

## 症例報告

## 下肢の異常感覚で発症した Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病の 1 例

安藤 利奈<sup>1)</sup> 永井 将弘<sup>1)\*</sup> 岩城 寛尚<sup>1)</sup>  
 矢部 勇人<sup>1)</sup> 西川 典子<sup>1)</sup> 野元 正弘<sup>1)</sup>

要旨：症例は 68 歳女性。2008 年より両足底部異常感覚が出現。2010 年頃より徐々に失調性歩行障害、体幹失調、両下肢筋力低下も認め、2013 年には独歩困難に至った。2014 年より認知機能が亜急性に悪化。神経学的所見、認知機能は評価困難だったが、腱反射は下肢で消失、Babinski 反射は両側陽性だった。頭部 MRI 拡散強調画像で広範囲に大脳皮質の高信号域、遺伝子検査で P102L 変異を認め Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病と診断した。GSS 病は 9 割が歩行障害等の小脳症状で発症する。本症例は下肢異常感覚で発症し、経過中に小脳症状を認めた。発症 6 年後に認知機能が低下したことから初めて診断に至った。

(臨床神経 2016;56:7-11)

Key words：Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病, プリオン病, 異常感覚, 小脳失調, 亜急性進行性認知症

## はじめに

Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) 病は進行性の小脳性運動失調と認知機能低下を特徴とし、病初期には脊髄小脳変性症に類似した症候を呈する遺伝性プリオン病である<sup>1)2)</sup>。

今回、われわれは、下肢の異常感覚のみで発症し、経過中に進行性小脳性運動失調症状を認め、発症 6 年後に認知機能が亜急性に低下したことから GSS 病の診断に至った症例を経験した。GSS 病は認知機能低下を認めるまで脊髄小脳変性症との鑑別が難しい疾患であり、特に本症例は小脳性運動失調を伴わない異常感覚のみで発症したため診断に苦慮した。本症例で認めた神経症候と障害部位との関連についての考察も加え報告する。

## 症 例

患者：68 歳、女性

主訴：亜急性進行性の認知機能低下

既往歴：47 歳；甲状腺機能亢進症。

家族歴：血族結婚なし。11 人兄弟。母、姉 2 人、兄 1 人に同様の症状あり (Fig. 1)。

嗜好歴：特記事項なし。

現病歴：2008 年頃より両足底部疼痛と異常感覚が出現した。徐々に疼痛が悪化したため近医整形外科や神経内科を受診し、腰椎 MRI 検査などを受けるも異常は認めず、疼痛と異常感覚の原因は不明であった。2010 年頃より徐々に失調性の

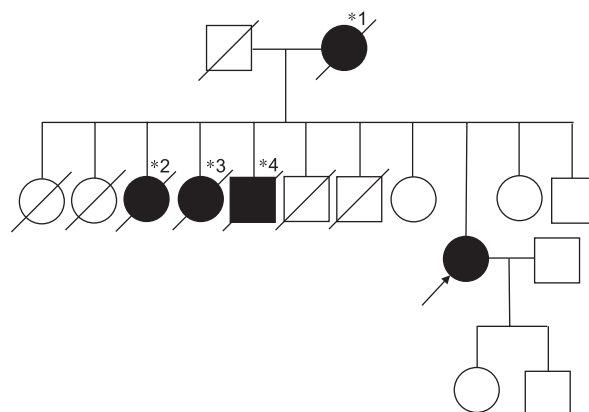


Fig. 1 Family tree.

The family history suggests autosomal dominant inheritance. The patient's mother, two older sisters and one older brother had clinical symptoms consistent with GSS disease. \*1 She was born in Saga prefecture. She developed ataxic gait and truncal ataxia. She was consequently bedridden and died. \*2 She developed ataxia and died at the age of 78 years old. \*3 She developed ataxia and died at the age of 69 years old. \*4 He developed ataxic gait disturbance and the symptom gradually progressed. He was diagnosed as spinocerebellar degeneration and died at the age of 62 years old.

