

クロイツフェルト・ヤコブ病
診療マニュアル
〔改訂版〕

厚生労働省特定疾患対策研究事業

厚生労働省遅発性ウイルス感染調査研究班

はじめに

平成8年の変異型クロイツフェルト・ヤコブ病と牛海綿状脳症（BSE、いわゆる狂牛病）との関連を指摘した英国政府諮問委員会声明に端を発したいわゆる「狂牛病問題」の発生に始まり、ヒト乾燥硬膜移植に由来すると考えられるクロイツフェルト・ヤコブ病の発生、そして、平成13年9月には牛海綿状脳症（BSE）を発症した牛がわが国においても発見されたことによる「狂牛病問題」が再燃する等、わが国においてもクロイツフェルト・ヤコブ病などのプリオン病に対する関心が高まっている。

クロイツフェルト・ヤコブ病は、異常プリオンと呼ばれるタンパク質によって伝達されるヒトのプリオン病であるが、その本態解明を目指す研究の進歩は著しいものがある。

わが国においては、昭和51年に旧厚生省の特定疾患調査研究事業において「スローウイルス感染と難病発症機序に関する研究班」が設置されて以来、現在の「遅発性ウイルス感染調査研究班」に至るまで、プリオン病等のいわゆる遅発性ウイルス感染が原因と考えられていた疾患に関する調査研究が行われてきた。クロイツフェルト・ヤコブ病の研究についても、着実な推進が図られてきている。

これらの研究の成果を医療の現場に還元し、クロイツフェルト・ヤコブ病の患者に対しての適正な医療を提供するため、平成9年2月、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」が作成され、医療機関等で活用されてきたところであるが、近年のクロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとしたプリオン病解明の飛躍的な進歩を踏まえ、今般、その内容を最新の知見に基づいて改訂を行うこととした。

本改訂マニュアルは、クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとしたプリオン病の治療、検査、感染因子の滅菌法、感染防御等について現在把握し得る最大限の情報を基に構成されている。

このマニュアルが、クロイツフェルト・ヤコブ病等に対する診断・治療の向上や医療機関における院内感染（伝達）防止策の徹底、さらに患者の適正なケアに資されることを期待する。

平成14年1月24日

遅発性ウイルス感染調査研究班

目 次

第1章 プリオン病について	9
①概 念	9
②最近のトピック	10
第2章 プリオン病の分類	13
①孤発性プリオン病	13
②家族性プリオン病	14
③感染性プリオン病	16
第3章 プリオン病の臨床と病理	17
①孤発性プリオン病	17
②家族性プリオン病	21
③感染性プリオン病	28
第4章 プリオン病の治療	43
第5章 プリオン病の検査	44
①臨床検査	44
②特殊検査 (異常プリオン蛋白の検出)	45
第6章 プリオン病感染因子の滅菌法	48
①完全な滅菌法	48
②不完全ながら有効な処理 (感染性を 0.1%以下にするもの)	48
③無効な従来滅菌法	49
④滅菌物別の具体例	49

略 語

プリオン病に関して

CJD, Creutzfeldt-Jakob disease クロイツフェルト・ヤコブ病

vCJD, variant form of Creutzfeldt-Jakob disease バリエント型 CJD

GSS, Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病

FFI, fatal familial insomnia 致死性家族性不眠症

BSE, bovine spongiform encephalopathy 牛海綿状脳症

プリオン蛋白に関して

PrP, prion protein プリオン蛋白

PrP^{Sc}, scrapie form of prion protein 異常型プリオン蛋白

PrP^C, normal cellular form of prion protein 正常型プリオン蛋白

アミノ酸の略号 (Amino acid symbols)

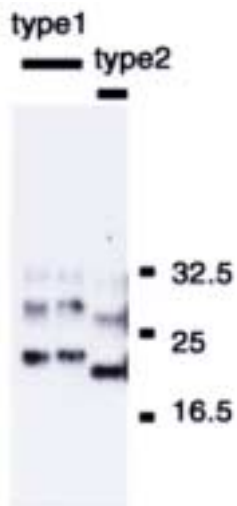
Amino acid	Three-letter symbol	One-letter symbol	Japanese
alanine	Ala	A	アラニン
arginine	Arg	R	アルギニン
asparagine	Asn	N	アスパラギン

目 次

第7章 プリオン病の感染防御	50
①臓器別感染性について	50
②感染ルートに関して	51
③患者の看護と感染防止策	52
④手術時の感染防御の基本的注意事項	52
⑤検査時の感染防御の基本的注意事項	53
⑥剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項	53
⑦家庭内での介護	55
⑧死後の遺体の感染防御に関して	55
⑨感染に関わるさまざまな要因（補足）	55
第8章 プリオン病患者の看護、介護、ケア、医療福祉	57
①看 護	57
②看護と感染防止策	57
③病気の説明、家族の指導、告知	58
④胃瘻の増設および外科治療	58
⑤歯科治療、外科治療	58
⑥在宅療養、介護施設への移行	58
⑦守秘義務	58
⑧医療福祉	59
第9章 プリオン病のサーベイランス	60
【資 料】	63

aspartic acid	Asp	D	アスパラギン酸
cysteine	Cys	C	システイン
glutamine	Gln	Q	グルタミン
glutamic acid	Glu	E	グルタミン酸
glycine	Gly	G	グリシン
histidine	His	H	ヒスチジン
isoleucine	Ile	I	イソロイシン
leucine	Leu	L	ロイシン
lysine	Lys	K	リシン
methionine	Met	M	メチオニン
phenylalanine	Phe	F	フェニルアラニン
proline	Pro	P	プロリン
serine	Ser	S	セリン
threonine	Thr	T	トレオニン
tryptophan	Trp	W	トリプトファン
tyrosine	Tyr	Y	チロシン
valine	Val	V	バリン
その他			
PSD, periodic synchronous discharges	周期性同期性放電		

図1 異常プリオン蛋白のタイピング



Western blot検査の結果を示している。右の数字は分子量を示したもので、それぞれ32.5KD、25KD、16.5KDの分子量である。Western blotのバンドのなかで、タイピングに役立つのは16.5KDと25KDの間に存在するバンドである。このバンドは、糖鎖のないプリオン蛋白の分子量を示し、タイプ1では21KDに相当し、タイプ2では19KDに相当する。このバンドの高さの違いによって、異常プリオン蛋白はタイプ1とタイプ2に分類される。25KD近くの真中のバンドは、一箇所糖鎖のあるプリオン蛋白であり、この図では最も量の少ない32.5KD近くの分子量の大きいバンドは2箇所糖鎖のついたプリオン蛋白である。

図2 脳波

PSDの経過を示す。

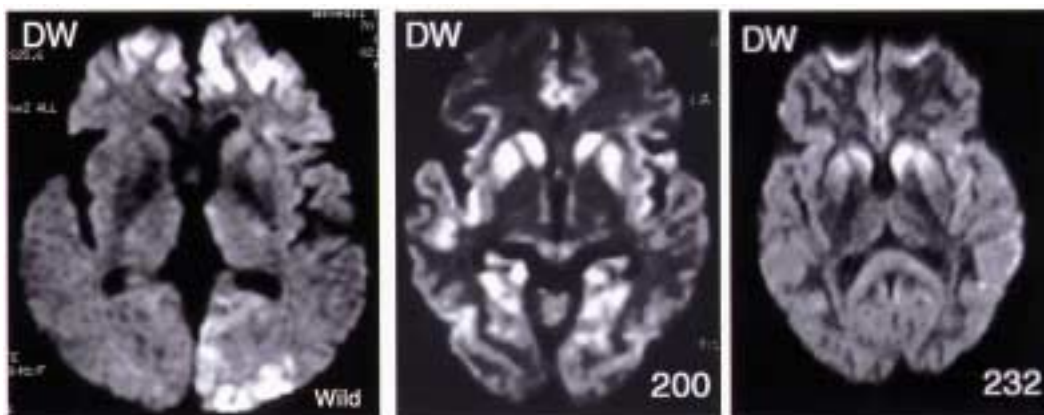


A . 発病初期の脳波。いまだ同期性の放電は認められていないが、基礎律動は障害されており、徐波化が著明である。

B . 典型的な、PSD。基礎律動は制御され、周期的に、全ての部位で同期的に放電が認められる。

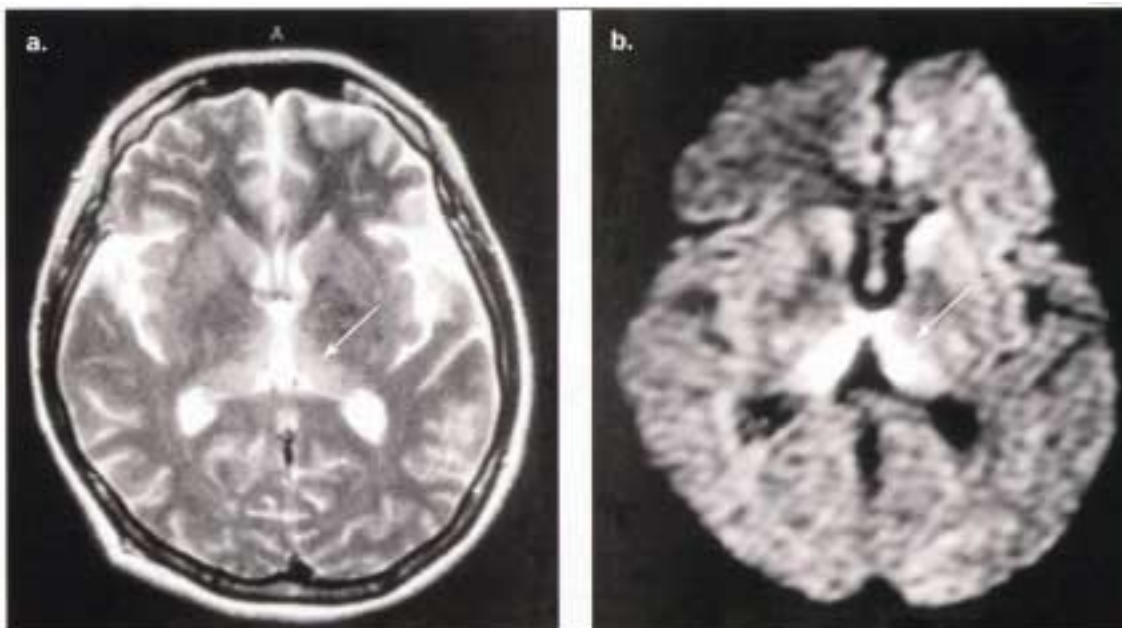
C . 末期の脳波。規則的に認められていたPSDの振幅が低くなり、また頻度も減少している。

図3 脳の画像



MRIのDiffusionが有効である。大脳皮質では、局所的に（すべての頭葉で見られるのではなく、前頭葉の一部）高信号が認められる。また、基底核にも高信号が認められることが多い。症例は左から、Wild（MM1の古典的CJD）、200（コドン200の変異のある家族性CJD）、232（コドン232の変異のある家族性CJD）で異常な高信号を検出している。

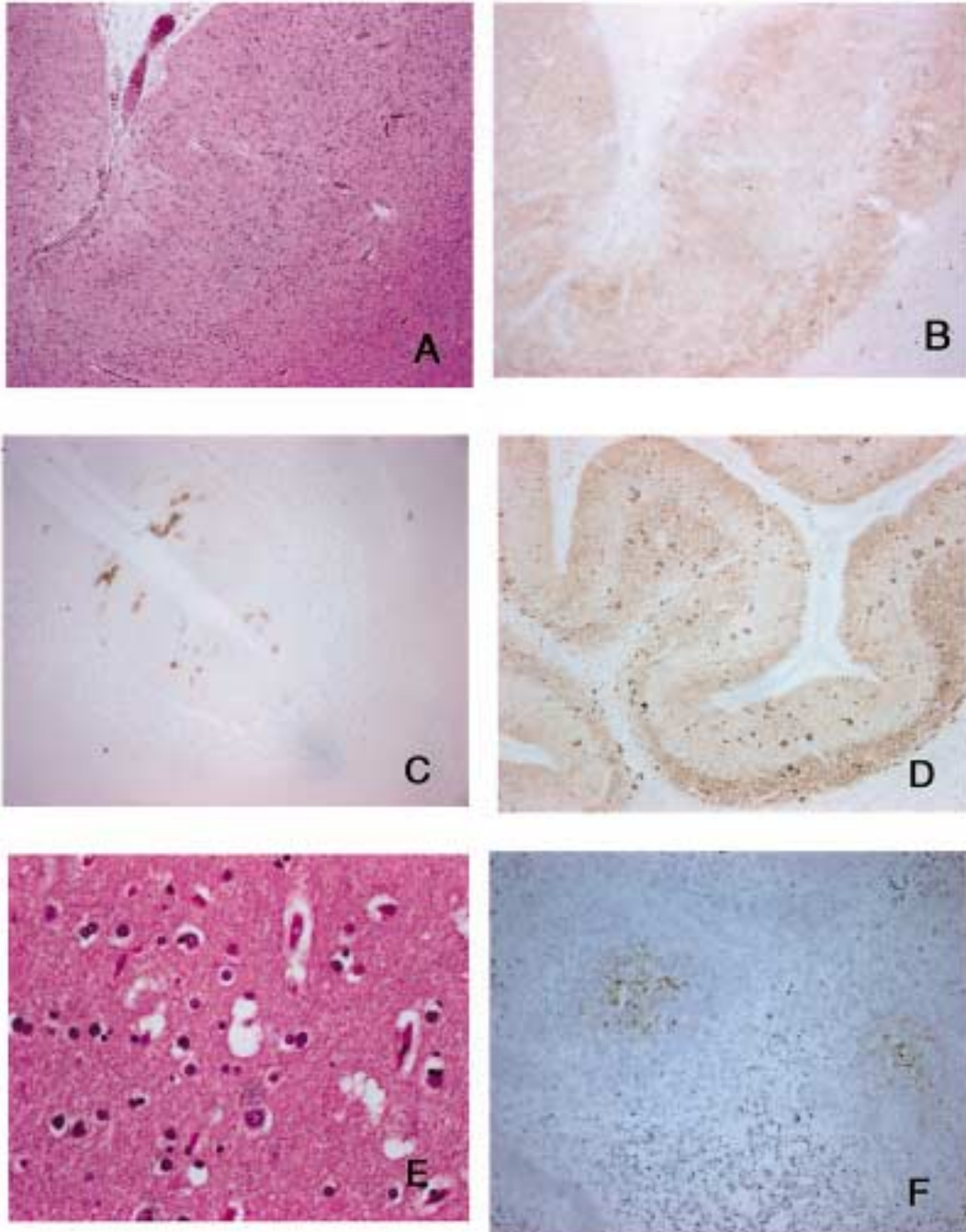
図4 vCJDのMRI画像



T2強調画像(a)及び拡散強調(diffusion-weight)画像(b)において、両側の視床の枕(pulvinar)と背内側核(dorsomedial nuclei)に高信号領域を認める。

Reproduced with permission from the Hong Kong Medical Journal (Kay R, Lau WY, Ng HK, Chan YL, Lyon DJ, van Hasselt CA. Variant Creutzfeldt-Jakob disease in Hong Kong. HKMJ 2001;7:296-8), Copyright (2001), Hong Kong Academy of Medicine.

図5 病理



- A . 孤発性プリオン病の古典型CJD (MM1の症例)。大脳皮質のHE染色。著明な神経細胞脱落とグリオーススを認める。
- B . Aと同じ症例。プリオン蛋白抗体による免疫染色。異常プリオン蛋白は大脳皮質全体にびまん性に分布している。いわゆる、シナプス型の沈着である。
- C . 挿入変異を有する症例 (168bpの挿入変異)。小脳皮質のプリオン蛋白抗体による免疫染色。小脳皮質の分子層にあわい斑状の異常プリオン蛋白の沈着が見られる。
- D . コドン102の変異のGSS症例。小脳皮質のプリオン蛋白抗体による免疫染色。小脳では分子層と顆粒細胞層にシナプス型の沈着とともに、大きな斑状の沈着 (いわゆるアミロイド斑) が認められる。
- E . vCJD症例。HE染色。軽度の海綿状態が見られる。海綿状態に囲まれたアミロイド斑が認められ、これがFlorid Plaqueと呼ばれるものである。
- F . vCJD症例。プリオン蛋白抗体による免疫染色。脾臓の中の、リンパ濾胞内で陽性に染まっているのが濾胞樹状細胞 (Follicular Dendritic Cells, FDC) である。

第 1 章 プリオン病について

①概 念

プリオン病は新しい概念の感染性疾患であり、プリオン病の理解に役立つよう、まずヒトのプリオン病の概念の確立までの歴史を述べる。

1960年代のニューギニアで高地民族に多発していた^{クール}kuruという神経疾患の調査が行われ、その疾患が感染によって引き起こされることが明らかにされた。その根拠となったのは次の二つの報告である。一つはkuruで死亡した患者の脳乳剤をチンパンジーに接種したところ、同じ病気が発症したことであり¹⁾、他は高地民族の儀式的食人習慣を禁止したところ、kuruの発生が終焉したことによる。神経病理学的にkuruと同じような海綿状脳症を示すCreutzfeldt-Jakob病(CJD)や羊のScrapieも同様な病気の可能性が推測され、CJDがチンパンジーに感染することも間もなく証明された²⁾。

そのためヒトのkuruやCJD、動物のScrapieなどが伝達性海綿状脳症と総称されるようになった。この伝達性海綿状脳症ではウイルスのような既知の感染因子は発見されなかったものの、従来、原因不明の神経変性疾患とされていたものが、感染性疾患として位置付けられ、その功績で^{ガイジュセク}Gajdusek博士は1976年ノーベル賞を受賞した。その後、家族性の^{ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー}Gerstmann-Sträussler-Scheinker病(GSS)も同様に感染性が証明されるに至っている³⁾。

伝達性海綿状脳症の解明への次のステップは感染因子の精製であった。精製した感染因子は、核酸を破壊する処理では感染性が低下せず、たんぱく質を破壊する処理を行って初めて感染性が低下したことから、感染因子はたんぱく質から構成されるのではないかというプリオン仮説が提唱された⁴⁾。

プリオン(Prion)とはProteinaceous Infectious Particlesの略である。プリオンを構成する主なたんぱく質としてプリオン蛋白(Prion Protein, PrP)が証明され、プリオン蛋白が重合してアミロイド線維の性質を示すことが1983年に報告されたが、その時点ではプリオン蛋白が感染因子の中心であるとの説を疑う研究者が多かった。プリオン蛋白の遺伝子が見つかり⁵⁾、この遺伝子は正常の動物の脳でも存在し、そこでもプリオン蛋白が発現していることから、感染因子は別にあるのではないかというのが反論の根拠であった。その頃から、正常の動物がもっているプリオン蛋白はPrP^C(Cellular)と呼ばれ、病気での異常型のものはPrP^{Sc}(Scrapie)と呼ばれるようになった。しかし、プリオン蛋白を検出する際に使用していた蛋白分解酵素である^{プロテイナーゼ}Proteinase Kによって、PrP^Cは完全に分解されてしまうのに対して、PrP^{Sc}の方は少し分子量が低下するものの、検出が可能であったため、異常型だけが検出されていたということが現在明らかにされている。

プリオン仮説が認められるようになったのは1989年と1993年の二つの研究報告からである。その一つは家族性GSSがプリオン蛋白遺伝子のコドン102のアミノ酸置換によって起こることを明らかになったことである⁶⁾。遺伝性の病気の原因を明らかにするにはいかな

る蛋白が原因として考えられるかにあり、まず原因遺伝子の探索から始まる。プリオン仮説の場合、すでに発見されていたプリオン蛋白の中に、家族性 GSS では遺伝子変異があることが見出されたのである。その後、次々と家族性 GSS において新しい遺伝子変異が明らかにされ、これを契機として CJD や GSS はプリオン病という名称に代わったのであった。もう一つの重要な報告は、プリオン蛋白を欠損させたノックアウトマウスが、Scrapie 由来の感染性蛋白を接種されても発病せず、感染性プリオンの増幅も生じないことを示したことにある⁷⁾。

