

201128218A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

**脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と
調査に関する研究班**

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 高尾 昌樹

平成24（2012）年 5月

平成 23 年度 脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と実態調査研究班名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	高尾 昌樹	地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）	専門研究部長
研 究 分 担 者	山脇 健盛 百島 祐貴	広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 脳神経内科学・神経内科 慶應義塾大学医学部・放射線診断科	准教授 専任講師
事 務 局	今井 佐知子	東京都健康長寿医療センター研究所 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2 Tel: 03-3964-3241 Fax: 03-3579-4776 e-mail: mci@tmig.or.jp	
経理事務担当者	井出 ひろ美	東京都健康長寿医療センター研究所 経営企画局 事業推進課 事業支援係 〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2 Tel: 03-3964-3241 Fax: 03-3579-4776 e-mail: hiromi_ide@tmghig.jp	

目次

I. 総括研究報告

脳表へモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班	1
高尾 昌樹	

(資料1) アンケート用紙

(資料2) アンケート結果

(資料3) 診断基準 (指針)

(資料4) 剖検例

II. 分担研究報告

1. 脳表へモシデリン沈着症の臨床	53
山脇 健盛	

2. 脳表へモシデリン沈着症の画像診断	63
百島 祐貴	
(資料5) 診断基準のための神経放射線画像	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
---------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	75
-----------------	----

I 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総括）研究報告書

脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班

研究代表者 高尾 昌樹

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター（東京都健康長寿医療センター研究所）
専門研究部長

研究要旨

脳表ヘモシデリン沈着症（SH、疾患区分9神経系疾患）は、感音性難聴、小脳失調、脊髄症状を主症候とし、小脳を中心とする脳表・脳実質のヘモシデリン沈着が原因不明に進行する疾患で希少疾患である。我々は本疾患の病型を、ヘモシデリンが小脳、脳底部、脳幹中心に沈着する古典型と、外傷などにより大、脳の一部だけに沈着する限局型に区別し、特に古典型の意義が臨床的に高いことを確認した。不十分な検査から脊髄小脳変性症や多系統萎縮症として登録されることが考慮され、医療費助成など行政に関する面からも正確な診断基準を作成することとした。研究班の検討では、MRIによる画像診断が必須で、逆にMRIを使用できない場合は臨床的に診断に至る可能性が少ないこと、また原因疾患として可能性のある随伴性疾患を同定するための画像診断の基準も作成した。この基準をもとにアンケート形式による診断基準の妥当性を検討した。臨床初発症状および続発症状とその頻度を明らかにするとともに、本疾患では特に画像診断が必須であり、加えて脊椎・脊髄病変、特に硬膜病変が重要な役割を果していることも判明した。本症の原因として推察されている持続的なくも膜下腔への出血源が確認されることは多くはなく、仮に原因が判明し治療を行っても、一旦出現した神経症候の改善は困難であると考えられた。効果的な内科的治療も乏しく、脊髄小脳変性症として、タルチレリン水和物が投与されている症例もあった。将来的には米国で導入されている鉄キレート剤投与の可能性が示唆され、希少疾患であることも考慮し、本邦での投与の可能性を考慮すべきであろう。研究班による報告を第53回日本神経学会総会シンポジウム（2012年5月）に行い、広く臨床医へ公開した。

研究分担者

山脇健盛 広島大学大学院 医歯薬学総合
研究科 脳神経内科学・神経内科 准教授
百島祐貴 慶應義塾大学医学部・放射線診断
科 専任講師

研究協力者

美原盤 財団法人脳血管研究所 美原記念
病院 院長
村山繁雄 地方独立行政法人 東京都健康
長寿医療センター 研究部長
徳丸阿耶 地方独立行政法人 東京都健康
長寿医療センター 放射線診断科部長

A. 研究目的

脳表へモシデリン沈着症(SH)は、1908年の報告以来、欧米で270例ほど、本邦で確認できる学会論文報告でも100例に満たない希少疾患である。感音性難聴、小脳失調、脊髄症状を主症候とし、病理学的に小脳を中心とする脳表へモシデリン沈着と脳実質壊死があるが剖検例は極めて少ない。疾患の原因は、外傷、血管奇形、脳腫瘍などによる持続的くも膜下出血が推察されているが明らかでなく、進行性の経過をとり、日常生活動作は徐々に低下し最終的に寝たきりになる場合もある。近年頭部MRIに特徴的とされる所見をもって、生前に診断が疑われる症例があり、Rotterdam study などをもとに推測すれば本邦でも5000~15000人ほどの罹患者があると推察される。

しかし既報告では均一疾患を対象としておらず(結果の項参照)病理学的背景を基盤とした診断基準(臨床・検査・画像)がなく、臨床医の本疾患への理解度も低いことから、脊髄小脳変性症など他疾患として誤診される症例も多いと推察される。本疾患は難治性疾患克服研究事業のなかでも対象とされたことはなく、上記背景を考慮す

れば適切な診断基準作成は重要である。

本研究では、既病理確定例や既報告例を詳細に検討し診断基準を提唱し、その評価を臨床医に依頼し、稀少疾患の実態把握を行い、国民衛生、適切な医療費・助成面にも貢献する特色を有する。本研究により、将来的には、本疾患だけでなく鉄沈着が関連する神経疾患の治療開発にも繋がるものと考えられる。

