

- involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 2007; **113**: 421–429.
8. Braak H, Braak E. Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol* 2000; **247** (Suppl 2): I13–I10.
  9. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; **24**: 197–211.
  10. Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Bohl JR, Braak H. Where does Parkinson disease pathology begin in the brain? *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; **61**: 413–426.
  11. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M *et al*. Incidence and extent of Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging human olfactory bulb. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; **67**: 1072–1083.
  12. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004; **56**: 173–181.
  13. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW *et al*. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord* 2009; **15**: 490–494.
  14. Daniel SE, Hawkes CH. Preliminary diagnosis of Parkinson's disease by olfactory bulb pathology. *Lancet* 1992; **340** (8812): 186.
  15. Pearce RK, Hawkes CH, Daniel SE. The anterior olfactory nucleus in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1995; **10**: 283–287.
  16. Beach TG, White CL 3rd, Hladik CL *et al*. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has high specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009; **117**: 169–174.
  17. Parkkinen L, Silveira-Moriyama L, Holton JL, Lees AJ, Revesz T. Can olfactory bulb biopsy be justified for the diagnosis of Parkinson's disease? Comments on 'olfactory bulb alpha-synucleinopathy has specificity and sensitivity for Lewy body disorders'. *Acta Neuropathol* 2009; **117** (2): 213–214.
  18. Jellinger KA. Olfactory bulb alpha-synucleinopathy has specificity and sensitivity for Lewy body disorders. *Acta Neuropathol* 2009; **117** (2): 215–216.
  19. Duda JE, Shah U, Arnold SE, Lee VM, Trojanowski JQ. The expression of alpha-, beta-, and gamma-synucleins in olfactory mucosa from patients with and without neurodegenerative diseases. *Exp Neurol* 1999; **160**: 515–522.
  20. Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ *et al*. Olfactory epithelium amyloid-beta and paired helical filament-tau pathology in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2010; **67**: 462–469.
  21. Witt M, Bormann K, Gudziol V *et al*. Biopsies of olfactory epithelium in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009; **24**: 906–914.
  22. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y *et al*. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2007; **66**: 354–362.
  23. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M *et al*. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; **63**: 911–918.
  24. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M *et al*. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004; **63**: 742–749.
  25. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN *et al*. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; **62**: 644–654.
  26. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R *et al*. Lewy body pathology involves cutaneous nerves. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008; **67**: 945–953.
  27. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K *et al*. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; **47**: 1113–1124.
  28. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; **12**: 189–198.
  29. Hasegawa K, Inoue K, Moriya K. An investigation of dementia rating scale for the elderly. *Seishin Igaku* 1974; **16**: 965–969.
  30. Hosokawa T, Yamada Y, Isagoda A, Nakamura R. Psychometric equivalence of the Hasegawa Dementia Scale-Revised with the Mini-Mental State Examination in stroke patients. *Percept Mot Skills* 1994; **79**: 664–666.
  31. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; **9**: 179–186.
  32. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993; **43**: 2412–2414.
  33. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; **34**: 939–944.
  34. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J *et al*. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; **65**: 1863–1872.