現在に至るも正常プリオン蛋白がどのようなメカニズムで異常型プリオン蛋白となるのか、あるいはプリオン蛋白の異常化にはいくつのステップが関与するのかなど多くの不明な点が残っているが、これらの解明に向けて活発に研究が進められている。

表1 プリオン病研究の歴史

1920年	Creutzfeldt: 1症例報告
1921年	Jakob: 5症例報告
1936年	Gerstmann-Sträussler-Scheinker: 遺伝性症例の報告
1957年	Zigas-Gajdusek: Kuru の報告
1966年	Gajdusek: Kuru の実験的伝播
1968年	Gibbs: CJD の実験的伝播
1976年	Gajdusek: ノーベル医学生理学賞受賞
1982年	Prusiner: プリオン仮説
1985年	Oesch: プリオン蛋白遺伝子をクローニング
1989年	Hsiao: GSS 症例にプリオン蛋白遺伝子変異を発見
1992年	Bueler: プリオン蛋白ノックアウトマウスの作成
1993年	Pan: プリオン蛋白の立体構造変化を指摘
1996年	Will: new variant CJD の報告
1997年	Prusiner: ノーベル医学生理学賞受賞

②最近のトピック

プリオン病における最近の大きな話題は、1996年に起こった牛海綿状脳症 (bovine spongiform encephalopathy, BSE)、いわゆる狂牛病騒ぎである。従来は、ヒトと動物の種差のため、羊の Scrapie からはヒトに感染することはなかろうと思われていた。しかし、1980年初め羊のプリオンは、羊や牛のくず肉 (脊髄や脾臓などを含む) で作製された肉骨粉 (Meat and bone meals) により牛に感染し、種の壁を乗り越えた。1986年初めての BSE の報告から1993年には年間3万頭に及ぶ発生をピークとして、徐々に沈静化に向かいつつあった。しかし、1995年から1996年にかけて、英国を中心にヒトで新しいタイプの CJD が10例報告されたのである⁸⁾。new variant CJD (nvCJD と略され、現在は vCJD と略されている) は、10代を含む若年者に認められ、従来にない臨床・病理を呈する CJD であった。vCJD の特徴を列挙すると、1) 若年発病である 2) 臨床経過が長い 3) 通常の狐

発生 CJD に特徴的な脳波 (periodic synchronous discharges: PSD) が認められない 4) 病理像でアミロイド斑が多発する 5) 異常プリオン蛋白が特殊である (タイプ 4 またはタイプ 2 B と呼ばれる) 6) 全身のリンパ装置 (扁桃、リンパ節、脾臓、など) に異常プリオン蛋白が沈着している。このように、vCJD は従来のどの CJD とも異なる新しいタイプの CJD であった。現時点で、英国を中心に 100 名以上の vCJD の発生があり、今後も増えつづける可能性は否定できない。

さて、BSE からヒトへ感染したと考えられる vCJD であるが、もちろん決定的な証拠は証明されたわけではない。しかし、BSE と vCJD の異常プリオン蛋白が同じような異常型プリオン蛋白をとり、動物 (野生型マウスやトランスジェニックマウス) への感染性が類似していること、BSE の多発している国にしか vCJD が認められないことなど、学問的には BSE と vCJD の因果関係はほぼ確実であると考えられている。

経口的接種でも、kuru が感染可能であることはすでに報告されており、vCJD も BSE に感染した牛組織の経口接種がその原因と考えられている。牛組織のなかでは、英国は、SBO (specific bovine offals) として、年齢が 6 ヶ月以上の牛の脳、脊髄、扁桃、胸腺、腸管のヒトへの食材とすることを禁止している (1989 年)。また、実際に自然発病の BSE の牛では、脳、脊髄、網膜に感染性が証明され、実験的に感染させた BSE では、小腸遠位部、後根神経節、骨髄にも感染性が証明されている。しかしながら、マウスへの感染実験では、感度の問題もあり、1990 年からは、牛の SBO はすべての哺乳類と鳥類の餌とすることを禁じるようになった (WHO Manuals, 1998)。

文 献

- 1) Gajdusek DC, Gibbs CJ, Alpers M. Experimental transmission of a Kuru-like syndrome to chimpanzees. *Nature*. 1966, 209:794-796.
- 2) Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC, Asher DM, Alpers MP, Beck E, Daniel PM, Matthews WB. Creutzfeldt-Jakob disease (spongiform encephalopathy): transmission to the chimpanzee. *Science*. 1968, 161:388-389.
- 3) Tateishi J, Ohta M, Koga M, Sato Y, Kuroiwa Y. Transmission of chronic spongiform encephalopathy with kuru plaques from humans to small rodents. *Ann Neurol*. 1979, 5:581-584.
- 4) Prusiner SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*. 1982, 216:136-144.
- 5) Oesch B, Westaway D, Walchli M, McKinley MP, Kent SB, Aebersold R, Barry RA, Tempst P, Teplow DB, Hood LE, et al. A cellular gene encodes scrapie PrP 27-30 protein. *Cell*. 1985, 40:735-746.
- 6) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, Poulter M, Owen F, Terwilliger JD, Westaway D, Ott J, Prusiner SB. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Straussler

syndrome. *Nature*. 1989, 338:342-345.

7) Bueler H, Aguzzi A, Sailer A, Greiner RA, Autenried P, Aguet M, Weissmann C. Mice devoid of PrP are resistant to scrapie. *Cell*. 1993, 73:1339-1347.

8) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, Cousens SN, Estibeiro K, Alperovitch A, Poser S, Pocchiari M, Hofman A, Smith PG. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet*. 1996, 347:921-925.

第2章 プリオン病の分類

プリオン病は、まずその原因によって三つに分類される。①原因不明の孤発性(sporadic)プリオン病、②プリオン蛋白遺伝子の変異によって起こる家族性(familial)、③ヒトまたは動物などのプリオン病から感染したと考えられる感染性(infectious)プリオン病である。①孤発性プリオン病は、現時点でも原因不明であり、プリオン病の大部分がこの範疇に入る。明らかな感染の病歴のない、遺伝子変異のない症例がこれに相当する。②家族性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子の変異によって起こるもので、変異の種類によって多様な病態を示す。診断は、遺伝子解析によって容易であるが、まれに同じ変異によっても病像がことなる症例が存在し、プリオン蛋白遺伝子変異のみで説明できない症例も存在し、具体例として後ほど詳細に記述する。③最後の感染性のなかには、食人習慣に伴って報告されているニューギニアの kuru、英国の牛海綿状脳症（いわゆる狂牛病）に伴う vCJD、硬膜移植後の CJD、脳下垂体ホルモン製剤投与後の CJD などがこれに分類される。

三つに分類されたプリオン病のなかのそれぞれの分類のなかに、さらにそれを細分化しなければならないものがある。例えば孤発性プリオン病において、以前はすべてプリオン蛋白遺伝子の正常多型によって分類されていたが、現在はプリオン蛋白遺伝子の正常多型に加えて、異常プリオン蛋白のタイピングによる分類がなされている¹⁾。本マニュアルでも、この分類を用いることにする。なお、異常プリオン蛋白のタイピングに関しては、検査項目のところに詳細に記述したのでそれを参照されたい。

①孤発性プリオン病

孤発性プリオン病は、プリオン蛋白遺伝子の正常多型によって以下のように分類される。コドン 129 が Met であるのか Val であるのかで分類される。また、異常プリオン蛋白をその分子量の違いによってタイプ 1 とタイプ 2 というように分類されている (1) (図1)。これは、Proteinase K 処理後の異常プリオン蛋白の分子量が異なることを利用した分類方法である。タイプ 1 は糖鎖のないプリオン蛋白で 21KD、タイプ 2 は 19KD の分子量を示すものである。プリオン蛋白の遺伝子型と異常プリオン蛋白のタイピングを合わせて分類すると、MM1、MV1、MM2、MV2、VV2 と呼ぶことになり MM1 はコドン 129Met/Met でタイプ 1 型の異常プリオン蛋白を有する症例となる。理論的には VV1 も存在するはずであるが、実際上はわが国ではそのような症例の報告はない。これに加えて最近異常プリオン蛋白のなかに小さなフラグメント化したプリオン蛋白(fragmented PrP)が存在することが明らかとなっている。fragmented PrP が分類上に役立つことがあるのでこの記載も行う。

1. 古典的 CJD

ほとんどが MM1 の症例で、まれに MV1 の症例も存在する。いずれの場合も fragmented PrP は陽性である。注意しなければならない点は、コドン 129Val を有していても異常プリオン蛋白がタイプ 1 であれば、古典的 CJD 特有の臨床・病理像を呈する点である。この意味でも、遺伝子型のみでのプリオン病の分類は不完全といわねばならない。

2. 視床型 CJD

MM2 の症例がこれに相当する。また fragmented PrP も陽性である。MM2 の症例で皮質型と呼ばれるプリオン病が報告されているが、わが国では現時点で MM2 の症例はすべて視床型 CJD に分類可能である。また、視床型 CJD と呼ぶかわりに、SFI (sporadic fatal insomnia：孤発性致死性不眠症) という命名もされており、これは FFI (fatal familial insomnia：致死性家族性不眠症) の sporadic form と考えられての命名である。

3. アミロイド斑を有する CJD

MV2、VV2 がこれに相当する。fragmented PrP は認められない。従来からのコドン 129Val の症例の多くは、アミロイド斑をもつ CJD に分類される。

表 2 孤発性 CJD の分類

孤発性 CJD の病型	コドン 129 の遺伝子型と異常プリオン蛋白のタイプ
古典的 CJD	MM1 まれに MV1
視床型 CJD	MM2
大脳皮質型 CJD	MM2
アミロイド斑をもつ CJD	MV2 または VV2

②家族性プリオン病

家族性プリオン病は、孤発性プリオン病の古典的 CJD に似た家族性 CJD として分類されるものと、アミロイド斑が特に著明である GSS、そして特殊型として FFI があげられる。いずれにしても、家族性プリオン病は、その遺伝子変異の位置によって分類する。家族性プリオン病のなかには、浸透率が低く家族歴の認められない孤発例として発病する症例が家族性プリオン病の 40% に認められるので、注意が必要である。わが国で認められる家族性プリオン病を N 末端のほうから列挙する。

1. 挿入変異

挿入変異は、コドン 51～91 に相当する部分に挿入を受ける変異である。この部位は 8 個のアミノ酸から構成される構造が 5 回繰り返し、したがって 40 個のアミノ酸シーケンスから構成されるのが、野生型である。わが国では、この繰り返し構造が余分に 4 回 (96bp)、

6回（144bp）、7回（168bp）繰り返す挿入変異が存在する。繰り返しの多さによって、短いものは海綿状脳症を呈するが、長いものでは海綿状脳症を示さないという特徴があり、CJDともGSSとも分類することが困難であり、家族性プリオン病という言葉がよい。

2. コドン 102

コドン 102 が Pro から Leu に置換した GSS の代表である。わが国では 1 家系にコドン 219Lys が同じアレルに存在する特殊な家系があるが、ほとんどはコドン 129Met/コドン 219Glu のアレルに変異が存在し、小脳変性症型 GSS である。

3. コドン 105

コドン 105 が Pro から Leu に置換した GSS で、Spastic Paraparesis（痙性対麻痺）として発病することが多い。コドン 129Val/コドン 219Glu のアレルに変異が存在する。わが国特有の変異である。

4. コドン 145

世界で 1 例しか、報告例がない。コドン 145 の Tyr が停止コドンに変化した変異である。

5. コドン 178

コドン 178 が Asp から Asn に置換した変異である。この変異がコドン 129Met/コドン 219Glu のアレルに存在するときは FFI の変異として知られ、コドン 129Val/コドン 219Glu のアレルに存在するときは家族性 CJD の変異として報告されている。わが国では、この変異による疾患は、全て FFI 型であり、家族性 CJD の家系はいまだ見つかっていない。

6. コドン 180

コドン 180 が Val から Ile に置換した変異である。家族性 CJD に属しているが、浸透率が低く、孤発性 CJD として見つかることが多い。わが国特有の変異である。

7. コドン 200

コドン 200 が Glu から Lys に置換した変異である。家族性 CJD のなかでは、わが国では頻度の高い変異である。

8. コドン 210

コドン 210 が Val から Ile に置換した変異である。わが国では、1 家系に認められているが、症例は孤発性 CJD として認識されており、浸透率は低いと予想される。

9. コドン 232

コドン 232 が Met から Arg に置換した変異である。家族性 CJD として分類されているが、ほとんどの症例は孤発例として認められ、浸透率は低い。わが国特有の変異である。

③感染性プリオン病

感染性プリオン病のなかで、わが国で認められるほとんどの症例が硬膜移植後の CJD である。感染性プリオン病に関して、このマニュアルでは、硬膜移植例に関してまずまとめ、そのほかの感染性プリオン病として英国を中心とした vCJD の説明を行う。

文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.

第3章 プリオン病の臨床と病理

①孤発性プリオン病

1. 古典的CJD

コドン 129 (Met/Met あるいは Met/Val)、

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 1 型

有病率は 100 万人に 1 名前後であり、地域差はない。発症年齢は平均 63.0 ± 10.4 歳 (25 ~ 85 歳) であり、古典的な三徴は痴呆、ミオクローヌス、特徴的な脳波所見 (周期性同期性放電: PSD) であり、数ヶ月で無動性無言になる。

1) 臨床症状

前駆症状: 時に食欲不振、頭痛、倦怠感、睡眠障害、体重減少、あるいは不安感などが 1 ~ 2 ヶ月見られることがある。

初期症状: 精神・高次機能障害 (記憶・記銘力障害、認知障害、計算力低下、失見当識、無関心、行動異常、幻覚、妄想)、運動失調、歩行障害、めまい感、視覚異常 (歪視、かすむなど) で発症する。

進行期症状: 発病より数ヶ月以内に精神症状、高次機能障害が急速に悪化、高度の痴呆に陥り、会話が不能となり、自発語もなくなる。起立・歩行が不能になり、寝たきりとなる。食事摂取も不能となり、尿失禁を呈する。

神経学的診察所見は広範な中枢神経系の障害を示し、小脳、錐体路および錐体外路徴候を含んでいる。筋強剛、深部腱反射亢進、病的反射 (バビンスキー反射、口とがらし反射など)、抵抗症 (Gegenhalten)、皮質盲、眼球の異常運動、構音・嚥下障害、流涎、尿失禁、脂漏性顔貌などがみられる。ミオクローヌスは最も重要な臨床所見であり、四肢と共に体幹、顔面にもよくみられる。軽度の左右差を認め、典型例では律動性、同期性ミオクローヌスが認められる。また、刺激感受性ミオクローヌスやびっくり反射がみられ、これらは突然の聴覚、視覚刺激や筋肉の進展刺激に反応してみられやすい。

末期: 発病から 3 ~ 7 ヶ月で無動性無言となる。四肢の自発運動がなくなり、除皮質状態 (上肢は屈曲、下肢は伸展位)、あるいは四肢共に強い屈曲状態になり、関節拘縮も高度になる。嚥下不能のため、経鼻胃管栄養、あるいは胃瘻を造設することが多い。予後は不良で、褥瘡、誤嚥性肺炎、尿路感染症など併発しやすく、1 ~ 18 ヶ月 (平均 3.9 ヶ月) で死亡するが、数年にわたる症例もある。

2) 検査

(1) 血算、血清生化学、免疫・炎症の検査、尿には異常がない。

(2) 脳波は発症初期には基礎律動の不規則化と徐波化がみられるが、ミオクローヌスが出現するようになると PSD がみられるようになる。PSD の出現率は 82.2% である。末期になると PSD は消失し、脳波は平坦化する (図 2)。

(3) 髄液では軽度のたんぱく増加が認められることがあるが、細胞数は正常である。早期にNSE(ニューロン特異的エノラーゼ neuron specific enolase)、および 14-3-3 蛋白の増加が認められ、診断的価値が高い。NSE は単純ヘルペス脳炎などの全脳的病変でも増加することがあり、14-3-3 たんぱくの方がより特異性が高い。14-3-3 たんぱくは神経細胞由来であり、CJD の髄液では 94%に証明され、診断的特異性は 84%といわれている¹⁾。

14-3-3 の CSF 検査が陽性となるその他の疾患を列挙しておく、

- ・ヘルペス脳炎
- ・脳梗塞、脳出血
- ・低酸素脳障害
- ・バルビタール中毒後の代謝性脳症
- ・脳腫瘍 (グリオブラストーマ)
- ・肺の小細胞癌による癌性髄膜炎
- ・傍腫瘍脳症
- ・橋本病脳症
- ・神経変性症 (Corticobasal degeneration) などが挙げられるので注意が必要。

(4) 画像

初期診断に有用なのは MRI である。基底核部や大脳皮質が T2 強調画像で高信号を呈することがあるが、初期には CT や MRI では異常が見出されないことが多い。このような時期でも FLAIR(fluid attenuated inversion recovery)法や拡散強調(diffusion-weighted) MRI では基底核、視床や大脳皮質に沿って異常な高信号が高率に見出される。特に拡散強調 MRI の有用性が高い²⁾ (図3)。

3) 鑑別診断

CJD と鑑別すべき疾患を以下に挙げるが、CJD では前述の三徴候に加え、無動性無言に至る経過が早いこと、画像では全脳の萎縮が急速に進行すること、髄液での 14-3-3 たんぱくの陽性が診断上、重要である。

CJD と鑑別すべき疾患

- ①老年痴呆 (アルツハイマー型、脳血管障害型)
- ②前頭葉・側頭葉型痴呆 (ピック病、痴呆を伴う運動ニューロン疾患など)
- ③パーキンソニズム・痴呆症候群
 - びまん性レビー小体病
 - 皮質基底核変性症
 - 多系統萎縮症
 - 進行性核上性麻痺
- ④悪性症候群 (抗精神病薬などによる)
- ⑤脊髄小脳変性症

- ⑥単純ヘルペス脳炎などのウイルス性脳炎、エイズ脳症、神経梅毒
- ⑦脳原発性リンパ腫
- ⑧代謝性脳症（ウエルニッケ脳症、橋本病脳症など）、中毒性脳症
- ⑨低酸素性脳症
- ⑩その他の病因による老年期痴呆性疾患

4) 診断基準

●診断確実例 (definite)

特徴的な病理所見を有する症例、または Western blot 法や免疫染色法で脳に異常なプリオン蛋白を検出し得た症例。

●診断ほぼ確実例 (probable)

病理所見がない例で、進行性痴呆を示し、脳波で PSD を認める。さらにミオクローヌス、錐体路・錐体外路障害、小脳症状または視覚異常、無動性無言のうち 2 項目以上を示す症例。

●診断疑い例 (possible)

診断ほぼ確実例と同じ臨床像を示すが、PSD を欠く症例。

5) 病 理

肉眼的所見：著明な脳萎縮があり、重量は 1,000g 以下であることが多い。脳回は萎縮するが、海馬の形態は保たれる。断面で灰白質、白質ともに萎縮、変色し、脳室は拡大する。

組織学的所見：海綿状態がのちに粗しょう化や status spongiosus に代わり、大脳皮質や基底核を中心に認められる。前者は緊張性の膜に覆われた小孔が海綿状に見えるが、これが融合し不規則な間隙と gliosis を主とする status spongiosus に変わる。

* 神経細胞脱落と gliosis が大脳皮質、線条体、視床を中心にみられる。後頭葉に病変が強い Heidenhain 型や小脳顆粒層に強い ataxic type と呼ばれることがある (図5A)。

* 白質病変が強い症例がわが国には多く、panencephalopathic type と呼ばれることがある。

免疫染色：異常プリオン蛋白が灰白質にびまん性に沈着し、シナプスに一致するので synaptic-type と呼ばれる (図5B)。小脳顆粒層の大型シナプスでは大顆粒状の沈着が見られるが、kuru 斑などの塊状 (plaque type) の沈着はない(2、3)。

