

症例報告

当院で経験した神経核内封入体病 (NIID) 3 例の比較検討

小谷 紗稀^{1)*} 深沢 良輔¹⁾ 武澤 秀理¹⁾
馬場 正道²⁾ 曾根 淳³⁾ 藤井 明弘¹⁾

要旨：症例は 70 代の男性 3 例。主訴は全例歩行障害だった。全例に縮腫と四肢・体幹失調を認め、mini-mental state examination は 2 例、frontal assessment battery は全例で低下していた。頭部 MRI で白質脳症所見と小脳萎縮、拡散強調画像で皮髄境界の高信号を認めたが、2 例は経過観察となっていた。全例、皮膚生検で抗ユビキチン抗体と抗 p62 抗体陽性の核内封入体、遺伝子検査で *NOTCH2NLC* の CGG リピート伸長を認め、神経核内封入体病と診断した。本症は物忘れを主訴とすることが多いが、失調による歩行障害で受診することもあり、特徴的な頭部 MRI 所見を手掛かりに皮膚生検や遺伝子診断で精査を進めることが重要である。

(臨床神経 2021;61:194-199)

Key words：神経核内封入体病，孤発成人発症，*NOTCH2NLC*

はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, 以下 NIID と略記) は、中枢神経や末梢神経、一般臓器の細胞核にエオジン好性の核内封入体がみられる神経変性疾患である¹⁾。筋力低下や自律神経症状、認知機能低下など多彩な症状を呈する²⁾。頭部 MRI 画像で白質脳症を呈し、拡散強調画像 (diffusion weighted image, 以下 DWI と略記) で大脳皮髄境界を中心に高信号病変がみられる。2011 年に NIID の診断の皮膚生検の有効性が報告され、生前診断が可能となった³⁾。さらに、2019 年に NIID の原因がヒト特異的遺伝子 *NOTCH2NLC* の CGG リピート伸長であることが報告された⁴⁾。一方で、臨床症状が多彩であり、診断に至らないケースも散見される。成人発症の孤発性の NIID を 3 例経験したため、既報告と比較し報告する。

症 例

症例 1：73 歳、男性

主訴：歩行障害

既往歴：高血圧症、慢性腎不全、認知症。

内服歴：アジルサルタン 20 mg、ドネペジル塩酸塩 5 mg。

家族歴：類症・血族婚なし。

生活歴：認知症のため日常生活動作に一部の介助が必要だ

が、自立歩行は可能。喫煙なし、飲酒はビール 350 ml/日。

現病歴：X-2 年 1 月より転倒を繰り返し、動作緩慢や認知機能低下が進行した。頭部 MRI で異常信号と脳萎縮を指摘され、混合性認知症 (アルツハイマー型と血管性) の疑いで経過観察していた。X 年 2 月より歩行が困難となった。

入院時現症：身長 163.0 cm、体重 58.1 kg、血圧 95/60 mmHg、脈拍 90/分、酸素飽和度 99% (室内気)、体温 37.1°C。意識レベル JCS I-2、GCS 13 (E4V4M5)、高次脳機能検査では mini-mental state examination (MMSE) 6/30 点 (時間の見当識-5、場所の見当識-5、計算-5、物品呼称-2、復唱-1、三段階命令-3、書字命令-1、書字-1、図形模写-1)、frontal assessment battery (FAB) 4/18 点 (語の流暢性 1、被影響性 3) であった。縮腫 (瞳孔 2/2 mm) を認めたが、他の脳神経系には異常はなかった。筋力低下、感覚障害はなかった。深部腱反射は正常、病的反射は陰性であった。指鼻指試験や踵膝試験は両側ともに拙劣で、継ぎ足歩行は不安定だった。

検査所見：血液検査で有意な所見なし。髄液検査で細胞数 2/mm³、蛋白 54 mg/dl、糖 77 mg/dl だった。神経伝導検査で軽度軸索障害がみられた。頭部 MRI の DWI で皮髄境界を中心に高信号域があり、白質脳症と小脳萎縮がみられた (Fig. 1A ~ C)。Single-photon emission computed tomography (SPECT) で有意な所見はなかった。

*Corresponding author: 済生会滋賀県病院脳神経内科 [〒 520-3046 滋賀県栗東市大橋二丁目 4 番 1 号]

