

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

研究代表者 曾根 淳 愛知医科大学 加齢医科学研究所 講師

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。高頻度に認められる症状および検査異常、さらにNIIDの診断基準における診断のカテゴリーについて感度および特異度を検討し、研究班内外との議論検討の上、NIID診断基準最終案を作成した。

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  
高島 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 鳥取大学医学部附属病院 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

も見られるため、皮膚生検のみで診断した場合と皮膚生検および遺伝子検査の双方で診断した場合とで、それぞれ比較検討を行う。

(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、文書で同意を得た。

C. 研究結果

NIID多数例での皮膚所見、遺伝子解析結果および臨床データの解析の結果、さらには感度、特異度の結果を元に、研究班内で繰り返し討議を行なった。また、日本神経学会の中に、NIID研究班外からも、意見をとりいれるべきとの意見がある、との指摘があったため、研究班外からも意見をいただき議論した上で、診断基準案に改訂を加え、NIID診断基準最終案を作成し、日本神経学会に学会承認を得るために提出した。

D. 考察

多数例での検討の結果、これまでは、NIID患者は、筋力低下群と物忘れ群で、大多数を占めると考えられていたが、脳炎様症状が初発症状となる例が多数存在することが明らかとなったため、神経内科領域のみならず、救急医療の領域にも、疾患概念の啓蒙が必要と考えられた。

E. 結論

神経核内封入体病の診断基準および重症度分類を策定し、臨床の場面で運用するとともに、疾患概念を確立し広く啓蒙することが必要である。

A. 研究目的

神経核内封入体病患者を、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診断、蓄積し、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、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、詳細に病理所見を検討した。

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異常について、NIID診断における感度および特異度を検討した。さらに、NIID診断基準における診断のカテゴリーについても、臨床症状および検査結果の組み合わせのさまざまなパターンについて、それぞれ感度および特異度を検討し、その妥当性を検討した。また、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患者

|   |  |
|---|--|
| F. 健康危険情報   | なし   |
| G. 研究発表   | (9) 上田凌大, 小泉崇, 水野敏樹 ら. 急性発症の異常言動にて救急受診した神経核内封入体病の一例. <i>臨床神経学</i> 62(5):369-372,2022.              |
| 1. 論文発表   | 2. 学会発表  |
| (1) Sone J, Ueno S, Akagi A et al. NO TCH2NLC GGC repeat expansion causes retinal pathology with intranuclear inclusions throughout the retina and causes visual impairment. <i>Acta Neuropathol Commun.</i> 11(1):71, 2023.                | (1) 曾根淳. 白質脳症 臨床と基礎のupdate.第63回日本神経学会総会学術大会. 2022/5. 東京.   |
| (2) Katayama T, Takahashi K, Yahara O et al. NOTCH2NLC mutation-positive neuronal intranuclear inclusion disease with retinal dystrophy: A case report and literature review. <i>Medicine.</i> 102(19):e33789, 2023.                        | (2) 曾根淳. 神経核内封入体病(Neuronal Intranuclear Inclusion Disease:NIID). 第63回 日本神経病理学会総会学術研究会. 2022/6. 京都. |
| (3) Ando M, Higuchi Y, Yuan J et al. Clinical phenotypic diversity of NOTCH2NLC-related disease in the largest case series of inherited peripheral neuropathy in Japan. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry.</i> Online ahead of print. 2023.  | (3) 大谷 亮, 澁谷 和幹, 鈴木 陽一ら. 神経核内封入体病における末梢神経病変の電気生理学的特徴. 第52回臨床神経生理学会学術大会. 2022/11. 京都.               |
| (4) Miyamoto Y, Okazaki T, Watanabe K et al. First detailed case report of a pediatric patient with neuronal intranuclear inclusion disease diagnosed by NOTCH2NLC genetic testing. <i>Brain Dev.</i> 45(1):70-76, 2023.                    | (4) 井上 夏実, 和田 将史, 佐貫 史明ら. 神経核内封入体病に腎機能障害を合併した一例. 第52回日本腎臓学会西部学術大会. 2022/11.熊本.                     |
| (5) Sone J. Recent topics of neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). <i>Neurology and Clinical Neuroscience.</i> <a href="https://doi.org/10.1111/ncn3.12675">https://doi.org/10.1111/ncn3.12675</a> . Online ahead of print. 2022. | H. 知的財産権の出願・登録状況<br>(予定を含む。)   |
| (6) Kameyama S, Mizuguchi T, Doi H et al. Patients with biallelic GGC repeat expansions in NOTCH2NLC exhibiting a typical neuronal intranuclear inclusion disease phenotype. <i>Genomics.</i> 114(5):110469, 2022.                          | 1. 特許取得  |
| (7) Kutsuna F, Tateishi Y, Yamashita K et al. Perfusion abnormality in neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode: A case report. <i>Cereb Circ Cogn Behav.</i> 3:100127, 2022.                                       | 2. 実用新案登録  |
| (8) Miyatake S, Koshimizu E, Fujita A et al. Rapid and comprehensive diagnostic method for repeat expansion diseases using nanopore sequencing. <i>NPJ Genom Med.</i> 7(1):62, 2022.  | 3. その他   |
|   | なし   |
|   | なし   |
|   | なし   |