35. Gallyas F. Silver staining of Alzheimer's neurofibrillary changes by means of physical development. *Acta Morphol Acad Sci Hung* 1971; **19**: 1–8.
36. Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N *et al.* alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002; **4**: 160–164.
37. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; **82**: 239–259.
38. Braak H, Alafuzoff I, Arzberger T, Kretschmar H, Del Tredici K. Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006; **112**: 389–404.
39. Murayama S, Saito Y. Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2004; **24**: 254–260.
40. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The National Institute on Aging, and Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997; **18**: S1–S2.
41. Hyman BT, Trojanowski JQ. Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer disease from the National Institute on Aging and the Reagan Institute Working Group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; **56**: 1095–1097.
42. Jellinger KA. Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain Pathol* 1998; **8**: 377–386.
43. Jellinger KA, Baner C. Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol* 1998; **8**: 367–376.
44. Kosaka K. Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; **57**: 594–596.
45. Hawkes CH, Doty RL. *The Neurology of Olfaction*. Cambridge, UK: Cambridge University Press, 2009; 16–21.
46. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H. Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2007; **33**: 599–614.
47. Graziadei PP, Okano M. Neuronal degeneration and regeneration in the olfactory epithelium of pigeon following transection of the first cranial nerve. *Acta Anat (Basel)* 1979; **104**: 220–236.
48. Graziadei PP, Monti Graziadei AG. Regeneration in the olfactory system of vertebrates. *Am J Otolaryngol* 1983; **4**: 228–233.
49. Ubeda-Bañon I, Saiz-Sanchez D, de la Rosa-Prieto C, Argandoña-Palacios L, Garcia-Muñozguren S, Martínez-Marcos A. alpha-Synucleinopathy in the human olfactory system in Parkinson's disease: involvement of calcium-binding protein- and substance P-positive cells. *Acta Neuropathol* 2010; **119**: 723–735.

# 脳表ヘモシデリン沈着症

高尾昌樹  
たかおまさき

東京都健康長寿医療センター  
専門研究部長

美原 盤  
みはら ぼん

脳血管研究所美原記念病院  
院長

吉田洋二  
よしだようじ

同  
神経難病・認知症部門長

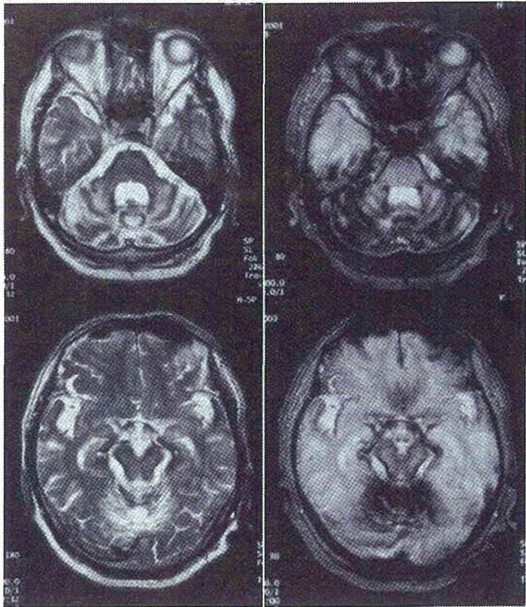


図1 脳表ヘモシデリン沈着症(古典型)の頭部MRI

T2強調画像(左)において脳幹、小脳周囲、側頭葉下面に低信号の縁取りを認める。小脳、脳幹の萎縮も明らかである。T2\*画像(右)では上記の信号変化がより一層強調される。



図2 図1と同一症例の脳幹から頸椎MRI矢状断と軸位断

T2強調画像において脳幹から脊髄周囲の低信号の縁取りを認める。また、正中小脳矢状断で小脳に著しい萎縮と低信号の縁取りが見られる。脊髄軸位断の鉄染色(ペルリンプルー)で脊髄周囲から深部にわたる鉄沈着を認める。

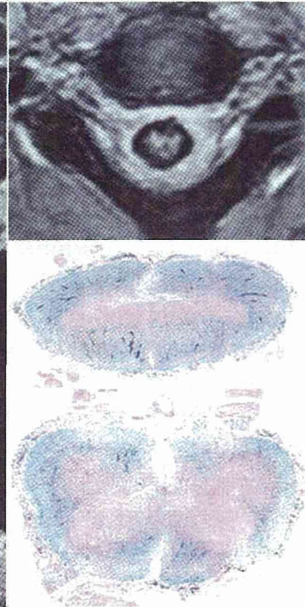


図3 剖検時大脳半球の底面全体に褐色調を呈するが、特に脳幹、小脳の色調変化は顕著である。また、嗅球は萎縮して褐色調、その他の確認できる脳神経根も褐色調である(ヘモシデリン沈着が示唆される所見である)。

