

《症例報告》

脳ドックで発見された脳表ヘモジデリン沈着症の1例

泉谷智彦, 佐原和真, 板東康司, 羽星辰哉, 松下展久, 鈴江淳彦

要旨：脳表ヘモジデリン沈着症 (superficial siderosis : SS) は、鉄 (ヘモジデリン) が脳表や脊髄表面、脳実質に沈着し、神経障害を来す稀な神経変性疾患であり、小脳・脳幹などの後頭蓋窩や脊髄を中心にびまん性・対称性に病変が生じる古典型 SS と限局性に病変が生じる限局型 SS の2種類がある。本邦では SS の診断基準が作成され、SS が指定難病となったことで、SS が徐々に認知されてきているが、古典型 SS では感音性難聴や小脳失調等の症状が進行して ADL の低下を生じるため、早期発見・早期治療が重要であると思われるが、未だその病態は十分に解明されておらず、治療法も確立していない。今回我々は脳ドックで発見された SS の1例を経験した。MRI の発達により今後は今回の症例のように SS が偶然に発見される機会が増えると思われ、SS という疾患を認知して、発症前や発症早期の症例することが、病態解明や治療方針の確立に役立つと思われる。

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 (superficial siderosis : SS) は、脳表や脊髄表面にヘモジデリンが沈着し、その結果、神経組織の障害、破壊を生じ、感音性難聴、小脳性運動失調、錐体路徴候、認知機能障害等の症状を呈する原因不明の進行性疾患である。MRI が登場するまでは、剖検や手術等により初めて診断されていたが、現在では MRI により生前診断が可能となっている^{1), 2), 3)}。今回脳ドックでの MRI で発見された脳表ヘモジデリン沈着症と思われる症例を経験したので報告する。

症例

患者：76歳, 男性

主訴：歩行時のふらつき

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：高血圧症, 慢性腎臓病, 耐糖能異常

現病歴：201X年1月2日、飲酒後に立ち上がった際に意識を消失して転倒して後頭部を打撲した。当院 ER を受診し、頭部 CT を含めた諸検査を行われるも明らかな異常所見は認められず、「起立性低血圧

による失神」と診断された。その後、明らかな症状は認められなかったが、最近足が弱ってきたような感じがして、歩行時にふらつくような感じがしたり、他人に歩き方が少しおかしいと指摘されたこともあり、201X年7月18日に当院脳ドックを受診した。脳ドックで施行された頭部 MRI で後頭蓋窩を中心に脳表に沿ってびまん性・対称性に広がる低信号域を認めたため、脳神経外科を受診し、検査入院となった。

入院時現症：意識清明 (E4V5M6), 失語：(-), 構音障害：(-), 瞳孔異常：(-), 眼球運動障害：(-), 聴力障害：(-), 嚥下障害：(-), 顔面・四肢・体幹共に明らかな感覚・運動障害：(-), F-N test : 異常なし, H-N test : 異常なし, 継ぎ足歩行・片脚立ち：不能。

血液・髄液検査 (Table 1)：脂質異常症と軽度の腎機能障害を認めた。凝固系には明らかな異常所見は認められなかった。髄液検査では、色調は淡黄色であったが、その他には明らかな異常所見は認められなかった。

頭部 CT (Fig. 1)：明らかな異常所見なし。

頭部 MRI：T2* 強調画像 (Fig. 2) で小脳, 脳幹, 側頭葉内側面, シルビウス裂などの脳表に沿った低信号域を認め、特に小脳や脳幹周囲の脳表には著明な低信号域を認めた。造影 MRI (Fig. 3) では

