

---

---

# Neuronal intranuclear inclusion disease の臨床病理

## Clinicopathology of neuronal intranuclear inclusion disease

愛知医科大学加齢医科学研究所

吉田眞理\*

---

---

### はじめに

神経核内封入体病 (Neuronal intranuclear inclusion disease, NIID) は、病理学的にヘマトキシリンエオジン (HE) 染色で好酸性を示し、ユビキチン免疫染色に陽性を示す核内封入体 (nuclear inclusions, NIs) を、中枢神経系の神経細胞やグリア細胞、末梢神経系、および一般諸臓器の細胞に認めることを特徴とする神経変性疾患である<sup>1,2,3</sup>。「Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease, NIHID」、「Intranuclear inclusion body disease, INIBD」あるいは「エオジン好性核内封入体病」と呼称されることもある。

NIID には孤発性と家族性<sup>4,5</sup>が存在し、臨床像のスペクトラムは広く、発症年齢も小児から高齢者までみられる。現時点では、明らかな遺伝子異常は確定されておらず、現在 NIID とされている病態がすべて単一の疾患単位であるのか、あるいは異なる疾患群の集合体であるのかは今後の研究の進展を待たねばならない。われわれは NIID の NIs が中枢神経、末梢神経および広く全身臓器に分布し、生検診断が可能であることを提唱した<sup>6</sup>。成人発症の NIID では、MRI 拡散強調画像で皮髄境界にそった高信号の遷延所見が特徴的な所見のひとつとして報告され、皮膚生検により組織学的診断が可能となっている<sup>7-11</sup>。症例が集積されるにつれて、稀な疾患ではないことが認識されつつある。本稿では、エオジン好性 NIs を生じる疾患を NIID と呼称し、病理解剖あるいは脳生検で神経病理所見の確認された自験例の中から代表的な症例を概説する。

### 核内封入体の病理像

NIs は HE 染色で磨りガラス状のエオジン好性を示す。NIs は、神経細胞の核内のみならず、グリア細胞の核内、さらに全身臓器組織の細胞の核内にも出現し、いずれの臓器においても、エオジン好性を示すことが特徴である。核内封入体は、自家蛍光を有し、免疫組織学的にはユビキチン、p62 などの免疫染色に陽性を示す<sup>1-5</sup>。グリア細胞の封入体は、多くは GFAP (Glial Fibrillary Acidic Protein) 陽性のアストロサイトの核に形成されているが、GFAP 免疫染色陰性細胞内にも存在することからオリゴデンドログリアの核内にも形成されていると考えられる。超微形態的には 10-15nm 径の線維が密に集合した像から構成され、限界膜はなく、細胞の種類にかかわらず共通した構造がみられる<sup>1-5,12</sup>。全身臓器の NIs は小型のものが多く、神経細胞や全身臓器の細胞は NIs を認めても、細胞体の形態異常はあまり明瞭ではない。

NIs の構成蛋白の本体はまだ不明であるが、様々な蛋白が含まれることが明らかになっている。ユビキチン以外に、オートファジーに関連する蛋白が陽性を示すことが報告されている<sup>13,14</sup>。

### 核内封入体の臨床病理像の特徴

NIID の臨床像は多彩で、孤発例の報告が多いが、家族例も存在し、発症は乳幼児期から老年期までみられる<sup>1-5</sup>。Fujigasaki らは自験例と既報告例をまとめて、発症年齢により、幼児型 (infantile form)、若年型 (juvenile form)、成人型 (adult form) に分ける 3 つの病型分類を提唱した<sup>15</sup>。

---

\* Mari Yoshida M.D., Ph. D.: Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

成人発症の NIID 11 例の臨床病理像は、現時点でのわれわれの集積例では大きく 2 型に類型化されることが考えられる。ひとつは、反復性の意識障害と白質病変を示すタイプと意識障害と MRI で皮質の異常信号を認めるタイプを合わせた大脳型、もう一つは遺伝性運動感覚ニューロパチーなどの末梢神経障害や脊髄性筋萎縮症を示す末梢神経・脊髄型の 2 型に大別される。