B. 研究方法

脳表へモシデリン沈着症の実態把握のために、どういった症例が脳表へモシデリン沈着症として呼ばれ、診断をされているのかを検討した。従来、特発性と二次性(外傷や腫瘍による出血が明らかに存在するもの)と大きく分類されてきた。しかし現在確定的な診断基準がなく、実際過去の報告も均一疾患が報告されているわけではなく、アンケート実態調査を直ちに施行すると、不均一な症例が蓄積されるだけであると考えられた。したがって、過去の学会報告、論文における症例報告に関し、網羅的検索を論文検索システム(医学中央雑誌やPubMedなど)で施行し、研究者間で検討の上、以下の項目を検討した。

すなわち、臨床症候と本疾患の診断に重要な位置づけを有する、MRI画像診断の種類、特に頭部あるいは脊椎MRIで、脳表における鉄沈着を示唆する所見の有無と部位、撮像シーケンス、機種、脊髄病変の有無、MRAによる脳血管病変の評価などである。他の検査所見として、一般採血、血清鉄、フェリチン、脳脊髄液の一般項目、鉄、フェリチンなどが、どの程度検討されているのかも調べた。加えて神経生理学的検査である脳波、体性感覚誘発電位など。病理所見として、神経病理学的所見の報告がなさ

れている場合、その脳病理所見を通常染色および免疫染色からみて病変の広がり、部位を検討。以上の結果と自験例の検討から、班会議を開催し問題点を整理した後、暫定的診断基準を作成することとした。次いで、その妥当性を検討するため、全国大学医学部附属病院、主たる公的病院の神経内科、脳神経外科宛にアンケートにより上記診断基準を公表し、脳表へモンデリン沈着症に合致する症例と、過去に同疾患と臨床あるいは病理学的に診断された症例の実態、および診断基準を満たすかどうかを検討した。研究期間が1年であることから、年度内にデータをまとめ、次年度日本神経学会で公表することを目標とした。

倫理面は、診断基準を提唱するまでの課程では問題はなく、提唱した診断基準を、全国の施設において妥当性を問う調査は、「疫学研究に関する倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に沿って施行するべきものであるが、診断基準を完成させるための検討で、患者個々が特定できる個人情報を必要とほしくないことから、上記指針の「インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則」に従って施行可能であると考慮される。

C. 研究結果

23年度の研究班の成果として以下の結果を得た。また、その参考資料として、研究代表者(資料1-4)、研究分担者(資料5)をそれぞれの章の最後に添付した。

メールによる調整を継続後、平成23年9月16日に第1回班会議を開催し、研究報告と診断基準作成における問題点をまとめた。

臨床症候と検査

発症年齢は平均 51 ± 17 歳、死亡時年齢は

53 ± 13 歳、臨床経過は1年から22年程度まで、男性に多い(83%)。症状は、難聴、小脳失調、錐体路障害が多く、その他、嗅覚低下、視覚障害、認知機能障害など多彩な症状を呈する。難聴は必発で、本疾患の特徴である。排尿障害、頭痛、嗅覚障害などもみられる。嗅覚障害は詳しく検査されることが少なく過小評価されている可能性が指摘された。その他の脳神経として、視神経、三叉神経、外転神経などが侵される。生命予後は年齢だけを見る限りは比較的良好だが、感音性難聴は進行し完全聾となる。

原因として、腫瘍や動静脈奇形などクモ膜下出血を起こす疾患や、外傷、アミロイドアングリオパチーなどが指摘されているが、頻度としては原因不明が35%、中枢神経系腫瘍が21%、外傷が19%、血管奇形が9%、腫瘍以外の中枢神経系の術後が7%程度である。しかし、どこまでどのような検査方法で検討されているのかは不明であり、本研究班で本症を古典型、限局型に大別したが、図に呈示したようなびまん性・対称性の古典型ではなく(資料4, 5)、後述する限局性の症例が混在し注意を要する。この限局型は脳ドックなどから無症候性症例としても報告されており、古典的症例とは異なり病態で、分けて考える必要が指摘された。また、具体的に研究班で経験した症例も検討した。

治療法

出血源の検索と、それに対する治療の有効性を指摘する向きもあるが、多くが原因不明であり一度症状が出ると改善することは困難である。しかし明らかな腫瘍や血管奇形があれば手術摘出を考える。班会議で強調された点は、原因不明とされた一部に、脊髄病変が見落とされている可能性があり、

脳脊髄液貯留部位，硬膜欠損部位，瘻孔などを探索し可能なかぎり手術を行う。出血源が明らかでない場合は，止血剤やキレート剤を投与することにより，進行が停止，改善したとする報告もある。ステロイドが効いたとする報告もあるが限定的である。難聴に対して人工内耳埋め込み術が施行された報告もあった。

画像診断

脳表へモシデリン沈着症の生前診断にはMRIが不可欠であることがコンセンサスとして確認された。診断基準を作成するにあたり，その専門性も勘案し，数人の神経放射線専門医が協力者として参加した。

脳表へモシデリン沈着症の画像所見の特徴は，以下のとおりである。脳表へモシデリン沈着症に共通する特徴的な画像所見は，過去の報告例，自験例をふくめ，磁気共鳴画像(MRI)のT2強調画像，T2*強調画像において，脳表面を縁取る低信号である。これは病理学的には，軟膜下のへモシデリン・フェリチン沈着に対応するもので，組織学的検討とも一致した。また，病変部の脳に画像上萎縮が認められ（組織学的に壊死など破壊性病変であることも多い），多くの症例では，脳表のみならず，脊髄の表面にもへモシデリン沈着に伴う低信号，萎縮が認められる。

古典型の場合は両側対称性，びまん性に低信号が認められ，特に小脳，脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する場合が多い(資料5，写真1)。限局型は，脳出血，クモ膜下出血，腫瘍，外傷など背景となる明かな器質的病変に随伴するもので，基礎疾患の所見に加えて，その周囲に限局性に低信号が認められることが一般的である(資料5，写真2)。以上の背景と，神経病理所見も勘案し，撮像

方法として最適な条件を検討した。

へモシデリン沈着は，T2緩和時間を短縮することによりT2強調画像で低信号となるが，その性質上T2*強調画像の方がより高度の低信号となり，Gradient echo法(Field echo法)が用いられていること，近年開発された磁化率強調画像(Susceptibility-weighted imaging, SWI)は，へモシデリン沈着病変に対して，T2*強調画像よりもさらに鋭敏であり，より明瞭な低信号として描出することができることが確認された(資料5，写真4)。

MRI静磁場強度としては，現在臨床に供されている標準的なMRI装置の静磁場強度は1.5T(テスラ)であるが，最近では3.0T装置も普及しつつあり，T2緩和時間，T2*緩和時間は，MRI装置の静磁場強度に依存して短縮するため，静磁場強度が大きいほど，へモシデリン沈着病変の低信号は明瞭となることも確認され，診断基準への考慮されることとなった(資料5，写真5)。ただし，一部の施設で使用されている0.2～0.5T装置による検出感度については，過去の報告がなく，自験例もないことから検討課題となった。

病因を検索する上で，古典型脳表へモシデリン沈着症の場合には，脊椎・脊髄病変，特に硬膜病変が重要な役割を果していることも判明した。特に脊髄クモ膜下腔，あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張は重要な所見であることが明らかとなり，MRIのT2強調画像，MRミエログラフィーによりこれらの液体貯溜腔を描出することが，診断に有用である(資料5，写真6)。

また脊髄クモ膜下腔に造影剤を注入して撮影するCTミエログラフィーは，MRIと比較して侵襲の大きい検査ではあるが，クモ膜下腔の形状を直接的に描出することができ，有用な検査である。

以上の検討をもとに、本症の診断に必要な撮像方法は、MRI の T2 強調画像、T2*強調画像は必須である。特に、多くの施設でルチーン撮像として T1 強調画像、FLAIR 法なども撮影されることが一般的であるが、T2*強調画像は必ずしも撮影されないため、明記すること、随伴病変の検索、限局型ヘモシデリン沈着症の原因評価を目的として、造影 T1 強調画像、頭部 MR 血管撮影(MRA) を追加することとなった。

磁化率強調画像(SWI)については、T2*強調画像に代えて、あるいはこれに加えて撮影することが望ましいが、少なくとも現状ではすべての施設で撮影できないものと考えられた。

MRI 装置の静磁場強度については、高磁場装置が望ましいが、通常使用されている 1.5T 以上の装置であれば、実用上問題ないと考えられた。

脊髄硬膜病変を評価するためには、脊椎全長の MRI、特に T2 強調画像が必須であり、必要に応じて、MR ミエログラフィー、CT ミエログラフィーを行い、脊髄血管病変が疑われる場合はカテーテル法による脊髄血管造影も考慮されることとなった。

以上より、診断基準に必要な画像所見として、基本的なラインとして以下の内容が確認された。

脳・脊髄 MRI の低信号

T2 強調画像、T2*強調画像、磁化率強調画像により、脳、脊髄表面を縁取る低信号は、本症の診断に必須である。病変部の脳・脊髄には、限局性萎縮をみることが多い。

脳・脊髄 MRI の随伴所見

血管奇形、動脈瘤、腫瘍など、脳・脊髄の慢性、再発性出血の原因となりうる随伴病変を検索する。

神経病理所見 (資料 4)

過去の報告では Koeppen, Revesz による症例以外は系統立った報告がないことが指摘された。自験例をふまえ脳幹、小脳の強い萎縮。脳表は褐色調で小脳背側面の組織が崩壊(挿入・別添図)。脳動脈瘤、血管奇形なし。大脳底面の皮質と脳幹・脊髄周囲が帯状に褐色調。くも膜、軟膜下、脳表層(小血管の血管周囲腔)のマクロファージやグリア細胞内にヘモシデリン沈着を認め、ベルリンブルーやフェリチン免疫染色で陽性。Ovoid bodies も散見されることが一般的である。特に、AT8 陽性アストロサイトがヘモシデリン沈着部位で小脳を含め顕著で、さらにリン酸化 α シヌクレイン陽性レビー関連構造(中脳まで)も、ヘモシデリン沈着の強い嗅球を含め認めた特異な 1 例から、鉄と神経変性との関連を示唆する所見が得られたことは今後の研究の上からも重要である。小脳に病変が強い理由として、小脳の毛細血管構築の特殊性、小脳虫部前葉から VIII 脳神経に常時新しく髄液の灌流などが関与すると考えられる。世界的に多数の脳表ヘモシデリン沈着症を有する Koeppen 博士と本例の結果に関して討論を行い、博士の症例を検討するとのことである。自験例は、脳表ヘモシデリン沈着症において世界ではじめて鉄沈着とタウおよびシヌクレイン発現を病理学的に確認した症例であり、関連学会や国際誌への発表を行った。また、本例を有する施設に対して、その組織標本を用いた共同研究を依頼しているが、現在使用可能の状況ではない。