¹⁾ 済生会滋賀県病院脳神経内科

²⁾ 済生会滋賀県病院病理診断科

³⁾ 国立病院機構鈴鹿病院第二脳神経内科

(Received September 24, 2020; Accepted November 3, 2020; Published online in J-STAGE on February 23, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001549

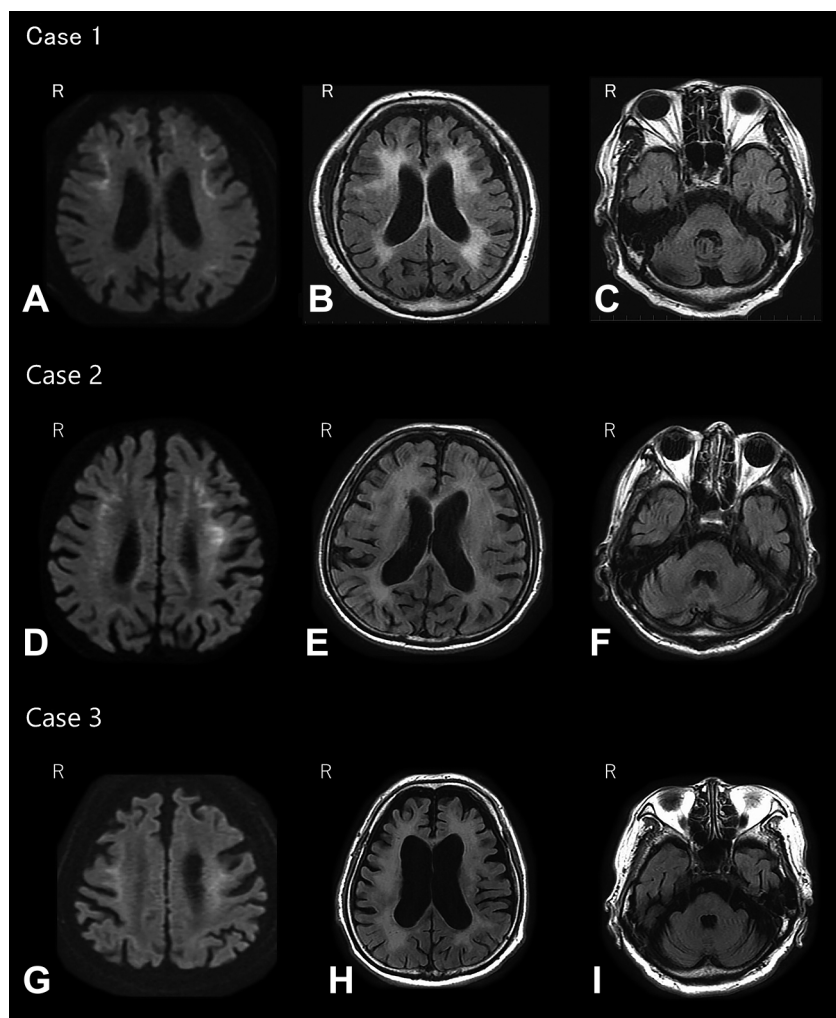


Fig. 1 Head MRI.

A: axial DWI (1.5 T; TR 5,077 ms, TE 85.0 ms). B, C: axial FLAIR image (1.5 T; TR 8,000 ms, TE 138.3 ms). D: axial DWI (3 T; TR 8,000 ms, TE 82.0 ms). E, F: axial FLAIR image (3 T; TR 10,000 ms, TE 89.3 ms). G: axial DWI (3 T; TR 8,000 ms, TE 81.4 ms). H, I: axial FLAIR image (3 T; TR 10,000 ms, TE 89.4 ms). DWI showed high-intensity signals in the corticomedullary junction (A, D, G). High signal area was detected in the deep and subcortical white matter, and ventricular distention were observed on FLAIR images (B, E, H). FLAIR image showed atrophy of the cerebellum (C, F, I).

症例 2 : 75 歳, 男性

主訴 : 歩行障害

既往歴 : 高血圧症, 糖尿病.

内服歴 : オルメサルタン 20 mg, イプラグリフロジン 25 mg, ボグリボース 0.6 mg, サキサグリブチン水和物 5 mg.

