

臨床懇話会

## 第 374 回東京医科大学臨床懇話会

### 高齢で発症した遺伝性プリオン病 (Creutzfeldt-Jakob 病)

#### An elderly patient with hereditary prion disease (Creutzfeldt-Jakob disease)

日 時: 平成 19 年 10 月 19 日 (金) 18:00~19:20

場 所: 東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当番講座: 東京医科大学老年病学講座

関連講座: 東京医科大学放射線医学講座

東京医科大学病理学講座

東京医科大学神経生理学講座

司 会 者: 羽生 春夫 (老年病学講座准教授)

発 言 者: 小山 俊一 (老年病学講座)

吉田 幸恵 (医学部 5 年)

櫻井 博文 (老年病学講座講師)

米山 礼美 (医学部 5 年)

馬原 孝彦 (老年病学講座講師)

岩白利津子 (放射線医学講座)

工藤 玄恵 (病理学講座教授)

金子 清俊 (神経生理学講座主任教授)

渡邊 正哉 (医学部 5 年)

渡部 泰輔 (医学部 5 年)

羽生 (司会): それでは、第 374 回東京医科大学臨床懇話会を開催したいと思います。

本日の症例は老年病学講座の担当で、「高齢で発症した遺伝性プリオン病 (Creutzfeldt-Jakob 病)」です。症例を老年病科の小山先生に呈示していただきます。

小山 (老年病学講座): 症例は 84 歳の男性で、主訴はもの忘れ、幻覚、異常行動です。家族歴は、6 人兄弟の第 2 子で、プリオン蛋白の遺伝子解析は、同意の得られた弟さんにコドン 180 の点変異 (V<sub>al</sub> → I<sub>le</sub>) が確認されました。近親者に Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) の発症者はいません。海外渡航歴は、昭和 52 年、世界一周旅行で数日間イギリスに滞在しています。

既往歴は、昭和 2 年脊椎カリエス、昭和 16 年胃潰瘍にて入院、昭和 17 年統合失調症を発症し、昭和 23 年某大学病院でロボトミーを施行され、以後昭和 37 年まで M 病院にてフォローされていました。その後は

就職、結婚し一般生活を営んでいました。平成 8 年に胆石症にて胆嚢摘出術を受けておりますが、輸血歴はありません。

生活歴は、昭和 58 年に定年退職後は妻と二人暮らしで、子供はいません。平成 11 年から妻と別居し、マンションで独り暮らしをしていて、ADL はほぼ自立していました。

現病歴です。平成 18 年 6 月、待ち合わせの約束を忘れるなどのもの忘れ症状がたびたび出現し、兄弟に勧められて近医を受診しましたが、認知症の検査を受けるも異常なしと判定されました。

同年 9 月 ■■■、宅配の新聞を 3 日間取り込まない、テレビを自分でつけられない、またはそういう周囲の状況を全く理解できない等、日常生活に支障が出るようになり、近医を受診しました。この時点で施行した Mini-Mental State Examination (MMSE) は 28 点と正常でした。

その1週間後の10月、部屋の中で犬や猫がけんかをしている、蛇がいるなどの幻覚がみられ、ヘルパーが持ってきた食事を投げ散らかすなどの異常行動、そして、財布や入れ歯をどこに置いたか分からないなどの記憶障害が出現しました。3日後の10月になり近医を受診、頭部MRIを施行し、異常を認め、同日当科へ紹介受診となりました。

初診時のMMSEは18点と認知機能の低下、頭部MRI拡散強調画像で左尾状核、広範な大脳皮質に高信号域病変を認め、CJDの疑いにて当科入院となりました。

入院時現症は、体温37°Cと微熱を認め、血圧は132/78 mmHgと正常、脈拍は78/分、整で、胸部に異常所見は認めませんでした。腹部に手術痕があり、他に異常所見は認めませんでした。

神経学的所見ですが、意識は清明、脳神経系は異常所見を認めず、運動系は明らかな麻痺を認めず、錐体外路症状、ミオクローヌスを認めず、驚愕反応を認め、感覚系は異常なし、小脳症状は認めず、反射は明らかな亢進、低下は認めず、病的反射は認めませんでした。

司会：この患者さんの驚愕反応について、具体的にどういった症状か教えて下さい。

小山：一般的には、とても衝撃的な事柄が目の前で起こった時に腰を抜かして動けなくなるような心因反応と言われています。よくみられるのは、脳性麻痺の患者さんが、食事をしたり、みんなで集まってレクリエーションをしている最中に物を落として、大きな音がした瞬間に動きが止まってしまうといった反応です。この患者さんも、食事をしているところを後ろから呼びかけると、びくっとして、食事をするのを止めてしまうという症状が見られました。

