

## 認定基準及び臨床調査個人票(案)

- |                      |     |
|----------------------|-----|
| 1 プリオン病              | P1  |
| 2 原発性肺高血圧症           | P15 |
| 3 特発性慢性肺血栓塞栓症(肺高血圧型) | P25 |

## プリオン病

### プリオン病の分類

プリオン病はその発症機序から、1. 原因不明の孤発性、2. プリオン蛋白遺伝子変異による遺伝性、3. 異常プリオン蛋白の伝播による獲得感染性、の3つに大きく分類される。

## 1. 孤発性プリオン病

### 1 臨床症状

古典型 CJD の臨床病期は一般に 3 期に分けられる。

- (1) 第 1 期：発症は 60 歳代が中心。倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、もの忘れ、失調症状等の非特異的症狀。
- (2) 第 2 期：認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応 (startle response) 等が認められる。
- (3) 第 3 期：無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で 1-2 年程度で死亡する。

### 2 検査所見

#### (1) 脳波

- ① 非特異的な徐波化
- ② periodic synchronous discharge (PSD)
- ③ 体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP) で giant SEP

#### (2) 脳脊髄液

- ① 14-3-3 蛋白陽性 14-4-3 蛋白の上昇
- ② 総タウ蛋白の上昇
- ③ 神経細胞特異的エノラーゼ (NSE) の上昇 (参考値 : NSE > 35pg/ml)

#### (3) 脳 MRI

- ① 拡散強調画像または FLAIR 画像にて病初期より大脳皮質、大脳基底核や視床が高信号
- ② 脳萎縮が第 3 期に急速に進行する。

## 3 プリオン蛋白遺伝子コドン 129 番の多型と異常プリオン蛋白タイプによる孤発性 CJD の臨床分類

異常プリオン蛋白は、プロテアーゼ処理後のウェスタンブロット法による泳動パターンの違いからタイプ 1 とタイプ 2 に分類される。この異常プリオン蛋白タイプとプリオン蛋白遺伝子のコドン 129 番の多型 (Met または Val) が CJD の臨床像に影響を与えていることが明らかとなり、この 2 つの組み合わせにより患者は 6 つのサブグループに分類されるようになった。それぞれのサブグループの臨床像を表 1 にまとめた。

## 4 鑑別診断

アルツハイマー病、脳血管障害、パーキンソン痴呆認知症症候群、脊髄小脳変性症、認知症を伴う運動ニューロン疾患、脳炎、脳腫瘍、梅毒、代謝性脳症、等

## 5 診断基準

簡便な検査によるスクリーニングや発症前診断は孤発性 CJD では現在のところ確立していない。遺伝性であっても一見孤発性的のように見える例があり、正確な診断にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

### CJDの診断基準

1. 確実例 (definite) : 脳組織においてCJDに特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 病理所見・異常プリオン蛋白の証明は得られていないが、進行性認知症を示し、さらに脳波上の周期性同期性放電を認める。さらに、ミオクローヌス、錐体路または錐体外路徴候、小脳症状 (ふらつき歩行を含む) または視覚異常、無動無言状態のうち2項目以上を呈するもの。あるいは、「3. 疑い例」に該当する例で、髄液14-3-3蛋白陽性で全臨床経過が2年未満であるもの。
3. 疑い例 (possible) : ほぼ確実例と同様の臨床症状を呈するが、脳波上の周期性同期性放電を認めないもの。

## 2. 遺伝性プリオン病

### 概念

表 2 に示すように現在まで二十数種の遺伝子変異が遺伝性プリオン病の原因として報告されている。遺伝性プリオン病の代表的な病型に、プリオン蛋白遺伝子 102 番の変異によるゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病 (Gerstmann-Straussler-Scheinker<sup>102</sup>: GSS<sup>102</sup>)、家族性致死性致死性家族性不眠症 (fatal familial familial fatal insomnia: FFI) および家族性 CJD がある。我が国では V180I の家族性 CJD が最も多く、全体のほぼ半数、P102L と E200K がそれぞれ約 20%、M232R が約 15%である(2009 年 9 月)。

### (a) プリオン蛋白遺伝子変異 V180I による家族性 CJD

#### 1 概念・疫学

プリオン蛋白遺伝子コドン 180 の Valine(V)から Isoleucine(I)への変異による家族性 CJD は我が国の遺伝性プリオン病のうちで最も頻度の高いもので、遺伝性プリオン病全体中では約半数を占める(2009 年 9 月現在)。欧米では 2 例報告されているだけである。家族性 CJD にはこのほかに、E200K(後述)、M232R 等が知られている(表 2 参照)。M232R も我が国でのみ報告されているタイプで、古典型孤発性 CJD と同様の臨床経過、検査所見を呈する例が大半である。

#### 2 臨床症状

発症年齢は 44-93 歳代で、平均約 76 歳である。初発症状は記憶力障害、または失語や失行などの高次脳機能障害であり緩徐に進行する。神経学的には小脳失調や視覚障害は示さず、ミオクロヌスの出現もまれである。稀な例として、パーキンソニズムや舞踏運動で発症した例がある。全経過の平均は約 1.9 年であり、数年にわたる場合もある。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症等で死亡する。M232R は発症年齢の平均が 66.6 歳で平均罹病期間は 1.3 年である。2009 年 9 月現在、V180I、M232R とも家族内発症が確認された報告は無く、一見孤発性の発症様式であり、非典型的な症状のため診断がつきにくく、プリオン病遺伝子検索が必須である。

#### 3 検査所見

##### (1) 脳波

① PSD は認めない。

##### (2) 脳脊髄液

① NSE や 14-3-3 蛋白の上昇は普通認めない。

##### (3) 脳 MRI

① 臨床症状に比べて派手な所見を認める。脳 MRI の拡散強調画像で後頭葉と中心溝前後を除いたほぼ全域に大脳皮質のリボン状の高信号と基底核領域の高信号を認め、大脳皮質全体が浮腫状に腫脹する。

② 末期には後頭葉と中心溝付近も高信号を呈し、病期の進行に伴い、脳萎縮も次第に明らかとなる。

#### 4 鑑別診断

アルツハイマー病、橋本脳症などの代謝性脳症、脳炎、梅毒、痙攣重積、低酸素脳症等

#### 5 診断

画像所見や臨床症状から V180I を疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。

(ab) プリオン蛋白遺伝子変異 Pr<sup>e</sup>102Leuによる GSS (GSS<sup>102</sup>)

1 概念・疫学

プリオン蛋白遺伝子コドン 102 の Proline(P)から Leucine(L)への変異による GSS (GSS<sup>102</sup>) は遺伝性プリオン病-GSSのうちで最も頻度の高いものであるが、遺伝性プリオン病全体の中では約 16%を占める。遺伝性プリオン病の 90%を占める。GSSにはこのほかに瘧性対麻痺を伴うタイプとして P105Lなどが知られている。

2 臨床症状

発症年齢は 40-60 歳代で、平均約 50 歳である。初発症状は歩行障害であり、その後には認知症を伴って両者が緩徐に進行する。神経学的には四肢の小脳失調、眼振、構音障害、下肢異常感覚、腱反射の低下、病的反射、認知症が認められる。ミオクロヌスの出現はまれである。全経過は約 5-10 年である。末期には寝たきりから無動無言状態となり、感染症等で死亡する。ただし、上記のような典型例の他に認知症を初発症状とし、比較的急速に進行する亜型が存在する。

3 検査所見

(1) 脳波

① PSD は約 50%に認める。

(2) 脳脊髄液

① NSE や 14-3-3 蛋白の上昇は普通認めない。

(3) 脳 MRI

① 脳 MRI の拡散強調画像または FLAIR 画像にて大脳皮質と大脳基底核の高信号が認められることがある。

② 初期には脳萎縮はないか、あっても軽度の大脳・小脳萎縮にとどまるが、病期の進行に伴い、脳萎縮も次第に明らかとなる。

4 鑑別診断

アルツハイマー病、脳血管障害、パーキンソン痴呆症候群、脊髄小脳変性症、認知症を伴う運動ニューロン疾患、脳炎、脳腫瘍、梅毒、代謝性脳症、家族性瘧性対麻痺、等

5 診断基準

臨床症状から GSS を疑った場合の診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索である。遺伝子変異が認められなければ、少なくとも遺伝性プリオン病は否定してよい。

