

## 症例報告

## 物忘れ発症前から MRI の経時的変化が観察された神経核内封入体病の 1 例

小田 亮介<sup>1)\*</sup> 藤倉 舞<sup>1)</sup> 林 貴士<sup>1)</sup>  
 松谷 学<sup>1)</sup> 曾根 淳<sup>2)</sup> 下濱 俊<sup>3)</sup>

要旨：症例は 70 歳女性。来院 6 年前にももの忘れを発症した。認知機能障害、神経因性膀胱、便秘症、繰り返す嘔吐発作が認められた。当科初診時には肝内門脈体循環シャントによる肝性脳症を合併していた。頭部 MRI では皮髄境界や脳梁膨大部、両側中小脳脚に DWI 高信号像が認められ、皮膚生検と *NOTCH2NLC* 遺伝子検査の結果から神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, 以下 NIID と略記) と診断した。過去 10 年の頭部 MRI を後方視的に確認したところ、認知機能障害の出現に先行して異常信号が存在し、経時的に拡大していた。特徴的な皮髄境界病変だけではなく脳梁膨大部にも早期から DWI 高信号像が認められることを念頭に置くことが、NIID の早期診断に重要と考えられた。

(臨床神経 2021;61:727-732)

Key words：神経核内封入体病、経時的変化、脳梁膨大部、肝内門脈体循環シャント、肝性脳症

## はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease, 以下 NIID と略記) は神経細胞および一般臓器細胞に、ヘマトキシリン・エオジン染色にてエオジン好性に染色される核内封入体が認められる進行性の神経疾患である。1968 年に Lindenberg らによって第 1 例目が報告されたが<sup>1)</sup>、患者によって多彩な症状を呈するため臨床診断は困難であった。2011 年に Sone らが皮膚生検組織で核内封入体が観察されることを報告し<sup>2)</sup>、生前診断が可能となった。MRI 拡散強調画像 (DWI) における特徴的な皮髄境界の高信号像が注目され、原因遺伝子の *NOTCH2NLC* の GGC リピート伸長があることが解明された<sup>3)</sup>。そのため近年は症例報告数が増加しているが、発症前からの経時的な画像所見の変化を追った症例報告は少ない。今回、認知機能障害を発症する前から MRI の経時的変化を観察し得た、NIID 症例を経験したので報告する。

## 症 例

症例：70 歳、女性  
 主訴：もの忘れ、嘔吐、異常行動  
 既往歴：高血圧症。  
 家族歴：同胞 3 人中第 1 子。弟はパーキンソン病の診断で

施設入所中。妹は 60 歳頃から自宅ではほぼ寝たきりの生活をしているが、詳細は不明。

現病歴：2011 年に顔面筋痙攣があり原因検査のため頭部 MRI が撮影された。2013 年からもの忘れと易怒性が出現し、徐々に増悪したため定期的に頭部 MRI 検査が施行された。また同時期より便秘が出現した。2014 年から嘔吐が 1、2 週間続き、自然軽快するといったエピソードが年に 1 回ほどの頻度であった。2017 年に神経因性膀胱による尿閉のため自己導尿を開始した。2019 年 11 月上旬にも嘔気嘔吐が出現し、11 月中旬には他人の服を着るなどの異常行動が出現したため当科を受診した。

一般身体所見：血圧 159/112 mmHg、脈拍数 102/分、体温 37.0°C、SpO<sub>2</sub> 97% (室内気)。来院時には既に嘔気嘔吐は消失していた。腹部は平坦、軟で圧痛はなく、眼球結膜や皮膚に黄疸はなかった。

神経学的所見：JCS 3 の意識障害があり、言動に保続を認めた。眼球運動に制限はなく、眼振を認めなかった。瞳孔径は両側とも 2 mm と軽度に縮瞳していた。四肢体幹の筋力は正常であった。両側の羽ばたき振戦を認めた。四肢腱反射は正常であり、病的反射を認めなかった。運動失調、パーキンソニズムは認めなかった。明らかな感覚障害は認められなかった。独歩は可能であった。