司会：他に、今までの経過で質問はありませんか。

吉田 (医学部5年)：近医で施行された10月MRI所見はいかがだったのでしょうか。

小山：基本的には、当院を受診して撮り直したMRIと同じ所見です。拡散強調画像でかなり広範に大脳皮質と基底核に異常信号を認めました。

司会：ここで、一般的な認知症の診療の進め方について、櫻井先生から解説していただきたいと思えます。

櫻井 (老年病学講座)：「もの忘れ」外来では、はじめに認知症と区別が必要な意識障害やせん妄を鑑別します。次に、一般検査のほかに甲状腺ホルモンやビタミンB12、画像検査として頭部CTやMRI、そして

表1 認知症の原因疾患

脳血管障害：血管性認知症 (脳梗塞/脳出血)
神経変性疾患：アルツハイマー病 レビー小体型認知症 前頭側頭型認知症 (ピック病) パーキンソン病 進行性核上性麻痺 皮質基底核変性症 ハンチントン舞踏病
感染性疾患：クロイツフェルト-ヤコブ病(プリオン病) ヘルペス脳炎
内科的疾患：甲状腺機能低下症、ビタミンB1欠乏症 (Wernicke脳症) ビタミンB12欠乏症
脳外科的疾患：正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、頭部外傷

脳血流SPECT検査を行い、さまざまな疾患を鑑別していきます。

認知症にはさまざまな原因疾患があります (表1)。脳血管障害、神経変性疾患、今回のプリオン病、感染性疾患、あるいは内科疾患に伴うもの、脳外科で治療できる病気などがあります。治りうる認知症を見逃さないことが重要です。甲状腺機能低下症では、甲状腺ホルモンの低下で一見認知症のような、物忘れや意欲低下が出現します。また、脳外科疾患で認知症と同じような症状がみられる場合があります。慢性硬膜下血腫で脳が圧迫されたり、正常圧水頭症で著明な脳室の拡大が認められる場合です。このような疾患は脳外科的な治療で改善できます。

私たちの「もの忘れ」外来で、認知症の原因疾患を調べますと、半数以上はアルツハイマー病です。次いで多いのは、血管性認知症とレビー小体型認知症です。今回のプリオン病は、頻度は少ないのですが認知症の鑑別診断として非常に重要な疾患です。

次に、これらの鑑別のポイントを説明します。アルツハイマー型認知症は、記憶障害、もの忘れから始まり、比較的ゆっくりと進行します。最近注目されているレビー小体型認知症は、日によって認知症の症状が変化したり、1日のうちでも認知機能が動揺します。また、そこに人が見えるとか、動物がいるといった幻視がみられます。さらに筋固縮や振戦、歩行障害などのパーキンソン症状が出現してきます。血管性認知症は、脳血管障害の既往があり、運動麻痺や感覚障害、失語症などの局所神経症状がみられ、脳梗塞や脳出血が起きた後に症状が出現する、あるいは階段状に進行す

るのが特徴的です。本症例は、最初にいろいろな行動の異常で気づかれています。幾つかの病院で検査を受けても MMSE が 28 点で正常範囲と言われ、記憶障害が比較的軽かったのが、発見が遅くなった理由だと思います。その後急速に進行したという点が特徴的で、記憶障害で発症し緩徐に進行するアルツハイマー病とは明らかに異なります。

司会：ただいま代表的な認知症をきたす疾患の特徴を述べていただきました。本症例では、典型的な CJD にみられるようなミオクローヌスや錐体路、錐体外路、小脳症状は明らかではありませんでしたが、記憶障害よりも異常言動が目立ち、進行が非常に早かったという特徴を述べていただきました。

次に、検査所見について説明してもらいます

小山：一般検査では異常ありませんでした。脳波は、11-12 Hz の  $\alpha$  波が後頭葉優位に認められましたが、持続性は悪く、全体に irregular small pattern で、明らかな slow wave はなく、周期性同期性放電(PSD)も認められませんでした。

髄液所見としては、初圧が 8 cmH<sub>2</sub>O、外観は無色透明、比重が 1.005、pH 8.4、細胞数は 1 視野 1/3 で、糖が 71 mg/dl、Cl 120 Eq/L、総蛋白は 28 mg/dl と異常ありませんでした。神経細胞特異的エノラーゼ (NSE) が 80 ng/ml と高値を示し、総タウ蛋白が 2,450 pg/ml と高値を示しました。14-3-3 蛋白は陽性でした。

司会：検査所見について、質問はありますか。

米山 (医学部 5 年)：PSD が見られなかったということですが、CJD ではよく PSD が見られるとされています。一般的にどのぐらいの割合で PSD は見られるものでしょうか。

小山：孤発性 CJD では約 70% に認められると言われています。遺伝性 CJD では、表現型が多様ですが、認めやすい場合と認めにくい場合があります。感染性の場合、認められないことが多いようです。