病理学的には、反復性の意識障害と白質病変を示す症例では、皮質下白質の淡明化、U-fiber 直下の海綿状変化を特徴とし大脳皮質にはあまり大きな変化はみられない。白質の海綿状変化は MRI 拡散強調画像でみられる皮質直下の高信号域とよく一致する<sup>15)</sup>。意識障害と MRI で皮質の異常信号を認める症例では、大脳皮質に虚血性変化と区別が困難な神経細胞の好酸性変化や軟化、浮腫を認め、白質には軟化巣の散在や U-fiber の障害、あるいは海綿状変化を認める。

一方、遺伝性運動感覚ニューロパチーなどの末梢神経障害や脊髄性筋萎縮症を示す群では下位運動ニューロンの細胞脱落や後根神経節の細胞脱落がみられ、神経細胞の NIs が主体となる。白質の変化は目立たな

い例もあるが白質病変を伴う群もあり一様ではない。

症例：67 歳女性<sup>16)</sup>

現病歴：入院 6 日前に転倒し、その後徐々に経口摂取が困難となり、意識障害が出現したため D 病院救急外来に搬送された。来院時意識は GCS（重症度判定）E1V1M1、低血圧、発熱を認めた。副腎不全などを疑い、補液、ステロイド、ビタミン B1 などの静注を行い、意識の改善を認めたが、発動性の低下を主体とする重度認知機能低下（HDS-R 5 点）が遷延した。頭部 MRI では、FLAIR 画像で両側大脳白質にびまん性の高信号域を認め、拡散強調画像にて皮質下白質に線状の高信号域を認めた。（図 1a）入院後微熱の遷延、不消化便の出現などがあり、呼吸不全を突然併発し、第 78 病日に死亡した。

病理所見（図 1b-h）：脳重 970g、脳は全体に小さく、断面では大脳皮質下白質が軽度粗鬆化していた。組織学的には、大脳皮質の神経細胞脱落は明らかではなかったが、大脳白質の髓鞘の淡明化、皮質下白質に限局性の海綿状変化の多発を認めた（図 1b-d）。大脳白質、皮質のアストロサイトを主体とするグリ

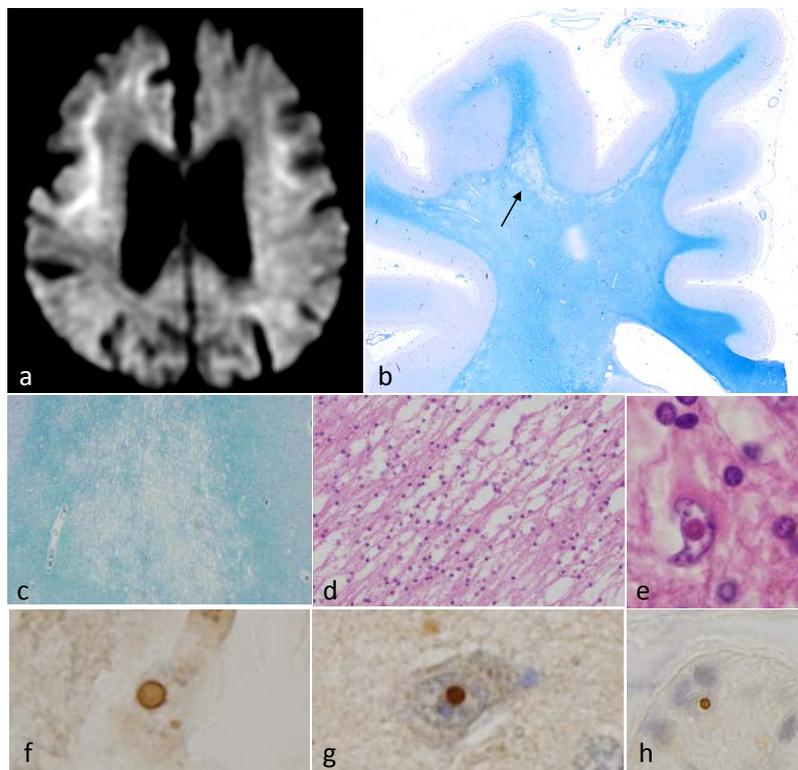


図 1 症例の画像と病理像

MRI 拡散強調画像で皮質下白質に線状の高信号 (a) を認め、髓鞘染色では皮質直下の白質 (矢印) に海綿状変化 (b, c, d) を認め、アストロサイトの核内に封入体を認める (e)。アストロサイトの p62 免疫染色陽性核内封入体 (f)、神経細胞のユビキチン免疫染色陽性の核内封入体 (g)、皮膚汗腺導管細胞の p62 免疫染色陽性核内封入体 (h) を認める。

