

断は、その特徴的な神経病理学的変化が MRI でもよく捉えられ、MSA-p では被殻後外側の T2 強調画像での高信号あるいは低信号、萎縮によって診断が容易であり、また MSA-c では、橋底部の十字サインとして知られる橋横走線維の変性を反映する、プロトン密度強調画像、FLAIR、T2 強調画像での十字状の高信号、中小脳脚萎縮、脚内の信号変化などがあり、適切は MRI 検査による鑑別は意義が大きい。

PD の画像診断はその一義的な病態を通常検査で描出するには現在もおお至っておらず、PD 診断における画像の役割は、PD 関連疾患の鑑別に主眼がある。Schlag らは Neurology 誌上において⁽²⁾、ルーチン検査 (T2 強調画像、プロトン密度強調横断画像及び T2 強調矢状断画像)のみでの、パーキンソン関連疾患の診断率について検討し、PSP、MSA-c、MSA-p がそれぞれ 70、80、50%であり、この数字を踏まえ他の modality とあわせて評価すべきとしている。今回、神経病理診断との対比によって検証した T1 強調画像の有用性は、さらに症例を重ねカットオフ値を検討することにより、この数字をさらに高率にすることが期待され、PD Brain Resource Network における画像検査では T1 強調矢状断(あるいは 3 次元データ収集)を付加する事を提言する。また、PD 関連疾患の画像病理連関を通して、現状におけるルーチン検査の範囲では MRI における黒質緻密質での萎縮をもつての PD 診断は否定的と考える。図に示したように、黒質の神経細胞脱落は PD のみならず、PSP、MSA、CBD でも認められ、これらの疾患の方が個々においては萎縮が顕著な場合もあり、病理学的所見を逸脱する形態診断には意義を見出せない。

パーキンソン病関連疾患として、脳血管障害性、薬剤性、CO、Mn を含む中毒性、代謝性、脳炎後、頭部外傷後、腫瘍、感染性

などの症候性パーキンソニズムなどが病歴、各種検査データなどから鑑別され、Schlag らが選択している検査のみでも、粗大な脳血管障害、外傷、脳炎後、外傷、腫瘍などの鑑別に MRI 検査はある一定の役割を果たす。パーキンソン症候群を示す神経変性疾患、多系統萎縮(MSA)、PSP、皮質基底核変性症(CBD)などは、臨床症状に加え、MRI や核医学検査が鑑別に役立つ。MSA は線条体黒質変性症(SND)、Shy-Drager 症候群(SDS)、オリーブ橋小脳変性症の総括概念である。SND は臨床的に PD との鑑別が重要な疾患であり、l-dopa の効果が限定的である点が特徴として知られ、画像による鑑別の意義が大きい。MSA-p、MSA-c は、前者はパーキンソン症状で始まり被殻の変化が強く、後者は小脳症状で始まり脳幹、小脳の変化が強い。両者は同一疾患であり、病期によって画像所見は交差し、共通の所見を示す。MSA-p では、被殻外側に T2 強調画像で低信号、またあるいは高信号を示し、被殻外側の神経細胞脱落や gliosis を反映する⁽⁷⁻⁹⁾。注意深く観察すると、被殻外側の弧状の形状が直線化することを早期から指摘することができ、萎縮の反映と考えられる。被殻の所見に左右差が見られることも多い。これらの所見を判断するには、T2 強調画像が役に立ち、また T2*強調画像は⁽³⁾、被殻の変性、鉄沈着などをより視覚化し診断に役立つことも多い。

MSA-c では、橋底部に橋横走線維変性を反映する十字状高信号が T2 強調画像(プロトン密度強調画像がより鮮明な場合もある)で認められ、中小脳脚の信号異常も冠状断画像で容易に視覚的に捉えられる(T2 強調画像でもよいが、FLAIR 画像をルーチンに加える意義から、本稿では FLAIR 冠状断画像を推奨する)。脳幹変性、萎縮が目立つことを反映し、正中矢状断での面積測定では、被蓋/橋面積比が大きくなる傾向が明らかだ

異なるが、上記の考察から、先述の6項目を **PD Brain Resource Network MRI 推奨撮像法**として提案する。

[文献]

- Oba H et al. Neurology 64; 2050- 2055, 2005
- 2. Schlag A et al. Neurology 54; 697- 701, 2000
- 3. Krafti E et al. Neurology 59: 1265- 67, 2002
- 4. Hutchinson M et al. AJNR 21: 697- 701, 2000
- 5. Oikawa H et al. AJNR 23: 1747- 1756, 2002
- 6. Tokumaru AM. et al. AJNR 17: 1849- 1852, 1996
- 7. O'Brien C et al. Neurology 40: 710- 711, 1990
- 8. Lang AE. et al. Can J Neurol Sci 21: 311- 318, 1994
- 9. 柳下章。神経内科 50: 16- 23, 1999

G:研究発表

1. 論文発表

Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T et al: New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. Neurology 2005; 64: 2050- 2055

Tokumaru AM et al. Corticobasal degeneration :MR with histopathologic comparison. AJNR 17: 1849- 1852, 1996

大場洋、徳丸阿耶ら：パーキンソン病の画像診断 MRI Clinical Neuroscience 25: 55- 58, 2006

2. 学会発表

徳丸阿耶、齊藤佑子、村山繁雄ら：進行性核上性麻痺（PSP）の画像診断：MRI 正中中脳被蓋、橋面積測定の有用性 神

経病理学的にPSPを診断された11例での検証。第35回日本神経放射線学会 於東京 2006年2月：優秀論文賞

図3: 正中矢状断は、脚間窩と中脳水道の正中を通るスライスが基本となる。このスライス面を正しく設定することが測定の基本である。3bは、この基本線によって得られたMRI T1強調画像による正中矢状断像である。

図 3a

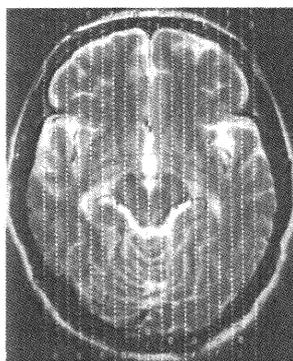


図 3b

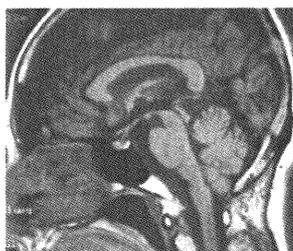


図 4: MRI 正中矢状断での2部位面積解析 superior pontine notch(A)と inferior end of quadrigeminal plate(B)を結んだ線を基準線として、中脳被蓋の面積を測定する。橋の下端は、上記の基準線に並行な線を inferior pontine notch(C)を通るように設定し、橋底部、被蓋をあわせた面積を測定した。

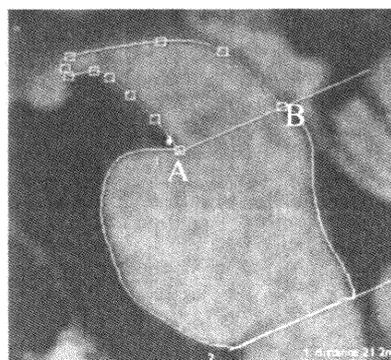


図 5

図 5a 神経病理学的に PSP と確定診断を得た 80 代、男性。病期 6 年。中脳被蓋面積は 84.6 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.145 で、正常に比べ著しい中脳被蓋萎縮、被蓋/橋面積比の低下を認める。臨床診断も PSP であった。



図 5b. 正常対照として 70 代後半男性の正中矢状断を提示する。被蓋面積は 127 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.248 と大場らの報告の正常範囲にある。

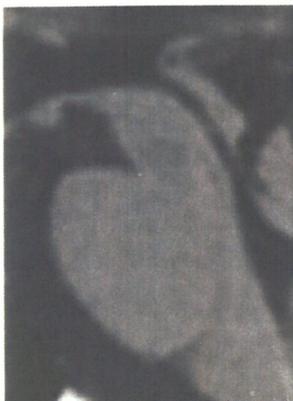


図 6

図 6a: 神経病理学的に PSP と確定診断を得た 70 代男性。臨床診断は進行する痴呆である。臨床的には PSP は指摘されなかったが、MRI 正中矢状断では、被蓋面積は 68 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.171 と PSP を疑う数値を示した。