司会：特徴的な PSD やミオクローヌスが認められれば明らかに CJD を支持できるわけですが、この症例は認められなかったということですね。

この症例では、髄液検査でプリオン病に特徴的な異常を示しましたので、次にプリオン病の髄液検査について馬原先生から解説してもらいます。

馬原 (老年病学講座)：プリオン病の髄液所見は、外観は無色透明、髄液圧も正常 (60-180 mmH<sub>2</sub>O の範囲内) で、細胞数、蛋白質、糖も正常です。

ここからプリオン病の検査で重要とされている特

殊な蛋白質について説明します。14-3-3 蛋白は 1963 年に発見されたもので、神経細胞の正常な細胞体に豊富に存在しています。シグナル伝達やアポトーシス調節など、多くの機能があり、7つのアイソフォームがあります。CJD の髄液で検出され、診断マーカーとして注目されています。ただし、病型や時期による検出率の違いがありますので注意が必要です。さらに、正常な神経細胞に含まれている蛋白質ですので、大脳皮質を広範に障害するような脳梗塞や HIV 脳症などでも髄液で検出されることがあります。また、施設間で統一された検査法の基準値がないといった問題点があげられます。

他の診断マーカーとしてタウ蛋白があります。これは細胞骨格関連蛋白といわれ、細胞の骨組みに関連した蛋白質です。正常細胞にも存在しますが、CJD では髄液中の総タウ蛋白が 1,000 pg/ml 以上にまで上昇することが多く、診断に有用です。タウ蛋白は高度にリン酸化されると溶けにくくなり、アルツハイマー病などでは神経原線維変化として認められます。アルツハイマー病でも髄液中のタウ蛋白は増加しますが、特に、リン酸化されたタウ蛋白が増えてまいります。一方、CJD では総タウ蛋白が増えるのに対してリン酸化タウ蛋白は上昇しませんので、この点でアルツハイマー病との鑑別が可能です。

CJD における髄液検査と MRI 検査の診断的有用性を比較しますと、MRI の拡散強調画像が最も高い検出率を示します。ただし、100% ではありません。タウ蛋白も同様に高い検出率を示しますが、100% ではありません。14-3-3 蛋白の検出率は 80% 台、特に早期の段階においては、14-3-3 蛋白はやや検出率が低下します。神経特異的エノラーゼは 50% ぐらいの検出率です。したがって、画像と髄液検査を組み合わせることによって、高い診断精度が得られます。

司会：髄液所見について解析していただきました。現在、タウ蛋白は商業的にもアルツハイマー病の診断などに利用されておりますが、CJD では総タウ蛋白は非常に高くなるけれども、リン酸化タウ蛋白は高くない、その相違がアルツハイマー病との鑑別になるというお話でした。

髄液検査で特徴的な異常所見が見られて、次はこの患者さんの診断のきっかけにもなった画像所見です。放射線科の岩白先生から解説していただきたいと思っています

岩白 (放射線医学講座)：この患者さんの MRI の拡



図1 MRI (拡散強調画像)

散強調画像です (図1)。両側の大脳皮質、特に左側優位に高信号が見られます。また、尾状核と被殻にも高信号が見られます。T1強調画像やT2強調画像、FLAIR画像では、拡散強調画像で高信号が見られたところと一致して皮質が肥厚していますが、特に異常信号は呈していません。なお、すべての画像で左前頭葉にロボトミー後の変化がみられております。

拡散とは、多くの粒子から成る系において必ず認められる物理現象です。ある系で平衡状態にあっても粒子は必ず静止せずに、微視的な運動を絶えず繰り返しており、刻々とその場所を変えている現象のことです。この拡散を画像に反映したものが拡散強調画像です。拡散能の低下した場所が高信号となります。細胞外の水の動きが多いほど拡散能は高くなりますので、低信号となります。

具体的に拡散強調画像で高信号が見られるものには、細胞性浮腫、粘稠な液体、細胞密度の高い腫瘍状態、出血などの病態があります。CJDでは、細胞性浮腫が見られ、細胞間質液が減少し、高信号となります。

皮質中心の高信号が認められるものとしては、CJDの他に、脳炎、脳梗塞、脳挫傷、出血、などが挙げられます。これらの疾患は、臨床所見と合わせることでより鑑別が可能となります。

次に、脳血流シンチグラフィについてです。両側の前頭葉から、側頭頭頂葉、後部帯状回など広範な領域で血流低下が認められ、広範な機能障害が生じていることが示唆されます。

表2 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病の診断基準

I. 従来から用いられている診断基準 (Masters ら 1979 ほか)

A. 確実例 definite

特徴的な病理所見、または Western blot や免疫染色法で脳に異常プリオン蛋白を検出

B. ほぼ確実例 probable

1. 急速進行性認知症

2. 次の4項目中2項目以上を満たす

a. ミオクローヌス

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. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD)

