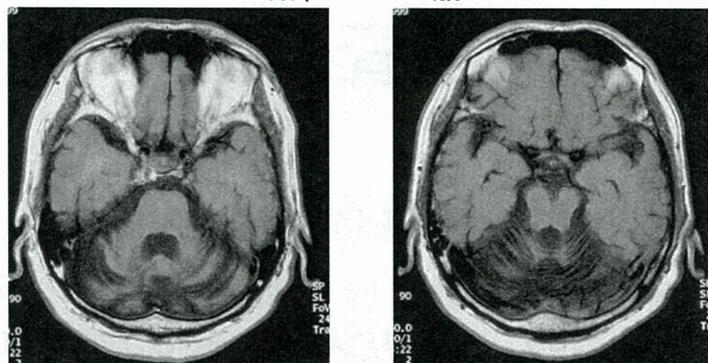


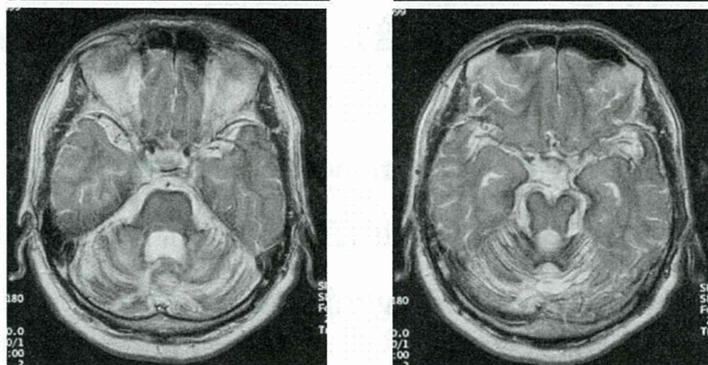
図 (病理) 3.

頭部MRI 54歳

T1WI



T2WI



R

頭部MRI 58歳

T1WI



T2WI

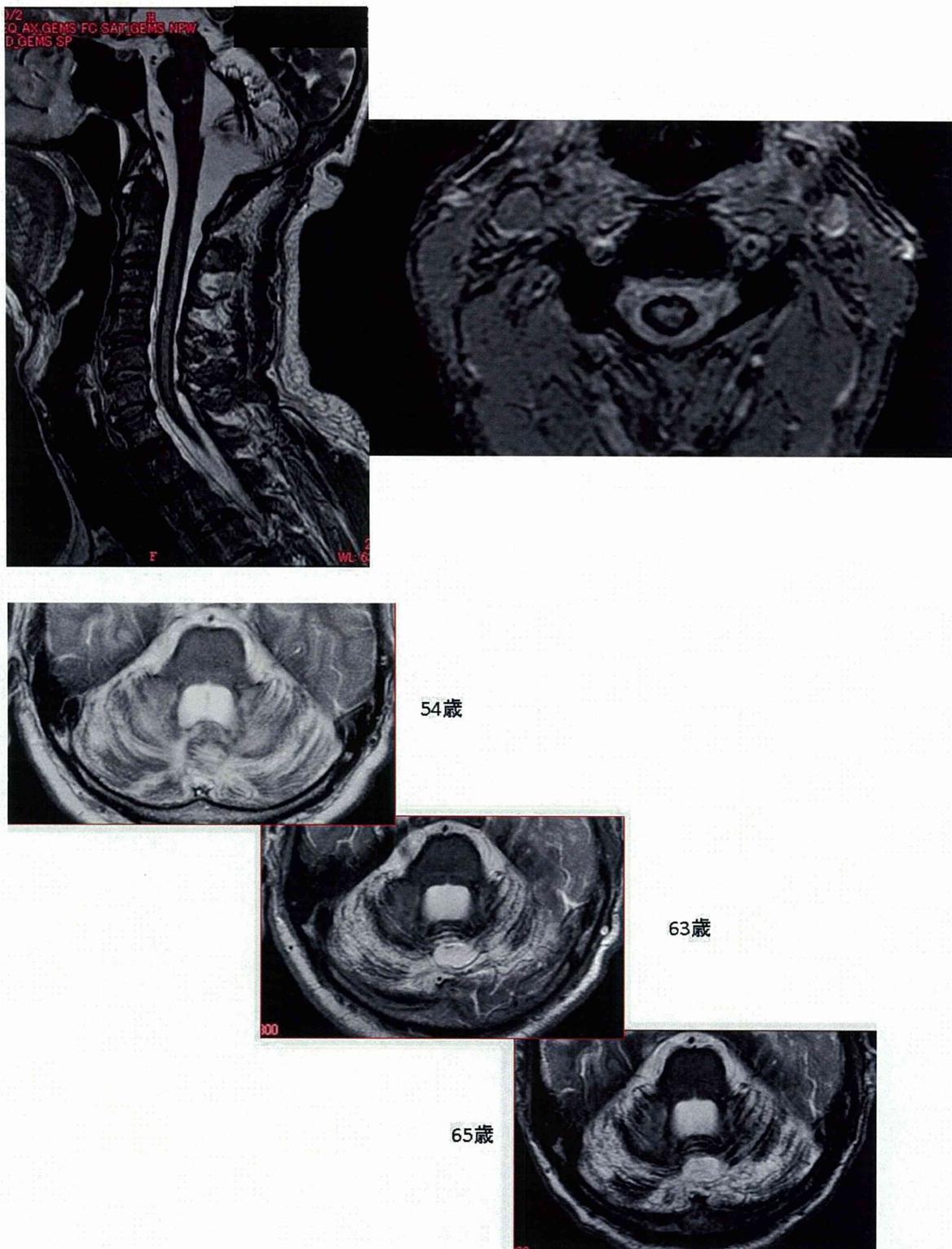


T2*



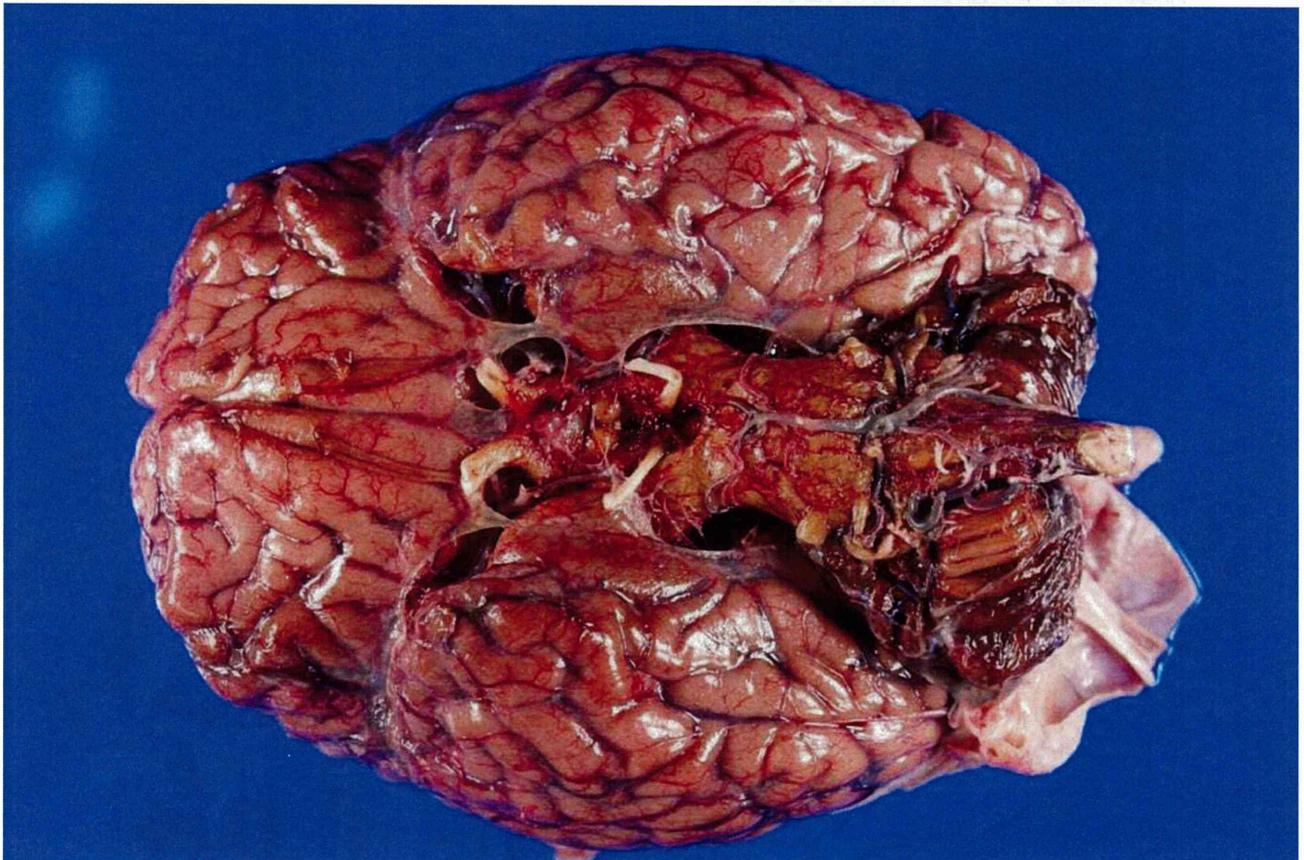
図（病理）4. 脊髓表面の T2 * 低信号，進行性の小脳萎縮.

