

MELAS に類似した脳卒中様発作を生じた神経核内封入体病の 1 例

A case of neuronal intranuclear inclusion disease with stroke-like episode mimicking MELAS

亀田 浩之^{1,2*}、原田 太以佑^{1,3}、藤間 憲幸^{1,3}、清水 幸衣^{1,3}、池辺 洋平^{1,3}、平田 健司^{3,4}、矢部 一郎⁵、
工藤 與亮^{1,3}

Hiroyuki Kameda^{*}, Taisuke Harada, Noriyuki Fujima, Yukie Shimizu, Yohei Ikebe, Kenji Hirata, Ichiro Yabe,
Kohsuke Kudo

1 北海道大学病院 放射線診断科、2 北海道大学大学院歯学研究院 放射線学教室、3 北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室、
4 北海道大学病院 核医学診療科、5 北海道大学病院 脳神経内科

1 Department of Diagnostic and Interventional Radiology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan,

2 Faculty of Dental Medicine, Department of Radiology, Hokkaido University, Sapporo, Japan,

3 Department of Diagnostic Imaging, Hokkaido University Graduate School of Medicine, Sapporo, Japan,

4 Department of Nuclear Medicine, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan,

5 Department of Neurology, Hokkaido University Hospital, Sapporo, Japan

2023年12月10日論文受領、修正依頼2023年12月14日、最終受領日2023年12月18日

【要旨】症例は70歳代女性。約5年前に脳炎・脳症症状のため受診し、皮膚・直腸生検にて神経核内封入体病と診断された。今回、左上下肢麻痺で当院救急搬送となった。入院時の頭部MRIでは、拡散強調画像で右頭頂後頭葉から側頭葉の皮質下白質に高信号が出現した。MRAでは右中・後大脳動脈に拡張所見を認めた。ASLと脳血流IMP-SPECTでは、右頭頂後頭葉から側頭葉にかけて広範な過灌流を認め、造影MRIでは同領域の皮質に沿った増強効果を認めた。痙攣後脳症とNIIDに伴うMELAS様の急性脳症が鑑別疾患に挙げられたが、拡散強調画像での皮髄境界優位の分布と大脳皮質の増強効果、ステロイドパルス療法後の臨床症状や画像所見の経過から、MELAS様の急性脳症を呈したNIIDと診断した。NIIDの症状は多彩であるが、一部の患者でMELASに類似した臨床症状と画像所見を示す症例が近年報告されており、NIID患者の脳卒中様の発症様式とその画像所見の特徴を知っておく必要がある。

【責任著者の連絡先】亀田 浩之

〒060-8648 札幌市北区北14条西5丁目 Tel: 011-706-7779 E-mail: h_kameda@med.hokudai.ac.jp

【キーワード】NIID, MELAS, epilepsy, DWI, cortical enhancement

【利益相反】なし

【グラント】なし

【Abstract】 The patient was a female in her 70s. She was first seen about 5 years ago with symptoms of encephalitis and encephalopathy, and was diagnosed with neuronal intranuclear inclusion disease (NIID) by skin and rectal biopsies. On this occasion, she was admitted to the emergency department of our hospital with paralysis of the left upper and lower limbs. An initial head MRI on admission showed high signal intensity in the subcortical regions extending from the right parieto-occipital lobe to the temporal lobe on DWI. MRA showed dilatation of the right middle and posterior cerebral arteries. ASL and IMP-SPECT showed widespread hyperperfusion from the right parieto-occipital lobe to the temporal lobe, and contrast-enhanced MRI showed enhancement along the cortex in the same area. Differential diagnoses included post-ictal encephalopathy and MELAS-like acute encephalopathy associated with NIID. However, based on the predominance of subcortical white matter involvement on DWI, cortical enhancement, improvement of symptoms and imaging findings after steroid pulse therapy, we diagnosed the patient with NIID presenting with MELAS-like acute encephalopathy. While the symptoms of NIID vary widely, cases have recently been reported in which some patients present with clinical symptoms and imaging findings that mimic MELAS. It is important to be aware of the stroke-like presentation and associated imaging findings in patients with NIID.

