

Fisher 症候群様の症状を呈した孤発性成人型神経核内封入体病の 1 例

今井 健^{1)*} 加藤 文太¹⁾ 大島 淳¹⁾ 長谷川泰弘²⁾

要旨：症例は 63 歳女性。主訴は先行感染に引き続き発症した歩行困難で、運動失調と四肢腱反射消失を認めた。不全型 Fisher 症候群を疑って経静脈的免疫グロブリン療法を施行し、症状は一旦軽快した。しかし、約半年後より徐々に認知機能が低下しはじめ、約 1 年半後に一過性の運動失調が再度出現したため再入院。頭部 MRI 拡散強調画像で大脳皮質直下に線状高信号域、皮膚生検で神経核内封入体を認めた。家族内に類症者はなく、孤発性成人型神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) と診断。初回入院時の頭部 MRI でも大脳皮質直下の線状高信号を一部認めていたため、繰り返す一過性の運動失調は NIID によるものと考えた。

(臨床神経 2018;58:505-508)

Key words：神経核内封入体病, 成人型, Fisher 症候群, 急性発症, 一過性運動失調

はじめに

神経核内封入体病 (neuronal intranuclear inclusion disease; NIID) は稀な疾患とされてきたが、近年では特に成人発症例に対する認知が進み、報告例が増えている。多彩な臨床症状の疾患が含まれるが、発症年齢は幅広く、乳児型、幼少型、成人型に分類が可能である¹⁾。以前は多くの症例が剖検で初めて診断が確定し報告されていたが、近年、頭部 MRI の DWI での特徴的な所見が注目され、また皮膚生検が診断に有用であることが報告されたため²⁾、生前診断が可能となった。NIID の発症様式として緩徐進行性の経過が多いが、発作性に失調症状を繰り返した成人発症の NIID の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：63 歳女性

主訴：ふらつき

既往歴：なし。

家族歴：類症なし。

現病歴：2014 年 12 月中旬に下痢症状があった。約 1 週間後にふらついて歩行困難となり、当科に入院した。神経所見では運動失調と四肢の異常感覚を認め、四肢腱反射は消失しており、急性失調性ニューロパチーが考えられた。脳脊髄液検査で異常はなく、神経伝導速度検査では下肢の運動および感覚神経において伝導速度と振幅の低下を認めた。外眼筋麻

痺はなかったが先行感染を疑わせるエピソードがあったため、不全型 Fisher 症候群 (FS) を疑い、御本人に説明し同意を得た上で経静脈的免疫グロブリン療法 400 mg/kg を 5 日間施行した。抗ガングリオシド抗体は陰性だったが、失調症状は徐々に軽快し、自力歩行可能となったため第 20 病日に退院となった。2016 年 1 月頃より物忘れが出現し、同年 10 月下旬に再度、ふらついて歩行できず、当科を受診した。

入院時現症：身長 158 cm、体重 45 kg。神経学的所見では意識清明で、見当識も保たれており、失語症状はなし。脳神経領域では眼球運動制限や眼振はなく、顔面の運動障害なし。構音・嚥下機能障害は認めなかった。四肢筋力は正常で、手回内・手回外検査は両側軽度拙劣で、指鼻試験で両側に軽度終末振戦があり、踵膝試験では両側に運動分解、測定異常を認めた。起立保持ができず、四肢腱反射は消失していた。表在感覚は正常であったが、深部感覚は膝関節より遠位で障害を認めた。自律神経系では膀胱直腸障害や発汗異常はなかったが、起立性低血圧 (臥位時血圧 139/78、立位直後 107/62、立位 3 分後 110/61 mmHg) を認めた。高次脳機能検査では HDS-R; 26 点 (数字の逆唱で 1 点、遅延再生で 3 点の減)、MMSE; 27 点 (遅延再生で 3 点の減)、FAB; 14/18 点、RCPM; 23/36 点、MOCA-J; 22/30 点であり、軽度の注意力低下や短期記憶障害がみられた。

検査所見：一般血液検査は血算、生化学検査において、特記すべき異常所見なし。甲状腺機能に異常を認めず、抗ガングリオシド抗体を含めた各種自己抗体は陰性であり、脳脊髄液検査結果は正常範囲内であった。頭部 MRI の FLAIR 画像

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院神経内科 [〒 241-0811 神奈川県横浜市旭区矢指町 1197-1]

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院神経内科²⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

(Received January 20, 2018; Accepted June 26, 2018; Published online in J-STAGE on July 31, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001139

