある。

#### 6. 治療法

疾患特異的治療法はまだ確立していない。薬剤が原因の場合、PMLの発症を誘発した薬剤の使用を中止して免疫機能を回復させることが重要である。基礎疾患が HIV 感染症 (エイズ) の場合は抗レトロウイルス療法を開始する。最近では抗マalaria薬である塩酸メフロキン (保健適応外) やミルタザピンの投与が試みられる場合が多く、一部の症例では有効であり、現在その効果を検証中である。

#### 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

(研究代表者) 山田正仁

(研究分担者) 水澤英洋、堂浦克美、堀内浩幸、西田教行、佐々木真理、齊藤延人、岩崎 靖、高尾昌樹、坪井義夫、濱口 毅、細矢光亮、長谷川俊史、楠原浩一、野村恵子、岡 明、吉永治美、鈴木保宏、砂川富正、西條政幸、三浦義治、宍戸-原 由紀子、雪竹基弘、阿江竜介、鈴木忠樹