【緒言】

神経核内封入体病(neuronal intranuclear inclusion disease, NIID)は、ユビキチンもしくはp62陽性の好酸性核内封入体が中枢・末梢神経系のみならず、全身の組織に広く認められる進行性の神経変性疾患である¹。皮膚生検および遺伝子診断²が診断に有効と報告され、近年、症例数が増加している。拡散強調画像での大脳半球皮髄境界の高信号は本疾患に特徴的であり、MRIは本疾患の診断に有用である^{1,3}。近年、NIID患者の一部でMELASに類似した臨床症状と画像所見を示す症例が報告されている^{1,3,4,7}。今回我々は、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS)に類似した脳卒中様発作を生じ、MRIで痙攣後脳症との鑑別を要したNIIDの1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

【症例】

症例：70歳代女性

主訴：左手足の力の入りにくさ、口から食べ物がこぼれる

既往歴：偏頭痛、胸部大動脈瘤、発作性上室性頻拍

家族歴：長男がうつ病、その他特記事項なし

発達歴：異常なし

現病歴：約5年前に脳炎・脳症様症状のため受診し、皮膚・直腸生検にてp62陽性の核内封入体が認められ、神経核内封入体病と診断された。その後も、てんかん、脳卒中様発作で何度か受診を繰り返していた。今回、朝からの左上肢麻痺で当院受診となった。診察時には神経所見は明らかでなく、頭部MRIでも明らかな新規病変を認めなかった。血液検査では炎症反応の上昇があり、感染による一過性のてんかん発作として加療した。しかし、その後も同様の症状が出現し、経口摂取、内服困難となったため、2日後に当院に救急搬送となった。

入院時現症：血圧 166/102 mmHg、脈拍 86回/分、体温 37.7℃、SpO₂ 97% (room air)、JCS 3、右共同偏視、左上肢麻痺あり。

血液検査所見：WBC 11800 / μ L、RBC 5.19×10^6 / μ L、g/dL、Plt 2.1×10^4 / μ L、CRP 9.29 mg/dL

髄液検査所見：蛋白 53 mg/dL (軽度高値)、細胞数の増多なし

画像検査：拡散強調画像では両側前頭葉皮質下白質に沿った弧状の高信号を認め、NIIDに特徴的な所見を認めたが、以前のMRI (約4年前、未提示)と著変なかった(図1A)。拡散強調画像で視床や海馬には異常高信号を認めなかった。FLAIR像では両側大脳半球の皮質下白質から深部白質にびまん性の高信号を認め、以前のMRI (約4年前)と比し、範囲は拡大し大脳の萎縮は進行していた(図1B)。また、傍小脳虫部には小さな高信号を認めた(図1C)。これらはNIIDに合致する所見と

考えられた。一方、high b-valueの拡散強調画像で、右頭頂後頭葉から側頭葉の皮髄境界、一部皮質に高信号域が出現し、ADCの低下を認めた(図1D、E)。MRAでは、右中・後大脳動脈は左側に比し拡張がみられた(図1F)。造影MRIでは、右頭頂後頭葉から側頭葉の皮質に沿って増強効果を認め、近傍の脳溝はやや狭小化し、軽度の腫大を伴っていた(図1G、H、I)。ASLや脳血流IMP-SPECTでは、同領域の皮質領域に血流亢進を認めた(図1J、K)。

臨床経過：右頭頂後頭葉から側頭葉にかけて拡散強調画像で高信号、ADC低下を認めたが、動脈支配域に一致せず、MRAでの血管拡張所見、ASLや脳血流IMP-SPECTでの過灌流所見から急性期脳梗塞は否定的であった。画像上は、てんかん重積(痙攣後脳症)やNIIDによる急性脳症等が考えられた。この両者を鑑別することは困難であるが、脳波検査にて明瞭な発作波が確認できず、診断的治療を目的に投与した抗てんかん薬(ホスフェニトイン)の効果が乏しかったこと、38℃を超える発熱が持続しASLで過灌流の領域は拡大した臨床経過(図2B)、DWIで皮髄境界優位の高信号を認め、大脳皮質に造影効果を伴うこと等からNIIDによる急性脳症の可能性がより高いものと考えた。ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン)を開始したところ、次第に解熱が得られ、徐々に発語を認めるようになり、簡単な質問に対して返答もできるようになった。ASLでは過灌流領域の縮小を認められた(図2C)。その後、左片麻痺は残存するものの、転院が可能となった。このような一連の経過もNIIDによる急性脳症のそれに矛盾しないものと考えられた。

