

図 4 60 歳代 MSA-P 患者
 A) T1 強調矢状断像. 橋底部は著明に萎縮し, 前面が直線状を示す(矢印). B) 橋レベル T2 強調軸位断像. 横走線維の変性により, 十字状の高信号を認める. C) 基底核レベル T2 強調軸位断像. 左右被殻は萎縮し, 外側縁に沿って直線状の高信号を認める(矢印).

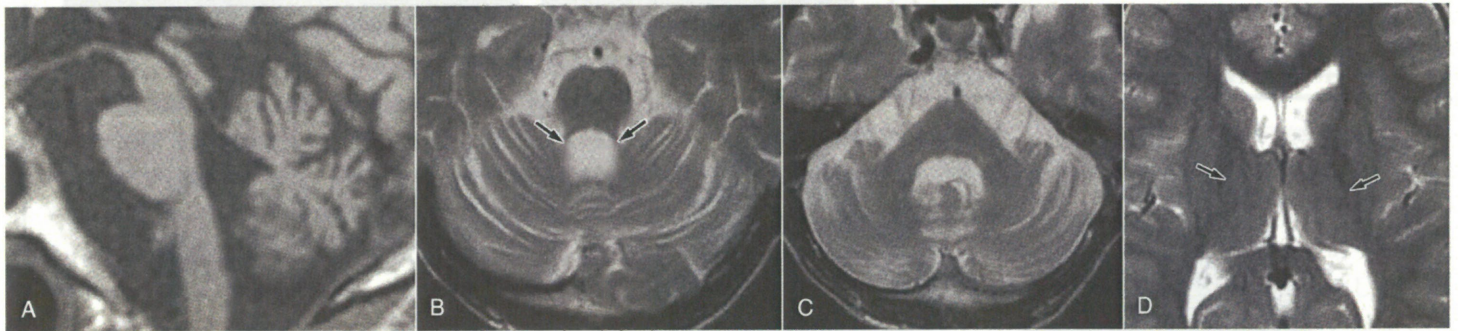


図 5 50 歳代 MJD 患者

A) T1 強調正中矢状断像. 脳幹部は全体に小さめだが, 橋被蓋萎縮が顕著である. B) 上小脳脚レベル T2 強調軸位断像. 左右上小脳脚が萎縮する(矢印). 小脳は全体に軽度萎縮する. C) 中小脳脚レベル T2 強調軸位断像. 橋被蓋が萎縮し, 第四脳室拡大が目立つ. D) 基底核レベル T2 強調軸位断像. 両側淡蒼球内節に線状高信号を認める(矢印).

図 6 70 歳代 CBD 患者

A, B) FLAIR 軸位断像. 大脳は全体に軽度萎縮するが, 左中心溝, 中心前溝, 中心後溝などの開大が目立つ(矢印). C) ^{99m}Tc-ECD-SPECT. 左前頭頭頂部の血流低下を認める(矢印).

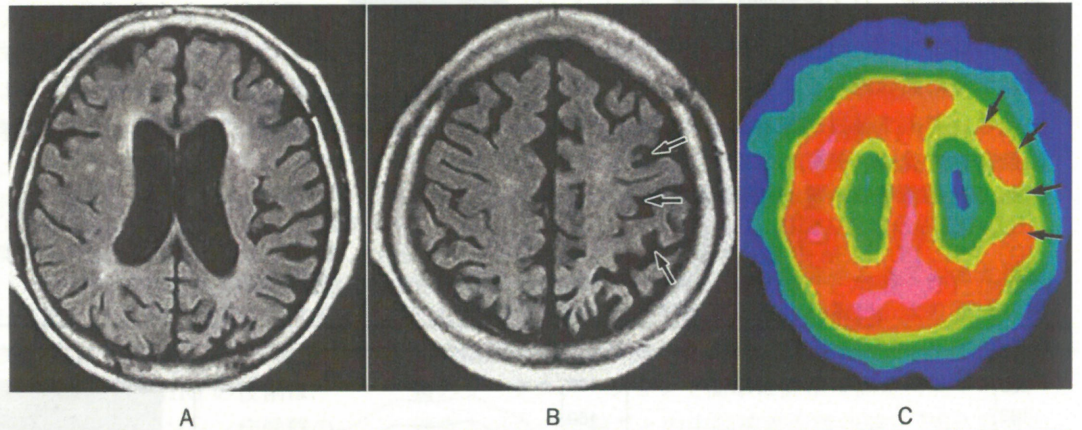
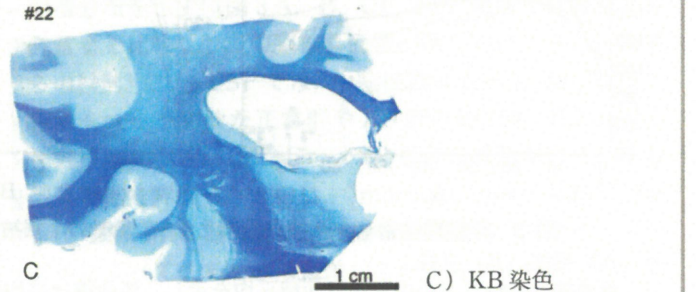
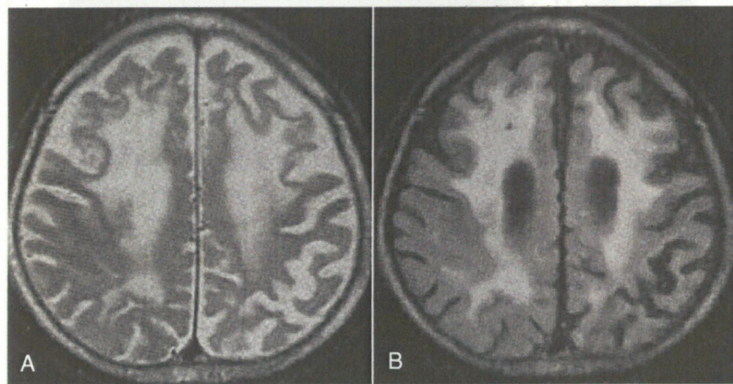


