

論 文 要 旨

Early clinical signs and imaging findings in

Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu)

{ Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome の早期診断 }
{ に重要な臨床症状と画像診断についての臨床的研究 }

荒田 仁

【序論および目的】

Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome102(以下 GSS102)は遺伝性プリオン病のうち代表的な病型であるプリオン蛋白遺伝子 102 番の変異による GSS である。従来 GSS102 は小脳失調に伴う歩行障害や痴呆症を初発症状とし以降両者が緩徐に進行し、末期には寝たきりから無動無言状態となる疾患と考えられていた。今回我々は 11 人の GSS102 患者についてその臨床症状と画像所見について検討し、発症早期の症状として体幹失調、深部腱反射消失、下肢異常感覚が重要であり、同時に特徴的な画像所見についても示すことができたので報告する。

【材料および方法】

鹿児島県出身の GSS102 患者 11 人 (男性 5 人女性 6 人) と GSS 以外の小脳失調を主徴とする患者群 114 人について神経学的所見、血清学的検査、髄液検査、頭部 MRI、脳血流シンチ、電気生理学的検査、等について比較して検証した。

【結果】

GSS102 の初発症状としては 11 人中 9 人は歩行障害、1 人は下肢しびれ、1 人は構音障害であった。初発年齢は 38 歳から 70 歳で平均 60 歳、8 人の患者で常染色体優性遺伝の家族歴を認めた。10 人の患者は発症 3 年以内に診断され、4 人の患者は発症 4~7 年で死亡した。

3 年以内に診断できなかった 1 人の患者のみ初診時に痴呆症状を認めたが、残りの 10 人の患者は初診時には ADL は自立しており MMSE にて 24 点~30 点と明らかな痴呆症状を認めなかった。それらの患者のうち 5 人で発症 2.5 年~4 年で痴呆症状が出現してきた。以上より痴呆症状は初期診断には有用とは言えなかった。

すべての患者で初診時に構音障害を認め、上肢の失調や眼振は 3 人の患者のみに認め、体幹失調は初診時にすべての患者で認めた。すべての患者が初診時に下肢腱反射の消失と下肢の異常感覚を認めた。7 人の患者は下肢筋力低下を認めた。

GSS 以外の小脳失調を主訴とする疾患の患者 114 人について検証したところ、このうち下肢腱反射の消失は 3%のみで認め、下肢異常感覚は 2%のみで認め、下肢筋力低下は 19%の患者で認めた。

頭部 MRI を GSS102 患者すべてで施行したが初診時には大脳や小脳の明らかな萎縮は認めなかった。1 人の患者では発症 3 年目に拡散強調画像にて後頭葉の高信号を認めた。進行期になるとほとんどの患者で明らかな大脳の萎縮を認めた。

脳血流シンチは 5 人の患者で行い、全例で異常所見を認めた。シンチは発症 1～2 年の比較的病初期に施行したが MRI にて明らかな異常所見を認めないにもかかわらずシンチでは大脳の異常所見を認めていた。血流低下部位を大脳にモザイク状に認めており、小脳では明らかな異常所見を認めなかった。一方、小脳失調を主訴とする MSA-C 患者の脳血流シンチでは明らかな小脳の血流低下を示していた。

【結論及び考察】

一般的に GSS102 の主な症状は小脳失調と痴呆症とされている。ほとんどの医師は小脳症状に気づいても痴呆症状が無ければ GSS102 と診断することは無いのではないだろうか。下肢のしびれや下肢腱反射消失は GSS102 を診断する上で重要な所見である。以前、日本の研究グループが GSS102 患者の剖検所見を報告している。それによるとプラーク様の異常プリオン蛋白が腰髄レベルの後角に著明に沈着していたとしている。彼らはまた脊髄小脳路の著明な変性も指摘している。これらの病理学的な所見によると、GSS102 患者の症状には脊髄後角の病変が関与しているものと思われる。

我々は GSS102 を早期に診断するために鍵となる症状をまとめた。多くの患者で見られるのは歩行障害、体幹失調、下肢の筋力低下、下肢しびれ、下肢腱反射消失でありこれらの症状は腰髄の病変から来ているのではないかと推測できる。これらほとんどの患者はまず整形外科医を受診したが診断がつかず、1 人の患者では実際に腰椎の手術をされているが症状は改善しなかった。一番の問題は GSS の患者の診断が遅れることで、他患者への感染の可能性が否定できないことである。痴呆症状が無くても GSS102 は否定できない。

