

総説

クロイツフェルト・ヤコブ病の現状

村井 弘之

九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科

(平成13年4月26日受付)

(平成13年4月26日受理)

CREUTZFELDT-JAKOB DISEASE

Hiroyuki Murai

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Key words : Creutzfeldt-Jakob disease, Variant CJD, Iatrogenic CJD, prion, blood transfusion

英国でいわゆる狂牛病騒動が起きてから5年が経過する。この間に、それまでまれな神経疾患として神経内科医以外はほとんど興味を持つことのなかったクロイツフェルト・ヤコブ病(Creutzfeldt-Jakob disease, CJD)が、一躍世界の社会問題として注目を集めることになった。遺伝性疾患の側面も持ちながら感染もするという、新たなプリオン病という概念も、徐々に受け入れられてきている感がある。しかし、その感染機序や病態についてはいまだに不明な点が多く、今後の研究成果を待たねばならない。本稿では、これまでのCJDの概要を述べて、知識の整理をしたいと思う。

1. ヒト・プリオン病研究の歴史

1920年にCreutzfeldt¹が、次いで1921年にJakob²が症例報告をしたのが始まりである。その後、1936年にGerstmann, Strüssler, Scheinkerが遺伝歴を有する同様の症例を報告した(Gerstmann-Strüssler-Scheinker症候群, GSS症候群)。1954年、羊の奇病といわれていたスクレイピーに関して、炎症所見を欠くことからSigurdsson³がslow virus infection説を提唱した。1957年にはZigas, Gajdusek⁴がニューギニアの食人族の間で流行していたクールーを報告。1959年、

Hadlow⁵がそのニューギニアのクールーと羊のスクレイピーの神経病理学的所見が酷似しているのを指摘した。

1960年代から伝搬実験の時代が始まる。1966年、Gajdusek⁶がクールーをチンパンジーに伝搬することに成功し、1968年にはGibbs⁷がCJDの実験的伝搬に成功した。1979年にTateishi⁸がGSS症候群のマウスへの伝搬実験に成功、遺伝性のもので種の壁を越えて感染することが確認された。ただし、いずれも感染源となる因子は同定できなかった。

1980年以降はいわばプリオン研究の時代である。1982年にPrusiner⁹が、スクレイピー罹患マウスにおける感染性をもつ分画が、核酸を含まず主に蛋白を含む分画であったことから、プリオン仮説を提唱した。1985年にOesch¹⁰がプリオン蛋白遺伝子を同定し、1989年、Hsiao¹¹がGSS症候群にプリオン蛋白遺伝子の変異があることを報告した。1992年にはBueler¹²がプリオン蛋白遺伝子ノックアウトマウスを作製し、研究はさらに進歩した。

Gajdusekは1976年に「感染性疾患の原因と播種に関する新しい機構」で、またPrusinerは1997

年に「プリオンの発見」でそれぞれノーベル賞を受賞している。ひとつの疾患に関連して二人ものノーベル賞受賞者が出たのも珍しい。しかもプリオンによる感染機序も十分解明されていない段階で、である。世界の科学者の間でクロイツフェルト・ヤコブ病がいかに注目されているかを示すひとつの証拠でもあろう。

2. プリオン病の分類と臨床症状^{13), 14)}

(1) 分類

ヒトプリオン病は、表1に示したように、散発性プリオン病、後天性プリオン病、遺伝性プリオン病に大別される。散発性プリオン病は、いわゆる散発性CJDを含み、ヒトプリオン病の大部分を占める。感染源も遺伝歴も不明である。後天性プリオン病は、遺伝歴を持たず、経口的あるいは、医原性に感染したものと考えられている。これには、ニューギニアの食人種にみられたクールー、英国におけるウシ海綿状脳症(いわゆる狂牛病)からの感染が考えられる変異型CJD、各種医原性CJDなどが含まれる。遺伝性プリオン病は多くの種類があり、プリオン蛋白遺伝子の変異が同定されている。

(2) 散発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sporadic CJD)

