

網膜電図, 末梢神経伝導検査, 体性感覚誘発電位異常を伴った 孤発性神経核内封入体病の1例

廣瀬 文吾¹⁾ 久原 真^{1)*} 上杉 春雄²⁾
曾根 淳³⁾ 祖父江 元³⁾ 下濱 俊¹⁾

要旨：症例は70歳の男性，10年前より原因不明の尿閉，4年前より認知機能低下，1年前より視力障害が進行した。頭部MRI拡散強調画像で皮質下皮髄境界に弧状の高信号を，皮膚生検で神経核内封入体を認めたため神経核内封入体病（neuronal intranuclear inclusion disease; NIID）と診断した。神経伝導検査では軽度の伝導速度低下を，下肢体性感覚誘発電位では早期皮質潜時の延長が見られた。視力低下の原因精査で行った網膜電図では錐体応答優位に振幅低下を認めていた。これらの所見は他に明らかな原因がなくNIIDに伴う異常と考えられた。視力低下は臨床徴候として知られておらず詳細な文献的考察は少ない。症例の集積が必要であると考えられる。

（臨床神経 2018;58:407-410）

Key words：神経核内封入体病，末梢神経伝導検査，体性感覚誘発電位，網膜電図，錐体細胞

はじめに

神経核内封入体病（neuronal intranuclear inclusion disease; NIID）は病理組織でエオジン好性の核内封入体が神経および腎臓，副腎，腸管平滑筋などの全身の細胞内に広く認められる進行性の神経疾患として，Lindenbergらが1968年に初めて報告した¹⁾。症例ごとに異なる神経徴候を認め，臨床診断は困難とされてきたが，皮膚生検が診断に有用であることや頭部MRIの特徴的所見が報告され生前診断が可能となった。孤発性と家族性の報告例があり，常染色体性優性遺伝が想定される家系もあるが，原因遺伝子は同定されていない。今回我々は網膜電図異常，神経伝導検査異常，体性感覚誘発電位異常を認めたNIIDの1例を経験した。

症 例

症例：70歳代男性

主訴：認知機能低下，視力低下

既往歴：著患なし。

家族歴：類症なし。

現病歴：2007年頃より尿閉が出現し，近医泌尿器科で原因不明の神経因性膀胱として加療されていた。2013年頃より物

忘れが出現し，易怒性を伴い妻との口論が増えた。2015年に発熱を契機に意識障害が出現し他院に救急搬送され頭部MRIで白質脳症を指摘された。神経軸索スフェロイド形成を伴う遺伝性びまん性白質脳症の遺伝子検査を施行されたが陰性であった。1年前より視力低下が出現した。2017年3月に他院眼科を経て前医神経内科を受診した。頭部MRI拡散強調画像（diffusion weighted Image; DWI）法で大脳皮質下白質に弧状の高信号領域を認め，精査目的で同年5月，当科に入院した。

入院時現症：身長176 cm，体重55 kg，BT 36.8°C，BP 124/61 mmHg，HR 71 bpm，SpO₂ 97%（room air）胸腹部に異常所見を認めなかった。

神経学的所見：意識清明。高次脳機能はHDS-R 11/30，MMSE 20/30，FAB 9/18と全般性の認知機能低下を認めた。WAIS-IIIは施行途中で怒り出してしまい遂行不能であった。脳神経系では矯正視力が右（0.1），左（0.2）と低下しており，色覚検査では右全色弱，左赤緑色弱を認めた。瞳孔は2/2 mmと縮瞳していたが対光反射，近見反射は残存していた。四肢腱反射は消失していたが下肢病的反射陽性で前頭葉徴候（把握反射，口尖らし反射）を認めた。四肢・体幹の筋力低下は認めず，筋トーンは正常，不随意運動は認めなかった。表在覚は正常であったが下肢振動覚低下を認めた。協調運動に

*Corresponding author: 札幌医科大学神経内科 [〒060-8543 札幌市中央区南1条西16丁目]

¹⁾ 札幌医科大学神経内科

²⁾ 札幌山の上病院神経内科

³⁾ 名古屋大学大学院神経内科

(Received February 9, 2018; Accepted April 20, 2018; Published online in J-STAGE on June 1, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001154

