

## 23 プリオン病

### ○ 概要

#### 1. 概要

プリオン病は、正常プリオン蛋白が何らかの理由で伝播性を有する異常プリオン蛋白に変化し、主に中枢神経内に蓄積することにより急速に神経細胞変性を起こすまれな致死性疾患である。プリオン病の代表的なタイプである孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease: CJD) は、1年間に100万人に1人程度の割合で発症することが知られている。ヒトのプリオン病は病因により、原因不明の特発性(孤発性 CJD (sporadic CJD: sCJD))、プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性(家族性 CJD、ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstman-Sträussler-Scheinker: GSS)、致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia: FFI))、他からのプリオン感染による獲得性 (environmentally acquired) (クールー、医原性、変異型 (variant Creutzfeldt-Jakob disease: vCJD)) の3種類に分類される。プリオン病は、人獣共通感染症であり、ヒト以外では、牛の牛海綿状脳症 (BSE) などが知られている。

#### 2. 原因

プリオン蛋白 (PrP) は正常の人でも脳に発現しているが、その機能に関しては諸説があり、まだ分かっていない。正常 PrP は PrP<sup>C</sup> と称されており蛋白分解酵素で消化される。一方、プリオン病の脳内に見られる異常な PrP は PrP<sup>Sc</sup> と呼ばれ、蛋白分解酵素で消化されにくい。PrP<sup>Sc</sup> は、PrP<sup>C</sup> に比べアミノ酸配列は同一であるが立体構造が異なっており、 $\beta$  シート構造がより豊富なため不溶性となり、凝集しやすいというアミロイドの性質を有している。

獲得性プリオン病では PrP<sup>C</sup> に外来の PrP<sup>Sc</sup> が接触して PrP<sup>C</sup> が PrP<sup>Sc</sup> に変換する連鎖反応を介して、脳内に蓄積して発病すると考えられているが、変換の機序に関しては複数の説があり、機序の解明と感染性の不活化のための様々な研究が行われている。

遺伝性 CJD では、PrP 遺伝子の変異がアミノ酸配列に変異を起し、PrP の高次構造が変化しやすいため、PrP<sup>Sc</sup> が産生されやすいと考えられている。

#### 3. 症状

CJD の臨床病期は一般に3期に分けられる。

- (1) 第1期: 倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症狀。
- (2) 第2期: 認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応 (startle response) 等が認められる。
- (3) 第3期: 無動無言状態から更に除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1~2年程度で死亡する。

#### 4. 治療法

治療法は未確立である。

#### 5. 予後

孤発性症例では進行が速く1～2年で死亡する。遺伝性 CJD や一部の孤発性 CJD は進行が遅く数年に及ぶものもある。

### ○ 要件の判定に必要な事項

#### 1. 患者数(平成 26 年度医療受給者証保持者数)

584 人

#### 2. 発病の機構

不明(異常なプリオン蛋白が原因と考えられる。)

#### 3. 効果的な治療方法

未確立

#### 4. 長期の療養

必要(症状は進行性で1～2年から数年で死亡する。)

#### 5. 診断基準

あり

#### 6. 重症度分類

Barthel Index を用いて、85 点以下を対象とする。

### ○ 情報提供元

「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 金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学) 教授 山田正仁

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

### プリオン病の分類

プリオン病はその発症機序から、1. 原因不明の孤発性、2. プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、3. 異常プリオン蛋白の伝播による獲得性、の3つに大きく分類される。

## 1. 孤発性プリオン病

### CJDの診断のカテゴリー

1. Definite: 脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、又はウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. Probable: 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状(ふらつき歩行を含む)又は視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。あるいは、「3. Possible」に該当する例で、髄液14-3-3 蛋白陽性で全臨床経過が2年未満であるもの。
3. Possible: Probableと同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

## 2. 遺伝性プリオン病

### (a)プリオン蛋白遺伝子変異V180Iによる家族性CJD

画像所見や臨床症状からV180Iを疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。

### (b)プリオン蛋白遺伝子変異P102LによるGSS(GSS102)

#### GSSの診断のカテゴリー

1. Definite: 進行性認知症、小脳症状、痙性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織においてGSSに特徴的な病理所見を証明するか、又はウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. Probable: 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異はDefiniteと同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. Possible: 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か痙性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