図 6b: 左は本例、右は正常対照。本例では脳幹萎縮が明瞭で、MRI に対応

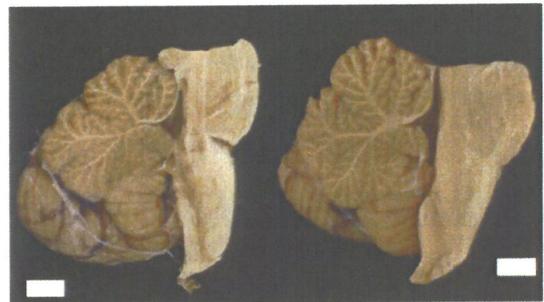


図 6c: 上段が本例、下段は正常対照。中脳被蓋は小さく、黒質、青斑核の pigmentation 低下が認められる。



図 6d: 本例の小脳歯状核、Gallyas 染色では globose tangle (■)、thread (□) が認められ、PSP に合致する。



図 7

図 7a:神経病理学的には PSP,臨床診断はアルツハイマー病疑い、病期 18 ヶ月の80代、男性。MRI 正中矢状断は視診のみでは積極的に異常を指摘できないが、中脳被蓋の面積は、93.0 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.185 で正常に比べてやや小さい。



図 7b,c:brain cutting 時には中脳被蓋の萎縮の指摘は難しいとの記載があるが、固定後では脳幹の軽度萎縮が指摘され、黒質、青斑核の pigmentation の低下が認められる。

図 7b

図 7c

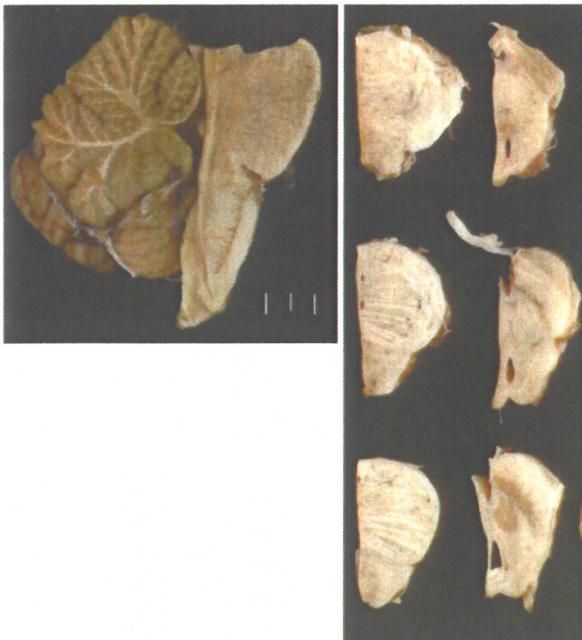


図 7d: 橋では、AT8 染色陽性の tangle,threads が多数認められる。

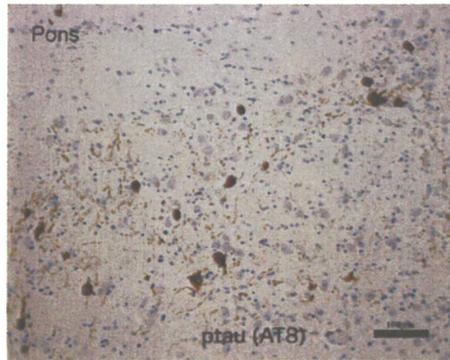


図 8

図 8a:60 代男性。病期 9 年のパーキンソン病。神経病理学的診断は、PDD/DLB neocortical form である。正中矢状断での中脳被蓋の面積は 113.8 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.222 であり、PSP とは大きく異なる。



図 8b,c:固定後マクロ像。脳幹の高度萎縮の指摘は難しいが、黒質、青斑核の pigmentation 低下が著明である。

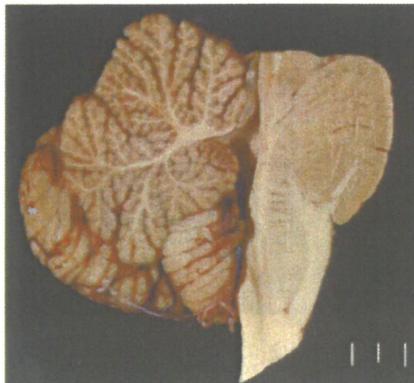


図 8b



図 8c

図 8d: 黒質の HE 染色。Pale body with Lewy body (□) が捉えられる。

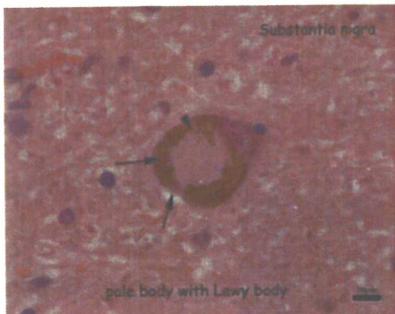


図 9

図 9a: 70 代女性、MSA-p 症例。拡散強調画像、T2 強調画像で左優位、被殻後外側に低信号、高信号が認められ、局所萎縮を伴っている。MSA-p に典型的な所見である。セミマクロの病理所見では、被殻は外側優位に萎縮を示し、著明な gliosis、神経細胞脱落、glial cytoplasmic inclusion (GCI) の出現が認められ、MRI 画像所見はこの神経病理学的変化に対応していた。

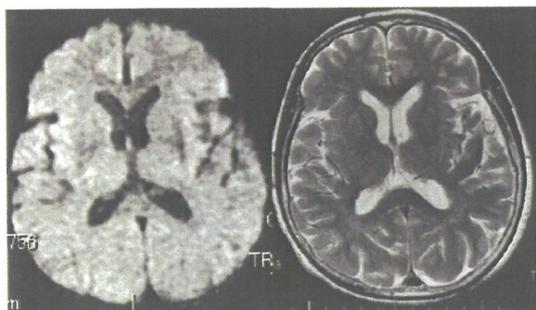


図 9b 乳頭体を通るセミマクロ像髄鞘染色



図 9c: 矢状断画像では、中脳被蓋面積は、124 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.244 であった。病理学的には、橋底部は萎縮、黒質、青斑核の脱色素が認められ、GCI が確認された。被蓋/橋面積比の数値は、相対的に橋底部の萎縮を反映していた。



図 9d: FLAIR で両側中心前回皮質か白質を中心に、対照性に淡い高信号が捉えられる。ときに MSA で観察され、診断の補助となる場合がある。

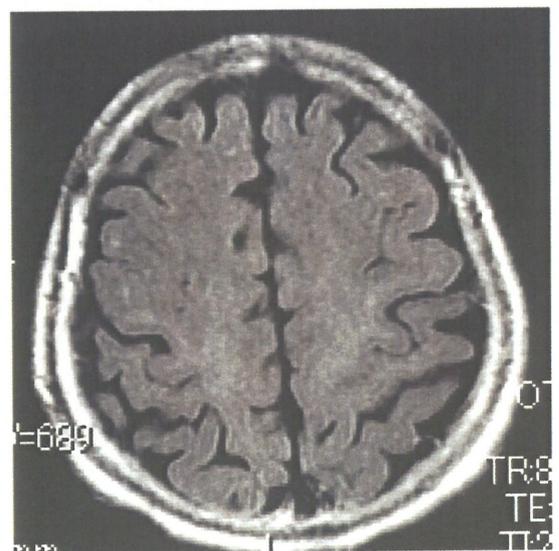


図 10: 80 代女性。神経病理診断は CBD
開眼失行と垂直眼球運動障害を認め、臨床
診断は PSP であった。病期 10 年。

図 10a:正中矢状断での中脳被蓋面積は、
60.3 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.161 と PSP
とオーバーラップを示した。



図 10b:神経病理学的にも被蓋萎縮は明瞭



図 10c:中脳黒質には Gallyas-Braak 陽性の
pretangle と neuropil threads が認められ、
CBD に合致する。

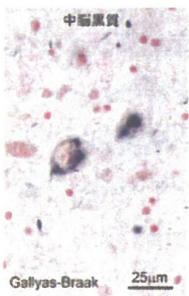


図 10d:皮質萎縮は右側優位で、右優位に
白質高信号が T2 強調画像で捉えられ、
CBD の形態診断をサポートする所見の可能
性がある。

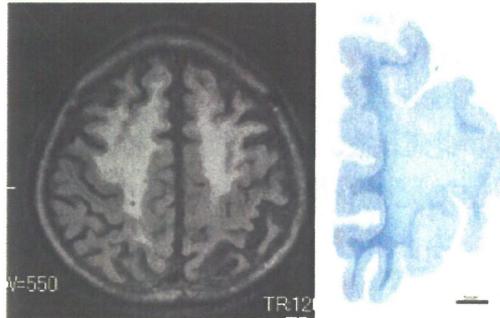


図 11:

70 代男性、認知症を伴うパーキンソニズム
の臨床診断。神経病理は CBD。

図 11a. 左有意の中心溝背側脳溝拡大が認
められる。両側前頭葉にはび慢性の傾向を
もつ高信号が、FLAIR でとらえられる。

図 11b. 同部は、髄鞘染色性の低下が明瞭
で MRI の信号変化にセミマクロ所見は対応
した。神経病理学的には白質病変も、CBD
に一義的な所見が得られた。



パーキンソン病診断スタンダードとしてのPET 特に¹²³I-MIBG心筋シンチとの関連について

分担研究者：石井 賢二	東京都老人総合研究所 附属診療所・ポジトロン医学研究施設
研究協力者：川崎 敬一	同上
橋本 昌也	同上
織田 圭一	同上
木村 裕一	同上
石渡 喜一	同上
村山 繁雄	東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク
金丸 和富	東京都老人医療センター 神経内科
齊藤 祐子	東京都老人医療センター 剖検病理
徳丸 阿耶	東京都老人医療センター 放射線科
三品 雅洋	日本医科大学 神経内科
織茂 智之	関東中央病院 神経内科
鈴木 正彦	東京慈恵会医科大学 神経内科

研究要旨

ドパミン PET はパーキンソン病の臨床診断において最も感度・特異性の優れた検査方法と考えられているが、その利用は限定されている。そこで PET による診断を基準として、本研究班のクリティカルパスで用いられている各検査法、すなわち MRI、MIBG 心筋シンチ、髄液バイオマーカ、脳血流 SPECT 等の感度、特異性を評価する試みを開始した。今回は MIBG 心筋シンチとドパミン系 PET の対比を行った。PET により診断の確認された症例における MIBG 心筋シンチによる診断感度はパーキンソン病で 60-75%、レビー小体型認知症で 100%であり、補助診断として有用と考えられた。診断の特異性と集積低下の病理学的意義については今後の検討が必要である。また、CFT-PET と MIBG 心筋シンチの低下程度に厳密な相関はなく、黒質線条体ドパミン神経線維と心臓交感神経線維の変性は相互に独立した要因により進展することが示唆された。

A. 研究目的

□PETやSPECTを用いた機能画像によるドパミン節前マーカ計測は、パーキンソン病（PD）患者脳の黒質緻密帯から線条体に投射するニューロン

の変性進行度を客観的にモニタできる標準的なバイオマーカとして、近年の治験でも用いられるようになった。ドパミン合成貯留能を反映する¹⁸F-Dopaやドパミントランスポータを標識する

^{11}C -CFT、 ^{123}I -b-CITなどが代表的なトレーサである。わが国ではこれらを用いた検査の保険適用は認められておらず、ごく限られた施設で研究目的に使われているだけであるため、一般的な臨床施設で利用することはできない。本研究はパーキンソン病とその関連疾患の病態を多面的、経時的に評価した症例を蓄積し、最終的には病理学的な診断にもとづいて、病態の解明と診断、治療法の開発につなげることであるが、病理から後方視的に臨床検査の感度や特異性を評価しうる症例は限られている。我々の施設では、 ^{11}C -CFT(CFT)、 ^{11}C -raclopride(RAC)、 ^{18}F -FDG(FDG)の3検査によるパーキンソン病とその関連疾患の評価法を開発し、前方視的なフォローも含めた症例蓄積をこれまで行ってきた。そこで、臨床診断法の中で最も感度、特異性の高いと考えられているPETによる診断を基準として、本研究班のクリティカルパスで用いられている各検査法、すなわちMRI、 ^{123}I -MIBG心筋シンチ、髄液バイオマーカ、脳血流SPECT等の診断的意義、その感度、特異性を評価すれば、日常診療における各検査法の意義と診断の根拠を担保することができるので、有用であると考えられる。今回はその試みとして、最近パーキンソン病およびレビー小体型認知症の補助診断として注目されている ^{123}I -MIBG心筋シンチの診断精度をドパミン系PETによる診断で検証する試みを行った。

B. 研究方法

1. Parkinson病重症度とドパミンPETの相関

□パーキンソン病の進展を反映する病態マーカーとしてのドパミンPET検査の特徴を検討するため、臨床的にParkinson病と診断され、当施設でポジトロンCT (PET) によるドパミン神経系機能評価を受けた症例39例と、健常コントロール6例について、臨床像とPETにより測定したドパミン神経機能とを対比して解析を行なった。Parkinson病症例はHoehn & Yahrの重症度分類に従ってI度(10例)、II度(19例)、III度(10例)に分類した。ドパミン系PETはドパミントランスポータを標識するCFTを節前神経機能の指標として、ドパミン D_2 受容体を標識するRACを節後神経機能の指標として用いた。PETの撮影は、約300 MBqのトレーサ静注後、平衡状態と見なせる時間帯、すなわち、

CFTの場合は75分後より15分間、RACの場合は40分より15分間の撮影を行なった。撮影はSET 2400W(島津製作所、京都市)を用い3Dモードで行なった。トランスミッションスキャンによる吸収補正を行ない、filtered back projection法により3.125 mm間隔、50スライスの断層画像に再構成した。画像マトリクスは128 x 128 x 50、ボクセルサイズは2.0 x 2.0 x 3.125 mmである。CFTとRACの画像を位置合わせした後、左右の小脳および線条体に関心領域を設定した。前交連-後交連基準面より約1 cm上方のスライスから3スライスに渡り、直径8 mmの正円の関心領域を各スライスごとに左右の線条体に対して、尾状核に1ヶ、前部被殻に2ヶ、後部被殻に2ヶ連ねて設定した。ドパミン神経系の存在しない小脳への集積を非特異的参照として、小脳の値で各関心領域の値を序した対小脳比で評価した。この対小脳比はダイナミック収集とコンパートメントモデルにより求めた受容体結合能と直線的にきわめて良く相関することが既に報告されている。各部位の値は左右を平均した。線条体内の各区分のCFT取り込みが、病態の進行を表すかどうかを検討した。なお、この検討からはRAC取り込みが被殻後部優位に低下している症例は、パーキンソン病以外の疾患が強く疑われるため除外した。また、MRIで中脳被蓋部の萎縮が指摘されている例(進行性核上性麻痺疑い)や線条体後部の信号異常または小脳・橋底部の萎縮が指摘されている症例(多系統萎縮症疑い)も除外した。更に、FDG-PETで皮質に明らかな局所的代謝低下が認められる症例(アルツハイマー病の合併、レビー小体型認知症の疑い、皮質基底核変性症の疑い)も除外した。

2. ドパミンPETと ^{123}I -MIBG心筋シンチの比較

PET検査と合わせて ^{123}I -MIBG心筋シンチを施行している32症例に関して、PETも含めた検査結果にもとづいた診断と ^{123}I -MIBGの所見を対比した。PET所見に基づく臨床診断は、パーキンソン病(Hoehn & Yahr I、II、III、およびIV) 13例、レビー小体型認知症11例、多系統萎縮症3例、進行性核上性麻痺3例、アルツハイマー病1例、正常1例である。 ^{123}I -MIBG心筋シンチの評価は後期画像におけるH/M比により行い、1.7をカットオフ値と

した。PETの病態マーカーとしてはCFT画像における線条体の三区画（尾状核、前部被殻、後部被殻）における測定値の小脳測定値に対する比（対小脳比）を用いた。

（倫理面への配慮）

□本研究でおこなわれているポジトロンCT検査を含む研究プロトコルは、東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されている。検査の実施にあたっては、各被験者に対してその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施している。

C. 研究結果

1. Parkinson病の重症度とドパミンPETの相関

画像としての病期進行に伴う平均的な変化を見るため、ドパミンPET画像をStatistical Parametric Mapping (SPM)を用いて解剖学的に標準化し、病期ごとの平均画像を作成した。SPMにはドパミン系画像の標準テンプレートが存在し