C. 疑い例 possible

上記のBの1および2を満たすが、脳波上 PSD がない場合

II. 拡大診断基準 (WHO 1998)

上記の診断基準のCの疑い例 possible に入る例で、脳波上 PSD がなくても、脳脊髄液中に 14-3-3 蛋白が検出され、臨床経過が2年未満の場合、ほぼ確実例 probable とする

司会：画像所見について質問はございますか。MRIの拡散強調画像では、後部帯状回が高信号に見えますが、これがSPECTの後部帯状回の血流低下と一致した所見なのかもしれません。最近、私たちは新たに遺伝性CJDの症例を経験しておりまして、やはり後部帯状回が高信号となり、逆に海馬は比較的障害をまぬがれていました。CJDでは、後部帯状回や側頭・頭頂葉が障害されやすいという印象を持っていますが、何かコメントはございますか。

岩白：分かりませんが、今後の参考にしたいと思います。

司会：後で病理の工藤先生から説明していただけるかもしれません。それでは、続いて小山先生から最後の診断に至るまでの経過を説明していただきたいと思います。

小山：遺伝性CJDに関しては、表現系が多様なために一定の診断基準は設けられていません。表2に、孤発性CJDの診断基準を示します。この症例では、病理学的確認はなされておませんが、脳脊髄液中に14-3-3蛋白が検出され、臨床経過が2年未満ということから、拡大診断基準を適用すると“ほぼ確実例”ということになります。さらに、プリオン蛋白の遺伝子解析でコドン180に点変異を認め、バリンがイソロイシンに置き換わっていました。以上より、急速進行性

の認知症を認め、髄液のタウ蛋白が異常高値、14-3-3蛋白が陽性、そして、MRIの拡散強調画像では大脳皮質の広範な高信号域病変を認めたことから、遺伝性CJDと診断しました。

司会：ありがとうございます。典型的な孤発性のCJDと違って、遺伝性CJDではミオクロノスやPSDが出ないこともあり、診断に注意を要するという事です。この症例はコドン180のバリン・イソロイシンの点変異がありながら、84歳になるまで発症しませんでした。このように、遺伝子異常がありながら、高齢になるまで発症しないということはよくあるのでしょうか。

小山：詳しくは分かりませんが、異常プリオン蛋白が蓄積されてきて発症するのでしょうかけれども、コドン180の点変異のタイプは、過去10例ほど文献的に報告がありますが、大体70歳以降の高齢発症が特徴となっています。この症例は84歳で、恐らく最高齢の発症だと思われませんが、その後我々が経験した別の症例も76歳の女性でした。コドン180の点変異に関して言えば高齢発症ということになってはいますが、なぜ高齢になるまでに発症しなかったという点は不明です。

司会：それでは、これからご専門のお二方の先生にお話しいただきたいと思います。初めに病理学講座の工藤先生から、病理学的な観点からお話しさせていただきます。

工藤 (病理学講座)：本例の病理所見はございませんから、一般的な病理学的所見についてお話をしたいと思います。まず、呼称からですが、欧米ではJakob-Creutzfeldt病と呼ばれているかと思えます。当初、Creutzfeldt-Jakob病と名づけられましたが、Jakobの功績の大きさを讃えて、まもなくJakob-Creutzfeldtに呼び換えられたと或る著書に書かれています。ちなみに、最初にCreutzfeldtが報告した例は、後の検索結果からおそらく代謝性疾患であって、今日のプリオン病ではない可能性が示唆されています。

また、プリオンという名称については、その核酸を欠く新しい病原体にProteinaceous infectious particlesと名づけられましたが、その頭文字をとると、プロイン(Proin)となります。しかし、それでは語呂が良くない言うことで、プリオン(Prion)と言い換えた経緯があるそうです。

我々すべての者は、正常プリオン遺伝子を持っています。簡単にプリオン病を説明すると、異常プリオン

表3 ヒトのプリオン病の歴史

Creutzfeldt (1920年)	この例は今では metabolic encephalopathy の可能性がある。
Jakob (1921年)	この報告例の中に遺伝性の家族がいた。後日、コドン178の突然変異が示された。
Gerstmann et al (1936年)	遺伝性脊髄小脳失調症例を報告。後日、コドン102でプロリンからロイシンへの変異が示された。
Gajdusek & Zigas (1957年)	Kuruを報告。
Hadlow (1959年)	KuruとScrapieの組織学的類似性を発見。Kuruの移植実験を勧める。
Gajdusek et al (1966年)	Kuruの伝播実験に成功。
Gibbs et al (1968年)	孤発性Creutzfeldt-Jakob病の伝播実験に成功。
Masters et al (1981年)	GGsの伝播実験に成功。
医原性(医療行為)	
Duffy et al (1974年)	角膜移植例を報告。
家畜からヒトへの感染	
Will et al (1996年)	変異型を報告。(BSE狂牛病罹患の牛肉を食べて感染)

