

繰り返す小脳失調を主徴とした孤発性成人型神経核内封入体病の1例

櫻井 岳郎^{1)*} 原田 斉子¹⁾ 脇田 賢治¹⁾
吉田 真理²⁾ 西田 浩¹⁾

要旨：症例は、急に歩行時のふらつきが出現した66歳女性。以前にも同様のふらつきがありすぐに軽快していた。神経所見では小脳失調、四肢腱反射消失、起立性低血圧を認めた。頭部MRIのDWIで大脳皮質直下に線状高信号域を認め、神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) が疑われた。皮膚生検を行い、汗腺細胞、線維芽細胞に抗ユビキチン抗体、抗p62抗体陽性の核内封入体を認め、NIIDと診断した。家族歴で類症はなく孤発性と考えられた。成人型NIIDにおいて小脳失調を主徴とすることは少なく、また本例では急性発作を繰り返した経過が特徴的であった。

(臨床神経 2016;56:439-443)

Key words：神経核内封入体病, 小脳失調, 急性発作, 孤発性, 成人型

はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) は、神経細胞核内の好酸性封入体形成を特徴とする神経変性疾患である。臨床症状は年齢によって異なり、成人発症では認知機能障害を呈することが多く、そのほかに多彩な神経症状を伴う¹⁾。稀な疾患であったが近年、皮膚生検でも核内封入体を認めることが分かり²⁾³⁾、症例報告数は増加している。

我々は、繰り返す小脳失調を主徴とした孤発性成人型NIIDの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：66歳女性
主訴：歩行時のふらつき
既往歴：2型糖尿病。
家族歴：類症なし。

現病歴：2015年4月下旬、立ち上がる時にふらついたが、すぐに軽快した。6月中旬、立てなくなるほどのふらつきが出現したが、1時間ほどで軽快した。7月初旬、ふらついて立ちあがることができず、家族に介助されて近医を受診し、翌日、当科に入院した。いずれのふらつきも、回転性・浮動性のめまいや眼前暗黒感はなく、体のバランスがとりにくいために出現した。

入院時現症：身長：158 cm, 体重：55 kg, 体温：36.2°C, 血圧：158/85 mmHg, 脈拍：68/min, SpO₂：95% (Room Air)。心音、呼吸音に異常なく、腹部は平坦かつ軟であった。神経学的所見では、意識は清明で、脳神経領域では不明瞭発語を認めた。運動系では、四肢筋力低下、筋萎縮はなく、手回内・回外検査は両側拙劣で、指鼻試験で両側に終末振戦があり、踵膝試験では両側に運動分解、測定異常を認めた。起立歩行は自立して可能となっていたが、開脚歩行でふらつきがみられた。ロンベルク徴候は認めなかった。四肢腱反射は消失していた。感覚系で明らかな異常はなく、自律神経系では起立性低血圧 (臥位血圧140/69 mmHg → 立位3分後118/70 mmHg) を認めた。高次機能検査ではHDS-R; 25点 (数字の逆唱で2点、遅延再生で1点、物品記録で2点の減)、MMSE; 29点 (遅延再生で1点の減)、WAIS-III; 全検査IQ 98 (言語性IQ 105、動作性IQ 88)、FAB 14/18点、MOCA-J 24/30点で、認知機能の明らかな低下はなく、軽度の短期記憶障害、注意力低下がみられた。

入院時検査所見：検血および一般生化学検査ではHbA1c 8.8% (正常：4.6~6.2%) のほかに異常はなく、甲状腺機能、ビタミンB1は正常で、各種自己抗体 (抗核抗体、抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、MPO-ANCA、PR3-ANCA) は陰性であった。髄液検査では細胞数2/μl (正常：<5/μl)、蛋白48 mg/dl (正常：8~43 mg/dl)、糖110 mg/dl (正常：50~70 mg/dl) で、蛋白の軽度上昇を示した。頭部MRIでは、DWIで両側大脳の皮質直下に線状高信号域を認め

*Corresponding author: 岐阜県総合医療センター神経内科 [〒500-8717 岐阜市野一色4-6-1]

¹⁾ 岐阜県総合医療センター神経内科

²⁾ 愛知医科大学加齢医科学研究所

(Received February 5, 2016; Accepted March 16, 2016; Published online in J-STAGE on May 14, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000875

