

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に関する研究

曾根 淳

研究要旨

NIID が疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を蓄積しその臨床像を解析した。また、報告例の少ない小児期に発症した NIID 症例についてもその臨床像を検討した。NIID との鑑別が問題となる FXTAS の臨床像を検討するとともに、NIID の診断基準作成にあたって、FXTAS の診断基準を参考に検討を行なった。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

岩崎 靖	愛知医科大学 教授
田中 章景	横浜市立大学 教授
高嶋 博	鹿児島大学 教授
水野 敏樹	京都府立医科大学 教授
石井 一弘	筑波大学 准教授
岡西 徹	鳥取大学 准教授
尾方 克久	国立病院機構東埼玉病院 副院長
吉田 眞理	愛知医科大学 特命研究教授
祖父江 元	愛知医科大学 学長

細に病理所見を検討した。また、報告例の少ない小児期に発症したNIID症例についてもその臨床像を検討した。さらに、これらの解析の結果、高頻度に認められる臨床症状および検査所見について、感度および特異度を検討した。実臨床の現場では、遺伝カウンセリングの結果、遺伝子検査を希望しない状況もあるため、皮膚生検所見のみ陽性であればNIIDと診断した場合と、皮膚生検と遺伝子検査の双方で陽性であればNIIDと診断した場合の両方で検討を行なった。

また、NIIDとの鑑別が問題となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホートにおいて、遺伝子検査では診断がついていない症例について、FMR1遺伝子のpremutationの有無についてスクリーニングを行いその頻度を検討した。さらに、NIIDの診断基準を策定するにあたって、先に指定難病として指定され、同様のGGCリピート配列の延長が原因となっているFXTASの診断基準策定を参考に、今後NIIDの診断基準策定に関して必要な課題について検討を行なった。

また、NIIDとの鑑別が問題となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホートにおいて、遺伝子検査では診断がついていない症例について、FMR1遺伝子のpremutationの有無についてスクリーニン

A. 研究目的

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease:NIID)患者を、頭部MRI DWI画像、皮膚生検さらにNOTCH2NLC遺伝子検査を組み合わせることによって、臨床的、病理学的、および遺伝子解析により確実に診断、蓄積したうえで、臨床像を検討する。その上で、類似の臨床像を示す神経変性疾患、特にFXTAS(脆弱X随伴振戦/失調症候群)との鑑別について検討した上で、NIIDの診断基準および重症度分類の作成を目指す。

B. 研究方法

NIIDが疑われる症例に対し、皮膚生検および遺伝子検査を行い、双方とも陽性である症例を蓄積し臨床像を解析した。1例については剖検を施行し、詳

グを行いその頻度を検討した。さらに、NIIDの診断基準を策定するにあたって、先に指定難病として指定され、同様のGGCリピート配列の延長が原因となっているFXTASの診断基準策定を参考に、今後NIIDの診断基準策定に関して必要な課題について検討を行なった。

(倫理面への配慮)

これらの研究に使用する試料および情報の使用については、愛知医科大学医学部倫理委員会で承認され、患者または代諾者に十分に説明し、文書で同意を得ている。

C. 研究結果

今年度に新たに診断した症例に加え、これまでのNIIDコホートに蓄積されていた症例を加え、病理所見および遺伝子検査の双方で診断された合計150例のNIID症例について臨床像を解析した。初発症状としてももの忘れを初発に受診する例が94例と大半を占めた。このもの忘れ群では、もの忘れを全例で認めたほか、縮瞳を50.8%、膀胱機能障害を45.5%といった自律神経障害に伴う症状を高頻度に認めた。また失調を47.2%、筋力低下も33.3%に認めた。検査所見では、頭部MRI DWI異常高信号、白質脳症に加えてSPECT低灌流、脳室拡大、運動神経伝送速度遅延を高頻度に認めた。筋力低下を主症状とする筋力低下群には、発症年齢が平均で27.5才と低いかわりに、病期の長い症例が多く含まれていた。筋力低下に加え、感覚障害が83.3%と高頻度に認められ、縮瞳が66.7%、膀胱機能障害が58.3%、嘔吐発作が46.2%と自律神経障害に伴う症状を高頻度に認めた。ついで物忘れが23.1%に認められた。初発症状が物忘れでもなく、筋力低下でもない症例を集めたその他群では、脳炎様症状が最も高頻度に認められ55.5%、意識障害を52.4%、失調および物忘れが48.8%、縮瞳を43.8%、膀胱機能障害を40.5%に認める結果となった。検査結果では、運動神