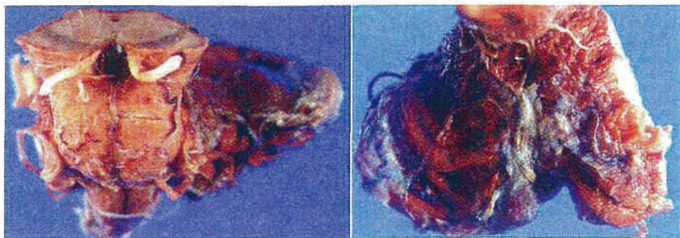


図4 中性ホルマリン固定後、脳幹、小脳を腹側(正面)から見た図(左)と後上方から見た図(右)(小脳右半球の一部が切除されているのは、凍結資料が保存されたためである)

正面から見ると、図3で認めた脳幹と脳神経の所見が見える。後上方から見ると山頂、山腹、小葉までが褐色調で、萎縮(脳表の血管が実質から浮いている)が明らかである。

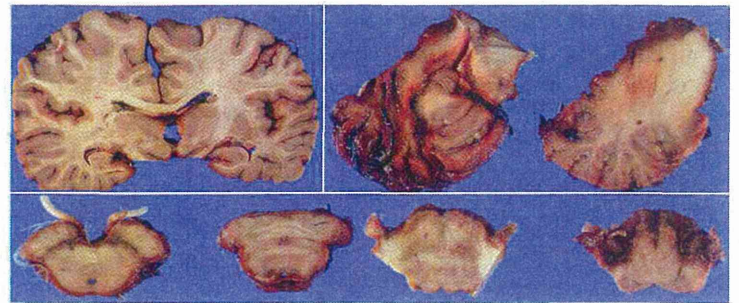


図5 中性ホルマリン固定後の大脳半球(冠状断)、小脳半球(矢状断)、脳幹(軸位断)

大脳では底面を中心に強い褐色調の縁取りを認める。小脳は特に背側面で褐色調変化に加え、皮質、一部白質構造が消失している。脳幹も神経根を含み周囲が褐色調に縁取りされている。

はじめに 脳表ヘモシデリン沈着症(SH)は、何らかの原因により脳表(くも膜下腔)に出血が生じ、その結果過剰な鉄( $Fe^{2+}$ )が活性酸素種を生成、一方、フェリチンmRNAを誘導しフェリチンと結合した $Fe^{3+}$ は、マクロファージに貪食されヘモシデリンとなり、両者が組織障害を生じると考えられている。臨床的に頭部や脊髄MRIにより発見される機会も増加していると考えられるが(図1, 2)、依然報告数は少ない<sup>1, 2)</sup>。

## 臨床症候

平成23年度難治性疾患克服研究事業において、「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」により、全国の神経内科、脳神経外科を中心にアンケート調査を施行し、その結果もふまえ

診断指針の作成がなされた<sup>3)</sup>。便宜的にヘモシデリンが脳底部、小脳、脳幹中心に沈着する古典型(SH)といった場合こちらを指すことが多いと、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されている。発症年齢は平均 $51 \pm 17$ 歳、死亡時年齢が $53 \pm 13$ 歳、臨床経過は1~22年程度までと様々で男性に多い。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しうる。特に難聴は必発で、本疾患の特徴とされる。また排尿障害、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ている。その他に、視神経、三叉神経、外転神経なども障害される。