遺伝歴もなく、感染源もはっきりしないCJDである。有病率は100万人に1人程度であり、我

国ではプリオン病全体の80~90%程度を占める。発症年齢は60歳代が最も多い。性格変化・痴呆・ふらつきなどから始まり、急激に痴呆が進行するのが特徴的である。視覚異常・めまいなどが初発症状になることもあり、初期診断が困難な場合もある。痴呆の進行に伴い、錐体路・錐体外路・小脳症状も進行し、四肢のピクツとしたミオクローヌスが頻繁にみられるようになる。この頃より脳波上PSD(periodic synchronous discharge)が出現する。画像上、脳萎縮が急激に進行する(図1)が、萎縮が出現する以前からMRIの拡散強調画像が診断に有用である。髄液ではNSEが高値で、14-3-3蛋白が陽性である点の特徴的である。痴呆の進行は非常に早い。あれよあれよという間に応答が悪くなり、活動性は低下し、数カ月以内に無動性無言になる。一般的に2年以内に死亡するケースが多い。特異的な治療法はなく、ミオクローヌスに対してクロナゼパムなどの抗けいれん剤を使用するくらいである。脳生検あるいは剖検が施行され、病理学的に海綿状変化と、免疫組織学的あるいは免疫プロット法によるプリオン蛋白の証明ができて初めて確診例となる。

(3) クールー (Kuru)

ニューギニアの特定地域の食人種であるフォア族に流行した疾患である。ほとんど女性と子供に発症したが、それは、男性は食人の儀式に参加せ

表1 ヒトプリオン病の種類

(1) 散発性プリオン病	
散発性 Creutzfeldt-Jakob 病	
(2) 後天性プリオン病	
Kuru (ニューギニア)	
変異型 Creutzfeldt-Jakob 病 (英国)	
医原性 Creutzfeldt-Jakob 病 (眼科・脳外科手術, 成長ホルモンなど)	
(3) 遺伝性プリオン病	
家族性 Creutzfeldt-Jakob 病	(178 + 129V, 180, 200, 210, 232)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker 症候群	
古典的	(102)
痙性対麻痺型	(105 + 129V)
終脳型	(117 + 129V)
血管型	(145)
NFT を伴う痴呆型	(198 + 129V, 217 + 129V)
家族性致死性不眠症	(178 + 129M)
非定型痴呆型プリオン病	(挿入変異)

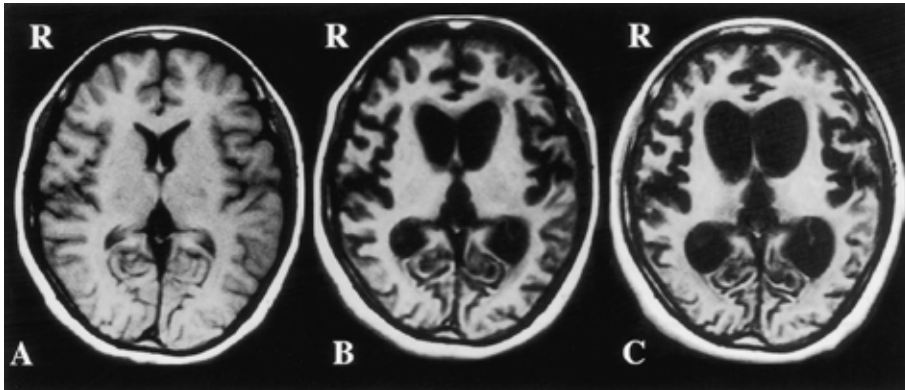


図1 CJD患者の脳MRI.

A: 発症1カ月後, B: 発症6カ月後, C: 発症12カ月後. このように, CJDでは脳萎縮が急激に進行する.

ず, 死者の脳を食べることが少なかったためといわれている. その「儀式」では, 死者の体は, 苦い胆嚢を除いて, 骨やペニスにいたるまで殆どすべて食べ尽くされたという. 脳は, 葉にくるんで蒸すようにして食べたという. 時には十分火が通っていなかった時もあったであろう. 不幸なことに, クールーの震えがついた女性も日常的に食人の対象になっていたらしく, これがクールーの爆発的な流行に寄与したことは間違いない. 臨床的には, 著明な震えと運動性失調症, 嚥下障害などが急速に進行するが, 痴呆症状はそれほど目立たない点が前述の散発性CJDとは異なる. 1年程度の経過で死亡するのが通常である. 病理学的には, 軽度の海綿状態とアミロイド斑(クールー斑)の出現をみることが多い. 1960年に食人をしなくなってから激減した.