ないため、線条体の標準化精度を向上させる目的で、CFTおよびRAC画像のテンプレートを独自に作成して用いた。また、左右差が表現されるように、臨床症状の優位側に対応する対側線条体が全て左に来るように、一部の症例の画像を左右反転して合わせた。Yahr I度では、CFT取り込みが被殻の後方部で著明に低下し、進行とともに取り込み低下部位が線条体の前方、腹側へと広がってゆく経過がわかる（図1）。線条体各部位に設定した関心領域による計測値を比較すると、被殻後方部のCFT取り込みはYahr I度のグループで、健常者に比べ平均で57%程度まで低下しており、個々の症例で見ても健常者とのオーバーラップはない。どの部位についても、健常者とYahr I度、Yahr I度とYahr II度の間には有意差があるが（ $p < 0.001$ ）、Yahr II度とIII度の間には有意差がなかった（ $p > 0.05$ ）。

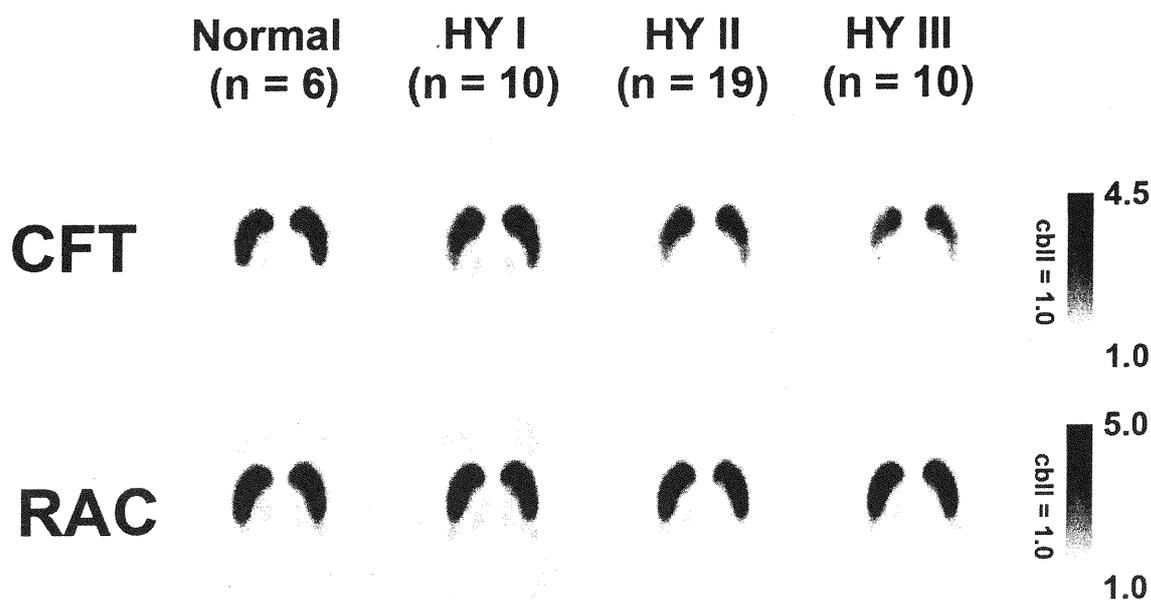


図1 パーキンソン病の進行に伴うPETによるドパミン機能画像の変化。 ^{11}C -CFTと ^{11}C -racloprideの対小脳比画像を解剖学的に標準化し、Hoehn & Yahrの重症度別に平均した。臨床症状の優位側の対側線条体が図の左に来るように合わせてある。 ^{11}C -CFTの取り込みは病期とともに線条体の後背側部から前内側部へ向かって低下が進行する。 ^{11}C -racloprideの取り込みはCFTの低下部位でやや亢進するが、病期の進行に伴う低下は見られない。

($p > 0.05$)。

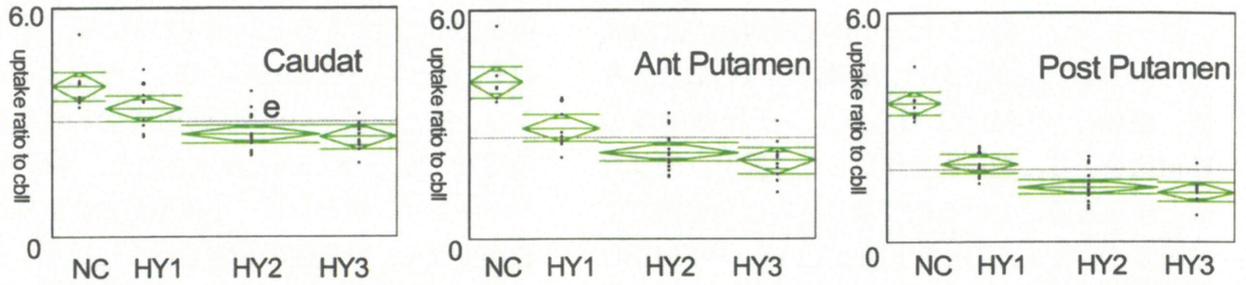


図2 パーキンソン病の線条体各部位におけるドパミントランスポータ密度 (CFT 取り込み)。NC:健常者と Hohen & Yahr の重症度別に示す。各部位で病期の進行と平行してトランスポータ密度の低下も進行するが、被殻の後部 (Post putamen) の低下が先行し、次いで被殻前部 (Ant Putamen)、尾状核と低下が進行してゆく。後部被殻に注目すると、健常者と HY stage1 のパーキンソン病は完全に分離されるが、個人差が大きく各病期間ではオーバーラップがある。

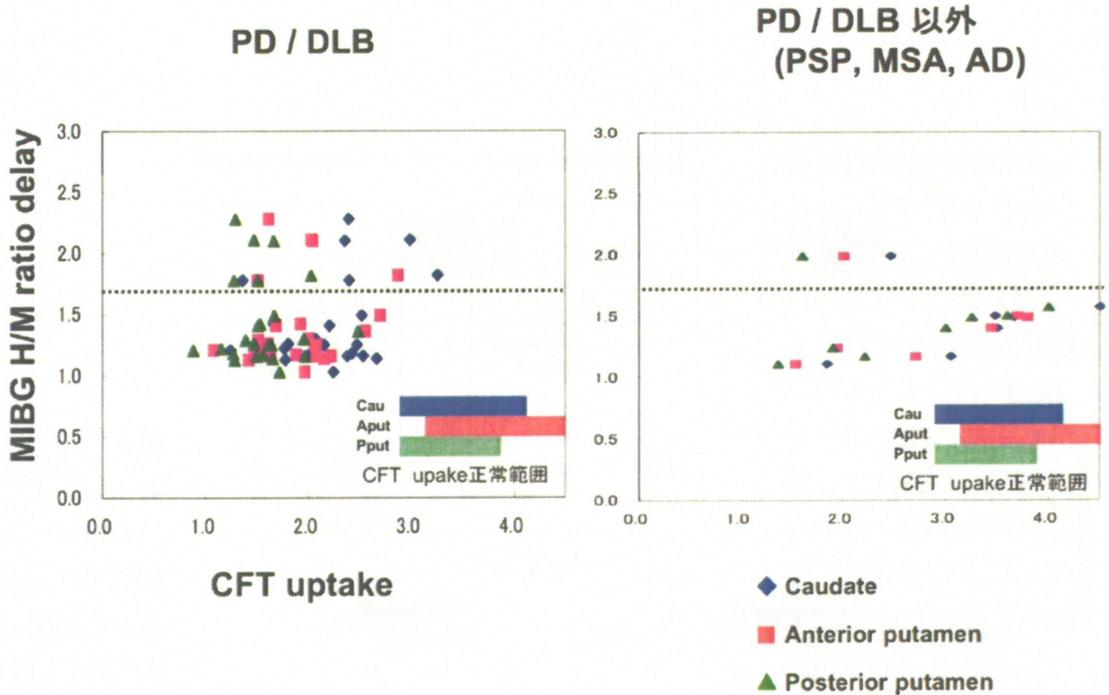


図3 CFT 取り込みと MIBG 取り込みの相関 パーキンソン病 (PD) またはレビー小体型認知症 (DLB) の 24 例とそれ以外の 8 例に分けて比較。1 例につき線条体の 3 部位 (尾状核: Caudate、被殻前部: Anterior putamen、被殻後部: Posterior putamen) を同一グラフ上にプロットした。PET 診断に基づく MIBG の感度は、H/M 比のカットオフ値を 1.7 とした場合 79.2%、1.86 とした場合は 87.5% である。PD/DLB 以外の症例数は少なく特異性の評価は行っていないが、高齢者では PD/DLB 以外で低下する場合も少なくないことがわかる。