歩行障害も見られるようになり、2012 年 3 月に当科を受診した。受診時には認知機能に異常はなく、両下肢疼痛、異常感覚、体幹失調、両下肢筋力低下を認めていたが、血液検査で

\*Corresponding author: 愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科 [〒 791-0295 愛媛県東温市志津川]

<sup>1)</sup> 愛媛大学医学部附属病院薬物療法・神経内科

(Received April 14, 2015; Accepted August 25, 2015; Published online in J-STAGE on November 30, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneurolog.cn-000747

vitamin B1 28 ng/ml, vitamin B12 613 pg/ml, ACE 11.7 U/l, 抗 SS-B 抗体  $\leq 7.0$  U/ml と下肢異常感覚, 体幹失調の原因となり得る異常所見は認めなかった. 神経伝導検査でも NCV, CMAP, SNAP, F 波全て正常範囲内であり, 頭部 CT 検査でも異常は認めず, 前医で施行した腰椎 MRI 検査でも異常は全く診断に至らなかった.

2013 年頃より頻繁に転倒するようになり, 10 月には独歩が困難となった. 2014 年 4 月より認知機能が亜急性に悪化し, 5 月には家族の名前が分からず独語が増え, 食事や着替えも出来なくなったため 6 月に当科を再度受診し, 精査目的で入院した.

入院時現症: 一般内科学的所見に異常なし. 神経学的所見では, 意識レベルは JCSI-3. 自分の名前も言えない程度であった. 指示に従えず詳細な評価は困難であったが, 瞳孔に異常なく対光反射は両側迅速, 眼球運動も制限を認めなかった. 顔面は左右対称であり, 単語の発語は認めたが, 構音障害の有無の評価は困難だった. 筋トーンスは正常. 不随意運動は認めなかった. 筋力は上肢 MMT4 以上, 下肢 MMT3 以上で, 腱反射は上肢で 1+, 下肢で消失しており, Babinski 反射, Chaddock 反射は共に両側陽性であった. 四肢協調運動, 感覚系は評価不能であり, 起立歩行は体幹失調のためできなかった.

検査所見: 血液検査で一般的血算・生化学・凝固系・甲状腺機能・各種腫瘍マーカーは異常を認めなかった. 自己抗体の検査で, 抗サイログロブリン抗体 201.7 IU/ml (基準値  $< 27.9$  IU/ml), 抗 TPO 抗体 408.2 IU/ml (基準値  $< 18.9$  IU/ml) は異常高値であった. 脳脊髄液検査では蛋白 35 mg/dl, 細胞

数  $1/\mu\text{l}$ , 糖 54 mg/dl と正常. ネオプテリン値 23.55 pmol/ml (基準値  $< 30$  pmol/ml) も正常であった. NSE は 23.7 ng/ml (基準値  $< 16.3$  ng/ml) と高く, Total-Tau 蛋白も 4,036 pg/ml (基準値  $< 200$  pg/ml, CJD cutoff  $< 1,300$  pg/ml) と高値であった. 脳波検査では周期性同期性放電は認めず, 全般性に 3~5 Hz の徐波がみられた. 頸部~骨盤部 CT 検査で異常はなかった. 頭部 MRI 検査では, 拡散強調像で両側側頭葉から後頭葉にかけて皮質の高信号域を認めた (Fig. 2). 認知機能障害のため, 遺伝子検査の同意を患者本人から得ることは困難であったため, 家族に説明を行った上で同意を得て遺伝子検査を施行した. 遺伝子検査ではコドン 102Pro  $\rightarrow$  Leu (P102L) 変異を認め, GSS 病 (P102L, Codon 129:M/M, Codon 219:E/E) と診断に至った.

入院後経過: 入院後, 両下肢異常感覚と小脳性運動失調, 亜急性進行性の認知機能低下に加え, 常染色体優性遺伝を示唆する家族歴から GSS 病を疑い, 遺伝子検査で GSS 病と診断した. 経過中にもミオクローヌスを含め不随意運動は認めなかった. また, 2012 年の受診時より血液検査で抗サイログロブリン抗体と抗 TPO 抗体が高値であり, 入院時の検査でも共に高値を呈していたため, 治療可能な亜急性進行性認知症として橋本脳症を考慮し, ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日  $\times$  3 日間点滴静注) を施行した. しかし, 認知機能に改善は認められず日に日に増悪し, 長期療養目的で自宅近くの医療機関へ転院した.