図 7 80 歳代 CBD 患者

A) T2 強調軸位断像. B) FLAIR 軸位断像. 左側優位の大脳萎縮を認める. 両側大脳白質にびまん性に高信号域を認める.



MRI での高信号部分は, 髄鞘化線維の脱落が顕著である. Gallyas 陽性タウ陽性グリア構造, microglia の活性化, astrocytosis が大脳白質に認められ通常の leukoaraiosis とは異なる.

多系統萎縮症パーキンソン型 multiple system atrophy Parkinson type (MSA-P)

MSA は一番多い脊髄小脳変性症で、非遺伝性である。MSA-C (OPCA オリブ橋小脳萎縮症), MSA-P (SN2 線状体黒質変性症), Shy-Drager 症候群の三疾患を包括する概念である。これらの比はおよそ 100 : 10 : 1 といわれる。

病理学的に、小脳、中小脳脚、橋に顕著な萎縮を認める。外包、線条体淡蒼球線維、小脳白質、中小脳脚、橋横走線維に強い脱髄と神経線維の消失を認める。神経細胞の消失は被殻後部外側、黒質、Purkinje 細胞層、橋底部、下オリブ核などに強くみられる。MSA-P では被殻萎縮が強いとされる。変性した神経細胞内に glial cytoplasmic inclusions (GCI) が出現するのが特徴である。PD などに認められる Lewy 小体は出現しない。

MRI では、正中矢状断像にて、橋底部の面積が著明に減少し、橋底部前縁が平坦化する (図 4 A)。T2 強調横断像にて、橋底部に十字状高信号 (“hot cross bun” sign) を認める⁷⁾ (図 4 B)。中小脳脚の萎縮と高信号もみられ、橋横走線維、中小脳脚の脱髄と神経線維の消失に合致する。橋横走線維は、拡散強調像では正常では低信号として同定されるが、MSA では消失するとされる⁸⁾。線条体の神経細胞の変性脱落を反映して、被殻の萎縮と被殻外側の線状高信号を認める⁹⁻¹¹⁾ (図 4 C)。この所見は MSA-P でよく認められる。

Machado-Joseph 病

病理学的には、上小脳脚、歯状核、黒質、赤核、淡蒼球内節、視床下核、脊髄小脳路、橋核などに神経細胞・線維の変性と脱落、グリオシス、萎縮を認める。下オリブ核は保たれる¹²⁾。延髄外側網様体路の萎縮も顕著とされる¹³⁾。肉眼病理では、橋萎縮、上小脳脚の萎縮、第四脳室の拡大がみられる。

MRI 正中矢状断像にて、脳幹部は全体に萎縮するが、橋被蓋から中脳被蓋の萎縮が強いのが特徴である¹⁴⁾ (図 5 A, C)。第四脳室が拡大し、上小脳脚も萎縮する (図 5 B)。淡蒼球内節に T2 強調像にて、レンズ核束 lenticular fasciculus (LF) の変性を反映した高信号が認められることがある¹⁵⁾ (図 5 D)。

皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD)

