

＜シンポジウム (1)―5―2＞鉄と神経疾患

脳表ヘモジデリン沈着症の臨床

山脇 健盛

(臨床神経 2012;52:947-950)

Key words : 脳表ヘモジデリン沈着症, MRI, T₂*強調画像, 感音性難聴, 小脳失調

はじめに

脳表ヘモジデリン沈着症(以下SS)は, 小脳失調, 感音性難聴, ミエロパチー, などを主徴とし, 小脳, 脳幹部などの軟膜下にヘモジデリンが沈着する疾患である。発症後は進行性の経過をとり, 小脳失調と難聴のためにADLはいちじるしく障害される。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い。

病態と症候

SSは1908年にHamillによりはじめて報告¹⁾され, 本邦では1965年小田らにより最初に報告され²⁾, 1967年湯浅により脳表ヘモジデリン沈着症と命名された³⁾。原因としては, クモ膜下腔へ持続的にあるいは反復して出血することにより, 赤血球中の鉄がヘモジデリンとして小脳, 脳幹, 大脳, 脊髄の軟膜下や上衣下に沈着することによる⁴⁾。

症候は, 感音性難聴, 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である⁵⁾⁶⁾。Levyらの270例の文献報告⁶⁾の統計では, 難聴と小脳失調がもっとも多く81%, ミエロパチー(主に錐体路障害)が53%, 排尿障害, 頭痛, 嗅覚障害がそれぞれ14%であった。

またSSは, 何らかの基礎疾患を有することが多い。出血原因としては, 髄膜瘤や偽髄膜瘤をふくめた脳脊髄液貯留が多い⁷⁾とされ, その他脳血管疾患, 腫瘍, 外傷, アミロイドアンギオパチー(CAA)などがある。前述の270例の統計⁶⁾では, 原因不明の特発性が35%, 原因が明らかなものでは, 腫瘍が21%, 頭部/背部の外傷が13%, 動静脈奇形が9%, 腫瘍以外の術後が7%, 腕神経叢/神経根の外傷が6%であった。一方, Linnらの報告⁸⁾では, CAAでは38例中23例(61%)でSSをみとめたが, 非CAA脳内出血22例では1例もみとめずSSはCAAの特徴のひとつともされている。なかには, 明らかな基礎疾患なく偶然に発見される例も増えている⁹⁾。ただ, これらCAA例や偶然発見例の多くは小脳や脳幹でなく, 大脳皮質のみにSSをみとめており病態がことなるものと考えられる。

画像診断

以前は病理解剖や生検, 脳外科手術時などに発見されてきたが, MRIの登場により非侵襲的に生前診断が可能となった。反対に, 剖検や生検・手術がなければ, MRIなくしては診断は不可能であり, 本疾患の診断にはMRI所見はきわめて重要な位置を占める。

ヘモジデリン沈着はT₂強調画像(T₂WI)で脳表に沿って線取るように低信号として描出されるが, 磁化率変化の影響を受けやすいT₂*強調画像(T₂*WI)ではより明瞭となる。Susceptibility weighted image (SWI)ではさらに明瞭となるが, 磁化率変化に鋭敏になると副鼻腔, 乳突蜂巣などの空気によるartifactの影響を受けやすくなる (Fig. 1)。

治療と予後

SSは一般に進行性の経過をとる。SSの治療は, まず出血源を検索し, それに対する治療をおこない進行を阻止することである。腫瘍や血管奇形があれば手術摘出を, 脳脊髄液貯留や硬膜欠損も可能なかぎり手術治療を考慮する。出血源が明らかでないばあいは, 止血剤やキレート剤を投与することにより, 進行が停止したり, 改善したとする報告もある。なかでも血液脳関門を通過しうる鉄キレート剤であるdeferiproneにより, 著明に画像および臨床症候が改善した例が報告され, 臨床試験もおこなわれており期待される。

