

プリオン病患者の病態・特徴とその看護

佐藤 克也¹・折口 智樹¹

要旨 ヒトプリオン病患者の看護についてのマニュアルは確立されていない。1998年にCJDサーベイランス委員会が発足して以来、ヒトプリオン病患者の年間発症数は年々増加しており、今現在年間発症数は100万人当たり1.7人となっている。特に長崎県においては他県に比べ発症数が多く、年間発症数は3-4人であり、看護マニュアルの必要性が高まっている。我々はプリオン病を引き起こす感染病原体を構成する異常型プリオン蛋白を高感度に検出する方法を開発してきた。孤発性プリオン病の組織において感染性が高いのは脳・脊髄・視神経などの中枢神経に關与している組織で、看護・介護において特に注意が必要なのは髄液検査であることがわかってきた。また、ヒトプリオン病のうち頻度の高いものは孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）であるが、認知障害や神経症状の進行の早さに心がついていけない場合がある。患者の身体的なケアとともに、患者・家族の心のケアが重要である。

保健学研究 28 : 1-7, 2016

Key Words : プリオン病, 看護, ケア

(2015年2月4日受付)
(2015年4月13日受理)

1. はじめに

プリオン病は、生体内の正常型プリオン蛋白が異常型プリオン蛋白へと変換し中枢神経内に蓄積する致死性難治性疾患である¹⁾。

Stainly B. Prusinerは、プリオン病の病原体が感染性のある蛋白という意味のプリオンを提唱した。1982年、Prusinerはスクレイピー（ヒツジのプリオン病）の脳標本から原因物質単離を試み、遠心分離等の技術により蛋白分画に感染性があることを見出し、その後プリオン蛋白の立体構造の違いにより発症する病気であることを証明した¹⁾。その功績が評価され1997年に医学ノーベル賞を受賞した。

プリオン病は急速に進行する認知症疾患であるので、医療従事者には患者・その家族のケアが求められている。さらにプリオン病は感染症の側面もあり、感染症に対する専門的な知識が求められている。しかしながらプリオン病の看護に関する教科書は皆無に等しく、さらにケア

に必要な知識は十分でない。プリオン病患者の病態・特徴とその看護について筆者の臨床経験を含めながら概論する。

2. プリオン病の特徴

2-1) 疫学, 分類

(A) 疫学

ヒトでのプリオン病の発症は人口100万人あたり1人で、比較的稀な疾患であった。しかしながら1999年に確立されたプリオン病サーベイランスシステムによると、プリオン病の発症数は2010年を境に急激に増加しており、今では人口100万人あたり1.7人となっている。

(B) 分類

ヒトプリオン病は孤発性プリオン病、遺伝性プリオン病、獲得性プリオン病の3つに分類できる。(表1)そのうち頻度の高いものは孤発性クロイツフェルト・ヤコ

表1. ヒトプリオン病の分類

孤発性	・孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) ・孤発性致死性不眠症 (sFI = MM2-thalamic form)
遺伝性	・家族性クロイツフェルト・ヤコブ病 (gCJD) ・ゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群 (GSS) ・致死性家族性不眠症 (FFI)
獲得性	・医原性クロイツフェルト・ヤコブ病 ヒト成長ホルモン使用によるCJD 硬膜移植後CJD ・変異型クロイツフェルト・ヤコブ病 (vCJD) ・クールー病