GSS の診断基準

1. 確実例 (definite): 進行性認知症、小脳症状、瘧性対麻痺などを呈する。プリオン蛋白遺伝子の変異が認められ、脳組織において GSS に特徴的な病理所見を証明するか、またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable): 臨床症状とプリオン蛋白遺伝子の変異は確実例と同じであるが、病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible): 家族歴があり、進行性認知症を呈し、小脳症状か瘧性対麻痺を伴うが、プリオン蛋白遺伝子の変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

(c) プリオン蛋白遺伝子変異 E200K による家族性 CJD

1 概念・疫学

プリオン蛋白遺伝子コドン 200 の Glutamate(E) から Lysine(K) への変異による家族性 CJD は遺伝性プリオン病のうちでは我が国で 2 番目、欧米では最も頻度が高い (2009 年 9 月現在)。浸透率はほぼ 100%であるが、家族内発症のない例も報告されている。

## 2 臨床症状

発症平均年齢は 58.4 歳で、症状は孤発性古典型に類似し、急速進行の認知症、全身のミオクローヌスを呈し、数ヶ月以内に無動性無言になる。全経過の平均は約 1.1 年である。特定の地域に偏る傾向がある。

## 3 検査所見

### (1) 脳波

① 特徴的な PSD を認める。

### (2) 脳脊髄液

① 総タウ蛋白、NSE、14-3-3 蛋白の上昇を認める。

### (3) 脳 MRI

① 孤発性古典型と同様的大脑皮質・基底核の信号変化を拡散強調画像で認める。

② 末期には脳萎縮が著明になる。

## 4 鑑別診断

アルツハイマー病、橋本脳症などの代謝性脳症、脳炎、梅毒、痙攣重積、低酸素脳症等

## 5 診断

孤発性との鑑別にはプリオン蛋白遺伝子の検索が必要である。

## (bd) 致死性家族性不眠症 (FFI)

### 1 概念・疫学

Asp→Asn-プリオン蛋白遺伝子コドン 178 に Asp(D) から Asn(N) の変異を持ち、コドン 129 が Met/Met であった場合に FFI を生じる。コドン 178 に Asp から Asn の変異を持っていてもその変異のある同一のアリルの 129 番の多型が Val である場合は臨床症状は CJD となり、FFI とはならない。また、プリオン蛋白遺伝子 200 番の Glu から Lys の変異で FFI を生じることもある。男女差はない。日本では数家系が報告されているのみである。

### 2 臨床症状

発症年齢は平均 50 歳である。病初期より進行性不眠、多汗症、体温調節障害、頻脈、血圧調節障害、排尿障害、不規則呼吸等の広汎かつ多彩な自律神経障害と、夜間興奮、幻覚等の精神運動興奮を呈する。病期が進行すると記憶障害、失見当識等の認知症やせん妄、構音障害、歩行障害を生じ、その他、ミオクローヌス、小脳失調、腱反射の亢進、病的反射が認められる。ただし、不眠を呈さない亜型が存在する。亜急性に進行し、約 1 年で無動無言状態となり死亡する。