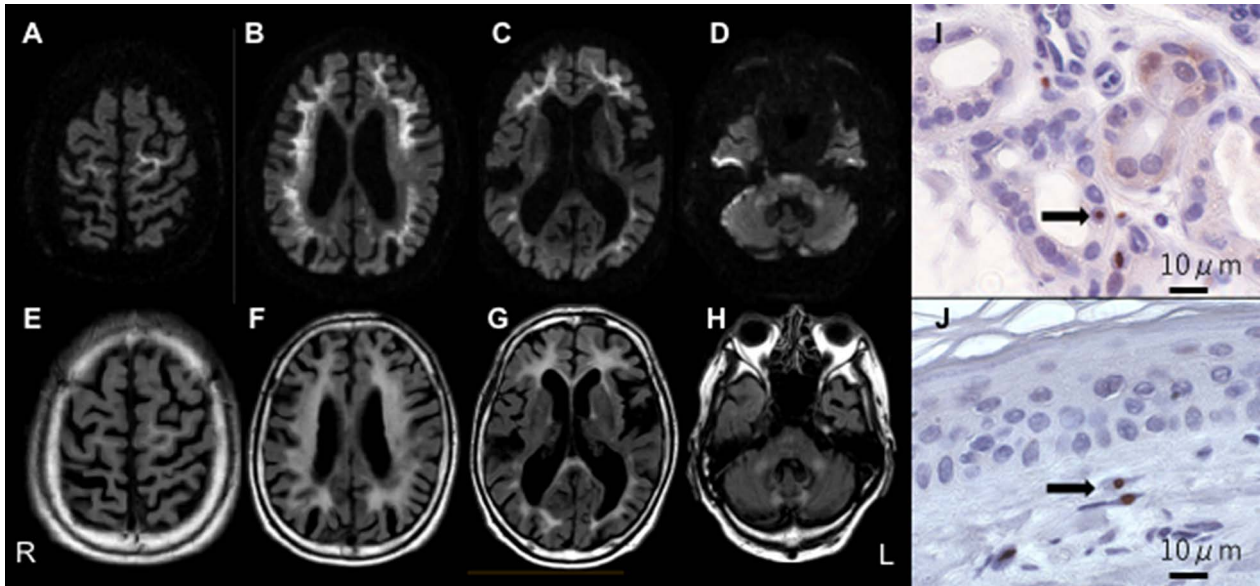


Fig. 1 Brain MRI study and pathological findings of skin biopsy.

A–D; DWI, 3 T, axial, TR 9,464 ms, TE 93 ms. E–H; FLAIR, 3 T, axial, TR; 10,000 ms, TE; 140 ms. DWI showed high intensity signals in the cortico-medullary junction. High signal area were detected in the white matter on FLAIR images. I, J; Immunostaining for an anti-p62 antibody revealed positive intranuclear inclusion bodies (arrow) in sweat gland cells (I) and fibroblasts (J).

異常所見は認めなかった。完全尿閉を来し、溢流性尿失禁を認めていた。30年以上夫婦間の性交渉がなかったとの病歴から陰萎も疑われた。

検査所見：血液検査は異常所見はなく、ビタミンB群やHbA1c、甲状腺機能は正常であり各種自己抗体も陰性であった。脳脊髄液検査では細胞数 単核球 $1/\text{mm}^3$ 、蛋白 72 mg/dl と蛋白の軽度高値を認めた。髄液中の乳酸は 17.0 mg/dl 、ピルビン酸は 1.01 mg/dl であった。脆弱X随伴振戦/失調症候群の否定目的に施行された *FMRI* 遺伝子のCGGリピート数は異常を認めなかった。頭部MRIのfluid attenuated inversion recovery法で大脳に広範な白質高信号を認め、DWI法で大脳皮質下の皮髄境界域に弧状の高信号域を認めた (Fig. 1A~H)。脊髄MRIは馬尾の肥厚も含めて異常所見を認めなかった。末梢神経伝導検査 (nerve conduction study; NCS) では施行神経で上肢で 40 m/s 台、下肢で 30 m/s 台の軽度の速度低下と正中神経、脛骨神経でF波潜時の延長を認めた。脛骨神経刺激の体性感覚誘発電位検査 (somatosensory evoked potential; SEP) では、両側で末梢、中枢双方の潜時延長を認め、左側ではN20が 31.8 msec 、P40が 55.1 msec 、N20-P40が 23.3 msec であった。網膜電図では、桿体応答と最大応答においては軽度の振幅低下を、錐体応答、フリッカー応答では高度な振幅低下を認めた (Fig. 2)。皮膚生検を行いp62陽性となる核内封入体を認めた (Fig. 1I, J)。