2. ドパミンPETと¹²³I-MIBG心筋シンチの比較

パーキンソン病とレビー小体型認知症の計24例と、それ以外の8例に分け、横軸にCFTの取り込み値、縦軸に¹²³I-MIBG G心筋シンチ後期画像のH/M比をとり、散布図を作成した(図3)。後部被殻と前部被殻におけるCFT取り込みは全症例で正常範囲(平均 ± 2SD)を下回っている。¹²³I-MIBG心筋シンチは複数の病院で施行しており、後期画像におけるH/M比のカットオフ値は施設によって

異なり、1.70 - 1.86であった。そこでカットオフを値1.70に設定すると24例中19例、カットオフ値を1.86に設定すると24例中21例が低下と判定される。従って、¹²³I-MIBG心筋シンチによるパーキンソン病とレビー小体型認知症を合わせた診断感度は79.2% - 87.5%と推定された。本研究では、パーキンソン病とレビー小体型認知症以外の症例数が少なく、特異性の判定を行うには不十分である。

病態の進行と検査値との関連を見るため、パー

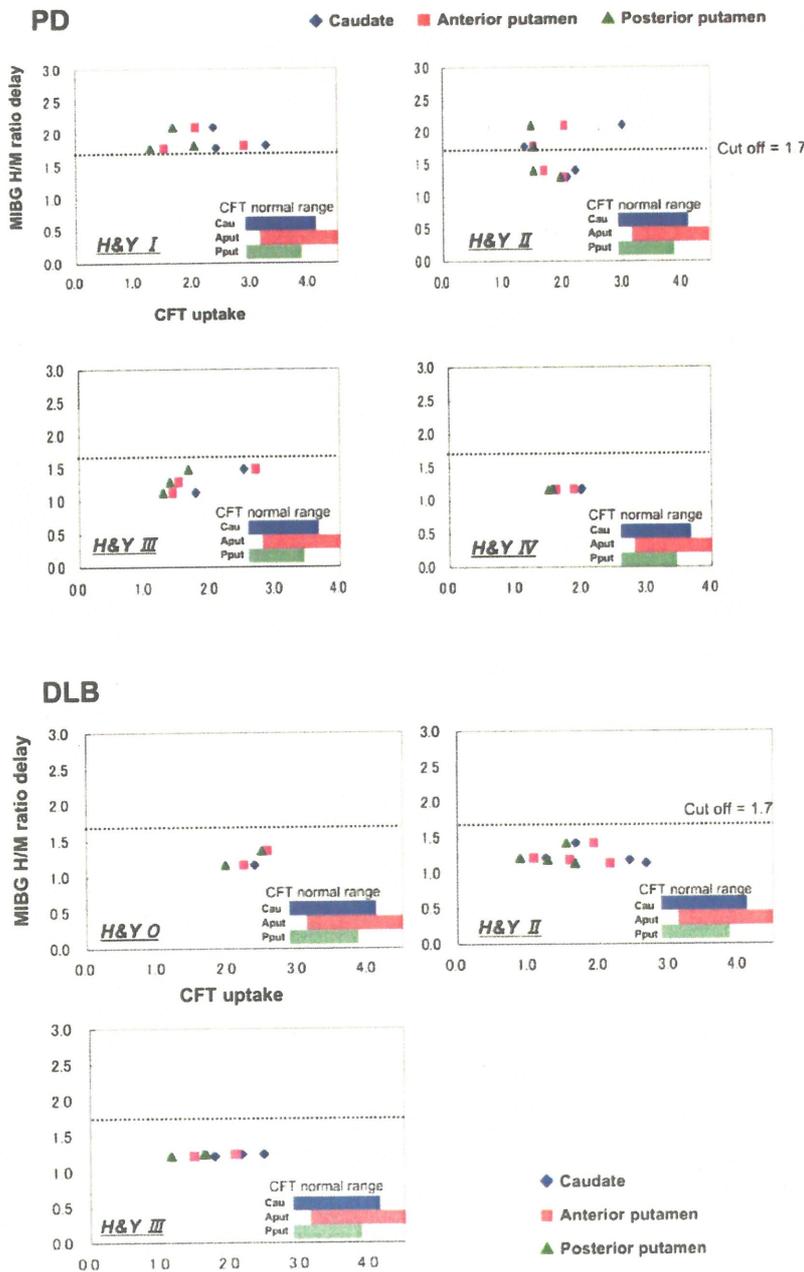


図4 パーキンソン病 (PD) およびレビー小体型認知症 (DLB) の病期別に見たCFT 取り込みと MIBG 取り込みの相関。PD では Hoehn & Yahr I 度および II 度では MIBG 正常例があるが、III 度以降では前例が低下している。これに対し、DLB では Hoehn & Yahr の重症度に関わらず全例で MIBG の低下が認められる。

キンソン病とレビー小体型認知症の症例をそれぞれHoehn & Yahrの重症度別に同様のプロットを行った(図4)。パーキンソン病では病期の進行に並行してMIBG取り込みの低下が進行してゆく傾向が見られるのに対し、レビー小体型認知症ではHoehn & Yahr重症度に関係なく前例でMIBG取り込みの低下が認められた。

次に、黒質線条体ドパミン神経線維と、心臓交感神経線維の変性時期が関連しているかどうかを見るために、線条体の部位別にCFT取り込みとMIBG取り込みの相関を検討した(図5)。パーキンソン病とレビー小体型認知症の24例を合わせてプロットすると、線条体のどの部位においてもCFT取り込みはMIBG取り込みと有意な相関が認められない。パーキンソン病の13例のみをプロットすると、尾状核においてのみCFT取り込みとMIBG取り込みの有意な相関($p < 0.05$)が認めら

れた。

D. 考察

PETで測定したパーキンソン病の線条体におけるCFT取り込みは、被殻の後方背側から低下し始め、進行すると前方腹側へと低下が進展する。発症間もない時期においても、被殻後部におけるCFT取り込みは健常者の半分近くまで高度に低下しており、CFT-PETはパーキンソン病の初期診断のマーカとしてきわめて鋭敏である。線条体の中では低下が最も遅れる尾状核のCFT取り込みがむしろHoehn & Yahrの重症度と良く相関する。

MIBG心筋シンチのパーキンソン病(レビー小体型認知症を含む)診断精度は、カットオフ値の設定にもよるが、概ね80%以上の感度があると推定された。Hoehn & Yahrの重症度I-II度ではMIBG心筋シンチが正常な症例もあるがIII度以上では全例低下しており、パーキンソン病の進行と