病変部神経細胞およびグリア細胞が広範にタウ染色陽性となることから、PSP、前頭側頭葉型痴呆などとともに入らる。タウオパチーの一種に含められている。

病理学的には、肉眼的に、Roland 領域を中心に後部前頭葉、頭頂葉に左右非対称性の強い萎縮を認める。中心溝の開大、中心前回の萎縮が目立つ。基底核、黒質にも萎縮を

認める。組織学的には、大脳皮質病変部に、神経細胞脱落、リン酸化タウ陽性の神経細胞の出現、黒質、基底核、歯状核赤核視床系の神経細胞脱落、病変部皮質近傍の皮質脊髄路や大脳半球白質に髄鞘の消失、グリオシス、海綿状変性を認める。

MRI では、前頭葉・頭頂葉の非対称性の萎縮を認める¹⁶⁾ (図 6 A, B)。中心溝の強い開大を認める¹⁷⁾ (図 6 A, B)。グリオシスや海綿状変性、髄鞘の消失による淡明化が強い (図 7 C) 場合は、白質に T2 延長を認める (図 7 A, B)¹⁸⁾。脳血流 SPECT では、患側大脳半球の血流低下を認める (図 6 C)。MRI にて、片側大脳半球の脳溝開大は健常者でも認めることが多く、脳血流低下を説明するような血管障害がないことを示すことも、MRI の役割のひとつである。

文 献

- 1) Adachi M, Hosoya T, Haku T, et al. Evaluation of the substantia nigra in patients with parkinsonian syndrome accomplished using multishot diffusion-weighted MR imaging. *AJNR*. 1999; 20 : 1500-6.
- 2) Iwata M. Humming-bird appearance of mid-brain in MRI of progressive supranuclear palsy. Annual report of the research of CNS degenerative disease. The Ministry of Health and Welfare of Japan. 1994. p. 48-50.
- 3) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2005; 64 : 2050-5.
- 4) Oba H, Kutomi K, Adachi Y, et al. Normal and abnormal development and aging of brainstem structures : measurement of the area on mid-sagittal MR imaging. *American Society of Neuroradiology*. 44th annual meeting. San Diego : 2006.
- 5) Adachi M, Kawanami T, Ohshima H, et al. Morning glory sign : a particular MR finding in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci*. 2004; 3 : 125-32.
- 6) Mori H, Aoki S, Ohtomo K. Morning glory sign is not prevalent in progressive supranuclear palsy. *Magn Reson Med Sci*. 2004; 3 : 215; author reply 216-7.
- 7) Srivastava T, Singh S, Goyal V, et al. “Hot cross bun” sign in two patients with multiple system atrophy-cerebellar. *Neurology*. 2005; 64 : 128.
- 8) Adachi M, Hosoya T, Yamaguchi K, et al. Diffusion- and T2-weighted MRI of the transverse pontine fibers in spinocerebellar degeneration. *Neuroradiology*. 2000; 42 : 803-9.
- 9) O'Brien C, Sung JH, McGeachie RE, et al. Striatonigral degeneration : clinical, MRI, and pathologic correlation. *Neurology*. 1990; 40 : 710-1.
- 10) Lang AE, Curran T, Provias J, et al. Striatonigral degeneration : iron deposition in putamen correlates with the slit-like void signal of magnetic resonance imaging. *Can J Neurol Sci*. 1994; 21 : 311-8.
- 11) 柳下 章. 多系統萎縮症の MRI. *神経内科*. 1994; 50 : 16-23.
- 12) Tokumaru AM, Kamakura K, Maki T, et al. Magnetic resonance imaging findings of Machado-Joseph disease : histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2003; 27 : 241-8 m.
- 13) Rub U, de Vos RA, Schultz C, et al. Spinocerebellar ataxia type 3 (Machado-Joseph disease) : severe destruction of the lateral reticular nucleus. *Brain*. 2002; 125 : 2115-24.
- 14) Yoshizawa T, Watanabe M, Frusho K, et al. Magnetic resonance imaging demonstrates differential atrophy of pontine base and tegmentum in Machado-Joseph disease. *J Neurol Sci*. 2003; 215 : 45-50.
- 15) Yamada S, Nishimiya J, Nakajima T, et al. Linear high intensity area along the medial margin of the internal segment of the globus pallidus in Machado-Joseph disease patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 : 573-5.
- 16) Tokumaru AM, O'uchi T, Kuru Y, et al. Corticobasal degeneration : MR with histopathologic comparison. *AJNR*. 1996; 17 : 1849-52.
- 17) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, et al. Corticobasal degeneration : evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology*. 2000; 216 : 31-8.
- 18) Doi T, Iwasa K, Makifuchi T, et al. White matter hyperintensities on MRI in a patient with corticobasal degeneration. *Acta Neurol Scand*. 1999; 99 : 199-201.

