

## 症例報告

遷延する意識障害と痙攣性てんかん重積状態を呈した  
神経核内封入体病の1例山中 治郎<sup>1)\*</sup> 橋本 修治<sup>2)</sup> 末長 敏彦<sup>1)</sup>

**要旨：**発熱を伴う意識障害中にてんかん重積状態を来した76歳男性。向反発作に続く全身痙攣を呈していた。発作時脳波は左中心頭頂部から始まる速波律動であった。発作間欠時には両側前頭部にてんかん性異常波を認めた。拡散強調画像で両側前頭葉と左頭頂葉の皮髄境界部に高信号域があり皮膚生検で好酸性核内封入体を認めた。本例では意識障害が先行しその後全身痙攣が出現したこと、及び、拡散強調画像での高信号域近傍にてんかん性異常波を認め、同部近傍皮質の興奮性が高いと考えられたことが特徴的であった。本疾患でみられる脳炎様病態の一部には、てんかんやその他の病態が関与している可能性があると考え、若干の考察を加えた。

(臨床神経 2019;59:425-430)

**Key words：**神経核内封入体病、痙攣性てんかん重積状態、てんかん発作、遷延性意識障害、皮膚生検

## はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) は、神経細胞核内をはじめとして、全身の様々な臓器の細胞核内に好酸性封入体形成を認める神経変性疾患である<sup>1)</sup>。従来、小児期発症例が多く報告されてきたが、Soneらによって皮膚生検がNIIDの診断に有用とされて以来、成人発症の症例も多く報告されるようになった<sup>2)3)</sup>。MRI 拡散強調画像 (DWI) で、前頭部を中心に皮髄境界部に沿った高信号域を認めることが特徴とされ、これが皮膚生検を行う契機となる<sup>1)</sup>。

成人発症のNIIDは、記銘障害、失見当識等で発症することが多いが、明確な原因なしに遷延する一過性意識障害を呈したり、亜急性発症の脳炎様症状を来したり、痙攣発作を来したりするとされている<sup>1)4)5)</sup>。しかし、痙攣発作がfocal onset か generalized onset かは必ずしも明確になっていない。今回我々は、痙攣性てんかん重積状態を呈したNIIDの症例を経験し、その発作時脳波を記録した。本例ではfocal onset から両側性の痙攣発作へと進展していった。痙攣発作と脳波所見を報告するとともに、一過性意識障害や脳炎様症状 (脳症) と痙攣発作との関連について考察する。

## 症 例

症例：76歳、男性

主訴：痙攣

既往歴：他院で認知機能障害を指摘されたことがあるが詳細不明。

家族歴：父、弟に認知症。

生活歴：ADLは完全自立。農業従事。飲酒歴なし。

現病歴：2015年3月中旬、農作業中に意識を失い倒れている所を発見された。近医へ搬送されたが、原因不明のまま無治療で意識状態は改善し退院となった。同年6月、発熱、全身倦怠感で前医へ入院した。入院3日後から意識状態が低下し発語を認めなくなった。第9病日、強直間代痙攣が出現し抗てんかん薬が開始された。その後も意識障害が遷延し、第14病日精査加療目的に当院救急外来へ搬送された。

救急外来での神経学的所見：意識はGlasgow coma scaleでE4V1M4であった。瞳孔は正円同大で1mmと縮瞳していた。疼痛刺激で顔をしかめたが顔面の運動に左右差はなかった。左上下肢では疼痛刺激からの逃避運動を認めたが、右上下肢に自発運動はなく疼痛刺激に対する逃避運動も認めず、右片麻痺があると考えられた。四肢腱反射は減弱していた。搬送車内で1回、搬送後救急外来にて2回全身痙攣を認め、この間に意識状態の改善がなかったため痙攣性てんかん重積状態と判断した。痙攣は右への共同偏視と頭部回旋 (向反発作) で始まり、右上下肢から全身に広がる強直間代痙攣であった。

救急外来での経過と脳波所見：ジアゼパムの初回投与後、ホスフェニトインの静脈内投与とミダゾラムの持続点滴を開始した。ジアゼパム投与後の脳波では、当初、両側前頭部で右側優位にデルタ波が間欠性に出現し、時折、Fp1に鋭波の