脳脊髄液減少症を疑わせるような硬膜の造影所見は認められず、その他にも明らかな異常造影所見は認められなかった。

頭部 MRA (Fig. 4)：脳底動脈瘤が疑われた。

全脊髄 MRI (Fig. 5)：T2* 強調画像で脊髄の表面に

沿って低信号域を認めた。明らかな腫瘍性病変は認められず、また明らかな異常な髄液貯留所見も認められなかった。

脳血管撮影 (Fig. 6)：脳底動脈瘤を認めたが、その他には明らかな異常所見は認められなかった。

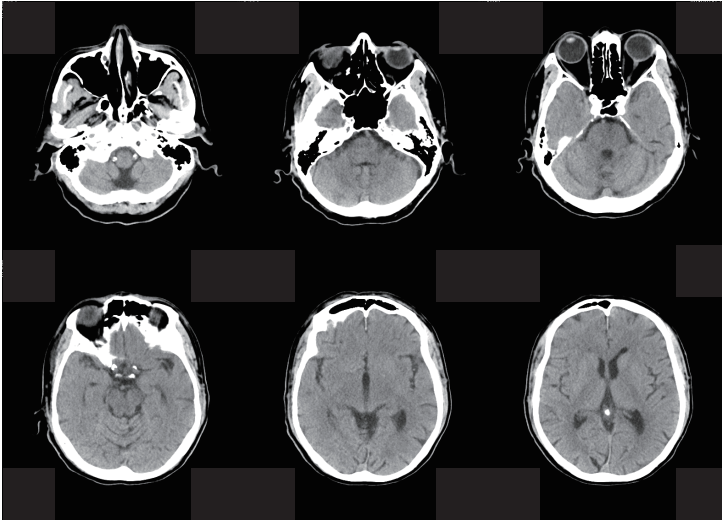


Fig. 1 頭部 CT
明らかな異常所見は認められなかった。



Fig. 4 頭部 MRA
脳底動脈に紡錘状動脈瘤を認めた。

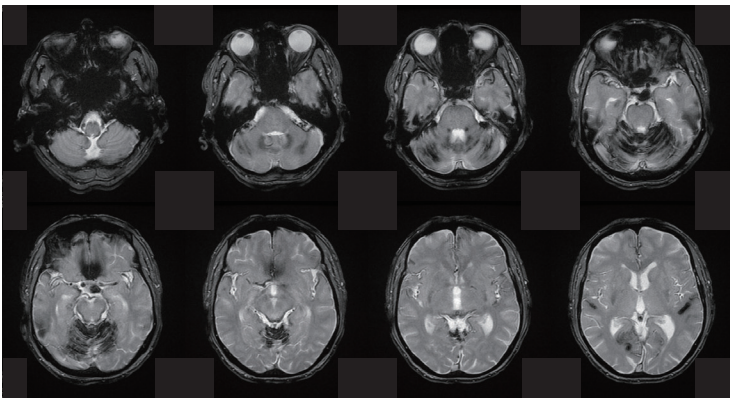


Fig. 2 頭部 MRI (T2* 強調画像)
脳表に沿ってびまん性、対称性に低信号域を認め、特に小脳や脳幹など後頭蓋窩優位であった。

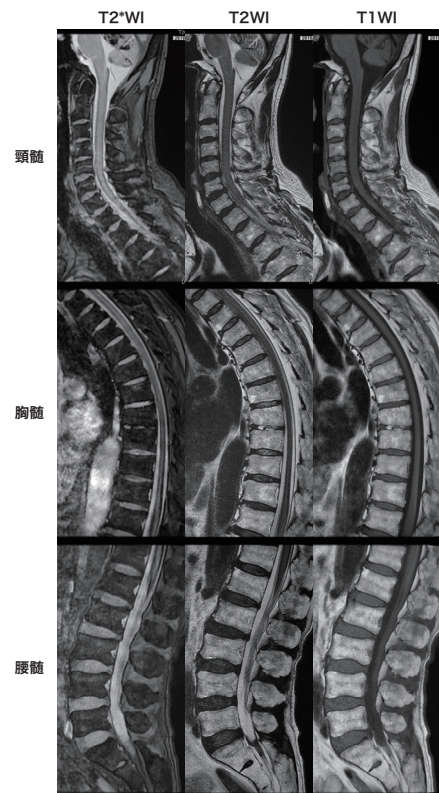


Fig. 5 全脊髄 MRI
T2* 強調画像で脊髄の表面に沿って低信号域を認めた。明らかな腫瘍性病変や異常髄液貯留は認めなかった。

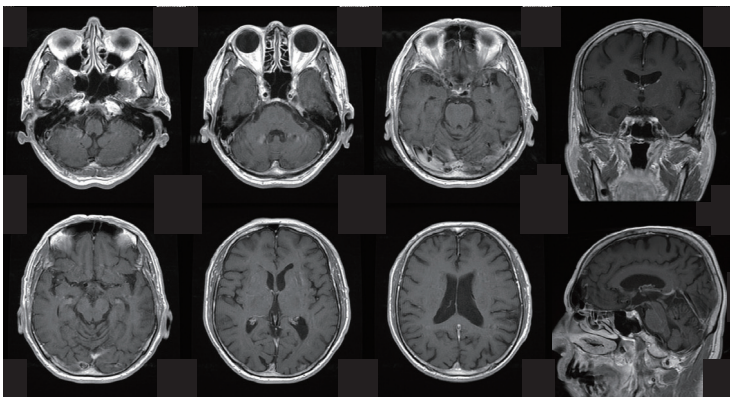


Fig. 3 造影 MRI
明らかな異常所見は認められなかった。

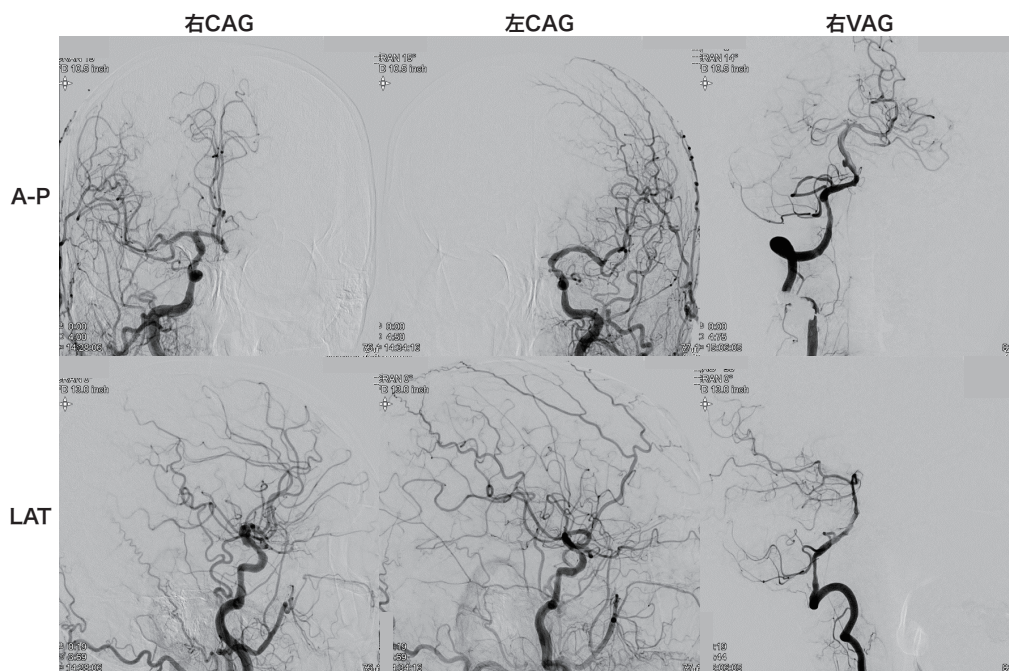


Fig. 6 脳血管撮影
 脳底動脈に紡錘状動脈瘤を認めたが、他には明らかな異常所見は認められなかった。

Table 1 検査結果

血液生化学検査		末梢血液検査		髄液検査	
GOT	23 IU/L	WBC	5600 / μ L	pH	8.2
GPT	14 IU/L	RBC	397 $\times 10^4$ / μ L	比重	1.005
γ -GTP	26 IU/L	Hb	13.5 g/dL	蛋白	48 mg/dL
T-Bil	0.8 mg/dL	Ht	40.6 %	糖	61 mg/dL
Alb	5.0 g/dL	MCV	102.3 fl	細胞数	3 /mm ³
BUN	14.9 mg/dL	MCH	34.0 pg	白血球	3 /mm ³