α -シヌクレイン病変は錐体外路症状・知的機能低下の責任病巣とならない!?

Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, et al. α -synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia. *Ann Neurol.* 2005; 57: 82-91.

(財)東京都老人総合研究所 高齢者脳ゲノム(神経病理),
東京都老人医療センター 剖検病理科

齊藤 祐子

はじめに

レビー小体(以下LB)病(以下LBD)はパーキンソン病(以下PD)とレビー小体型痴呆(以下DLB)の総称である。LBDの臨床症状とLBの出現・分布について、両者には関係がないという論文が発表された。対象・方法・結論・考察に問題があるが、批判・克服すべき課題を多数示しているため、紹介する。

背景

LBの主要構成蛋白は α -シヌクレインである。LBと神経症状の発現の関係については、 α -シヌクレイン遺伝子の点変異、二重複、三重複が、PDやDLBの表現型をとることで、直接の原因である証拠が得られたと考えられている。黒質のLBの存在は錐体外路症状(以下EPS)に、辺縁系・新皮質のLBは知的機能低下に関連し、LBの解剖学的な広がりや量が、PDとLBDの症状のスペクトラムを形成するというのが、DLBのコンセンサスガイドラインのレビー小体スコア、Braakら¹⁾のLBステージ分類の基本概念である。一方、瞳孔の収縮に関係する中脳Edinger-Westphal核は、LBの好発部位であるにも関わらず、瞳孔機能をPDの診断に利用する試みはまったく成功しておらず、LBの存在と出現部位の機能低下が、1対1の関係でないことも明らかである。

本論文の著者らは、痴呆を伴わないPDと痴呆を伴うPD(以下PDD)およびDLBは、臨床診断は容易だが、病理学的に鑑別は困難であるという

事実から出発し、多数剖検例の検討から、LBの存在は機能低下に結びつかないという結論を述べている。

要旨

対象・方法

対象はフィンランドのKuopio大学で神経病理学的に検索された904例の高齢者の剖検例である。1)アルツハイマー病の縦断的観察症例、2)高齢者の前向き症例(死亡時73から88歳)、3)Kuopio大学からの剖検例、4)法医学からの症例、5)ブレインバンクの症例の5カ所から集められた(各々の数の詳細は不明)。40歳以上で平均は70歳。そのうち迷走神経背側運動核・黒質もしくは前脳基底核に α -シヌクレイン免疫染色陽性であった149例を抽出し、さらに臨床情報が得られた106例で検討を行った。全例神経内科あるいは一般内科の受診歴がある。痴呆、PD、DLBの診断はそれぞれの診断基準に従った。

神経病理の評価は以下の全10カ所で行った。すなわち、①前頭葉・側頭葉・頭頂葉の3カ所の新皮質、②前帯状回、

③海馬傍回・海馬CA2、④被殻、⑤扁桃核・マイネルト基底核を含む前脳基底核、⑥黒質、⑦青斑核、⑧迷走神経背側運動核であるが、症例によってはいくつか抜けている。免疫染色は、抗ラットシヌクレイン抗体(α , β の両方を認識する)1種を使用した。

結果

106例中32例(30%)は神経変性疾患と臨床診断されており、9例(8%)はDLB、11例(10%)はPD(うち2例はPDD)であった。

部位別病変をみると、もっとも陽性所見が多かったのは迷走神経背側運動核で解析したうちの81%。ついで黒質で75%、マイネルト基底核66%、青斑核49%、扁桃核55%、海馬傍回39%、帯状回37%である。新皮質では側頭葉、前頭葉、頭頂葉の順に障害を受けやすかった。被殻には33%に α -シヌクレイン陽性神経突起があり、CA2には13%に認められた。

老年性変化との関連では、神経原線維変化がアルツハイマー病に匹敵する程度認められた例は12%(Braak V-VI)、肉眼的に血管障害が認められた症例は35%であった。

α -シヌクレイン病変の分布と臨床症状との対比では、DLBと臨床診断された11例のうち5例は α -シヌクレイン病変のみで、これが臨床症状の原因と考えられた。ほかのすべての症例はアルツハイマー病変や血管障害病変を伴っていた。錐体外路徴候は α -シヌクレイン病変のある症例の25%に記載があり、このうち89%で黒質、迷走神経背側運動核に陽性、63%で青斑核に陽性、48%で被殻に陽性所見が認められた。