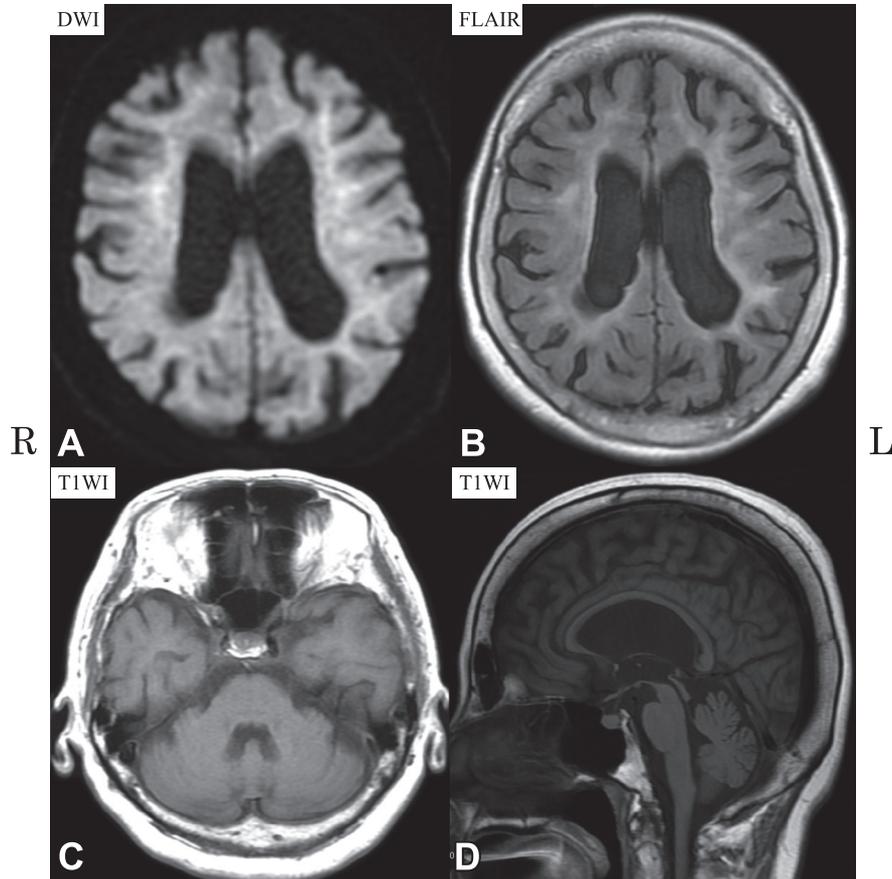


Fig. 1 Brain MRI study.

A: DWI (Axial, 1.5 T; TR 7,500 ms, TE 86.4 ms) showed linear high-intensity areas at the white matter just below the cerebral cortex. B: Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) image (Axial, 1.5 T; TR 10,000 ms, TE 146.5 ms) showing periventricular hyperintensity, deep and subcortical white matter hyperintensity, and brain atrophy. C, D: T₁WI (C: Axial, 1.5 T; TR 483.3 ms, TE 12.0 ms, D: Sagittal, 1.5 T; TR 516.7 ms, TE 16.0 ms) showed expansion of the fourth ventricle and cerebellar fissures in the anterior lobe of the vermis, which indicated cerebellar atrophy.

(Fig. 1A), FLAIR 画像では両側側脳室周囲白質の高信号域と、深部白質、皮質下白質に散在する高信号域を示した (Fig. 1B). T₁WI では第4脳室、小脳虫部前葉の小脳裂の拡大があり、小脳の萎縮を示唆した (Fig. 1C, D). 頭頸部 MRA では主要血管に狭窄病変は認めず、心房細動や心疾患の既往はなく、一過性脳虚血発作などの脳卒中の可能性は低いと考えられた。第7病日に施行した脳血流 ^{99m}Tc-ECD SPECT では eZIS (easy Z-score imaging system) で、両側頭頂後頭葉、帯状回の血流低下と、両側前頭頭頂葉、小脳の血流増加を認めた (Fig. 2).