(4) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant CJD)

牛肉やハンバーガーを食することによって, ウシ海綿状脳症(図2)がヒトに経口感染したものと考えられている. 新変異型CJD (new variant CJD)とも呼ばれるが, 最近ではもっぱら上記の呼称が用いられる. 1996年, 世界を震撼させた, 英国でのいわゆる狂牛病パニックは記憶に新しい. 英国のCJDサーベイランス・ユニット(The UK Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance Unit)の



図2 ウシ海綿状脳症に罹患したウシ. 耳の向きが異常であり, また, 後脚を広く開脚している. 後者は, いわゆる wide base と呼ばれる現症であり, 体幹失調の存在を意味する.

ホームページ(www.cjd.ed.ac.uk)によると, 2001年4月2日現在で, 診断確実例とほぼ確実例を合わせると, 97人の患者が確認されている. 平均年齢が29歳と若いこと, 初期から精神症状が前景にたつこと, 小脳失調が必発であることなどが特徴的である¹⁵⁾. 散発性CJDでみられる脳波上のPSDは認められない. 平均罹病期間は14カ月である. 幸いなことに現在のところ日本での発症の報告はない.

変異型 CJD が血液を介して感染するという直接的な証拠は現在のところないが、動物実験でウシ海綿状脳症にかかった羊の血液を別の羊に輸血したところ、ウシ海綿状脳症が伝搬した¹⁶⁾という実験データもあるため、ヨーロッパでは輸血に際して非常に慎重になっており、国によっては献血時に白血球除去を導入しているところもある。我が国の厚生労働省も、欧州に居住歴のある人からの献血制限拡大を検討していたが、2001年3月1日、これまで英国だけだった対象国を周辺の欧州6カ国に広げることが提言した。新たな対象国はフランス、アイルランド、ドイツ、ポルトガル、スペイン、スイスであり、これらの国は、1)ウシ海綿状脳症が相当数発生、2)ウシ海綿状脳症が増加傾向、3)ヒトの変異型 CJD 発症が確認された、のいずれかに該当する。これらの国に1980以降、半年以上滞在したことのある人は、我が国では献血できないことになる。

(5) 医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (iatrogenic CJD)

どのプリオン病もショッキングな側面をたくさん持っているが、医原性 CJD も、その社会性問題の大きさという意味において大変衝撃的である。これまでに報告されている医原性 CJD の代表的なものには、次のようなものがある。すなわち、1) 組織移植に伴うもの(角膜移植、硬膜移植)、2) 組織抽出物の投与に伴うもの(成長ホルモン、ゴナドトロピンなど)、3) 検査器具などが原因と考えられるもの(脳波深部電極など)である。このうち、我が国で発症が確認されているものを中心にして述べる。

まずは、角膜移植による発症例であるが、CJD 患者の角膜には感染性があることがこれにより明らかとなった。我が国では1例報告があるのみであるが、今後も発症する可能性がないとはいえないので注意が必要である。

現在最も問題となっているのは、硬膜移植後の発症である。2000年現在、世界中で硬膜移植後に CJD が発症した患者の総数は114名であり、そのうち日本が約60%を占めている¹⁷⁾。2001年3月現在、CJD サーベイランス委員会が把握した乾燥

硬膜移植後 CJD 患者の総数は77例にもものぼっている。発症した患者は全員ドイツの B ブラウン社製の硬膜を使用していた。1987年に第1例目が米国から報告されてから、製造過程における処理方法が変わり、1N 水酸化ナトリウム処理が行われるようになった。我が国ではその際に旧処理法の硬膜を回収しなかったことが高い発症率に寄与したという意見もあるが、それよりも、脳外科手術における硬膜の使用頻度が異常に多いことが問題点として指摘されている¹⁷⁾。我が国における当時の乾燥硬膜使用頻度は年間20,000枚と推定されており、例えば日本の2倍の人口を持つ米国の4,000枚未満に比べると圧倒的に多い。硬膜の処理方法が変わってから14年目になるが、CJD の潜伏期間が14年以上である場合もあり得ることと、旧処理法の硬膜が回収されなかったことを考えると、硬膜移植後の CJD は決して終焉を迎えたわけではなく、その発症は今後も続くであろうことを銘記しておくべきである。

成長ホルモンの投与による CJD は、フランスでは74人も発症していることより問題となっているが、我が国では今のところ報告がない。また、輸血による感染については、少なくとも現時点では case control study の結果より因果関係なしとされている¹⁸⁾。今後、症例を蓄積していくことが重要である。