頸椎MRI 63歳

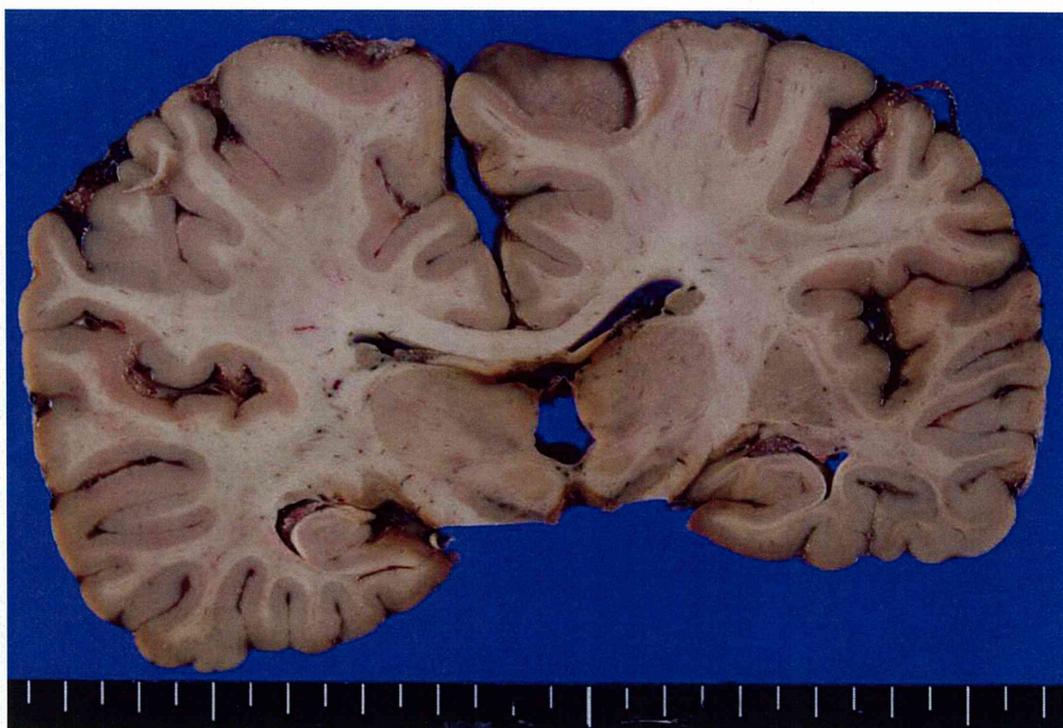


Gross Neuropathology

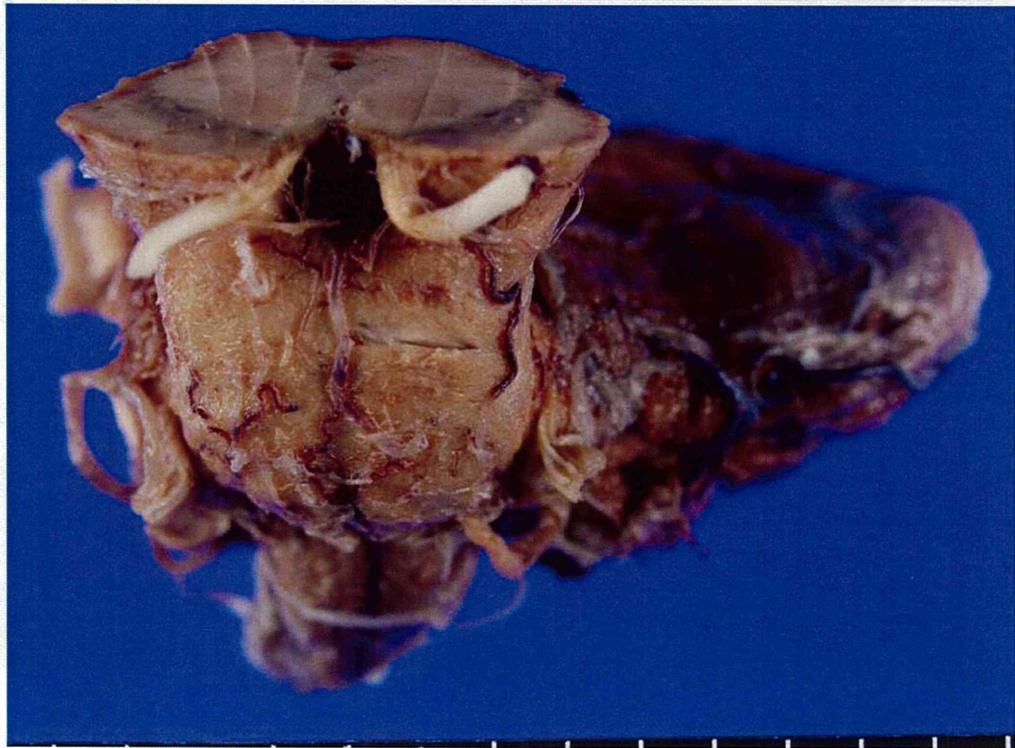
- 脳重 1,090グラム.
- びまん性の萎縮に加え, 脳幹, 小脳の萎縮は強い.
- 脳表が褐色調, 特に脳底面, 脳幹, 小脳は褐色調が強い.
- 小脳半球; 背側面で褐色調変化が強く, 組織が崩壊.
- 嗅神経, 視神経, 動眼神経, 三叉神経, 顔面・聴神経は褐色調変化
- 慢性硬膜下血腫の所見. 頭蓋底側に残存した硬膜も褐色調.
- 脳主幹動脈は明らかな異常なし
- 断面で大脳底面において, 皮質が褐色調.
- 脳幹, 脊髄ではそれぞれの周囲が帯状に褐色調.
- 小脳前葉から虫部にかけて, 色調変化と組織崩壊, 萎縮.



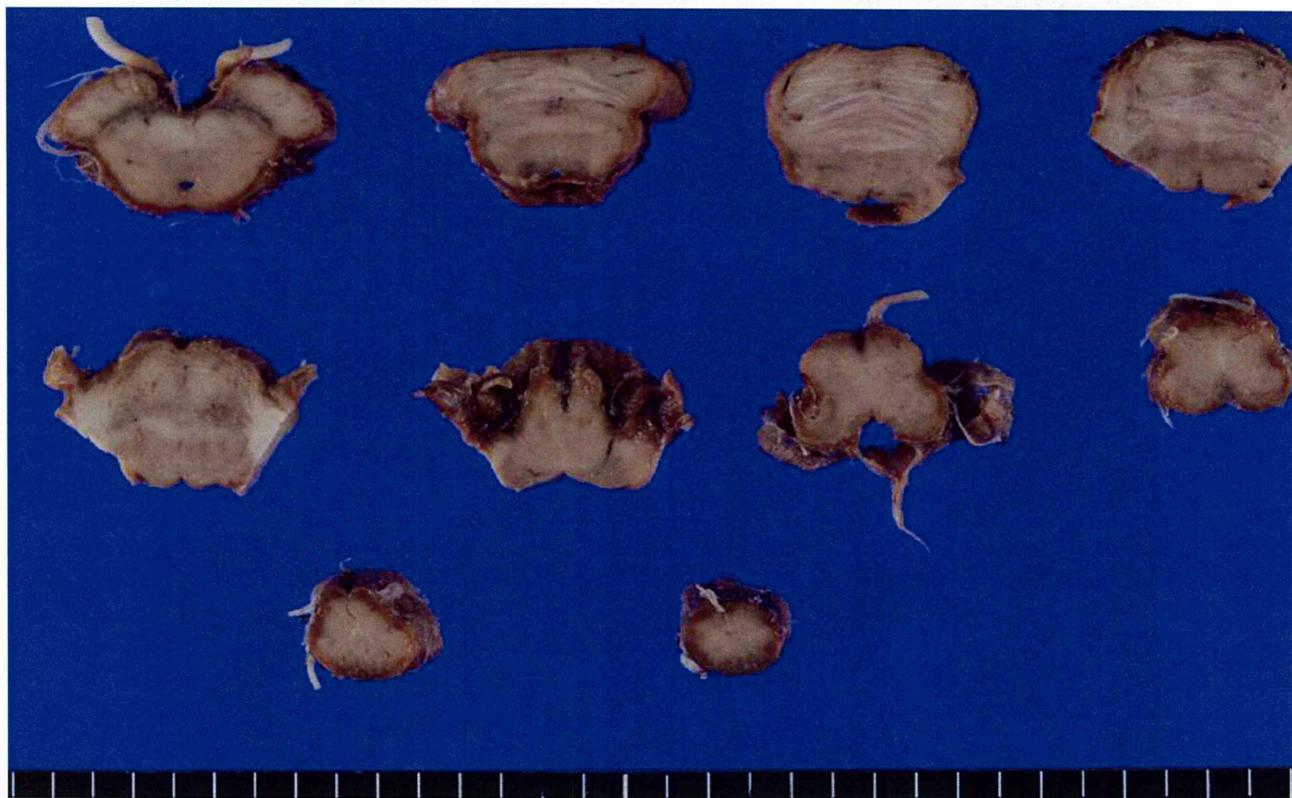
図（病理）6. 脳表面のヘモシデリン沈着.



図（病理）7. 脳表面のヘモシデリン沈着.



図（病理）8. 脳幹表面のヘモシデリン沈着.