Cre	1.14 mg/dL	MCHC	33.3 %	好中球	17/100
UA	6.5 mg/dL	Plt	22.9 $\times 10^4$ / μ L	リンパ球	39/100
T-CHO	266 mg/dL			組織球	1/100
TG	76 mg/dL	血液凝固検査		単球	43/100
HDL-C	71 mg/dL	PT	11.1 秒	赤血球	(+)
LDL-C	172 mg/dL	INR	0.9	T-Bil	0.1 mg/dL
Na	140 mEq/L	APTT	27.0 秒	Fe	4 μ g/dL
K	4.0 mEq/L	フィブリノーゲン	333 mg/dL	フィブリン	55.2 ng/mL
Cl	101 mEq/L	FDP	1.7 μ g/mL		
Fe	94 μ g/dL	D-dimer	0.7 μ g/mL		
TIBC	316 μ g/dL	SF	1.6 μ g/mL		
UIBC	222 μ g/dL				
フィブリン	89.4 ng/mL				

経過：脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準（Table 2）により、「脳表ヘモジデリン沈着症（古典型）」と診断した。脳底動脈瘤を認めたが、これが出血源となっている可能性は低く、脊髄を含めて明らか

な出血源は認められなかった。症状がごく軽微であり、日常生活に全く支障がなかったため、定期的にMRI/Aでの経過観察を行い、変化が認められた場合には改めて治療方針を検討することとした。

Table 2 脳表ヘモジデリン沈着症の診断基準

古典型の診断には臨床症候の1から4のいずれかを認め、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 (歩行障害, 排尿障害, しびれなど様々)
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場合あるいは1から4以外の症候だけの場合は非典型例とする。

