

止血剤の点滴および内服加療で改善をみとめた 脳表ヘモジデリン沈着症の1例

南里 悠介^{1)*} 薬師寺祐介¹⁾ 雪竹 基弘¹⁾
 中原由紀子²⁾ 松島 俊夫²⁾ 原 英夫¹⁾

要旨：症例は39歳男性である。2年前から進行する構音障害，歩行障害，難聴を主訴に当科へ入院した。MMSEは28点，過去2回の左小脳腫瘍摘出術の病理診断はpilocytic astrocytomaであった。頭部MRI上びまん性に脳表T₂短縮病変をみとめ，腫瘍由来の持続出血に関連した脳表ヘモジデリン沈着症と診断し，カルバゾクロム，トラネキサム酸の点滴静注と内服加療をおこなった。治療1週間後には髄液中の赤血球数，蛋白，フェリチンいずれも減少し，その後，臨床症状も改善した。脳表ヘモジデリン沈着症は難治性，進行性疾患であり治療方針として止血剤投与も検討すべき1方法と考えられた。

(臨床神経 2013;53:470-473)

Key words：脳表ヘモジデリン沈着症，止血剤，小脳腫瘍

はじめに

脳表ヘモジデリン沈着症 (superficial siderosis; SS) は，くも膜下腔へ反復性あるいは持続性に出血しヘモジデリンが中枢神経系の軟膜や上衣下に沈着することで発症する。感音性難聴，小脳失調，錐体路徴候を3徴とし，進行すると認知症や膀胱直腸障害，視力障害などをきたす機能予後不良の症候群である¹⁾²⁾。出血源の摘出以外に根本的治療はなく，出血源が不明な例もある。今回われわれは止血剤の点滴および内服にて，臨床症状および髄液所見で改善をみとめたSSの1例を経験したので報告する。

症 例

症例：39歳，男性

主訴：歩行障害，構音障害，難聴

既往歴：1995年(24歳)，2009年(39歳)の2回左小脳腫瘍部分摘出術(いずれもpilocytic astrocytoma)。

家族歴・生活歴：特記すべきことなし。

現病歴：1995年(24歳時)，頭部外傷後に施行された頭部MRIにて偶発的に左小脳腫瘍を指摘された。部分摘出術が施行され，以後，経過は良好であった。しかし2008年ごろより，小脳性の歩行障害，構音障害，両側性難聴が出現した。2009年10月ごろから転倒が増え自力歩行が困難となり，頭

部MRIで左小脳腫瘍の再発をみとめた。2009年12月に2回目の左小脳腫瘍摘出術がおこなわれ，可能なかぎり摘出されるも改善は乏しかった。腫瘍以外の原因精査加療目的に転科となった。

現症：一般身体所見上，特記すべき所見をみとめなかった。神経学的所見では，意識清明，見当識良好であったがMMSEは28/30点(文章-1，図形の模写-1)であった。滑動性眼球運動は衝動性で水平性注視方向性眼振をみとめた。両側性感音性難聴，失調性構音障害，四肢の腱反射亢進をみとめた。協調運動では鼻指鼻試験で運動分解があり(右<左)，立位は動揺が強く歩行不能であった。その他，異常はみとめなかった。

入院時検査所見：血算でHb 12.5 g/dl(正常値17.6~13.5 g/dl)と軽度正球性貧血をみとめる以外，凝固系，血液生化学をふくめて異常をみとめなかった。手術の5日前の頭部MRI(T₁強調画像)では，小脳や脳幹の萎縮とともに左小脳扁桃にガドリニウムで造影される径2 cm大の腫瘍をみとめ(Fig. 1a)，T₂*強調画像では小脳および両側大脳半球表面にびまん性にT₂短縮病変をみとめた(Fig. 1b, c)。2回目の左小脳腫瘍摘出術から45日目の髄液検査は，初圧85 mmH₂O，外観は褐色・濁で細胞数0.33/mm³(単核球)(Fig. 2a)，赤血球数は4×10⁴/mm³(多項目自動血球分析装置で測定)と増加していた。また蛋白3,110 mg/dl，フェリチン1,215 ng/mlと増加していた。2回目の左小脳腫瘍摘出術後も，小脳失調，腱反射の亢進，両側性感音性難聴に改善をみとめなかったこ

*Corresponding author: 佐賀大学医学部附属病院神経内科 [〒845-8501 佐賀市鍋島5丁目1-1]

¹⁾ 佐賀大学医学部附属病院神経内科

²⁾ 佐賀大学医学部附属病院脳神経外科

(受付日：2012年5月8日)

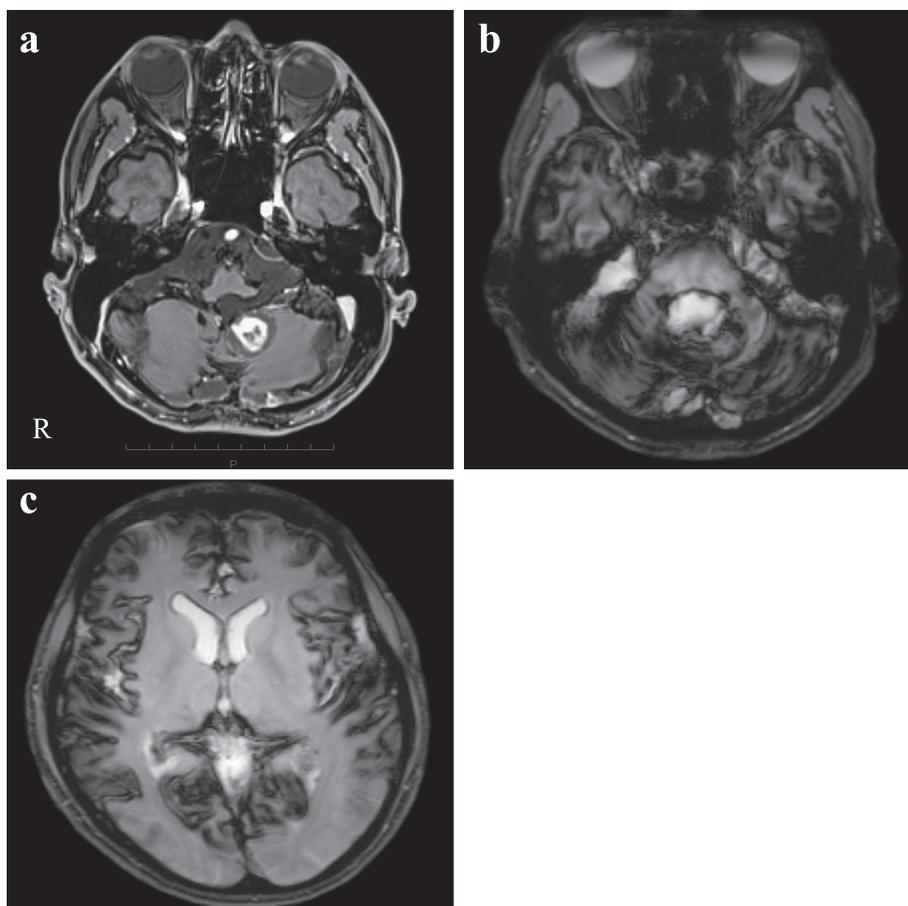


Fig. 1 Head MRI at admission.

Head MRI of the patient shows atrophy of the brainstem and cerebellum, recurrence of left cerebellar tumor on the gadolinium-enhanced T_1 -weighted image (a) (3-T; TR 4.5 ms, TE 1.5 ms), and hypointensity of the surface of the cerebellum, brainstem, and cerebral cortex on the T_2^* -weighted image (b) (3-T; TR 532 ms, TE 15 ms), (c) (TR 532 ms, TE 15 ms).

と、摘出術の術中所見では、開頭時にすでに慢性持続的な出血があったことを示す褐色調の髄液をみとめていたこと、術前の頭部MRI所見、および転科後も持続する血性の髄液所見より、左小脳腫瘍再発に関連したSSと診断し止血剤投与をおこなう方針とした。止血剤投与直前、術後52日目においても赤血球数は $4 \times 10^4/\text{mm}^3$ で前回と同様の血性髄液をみとめていることを確認し (Fig. 2b)、止血剤投与を開始した。カルバゾクロム 25 mg/日、トラネキサム酸 1,000 mg/日の点滴静注を1週間施行し、その後はカルバゾクロム 90 mg/日 3×、トラネキサム酸 1,000 mg/日 4×の内服を継続した。血性髄液は、術後45日目 (Fig. 2a) から52日目 (Fig. 2b) の1週間の自然経過では赤血球数や色調に変化はなかった。しかし術後52日目 (Fig. 2b) から58日目 (Fig. 2c) の1週間、止血剤の点滴静注をおこなうことで色調は淡くなり、内服2ヵ月後には淡黄色透明に改善した (Fig. 2d)。髄液中の赤血球数、蛋白、フェリチンも投与1週間後と内服2ヵ月後で徐々に減少した (止血剤投与1週間後の髄液では赤血球数は減少のため

