

## ＜シンポジウム(4)-5-2＞プリオン病の最新情報

# プリオン病の臨床像と疫学，とくに硬膜移植後 CJD

浜口 毅<sup>1)</sup>

**要旨：** Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) に代表されるプリオン病は，病因から孤発性 CJD (sporadic CJD; sCJD)，遺伝性プリオン病，獲得性プリオン病に分類される。わが国では，プリオン病全体の 76.3% が sCJD，19.1% が遺伝性プリオン病，4.1% が獲得性プリオン病である。獲得性プリオン病は，1 例の変異型 CJD を除き全例硬膜移植後 CJD (dura mater graft-associated CJD; dCJD) で，現在までに全世界の dCJD の 6 割以上が日本で発症しており，dCJD の多発はわが国の大きな問題である。

(臨床神経 2013;53:1246-1248)

**Key words：** 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病，遺伝性プリオン病，獲得性プリオン病，硬膜移植後 Creutzfeldt-Jakob 病

### はじめに

Creutzfeldt-Jakob 病 (Creutzfeldt-Jakob disease; CJD) に代表されるプリオン病は，脳における海綿状変化と異常プリオン蛋白 (scrapie prion protein;  $\text{PrP}^{\text{Sc}}$ ) 蓄積を特徴とする感染症で，同種間あるいは異種間で伝播しうる。ヒトのプリオン病は，病因から孤発性 CJD (sporadic CJD; sCJD)，遺伝性プリオン病，獲得性プリオン病に分類され，その有病率は人口 100 万人あたり年間約 1 人とされている<sup>1)</sup>。1996 年 3 月に英国で変異型 CJD (variant CJD; vCJD) が報告され，BSE からの感染の可能性があることが発表されると，世界的に大きな社会問題となり，わが国でも 1996 年に厚生省研究班により CJD の実態について全国調査が実施された。その調査では，vCJD の患者はみいだされなかったが，脳外科手術時にヒト屍体由来の硬膜移植歴のある CJD が多数存在していることが報告された<sup>2)</sup>。その後，1999 年 4 月からは，全症例を地域の CJD 担当専門医が実地調査するという現在の体制の CJD サーベイランス調査が開始され<sup>3)</sup>，2013 年 2 月までに 2,026 例のプリオン病患者が登録されている。また，その間も硬膜移植後 CJD 患者 (dura mater graft-associated CJD; dCJD) の発生は続き，2013 年 2 月の段階で 146 例に達している。本稿では，わが国のプリオン病の臨床像と疫学について，その中でもとくにわが国に多く発生している dCJD を中心に述べる。

### 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD)

#### sCJD の分類

sCJD はプリオン病を発症した原因が不明のもので，わが国のプリオン病全体の約 3/4 を占め<sup>3)</sup>，1999 年 4 月から

2013 年 2 月までに 1,550 例が CJD サーベイランス委員会に登録されている。sCJD は PrP 遺伝子のコドン 129 多型 (メチオニン [M] とバリニン [V] の 2 種類のアリル，MM，MV，VV の 3 種類の遺伝子型が存在する) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウエスタンブロットパターン (1 型または 2 型に大別される) により 6 型 (MM1/MM2/MV1/MV2/VV1/VV2) に分類され，それぞれ特徴的な臨床症状，病理像を呈する (Table 1)<sup>4)</sup>。sCJD の約 70% は，典型的な sCJD 病像を呈し，それらの多くは MM1 型または MV1 型にふくまれる。しかし，MM2 型，MV2 型，VV1 型，VV2 型の 4 型は，典型的な sCJD の病像をとらず，非典型的な病像がその臨床診断を困難にしている。日本人の 90% 以上はコドン 129 多型が MM で，わが国でもっとも多い非典型例は MM2 型で<sup>3)</sup>，病型が判明している 79 例中 8 例 (10.1%) を占めている。

#### MM2 型

MM2 型は，病理学的に MM2 皮質型と MM2 視床型の 2 型に分類される (Table 1)。ほとんどの MM2 皮質型は，60 歳台以降に認知症症状にて発症し，発症後長期間，認知症以外の神経症候を呈さない例も多く，発症初期にはアルツハイマー病と診断されることがある<sup>5)</sup>。MM2 皮質型は進行性認知症を主体とし，sCJD の診断基準 (Table 2)<sup>6)</sup> で診断に必要とされる神経症候の項目数を満たさず，sCJD うたがいがい例にもふくまれない例が存在する<sup>5)</sup>。しかし，頭部 MRI DWI で皮質のリボン状高信号という CJD に比較的特異的な所見を呈することから，CJD をうたがうことは容易である<sup>5)</sup>。

