

プリオン病のサーベイランスと感染予防に関する調査研究

P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的研究

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部 神経内科
研究協力者：中村好一 自治医科大学 公衆衛生学
坪井義夫 福岡大学医学部 神経内科
松下拓也 九州大学大学院医学研究院 神経内科学

研究要旨

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-102）の本邦における臨床疫学的検討を行った。今回はあらたに把握できた多数の九州南部在住の症例を解析に加えたため、GSS-102 の九州在住者もしくは九州出身者の割合の合計は 76.3%となった。GSS-102 はこれまでに検証されていたように、九州北部と九州南部に二大集積地が存在する。GSS-102 の 87.7%は家族歴を有し、浸透率の高い変異である。GSS-102 には家族性脊髄小脳変性症に類似した緩徐な経過をとる典型的な症例と、クロイツフェルト・ヤコブ病によく似た急性の経過をとる症例とがある。典型例と急速進行例とを比較した場合に臨床パラメータに差異がないかを調べたところ、頭部 MRI 拡散強調画像での高信号を有する群で無動無言状態に陥るまでの期間が有意に短いことが明らかとなった。

A. 研究目的

コドン 102 変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-102）が遺伝性プリオン病の中で占める割合は欧米に比べ本邦でより高い。GSS-102 の症例を多数追加し、本邦におけるより正確な臨床疫学的検討を行う。

B. 研究方法

1999 年から 2016 年までにクロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）サーベイランス委員会で検討された症例のうち、GSS-102 を抽出し、それに 2016 年に新たに把握できた鹿児島大学で診療された GSS-102 症例を追加した。その出身地、現在の居住地、家族歴の有無、臨床症状、脳波所見、MRI 画像所見、髄液所見などについて検討した。

(倫理面への配慮)

調査にあたっては、患者本人または家族に研究の同意書に承諾書を記載していただき、また個人が特定できないよう、匿名で調査票を記載した。

C. 研究結果

合計 114 例の GSS 症例が集積された。現在の居住地は、北海道 3、東北 1、関東 22、東海 3、近畿 11、中国 2、九州 72 であり、九州在住者が 63.2%を占めた。九州以外に居住している 42 人のうち、出生地が九州である者が 15 人（35.7%）であったため、九州在住もしくは九州出身者の占める割合は $87/114 = 76.3\%$ となった。

九州居住者の内訳は、福岡 22、佐賀 15、熊

本 1、鹿児島 31、宮崎 3 であり、北部と南部に二大集積地がある。

GSS-102 の 100 人 (87.7%) が家族歴を有していた。初発症状は 75 人 (65.8%) がふらつきまたは歩行障害であり、認知症での発症は 11 人 (9.6%) であった。下肢のしびれで発症したのも 7 人 (6.1%) いた。

脳波上 PSD が観察されたのは 13 人 (11.4%) であった。MRI 拡散強調画像で高信号を呈したのは 41 人 (36.0%) であった。無動無言状態になるまでの期間は、高信号あり群で 17.9 ± 17.7 カ月、高信号なし群で 52.7 ± 21.6 カ月であった ($p < 0.0001$)。また、九州北部群では 27.6 ± 18.8 カ月、九州南部群では 44.6 ± 25.6 カ月であったが、統計学的に有意差はなかった ($p = 0.0586$)。

D. 考察

これまで CJD サーベイランスにて検討されてこなかった南九州の症例を今回多数加えることができ、より実際の状況に近い GSS-102 の臨床疫学調査を行うことができた。

患者数が増加したことで、以前の調査時よりもさらに九州在住の患者数が増加し、GSS-102 の九州偏位が強調される結果となった。九州のなかでの集積地はこれまでと同様、北部と南部の 2 ヶ所である。患者の両親や祖父の出身までは今回の調査では調べておらず、そこまで調査ができると九州偏位はさらに明らかになる可能性もある。

GSS-102 には家族性脊髄小脳変性症に類似した緩徐な経過をとる典型的な症例と、CJD によく似た急性の経過をとる症例とがある。これら両者は別個に独立している亜型と考えるよりは、その中間型もあること、また同一家系内に両方の型が併存している場合

があることなどより、スペクトラムとしてとらえず方が適切なのではないかと現時点では考えている。

病名についても今後は検討する必要がある。急速進行性の症例を CJD-102 のような呼称にすることもありうるかもしれないが、現状では上記の 2 つの臨床型がはっきりと独立していないと考えていることより、当面は GSS-102 と記載しておく。

典型例と急速進行例とを比較した場合に、臨床パラメータに差異がないかを調べたところ、頭部 MRI 拡散強調画像での大脳皮質高信号の有無で無動無言状態に陥るまでの期間に有意差が明らかとなった。すなわち、MRI 上高信号を呈する GSS-102 は無動無言状態になるまでの期間が有意に短いことが示された。

今後は、他の臨床パラメータの検証、典型例と急速進行性の病理所見の差、九州内の北部と南部の臨床症状の違いなどを検証してゆく予定である。

E. 結論

今回、九州南部症例が相当数加わったことで、GSS-102 患者の九州偏位がさらに強調され、遺伝性プリオン病のうち GSS-102 の占める割合が増加した。北部と南部の集積の程度はほぼ同程度と考えられた。

[参考文献]

- 1) Arata H, Takashima H, Hirano R, Tomimitsu H, Machigashira K, Izumi K, Kikuno M, Ng AR, Umehara F, Arisato T, Ohkubo R, Nakabeppu Y, Nakajo M, Osame M, Arimura K. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Straussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology*

66:1672-8, 2006.

3. その他

なし

- 2) 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 133:3043-57, 2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amano Y, Kimura N, Hanaoka T, Aso Y, Hirano T, Murai H, Satoh K, Matsubara E. Creutzfeldt-Jakob Disease with a prion protein gene codon 180 mutation presenting asymmetric cortical high-intensity on magnetic resonance imaging. Prion 9: 29-33, 2015

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

