

## P102L 変異を有する GSS の臨床疫学的検討

研究分担者：村井弘之 国際医療福祉大学医学部 神経内科学  
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

九州に患者が多いコドン 102 の変異を伴う GSS（GSS-P102L）の臨床疫学的特徴を明らかにした。GSS-P102L は九州地方に偏在している。九州在住者と九州出身者を合わせると 76.3%にのぼる。また、九州の中でも北部と南部に二大集積地がある。

また、GSS-P102L の臨床的特徴を、コドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較することで明らかにした。GSS-P102L は家族歴を有する頻度が高く、発症年齢が他の 2 群と比較すると 10～20 年以上若く、臨床経過が非常に長い。臨床症状としては、小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

### A. 研究目的

九州に患者が多い、コドン 102 の変異を伴う Gerstmann-Stäussler-Scheinker 病（GSS-P102L）の臨床疫学的検討を行うことを目的とした。1 年目は疫学的な特徴を中心に検討し、2 年目は臨床的特徴をコドン 180 の変異を伴う遺伝性 CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD（sCJD）と比較検討することを目的とした。

### 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）サーベイランスで検討された症例のうち、GSS-P102L を抽出し、その臨床疫学的特徴について検討した。まずその居住地と出身地を調査した。また、その臨床的特徴を本邦でもっとも多い遺伝性プリ

オン病である V180I を有する CJD（CJD-V180I）、および孤発性 CJD 確実例（sCJD）と比較検討した。無動無言状態に至るまでの期間と MRI 所見との関連を調べた。

### （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ことが明らかとなった。

MRI 拡散強調画像での高信号と無動無言状態になるまでの期間との関連については、高信号あり群で  $17.9\pm 17.7$  カ月、高信号なし群で  $52.7\pm 21.6$  カ月であった ( $p<0.0001$ )。

CJD-V180I (77.2 歳)、sCJD (67.3 歳) と比較すると、GSS-P02L は発症年齢が若く (54.8 歳)、家族歴が 87.7% と高頻度で認められた。全経過は CJD-V180I が 24.2 カ月、sCJD が 18.5 カ月なのに対し GSS-P02L では 61.0 カ月と長かった。ミオクローヌスや認知機能障害の頻度は少なかった一方、小脳症状は 92.1% と著しく高かった。MRI 拡散強調画像における大脳皮質の高信号の頻度は、CJD-V180I が 99.4%、sCJD が 95.8% なのに対し GSS-P02L では 39.4% と低頻度であった。

#### D. 考察

GSS-102 には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考える。

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。

GSS-P02L の臨床的特徴が、同じ遺伝性プリオン病である CJD-V180I、孤発性 CJD との比較において明らかになった。男女比は大きくはかわらなかったが、発症年齢はこの 3 群で大きくことなっていた。GSS-P02L は sCJD よりも 12 年、CJD-V180I と比べると 22 年も若く発症する。GSS-P02L は 87.7% もの高率で家族歴を有することが明らかとなったが、これは遺伝性でありながら実際の家族歴は 1.6% しかない CJD-V180I とは好対照である。

臨床症状も GSS-P02L はきわめて特徴的である。他の 2 群で比較的高頻度でみられる症状である認知症、ミオクローヌス、錐体外路徴候、精神症状などは GSS-P02 では少なく、一方で小脳症状は 92.1% と極めて高かった。

GSS-P102L は九州の北部と南部に二大集積地があることが明らかとなったが、この 2 つの集積地で臨床徴候が異なるかどうか、今後の検討課題である。

#### E. 結論

GSS-P102L は九州地方に偏在している。九州在住者と九州出身者を合わせると 76.3% にのぼる。また、九州の中でも北部と南部に二大集積地がある。

また、GSS-P102L の臨床的特徴を、CJD-V180I、sCJD と比較することで明らかにした。GSS-P102L は家族歴を有することが多く、発症年齢が若く、臨床経過が長い。小脳失調がきわめて高頻度であり、認知症、ミオクローヌス、錐体外路、精神症状などは比較的低頻度であった。

## **F. 健康危険情報**

なし

## **G. 研究発表**

### **1. 論文発表**

- 1) 村井弘之. 各種難病の最新治療情. 本邦におけるプリオン病のサーベイランス. 難病と在宅ケア 23: 56-59, 2017
- 2) 村井弘之, 吉良潤一. 453e 章 プリオン病. ハリソン内科学 (日本語版第 5 版) 第 2 巻. 福井次矢, 黒川清 (監修), メディカル・サイエンス・インターナショナル, p.2699, 2017

### **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

### **3. その他**

なし

