

説明資料 (佐藤委員)

クロイツフェルト・ヤコブ病の診療マニュアル (北本班草案)

新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病

1. 要約

- 1) 英国で 1996 年に報告された新変異型クロイツフェルト・ヤコブ病(nvCJD)は、海綿状脳症 (BSE) に罹患した牛からヒトに感染した新しく発生したプリオン病である。
- 2) BSE は減少しているが、nvCJD は最近、急速に患者数が増加して、106 名に達している (図 1)。
- 3) 若年者が多く、緩徐に精神症状、感覚障害で発症、経過が長い(図 2)。
- 4) 脳波では PSD がみられない。
- 5) MRI では視床枕に信号異常。
- 6) 脳病理では florid plaque が認められる。
- 7) 末梢組織 (リンパ節、虫垂、扁桃) にも感染性プリオン蛋白が証明されており、血液を介しての伝播の危険性が指摘されている。
- 8) 英国以外にフランス、アイルランドでも BSE の発生、nvCJD 患者が発生。

2. nvCJD の発生の経緯と背景

1996 年 3 月、英国の海綿状脳症諮問委員会が、1985 年から爆発的に発生している牛海綿状脳症 (BSE) から感染した可能性がある新しい病型の CJD 患者の発生が認められと発表し、世界に衝撃を与えた¹⁾。BSE は 1985 年に英国で最初の罹患牛が認められてから、1992 年には年間約 36,00 頭の発生をみたが、その後は減少し、2000 年には千数百頭となっている。それにもかかわらず英国での nvCJD の患者は年間 23% ずつ増加しており、2001 年 9 月には 106 例に達している²⁾ (図 1)。 BSE は英国以外のヨーロッパでも徐々に発生が認められてきており、nvCJD 患者もフランスで 3 例、アイルランドで 1 例が発生している。このような nvCJD の発生国の拡大は世界に新たな脅威を投げかけている。

3. nvCJD の特徴

- 1) 発症年齢、罹病期間：若年発症と経過が長いのが特徴に挙げられている。死亡時の年齢は 18~53 歳 (平均 29 歳) であり、孤発性 CJD が平均 63 歳であるのに比して、はるかに若年発症である³⁾ (図 2)。

罹病期間は平均 18 ヶ月 (8 ~ 38 ヶ月) で、進行は孤発性 CJD より緩徐である (表 1)。

2) 初発症状：孤発性 CJD と異なり、潜行性(insidious)に発症し、抑うつ、不安、自閉などの精神障害が主である。しばしば記憶障害や痛みを伴う下肢の感覚障害の随伴も認められる (表 2)。

経過中の症状は全例に失調がみられ、舞踏運動、下肢のジストニア、全身のミオクローヌスなどの不随意運動なども多く、末期の症状は孤発性 CJD と同様で進行性の痴呆を呈し、最後には 57% の患者がが無動性無言に陥っている。

脳波では CJD に特徴とされる周期性同期性放電 (PSD) が認められない¹⁴⁾。

髄液では 57% に 14-3-3 蛋白が陽性である。

MRI では視床枕(pulvinar)に異常信号が認められることがあり (77%)、特に拡散強調画像(DWI)で検出され易い³⁾。この所見は特徴的なことからアイスホッケーのスティック像とも呼ばれている⁴⁾。

神経病理学的所見は中枢神経系では海綿状変性が基底核、視床に強く、大脳と小脳では限局性に認められる。プリオン蛋白は免疫組織化学にて多数のプラークが検出される。このプラーク周囲を空胞が花卉状に取り囲んでおり、羊のスクレーピイで florid plaque と称されるものに類似している。一般臓器では虫垂、扁桃、およびリンパ節中のリンパ濾胞に存在する濾胞樹状細胞(follicular dendritic cell)にプリオン蛋白が検出されている。

3) nvCJD の診断基準

英国 CJD 諮問委員会の提唱により nvCJD の診断基準は確実例(definite)、ほぼ確実例(probable)、疑い例(possible)と 3 段階に分けられている (表 3)。確定診断には剖検脳での免疫組織化学によるプリオン蛋白の検出が最も重要である。

臨床的には若年発症、初発時には精神症状が主体で緩徐な経過を示すこと、脳波で PSP がみられなく、髄液では 14-3-3 蛋白が陽性、拡散強調画像で視床枕の高信号がとらえられることが重要である。

4) nvCJD と牛海綿状脳症

疫学、および種々の研究結果から nvCJD と BSE とは同一の感染因子が原因であることが示されている。疫学的には BSE の発生国以外では nvCJD の発生はみられておらず、さらに BSE 由来の食品で汚染された食品(1984-1986)が出回っていた時期から最初の nvCJD 患者の発生時期(1994-1996)までは 10 年間あり、考えられる潜伏期と一致している。

nvCJD ではプリオン蛋白の電気泳動パターンが BSE からのプリオン蛋白と同一であり(2 型)、孤発性 CJD (1 型)とは異なっている⁵⁾。nvCJD 患者の脳を接種したマウスの潜伏期、症状、経過が孤発性 CJD を接種したマウスとは異なっており、BSE 接種マウスと類似していたこと、病理像などから牛からヒトに伝達した可能性を裏付けることとなった。