経伝導速度遅延を100%認めたほか、頭部MRI DWI異常高信号およびT2白質脳症を97.6%、脳血流SPECT低灌流を77.8%に認めた。150例全例での検討では、物忘れを78.7%、縮瞳を49.5%、膀胱機能障害を43%、失調を42.5%、筋力低下を38.8%、意識障害を33.6%に認めた。検査結果では、頭部MRI DWI異常高信号を97.8%、T2白質脳症を97.1%、運動神経伝導速度遅延を94.2%、FAB低下を78.7%に認めた。また、髄液タンパクの上昇を63.5%に認めた。

NIID小児例の検討では、10歳から嘔吐発作、縮瞳、低血圧などといった自律神経障害にともなった症状が出現し、前景に立っていたが、その後、急性脳炎様の症状を発症、その後四肢の筋力低下が徐々に進行するといった経過であった。また、食道アカラシアも発症した。このような症状を呈する小児例についてはNIIDを鑑別として上げる必要があると考えられ、今後さらに検討が必要である。

また、NIIDとの鑑別が重要となるFXTASに関しては、遺伝性運動失調のコホート995例の解析の結果、3例でFMR1遺伝子のGGCリピート配列の延長を認めた。このうち2例では、頭部MRIにおいて拡散強調像(DWI)にて皮髄境界の高信号を呈し、NIIDと類似する所見が認められた。また、頭部MRIでのMCP signがFXTAS診断基準の大項目の1つで特徴的所見であるとされているものの、実際には、多系統萎縮症、NIID、橋梗塞、橋出血、Wilson病、chronic acquired hepatocerebral degeneration, 橋外髄鞘崩壊(extrapontine myelinolysis)などの代謝性疾患や脱髄疾患でも見られることがあるため、鑑別が重要であると考えられた。さらに、実際のFXTAS症例を参考に、FXTASの診断基準との整合性を検討し、NIID診断基準作成について、必要な視点を検討した。

これらの結果について検討した上で、2022年1月IDの診断基準案を作成した。現在、日本神経学会と

の間で、学会承認に向けた最終的なすり合わせを行
なっている。

D. 考察

皮膚生検で陽性かつNOTCH2NLCのGGCリピート延長を認めたNIID症例の検討では、物忘れ、自律神経障害、失調、筋力低下、意識障害を高頻度に認め、検査結果では、頭部MRI DWI異常高信号、T2白質脳症、運動神経伝導速度遅延、髄液タンパクの上昇を高頻度に認めたことから、これらの症状、および検査結果を組み合わせ、感度、特異度などを考慮するとともに、遺伝子検査の重みづけなどを、FXTASの診断基準を参考にしながら、NIIDの診断基準を検討する必要があると考えられた。

今回、NOTCH2NLCのGGCリピート延長を認めた小児発症例が報告された。食道アカラシアといった、今までNIIDではあまり報告がなかった症候が明らかとなった事で、今後食道アカラシアについてもNIIDが原因となってくることを念頭に鑑別しあげなければならなくなるとおもわれた。今後、症例報告、学会発表などを通じて、小児科領域の先生方にもNIIDの疾患概念について啓蒙し、症例を蓄積することが必要であるとと考えられた。