\*Corresponding author: 天理よろづ相談所病院神経内科 [〒632-8552 奈良県天理市三島町200番地]

<sup>1)</sup> 天理よろづ相談所病院神経内科

<sup>2)</sup> 天理よろづ相談所病院白川分院内科

(Received December 25, 2018; Accepted May 8, 2019; Published online in J-STAGE on June 27, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001264

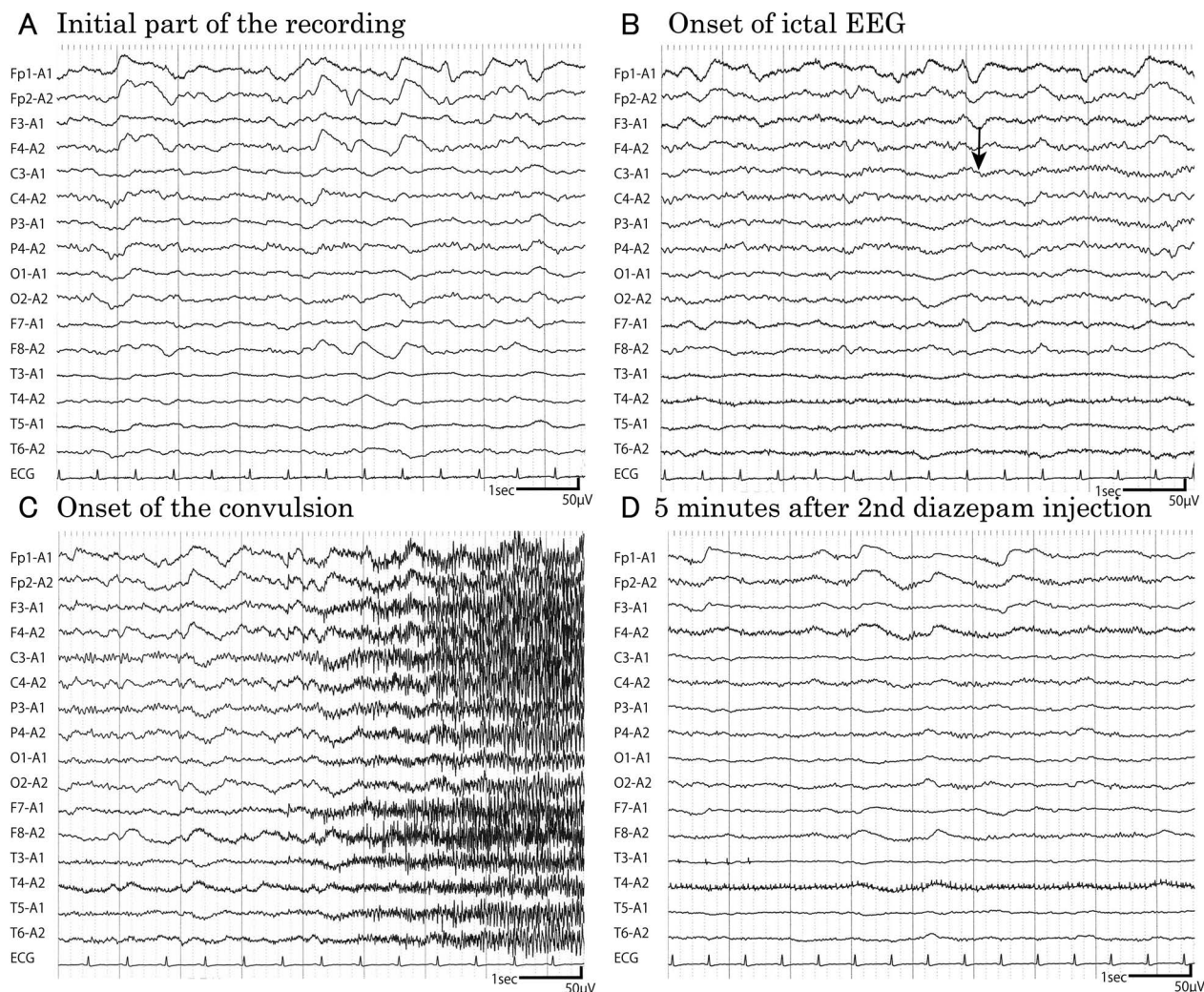


Fig. 1 Scalp EEG recordings during status epilepticus (SE).

