

### 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準の構築の実態調査

研究分担者 <sup>1)</sup>高尾昌樹, <sup>1)</sup>大平雅之, <sup>2)</sup>百島祐貴, <sup>3)</sup>山脇健盛

1)埼玉医科大学国際医療センター神経内科・脳卒中内科, 2)慶應義塾大学予防医療センター, 3)広島市民病院脳神経内科

#### 研究要旨

脳表ヘモジデリン沈着症につき、本邦における実態を再度調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため、日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名（平成 30 年 1 月時点）に対して、アンケート調査を実施した。1048 名（18.2%）から回答を得、総数 150 例の症例が確認された。症例を把握している専門医の所属先施設は 93 施設であった。古典型 122 例（80.8%）、限局 21 例（13.9%）、非典型 7 例（4.6%）であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く（64 例）、次いで感音性難聴が多かった（52 例）。原因疾患は種々にわたるが、原因疾患は全体では 77 例（51.0%）、古典型のうち 54 例（45.8%）に確認できた。古典型の原因疾患としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多く（27 例）、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた（13 例）。対処療法以外のなんらかの治療が 73 例（50.3%）に施行され、古典型では止血剤の使用が最も多い（34 例）が、限局型と非典型では止血剤を使用している症例はなかった。止血剤などの薬剤を使用した治療はカルバゾクロムスルホン酸ナトリウムとトラネキサム酸の使用が大半であった。難病申請は古典型のうち 48 例（39.3%）で行われ、介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。

今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用を中心とした本疾患の診療の現状が把握しえた。今後本調査結果な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。

#### A. 研究目的

本邦における脳表ヘモジデリン沈着症本疾患の実態を明らかにするために平成 23 年度と同疾患に関する研究班による調査研究において日本神経学会などの認定施設を対象にアンケート調査を施行し、その結果を参考に診断指針を作成、本疾患が指定難病に指定された。これにより認知度も上昇したと考えられる。平成 29 年度に再度本邦における実態を調査し、診断方法や治療方法の試みなどを明らかにするため医療機関に対してアンケート調査を実施したところ、本邦内の多数の施設において本疾患の患者が把握されてい

ることが判明した。特に本疾患には確立された治療法が存在しないにも関わらず、本疾患患者を把握している施設のうち 61%がなんらかの治療を行っていることも判明した。

そのため、本疾患の治療実態および介護保険制度や難病申請の有無など社会的資源の利用を含めた本疾患患者のケアの実態を把握することを目的とし、患者の具体的なケア内容を知る個別の神経内科専門医に対してアンケート調査を行った。

#### B. 研究方法

日本神経学会認定神経内科専門医 5746 名（平

成 30 年 1 月時点)に対して、別紙添付のアンケート調査を実施した。各専門医宛てで郵送にてアンケートを送付した。

(倫理面への配慮)

研究分担者所属の倫理委員会に事前に申請の上で同委員会の許可を得ている。アンケートにより収集する情報には、患者の指名など患者個人を特定可能な情報は含まれず、プライバシーおよび個人情報に対する配慮を十分に行っている。

### C. 研究結果

回収された 1048 名(18.2%)からの結果により、114 名(19.2%)の専門医が本疾患患者を診察しており、総数 150 例の症例が確認された。症例を把握している専門医の所属先施設は 93 施設あり、そのうち大学病院は 42 施設(43.8%)であった。今回の調査における症例の内訳は古典型 122 例(80.8%)、限局型 21 例(13.9%)、非典型 7 例(4.6%)、詳細不明 1 例であり、平均年齢 64.2 歳であった。古典型における初発症状としては小脳失調が最も多く(64 例)、次いで感音性難聴が多かった(52 例)。初診時の mRS は 2 が多く、本調査施行時の mRS では 4 が多くなっていた。古典型と限局型ではその分布に大きな差異は認められなかった。

原因疾患は全体では 77 例(51.0%)、古典型のうち 54 例(45.8%)に確認できた。古典型の原因疾患の内訳としては、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も多い(27 例)のに対して、限局型ではアミロイド血管症が大半を占めた(13 例)。

全症例のうち、対処療法以外のなんらかの治療が 73 例(50.3%)に施行されていた。病型別では古典型の 66 例、限局型 5 例、非典型 2 例であった。症例全体としては止血剤の使用が最も多く、次いで外科的手術が目立った。病型別では古典型では止血剤が最も多い(34 例)のに対して限局型、非典型では止血剤を使用している症例はなかった。止血剤などの薬剤を使用した治療はカルバゾクロ

