

厚生労働行政推進調査事業費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
（総合）分担研究報告書  
研究課題：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

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病の疫学調査報告

研究分担者： 松下拓也 九州大学病院脳神経内科  
研究協力者： 村井弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学  
研究協力者： 中村好一 自治医科大学公衆衛生学

**研究要旨**

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスでは581例がプリオン病と診断されており、このうち遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）と診断された例が84例、P102Lゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と診断された例が84例であった。P102L GSSと診断された症例の79例が福岡・佐賀・鹿児島県の居住者で占められており、好発地域と考えられた。P102L GSSの平均発症年齢は57.0歳とV180I遺伝性CJD患者の発症年齢よりも低く、その分布は二峰性であった。2019年-2021年での同地域におけるプリオン病疑い例103例についてサーベイランス委員会で報告を行った。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例2例、ほぼ確実例23例、疑い例9例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD17例（V180I変異確実例1例、ほぼ確実例12例、M232R変異ほぼ確実例3例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例1例）、Gerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）9例（P102L変異ほぼ確実例9例）であった。36例はプリオン病は否定的とされ、7例は保留となった。

**A. 研究目的**

九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、同地区におけるプリオン病の疫学、症状を調査、解析する。相対的に頻度の高いP102Lゲルストマン・ストロイスラー・シャインカー症候群（GSS）と高齢化により報告数が増加しているV180I変異遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病（CJD）の頻度、生年、発症年齢の分布を比較する。

**B. 研究方法**

1999年～2019年での九州・山口・沖縄地区におけるプリオン病サーベイランスにおいて、プリオン病と診断された症例について臨床的特徴を集計し、疾患タイプごとに比較した。

2019年9月～2021年4月に九州・山口・沖縄在住でプリオン病疑い患者としてサーベイランス報告を行った症例を対象にその診断について集計した。

**（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**

1999年～2019年のサーベイランス期間中、山口・九州・沖縄地区においてプリオン病と診断された症例は581例であった。このうち孤発性CJD（sCJD）と診断された例は406例、遺伝性CJDと診断された例が84例、P102L GSSと診断された例が84例であった。したがって遺伝性プリオン病の50%をP102L GSSが占めていた。

GSSの患者居住地は福岡県・佐賀県で47例、鹿児島県で32例であり、三県で94%を占めていた。

sCJD、V180I遺伝性CJD、P102L GSSの発症年齢の平均はそれぞれ70.1歳、79.3歳、57.0歳であった。sCJDは平均を中心として比較的対称的な発症年齢を示し（発症年齢の範囲：44-94歳）、V180I変異gCJDは66歳以降で比較的均等な分布を示す一方、P102L GSSでは40歳と55歳に二つのピークが見られ、二峰性の分布を示した。

P102L GSSについてその発症年齢が45歳未満発症群（12例）と45歳以降発症群（72例）の2群に分けて特徴を比較し、北部九州と南部九州の比率はそれぞれ6:5、40:29であり、有意な差は見られなかった。女性と男性の比率はそれぞれ8:4、35:37、死亡までの期間はそれぞれ2603.5日と1939.0日でいずれも有意な差はなかったが、45歳発症未満群では女性の頻度が高く、死亡までの期間が

長い傾向が見られた。

2019年9月～2021年4月に九州・山口・沖縄在住でプリオン病疑い患者としてサーベイランス報告を行った症例は103例であった。孤発性クロイツフェルト・ヤコブ（CJD）病は確実例2例、ほぼ確実例23例、疑い例9例の34例、遺伝性プリオン病については遺伝性CJD17例（V180I変異確実例1例、ほぼ確実例12例、M232R変異ほぼ確実例3例、octapeptide repeat insertion ほぼ確実例1例）、GSS9例（P102L変異ほぼ確実例9例）であった。36例はプリオン病は否定的とされ、7例は保留となった。

#### D. 考察

福岡県・佐賀県の有明海沿岸、鹿児島県はP102L GSSの集積地であり、九州・山口・沖縄地区の遺伝性プリオン病の半分を占めており、家族歴のある小脳症状患者を診た際はGSSを鑑別する必要がある。

P102L GSSの発症年齢はsCJDやV180I変異gCJDとは異なった分布を示し、比較的若年で発症する群と、55歳程度で発症する群に分かれる。いずれの群でも臨床像に明らかな違いはなかったが、45歳未満で発症する群には女性の割合が高い傾向が見られた。

ヨーロッパ系人種のGSSでは平均発症年齢は51.6歳で当地区のGSSの平均発症年齢に近いが、P102L変異はGSSの46%を占めるに過ぎない<sup>1)</sup>。漢人での報告では12例のP102L変異GSSの発症年齢の中央値は50歳で、女性と男性の比率は8:4と女性が高かった。一方、50歳未満で発症した例はそれ以降に発症した例よりも早期に死亡する傾向があり、当地区での所見とは異なっていた<sup>2)</sup>。

P102L GSSについては発症年齢の異なる群が存在しており、発症年齢に影響するその他の遺伝因子が存在している可能性がある。

遺伝性CJDにおいてoctapeptide repeat 4回の挿入変異例が存在した。臨床的には認知機能障害と錐体外路症状で発症し、比較的緩徐に進行した。頭部MRIでは脳萎縮の進行は認めるものの、皮質や線条体の拡散強調画像（DWI）での高信号はなかった。脳波では周期性同期性放電（PSD）は認めず、髄液所見も14-3-3、総タウ、RT-QUICいずれも異常はなかった<sup>3)</sup>。臨床・一般検査所見のみではプリオン病の診断は困難であり、遺伝子検査の重要性が示唆された。

1) Kovacs GG, Puopolo M, Ladogana A, Pocchiari M, Budka H, et al.: Genetic prion disease: the EURO-CJD experience. *Hum. Genet.* 118: 166–174, 2005.

2) Wang J, Xiao K, Zhou W, Shi Q, Dong X-P: Analysis of 12 Chinese Patients with Proline-to-Leucine Mutation at Codon 102-Associated Gerstmann-Sträussler-Scheinker Disease. *J Clin Neurol* 15: 184–190, 2019.

3) 堂園美香, 延原康幸, 丸田恭子, 岡本裕嗣, 園田 至人, 高嶋博: プリオン蛋白遺伝子のオクタペプチドリピート4回挿入を認めた遺伝性クロイツフェルト・ヤコブ病の1例. *臨床神経学* 61: 314–318, 2021

#### E. 結論

九州・山口・沖縄地区ではP102L GSSが遺伝性プリオン病の半数を占めていた。またP102L GSSの発症年齢は二峰性を呈しており、V180I 遺伝性CJDやsCJDとは異なる分布を示していた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

2. 学会発表  
なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし