

(資料3) 診断基準

診断基準 (改訂第5版 2014/3/10)

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（添付図）。

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。

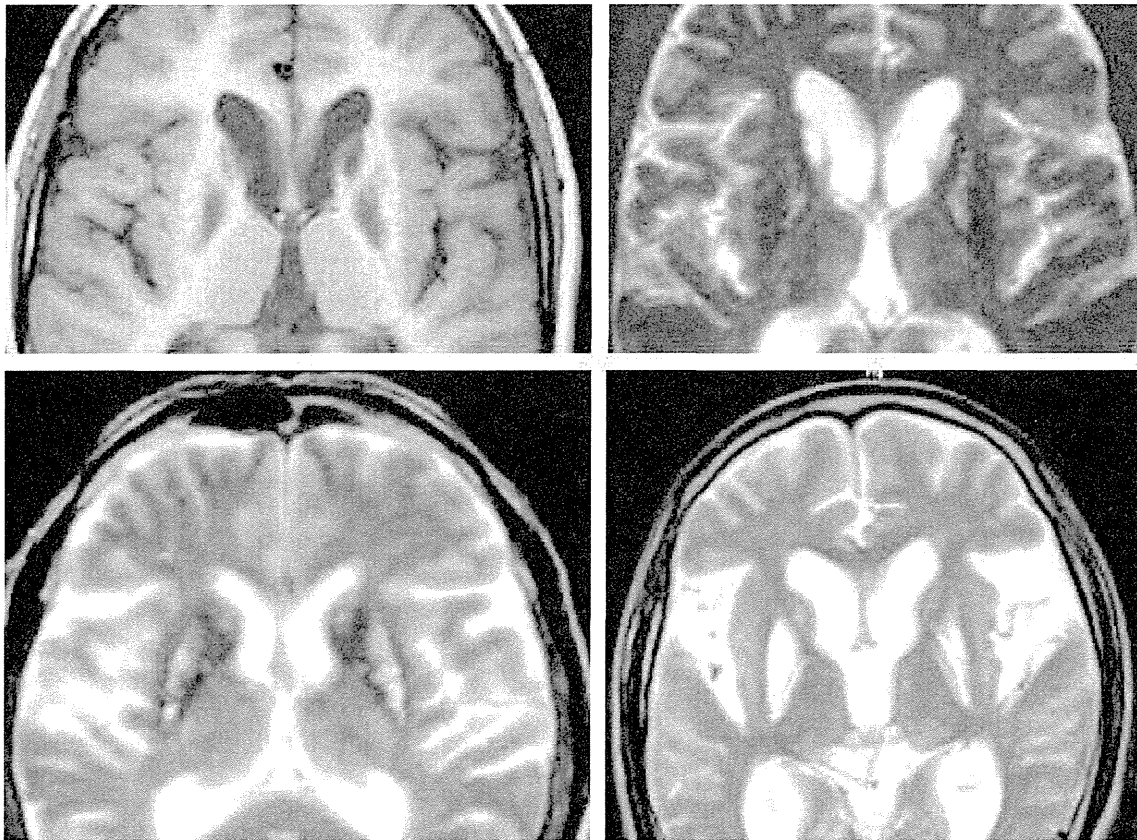
病理診断

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

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。

添付図：神経フェリチン症の MRI 画像所見の例（左上段 T1 強調画像、他は T2 強調画像）





神経難病 何?

高尾 昌樹

■5■

神経フェリチン症

今回は、あまり知られていない病気を紹介します。神経フェリチン症は、人間の身体において、鉄と関わる重要なタンパク質です。鉄は、とても重要で、例えば鉄の不足は貧血を起します。そのため鉄剤を内服された経験のある方は少なくないと思います。

とここで、神経フェリチン症が発見されたのは2001年です。フェリチンを構成するフェリチン軽鎖というタンパク質を規定している遺伝子に変

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。手の震え、バランスの悪さ、身体が硬くなる、認知障害などが蓄積するだけでなく、鉄の正常な代謝が障害され、

でも認知度が低いこと、症状が多彩で経過が長いことなど、きちんと検査されず他疾患とされ

長期間、多様な症状

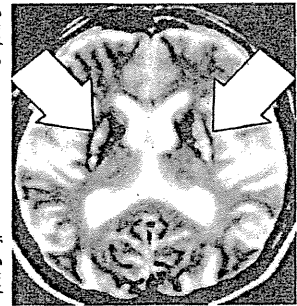
まれな疾患 低い認知度

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。手の震え、バランスの悪さ、身体が硬くなる、認知障害などが蓄積するだけでなく、鉄の正常な代謝が障害され、

でも認知度が低いこと、症状が多彩で経過が長いことなど、きちんと検査されず他疾患とされ

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。手の震え、バランスの悪さ、身体が硬くなる、認知障害などが蓄積するだけでなく、鉄の正常な代謝が障害され、

でも認知度が低いこと、症状が多彩で経過が長いことなど、きちんと検査されず他疾患とされ



神経フェリチン症患者の頭のMRI写真(頭を水平にみた写真)。矢印で示した白い部分と縁取るような黒い部分が特徴的な所見とされている

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

わたり、細胞などに蓄積し、神経機能が障害されます。頭のMRIを撮影すると、この病気に特徴的な所見を認めることが多く、診断の糸口になると考えられています。私たちが行っている厚生労働省の難病研究班において診断指針を作成し、この病気の調査をしてきました。新たに発見されたケースもありますが、き

(美原記念病院医師)

II 分担研究報告

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。まず第1年次(平成24年度)には、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。第2年次(平成25年度)は、これに基づき検査法、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、より実際の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、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. 上記に基づき、診断基準を構築するにあたって必要な画像検査の方法、画像所見を提示する(第1年次、第2年次)。

3. 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(第2年次)。

(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ので、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たす疾患で、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. MRI 撮像法

神経フェリチン症では、フェリチンに含まれる鉄原子の T2 緩和効果により 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明瞭な低信号となる。標準的な T2*強調画像としては、Gradient echo 法 (Field echo 法) が用いられる[7、8]。近年開発された磁化率強調画像 (Susceptibility-weighted imaging、SWI)

は、磁化率効果による位相の変化を利用するとともに、画像処理を加えて、磁化率効果を強調する MRI 撮像法であり、従来の T2*強調画像よりもさらに鋭敏で、より明瞭な低信号として描出することができる[9]。

4. 診断基準

以上の検討を踏まえ、下記のような画像診断に関する診断基準を提案した(診断基準の全体については総合報告書を参照)。

- (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。

D. 考察

NBIA に分類される多くの疾患では、脳 MRI の T2 強調画像、T2*強調画像における両側対称性、多発低信号が特徴的とされ、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が、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[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。

MRI の撮影にあたっては、特に鉄沈着に鋭敏な、T2*強調画像を撮影に含めることが重要と考えられる。多くの施設においては、T2*強調画像は頭部 MRI のルチーン撮影法には組込まれていないのが一般的であるため、本疾患の診断にあたっては、これを積極的に明記することが推奨される。また通常の T2*強調画像よりもさらに鉄沈着に対する感度が高い磁化率強調画像については、これによる NBIA あるいは神経フェリチン症への適用に関するまとまった報告がないが、類似の病態である脳表ヘモシデリン沈着症における検討から有用性が高いと考えられる[10]。

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、神経フェリチン症の低信号は明瞭となる[7、8]。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)あるいは3T装置であり、この目的のためには充分である。これより静磁場強度が低い装置による診断に関しては報告がなく、その精度については不明である。

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. MRI撮影にあたっては、T2*強調画像、磁化率強調画像を積極的に撮影することが推奨される。
5. 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>)
7. 藤原広和, 百島祐貴. 鉄沈着の画像診断. *神経内科* 2010;73:110-116
8. 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
9. 井田正博, 菅原俊介. Susceptibility-weighted imagingと脳血管障害. *神経内科* 2008;69:251-260
10. 高尾昌樹他. 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 総合研究報告書

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. 臨床神経学 2012;52:955-8, 2012
 2. Nakamura M, Fujiyoshi K, Momoshima S, et al. Clinical significance of diffusion tensor tractography as a predictor of functional recovery after laminoplasty in patients with cervical compressive myelopathy. J Neurosurg Spine 2012;17:47-152
 3. 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
 4. 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
 5. 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
 6. 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
 7. 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
 8. 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
 9. 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 magnetic resonance histology. Neuroscience. 2013;230:102-13
2. 学会発表
 1. 百島祐貴. 鉄沈着を来たす疾患の画像診断. 第53回日本神経学会, 東京(2012年5月)

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

(資料5)

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)