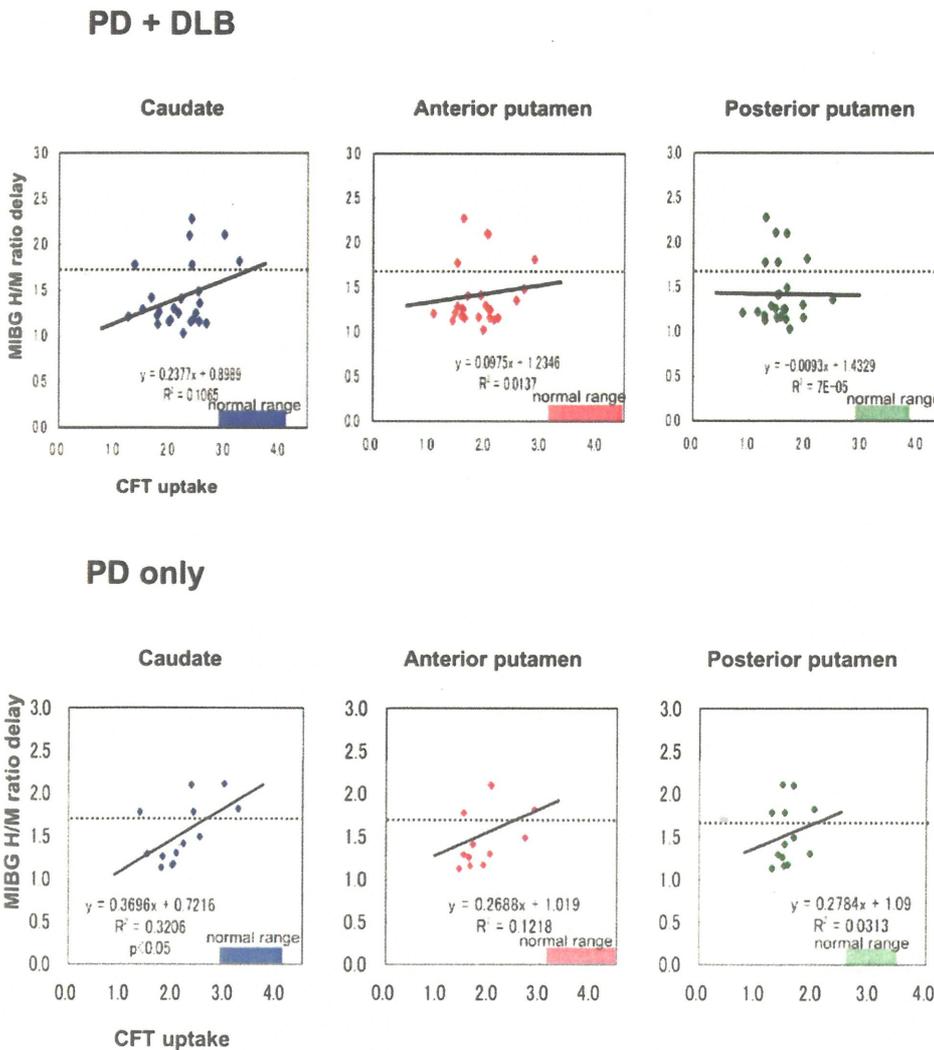


図5 線条体の部位別にみたCFT取り込みとMIBG取り込みの相関。パーキンソン病(PD)とレビー小体型認知症(DLB)を合わせると、どの部位においても有意な相関関係は認められない。PDのみでみると、尾状核においてのみ統計学的に有意な相関($p < 0.05$)が認められた。CFTとMIBGのいずれの指標も病期の進行とともに低下することは知られているが、個々の例において中枢と末梢の変性の進展は一致しているわけではないことがわかる。

では全例低下しており、パーキンソン病の進行とともに心臓交感神経系の変性も進展すると考えられる。パーキンソン病単独では62-75%の感度である。また、レビー小体型認知症のみでみると、MIBG心筋シンチの感度は100%であり、補助診断所見として有用であると考えられる。

一方、特異性に関しては、今回の検討では十分な症例数がなく、今後の課題である。PETに基づく診断が多系統萎縮症や進行性核上性麻痺であっても、MIBGの低下している症例が存在し、特に高齢者においてMIBGの軽度低下がパーキンソン病を示唆する所見と考えて良いかどうか、十分吟味する必要がある。

線条体におけるCFT取り込みと心筋へのMIBG取り込みは、良好な相関関係が認められなかった。尾状核においてのみ緩やかな相関関係が認められたのは、相対的に、MIBGの取り込み低下がCFTの取り込み低下よりもやや遅れて起こることを反映していると考えられる。しかし、黒質線条体ドパミン神経線維と心臓交感神経線維の変性は、個々の症例においては、厳密に時期を同じくして同じ速度で起こるわけではないと考えられる。

最後に、今回の検討ではPET診断にもとづいたパーキンソン病・レビー小体型認知症のMIBG陽性率の検討を行ったわけであるが、MIBG低下が先行し、将来パーキンソン病に移行する症例がどの程度あるのか、また、MIBG低下が生じても中枢病変が進行せず末梢のみの変化で留まる症例がどの程度存在するのか、今後の検討が必要である。このためには健常者、パーキンソン病以外の変性疾患、MIBG低下を認めるが中枢症状のない症例などを系統的に蓄積し、経時的に観察してゆく必要がある。MIBG低下がLewy小体病理をどの程度反映しているのかについても系統的な検索が必要である。

E. 結論

□PET診断に基づくMIBG心筋シンチの感度は、パーキンソン病で60%以上、レビー小体型認知症で100%、双方合わせると80%以上であり、パーキンソン病とレビー小体型認知症の補助診断法として有用である。診断の特異性とその病理学的意義に関しては今後のさらなる検討が必要である。

[参考文献]

- 1) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67(2):189-194.
- 2) Suzuki M, Kurita A, Hashimoto M et al. Impaired ¹²³I-metaiodobenzylguanidine uptake in Lewy body disease: comparison between dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;240:15-19.
- 3) 石井賢二. 動的神経病理としてのPET. *臨床検査* 2006;50, 1099-1105.

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 石井賢二. アルツハイマー病の早期診断に有効なのはアミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か アミロイドイメージングであるとの立場から. *Cognition and Dementia* 6(1), 68-73, 2007.
2. Kimura Y, Naganawa M, Yamaguchi J, Uchiyama A, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. MAP-based Kinetic Analysis for Voxel-by-Voxel Compartment Model Estimation: Detailed Imaging of the Cerebral Glucose Metabolism using FDG. *NeuroImage* 29(4), 1203-1211, 2006.
3. Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, Manabe Y, Chihara K, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using [¹¹C]TMSX and positron emission tomography. *Euro J Nucl Med Mol Imaging* (in press).
4. Itokawa K, Tamura N, Kawai N, Shimazu K, Ishii K. Parkinsonism in Type I Gaucher's Disease. *Internal Medicine* 45(20), 1165-1167, 2006
5. Saito Y, Ishii K, Yagi K, and H Mizusawa. Cerebral networks for spontaneous and

- synchronized singing and speaking. *NeuroReport* 17(18), 1893-1897, 2006.
6. Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, and Ishii K. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* (in press).
 7. Ishiwata K, Oda K, Sakata M, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Naganawa M, Chihara K, Okubo Y, Ishii K. A feasibility study of [¹¹C]SA4503-PET for evaluating sigma₁ receptor occupancy by neuroleptics: the binding of haloperidol to sigma₁ and dopamine D₂-like receptors. *Ann Nucl Med* 20(10), 569-573, 2006.
 8. 齊藤陽子、佐久間尚子、石井賢二、水澤英洋. 日本の童謡・唱歌100曲の認知における歌詞とメロディーの関係. *音楽音響研究会資料* 25(6), 95-100, 2006.
 9. 藤原佳典、西真理子、渡辺直紀、李相倫、井上かず子、吉田裕人、佐久間尚子、呉田陽一、石井賢二、内田勇人、角野文彦、新開省二. 都市部高齢者による世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム "REPRINTS"の1年間の歩みと短期的効果. *日本公衆衛生学会誌* 53(9), 702-714, 2006.
 10. 石井賢二. 脳疾患におけるPETの現状と展望. *映像情報Medical* 38(11), 1044-1053, 2006.
 11. 石井賢二. 動的神経病理としてのPET. *臨床検査* 50(10), 1099-1105, 2006.
 12. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG, and Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 129(3), 791-808, 2006.
 13. Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, Akimoto H, Ishiwata K, Ishii K, Matsushima Y and Ohno K. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging. - Comparison with positron emission tomography-. *J Cereb Blood Flow Metab* 26(2), 291-311, 2006.
- ## 2. 学会発表
1. 木村裕一、長縄美香、織田圭一、石井賢二、石渡喜一: FDG脳代謝詳細画像の無採血高速作成手法、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 2. 坂田宗之、木村裕一、長縄美香、織田圭一、石井賢二、千原國宏、石渡喜一: [¹¹C]SA4503によるヒト脳sigma₁受容体のPET動態解析、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 3. 長縄美香、矢野純一、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、木村裕一: 神経受容体濃度画像化のための平面交差法によるLogan plotの無採血化、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 4. 木村裕一、藤本敏彦、菊地次郎、小川静香、橋本昌也、石川雅智、織田圭一、石井賢二、石渡喜一: ¹¹C-NMSPによるセロトニン受容体描出を用いた中枢性疲労定量評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 5. 石渡喜一、織田健司、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、佐々木徹、長縄美香、大久保善朗、石井賢二: [¹¹C]SA4503-PETによるハロペリドールのシグマ1受容体占拠率評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 6. 田代学、望月秀紀、石井賢二、木村裕一、織田圭一、佐々木徹、石渡喜一、谷内一彦: 新規抗ヒスタミン薬オロパタジン内服後の脳内ヒスタミンH₁受容体占拠率測定による薬物副作用評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 7. 織田圭一、石井賢二、木村裕一、酒井健也、長縄美香、福士政広、石渡喜一: 同時計数検出器型放射能連続モニタによる動脈血時間放射能曲線の測定、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島. 2006.11.9-11.
 8. 織田圭一、石井賢二、木村裕一、松本和徳、福士政広、石渡喜一: Mutual information法による脳FDG-PETのエミッションとトランスミッションのレジストレーション、第46回日本核医

