

脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤投与の有効性

横田 隆徳¹⁾、三條 伸夫¹⁾、尾崎 心¹⁾、能勢 裕里江¹⁾、鈴木 基弘¹⁾、
三苫 博²⁾、吉井 俊貴³⁾、田沼 直之⁴⁾、大川 淳³⁾、

所属：1 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学
2 東京医科大学医学教育講座
3 東京医科歯科大学大学院整形外科学
4 東京都医学総合研究所

研究要旨

脳表ヘモジデリン沈着症(SS)は中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着することにより、緩徐に神経障害が進行する。脊髄硬膜の瘻孔が同定される症例では、瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤が有効である可能性が指摘されている。9例の症例について、瘻孔同定症例では瘻孔閉鎖術と髄液移行性のある鉄キレート剤投与をおこない、有効性についてSARA、ICARS、髄液マーカー、脳MRI、携帯型歩行解析装置による歩行解析で検討した。硬膜瘻孔は全例でTh1～3に限局しており、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。5例で瘻孔閉鎖術を行い、4例でキレート剤内服を行った。2例で術後も緩徐に症状の増悪を認め、術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認め、脳MRIのT2*画像で、島付近で低信号域が軽減した。非内服例では症状の緩徐な進行を認め、SSに対して止血と鉄キレート剤投与が有効である可能性が示唆された。

A. 研究目的

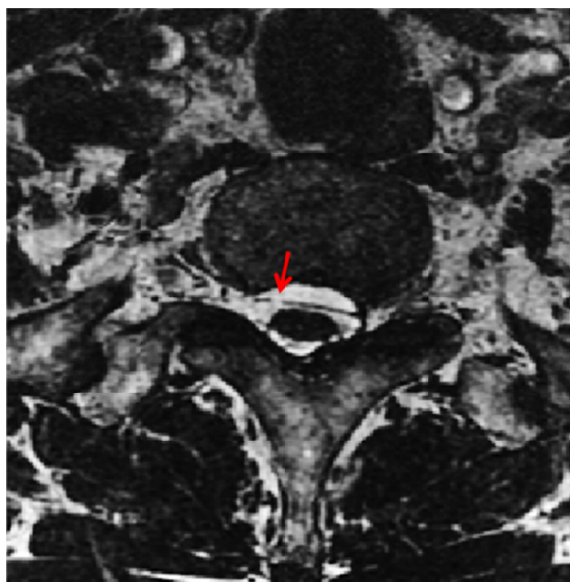
脳表ヘモジデリン沈着症（Superficial siderosis: SS）は種々の原因で中枢神経系の軟膜下層にヘモジデリンが沈着し、小脳、脳幹部、脊髄、大脳の神経細胞の変性をきたす。小脳失調、感音性難聴、錐体路徴候の三徴、あるいは認知機能障害を含む四徴を主とする原因不明の進行性疾患である。約3分の1が腫瘍や外傷などの明らかな基礎疾患を有さないが、検索により脊髄硬膜の欠損などを同定できることがある。現在エビデンスのある治療方法はないが、硬膜欠損部位や瘻孔が確認された場合には、可能な限り閉鎖術による止血を行うが、術後も進行する例が多く、瘻孔閉鎖術の有効性は確立されていない。最近では、鉄キレート剤[1, 2] 投与の臨床試験が米国で進め

られている(第3相)が、既報においては、MRI画像上の沈着した鉄の変化や臨床症状の変化の評価が困難な状況にある。本疾患に対し、2012年より我々が取り組んでいる治療介入研究の有効性と評価方法に関して検証した。

B. 研究方法

2012年12月より2015年10月までに本研究にエントリーしたSS症例に対し、MRI-CISS画像にて瘻孔同定症例(下図参照)では瘻孔閉鎖術と、一部の症例に術後に髄液移行性のある鉄キレート剤(Deferiprone)を投与し、瘻孔が確認不能例では止血剤投与により止血を確認した後に鉄キレート剤を投与した。有効性の評価はSARA(Scale for the Assessment and Rating of Ataxia)

ICARS (International Cooperative Ataxia Rating Scale)、髄液マーカー (タウ蛋白、8-OHdG)、脳 MRI (T2*画像)、携帯型歩行解析装置による歩行解析を用いた。



(倫理面への配慮)