【考察】

本症例では、皮膚生検・直腸生検にて診断されたNIID患者が、経過中にMELASに類似した脳卒中様症状を示した。画像上、てんかん重積(痙攣後脳症)とNIIDに伴う急性脳症とが鑑別に拮がったが、脳波所見や薬剤治療に対する臨床経過から、NIIDに伴った急性脳症と診断した。

NIIDは、2019年にNOTCH2NLC遺伝子のGGCリピートの延長が原因であると同定され²、本症例では未検索であるが、遺伝子診断も可能である。このリピート延長に起因して、認知機能低下、筋力低下、自律神経症状など、多彩な臨床症状を示し、これらが階段状に悪化する¹。近年、一部のNIID患者にMELASに類似した急性脳症や画像所見を示す症例が報告されている^{1,3,7}。曾根の報告では、孤発性NIIDの約24% (97例中23例)で、意識障害、発熱、頭痛および嘔吐などの症状を伴う急性脳炎様のエピソードを認めた¹。曾根の報告では脳卒中様症状の言及はないが、その後の他の報告では、MELASに類似した脳卒中様発作も伴うことがあるとされる⁶。本症例では、頭痛や嘔吐ははっきりしなかったが、軽度意識障害や発

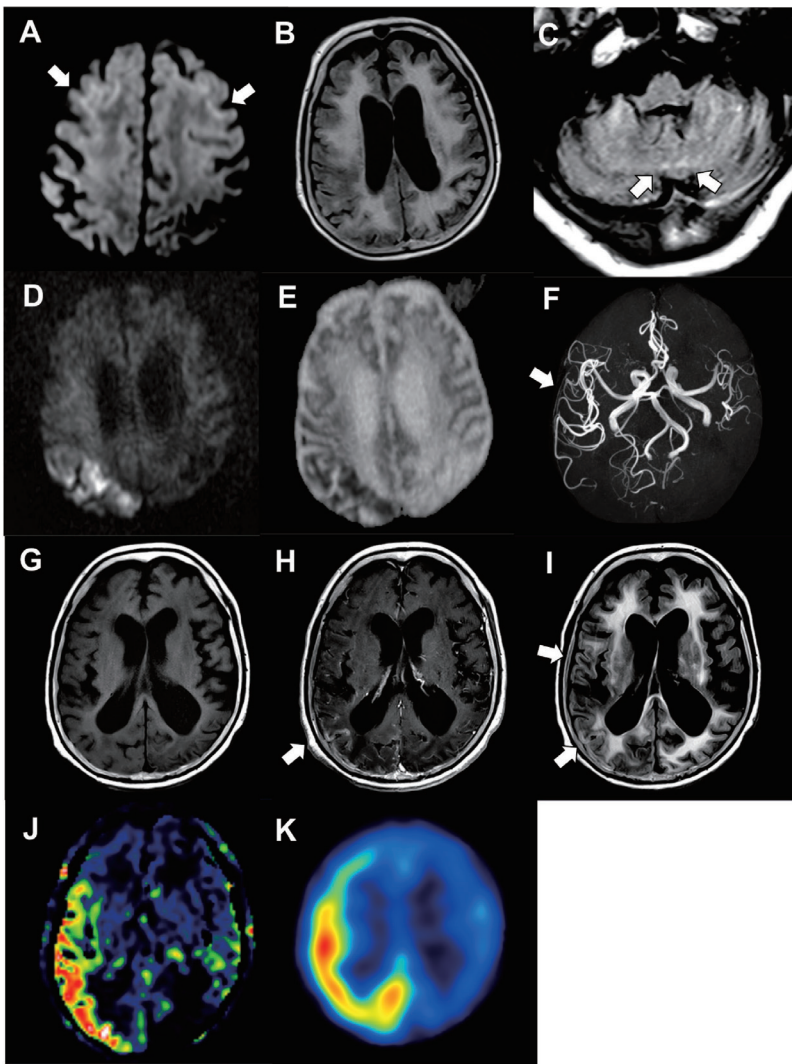


図1 頭部MRIおよび脳血流SPECT

A: 拡散強調像 ($b=1000 \text{ sec/mm}^2$)、B、C: FLAIR像、D: 拡散強調像 ($b=3000 \text{ sec/mm}^2$)、E: ADC map ($b=0$, 3000 sec/mm^2 より作成)、F: MRA、G: T1強調像、H: 造影後T1強調像、I: 造影後FLAIR像、J: ASL、K: 脳血流IMP-SPECT