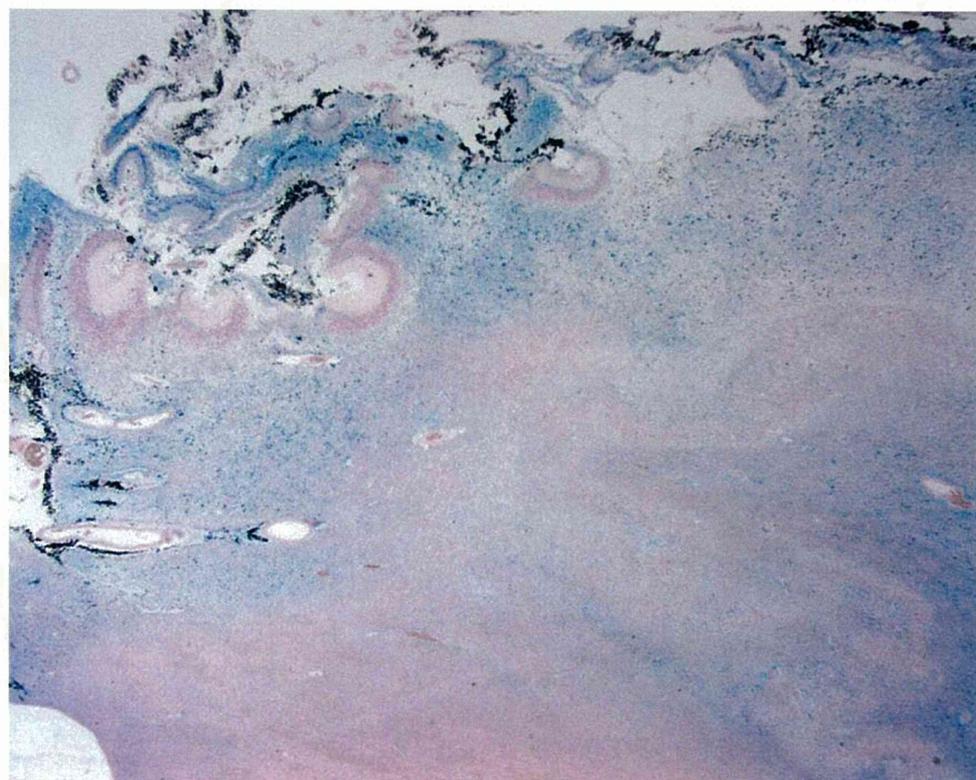
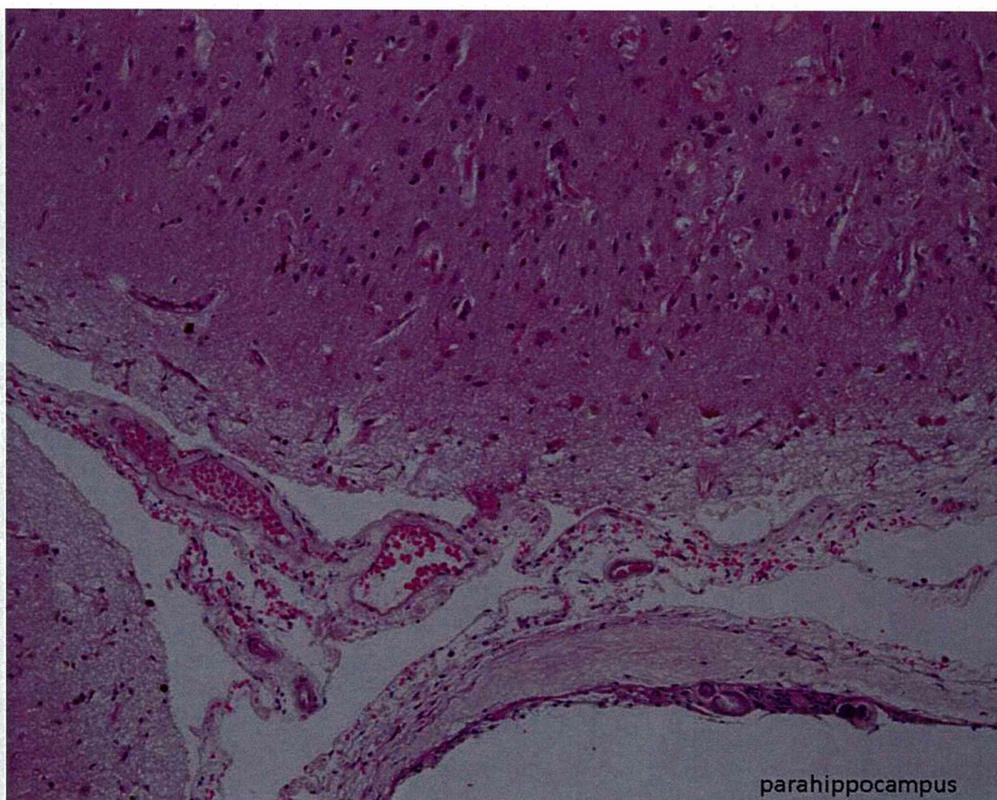


Microscopic neuropathology 1

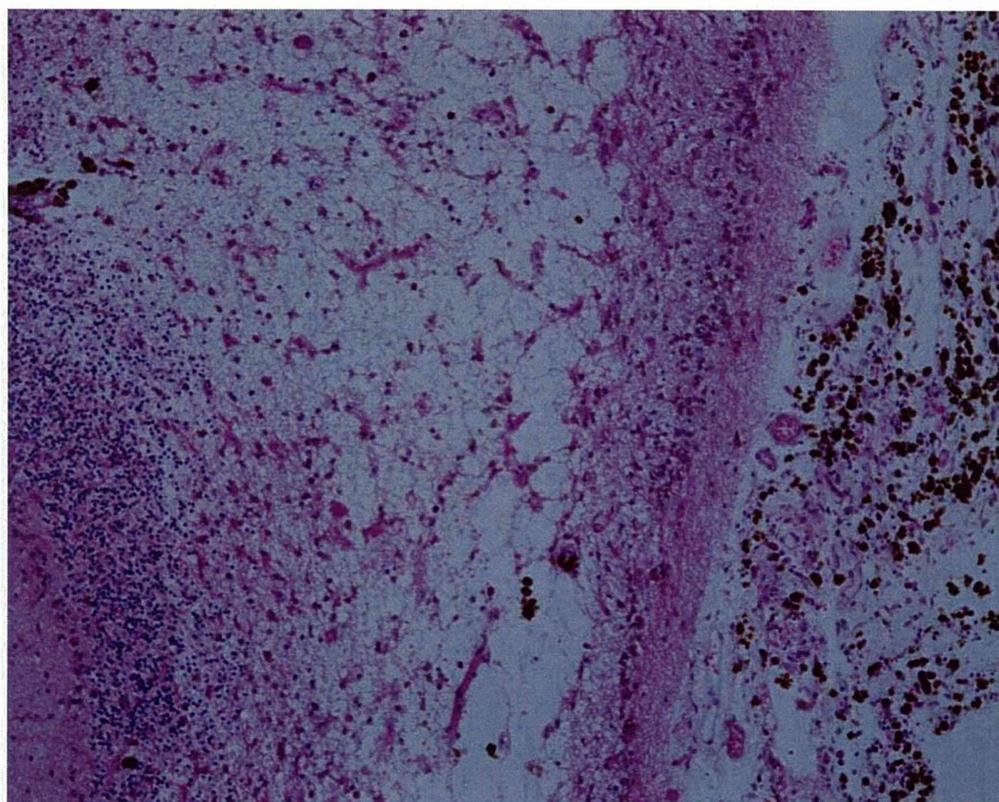
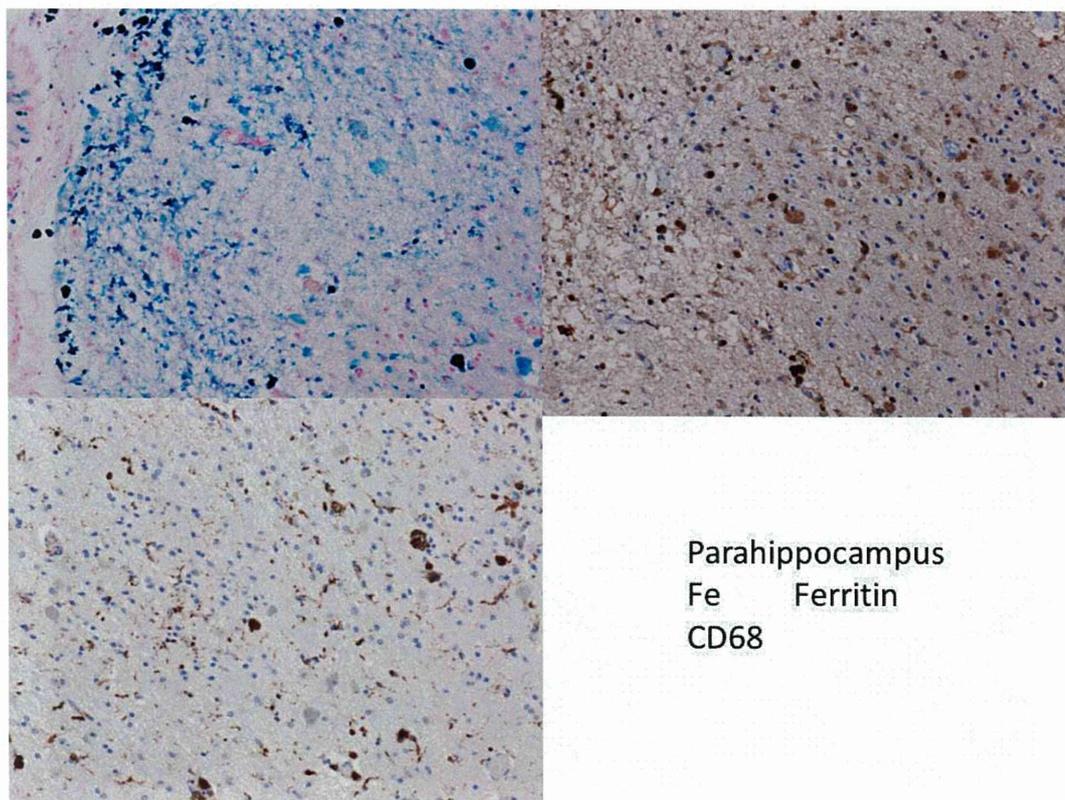
ヘモシデリン沈着