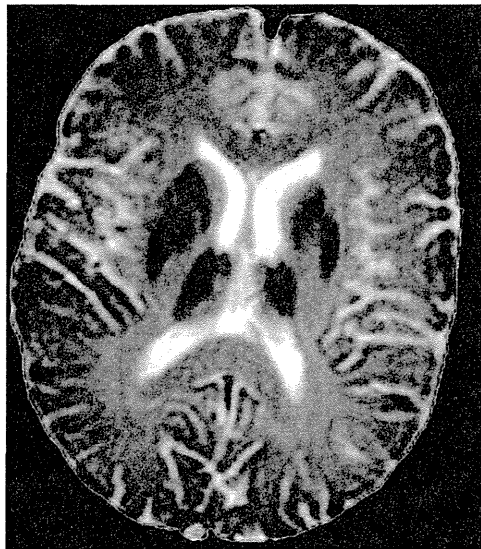
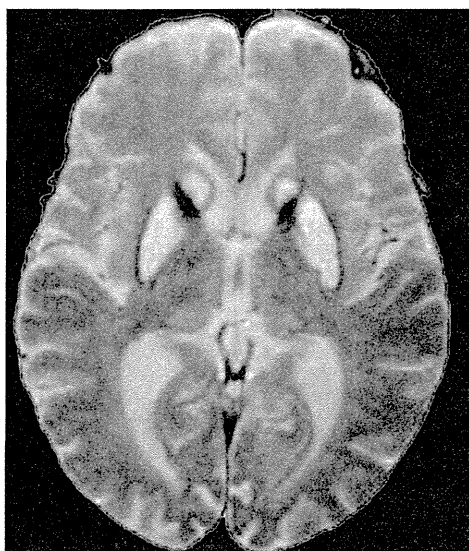


写真2. 神経フェリチン症。60歳女性

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)



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

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。これまで世界で数10例、わが国での報告も10例に満たず、診断基準は存在しない。当研究班の分担研究として、第1年次（24年度）には、神経フェリチン症の臨床像を文献報告例から明らかにし、診断基準（指針）を作成（臨床症候について）した。第2年次（25年度）には、最終的な診断基準（指針）を作成した。また、新たに2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。中枢神経に鉄が蓄積する変性疾患は、

（NBIA:neurodegenerative disorders with brain iron accumulation）と呼ばれ、1922年にHallervordenとSpatzにより報告された

Hallervorden-Spatz病（最近では、PKAN（pantothenate kinase-associated neurodegeneration）と呼ばれる）を嚆矢とし、PKANの他に、遺伝性無セルロプラスミン血症、乳児神経軸索ジストロフィー、神経フェリチン症などが含まれる[1]。同じNBIAでもこれらの疾患では、臨床症候、画像所見、病理所見、いずれも大きく異なる。

神経フェリチン症は、2001年にCurtisらにより、原因としてフェリチンL鎖遺伝子異常が報告され[2]、これまで7つの病因遺伝子変異が報告されている[3]。このうち2つは日本の家系である[4] [5]。振戦、舞踏運動やジストニーなどの不随意運動を主体とすることが多いが、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、うつ病などの精神症状を呈するものもある。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。

今回、第1年次に診断基準（指針）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。第2年次には、集積された症例、文献報告例をもとに診断基準（指針）を最終確定させ、本疾患が疑われた例について診断支援を行う。

B. 研究方法

1. これまでの内外における文献を検討し、神経フェリチン症の診断基準（指針）作成を行う。（第1年次、第2年次）
2. さらに診断指針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う。（第1年次）
3. 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。（第2年次）

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。

作成した診断指針を用いて、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。診断指針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、またすでに神経フェリチン症と診断された症例が、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

神経フェリチン症は、脳に鉄やフェリチンが蓄積する常染色体優性の遺伝性疾患で、2001年にCurtisらにより、原因としてフェリチンL鎖遺伝子異常が報告され、これまで7つの病因遺伝子変異がみつかっている。うち2つはわが国からの報告である。

成人発症であり、発症年齢は20～40歳代（平均39歳）が多いが、10歳から63歳まで報告がある。

臨床症候の前景となるのは、不随意運動であり、コレアで発症し、ジストニーを呈するようになることが多い。振戦（静止時、姿勢時、動作時）、アテトーゼを呈する例もある。固縮などのパーキンソニズムも来しうる。構音障害は特徴的な症状のひとつで、ジストニーや、口舌ジスキネジアによるものと考えられる。失調や錐体路徴候を呈することもある。認知機能は比較的保たれるが、進行すると障害される。抑うつ、気分障害などの精神症状を呈することもある。

進行は比較的ゆっくりで、10年単位で進行していくことが多い。

これまで、7つのフェリチンL鎖遺伝子異常が報告されているが、同じ遺伝子異常では、症候や進行は概ね類似する。

1-2. 診断指針の作成

神経フェリチン症の診断基準（指針）

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. アンケート結果
下記の施設より回答を得た。
 - ・日本神経学会関連施設（教育施設、准教育施設、教育関連施設）
716 施設中 241 施設
(回収率 33.7%)
 - ・日本神経放射線学会会員施設
403 施設中 82 施設
(回収率 20.3%)計 1,119 施設中 323 施設
(回収率 28.9%)