MM2 視床型の発症年齢は 30 歳台から 70 歳台と幅があり，初発症状も認知症，不眠，歩行失調，錐体外路症候，精神症状，自律神経症状とさまざまで，進行が緩徐なため臨床症候で CJD をうたがうことは困難である<sup>5)</sup>。また，経過中に脳波上の周期性同期性放電 (periodic synchronous discharge; PSD)

<sup>1)</sup> 金沢大学附属病院神経内科 [〒 920-8640 石川県金沢市宝町 13-1]

(受付日：2013 年 6 月 1 日)

Table 1 PrP 遺伝子コドン 129 多型 (MM, MV, VV) とプロテアーゼ抵抗性 PrP のウェスタンブロットのパターン (1 型, 2 型) による sCJD の分類, 特徴.

<b>MM1 型</b>	CJD 典型例の臨床 (急速な進行, 認知症, ミオクロームス, 視覚異常, 失調などの症状, 脳波上 PSD および髄液 14-3-3 が陽性など) および病理 (大脳皮質, 小脳皮質, 基底核, 視床などに海綿状変化, シナプス型の PrP 沈着). Heidenhain variant (視覚障害での発症を特徴とする臨床亜型) は, MM1 型に含まれる.
<b>MM2 型</b>	(1) 皮質型: 認知症で発症し比較的長い経過. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白陽性. 大脳皮質, 基底核, 視床の海綿状変化および粗大なパターンのシナプス型 PrP 沈着 (2) 視床型: [孤発性致死性不眠症 (sporadic fatal insomnia: SFI)]; 不眠, 自律神経障害ほか. 視床, 下オリブ核病変
<b>MV1 型</b>	急速な進行, 認知症, ミオクロームス, PSD および髄液 14-3-3 蛋白陽性. 大脳皮質および小脳病変
<b>MV2 型</b>	失調, 認知症など. 比較的長い経過の例が含まれる. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白は一部の例でのみ陽性. 辺縁系, 基底核, 視床, 脳幹, 小脳に海綿状変化および小脳にクールー斑. プラーク型およびシナプス型の PrP 沈着
<b>VV1 型</b>	認知症で発症し, 比較的長い経過. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白 (+). 皮質, 基底核病変 (海綿状変化, シナプス型の PrP 沈着)
<b>VV2 型</b>	失調および認知症. PSD (-), 髄液 14-3-3 蛋白 (+). 小脳, 基底核, 視床, 大脳皮質病変 (海綿状変化, クールー斑はないが, シナプス型に加えてプラーク型の PrP 沈着が見られる)

Table 2 sCJD の診断基準 (WHO, 1998).

<b>A 確実例 (definite)</b>	特徴的な病理所見, またはウェスタンブロット法や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出
<b>B ほぼ確実例 (probable)</b>	1. 進行性認知症 2. 次の 4 項目中 2 項目以上を満たす. a. ミオクロームス b. 視覚または小脳症状 c. 錐体路または錐体外路徴候 d. 無動性無言 3. 脳波にて, 周期性同期生放電 (PSD) を認める 4. 脳波上 PSD がないが, 脳髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され, 臨床経過が 2 年未満の場合
<b>C 疑い例 (possible)</b>	上記の B の 1 および 2 を満たすが, 脳波上 PSD がない場合で, 臨床経過が 2 年未満の場合

が出現しないことが多く, 脳脊髄液 14-3-3 蛋白もしばしば陰性で, 頭部 MRI 上の異常信号も出現しにくいなど, 臨床診断が困難であるが, 両側視床の代謝血流低下が診断上有用である可能性がある<sup>5)</sup>.

### 遺伝性プリオン病

遺伝性プリオン病は, 家族性 CJD, 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), 致死性家族性不眠症 (fatal familial insomnia; FFI) の 3 病型に大別される. 1999 年 4 月から 2013 年 2 月までに 386 例が CJD サーベイランス委員会に登録されており, プリオン病全体の 19.1% を占めている

遺伝子変異の部位により多様な神経病理像を呈するが, わが国でもっとも多くみられる変異は V180I である<sup>3)</sup>. V180I はほとんどで家族歴を有さず, 緩徐進行性の経過をとり, 認知症症状, 錐体外路症状, 大脳皮質巣症状などを呈する. 脳波上 PSD は陰性のことが多く, 髄液 14-3-3 蛋白の陽性率も低い, MRI DWI で大脳皮質に高信号病変をみとめる<sup>7)</sup>.