多項目自動血球分析装置で測定不能、蛋白 1,830 mg/dl、フェリチン 1,090 ng/ml。内服2ヵ月後の髄液では赤血球数は測定不能、蛋白 640 mg/dl、フェリチン 240 ng/ml)。内服2ヵ月後の評価では、頭部MRI所見では変化はみられなかったが、臨床上、MMSEは28/30点から30/30点に、歩行は歩行器でのスムーズな移動が可能な状態へ改善した。両側性感音性難聴は、標準純音聴力検査において低音域での聴力の改善 (250 Hzで右 70 dB → 55 dB、左 35 dB → 30 dB) をみとめ日常会話がスムーズとなった。その後も症状の増悪はみとめなかった。

考 察

SSは原因不明の特発性が35%で、続発性の原因としては中枢神経系腫瘍 (21%)、頭部/背部の外傷 (13%)、動静脈奇形 (9%) などが挙げられ、腫瘍では本症例の原因となった pilocytic astrocytoma の報告が多い^{1)~3)}。髄液検査では赤血球の増加やキサントクロミー、鉄やフェリチンの上昇もみ

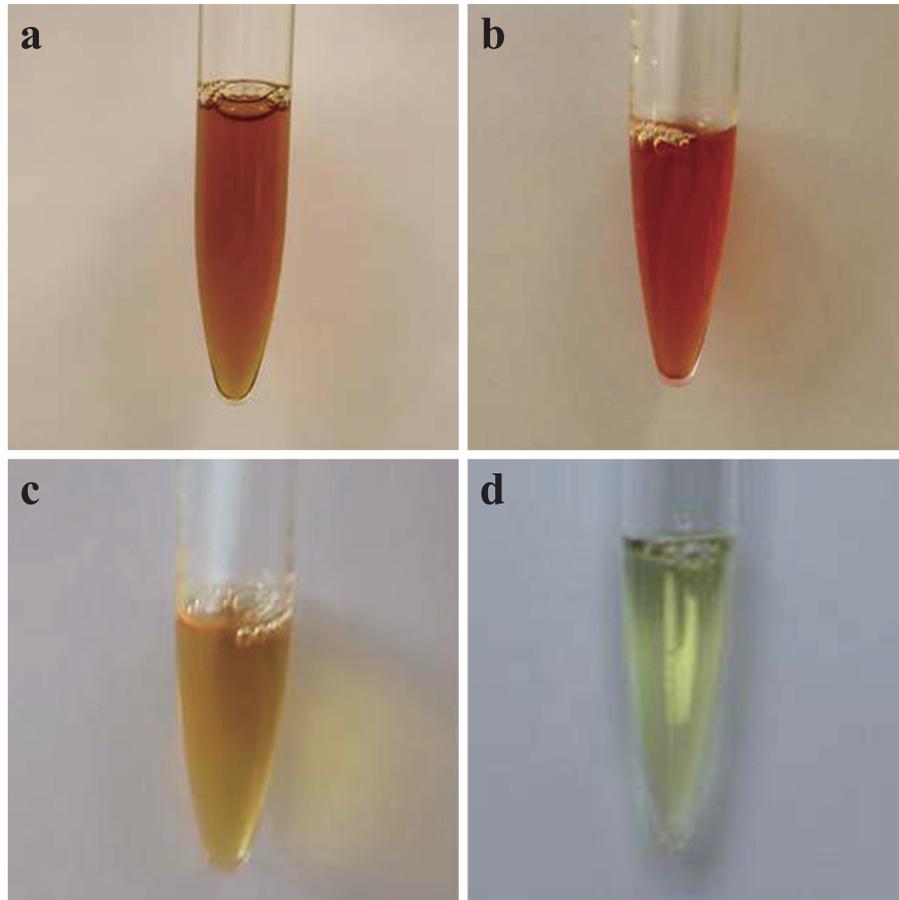


Fig. 2 Changes in the cerebrospinal fluid (CSF).

After hemostatic drug therapy, the bloody CSF becomes watery clear. (a) CSF 45 days after surgery on the cerebellar tumor, (b) CSF 52 days after surgery on the cerebellar tumor, (c) CSF 1 week after hemostatic drug therapy (intravenous infusion), (d) CSF 2 months after hemostatic drug therapy (oral).