検査所見：血液検査ではアンモニア 203 mg/dl と上昇して

\*Corresponding author: 済生会小樽病院脳神経内科 [〒 047-0008 北海道小樽市築港 10 番 1]

<sup>1)</sup> 済生会小樽病院脳神経内科

<sup>2)</sup> 国立病院機構鈴鹿病院脳神経内科

<sup>3)</sup> 札幌医科大学脳神経内科

(Received February 26, 2021; Accepted June 8, 2021; Published online in J-STAGE on October 16, 2021)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001609

いた。肝胆道系酵素の上昇は明らかでなかった (AST 36 U/l, ALT 41 U/l, ALP 221 U/l,  $\gamma$ GT 65 U/l)。HBs 抗原陰性, HBs 抗体陽性, HCV 抗体陰性だった。脳脊髄液検査では蛋白や細胞数の上昇は認められなかった。脳波では三相波が認められ



Fig. 1 Enhanced CT image of the abdomen.

A partially dilated aneurysmal vessel (red arrow) suggestive of an intrahepatic portosystemic shunt was observed on contrast-enhanced CT.

た。腹部造影 CT では肝硬変所見はなかったが、肝内門脈-左肝静脈シャントがあった (Fig. 1)。脾腫や腹水は認められなかった。著明な便秘留を認めた。

頭部 MRI の  $T_2$  強調画像 ( $T_2$ WI) では前頭葉優位に左右差のない大脳白質のびまん性高信号像があり、前頭葉優位の萎縮と側脳室の軽度拡大を認めた (Fig. 2M)。また脳梁膨大部と両側中小脳脚にも高信号像を認めた (Fig. 2M, AA)。DWI では皮髄境界に高信号像を認め (Fig. 2F), 脳梁膨大部と両側中小脳脚にも高信号像を認めた (Fig. 2F, T)。 $T_1$  強調画像 ( $T_1$ WI) では大脳皮質や白質、淡蒼球をはじめとした大脳基底核の信号異常はなかった。過去に撮影されていた頭部 MRI を後方視的に確認したところ、もの忘れ発症前の 2011 年から皮髄境界と脳梁膨大部に DWI,  $T_2$ WI 高信号像が出現していた (Fig. 2A, H)。中小脳脚病変はもの忘れを発症した 2013 年に出現していた (Fig. 2P, W)。MRI 異常信号は経時的に緩徐に拡大していた。信号強度は先に脳梁膨大部で増強し、その後に皮髄境界や中小脳脚で増強していた。 $^{123}$ I-IMP 脳血流 SPECT では前頭葉、頭頂葉、後部帯状回、楔前部で両側性の血流低下が認められた (Fig. 3)。