- 学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
9. 鈴木幸久、成相直、堀江長春、石井賢二、織田圭一、木村裕一、石渡喜一：半盲患者の中枢性ベンゾジアゼピン受容体とアデノシンA₁受容体の密度、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 10. 成相直、石渡喜一、百瀬俊哉、稲次基希、細田千尋、木村裕一、織田圭一、石井賢二、岩田錬、大野喜久郎：複数のPETアミノ酸プローブを用いた悪性脳腫瘍の集学的治療、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 11. 石井賢二、石渡喜一、木村裕一、織田圭一、橋本昌也、William Klunk、Chester Mathis、金丸和富、齋藤祐子、村山繁雄：アミロイドプローベPIBによるアルツハイマー病脳内アミロイド蓄積の検討、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 12. 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、織田圭一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃、木村裕一、石渡喜一：ジフェニルアルシン酸暴露者における脳FDG-PET所見、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 13. 細田千尋、成相直、前原健寿、川崎敬一、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：難治性側頭葉てんかん患者の高次脳機能と局所脳代謝受容体分布との関連、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 14. 宮沢伸彦、川崎敬一、織田圭一、石井賢二：正常者脳FDG-PET所見の施設間相違、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 15. 川崎敬一、石井賢二、織田圭一、宮沢伸彦、篠原豊明、木村裕一、石渡喜一：脳FDG-PET画像の機種間差補正、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 16. 橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、井上聖啓、三谷和子、金丸和富、村山繁雄、織田圭一、木村裕一、石渡喜一、石井賢二：Lewy小体型認知症における後頭葉の機能低下に関する遠隔部位の機能亢進、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 17. 三品雅洋、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、橋本昌也、鈴木正彦、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一：¹¹C]TMSX PETを用いた未治療パーキンソン病におけるアデノシンA_{2A}受容体結合能-a preliminary study-、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
 18. Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K: Relationship between dopamine D₂ and adenosine A_{2A} receptors in drug naive Parkinson's disease using TMSX PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan. 2006.10.28-2006.11.2
 19. Suzuki M, Hashimoto M, Mishina M, Kawasaki K, Inoue K, Ishii K: Imaging of the dopaminergic system in Lewy body disease with PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
 20. Nishioka K, Funayama M, Yoshino K, Mizoguchi K, Imai H, Hashimoto M, Ishiwata K, Ishii K, Hattori N, Mizuno Y: The clinical and genomic aspects of alphasynuclein duplication. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
 21. Emoto H, Suzuki Y, Horie C, Osaki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishiwata K, Ishii K: Photophobia in benign essential blepharospasm is associated with relative hypermetabolism in the dorsal midbrain - A PET study. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
 22. Saito Y, Ishii K, Sakuma N, Mizusawa H: Interactions between lyrics and melody on the recognition of familiar Japanese songs. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18

23. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18
24. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Fujisaki M, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K: High occupancy of sigma-1 receptors in human brain after administration of fluvoxamine: A PET study using [¹¹C]SA4503. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18
25. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S: FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: Implications for early differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S334-S335
26. Kanemaru K, Kanemaru A, Ishii K, Kobayashi T, Murakami K, Akaboshi T, Akaboshi T, Endo H: The effects of music therapy for Alzheimer's patients assessed by FDG-PET. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S616
27. Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kobayashi S, Ishiwata K, Katayama Y: Drawing task in ADAS-cog and MMSE: An FDG PET study. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S340
28. Ishii K: Imaging the Aging Brain. The Eleventh Conference of Peath through Mind/Brain Science. Hamamatsu, 2006.2.20-2006.2.22
29. 石井一弘、玉岡晃、武田徹、石井賢二、岩崎信明、庄司進一：茨城県神栖町における有機砒素中毒の臨床神経学的検討、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
30. 三品雅洋、石井賢二、北村伸、石渡喜一、小林士郎、片山泰朗：アルツハイマー病における描画機能と脳ブドウ糖代謝の関係、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
31. 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃：ジフェニルアルシン酸暴露者における脳FDG-PET所見、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
32. 石井一弘、武田徹、石井賢二、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃：ジフェニルアルシン酸(DPAA)暴露者における脳血流の経時的変化、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
33. 齋藤祐子、崎山快夫、山崎峰雄、金丸和富、村上喜生、加藤貴行、石井賢二、村山繁雄：小脳症状が前景となった進行性核上性麻痺の臨床病理学的特徴、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
34. 三谷和子、石井賢二、三品雅洋：痴呆を伴うパーキンソン病における黒質線条体ドパミン系機能、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
35. 橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、井上聖啓、三谷和子、三品雅洋、織田圭一、木村裕一、石渡喜一、石井賢二：多系統萎縮症における黒質線条体ドパミン機能障害の検討、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

H 知的財産権の出願・登録状況

以下のいずれも該当せず。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

レビー小体病における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義
-剖検例を用いた検討

分担研究者：金丸 和富 東京都老人医療センター 神経内科

研究協力者：小宮 正 東京都老人医療センター 神経内科

齊藤 祐子 東京都老人医療センター 病理

村山 繁雄 東京都老人総合研究所ゲノム

研究要旨

レビー小体病（パーキンソン病，および，レビー小体型認知症）の診断における脳脊髄液 (CSF) HVA, 5HIAA の測定の意義について，剖検例を用いて検討した。

【方法】対象は，脳脊髄液所見と病理像を対比できた症例のうち，抗パーキンソン病薬を内服していた症例を除外，また，ADL が低下すると各疾患で HVA, 5HIAA は低下するため，検査時寝たきりの症例は除外した。その結果，対象は 25 例（男 19 例，女 6 例，検査時平均年齢 73.8±5.8 歳，検査から剖検までの平均 2.8±2.1 年）となった。病理診断の内訳は，レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) 6 例，パーキンソン病 (PD) 1 例，アルツハイマー病 (AD) 4 例，進行性核上性麻痺 (PSP) 3 例，大脳皮質基底核変性症 (CBD) 1 例，運動ニューロン疾患 (MND) 4 例などである。CSF HVA, 5HIAA の測定は，Neurochem を用いて行った。【結果】CSF HVA (ng/ml) は，AD 19.6±6.4, PD 6.3, DLB 11.2±4.8, PSP 20.5±11.8, CBD 29.0, MND 30.6±14.5。CSF 5HIAA (ng/ml) は，AD 14.1±5.7, PD 2.9, DLB 7.3±4.2, PSP 19.2±5.5, CBD 15.9, MND 30.7±16.0 であった。CSF HVA, 5HIAA は，レビー小体病 (DLB および PD) においては，他疾患に比して低値をとった。レビー小体病のすべての症例で，CSF HVA は，20ng/ml 以下，5HIAA は，14.5ng/ml 以下であり，カットオフ値を HVA 20ng/ml, 5HIAA を 14.5ng/ml とした場合の特異性は，HVA 66.7%, 5HIAA 83.8% であった。【結論】ADL の低下した症例を除外すると，CSF HVA, 5HIAA の測定は，レビー小体病の診断に有用である。今回の検討では，5HIAA の方がより特異性が高かった

A. 研究目的

パーキンソン病においては，ドパミン系やセロトニン系の障害があり，脳脊髄液 (CSF) 中のホモバニリン酸 (homovanillic acid: HVA, ドパミンの代謝産物) や 5-水酸化インドール酢酸

(5-hydroxyindole acetic acid: 5HIAA, セロトニンの代謝産物) の低下が報告されている¹。

最近，パーキンソン病診断の補助診断として，MIBG 心筋シンチが，盛んに行われるようになり，その有用性が認められるようになった²。

しかし、CSF HVA, 5HIAA 測定のパーキンソン病の診断における有用性(感受性や特異性など)については、診断確定例を用いての十分なデータはないようである。

本研究では、病理診断が確定した各種疾患の剖検例を対象とし、レビー小体病(パーキンソン病、および、レビー小体型認知症)におけるCSF HVA, 5HIAA の診断的意義について検討することを目的としている。対象症例数は、まだ少ないが、これまでの検討の結果について報告する。

