

書字障害で発症したプリオン病の検討

研究分担者：山田正仁	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
研究協力者：中村桂子	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
坂井健二	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
濱口毅	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
佐村木美晴	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
野崎一朗	金沢大学大学院脳老化・神経病態学（神経内科学）
能登谷晶子	金沢大学医薬保健研究域保健学系
中村好一	自治医科大学地域医療センター公衆衛生学部門
北本哲之	東北大学大学院医学系研究科病態神経学分野
水澤英洋	独) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

研究要旨

プリオン病において、比較的緩徐に進行する病型では大脳皮質症状といった非典型的な症状で発症する場合がある。本研究では書字障害で発症したプリオン病の特徴を明らかにする。2014年9月までに「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班」・CJDサーベイランス委員会により疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象とし、書字障害で発症した症例を解析した。自験例の呈示：59歳の女性、右手利き。主訴は字が書けない。2ヶ月前より漢字が思い浮かばず、1ヶ月前からはもの忘れも認めるようになった。入院時、漢字を主体とする書字障害、手指失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害と両側錐体路徴候を認めた。SLTAでは漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていた。頭部MRI拡散強調画像で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号を認め、髄液総tau、14-3-3蛋白は軽度上昇。プリオン蛋白遺伝子に変異はなくコドン129多型はMet/Metであった。WHO診断基準を満たさなかったが、症状と画像所見からsCJDと診断し、MM2皮質型が疑われた。脳血流SPECTでは左側頭葉下部の血流低下が認められ、漢字の書字障害との関連が考えられた。サーベイランス症例の解析：2014年9月までにプリオン病と診断された2121例で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は23例（1%）であった。内訳はsCJD 18例、変異型CJD 1例、家族性CJD 3例（V180I変異1例、M232R変異1例）、P102L変異を持つGerstmann-Sträussler-Scheinker病（GSS）が1例であった。sCJDのみの解析では、確実例2例（MM1のみ）、ほぼ確実例11例、疑い例5例で、発症時年齢の中央値は71歳（50-81）。書字障害以外で初発したsCJDと比較し、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なく（17% vs 42%, $P = 0.017$ ）、脳波でのPSDの陽性率が有意に少なかった（72% vs 84%, $P = 0.024$ ）。大脳皮質の巣症状や脳血流SPECTでの血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。

A. 研究目的

プリオン病では進行性の認知機能障害、精神症状、視覚症状、小脳失調や錐体外路/錐体路徴候で発症することが多いが、比較的緩徐に進行する病型では失語などの大脳皮質症状で発症する場合がある。我々は書字障害で発症した孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (sCJD) を経験している¹⁾。本研究では書字障害で発症したプリオン病を解析し、その特徴を明らかにする。非典型的に発症するプリオン病の症候を明らかにすることで、プリオン病の早期臨床診断の精度向上に寄与することが本研究の目的である。

B. 研究方法

書字障害で発症したプリオン病の自験例を呈示し、2014年9月までに「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班」・CJDサーベイランス委員会による検討の結果、疑い例以上のプリオン病と判定された症例を対象として、書字障害で発症した症例の解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、「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班」・CJDサーベイランス委員会において登録された情報を使用した。同委員会において収集された診療情報については、生年月日、イニシャル、性別を残して匿名化されている。診療情報の研究利用については、研究対象者またはその代諾者より文書による同意を取得済みである。また、CJDサーベイランスについては金沢大学および東京医科歯科大学の倫理委員会にて承認済みである。

C. 研究結果

自験例の呈示¹⁾：59歳の女性、右手利き。字が書けないことを主訴に受診。2ヶ月前より漢字が思い浮かばず、辞書を見ても間違ふようになった。1ヶ月前からはドアの開け方がわからなくなった。入院時、書字障害(漢字、平仮名)、手指の失行、喚語困難、近時記憶障害といった高次脳機能障害を認めた。下顎および四肢腱反射亢進や下肢病的反射を認

めたが、その他の症候に明らかな異常は認めなかった。WAIS-IIIではFIQ 69、VIQ 76、PIQ 67で、SLTAでは漢字単語書称と漢字書き取りの障害が目立っていたが、かなやカタカナの書字や書き取りは比較的保たれ、音読、復唱、言語理解や模写も保たれていた。頭部MRI拡散強調画像で両側側頭葉、頭頂葉、後頭葉皮質に高信号を認めた。脳血流SPECTでは両側後頭葉に加えて、左側頭葉下部の血流低下が認められた。脳波は正常であったが、髄液総tau、14-3-3蛋白は軽度上昇していた。プリオン蛋白遺伝子に変異はなくコドン129多型はMet/Metであった。WHO診断基準ではpossibleも満たさないが、緩徐進行性の症状と画像所見からsCJDと診断し、MM2皮質型が疑われた。