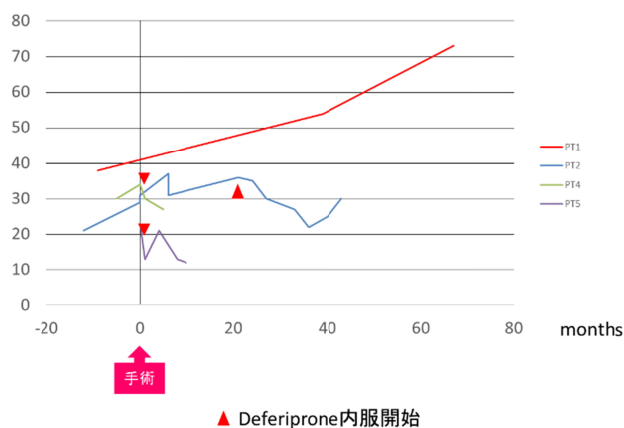
本研究は当院倫理審査委員会にて承認を受けており、症例は全て書面による同意を得てから行った。

C. 研究結果

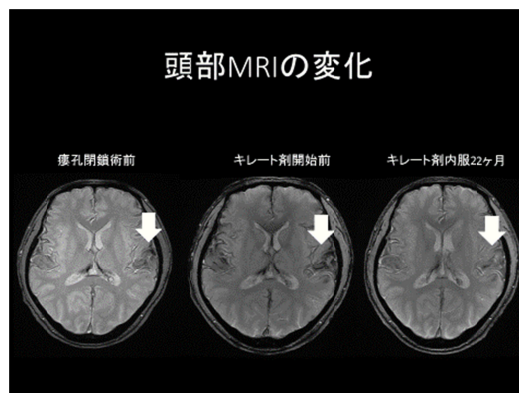
エントリーは9例で平均年齢は66.4歳、男7例、女2例であった。全例緩徐進行性の失調性歩行、難聴、構音障害、錐体路徴候を認めた。瘻孔はTh1-3に局限しており(下表)

		Age	瘻孔部位	瘻孔閉鎖術	Deferiprone
1	M	67	Th2-3	+	-
2	M	58	Th1-2	+	+
3	F	68	-	-	+
4	F	80	Th1-2	+	+
5	M	71	Th2-3	+	+
6	M	63	Th1-2	+	-
7	M	70	未検索	-	-
8	M	63	Th1-2	予定	予定
9	M	58	Th2-3	予定	予定

5例で瘻孔閉鎖術を施行した。うち2例で術後も緩徐に症状の増悪を認めた。術後に鉄キレート剤の内服を開始した症例では、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析で改善を認めた(下図)。



また、脳 MRI の T2*画像では、鉄キレート剤内服 22 ヶ月目で側副溝や島付近で低信号域が軽減していた。



髄液バイオマーカーはタウ蛋白は術後減少し、酸化ストレスマーカーである 8-OHdG は明かな変化を認めず、評価が困難であった。歩行解析装置による定量評価では、歩行率、歩行加速度、歩行周期のばらつきなどで改善が認められた。

D. 考察

硬膜瘻孔は全例で Th1 ~ 3 に局限しており、既報例においても同部位に局限して瘻孔が確認されていることより、同部位の解剖学的脆弱性が疑われた。外科的手術により、全例で止血しており、硬膜瘻孔に対しては手術が効果的であった。

硬膜瘻孔閉鎖術、および鉄キレート剤内服の有効性の評価については、SARA、ICARS、携帯型歩行解析装置による歩行解析、MRI T2*が有効であり、MRIの画像所見から、器質的にもSSは可逆性の領域があることが示唆された。

硬膜瘻孔後に症状が悪化した症例を含め、Deferiprone内服症例では症状が改善、あるいは横ばいで推移しており、Deferiprone内服により症状の進行を抑制、あるいは改善する可能性が示唆される。残念なことに、Deferiproneは我が国では販売されておらず、各患者は個人輸入で薬剤を購入しなければならないため、年間の負担額が100万円近くとなり、長期継続が困難である。

髄液中のタウ蛋白は減少したが、酸化ストレスマーカーについては異常高値が持続し、大部分の鉄は除去できておらず、酸化ストレスが持続している可能性が示唆された。

E. 結論

胸椎 Th1 ~ 3 部位の硬膜にはSSと関連する硬膜の脆弱性が存在する可能性がある。硬膜に瘻孔を有するSSは外科手術による止血と鉄キレート剤投与が有効であることが示唆された。

[参考文献]

[1] Levy M. et al, American journal of Neuroradiology 2011;32(1):E1-E2

[2] Levy M. et al, Stroke 2012;43(1):120-4

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis.

Neurology and Clinical Neuroscience 2015; 4: 108-110

2. 学会発表

1. 笠井悠里葉、三條伸夫、能勢裕里江、尾崎心、鈴木基弘、吉井俊貴、石川欽也、田沼直之、李鍾昊、三苫博、笈慎治、大川淳、横田隆徳. 脳表ヘモジデリン沈着症に対する瘻孔閉鎖術と鉄キレート剤の有効性と評価方法の検討. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年

H. 知的所有権の取得状況 (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