

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））

神経フェリチン症の実態調査と診断基準の構築に関する研究班

（分担）研究報告書

神経フェリチン症の画像診断

研究分担者 百島 祐貴

慶應義塾大学医学部・放射線診断科 講師

研究要旨

本研究班の主要な目標である神経フェリチン症の診断基準案の作成、ならびに診断支援を行うことを目的として、過去の報告例ならびに協力施設の症例を系統的に分析することにより、本疾患の診断に至適な検査法を検討し、診断基準を提案した。前年度の研究では、本症に特徴的な画像所見を明らかにした。しかし、それと同時に本症が非常に稀であることから、このような画像診断を糸口にして疑わしい症例を拾い上げ、鑑別診断を加えてスクリーニングしてゆくことが重要性であると考えられた。そこで本年度の研究では、検査法、画像所見をさらに詳しく検討し、このような目的に相応しい、より実際的な診断基準を提案した。また研究期間中、複数の施設から疑診例の提供を受け、その画像所見を検討して各症例の診断に有用な示唆を与えることができ、その結果を本研究に反映することができた。

A. 研究目的

神経フェリチン症に特徴的な画像所見を明らかにし、本症を確実に拾い上げることができる実際的な検査法、診断基準を構築する。

B. 研究方法

1 神経フェリチン症に関する過去の報告例、ならびに協力施設の症例を解析し、本疾患に特徴的な画像所見を明らかにする(第1年次)。

2 第1年次(前項)に基づき、神経フェリチン症の画像診断に関する診断基準を構築する。

(倫理面への配慮)

本研究は、過去の論文報告例の検討、あるいは通常の臨床検査の一部として施行された画像検査データを後視的に検討するものであるため、被検者(患者)への身体的不利益はない。協力施設の症例の診断支援にあたっては、被検者の個人情報、診療情報については、通常の診療情報と同様に、細心の注意をはらって管理し、本研究に使用する場合は、氏名、ID番号など、個人を特定できる情報を削除し、診断に必要な画像情報のみを含むデータを使用した。

C. 研究結果

1. 神経フェリチン症の画像所見

神経フェリチン症では、脳実質内の複数箇所にフェリチンが沈着するが、フェリチンに含まれる鉄原子による磁化率効果のため、T2強調画像、T2*強調画像で病変部位に低信号が認められる(写真1)。病変の分布は、大脳基底核(淡蒼球、線条体)、黒質・赤核、視床、小脳歯状核、大脳皮質などが知られており、いずれも原則として両側対称性の分布を示す[1-4]。

これらの所見は、病初期より認められ、臨床症状が明らかとなる以前に認められる場合も報告されている[2]。

病期が進行すると、これらの病変に空洞形成(嚢胞性変化)が出現し、しばしば大嚢胞をつくる(写真2)。この所見は淡蒼球、尾状核など大脳基底核に多いが、黒質にも同様な所見が1例報告されており[3]、この一連の所見は本症にかなり特

徴的と考えられる。類縁疾患であるパントテナーゼキナーゼ関連神経変性疾患(PKAN)では、T2強調画像において淡蒼球の低信号の中心部に高信号を認める、いわゆるEye of the tiger (EOT)が特徴的とされているが、神経フェリチン症においてもこれが認められることがある[2-5]。

2. 鑑別診断

Neurodegeneration with brain iron accumulation(NBIA)と総称される一群の疾患は、いずれも遺伝子変異により脳内に鉄沈着を来す疾患で、臨床所見、画像所見ともに共通する部分があり、鑑別診断として重要である。NBIAに分類される疾患としては、神経フェリチン症の他、パントテナーゼキナーゼ関連神経変性疾患、無セルロプラスミン症、乳児神経軸索異栄養症などがあげられる[6]。

NBIAに共通する画像所見は、MRIのT2強調画像、T2*強調画像における低信号で、その分布は前述した神経フェリチン症と同様である。神経フェリチン症に最も特徴的と考えられる画像所見は、前述の空洞形成で、ほぼ特異的である[2、5]。

EOTの所見は、PKANに特徴的な所見であるが、神経フェリチン症でも10%程度に認められる。しかし、PKANでは線条体に低信号をみることが少ないことが鑑別の参考となる[2、6]。また、EOT様の所見は正常加齢においても認められることがあり、慎重な評価が必要である。

3. 診断基準

第1年次の研究結果ならびに、上記の検討を踏まえ、下記のような画像診断に関する診断基準を提案した。

- (1) 頭部 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像において、鉄沈着を反映する低信号が、淡蒼球、被殻、視床、歯状核、黒質、赤核、大脳皮質などに広範に認められる。
- (2) 両側大脳基底核に認められる、脳脊髄液にほぼ等しい信号強度を示す空洞形成（嚢胞性変化）は、本症にかなり特徴的である。
- (3) T2 強調画像、T2*強調画像において、淡蒼球の低信号の内部に高信号をみるいわゆる eye-of-the-tiger 徴候を認めることもあるが、パントテン酸キナーゼ関連神経変性症など他の鉄沈着を伴う神経変性疾患にも認められ、また正常加齢においても類似の所見が見られることがあるので慎重な評価が必要である。

鉄沈着による低信号は、T2 強調画像よりも T2* 強調画像、磁化率強調画像の方が明瞭となることが多く、本症を疑う場合は積極的に撮影することが推奨される。

D. 考察

脳 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像における両側対称性、多発低信号は NBIA に特徴的とされるが、その画像所見には重複があり必ずしも特異的とはいえない。神経フェリチン症については大きな空洞形成が認められればほぼ特異的と思わ

れるが、まだ症例数も少ななお検討が必要である[2、5]。PKAN に比較的特徴的といわれる EOT 徴候が見られることがあるが、空洞形成は病期の進行とともに明らかとなることから、この報告例は空洞形成の初期段階である可能性も考えられ、今後の検討が必要である。

神経フェリチン症あるいは関連疾患を疑う場合は、まず MRI を撮影してこのような特徴的な所見があれば、さらに生化学検査、遺伝子検査をふくめ精査を進めることができ、その意味で画像診断は診断の糸口として、スクリーニング的な意味をもつ点で重要である。

神経フェリチン症の診断にあたって、MRI 所見が重要であることは明らかであるが、必ずしも特異的な所見が得られるとは限らない。従ってここに提案した診断基準の主な目的は、類縁疾患をふくめて幅広く拾い上げるスクリーニング的な意味合いを含んでおり、さらに臨床所見の検討、遺伝子検査などをふくめ慎重に診断を進めることが重要である。本疾患が非常に稀であることから、このようなアプローチが重要であると考えられる。

E. 結論

1. 神経フェリチン症の画像所見は、脳 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像における、脳内多発低信号が特徴的であり、病初期より認められる。
2. 特に、病期の進行と共に出現する鉄沈着部位における空洞形成は本症に特異性が高い。
3. NBIA に分類される他疾患も類似の所見を示すものが多く、臨床所見とあわせ鑑別が必要である。
4. 以上の結論を踏まえ、診断基準を提案した。

[参考文献]

1. Schipper HM. Neurodegeneration with brain iron accumulation – Clinical syndromes and neuroimaging. *Biochim Biophys Acta* 2012;1822:350-360
 2. McNeill A, et al. T2* and FSE MRI distinguishes four subtypes of neurodegeneration with brain iron accumulation. *Neurology* 2008;70:1614-1619
 3. McNeill A, et al. Progressive brain iron accumulation in neuroferritinopathy measured by the thalamic T2* relaxation rate. *Am J Neuroradiol* 2012;33:1810-1813
 4. Hayflick SJ, et al. Brain MRI in neurodegeneration with brain iron accumulation with and without PANK2 mutations. *Am J Neuroradiol* 2006;27:1230-1233
 5. 太田恵美子他 . ニューロフェリチノパチーの臨床 . *臨床神経* 2009;49:254-261
 6. Kalman B, et al. An international registry for neurodegeneration with brain iron accumulation. *Orphanet J Rare Dis* 2012, 7:66 (<http://www.orphandis.com/content/7/1/66>)
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 1. 百島祐貴 , 藤原広和 . 脳内鉄沈着をきたす疾患の画像診断 . *神経内科* 2013;79:435-438
 2. 百島祐貴 . 神経・精神疾患の動向 - 神経疾患の画像診断の進歩 . *日本医師会雑誌* 2013;142:S32-33
 3. Kitamura Y, Sasaki H, Hashiguchi A, Momoshima S, Shidoh S, Yoshida K. Supratentorial neurenteric cyst with spontaneous repetitive intracystic hemorrhage mimicking brain abscess: a case report. *Neurosurg Rev.* 2014;37:153-9
 4. 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.* 2013;18:355-8
 5. Fujiwara H, Momoshima S, Akiyama T, Kuribayashi S. Whole-brain CT digital subtraction angiography of cerebral dural arteriovenous fistula using 320-detector row CT. *Neuroradiology.* 2013;55:837-43
 6. Matsumoto M, Ichihara D, Okada E, Toyama Y, Fujiwara H, Momoshima S, Nishiwaki Y, Takahata T. Modic changes of the cervical spine in patients with whiplash injury: a prospective 11-year follow-up study. *Injury.* 2013;44:819-24
 7. Hikishima K, Sawada K, Murayama AY, Komaki Y, Kawai K, Sato N, Inoue T, Itoh T, Momoshima S, Iriki A, Okano HJ, Sasaki E, Okano H. Atlas of the developing brain of the marmoset monkey constructed using

8. magnetic resonance histology.
Neuroscience. 2013;230:102-13

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

(分担) 研究報告書 (百島祐貴) 「神経フェリチン症の画像診断」

写真

写真 1 . 神経フェリチン症 . 69 歳女性

T2*強調画像 . 両側淡蒼球 , 線条体 , 視床 , 側頭葉皮質に低信号が認められる . (文献[2]より)

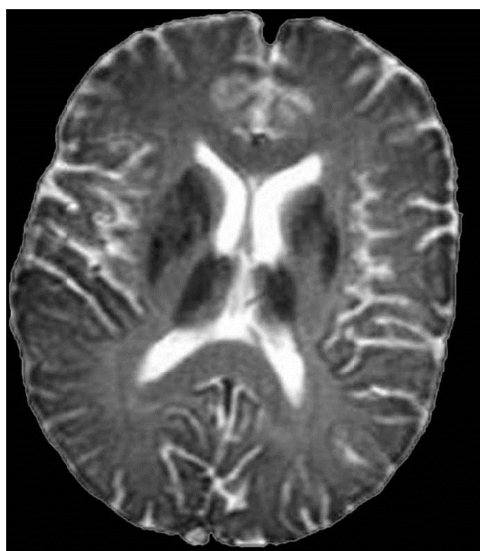


写真 2 . 神経フェリチン症 . 60 歳女性

T2 強調画像 . 両側淡蒼球 , 線条体に空洞形成が認められ , その周囲を低信号が取り囲んでいる .

(文献[2]より)