1 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科リハビリテーション科学講座・教授

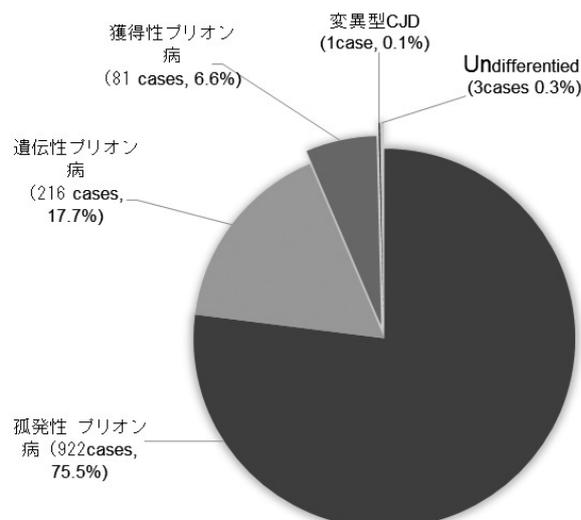


図1. ヒトプリオン病の分類とその頻度

ブ病 (CJD) であり、ヒトプリオン病の約75%を占めている (図1)²⁾。

孤発性プリオン病は臨床経過の違いから大きく2つに分類出来る。急速進行型のCJDと比較的に緩徐に進行するCJDに区別される。急速進行性のCJDは、認知機能障害、不随意運動 (ミオクローヌス)、錐体路・錐体外路症状が急速に進行し3カ月-7カ月で無動性無言に至る。いわゆる古典的CJDとよばれているものである。一方、緩徐に進行するCJDは比較的慢性に経過する。認知機能障害・精神症状を主体とし、発症から1年以上たって不随意運動 (ミオクローヌス) や無動性無言になる特徴を示すものもある。さらに、診断が難しいことから経過の早いアルツハイマー型認知症と誤診される場合もある。

2-2) プリオン病の診断と診断基準

現在までプリオン病の診断基準は、表2で示した1998年WHO診断基準に基づいている³⁾。

表2. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (CJD) の診断基準

I. 従来から用いられている診断基準 (Mastersら)
A. 確実例 (definite) 特徴的な病理所見, またはウエスタンブロット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) 病理所見はないが, 以下の1-3を満たす.
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症状
d. 無動性無言
3. 脳波上で周期性同期性放電 (PSD) を認める.
C. 疑い例 (possible) 上記のBの1及び2を満たすが, 脳波上PSDを欠く場合.
II. 拡大診断基準 (WHO)
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.

孤発性プリオン病の検査法は画像検査, 髄液検査, 脳波検査が主である。孤発性プリオン病はその特徴からさらに細分化されるが, そのサブタイプにより検査の感度は異なるため注意しなければいけない。

(a) 画像検査

画像検査ではMR画像 (FLAIR画像, 拡散強調画像) が有用である。しかしながら類似した画像所見を示す他の神経疾患もあり, 他の疾患の除外は極めて重要である。

(b) 髄液検査

髄液検査では14-3-3蛋白が補助的診断基準項目の一つとして加えられている³⁾。さらに, 日本^{4,5)} とヨーロッパCJDサーベイランスグループ^{6,7)} は, CJD患者の髄液中の14-3-3蛋白だけでなく総タウ蛋白との併用検査が診断に有効であることを示した⁸⁾。CJDサブタイプ別の14-3-3蛋白と総タウ蛋白の感度については異なる。しかしながら14-3-3蛋白や総タウ蛋白はCJD以外の疾患においても陽性を示す場合がまれにあることが最近分かってきた。近年, Atarashiら⁹⁾ により, 異常型プリオン蛋白を高感度に検出する方法が開発され, その結果CJD患者の髄液中の異常型プリオン蛋白検出に成功し, 新たな診断法を確立した。

(c) 脳波検査

脳波検査ではSteinhoffら¹⁰⁾ は脳波における周期性同期性放電 (PSD) の評価基準を示し, 発症早期においては45%陽性, 経過中において90%陽性を示した。古典的CJDの脳波においては病初期で高振幅徐波が認められ, 次いでPSDが観察され, 最後には低振幅徐波となる。しかしながらPSDの出現頻度はCJDサブタイプや発症から罹病期間によっても異なるので注意しなければいけない。

(d) 診断基準

診断基準についてはWHO診断基準³⁾ (表2) が広く使われており, 現在日本のサーベイランスではWHO診断基準を採用している。典型例ではこの診断基準は有用で

あるが、発症早期や非典型例では診断基準が十分ではなく、頭部MRI拡散強調画像を含めた診断基準の改訂が必要である。実際にヨーロッパ各国のプリオン病サーベイランス研究 (EuroCJD) では、Zerrらが提唱したMRIを含む孤発性CJDの診断基準¹¹⁾をもとに新たな診断基準の確立を検討中である。

2-3) 病態及び症状の特徴

(a) プリオン病の病態

プリオン病を引き起こす感染病原体はプリオンと呼ばれ、おそらくは<単一のタンパク質である異常型プリオン蛋白 (PrP) のみから構成されている>とするタンパク単独仮説が提唱され、それを支持する多くの実験結果の集積と共に、今ではその仮説が受け入れられている。