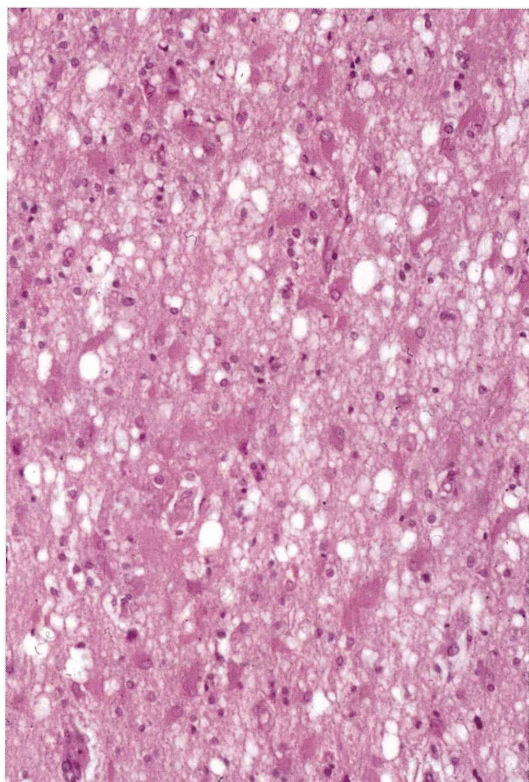
蛋白の蓄積によって起こる病気の総称です。これには、遺伝子の異常がある場合と狂牛病に代表されるように、異常プリオン蛋白の感染によって起こる場合があります。

そのプリオン病の研究が今日のように大きく飛躍的に進歩したきっかけとなった疾患が、パプアニューギニアの食人種の女性と子供の間で好発していたクールー(Kuru)病でした。多くの科学者の長年にわたる地道な臨床基礎的研究のおかげで、Kuruの病理がCJDや、はるか16世紀あたりから各種動物に見つかった奇妙な脳変性疾患群のそれによく類似していることなどが順次わかってきました。そのヒトのプリオン病の歴史を簡単にまとめますと表3のようになります。

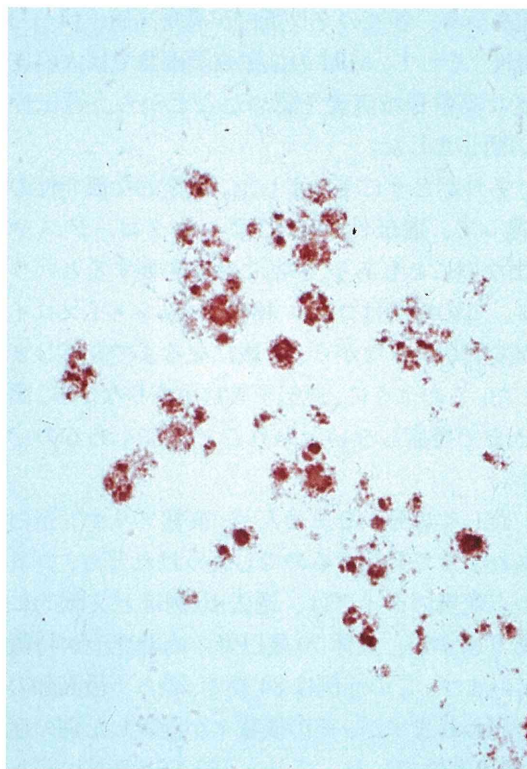
人のプリオン病の多くは孤発例ですが、本例のような家族例もあります。さらに、医原性あるいは狂牛病の肉摂取による感染例があります。孤発性は100万人に1人の割合で世界中ほぼ均等に男女差もなく発生するといわれています。

本症には伝播性海綿状脳症という邦名がありますが、それでお分かりのように、伝播性疾患です。しかし、実はそれほど強い伝達性はないというデータもあります。例えば、病理学的に典型症例でも動物に伝播できない例があります。また海綿状変化のない症例では、ほぼ100%伝播不可能ということです。

検索技術の進歩により最近ではWestern blot法の



海綿状変化、神経細胞の脱落とグリオシス



異常プリオン蛋白陽性物質

図2

蛋白分析で十分に診断可能という時代になりましたが、今でも本症の確定診断には病理学的検索が必要です。

その肉眼的所見についてですが、ほとんどの例であまり目立った変化はありません。しかし、中には少数ですが、全体あるいは巣状に顕著な萎縮を呈する例があります。そしてその強い萎縮は長期例で認められる傾向にあります。萎縮が強い例でも海馬は比較的保たれている点が特徴とされています。ちなみに、アルツハイマー病の萎縮脳では海馬はより強く萎縮しています。