入院経過：門脈体循環シャントによる West Heaven criteria Grade III の肝性脳症と診断し、入院初日よりラクツコースゼ

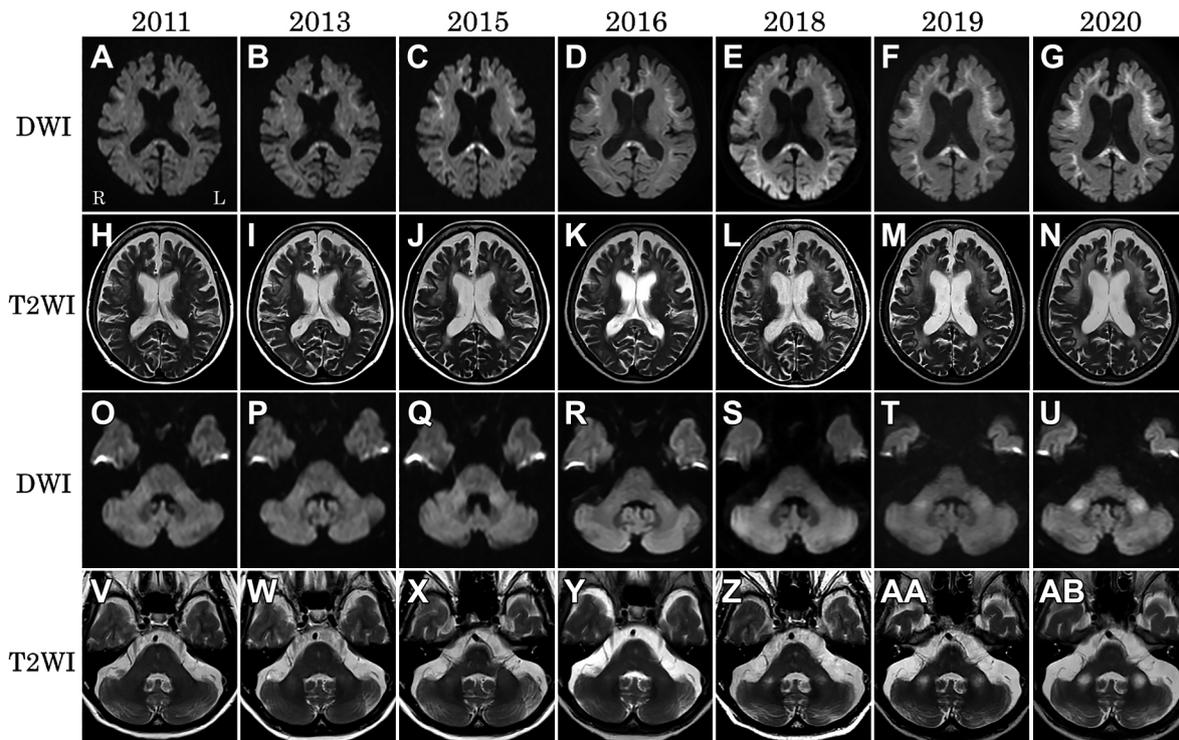


Fig. 2 Serial changes in MRI (axial plane view) findings from 2011 to 2020.

The first admission to our hospital was in 2019 (F, M, T, AA). Onset of dementia was in 2013. In 2011, before dementia onset, high signal intensity in the corticomedullary junction and the splenium of the corpus callosum on DWI already existed (A). Minute signal intensity on DWI was initially detected at the splenium of the corpus callosum, and later expanded to the corticomedullary junction (A-G). Diffuse leukoencephalopathy and high signal intensity in the splenium of the corpus callosum on  $T_2$ WI were also present in 2011 (H), and expanded gradually (H-N). High signal intensity in the middle cerebellar peduncles on DWI and  $T_2$ WI appeared in 2013 (P, W), and increased over time (P-U, W-AB).

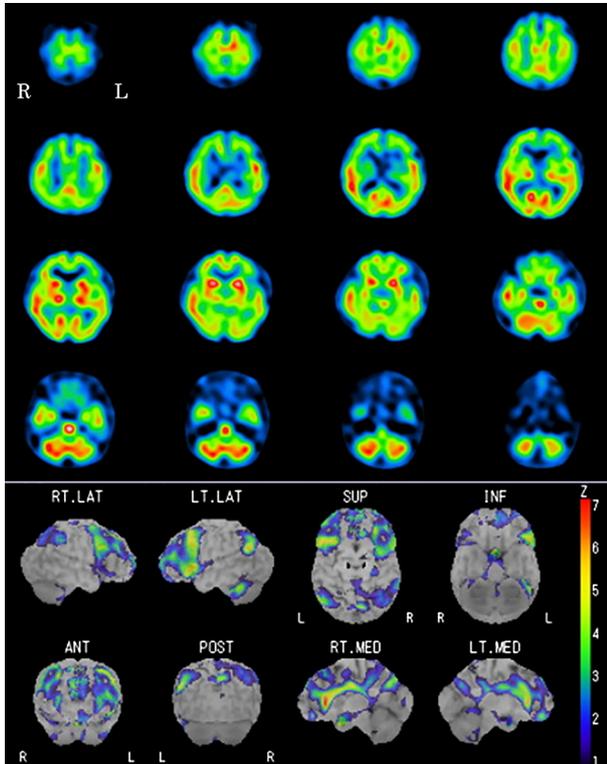


Fig. 3 Images of  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT scan and 3D-SSP analysis conducted in 2019.