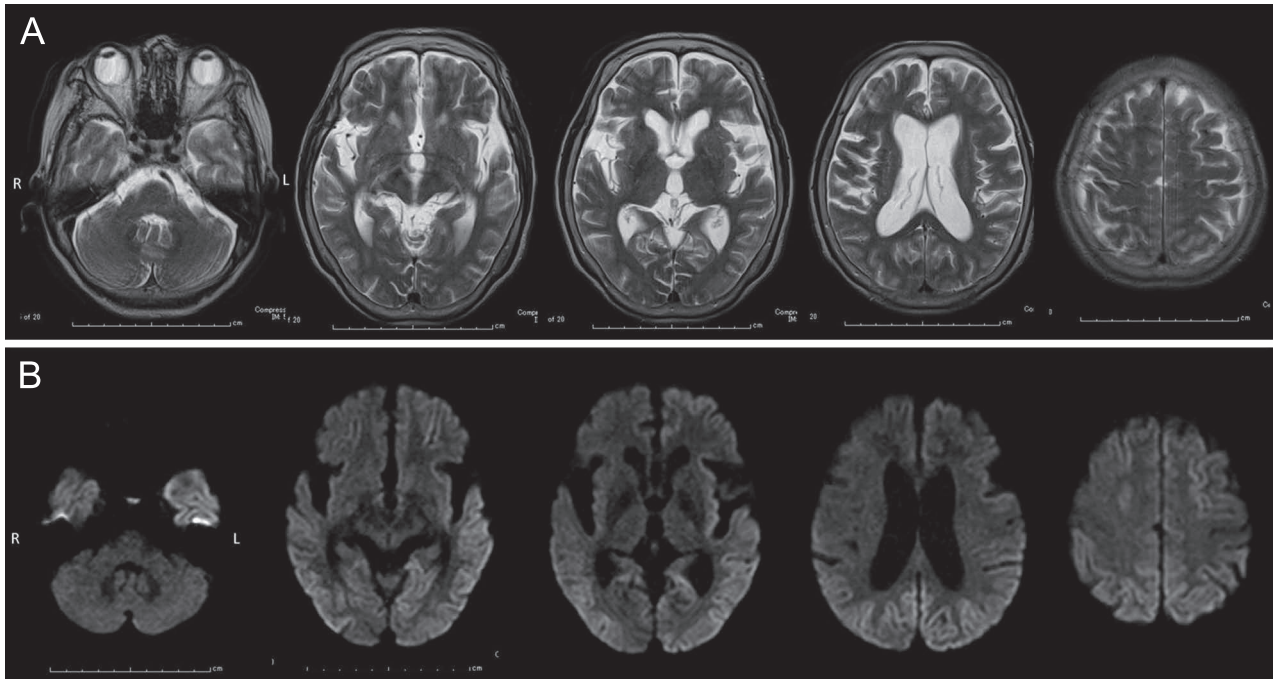


Fig. 2 Brain MRI findings.

Axial T<sub>2</sub> weighted images (A: 1.5 T) did not show any abnormal lesions. Axial diffusion weighted images (B: 1.5 T) showed high intensity in the cerebral cortex.

考 察

本症例は、2008 年より両足底部疼痛と異常感覚を認め、近医で精査するも異常は認めず原因は分からなかった。2010 年には小脳性運動失調と両下肢筋力低下も出現したが、2012 年に施行した頭部 CT 検査で小脳の萎縮は認めず、神経伝導検査でも下肢異常感覚と筋力低下の原因となり得る異常は認めず診断に至らないまま経過観察されていた。下肢の異常感覚発症から 6 年後に亜急性進行性の認知機能低下を認め、脳脊髄液検査で NSE と Total-Tau 蛋白の高値、頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質に広範囲な高信号域が認められたことよりプリオン病を疑った。詳細な家族歴聴取から遺伝性プリオン病が疑われ遺伝子検査を施行した結果、GSS 病の確定診断に至った。

我が国で施行されたプリオン病サーベイランス調査で、遺伝性プリオン病はプリオン病のうち 19% を占め、GSS 病はそのうちの 19% と報告されている<sup>1)</sup>。また、他の調査研究の結果、遺伝性プリオン病 49 症例のうち 14 症例 (28.6%) に P102L 変異が認められている<sup>2)</sup>。遺伝性プリオン病の分布には地域性があり、GSS 病は福岡や佐賀県・有明海沿岸、鹿児島県など九州に家系が報告されている<sup>1)3)</sup>。本症例は母親が佐賀県出身者であり、佐賀県の GSS 病家系との関連が示唆された。