知的機能低下と α -シヌクレイン陽性封入体の量の関係では、陽性例の24%に痴呆があり、うち64%で海馬傍回に陽性所見、52%で帯状回・側頭葉

に陽性所見、32%で前頭葉皮質、24%で頭頂葉皮質に陽性所見が認められた(表)。

錐体外路徴候のある群とない群で、 α -シヌクレイン病変の差異を脳幹および線条体でみだすことはできなかった。さらに、辺縁系・新皮質のどの部位でも、痴呆のあるなしで、 α -シヌクレイン病変の差異をみだすことはできなかった。

以上により、 α -シヌクレイン病変は錐体外路徴候・知的機能低下の責任病巣とならないと結論された。

解説

本論文は、高齢者剖検例におけるシヌクレイン沈着のパターンと、重複病変の存在と重要性を記載している点が評価できる。しかし、保存されたパラフィンブロックを用い、抗シヌクレイン単独抗体を用いた免疫染色による病変の分布・程度と、後方視的に得た臨床症状の記録とが一致しないという結果と、 α -シヌクレ

イン病変と神経症状が関係しないという結論には、飛躍がある。

本論文の対象である複数の場所から集められた症例は、臨床症状に乏しい法医学由来の症例を一定数含んでいる(2002 Annual Meeting of the Society for Neuroscienceにおける質疑)。シヌクレイン抗体は、固定条件により陽性所見が大きく影響を受けることが知られており、多施設由来の標本の結果の解釈には、慎重であるべきである。また1種類の、かつ特異性の低い抗体で結論を導いていることも問題である。9例のDLBのうち、黒質・大脳に陽性構造がなく、迷走神経背側運動核・青斑核にのみ陽性所見がある例、迷走神経背側運動核・青斑核・大脳に陽性構造がなく、黒質・マイネルト基底核に陽性所見がある例が含まれている。また11例のPD症例中、青斑核が検索可能であった10例のうち3例でシヌクレイン抗体陰性という点も、一般神経病理の常識からはずれている。

LBの出現は細胞脱落を背景としない²が、免疫組織化学的検討から^{4,5}(図)、ニューロピルの変化に基づくシグナル伝達の障害が、機能低下の面で重要であることが明らかとなりつつある。この病態の検索には、固定・染色条件をコントロールし、複数の抗体を用いた免疫組織化学的検討が不可欠である。また、高齢者の臨床症状は、前方視的研究あるいはそれに匹敵する緻密性がないと、信頼性がない。今後の研究の進展が望まれる。

参考文献

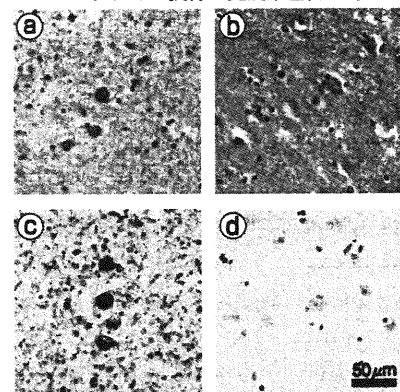
- 1) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 197-211.
- 2) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 1984; 3: 185-192.
- 3) Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Pathol* 1998; 152: 879-884.
- 4) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. α -Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. *Nat Cell Biol* 2002; 4: 160-164.

表 α -シヌクレイン陽性封入体の量と知的機能低下の関係

部位	スコア	知的機能低下	
		有り数(%)	無し数(%)
海馬傍回	2	8 (32.0)	6 (7.4)
	1	8 (32.0)	19 (23.5)
	0	9 (36.0)	56 (69.1)
帯状回	2	5 (20.0)	1 (1.2)
	1	8 (32.0)	25 (30.9)
	0	12 (48.0)	55 (67.9)
側頭葉皮質	2	3 (12.0)	2 (2.5)
	1	10 (40.0)	11 (13.6)
	0	12 (48.0)	6 (8.4)
前頭葉皮質	2	2 (8.0)	0 (0.0)
	1	6 (24.0)	12 (14.8)
	0	17 (68.0)	69 (85.2)
頭頂葉皮質	2	0 (0.0)	0 (0.0)
	1	6 (24.0)	8 (9.9)
	0	19 (76.0)	73 (90.1)
扁桃核	2	15 (60.0)	14 (17.3)
	1	5 (20.0)	23 (28.4)
	0	5 (20.0)	42 (51.8)
	検索不能	0 (0.0)	2 (2.5)
前脳基底核	+++	5 (20.0)	15 (18.5)
	++	4 (16.0)	10 (12.3)
	+	10 (40.0)	23 (28.4)
	0	6 (24.0)	29 (35.8)
海馬 CA2	検索不能	0 (0.0)	4 (4.9)
	+	6 (24.0)	7 (8.6)
	0	15 (60.0)	70 (86.4)
合計		25 (24)	81 (76)

α -synuclein pathology does not predict extrapyramidal symptoms or dementia; Parkkinen L, Kauppinen T, Pirttila T, et al; ©2005 Ann Neurol; Reprinted with permission of Wiley-Liss Inc., a subsidiary of John Wiley & Sons, Inc.