拡散強調像(A)で両側前頭葉の皮髄境界に高信号(矢印)、FLAIR像画で両側大脳皮質下白質から深部白質のびまん性高信号(B)、傍小脳虫部の高信号を認めた(C、矢印)。High b-valueの拡散強調像(D、E)では右頭頂後頭葉から側頭葉の皮質下白質に高信号、ADC低下(矢印)を認める。MRA(F)では右中・後大脳動脈の拡張所見(矢印)を認める。造影後T1強調像で、右頭頂後頭葉から側頭葉の皮質に沿った増強効果(H、I、矢印)を認める。同領域には、ASLと脳血流IMP-SPECTで過灌流所見を認める(J、K)。

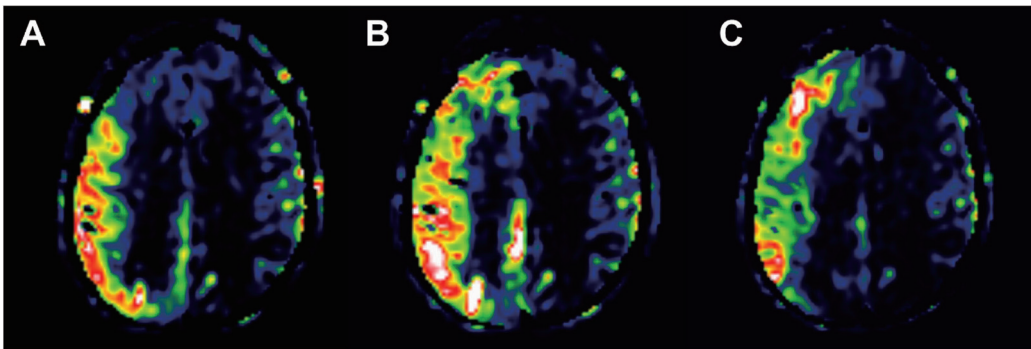


図2 ASLの入院後経過

A: 初回 (Day X)、B: 抗てんかん薬治療後 (Day X+10)、C: ステロイド治療後 (Day X+21)
抗てんかん薬治療後、過灌流の領域は拡大しているが、ステロイド治療後は過灌流の範囲が縮小している。

熱、片麻痺があり、この急性の病型に含まれるものと考えられた。NIID患者ではミトコンドリア機能異常があることが報告され⁹、MELASと類似の病態機序を有することが疑われており¹⁰、これがMELASと類似した臨床症状や画像所見を呈する一因である可能性がある。

NIIDの画像所見は、DWIで大脳の皮髄境界の遷延する高信号が特徴的であり、診断の重要な手がかりとなる¹。両側大脳

半球の皮質下白質から深部白質にはびまん性の白質病変がみられ、脳幹や小脳にも異常信号が生じる。傍小脳虫部の異常信号(paravermal sign)は比較的特徴的とされる⁸。これらの画像所見は本症例に合致していた。

NIID患者で急性脳炎・脳症様症状を示す場合には、MRIで動脈支配域に一致しない局所の腫大を伴う大脳皮質から皮質下白質の異常信号があり⁴⁷、拡散強調像では皮質や皮髄境界