SSの予後は, 一般に生命予後は比較的良好であるが, 感音性難聴は進行することが多く, 完全聾に陥ることが多くQOLはいちじるしく障害される。難聴に対しては, 人工内耳埋め込み術がおこなわれることがあるが, その効果は一定していない。

診断基準の作成

平成23年度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」(主任研究者: 高尾昌樹)では, 診断基準の作成を試みた。

文献的検討から, これまでSSとして報告されてきた例の

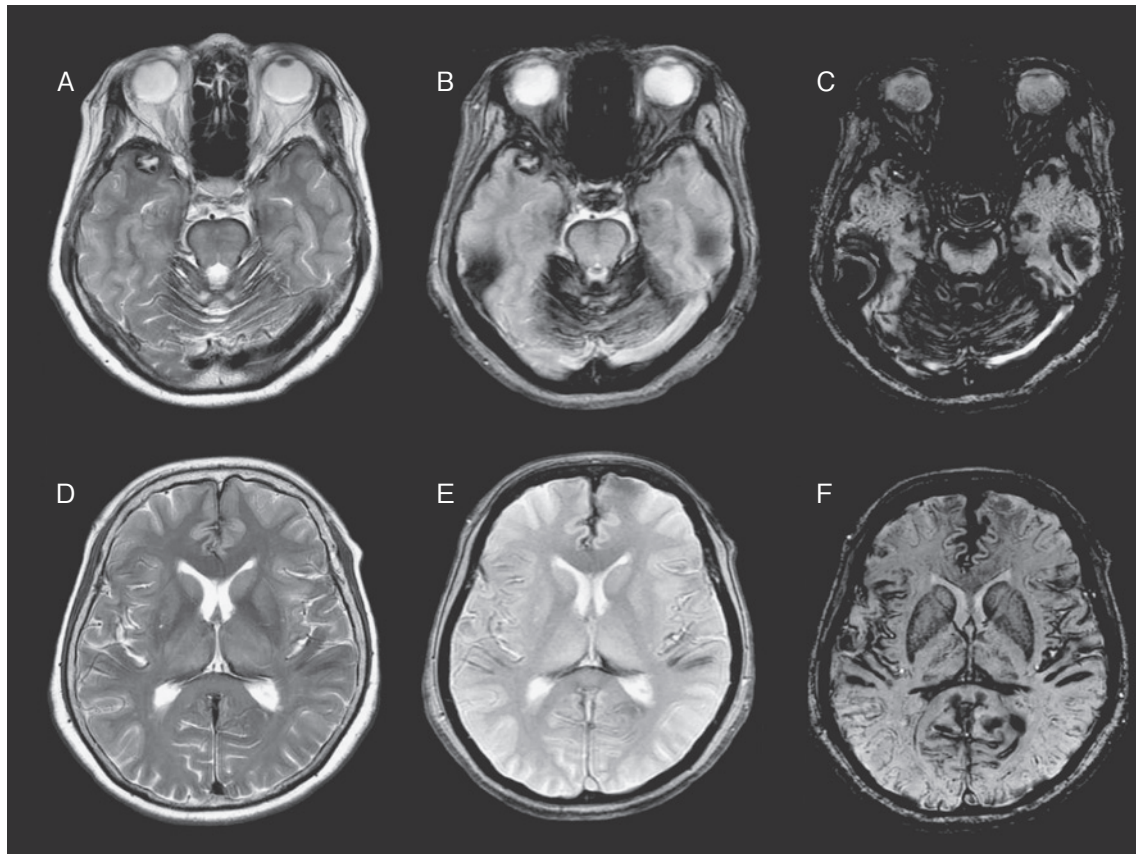


Fig. 1 MRI of a 66 year-old woman with hearing loss and cerebellar ataxia for 12 years. T₂ weighted image (A, D), T₂* weighted image (B, E) and susceptibility weighted image (C, F).