A: An initial part of the recording about 10 min after the first injection of diazepam for SE showing intermittent delta waves involving the anterior half of both hemispheres with predominance over the frontopolar, frontal and anterior temporal regions on the right side without any well-regulated rhythms. Some attenuation of the cerebral activity was noted on the left side. B: Around 15 minutes after starting EEG recording, there appeared low amplitude fast activity arising from the left central area, as indicated by an arrow. C: The fast activity spread to both hemispheres while EMG activity was appearing just before the spread, and then subsequent massive EMG activity obscured the EEG tracings. D: 5 minutes after the second diazepam injection, these abnormal discharges disappeared. EEG was recorded with a sampling rate of 500 Hz, a high-frequency cut-off filter of 60 Hz, and a time constant of 0.3 s.

出現を認めた。律動性良好な背景波はなく、左側の脳波活動は右に比し広汎に低振幅であった (Fig. 1A)。その後、C3領域に約 15 Hz の低振幅速波律動が出現し P3 に拡張しながら振幅を増していった (Fig. 1B)。律動波は振幅と周波数を増減させながら約 60 秒間持続した後、右側への向反発作が出現し、その直後に全身性の強直間代痙攣に至った (Fig. 1C)。脳波記録中に 2 回目のジアゼパム静脈内投与を行い、それらの異常波形は消失した (Fig. 1D)。ミダゾラム持続点滴を行いながら病棟へ搬送した。

病棟での一般理学所見と検査所見：体温 36.1°C、脈拍 89/分、血圧 131/81 mmHg、呼吸数 20/分、SpO<sub>2</sub> 98% (酸素 6 l/分投

与下)。肺音清、心音純で、その他特記すべき異常所見なし。血液検査で CRP 3.5 mg/dl、空腹時血糖 223 mg/dl、HbA1c 8.1% であった。髄液検査は、無色透明、初圧 15 cmH<sub>2</sub>O、単核球数 1/μl、分葉核 0/μl、乳酸 3.4 mol/dl、蛋白 84 mg/dl、糖 144 mg/dl で蛋白と乳酸の上昇を認めた。

病棟入院後の経過：発作症状と脳波所見から焦点発作の二次性全般化と考え、カルバマゼピンの内服を開始した。前医から投与されていたレベチラセタム内服は継続した。第 24 病日までミダゾラムの持続点滴とフェニトインの静脈内投与を継続した。入院翌日 (第 15 病日) と第 19 病日、第 31 病日に同様の発作が再発したが、いずれもジアゼパム 10 mg の単回