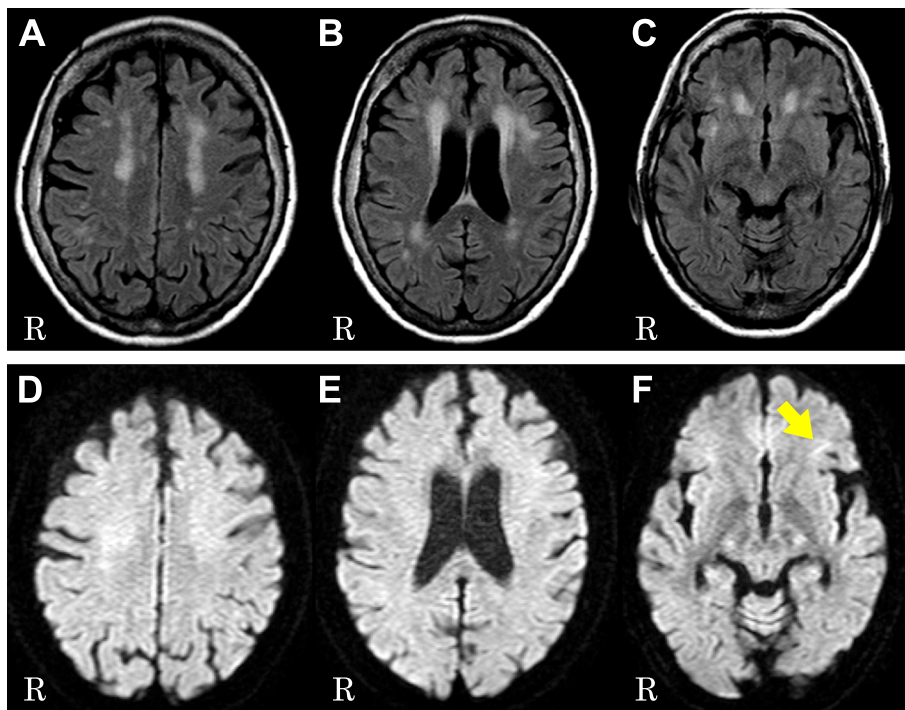


Fig. 1 MRI at first admission.

FLAIR images showed periventricular hyperintensity and deep and subcortical white matter hyperintensity (A–C, FLAIR, Axial, 1.5 T, TR: 8,000 ms, TE: 100 ms). DWI showed high-intensity signal (arrow) in the region of the cortico-medullary junction in the left frontal lobe (D–F, DWI, Axial, 1.5 T, TR: 3,732 ms, TE: 89 ms).

でび慢性に白質病変があり、DWIで前頭葉大脳皮質下に特徴的な線状の高信号域を認めた (Fig. 2)。神経伝導検査では左脛骨神経 (29.2 m/s, 1.8 mV) と左腓骨神経 (37.1 m/s, 1.8 mV) での運動神経で伝導速度の低下と伝導ブロック所見、左腓腹神経 (40.7 m/s, 5.5 mV) での感覚神経で伝導速度と振幅の低下を認めた。

入院後経過：DWI 所見より NIID が疑われ、第 7 病日に左下腿外側から皮膚生検を行った。病理所見では、HE 染色で汗腺および脂肪細胞の核内に好酸性の核内封入体を認め、抗ユビキチン抗体および抗 p62 抗体の免疫染色では陽性封入体を認めたことから NIID と診断した (Fig. 3)。

失調症状は改善し、歩行可能となったため、第 28 病日に退院となった。

考 察

成人発症型 NIID の臨床症状は認知機能障害が主症状であるが、認知機能障害のない報告例も存在する³⁾。認知機能障害以外では運動失調、縮瞳や膀胱直腸障害などといった自律神経障害が比較的多く⁴⁾、運動失調を初発とした症例が過去に 3 例報告されている^{5)~7)}。本症例では抗ガングリオシド抗体が陰性であり、初回入院時の頭部 MRI の DWI で大脳皮質直下に一部線状の高信号を認めた (Fig. 1)。2 回目の入院時にその高信号病変が遷延していたことから (Fig. 2)、一過性の

失調症状を繰り返した一連の経過は NIID によるものと考えた。末梢神経障害の合併例も多く、神経伝導検査所見の異常 (伝導速度遅延、振幅の低下) を 90% 以上の症例で認めた⁴⁾。神経病理所見の報告では NIID で認められる核内封入体は中枢神経だけではなく、末梢神経系 (Schwann 細胞) にも広く分布していた¹⁾⁴⁾。本症例では初回と 2 回目入院時の神経伝導速度検査で脱髄主体の混合型末梢神経障害を認め、NIID の末梢神経障害として矛盾しない。