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行うためには、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T2強調画像, T2*強調画像において脳や脊髄の表面を縁取る明瞭な低信号をびまん性, 対称性に認める。特に小脳, 脳幹など後頭蓋窩に優位に分布する。脳神経や脊髄にも認められ, 脳, 脊髄には限局性萎縮を伴うことが多い。
2. 原因疾患として脳動脈瘤, 脳動静脈瘻, アミロイド血管症, 脳及び脊髄腫瘍, 外傷, 脳脊髄液減少症, 脊髄管内の嚢胞性疾患, 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。
3. ただし, 2に挙げた疾患を原因とする限局性のヘモジデリン沈着症 (例えば一側前頭葉のみなど) がみられることがあるが, 1でいうところの対称性, びまん性のヘモジデリン沈着症とは区別する。

注: MRIの撮像方法

1. ヘモジデリン沈着症を描写するため頭部, 脊髄のT2強調画像, T2*強調画像あるいは可能であればSWIが必要。
2. 随伴病変 (原因疾患) の検索のため, 頭部の造影T1強調画像, MRA, 脊髄の (脂肪抑制) T2強調画像, 造影T1強調画像, MR又はCTミエログラフィー, 脊髄血管造影: 脊髄血管病変, 硬膜異常の評価なども重要 (脊髄管内及びその周辺に, 硬膜の先天性, 後天性病変を検索する。病態は様々であるが, 脊髄クモ膜下腔あるいはこれに連続する硬膜外腔の異常な限局性拡張が特徴である)。

脳脊髄液検査

赤血球数の上昇, 総蛋白上昇, 鉄上昇, フェリチン上昇が報告されているので検討を要する。

高尾昌樹: 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 平成23年度総括・分担報告書 — 厚生労働省科学研究費補助

金難治性疾患克服研究事業, 2012より転載

(略語) SWI: susceptibility weighted imaging

考察

SSは1908年にHamillによりはじめて報告⁴⁾されたが, 1940年にNoetzel⁵⁾が独立した1つの疾患として初めて詳細な報告を行っている。我が国では1965年に小田ら⁶⁾により最初に報告され, 1967年に湯浅⁷⁾により「脳表ヘモジデリン沈着症」と命名された。