家族歴 : 類症・血族婚なし.

生活歴 : ADL は自立. 喫煙 15 本/日×40 年, 飲酒はビール 500 ml/日.

現病歴 : X-1 年 9 月に橋右側 (腹側) の出血で入院し, 歩行障害のため, リハビリ転院した. 自立歩行可能な状態まで改善したが, X 年 2 月から徐々に歩行障害が増悪した. 経過観察目的の頭部 MRI で異常信号が指摘された. X 年 4 月入院した.

入院時現症 : 身長 164.0 cm, 体重 50.0 kg. 血圧 188/62

mmHg, 脈拍 82/分, 酸素飽和度 99% (室内気), 体温 36.6°C. 意識清明. 高次脳機能検査では MMSE 29/30 点 (三段階命令-1), FAB 14/18 点 (類似性-1, 流暢性-3) であった. 縮瞳 (瞳孔 2/2 mm) を認めたが, 他の脳神経系に異常はなかった. 筋力低下, 感覚障害はなかった. 深部腱反射は正常, 病的反射は陰性であった. 指鼻指試験, 膝踵試験では両側ともに拙劣, 歩行は wide based gait で, 継ぎ足歩行は不安定だった. Schellong テストは陽性だった (安静時血圧 126/85 mmHg, 脈拍 88/分, 起立直後血圧 128/107 mmHg, 88/分, 起立 2 分後血圧 100/78 mmHg, 85/分).

検査所見 : 血液検査で有意な所見なし. 髄液検査は細胞数 1/mm³, 蛋白 93 mg/dl, 糖 66 mg/dl だった. 神経伝導検査でびまん性の軽度軸索障害がみられた. 頭部 MRI の DWI で皮髄境界に高信号域がみられ, 白質脳症と小脳萎縮を認めた

(Fig. 1D~F). SPECT で有意な所見はなかった。

考 察

症例 3 : 71 歳, 男性

主訴 : 歩行困難

既往歴 : なし.

内服薬 : なし.

家族歴 : 類症・血族婚なし.

生活歴 : 歩行に一部の介助が必要. 喫煙 20 本×50 年, 飲酒なし.

現病歴 : X-3 年頃に足の力が入りにくくなった. X 年 1 月より尿失禁を繰り返し, 無為に過ごすことが多くなった. 同時期より長距離歩行時に一部介助が必要となった.

入院時現症 : 身長 171 cm, 体重 59 kg, 血圧 164/92 mmHg, 脈拍 69/分, 酸素飽和度 98% (室内気), 体温 36.4°C. 意識は JCS I-2, GCS 14 (E4V4M6). 高次脳機能検査では MMSE 12/30 点 (日付-4, 場所-3, 計算-5, 3 語想起-3, 三段階命令-3), FAB 4/18 点 (類似性 2, 語の流暢性 1, 被影響性 1) であった. 縮瞳 (瞳孔 2/2 mm) を認めた他, 脳神経系に異常はなかった. 筋力低下や感覚障害はなかった. 深部腱反射は正常, 病的反射は陰性で, 指鼻指試験は両側拙劣だった. Romberg 徴候は陰性で, 歩行は不安定だった. 排尿障害がみられた.

検査所見 : 血液検査で有意な所見なし. 髄液検査で細胞数 1/mm³, 蛋白 88 mg/dl, 糖 60 mg/dl だった. 神経伝導速度で軽度脱髄所見がみられた. 頭部 MRI の DWI で皮質下白質が高信号に呈し, 白質病変と小脳萎縮がみられた (Fig. 1G~I). SPECT で両側前頭葉と側頭葉で血流が低下していた.

以上 3 例は, 臨床徴候は多彩だが, 頭部 MRI で白質脳症, DWI で皮髄境界に沿った高信号所見が共通し, NIID を疑って大腸粘膜生検と左下腿外側の皮膚生検を実施した. 粘膜筋板の平滑筋細胞と真皮内汗腺上皮に Ubiquitin, p62, phospho-p62 免疫組織化学陽性の核内封入体を認めた (Fig. 2). *FMRI* premutation は陰性だった. 遺伝子検査では *NOTCH2NL* の CGG リピート伸長を認めた. 以上から, NIID と診断した.