発症パターンとして、緩徐で段階的な進行を示すことが多いが、一過性の症状を繰り返す経過が報告されており、2 例が一過性の失調症状を繰り返していた⁶⁾⁷⁾。運動失調以外にも健忘症状、失行・失認、脱力発作など症例によって異なる症状が一過性に生じるが⁴⁾⁸⁾⁹⁾、その病態は解明されていない。急性発作時の症状に関して頭部 MRI では異常を示さないことが多いが、脳血流シンチグラフィを行った過去の報告では、発作性に繰り返す病態の一部に脳血流の変化が関係しているのではないかと考えられている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾。しかし、本症例の脳血流 ¹²³I-IMP SPECT 検査では、小脳を含め血流増加および低下はなかった。本症例では眼振や失調性構音障害はなかったが、失調症状とともに変動した深部感覚障害や腱反射消失を認めたことから、運動失調は小脳病変よりも感覚入力障害が関係しているのではないかと推察した。さらに一過性の失調症状を繰り返した過去の症例でも腱反射が消失しており⁶⁾⁷⁾、NIID の一過性運動失調には小脳性の他に末梢性の深部感覚

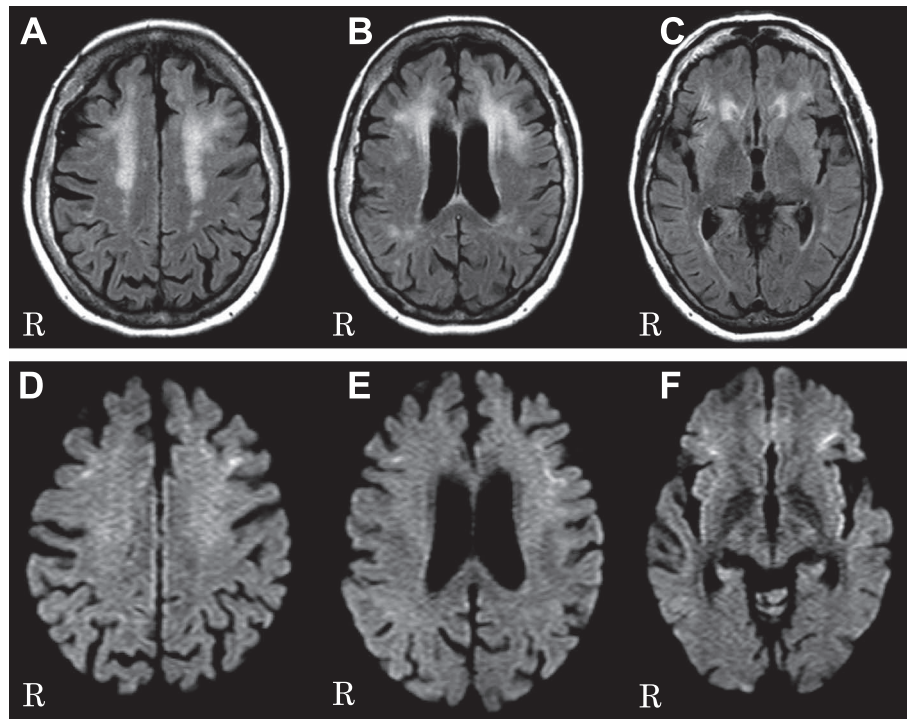


Fig. 2 MRI at second admission.

The white matter hyperintense lesions showed progressive spread at second admission (A–C, FLAIR). The linear high-intensity signals in the region of the corticomedullary junction showed progressive spread at second admission (D–F, DWI).