ほとんどは、その特徴として、感音性難聴または小脳失調を主徴として、MRIにて小脳、脳幹部を中心にびまん性、対称性にヘモジデリン沈着がみられるが、一方でこれらの症候をきたさずMRIにて皮質などのごく一部にヘモジデリン沈着がみられる例も少なからず存在することが明らかとなった。今回これらは分けて検討することとし、前者を古典型、後者を限局型とした。Table 1に診断基準を示す。

全国調査

本診断基準をもとに、わが国における病像把握のため、上記研究班において、神経内科(761施設)教育施設、脳神経外科(387施設)教育施設に調査票を送付し、アンケート調査を実施した。回収率は38.4%で、神経内科施設40.3%、脳神経外科施設33.3%であった。

集積された脳表ヘモジデリン沈着症例は、66例で、内訳は古典型53例、限局型7例、非典型例4例、不明2例であった。古典型は、男性32例、女性20例、不明1例で、発症年齢 63.3 ± 10.4 (28~81)歳、罹病期間は 6.8 ± 6.9 年であった。古典型の臨床症候は、小脳失調が44例(83%)、感音性難聴が39例(74%)、ミエロパチーが24例(53%)、認知症が12例(23%)、その他、嗅覚障害、てんかん、頭痛などがみられた。初発症状

としては、小脳失調または感音性難聴で約90%を占めていた。原因疾患は、脊椎・脊髄疾患13例(25%)、脳血管疾患7例(14%)、脳腫瘍5例(10%)、外傷3例(6%)で、原因不明のものも25例(45%)と半数近くを占めていた。治療については、1/3の例ではとくに治療はなく、止血剤、キレート剤などが使用されていた。

考 察

今回の全国調査では、全体の回収率は38.4%、とくに神経内科施設では40.3%と比較的高い回収率であった。しかし、回答のあったSSの症例は、全体で66例、古典型は53例と思ったより少なかった。この数値から予測すると、わが国におけるSS患者(古典型)は、100~200人と考えられる。難聴のみを呈する例もあり、今後調査をおこなうばあいは、耳鼻咽喉科施設における症例も検討する必要がある。一方、限局型については、偶然みつけることが多く、放射線科施設における検討も必要と考えられる。

古典型の発症年齢は、 63.3 ± 10.4 歳、男女比は約3:2で、これまでの欧米での報告では、40歳代~50歳代、男女比は2~3:1であり⁵⁾⁶⁾、それよりもやや年齢が高く、やや男性が少ない結果であった。今回の診断基準を適用したばあいは、66

Table 1 Criteria of superficial siderosis.

概念
脳表ヘモジデリン沈着症は、鉄（ヘモジデリン）が脳表、脳実質に沈着することにより、神経障害をきたす疾患で、小脳、脳幹など後頭蓋窩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（例：一側の前頭葉など）に生じるタイプ（限局型）の2種類があり、主に前者が検討されることが多い。
脳表ヘモジデリン沈着症診断基準（試案）
古典型の診断には臨床症候の1から4のいずれかをみとめ、画像診断の1を満たすことが必須条件である。
臨床症候（古典型）
1. 感音性難聴 2. 小脳失調 3. 脊髄症（錐体路障害、排尿障害、など） 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ばあいあるいは1から4以外の症候のみはばあい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。
画像診断
現在臨床的に診断をおこなうためには、MRIによる診断に依拠する以外なくMRIで発見されることも多い。
1. MRIのT ₂ 強調画像、T ₂ *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・対称性にみとめ、とくに小脳、脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経、脊髄にもみとめられ、病変部には萎縮をとまう。
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。
ただし、2にあげた疾患を原因とする限局性のヘモジデリン沈着症（たとえば一側前頭葉のみなど）がみられること（限局型）があるが、1でいうところの、対称性・びまん性（古典型）のヘモジデリン沈着症とは区別する。