B. 研究方法

対象は、臨床経過中の脳脊髄液所見と剖検後の病理像を対応できた症例のうち、抗パーキンソン病薬を内服していた症例を除外、また、ADLが低下すると各疾患でHVA, 5HIAAは低下するため、検査時に寝たきりの症例は除外した。その結果、対象は25例(男19例、女6例、検査時平均年齢 73.8 ± 5.8 歳。検査から剖検までの平均 2.8 ± 2.1 年)となった。

病理診断の内訳は、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB) 6例、パーキンソン病(Parkinson's disease: PD) 1例、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD) 4例、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP) 3例、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD) 1例、嗜銀顆粒性認知症(dementia with grains: DG) 2例、運動ニューロン疾患(motor neuron disease: MND) 4例、脊髄小脳変性症(spino cerebellar degeneration: SCD) 1例、ピック病(Pick) 1例などである。

脳脊髄液は、腰椎穿刺により採取した。最初の約3mlは、細胞数や総蛋白量などルーチン検査に使用し、その後の髄液1mlを測定に用いた。測定までの髄液は、 -80°C に保存した。2回以上、繰り返して髄液検査を施行している症例では、第1回目の髄液検査の結果を用いた。

CSF HVA, 5HIAAの測定は、高速液体クロマトグラフィー多次元分析装置(Neurochem, ESA Inc,

Bedford, MA) を用いて行った。脳脊髄液を80 μl 注入し測定した。スタンダードとしては、100ng/mlのHVA(Sigma)と5HIAA(Sigma)を調製し用いた。

Neurochemの移動相としては、mobile phase A液(0.1M NaH_2PO_4 in 50% methanol, 10mg/l sodium dodecyl sulfate: SDS, pH 3.35, ESA Inc.), および、mobile phase B液(0.1M NaH_2PO_4 in 50% methanol, 50mg/l SDS, pH 3.45, ESA Inc.)を用い、設定電圧は60mV間隔で0-900mV(16チャンネル)とした。Columnは、reverse phase C18 column (Neurocolumn, MC medical Inc.)を用いた。

今回の対象である剖検例においては、正常コントロールがなく、正常基準値については、臨床例の結果を参照した。臨床例の対象は、502例(男227例、女275例、 75.6 ± 7.5 歳)。臨床的に診断されたPD 76例、DLB 22例、薬剤性パーキンソニズム(drug pa) 17例、大脳皮質基底核変性症(CBD) 22例、PSP 37例、AD 215例、脊髄小脳変性症(SCD) 31例、筋萎縮性側索硬化症(ALS) 13例、多発性脳梗塞(血管性痴呆: VD) 31例、正常対照者(cont) 38例。

(倫理面への配慮)

脳脊髄液検査は、患者より承諾を得た後に行った。

C. 研究結果

まず、時間経過によってCSF HVA, 5HIAAがどのように推移するかについて、同一症例で繰り返し髄液検査を施行した結果を提示した(図1, 2)。図1におけるDLBの症例では、時間の経過とともにHVAは低下、図2におけるPickの症例では経過とともにHVA, 5HIAAのいずれも低下した。DLBにおける5HIAAは、当初より極端に低値であったため時間経過による変化がはっきりしなかった可能性がある。

剖検例を対象とした今回の結果では、CSF HVA (ng/ml)は、AD 19.6 ± 6.4 , PD 6.3 , DLB 11.2 ± 4.8 , PSP 20.5 ± 11.8 , CBD 29.0 , DG $27.2 \pm$

18.2, MND 30.6±14.5, SCD 24.7, Pick 43.5であった(表1, 図3).

また, CSF 5HIAA (ng/ml) は, AD 14.1±5.7, PD 2.9, DLB 7.3±4.2, PSP 19.2±5.5, CBD 15.9, DG 22.6±18.2, MND 30.7±16.0, SCD 14.9, Pick 17.1であった(表1, 図4).

CSF HVA, 5HIAA は, レビー小体病 (Lewy body disease: LBD, DLB および PD) において, 他疾患に比して低値をとった. レビー小体病のすべての症例で, CSF HVA は, 20ng/ml 以下, 5HIAA は, 14.5ng/ml 以下であり, カットオフ値を HVA 20ng/ml, 5HIAA を 14.5ng/ml とした場合の LBD 以外の疾患 (non-LBD) を対照とした特異性は, HVA 66.7%, 5HIAA 83.8%であった. 今回の検討では, 5HIAA の方が特異性が高かった.

症例数の比較的多い AD (n=4), DLB (n=6), PSP (n=3) の3群間で分散分析を行った結果では, 5HIAA で, DLB と PSP の間で有意差 (Scheffe, $p < 0.05$) が認められた (図5). HVA では有意差を認めなかった.

なお, 臨床例を対象とした正常コントロール値は, CSF HVA 35.2±15.0, CSF 5HIAA 30.6±13.9であった (図6, 7, 表2).

D. 考察

今回の剖検例を対象とした検討結果でも, レビー小体病 (PD および DLB) における CSF HVA, 5HIAA の低下が顕著であった.

各疾患とも, 進行して ADL が低下すると CSF HVA, 5HIAA は, 低値となる傾向がある. 以前, PD と CBD について検討を行い, CBD においては, 発症早期には PD ほど脳脊髄液 HVA の低下が認められず経過とともに低下することを報告した³. 今回提示した Pick 病 (図2) でも同様に, 発症早期では正常範囲であったが, 経過とともに低下した. 従って, 発症早期に測定することにより, レビー小体病とその他のパーキンソン関連疾患など変性疾患との鑑別に有用である可能性がある.

前回の検討で, PD の早期例において, MIBG

心筋シンチにおける集積の低下と CSF HVA, 5HIAA の低下は相関せず, 症例によってそれぞれの低下の程度が異なることを報告した. MIBG 心筋シンチと CSF HVA, 5HIAA の検査を組み合わせることで診断における感受性を高められるであろう.

認知症において, 物忘れの段階での DLB の早期診断が一つの重要なポイントとなっている. 以前, 臨床例を用い, DLB では, AD に比して HVA の低下が著明であり, AD と DLB の鑑別に有用であると報告した⁴. 今回の検討でも, DLB における CSF HVA, 5HIAA の低下は顕著であり, 鑑別診断上の有用性が示唆された.

今回の検討では, HVA よりも 5HIAA の低下の方が, より特異性が高かった. さらに症例を増やして検討するとともに, セロトニン系の障害・縫線核の変性について, 今後さらに注目すべきであろう.

E. 結論

今回の剖検例を対象とした検討でも, レビー小体病 (PD および DLB) における, CSF HVA や 5HIAA の低下は顕著であり, 鑑別診断上の有用性が示唆された.

各疾患とも, 進行して ADL が低下すると CSF HVA, 5HIAA は, 低値となるため, 発症早期に測定し検討する必要がある.

今回の検討では, HVA よりも 5HIAA の低下の方が, より特異性が高かった.

[参考文献]

- 1, 水野美邦: 神経精神疾患モノグラフシリーズ パーキンソン病 p110-112, 1984
- 2, 織茂智之: 内科 93: 636-640, 2004
- 3, Kanemaru K, et al.: Neurosci Lett 245: 121-122, 1998
- 4, Kanemaru K, et al.: J Neurol 249: 1125-1126, 2002

F. 健康危険情報

特になし.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 金丸和富：動的神経病理としての髄液バイオマーカー. 臨床検査 50: 1107-1110, 2006.

2. 学会発表

1. 金丸和富, 三谷和子, 小宮 正, 山川通隆, 齊藤祐子, 村山繁雄：パーキンソン病および関連疾患におけるMIBG心筋シンチと脳脊髄液HVA, 5HIAAとの関連. 第47回日本神経学会総会, 東京, 2006. 5. 11
2. 金丸和富, 山川通隆, 齊藤祐子, 村山繁雄：高齢者各疾患における脳脊髄液HVA, 5HIAAの検討, および, MIBG心筋シンチとの関連について. 第48回日本老年病学会総会, 金沢, 2006. 6. 8
3. Kanemaru K, Kanemaru A, Ishii K, Kobayashi T, Murakami K, Akaboshi T, Akaboshi T, Endo H: The effects of music therapy for Alzheimer's patients assessed by FDG-PET. 10th international conference on Alzheimer's disease and related disorders. Madrid, Spain, 2006. 7. 19

H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

2. 実用新案登録

特になし.