2. 視床型 CJD^{4~6)}

コドン 129 (Met/Met)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：36~71 歳 (平均 52.3 歳)

初 発：運動失調、自律神経異常症や認知機能障害などで発症する。

経 過：運動失調、構音障害、振戦・ミオクローヌスや錐体路徴候だけでなく、認知機

能障害も進行していく。睡眠障害（精神運動興奮や幻視を伴う不眠症など）や自律神経異常（発汗、高体温、血圧変動など）を認めることが多い。脳波では非特異的な徐波化を認めるのみで、PSD は認めないことが多い。経過は古典型 CJD より緩徐で、8～24 ヶ月（平均 15.6 ヶ月）である。

2) 病 理

プリオン蛋白遺伝子型が MM-2 型の孤発性 CJD が、視床に病変が集中するために視床変性症と呼ばれたり、臨床症状が致死性家族性不眠症 (FFI) に似るため、孤発性致死性不眠症 (SFI) と呼ばれることがある。

肉眼的所見：脳萎縮はないか、前頭葉に軽度にみられ、脳重量の減少はない。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質に軽度、限局性にみられる。大脳皮質の第2層を中心にした海綿状態は広く認められるが、全層性の海綿状態は脳回によって認められないこともあり、限局性のことが多いので注意を要する。小脳の顆粒細胞がよく保たれているのが、古典型との大きな差である。

* 神経細胞脱落と gliosis は視床と下オリーブ核に著明である。視床では背内側核 (MD)、前核 (AV)、背外側核 (LD、PD) に強い。下オリーブ核の病変もほぼ全例で強い。この病変は遺伝子異常のある FFI とほぼ同一であるが、SFI では大脳皮質、小脳皮質、歯状核、脳幹などにも軽度の病変が見られることが多い。

* 白質病変はない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の脳への沈着はないか、synaptic type、perivacuolar type、ごく小さな plaque type が認められることがある。Western blot は2型だが (MM2)、糖鎖のあるものと、ないものの比率が SFI と FFI では異なる。

3. アミロイド斑を伴う非典型例^{7~10)}

コドン 129 (Val/Val)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：41～80 歳（平均 61.3 歳）

初 発：運動失調で発症することが多い。

経 過：認知障害はあとから加わる。脳波では非特異的な徐波化を認めるのみで、PSD を認めることは少ない。予後は3～18 ヶ月（平均 6.5 ヶ月）である。

コドン 129 (Met/Val)

プロテアーゼ抵抗型プリオン蛋白 2 型

1) 臨 床

発症年齢：40～81 歳（平均 59.4 歳）

初 発：認知障害に加え、運動失調を認めることが多い。

経過：経過は古典型 CJD より緩徐で、5～72 ヶ月（平均 17.1 ヶ月）である。2年以上の生存例もある。脳波では PSD を認めることは少ない。

2) 病 理 (VV2 と MV2 に関して)

わが国には少ない M/V 遺伝子多型または V/V 遺伝子多型で、異常プリオン蛋白は Western blot で 2 型 (MV2、VV2) の孤発性症例は、古典的 CJD とは異なる症状と病変を示す。塊状 (Plaque type) のプリオン蛋白沈着があり、遺伝性プリオン病との鑑別には異常プリオン蛋白のタイピングとプリオン蛋白遺伝子解析が必要である。

肉眼的所見：脳萎縮はやや軽度で、脳重量も 1,000g 以下のものは少ない。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質に広範にみられ、皮質深部に強い傾向がある。

* 神経細胞脱落と gliosis は大脳皮質、線条体、視床、橋核、小脳顆粒層などに強い傾向がある。

* 白質病変は二次性のもと思われる。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着が特徴的で、大小の plaque 型の沈着が小脳皮質を主に、大脳皮質にもみられる。単一の (unicentric) 塊や、周囲に繊維が放散する kuru 斑状のものが主なものである。多数の小塊の集合したもの (multicentric plaque) などがみられる場合は、遺伝性プリオン病との鑑別が必要である。

4. コドン 219 (Glu/Lys) についての解説¹¹⁾

一般正常日本人の約 12% がコドン 219 (Glu/Lys) の多型性を示すことが知られており、このような家族性 GSS 症例も報告されているが、孤発型 CJD ではコドン 219 (Glu/Lys) の多型性を示す症例は報告されていない。コドン 219 Lys は PrP^C から PrP^{Sc} への転換を抑制している可能性も考えられている。

②家族性プリオン病

プリオン蛋白の遺伝子はヒトでは第 20 染色体の短腕上に存在する。このうちたんばくに翻訳される ORF は単一エクソン上にあり、253 個のアミノ酸からなる。コドン 51 番から 91 番にかけ、Pro と Gly に富む 8 個 (4 回) と 9 個 (1 回) のアミノ酸の繰り返し配列がある。

家族性プリオン病はプリオン病全体の 10～15% を占めており、プリオン蛋白の遺伝子変異が認められている。しかし、家族性プリオン病の 40% の症例では、浸透率の低さから家族歴が認められていないことが臨床上の注意点である。今日まで 15 種類の点変異と 8 種類の異なる長さの 8 ペプチドの反復 (octapeptide repeat) の挿入が報告されている。これらの変異の中で最も頻度の高いものはコドン 102 (Pro→Leu) とコドン 200 (Glu→Lys) の変異である。

1. 挿入変異

1) 挿入変異の臨床

1-a. 96 過剰塩基対挿入 (Four octapeptide repeats)¹²⁾

発症年齢：62 歳（男性）

初 発：62 歳、歩行時の転倒にて発症、翌年はろれつ不良に気づかれた。

経 過：65 歳のとき、自発性低下、見当識・記銘力低下、前頭葉徴候、軽度の小脳失調が認められている。67 歳でミオクローヌス出現、68 歳の時脳波で PSD が出現し、CT では前頭・側頭葉萎縮が認められ、69 歳にて死亡。

コメント：本例は前頭葉型痴呆との鑑別が重要なことを示唆するプリオン病である。わが国と米国で報告されている。

1-b. 144 塩基対挿入 (Six octapeptide repeats)¹³⁾

発症年齢：22～53 歳

初発症状：異常行動、無関心、錯乱、不眠、記憶力低下、見当識障害、構音障害

経 過：緩徐に進行する痴呆、筋強剛、錐体路徴候、小脳失調などを呈し、5～10 年後に死亡する。ミオクローヌスは記載がなく、脳波でも PSD は認められていない。

コメント：若年発症のアルツハイマー病との鑑別が問題となる。

1-c. 168 塩基対挿入 (Seven octapeptide repeats)¹⁴⁾

発症年齢：29 歳（女性）

初発症状：自発性減退、物忘れ、計算力低下

経 過：痴呆は徐々に進行し、失見当識、構成失行、保続など強くなり、34 歳頃には筋強剛、錐体路徴候、小脳失調が加わり、36 歳、約 7 年の経過で死亡。CT では 35 歳頃には脳室拡大が著明となる。脳波では 34 歳で徐波化、平坦化するも、PSP は認められなかった。

コメント：北米では本例と同様の 168bp 過剰挿入例の家系が報告されている¹⁵⁾。本例は若年発症の前頭・側頭葉型痴呆の鑑別診断としてプリオン病が重要であることを示している。

2) 挿入変異の病理

8 ペプチドの反復部位に、過剰な反復を 4・6・7 回挿入した症例がわが国で報告されている。4・6 回過剰挿入例はよく似た病変を示し、7 回挿入例はやや異なる病変を示した。

肉眼的所見：脳萎縮は軽度であったが、7 回挿入例ではやや強く、その脳重は 900g であった。

組織学的所見：海綿状態ないし粗しょう化は、大脳皮質や小脳分子層に中等度に認められた。7 回挿入例ではみられなかった。

* 神経細胞の脱落と gliosis は大脳皮質、線条体、小脳皮質などに軽度に見られた。

* 白質病変は 7 回例でやや強い以外は軽度であった。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着が特徴的で、粗な塊状、太い毛糸の断片状、網目状の沈着が、小脳分子層に多発し、大脳皮質にも認められた。Congo red 染色で複屈折を示す典型的なアミロイド斑はみられず、免疫染色による plaque type の検出が不可欠である (図 5C)。

2. コドン 102 の変異 (Pro→Leu)、失調型 GSS^{16~19)}

1) 臨床

発症年齢：平均 52±12 歳 (30~66 歳)

初発症状：起立、歩行時のふらつき、不安定、ろれつが廻らないなどの失調症状。数例で初期から失行、性格変化、記憶障害、眼振、深部腱反射の亢進などを伴っている。

経過：3ヶ月から数年後に痴呆症状、不安、抑うつなどの精神症状が出現してくる。さらに眼振、構音・嚥下障害など小脳・脳幹症状、深部腱反射亢進、筋強剛などの広範な神経症状が加わってくる。約半数にミオクロームスが登場する。脳波では末期に PSD が認められる症例もある。

コメント：家族性プリオン病の中でコドン 102 の変異を示す失調型 GSS が最も頻度が多い。失調のみで数年経過する若年発症者は脊髄小脳変性症との鑑別が問題となる。

2) 病理

肉眼的所見：脳萎縮と重量の低下は症例により異なるが、長期の臨床経過に比し軽い傾向がある。

組織学的所見：海綿状態を示さない症例と高度に海綿状態を示す症例があり、同胞間で異なることもある。

- * 神経細胞の脱落と gliosis も症例による差があるが、小脳皮質、大脳皮質、線条体、橋核などにみられることが多い。
- * 白質病変も症例により異なる。

免疫染色：異常プリオン蛋白は plaque 型沈着が、小脳皮質に多発するのが特徴である。1 個のアミロイド塊からなる unicentric plaque、それから周囲に線維が放散する kuru 斑、数個の小塊からなる multicentric plaque などがある。PAS 染色、チオフラビン染色、Congo red 染色などに陽性で、糖蛋白とアミロイド蛋白の特徴を示す。synaptic type の沈着も共存する (図5D)。

附) P102L の変異アレルに 219 Lys 多型の合併した症例²⁰⁾

臨床経過が約 1 年の 1 例が報告されている。

肉眼的所見：正常で、脳重量は 1,290g。

組織学的所見：海綿状態はない。

- * 神経細胞の脱落や、gliosis は軽度である。
- * 白質変性もない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の大きい綿花状の沈着が、大脳および小脳皮質に認められた。これは PAS、Congo red 染色などに染まらず、P102L 単独変異例の plaque とは、性状も分布も異なる。Western blot での検索によって、この症例の異常プリオン蛋白は、界面活性剤に不溶性であるが、プロテアーゼ処理で分解される (抵抗性ではない) ことが明らかになった。

3. コドン 105 の変異 (Pro→Leu)、痙性麻痺型 GSS^{21, 22)}

1) 臨床

発症年齢：平均 45 歳 (40~49 歳)

初発症状：歩行障害が多いが、痴呆、または振戦、ミオクローヌスで初発する症例もある。失調を伴う症例もある。

経過：全例が痙性対麻痺を呈するが、痴呆で初発した 2 例では 7 年以上にわたり他の症状が認められなかった。痙性対麻痺で初発した症例は 2~5 年後に記憶力低下、自発性低下などの精神症状、仮性球麻痺、強制把握などの前頭葉徴候が加わり、寝たきりとなる。脳波では PSD は認められなかった。死亡までの罹病期間は 5~12 年である。

コメント：孤発例では脊髄性痙性対麻痺との鑑別診断が問題となる。痴呆、高次機能障害の併発を確かめることが大切である。

2) 病理

肉眼的所見：前頭葉を中心に軽度の脳萎縮がみられる。

組織学的所見：海綿状態はみられない。

* 神経細胞脱落と gliosis が、前中心回を中心に大脳皮質の深部に強い。大脳深部の灰白質や小脳の変化は軽く、下位運動ニューロンは障害されない。

* 白質では皮質脊髄路が、選択的に線維脱落を示す。他の白質の変性は軽度である。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着は unicentric で大型の斑が、前中心回に多数認められる。その他の頭頂葉、前頭葉、島葉などの皮質深部や第一層にもみられることがある。小脳には少ないが multicentric plaque がみられることもある。NFT (神経原繊維変化) の存在が報告されているが、NFT が多数認められる症例から全く認められない症例までさまざまである。

4. コドン 145 の変異 (Tyr→Stop)^{23~25)}

1) 臨床

発症年齢：38 歳 (女性)

初発症状：物忘れ、地誌失認

経過：徐々に進行する痴呆と易怒性、無関心などの精神障害、筋強剛、10 年後にはミオクローヌス、口唇傾向など出現、四肢屈曲拘縮となり、死亡 1 年前には経管栄養、無動性無言となる。全経過 21 年。

コメント：アルツハイマー病との鑑別診断が困難であった症例である。

2) 病理

肉眼的所見：著明な脳萎縮があり、脳重量は 640g。脳回は著明な萎縮を示す。これは約 21 年にわたる慢性経過の影響も考えられる。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質の一部に軽度のみられる。

* 神経細胞脱落と gliosis が大脳皮質を中心に、中等度~高度にある。残存する神経細胞

に神経原線維変化があり、老人斑様のプリオン蛋白斑と共にアルツハイマー病と鑑別が困難である。

* 白質変性は前頭葉、頭頂葉、後頭葉に強い。

免疫染色：異常プリオン蛋白は大脳皮質、小脳皮質に多発し、unicentric plaque型で老人斑に似るが、抗ベータ蛋白抗体で不染、PrPのアミノ末端抗体で染まるが、コドン146以降のカルボキシ末端抗体では染まらない。したがって脳内に沈着する異常プリオン蛋白はコドン145までのものである。また、血管の周囲にも異常プリオン蛋白が沈着している。

5. FFI(致死性家族性不眠症) コドン 178 の変異 (Asp→Asn) +コドン 129 (Met/Met)^{26~28)}

1) 臨床

発症年齢：18~61 歳

初発症状：難治性不眠と発汗過多、心拍亢進、高体温などの自律神経症状で発症する。

経過：錐体路徴候、小脳症状、痴呆、ミオクローヌスが加わる。脳波で PSD が出現するのは稀。全経過 7~36 ヶ月。

コメント：わが国では不眠や自律神経症状が目立たず、小脳症状が前景に立ち、脊髓小脳変性症との鑑別が難しかった症例が報告されている。また、診断上、変異アレルが 129M の場合は特徴的な不眠症と視床病変を示し、FFI(致死性家族性不眠症)と呼ばれる。変異が存在するアレルが 129Val の場合は、古典的 CJD に似た家族性 CJD の病像を呈し(わが国では報告例がない)、FFI とは異なる。FFI という診断には、変異が 129Met のアレルに存在することを証明する必要がある。

2) 病理

肉眼的所見：脳萎縮なく、重量も正常域である。

組織学的所見：海綿状態はないが、大脳皮質に限局性に、軽度にみられることがある。

* 神経細胞脱落と gliosis が、視床と下オリーブ核にほぼ限局する。視床では前核(AV)、背内側核(DM)、背外側核(LD、LP)などに強い。下オリーブ核にもほとんどの症例で神経細胞の変形、消失があり、大型のアストグリアが増生する。その他、小脳プルキンエ細胞、歯状核、中脳被蓋部などに軽い病変がある。これらは SFI に似るが、後者では大脳皮質などにも病変が拡大することがある。

* 白質の病変はない。

免疫染色：異常プリオン蛋白 は免疫組織染色ではみられないか、軽度に証明されることがある。FFI 症例では、免疫染色だけでなく Western blot においても部位によって PrP^{Sc} が検出されない症例がある。確定診断には、数ヶ所の Western blot を行う必要がある。

6. コドン 180 (Val→Ile)^{29~31)}

1) 臨床

発症年齢：65~79 歳 (平均 72.6 歳)

初発症状：高齢発症。痴呆あるいは不安などの精神症状または失調で初発する。

経過：比較的緩徐な経過をとる。予後は孤発性 CJD より良好で 2～6 年である。脳波検査では PSD を認めない場合が多い。

コメント：これまでに 5 例が報告されている。コドン 129 の多型 (Met/Val) を有する場合にはパーキンソン症状を呈することが知られている。

一方、コドン 232 の点変異 (Met/Arg) を併せ持っている症例が 1 例報告されている。この例は高齢発症 (84 歳) であるが、臨床経過は孤発性 CJD と同様であった (1 年で死亡)。

2) 病 理

肉眼的所見：脳萎縮はなく、脳重量は正常域である。

組織学的所見：海綿状態が広範にみられるのが特徴である。大脳皮質には高度であるが、粗しょう化にはいたらず、海馬、線条体、視床内側核にも軽度にもみられる。脳幹や小脳にはない。

* 神経細胞脱落と gliosis は大脳皮質、視床内側部、線条体、大脳皮質に中等度にもみられる。脳幹、小脳の病変は古典型 CJD に比し軽度である。

* 大脳白質で軽度の神経線維の減少があるが、全脳型タイプではない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の沈着は普通認められず、軽度に認められる症例では海馬などに synaptic type で認められ、量は多くない。Western blot でも異常プリオン蛋白の量はごく少量である。脳乳剤をそのまま Western blot するだけでは検出できない症例も多く、必ず超遠心操作などの濃縮操作が必要である。

7. コドン 200 の変異 (Glu→Lys)、家族性 CJD^{32~36)}

1) 臨 床

発症年齢：平均 57±11 歳 (44～78 歳)

初発症状：不安、不眠、異常行動、幻覚などの精神症状、記憶障害、失調、感覚異常、視覚・眼球運動障害など孤発性 CJD と類似の症状で初発している。初発時からミオクローヌスが認められる症例も 14 例中 4 例存在していた。

経過：経過は急速に進行するものが多く、3～6 ヶ月以内に約半数の症例が無動性無言に陥っていた。脳波上の PSD は全例に認められた。死亡までの期間は平均 14±0.8 ヶ月 (3～36 ヶ月) であり、孤発性 CJD の平均 17.5±18.4 ヶ月と比較してもコドン 200 の変異例の方が短かった。

コメント：コドン 200 の変異を示す家族性 CJD はコドン 102 の変異例に次いで、わが国では多くの患者が認められている。症状は孤発性 CJD と似ているが、経過が早いことが特徴である。

2) 病 理

肉眼的所見：強い脳萎縮があり、脳重量も 1,000g 以下のことが多い。

組織学的所見：海綿状態は大脳皮質を中心に著明である。

* 神経細胞脱落と gliosis は大脳皮質、線条体、視床に強いが、脳幹、小脳には軽い傾向がある。

* 白質変性もみられるが、全脳型タイプではない。

免疫染色：異常プリオン蛋白は synaptic type である。しかし変異アレルに 129V をもつ症例では塊状沈着が小脳に認められ、Western blot では 2 型であった（オーストリアの症例）。本邦では、コドン 219Lys を野生型アレルにもつ症例が 3 例存在し、いずれの症例も発病の遅延などは認められなかった。

8. コドン 210 (Val→Ile)^{37~39)}

1) 臨床

発症年齢：60 歳

初発症状：不安、不眠、幻覚、ミオクローヌスなど

経過：急速に嚥下障害を呈し、歩行不能となり、3 ヶ月後には無動無言状態となり、半年で死亡。脳波では、PSD が認められた。

コメント：わが国ではこれまでに 1 例のみが報告されている。

2) 病理

わが国の症例では剖検がなされていない。フランスとイタリアの各 1 症例では孤発性 CJD と同様の著明な海綿状態と gliosis が大脳および小脳にみられ、フランスの症例では前頭、側頭葉に神経細胞脱落も強いという。

9. コドン 232 (Met→Arg)^{40, 41)}

1) 臨床

発症年齢：平均 60.4 歳 (50~73 歳)