本症例は頭部 MRI の DWI で皮髄境界を中心に高信号域を認め, 皮膚生検および大腸粘膜生検, 遺伝子診断の結果から NIID と診断した. いずれも家族例や血族婚のない高齢発症の孤発性の男性例だった. 孤発性 NIID の臨床徴候の既報告²⁾と比較し, 3 例の特徴を検討した (Table 1).

孤発性の平均発症年齢は 63.6 歳と報告され, 家族性の平均発症年齢 39.6 歳と比して高齢である. 本症例の発症年齢は 71 歳, 74 歳, 69 歳と推定され, 既報告の範囲と一致した. 既報告の孤発性 NIID ではもの忘れを主訴に来院するケースが 95% だが, 我々症例はいずれも歩行障害を主訴に来院した. 3 例に共通してみられた所見は縮瞳, 認知機能障害, 四肢失調, 体幹失調だった. NIID では自律神経症状を伴い, 特に縮瞳は孤発例において 94.4% と高頻度で NIID を疑う重要な所見の一つである. NIID における自律神経障害について交感神経皮膚反応での異常が報告されており, 交感神経節後線維の障害が想定される⁵⁾. 節後線維の障害により縮瞳を高率に合併すると考えた. その他, 直腸膀胱障害は 33.3% と報告され, 我々の症例でも 1 例で尿失禁を繰り返していた. 1 例では起立性低血圧がみられた. 運動失調に関しては, 既報告で 52.8% と報告されているが, 我々の症例では全例で認められた. 一方で感覚障害や筋力低下は 28.6%, 27% に伴うと報告されるが, 我々の症例ではみられなかった. 認知機能低下について, 本症例では MMSE は 2 例で, FAB は全例で低下していた. 既報告でも MMSE の低下 (<24) および FAB の低下 (年齢に応じたカットオフ値) は 54.5%, 94.7% の症例にみられ, 既報告同様, 認知機能障害の検出には FAB の方が有用な可能性が示唆された.

頭部 MRI では白質脳症を呈し, DWI で皮髄境界が高信号にみられる. 本症例ではこの所見が NIID を疑う契機となった. 中小脳脚や小脳半球の FLAIR 高信号病変も報告されている⁶⁾が, 我々の症例ではこれらの病変は認めなかった. 特徴的な画像所見がみられる一方で, 特異的な身体所見はなく,

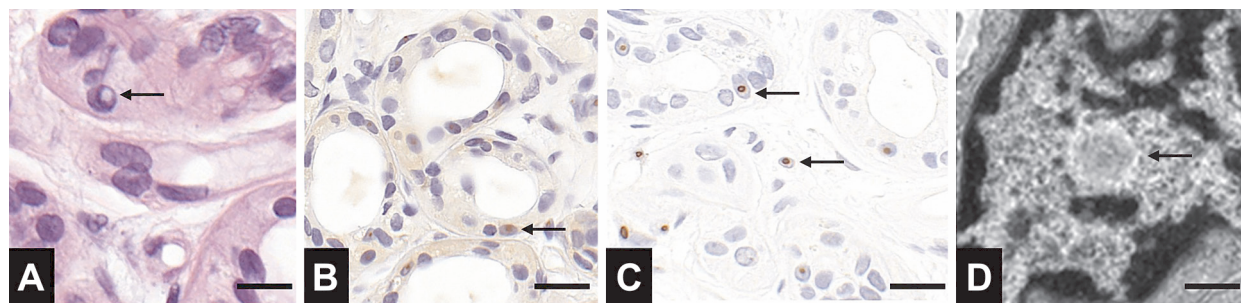


Fig. 2 Pathological findings of skin biopsy.

A: Hematoxylin and eosin staining revealed eosinophilic intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells (arrow). B: Immunostaining for anti-p62 antibody revealed positive intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells (arrow). C: Immunostaining for anti-ubiquitin antibody revealed positive intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells (arrows). D: Electron microscopical images showed intranuclear inclusions (arrow). Bars 60 nm (A-C), 200 μm (D).

Table 1 Clinical features of sporadic NIID.