異常型PrPは、正常型PrPが構造上変化したもので、外部より異常型PrPが宿主細胞内に侵入すると、細胞内で恒常的に発現する正常型PrPに作用し、正常型PrPから異常型PrPへの構造変化が誘導される。異常型PrPと正常型PrPではアミノ酸配列に違いはなく、その立体構造のみが異なっている。正常型PrPは α -helix構造を多く含み、可溶性で柔軟な構造をしているが、異常型PrPは β -sheet含量が非常に高く、そのため凝集しやすく不溶性、蛋白分解酵素処理に抵抗性などの性質を持つ。この正常型PrPから異常型PrPへの構造変換プロセスがプリオン病の本質であると考えられている。

(b) プリオン病患者の生体及びその臓器の感染性について

日本では、獲得性プリオン病の1つである変異型CJD (vCJD) の発症は現在まで1例であり、その症例はイギリスの渡航歴時に感染した可能性が高く、国内での発症はない。また狂牛病 (BSE) の発症も平成21年以降なく、今後vCJDの発症は極めて少ないと考える。ここでは孤発性プリオン病に限定して論ずる。孤発性プリオン病の組織感染性において感染性が高いのは脳・脊髄・視神経などの中枢神経に参与している組織である (表3)¹²⁾。しかしながら血液・消化管・歯髄・体液において感染性は極めて低いと考えられており、一般的に看護・介護において髄液検査以外感染性が高い医療行為はない。

(c) プリオン病の症状

急速進行性CJDの臨床病期は一般に3期に分けられる。

(1) 第1期：発症は60歳代が中心。倦怠感、ふらつき、めまい、日常生活の活動性の低下、視覚異常、抑鬱傾向、

もの忘れ、失調症状等の非特異的の症状が認められる。

(2) 第2期：認知症が急速に顕著となり、言葉が出にくくなり、意思の疎通ができなくなって、ミオクローヌスが出現する。歩行は徐々に困難となり、やがて寝たきりとなる。神経学的所見では腱反射の亢進、病的反射の出現、小脳失調、ふらつき歩行、筋固縮、ジストニア、抵抗症 (gegenhalten)、驚愕反応等が認められる。

(3) 第3期：無動無言状態からさらに除皮質硬直や屈曲拘縮に進展する。ミオクローヌスは消失。感染症で1~2年程度で死亡する。

2-4) 治療

根本的な治療薬は存在していない。現在までキナクリン、フルピルチエン、ドキシサイクリン、ペントサン脳室内持続投与が臨床治験として行われたが、明らかな効果はなかった。ミオクローヌスに対してはクロゼパムやバルプロ酸が使用されているが、明確なエビデンスはなかった。

3. プリオン病患者の看護

3-1) 身体的なケア^{13,14)}

ヒトプリオン病は認知機能障害や小脳失調症状から発症し、数カ月の期間で無動性無言に至る。経過中においてミオクローヌスなどの不随意運動や振戦や四肢の拘縮などの症状を呈する。初期症状は急速な認知機能障害を呈するために、BPSD (behavior and psychological symptoms of dementia)、例えば抑うつ、不安、不眠、徘徊などを呈する。さらに視覚異常や小脳症状を呈することから、転倒・歩行困難となる。さらに進行すると嚥下障害・構音障害・筋硬直などを呈し、無動無言に至り、寝たきりとなる。寝たきりになると誤嚥性肺炎、尿路感染症、褥瘡、拘縮を来す。

ガイドラインでは明確に記されていないが、激しいミオクローヌスと驚愕反応を呈し、ベッドから落ちそうになった症例を経験したことがある。ミオクローヌスと驚愕反応についてはよく観察する必要がある。

また看護師において要望される点として挙げられるのがプリオン病患者の管理である。ここからはガイドライン等で明記されていないが、気になった点について幾つかを記す。一つは人工呼吸器の管理、気管切開などの施行することは推奨されていない。又栄養についても胃瘻の作成は血液から感染リスクがないとはいえ、消化器内

表3. 孤発性クロイツフェルト・ヤコブ病 (sCJD) の臓器、組織、血液等体液・分泌液に対する感染力性

感染力の程度	人体の臓器、組織、血液等体液・分泌液
A. 高感染性	脳、脊髄、眼
B. 低感染性	脊髄液、腎、肝、肺、リンパ組織、脾、胎盤
C. 感染性なし	血液、尿、便、喀痰、唾液、鼻粘液、涙、汗、母乳、精子、脂肪組織、副腎、歯肉、心筋、消化管、末梢神経、前立腺、睾丸、筋肉、甲状腺