入院後経過：認知機能低下と共に易怒性がめだち家族にも暴力を振るうようになり、抑肝散の内服を開始した所、軽度改善を認めた。視力低下は数ヶ月の経過で進行し、食事の際には鮮やかな色合いのものを先に食べ、色がめだたないもの

は残すようになった。尿閉は内服治療に不応であったため尿道留置バルーンを挿入した。

考 察

Soneらの報告では孤発性のNIIDでは縮腫が94.4%、膀胱機能障害が33.3%の頻度で認められ、何らかの自律神経症状を高度に伴う点为本疾患の特徴的であると考えられる²⁾。縮腫は主に交感神経節後線維の異常が、膀胱直腸障害は脊髄排尿中枢の異常が想定されている。Zannoliらは遺伝性のNIID症例で尿失禁、便失禁が筋力低下発症よりも10年先行していたと報告しており³⁾、本例も原因不明の尿閉が認知機能低下に10年先行していた。視力低下を伴ったNIIDの報告は非常に少ないが網膜電図異常の報告は少数見られ^{4)~6)}、Yamadaらは網膜電図上、桿体機能優位の低下を認めたと報告している⁶⁾。剖検例では双極細胞と視細胞の数は正常であり網膜色素細胞と後極の色素消失を認め、核内封入体は神経節細胞に多く見られ網膜色素細胞には見られなかったと報告されている⁴⁾。網膜電図異常は視細胞に依存しており視細胞数に異常がないにも拘らず網膜電図異常が生じる原因はわかっていない。NCSでは軽度の伝導速度遅延とF波潜時の延長、下肢SEPで早期皮質潜時の延長を認め末梢と中枢双方の伝導遅延が存在していた。既報告でもNCSで運動神経、感覚神経に伝導速度遅延もしくは振幅の低下を認めるとされ²⁾、SEPの中枢伝導遅延についても報告がされている⁷⁾。腓腹神経の病理学的検討ではシュワン細胞に封入体が見られ節性脱髄や再ミエリン化を認めており⁸⁾、剖検脳では大脳白質での海綿状変化や髄

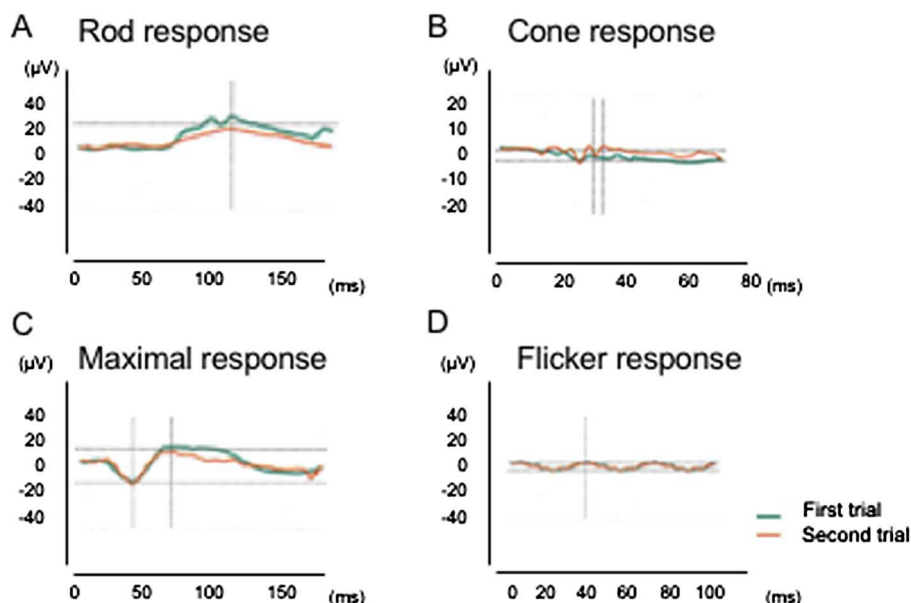


Fig. 2 Electrorretinogram of the left eye.

