

プリオン病

阿 部 康 二

最近、狂牛病が日本にも遂に上陸して大きな衝撃を社会に与えている。狂牛病の原因は「プリオン」と呼ばれるタンパクであり、人に感染伝播すると人にも同様の急速な痴呆症状が現れるので大変恐れられている。プリオンタンパクによる痴呆疾患は、神経内科で専門的に診療されている。そこでこの項では、神経内科医が一般的に遭遇するプリオン病である Creutzfeldt-Jakob 病を中心として、最近の話題についても解説する。

1) Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD)

Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) は、1920-21年に Creutzfeldt と Jakob により報告された疾患で、中年以降に発症し、進行性痴呆、ミオクローヌス、錐体路、錐体外路症状を呈し、3-6カ月後には無動性無言状態に陥り、多くは2年以内に死亡する。病理は大脳、視床、大脳基底核、小脳のスポンジ状変性が主体である。ニューギニアの人肉食高地人に多発したクールー患者の脳をチンパンジーに接種し、スポンジ状脳症の伝達に成功してから、CJD も同様に動物に伝達することが証明された (1966)。Gajdusek は、この仕事でノーベル賞をもらっている。動物では羊のスクレイピー、伝達性ミンク脳症、牛スポンジ状脳症などがあり伝達性スポンジ状脳症と総称されている。Prusiner は、この感染性病原体がウイルスとは異なるプリオンと名付けられた特殊な蛋白により伝達されることを明らかにした。プリオンは、幅4-6nmの2本の微細線維が平行に並んだ、長さ100nmに及ぶ微細な線維状物質であり、この病原体は既知のウイルスとは異なり自己増殖に必要な核酸を含まず、

エタノールや紫外線では失活せず、蛋白分解酵素でも分解されない特殊な蛋白からなる感染因子 (proteinaceous infectious particles) であることからプリオン prion という名称が提唱された。

2) プリオン蛋白

プリオン蛋白は正常脳に存在し、プリオン蛋白遺伝子はヒトでは253個のアミノ酸からなっており、神経伝達に関与していると云われている。正常型プリオンと異常型 (感染型) プリオンとの間には遺伝子配列、あるいは蛋白の一次構造のアミノ酸配列には差はみられないが、異常型プリオン蛋白は界面活性剤処理により容易に凝集してアミロイド様線維塊を形成する特徴がある。プリオンの脳内増殖の機序は正常型プリオン蛋白 (モノマー) が異常型 (モノマー) に接触すると重合し、ダイマーになり、正常型の α -herix 構造が異常型の β 構造に次々と変換してゆくと考えられている。正常マウスは感染性プリオン蛋白を接種されるとスポンジ状脳症を発症して死亡するが、プリオン遺伝子を持たないノックアウトマウスは発症しなかったことからプリオン仮説が証明された。

3) プリオン病一般

人のプリオン病は、弧発性 CJD、家族性 CJD、Gerstmann-Strausler-Scheinker (GSS)、家族性致死性不眠症 fatal familial insomnia (FFI) などに分類されている。

家族性 CJD、GSS、FFI ではプリオン蛋白遺伝子の変異が認められており、ヒトスポンジ状脳症の10-15%を占めている。医原性 CJD の原因としてヒト乾燥硬膜、ヒト脳下垂体から抽出した成長ホルモン、脳深部電極を介するものや脳外科手術器具が疑われるものなどが知られている。弧発性 CJD の有病率は最

表 ヒトプリオン病の臨床的特徴

| 病 型 | 平均発症年齢 (歳) | 潜伏期間 (年) | 主症状 | ミオクロームス | 脳波上 PSD | PrP 遺伝子変異 | 主病変部位 |
|----------|---------------|-------------|-------------------|---------|---------|-----------|---------------|
| 弧発性 CJD | 63 | 18 | 痴呆, 錐体路 錐体外路症状 | + | + | - | 大脳皮質 小脳 |
| 変異型 CJD | 10-30 | < 2 | 痴呆, 精神症状 感覚障害 | + | - | - | 小脳, 基底核 視床 |
| 硬膜移植 CJD | 53 | 18 | 小脳失調, 痴呆 | + | +/- | - | 小脳, 大脳皮質 |
| CSS | 51 | 経過 2-20 | 小脳失調 | +/- | +/- | + | 小脳, 大脳皮質 |
| FFI | 30-60 | 経過 1-2 | 不眠, 興奮 | + | - | + | 視床 |

近の疫学調査では1994年から増加傾向を示し、人口100万人当たり男1.15, 女1.23と推計されている。男女比は1:1.4である。

4) 臨床的特徴

弧発性 CJD の平均発症年齢は63歳である。初発症状は計算力低下や記憶障害, 失見当識, 失行, 失認, 失書などの痴呆症状, さらに進んで無関心, 易怒性, 異常行動, 妄想などの精神症状, 歪視などの視覚異常が多い。ほかに小脳性運動失調や構音障害, 振戦, 感覚障害などを訴えることがある。このような症状は数カ月の間に急速に悪化するのが特徴である。やがて痴呆は高度となり, 四肢や顔面のミオクロームス, 全身痙攣などが認められ, 歩行, 日常活動, 食事摂取は不能になり, 尿失禁を伴い, 3ヶ月後には34%, 6ヶ月後には70%の患者が無動性無言状態, あるいは除脳状態に陥り, 約1年半で死亡する。通常, 血液生化学や血算, 尿には異常みられず, 髄液

検査においてニューロン特異性エノラーゼ neuron-specific enolase (NSE) や脳特異蛋白14・3・3蛋白が発病初期から増加を示し診断の参考になる。

5) 変異型 CJD

現在話題の新しい病型を示す変異型 CJD は, 英国で19万頭以上発症した牛海綿状脳症から種を越えて感染したとされている。1994年最初の症例が発症してから1999年末までに英国で34例, フランスで1例の変異型 CJD が発症している。

発症年齢は平均26歳(16~39歳)で若年発症が特徴である。初発症状は弧発性 CJD に類似しているが, 1年以上の比較的緩徐な経過をとるのが特徴とされる。またミオクロームスは出現するが, 脳波では PSD が認められないことも特徴である。プリオン蛋白の免疫電気泳動パターンが牛海綿状脳症のものと同じであり, 弧発性 CJD とは異なっている。