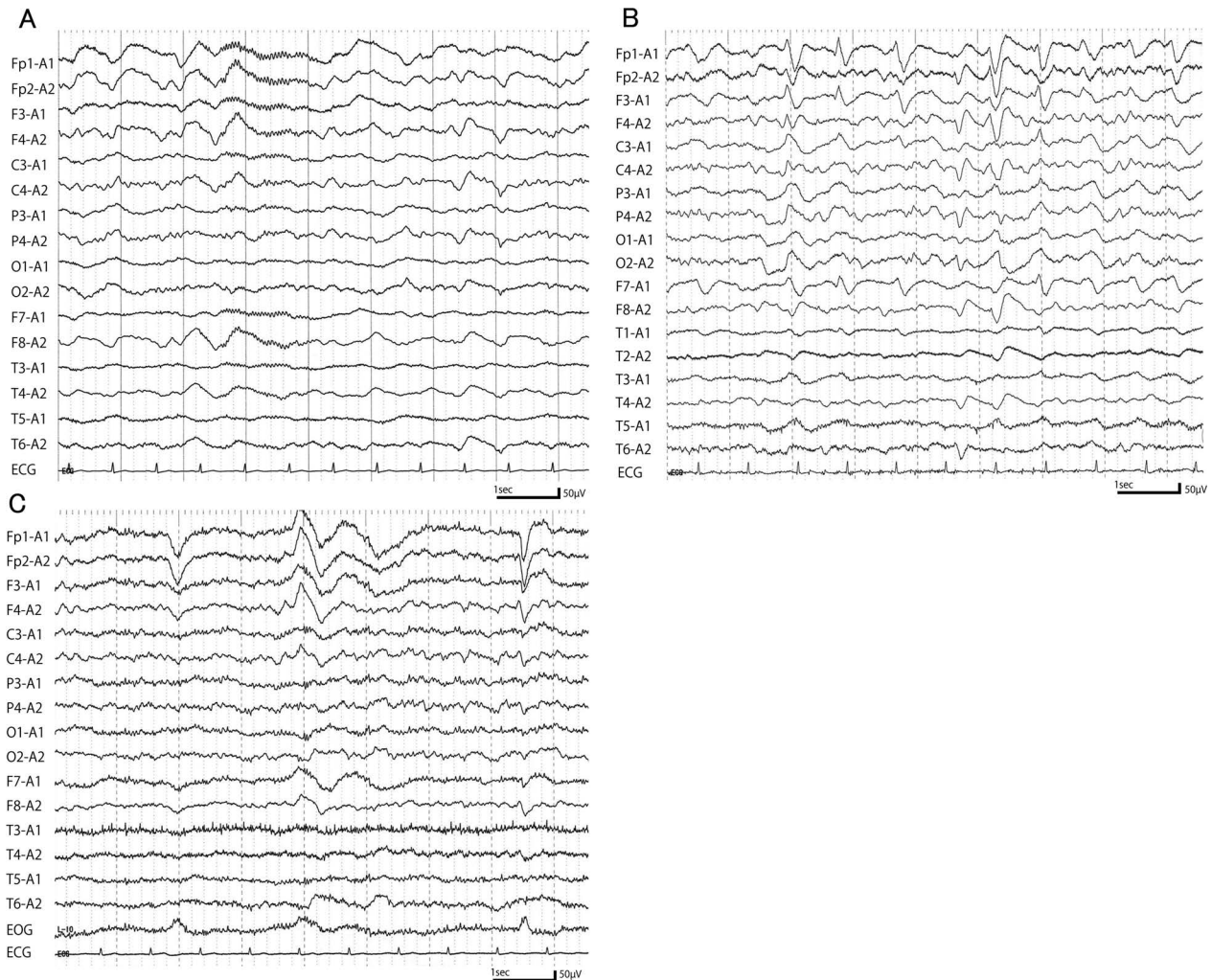


Fig. 2 EEG recordings after admission.

A: The EEG tracing on the 26th day showing the brief potentially ictal rhythmic discharges (B(IRDs)) on both frontal regions slightly predominating over the left side. B: The EEG tracing on the 40th day showing frequent sharp waves on both frontal areas with accentuation on the left. C: EEG on the 70th day showing no epileptiform abnormalities. Most of the fast activity diffusely distributed was EMG activity. EOG: Electrooculogram recorded from the left inferior orbital area with A1 reference. EEG was recorded with a sampling rate of 500 Hz, a high-frequency cut-off filter of 60 Hz, and a time constant of 0.3 s.

静脈内投与で抑制できた。第19病日の発作は脳波でも捕捉されており救急外来時と同じ所見であった。退院までに1回30分の脳波記録を7回行った。

第26病日の脳波では、両側前頭極部から前頭部にかけて左側優位に、23 Hz から 18 Hz へと周波数を減じながら振幅は増大していく、brief potentially ictal rhythmic discharges (B(IRDs)) を認めた (Fig. 2A)<sup>6)</sup>。さらに、第40病日には、両側前頭部優位に鋭波の出現を頻回に認め、一部では約 1 Hz で周期的に出現していた (Fig. 2B)。第21病日、第36病日、第70病日の脳波には明らかなてんかん性異常波はなく、シータ波やデルタ波からなる不規則な背景活動を呈していた (Fig. 2C)。退院時 (第98病日) には、右片麻痺はほぼ改善し自発的な動作を認めるようになった。しかし、Glasgow outcome scale では