### (c)プリオン蛋白遺伝子変異E200Kによる家族性CJD

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

### (d)致死性家族性不眠症(FFI)

#### FFIの診断のカテゴリー

1. Definite: 臨床的に進行性不眠、認知症、交感神経興奮状態、ミオクローヌス、小脳失調、錐体路徴候、無動無言状態などFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metである。

さらに、脳組織においてFFIに特徴的な病理所見を証明するか、又はウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。

2. Probable: 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈し、プリオン蛋白遺伝子のコドン178の変異を有しコドン129がMet/Metであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. Possible: 臨床的にFFIとして矛盾しない症状を呈しているが、プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

#### (e)その他の遺伝性プリオン病

我が国に多い病型としてはM232R変異による家族性CJDがあげられる。M232RはV180Iと類似しており、我が国でのみ報告されていて家族内発症が確認された報告はなく、診断にはプリオン病遺伝子検索が必須である。平均発症年齢が66.6歳、平均罹病期間は1.3年であり、古典型孤発性CJDと同様の臨床経過、検査所見を呈する例が大半である。その他、多数の家族性CJDを来す遺伝子変異が知られているが、まれである。

また、GSSにもP102Lの他に痙性対麻痺を呈するP105L変異などが知られている。

### 3. 獲得性プリオン病

#### (a)ヒト由来乾燥硬膜移植によるCJD

診断のカテゴリー

医原性CJDの診断基準は孤発性CJDのものに準じる。

#### (b)変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(vCJD)

変異型クロイツフェルト・ヤコブ病の診断のカテゴリー

##### I

- A. 進行性精神・神経障害
- B. 経過が6か月以上
- C. 一般検査上、他の疾患が除外できる。
- D. 医原性の可能性がない。
- E. 家族性プリオン病を否定できる。

##### II

- A. 発症初期の精神症状(a)
- B. 遷延性の痛みを伴う感覚障害(b)
- C. 失調
- D. ミオクローヌスか、舞踏運動か、ジストニア
- E. 認知症

##### III

- A. 脳波でPSD陰性(c)(又は脳波が未施行)
- B. MRIで両側対称性の視床枕の高信号(d)

##### IV

A. 口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(e)

Definite: IAと神経病理で確認したもの(f)

Probable: I+IIの4/5項目+III A+III B

又はI+IV A

Possible: I+IIの4/5項目+III A

a: 抑鬱、不安、無関心、自閉、錯乱

b: はっきりとした痛みや異常感覚

c: 約半数で全般性三相性周期性複合波

d: 大脳灰白質や深部灰白質と比較した場合

e: 口蓋扁桃生検をルーチンに施行したり、孤発性CJDに典型的な脳波所見を認める例に施行することは推奨されないが、臨床症状は矛盾しないが視床枕に高信号を認めないvCJD疑い例には有用である。

f: 大脳と小脳の全体にわたって海綿状変化と広範なプリオン蛋白陽性の花卉状クールー斑

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index

85 点以下を対象とする。

	質問内容	点数
1 食事	自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える	10
	部分介助(例えば、おかずを切って細かくしてもらう)	5
	全介助	0
2 車椅子からベッドへの移動	自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(歩行自立も含む)	15
	軽度の部分介助又は監視を要する	10
	座ることは可能であるがほぼ全介助	5
	全介助又は不可能	0
3 整容	自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)	5
	部分介助又は不可能	0
4 トイレ動作	自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む)	10
	部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する	5
	全介助又は不可能	0
5 入浴	自立	5
	部分介助又は不可能	0
6 歩行	45m 以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず	15
	45m 以上の介助歩行、歩行器の使用を含む	10
	歩行不能の場合、車椅子にて 45m 以上の操作可能	5
	上記以外	0
7 階段昇降	自立、手すりなどの使用の有無は問わない	10
	介助又は監視を要する。	5
	不能	0
8 着替え	自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む	10
	部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える	5
	上記以外	0
9 排便コントロール	失禁なし、浣腸、坐薬の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、浣腸、坐薬の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0
10 排尿コントロール	失禁なし、収尿器の取扱いも可能	10
	ときに失禁あり、収尿器の取扱いに介助を要する者も含む	5
	上記以外	0

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。