GSS 病の臨床経過として、古典的 GSS 病は 40~60 歳で発症し、全経過が約 5~6 年といわれている。初発症状は体幹失調を伴う歩行障害が最多で、その他構音障害や下肢腱反射消失、下肢異常感覚を伴っている症例も認められる<sup>2)~6)</sup>。中でも下肢腱反射消失は P102L 変異型 GSS 患者の 79% で認めたとの報告があるため、診断に有用と考えられる<sup>4)</sup>。P102L 変

異をもつ GSS 病患者の臨床症状の報告では経過中に全ての症例において腱反射消失、下肢異常感覚が認められている。しかし、この報告における発症時の症状は 11 症例中 9 症例が歩行障害で、本症例のように下肢異常感覚での発症は 1 症例のみであった (Table 1)<sup>2)</sup>。この症例は 59 歳発症の女性で、4 年後に認知機能低下を認めている。最終的には四肢の失調症状や構音障害を認め、頭部 MRI 検査や脳血流、神経伝導検査、針筋電図で異常は認めておらず、本症例に類似している。

病理学的には、大脳皮質や基底核、視床、小脳、側索 (脊髄小脳路、皮質脊髄路を含む) の海綿状変性と多数の amyloid Kuru-plaque を認める。P102L 変異をもつ GSS 病患者の剖検報告では、腰髄レベルの後角に多くの plaque 沈着を認め、前角にも軽度ながら plaque 沈着を認めた一方で、異常感覚の原因となり得る末梢神経や後根神経節への amyloid plaque 沈着は認めなかったと報告されている<sup>7)8)</sup>。このことから、本症例で認めた下肢異常感覚は腰髄後角の侵害受容神経障害と腰髄レベルの外側脊髄視床路の障害、下肢腱反射消失は腰髄後角障害による体性感覚神経求心路の障害、下肢筋力低下は腰髄レベルでの皮質脊髄路の障害が関連しているのではないかと考えられた。

本症例では甲状腺機能は正常であるが、抗サイログロブリン抗体と抗 TPO 抗体が高値であり、亜急性進行性の認知機能低下を呈する橋本脳症が treatable な疾患として考えられたため、ステロイドパルス療法を施行した。橋本脳症はミオクロススや脳波検査で周期性同期性放電を認めたり、稀ではあるが頭部 MRI 検査の拡散強調像で大脳皮質の異常信号を呈したりとプリオン病との鑑別で重要な疾患である<sup>9)</sup>。報告では、8 症例全例でステロイドなどの免疫療法が有効であり、全例

Table 1 Clinical summary (This patient and reported 11 patients).

	Arata H, et al, 2006 <sup>2)</sup>												
	This patient	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Patient no	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Age at onset (years old)	62	59	65	51	50	56	60	38	43	70	59	60	
Duration from onset to death	Alive	4y 9m	4y 8m	8y	Alive	3y	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive	Alive
Duration from onset to dementia	6y	4y	2y 9m	2y 8m	-	2y 6m	-	3y 1m	-	-	-	-	-
Initial symptoms	numbness	GD	GD	GD	GD	GD	GD	GD	dysarthria	GD	GD	GD	GD
Ataxia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Weakness of lower limbs	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	+
Pyramidal sign	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-	-	-	-
Dysesthesia in lower limbs	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nerve conduction studies	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal
Prion gene mutation Pro102Leu	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

GD = Gait disturbance.



でプリオン遺伝子は認めていなかった<sup>9)</sup>。本症例はステロイドパルス療法を行うも症状は進行したため、橋本脳症合併の診断には至らなかった。

本症例は病初期に認知機能障害が認めず、下肢異常感覚のみで、その数年後に小脳性運動失調を呈していた。本症例のように発症時に全く小脳性運動失調症状を認めなかったものは稀である。数年間、緩徐に増悪する下肢異常感覚を認めており、他院で脊髄症や末梢神経障害、神経根障害等が疑われ精査を受けたが診断に至らず、当科初診時には小脳性運動失調を認めていたものの、頭部 CT 検査で小脳萎縮は認められず、脊髄小脳変性症や多系統萎縮症との鑑別が困難であった。小脳性運動失調が出現した時点で他の変性疾患との鑑別ポイントは、病初期より下肢異常感覚や下肢腱反射消失、Babinski 反射陽性を認めること、小脳性運動失調症状が強いにも関わらず小脳や脳幹萎縮が軽度であることが挙げられている<sup>1)</sup>。当科初診時の所見と照らし合わせると、GSS 病を疑う所見は認めていた。認知機能低下については発症から数年遅れて出現し、急速に進行することが多く<sup>1)3)4)</sup>、最終的には無言無動状態に至ると言われており、本症例も発症 6 年後より認知機能低下を認め、亜急性に悪化を認めた。一般的には画像検査で初期に頭部 MRI は正常であり、拡散強調画像で大脳皮質に高信号を呈するのは末期と言われている<sup>3)</sup>。本症例においては、頭部 MRI 検査は認知機能が出現したあとにしか行っていないため、病初期の画像所見は不明であるものの、入院時に拡散強調画像で側頭葉から後頭葉の皮質に高信号を認めており、プリオン病に特徴的な所見であった。