	Incidence rates*	Case 1	Case 2	Case 3
Average onset age (range): years	63.6 (51–76)	73	75	71
Sex		male	male	male
Clinical manifestations				
Muscles weakness	27.0%	–	–	+
Sensory disturbance	28.6%	–	–	–
Autonomic impairment				
Vomiting	15.8%	–	–	–
Bladder dysfunction	33.3%	–	–	+
Syncope	8.1%	–	–	–
Miosis	94.4%	+	+	+
Dementia	94.7%	+	+	+
Tremor	23.7%	–	–	–
Rigidity	18.4%	–	–	–
Ataxia	52.8%	+	+	+
Abnormal behavior	26.3%	+	–	–
Generalized convulsion	13.2%	–	–	–
Disturbance of consciousness	39.5%	+	–	–
Encephalic episode	21.1%	+	–	–
Head-MRI				
Leukoencephalopathy	97.4%	+	+	+
DWI U-fiber high	100.0%	+	+	+
Ventricular distension	97.4%	+	+	+
Atrophy of cerebellum **	100.0%	+	+	+
SPECT				
Hypoperfusion in cerebral cortex	95.8%	–	–	+
Executive function tests				
Declined MMSE score (score)	54.5%	+ (21)	– (29)	+ (12)
Declined FAB score (score)	94.7%	+ (4)	+ (14)	+ (4)
Laboratory data				
Serum CK (male >260 IU/l, female >170 IU/l)	9.1%	– (46)	– (85)	– (43)
HbA1c (NGSP) ($\geq 6.2\%$)	21.2%	– (5.2)	– (6.3)	– (5.9)
CSF				
Cell ($>5/\text{mm}^3$)	17.2%	– (7)	– (3)	– (1)
Protein ($>45 \text{ mg/dl}$)	65.5%	– (54.6)	– (93.3)	– (88)
Findings of skin biopsy	97.4%	+	+	+
<i>FMRI</i> premutation	0%	–	–	–
Nerve conduction				
MCV slowing	96.8%	+	–	+
CMAP reduction	19.4%	+	+	–
SCV slowing	74.2%	+	+	+
SNAP reduction	12.9%	+	–	+

* Except for ‘atrophy of cerebellum’, we referred to the article reported by Sone²⁾. ** The incidence rate of ‘Atrophy of cerebellum’ was referred to the article reported by Sugiyama⁶⁾. We described incidence rates (%) except for ‘average onset age’. –: absence of the manifestation or findings, +: presence of the manifestation or findings. NIID: neuronal intranuclear inclusion disease, DWI: diffusion weighted image, SPECT: single-photon emission computed tomography, MMSE: mini-mental state examination, FAB: frontal assessment battery, CK: creatine kinase, NGSP: national glycohaemoglobin standardization program, MCV: motor nerve conduction velocity, CMAP: compound muscle action potential, SCV: sensory nerve conduction velocity. SNAP: sensory nerve action potential. Declined MMSE score was defined as the score below a cutoff score of 24, and declined FAB score was defined as the score below the published age-matched average.

積極的な精査は行われずに経過観察される症例が散見される。実際、我々の3例中2例で精査されず、経過観察となっていた。詳細な問診と身体所見を取り、縮瞳や四肢失調、認知機能低下の他、既報告と同様の所見を認める際には鑑別疾患として本症を挙げるとともに、頭部MRIを撮像して詳細な読影を行うことが必要である。