診断基準の作成

以上の結果を反映し、メールによる会議も継続し、以下の診断基準(試案)を作成した

(配布形態は資料 1 参照)。

脳表ヘモシデリン沈着症診断基準 (試案)

概念：脳表ヘモシデリン沈着症は、鉄（ヘモシデリン）が脳表、脳実質に沈着することにより、神経障害を来す疾患で、小脳、脳幹など後頭蓋窩を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ（古典型）と、限局性（例；一側の前頭葉など）に生じるタイプ（限局型）の 2 種類があり、主に前者が検討されることが多い。古典型の臨床症候として感音性難聴、小脳失調を多くに認め、脊髄症に起因する症候も呈しうる。一部には、脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め、原因疾患と考えられることもあるが、明らかな関連疾患を見いだせない場合も多い。限局型では病変部位に対応する症候を認めることもあるが、明らかな症候のない場合もある。古典型の診断には臨床症候の 1 から 4 のいずれかを認め、画像診断の 1 を満たすことが必須条件である。

臨床症候（古典型）

1. 感音性難聴、2. 小脳失調、3. 脊髄症（歩行障害、排尿障害、しびれなど様々）、4. 認知機能障害

注：1 か 2 が初発症状（あるいは 1 か 2 で気付かれる）であることが圧倒的に多い。

画像診断の 1 を満たすが神経症候がない場合あるいは 1 から 4 以外の症候だけの場合は非典型例として別に記載する。

限局型に特徴的な症候は明らかでない。

画像診断：現在臨床的に診断を行うためには、MRI による診断に依拠する以外なく MRI で発見されることも多い

1. MRI の T2 強調画像、T2*強調画像において、脳、脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性・対称性に認め、特に小脳、脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経、脊髄にも認められ、病変部には萎縮を伴う。

2. 原因疾患として脳動脈瘤、脳動静脈瘻、アミロイド血管症、脳及び脊髄腫瘍、外傷、脳脊髄液減少症、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併が報告されていることから、それらを検索する撮像方法を適宜考慮する。

3. ただし、2 にあげた疾患を原因とする限局性のヘモシデリン沈着症（例えば一側前頭葉のみなど）がみられることがあるが、1 でいうところの、対称性・びまん性のヘモシデリン沈着症とは区別する。

注：MRI の撮像方法

1. ヘモシデリン沈着症を描出するため、頭部、脊髄の T2 強調画像、T2*強調画像あるいは SWI が必要。

2. 随伴病変（原因疾患）の検索のため、頭部の造影 T1 強調画像、MRA、脊髄の(脂肪抑制)T2 強調画像、造影 T1 強調画像、MR もしくは CT ミエログラフィー、脊髄血管造影：脊髄血管病変、硬膜異常の評価など脳脊髄液検査

赤血球数の上昇、総蛋白上昇、鉄上昇、フェリチン上昇が報告されているので今後の検討を要する

アンケート調査による疾患の実態調査

平成 23 年 12 月からアンケート調査を開始した（資料 2）

アンケート対象に関しては、本疾患の診断基準に MRI を必須としたこと、神経系疾患であることから、全国の主な神経内科施設と脳神経外科施設を対象とした。病院施設

が重複する場合もあるが、両者の科が、症例を共有しているとは限らないので、その際にもそれぞれに調査票を送付した。また、本疾患が聴力障害からはじまることがあることから、耳鼻咽喉科施設への調査も試みたが、学会からの協力を得ることが困難であり施行できなかつた。神経内科、脳神経外科施設に関しては、それぞれ学会において、本研究のような調査を認めていることから、学会事務を経由して施設名、住所を取得した。全送付施設数は、日本神経学会教育施設：320、准教育施設：297、教育関連施設：144、日本脳神経外科学会旧 A 項訓練施設 387 施設の合計 1148 施設である。

441 施設 (38.4%)から返信
神経内科 307/761 ; 40.3%
脳神経外科 129/387; 33.3%
他の科として返却されてきたもの。放射線科 1, リハビリ科 1, 不明 2, 内科 1。
神経内科、脳神経外科に回収率の差はなく、ヘモンデリン沈着症の症例は全部で 63 例であった。発症年齢は平均 63.3 ± 10.4 歳で (28-81), 男 32, 女=19, 記載なし=1 であった。平均罹病期間は 6.8 ± 6.9 年であった。病型別では古典例が一番多く、限局型、非典型例は少なかった。

初発症状に関しては、同時に複数の症候で発症する場合もあったが、感音性難聴、小脳失調が主体で、両者を同時に発症する場合もあった。脊髄症の頻度は、従来の報告とことなり必ずしも高いものではなかった。続発症状は、多彩な症状とその組み合わせであったが、特に感音性難聴、小脳失調、脊髄症で約 3 / 4 をしめた。それ以外には、認知障害を発症することも多かった。原因疾患は 28 例で臨床的に同定されたいたが、それ以外の 35 例 (45%) では原因不

明とされていた。原因の判明した 28 例の疾患は多岐にわたるが、カテゴリーごとにまとめると、脳腫瘍、脳血管疾患に加え、脊椎・脊髄疾患が比較的多かった。

脳脊髄液の検査が施行されていた症例は、極めて少なく、結果も様々であったが、一般に、細胞数、総タンパク値ともに増加傾向であった。一部には血性であったり、キサントクロミーを呈していたなど、持続性の出血が示唆されたものがあった。一方、脳脊髄液フェリチンの上昇を認めた症例もあり、組織学的に認められた抗フェリチン抗体陽性所見との関連が示唆された。