例中4例（6%）で非典型例が存在した。これらについては詳細な検討が必要であり、今後診断基準の見直しも必要かもしれない。

今回のアンケートでは、初発症状は難聴 and/or 小脳失調が約90%を占めた。これまでの報告では、初発症状に関するデータはないが、臨床症状としては、この両者が8~9割にみられ、今回のアンケートでも概ね同程度であった。嗅覚低下はこれまでの報告では10数%であるが、今回のアンケートでは6%であった。嗅覚については、詳しく検査されることが少なく、また難聴のために検査も難しいことも多く、過小評価されている可能性がある。認知機能低下は、これまでの報告同様20数%であり、重要な症候のひとつと考えられる。

おわりに

SSは、MRIの普及とともに生前診断例が飛躍的に増加し

ている。さらに古典的な三徴（難聴、小脳失調、錐体路障害）を呈する例以外に無症候例の報告も増えているとはいえ、比較的まれな疾患である。QOLをいちじるしく阻害する難聴の進行を阻止するために、本疾患の病態解明と、さらなる早期発見と治療法の確立が望まれる。

本研究は平成23年度厚生労働科学研究 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」(主任研究者：高尾昌樹)の助成を受けておこなった。

注：「脳表ヘモジデリン沈着症」の名称について

もともと、湯浅が脳表ヘモジデリン沈着症(以下「シ」と命名したが、その後多くの論文では、脳表ヘモジデリン沈着症(以下「ジ」が使われ、日本神経学会用語集でも「ジ」が明記されている。今回の研究班およびシンポジウムでは、「シ」とされたが、本稿では原則として「ジ」を使用した。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Hamill R. Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. J Nerv Ment Dis 1908;35:594.
- 2) 小田雅也, 広瀬淳一郎, 齊藤 守. 腫瘍辺縁帯に著明な軸索腫脹と血鉄症を呈した脳下垂体腫瘍の一部検例. 神経進歩 1965;9:167-168.
- 3) 湯浅亮一. 脳表ヘモジデリン沈着症について. 臨床神経 1967;7:168-174.
- 4) 山脇健盛, 櫻井圭太. 脳表ヘモジデリン沈着症. 神経内科 2010;73:147-155.
- 5) Levy M, Turtzo C, Llinas RH. Superficial siderosis: a case report and review of the literature. Nat Clin Pract Neurol 2007;3:54-58.
- 6) Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. Brain 1995;118:1051-1066.
- 7) Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. Neurology 2010;74:1346-1350.
- 8) Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, et al. Superficial siderosis. Neurology 2006;66:1144-1152.
- 9) Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. Neurology 2009;73:202-205.
- 10) Levy M, Llinas RH. Update on a patient with superficial siderosis on deferiprone. AJNR Am J Neuroradiol 2012;33: E99-E100.

Abstract**Clinical features of superficial siderosis**

Takemori Yamawaki, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Neuroscience and Therapeutics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences

Superficial siderosis (SS) of the central nervous system is a rare condition in which hemosiderin is deposited in the subpial layer of the brain and/or spinal cord. It is supposed that hemosiderin deposition is a result of recurrent or persistent hemorrhage in the subarachnoid space. The causes of hemorrhage are tumor, vascular abnormality, injury, dural defect, and others. The source of hemorrhage is not apparent despite of extensive examinations in about a half of the patients with SS. Patients with SS usually reveal slowly progressive and irreversible cerebellar ataxia and/or sensorineural hearing loss. MRI of T₂WI or T₂*WI demonstrates characteristic linear low intensity along surface of the brain and the spinal cord. There are two types of SS. One is a classical type, in which low intensity of MRI is diffuse and symmetrical. The other is a localized type. We attempted to make a clinical criteria of SS according to the world literature. Then, the criteria was applied to cases (53 cases of classical type and 7 cases of localized type) which are collected from Japanese nationwide questionnaires. The causes and symptoms of Japanese SS are similar with those of Western countries.

(Clin Neurol 2012;52:947-950)

Key words: Superficial siderosis, MRI, T₂* weighted image, sensorineural deafness, cerebellar ataxia
