

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

変異がみついている。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。

撮影することが推奨される。

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

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「脳表ヘモシデリン沈着症」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、脳表ヘ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ヘ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 . 脳表へ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
- 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 vertebralbasilar 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 . 脳表へ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 .

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]

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
- Localization of CHMP2B-immunoreactivity in the brainstem of Lewy body disease . Neuropathology 2013;33:237-45 .
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. 脳表ヘ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. 脳表ヘ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. 脳表ヘ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. 脳表ヘ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
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
なし