(6) 遺伝性プリオン病

表1に示したように、遺伝性プリオン病には数多くの種類がある。我が国では、CJD 全体の10~15%を占める。遺伝性プリオン病では、プリオン遺伝子における点変異や塩基対の挿入変異が認められる。また、遺伝子変異には、発症を引き起こす点変異と臨床症状を修飾する多型とがある。点変異と多型の組合せにより臨床型が決まる場合がある。例えば、コドン178は点変異の部位であり、コドン129は多型の部位である。同じ178に点変異がある症例でも、変異アリルのコドン129が Val の場合家族性 CJD を発症し、Met である場合、家族性致死性不眠症 (FFI) を発症する(表1)。

家族性 CJD の臨床的な特徴は、散発性 CJD のそれと大きくは変わらない。それぞれの点変異ご

とに特徴的な臨床症状や検査所見も細かく報告されているが、ここでは深くは立ち入らないこととする。

GSS 症候群は、遺伝性プリオン病の中では最も多い。ここでは、その中でも代表的な古典型（コドン 102 点変異）についてのみ簡単に述べる。下肢の異常感覚を伴う失調歩行で発症し、遅れて痴呆が出現してくる。このため、初期には多発神経炎や脊髄小脳変性症と診断されていることも多い。無動性無言になるまで 5~6 年と CJD に比べると経過が長い。脳波上 PSD は認められず、病理学的には海綿状変化は乏しく、小脳萎縮が認められる。

FFI は、教科書的には進行性不眠、幻覚、昏迷に種々の自律神経障害を呈し、それに小脳失調やミオクロヌス、構音障害、錐体路徴候などが加わる常染色体優性遺伝をする疾患であるとされている。しかし、これまで我が国で確認された FFI の 4 家系をみる限りでは、不眠や幻覚などはあまり目立たず、散発性 CJD となら変わりない症状であったり、脊髄小脳変性症によく似ていたりする（未発表データ）。内分泌学的に下垂体副腎系の障害が認められるともいわれている。脳波上 PSD はないとされているが、我が国で PSD 陽性の例もある。病理学的には海綿状変化はなく、視床や延髄下オリブ核の高度の神経脱落を認めるのが特徴的である。

3. クロイツフェルト・ヤコブ病の発症メカニズム¹³⁾

CJD は脳内に異常プリオン蛋白が蓄積することによって起きる、とされているが、その発症メカニズムには未だに不明な点が多い。正常プリオン蛋白の loss of function で発症するのか、異常プリオン蛋白の gain of function のために発症するのかもわかっていない。正常プリオン蛋白と異常プリオン蛋白はその一次構造は同一であるが、その立体構造が異なる。すなわち、正常プリオン蛋白は α ヘリックス構造をとるが、異常プリオン蛋白は β シート構造をとるために難溶性となり、重合して脳内に沈着する。いったん正常プリオン蛋白が異常プリオン蛋白に変換されると、正常プリオン蛋白を鋳型として、異常プリオン蛋白形成が

加速度的に進行する。プリオン蛋白遺伝子に変異がある場合、その変異のために異常プリオン蛋白が形成されやすいと考えられるが、変異のない散発性 CJD の場合、それでは説明がつかない。また、正常プリオン蛋白から異常プリオン蛋白への変換を促進する因子も現在のところはっきりしない。

4. 日本におけるクロイツフェルト・ヤコブ病の現状と対策

前述した如く、我が国では CJD の有病率は 100 万人に 1 人程度である。散発性 CJD が 80~90% を、遺伝性プリオン病が 10~15% を占める。残りのわずかに社会的に問題となっている医原性 CJD が含まれる。我が国における医原性 CJD は、諸外国とは異なりそのほとんどが乾燥硬膜移植後の発症例である。注意すべきは、脳外科手術のみならず、歯科口腔外科や耳鼻科領域でも乾燥硬膜を使用された例があるということであり、既往歴を聴取する際には細心の注意が必要である。我が国における case control study では、現在のところ輸血、鍼治療などは CJD 発症の危険因子とはされていない。しかし、もちろん輸血による感染が否定できていないわけではないため、CJD 患者や血縁者に CJD を発症したことがある人は献血は不可となっている。変異型 CJD への対応については既に述べた。