本例の遺伝子結果からみますと、おそらく孤発性CJDに類似する病理像を有しているのではないかと思います。その組織像として、海綿状変化、神経細胞の脱落消失、そしてグリオシス、つまり星膠細胞やミクログリアの反応性増殖が三大特徴として知られています(図2左)。その他に、炎症所見がない、あるいはシナプスの減少や脱落も特徴として挙げられます。海綿状変化はまず神経細胞の細胞質や突起に出現し、次第に癒合して大きくなり、進行すると、顕微鏡で見えるのは空胞と海綿状変化とグリオシスだけです。その時点には神経細胞はどこかへいってしま

ます。

さらに、免疫組織化学的手法を用いて異常プリオン蛋白が沈着している部位や程度を同定確認するわけですが(図2右)、その沈着部位には大きく4パターンあります。アミロイド斑、神経細胞周囲、空胞周囲、そしてシナプス部などです。さらに検索個所でその分布や染色性に違いがあります。染色性の違いは、プリオン蛋白の沈着に程度差があることを表現していることとなります。本例は孤発例に近い組織所見と推察されますから、アミロイド沈着はおそらくないと思います。

海綿状変化、神経細胞の脱落消失、そしてグリオシスのそれぞれは非特異的な所見です。具体例を挙げますと、海綿状変化は脳梗塞巣に見られます。このほかに、低酸素・無酸素脳症、アルツハイマー型認知症やピック病、各種の神経変性疾患や代謝性脳症などにも見られます。また、グリオシスについても、脳梗塞の治癒癒痕期の標本にプリオン病の診断がついても何ら不思議ではありません。したがって、海綿状変化やグリオシスなど、比較的良く遭遇する所見を読み過ぎない注意が必要です。

終わりに、海綿状変化に関する余談ですが、Creutz-

feldt も Jakob もそのことに触れていないと言われて  
います。わたしの勝手な憶測ですが、その海綿状変化  
を病変とすることに躊躇があったのかも知れません。  
なぜならば、先ほど述べました病的状態のほかに、海  
綿状変化は死後変化として、あるいは意図的に人工的  
にもつくれる形態所見ですから。

司会：いろいろな興味深い病理標本をご呈示いた  
だきまして、ありがとうございます。CJD にもバリ  
エーションがあるというお話でしたが、ただいまの病  
理的な観点からのお話について質問はございますか。

特になければ、最後に神経生理学の金子先生から総  
括的なお話をさせていただきたいと思えます。

金子（神経生理学講座）：ここにいろいろな種類の  
病原体が書いてあります。TOXIN は DNA なり RNA  
なり、全部核酸を持っています。しかし、プリオンと  
いうのは蛋白質です。その蛋白質が脳の中で増えてい  
くという仕組みは何だろうというお話です。

もともと私たちは、正常型のプリオン蛋白質を持っ  
ています。これは脳とか脊髄、中枢神経系に特に発現  
が多い。そこに感染型のプリオン蛋白質が入ってく  
ると、正常型のプリオン蛋白質の形が感染型と同じ形に  
変わって行ってしまいます。ドミノ倒しを想像していただ  
くとよいと思いますが、1個ドミノが倒れると、ぱたぱ  
たとほかの正常の形がみんな感染型になるというイ  
メージを持っていただくと分かりやすいと思えます。

正常型と感染型とどこが違うかという、緑色の  
シート状のものが三角形に巻かれている部分、 $\beta$  シ  
ート構造が増えます（図3）。 $\beta$  シート構造が増えると溶  
けにくくなり、分解されにくくなり、いいことがあり  
ません。細胞はそれを処理できなくなります。先ほど  
から出ている、老人斑の中心にあるアミロイド蛋白、  
アルツハイマー病の  $A\beta$  蛋白も  $\beta$  シート構造です。そ  
れから Pick 小体にたまっているものも  $\beta$  シート構造  
を有します。

蛋白質の立体構造が変わる時は、1回ほどける必要  
があります。何か別の蛋白質のサポートでこれがほど  
けるわけです。私たちの仮説では、普通はここに蛋白  
質分解酵素が来て分解されるはずですが、その時に分  
解酵素のかわりに、感染型のプリオン蛋白質が来る  
と、分解されるかわりに感染型と同じ形に巻き戻っ  
てしまうのです。そうすると、1個の正常型から2つの感  
染型できてしまう。その2つがまた分解しようとして  
いる正常型のところに来ると4つに増えてしまう。こ  
の4つが別の4つを変えていくと8つになり、このよ  
うに次々と脳にたまってしまって、プリオン病にな  
ると思ってください。

問題は、感染型のプリオン蛋白質がなぜできるか  
です。例えば感染型を食べてしまう場合や、あるいは硬  
膜移植によるものなどがあります。薬害ヤコブ病と言  
われましたが、脳外科の手術で CJD の方の硬膜が手  
術に使われてうつる場合がある。それから、自然に