入院後経過：DWI 所見より NIID が疑われ、左下腿外側から皮膚生検を行った。病理所見 (Fig. 3) では、HE 染色で汗腺細胞に淡い好酸性の核内封入体を認め、抗ユビキチン抗体、抗 p62 抗体免疫染色では汗腺細胞、線維芽細胞の核内に陽性封入体を認めたことから、NIID と診断した。

外来受診時には自立して起立歩行ができるようになっており、入院後も失調症状は徐々に軽快したが、軽度の構音障害、四肢・体幹失調は残存していた。

考 察

本例は繰り返す小脳失調を主徴とし、頭部 MRI の DWI で特徴的な皮質下白質の線状高信号域を認めたことから NIID が疑われ、皮膚生検で診断しえた 1 例である。

NIID は、神経細胞核内の好酸性封入体形成を特徴とする神経変性疾患である。多くは孤発性であるが、家族性もあり、発症年齢により臨床症状が異なるため、幼児型、若年型、成人型に分類される¹⁾。特徴的な MRI 所見として、DWI で皮質下白質に線状高信号域を認め、診断に有用である。近年、皮膚生検でも脂肪細胞や汗腺細胞、線維芽細胞に核内封入体を認めることが分かり²⁾³⁾、症例報告数は増加している。

NIID の臨床症状に関して、Fujigasaki ら¹⁾は 2003 年に既報告例 30 例の臨床症状をまとめており、40 歳以上の成人型 5 例には全例で認知症を認め、その他にはパーキンソニズム、腱反射低下、自律神経障害などを伴っていた。小脳失調に関して、成人型では家族性の症例 1 例のみで、孤発性 4 例には

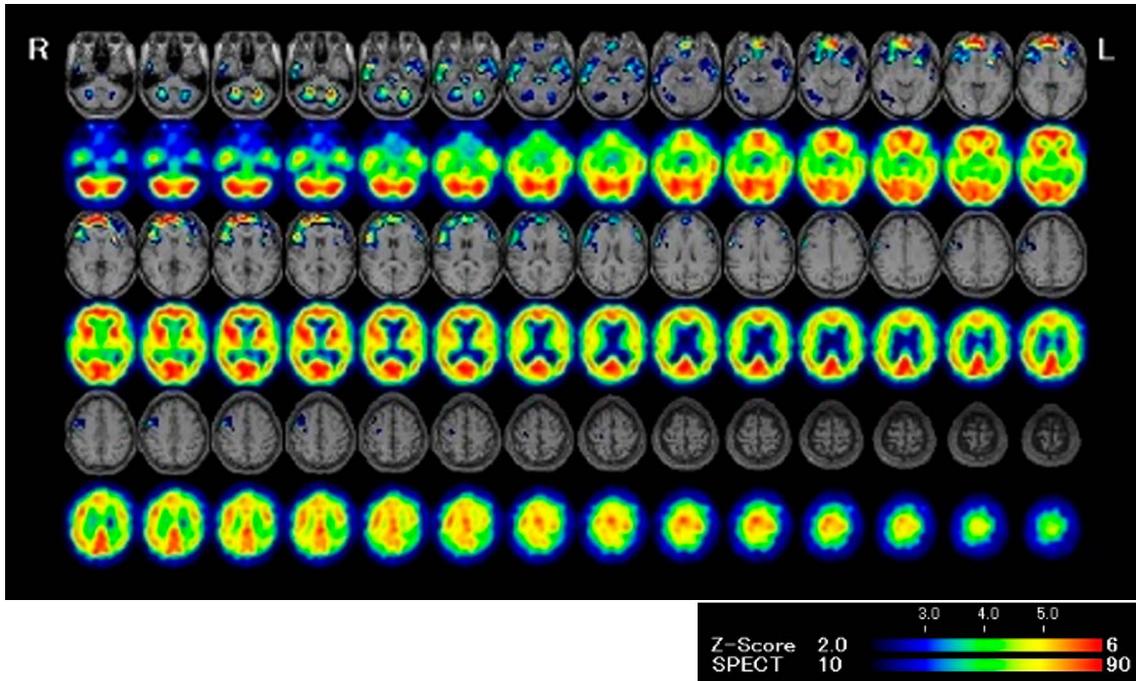


Fig. 2 Brain ^{99m}Tc -ECD SPECT study.

Brain ^{99m}Tc -ECD SPECT analysis using the easy Z-score imaging system (eZIS), which indicates regions of increased blood flow, showed increased blood flow in the frontotemporal lobe and cerebellum. The analysis using the eZIS, which indicates regions of decreased blood flow, showed decreased blood flow in the parietooccipital lobe and cingulate gyrus.