- くも膜, 軟膜下, 脳実質(特に脳表小血管の血管周囲腔).
- 脳底面(なかでも側頭葉下面)に強い. 脳幹, 小脳, 脊髄.
- 基質粗鬆化, 空胞変化. グリオーシス.
- 脳神経根;ヘモシデリン沈着, 有髄線維脱落.
- マクロファージやグリア細胞内, 一部はフリー?
- 鉄染色(ベルリンブルー)陽性, フェリチンに対する免疫染色陽性.
- 卵円形の沈着物(いわゆるovoid bodies, 鉄染色陽性).

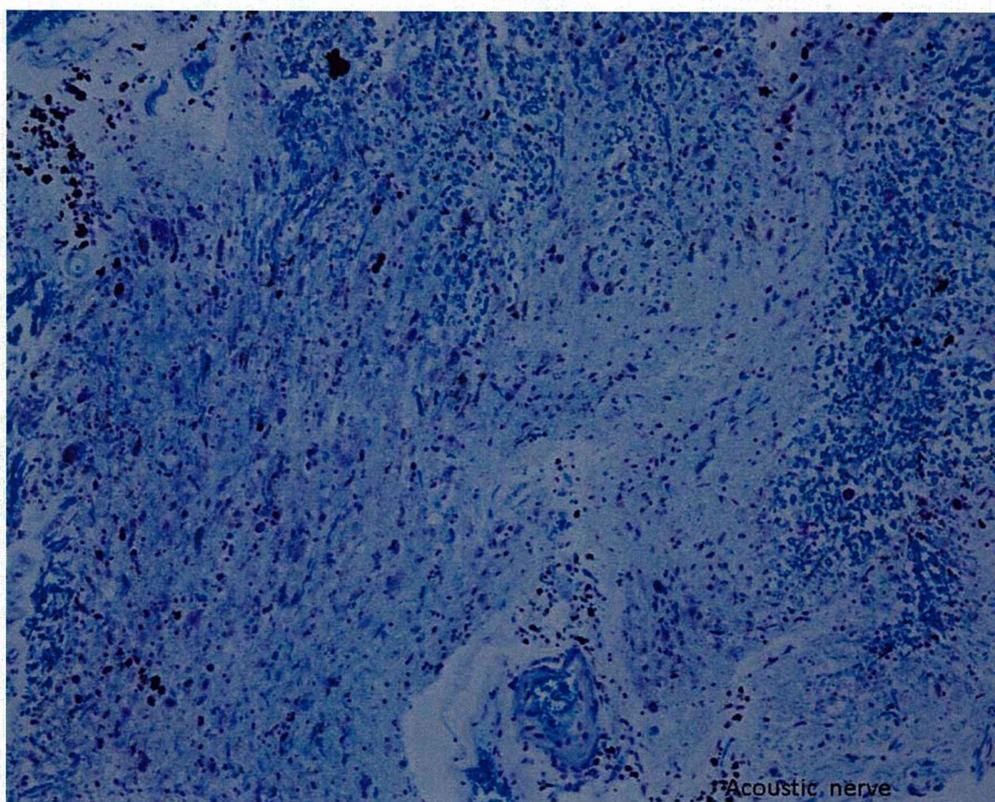
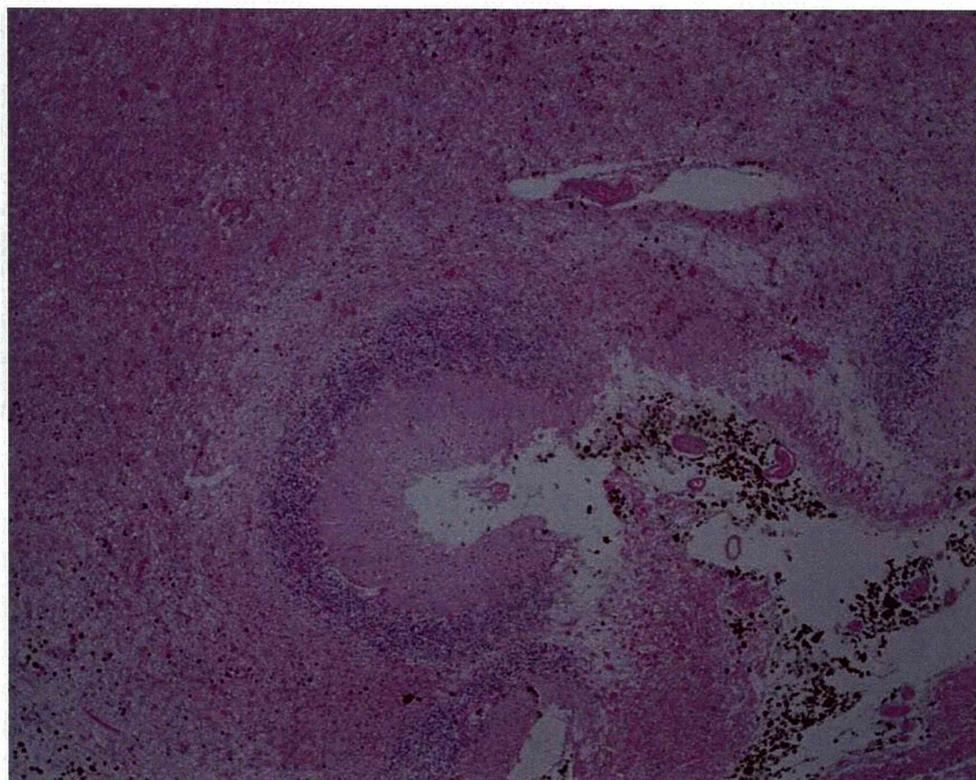
図（病理）9. 脳幹表面のヘモシデリン沈着と組織の崩壊



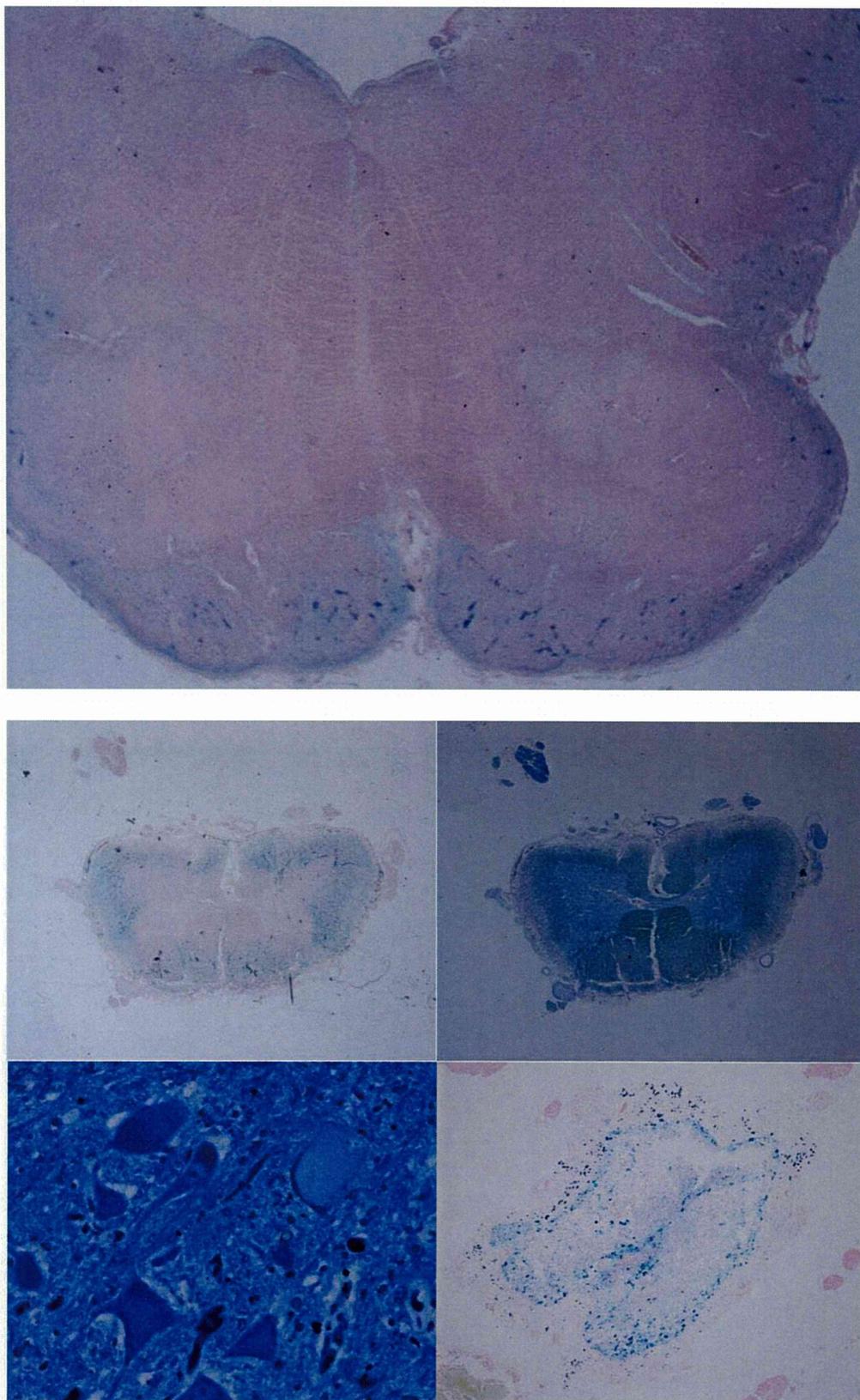
図（病理）10. 鉄沈着とフェリチンの沈着.



図（病理） 11. 小脳は壊死状に破壊される. 聴神経の鉄沈着（下段）.



図（病理）12. 脳幹，脊髄のヘモシデリン沈着.



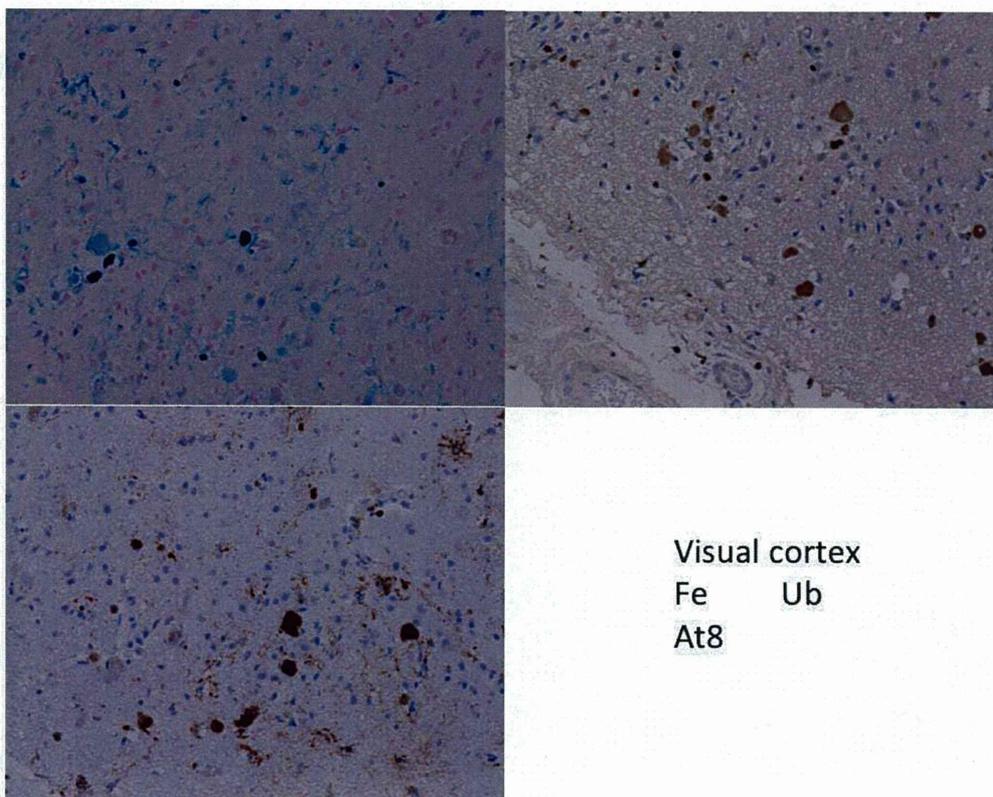
Microscopic neuropathology 2

リン酸化タウに対する免疫染色(AT8)

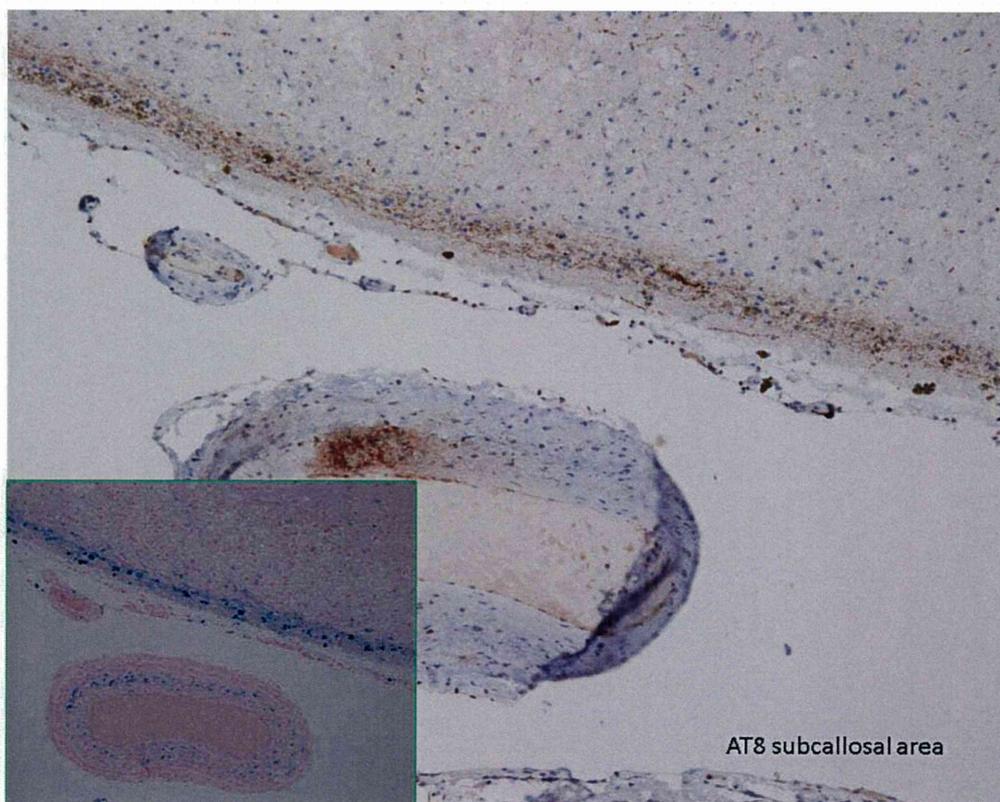
- NFT, neuropil threadsはBraak stage とは一致しない
- 青斑核, 歯状核にもNFT. 特に前者は高度
- リン酸化タウ陽性のアストロサイトや, 神経突起がヘモシデリン沈着部位に多い印象(側頭葉下面や後頭葉皮質, 脳幹被蓋, 周囲などにおいて顕著, 脊髄では明らかな沈着なし).
- 変性した脳神経根でも軽度のAT8陽性沈着を線維状に認めることがあった. 大脳皮質において, NFTが皮質深層に目立つのに対して, 浅層ではAT8陽性アストロサイトが目立つ部位もあった.

リン酸化 α シヌクレインに対する免疫染色

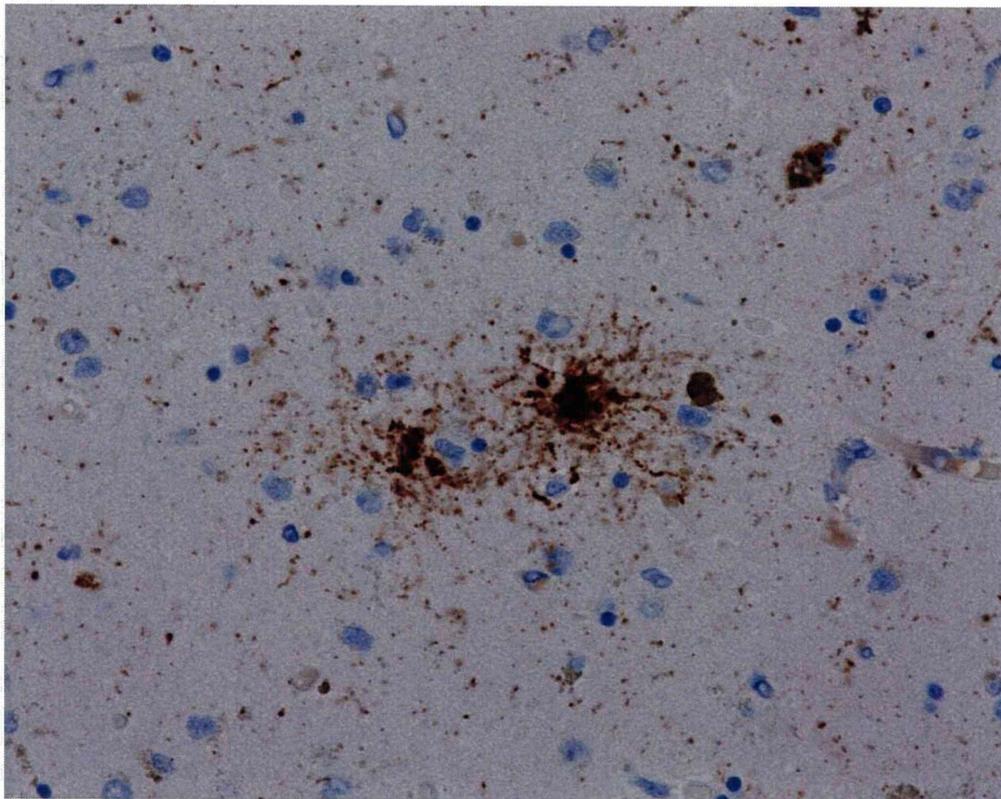
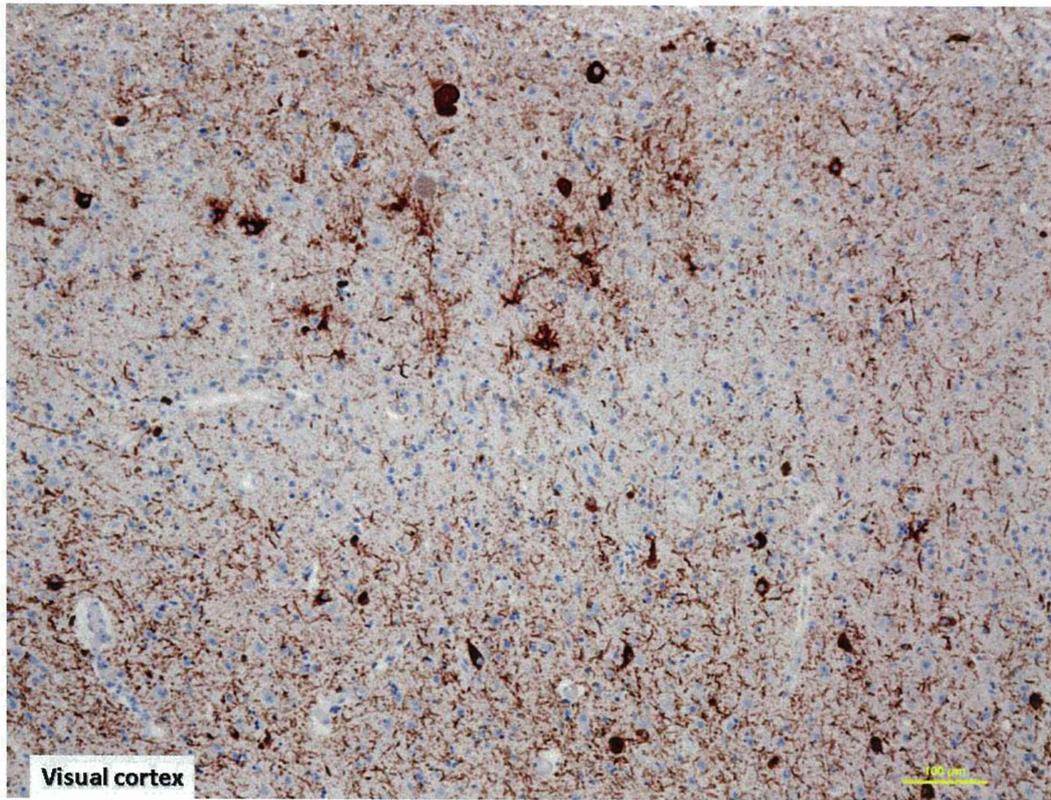
- ヘモシデリンが沈着する嗅球にリン酸化 α シヌクレイン(Psyn) 陽性突起を認める. レビー小体関連病理は扁桃体や中脳黒質, 無名質まで認められた. 青斑核でLewyとNFTが共存. ヘモシデリン沈着が強い海馬傍回にもPsyn陽性であった.



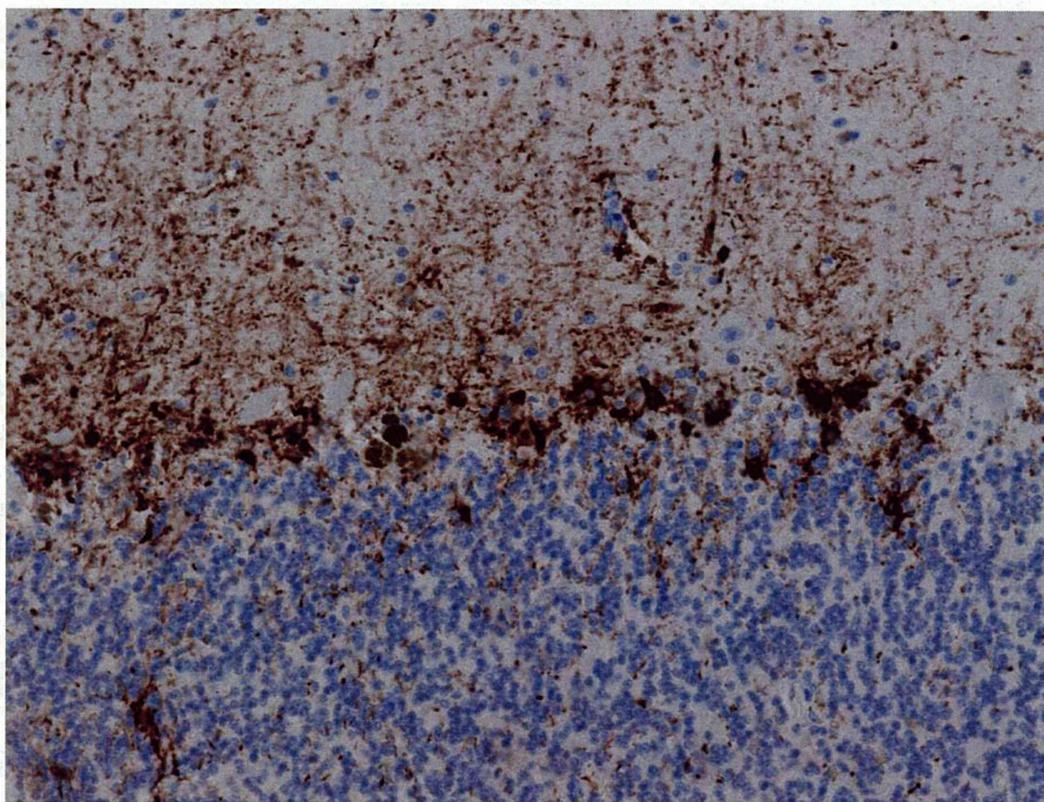
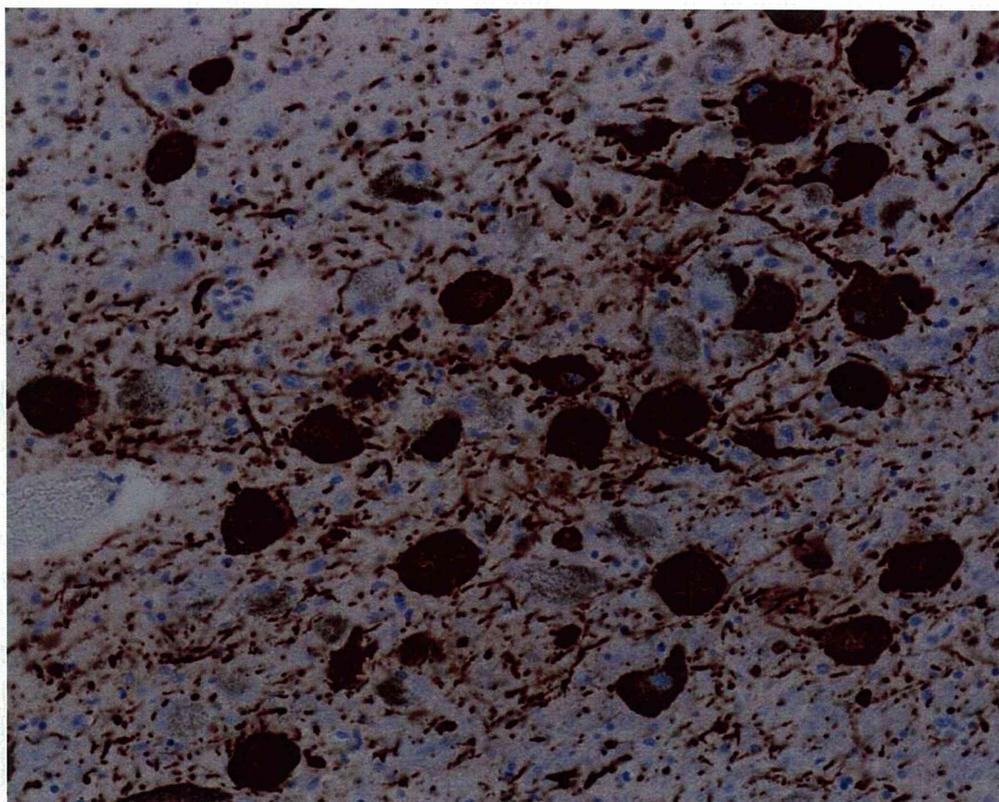
図（病理）14. 海馬傍回では後半なタウ沈着を認める。特に鉄沈着と一致する。



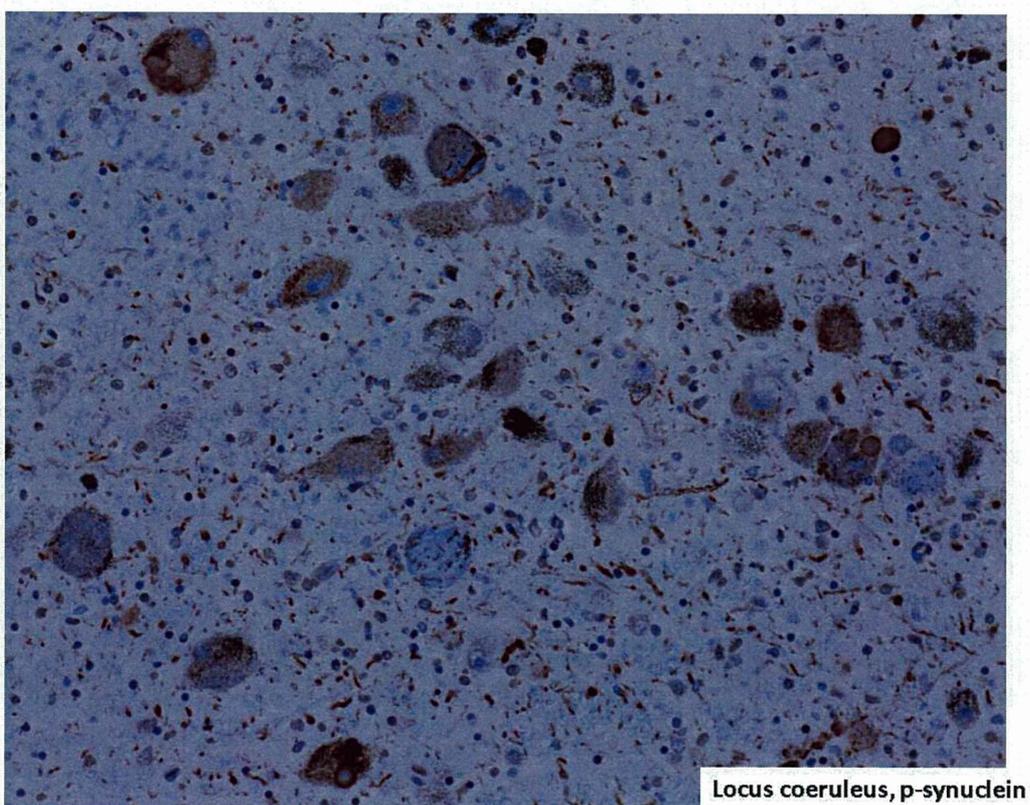
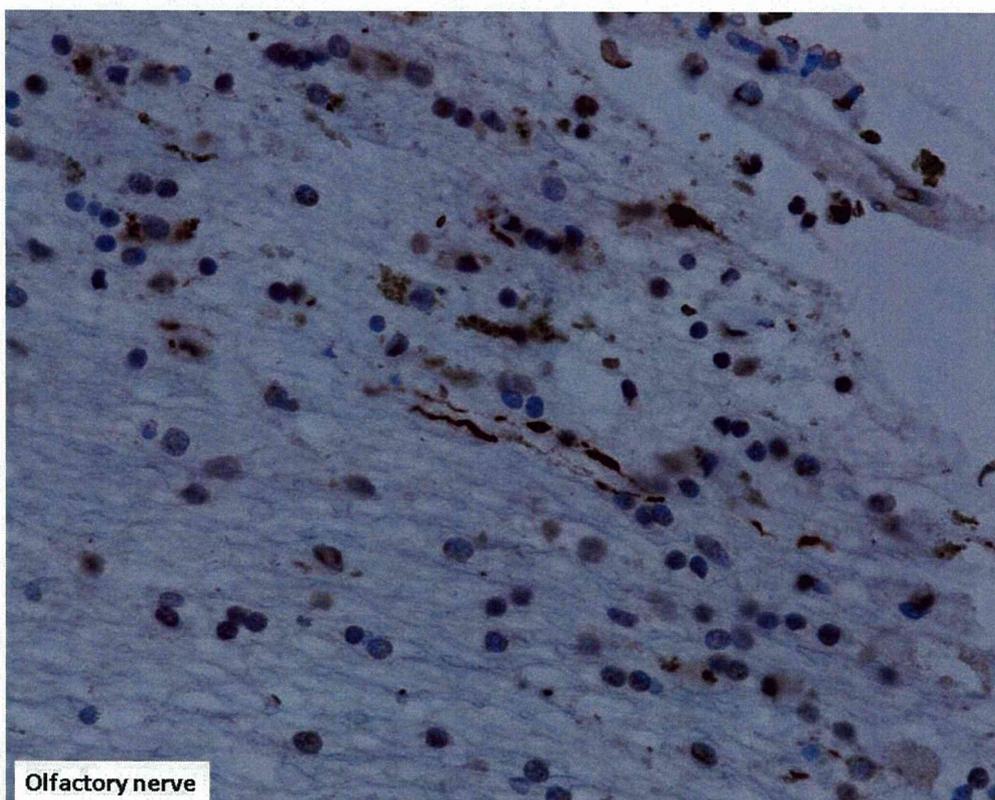
図（病理）15. 後頭葉にも神経細胞内，アストロサイト内タウ沈着を認める．



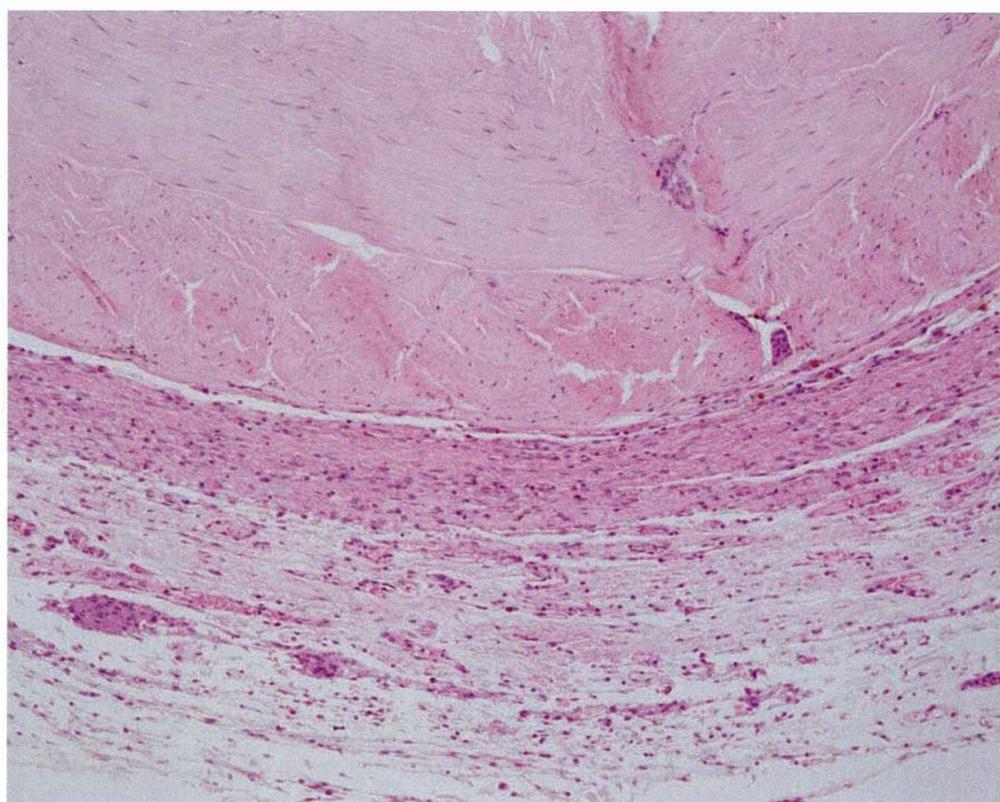
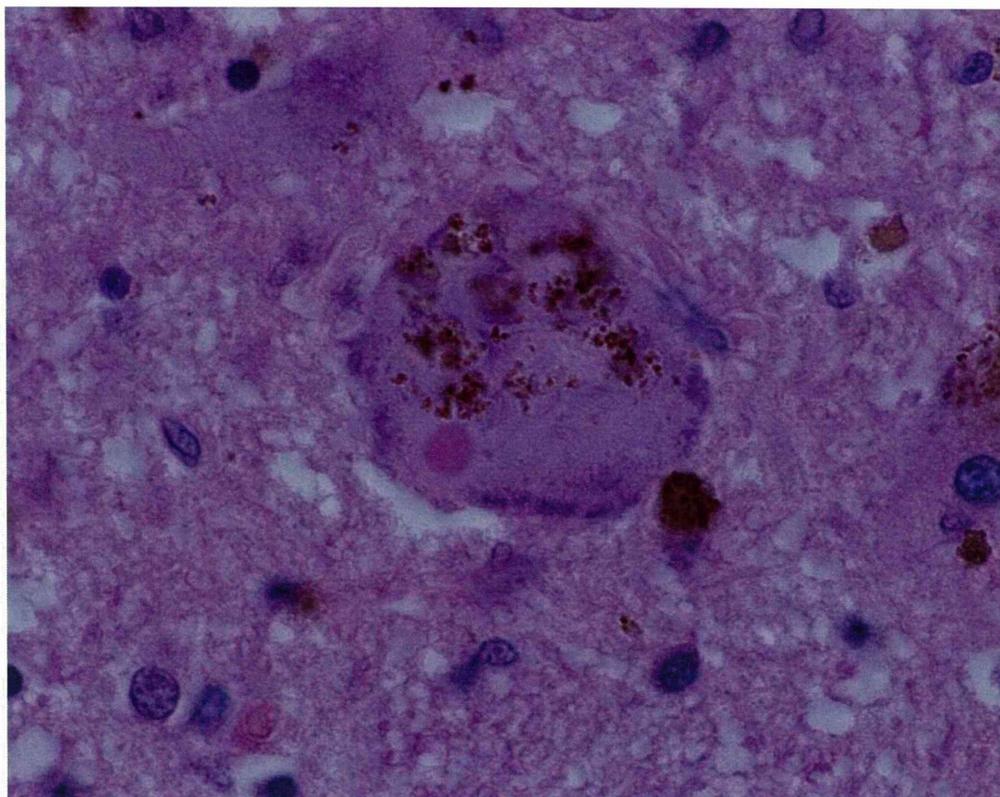
図（病理）16. 橋（上段）、小脳皮質（下段）にタウ沈着を認める.



図（病理） 17. 嗅球, 青斑核にリン酸化 α シヌクレイン沈着を認める.



図（病理）18. 青斑核にレビー小体と神経原線維変化の共存（上段）. 陳旧性慢性硬膜下血腫（下段）.



II 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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
（分担）研究報告書

脳表ヘモシデリン沈着症の臨床

研究分担者：山脇 健盛 広島大学大学院 脳神経内科学
研究協力者：櫻井 圭太 名古屋市立大学大学院 放射線科学
小林 晋 名古屋市立大学大学院 放射線科学
加世田ゆみ子 広島市総合リハビリテーションセンター 神経内科
池田 順子 広島市総合リハビリテーションセンター 神経内科
倉重 毅志 広島大学大学院 脳神経内科学
松本 昌泰 広島大学大学院 脳神経内科学

研究要旨 脳表ヘモシデリン沈着症の文献考察を行い，診断基準作成を試みた．自験例に診断基準を当てはめ検討したところ，妥当と考えられた．本診断基準をもとに全国アンケート調査を行ったところ，古典型 52 例，限局型 5 例が集積された．古典型の診断基準はこれらの例においても妥当と考えられた．臨床像についてもこれまでの欧米での報告と同様であった．

A.研究目的

脳表ヘモシデリン沈着症（以下 SS）は，感音性難聴小脳失調，認知症，ミエロパチー，などを主徴とし，クモ膜下腔へ持続的にあるいは反復して出血することにより，赤血球中の鉄がヘモシデリンとして小脳，脳幹部，大脳，脊髄の軟膜下や上衣下に沈着する疾患である．

1908 年の Hamill らの報告以後，世界での報告も約 400 例ほどの希少疾患である．一般に発症後は進行性の経過をとり，小脳失調と難聴のために ADL は著しく障害される．剖検例も少なく診断基準もないことから，臨床医の理解は低く，他疾患と誤診され加療される症例も少なくない．

今回まず診断基準を作成し，アンケート調査によりまずわが国における本症の頻度，臨床的特徴を明らかにすることを目的とする．そしてこれらの結果が将来の本症の治療開発の基盤となることを期待する．

B.研究方法

1. これまでの内外における文献を検討し，まず脳表ヘモシデリン沈着症の診断基準作成を行った．
2. まず自験例において，診断基準をあてはめ，妥当性の検討を行った．
3. さらに本診断基準の妥当性について意見を集めるべく，全国の神経内科および脳神経外科施設にアンケート調査を

行うとともに本疾患の症例集積を行った。また、集積症例の臨床的特徴、画像的特徴、検査所見等の集約を行い、本邦における疫学の基礎資料とした。

アンケートは下記の項目について施行した。

1. 診療科
2. 過去5年間の脳表ヘモシデリン沈着症の経験の有無
3. 経験例数
4. 各例において
 - ・ 性別
 - ・ 発症年齢
 - ・ 初発症状
 - ・ その他の症状
 - ・ 原因疾患
 - ・ 脳脊髄液所見
 - ・ 診断時 MRI 撮像法
 - ・ 治療
5. 診断基準に対する意見

アンケート送付先は、下記の施設である。

- ・ 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
- 上記合計 1148 施設

(倫理面への配慮)

過去の論文報告例をサーベイし検討をすることに関しては、倫理的問題はない。

自験例を検討し、診断を再検討する行為にも倫理的問題はない。

作成した診断基準を用いて、全国の関連施設に個々の症例に関してその妥当

性を問うアンケートは、厚生労働省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した。診断基準を完成させるための検討であるため、その内容は、患者個々の個人情報が必要とするものではなく、主治医に対して、提唱した診断基準に当てはまる症例があるか、またすでに脳表ヘモシデリン沈着症と診断された症例が、基準にあてはまるかといった、基準自体の妥当性調査であり、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」に従って施行できる内容であり、倫理的問題はない。また患者個々へのアンケートは施行していない。

C.研究結果

1-1. 文献報告例の検討

脳表ヘモシデリン沈着症は1908年に Hamillにより初めて報告された、感音性難聴、小脳失調、認知症、ミエロパチー、などを呈する疾患である¹⁾²⁾。わが国では、1965年小田らにより報告され³⁾、1967年湯浅により脳表ヘモシデリン沈着症と命名された⁴⁾。原因としては、クモ膜下腔へ持続的にあるいは反復して出血することにより、赤血球中の鉄がヘモシデリンとして小脳、脳幹部、大脳、脊髄の軟膜下や上衣下に沈着する疾患である。沈着したヘモシデリンは、MRIではT2強調画像や、磁化率変化に鋭敏なT2*強調画像で、脳表に沿って縁取るように低信号として描出される。以前は病理解剖や生検、脳外科手術時などに発見されてきたが、MRIの出現により非侵襲的に生前診断が可能となった。反対に、剖検や生検・手術がなければ、MRIなくしては診断は不可能であり、本疾患の診断にはMRI所見はきわめて重要な位置を占める。

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こととなる⁵⁾。とくに難聴は，Fearnlyらの63例中60例とほとんどの症例でみられ⁵⁾（表1），本疾患の特徴的な症状といえる。一方，Levyらの270例の文献報告の統計では，難聴と小脳失調が最も多く81%，ミエロパチー（主に錐体路障害）が53%，排尿障害，頭痛，嗅覚障害がそれぞれ14%であった¹⁾（表1）。嗅覚障害は詳しく検査されることは少なく過小評価されている可能性がある。その他の脳神経としては，視神経，三叉神経，外転神経などが侵されうる⁵⁾⁶⁾⁷⁾。前角細胞が障害されると筋萎縮性側索硬化症様の症状を呈する⁸⁾⁹⁾。認知機能障害も比較的多い症状のひとつであるが，小脳病変の認知機能への影響の可能性が指摘されている¹⁰⁾。

また本疾患は，何らかの基礎疾患を有することが多い。出血原因としては，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，アミロイドアンギオパチーなどがある。前述の270例の文献報告の統計¹⁾では，原因不明の特発性が35%，原因が明らかかなものでは，過去または現在の中枢神経系腫瘍が21%，頭部/背部の外傷が13%，動静脈奇形が9%，腫瘍以外の中枢神経系の術後が7%，腕神経叢/神経根の外傷が6%であった。腫瘍では，ependymomaの報告が多く¹¹⁾¹²⁾，馬尾にも発生しうるので¹³⁾¹⁴⁾出血源検索の際は，頭蓋内のみでなく馬尾を含めた全脊髄を検索する必要がある。Kumarらの連続30例の検討⁷⁾では，14例で髄膜瘤や偽髄膜瘤を含めた脳脊髄液貯留がみられた。また30例中1例はアミロイドアンギオパチー（CAA）と考えられた。Feldman¹⁵⁾は，アルツハイマー型認知症にSSを合併した3例を報告し，うち2例では病理学検討も行われ

CAAと診断されている。脳脊髄液減少症（低髄圧症候群）¹⁶⁾や，反対に頭蓋内圧亢進症¹⁷⁾を伴っていることもある。

なかには，明らかな基礎疾患なく偶然に発見される例も増えている。Rotterdam scan study¹⁸⁾による住民調査では，1,062例中7例でSSを認め，7例全例でSS近傍に微小出血を認めている。また7例の平均年齢は79.9歳で，それ以外の69.6歳にくらべ有意に高年齢であった。これらの結果は，この7例はCAAを持っていると考えられる。別の報告では，MRI撮像連続8,843例中13例にSSを認め，うち9例ではSSの典型症状を認めていない¹⁹⁾。ただ，これらの例の多くは小脳や脳幹でなく，大脳皮質のみにSSを認めており，症候性のものとは病態が異なる可能性がある。

1-2. 診断基準の作成

文献的検討から，これまで脳表へモシデリン沈着症として報告されてきた例のほとんどは，その特徴として，感音性難聴または小脳失調を主徴として，MRIにて小脳，脳幹部を中心にへモシデリン沈着がみられることがわかった。しかし一方で，これらの症候を来さず，MRIにて皮質などのごく一部にへモシデリン沈着が見られる例も少なからず存在することが明らかとなった。

今回これらは分けて検討することとし，前者を古典型，後者を限局型とした。以下に診断基準を示す。

脳表へモシデリン沈着症の診断基準

概念：脳表へモシデリン沈着症は，鉄（へモシデリン）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