

中枢神経系疾患

プリオン病

1. 概要

プリオン病とは、正常なプリオンタンパク(PrP^C)が、その構造が変化した異常プリオンタンパク(PrP^{Sc})につぎつぎと変わることにより神経が障害されることにより発症する疾患群である。異常プリオンタンパクの由来が不明の孤発性のもとの、プリオンタンパク遺伝子の変異による遺伝性のもとの、さらには由来のはっきりしている獲得性のものである。ヒトでは臨床症状から、急速進行性認知症を特徴とするクロイツフェルト・ヤコブ病(CJD)、緩徐進行性の運動失調症を呈するゲルスマン・ストロイスラー・シャインカー病(GSS)、不眠症などが目立つ致死性家族性不眠症(FFI)といった病型が知られている。獲得性の中には、プリオン病患者由来の脳硬膜、脳下垂体性成長ホルモン、角膜などを手術的に移植したことで発症した医原性 CJD がある。また、牛海綿状脳症(BSE)のプリオンで汚染された食品を食べたことによるヒトの変異型 CJD(vCJD)も獲得性である。いったん発症すると、治療法はなく、回復することなく死に至る疾患である。

2. 疫学

1999年4月1日から2016年1月までに、わが国のプリオン病サーベイランス委員会に寄せられた5,329件(重複例を含む)の情報のうち、2016年2月5日までに合計2,736人がプリオン病として診断された。年間の発病数は約230-240例である。年齢別年次別患者数と罹患率は、60歳以上ではいずれの年齢階級においても2000年代前半と比較して後半では患者数、罹患率の上昇が見られた。男女とも70歳代で人口あたりの患者数が最も多かった。80歳以上を除いてすべての年齢階級で女の人口あたりの患者数が男に比べて多い傾向が観察された。

発病時の年齢分布を病態別に示すと、登録症例2,736例のうち孤発性CJDが2,116例(77%)、獲得性プリオン病は1例の変異型CJDを除いてすべて硬膜移植後CJD(89例、3%)である。遺伝性プリオン病のうち遺伝性CJDが419例(15%、このうち409例はプリオン蛋白遺伝子の変異が確認されている。10例はクロイツフェルト・ヤコブ病の家族歴を有する症例で、プリオン蛋白遺伝子の変異がないか、遺伝子未検索である)、GSSが100例(4%)、FFIが4例であった。またCJDは確定しているもののプリオン蛋白遺伝子検索中や硬膜移植歴の確認中の者が合計7例存在する。発病時の平均年齢は68.7歳であった。発病時年齢の平均はdCJD及びGSSが50歳代で、低い傾向が見られた。

プリオン蛋白遺伝子検索は1,948例で実施されており、このうち18例を除く1,929例で結果が判明していた。1,929例のうちプリオン蛋白遺伝子の変異を認めたのは512例で、主な変異はコドン102が85例、同105が12例、同178が6例(fCJDが2例、FFIが4例)、同180が249例、同200が72例、同203が3例、同208が1例、同210が1例、同232が72例、180+232が4例、insertionが8例、deletionが1例、遺伝子変異はあるがアミノ酸変異が認められない例が2例であった。

プリオン病の病態別の罹病期間(発病から死亡までの期間)の分布は、孤発性CJDは平均が1年強(16.5か月)だが、硬膜移植後CJDと遺伝性CJDではやや長い傾向が観察された。GSSは長期にわたる経過を示す者の割合が高かった。硬膜移植後CJDの最近の2例は1985年に腫瘍(髄膜腫[移植時38歳]、頭蓋咽頭腫[同25歳])の手術の際に硬膜を使用された女性例で、29年後の2014年と2015年に発病している。こ

の他に既にサーベイランスで登録されていてその後の調査により硬膜移植歴が判明した者、過去に全国調査や類縁疾患調査で報告され、その後硬膜移植歴が判明した者を含め、合計 151 例が登録されている。硬膜移植を受ける原因となった病態の分布は脳腫瘍が半分近くを占めていた。多くの患者が 1987 年の硬膜処理方法変更以前に移植を受けているので、移植から CJD 発病までの期間は長期化する傾向にあり、現在の平均は 160 ヶ月(標準偏差:79 ヶ月)である。

3. 原因

健常人にふつうに存在する正常プリオンタンパクが、異常プリオンタンパクに変換し、神経細胞を障害すると考えられている。正常プリオンタンパクの機能はいまだ十分には明らかではなく、また正常型から異常型への構造変換の機序も明らかではない。

4. 症状

最も多い CJD の基本的な病像は急速進行性の認知症である。発症より週の単位で症状が進行し、ミオクローヌス、小脳症状(失調症状)、錐体路・錐体外路症状、視覚異常、精神症状などが出現し、無動性無言から肺炎などで死に至る。初期にはうつ、視覚異常、ふらつきなどがあるが不定愁訴も多く診断をつけにくい。罹病期間は典型的な孤発性 CJD は 15.2 ± 12.9 カ月、GSS は 62.5 ± 33.3 カ月である。孤発性にせよ遺伝性にせよ、比較的緩徐な経過をたどる病型など様々な症候を呈し得るため、他の診断名が確定していない時は必ずプリオン病を考慮して以下の検査を行うことが必要である。

* 検査

通常の血液・尿一般検査では異常は見られないが、以下の特徴的な検査所見が見られる。

脳 MRI:T1 強調画像でほとんど変化がない時でも、拡散強調画像で大脳皮質と基底核に特徴的な高信号病変が見られる。

脳波:全誘導にわたり同期して放電が見られ極めて特徴的である(発作性同期性放電)。

脳脊髄液:タウ蛋白、14-3-3 蛋白の増加がある。異常プリオン蛋白そのものを検出する RT-QUIC 法が陽性。

SPECT:病変部位で血流低下所見が見られ、MRI で病変が検出されない視床型 CJD などの病型で有用。

プリオン蛋白遺伝子:第 129 番目のアミノ酸がメチオニンかバリンかという多型で病像が規定される。遺伝性プリオン病でも、家族性のない遺伝性 CJD や非典型的病像を示す病型が多く、全ての症例で遺伝子検査を行うことが望ましい。

* 髄液検査、遺伝子検査は研究班にて無料で受け付けている(ホームページ参照)

5. 合併症

すみやかに死に至る疾患であるが、その過程で経口摂取困難となり、誤嚥性肺炎となることが多い。また激しいミオクローヌスによりベッド柵に手足をぶつけることで受傷することがある。対症療法で予防や治療に努める。

6. 治療法:

プリオン病の根本的治療薬は現時点では存在せず、対症療法や介護が中心となる。行政的に第 5 類感染症に分類されており、診断から 7 日以内に届け出る必要がある。ただ、感染性があるのは中枢神経組織のみであり、日常の診療行為では感染の心配はない。脳外科手術や髄液検査などの時は十分に準備して行う。

(* 感染予防や診断支援については研究班の支援や都道府県のプリオン病担当専門医の援助を受けることができる(ホームページ参照あるいは保健所に問い合わせ))

7. 研究班

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究班」

(研究代表者)水澤 英洋

(分担研究者)山田 正仁

北本 哲之

中村 好一

金谷 泰宏

佐藤 克也

黒岩 義之

原田 雅史

村山 繁雄

齋藤 延人

太組 一郎

森若 文雄

青木 正志

西澤 正豊

三條 伸夫

田中 章景

犬塚 貴

望月 秀樹

阿部 康二

村井 弘之

田村智英子

古賀 雄一

桑田 一夫

塚本 忠