E. 結論

今回作成したNIID機診断基準案について、その制作過程等を含めて、日本神経学会に説明し、承認を得る必要がある。また、NIID小児発症例については、さらなる疾患概念の啓蒙、症例の蓄積、検討が必要であり、継続的な自然歴の検討が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K et al. Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report. *Cerebral Circulation* 2022;3,100127.
- 2) Fukuda H, Yamaguchi D, Nyquist K et al. Father-to-offspring transmission of extremely long NOTCH2NLC repeat expansions with contractions: genetic and epigenetic profiling with long-read sequencing. *Clinical Epigenetics* 2021; 13.
- 3) 小田亮介, 藤倉舞, 林貴士ら。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。臨床神経学 2021;(61) 727-732.
- 4) Kikumoto M, Nezu T, Shiga Y et al. Case of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease With Dynamic Perfusion Changes Lacking Typical Signs on Diffusion-Weighted Imaging. *Neurology Genetics* 2021;(7),e601.
- 5) Boivin M, Deng J, Pfister V et al. Translation of GGC repeat expansions into a toxic polyglycine protein in NIID defines a novel class of human genetic disorders: The polyG diseases. *Neuron* 2021;(109), 1825~1835.e5.
- 6) 曾根淳. 神経核内封入体病. *Dementia Japan* 2022;(36) 134-141.
- 7) Toko M, Ohshita T, Kurashige T et al. FXTAS is difficult to differentiate from neuronal intranuclear inclusion disease through skin biopsy: a case report. *BMC Neurology* 2021;(21).
- 8) Higuchi Y, Ando M, Yoshimura A et al. Prevalence of Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome in Patients with Cerebellar Ataxia in Japan. *Cerebellum*

2. 学会発表

- 1) 曾根淳. シンポジウム16. NIIDのNOTCH2NLC GGCリピート延長と臨床病理像 第62回日本神経学会学術大会. 2021年 5月

2) 曾根淳.学会賞記念講演. 神経核内封入体病 (NII
D) の臨床病理像の解析および原因遺伝子同定 第40
回日本認知症学会学術大会. 2021年 10月

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

<NIID 診断基準案 2021 年版>

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

A 症状

1. 筋力低下(四肢、顔面、眼筋、咽頭筋を含む)
2. 認知機能障害
3. 自律神経障害(嘔吐発作、神経因性膀胱、失神発作、縮瞳(≤2.0mm)のいずれか1つ以上)
4. 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
3. 髄液蛋白の上昇(>45mg/dl)

C. 病理所見

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の 2 種類の細胞種において、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認める。これらの核内封入体は、神経細胞、グリア細胞および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。
3. 皮膚以外の末梢臓器の神経組織あるいは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*1

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

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち 3 項目以上+Bのうち 2 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、および D を満たすもの

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

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

*1 *NOTCH2NLC* 遺伝子の GGC リピート配列に対し Repeat Primed PCR 法にて、増幅、電気泳動し、漸減する鋸歯状のパターンを示すものを延長とする。

*2 *NOTCH2NLC* 遺伝子の変異を検討できなかった症例について適用する。

<重症度分類案>

Modified Rankin Scale(mRS)、食事・栄養、行動異常、意味性認知症のそれぞれの評価スケールを用いていずれかが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 (N)

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。

行動異常

0 : 社会的に適切な行動を行える。

- 1 : 態度、共感、行為の適切さに最低限だが明らかな変化。
- 2 : 行動、態度、共感、行為の適切さにおいて、軽度ではあるが明らかな変化。
- 3 : 対人関係や相互のやり取りに相当な影響を及ぼす中等度の行動変化。

4：対人相互関係が総て一方向性である高度の障害。

意味性認知症

0：正常発語、正常理解。

1：最低限だが明らかな喚語障害。通常会話では、理解は正常。

2：しばしば生じる発語を大きく阻害するほどではない程度の軽度の喚語障害、軽度の理解障害。

3：コミュニケーションを阻害する中等度の喚語障害、通常会話における中等度の理解障害。

4：高度の喚語障害、言語表出障害、理解障害により実質的にコミュニケーションが不能。