プリオンを不活化させる消毒法には表 2 にあげたようなものがある¹⁹⁾。可能な限りディスポの器具を用い、手袋を着用し、金属製の器具などにはこれらの消毒法を適用することで、医療現場での感染を防ぐことが可能である。しかし、問題点は残る。その代表はこれらの消毒法が適用できない内視鏡などである。これまで内視鏡検査で CJD

表 2 プリオンの不活化法

-
- (1) 焼却。
 - (2) 3%SDS (ドデシル硫酸ナトリウム), 100 , 5 分間。
 - (3) 高圧蒸気滅菌: 132 で 1 時間オートクレーブにて高圧滅菌する。
 - (4) 1N 水酸化ナトリウム溶液に 1 時間室温にて浸す。
 - (5) 1~5% 次亜塩素酸ナトリウムに 2 時間、室温にて浸す。
-

が感染したという報告例はないが、それを念頭に置いた十分なサーベイランスはなされていないのが現状である。厚生労働省のCJDサーベイランス委員会では、2000年より内視鏡歴も含めた調査を開始しており、近い将来、見解が出るものと思われる。

CJDの治療法はまだない。可能なのはミオクローヌスに対してクロナゼパムを投与すること、全身管理をすることくらいである。動物実験では、アムホテリシンBやキニーネが、潜伏期間を若干延長させたという未発表データがある。また、遺伝子治療の可能性として、1)異常プリオン蛋白が異常増加するときには正常プリオン蛋白が鋳型になることより、正常プリオン蛋白の発現を下げる、2)正常プリオン蛋白から異常プリオン蛋白への変換を拮抗させる、などが考えられているが、臨床応用の実現までにはほど遠いのが現状である。今後これらの研究が飛躍的に進歩してCJDの発症防止、進行防止が可能になる日が近い将来くることを期待する。

なお、本論文の一部は、厚生労働省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班の班員および協力班員からなるクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会の調査に基づくデータを含んでいることを最後におことわりして、稿を終えることとする。

文 献

- 1) Creutzfeldt, H.G. : Über eine eigenartige herdförmige Erkrankung des Zentralnervensystems. *Zeitschr f ges Neur*, 57 : 1 18, 1920.
- 2) Jakob, A. : Übereigenartige Erkrankungen des Zentralnervensystems mit bemerkenswerten anatomischen Befunde (Spastische Pseudosklerose-Encephalomyelopathie mit disseminierten Degenerationsherden). *Dtsch Zeitschr f Nervenheilk*, 70 : 132 146, 1921
- 3) Sigurdsson, B. : Observations on three slow infection of sheep. *Brit Vet J*, 110 : 255 270, 1954.
- 4) Gajdusek, D.C., Zigas, V. : Degenerative disease of the central nervous system in New Guinea. The endemic occurrence of " kuru " in the native population. *N Engl J Med*, 257 : 974 978, 1957.
- 5) Hadlow, W.J. : Scrapie and kuru. *Lancet*, 2 : 289 290, 1959.
- 6) Gajdusek, D.C., et al. : Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*, 209 : 794 796, 1966.
- 7) Gibbs, C.J., et al. : Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy) : transmission to the chimpanzee. *Science*, 161 : 388 389, 1968.
- 8) Tateishi, J., et al. : Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann Neurol*, 5 : 581 584, 1979.
- 9) Prusiner, S.B. : Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 216 : 136 144, 1982.
- 10) Oesch, B., et al. : A cellular gene encodes scrapie PrP 27 30 protein. *Cell*, 40 : 735 746, 1985.
- 11) Hsiao, K., et al. : Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler syndrome. *Nature*, 338 : 342 345, 1989.
- 12) Bueler, H., et al. : Normal development and behaviour of mice lacking the neuronal cell-surface PrP protein. *Nature*, 356 : 577 582, 1992.
- 13) 立石 潤 : プリオンとプリオン病 . 共立出版社 , 1998.
- 14) Prusiner, S.B. : Genetic and infectious prion diseases. *Arch Neurol*, 50 : 1129 1153, 1993.
- 15) Will, R.G., et al. : Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*, 47 : 575 582, 2000.
- 16) Houston, F., et al. : Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet*, 356 : 999 1000, 2000.
- 17) Brown, P., et al. : Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millennium. *Neurology*, 55 : 1075 1081, 2000.
- 18) 中村好一 : クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス結果 . 厚生省特定疾患遅発性ウイルス感染調査研究班平成 11 年度研究報告 : P55 65, 2000.
- 19) 厚生省 : クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル . 新企画出版社 , 1997.