SSの病態はくも膜下腔に持続的ないしは反復して慢性的に出血することにより⁸⁾, ヘモジデリンが脳, 脳神経, 脊髄の軟膜下に沈着し, これにより進行性の白質・神経細胞への損傷を引き起こすと考えられている⁹⁾。詳細な病態は明らかではないが, 脳脊髄液への出血によりヘムが増加し, ヘムへの曝露によりmicrogliaやBergmann gliaが, ヘムオキシゲナーゼとフェリチンを合成し, ヘムオキシゲナーゼはヘムを遊離鉄とビリベルジンへ分解する。また遊離鉄はフェリチンと結合し, さらに網内系細胞に貧食されヘモジデリンとなり沈着する。中枢神経系では, microgliaやBergmann gliaが特に小脳皮質および前庭神経に豊富であることなどが, 小脳や脳幹に病変が病変が多いことと関連しているとされて

いる¹⁰⁾。

我が国では平成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)において診断基準が作成され¹¹⁾, 小脳, 脳幹といった典型的な部位にヘモジデリン沈着がみられる「古典型SS」, 脳皮質のごく一部のみヘモジデリン沈着がみられる「限局型SS」に分類し, SSの典型的な画像所見を示唆するものの典型的な症候がない場合には「非典型例SS」としている (Table 2)。

2017年に行われた本邦での全国疫学調査¹²⁾では, 128例の患者がSSと診断されており, 詳細なデータが得られた123例の内訳は, 古典型SS: 81例 (65.9%), 限局型SS: 29例 (23.6%), 非典型例SS: 13人 (10.6%)であった。性別は, 男性: 75人, 女性: 47人, 不明: 6人で男性に多く, 全SSの平均年齢は, 男性: 63.5歳, 女性: 66.4歳で, 古典型SSの平均年齢は, 男性: 60.0歳, 女性: 65.6歳であった。

SSの出血の原因となる基礎疾患は, 古典型SSでは, 脳AVM, 腫瘍, 外傷, 脊椎疾患などが考えられるが, Levyら⁹⁾による270例のレビューでは, 腫

瘍が21%, 外傷が13%, AVMが9%, 中枢神経系の術後が7%, 腕神経叢または神経根の外傷が6%であったが, 原因不明の特発性が35%と最も多かった。近年古典型SSの多くでは, 以前は特発性SSとされていた症例の中に, 脊椎レベルを中心として異常な髄液貯留が認められることが注目されている¹³⁾。この異常な髄液貯留は脊髄の腹側優位に貯留し, しばしば硬膜欠損を認め, この硬膜の欠損部あるいは損傷部位の脆弱な血管が原因で慢性的な出血が起こり, その出血がくも膜下腔に入ることによってSSが発生すると考えられている¹⁴⁾。硬膜欠損の原因としては硬膜内手術の既往や脊椎椎間板ヘルニア, 骨棘と様々であるとされるが, この硬膜欠損は, SS以外にも, 脳脊髄液減少症, 脊髄ヘルニア, 脊髄性筋萎縮症, 平山病, 硬膜外くも膜嚢胞等の多彩な病態を含有することから, 2012年にKumarにより硬膜の欠損あるいは異常により神経症状を呈する疾患群“duropathies”という概念が提唱された¹⁴⁾。

全国疫学調査¹²⁾では, 77例(63%)で原因疾患が報告されていたが, 古典型SS(56例)では, 脊柱管内の嚢胞性疾患および硬膜異常が28例(50%), 外傷が5例(8.9%), 脳脊髄液減少症が4例(7.1%)であり, いわゆる“duropathies”が32例(57.1%)で古典型SSの主原因であった。

一方, 限局型SSの多くは脳アミロイド血管症と言われており¹⁵⁾, 全国疫学調査¹²⁾でも限局型SS(16例)では, 14例(87.5%)が脳アミロイド血管症に関連していた。

古典型SSの症状は, 小脳皮質や前庭神経にヘモジデリンが沈着しやすいため, 小脳失調や感音性難聴が特徴的であるが, 全国疫学調査¹²⁾では, 診断基準の4徴候で初発症状として認められたのは, 小脳失調が36例(44.4%), 感音性難聴が34例(42%)と多く, 認知機能障害は8例(9.9%), 脊髄症も6例(7.4%)と少なかった。

