

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)

○ 概要

1. 概要

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease : NIID)は、長らく共通する病理組織学的な特徴に基づいて提唱されてきた神経変性疾患である。H&E 染色標本にてエオジン好性に染色され、抗ユビキチン抗体もしくは抗 p62 抗体により陽性に染色される核内封入体が、中枢神経系および末梢神経系の神経細胞、glia 細胞、Schwann 細胞さらに一般臓器の細胞の核内に広く認められる神経変性疾患とされてきた。当初は NIID 症例ごとに異なる臨床症候が報告されていたため臨床診断は困難とされ、多くの症例が剖検で NIID と診断される状況であった。

2011 年に皮膚生検が NIID の生前診断に有効であると報告された後、頭部 MRI 画像上で白質脳症を呈し、DWI (Diffusion weighted image) 画像にて、大脳の皮髄境界が高信号を呈するといった特徴的な所見を呈する高齢発症の認知症例が多く診断されるようになっていく。2019 年には、NIID の原因として *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が報告され、遺伝子解析での診断が可能となっている。発症年齢については、小児発症例から 60 代以降の高齢発症例まで幅広く報告されている。高齢発症で認知症および白質脳症を呈する症例が大多数を占めているが、比較的若年発症で末梢神経障害および筋力低下を呈する症例、亜急性の脳炎様症状を呈する症例をはじめ、多彩な症状を呈する症例が報告されている。

2. 原因

NIID は神経系の細胞および一般臓器の細胞の核内に広く核内封入体を認めることを特徴とする。*NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列の延長が原因とされているが、リピートの延長が認められていても発症しない症例も報告されており、現在も、封入体や遺伝要因を手がかりに発症機序および原因については研究が進められている。

3. 症状

NOTCH2NLC 遺伝子の GGC リピート配列の延長を認めた NIID 150 例の解析では、初発症状として、もの忘れを主訴とする群、筋力低下が前景となる群、さらに、もの忘れあるいは筋力低下が前景に立たない NIID 症例群の 3 群が認められているが、いずれの群においても、末梢神経障害および自律神経障害を伴う症例が多い。

もの忘れを初発症状に受診する症例は、平均発症年齢は 60 代後半で、縮瞳、失調、膀胱機能障害、遷延する意識障害などが高頻度に認められている。また、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐を呈する亜急性の脳炎様の症状を認める症例もある。

筋力低下群については、発症年齢が平均で 20 代後半と、他の群に比べて低いかわりに、病期の長い傾向が認められている。四肢筋力低下、感覚障害、縮瞳、膀胱機能障害、嘔吐発作などが認められる。末梢神経障害に伴う症候に加えて自律神経障害に伴った症候が多く認められている。

もの忘れあるいは筋力低下が前景に立たない NIID 症例群では、平均発症年齢は 60 代後半で、脳炎

様症状が初発症状であった例が大半である。脳炎様症状、意識障害、失調、縮腫、膀胱機能障害などが認められる。

4. 治療法

根本的な治療法はない。神経因性膀胱、振戦、痙攣等の症状に対しては、それぞれ対症療法が行われる。脳炎様の症状の出現と同時に、著明な脳浮腫とガドリニウム造影所見を MRI 上で認めた症例では、ステロイドパルス療法を行って、脳浮腫の軽減および意識レベルの改善が得られた症例も認めている。

5. 予後

神経核内封入体病の症状は、多くの症例については緩徐に進行する。もの忘れで発症する群については、発症後5年程度で、体幹失調から自立歩行が困難となるとともに、高次機能障害、失語等が顕著となり、最終的には臥床状態に至る。四肢筋力低下で発症する群については、10年単位で徐々に全身の筋力低下、筋萎縮が進行し、10～30年の経過で臥床状態となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数

約 460 人

2. 発病の機構

不明

3. 効果的な治療方法

未確立

4. 長期の療養

要

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

Modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケール、のいずれかが 3 以上を対象とする。

○ 情報提供元

難治性疾患政策研究事業 神経核内封入体病(NIID)の臨床疫学調査および疾患概念確立 研究班

研究代表者 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師 曾根 淳

<診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

神経核内封入体病 Neuronal intranuclear Inclusion disease (NIID)の診断基準

A 症状

1. 認知機能障害
2. 筋力低下
3. 自律神経障害(神経因性膀胱、縮瞳($\leq 2.0\text{mm}$)、反復性嘔吐発作、反復性失神発作のいずれか1つ以上)
4. 小脳性あるいは／および感覚性運動失調
5. 急性から亜急性に出現する意識障害

B 検査所見

1. 頭部 MRI 画像で白質脳症を認め、かつ拡散強調画像にて皮髄境界に沿った異常高信号を認める
2. 末梢神経伝導検査で運動神経伝導速度(MCV)の低下*1

C. 病理所見*2

1. 皮膚組織において、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される核内封入体を、脂肪細胞、汗腺細胞、線維芽細胞の3種類すべての細胞種において認める。
2. 中枢神経組織の神経細胞およびグリア細胞において、あるいは末梢臓器の神経組織あるいは皮膚以外の非神経組織の細胞に、HE 染色でエオジン好性に染色され、ユビキチンもしくは p62 陽性に染色される核内封入体を認める。