初期の GSS102 を診断するための重要な所見は ①歩行障害 ②体幹失調 ③下肢腱反射消失 ④下肢しびれ ⑤下肢筋力の低下 ⑥軽度の構音障害 であり、これらの症状の主な原因は腰髄病変、脊髄小脳路の変性から来るものと思われる。GSS102 患者では眼や上肢の小脳症状が病初期にはあまり見られておらず、このことも病初期には腰髄病変が主要な原因であることを示唆している。

頭部 MRI 検査では初期には異常は見られない。発症から 3 年以上経過し痴呆症状が出現してくるころには全例で進行性の脳萎縮の所見が見られる。

脳血流シンチは MRI より鋭敏で病初期より大脳のモザイク状の血流低下部位を示していた。特に後頭葉で血流低下が見られることが多かった。それに対して小脳では明らかな血流低下部位を認めなかった。他の小脳症状を主訴とする疾患 (MSA-C、Machado-joseph disease、LCCA) では明らかな小脳の血流低下を指摘されており、脳血流シンチは GSS102 を鑑別するのに有用と思われる。

論文審査の要旨

報告番号	医研第 651 号	氏名	荒田 仁
審査委員	主 査	出雲 周二	
	副 査	佐野 輝	熊本 一朗

Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu)

〔 Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome の早期診断に 重要な臨床症状と画像診断についての臨床的研究 〕

Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome102(GSS102)は遺伝性プリオン病のうち代表的な病型であるプリオン蛋白遺伝子 102 番の変異による GSS である。従来 GSS102 は著明な小脳失調に伴う痴呆症として特徴付けられ、両者が緩徐に進行し、末期には寝たきりから無動無言状態となる希な疾患と考えられており、著明な小脳失調の存在により患者は脊髄小脳変性症の一つとして認識され、早期診断が困難であった。今回申請者らは鹿児島県出身の GSS102 患者 11 人（男性 5 人女性 6 人）と GSS 以外の小脳失調を主徴とする患者群 114 人について神経学的所見、血清学的検査、髄液検査、頭部 MRI、脳血流シンチ、電気生理学的検査、等について比較検討し、発症早期の症状として体幹失調、深部腱反射消失、下肢異常感覚が重要であることを示し、同時に特徴的な画像所見を提示している。

本研究で得られた新知見は以下の点である。

1. 初発症状として 11 例中 9 例は歩行障害、1 例は下肢しびれ、1 例は構音障害で、認知障害が初発の患者はいなかった。
2. 初診時に痴呆症状を認めたのは発症後 3 年が経過していた 1 例のみで、残りの 10 例は初診時に明らかな痴呆症状を認めなかった。そのうち 5 例で発症 2.5 年～4 年で痴呆症状が出現してきており、痴呆症状は初期診断には有用とは言えなかった。
3. 初診時の理学所見として、すべての患者で体幹ないし下肢の失調、下肢有痛性感覚障害、下肢腱反射の低下ないし消失を認め、上肢の運動失調や眼振は初期にはみられなかった。
4. 脳血流シンチで大脳皮質に広く異常を認め、脳血流はモザイク上に低下していたが、小脳ではほぼ正常であり、他の小脳失調症との鑑別に有用であった。

以上により GSS102 の病初期の最も重要な責任部位は腰髄レベルの脊髄後角、脊髄小脳路、大脳であり、痴呆症状は病初期の診断には有用な所見では無いと考えられた。

本研究は稀な疾患である GSS102 の自験 11 例を集め、その神経学的所見、画像所見を解析することにより、病初期に診断するために重要な複数の新知見を提供している。また発症病態として病初期の主な責任病変をこれまで考えられていた小脳ではなく腰髄後角である可能性を指摘している。よって本研究は学位論文として十分な価値を有するものと判定した。

最終試験の結果の要旨

報告番号	医研第 651 号	氏名	荒田 仁
審査委員	主 査	出雲 周二	
	副 査	佐野 輝	熊本 一朗

主査および副査の3名は、平成19年2月19日、学位請求者 荒田 仁 君に面接し、学位請求論文の内容について説明を求めると共に、関連事項について試問を行った。具体的には、以下のよう
な質疑応答がなされ、いずれについても満足すべき回答を得ることができた。

質問 1) GSS が鹿児島に多いとのことだが、なぜだと考えられますか？
(回答) ほとんどの症例が知覧町出身であり、明らかな集積地があるためと考えられます。

質問 2) GSS には痙性麻痺が強く出たりする報告もあるが今回の症例で認めないのはなぜですか？
(回答) GSS の中でもコドン 105 変異のものは痙性麻痺が強い例が多いと報告されています。今回のコドン 102 変異のものでは痙性麻痺を主体とすることはあまり無い様です。