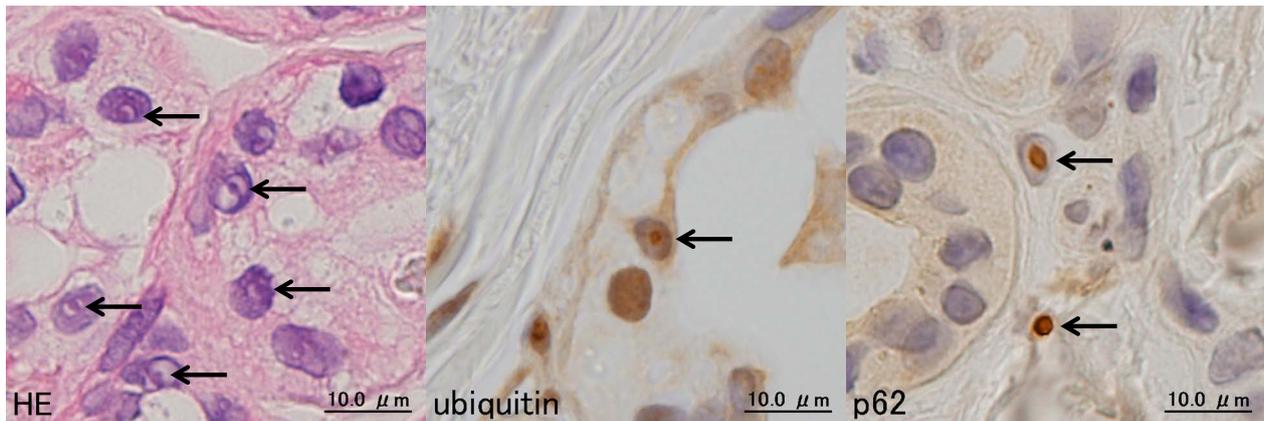


Fig. 3 Pathological findings of cutaneous skin biopsy.

Hematoxylin and eosin staining showed eosinophilic intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells (arrows). Immunostaining for an anti-ubiquitin antibody and anti-p62 antibody revealed positive intranuclear inclusion bodies (arrows) in sweat gland cells and fibroblasts.

認めず、一方で幼児型、若年型には多くの症例に伴っていた。ただ近年、症例報告数は増加しており、その中に小脳失調を伴う症例は散見される。孤発性の成人型NIIDにおいて、小脳失調を伴う既報告例は自検例を含め12例であった^{4)~14)}。その中で、小脳失調を初発とした例は4例であった⁴⁾⁷⁾¹³⁾。発症様式に関して、緩徐進行性のほかに、発作性に症状が出現して軽快する経過を繰り返すことがあり、一過性脳虚血発作様、あるいは脳卒中様、てんかん様と表現される。このような急

性発作の経過を示す症例は本例を含め4例で⁸⁾¹²⁾¹³⁾、そのうちの2例が脱力発作、他の2例が小脳失調を急性に呈していた。その他に伴っている神経症状は多彩で、認知症やパーキンソンニズム、脱力発作、振戦、腱反射低下、自律神経障害、意識障害などが見られた。本例では、急性発作として繰り返す小脳失調を主徴とし、腱反射消失、自律神経障害を伴っていた。

NIIDでは急性発作をきたしうるのが特徴的で、症例に

よって脱力発作や失行、失認¹⁵⁾などを繰り返すことがあり、本例では小脳失調が主症状であった。症例によって異なる中枢神経症状を急性発作として繰り返すが、その病態機序は明らかではない。急性発作時の症状に関して頭部MRIでは異常を示さないことが多く、脳血流シンチを行った報告¹⁵⁾¹⁶⁾では、症状が寛解した時期において、1例では血流は増加しており(急性期にはMRI灌流強調画像で血流低下を示した)、他の1例では集積は低下していた。病態としては、急性期での脳血流の変化やてんかん発作が推察されているが、より多数例での急性期も含めた検討が必要である。本例では、繰り返す小脳失調の病態の一部に小脳での血流変化が関係しているのではないかと推察した。

以上より、繰り返す小脳失調を主徴とした孤発性成人型NIIDの1例を報告した。特徴的なDWI所見より疑われ、皮膚生検が診断に有用であった。孤発性成人型NIIDにおいても小脳失調を伴うことがあり、また急性発作として神経症状を繰り返すことがある。