Reduction of cerebral blood flow was observed in the bilateral frontal lobes, parietal lobes, posterior cingulate cortices, and precuneus. Uptake in the occipital lobes and cerebellum was preserved.  $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT = N-isopropyl-p- $^{123}\text{I}$ jodoamphetamine single photon emission computed tomography. 3D-SSP = Three-dimensional stereotactic surface projection.

リー内服と分岐鎖アミノ酸製剤の点滴静注を開始した。入院 2 日目には血中アンモニア 28 mg/dl と正常化し、意識状態は改善傾向であった。以後血中アンモニア値は正常範囲内で経過し、入院 7 日目には意識清明となった。その後は排便コントロールのみで随時血中アンモニア値は正常範囲内にとどまったため、シャント血管塞栓術は行わずに経過観察の方針となった。

しかし意識障害の改善後も認知機能障害は残存した。Mini-mental state examination (MMSE) : 20/30 点, frontal assessment battery (FAB) : 5/18 点であり、記憶力と前頭葉機能の障害がめだつた。両側手掌おとがい反射と、両側把握反射が陽性だった。シェロング試験は陰性だった。DWI における皮髄境界の特徴的な所見と、緩徐進行性の認知機能障害があることから NIID が疑われた。神経伝導検査では明らかな異常所見を認めなかった。左下腿遠位 (外果から約 5 cm 近位) からの皮膚生検の病理組織学的検査では、皮膚線維芽細胞、皮膚汗腺細胞、皮膚脂肪細胞において抗 p62 抗体で染色される核内封入体が観察された (Fig. 4)。また repeat primed PCR 法を用いた血液の遺伝子診断で *NOTCH2NL*C 遺伝子の GGC リピート伸長を認めた。以上の経過と検査所見から NIID と診断し、自宅退院し外来で経過観察した。

2020 年 9 月に再度嘔吐発作が出現した。意識障害はなく、血中アンモニア値は 52 mg/dl と正常範囲内であった。MRI では中小脳脚病変がさらに拡大していた。嘔気に対し対症療法を行い経過観察したところ、入院 6 日目に自然軽快したため自宅退院した。