両下肢の異常感覚のみで出現し、経過中に小脳性運動失調症状を認めるようになり、発症 6 年後に亜急性の認知機能低下を呈した GSS 病の症例を報告した。本症例は、発症時に下肢の異常感覚しか認めておらず、経過中に小脳性運動失調症状を呈した点で貴重な症例と思われる。原因不明の下肢異常感覚出現後に小脳性運動失調症状を呈した際には GSS 病を鑑別疾患として考慮する必要がある。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会中国・四国地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞:本症例の遺伝子検査をしていただきました鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学分野 高嶋 博先生に深謝いたします。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) 木村 聡, 坪井義夫. 遺伝性プリオン:ゲルストマン・シュトロイスラー・シャインカー病. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ 神経症候群 (II). 第 2 版, 大阪:日本臨牀社; 2014. p. 456-459.
- 2) Arata H, Takashima H, Hirano R, et al. Early clinical signs and imaging findings in Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (Pro102Leu). *Neurology* 2006;66:1672-1678.
- 3) 志賀裕正. プリオン病の臨床と遺伝子異常. *臨床神経* 2009;49:943-945.
- 4) Takazawa T, Ikeda K, Ito H, et al. A distinct phenotype of leg hyperreflexia in a japanese family with Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome (P102L). *Intern Med* 2010;49:339-342.
- 5) Aralasmak A, Crain BJ, Zou WQ, et al. A prion disease—possible Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: a case report. *J Comput Assist Tomogr* 2006;30:135-139.
- 6) 金田明子, 西郷和真, 三井良之ら. 臨床・画像的に、変異型 Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別が問題となった Gerstmann-Sträussler Scheinker 症候群の 1 例. *臨床神経* 2008;48:179-183.
- 7) Yamada M, Tomimitsu H, Yokota T, et al. Involvement of the spinal posterior horn in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease (PrP P102L). *Neurology* 1999;52:260-265.
- 8) Collins S, McLean CA, Masters CL. Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, fatal familial insomnia, and kuru: a review of these less common human transmissible spongiform encephalopathies. *J Clin Neurosci* 2001;8:387-397.
- 9) 村松倫子, 濱野忠則, 白藤法道ら. Periodic synchronous discharge を呈した Creutzfeldt-Jakob 病との鑑別を要した橋本脳症の 1 例. *臨床神経* 2013;53:716-720.

**Abstract****A case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease presented with numbness in the lower extremities**

Rina Ando, M.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Nagai, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hirota Iwaki, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Hayato Yabe, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>,  
Noriko Nishikawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Masahiro Nomoto, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Neurology and Clinical Pharmacology, Ehime University Graduate School of Medicine

We report a patient of 68-year-old woman who developed numbness of feet in 2008. Ataxic gait disturbance, truncal ataxia, muscle weakness of lower limbs have gradually appeared and she couldn't walk without assistance in 2013. Her cognitive function declined subacutely in 2014. When she was admitted to our hospital, it was difficult to fully evaluate her neurological symptoms and cognitive function. The tendon reflex were absent and Babinski reflex showed positive in both sides of the lower limbs. Diffusion weighted image of MRI showed high intensity in cerebrocortical area, and variation P102L prion protein gene mutation was detected. We diagnosed her with Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) disease. Cerebellar symptom such as ataxic gait occurs as the initial manifestation in 90% of patients with GSS disease. Her initial symptom was numbness of lower limbs and cerebellar symptom gradually appeared during the course of disease. In addition, her cognitive function declined six years after the onset. This case presented atypical clinical course as described above. Consequently, it led to diagnostic delay in GSS disease.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:7-11)

**Key words:** Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, prion disease, numbness, cerebellar ataxia, subacute progressive dementia

---