### 3 検査所見

#### (1) 脳波

- ① 睡眠脳波の消失
- ② PSD は認められない。

#### (2) 血液検査

- ① 血清カテコールアミンの上昇

#### (3) 脳 MRI で

- ① 視床内側に変性を示唆する所見が得られることがある。

### 4 鑑別診断

アルツハイマー病、脳血管障害、脳炎、脳腫瘍、梅毒、代謝性脳症、等

### 5 診断基準

臨床症状から FFI を疑った場合に診断に最も重要なのはプリオン蛋白遺伝子の検索

である。孤発性致死性不眠症の鑑別が重要である。

#### FFI の診断基準

1. 確実例 (definite) : 臨床的に進行性不眠, 認知症, 交感神経興奮状態, ミオクローヌス, 小脳失調, 錐体路徴候, 無動無言状態など FFI として矛盾しない症状を呈し, プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met である。さらに脳組織において FFI に特徴的な病理所見を証明するか, またはウェスタンブロット法か免疫組織学的検査にて異常プリオン蛋白が検出されたもの。
2. ほぼ確実例 (probable) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈し, プリオン蛋白遺伝子のコドン 178 の変異を有しコドン 129 が Met/Met であるが, 病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。
3. 疑い例 (possible) : 臨床的に FFI として矛盾しない症状を呈しているが, プリオン蛋白遺伝子変異や病理所見・異常プリオン蛋白の証明が得られていないもの。

### 3. 獲得性感染性プリオン病

#### 概念

獲得性プリオン病には、ヒト由来乾燥硬膜移植等を代表的な原因とする医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jakob disease : CJD), 牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy : BSE) 罹患牛由来の食品を通じて人に感染した変異型 CJD, 等がある。

#### (a) ヒト由来乾燥硬膜移植による CJD

##### 1 概念

近年、脳外科手術時のヒト由来乾燥硬膜の移植により CJD が感染したと考えられる患者が多発している。その多くがアルカリ処理をしていないドイツ製のヒト死体由来の乾燥硬膜 (商品名 Lyodura) を使用していることが証明されており、医原性感染であることが確実視されている。依然として新規症例の報告があり、鑑別に注意を要する。

##### 2 臨床症状

潜伏期は 1-2、3 年であり、1-30 (平均 12) 年である。 発症年齢は 50 歳代が多く、孤発性 CJD と比べると若い。初発症状は小脳失調が多く、眼球運動障害、視覚異常の出現頻度が高い傾向がある。その他の臨床症状に非感染性の CJD と違いはなく 古典型の孤発性 CJD と大差はなく、PSD やミオクローヌス が出現し、罹病期間も 1-2 年である。 罹病期間も 1-2 年で非感染性 CJD と差はない。 ヒト由来乾燥硬膜移植による CJD の約 10% 約 30% の患者は発症 1 年後にも簡単な応答が可能であるような緩徐進行性の症状を呈する 非古典型 (ブランク型) である。この場合ミオクローヌスや PSD は見られないことが多い。

##### 3 診断基準

医原性 CJD の診断基準は孤発性 CJD のものに準じる。

#### (b) 変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (variant Creutzfeldt-Jakob disease : vCJD)

##### 1 概念・疫学

vCJD は BSE 罹患牛由来の食品の経口摂取によって牛からヒトに伝播したと考えられている。1994 年よりイギリスを中心に発生しており、平成 21 年 9 月現在、累積患者数は 170 名 210 名 を越えている。イギリス以外では、フランス、アイルランド、イタリア、香港、アメリカ、カナダ、オランダ及び日本で報告がある。vCJD の全例でプリオン蛋白遺伝子コドン 129 番は Met/Met 型である。

なお、平成 17 年 2 月 4 日に我が国において初めて確認された vCJD 症例においては、臨床経過中に実施された脳波検査及び MRI 検査において、世界保健機関が示している vCJD の診断基準に合致しない所見が確認された (CJD サーベイランス実施時は孤発型 CJD の所見を示した。) ことを踏まえ、今後、プリオン病を疑わせる症状を有する患者の診断 (特に、分類の診断、除外の診断) 等の際には、この点に特に留意が必要である。

##### 2 臨床症状

発症年齢は 12-74 歳であるが、平均 29 歳と若年であることが特徴である。初期には抑鬱、焦燥、不安、自閉、無関心、不眠、強迫観念、錯乱、興奮、異常な情動、性格変化、異常行動、記憶障害等の精神症状が中心である。進行すると認知症が徐々に顕著となり、また全例に失調症状を認めるようになる。顔・四肢の痛み、異常感覚、感覚障害も高頻度に認められる。ミオクローヌスは認められるが、CJD に見られる程ははっきりとしておらず出現期間、頻度ともに少ない。経過は緩徐進行性で罹病期間は平均 18 か月である。末期には約半数が無動無言状態となる。