質問 3) 小脳血流が低下していないのに小脳失調があるということですが、症状としては小脳失調症で良いのですか？ 構音障害もあるということですか？
(回答) 歩行障害は小脳失調症との区別は困難ですが、小脳自体の問題では無くて、脊髄小脳路の障害を考えています。構音障害については Broca 野を含む大脳皮質の障害で説明できるのではと考えています。

質問 4) プリオン蛋白の沈着が後角に多いということだが、なぜ後角に多いのですか？
(回答) 前角や側索などの他の部位にはプリオン蛋白の沈着は少なかったとの報告が有ります。後角に沈着が多い理由については不明です。

質問 5) SPECT で大脳が広範にやられているということですが高次脳機能の評価は行っていないのですか？ 神経心理学的な検査を行えば何が異常が出るかもしれませんが？
(回答) 今回の症例では高次機能の詳しい検査は行っていません。最近診断した GSS 患者でトレイルメーキングテストを行いました。病初期の患者では正常でした。MRI で異常が検出できるような進行期の患者では低下していました。その他の検査については施行していません。

質問 6) 構音障害の性状と病変部位についてはどのように考えていますか？
(回答) 構音障害の性状は slurred speech ですが scanning speech ではありません。構音障害が進行すると少しずつ語数が減少してくる傾向が有ります。そのため、Broca 野やその周辺の言語領域の障害が主体ではないかと考えています

質問 7) 地域集積性があるということですがマイクロサテライトマーカ一等を用いた founder effect の check は行っていますか？
(回答) 今回は行っていません。初期の検体は他大学へ送っているため行えておりません。当大学に検体がある分については今後行う予定です。

質問 8) 14-3-3 蛋白はどうでしたか？
(回答) まず遺伝子検査にて診断がついているため、今回の症例では提出していません。

質問 9) GSS の病像にも様々な症候をとったとの報告がありますが、今回の症例は同じ家系のために似たような症候をとったのですか？それともこの変異の患者では共通におこるべき症候なのですか？

(回答) これまで GSS の患者で症状が急激に進行したという例の報告があり、遺伝子以外の要因も考慮する必要はあると考えられますが、下肢しびれについて記載した症例の報告は以前からみられており、多くの患者にあてはまるのではないかと考えています。また、最近の症例でコドン 129MV 型の例があるのですが、この例では PET で小脳の代謝が落ちているなどの所見があり、違う病像を持っているのかもしれませんが。

質問 10) 下肢の筋力低下があってそれが ataxia の存在に関与しているとも考えられるのですが、下肢の筋力低下はどのようにおこるのですか？

(回答) 筋力低下が強い例は錐体路などに病変が進展している可能性が考えられますが、今回の症例のほとんどは筋力低下は軽度でした。そのため脊髄後角の障害による反射弓の異常が筋緊張の低下をもたらし、筋力低下の原因となる可能性を考えています。針筋電図では異常所見は無いため出力系には異常はないと思われ、軽度の筋力低下であれば入力系のみ障害で説明可能であると考えています。

質問 11) SPECT であれだけ異常があるということは大脳にも早期から異常がおこっていると考えられますが、通常の CJD と同じ様なパターンで障害されていると考えて良いのでしょうか？ 海馬や旧皮質は CJD ではあまり障害されないとされていますが、GSS の症例ではどうでしょうか？

(回答) 通常の CJD の 3D-SSP データが無く比較は難しいですが、CJD では精神症状や視覚異常で発症する例があることを考えると違う進展の仕方をしているのではないかと考えられます。今回の 3D-SSP は脳表に焦点をあてた検査のため、このデータでは脳深部の評価は困難でした。

質問 12) 発症年齢が 30 代から 70 代と幅広いのはなぜだと思いますか？

(回答) なんらかの他の遺伝要因、環境要因が関係あるのかもしれませんが現時点でははっきりとはわかりません。今後の検討課題と考えています。

質問 13) 今後南薩地方の集積についてしっかり follow をしなくてはならないと思うのですが、他種類の CJD も南薩地方で多くみられるのでしょうか？

(回答) 南薩地方で孤発型 CJD が多いという報告は有りません。他の遺伝子変異の CJD についても多いという報告は今のところ有りません。

質問 14) GSS 患者でみられる様な mutant のプリオン蛋白が正常遺伝子の人に入った場合伝播するのですか？

(回答) GSS 患者の神経細胞を直接サルやマウスの脳に接種するという実験の報告があるのですが、伝播は可能であったとの結果でした。ただ孤発型 CJD に比べると伝播する確率は 1/3 程でした。その他の遺伝子変異については全く伝播しないものから高率に伝播するものまで様々で、変異によって異なるという結果です。

以上の結果から、3名の審査委員は本人が大学院博士課程修了者としての学力と識見を十分に具備しているものと判断し、博士(医学)の学位を与えるに足る資格をもつものと認めた。