サーベイランス症例の解析：2014年9月までにプリオン病と診断された症例は2412例であった。そのうち2121例(88%)で初発症状が判明しており、書字障害で発症した症例は23例(1%)であった。内訳はsCJD 18例、変異型CJD 1例、家族性CJD 3例(V180I変異1例、M232R変異1例)、P102L変異を持つGerstmann-Sträussler-Scheinker病が1例であった。

sCJDのみの解析では、確実例2例(MM1のみ)、ほぼ確実例11例、疑い例5例だった。発症時年齢の中央値は71歳(50-81)。遺伝子検査は13例で行われ、全例でコドン129はMet/Met、コドン219はGlu/Gluであった。経過中に認められた臨床症候について、書字障害以外で初発したsCJD 1827例との検討では、書字障害で発症した群では有意に視覚症状が少なかった(17% vs 42%, $P = 0.017$)。ミオクローヌス、認知機能障害、錐体路徴候、錐体外路徴候、小脳症状や精神症状に両群間で有意差はなかった。また、頭部MRIでの高信号を認めた割合に有意差はなかったが、脳波でのPSDの有無については書字障害で発症した群で有意に少なかった(72% vs 84%, $P = 0.024$)。

D. 考察

自験例は漢字の書字障害で発症し、中等度の認知機能障害が認められた。頭部MRIの

拡散強調画像では大脳皮質の頭頂葉から側頭葉、後頭葉に広範囲に大脳皮質の異常信号が認められたが、脳血流シンチにて両側後頭葉の血流低下に加えて、左後頭側頭部の血流低下が明らかであった。

頭部 MRI 拡散強調画像の高信号については海綿状変化や異常プリオン蛋白の蓄積が原因と考えられているが、その詳細は不明である。自験例では書字障害の責任領域と一致して脳血流の低下が認められた。一方、拡散強調画像ではより広範囲に異常信号が認められており、脳血流シンチは MRI の異常信号よりも鋭敏に神経細胞の機能障害を反映していると考えられた。

サーベイランス症例の解析では、書字障害で発症した sCJD 18 例中 5 例が疑い例であった。MM2 皮質型の sCJD では、臨床診断において WHO 診断基準の probable を満たさないことが多い²⁾。書字障害以外で発症した症例群との比較において、書字障害で発症した群は PSD の陽性率が有意に低かった結果より、比較的緩徐に進行する症例で書字障害といった大脳皮質症状が前景に立つ場合があると考えられた。

緩徐進行性のプリオン病では大脳皮質巣症状が目立つ場合があるため、早期診断には注意が必要であり、頭部 MRI や脳血流シンチでの血流低下が病変部位の把握に重要と考えられた。

E. 結論

大脳皮質の巣症状や脳血流 SPECT での血流低下はプリオン病における初期病変を反映していると考えられる。また、書字障害で発症した sCJD 例は、その他の症候で発症した症例と比較して、経過中に視覚症状を呈することが少なく、PSD の陽性率が有意に低い。

【参考文献】

[雑誌]

1. Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med*

Case Rep 8:269, 2014.

2. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, et al. Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 64:643-648, 2005.

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Nakamura K, Sakai K, Samuraki M, et al. Agraphia of Kanji (Chinese characters): an early symptom of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease in a Japanese patient: a case report. *J Med Case Rep* 8:269, 2014.
- 2) Komatsu J, Sakai K, Hamaguchi T, Sugiyama Y, Iwasa K, Yamada M. Creutzfeldt-Jakob disease associated with a V203I homozygous mutation in the prion protein gene. *Prion* 8:336-338, 2014.
- 3) Kobayashi A, Parchi P, Yamada M, Brown P, Severioni D, Matsuura Y, Takeuchi A, Mohri S, Kitamoto T. Transmission properties of atypical Creutzfeldt-Jakob disease: a clue to disease etiology? *J Virol* (In Press)
- 4) Nakamura Y, Ae R, Takumi I, Sanjo N, Kitamoto T, Yamada M, Mizusawa H. Descriptive epidemiology of prion disease in Japan:1999-2012. *J Epidemiol* (In Press)

2. 学会発表

- 1) Sanjo N, Higuma M, Hizume M, Furukawa F, Nakamura Y, Kitamoto T, Yamada M, Sakai K, Nozaki I, Nobuchi-Shinohara M, Hamaguchi T, Moriwaka F, Aoki M, Tanaka F, Nishizawa M, Takeda M, Inuzuka T, Abe K, Murai H, Murayama S, Takao M, Satoh K, Harada M, Saito N, Takumi I, Mizusawa H. Human prion diseases in

Japan: a prospective surveillance from 1999. PRION2014, Trieste, 5.27-30, 2014.

- 2) Sakai K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M, Nozaki I, Takumi I, Sanjo N, Nakamura Y, Kitamoto T, Saito N, Mizusawa H, Yamada M. Graft-related disease progression in dura mater graft-associated Creutzfeldt-Jakob disease: a cross-sectional study. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.
- 3) Hamaguchi T, Sakai K, Nozaki I, Noguchi-Shinohara M, Sanjo N,

Nakamura Y, Kitamoto T, Murayama S, Satoh K, Harada M, Mizusawa H, Yamada M. Clinical features of MM2 type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. APPS2014, Jeju, 7.6-7, 2014.

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