初発症状：不安、性格変化、行動異常、痴呆などが主な初発症状であるが。失調、感覚障害、視覚障害を呈した例もある。

経過：数ヶ月後には、ミオクローヌス、無動無言状態を呈する。脳波では PSD をほとんどの症例で認める。予後は 0.3~3.5 年 (平均 1.6 年) である。

コメント：現在まで、13 例が報告されている。

2) 病理

肉眼的所見：脳萎縮は著明で、脳重量も 1,000g 以下が多い。

組織学的所見：海綿状態または粗しょう化は大脳皮質全体に認められる。

* 神経細胞の消失と gliosis が、大脳皮質、線条体、視床、小脳顆粒層にみられる。

* 白質病変は大脳に強いが、脳幹、小脳白質では軽い。

免疫染色：異常プリオン蛋白は synaptic type で、まれに血管周囲にもみられる。

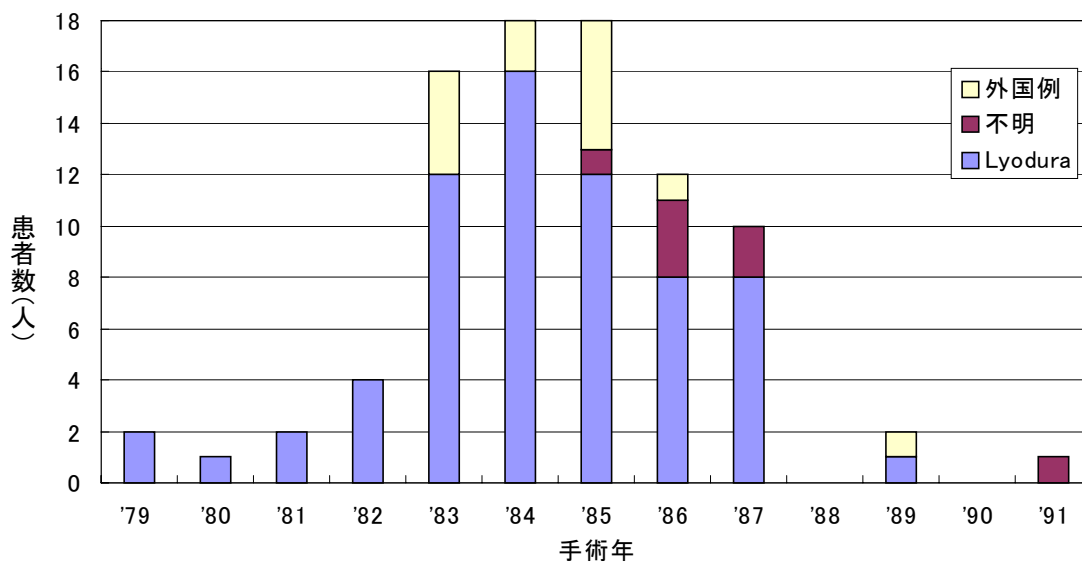
③ 感染性プリオン病

1. 硬膜移植歴を有する CJD

1) 概 要

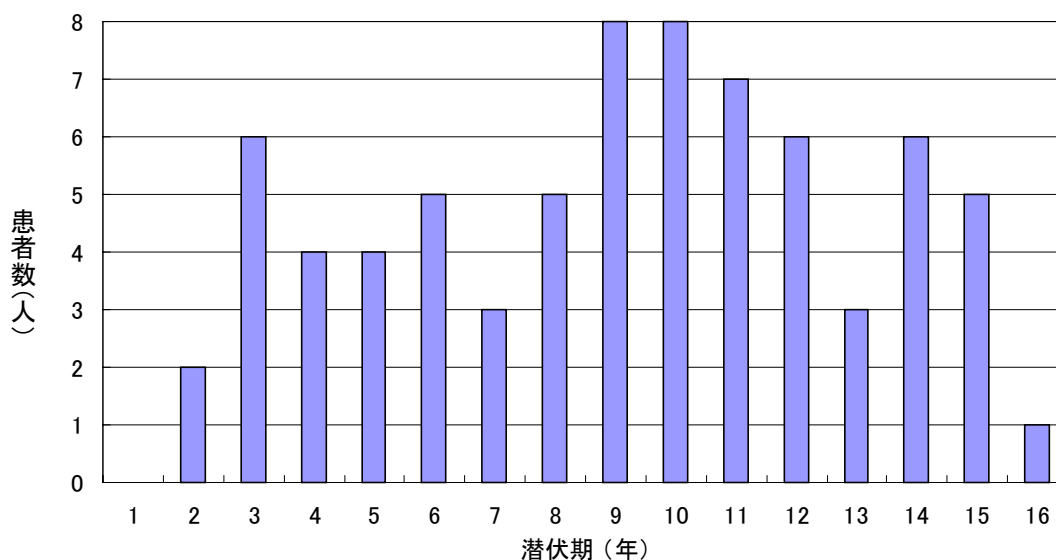
1. ヒト乾燥硬膜が移植された時期は1979～1991年、特に1983～1987年が多かった(図6)。

図6 硬膜移植患者の手術年



2. 移植から発症までの期間は16ヶ月～17年(図7)。

図7 潜伏期(移植～発症)



3. 硬膜移植後のCJD患者数は2001年3月現在で73例。その中で、68名はB.Braun社のアルカリ未処理のLyoduraの使用が確認された。

4. 発症年齢は平均 53 歳（15～79 歳）と若年発症の傾向。
5. 初発症状は精神症状、高次機能障害と共に失調症状も多い。
6. 硬膜移植 CJD には 2 群がみられる。

Dura-classic CJD：孤発性 CJD と同様の症状、経過をとり、病理所見も同一。

Dura-variant CJD：緩徐に進行し、発症 1 年後でも簡単な応答可能で無動性無言にならず、脳波で PSD が認められない。脳病理では Dura-classic CJD に比し軽度であり、限局性に florid plaque が認められる。

7. 硬膜 CJD の剖検脳の Western blot では古典的 CJD と同様のタイプ 1 を呈する。

2) 硬膜移植 CJD 患者の多発と背景

1987 年 2 月に米国の CDC からヒト乾燥硬膜の移植を受けた CJD 患者の第 1 例が報告された⁴²⁾。わが国では 1991 年に最初の硬膜移植 CJD 患者が報告されている⁴³⁾。1997 年 3 月にまとめた CJD の緊急全国調査の報告書で、脳外科の手術時に硬膜移植を受けた患者から 43 名の CJD が認められたと発表したが^{44, 45)}、その後も新しい発症者が続き、2001 年 3 月には 76 名に達している。

ヒト凍結乾燥硬膜の輸入は 1973 年に開始されたが、当初の製品はアルカリ処理がされておらず、プリオンの感染性は失活されていないことが指摘されたため、1987 年 5 月からは 1N NaOH 処理が加わった新製品に切り替わっている。1997 年 3 月、厚生省は WHO のヒト乾燥硬膜の使用停止勧告を踏まえ、ヒト乾燥硬膜の使用停止の緊急命令措置を行っている。

硬膜 CJD の大部分の患者で使用されていた硬膜は B.Braun 社で製造されたアルカリ未処理の旧 Lyodura であったことから、疫学的に CJD の発症と旧 Lyodura との因果関係が深いことが示されている。

硬膜 CJD 患者は孤発性 CJD に比し、若年発症者が存在し、初発症状として小脳失調が多く⁴⁶⁾、脳波で PSD を欠き、緩徐に経過する症例が存在すること、病理像で脳に florid plaque が認められること^{47, 48)}などのいくつかの点で孤発性 CJD とは異なった特徴が指摘されている。

3) 移植時期、罹病率

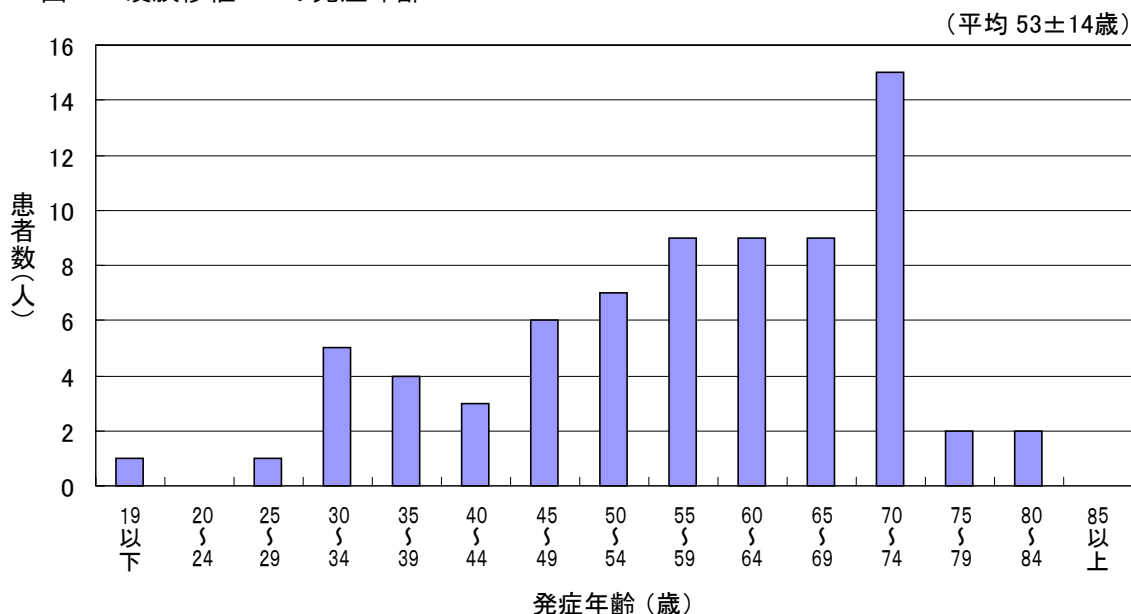
移植時期：硬膜移植を受けた時期は 1979 年から 1991 年に及んでいた⁴⁹⁾。1983 年から 1987 年にかけて硬膜の移植を受けたものから多くの CJD 患者が発症しており、この傾向は外国例でも同一であった。

罹病率：1983～85 年に移植を受け発症した患者数から推定すると 1,500 名に 1 名の割合で発病したことになる。硬膜と CJD 発症との間に何らかの因果関係が存在することを示している⁵⁰⁾。

4) 硬膜移植後 CJD の発症年齢

硬膜移植歴を有する CJD 患者の発症年齢は 15 歳から 79 歳、平均 53.0±15.0 歳であり、孤発性 CJD の発症年齢 63.0±10.4 歳と比較すると、若年発症の傾向が認められた（図 8）。

図8 硬膜移植CJDの発症年齢



5) 臨床的特徴

Dura-classic CJD：硬膜移植 CJD では初発症状には歩行時のふらつき、浮遊感、書字障害、ろれつが廻らないなどの小脳失調、記憶力低下、失見当識、計算力低下、方向、場所が分からなくなるなどの高次機能障害、不眠、不安、抑うつ、異常行動、幻覚などの精神症状、眼振などがみられた。孤発性 CJD に比し硬膜移植例のほうが初発時に精神症状と共に小脳失調も呈するものが多かった⁴⁶⁾。発症してから3ヶ月後の症状と経過は大半の症例では孤発性 CJD と同様であり、高度の痴呆、全身の筋強剛、振戦、腱反射の亢進、除皮質肢位（両上肢の屈曲位、両下肢の伸展、または屈曲）、けいれん、ミオクローヌス、皮質盲、皮質聾などがみられ、発語、自発運動もなくなり、やがて無動性無言状態に陥る。脳波では、PSD が認められる。

Dura-variant CJD：約10%の患者は発症してから1年経過してもミオクローヌスがみられず、簡単な応答は可能であり、無動性無言は末期に初めて出現し、脳波では PSD が観察されない症例が多い。

6) 病 理

Dura-classic CJD⁵¹⁾

肉眼的所見：脳萎縮が高度で、脳重量も1,000g以下である。

組織学的所見：海綿状態よりも粗しょう化が強く、大脳皮質、線条体、視床などに著明。

* 神経細胞脱落および gliosis は大脳皮質、小脳顆粒層、線条体、視床（全体）、橋底部などに高度である。

* 白質病変も大脳や橋一小脳系に強い。

免疫染色：異常プリオン蛋白 は synaptic-type のびまん性分布が、灰白質の病変部位を中心に認められる。

Dura-variant CJD^{47, 48)}

肉眼的所見：軽度の脳萎縮が小脳を中心に認められ、脳重量も 1,000g 以上のことが多い。

組織学的所見：海綿状態が大脳皮質、基底核、小脳分子層などに中等度に認められる。

* 神経細胞脱落と gliosis が視床、基底核、小脳、大脳皮質などに認められる。

* 白質病変は軽度である。

免疫染色：unicentric plaque の周囲を空胞がとり囲む florid plaque が大脳、小脳皮質などにみられ、vCJD のものと区別がつかない。その他 multicentric plaque や synaptic type の沈着も認められるが、vCJD にみられる大形の斑状沈着はみられない。またリンパ節や脾などへの沈着も証明されてない。Western blot では、vCJD はタイプ 2 B (Parchi 分類) またはタイプ 4 (Collinge 分類) と異常プリオン蛋白を分類しているが、Dura-variant CJD の異常プリオン蛋白はタイプ 1 である。

2. 医原性 CJD

1) 医原性 CJD の種類

医原性 CJD の原因としては、脳外科手術器具や定位脳深部電極などの器具類、あるいは角膜や硬膜移植のように、大脳や小脳実質に感染組織が直接接触する場合がある。硬膜移植例では初発時に精神症状とともに小脳失調を呈することが、孤発性 CJD より多い。

ヒト下垂体から抽出した成長ホルモンやゴナドトロピンの投与を受けた症例からも CJD が発症している⁵²⁾。ヒト死体の下垂体から抽出した成長ホルモンが使用されたのは 1959 年以降であり、以来、英国で 2,000 名、米国で 10,000 名に投与されている。1985 年に 3 例の若年発症の CJD 患者が発症したのが始まりで、約 80 例の CJD 患者が発症している。1985 年以降は組み換え DNA により産生されたものが用いられているので、感染の危険はなくなっている。全国疫学調査の結果、わが国では 1 例も発見されていない。ヒト成長ホルモンによる CJD の臨床症状の特徴は小脳失調で初発することである。

2) 血液製剤の安全性

血液製剤の中に CJD 患者からの献血由来のものが混入していた場合の安全対策も深刻な問題である。全血、血漿を含め血液製剤によるヒトへの感染の確証は現在のところ知られていない。しかし、Créange らは肝移植後に発症した 1 例の CJD 患者では、肝移植の際に投与されていたアルブミン提供者が、提供してから数年後に CJD が発症したことが判明し、アルブミンから感染した可能性を否定できないと報告している⁵³⁾。

輸血に関して重要な報告がある。BSE の罹患牛の脳 5g を羊に経口的に投与した。この羊が未発症の時期にその全血を他の羊 19 頭に輸血したところ、1 頭の羊が神経症状を発現し、感染したことが証明されているが、この症例については、報告後、アルブミン投与量が少なかったことから、アルブミンに起因する発症ではないとの意見が多く出されている⁵⁴⁾。

3) わが国の輸血、臓器移植等における安全性確保

これまで、血液を媒介して CJD に感染した事例は世界的にも把握されておらず、現在の

知見では血液を介して古典的 CJD に感染する疫学的な証拠はない。しかし、その可能性が完全には否定されていないことから、各国における献血時の問診の取扱を参考として、わが国では献血時の問診票で本人及び血縁者の CJD 及び類縁疾患の有無、ヒト由来成長ホルモン注射の有無、角膜移植の有無及び硬膜移植を伴う脳外科手術の有無を確認し、これらの要因を有する者からの献血を念のため排除している。

なお、後述の牛海綿状脳症 (BSE) と関連があるとされる vCJD の問題を踏まえ、英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアに通算 6 ヶ月以上の滞在歴がある者からの献血も念のため排除している。

また、供血者が CJD を発症したことが供血後に判明した場合、それが明らかに古典的 CJD である場合を除き、関連する血液製剤を念のため回収することとしている。

臓器移植に関しては、CJD (疑いを含む) の診断を受けている場合や、以下のような臓器提供者の病歴、海外渡航歴及びその血縁者の病歴等が認められた場合には当該提供者からの臓器提供は行わないこととしている。

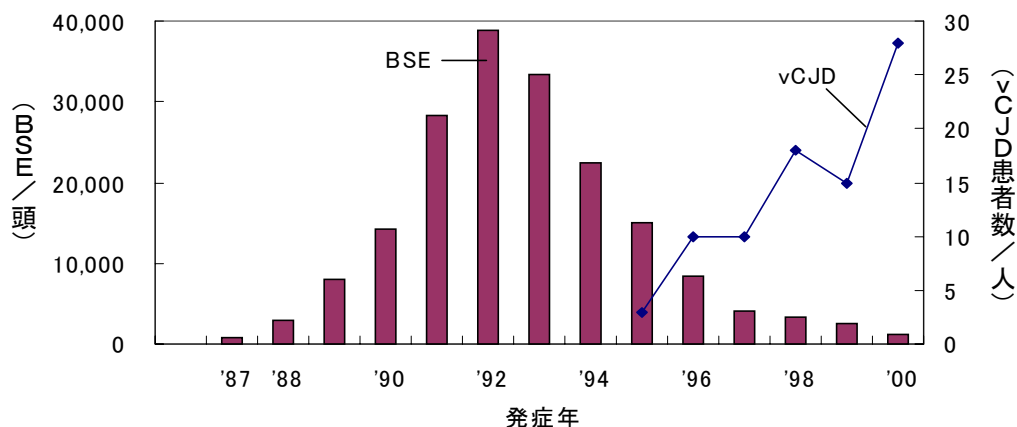
- ①ヒト成長ホルモンの投与を受けた者
- ②硬膜移植歴がある者
- ③角膜移植歴がある者
- ④CJD 及びその類縁疾患の家族歴がある者
- ⑤CJD 及びその類縁疾患と医師に言われたことのある者
- ⑥1980 年以降、英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアの 10 カ国に通算 6 ヶ月以上の滞在歴を有する者。

3. vCJD (バリエント型 CJD、変異型 CJD)

1) 概 要

- (1) 英国で 1996 年に報告された vCJD は、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、vCJD は最近、急速に患者数が増加して、全世界で百余名に達している (図9)。

図 9 英国の BSE と vCJD の年次発生数



- (3) 若年者が多く、精神症状、感覚障害で発症し、緩徐に進行する。
- (4) 脳波では PSD がみられない。
- (5) MRI では視床枕に信号異常が見られる。
- (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）にも異常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、香港でも vCJD 患者が発生している。

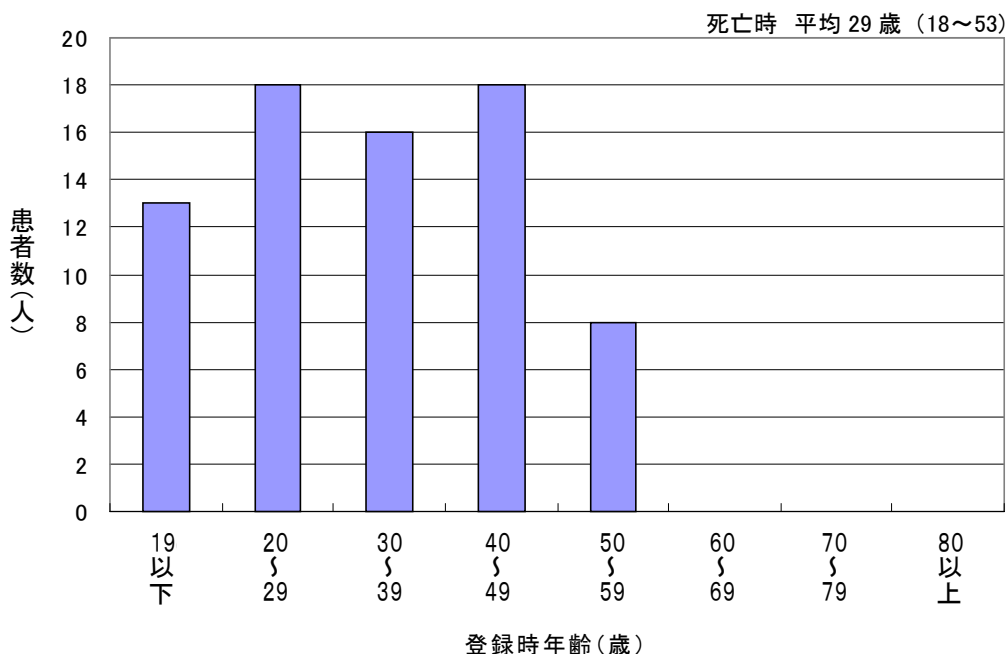
2) vCJD の発生の経緯と背景

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 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たと発表し、世界に衝撃を与えた⁵⁵⁾。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 3,600 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 vCJD の患者は年間 23% ずつ増加しており、2001 年 12 月には 113 例に達している⁵⁶⁾ (図 10)。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、vCJD 患者もフランスで 4 例、アイルランド、香港でも 1 例ずつ報告されている。香港例は、長期間英国に滞在した症例からの発症である。このような vCJD 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) vCJD の特徴