頭部 MRI は、診断基準において必須検査であるために、全例で施行されていた。多くは T2 強調画像で診断されているが、T2* 強調画像も同様に施行されていた。一方、SWI の撮像は施行されている症例は少なかった。さらに病因検索のため、造影 MRI, CT, CTA, 脳血管造影, 脊髄血管造影なども施行されていた。特筆すべきは脊髄造影 MRI, CT ミエロ, ミエログラフィーが積極的に施行されている場合があった。少ないながらも、硬膜外液体貯留、脊髄圧迫、硬膜欠損部から硬膜外への髄液漏出が確認されている場合があった。したがって、画像診断に関しては、特に以下の項目が重要でことが明らかになった。

a. 脳・脊髄 MRI の低信号

T2 強調画像, T2* 強調画像, 磁化率強調画像により、脳、脊髄表面を縁取る低信号は、本症の診断に必須である。病変部の脳・脊髄には、限局性萎縮をみることが多い。

b. 脳・脊髄 MRI の随伴所見

血管奇形, 動脈瘤, 腫瘍など、脳・脊髄の慢性、再発性出血の原因となりうる随伴病変を検索する。

c. 脊髄硬膜病変

MRI, MR ミエログラフィー, CT ミエログラフィーなどで, 脊柱管内およびその周辺に, 硬膜の先天性, 後天性病変を検索する. 病態は様々であるが, 脊髄クモ膜下腔, あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張が特徴である.

治療に関しては, 様々な対処療法が行われていたが, 明らかな出血部位や出血源, 硬膜の欠損などが判明したときに外科的治療が行われていた. しかし, 一旦発症した神経症候は治療によって改善することは困難であると推察された.

内科的治療に関しては, 総じて対処療法に終始しているが, 脊髄小脳変性症として, タルチレリン水和物が投与されている症例もあった.

米国では, 本疾患に対するキレート剤 *Deferiprone* の治験が開始されていた. 本邦でもメシル酸デフェロキサミン, デフェラシクロスなどのキレート剤を投与されている例が少数ながらあった.

解答された医師からの自由意見記載では, 別表 (資料 2) のようであった.

以上の調査結果から, 診断基準 (試案) の内容は妥当であると考えられた. 目的が, 本疾患が鑑別診断から漏れないようにすることも重要な目的であるので, 最終的に「指針」という用語を追加した (資料 3).

D. 考察

研究班による詳細な検討により, 診断基準 (試案) を作成し, 特に, 本疾患に関与することの多いことが推察される日本神経学会, 日本脳神経学会の主な合計 1148 施設に調査票を送付し, 約 40% の高回答率を得ることで, 本疾患の位置づけが明らかになった. そして, 最終的に脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準 (指針) (資料 3) を作成

した. ここで, 指針という用語をつけたのは, あくまでも本疾患を拾い上げること, 早期発見をすること目標とすることが適切であると考慮されるからである.

病型として, びまん性に病変がひろがる古典型と外傷やアミロイド血管症などからの出血に伴い大脳の一部だけに病変が生じる限局型に分類することができた. 本研究班は古典型を主な対象としたが, 偶然に発見される可能性もあることから, ほかの病型も診断基準に記載した.

本疾患の臨床的症候の特徴としては, 中年以降に小脳失調あるいは感音性難聴で発症することが多く, その後脊髄症, 認知機能障害を合併する. 本疾患は臨床的に疑った段階では確定診断を得ることは困難で, 現段階ではどうしても画像診断, それも MRI による診断に頼らざるを得ない. 画像診断に関しては, 研究分担者を中心とする神経放射線診断医の協議のもと, 一定の撮像方法の指針を決定することができた. 特筆すべきは, 古典型脳表ヘモシデリン沈着症の成因には, 脊椎・脊髄病変, 特に硬膜病変が重要な役割を果していると考えられた. すなわち今までは頭蓋内病変の検索が中心に行われてきたが, 今後は脊髄病変の検索へ転じることで, 原因の発見, 解明につながる可能性がある.

剖検例の検索は 1 例にとどまったが, 病理学的にも本疾患と神経変性や臨床症候に近づく成果を明らかにすることができたことは重要である.

治療に関しては, 本例の原因と考えられている, 持続性のくも膜下出血の原因となる腫瘍などの病巣が発見された場合は, 外科的治療などが施行されていることが多く, 病勢を悪化させない観点からも重要である. しかし, 神経病理所見において, ヘモシデ

リン沈着を認める脳実質は変性，消失しており，特に小脳では皮質自体が壊死様に消失してしまっている．これは，米国で本例を多数有する Koeppen 博士にも確認することができ，本疾患の特徴的な所見と考えられる．したがって，こういった病変が生じる前にできるだけ早期に治療介入を行うことが重要であろうことは容易に予想できることではある．しかし，現段階では症状が出現したときは既に画像上，ヘモシデリン沈着を認めることから（診断根拠になっている），発症前，あるいは発症早期に画像だけで本症を疑うような症例の蓄積が必要である．その観点からも，本研究班で確立できた診断基準（指針）を用いることで，ひろく早期発見に繋がることが期待されるものである．