severe disability の状態に留まり、患者は殆ど臥床して過ごし、視線が合わず発語はなく、言語に依存しない意思疎通を明瞭に認めることもなかった。

MRI 画像と皮膚生検:入院翌日に施行した頭部 MRI で、T<sub>2</sub> 強調画像と FLAIR 画像で大脳白質に広範な高信号域を認めた (Fig. 3A)。全般的脳萎縮と脳室拡大を伴っていたが、左頭頂葉は軽度浮腫状で、T<sub>1</sub> 強調造影画像で皮質に沿ったガドリニウム (Gd) 造影効果を認めた (Fig. 3B)。DWI では、造影効果を認めた領域にほぼ一致して軽度の高信号化を認めたほか、両側前頭葉と左頭頂葉の皮髄境界部に高信号域を認めた (Fig. 3C, D)。第41病日に再検した MRI では左頭頂葉の浮腫は改善していたが、T<sub>1</sub> 強調画像で同部皮質に層状壊死を認めた (Fig. 3E)<sup>7)~9)</sup>。DWI では皮髄境界領域の高信号域が前回と

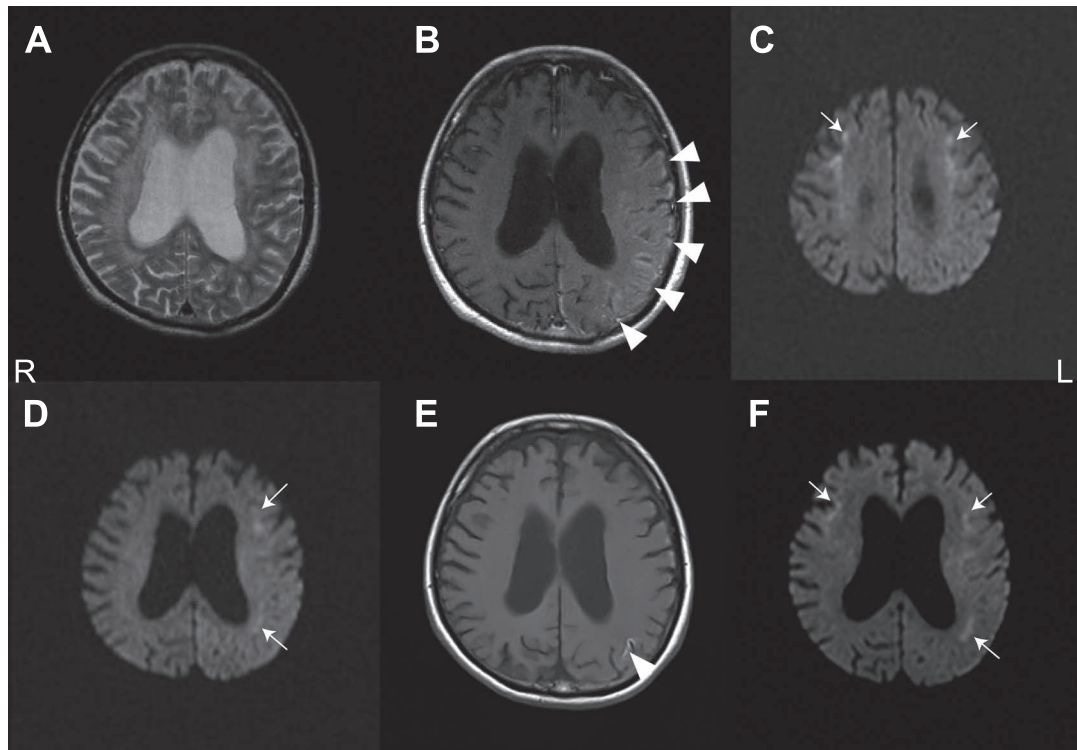


Fig. 3 Brain MRI (3.0-T; MAGNETOM Skyra, Siemens, Erlangen, Germany) taken on the 15th day (A–D), and on the 41st day (E–F). A: T<sub>2</sub>-weighted image showing diffuse white matter lesions slightly more prominent over both frontal areas. B: T<sub>1</sub>-weighted image demonstrating gadolinium enhancement and mild swelling on the left fronto-parieto-temporal cortex (arrowheads). C–D: Diffusion weighted images (DWIs) showing high-intensity signals in the cortico-medullary junctions of both frontal and the left parietal lobes (arrows). E: T<sub>1</sub>-weighted image showing laminar necrosis of the left parieto-temporal cortex (arrowhead). F: DWI on the 41st day showing the hyperintensity signals in the same regions as on the 15th day (C–D).

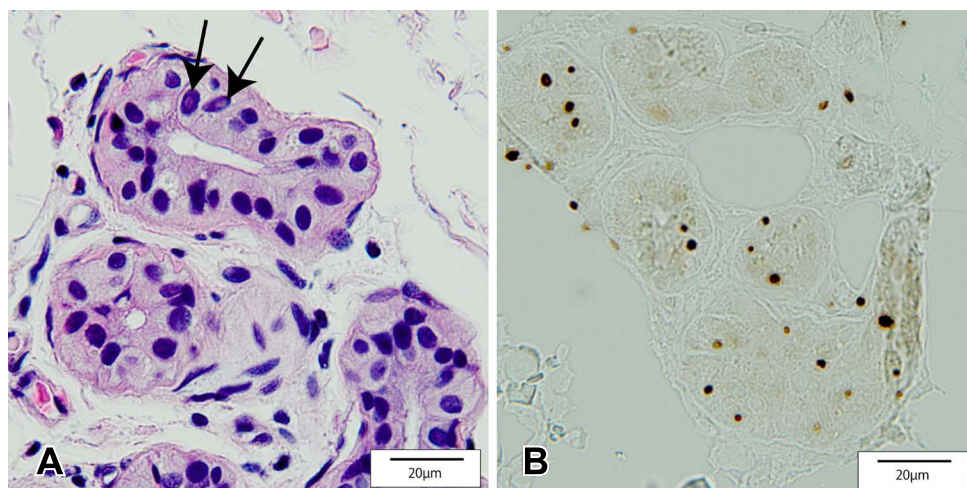


Fig. 4 Histopathological findings of skin biopsy.

A: Hematoxylin and eosin stain of sweat glands showing eosinophilic intranuclear inclusion bodies (arrows). B: Immunostained samples of sweat glands with anti-p62.

同様に見られた (Fig. 3F).

DWI の所見から NIID を疑い腹部前面で皮膚生検を施行した<sup>2)</sup>. 汗腺上皮細胞核内に、HE 染色で好酸性を示し p-62 免

疫染色で染色される封入体を認め NIID と診断した (Fig. 4). 第 98 病日に療養型病院へ転院となった.



## 考 察

本例は痙攣性てんかん重積状態を来し、MRI 所見と皮膚生検から NIID と診断した 1 例である。成人発症の NIID は多様な臨床症候で発症するが、DWI で皮髄境界に高信号病変を認めることが診断の契機になる<sup>1)</sup>。本例でも両側前頭葉と左頭頂葉の皮髄境界に DWI で高信号を認め皮膚生検にて核内封入体を認めた。Sone らは成人発症の NIID を分析し、家族性と孤発性のものがあることを示している<sup>1)</sup>。本例では、父と弟に認知症があるとされていたが、両者を診察する機会を得ず家族性が孤発性かは不明である。さらに、fragile X-associated tremor/ataxia syndrome と鑑別するために、Sone らは FMR1 遺伝子検査を推奨しているが、本例では実施していない<sup>1)</sup>。