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

文 献

- 1) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathol* 2003;23:351-359.
- 2) Sone J, Tanaka F, Koike H, et al. Skin biopsy is useful for the antemortem diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurology* 2011;76:1372-1376.
- 3) Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:354-356.
- 4) Fumimura Y, Saito Y, Murayama S, et al. Adult-onset intranuclear inclusion body disease, of severe degeneration of the cerebral white matter, with cerebellar ataxia and normal pressure hydrocephalus (abstr). *Neuropathol* 2004;24:A31.
- 5) 永田龍世, 稲森由恵, 高田良治ら. MRI 拡散強調画像にて皮質直下白質の高信号を認めた神経細胞核内封入体病の1例(会). *臨床神経* 2013;53:400.
- 6) 加藤勇樹, 奥村幸祐, 植田明彦ら. 頭部MRI 拡散強調画像の線状高信号が診断の契機となった神経核内封入体病の1例(会). *臨床神経* 2014;54:187.
- 7) 宮崎勇輔, 内藤 絢, 山本真士ら. MRI 拡散強調画像で疑い皮膚生検により確定診断に至ったエオジン好性核内封入体病の1例(会). *臨床神経* 2014;54:605.
- 8) 田浩朝也, 佐藤和貴郎, 坂本 崇ら. 二度のTIA様発作と軽度の体幹失調を呈した神経核内封入体病の59歳女性例(会). *臨床神経* 2014;54:692.
- 9) 奥村幸祐, 植田明彦, 加藤勇樹ら. 腹壁脂肪吸引での診断も有用であった神経核内封入体病の検討(会). *臨床神経* 2015;54:S63.
- 10) Nakamura M, Murray ME, Lin WL, et al. Optineurin immunoreactivity in neuronal and glial intranuclear inclusions in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Am J Neurodegener Dis* 2014;3:93-102.
- 11) 石井一弘, 玉岡 晃. Binswanger病様白質病変の鑑別診断—神経核内封入体病の1例—. *Med Pract* 2015;32:1048-1052.
- 12) 名取高広, 土屋 舞, 福元 恵ら. 脳卒中様エピソードを繰り返した神経核内封入体病の56歳男性(会). *臨床神経* 2015;55:287.
- 13) 野中和香子, 周藤 豊, 中安弘幸ら. 急性発症した神経細胞核内封入体病の1例(会). *臨床神経* 2015;55:298.
- 14) 古明地克英, 曾根 淳, 祖父江元. 当科で経験したエオジン好性核内封入体病の臨床像(会). *臨床神経* 2015;55:684.
- 15) 市野瀬慶子, 佐藤武文, 大谷木正貴ら. 一過性の失行・失認を繰り返すエオジン好性核内封入体病の76歳女性例(会). *臨床神経* 2015;55:287.
- 16) 大崎裕亮, 隅蔵大幸, 武内俊明ら. 神経核内封入体病における急性発作は低灌流後の過灌流を伴う(会). *臨床神経* 2014;54:S63.

Abstract**Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease
with the main presentation of repeated cerebellar ataxia: a case study**

Takeo Sakurai, M.D.¹⁾, Seiko Harada, M.D.¹⁾, Kenji Wakida, M.D.¹⁾,
Mari Yoshida, M.D.²⁾ and Hiroshi Nishida, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Gifu Prefectural General Medical Center

²⁾Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

A 66-year-old woman suddenly experienced unsteadiness while walking; she had experienced the same symptom before, but it had resolved immediately. Her neurological findings showed cerebellar ataxia, absence of tendon reflex in the extremities, and orthostatic hypotension. MRI with DWI of the brain showed linear high-intensity areas at the white matter just below the cerebral cortex. Therefore, we suspected neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). In her cutaneous skin biopsy, intranuclear inclusion bodies, which tested positive for an anti-ubiquitin antibody and anti-p62 antibody, were observed in sweat gland cells and fibroblasts; therefore, we diagnosed her with NIID. As no one in her family had similar symptoms, this was a case of sporadic NIID. Adult-onset NIID with the main presentation of cerebellar ataxia is rare; in our case, this repeated acute-onset symptom was a unique manifestation of the condition.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:439-443)

Key words: neuronal intranuclear inclusion disease, cerebellar ataxia, acute-onset, sporadic, adult form