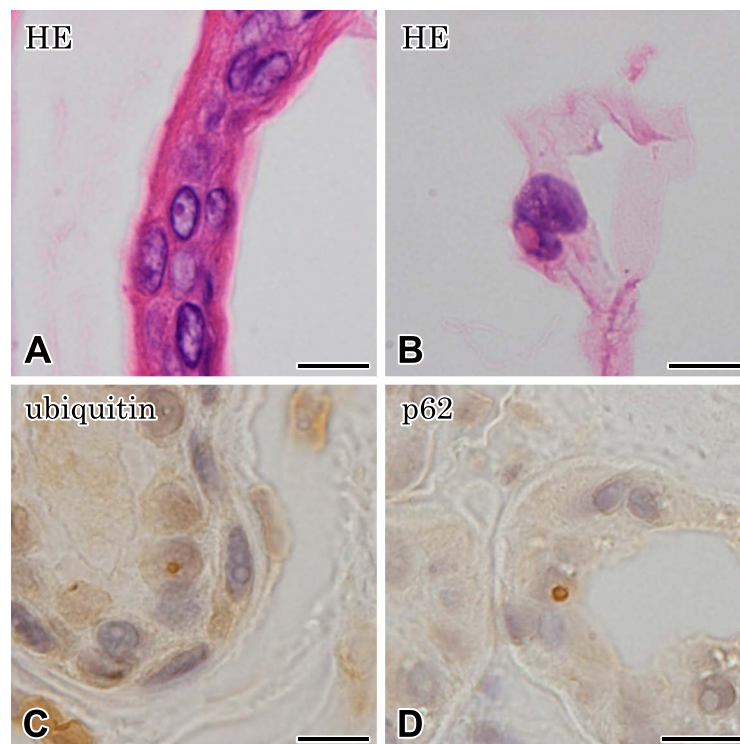


Fig. 3 Pathological findings from cutaneous skin biopsy.

Hematoxylin and eosin (HE) staining revealed eosinophilic intranuclear inclusion bodies in sweat gland and fat cells (A, B). Immunostaining for anti-ubiquitin antibody and anti-p62 antibody revealed positive intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells (C, D). Bar = 10 μ m.

障害が関与している可能性がある。一過性運動失調と腱反射消失にどのような関連性があるのかが注目され、今後の症例の蓄積が必要である。

本報告の要旨は、第 223 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：病理診断をして頂いた愛知医科大学加齢医学研究所の吉田眞理先生にこの場をかりて深謝いたします。ご協力ありがとうございました。

※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) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathol* 2003;23:351-359.
- 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) Kitagawa N, Sone J, Sobue G, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with resting tremor. *Case Rep Neurol* 2014;28:176-180.
- 4) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016;139:3170-3186.
- 5) 宮崎勇輔, 内藤 絢, 山本真士ら. MRI 拡散強調画像で疑い皮膚生検により確定診断に至ったエオジン好性核内封入体病の一例 (会). *臨床神経* 2014;54:605.
- 6) 野中和香子, 周藤 豊, 中安弘幸ら. 急性発症した神経細胞核内封入体病の一例 (会). *臨床神経* 2015;55:298.
- 7) 櫻井岳郎, 原田斉子, 脇田賢治ら. 繰り返す小脳失調を主徴とした孤発性成人型神経核内封入体病の 1 例. *臨床神経* 2016;56:439-443.
- 8) 竹下 潤, 小林宏光, 下江 豊ら. 一過性の健忘症状を呈した成人発症神経核内封入体病の 1 例. *臨床神経* 2017;57:303-306.
- 9) 市野瀬慶子, 佐藤武文, 大谷木正貴ら. 一過性の失行・失認を繰り返すエオジン好性核内封入体病の 76 歳女性例 (会). *臨床神経* 2015;55:287.
- 10) 大崎裕亮, 隅蔵大幸, 武内俊明ら. 神経核内封入体病における急性発作は低灌流後の過灌流を伴う (会). *臨床神経* 2014;54:S63.

Abstract

An adult onset sporadic neuronal intranuclear inclusion disease case reminiscent with Fisher syndrome

Takeshi Imai, M.D.¹⁾, Bunta Kato, M.D.¹⁾, Jun Ohsima, M.D.¹⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital

²⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine

A 63-year-old woman presented to our hospital with sudden symptoms of unsteadiness while walking. Based on the neurological findings, *i.e.*, ataxia and absence of tendon reflex in the extremities accompanied by antecedent infection at the time, she was tentatively diagnosed with Fisher syndrome. Following intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy for 5 days, her ataxic symptoms improved. Laboratory data were negative for antiganglioside antibody against GQ1b in the IgG subclass. Six months after her first admission, cognitive impairment gradually developed. She was re-admitted owing to new onset of unsteadiness while walking 1.5 years after her first admission. Diffusion-weighted brain MRI (DWI) revealed linear high-intensity signals in the region of the corticomedullary junction. Cutaneous skin biopsy revealed intranuclear inclusion bodies in sweat gland cells. Considering her family history along with the examination results, we diagnosed with adult-onset sporadic neuronal intranuclear inclusion disease (NIID). Retrospective investigation of the previous DWI obtained at the first admission had also shown slight linear high-intensity areas, suggesting that a series of events, including repeated sudden-onset transient ataxia, resulted due to NIID.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2018;58:505-508)

Key words: neuronal intranuclear inclusion disease, adult-onset, Fisher syndrome, acute-onset, transient ataxia