正常型プリオンたんぱく質

感染型プリオンたんぱく質

図3 プリオンたんぱく質の形（立体構造）

Copyright 2004 The University of California, San Francisco, CA Regents of the University of California

なってしまう場合、これが孤発性です。100万人に1人という話がありましたが、そのぐらい非常に率が低いけれども、自然に変わってしまうことがある。それは、長く生きていれば生きていくほど変わるチャンスが増えてくるわけですから、孤発性のCJDは高齢の方に多いわけです。

それ以外に何があるかという、今日のお話にある遺伝性のプリオン病です。アミノ酸が変わると、感染型に変わりやすい性質を持ってしまうから、プリオン病が発症しやすくなります。普通の人だと100万人に1人ですが、アミノ酸変異が入ることで、家族の中で例えば5人いたら1人発症するとか、何万倍も発症率が上がるような変わりやすさを身につけてしまうことが、遺伝型のプリオン病の本体だと思います。

今回のコドン180の場合は、バリンからイソロイシンというアミノ酸に変わっています。バリンもイソロイシンもアミノ酸の性質としてはそれほど変わりません。つまり、バリンがイソロイシンに変わっても、それほど大きな熱力学的な異常を来すような影響が出にくいと予想されます。それが恐らく高齢発症、孤発性のプリオン病に近いという理由の一つである可能性があると思います。

また、なぜ発症する人としらない人がいるのかという問題がありますが、原因は不明です。1つの可能性として、私たちが最近仮説として論文にしたのですが、メカニカルストレスです。例えばボクシングをやっている人の脳(ボクサーズ・ブレイン)があります。外傷を繰り返して受けると、パーキンソン型のレビー小体などの、難溶性の $\beta$ シート型構造物質ができやすくなる可能性があります。

その観点で論文を調べてみると、 $\beta$ シート構造ができるような蛋白質が原因の病気と、外傷とか、そういう機械的な刺激等の可能性、例えば手術歴とか外傷歴、骨折歴、そういったものの関連が報告されています。

この症例の場合、全くの荒唐無稽なお話かもしれませんが、先ほどの画像を見た時に、ロボットミーの部位とプリオン蛋白の蓄積が激しい部位が一致していました。もしかしたら、メカニカルストレスが関与する可能性もあるのかもしれませんが、あれだけ昔にやったことが、何十年もたって出るかどうかは分かりません。

少し今までと違う話になりますが、厚生労働省管轄の難病情報センターを紹介させていただきます

([http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/105\\_i.htm](http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/105_i.htm))。先ほどの蛋白質の話もそうですが、実際にどうしようという時に、このサイトを見ていただくと、医療機関や患者さんの情報、診断指針、治療指針などが出ています。これは常にアップデートされていますので、役立つだろうと思います。私もこの研究班に入れていただいています。

それにリンクされた関連ホームページを紹介します。プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班(<http://prion.umin.jp/index.html>)、これが日本の中心的な存在であり、現在約50名の班員がいます。それから、ヤコブ病の患者さんのご遺族の方が主体となったネットワーク、私たちの大学もきちんとガイドラインをつくっていますので、リンクされていますし、その他に東北大学と長崎大学もリンクされています。

プリオン病の治療法、現状とカウンセリングの問題、感染予防の問題、サーベイランスの問題、こういった情報をアップデートに手に入れることができます。まだpoorなものですが、近々さらに有用な状態に改訂される予定です。

これは東京医大のホームページです(<http://www.asahi-net.or.jp/~zd8k-knk/sub7.htm>)。皆さんわりと訪れてくれていて、ここに感染予防のガイドラインがあります。それから、WHOのもの、あるいは英国の論文、スコットランドの歯医者さんの問題など、全部私たちが日本語にしてリンクしていますので、日本中からアクセスがあります。いろいろな疑問点があったらここを訪れていただければ、あるいは私に直接ご連絡いただいても構いませんが、対応できると思います。

実際に今、一番困っているのは、診断がつく前に手術を受けていて、その後でCJDの患者さんだったということが分かって、その後同じ病院で、同じ手術室で手術を受けた方が感染しているかどうかという問題です。昨年2例ぐらい厚生労働省で報告を受けて、フォローアップしています。そのうちの1例は、東京医大の同窓の先生から私にご連絡いただいて、紹介したものです。

脳脊髄液、あるいは脳外科の手術、中枢神経系に曝露されるところが一番問題なわけです。全部捨ててしまうのが基本です。焼いてしまう。いろいろな処理がありますが、何よりも忘れていただきたいくないのは、プリオン蛋白質も蛋白質だということです。乾かした