## 考 察

成人発症 NIID は皮膚生検による診断方法が確立されて以降、主に日本と中国で症例報告数が増加している。孤発性と

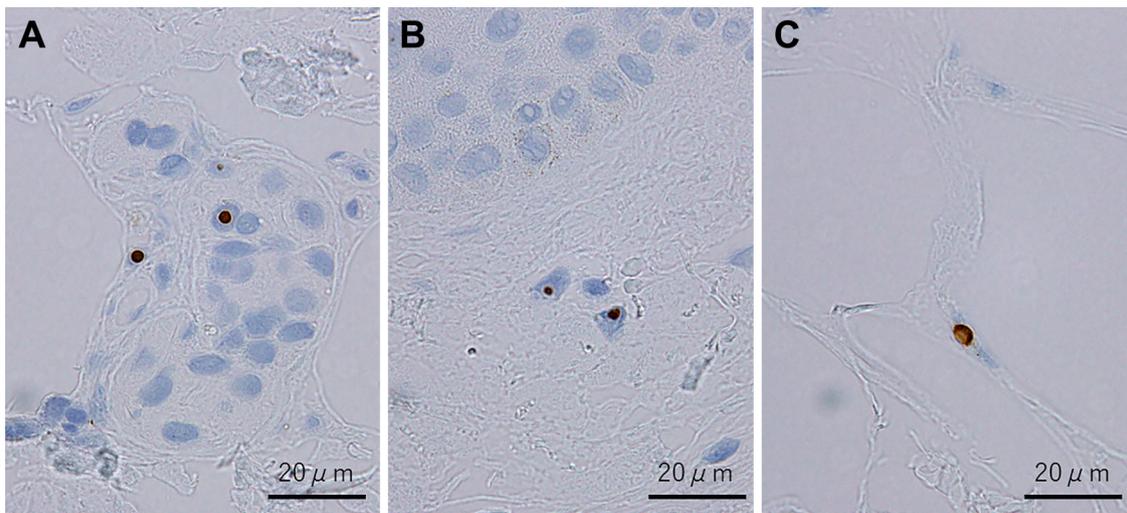


Fig. 4 Histopathological findings of skin biopsy samples. Immunostaining showed p62-positive intranuclear inclusions in sweat gland cells (A), fibroblasts (B), and fat cells (C).

家族性の症例が報告されており<sup>4)~6)</sup>、臨床的特徴が明らかになりつつある。曽根は成人発症 NIID121 例の臨床症状を検討し、初発症状にもの忘れを示す群と筋力低下を示す群に分類した<sup>7)</sup>。孤発性 NIID の大半は高齢発症のもの忘れ群であり、家族性 NIID はもの忘れ群と若年発症する筋力低下群の 2 群に分かれていた。その他の症状としては、縮瞳や膀胱機能障害、嘔吐などの自律神経障害、運動失調、遷延する意識障害、全身性痙攣、脳炎様症状、振戦、筋固縮、感覚障害、異常行動などが報告されている<sup>7)</sup>。

本症例は認知機能障害を初発症状とし、神経因性膀胱、便秘、嘔吐発作が認められた。さらに門脈体循環シャントを合併し、肝性脳症を発症していた。本患者の弟と妹ともに 60 歳代で社会生活困難となっており、家族性 NIID であった可能性がある。

嘔吐発作は、当院第 1 回目入院の時点では肝性脳症による症状と考えられていた。しかし 2 回目の入院時には血中アンモニア値が正常であったにもかかわらず同様の症状を認めたことから、繰り返す嘔吐は NIID の症状であったと考えられた。嘔吐発作は NIID の症候の一つとして報告されている<sup>8)</sup>。意識障害や異常行動は血中アンモニア濃度の低下に伴い改善したことから、肝性脳症の症状であったと考えられた。肝内門脈体循環シャントによる肝性脳症は稀であり<sup>9)~11)</sup>、先天性もしくは、肝疾患や外傷等の後天的要因によりシャントが形成されると考えられている。NIID と肝内門脈体循環シャントの合併例の報告は文献検索した範囲で認められなかった。Chen らは 51 例の NIID 患者の臨床所見を評価し、全例で腹部エコー検査を行っているが、門脈体循環シャントが存在する症例の記載はなかった<sup>12)</sup>。したがって本症例は NIID と門脈体循環シャントの偶発的な合併であったと考えられるが、肝性脳症が NIID の増悪と同時期に出現した理由は、NIID による便秘症の増悪により血中アンモニア濃度が上昇したためと推察される。Chen らによると NIID の約半数例で便秘症が認められていた<sup>12)</sup>。

NIID の認知機能検査では一般的に、MMSE と比較し FAB がより顕著に低下するとされている。また脳血流 SPECT では、脳炎様症状や脳卒中様発作を呈した症例では脳血流上昇が認められたという報告があるが<sup>13)14)</sup>、多くの症例では大脳皮質の血流低下が認められる<sup>4)</sup>。本症例でも FAB の著明な低下が認められ、さらに手掌おとがい反射や把握反射が陽性であり前頭葉機能の低下が示唆された。MRI T<sub>2</sub>WI と FLAIR 画像の大脳白質病変や DWI 皮髄境界病変は前頭葉優位に存在しており、<sup>123</sup>I-IMP SPECT では両側前頭・頭頂葉の血流低下が認められ、臨床症状と矛盾しない画像所見であった。また後部帯状回と楔前部の血流低下も認められた。NIID ではアルツハイマー病に類似した血流低下パターンを示すことがある<sup>15)</sup>。