画像診断については, SSの病変が後頭蓋窩の中心であるため, 頭部CTでは小脳虫部上部優位の脳萎縮という非特異的な所見のみであることが多いとされている¹⁶⁾。ただしCTミエログラフィーはSSの原因である“duropathies”の評価に有用である。MRIは診断基準にも示されているように, ヘモジデリン沈着の検出に非常に有用であり, 頭部および脊髄のT2*強調画像あるいはSWI画像が必須

である。なお頭部MRIにて出血源の不明な古典型SSを認めた場合には, 脊髄MRIを全範囲に行い“duropathies”の有無を確認する必要がある。

髄液検査では, 診断基準(Table 2)にもあるように, 赤血球数の上昇, 総蛋白上昇, 鉄上昇, フェリチン上昇等が報告されている。

SSの治療は, まず出血源を検索し出血源が把握できた場合にはこれに対する治療を行うことが考えられ, 腫瘍や血管奇形があれば手術摘出を考え¹⁷⁾, また“duropathies”を基盤として発症した症例では, 貯留部位, 硬膜欠損部位, 瘻孔などを探索し, 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場合には, 止血薬や鉄キレート剤が有効であったとする報告があり, 特に脂溶性の鉄キレート剤であるデフェリプロンは血液脳関門を通過しうするため, 期待されている¹⁸⁾。また難聴に対しては人工内耳埋込術が検討されている。

おわりに

脳表ヘモジデリン沈着症は, 比較的稀な疾患であるが, 緩徐に進行し, 難聴や小脳失調によりADLの低下を来す疾患であるがまだその病態も十分に解明されておらず, 治療方針も確立していない。MRIの発達により今後は今回の症例のようにSSが偶然に発見される機会が増えると思われる。SSという疾患を認知して, 発症前や発症早期の症例することが, 病態解明や治療方針の確立に役立つと思われる。

文献

- 1) 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 65: 843-855, 2013
- 2) 高尾昌樹: 脳表ヘモジデリン沈着症(古典型). 新薬と臨牀 67: 982-986, 2018
- 3) 大平雅之, 高尾昌樹: 脳表ヘモジデリン沈着症. BRAIN and NERVE 70: 1107-1113, 2018
- 4) Hamill RC: Report of a case of melanosis of the brain, cord and meninges. J Nerv Ment Dis 35: 594, 1908
- 5) Noetzel H: Diffusion von Blutfarbstoff in der inneren Randzone und äusseren Oberfläche des Zentralnervensystems bei subarachnoidaler Blutung. Arch f Psychiat 111:129-138,1940
- 6) 小田雅也, 広瀬淳一郎, 斉藤守: 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 9:167-168, 1965.

- 7) 湯浅亮一: 脳表ヘモシデリン沈着症について. 臨床神経 7: 168-174, 1967
- 8) Iwanowski L, Olszewski J: The effects of subarachnoid injections of iron-containing substances on the central nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 19: 433-448, 1960
- 9) Levy M, et al.: Superficial siderosis: a case report and review of the literature. *Nat Clin Pract Neurol* 3: 54-58, 2007
- 10) Koeppen AH, et al.: The pathogenesis of superficial siderosis of the central nervous system. *Ann Neurol* 34: 646-653, 1993
- 11) 高尾昌樹: 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 平成 23 年度総括・分担報告書 — 厚生労働科学研究費 補助金難治性疾患克服研究事業. 2012
- 12) Ohira M, Takao MJ: Nationwide epidemiological survey of superficial hemosiderosis in Japan. *Neurol Sci* 404: 106-111, 2019
- 13) Kumar N: Beyond superficial siderosis: introducing “duropathies”. *Neurology* 78: 1992-1999, 2012
- 14) Kumar N: Neuroimaging in superficial siderosis: an in depth look. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 5-14, 2010
- 15) Chandimou A, et al.: Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 138: 2126-2139, 2015
- 16) Fearnley JM, et al.: Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain* 118: 1051-1066, 1995
- 17) Kumar N: Superficial siderosis: associations and therapeutic implications. *Arch Neurol* 64: 491-496, 2007
- 18) Kessler RA, et al: Two-year observational study of deferiprone in superficial siderosis. *CNS Neurosci Ther* 24: 187-192, 2018