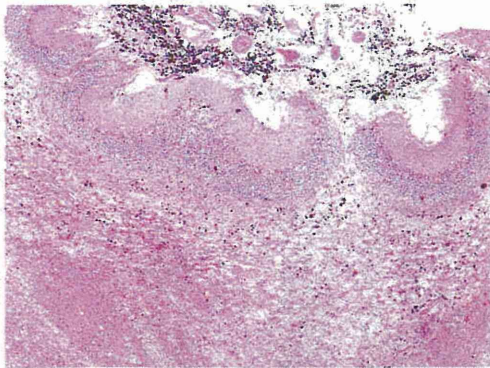


図6 小脳虫部背側の顕微鏡写真(HE染色)  
皮質分子層の幅は狭小化し、顆粒細胞とプルキンエ細胞の脱落、皮質下白質の粗鬆化を認める。茶褐色顆粒状沈着はヘモシデリンを食したマクロファージで、表層から深部まで広範に認める。

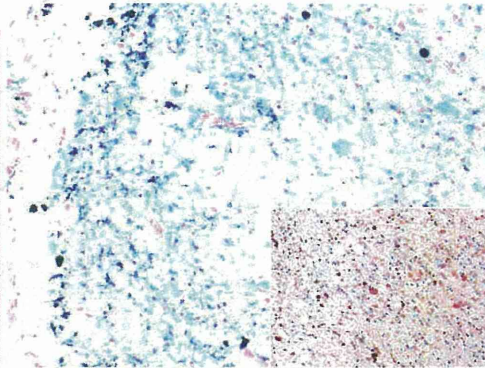


図7 海馬傍回の顕微鏡写真  
鉄染色(ベルリンブルー)で実質に及ぶ鉄沈着を認める。Fe<sup>3+</sup>を染色することから、その多くはヘモシデリンやフェリチンに反応しているものと考えられる。フェリチンに対する免疫染色(挿入図)でも多くの陽性沈着を認める。

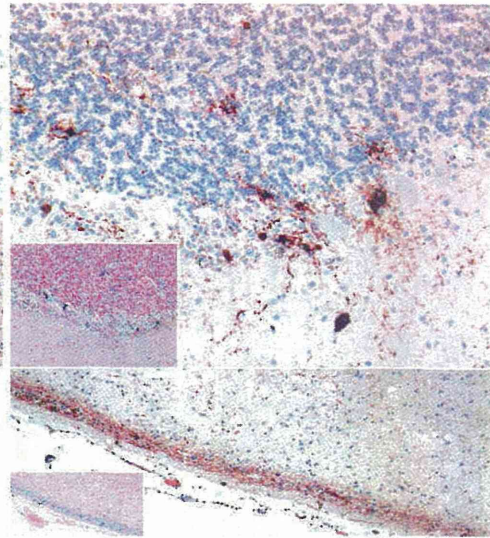


図8 小脳皮質(上段)、海馬傍回(下段)  
小脳ではベルリンブルー染色陽性の部位(上段挿入図)を中心に、リン酸化タウに対する免疫染色(AT8抗体)でグリア細胞内陽性沈着を認める。海馬傍回でも同様に鉄沈着(下段挿入図)に一致してリン酸化タウ陽性の沈着を認める。

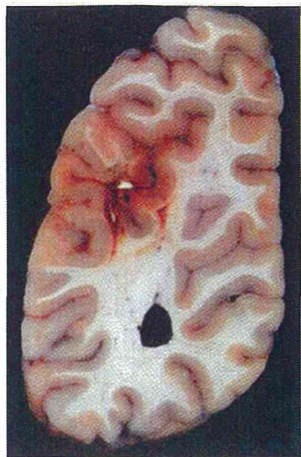


図9 限局型ヘモシデリン沈着症  
アミロイドアンギオパチーに関連する脳出血周囲に認められたもの。皮質は褐色調を呈しているが限局性である。同部位にはアミロイドアンギオパチー(右上; Aβ免疫染色)と、鉄沈着(右下; ベルリンブルー染色)を認める。

生命予後は年齢だけを見る限りは比較的良好だが、小脳失調を中心とするADL低下と感音性難聴が進行する。原因とされている持続性(再発性)くも膜下出血の基礎疾患として、中枢神経系腫瘍、外傷、血管奇形、腫瘍以外の中枢神経系の術後が多いが、原因不明例も多く、持続的出血だけで本症が生じるのかどうか明らかでない点も多い。