発症年齢、罹病期間：若年発症と経過が長いのが特徴にあげられている。死亡時の年齢は 12～74 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。以下に、Will らによる vCJD の登録時年齢を示す⁵⁷⁾ (図 10)。

図 10 vCJD の登録時年齢 (Will et al, 2000³⁾より)



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。

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、異常行動などの精神障害が主である（表3）。しばしば記憶障害や持続性の痛みを伴う顔面、上・下肢の感覚障害の随伴も認められる。

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、眼球上方注視障害も多く、末期の症状は孤発性 CJD と同様に進行性の痴呆を呈し、最後には 57%の患者が無動性無言に陥っている（表4）。

脳波では基礎律動の異常が全例に認められるが、CJD に特徴とされる PSD は認められない。

髄液では、14-3-3 蛋白が 57%の症例に陽性である。

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)で検出されやすい。この所見は特徴的なことからホッケーのスティック像とも呼ばれている（図4）⁵⁸⁾。

表3 vCJD と CJD との差異

	CJD	vCJD
発症年齢	44～70(平均 63)歳	12～74(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
kuru 斑	シナプス型(びまん性)	kuru 斑、無数に出現 (florid plaque)
プリオン蛋白	1型	2B 型、4型

表 4 vCJD の臨床症状 (n=35)

臨床像	初発時の症状	経過中の症状
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

4) vCJD の診断基準⁵⁷⁾

英国 CJD 諮問委員会の提唱により vCJD 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。確定診断には剖検または生検脳での免疫組織化学による異常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 PSD がみられなく、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。

表5 vCJD の診断基準 (WHO, 2001)

I	
A.	進行性精神・神経障害
B.	経過が6ヶ月以上
C.	一般検査上、他の疾患が除外できる
D.	医原性の可能性がない
E.	家族性 CJD を否定できる
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
E.	痴呆
III	
A.	脳波で PSD 陰性
B.	MRI 特に拡散強調画像で両側視床枕の高信号
IV	
A.	口蓋扁桃生検で異常プリオン陽性(扁桃生検は通常の検査としては勧められない。vCJD を疑う臨床症状があり、脳波で PSD がみられず、MRI においても異常がないケースでは、適応を検討する。)
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+III B 又は I +IV A
Possible:	I + II の 4/5 項目+III A

5) vCJD の病理⁵⁹⁾

肉眼的所見：特別な記載はない。

組織学的所見：海綿状態は視床、基底核などに著明で、小脳や大脳皮質でも、PrP^{Sc} の沈着部位に強い。

* 神経細胞脱落と gliosis は視床、小脳皮質などに強く、大脳皮質その他にも認められる。

* 白質病変は弱いか、ない。

免疫染色：異常プリオン蛋白の多量の沈着が特徴で、大小の塊状、シナプス型沈着と florid plaque が出現する (図5E)。florid plaques とは unicentric plaque を、海綿状態の空胞

がとり囲み、野菊の花の形をとる。塊状沈着には kuru 斑様のものや、PAS 染色陽性の大形の斑状沈着が、小脳分子層を中心に認められる。synaptic-type のびまん性沈着は神経細胞周囲、空胞壁や血管周囲に強いこともある。また口蓋扁桃、腸管壁、脾などのリンパ装置の、主として濾胞樹状細胞 (FDC) に異常プリオン蛋白が沈着する⁶⁰⁾ (図5F)。これは他のヒトプリオン病ではみられないもので、末梢血への異常プリオン蛋白の流入が、防疫上問題となった所以である。

6) vCJD と BSE

疫学、および種々の研究結果から vCJD 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 の発生源国以外では vCJD 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が出回っていた時期(1984~1986)から最初の vCJD 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。

vCJD 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⁶¹⁾。vCJD 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。

7) vCJD と血液を介しての感染

最近、vCJD の患者が神経症状が発現する 8 ヶ月前に、虫垂炎のため、虫垂摘出術を受けているケースがあり、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⁶²⁾。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。

以上の結果から、vCJD の患者では血液を介しての感染の可能性を完全に否定できないことから、わが国では献血時の問診票で英国、アイルランド、スイス、スペイン、ドイツ、フランス、ポルトガル、ベルギー、オランダ、イタリアに通算 6 ヶ月以上の滞在歴がある者からの献血を念のため排除している。

文 献

- 1) Zerr I, Posshiari M, Collins S, et al. Analysis of EEG and CSF 14-3-3 proteins as aids to the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 2000, 55:811-815.
- 2) Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, Tateishi J. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol.* 1992, 140:1285-1294.
- 3) Kitamoto T, Doh-ura K, Muramoto T, Miyazono M, Tateishi J. The primary

- structure of the prion protein influences the distribution of abnormal prion protein in the central nervous system. *Am J Pathol.* 1992 141:271-277.
- 4) Parchi P, Capellari S, Chin S, Schwarz HB, Schecter NP, Butts JD, Hudkins P, Burns DK, Powers JM, Gambetti P. A subtype of sporadic prion disease mimicking fatal familial insomnia. *Neurology.* 1999, 52:1757-1763.
 - 5) Yamashita M, Yamamoto T, Nishinaka K, Udaka F, Kameyama M, Kitamoto T. Severe brain atrophy in a case of thalamic variant of sporadic CJD with plaque-like PrP deposition. *Neuropathology.* 2001, 21:138-143.
 - 6) Kawasaki K, Wakabayashi K, Kawakami A, Higuchi M, Kitamoto T, Tsuji S, Takahashi H. Thalamic form of Creutzfeldt-Jakob disease or fatal insomnia? Report of a sporadic case with normal prion protein genotype. *Acta Neuropathol (Berl).* 1997, 93:317-322
 - 7) Kitamoto T, Tateishi J. Human prion diseases with variant prion protein. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1994, 343:391-398
 - 8) Nagashima T, Okawa M, Kitamoto T, Takahashi H, Ishihara Y, Ozaki Y, Nagashima K. Wernicke encephalopathy-like symptoms as an early manifestation of Creutzfeldt-Jakob disease in a chronic alcoholic. *J Neurol Sci.* 1999, 163:192-198.
 - 9) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.
 - 10) Miyazono M, Kitamoto T, Doh-ura K, Iwaki T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism (valine): a comparative study of patients with codon 102 point mutation or without mutations. *Acta Neuropathol (Berl).* 1992, 84:349-354.
 - 11) Shibuya S, Higuchi J, Shin RW, Tateishi J, Kitamoto T. Codon 219 Lys allele of PRNP is not found in sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol.* 1998, 43:826-828
 - 12) 磯崎英治、宮本和人、鏡原康裕ほか。前頭葉性痴呆を示し、96 bp の過剰塩基挿入が証明された CJD. *Dementia* 1994, 8:363-371.
 - 13) Oda T, Kitamoto T, Tateishi J, et al. Prion disease with 144 base pair insertion in a Japanese family line. *Acta Neuropathol* 1995, 90: 80-86.
 - 14) 水島節雄、石井ケイコ、西丸甫夫。老年痴呆とまぎらわしいプリオン病。168 塩基対挿入例。 *Dementia* 1994, 8:380-390
 - 15) Zeidler M, Gibbs CJ and Meslin F. WHO manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. WHO, Geneva, 1998

- 16) Hsiao K, Baker HF, Crow TJ, et al. Linkage of a prion protein missense variant to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Nature* 1989, 338:342-345.
- 17) Doh-ura K, Tateishi J, Kitamoto T, et al. Creutzfeldt-Jakob disease patients with congophilic kuru plaques have the missense variant prion protein common to Gerstmann-Sträussler syndrome. *Ann Neurol* 1990, 27: 121-126.
- 18) Kitamoto T, Yamaguchi K, Doh-ura K, et al. A prion protein missense variant is integrated in kuru plaque cores in patients with Gerstmann-Sträussler syndrome. *Neurology* 1991, 41: 306-310.
- 19) Doh-ura K, Tateishi J, Sasaki H, Kitamoto T, Sakaki Y. Pro→Leu change at position 102 of prion protein is the most common but not the sole mutation related to Gerstmann-Straussler syndrome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1989 , 163:974-979.
- 20) Tanaka Y, Minematsu K, Moriyasu H, Yamaguchi T, Yutani C, Kitamoto T, Furukawa H. A Japanese family with a variant of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997, 62:454-457.
- 21) Kitamoto T, Amano N, Terao Y et al. A new inherited prion disease (PrP-P105L mutation) showing spastic paraparesis. *Ann Neurology* 1993, 34: 808-813.
- 22) Yamada M, Itoh Y, Fujigasaki H et al. A missense mutation at codon 105 with codon 129 polymorphism of the prion protein gene in a new variant of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease. *Neurology* 1993, 43: 2723-2724.
- 23) 一宮洋介、飯塚礼二、岩本典彦ほか。老年痴呆と紛らわしいプリオン病。コドン 145 変異症例。 *Dementia* 8: 391-396, 1994
- 24) Kitamoto T, Iizuka R, Tateishi J. An amber mutation of prion protein in Gerstmann-Straussler syndrome with mutant PrP plaques. *Biochem Biophys Res Commun.* 1993, 192:525-531
- 25) Ghetti B, Piccardo P, Spillantini MG, Ichimiya Y, Porro M, Perini F, Kitamoto T, Tateishi J, Seiler C, Frangione B, Bugiani O, Giaccone G, Prelli F, Goedert M, Dlouhy SR, Tagliavini F. Vascular variant of prion protein cerebral amyloidosis with tau-positive neurofibrillary tangles: the phenotype of the stop codon 145 mutation in PRNP. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996, 93:744-748.
- 26) Nagayama M, Shinohara Y, Furukawa H, Kitamoto T. Fatal familial insomnia with a mutation at codon 178 of the prion protein gene: first report from Japan. *Neurology.* 1996, 47:1313-1316.
- 27) Medori R, Montagna P, Tritschler HJ, LeBlanc A, Cortelli P, Tinuper P, Lugaresi E, Gambetti P. Fatal familial insomnia: a second kindred with mutation of prion protein gene at codon 178. *Neurology.* 1992, 42:669-670.

- 28) Tateishi J, Brown P, Kitamoto T, Hoque ZM, Roos R, Wollman R, Cervenakova L, Gajdusek DC. First experimental transmission of fatal familial insomnia. *Nature*. 1995, 376:434-435.
- 29) Ishida S, Sugino M, Koizumi N, Shinoda K, Ohsawa N, Ohta T, Kitamoto T, Tateishi J. Serial MRI in early Creutzfeldt-Jacob disease with a point mutation of prion protein at codon 180. *Neuroradiology*. 1995, 37:531-534.
- 30) Hitoshi S, Nagura H, Yamanouchi H, Kitamoto T. Double mutations at codon 180 and codon 232 of the PRNP gene in an apparently sporadic case of Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Sci*. 1993, 120:208-212
- 31) Matsumura T, Kojima S, Kuroiwa Y, Takagi A, Unakami M, Kitamoto T. [An autopsy-verified case of Creutzfeldt-Jakob disease with codon 129 polymorphism and codon 180 point mutation]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1995, 35:282-285.
- 32) 赤井淳一郎：クロイツフェルト・ヤコブ病。星和書店、東京、pp102～108、1984。
- 33) 川井 充、高津成美、間宮康喜ほか。神経内科 1981, 15:165-171
- 34) Inoue I, Kitamoto T, Doh-ura K, et al. Japanese family with Creutzfeldt-jakob disease with codon 200 point mutation of the prion protein gene. *Neurology* 1994, 44:299-301.
- 35) 岩淵 潔、遠藤青磁、萩元 浩ほか。コドン 200 の変異(Glu→Lys)をもつプリオン病の 2 家系。脳神経 1994, 46:349-354.
- 36) Hainfellner JA, Parchi P, Kitamoto T, Jarius C, Gambetti P, Budka H. A novel phenotype in familial Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein gene E200K mutation coupled with valine at codon 129 and type 2 protease-resistant prion protein. *Ann Neurol*. 1999, 45:812-816.
- 37) Furukawa H, Kitamoto T, Hashiguchi H, Tateishi J. A Japanese case of Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation in the prion protein gene at codon 210. *J Neurol Sci*. 1996, 141:120-122.
- 38) Ripoll L, Laplanche JL, Salzmann M, Jouvet A, Planques B, Dussaucy M, Chatelain J, Beaudry P, Launay JM. A new point mutation in the prion protein gene at codon 210 in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*. 1993, 43:1934-1938.
- 39) Pocchiari M, Salvatore M, Cutruzzola F, Genuardi M, Allocatelli CT, Masullo C, Macchi G, Alema G, Galgani S, Xi YG, et al. A new point mutation of the prion protein gene in Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. 1993, 34:802-807.
- 40) Shimizu T, Tanaka K, Tanahashi N, Fukuuchi Y, Kitamoto T. [Creutzfeldt-Jakob disease with a point mutation at codon 232 of prion protein-a case report]. *Rinsho Shinkeigaku*. 1994, 34:590-592.
- 41) Hoque MZ, Kitamoto T, Furukawa H, Muramoto T, Tateishi J. Mutation in the prion

- protein gene at codon 232 in Japanese patients with Creutzfeldt-Jakob disease: a clinicopathological, immunohistochemical and transmission study. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1996, 92:441-446
- 42) Prichard J, Thadani V, Kalb R, et al. Rapidly progressive dementia in a patient who received a cadaveric dura mater graft. *MMWR* 1987, 36:49-55.
- 43) Miyashita K, Inuzuka T, Kondo H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease in a patient with a cadaveric dural graft. *Neurology* 1991, 41: 940-941.
- 44) 厚生省調査研究「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国調査研究班」研究報告書（班長 佐藤 猛）、1997年3月
- 45) Sato T, Hoshi K, Yoshino H, et al. Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts: Japan, January 1979- May 1996. *MMWR* 1997, 46:1066-1069.
- 46) Hoshi K, Yoshino H, Urata J, et al: Creutzfeldt-Jakob disease associated with cadaveric dura mater grafts in Japan. *Neurology* 2000, 55: 718-721.
- 47) Takashima S, Tateishi J, Taguti Y et al: Creutzfeldt-Jakob disease with florid plaque after cadaveric dural graft in a Japanese woman. *Lancet* 1997, 350:865-867.
- 48) Shimizu S, Hoschi K, Muramoto T, et al.: Creutzfeldt-Jakob disease with florid-type plaques after cadaveric dura mater grafting. *Arch Neurol* 1999, 56: 357-362.
- 49) 佐藤 猛。プリオン病：21世紀に向けての課題、*順天堂医学* 2001、46: 311-321.
- 50) Nakamura Y, Yanagawa H, Kitamoto T, et al. Epidemiologic features of 65 Creutzfeldt-Jakob disease patients with a history of cadaveric dura mater transplantation in Japan. *Epidemiol Infect* 125: 201-205, 2000
- 51) Yamada S, Aiba T, Endo Y, Hara M, Kitamoto T, Tateishi J. Creutzfeldt-Jakob disease transmitted by a cadaveric dura mater graft. *Neurosurgery*. 1994, 34:740-743
- 52) Brown P, Preece JP, Brandel T, et al. Iatrogenic Creutzfeldt-Jakob disease at the millenium. *Neurology* 2000, 55: 1075-1081.
- 53) Créange A, Gray F, Cesaro P, et al. Creutzfeldt-Jakob disease after liver transplantation. *Ann Neurol* 1995, 38: 260-272.
- 54) Houston F, Foster DJ, Chong A, et al. Transmission of BSE by blood transfusion in sheep. *Lancet* 2000, 356:999-1000.
- 55) Will RG, Ironside JW, Zeidler M, et al. A new variant of Creutzfeldt-Jakob disease in the UK. *Lancet* 1996, 347:912-925.
- 56) Department of Health, UK. www.doh.gov.uk, 3, December, 2001
- 57) WHO. www.who.int, 2001
- 58) Zeidler M, Sellar RJ, Collie DA, et al. The pulvinar sign on magnetic imaging in

- variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 2000, 355:1412-1414.
- 59) Ironside JW, Head MW, Bell JE, McCardle L, Will RG. Laboratory diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Histopathology*. 2000, 37:1-9.
- 60) Hill AF, Zeidler M, Ironside J, Collinge J. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease by tonsil biopsy. *Lancet*. 1997, 349:99-100.
- 61) Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature*. 1996, 383:685-690.
- 62) Hilton DA, Fayers E, Edwards P, et al. Prion immunoreactivity in appendix before clinical onset of variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Lancet* 1998, 252:703-704.

第4章 プリオン病の治療

特異的な治療法はなく、合併症に対する対症療法が主体となる。

- 1) ミオクローヌスが著しいときには、クロナゼパムやジアゼパムを投与する。ただし、ミオクローヌスに対する薬剤投与によって意識障害が強まることがあるので、薬剤の投与は控えめにする。
- 2) 嚥下障害のため経口摂取が不可能となり、栄養の補給のため経管栄養を行うことが多い。
- 3) 関節拘縮が問題となるため、関節可動域訓練を施行することが望ましい。四肢の痙直が強く、体位交換や清拭などの看護に困難な時には、バクロフェンを投与することがある。
- 4) 褥瘡や気道・尿路感染の合併に注意する。

動物実験では抗真菌剤 AmphotericinB、抗癌剤 iododoxorubicin、アミロイド蛋白結合色素 Congo red が感染動物の生存期間を延長したり、発症を遅らせたりしたとの報告はあるが、これらの薬剤はいずれも毒性が強い。AmphotericinB を CJD 症例に投与した報告はあるが、有効性は確認されなかった。

最近のトピックスとして、キナクリンあるいはプリオン蛋白に対する抗体がプリオン感染細胞系およびトランスジェニック動物モデルを用いた系で有効と報告されている^{1~3)}。

看護と治療に際しての感染防止の注意は別項にて説明する。

文 献

- 1) Korth C, May BC, Cohen FE, Prusiner SB. Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001, 98:9836-9841.
- 2) Peretz D, Williamson RA, Kaneko K, Vergara J, Leclerc E, Schmitt-Ulms G, Mehlhorn IR, Legname G, Wormald MR, Rudd PM, Dwek RA, Burton DR, Prusiner SB. Antibodies inhibit prion propagation and clear cell cultures of prion infectivity. Nature. 2001, 412:739-743.
- 3) Heppner FL, Musahl C, Arrighi I, Klein MA, Rulicke T, Oesch B, Zinkernagel RM, Kalinke U, Aguzzi A. Prevention of scrapie pathogenesis by transgenic expression of anti-prion protein antibodies. Science. 2001, 294:178-182.