NIID は緩徐進行性の神経変性疾患と考えられているが、発症初期から脳画像変化を観察した報告は少ない<sup>16)~18)</sup>。発症時には MRI で大脳白質や脳梁膨大部の病変がすでに存在していたという報告がある一方<sup>15)</sup>、異常信号が出現する前に発症

した報告もあり<sup>17)</sup>、症状発症と MRI 信号変化のどちらが先行するかは議論の余地がある。本症例は認知機能障害を発症する前に MRI 検査が施行されており、画像の経時的変化を検討する上で貴重な症例であった。皮髄境界に沿った異常信号は認知機能障害の発症前から出現しており、臨床症状の増悪とともに前頭葉優位に左右対称に拡大していた。経過中に消退することなく進行していることから不可逆的な細胞変性が起きていると考えられるが、病理組織学的には皮髄境界の DWI 高信号域と一致した白質の海綿状変化があると報告されている<sup>19)</sup>。

また脳梁膨大部や両側中小脳脚にも信号変化が認められた。Wang らは MRI を経時的に観察した NIID 患者 9 例の報告を行っているが<sup>20)</sup>、そのうち 7 例に脳梁膨大部病変が存在していた。さらに脳梁膨大部では皮髄境界よりも早期もしくは同時期に信号変化が出現していた。本症例では認知機能障害の発症前にすでに皮髄境界と脳梁膨大部に信号変化が認められたが、信号強度は先に脳梁膨大部で増強し、遅れて皮髄境界で増強していった。このことから脳梁膨大部の DWI 高信号像は早期 NIID 診断の一助となる可能性があると考えられる。

両側中小脳脚の病変については、Sugiyama らは NIID 患者 8 例中 4 例に信号変化があったと報告している<sup>21)</sup>。さらに小脳の paravermal area にも 8 例中 6 例で病変があり、NIID の運動失調症状との関連が示唆されている。本症例ではもの忘れと同時期に中小脳脚病変が出現し、経時的に信号が増強しているが、明らかな運動失調症状は認められなかった。また、慢性の高アンモニア血症で中小脳脚に MRI 信号変化をきたすことがある<sup>22)</sup>。そのため本症例の中小脳脚の信号変化は、NIID と門脈体循環シャントのどちらも原因となりうるが、高アンモニア血症による変化であった場合は今後消退していく可能性がある。

以上、認知機能障害出現前から MRI 画像を観察し得た NIID の 1 例を報告した。また肝内門脈体循環シャントも合併した稀な症例であった。皮髄境界と脳梁膨大部の DWI 高信号は認知機能障害の発症に先行して出現し、経時的に緩徐に増大した。特徴的な皮髄境界病変だけではなく脳梁膨大部に早期から DWI 高信号像が認められることを念頭に置くことが、早期診断のため有用であると考えられた。我が国において MRI は一般的に行われる検査であり、NIID 全経過における画像変化の解明が診断および病態の理解に重要となる。

謝辞：本例の画像提供をいただきました。中村記念病院、小樽市立病院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、団体はいずれも有りません。