治療法に関しては，確立したものはなく，多系統萎縮症や脊髄小脳変性症としてタルチレリン水和物が投与されている症例が見いだされた．そういった症例は特定疾患治療研究事業として申請され加療を受けている可能性があるが，病態の主体が小脳変性であることから，治療法の選択肢として残ると考えられる．しかし，ヘモシデリン沈着症と診断がされながら，あえて脊髄小脳変性症として申請されている場合もあろうが，逆に臨床症候と頭部 CT あるいは低磁場の MRI により，本症の診断に到達せずに，多系統萎縮症や脊髄小脳変性症と誤診されている症例が存在する可能性は否定できない．したがって，本診断基準をひろく認識していただき，よりいっそう正確な診断を得ることで，本疾患の治療法開発の可能性をひろげるとともに，小脳失調全般において適正な医療を提供し，かつ適切な医療費助成を含めた厚生行政にも繋がるものである．

他の治療法として特筆すべきは，鉄キレート剤によるものであろう．上述したように，米国ではすでに Deferiprone の治験が開始されていること (Stroke 2012 ;43(1):120-4)，その治療により画像上でヘモシデリン沈着の改善も報告されている (AJNR Am J Neuroradiol 2011; 32: E1-2)．今回の調査においても，メシル酸デフェロキサミン，デフェラシクロスなどのキレート剤を投与されている例が少数ながらあった．その効果は明らかにされてはいないが，全身の鉄沈着疾患であるヘモクロマトーシスや輸血による鉄過剰症に適応があり，臨床で既に使用されているこれらの鉄キレート剤を，本症にも投与をすることは，試みられてもよいと考慮される．本症が画像診断の発達と，疾患自体に対する認識が向上することで，症例数が増加することが予想されるものの，依然，稀少疾患であることに代わりはなく，少数例を対象としてキレート剤の治験を行うことは，疾患を有する患者にとっては重要な意味を持つ．

調査票の中で，医師からの自由記載項目の中にも，早期にキレート剤を使用できるようにしてほしい，特に一定の効果が示唆されている Deferiprone の使用を望むものもあったことから，本疾患を有する症例の加療にあたっている医師は，進行性かつ難治性疾患に対して，有効な治療法が存在しないと一致した認識であると思われる．

本研究班で作成した，診断基準（試案）を用いたアンケート調査によって返却された結果や意見からも診断基準（試案）の内容は妥当なものであると考えられる．したがって，若干の修正を行った後，診断基準とした．また，疾患の性質上，また目的が本症を早期に発見すること，もれなく他の疾患と誤診をしないことにも重点がおかれ

ているため、診断基準だけでなく指針の意味合いも強いので、診断基準（指針）という用語を用いることとした。本症の診断において中核であるMRIによる画像診断指針をスクリーニングとして施行することは、脳表へモシデリン沈着症だけでなく、神経フェリチン症など他の鉄関連疾患をひろく抽出でできる可能性が高い。すなわち、類縁疾患までひろく実態を明らかにしうる可能性があり、疾患の病態解明、治療法開発に繋げることが可能となるものである。

E. 結論

本研究班が当初目的とした、脳表へモシデリン沈着症の、診断基準（指針）の作成を行うことができた。アンケートの回収率は比較的高かったが、本症は疾患の認知度の低さと、不適切な画像診断が相俟って、診断されていない潜在的症例が一定数存在すると推察される。

本研究班の成果を第 53 回日本神経学会総会シンポジウム（平成 24 年 5 月 23 日）で、代表、分担研究員から報告・公開するとともに、学会抄録の形態で診断基準（指針）を公開することも決定した。今後、本症がひろく認知されるようになるとともに、早期発見が可能となることで、治療へ繋がるものと考えられた。以上、診断基準（指針）の欧文による論文公開などを含めた、今後の課題も多々あるものの、本研究班の目的はほぼ達成できたものと考慮された。

F. 健康危険情報

分担研究分を含め、本研究では認めなかった。

G. 研究発表

論文発表

1. Takao M, Murayama S, Yoshida Y, Mihara B. Superficial siderosis associated with abundant tau and α -synuclein accumulation. *BMJ Case Reports* published online 1 December 2011, doi:10.1136/bcr.10.2011.4925
2. Takao M, Aoyama M, Ishikawa K, Sakiyama Y, Yomono H, Saito Y, Kurisaki H, Mihara B, Murayama S. Spinocerebellar ataxia type 2 is associated with Parkinsonism and Lewy body pathology. *BMJ Case Reports* 2011;10.1136/bcr.01.2011.3685, date of publication
3. Takenouchi T, Shimozato S, Fujiwara H, Momshima S, Takahashi T. Posterior cerebral artery dissection on a serial magnetic resonance angiography. *Brain Dev* July 16 Epub ahead of print 2011
4. Tsuji O, Miura K, Fujiyoshi K, Momoshima S, Nakamura M, Okano H. Cell therapy for spinal cord injury by neural stem/progenitor cells derived from iPS/ES cells. *Neurotherapeutics* 2011; 8: 668-76.
5. 河野智之, 大槻俊輔, 細見直永, 竹田育子, 青木志郎, 石原佳代子, 末田芳雅, 中村毅, 山脇健盛, 松本昌泰. 悪性腫瘍を合併した高齢者脳梗塞症例の特徴. *日本老年医学会雑誌* 2011;48:57-62.
6. Yamazaki Y, Matsubara T, Takahashi T, Kurashige T, Dohi E, Hiji M, Nagano Y, Yamawaki T, Matsumoto M. Granulovacuolar degenerations appear in relation to hippocampal phosphorylated tau accumulation in various neurodegenerative disorders. *PLoS One*. 2011;6:e26996.