に高信号が認められる^{4,7}。MRAでは血管拡張所見⁵、ASLでは血流亢進所見がみられ⁵、造影MRIでは同領域の皮質に沿った増強効果が認められる^{1,3,5-7}。Liangらの報告では、成人発症NIID患者のうち、11.4%（35例中4人）でこの大脳皮質の増強効果と脳炎様症状が認められた⁶。MR spectroscopy (MRS)では病変部の著しい乳酸ピークが認められる⁵。これらの画像所見はMELASと類似しており、このような病歴を初発として経験する場合にはMELASとの鑑別を要する。その他、てんかん重責(痙攣後脳症)でも拡散強調像で血管拡張・過灌流部位に一致して大脳皮質に高信号を認めることはよく知られている¹⁰。そのため、NIID患者である本症例の場合には、てんかん重責(痙攣後脳症)との鑑別を要した。Xieらは過去の症例報告をまとめ、MELAS様エピソードを伴うNIIDのうち約86%（7名中6名）に大脳皮質に沿った増強効果を認めたと報告している⁷。一方、痙攣後脳症でも大脳皮質に沿った増強効果はみられるが¹¹⁻¹³、必ずしも典型的ではなく、鑑別に有用な可能性がある。また、本症例では未施行であるが、MRSでの乳酸ピークや血中乳酸値なども痙攣後脳症で典型的ではなく¹⁴、鑑別の一助になったかもしれない。

NIIDの脳卒中様発作に対し、ステロイドパルス療法を行った過去の症例では、脳浮腫の軽減および意識レベルの改善に対して短期的には有効であった症例があったとされる¹。また、別の報告では、拡散強調像での大脳皮髄境界の高信号は進行したものの、治療に伴って大脳皮質に沿った増強効果の改善がみられ、治療効果判定の1つの指標になる可能性がある^{3,6}。本症例では、ASLで治療中の経過が追跡できた初めての報告であり、ASLも同様に治療効果判定の1つの指標となり得ると考えられた。ステロイドパルス療法後の長期的な予後への効果については今後の検討が必要とされている。

【結語】

痙攣後脳症との鑑別を要したMELASに類似した脳卒中様発作を生じたNIIDの1例を経験した。NIID患者におけるこのような発症形式を知っておくと同時に、DWIでの大脳皮髄境界の特徴的な高信号に加えて、造影MRIでの大脳皮質に沿った増強が鑑別診断に有用な可能性のある画像所見と考えられた。また、ASLは治療効果判定の1つの指標になるかもしれない。

【引用文献】

1. 曾根 淳. 核内封入体病の総説. 臨床神経. 2020; 60: 653-662.
2. Jun Sone, Satomi Mitsuhashi, Atsushi Fujita, Takeshi Mizuguchi, Kohei Hamanaka, Keiko Mori, Haruki Koike, Akihiro Hashiguchi, Hiroshi Takashima, Hiroshi Sugiyama, Yutaka Kohno, Yoshihisa Takiyama, Kengo Maeda, Hiroshi Doi, Shigeru Koyano, Hideyuki Takeuchi, Michi Kawamoto, Nobuo Kohara, Tetsuo Ando, Toshiaki Ieda, Yasushi Kita, Norito Kokubun, Yoshio Tsuboi, Kazutaka Katoh, Yoshihiro Kino, Masahisa Katsuno, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Fumiaki Tanaka, Ikuo K Suzuki, Martin C Frith, Naomichi Matsumoto, Gen Sobue. Long-read sequencing identifies GGC repeat expansions in NOTCH2NLC associated with neuronal intranuclear inclusion disease. *Nat Genet.* 2019; 51 (8): 1215-1221.
3. Jun Sone, Keiko Mori, Tomonori Inagaki, Ryu Katsumata, Shinnosuke Takagi, Satoshi Yokoi, Kunihiko Araki, Toshiyasu Kato, Tomohiko Nakamura, Haruki Koike, Hiroshi Takashima, Akihiro Hashiguchi, Yutaka Kohno, Takashi Kurashige, Masaru Kuriyama, Yoshihisa Takiyama, Mai Tsuchiya, Naoyuki Kitagawa, Michi Kawamoto, Hajime Yoshimura, Yutaka Suto, Hiroyuki Nakayasu, Naoko Uehara, Hiroshi Sugiyama, Makoto Takahashi, Norito Kokubun, Takuya Konno, Masahisa Katsuno, Fumiaki Tanaka, Yasushi Iwasaki, Mari Yoshida, Gen Sobue. Clinicopathological features of adult-onset neuronal intranuclear inclusion disease. *Brain.* 2016; 139: 3170-3186.
4. Masaki Okubo, Hiroshi Doi, Ryoko Fukai, Atsushi Fujita, Satomi Mitsuhashi, Shunta Hashiguchi, Hitaru Kishida, Naohisa Ueda, Keisuke Morihara, Akihiro Ogasawara, Yuko Kawamoto, Tatsuya Takahashi, Keita Takahashi, Haruko Nakamura, Misako Kunii, Mikiko Tada, Atsuko Katsumoto, Hiromi Fukuda, Takeshi Mizuguchi, Satoko Miyatake, Noriko Miyake, Junichiro Suzuki, Yasuhiro Ito, Jun Sone, Gen Sobue, Hideyuki Takeuchi, Naomichi Matsumoto, Fumiaki Tanaka. GGC repeat expansion of NOTCH2NLC in adult patients with leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2019; 86: 962-968.
5. Tasuku Ishihara, Tomoko Okamoto, Ken Saida, Yuji Saitoh, Shinji Oda, Terunori Sano, Takuhiro Yoshida, Yuki Morita, Atsushi Fujita, Hiromi Fukuda, Noriko Miyake, Takeshi Mizuguchi, Yuko Saito, Yoshiki Sekijima, Naomichi Matsumoto, Yuji Takahashi. Neuronal intranuclear inclusion disease presenting with an MELAS-like episode in chronic polyneuropathy. *Neurol Genet.* 2020; 6 (6): e531.
6. Huiting Liang, Bo Wang, Qing Li, Jianwen Deng, Lulu Wang, Huan Wang, Xiaobin Li, Min Zhu, Yu Cai, Zhaoxia Wang, Yun Yuan, Pu Fang, Daojun Hong. Clinical and pathological features in adult-onset NIID patients with cortical enhancement. *J Neurol.* 2020;67(11):3187-3198.