NIIDと同様に白質脳症と対称性の皮髄境界部のDWI高信号をきたす疾患として、脆弱X関連振戦失調症候群 (fragile X-associated tremor/ataxia syndrome, 以下FXTASと略記) や白質脳症を伴う咽頭型ミオパチーが知られる⁷⁾。FXTASでは末梢神経障害や認知機能障害、失調、振戦などの症状を呈し、NIIDと類似する。NIIDでみられるUbiquitin, p62染色陽性の核内封入体はFXTASでもみられる。従来は、病理組織で核内封入体があり、かつFXTASの異常遺伝子である*FMR1* 遺伝子の5'非翻訳領域のCGGリピート伸長がpremutationに該当しないことでNIIDと診断してきた。しかし、*FMR1* 遺伝子異常は55~200 repeatsでpremutation, 46~60 repeatsはintermediateとされ、CGG repeat数からFXTASを明確に除外できない場合がある⁸⁾⁹⁾。また、臨床徴候がNIIDにもFXTASにも類似しており、FXTASの遺伝子診断を行ってもその鑑別が困難であった症例の報告も存在する¹⁰⁾。NIIDの原因がヒト特異的遺伝子*NOTCH2NLC*のCGGリピート伸長であることが報告され⁴⁾、この遺伝子結果より、FXTASとの鑑別が困難な例でも診断が可能になると考える。原因遺伝子解明にロングリード・シーケンサーが有用で、同定されたリピート伸長の簡便な検出法も開発されたことから、*NOTCH2NLC*測定はNIIDの確定診断に活用されることが期待される。本症例では、頭部MRI画像で大脳皮髄境界のDWI高信号が指摘され、皮膚生検、大腸粘膜生検でUbiquitin, p62染色陽性の核内封入体を認めた。FXTASを除外するために遺伝子検査で*FMR1* premutationが陰性であることを確認した。全例において*NOTCH2NLC*遺伝子でのCGGリピート伸長を認め、NIIDと確定診断した。

生前での皮膚生検や遺伝子検査による診断が可能になった一方で、多彩な症状を呈するために、頭部MRI画像で異常を指摘されても精査されない例が散見される。認知症、歩行障害、自律神経障害、失調があり、皮髄境界を中心とした異常

信号がある場合、NIIDを鑑別に挙げ、丁寧な読影が必要である。

※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 Neuropathologica* 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) 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.
- 4) Sone J, Mitsuhashi S, Fujita A, et al. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in *NOTCH2NLC* associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet* 2019;51:1215-1221.
- 5) Raffaella Z, Sid G, Simone R, et al. Hereditary Neuronal intranuclear inclusion disease with autonomic failure and cerebellar degeneration. *Arch Neurol* 2002;59:1319-1326.
- 6) Sugiyama A, Sato N, Kimura Y, et al. MR imaging features of the cerebellum in adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease: 8 cases. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:2100-2104.
- 7) Ishiura H, Shibata S, Yoshimura J, et al. Noncoding CGG repeat expansions in neuronal intranuclear inclusion disease, oculopharyngodistal myopathy and an overlapping disease. *Nat Genet* 2019;51:1222-1232.
- 8) Deborah H, Flora T, Olga K, et al. Fragile X-associated tremor ataxia syndrome in *FMR1* gray zone allele carriers. *Mov Disord* 2012;27:296-300.
- 9) Liu Y, Winarni TI, Zhang L, et al. Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) in grey zone carriers. *Clin Genet* 2013;84:74-77.
- 10) 村山明希, 菅谷慶三, 浅野友梨ら. 神経核内封入体病に特徴的とされる頭部MRI拡散協調像で皮髄境界部に高信号域を認めた fragile X-associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS) の一例 (会). *臨床神経* 2018;58:786.

Abstract**A comparative study of three cases of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID)**

Saki Kotani, M.D.¹⁾, Ryosuke Fukazawa, M.D.¹⁾, Hidesato Takezawa, M.D.¹⁾,
Masamichi Banba, M.D., Ph.D.²⁾, Jun Sone, M.D., Ph.D.³⁾ and Akihiro Fujii, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Saiseikai Shiga Hospital

²⁾ Department of Pathology, Saiseikai Shiga Hospital

³⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital

All three patients were men in their 70s. All cases were solitary onset and the chief complaint was gait disturbance. All patients had miosis and limb and trunk ataxia, MMSE score was declined in two patients, and FAB score was declined in all patients. Head MRI showed leukoencephalopathy, cerebellar atrophy, and DWI high intensity signal in corticomedullary junction. However, two of the three patients were not followed up without further examination. Skin biopsies in all cases showed ubiquitin-positive and p62-positive intranuclear inclusions. Genetic testing showed CGG repeat expansion of *NOTCH2NLC*. The diagnosis of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) was made based on the above findings in all cases. Most patients are diagnosed with NIID due to memory loss, but sometimes they are diagnosed due to gait disturbance with ataxia. It is important to proceed with the diagnosis by skin biopsy and genetic diagnosis based on the characteristic MRI findings of the head.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:194-199)

Key words: neuronal intranuclear inclusion disease, solitary onset, *NOTCH2NLC*