7. Ishihara A, Miyachi T, Nakamura T, Ohtsuki T, Kimura Y, Kihira K, Yamawaki T, Matsumoto M. Relationship between 3-O-methyldopa and the clinical effects of entacapone in advanced Parkinson's disease. *Hiroshima J Med Sci.*;60:57-62.
8. Sakurai K, Yamawaki T, Okita K, Kato D, Matsukawa N, Kawaguchi T, Kobayashi S, Nagai K, Muto M, Hosono A, Shibamoto Y. Utility of the fluid-attenuated inversion recovery sequence in detecting a hyperintense putaminal rim in multiple system atrophy-parkinsonism: a preliminary study. *Eur Neurol.* 2011;66:42-6.
9. Takeda I, Sekine M, Matsushima H, Hosomi N, Nakamura T, Ohtsuki T, Yamawaki T, Matsumoto M. Two cases of cerebral embolism caused by apical thrombi in midventricular obstructive cardiomyopathy. *Intern Med.* 2011;50:1059-60.
10. Aoki S, Ohtsuki T, Hosomi N, Sueda Y, Kono T, Yamawaki T, Matsumoto M. Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). *Hypertens Res.* 2011;34:617-22.
11. Tsuji O, Nakamura M, Fujiyoshi K, Ishii K, Watanabe K, Hosogane N, Tsuji T, Momoshima S, Toyama Y, Chiba K, Matsumoto M. Cervical intramedullary ependymoma masquerading as cervical spondylotic myelopathy on MRI analysis. *J Orthop Sci.* 2011 [Epub ahead of print]
12. Tsuji O, Miura K, Fujiyoshi K, Momoshima S, Nakamura M, Okano H. Cell Therapy for Spinal Cord Injury by Neural Stem/Progenitor Cells Derived from iPS/ES Cells. *Neurotherapeutics* 2011;8:668-76.
13. Matsumoto M, Okada E, Ichihara D, Watanabe K, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Hashimoto T, Iwanami A, Ikegami T, Takahata T. Changes in the cross-sectional area of deep posterior extensor muscles of the cervical spine after anterior decompression and fusion: 10-year follow-up study using MRI. *Eur Spine J.* 2011;Aug 20. [Epub ahead of print]
14. Takenouchi T, Shimozato S, Fujiwara H, Momoshima S, Takahashi T. Posterior cerebral artery dissection on a serial magnetic resonance angiography. *Brain Dev.* 2011 Jul 16. [Epub ahead of print]
15. Takenouchi T, Shimozato S, Kosaki K, Momoshima S, Takahashi T. Reversible diffuse white matter lesion in Alagille syndrome. *Pediatr Neurol.* 2011;45:54-6
16. Okada E, Matsumoto M, Ichihara D, Chiba K, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Takahata T. Cross-sectional area of posterior extensor muscles of the cervical spine in asymptomatic subjects: a 10-year longitudinal magnetic resonance imaging study. *Eur Spine J.* 2011;20:1567-73

学会発表

1. Murayama S, Saito Y, Takao M, Hatsuta H, Shimizu J, Kihira T, Kokubo Y, Akiyama H, Suzuki K, Hasegawa M. Japanese Consortium for Research in Motor Neuron Disease and Frontotemporal Dementia.

- 87th, Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., Seattle. 2011. 6.23-26
2. Takao M, Ghetti B, Mihara T, Ishikawa K, Tokumaru A, Funabe S, Kimura H, Mihara B, Fujita M, Suzuki K, Murayama S. Presence of Somatic Dendrites and Reduction of Apical Dendrites of Purkinje Cells in Spinocerebellar Ataxia Type 31. 87th, Annual meeting of the American Association of Neuropathologists, Inc., Seattle. 2011. 6.23-26
 3. Morimoto S, Hatsuta H, Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Takao M, Funabe S.
 4. CSF biomarker is useful for differential diagnosis of Alzheimer disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB) – autopsy- confirmed study. Alzheimer’s Association Internatinal Confernce 11th, 2011, Paris, France
 5. Murayama S, Hatsuta H, Saito Y, Takao M, Funabe S, Sugiyama M, Ito S, Nogami A. Brain Bank for Aging Research (BBAR) - the core of Japanese Brain Bank Network for Neuroscience Research (JBBNNR). Alzheimer’s Association Internatinal Confernce 11th, 2011, Paris, France
 6. Mihara B, Kimura H, Yoshida Y, Takao M.
 7. An autopsy case of superficial hemosiderosis in associated with tau and alpha-synuclein accumulation. WCN 2011, Marrakesh, Morocco. 2011. 11.12-17
 8. 藤吉兼浩, 許斐恒彦, 百島祐貴他. 非侵襲的髄鞘可視化法" Myelin map" の精度検証と臨床応用. 第 84 回日本整形外科学会. 2011.5
 9. 百島祐貴. MRI のアーチファクト. 日本磁気共鳴医学会先端講座. 2011.8
 10. 百島祐貴, 青木茂樹ほか. q-space imaging による非ガウス分布拡散の解析 – 拡散テンソルの先へ(シンポジウム). 第 39 回日本磁気共鳴医学. 2011.9
 11. 疋島啓吾, 小牧祐司, 百島祐貴他. 小型霊長類マーモセットの 4D 発達アトラス作成にむけて. 第 39 回日本磁気共鳴医学会. 2011.9
- 書籍
1. 百島祐貴. 画像診断コンパクトナビ. 医学教育出版社, 東京, 2011.4
- H. 知的所有権の取得状況**
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

資料

(資料1)