神経フェリチン症確定、または疑い例

- ・神経内科施設 11 例（2 例は既報告）
 - ・神経放射線施設 4 例
- 計 15 例が集積された。

3. 診断支援

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、遺伝子検査まで行い、否定された。

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

文献的検討から、これまで神経フェリチン症として報告されてきた例のほとんどは、錐体外路徴候（不随意運動）を主徴とし、その特徴としては、振戦、コレア、ジストニーである。なかに、小脳失調、錐体路徴候、認知機能障害、精神症状を呈する例がある[1] [3]。

アンケート調査では、全体の回収率は 28.9%、神経内科施設では 33.7%（同）、神経放射線科施設では 20.3%（同）であった。前年度に我々が行った「脳表へモシデリン沈着症」に関するアンケート調査では、神経内科施設からは、40.3%と比較的高い回収率であった[6]が、今回はそれよりはかなり低い回収率となった。その理由として、ひとつには締め切りまでの期間が今回短かったことがあげられる。また、脳表へモシデリン沈着症に比べ、疾患認知度がかなり低いことも挙げられる。神経フェリチン症は、わが国では、まだ 2 家系が報告されているに過ぎず、時々症例報告等でみられる脳表へモシデリン沈着症に比べ、神経内科医の中でも認知度はかなり低いと考えられる。神経放射線医の中でも同様と思われる。

アンケートでの神経フェリチン症確定または、疑い例は、既報告の 2 例を含め 15 例が集積された。現在、これらの例の臨床症候、画像所見、検査所見について検討し、1 例で遺伝子を含め新たな例が診断された。

診断支援を行った症例 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発症年齢は 20～40 歳代（平均 39 歳）が多いが、10 歳から 63 歳まで報告がある。

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. Lehn A, Boyle R, Brown H, et al. Neuroferritinopathy. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18:909-915.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 高尾昌樹, 百島祐貴, 山脇健盛. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業. 脳表ヘモジ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 総合研究報告書
1. Sakurai K, Nishio M, Yamada K, Shimohira M, Ozawa Y, Matsukawa N, Oguri T, Ueki Y, Tohyama J, Yamawaki T, Shibamoto Y. Comparison of the radioisotope cisternography findings of spontaneous intracranial hypotension and iatrogenic cerebrospinal fluid leakage focusing on chronological changes. *Cephalalgia* 2012;32:1131-1139.
2. Nakamori M, Takahashi T, Yamazaki Y, Kurashige T, Yamawaki T, Matsumoto M. Cyclin-dependent kinase 5 immunoreactivity for granulovacuolar degeneration. *Neuroreport* 2012;23:867-872.
3. Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, Hattori M, Matsukawa N, Mase M, Kasai H, Arai N, Kawai T, Shimohira M, Yamawaki T, Shibamoto Y. Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebrobasilar artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: A preliminary study. *J Neuroradiol* 2013;40:19-28.
4. 山脇 健盛. 脳表ヘモジデリン沈着症の臨床. *臨床神経* 2012;52:947-950.
5. 山脇健盛. 多系統萎縮症. *Clin Neurosci* 2012;30:835-837.
6. 櫻井圭太, 徳丸阿耶, 山脇健盛. 肥厚性硬膜炎の画像診断. *神経内科* 2012;76:431-438.
7. 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.

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表 (2012/4/1~2013/3/31 発表)

1. 論文発表

[雑誌]

8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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. 山脇健盛. 脳表へモジデリン沈着症の臨床. シンポジウム, 鉄と神経疾患. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25.
 2. 山脇健盛. 脳表へモジデリン沈着症の臨床. 教育講演. 第11回釧路ニューロサイエンスワークショップ, 釧路, 2012. 07. 7-8.
 3. 高橋哲也, 山崎 雄, 小川あかり, 倉重毅志, 日地正典, 永野義人, 山脇健盛, 松本昌泰. アルツハイマー病脳において観察される perisomatic granules はAPPL1陽性である. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25.
 4. 中森正博, 高橋哲也, 山崎 雄, 倉重毅志, 山脇健盛, 松本 昌泰. 剖検脳における顆粒空胞変性と Cyclin-dependent kinase5 (CDK5) の免疫組織学的検討. 第53回日本神経学会総会, 東京, 2012. 05. 22-25.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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GRESS, 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
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
なし