表4. プリオン病患者の日常生活における看護ケアについて

項目	方法
環境	個室管理の必要はない
衣類・リネン類	・体液汚染がないものは、通常の洗濯でよい
	・体液汚染がある場合、廃棄可能なものは廃棄する ・廃棄できないものは1～5%次亜塩素酸溶液に2時間浸した後洗濯する
食事・食器	一般患者と同様のものを利用してよい
清潔	一般患者と共用の浴室でもよい
排泄	一般患者と同様のものを利用してよい
医療廃棄物	一般患者と同様のものを利用してよい

視鏡の洗浄の問題もあり、長崎県内を含め多くの病院で推奨していない。経鼻経管栄養法による栄養物の摂取が推奨されている。

3-2) 精神的なケア

医療関係者はプリオン病の病態の難しさゆえにプリオン病患者・患者家族に対し敬遠したり、“何と声をかけたらよいのであろうか？”と頭を悩ませることが少なくない。しかしながらプリオン病患者・患者家族の直面している状況・環境は大きいために、心理負担は大きい。2002年より長崎大学第1内科神経班ではプリオン病患者に対する治療を始めたが、その際に病棟医であった私と看護主任・看護スタッフがプリオン病患者・患者家族の心のケアを行ってきた。しかしながら十分でないこともあり、プリオン病専属のカウンセラーに東京から来ていただき、心のケアを行ってきた。この経験によりプリオン病の疾患状況が改善しない限り家族の心理負担は改善しないことを学んだ。つまり“心理的な負担軽減=心のケア”ではない。まずは医療関係者に求められていることはプリオン病患者・患者家族のおかれている状況・環境を理解することであり、努力することである。

プリオン病の心のケアにおいて重要な理解は、1) プリオン病は不治の病であって、治療法がない、2) プリオン病の事を受け入れる心理的適応の過程よりも早い時間で急速に病態が進行していく、3) 病態を知らないために、どうしてもプリオン病患者・患者家族に対する偏見・差別がある、4) 通常のプリオンは感染しないと云っても感染するかもしれないという気持ちが拭いきれない、という4点にある。

この患者・患者家族の心のケアを行う上でこの4点を理解し、心のケアをあたるべきである。患者・患者家族の生の声についてはプリオン病感染予防ガイドラインやプリオン病ガイドラインに列挙されているので、参考にしてほしい^{14,15)}。

3-3) 家族のケア

家族は特にプリオン病の病態の難しさに加え、他人に伝えても理解されないために、病気の初期はプリオン病

に罹患した怒りや混乱などが起こる。特に初期の頃にはプリオン病の病気の進行の速さに心がついていけない。初期のころの家族のケアとしては感染に関し、通常の接触では感染のリスクが少ない点について説明すること、さらに家族の怒りや混乱を否定せず、認めながら家族の話に耳を傾けることが望ましい。我々の治療の際に実際に起こったことではあるが、2人部屋で同室者よりプリオン病の感染のリスクがあるので、部屋を代わってほしいという希望があった。感染のリスクについて詳細に説明したが、受け入れられず困ったことがあった。同室者の偏見もあり、その後家族には患者が入院している理由を同室者に聞かれた際には進行の早いアルツハイマー型認知症と言うように伝えたが、未だにその対応が正しかったのかと疑問が残る。

又家族がうつ状態になるケースも経験した。カウンセラーや精神科医に相談し、アドバイス及び治療していただいた。現在ガイドラインでもうつ病やうつ状態になったケースでは精神科医に相談することが奨励されている。