ムスルホン酸ナトリウムとトラネキサム酸の使用が大半であったが、本邦未承認の鉄キレート剤である deferipone が 1 例のみ存在した。

難病申請は古典型のうち 48 例(39.3%)で行われていたが、その他 2 例が脊髄小脳変性症として難病申請がされていた。介護申請は古典型のうち 50 例に対して申請されていた。

### D. 考察

脳表ヘモジデリン沈着症は、鉄(ヘモジデリン)が脳表、脳実質に沈着し、神経障害を来す疾患である。小脳、脳幹など後頭蓋窩や脊髄を中心に中枢神経系にびまん性・対称性に病変が生じるタイプ(古典型)と、限局性に生じるタイプ(限局型)、典型的な症状を伴わないタイプ(非典型)の 3 種類に区別できる。今回の検討でも古典型が全体の 8 割以上を占め、その初発症状としては小脳失調、感音性難聴の順に頻度が高かった。限局型は認知機能障害の頻度が高く、本疾患を診療・把握している当該科としては脳神経内科が想定されるが、外科的手術を受けている症例や、難聴を主訴としている患者も存在することが予想されるため、耳鼻咽喉科、脳神経外科、リハビリテーション科など他科にて診療を受けている患者も相当数存在すると思われる。包括的な本疾患患者の病態ないしは受診状況の把握には、これらの科に対する調査も今後検討されるべきである。

本疾患の初診時の mRS は 2 が最も多く、大半の患者は 1~4 に分布していたが、本調査時、すなわち初診時より時間が経過した時点では 4 が最も多く、1~6 に広く分布していた。本疾患が基本的には進行性であることが指摘されているが、時間経過により症状が重篤化していることが確認された。

本疾患の原因疾患については、詳細な検査によっても原因疾患が判明しない症例が多いことも指摘されているところである。原因疾患が判明した症例を病型ごとに比較すると、古典型は脊柱管内

の嚢胞性疾患・硬膜異常症が最も頻度が高かったが、限局型ではアミロイド血管症が大半を占め、脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症は全く認められなかった。本疾患は多様な病態が含まれていると思われるが、古典型と限局型では明らかに原疾患が異なり、脳表にヘモジデリン沈着が認められる病態であっても、その範囲、局在によって原因疾患として想定すべき疾患が異なることが示唆される。

原因疾患の違いに応じて、施行されるべき治療内容も異なると思われるところ、古典型では止血剤および外科的治療が最も頻度が高かったが、限局型では外科的治療は行われておらず、止血剤の使用の頻度も少なかった。特に外科的治療が多いのは、原因疾患として脊柱管内の嚢胞性疾患・硬膜異常症が多く、これが潜在的な出血源として考えられ、外科的治療により本疾患の改善ないしは進行の停止が期待されると考えられているからであると推測される。止血剤を含む薬剤による治療としては、カルバゾクロムスルホン酸ナトリウムおよびトラネキサム酸の二剤の使用が大半を占めた。ただ、少数ながら鉄キレート剤も使用されていた。特に deferipone に関しては、本邦では使用困難であるもののすでに海外で少数例の報告ながら有益である可能性が指摘されており、今後本邦でも使用可能となることが期待される。

古典型のうち難病申請が行われていたのは今回も4割程度にとどまっていた。同疾患および難病申請制度の周知が今後とも重要ではある。ただ、少数ながら他疾患として難病申請が行われている症例も確認でき、多くの患者で介護制度がなされているなど、社会的資源の活用は積極的に検討されていることが想定され、本疾患が未だにエビデンスを伴う治療法が存在しないことも併せて、患者の援助のためにこれらの資源の活用・周知が継続的に試みられるべきであろう。

今回の調査により、治療の有無、その内容および社会的資源の活用の現状を中心とした本疾患の診

療の現状が把握しえたところである。今後、脳神経内科以外の専門科にて把握されている本疾患患者の現状の把握も必要であり、さらにはこれらの基礎的な資料に基づき、本疾患に対する周知を進めることが重要であると考えられた。

## E. 結論

なし

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 高尾昌樹 . 脳表ヘモジデリン沈着症(古典型) , 新薬と臨牀 , 67(8) , 982-986 , 2018.
- 2) 大平雅之, 高尾昌樹 .脳表ヘモジデリン沈着症 , BRAIN and NERVE:神経研究の進歩 , 70(10), 1107-1113, 2018.
- 3) 大平雅之, 高尾昌樹 .脳表ヘモジデリン沈着症 , Clinical Neuroscience. 37(3), 310-315, 2019.

### 2.学会発表

- 1) 大平雅之, 高尾昌樹 . 脳表ヘモジデリン沈着症 診療に関する実態調査 . 第 116 回日本内科学会 講演会 . 名古屋 . 4 月 26 日 ~ 28 日 , 2019

## 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

なし