## 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 (Berl)* 1968;10:54-73.

- 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, 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.
- 4) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.
- 5) 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.
- 6) Kimber TE, Bluumbers PC, Rice JP, et al. Familial neuronal intranuclear inclusion disease with ubiquitin positive inclusions. *J Neurol Sci* 1998;160:33-40.
- 7) 曾根 淳. 神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID). *臨床神経* 2020;60:653-662.
- 8) Okamura S, Takahashi M, Abe K, et al. A case of neuronal intranuclear inclusion disease with recurrent vomiting and without apparent DWI abnormality for the first seven years. *Heliyon* 2020;6:e04675.
- 9) Itai Y, Saida Y, Irie T, et al. Intrahepatic portosystemic venous shunts: spectrum of CT findings in external and internal subtypes. *J Comput Assist Tomogr* 2001;25:348-354.
- 10) Lin ZY, Chen SC, Hsieh MY, et al. Incidence and clinical significance of spontaneous intrahepatic portosystemic venous shunts detected by sonography in adults without potential cause. *J Clin Ultrasound* 2006;34:22-26.
- 11) 齊藤夏子, 山敷宣代, 高山拓也ら. 肝内門脈肝静脈シャントによる猪瀬型肝性脳症に対して経皮経肝塞栓術が奏功した 1 例. *肝臓* 2020;61:582-587.
- 12) Chen H, Lu L, Wang B, et al. Re-defining the clinicopathological spectrum of neuronal intranuclear inclusion disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;1:1930-1941.
- 13) Ataka T, Kimura N, Matsubara E. Temporal changes in brain perfusion in neuronal intranuclear inclusion disease. *Intern Med* 2021;60:941-944.
- 14) Ishihara T, Okamoto T, Saida K, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with an MELAS-like episode in chronic polyneuropathy. *Neurol Genet* 2020;6:e531.
- 15) 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—. *Medical Practice* 2015;32:1048-1052.
- 16) Abe K, Fujita M. Over 10 years MRI observation of a patient with neuronal intranuclear inclusion disease. *BMJ Case Rep* 2017;bcr2016218790.
- 17) Chen L, Wu Lin, Li S, et al. A long time radiological follow-up of neuronal intranuclear inclusion disease. *Medicine (Baltimore)* 2019;97:e13544.
- 18) 徳永隆司, 西村裕之, 立花久大ら. 発症後 10 年以上経過観察し得た神経核内封入体病の 1 例. *神経内科* 2017;86:251-254.
- 19) Yokoi S, Yasui K, Hasegawa Y, et al. Pathological background of subcortical hyperintensities on diffusion-weighted images in a case of neuronal intranuclear inclusion disease. *Clin Neuropathol* 2016;35:375-380.
- 20) Wang Y, Wang B, Wang L, et al. Diagnostic indicators for adult onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Clin Neuropathol* 2020;31:7-18.
- 21) 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;38:2011-2104.
- 22) Fukukawa R, Sakakibara R, Hosoe N, et al. Ataxia and middle cerebellar peduncle lesions in hepatic encephalopathy. *Neuroradiology* 2009;51:273-274.

## Abstract

**A case of neuronal intranuclear inclusion disease with serial MRI changes observed from before onset of forgetfulness**

Ryosuke Oda, M.D.<sup>1)</sup>, Mai Fujikura, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Takashi Hayashi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Manabu Matsuya, M.D.<sup>1)</sup>, Jun Sone, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup> and Shun Shimohama, M.D., Ph.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Neurology, Saiseikai Otaru Hospital

<sup>2)</sup> Department of Neurology, National Hospital Organization Suzuka National Hospital

<sup>3)</sup> Department of Neurology, Sapporo Medical University School of Medicine

A 70-year-old woman presented with a 6-year history of cognitive dysfunction, neurogenic bladder, constipation and recurrent vomiting, and gradual worsening of symptoms. At the first admission to our department, she was also found to have hepatic encephalopathy due to intrahepatic portosystemic shunt. Head MRI revealed abnormal signal intensity at the corticomedullary junction, the splenium of the corpus callosum, and bilateral middle cerebellar peduncles on DWI. She was diagnosed with intranuclear inclusion disease (NIID) based on skin biopsy and genetic testing of *NOTCH2NLC*. In a retrospective review of serial head MRI findings for ten years, abnormal signal intensity at the corticomedullary junction and the splenium of the corpus callosum on MRI existed prior to the onset of cognitive dysfunction, and expanded gradually. For early diagnosis of NIID, it is important to focus not only on the characteristic high signal intensity at the corticomedullary junction, but also on the signal at the splenium of the corpus callosum from the early stage.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2021;61:727-732)

**Key words:** neuronal intranuclear inclusion disease, splenium of corpus callosum, serial changes, intrahepatic portosystemic shunt, hepatic encephalopathy

---