NIID に起因するてんかんの報告は少ない。Toyota らは突発性の意識障害を発症した NIID の患者で 3 回脳波を記録し、発作間欠期脳波として、右中側頭部や左右の中心部に棘波を認めたとしている<sup>10)</sup>。本例で見られた発作時脳波は、左中心頭頂部から起こる低振幅速波で始まるもので、その後、右側への向反発作が出現し全身痙攣に至った。第 26 病日の脳波では、両側前頭極部から前頭部にかけて左側優位に B(I)RDs が認められた。B(I)RDs は持続が 10 秒以内で 4 Hz 以上の律動波とされ、この波形を認めた領域は興奮性が高く、同部から発作時脳波が発生することが多いとされている<sup>6)</sup>。本例では B(I)RDs 領域から発作時脳波が出現することはなかった。第 40 病日には両側前頭部に鋭波の出現を認めた。このことから、左中心頭頂部だけでなく両側前頭部にもてんかん焦点が存在し、複数焦点を有する多焦点性の局在関連てんかんであることが示唆された。本例におけるてんかん焦点はいずれも、DWI で皮髄境界部に高信号域を認めた部位の近傍であった。白質である皮髄境界部がてんかん焦点となることは考えにくく、近傍の脳皮質がてんかん焦点を形成していると推測される。脳に小血管病変をもつ症例で、画像上、皮質直下白質に病変があるとてんかんの合併が多いことが報告されている。著者らは、皮質直下の病変は皮質病変を合併することが多いと推測している<sup>11)</sup>。NIID で、白質病変近傍皮質の変化について今後の検討が期待される。

てんかん発作後、意識障害や神経障害が遷延する症例があることが知られている<sup>12)</sup>。Biton らは、てんかん発作が反復した後、約 1 週間、意識障害が持続した症例を報告し、この状態を prolonged postictal encephalopathy (PPIE) と名付けた。PPIE 中、脳波にはてんかん性異常波がなく全般性徐波を認めていた。彼らの患者の多くには精神発達遅滞があった。脳機能が器質障害により全般性に低下していると、てんかん発作後の脳機能回復が遅れる可能性が考えられる。本例で、発作終息後も意識が元のレベルまで回復することがなかったのは、層状壊死に見られる器質的な皮質障害以外に、一部には PPIE が関与していた可能性が推測される。本例では、その後、臨床症状が徐々に回復していったが、最終的には高度の後遺症を残した。これは重積状態による神経障害のためと思われるが、NIID 病変や脳炎様病態が痙攣発作に対する脆弱性

を助長した可能性も考えられる。左頭頂葉の腫張や層状壊死は、重積状態によって生じた脳浮腫や選択的神経細胞壊死に対応する MRI 所見で、てんかん性放電が最も強かった部位が表出されていると考えられた<sup>7)~9)</sup>。

NIID では、変性疾患としては特異な症状と考えられる一過性意識障害や脳炎様症状が生じる。本例での痙攣発作は、脳炎様病態の急性期症状の一つ（急性症候性発作）と考えることができる。しかし、逆に、脳症自体が、非痙攣性てんかん発作による意識減損状態や目撃されなかった痙攣発作後の PPIE であった可能性も否定しきれない。一方、Fujita らは、急性に高次脳機能障害と右片麻痺を呈した NIID で、初期に脳血流が低下しその後増加した症例を報告している。このような脳血流変化はてんかん病態とは異なり、むしろ片頭痛と類似性があることを指摘している<sup>13)</sup>。

本例は一過性意識障害に始まり、発熱を伴う脳炎様症状を経て、二次性全般化による痙攣重積状態を来した神経核内封入体病の 1 例である。NIID における脳症エピソードの原因は不明であるが、種々のてんかん病態や片頭痛と類似した病態などが関与している可能性が考えられる。今後、長時間持続脳波モニタリングや脳機能画像等を用い、本疾患における脳症と、てんかんや片頭痛などとの病態生理学的な関係を明らかにすることが、本疾患に対する理解を深め治療を考える上で重要と思われる。

本報告の要旨は、日本神経学会第 104 回近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：本症例の病理診断を頂きました京都大学医学部附属病院 京都大学大学院医学研究科 臨床神経学 綾木 孝先生に深謝いたします。