最近、nvCJD の患者が神経症状が発現する 8 ヶ月前に虫垂炎のため、虫垂摘出術を受けおり、この虫垂の免疫組織化学で、リンパ濾胞中の樹状濾胞細胞内にプリオン蛋白が証明された⁶⁾。未発症者の腸管リンパ組織中にプリオン蛋白が存在することから、血液を介しての中樞神経系へのプリオンの伝達が考えられる。同時に血液による感染の危険性も示唆しており、手術器具を介しての感染の拡大、あるいは献血の際のスクリーニングに新たな問題を投げかけている。

5) nvCJD と血液を介しての感染

nvCJD 患者では中樞神経系以外の末梢組織でもプリオンが検出されることから、血液を介して感染の可能性が検討されている。現在、各国の専門委員会の意見では輸血のためと考えられる明らかな CJD の患者は認められないとされているが、1 例だけ CJD 患者由来のアルブミンの静注を受けた患者が CJD に罹患したとの報告がある⁷⁾。

血液を介するプリオンの感染の可能性について、最近、重要な報告がされた。BSE の罹患牛の脳 5g を羊に経口的に投与し、300 日後、この羊がまだ健康で症状のない時期に採血し、その全血を他の羊 19 頭に輸血したところ、1 頭が海綿状脳症を発症した⁸⁾。

以上の結果から、nvCJD の患者では血液を介しての感染の拡大の可能性も否定できず、1980 年から 1996 年の間に通算 6 ヶ月以上英国での滞在者は供血を停止する措置が日本を含め諸外国でとられている。

文献

1. Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 347:912-925, 1996
2. Department of Health, UK. www.doh.gov.uk, 24, January, 2001
3. Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et al. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 47:575-582, 2000.
4. Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic imaging in variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 355:1412-1414, 2000
5. Collinge J, Sidle KC, Meads JW, et al. *Nature* 383: 685-690, 1996
6. Hilton DA, Fathers E, Edward P, et al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 352:703-704, 1998.
7. Créange A, Gray F, Cesaro P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 38: 260-272, 1995.
8. Houston F, Foster DJ, Chong A, et al. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 356:999-1000, 2000

表1 新変異型 CJD と孤発型 CJD との差異

	孤発性 CJD	新変異型 CJD
発症年齢	44~70 (平均 63) 歳	19~59 (平均 29) 歳
発現様式と経過	急性、急速に進行	insidious onset, 緩徐な進行
症状	食欲低下、倦怠 進行性痴呆、 ミオクローヌス	抑うつ、しびれ 行動異常、性格変化、 舞踏運動、小脳失調、 ミオクローヌス
脳波上の PSD	ほぼ 100%	なし
MRI	基底核	pulvinar
病理・病変分布	大脳皮質、小脳	基底核、視床に強い
クールー斑	シナプス型 (びまん性)	クールー斑、無数に出現 (florid plaque)
プリオン蛋白	1 型	2 型

表2 新変異型 CJD の臨床症状 (n=35)

臨床像	初発時の症状 (症例数)	経過中の症状 (症例数)
精神症状	22 ^a	34
感覚障害	7	24
四肢の疼痛	4/7	13/24
失調	3	35
健忘	6	29
不随運動	2	33 ^b
ジストニア	2	12
舞踏運動	0	20
ミオクローヌス	0	25
上方注視麻痺	0	14
痴呆	0	35
無動性無言	0	20

^a 数例は特別の精神症状なしに無関心や人格変化を示した

^b 2 例は臨床症状に関する情報が不十分だったため除外

表 3. nvCJD の診断基準

I

- A. 進行性精神・神経障害
- B. 経過が 6 ヶ月以上
- C. 医原性の可能性がない

II

- A. 発症初期の精神症状 (抑うつ、不安症、無関心、自閉、錯乱)
- B. 痛みを伴う感覚障害
- C. 失調
- D. ミオクローヌス、舞踏運動、ジストニー、痴呆

III

- A. 脳波で PSD 陰性
- B. MRI で両側視床枕の高信号
- (C. 髄液中 14・3・3 陽性)
- (D. プリオン蛋白遺伝子の変異がない)

Definite: I A (進行性精神・神経障害) と神経病理で確認したもの

Probable: I, II の 4/5 項目, III A と III B (III C, D)

Possible: I, II の 4/5 項目、および III A

註: Will et al. 2000 より³⁾ ()内は追加