第5章 プリオン病の検査

①臨床検査

1. 髄液検査

髄液検査としては、神経細胞の破壊に伴って神経細胞から遊離する蛋白を測定することが有効である。Enolase、14-3-3などが診断的価値が高い。

しかしながら現時点では、プリオン病の確定診断にいたる血液・髄液検査はない。

2. 脳波

PSD (Periodic synchronous discharges) の存在が有名であるが、これは古典的 CJD にほぼかぎられた所見である。その他の脳波所見として重要なのは PSD がなくても、脳の器質的変化を示唆するような徐波の存在が上げられる。注意しなければいけない症例として、コドン 105 変異の GSS においては、病末期まで α 波が認められることがある。

3. 脳の画像検査

初期診断として、有効なのは MRI 検査である。基底核部が T2 強調画像で High になる症例が認められる。基底核部の異常は FLAIR や Diffusion で強調されることが多いので、基底核部の異常が認められた場合には、FLAIR や Diffusion を試すのは有効である。

4. プリオン蛋白遺伝子検索

プリオン蛋白遺伝子解析は、プリオン病の診断にとって重要な検査である。遺伝子検索で臨床的に診断が可能なのは家族性プリオン病に限られている。しかし、遺伝子変異の存在しない孤発性プリオン病においても、プリオン蛋白のコドン 129 とコドン 219 の解析は重要な意味をもつ。コドン 129Met/Met で脳波で PSD がみられると古典的 CJD として経過し、PSD が認められないと視床型 CJD を考えなくてはならない。また、コドン 129 が Val/Met または Val/Val であった症例では、脳波で PSD が認められなくてもプリオン病として取り扱う必要があることなど、コドン 129 の解析はプリオン病の臨床診断にとって非常に重要である。またコドン 219 の解析は、コドン 219Lys が検出されると、孤発性プリオン病としての診断の可能性が低くなり、その他の疾患を考慮しなければならない。ただし、コドン 219Lys が認められても、硬膜移植後の CJD や家族性プリオン病のなかでコドン 102 の GSS、コドン 200 の家族性 CJD ではプリオン病を発病した症例が存在するので、コドン 219Lys に関しては、孤発性 CJD の診断の際の考慮とするのが適当である。

②特殊検査（異常プリオン蛋白の検出）

1. 異常プリオン蛋白の検出法（Western blot 法）

異常プリオン蛋白の検出法として、最も確実に再現性が認められる方法である。単に脳ホモジネートを Proteinase K（蛋白分解酵素、プロテアーゼの一つである）で処理するだけでも検査としては十分であるが、異常プリオン蛋白の濃度が低い症例（特に孤発性プリオン病の視床型 CJD や家族性プリオン病のなかの FFI やコドン 180 の変異例）では、界面活性剤存在下で不溶性分画として濃縮する必要がある。Western blot 法では、さらに異常プリオン蛋白のタイピングが可能である。異常プリオン蛋白は、Proteinase K 処理後にその分子量によって大きく 2 つに分類される^{1~3)}。

2. 異常プリオン蛋白の検出法（切片の免疫染色）

オートクレーブを用いた前処理法の導入後、ほぼすべての症例で異常プリオン蛋白を検出することに成功している。ここでは、その検出法が利用可能なように、テクニカルな点を記載する。

1) 切片のオートクレーブ処理⁴⁾

- (1) 脱パラフィン後、切片を水洗してからオートクレーブ処理を行う。切片を、種類に応じて種々の濃度（1mM、2mM、または 3mM）の塩酸溶液に入れ、121℃で 10 分間オートクレーブ処理を行う。またオートクレーブから切片の入った溶液を出した後、30~60 分間かけて室温に戻している。
- (2) 塩酸濃度は、それぞれの切片によって異なるというのが最も重要な点である。剖検後 2 週間程度の固定脳では、1~3mM の濃度で最良の結果が得られるはずであるが、固定期間が長期に及ぶ症例では、30mM や 100mM まで塩酸濃度を上げないといけない切片がある。塩酸濃度は、組織破壊が起こる一歩手前の濃度が最も適当であるので、こまめに最適な塩酸濃度をチェックする必要がある。
- (3) オートクレーブ処理を行う容器は、ステンレススチールの深型容器に 600ml の蒸留水を入れ、濃塩酸（10 モル濃度）を 60 μ l 入れることで 1mM 塩酸を作製している。その塩酸溶液中に完全に切片が浸るようにして切片を入れる。切片は、染色バットを用いると同時に何枚でも処理可能である。

2) プリオン蛋白抗体

- (1) 免疫染色に用いる一次抗体は、3F4 というモノクローナル抗体が市販されている（Dako、岩井化学）。また、ポリクローナル抗体も市販されている（IBL）。一次抗体の希釈には、スキムミルクの 5% 溶液が効果的である。
- (2) 2 次抗体系は、ビオチンを使用しない系の方がよい結果が得られる。オートクレーブ処理によって内因性のビオチンが問題となり、大脳白質のミエリンが染色されることがある。ビオチンのブロックキットを用いても、十分除去されないことが多く、二次抗体系としては、ABC 法よりも PAP 法やその他の Envision 法などを用いる方法が薦められる。

3. 扁桃のバイオプシー（vCJD を疑った場合）

適 応：vCJD は、中枢神経系以外にもリンパ組織の濾胞樹状細胞で異常プリオン蛋白が沈着することが知られている。このリンパ組織のなかで、もっとも検出率の高いのが扁桃である。vCJD 以外のプリオン病では、扁桃では異常プリオン蛋白が検出できず、またこの手術検査は、出血が多い手技であるので検査適応を十分検討した上で行うべきである。

手術方法：扁桃切除術に準じた量の組織が必要である。切除術に用いる器具は、使い捨てのものを用いるのが望ましい。器具の滅菌に関しては、消毒法を参照。

組織の取り扱い：陽性の結果のためには、十分な組織量が必要である。ニードルバイオプシーでは、陰性であっても確実な陰性とは評価できない。扁桃切除術に準じ、組織を切除後、その半分を中性ホルマリン溶液に固定する。このホルマリン固定は必ず必要で、2日間程度の固定の後、蟻酸処理を行い、水洗後、パラフィン包埋し切片を作製する。感染性の問題から、凍結切片の作製は避けるべきであり、また蟻酸処理は切片の感染性を消失させるのになくってはならない。切片は免疫染色を行い、異常プリオン蛋白の検出を行う。また、切除後の残りの半分の組織は、 -80°C で凍結し、凍結組織から Western Blot 法で直接異常プリオン蛋白を証明する。

検査法のトピックス

異常プリオン蛋白の直接の証明は、現時点では中枢神経系とリンパ装置の濾胞樹状細胞に限られる。待望されるのは、血液、髄液などからの異常プリオン蛋白の検出である。2001年に相次いで注目すべき検査方法が報告され、今後更なる研究の進展が望まれる。

- ・異常プリオン蛋白の試験管内増幅：Natureに報告された方法で、異常プリオン蛋白を種（たね）にして正常プリオン蛋白を加え、超音波処理をすると異常プリオン蛋白の性質を有するプリオン蛋白が増えるというものである。報告されたのは、もとの異常プリオン蛋白が3%で、新しくできた異常型が97%というものである。今後必要な検討として、実際に血液など異常プリオン蛋白がごく少量しか存在しない状態で、この方法が有効なのかという点と、もう一つは新しく異常型になったプリオン蛋白は本当に感染性の増幅も見られるのかという点である⁵⁾。
- ・異常プリオン蛋白の尿での検出：J. Biol. Chem.で報告されたもので、異常プリオン蛋白が尿中で検出できたというレポートである。レポートでは、ヒト以外にもほとんど全ての動物種で検出可能であると述べている。本来、感染性が低いまたはほとんど存在しないと考えられる尿で、PrP^{Sc}を検出し得たというのは驚きに値する。しかしながら、著者らも述べているように、この尿のPrP^{Sc}は、どうも特別でありUPrP^{Sc}として記載されている。理由は、この尿の分画には感染性が証明できなかったからである⁶⁾。

文 献

- 1) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretzschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.
- 2) Collinge J, Sidle KC, Meads J, Ironside J, Hill AF. Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of 'new variant' CJD. *Nature.* 1996, 383:685-690.
- 3) Parchi P, Capellari S, Chen SG, Petersen RB, Gambetti P, Kopp N, Brown P, Kitamoto T, Tateishi J, Giese A, Kretzschmar H. Typing prion isoforms. *Nature.* 1997, 386:232-234.
- 4) Kitamoto T, Shin RW, Doh-ura K, Tomokane N, Miyazono M, Muramoto T, Tateishi J. Abnormal isoform of prion proteins accumulates in the synaptic structures of the central nervous system in patients with Creutzfeldt-Jakob disease. *Am J Pathol.* 1992, 140:1285-1294.
- 5) Saborio GP, Permanne B, Soto C. Sensitive detection of pathological prion protein by cyclic amplification of protein misfolding. *Nature.* 2001, 411:810-813.
- 6) Shaked GM, Shaked Y, Kariv-Inbal Z, Halimi M, Avraham I, Gabizon R. A protease-resistant prion protein isoform is present in urine of animals and humans affected with prion diseases. *J Biol Chem.* 2001, 276:31479-31482.

第6章 プリオン病感染因子の滅菌法

プリオン病はその他の感染症と全く異なる新しいタイプの感染症である。従来の常識としての滅菌法は無効であることが多く、プリオン病の滅菌法は特別のものとして各施設で導入すべき課題である。

①完全な滅菌法^{1, 2)}

1. **焼却**：最も完全である。
2. **蟻酸処理**：60%以上の濃度の蟻酸で、室温2時間処理で感染性は認められなくなる。60%と80%濃度で室温2時間処理で有効という結果であったが、WHOなどでは1時間処理でも十分であると推奨している。蟻酸によって、金属製品などは腐食するので注意が必要である。
3. **SDS (Sodium Dodecyl Sulfate) 処理**：3% SDS 溶液で、100℃3分間で完全に感染性は消滅する。大切なことは、SDSの濃度ではなく処理温度である。60℃では2時間処理しても効果が得られない、必ず100℃で処理することが大切である。沸騰状態を確認後3～5分間の処理時間で十分である。この方法は、その他の方法と比べて簡便であり、比較的金属腐食なども起こりにくい。ただし、処理後金属を長期間溶液中につけたままにすると腐食が起こるので、翌日には水洗いすべきである。
4. **その他の処理**：刺激臭が強かったり、またかなりの蛋白変性剤でもあるのであまり推薦できないが、完全に感染性をなくす処理法を紹介しておく。いずれも、処理時間は2時間である。
 - ・塩酸グアニジン、7 M
 - ・グアニジンチオシアネート、3 M
 - ・トリクロロアセテート、3 M
 - ・フェノール、50%以上

②不完全ながら有効な処理（感染性を0.1%以下にするもの）

1. **オートクレーブ処理**：できる限り高温で使用するのが有効。例えば、132℃で1時間。
2. **水酸化ナトリウム処理**：1 N の水酸化ナトリウムで2時間処理。一般的には2 N が用いられているが、我々の経験では2 N よりも1 Nの方が有効であった。完全な滅菌法が使えないような、テーブルなどを拭くときに利用可能である。
3. **次亜塩酸ナトリウム処理**：1～5%の濃度で、室温2時間。刺激臭が強い。金属製品に関しては、腐食傾向が強い。

③無効な従来の滅菌法

誤解のないように、あえて無効な従来の滅菌法を列挙しておく。

- ・ガス滅菌
- ・100℃程度の高温処理
- ・UV 照射
- ・ホルマリン固定

④滅菌物別の具体例

- 1) 手術器具等、金属類：SDS 煮沸法が最も有効である。SDS 煮沸処理後、オートクレーブ処理を行えばさらに完全である。
- 2) 燃える物：焼却が完全である。焼却に至るまでの安全性を確保するために、オートクレーブ処理を行うべきである。
- 3) ガラス器具等：SDS 煮沸処理などが応用できない壊れやすいものは、60%以上の濃度の蟻酸が有効である。
- 4) 実験機、解剖台、手術台、床等：あまりにも大きく蟻酸など刺激臭が強いものの滅菌に対する考え方は、まず汚染しないようにポリエチレン紙で覆うことが大切である。それでも、汚染したと考える場合には、1N の水酸化ナトリウムで清拭することを薦める。もちろん、従来からの次亜塩素酸ナトリウムでも清拭可能であるが、かなりの刺激臭を伴う。

文 献

- 1) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Inactivation of the Creutzfeldt-Jakob disease agent. *Ann Neurol.* 1988, 24:466.
- 2) Tateishi J, Tashima T, Kitamoto T. Practical methods for chemical inactivation of Creutzfeldt-Jakob disease pathogen. *Microbiol Immunol.* 1991, 35:163-166.

第7章 プリオン病の感染防御

①臓器別感染性について

プリオン病の感染防御のためには、まず組織別の感染性の分布を理解しなければならない。つまり、感染性がどの組織に高いのか、感染性が低い組織はどの部位かという情報が必要である。以下に表にしたのは WHO がまとめたものである¹⁾。

表6 プリオン病臓器別感染性

組織	ヒト・プリオン病	羊・ヤギ Scrapie
脳(中枢神経)	+++	+++
脊髄	++	+++
脊髄液	++	+++
眼球	+++	+++
末梢神経	(O)	+++
下垂体	NT	+++
脾臓	+	+++
リンパ節	+	+++
白血球	+	NT
血清	(O)	O
全血	O	±
骨髓	(O)	O
肺	+	±
肝臓	+	+
腎臓	+	O
膵臓	NT	O
胸腺	NT	±
腸管	(O)	+++
心臓	O	O
骨格筋	O	O
脂肪	(O)	NT
精巣	(O)	O
精液	(O)	O
卵巣	NT	+
子宮	NT	+
胎盤	(+)	(++)
羊水	(O)	(±)
臍胎血	(+)	NT
初乳	(+)	O
ミルク	(O)	(O)

この表の説明として、感染性の力価を表したものではないことを強調しておく。感染力価はヒト・プリオン病では測定できないため、感染が常に認められたものを+++として

いる。++は高い頻度で感染性が証明されたもの、+は感染実験によってばらつきのあるもの、±はまれに感染性が見られたもの、0は感染性がみられなかった臓器を示す。NTは検査が行われていないもの。()で表したのは、感染実験の回数の少ない臓器を示す。

実際的な表の見方の解説

臨床上で、CJD 患者を看護する場合、上の表から最も注意しなければならないのが脊髄液ということになる。脳脊髄液の採取にあたっては、十分な注意が必要である。脊髄液の採取にあたっては、針刺し事故より注意しなければならないのが直接眼に脊髄液が入る事故である。メガネの着用が肝要である。一方、臨床的には最も多い事故は、いわゆる針刺し事故である。全血、血清などの感染性はほとんどなく、現時点では針刺し事故後のヒトへの感染性が認められていない点を十分説明すべきである。ただし、現時点と限定したのは、この感染性の表がいわゆる孤発性 CJD に基づいたものであるからである。今後、わが国で英国の vCJD が認められるようになった場合、vCJD では全身のリンパ臓器に異常プリオン蛋白が証明されており、血液といえども安心できない。いずれにしろ、CJD の場合は発症予防可能なワクチンなどないのが現状であるので、ほとんど感染性がない血液を扱う際も厳重な注意が必要である。

②感染ルートに関して

感染性プリオン病、つまり、ヒトからヒトへ（動物からヒトへ）の感染が考えられる症例の蓄積によって、感染ルートに関することが明らかとなっている。また、動物実験によって実際的に感染ルートと発病の関係が明らかとなっている。

まず、誤解のないように以下の点を強調する。

- ・プリオン病は、空気感染しない。
- ・プリオン病は、通常の夫婦生活で感染しない。

現在までの疫学調査によって、上記の感染経路の存在しないことがわかっている。

それでは、感染ルートとしてより潜伏期間の短い（つまり発病しやすい）経路の順に列挙する。

1. **頭蓋内投与**：実験動物において最も発病までの潜伏期間の短い投与方法は頭蓋内投与である。脳外科手術に伴った硬膜移植後の CJD などがこれに相当する。CJD マウス株である福岡一株では、脳内投与後 120 日で発病する。
2. **血管内投与・腹腔内投与**：動物実験によって、次に効率の高いのは腹腔内投与である。福岡一株では、投与後 240 日で発病する²⁾。腹腔内投与と血管内（静脈内）投与、少し効率が悪く皮下投与などが中間的な感染ルート分類にあげられる。この感染ルートとして代表的なものは、下垂体ホルモン製剤投与後の CJD である。
3. **経口投与**：最も効率の悪い投与方法である。脳内投与に比べて、大量の感染因子が必要とされ、動物実験では 100 万倍以上の感染因子が必要と考えられている³⁾。ヒトでの、

この経路の代表的なものとして、古くはニューギニアの kuru、最近は英国の vCJD があげられる。

③患者の看護と感染防止策

- 1) 感染の危険性：診療、看護や介護などの日常的な接触や非侵襲的検査（例：X線検査、MRI など）では感染の危険性はない。
- 2) 入院、病室や介護施設での受け入れで感染を理由に差別されるようなことがあってはならない。
- 3) プリオン病患者の隔離は不要、一般病棟で看護ケアすることができる。個室は感染防御のためには不要であるが、慣習的には仕方のない場合がある。
- 4) 患者の看護、介護には一般の患者と同様で、特別な予防衣は必要ない。
しかし、褥瘡処置、あるいは患者が肺炎などで咳、喀痰が多いときには帽子、メガネ、マスク、手袋、ガウンを使用する。これらはなるべく使い捨て製品とする。
- 5) 注射、採血、髄液検査時の注意は肝炎での注意と同様で針刺し事故に注意する。
その他、理髪、爪切り、口腔内の洗浄、入れ歯のブリッジの入れ替えなどの際、切傷に注意する。万一、血液で手が汚染されたときには流水で十分洗浄すること。
- 6) 眼が飛沫で汚染された場合、生理食塩水で十分、洗眼する。
- 7) 医療廃棄物（注射針、経管栄養器材、点滴チューブ、吸引チューブ、採血容器、褥瘡処置に使用したガーゼなど）は一般の患者のものと同じ規則に従って廃棄可能である。
体液で汚染されたものも（リネン類など）は廃棄可能なものは焼却廃棄し、廃棄不可能なものは、1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後、洗濯する。
- 8) 入浴：一般患者と共用の浴室でよく、感染拡大の危険はない。褥瘡などの滲出液で汚染されている場合はシャワー浴とする。
- 9) 排泄物：尿、便などの排泄物の処理は一般患者と同じである。喀痰などの吸引物は、吸引ビンの中に水酸化ナトリウム顆粒を加えて、最終濃度が1Nになるようにする。

④手術時の感染防御の基本的注意事項

1. 作業域を限定し、手術室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シートを敷いて行う。要は、血液、体液から保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。
3. 執刀者の注意点
 - ・外科用手袋を2重に装着する。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。
 - ・噴出物を予防するために、メガネの着用は大切である。

- ・手術着は、すべて使い捨てとする。
 - ・術衣などの使い捨てのものは、焼却廃棄する。焼却できないものは、1%SDS 溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄。
4. メスなどはできるだけ使い捨てのものを使用する。
 5. プリオン病の滅菌法の項目を参照し、各施設で応用可能な方法をあらかじめ検討すること。

⑤検査時の感染防御の基本的注意事項

1. 検査を行う医師、看護婦はマスクとメガネの着用をして、CJD 患者の体液、血液などが直接体内に入ることを防ぐ。
2. CJD サーベイランスの結果、CJD 患者の発病初期には不定愁訴のため内視鏡検査が行われた症例が存在することが明らかになった。内視鏡検査は、感染性の高い臓器を対象とするものではないが、現在確立されているプリオンの滅菌法を内視鏡の滅菌法として用いると、内視鏡の機能を損なう（内視鏡に対するダメージが大きく、使用不可能となる）ために、現時点では十分に洗浄をするしか方法がない。よって、CJD 患者を検査する内視鏡は、専用のもので用意するのが望ましい。特に、内視鏡検査時には、バイオプシーなど観血的検査を伴うことが多いので十分注意すべきである。なお、vCJD では、腸管のパイエル氏板の FDC にも異常プリオン蛋白が沈着しており、従来の CJD よりは、感染の機会が多いと考えなければならない。