※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) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016; 39:3170-3186.
- 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) Takahashi-Fujigasaki J, Nakano Y, Uchino A, et al. Adult-onset neuronal intranuclear hyaline inclusion disease is not rare in older adults. *Geriatr Gerontol Int* 2016;16(Suppl 1):51-56.
- 4) Sung JH, Ramirex-Lassepas M, Mastri AR, et al. An unusual degenerative disorder of neurons associated with a novel intranuclear hyaline inclusion (neuronal intranuclear hyaline inclusion disease). A clinicopathological study of a case. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39:107-130.
- 5) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID): An update. *Brain Nerve* 2015;67:199-204.
- 6) Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, et al. Brief potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurol* 2014; 71:454-462.
- 7) Donaire A, Carreno M, Gomez B, et al. Cortical laminar

- necrosis related to prolonged focal status epilepticus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:104-106
- 8) Giovannini G, Kuchukhidze G, McCoy M, et al. Neuroimaging alterations related to status epilepticus in an adult population: Definition of MRI findings and clinical-EEG correlation. *Epilepsia* 2018;59(suppl 2):120-127.
  - 9) Men S, Lee DH, Barron JR, et al. Selective neuronal necrosis associated with status epilepticus: MR findings. *Am J Neuroradiol* 2000;21:1837-1840.
  - 10) Toyota T, Huang Z, Nohara S, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease manifesting with new-onset epilepsy in the elderly. *Neurol Clin Neurosci* 2015;3:238-240.
  - 11) Stosser S, Bockler S, Ludolph AC, et al. Juxtacortical lesions are associated with seizures in cerebral small vessel disease. *J Neurol* 2019, <http://doi.org/10.1007/s00415-019-09253-9>.
  - 12) Biton V, Gates JR, Sussman LP. Prolonged postictal encephalopathy. *Neurology* 1990;40:963-966.
  - 13) Fujita K, Osaki Y, Miyamoto R, et al. Neurologic attack and dynamic perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease. *Neurol Clin Pract* 2017;7:e39-e42.

### Abstract

## Neuronal intranuclear inclusion disease with prolonged impaired consciousness and status epilepticus: a case report

Haruo Yamanaka, M.D.<sup>1)</sup>, Shuji Hashimoto, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Toshihiko Suenaga, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Tenri Hospital

<sup>2)</sup>Shirakawa Branch, Tenri Hospital

Neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) is a neurodegenerative disease presenting with various manifestations including dementia, weakness, transient impaired consciousness, encephalitis-like episodes and also epileptic seizures. However, the nature of epileptic seizures, focal or generalized onset, remains unclear. A man at age 76 was admitted to a local hospital due to febrile impaired consciousness lasting several days. During the hospital stay, a generalized convulsion occurred, and afterward he remained obtunded. He was transferred to our hospital for further treatment. One additional seizure occurred while on an ambulance to our hospital and two additional seizures shortly after the arrival, which indicated convulsive status epilepticus (SE). The ictal EEG showed low amplitude fast activity arising from the left centro-parietal area with an evolutionary pattern. The clinical concomitant was the contralateral versive seizure evolving to a bilateral convulsion. Inter-ictal epileptiform abnormalities seen on the tracings taken on later days consisted of brief potentially ictal rhythmic discharges (B(I)RDs) and frequent sharp waves recorded from both frontal areas. These findings along with the ictal discharges would indicate a multifocal epileptic disorder in this patient. Diffusion weighted images (DWIs) of this patient showed hyperintensity signals in the cortico-medullary junctions in the bilateral frontal and the left parietal regions. Skin biopsy revealed characteristic intranuclear inclusions, and hence the diagnosis of NIID was made. The regions of epileptic foci on EEG corresponded well to the hyperintensity areas in DWIs, which suggests the cerebral cortices near the DWI hyperintensity could be more hyperactive than other regions. This case report suggests that some of the prolonged impaired consciousness and the encephalitis-like episodes in NIID could be related to epileptic seizures and even non-convulsive SE or a post-ictal twilight state after an unwitnessed convulsion. This issue should be further studied for the appropriate treatment of episodic encephalopathy and epileptic seizures in NIID.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:425-430)

**Key words:** neuronal intranuclear inclusion disease, convulsive status epilepticus, epileptic seizure, prolonged impaired consciousness, skin biopsy