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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【総括・分担用】

研究成果（雑誌）の刊行に関する一覧

(平成 24-25 年度：2012 年 4 月 1 日～2014 年 3 月 31 日迄、予定を含む)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
高尾昌樹	FTL: Ferritin light chain	遠藤玉夫	老化ゲノム 300	東京都健康長寿医療センター	東京都	2013	104-105
高尾昌樹	認知症の診断. その他各種検査.	中島健二, 天野直二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村 将	認知症ハンドブック	医学書院	東京都	2013	156-166

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高尾昌樹, Ghetti B, Vidal R.	ニューロフェリチノパチーの病理.	神経内科	79	491-499	2013
高尾昌樹, 村山繁雄.	高齢者の脳	老年精神医学雑誌	24	26-34	2013
高尾昌樹, 三村 将	言語, とくに構音障害. (特集, 老年精神医学と神経症候)	老年精神医学雑誌	24	227-233	2013
高尾昌樹	Review. 軽度認知障害の神経病理	神経内科	78	703-715	2013
高尾昌樹	神経病理基盤に関する今日的理解	高次脳機能研究	33	310-317	2013
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	79	435-438	2013
百島祐貴	神経・精神疾患の動向ー神経疾患の画像診断の進歩	日本医師会雑誌	142	S32-33	2013
高尾昌樹, 美原盤, 吉田洋二.	脳表へモジデリン沈着症.	Clin Neurosci	31	136-137	2013
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	65	843-855	2013

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	53	446-451	2013
Nishida K, Garringer HJ, Futamura N, Funakawa I, Jinnai K, Vidar, Takao M.	Atypical presentation of neuroferritinopathy associated with a novel ferritin light chain gene mutation.	J Neurol Sci	In press	http://dx. doi. org/10. 1016/ j. jns. 2014. 03. 060	2014
Sugiyama M, Takao M, Hatsuta H, Funabe S, Ito S, Obi T, Tanaka F, Kuroiwa Y, Murayama S.	Increased number of astrocytes and macrophages/microglial cells in the corpus callosum in amyotrophic lateral sclerosis.	Neuropathology	33	591-599	2013
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	13	35	2013
Funabe S, Takao M, Saito Y, Hatsuta H, Sugiyama M, Ito S, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Hattori N, Murayama S.	Neuropathologic analysis of Lewy-related α -synucleinopathy in olfactory mucosa.	Neuropathology	33	47-58	2013
Sakurai K, Miura T, Sagisaka T, Hattori M, Matsukawa N, Mase M, Kasai H, Arai N, Kawai T, Shimohira M, Yamawaki T, Shibamoto Y.	Evaluation of luminal and vessel wall abnormalities in subacute and other stages of intracranial vertebral artery dissections using the volume isotropic turbo-spin-echo acquisition (VISTA) sequence: A preliminary study.	J Neurorad	40	19-28	2013

Ogawa A, Yamazaki Y, Nakamori M, Takahashi T, Kurashige T, Hiji M, Nagano Y, Yamawaki T, Matsumoto M.	Characterization and distribution of adaptor protein containing a PH domain, PTB domain and leucine zipper motif (APPL1) in Alzheimer's disease hippocampus: an immunohistochemical study.	Brain Res	1494	118-124	2013
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	33	237-245	2013
高尾昌樹	軽度認知障害の神経病理学	臨床神経学	52	851-854	2012
高尾昌樹	脳表ヘモジデリン沈着症と Neuroferritinopathyの神経病理	臨床神経学	52	959-961	2012
高尾昌樹	精神疾患における神経病理学的検索の重要性	臨床精神医学	41	897-905	2012
高尾昌樹, 村山繁雄, 美原 盤, 吉田洋二	バイオバンク構築における病理の役割 ブレインバンクの現状, 高齢者ブレインバンク, 美原記念病院ブレインバンクの経験から	病理と臨床	30	635-645	2012
村山繁雄, 高尾昌樹, 初田裕幸, 齋藤祐子.	病理解剖の進め方, 切り出し方法など. 6. ブレインバンク	病理と臨床	30	103-109	2012
山脇健盛	多系統萎縮症	Clin Neurosci	30	835-837	2012
山脇健盛	脳表ヘモジデリン沈着症の臨床.	臨床神経	52	947-950	2012
Oguri T, Hattori M, Yamawaki T, Tanida S, Sasaki M, Joh T, Matsukawa N, Ojika K.	Neurological deficits in a patient with selenium deficiency due to long-term total parenteral nutrition.	J Neurol.	259	34-35	2012