⑥剖検時・病理標本作製時の感染防御の基本的注意事項

剖検時

1. 作業域を限定し、剖検室内の汚染を最小限にする。
2. 手術用の使い捨て防水シートを敷いて剖検する。要は、解剖時の血液、体液から剖検台を保護することが重要である。丈夫なビニールシートでも構わない。実際的には、ポリエチレンろ紙 A（千代田テクノル）という 81cm×33m の防水シートをあらゆる汚染場所に敷いて保護している。剖検は乾式で行う。
3. 執刀者の注意点
 - ・外科用手袋を 2 重に装着する。できればカットレジスタンスの金属の手袋、スペクトラ繊維の保護手袋の使用を薦める。重要点は、執刀者が怪我をしないようにすることである。外科用手袋の 2 枚着用は特に重要で、1 枚目が破損していることを経験する。綿の手袋をさらに使用することも、メスなどで傷つけるのには有効であるが、手術針には無効であるので、最後の糸縫いは特に慎重にすること。
 - ・噴出物を予防するために、使い捨てフェイス・シールドで顔面を保護すること。特に、メガネの着用は大切であり、プラスチック・ゴーグルなどを用意したほうがよい。

- ・解剖の際の保護服は、すべて使い捨てとする。体液などが直接かかる懸念のある個所では、防水の上っ張りを着用する。
 - ・剖検は、必ず2人以上で行う。最低でも1人は、手を下さず、嚴重に汚染箇所をチェックすべきである。
 - ・術衣などのディスポーザブルのものは、焼却廃棄する。焼却できないものは、1%SDS溶液で煮沸後、オートクレーブ処理を行い、感染ごみとして廃棄。
4. 一般臓器の摘出は最小限にとどめ、できればその場でブロック用に切り出す。血液、体液を体外に出さないような工夫が大切である。
 5. メスなどはできるだけディスポーザブルのものを使用する。
 6. 脳は汚染を避けるため最後に取り出す。
 - ・頭蓋骨開放は手鋸や電気鋸で行う。電気鋸を使用する場合は、頭蓋をビニール袋でカバーして行うほうがよく、可能な限り髄液などが外に飛散しないように注意する。
 - ・髄液、血液はできるだけペーパータオルで吸収しながら外に飛散しないように行う。
 - ・焼却可能、不可能なものに対する滅菌は前述のとおり。
 - ・剖検台など固定されているものは、使用后1N水酸化ナトリウム溶液、または10%次亜塩酸ナトリウム溶液で表面を繰り返し清拭し、その後水洗いを行う。

病理標本作成時の摘出臓器の扱い

1. 脳およびその他の組織は10%ホルマリンに入れ固定する。ホルマリン固定後も、脳組織は感染性を保持しているため、感染性と明記して保存する。
2. 凍結組織は、感染性組織であることを明記した密閉容器に入れ、鍵がかかり注意標識の付いた冷凍庫に保管する。
3. 臓器の切り出し、ブレインカッティングは安全キャビネットクラスI内か、ベンチシート（ポリエチレンろ紙）を敷いて、作業者の手、眼を保護して行う。作業は小さなポリエチレンろ紙でカバーしたトレイの中で行うと、汚染区域を最小限にすることができる。
4. 切り出した標本用の組織は、60%以上の濃度の蟻酸で、室温2時間処理で感染性は認められなくなる。60%と80%濃度で室温2時間処理で有効という結果であったが、WHOなどでは1時間処理でも十分であると推奨している。この処理で感染性は消失する。CJD脳のホルマリン標本は90%以上の1時間処理というのが一般的である。脳を標本作製用に切り出したブロックをそのままブロック作製用のカセットなどに入れ、90%の蟻酸で処理すればよい。脳の切り出したブロックの厚さは5mm以下が望ましい（蟻酸の浸透を考えるとできる限り、薄い脳ブロックが望ましい）。処理後は、感染性が消失したものとして、流水中で水洗可能である。蟻酸処理後は、十分水洗を行い、パラフィンブロック作製のロータリーなどの装置に入れる。以後のステップは、感染性がないブロックとして取り扱うことが可能であるため、CJD専用の必要はない。参考までに東北大学の以後のステップを記載しておく。

5. 組織のプロセッシングに用いた有機溶媒は、そのまま有機溶媒容器に廃棄可能である。マイクロトームはディスポーザブルの替え刃を使用し、マイクロトームの下にポリエチレンろ紙を引いている。薄切くずは、すべてポリエチレンろ紙の上に回収し、ポリエチレンろ紙ごと、オートクレーブ処理をして焼却廃棄する。このポリエチレンろ紙の使用は、その後の実験室の掃除などの手間を考えれば非常に有効である。マイクロトームの可動部は、SDSでの滅菌が可能である。

6. 薄切した切片の、脱パラフィンなどの処理は非感染の組織と同じ染色ビンで行っている。
重要点：パラフィンブロック作製前の蟻酸処理は、非常に重要である。過去のブロックでこの処理を行っていない場合も、パラフィンを溶かしてアルコールまで置換した状態で蟻酸処理を行い、再びパラフィンブロックを作製するように推奨する。確かに現在のところ、病理医や検査技師のCJDへの罹患率が有意に高いというデータは存在しないが、感染性を消失させる処理が存在し、その処理後も診断に必要な組織検索が免疫染色も含めて可能であるので、この蟻酸処理はルーチンに行うべきである。ただし、蟻酸処理を行ったブロックは硬くなりがちで、従来の薄切よりも困難である。

⑦家庭内での介護

基本的には、病院や介護施設での感染予防を参考にする。

一般的な介護では、感染することはない。重要な点は、血液、体液、傷（特に褥創）などに接する際に前述の患者の介護と感染防止策を参考にすることである。

体液、血液などで汚れた衣服、ガーゼなどは焼却可能な方法で廃棄するように自治体にあらかじめ相談しておく。

⑧死後の遺体の感染防御に関して

CJDに限らず、一般的には遺体に触れる際は手袋の着用が望ましい。

病理解剖が行われなかった患者さんの遺体に関しては、特別な注意事項はない。

病理解剖が行われた遺体に関しては、頭蓋骨を開け最も感染症の高い脳を取り出すため、理論的には感染症のある部分が一部露出する可能性があるため、病理解剖後の遺体に接するときは、特に十分な注意が必要となる。

火葬後は、特に感染症に関しての注意は必要ない。

⑨感染に関わるさまざまな要因（補足）

最後に実際的なことではないが、感染に関しての基礎的知識として補足しておく。

1. **種の壁：**同種の動物から感染するほうが、異種の動物からの感染よりも起こりやすい。これを種の壁と呼ぶ。ヒトの感染因子（プリオン）は、ヒトにとって最も危険であるということになる。この種の壁は、プリオン蛋白によってある程度説明可能である。ヒトとマウスのプリオン蛋白はそのアミノ酸配列で異なっている部位が存在する。ヒト

の感染因子をマウスに感染させるとマウスは 600 日以上の潜伏期間で発病する。しかし、マウスのプリオン蛋白遺伝子をなくし、完全にヒトのプリオン蛋白遺伝子に置換すると 200 日以内に発症するようになる。このように、種の壁はプリオン蛋白のアミノ酸配列の違いである程度説明できるようになっている。

2. 感染因子の種類 (Strain, 株) : Scrapie や伝達性ミンク脳症⁴⁾ で確立されていた概念であるが、ヒトに関連して説明する。同じプリオン蛋白遺伝子 (同じアミノ酸配列) を持ちながら、全く異なる臨床病理像を示し、しかも感染性も異なるという現象が見られる。現在は、異常プリオン蛋白の 3 次構造が異なると考えられている。一つの例として、ヒトのプリオン病でコドン 129Met/Met で変異のない症例で、古典的 CJD となる症例と視床型 CJD となる症例があり、Proteinase K の切断点の違いによってタイプ 1 とタイプ 2 と区別されていることが、この株の違いに相当する⁵⁾。実際、感染性もヒト化マウスを用いた検索では、MM1 と MM2 はその感染性に違いがあることが明らかになっている。このように、全く同じ遺伝子型をもちながら感染性に違いがみられることから株という考え方が必要なのである。実際にヒトプリオン病は遺伝子型の異なる症例が多数存在するので、感染性の違いに関してはもっと複雑である。今後、ヒトにとっての感染性はそれぞれの遺伝子型のそれぞれの異常プリオン蛋白の三次構造に関して検討されなければならない。

3. 感染因子の濃度 : 感染性プリオン病の場合は、感染因子の濃度によって潜伏期間が異なる。動物実験から当然予想されることではあるが、濃度の高いほうが潜伏期間が短く、低濃度になるに従って潜伏期間が延長する。

文 献

- 1) WHO Manual for strengthening diagnosis and surveillance of Creutzfeldt-Jakob disease. 1998.
- 2) Mohri S, Tateishi J. Host genetic control of incubation periods of Creutzfeldt-Jakob disease in mice. *J Gen Virol.* 1989, 70:1391-1400.
- 3) Prusiner SB, Cochran SP, Alpers MP. Transmission of scrapie in hamsters. *J Infect Dis.* 1985, 152:971-978.
- 4) Bessen RA, Marsh RF. Biochemical and physical properties of the prion protein from two strains of the transmissible mink encephalopathy agent. *J Virol.* 1992, 66:2096-2101.
- 5) Parchi P, Giese A, Capellari S, Brown P, Schulz-Schaeffer W, Windl O, Zerr I, Budka H, Kopp N, Piccardo P, Poser S, Rojiani A, Streichemberger N, Julien J, Vital C, Ghetti B, Gambetti P, Kretschmar H. Classification of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease based on molecular and phenotypic analysis of 300 subjects. *Ann Neurol.* 1999, 46:224-233.

第8章 プリオン病患者の看護、介護、ケア、医療福祉

①看護

1. 疾患の理解、感染防止、家族指導

CJD は精神症状や小脳症状から発症し、数ヶ月で四肢の屈曲拘縮、けいれん、ミオクローヌスなどが生じ、寝たきり、さらに無動性無言となり、全く意思の疎通ができなくなる。急速な病状の増悪に家族は動転するので、療養上の助言だけでなく、精神的な支援も重要である。

感染防止は患者の血液、髄液が危険なだけであるので、別章の感染防止策を参考にし、家族にも説明する。隔離の必要はない。

2. 症状の観察

病初期の精神症状（不安、抑うつ、不眠、興奮性、異常行動など）と知能障害の内容と程度とを把握し、家族の対応について説明できるようにする。

小脳失調による歩行障害、転倒、視覚障害などについても注意する。

病状が進行するとけいれん、ミオクローヌス、振戦、筋強剛、腱反射亢進などが生じ寝たきりとなる。さらに嚥下障害・構音障害なども出現するので、誤嚥、拘縮、褥瘡、肺炎などに注意する。

無動性無言になり栄養も経管栄養となり、膀胱留置カテーテルも必要となる。

意思の疎通が不能となるが、ターミナルケアについても家族の相談にのれるよう疾患の予後について理解しておく。

3. 四肢の屈曲拘縮、全身管理

筋強剛、腱反射の亢進、徐皮質硬直などのため上肢は屈曲、下肢は伸展位をとることが多い。腋下、指間、股間などの清拭に注意し、湿疹を予防する。体位交換を定期的にして、褥瘡を予防する。

入浴かシャワー浴は定期的に行い、皮膚の清潔に努める。

嚥下障害のため、食事が摂取できなくなるが、経鼻栄養チューブで補給する。胃瘻造設の適応については、家族とよく話し合う。

喀痰の排泄が困難となるので、頻回の吸引が必要となる。タッピング、ネブライザーなども適宜行う。

②看護と感染防止策（P52 参照）

③病気の説明、家族の指導、告知

一般的にはプリオン病は急速に進行するので、病状に応じた速やかで適切な対応が必要となる。例えば病初期の精神症状（不安、不眠、興奮、無関心、幻覚など）に対する患者と家族への精神的なケアと適切な助言が大切である。

医療関係者の理解も必要で、感染に対する過度の不安から患者の差別など生じないように配慮する。

感染防止については前述の注意を説明し、過度の不安や恐怖心を抱かないよう十分説明する。

進行し、寝たきりとなったときの関節の拘縮予防、褥瘡防止、身体の清潔、口腔内の清潔、経管栄養、吸引、膀胱カテーテルなど看護、介護の際の注意は一般患者と同様である。寝具などリネン類が褥瘡などの血液で汚染されたときには1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後、洗濯する。

急速に痴呆が伸展し、意思の疎通ができなくなる恐れなど予後について家族に十分説明しておく。

④胃瘻の造設および外科治療

外科治療における手術器具の消毒は別章参照（プリオン病の滅菌法と手術時の注意事項）。

ただし、胃瘻造設の場合、内視鏡的手術は用いず、局所的開腹術で行う。器具の取り扱い、洗浄、汚染除去法については事前にスタッフに十分教育しておく。また、プリオン病患者の外科治療を行う際には、あらかじめ綿密な感染防御対策について打ち合わせをして、文書化したマニュアルの準備も必要である。

⑤歯科治療、外科治療

疫学的研究ではプリオン病患者の歯科処置を介する感染性プリオン蛋白の伝達の証拠は得られていない。しかし、別項の注意を参照して、可能な限り、予防的手段を講じておくべきである（プリオン病の滅菌法と手術時の注意事項）。

⑥在宅療養、介護施設への移行

在宅、あるいは介護施設へ患者を移行する場合、介護者、訪問看護婦、保健婦、ケアマネジャーなどに進行する病状への対応、感染防止に対する注意など十分説明しておく。さらに、嚥下障害の悪化、肺炎などの合併症などの治療のための緊急入院施設を確保しておくことも大切である。

⑦守秘義務

患者、および家族についてのプライバシーの保護には細心の注意を払うべきである。出身地、家族歴、受診している病院名などについてもプライバシーを尊重せねばならない。

また守秘義務については医療機関の関係者にも徹底すべきである。

⑧医療福祉

CJD は症状の進行が急であり、患者は急速に日常生活ができなくなり、入院、介護などに要する経済的負担も大きくなるため、医療費の助成、在宅療養支援制度などの援助制度があるほか、介護保険制度でも40歳からサービス給付の対象となっている。

(1) 特定疾患治療研究事業

CJD は特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、医療保険制度又は老人保健制度等における医療費の自己負担分について公費負担が行われる。申請者の住所地を管轄する保健所を経由して都道府県知事に申請する。

(2) 難病疾患等居宅支援事業

市町村により、若干のメニューの違いがあるが、次のような事業が実施されている。市町村に申請する。

- ① ホームヘルプ事業
- ② 短期入所事業
- ③ 日常生活用具給付事業

(3) 介護保険

CJD は、介護保険制度の中で特定疾病「初老期痴呆」の一つとされ、2号被保険者（40歳以上、65歳未満）であってもサービス給付の対象となる。市町村に申請する。

文 献

- 1) WHO infection control guideline for transmissible spongiform encephalopathies, WHO consultation, 23-26 March, 1999
- 2) 厚生省保険通知、クロイツフェルト・ヤコブ病の患者の入院に係わる特別の療養環境の提供に係わる取り扱い等について、保険発第188号、平成12年11月13日
- 3) 厚生省エイズ疾病対策課長通知、クロイツフェルト・ヤコブ病に関する正しい知識の普及啓発について、健医疾発96号、平成12年11月13日

第9章 プリオン病のサーベイランス

全国を10ブロックに別けて、プリオン病患者のサーベイランスを行っている。

サーベイランス委員の名簿は以下の通りである。

遅発性ウイルス感染調査研究班サーベイランス委員会

所 属	氏 名
北海道大学医学部 助教授	森若 文雄
東北大学医学部助手	志賀 祐正
国立精神・神経センター 国府台病院名誉院長	佐藤 猛 (委員長)
東京医科歯科大学医学部 教授	水澤 英洋
横浜市立大学医学部 教授	黒岩 義之
神奈川県総合リハビリセンター部長	岩淵 潔
新潟大学医学部助手	小林 央
金沢大学医学部教授	山田 正仁
大阪大学医学部講師	西川 隆
三重大学医学部教授	葛原 茂樹
岡山大学医学部教授	黒田 重利
九州大学医学部助手	村井 弘之
九州大学医学部名誉教授	立石 潤
東北大学医学部教授	北本 哲之
自治医科大学教授	中村 好一

わが国では、平成8年度に実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病等に関する緊急全国疫学調査」以来、平成9年2月から平成11年3月まで実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」クロイツフェルト・ヤコブ病とその類縁疾患のサーベイランス（動向調査）を実施し、現在では「遅発性ウイルス感染に関する調査研究班」に「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」がその任に当たっている。

平成11年度より、「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」では、特定疾患治療研究事業による臨床調査個人票等を活用し、国内の孤発例CJD、家族性CJD、硬膜移植例のCJD、GSS、FFIの発生動向を調査している。

現行のサーベイランス体制になる以前に収集されたCJDは939例（うち硬膜移植例67例）である。

以下に、平成13年11月7日に開催された、厚生科学審議会疾病対策部会クロイツフェルト・ヤコブ病等委員会における「クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会」の報告内容の概略を示す。

- (1) 平成 11 年 4 月 1 日から平成 13 年 3 月末日までに把握されたクロイツフェルト・ヤコブ病患者数は 187 件 185 人例（重複例 2 例を含む）であった。このうち 59 例に関する情報がサーベイランス委員会によって収集され、1 例は委員会で CJD が否定され（アルツハイマー病と判定）、3 例は保留として今後とも情報収集を継続することとなった。この 4 例を除く 55 例が CJD と判定された。また、このうちの 5 例は平成 11 年 3 月まで実施された「クロイツフェルト・ヤコブ病及びその類縁疾患調査」で報告された症例、1 例は前回のサーベイランス委員会で報告された症例との重複例であることが判明した。従って今回新たに CJD として登録された症例は 49 例であり、現行のサーベイランス体制になってから新たに登録された症例は、前回の 90 例と併せて 139 例となった（表 7、8）。乾燥硬膜移植歴を有する症例が新たに 6 名報告され（表 9）、当委員会において把握された乾燥硬膜移植歴を有する症例は 76 例となった。
- (2) プリオン蛋白遺伝子検索は 82 例（新規登録例では 30 例）で実施されており、このうち 2 例を除く 80 例で結果が判明し、そのうちプリオン蛋白遺伝子の異常を認めたのは 14 例で、その内訳はコドン 102 が 7 例、同 105、同 180、同 200、がそれぞれ 1 例、同 232 が 1 例であった。なお、サーベイランス委員会では本人のみならず、その患者家族へのプリオン蛋白遺伝子解析結果の告知に関してのガイドラインを作成中である。

表 7. 患者の性・発病年の分布

		登録例全員	新規登録例
性	男	50(36)	18(37)
	女	89(64)	31(63)
発病年	～1995	8(6)	3(6)
	1996	4(3)	0
	1997	19(14)	7(14)
	1998	35(25)	14(29)
	1999	65(47)	21(43)
	2000	8(6)	4(8)
計		139(100)	49(100)

(括弧内は、%)

表 8. 患者の発病時年齢分布

年齢(歳)	全患者	CJD			GSS	FFI
		孤発例 1)	家族性 2)	家族性 3) 硬膜移植例		
登録例全員						
20～29	2(1)				2(22)	
30～39	3(2)	1(1)			2(22)	
40～49	8(6)	3(3)	1(13)		2(22)	2(22)
50～59	36(26)	26(23)	4(50)	1	1(11)	3(33)
60～69	53(38)	47(42)	1(13)		3(33)	2(22)
70～79	32(23)	29(26)	2(25)		1(11)	
80～89	5(4)	5(5)				
計	139	111	8	1	9	9
平均(歳)	62.9	64.9	60.1	52	53.0	51.3
標準偏差(歳)	10.9	9.0	11.0		18.0	11.9
新規登録例						
20～29						
30～39						
40～49	4(8)	1(3)			2(33)	1(33)
50～59	12(24)	7(19)	3		1(17)	1
60～69	24(49)	20(56)			2(33)	2(66)
70～79	7(14)	6(17)			1(17)	
80～89	2(4)	2(6)				
計	49	36	3	0	6	3
平均(歳)	63.4	65.2	56.0		59.0	59.6
標準偏差(歳)	8.9	8.0	4.4		12.9	10.4

(括弧内は、%)