図 抗 α -シヌクレイン抗体と抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体の免疫染色性の対比



抗 α -シヌクレイン抗体(LB509)免疫染色(a, b)は正常に存在する構造も陽性となる。抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体(PSYN#64)免疫染色(c, d)は感度・特異度ともに上昇し、病変部において、細胞内のみならず、皮質にびまん性の障害が生じていることが可視化され、コントロールとの対比が明瞭である(a, c)はdementia with Lewy bodies症例の扁桃核、b, dは健常対照の扁桃核。(両抗体は東京大学岩坪威教授供与)

パーキンソン病の補助診断としてのMIBG心筋シンチグラフィ検査 —とくに高齢者における擬陽性例について

Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 ; 76 : 249-251.

(財)東京都老人総合研究所
老化臨床神経科学研究グループ (神経病理)

齊藤 祐子

はじめに

パーキンソン病(PD)の臨床診断はとくに高齢者では困難であることが少なくないが、近年^[123I]meta-iodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィ(以下、MIBG心筋シンチ)が有用であることが示された。優れたデータがとくに本邦から活発に出され、検査法として確立されつつある。しかし一方で、未解決な問題も少なくない。臨床の面では、その有用性を過信する傾向も出てきている。最近、その警鐘となる重要な報告がなされた。すなわちPD診断において、MIBG心筋シンチはとくに高齢者の多数例の集団において、「感度は高いが特異度は必ずしも高くない」というものである。ここにその論文を紹介し、解説を加えたい。

背景

PDでは自律神経障害が目立ってきた。ノルアドレナリンの貯蔵類異体であるMIBGがノルアドレナリンと同じ代謝経路をとるということに基づいて、近年MIBG心筋シンチが、交感神経終末の視覚的な評価として使われてきた。MIBGの取込みはPD症例のほぼ全例において起立性低血圧の有無と関係なく減少することが報告されてきており、MIBGはPD検出に有用な方法とみなされている¹⁾³⁾。しかし、これまでの報告は比較的少数例であり、PDの鑑別上重要な高齢者での検討が必要である。本研究では高齢者多数例にMIBG心筋シンチを施行し、PD診断のための検査としての有用性と限界を明らかにした。

対象

高齢者専門病院の神経内科外来に約4年半の間に訪れた患者のうちで1つ以上のパーキンソニズムを呈した483例を対象とした。パーキンソニズムは振せん、筋緊張異常、姿勢・歩

行障害、運動障害を含む。脳卒中の既往のある患者は除外した。また483例のうち82例は虚血性心疾患、慢性心不全、糖尿病、抗精神病薬による治療が行われており除外した。残りの391名の患者(平均75.5歳、標準偏差7.5歳)を対象に、経過観察のうえ解析を行った。対照として10名の健常な同年齢のボランティア(平均75.2±9.2歳)を用いた。PDの臨床診断はCalneの診断基準に従って2つあるいはそれ以上の主要症候を有することと、レボドパの反応性に基づいて行った。

MIBG心筋シンチは^[123I] MIBGの111MBqの注射の後30分と4時間後の値を解析し、心・縦隔比(H/M比)を計算した。数値はコントロールの平均の2SD以下を異常とみなした。症例はH/M比により「正常」または「減少」に二分し、PD診断のためのMIBG心筋シンチの感度、特異度を計算した。

結果

MIBG検査の対象となった391例中122例が臨床的にPDと診断された(平

均Hohen-Yahr (HY) Stageは3.0±1.4。平均75.5±7.1歳)。残りの125例のうち14例が多系統萎縮症(MSA)、5例がレビー小体型痴呆(DLB)、7例が進行性核上性麻痺(PSP)、15例がアルツハイマー型老年痴呆(SDAT)、129例が脳血管障害(CVD)と診断された(表)。すべてのSDAT症例が、運動障害がある他は、臨床的にprobable ADの基準を満たした。CVD群には多発性ラクナ梗塞、Binswangerタイプの皮質下白質脳症、陳旧性小出血が含まれる。局所的なMIBGの取込みの欠損の所見は認められなかった。健常対照のH/M比の平均値は2.10±0.13であり、1.89を正常下限と設定した。391例のうち286例が低H/M比を呈した。