一方で受け入れ病院がなかなか決まらず困ったことが多いため、家族の希望もあり受け入れ病院を増やす必要もある。

3-4) 感染管理^{13,14)}

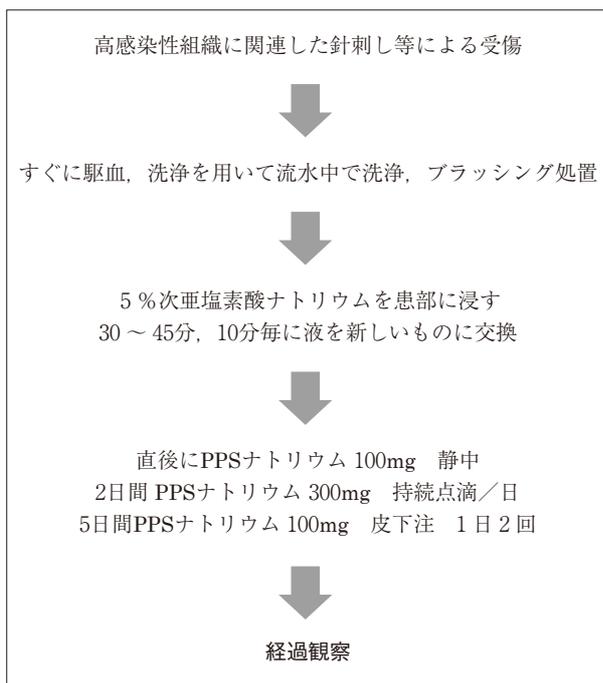
基本的にはプリオン病患者と通常の患者とでは日常生活における看護・ケアについてはほぼ同じである。基本的な予防策は標準予防対策（スタンダードプレコーション）で十分であり、特別な予防衣を用いる必要性はない。さらに入院、病室、介護施設での受け入れでプリオン感染を理由にて差別されることがあってはならない事は前提である。そのため、入浴は一般患者と共用の浴室となるが、入浴によるプリオン感染拡大の危険性はない。また医療廃棄物（注射針、経管栄養器材、吸引チューブ、採血容器、褥瘡処置など）は一般患者の医療廃棄物と同じ規則に従って廃棄可能である。体液で汚染したりネン類などは廃棄可能であれば焼却廃棄し、廃棄不可能なものは1～5%次亜塩素酸溶液に2時間程度処理し、洗濯する。さらに尿・便などの排泄物の処理法は一般的な患者と同じである。詳細は表4にまとめた^{14,15)}。

3-5) 針刺し事故とその処置

これまでに医療従事者がその医療行為や実験中に針刺し損傷が原因でプリオンに感染し発症したという論文はない。しかしながら、プリオン病患者の採血・点滴を含めた医療行為や手術時、プリオン病患者の剖検の際に起こる針刺し等による損傷や感染性材料の体内への暴露にてプリオン病が発症するリスクは極めて低い(vCJDは今後、発病頻度が極めて低いことから論じないが、vCJD患者の輸血した血液にて感染した症例があることは事実である)。

一般的な看護において感染性が高い行為は脳脊髄液を扱う際の針刺しである。また一般的ではない行為として、プリオン病と疑われていない患者の脳外科手術中、汚染したメスにて損傷することが挙げられる。傷の深達度と処置の必要性がどの程度であるかは、正確な情報がない。そのためマウスの感染実験での接種方法から推定せざるを得ない。これらの実験から考えると、接種方法からはメスや針が筋肉まで達する傷であるかどうか重要な論点である。高感染性組織での針刺し事故ではまず駆血し、まずは水洗いをしながら洗剤を用いて流水中で洗浄する。さらにその傷部位をブラッシングする。ガイドラインでは5%次亜塩素酸ナトリウムに患部を浸すと書かれているが、我々は実際に試してみたところかなりの痛みを感じた。30分から45分と書いてあるが、個人的には無理ではないかと考えられる。さらに病変部位は瘢痕化しやすく美容上・機能障害を引き起こす可能性もある。そのために皮膚の損傷が起こりにくい時間としては10分程度であるが、どの程度感染リスクが減弱するのか不明である(表5)。

表5. 医療従事者の針刺し損傷時の対応に対する試案
(高感染性組織に関連した針刺し等による受傷)



4. 最後に

長崎大学は2002年高度先進医療にてプリオン病の治験を開始した。2014年より長崎大学・岐阜大学にてプリオン病に対する新規治療薬の開発が始まり、幾つかの薬剤においては既にサルによる効果を検討している。新規治療薬の治験を開始した際には長崎大学が窓口になり医師主導治験が開始されることも十分考えられる。看護においてもプリオン病独特のマニュアルが必要となり、そのためにも“プリオン病の看護に対する先進的なガイドライン”を迅速に作成する必要があると考えられる。