注 1)プリオン蛋白遺伝子の検索を行っていない例を含む

2)プリオン蛋白遺伝子の異常を認めた例

3)プリオン蛋白遺伝子の異常を認めないが、CJD の家族歴がある例

表 9. 硬膜移植例 (6 例) の詳細 (新規)

硬膜移植年月日	硬膜移植時の年齢	移植の原因疾患	発病時の年齢	硬膜移植から発症までの期間
1984 年 2 月	49 歳	脳動脈瘤破裂	58 歳	8 年 11 月
1987 年 7 月	58 歳	後頭部髄膜腫	69 歳	11 年 5 月
1985 年 9 月	63 歳	右聴神経腫瘍	75 歳	11 年 11 月
1986 年 9 月	27 歳	右聴神経腫瘍	40 歳	13 年 0 月
1985 年 5 月	36 歳	聴神経鞘腫	50 歳	14 年 2 月
1982 年 11 月	48 歳	左大脳鎌髄膜腫	63 歳	15 年 4 月

(硬膜移植から発症までの期間順)

【資料1】

クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い

厚生労働省特定疾患対策研究事業

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班

主任研究者：北本 哲之

連絡先：仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

電話 022-717-8147 FAX022-717-8148

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班では、平成11年度からクロイツフェルト・ヤコブ病に罹患されている患者さんの承諾のもとに、特定疾患治療研究事業により、患者さんから各都道府県に提出された臨床調査個人票を解析するというクロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランス委員会を発足させてまいりました。

平成12年度からは、全国を10のブロックに区分し、それぞれのクロイツフェルト・ヤコブ病の専門家からなるサーベイランス委員を選び、直接患者さんの診察をお願い申し上げております。このサーベイランス調査は、クロイツフェルト・ヤコブ病の感染予防、早期診断、今後の治療法の開発になくてはならない調査です。

私たちからのお願い

あなたの臨床記録を調査・研究のために使わせていただけないでしょうか。このことをお願いするにあたって、以下のことをお約束いたします。

- ・専門医の調査結果で、あなたの治療・処置方針がこの調査・研究のために変えられるということは、決してありません。
- ・プライバシーをお守りすることをお約束いたします。お名前やご住所など個人を特定するようなデータが外部にもれたり、公表されるようなことは決してありません。また、ご家族の了承なしに「遺伝子診断」などの検査を勝手に行うことはいたしません。
- ・ここまでの説明文をご覧になって、また主治医の先生からの説明を十分お聞きになって、もし、私どもの調査・研究について理解してくださり、協力してくださるお気持ちがおありでしたら、ご面倒ですが「同意文書」にご署名くださるようお願いいたします。なお、この調査・研究に同意なさらなくても、不利益をこうむることは一切ありませんので、どうぞ全くご自由なお気持ちでご判断くださいますようお願いいたします。もし、いったん同意なさった後で、お気持ちが変わるようなことがあればいつでも撤回なさってください。私たちは、必ずお気持ちを尊重いたします。

クロイツフェルト・ヤコブ病臨床調査個人票 (1. 新規 2. 更新)

ふりがな 氏名			性別	1.男 2.女	生年月日	1. 明 2. 大 年 月 日 3. 昭 4. 平
住所	〒 () Tel ()			出生都道府県		発病時の職業
発病年月	1. 昭和 年 月 2. 平成	初診年月日	1. 昭和 年 月 日 2. 平成	保険種別	1. 政 2. 組 3. 共 4. 国 5. 介 6. その他()	
家族歴	1. あり 2. なし 3. 不明	受診状況	1. 通院中 2. 入院中			
既往歴	1 外傷 1. あり 2. なし 3. 不明 2 手術 (1) 開頭術 1. あり (乾燥硬膜の使用 1. あり 2. なし) 2. なし 3. 不明 (2) 椎弓切除術 1. あり (乾燥硬膜の使用 1. あり 2. なし) 2. なし 3. 不明 (3) その他 1. あり () 2. なし 3. 不明 3 臓器製剤による治療 1. あり (硬膜, 角膜移植等 1. あり 2. なし 3. その他()) 2. なし 3. 不明 4 輸血歴 1. あり 2. なし 3. 不明 5 献血歴 1. あり 2. なし 3. 不明					
主な職業				食品嗜好など		
症状及び所見	1 経過 経過が進行性の病変で 1. あり 2. ない 3. 不明 2 症状 (1) ミオクローヌス 1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. 平成 年 月～) 2. なし 3. 不明 (2) 進行性痴呆 又は意識障害 1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. 平成 年 月～) 2. なし 3. 不明 (3) 錐体路/錐体外路症状 1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. 平成 年 月～) 2. なし 3. 不明 (4) 小脳症状 1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. 平成 年 月～) 2. なし 3. 不明 (5) 無動・無言状態 1. あり (1. 昭和 年 月～ 2. 平成 年 月～) 2. なし 3. 不明 3 検査所見 (1) 脳波: PSD 1. あり 2. なし 3. 不明 (2) 画像: CT, MRI で脳萎縮 1. あり 2. なし 3. 不明 (3) プリオン蛋白遺伝子の異常 1. あり (コドン , , の異常) 2. なし 3. 不明 (4) 異常プリオン蛋白の検出 1. あり 2. なし 3. 不明					
鑑別診断	以下の疾患が鑑別できること ① 老年痴呆 (アルツハイマー型, 脳血管障害型) 1. できる 2. できない ② 脊髄小脳変性症 1. できる 2. できない ③ パーキンソン痴呆症候群 1. できる 2. できない ④ 痴呆を伴う運動ニューロン疾患 1. できる 2. できない ⑤ 単純ヘルペスなどのウイルス性脳炎 1. できる 2. できない ⑥ 脳原発性リンパ腫 1. できる 2. できない ⑦ 低酸素脳症 1. できる 2. できない ⑧ 代謝性脳症 1. できる 2. できない ⑨ その他の病因による老年期痴呆性疾患 1. できる 2. できない					
診断	1. CJD (クロイツフェルト・ヤコブ病) 2. GSS (ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー病) 3. FFI (致死性家族性不眠症) 4. その他 ()					
診断の確実性	1. 確実例 2. ほぼ確実例 3. 疑い例					
所属施設名 _____ (TEL ()) 所在地 _____ 主治医氏名 _____ (印) 記載年月日: 平成 年 月 日						
留意事項: 原則として6カ月以内の資料に基づき記入して下さい。 ただし疾患 (スモン, 遺伝子検査を要するもの) によってはこの限りではない。						

【資料2】

同意書

厚生労働省特定疾患対策研究事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班
クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスに関するお願い

厚生労働大臣殿

平成 年 月 日

「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班クロイツフェルト・ヤコブ病サーベイランスについて、その目的について説明を受け、調査・研究の意義・必要性について理解いたしました。サーベイランスに対して、私の臨床記録を提供するというかたちでの協力を依頼され、その際に、これらの臨床記録が治療研究の基礎資料として利用されること、プライバシーが守られること、同意については全く自由な意志で行え、しかも同意した後も撤回できること、を説明され確認いたしました。

以上の理解に基づいて、この調査・研究に協力することに同意します。

保護者 氏名 印
住所

主治医または研究内容の説明者 氏名 印
所属

【資料3】

プリオン病の遺伝子解析に関する患者さんの家族への説明文

まず最初に遺伝子解析ということの説明させてください。

遺伝という言葉は、親の体質が子供に伝わることを言います。この遺伝という言葉に子がつきますと、遺伝を決定する単位という科学的な言葉となります。遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な人体の設計図であるという点です。受精した一つの細胞から最終的なヒトとなる設計図はすべて遺伝子に含まれているのです。もう一つの遺伝子の役割は種の保存です。両親から子供が生まれてくるのもやはり遺伝子の働きなのです。人類の先祖ができてから現在まで人間という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

こうした重要な役割をもつ遺伝子の違いはさまざまな病気の原因になります。このようにお話しますと、遺伝子の変化が必ず病気を引き起こすと思われるかもしれませんが、実際は、遺伝子の変化が病気を引き起こすのはむしろきわめてまれなことと考えられています。一人一人の顔や指紋が違っているのと同じようにヒトによって生まれつき遺伝子に違いがみられ、その大部分は病気との直接の関わりがないことがわかってきました。遺伝子の変化のうちごく一部の変化が病気を引き起こし、遺伝する病気として気が付かれるのだと思われまます。

このように、遺伝子の生まれつきの違いをもつヒトでは、将来かかる病気を予測することが可能となり、その情報をもとに病気を予防したり、早期発見をすることができます。クロイツフェルト・ヤコブ病をはじめとするプリオン病も、その他の病気と同じように遺伝する病気というのはごくまれで、ほとんどが遺伝子に関係のない孤発例と呼ばれるものが大多数を占めます。しかし、孤発例でも遺伝子の解析をすることによってこのヒトはクロイツフェルト・ヤコブ病ではないだろうとか、クロイツフェルト・ヤコブ病になったときは典型的な臨床経過をとらないだろうとかを予想することが可能となってきました。遺伝子の違いを検討することによって、より正確な診断が可能となってきているのです。そこで、遺伝子解析を行うことが重要になってきております。

- (1) 遺伝子解析に協力するかどうかはあなたが自由に決めてください。途中で協力を取り消すこともできます

研究に協力するかどうかは、あなたの自由意志で決めてください。また、いったん研究協力が同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、担当者にご連絡下さい。その場合は採取した血液等の試料や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられることはありません。ただし、どれが誰のものかわからないように匿名化されてしまっている場合には、廃棄することができません。また、すでに研究結果が論文などで公表されていた場合などは、その結果を廃棄できないことがあります。

(2) 研究に協力されない場合でも、不利益になることはありません。

研究に協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。試料提供をしないことによって、あなたが不利益な対応を受けることは決してありません。

(3) 研究計画や研究方法についての詳しい資料を見ることが可能です

ご希望があれば、研究計画の詳しい内容をお見せすることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合も、こちらで用意し説明いたします。ただし、他の試料提供者の個人情報に関わる部分や研究の独創性の確保に支障がでる場合には、内容をお見せできないことがあります。

(4) 遺伝子解析によってあなたに生じる可能性のある利益および不利益について

本遺伝子解析研究の結果が、試料を提供した人に直接利益となるような情報をもたらす可能性はほとんどありません。まれに、偶然に重大な病気との関係が見つかることがあります。この時は、本人や家族や血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、医学部倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師から本人や家族や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。

研究の成果は、今後医学が発展することに役立ちます。その結果、将来、病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

しかしながら、遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。そこで、当サーベイランス調査では、遺伝カウンセリングとして各ブロックに担当の専門医がおります（後述）。

また、血縁関係があることを前提にして遺伝子解析を行う場合、その前提が崩れると（例えば養子の場合など）、正しい解析結果が得られないことがあります。思いがけず遺伝子解析により血縁関係がないと判定されることもあります。

(5) 個人情報は他人には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報はそのなかでも特に厳重に管理されるべきものであるため、この研究では、遺伝子解析結果が他人に漏れないように取扱いを慎重に行います。

匿名化にあたっては、「連結可能匿名化」を行います。「連結可能匿名化」とは、あなたとこの符号とを結びつける対応表をつくり、その対応表を個人情報管理者および分担管理者が厳重に保管する方法です。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行う者には符号しかわからず、誰の試料を解析しているのかわかりません。ただし、遺伝子解析結果をあなたに説明する場合には、対応表に照らしてこの符号を元どおりに戻します。

(6) 遺伝子解析結果をあなたにお知らせすることについて

あなたの遺伝子解析結果については、ご希望に応じてあなただけ（場合により代理人）にお知らせすることができます。解析結果をお知りになりたい場合は、その旨をお知らせください。ただし、研究期間を過ぎてからお申し出があった場合は、ご希望に添えないこ

とがあります。

(7) 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。その際は、個人が誰であるかわからないように匿名化したうえで発表します。

(8) 試料および解析結果を他の機関に提供する可能性について（注意！：該当しない場合は、この項を削除）

試料や解析結果を他の機関へ提供する可能性があります。その場合は、東北大学医学部倫理委員会によって、個人情報取り扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であることについて、審査を受け承認を得た後に行います。

(9) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の成果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、試料の提供者であるあなたには属しません。

(10) 遺伝子解析の費用について

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要となったときには、一般診療と同様の個人負担となります。

なお、血液などの試料提供に対して、あなたに謝礼をお支払いすることは致しませんのでご了承ください。

(11) 問い合わせの窓口

この研究についてのお問い合わせがある場合は、下記までご連絡ください。

住 所：仙台市青葉区星陵町2-1

研究機関名：東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野

電 話：022-717-8147

F A X：022-717-8148

担当者氏名：北本 哲之

(E-mail：) kitamoto@mail.cc.tohoku.ac.jp

【資料4】

プリオン病遺伝子解析研究への協力の同意文書

私は、今回の研究（題目：厚生労働省特定疾患対策事業「遅発性ウイルス感染に関する調査研究」班クロイツフェルト・ヤコブ病遺伝子検索）について、説明者（氏名と所属：_____）より説明文書を用いて説明を受け、以下の項目について十分理解しました。

- ヒトゲノム・遺伝子解析研究を行うこと
- 研究への協力は自由意志で行うものであり、協力しない場合でも不利益にならないこと
- 希望すればいつでも研究協力を中止できること
- 研究の目的、意義、方法、試料の保存方法と保存期間、試料の廃棄方法
- あなたが研究協力者に選ばれた理由
- 希望すれば、詳しい研究計画書を閲覧できること
- 遺伝子解析によって、あなたに利益または不利益が生じる可能性があること
- 個人情報 は 厳重に 管理 される こと
- 研究結果を知りたいという希望があった場合は、あなただけ（場合により代理人）に知らせること
- 研究結果は、その結果が誰のものであるかが判らないようにして学術発表する可能性があること
- この研究から知的財産権が生じた場合は、あなたには属しないこと
- 研究に要する費用は研究費でまかなわれ、試料提供は無償であること

そのうえで、私の提供する試料が、今回の研究に使用されることに同意します。

平成 年 月 日

住 所 〒

氏 名： _____

【本人の署名】

代理人氏名： _____

(本人との関係： _____)

【代理人の署名】(*)

(*) (本人が未成年者で判断能力がある場合は、本人および法定代理人の署名)

(本人が未成年者で判断能力がない場合は、法定代理人の署名)

(成年者でも十分な判断能力がない場合、または意識障害がある場合は、法定代理人または近親者などが署名)

【資料 5】

健医疾発第 96 号
平成 12 年 1 月 13 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長

クロイツフェルト・ヤコブ病に関する正しい知識の普及啓発について

クロイツフェルト・ヤコブ病（以下「CJD」という。）に係る正しい知識の啓発普及については、平成 9 年 1 月 9 日付け指第 2 号健医疾発第 1 号により通知しているところであり、また、「遅発性ウイルス研究班サーベイランス委員会」の専門医を通じて、関係医療機関に対して正確な情報を伝えることとしているところであるが、必ずしも十分に啓発普及の徹底がなされていない事例が散見されるところである。

今般、改めてその徹底を図ることとしたので、貴職におかれては、下記の点について御了知の上、医療機関その他貴管下関係機関に対して、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」の趣旨の徹底を図ることなどにより、引き続き正しい知識の普及啓発に努めるとともに、患者及びその家族について感染を理由に偏見や差別が生じることのないよう配慮されたい。

記

- 1 CJD 患者への対応については、通常の接触では CJD の感染は起らないため、他の患者への二次感染防止という観点からは、原則として、隔離する必要はないこと。なお、「クロイツフェルト・ヤコブ病診療マニュアル」においても、「病室は、CJD 患者には原則として個室の必要はない。ただし吐・下血、重症の下痢、気道感染症などの症状が重い患者では個室が必要な場合がある。なお、家族等の面会は特に制限する必要はない。」旨を記載していること。
- 2 厚生省においては、今後、ホームページに CJD の正しい知識を掲載するなど、一層の普及啓発を進めていくこととしていること。

【資料6】

クロイツフェルト・ヤコブ病患者に対する治療・介護施策について

事 項	具 体 的 な 施 策
医療費の負担	特定疾患治療研究事業（難病）として ・医療費の自己負担額を公費負担（平成9年1月～） ・在宅人工呼吸器使用患者に、診療報酬の回数を超える訪問看護を実施（平成10年度～）
治療法等の調査研究	特定疾患対策事業として、クロイツフェルト・ヤコブ（以下「CJD」という。）の発症原因の究明及び治療法の開発に関する研究を実施
在宅患者への介護支援等	難病患者等居宅生活支援事業として、ホームヘルパー派遣、短期入所、日常生活用具給付事業の対象とする（平成9年1月～）
在宅患者への療養支援体制	<ul style="list-style-type: none"> ・難病特別対策推進事業として、重症患者への訪問相談、患者別支援計画の策定・評価事業を開始（平成10年度～） ・神経難病患者在宅医療支援事業として、CJD等の患者を診察した医師が、その疾患の専門医等と連絡がとれるようにするとともに、担当医の要請に応じ、都道府県が専門医等を派遣する体制を整備（平成13年度～）
医療体制の整備等	<ul style="list-style-type: none"> ・難病特別対策推進事業として、拠点病院（県1）と協力病院（2次医療圏）のネットワークで入院治療が必要になった重症難病患者の入院施設を確保（平成10年度～） ・国立病院・療養所において、CJD患者の最終的な受け入れを行う体制を確保（平成12年度～） ・診療報酬で、難病患者等が一定割合以上の病室や病棟を対象に、特殊疾患入院医療管理料（入院日数による逡減なし）や障害者施設等入院基本料（ゆるやかな逡減制）を設定（平成12年度～） ・CJD患者については、重症者等療養環境特別加算（入院基本料加算）の算定対象とする。これを算定した場合には、差額徴収を行ってはない。（平成12年度～） ・医療機関等に対して、CJDに関する正しい知識の普及啓発を徹底（平成12年度～） ・難病情報センターのホームページにCJDに関する正しい知識について掲載（平成12年度～） ・医療関係者向けのCJD診療ガイドラインを作成、配布（平成13年度）

（注）施策は必ずしもCJD患者のみを対象とするものではない。

平成 13 年 遅発性ウイルス感染調査研究班名簿

- ◎北 本 哲 之 東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野教授
片 峰 茂 長崎大学大学院医学研究科感染分子病態学教授
品 川 森 一 帯広畜産大学獣医公衆衛生学教室教授
堂 浦 克 美 九州大学大学院医学研究院脳神経病施設助教授
中 村 好 一 自治医科大学医学科公衆衛生学教室教授
毛 利 資 郎 九州大学大学院医学研究院附属動物実験施設教授
田 中 智 之 堺市衛生研究所所長
松 田 治 男 広島大学生物生産学部免疫生物学教授
三 好 一 郎 東北大学大学院医学系研究科附属動物実験施設助手
綱 康 至 国立感染症研究所動物管理室村山分室主任研究官
高 須 俊 明 日本大学医学部内科学講座神経内科部門所属客員教授
堀 田 博 神戸大学大学院医学系研究科ゲノム科学講座微生物ゲノム分野教授
二 瓶 健 次 国立小児病院神経科医長
金 子 清 俊 国立精神神経センター疾病研究第 7 部部長
長 嶋 和 郎 北海道大学大学院医学研究科神経病態学教授
保 井 孝太郎 東京都神経科学総合研究所副所長
佐 藤 猛 国立精神神経センター国府台病院名誉院長
志 賀 裕 正 東北大学医学部附属病院神経内科助手
村 井 弘 之 九州大学医学部附属病院神経内科助手
森 若 文 雄 北海道大学大学院医学研究科神経内科学助教授
山 田 正 仁 金沢大学大学院医学系研究科脳病態医学教授
小 林 央 新潟大学脳研究所助手
黒 田 重 利 岡山大学大学院医歯学総合研究科精神神経病態学教授
岩 淵 潔 神奈川県総合リハビリテーションセンター部長
黒 岩 義 之 横浜市立大学医学部神経内科教授

◎は主任研究者