年齢・性による有意差は、PDがある群もない群でも認められず、またPD症例で各々のHY Stageにおいても認められなかった。H/M比は122例のPD症例のうち107例において低下しており、それら低下していた症例はすべてHY stage III以上であった。PD診断のためのMIBG心筋シンチの感

度、特異度はそれぞれ87.7%, 37.4%であった。さらにH/M比はPDの重症度と強い負の相関を認めた($P < 0.0001$, 図)。

PD以外の269例中179例で低H/M比を呈した(平均 1.66 ± 0.37)。低H/M比を呈した頻度はPD症例群の方が非PD群より高かった($P < 0.001$, 表)。低H/M比の患者数はPDではMSAやCVDと比較すると有意差があったが、DLBやPSP, SDATとは有意差は認めなかった。PDと比較してN/M比の値はMSA, PSP, CVDで有意に高かった。H/M比はPDとSDATとの間では明らかな違いは認めなかった。

解説

本論文で重要なポイントは、PDと臨床診断されなかった70%でMIBG心筋シンチの取込みが減少しており、とくに高齢者では感度は高いが特異度が低下するという点である。PD以外の症例の中で、今回のサンプルで問題となるのはAD群とCVD群である。

AD群に関しては、考察にもあるように、本研究の患者の抽出が運動障害を伴っていることが他との報告との違いに関与している可能性がある。

われわれの高齢者ブレインバンクの症例¹⁴では、最近連続1395例中、ADの診断基準を満たした例が151例あったが、そのうちいわゆる偶発型レビー小体(LB)を脳幹に伴う例が20例、DLBの基準を満たした症例が17例あった。調査可能な範囲でAD症例の21%にパーキンソニズムのいずれかが認められ、75%でLBを伴っていた。またDLBのうち54%でパーキンソニズムを認めず、ADと診断されている。以上の点から、AD群に実際PD病変をもつものが含まれている可能性が高い。

次にCVD群についてであるが、これは症例数が多く、H/M比の幅も広い。同じく当施設連続高齢者剖検例では、約13%に臨床的にパーキンソン症状の記載はないが、脳幹に偶発的にLBの出現を認めている。したがって、CVD群の中にも、preclinicalなPDが含まれている可能性がある。

一方、織茂らは、PD症例での心臓交感神経病変を検討しているが、臨床症状を認めない、いわゆる偶発型レビー小体をきたした症例でも心臓交感神経病変が明らかに認められることを報告している⁷。

LBは年齢とともに出現しやすくなる¹⁵。本論文での考察にもあるようにLBがMIBG心筋シンチの取込みと密接に関連があるとすると、本研究の結果は心筋シンチの特異度が、とくに高齢者では低下し得ることを反映している可能性がある。

PD診断におけるMIBG心筋シンチの位置づけの評価には、このような研究に参加された症例の神経病理学的な確定診断が不可欠であることを、強調したい。

参考文献

- 1) Yoshita M, Hayashi M, Hirai S. Decreased myocardial accumulation of 123I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 1998;19:137-42.
- 2) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. [123I]-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999;67:189-94.
- 3) Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. Neurology 1999;53:1020-5.
- 4) Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for [123I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:583-8.
- 5) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. J Neuropathol Exp Neurol 2004;63:742-9.
- 6) 村山繁雄. 高齢におけるパーキンソン病関連病理の発現: 高齢者連続剖検例を用いた全身病理的検討. 山本光利編著. パーキンソン病: 病理学、自律神経系研究の進歩. 中外医学社. pp34-45. 2004.
- 7) 織茂智之. パーキンソン病と類縁疾患における心臓交感神経の病理. 山本光利編著. パーキンソン病: 病理学、自律神経系研究の進歩. 中外医学社. pp119-130. 2004.

Diagnosis	N	Decreased patients		Mean(SD) H/M ratio
		N	%	
PD	122	107	87.7	1.38 (0.29)
Hohen-Yahr stage I	18	7	38.9	1.81 (0.33)
Hohen-Yahr stage II	27	23	85.2	1.48 (0.30)
Hohen-Yahr stage III	29	29	100.0	1.31 (0.01)
Hohen-Yahr stage IV	32	32	100.0	1.22 (0.01)
Hohen-Yahr stage V	16	26	100.0	1.20 (0.01)
MSA	14	3	21.4	2.00 (0.39)
DLB	5	5	100.0	1.17 (0.06)
PSP	7	6	85.7	1.69 (0.29)
SDAT	15	12	80.0	1.40 (0.29)
CVD	129	87	64.3	1.66 (0.35)
Other disorders(total)	81	53	65.4	1.70 (0.39)
Unknown cases	18	13	72.2	1.55 (0.35)

表 H/M比と臨床診断

CVD, cerebrovascular disease; DLB, dementia with Lewy bodies; H/M, heart to mediastinum; MSA, multiple system atrophy; PD, Parkinson's disease; PSP, progressive supranuclear palsy; SDAT, senile dementia of Alzheimer type. Nagayama H, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 249-251.