#### 神経病理所見

神経病理学的には Koeppen や Revesz により検討がなされている<sup>4-6)</sup>が、それ以外は系統立った報告が少ない。古典的症例は、肉眼的に脳幹、小脳の強い萎縮と、脳表の褐色調変化であり、特に小脳背側面の組織が崩壊していることが多い。断面で、大脳底面の皮質と脳幹・脊髄周囲が带状に褐色調を呈する(図3~5)。特に脳神経の神経根も褐色調を呈し、組織学的にもヘモシデリンの沈着や有髄線維の脱落が強く、個々の脳神経症候を説明する病変と考えられる。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を呈する(図6, 7)。“脳表”といわれるものの、実際は脳実質でのヘモシデリン沈着や組織変化は強く、脳表に病変はとどまらない。小脳や第Ⅷ脳神経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ことも推察されている<sup>4)</sup>。近年、SHの脳脊髄液におけるタウ蛋白の上昇が報告されているが<sup>7)</sup>、自験例でAT8陽性グリア細胞がヘモシデリン沈着部位を中心に顕著で、通常の変性疾患で認め難い小脳皮質グリア細胞内へも多数のタウ沈着を認めた(図8)。さらにリン酸化αシヌクレインの沈着も認めたことから、SHにおいては、鉄沈着を介したリン酸化タウやリン酸化αシヌクレインの異常蓄積との関連も示唆される。

#### 脳表ヘモシデリン沈着症の診断指針

1. 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, しぶれなど様々), 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①~④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。

2. 画像診断: 本症の診断はMRIによる診断に依拠する以外なく、また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、脳動脈硬化、アミロイド血管症、脳および脊髄腫瘍、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SH(例えば一側前頭葉のみなど)がみられることがあるが(図9, 1)でいうところの、対称性・びまん性のSHとは区別する。

[注] MRIの撮像方法: ① SH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, 硬膜異常の評価等)。

3. 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。

#### 文献

- 1) Levy M, et al. Nat Clin Pract Neurol. 2007; 3: 54-8; quiz 59.
- 2) Takao M, et al. BMJ Case Rep. 2011; 2011.
- 3) 高尾昌樹. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 平成23年度総合研究報告書. 2012.
- 4) Revesz T, et al. J R Soc Med. 1988; 81: 479-81.
- 5) Koeppen AH. J Neuropathol Exp Neurol. 1971; 30: 135-6.
- 6) Koeppen AH, et al. Acta Neuropathol. 2008; 116: 371-82.
- 7) Ikeda T, et al. Clin Neurol Neurosurg. 2010; 112: 62-4.

# 神経難病

## って何?

高尾 昌樹

■ 5 ■

### 神経フェリチン症

異(異常)が生じ、正常なフェリチンが作られなくなることが原因です。そして異常なフェリチンが、神経細胞などに蓄積し、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、認知障害なども重要で、例えば鉄の不足は貧血を起こします。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。

## 長期間、多様な症状

### まれな疾患 低い認知度

とこころで、

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を規定している遺伝子に変

わたつてみられることが特徴です。

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、

き気の動物モデルが構築されて治療に向けた研究が進ん



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

います。

現在のところ、

神経フェリチン症の重要な遺伝子診断を行わない限りMRIだけで確定診断できないこと、医療関係者の間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

ている可能性

酸化ストレスという身体にも有害な状況が作られることにもあります。鉄代謝と関連して、神経系に障害を生じる病気は多々あります。

したがって、この病気の病態が解明できると、鉄に関する他の病気の治療法の

解明などにもつながる可能性が

すでに米国では、この病

気のある方は、ぜひ相談いた

だきたいと思

# 健康

くらし

(美原記念病院医師)