文 献

- 1) Prusiner SB: Prions. Proc Natl Acad Sci USA, 95: 13363-13383, 1998.
- 2) 三條伸夫, 水澤英洋: プリオン病 本邦の特徴と診断のポイント(総説). 臨床神経学, 50: 287-300, 2010.
- 3) Brandel JP, Delasnerie-Laupretre N, Laplanche JL, Hauw JJ, Alperovitch A: Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease: effect of clinical criteria on incidence estimates. Neurology, 54: 1095-1099, 2000.
- 4) Nozaki I, Hamaguchi T, Sanjo N, Noguchi-Shinohara M, Sakai K, Nakamura Y, Sato T, Kitamoto T, Mizusawa H, Moriwaka F, Shiga Y, Kuroiwa Y, Nishizawa M, Kuzuhara S, Inuzuka T, Takeda M, Kuroda S, Abe K, Murai H, Murayama S, Tateishi J, Takumi I, Shirabe S, Harada M, Sadakane A, Yamada M: Prospective 10-year surveillance of human prion diseases in Japan. Brain, 133: 3043-3057, 2010.
- 5) Satoh K, Shirabe S, Eguchi H, Tsujino A, Eguchi K, Satoh A, Tsujihata M, Niwa M, Katamine S, Kurihara S, Matsuo H: 14-3-3 protein, total tau and phosphorylated tau in cerebrospinal fluid of patients with Creutzfeldt-Jakob disease and neurodegenerative disease in Japan. Cell Mol Neurobiol, 26: 45-52, 2006.
- 6) Zerr I, Bodemer M, Gefeller O, Otto M, Poser S, Wiltfang J, Windl O, Kretzschmar HA, Weber T: Detection of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid supports the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Ann Neurol, 43: 32-40, 1998.
- 7) Sanchez-Juan P, Green A, Ladogana A, Cuadrado-Corrales N, Sánchez-Valle R, Mitrováa E, Stoeck K, Sklaviadis T, Kulczycki J, Hess K, Bodemer M, Slivarichová D, Saiz A, Calero M, Ingrosso L, Knight R, Janssens AC, van Duijn CM, Zerr I: CSF tests in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology, 67: 637-643, 2006.

- 8) Otto M, Wiltfang J, Cepek L, Neumann M, Mollenhauer B, Steinacker P, Ciesielczyk B, Schulz-Schaeffer W, Kretzschmar HA, Poser S: Tau protein and 14-3-3 protein in the differential diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*, 58: 192-197, 2002.
- 9) Atarashi R, Satoh K, Sano K, Fuse T, Yamaguchi N, Ishibashi D, Matsubara T, Nakagaki T, Yamanaka H, Shirabe S, Yamada M, Mizusawa H, Kitamoto T, Klug G, McGlade A, Collins SJ, Nishida N: Ultrasensitive human prion detection in cerebrospinal fluid by real-time quaking-induced conversion. *Nat Med*, 17: 175-178, 2011.
- 10) Steinhoff BJ, Racker S, Herrendorf G, Poser S, Grosche S, Zerr I, Kretzschmar H, Weber T. Accuracy and reliability of periodic sharp wave complexes in Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*, 53: 162-166, 1996.
- 11) Zerr I, Kallenberg K, Summers DM, Romero C, Taratuto A, Heinemann U, Breithaupt M, Varges D, Meissner B, Ladogana A, Schuur M, Haik S, Collins SJ, Jansen GH, Stokin GB, Pimentel J, Hewer E, Collie D, Smith P, Roberts H, Brandel JP, van Duijn C, Pocchiari M, Begue C, Cras P, Will RG, Sanchez-Juan P: Updated clinical diagnostic criteria for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain*, 132: 2659-2668, 2009.
- 12) WHO infection control guidelines for transmissible spongiform encephalopathies. Report of a WHO Consultation, 23-26 March, 1999, (http://www.who.int/csr/resources/publications/bse/WHO_CDS_CSRAPH_2000_3/en/)
- 13) 岸田日帯, 鈴木ゆめ, 黒岩義之: 非侵襲的医療行為, 看護及びケア. プリオン病感染予防ガイドライン (2008年版). 黒岩義之編, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 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, 東京, 2008: 43-44.
- 14) 田村智英子: プリオン病の患者・家族に対する心理社会的支援. プリオン病診療ガイドライン (2014年版). 黒岩義之編, 厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業 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, 東京, 2014: 35-37

Clinical features of human prion disease and nursing patients with human prion disease

Katsuya SATOH¹, Tomoki ORIGUCHI¹

1 Unit of Rehabilitation Science, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Professor

Received 4 February 2015

Accepted 13 April 2015