A; Rod response (Dark adapted 0.01 ERG), B; Cone response (Light adapted 3.0 ERG), C; Maximal response (Dark adapted 3.0 ERG), D; Flicker response (Light adapted 3.0 Flicker). The rod response, maximum response mainly reflects the function of rod cells, the cone response, the flicker response mainly reflect the function of cone cells. The amplitudes of cone response and flicker response are lower than the ones of rod response and maximal response.

鞘の淡明化が見られアストロサイト, オリゴデンドロサイトに核内封入体を認めたとされる⁹⁾。以上より NCS, SEP, 網膜電図異常を伴う NIID について報告した。特に視力低下の病態について検討された報告は少なく, 今後の集積が重要である。緩徐に進行する認知機能低下に視力低下, 色覚異常, 末梢神経障害を伴う場合, NIID を鑑別すべきである。

本報告の要旨は, 第 101 回日本神経学会北海道地方会で発表し, 会長推薦演題に選ばれた。

謝辞: 本症例の網膜電図を施行頂いた札幌医科大学眼科学講座諸先生方に深謝申し上げます。

※著者全員に本論文に関連し, 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) Lindenberg R, Rubinstein LJ, Herman MM, et al. A light and electron microscopy study of an unusual widespread nuclear inclusion body disease. A possible residuum of an old herpesvirus infection. *Acta Neuropathol* 1968;10:54-73.
- 2) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016; 139:3170-3186.
- 3) Zannolli R, Gilman S, Rossi S, et al. Hereditary neuronal intranuclear inclusion disease with autonomic failure and cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 2002;59:1319-1326.
- 4) Haltia M, Tarkkanen A, Somer H, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease. Clinical ophthalmological features and ophthalmic pathology. *Acta Ophthalmol* 1986;64:637-643.
- 5) Arrindell EL, Trobe JD, Sieving PA, et al. Pupillary and electroretinographic abnormalities in a family with neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Arch Ophthalmol* 1991; 109:373-378.
- 6) Yamada W, Takekoshi A, Ishida K, et al. Case of adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with negative electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 2017;134:221-226.
- 7) 川本未知, 石井淳子, 吉村 元ら. Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) 孤発例における末梢神経障害の検討. *臨床神経* 2014;54:S70.
- 8) Sone J, Hishikawa N, Koike H, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease showing motor-sensory and autonomic neuropathy. *Neurology* 2005;65:1538-1543.
- 9) 吉田眞理. 神経核内封入体病の病理所見. *神経内科* 2016;85: 614-623.

Abstract**Sporadic adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease with abnormal electroretinogram, nerve conduction studies and somatosensory evoked potential**

Bungo Hirose, M.D.¹⁾, Shin Hisahara, M.D., Ph.D.¹⁾, Haruo Uesugi, M.D., Ph.D.²⁾,
Jun Sone, M.D., Ph.D.³⁾, Gen Sobue, M.D., Ph.D.³⁾ and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Sapporo Yamanoue Hospital

³⁾Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

A 70-year-old man, a urinary retention of unknown origin from 10 years ago, decreased cognitive function from 4 years ago, vision impairment advanced a year ago. Brain MRI with DWI showed high intensity area in the cortico-medullary junction. We diagnosed as intranuclear inclusion body disease (NIID) because of p62-positive intranuclear inclusion bodies by skin biopsy. Electroretinogram revealed amplitude reduction in the cone response superiority. Nerve conduction test showed mild conduction velocity reduction. Furthermore, in the somatosensory evoked potential of the lower limb, latency of the first cortical component was prolonged. These electrophysiological abnormalities were considered to be associated with the pathological features of NIID.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:407-410)

Key words: neuronal intranuclear inclusion disease, nerve conduction studies, sensory evoked potential, electroretinogram, cone cell