### 獲得性プリオン病

獲得性プリオン病にはパプアニューギニアの儀式的食人から感染したクールー, 医療行為により感染した医原性プリオン病, ウシ海綿状脳症からヒトへの感染の可能性が考えられている vCJD がふくまれる. わが国の獲得性プリオン病は

vCJD の 1 例を除き全例が dCJD である<sup>3)</sup>。

わが国の dCJD 患者数は 146 例 (2013 年 2 月現在) であり、世界全体の 6 割以上を占めている。dCJD は臨床病理学的特徴から 2 つの病型 (プラーク型 / 非プラーク型) に分類され、脳にプラーク (PrP 斑) 形成をみとめない非プラーク型は古典的 CJD と同様の典型的な CJD の臨床病理像を示す<sup>8)</sup>。一方、PrP 斑形成を示すプラーク型は dCJD 全体の約 1/3 を占め、比較的緩徐な進行を示し、発症 1 年以内には脳波上 PSD をみとめないなど非典型的な病理像を示す<sup>8)</sup>。

著者らは、わが国で dCJD が多発した原因を検討するため、わが国と海外の dCJD 症例の特徴を比較したところ、わが国と海外では硬膜移植を受けた疾患に差があり、わが国では脳血管障害や三叉神経痛、片側顔面攣縮、髄膜腫といった疾患が海外と比較して多かった<sup>9)</sup>。三叉神経痛や片側顔面攣縮、髄膜腫は比較的生命予後の良い疾患であり、このような硬膜移植をおこなった疾患の違いが、わが国で硬膜移植が多くおこなわれたことや、dCJD が多く発症したことに影響を与えた可能性があると考えた<sup>9)</sup>。しかし、わが国と海外の dCJD の発症には、それだけでは説明できないだけの違いがあり、更なる検討が必要である。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

1) Brown P, Cathala F, Raubertas RF, et al. The epidemiology of Creutzfeldt-Jakob disease: conclusion of a 15-year investigation

in France and review of the world literature. *Neurology* 1987;37:895-904.

- 2) Nakamura Y, Aso E, Yanagawa H. Relative risk of Creutzfeldt-Jakob disease with cadaveric dura transplantation in Japan. *Neurology* 1999;53:218-220.
- 3) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, et al. Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. *Brain* 2010;133:3043-3057.
- 4) 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* 1999;46:224-233.
- 5) Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2005;64:643-648.
- 6) Global surveillance, diagnosis, and therapy of human transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO consultation; 9-11 February 1998; Geneva ([http://www.int/csr/resources/publications/bse/WHO\\_EMC\\_ZDI\\_98\\_9/en/](http://www.int/csr/resources/publications/bse/WHO_EMC_ZDI_98_9/en/))[online]. Available.
- 7) Jin K, Shiga Y, Shibuya S, et al. Clinical features of Creutzfeldt-Jakob disease with V180I mutation. *Neurology* 2004;62:502-505.
- 8) Noguchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Kitamoto T, et al. Clinical features and diagnosis of dura mater graft associated Creutzfeldt Jakob disease. *Neurology* 2007;69:360-367.
- 9) Hamaguchi T, Sakai K, Noguchi-Shinohara M, et al. Insight into the frequent occurrence of dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1171-1175.

## Abstract

### Clinical manifestations and epidemiology of prion diseases in Japan.

Tsuyoshi Hamaguchi, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Kanazawa University Hospital

In Japan, prion diseases are classified into 76.6% with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease (sCJD), 19.6% with genetic prion diseases, and 4.9% with acquired prion disease. In sCJD, MM1 type sCJD, which show typical clinical course of CJD, is the most common. Among atypical sCJD cases, MM2 type sCJD is the most common. In genetic prion diseases, the most common mutation of prion protein gene is V180I. All cases with acquired prion diseases except for one case of variant CJD are dura mater graft-associated CJD (dCJD), and the number of dCJD in Japan is account for more than 60% of all patients with dCJD all over the world. The remarkable frequency of dura mater graft use in Japan might contribute to the elevated incidence of dCJD, but the possible reasons for the disproportionate use of this procedure in Japan remain unclear. Our recent study revealed that differences in the medical conditions precipitating dura mater graft might contribute to the frequent use of cadaveric dura mater and the higher incidence of dCJD in Japan.

(*Clin Neurol* 2013;53:1246-1248)

**Key words:** sporadic Creutzfeldt-Jakob disease, genetic prion diseases, acquired prion diseases, dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease