

神経フェリチン症の臨床と診断指針作成

研究分担者：山脇 健盛

広島市立広島市民病院 神経内科

研究要旨

前年度に作成した神経フェリチン症の診断基準（指針）の妥当性について検討を行った。当班による調査例、文献報告例について検討を行った。その上で、最終的な診断基準（指針）を作成した。また、新たに3例について研究班として診断支援を行った。

A. 研究目的

神経フェリチン症は、フェリチンL鎖遺伝子異常により、脳に鉄とフェリチンが沈着する常染色体優性の遺伝性疾患である。Curtisらにより2001年に報告され[1]、これまで7つの病因遺伝子変異がみついている[2]。このうち2つは日本の家系である[3][4]。舞踏運動、振戦、ジストニアなどの不随意運動を主徴とすることが多いが、錐体路徴候、小脳失調、認知機能障害を呈することもある。一般に発症後は進行性の経過をとる。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。

今年度は、前年度に作成した診断基準（指針）の妥当性について検討を行う。また、

これを元に、国内の施設における本疾患が疑われる例において診断支援を行う。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、前年度に作成した神経フェリチン症の診断基準（指針）の妥当性について検討を行い、最終的な診断基準（指針）を作成する。

2．作成した診断基準（指針）を元に、本研究班に寄せられた神経フェリチン症疑い例について、研究班内で検討を行い、診断支援を行う。

(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。

作成した診断基準(指針)を用いての個々の症例に関する検討は、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。神経フェリチン症を疑われた症例が、診断指針にあてはまるかといった、指針自体の妥当性調査の意味もあり、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。さらに、上記指針に加え、各依頼先施設の方針に沿って行い、必要時は倫理委員会の承認を受ける。研究班単独で家系調査や地域調査、患者の診察、聞き取りなどの調査は行わない。

C. 研究結果

1. 診断基準(指針)の作成および確定

前年度の神経フェリチン症の診断基準(指針)を元にさらに検討を加え、最終確定を行った。当分担研究では、下記診断基準(指針)の概念および臨床症候の項目を担当、作成を行った。

診断基準(指針)

概念

神経フェリチン症は、フェリチン軽鎖遺伝子変異により、変異フェリチンと正常フェリチンからなる封入体が、神経細胞やグリア細胞を中心に蓄積し、不随意運動などの錐体外路症候、

小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害を長期にわたり認める疾患である。頭部MRIで両側大脳基底核の変性所見(特に嚢胞性変化)が特徴的である。

臨床症候

1. ジストニーおよび不随意運動(コレア、振戦、アテトーゼ)などの錐体外路症候を主体とする。
2. 小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状や、時に自律神経症候を認めることがある。
3. 10歳代から60歳代で発症する。(小児期発症の報告はない)
4. 症状は数十年にわたり緩徐に進行し、様々な程度で出現する。
5. 一般に常染色体優性遺伝形式をとるが、家族歴が明らかでない場合がある。

(参考)血清フェリチン値の低下を指摘する報告もある。

画像診断

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。

4. 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。

病理診断

1. 基底核において神経細胞、グリア細胞の細胞質や核内にフェリチンの沈着による封入体を認める。それ以外に、大脳や小脳の皮質、白質にも同様の所見を認める。皮膚や腎臓にも同様の封入体が確認されている。

遺伝子診断

1. フェリチン軽鎖遺伝子変異を確認することで確定診断とする。

2. 診断支援依頼例の検討

当分担研究では、診断支援依頼例の臨床症候について検討を行った。

症例 1 . 10 代男性

元々精神発達遅滞があり、8 歳頃から歩行障害が出現。錐体路徴候を認めるも、不随意運動なし。

本例は、発症年齢が低く、症候も不随意運動がなく、臨床的には可能性は低いと判断した。ただ、画像所見では可能性を否定

できず、遺伝子検査まで行ったが、フェリチン L 鎖の遺伝子変異は認めなかった。

症例 2 . 80 代男性

60 歳代から、寡動、歩行障害があり、構音障害、筋萎縮、すくみ等を認める。

本例は、発症年齢が高く、やはり不随意運動がなく、臨床的にはあまり神経フェリチン症らしくないと判断した。しかし否定はできず、画像所見を併せ、否定的と判断した。

D. 考察

当分担研究では、神経フェリチン症の診断基準（指針）作成のうち、概念および臨床症候の項目を担当した。

概念については、大きな変更はなく、細かい語句の訂正に留まった。

臨床症候については、まず、ほとんどの例で、不随意運動を主徴とすることから、「ジストニーおよび不随意運動（コレア、振戦、アテトーゼ）などの錐体外路症候」として、最初の 1 項目とした。

その他の症状として、抑うつや情緒不安定などの精神症状を呈することがあり、「精神症状」を追加した。

発症年齢は、当初は「20 歳代から」としていたが、本邦からの報告をはじめ、10～13 歳での発症が稀でなく、「10 歳代から」とした。

今回の症例 1 は、いまだ確定診断がついておらず、臨床症候はやや異なるが、画像

所見からは否定できず、新たな遺伝子異常による神経フェリチン症の可能性は否定できないと考えられた。

E. 結論

神経フェリチン症の診断基準（指針）を確定した。神経フェリチン症の臨床症状では、不随意運動の頻度が高く、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状等がみられる例もあるが、いずれの症候も疾患特異的なものでなく、臨床症状のみからの判断は困難である。やはり、画像所見、血液検査、家族歴等からの総合的な判断が必要であり、最終的には、遺伝子により確定する必要がある。

[参考文献]

1. Curtis ARJ, Fey C, Morris CM, et al. Mutation in the gene encoding ferritin light polypeptide causes dominant adult-onset basal ganglia disease. *Nature Genetics* 2001; 28:350-354.
2. 太田恵美子. ニューロフェリチノパチーの臨床. *臨床神経* 2012;52:951-954.
3. Ohta E, Nagasaka T, Shindo K, et al. Neuroferritinopathy in a Japanese family with a duplication in the ferritin light chain gene. *Neurology* 2008;70(Pt 2):1493-1494.
4. Kubota A, Hida A, Ichikawa Y, et al. A novel ferritin light chain gene mutation in a Japanese family with neuroferritinopathy: Description of clinical features and implications for

genotype-phenotype correlation. *Movement Dis* 2009;24:441-445.

G . 研究発表

1 . 論文発表

[雑誌]

1. Kurashige T, Takahashi T, Yamazaki Y, Hiji M, Izumi Y, Yamawaki T, Matsumoto M. Localization of CHMP2B-immunoreactivity in the brainstem of Lewy body disease. *Neuropathology* 2013;33:237-45.
2. Sakurai K, Matsukawa N, Okita K, Nishio M, Shimohira M, Ozawa Y, Kobayashi S, Yamawaki T, Shibamoto Y. Lumbar puncture-related cerebrospinal fluid leakage on magnetic resonance myelography: is it a clinically significant finding? *BMC Anesthesiol* 2013;13:35.
3. 山脇健盛, 櫻井圭太 .脳表へモジデリン沈着症の臨床 . *神経内科* 2013;79:461-471 .
4. 山脇健盛, 櫻井圭太 .脳表へモジデリン沈着症の診断と治療 . *BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩* 2013;65:843-855 .
5. 元田敦子, 倉重毅志, 杉浦智仁, 中村 毅, 山脇健盛, 有廣光司, 松本昌泰 .神経症状に長期先行して腎障害を呈したG13513A変異を有するmitochondrial myopathy, encephalopathy,lactic acidosis and stroke-like episodes(MELAS)の1例 . *臨床神経* 2013;53:446-451 .

2. 学会発表

1. 竹田育子, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 中森正博, 山脇健盛, 松本昌泰. 常染色体劣性遺伝を呈する Andersen-Tawil 症候群の発症メカニズム. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013.05.29-31 .
2. 西川智和, 高橋哲也, 中森正博, 倉重毅志, 永野義人, 山脇健盛, 松本昌泰. 縁取り空胞は顆粒空胞変性のマーカーが陽性である. 第 54 回日本神経学会総会, 東京, 2013.05.29-31 .
3. 山脇健盛. MR parkinsonism index. 第 7 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres, 東京, 2013.10.10-12 .

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他