7. Fei Xie, 1 Xingyue Hu, Peng Liu, and Dan Zhang. A Case Report of Neuronal Intranuclear Inclusion Disease Presenting With Recurrent Migraine-Like Attacks and Cerebral Edema: A Mimicker of MELAS. *Front Neurol.* 2022; 13: 837844.
8. A. Sugiyama, N. Sato, Y. Kimura, a T. Maekawa, a M. Enokizono, a Y. Saito, b Y. Takahashi, c H. Matsuda, d and S. Kuwabara. MR Imaging Features of the Cerebellum in Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease: 8 Cases. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017; 38 (11): 2100-2104.
9. Morimoto S, Hatsuta H, Komiya T, Kanemaru K, Tokumaru AM, Murayama S. Simultaneous skin-nerve-muscle biopsy and abnormal mitochondrial inclusions in intranuclear hyaline inclusion body disease. *J Neurol Sci.* 2017; 372: 447-449.
10. Qian Zhou, Meiqun Tian, Huan Yang, Yue-Bei Luo. Adult-Onset Neuronal Intranuclear Inclusion Disease with Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-Like (MELAS-like) Episode: A Case Report and Review of Literature. *Brain Sci.* 2022; 12 (10): 1377.
11. 高梨潤一. けいれん重積型急性脳症における頭部画像所見 (MRI, MRS). *脳と発達.* 2008; 40: 128-132
12. Cox JE, Mathews VP, Santos CC, Elster AD. Seizure-induced transient hippocampal abnormalities on MR: correlation with positron emission tomography and electroencephalography. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 1736-1738.
13. Horowitz SW, Merchut M, Fine M, Azar-Kia B. Complex partial seizure-induced transient MR enhancement. *J Comput Assist Tomogr* 1992; 16: 814-816.
14. 和田山智哉, 伊藤絢, 大坪亮一, 大谷恭子, 森川雅史, 上田直子. 痙攣に伴うMRI信号変化と脳腫瘍病変との鑑別が困難であった1例. *臨床神経* 2019; 59: 515-519.
15. Hemant Parmar, Shih-Hui Lim, Nigel C K Tan, C C Tchoyoson Lim. Acute symptomatic seizures and hippocampus damage: DWI and MRS findings. *Neurology.* 2006; 66 (11): 1732-1735.