D. 遺伝学的検査

NOTCH2NLC 遺伝子の変異(GGC 繰り返し配列の延長)を認める*3

E. 鑑別診断

脆弱 X 随伴振戦／失調症候群 (FXTAS: fragile X-associated tremor/ataxia syndrome) を *FMR1* 遺伝子検査により除外できる。同一の遺伝子の変異で、眼咽頭遠位型ミオパチーを起こす場合がある。顔面、眼筋、咽頭筋の筋力低下が前景にたち、中枢神経症状が目立たない場合は、遠位型ミオパチー(指定難病30)の眼咽頭遠位型ミオパチーとする。

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cのうち1項目以上およびDを満たすもの

Probable: Aのうち3項目以上+Bのうち2項目以上+Cを1項目以上みたし、病理所見が矛盾しないもの

Aのうち1項目以上+Bのうち2項目以上+Cのうち1項目以上およびEをみたすもの*2

Aのうち3項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Dを満たすもの

Possible: Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Cのうち1項目以上を満たすもの

Aのうち2項目以上+Bのうち1項目以上を満たし、Dを満たすもの

*1 MCV については、正中神経 50.2 m/s, 尺骨神経 48.8m/s, 脛骨神経 39.9 m/s 以下が MCV 低下の指標である。

*2 神経核内封入体病では、核内封入体は、中枢および末梢神経細胞、グリア細胞および皮膚、腎臓などの一般臓器の細胞に広く分布するといった特徴的な分布を示すとされている。

*3 NOTCH2NLC 遺伝子のリピート配列については、CGG と表記する場合もある。

<重症度分類>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養の評価スケール、障害者総合支援法における障害支援区分における「精神症状・能力障害二軸評価」精神障害の評価スケール、能力障害の評価スケール、のいずれかが 3 以上を対象とする。

日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書		
modified Rankin Scale		参考にするべき点
0	全く症候がない	自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助を必要とする状態である
6	死亡	

食事・栄養の評価スケール

0. 症候なし。

1. 時にむせる、食事動作がぎこちないなどの症候があるが、社会生活・日常生活に支障ない。

2. 食物形態の工夫や、食事時の道具の工夫を必要とする。

3. 食事・栄養摂取に何らかの介助を要する。

4. 補助的な非経口的栄養摂取(経管栄養、中心静脈栄養など)を必要とする。

5. 全面的に非経口的栄養摂取に依存している。

精神症状

- 1: 症状がまったくないか、あるいはいくつかの軽い症状が認められるが日常生活の中ではほとんど目立たない程度である。
- 2: 精神症状は認められるが、安定化している。意思の伝達や現実検討も可能であり、院内の保護的環境ではリハビリ活動等に参加し、身辺も自立している。通常の対人関係は保っている。
- 3: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達や現実検討にいくらかの欠陥がみられるが、概ね安定しつつあるか、または固定化されている。逸脱行動は認められない。または軽度から中等度の残遺症状がある。対人関係で困難を感じることもある。
- 4: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達か判断に欠陥がある。行動は幻覚や妄想に相当影響されているが逸脱行動は認められない。あるいは中等度から重度の残遺症状（欠陥状態、無関心、無為、自閉など）、慢性の幻覚妄想などの精神症状が遷延している。または中等度のうつ状態、そう状態を含む。
- 5: 精神症状、人格水準の低下、認知症などにより意思の伝達に粗大な欠陥（ひどい滅裂や無言症）がある。時に逸脱行動が見られることがある。または最低限の身辺の清潔維持が時に不可能であり、常に注意や見守りを必要とする。または重度のうつ状態、そう状態を含む。
- 6: 活発な精神症状、人格水準の著しい低下、重度の認知症などにより著しい逸脱行動（自殺企図、暴力行為など）が認められ、または最低限の身辺の清潔維持が持続的に不可能であり、常時嚴重な注意や見守りを要する。または重大な自傷他害行為が予測され、嚴重かつ持続的な注意を要する。しばしば隔離なども必要となる。

能力障害

- 1: 精神障害あるいは知的障害を認めない、あるいは精神障害あるいは知的障害を認めるが、日常生活および社会生活は普通に出来る。
- 2: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に一定の制限を受ける。
- 3: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、時に応じて支援を必要とする。
- 4: 精神障害あるいは知的障害を認め、日常生活または社会生活に著しい制限を受けており、常時支援を要する。
- 5: 精神障害あるいは知的障害を認め、身の回りのことはほとんどできない。

<対象となる者の割合>

上記<重症度分類>を用いた場合、対象となる患者のおおよその割合(%)は 29%である。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。