ア細胞の核内に多数の好酸性 NIs (図 1e) を認め、マイネルト核、線条体、室傍核、橋核、小脳 Purkinje 細胞などの神経細胞にも好酸性 NIs を認め、アストロサイトや神経細胞の核内封入体はユビキチンおよび p62 の免疫染色に陽性を示した (図 1f, g)。全身臓器では、腎臓尿細管、副腎皮質、消化管 Auerbach の神経叢、心外膜の脂肪細胞などにも NIs を認めた。NIs は径 2~3 μ の円形を示し、ユビキチンおよび p62 の免疫染色に陽性を示した (図 1h)。電顕では径約 10nm の filament の集合像を示した。

#### おわりに

NIID は、MRI 画像所見と皮膚生検により特に白質脳症をきたす群が組織診断され、従来考えられていたほど稀な疾患ではないと認識されるようになってきている。原因不明の認知症や反復性の意識障害や小脳失調、あるいは末梢神経障害などで NIID を鑑別疾患として考慮することが必要で、皮膚生検を積極的に活用すべきである。可逆性の経過をたどる部分もあるため、リスクを回避し、悪化を予防する手段や対策を見いだすことも重要である。NIID の病態解明の研究の進展に期待したい。

#### 文献

- 1) Sung JH, Ramirez-Lassepas M, Matri AR, Larkin SM. An unusual degenerative disorder of neurons associated with a novel intranuclear hyaline inclusion (neuronal intranuclear hyaline inclusion disease): a clinicopathological study of a case. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980; 39:107-130.
- 2) Sung JH. Light, Fluorescence, and Electron Microscopic Features of Neuronal Intranuclear Hyaline Inclusions Associated with Multisystem Atrophy *Acta Neuropathol* 1980; 50: 115-120.
- 3) Haltia M, Somer H, Palo J, Johnson WG. Neuronal intranuclear inclusion disease in identical twins. *Ann Neurol* 1984 ;15:316-21.
- 4) Schuffler MD, Bird TD, Sumi SM, Cook A. A familial neuronal disease presenting as intestinal pseudoobstruction. *Gastroenterology* 1978;75:889-898.
- 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) Liu Y, Mimuro M, Yoshida M, et al. Inclusion-positive cell types in adult-onset intranuclear inclusion body disease: implications for clinical diagnosis. *Acta Neuropathol* 2008; 116:615-623.
- 7) Sone J, Kitagawa N, Sugawara E, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease cases with leukoencephalopathy diagnosed via skin biopsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85:354-356.
- 8) Sone J, Mori K, Inagaki T, et al. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain* 2016; 139:3170-3186.
- 9) Kitagawa N, Sone J, Sobue G, Kuroda M, Sakurai M. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with resting tremor. *Case Rep Neurol* 2014; 6(2): 176-80.
- 10) Toyota T, Huang Z, Nohara S, et al. Neuronal intranuclear inclusion disease manifesting with new-onset epilepsy in the elderly. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2015;3:238-240.
- 11) 櫻井岳郎, 原田斉子, 脇田賢治, ほか. 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.
- 12) Funata N, Maeda Y, Koike M, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease: report of a case and review of the literature. *Clin Neuropathol* 1990; 9: 89-96.
- 13) Takahashi J, Fukuda T, Tanaka J, et al. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease with polyglutamine-immunoreactive inclusions. *Acta Neuropathol* 2000; 99:589-594.
- 14) Takahashi-Fujigasaki J, Arai K, Funata N, Fujigasaki H. SUMOylation substrates in neuronal intranuclear inclusion disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006;32:92-100.
- 15) Takahashi-Fujigasaki J. Neuronal intranuclear hyaline inclusion disease. *Neuropathology* 2003; 23:351-359.
- 16) 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.

この論文は、平成 29 年 10 月 21 日 (土) 第 22 回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。