らおしまいです。ものすごく処理しにくくなりますので、常にウェットの状態で置いておくのが大事なことです。食器もすぐ洗えばきれいにとれますが、ほうっておいたらこびりついてしまっていくらやってもとれない。プリオン蛋白質も乾かしたらおしまいです。何をやってもだめです。

最後に、私たちの教室でやっている研究を簡単に紹介します。私たちは診断とか治療、予防、基礎研究をやっています。中でも、特に Unfoldin という蛋白質のことを紹介したいと思います。これは酵母から同定したのですが、非常に解きほぐし活性が強いんです。先ほど  $\beta$  シート構造は溶けにくくて大変だという話をしましたが、あれも溶かすことができます。これによって、ピック病の Pick 小体やプリオン蛋白質、さらにパーキンソン病の原因蛋白質である  $\alpha$ -synuclein や、アルツハイマー病の原因であるアミイロイド  $\beta$  蛋白質、これらも溶かすことができます。

驚くことに、実はこれはヒトにもあり、ヒトのほぼあらゆる臓器に存在しています。つまり、ヒトの生体内に眠る非常に強力な活性があり、これをうまく使うと病気を治せる可能性があるかもしれません。

**司会:** ありがとうございます。プリオン病のご専門の立場から、最新の知見までご説明いただきました。せっかくの機会ですので、質問を賜りたいと思います。

**渡辺 (医学部5年):** 素人的な質問になってしまうのですが、アメリカでの狂牛病の騒動以降、実際に牛肉の安全性はどうなんでしょうか。

**金子:** 今、20カ月齢以下の牛肉しか入ってきていないというのはご存じですか。生まれてから20カ月以下の若い牛の肉しか輸入できない状態になっています。日本の食品安全委員会でも、20カ月より若い牛は検査しなくても大丈夫だというふうになっています。そういう基準から考えると、まず大丈夫だろうと言えらると思います。先ほど高齢の方のほうが云々という話をしましたが、牛も同じで、高齢牛にならないと異常な蛋白質が多くなりません。しかし、実際に問題になるのは、本当に20カ月より若い牛だけなのかという、管理上の問題です。たしか60カ月の牛が混じっていたことがありましたし、また脳や脊髄をきちんと取り除かれているかどうかということが大事になりますが、それは屠畜場がきちんと整備されているかどうかという問題になるわけです。一般論で言えば、それほど心配ないと思います。

**渡辺 (医学部5年):** プリオンは人間に感染する際に、手術室における感染があるというお話でしたが、牛肉を傷のついた手で触ったとか、その程度のことで感染し得るものでしょうか。

**金子:** プラクティカルには、まず大丈夫だと思います。手術室の場合は、人から人の感染ですし、先ほどの硬膜移植例もそうです。しかし、牛肉の場合は牛と人ですから、種の壁というのがあります。そこにバリアがありますから、それだけでうつりにくくなります。しかも、脳に直接手術をすとか、注射をすとか、そういうことをすると感染しやすいのですが、食べる際には、消化管から脳にいくまでのバリアがあります。ですから、種の壁のバリアと口から食べるというバリアがありますから、万が一 BSE 脳を直接食べるようなことがあっても、ある程度の防御バリアがあるわけです。

牛肉が傷についただけでどうかということになると、さらにまた別のバリアがあると思いますので、まず心配はないと思います。実際にそういうことがあったんですか。

**渡辺:** いいえ、そうではなく、プリオンの感染する強度がどの程度のものなのかよく分からなかったので、質問させていただきました。

**金子:** その質問は、感染に閾値があるかという質問に置き換えることもできます。一番少ない感染量はどうかということでは、プリオン蛋白質が10万分子あると感染します。それ以下であれば感染しないと思っていただいて結構です。

**司会:** 今、プリオン病の治療については、どの程度まで進んでいるのでしょうか。

**金子:** キナクリン、ペント酸サルフェート、あとはテトラサイクリンなどの抗生物質がいくつか試されていますが、残念ながらどれもはっきりした効果がないのが実情です。感染型が少しでも残っていると自己増殖してしまうというところが一番の問題で、治療の効率が限りなく100%に近いものが求められてしまいます。そのせいでなかなかいい治療法が開発されません。

**司会:** 本日は、高齢で発症した遺伝性プリオン病 (CJD) という比較的まれな疾患を取り上げました。高齢者の診療の中にはこのような疾患が含まれる場合があります。早期に診断して対処しなければいけません。特にプリオン病は感染性疾患ですから、こういった状況で感染するのかをよく理解しておく必要があります。

す。この点に関して、本日は多くのことを勉強されたかと思えます。

最後に、放射線科の岩白先生、病理学の工藤先生、神経生理学の金子先生には、ご専門の立場からいろいろなアドバイスをいただきまして、ありがとうございます。

した。

本日の臨床懇話会をこれで閉会させていただきます。ありがとうございました。

(三木 保 編集委員査読)