られる⁴⁾⁵⁾。頭部MRIでは脳幹部・小脳半球・大脳表面下にT₂強調画像で低信号を示す辺縁がみとめられ、近年ではヘモジデリン沈着を高感度で示すT₂*強調画像が有用とされる^{1)2)6)~8)}。本症例ではT₂*強調画像でのヘモジデリン沈着の所見に加え、小脳や脳幹に萎縮をみとめた。萎縮については、ヘモジデリン沈着にともない小脳に同様の萎縮をみとめた報告があることや⁹⁾、本症例は止血剤投与後に症状の改善をみとめたことより変性疾患の可能性は低くSSによると考えられた。

SSの治療は出血源の摘出が第一選択とされる¹⁾²⁾⁶⁾。これまで原因不明とされた一部も硬膜欠損部位や瘻孔などを探索し、可能な限り手術治療を考慮すべきとされている²⁾⁴⁾。出血源が明らかでないばあいは、止血剤⁹⁾¹⁰⁾やキレート剤を投与することにより進行が停止もしくは改善したとする報告もある²⁾。これまでの報告では止血剤の投与方法は内服のみであったが⁹⁾¹⁰⁾、1週間の止血剤点滴静注でも血性髄液の改善をみとめた点で、本症例は特徴的であったと考えられた。内服2ヵ月後の歩行障害の改善は手術とリハビリテーション

の関与は否定できない。しかし認知機能、難聴、髄液所見の改善は止血剤投与の効果が大きいと考えられた。今後の課題としては、止血剤投与から2ヵ月間と観察期間が短いため、長期にわたって予後が改善するか経過を追う予定である。SSは難治性、進行性の疾患であり、出血源摘出後に時間を経ても改善が乏しいSSや、出血源が不明のSSに対して、止血剤投与は簡便であり一度検討すべき方法と考えられた。

本報告の要旨は、第189回日本神経学会九州地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain* 1995;118:1051-1066.
- 2) 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.

- 3) Messori A, Di Bella P, Herber N, et al. The importance of suspecting superficial siderosis of the central nervous system in clinical practice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:188-190.
- 4) Kumar N. Superficial siderosis: Associations and therapeutic implications. *Arch Neurol* 2007;64:491-496.
- 5) McCarron MO, Flynn PA, Owens C, et al. Superficial siderosis of the central nervous system many years after neurosurgical procedures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1326-1328.
- 6) Anderson NE, Sheffield S, Hope JKA. Superficial siderosis of the central nervous system: A late complication of cerebellar tumors. *Neurology* 1999;52:163-169.
- 7) Kumar N, Cohen-Gadol AA, Wright RA, et al. Superficial siderosis. *Neurology* 2006;66:1144-1152.
- 8) Kumar N. Neuroimaging in superficial siderosis: an in-depth look. *Am J Neuroradiol* 2010;31:5-14.
- 9) 山崎公也, 米澤久司, 高橋孔明ら. 脳表ヘモジデリン沈着症の2例—髄液所見, MRI, ポジトロン CT 所見の検討—. *臨床神経* 1995;35:1125-1130.
- 10) 足立 正, 植田圭吾, 鞆嶋美佳ら. 小脳壊死性病変を呈した脳表ヘモジデリン沈着症の1例. *神経内科* 2008;69:292-294.

Abstract

A case of superficial siderosis treated with intravenous and oral hemostatic drugs

Yusuke Nanri, M.D.¹⁾, Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾, Motohiro Yukitake, M.D., Ph.D.¹⁾, Yukiko Nakahara, M.D.²⁾, Toshio Matsushima, M.D., Ph.D.²⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Saga University

²⁾Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Saga University

A 39-year-old man suffering from progressive dysarthria, gait disturbance, and sensorineural deafness for 2 years was admitted to our hospital. He scored 28 points on the mini-mental state examination. He had previously undergone surgery at 24 years and 39 years of age for a cerebellar tumor (pilocytic astrocytoma). Superficial siderosis (SS) was diagnosed based on bloody cerebrospinal fluid (CSF) and the findings of T₂*-weighted head MRI that revealed marginal hypointensity of the surface of the cerebellum, brainstem, and cerebral cortex. After intravenous infusion and the oral use of hemostatic drugs (carbazochrome, tranexamic acid), the CSF became watery clear and his condition improved. Hemostatic drug therapy should be considered for SS.

(*Clin Neurol* 2013;53:470-473)

Key words: superficial siderosis, hemostatic drugs, cerebellar tumor