「脳表ヘモシデリン沈着症」に関するアンケート調査のお願い

平成 23 年度難治性疾患克服研究事業「脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」

拝啓,

寒さも一段と厳しくなり、また先生方におかれましては季節柄大変お忙しいことと存じます。また、本年は未曾有の震災の影響など、我々医療に関わるものも、未だ大変お忙しい日々をお過ごしのこととお察し申し上げます。

さて、平成 23 年度難治性疾患克服研究事業として、「脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」が立ち上がり準備をして参りました。先生方におかれましてはすでにご承知のとおり、脳表ヘモシデリン沈着症（脳表ヘモシデローシス; superficial hemosiderosis, 脳表シデローシス; superficial siderosis など呼称がいくつかありますが、以下脳表ヘモシデリン沈着症とさせていただきます）は脳表に鉄沈着（ヘモシデリン沈着）が生じ、神経組織を破壊し様々な神経症候を生じる難治性疾患で、近年 MRI により診断されるケースが徐々に多くなっている印象があります。しかし過去の論文報告などをみても、その報告数は必ずしも多いものではありません。

今回、我々研究班として、実地臨床に携わられる先生方が、ご経験なさっている脳表ヘモシデリン沈着症がどの程度存在するのか、また我々が試案として考えている診断基準は妥当なものかなど、調査を施行することといたしました。

先生方におかれましては、大変お忙しいこととは存じますが、ご協力いただければ幸いです。

アンケートは簡便な形式とし、患者様あるいは先生方を特定できる個人情報などが含まれないよう配慮したものといたしました。期日を 2012 年 1 月 28 日 としており時間が大変少なくなっておりますが、どうか何卒ご協力のほどよろしくお願い申し上げます。返信は同封の封筒にてお願い申し上げます。またメールでも受け付けております。もし電子媒体がご入り用であれば、ご連絡くだされば幸いです。

末筆ではありますが、先生方の益々のご発展、ご健勝を祈念しております。

敬具

平成 23 年度難治性疾患克服研究事業「脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準の構築と調査に関する研究班」(H23-難治一般-062)

代表 高尾昌樹, 東京都健康長寿医療センター

分担研究者 百島祐貴, 慶應義塾大学医学部放射線診断科

山脇健盛, 広島大学大学院 脳神経内科学

連絡先

高尾昌樹

東京都健康長寿医療センター, 老年病理学研究チーム 神経病理学研究 (高齢者ブレインバンク)

〒173-0015 東京都板橋区栄町35-2

E-mail: mtakao@tmig.or.jp

Phone: 03-3964-3241 内線 3048, Fax: 03-3579-4776

脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準（試案）として以下の内容を検討しております。

以下の診断基準（試案）をご参照の上、アンケートにご協力くださいますようお願い申し上げます。

概念：脳表ヘモシデリン沈着症は、鉄（ヘモシデリン）が脳表，脳実質に沈着することにより，神経障害を来す疾患で，小脳，脳幹など後頭蓋窩を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ古典型と，限局性（例；一側の前頭葉など）に生じるタイプ（限局型）の2種類があり，主に前者が検討されることが多い。古典型の臨床症候として感音性難聴，小脳失調を多くに認め，脊髄症に起因する症候も呈しうる．一部には，脳動脈瘤，脳動静脈瘻，アミロイド血管症，腫瘍，外傷，脳脊髄液減少症，脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併を認め，原因疾患と考えられることもあるが，明らかな関連疾患を見いだせない場合も多い。限局型では病変部位に対応する症候を認めることもあるが，明らかな症候のない場合もある．

脳表ヘモシデリン沈着症診断基準（試案）

古典型の診断には臨床症候の1から4のいずれかを認め，画像診断の1を満たすことが必須条件である．

臨床症候（古典型）

1. 感音性難聴
2. 小脳失調
3. 脊髄症（歩行障害，排尿障害，しびれなど様々）
4. 認知機能障害

注：1か2が初発症状（あるいは1か2で気付かれる）であることが圧倒的に多い。画像診断の1を満たすが神経症候がない場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例として別に記載する。

限局型に特徴的な症候は明らかでない。

画像診断

現在臨床的に診断を行うためには，MRIによる診断に依拠する以外なくMRIで発見されることも多い。

1. MRIのT2強調画像，T2*強調画像において，脳，脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性・対称性に認め，特に小脳，脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する．脳神経，脊髄にも認められ，病変部には萎縮を伴う．
2. 原因疾患として脳動脈瘤，脳動静脈瘻，アミロイド血管症，脳及び脊髄腫瘍，外傷，脳脊髄液減少症，脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症などの合併が報告されていることから，それらを検索する撮像方法を適宜考慮する．
3. ただし，2にあげた疾患を原因とする限局性のヘモシデリン沈着症（例えば一側前頭葉のみなど）がみられることがあるが，1でいうところの，対称性・びまん性のヘモシデリン沈着症とは区別する．

注：MRIの撮像方法

1. ヘモシデリン沈着症を描出するため，頭部，脊髄のT2強調画像，T2*強調画像あるいはSWIが必要．

2. 随伴病変（原因疾患）の検索のため、頭部の造影 T1 強調画像，MRA，脊髄の(脂肪抑制)T2 強調画像，造影 T1 強調画像，MR もしくは CT ミエログラフィー，脊髄血管造影：脊髄血管病変，硬膜異常の評価など

脳脊髄液検査

赤血球数の上昇，総蛋白上昇，鉄上昇，フェリチン上昇が報告されているので今後の検討を要する