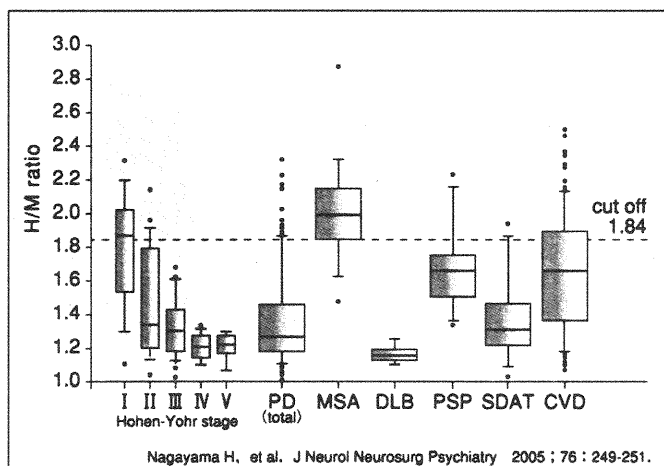


図 疾患ごとのH/M比

Box plotは中間値を中央線で示す。カットオフ値は対照の平均の $1.84 \pm 2SD$ 。パーキンソン病のそれぞれのステージにおけるH/M比は背景が灰色の部分。

1. PDD (認知症を伴う Parkinson 病) と DLB (Lewy 小体型認知症) の臨床と病理

東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク 村山繁雄
東京都老人医療センター剖検病理科 齊藤祐子

key words α -synuclein, autonomic failure, substantia nigra, Lewy body, amygdala

略号

PD: Parkinson disease (Parkinson病)
PDD: Parkinson disease with dementia (認知症を伴う Parkinson病)
LB: Lewy body (Lewy小体)
DLB: dementia with Lewy bodies (Lewy小体型認知症)
AD: Alzheimer disease (Alzheimer病)
LBD: Lewy body disease (Lewy小体病) (Lewy body dementia: Lewy小体型認知症ではないことに注意)
SP: senile plaque (老人斑)
NFT: neurofibrillary tangle (神経原線維変化)
 α -syn: α -synuclein
psyn: phosphorylated α -synuclein

要旨

PDDとDLBは、McKeithらにより、認知症で発症するか、Parkinson病(PD)の発症と認知症の出現が1年以内ならDLBとする、いわゆる「1年ルール」で分類された。しかし、高齢者の場合PDの発症時に記憶障害を伴うことが一般的で、臨床的にこの区分は成立しない。神経病理学的にも、PDDは脳幹優位、DLBは辺縁系・新皮質優位の傾向をもち、Alzheimer病(AD)病変の合併はDLBに優位に多いが、両者の病理は大きく重なる。LB病変を、黒質・線条体系、辺縁・新皮質系、節前・節後自律神経系の三系統で評価し、

AD病変と合わせ、臨床的Parkinson症状、認知障害、自律神経症状と、症例毎に対応させ検討していくことが、重要である。本来同一疾患であるPDDとDLBを別名でよぶことは混乱を招き、人口に膾炙しているPDに統合することが、今後の学問の発展上有用である。

動向

本稿は、the 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (October 2006, Kyoto)¹⁾と、the 4th International Workshop on DLB and PDD (October 2006, Yokohama)²⁾の成果を含め、特に後者での議論を中心に、できる限りup to dateの内容になるようにこころがけた。

両学会を通じ、PD (Parkinson disease: 認知症を伴わないParkinson病)/PDD (Parkinson disease with dementia: 認知症を伴うParkinson病)/DLB (dementia with Lewy body: Lewy小体型認知症)という三病名を連記する記述が頻回に用いられた。これらは、Kosakaにより、Lewy小体(LB)病(LBD)と命名された群を指す。本来同一でよばれるべき疾患が、なぜ三つの病名でよばなければならないか、またなぜLBD、ついでDLBという新しい病名がつくられなければならないか、

らなかったかについては、歴史的経緯を述べる必要がある。

また、今回のPDD/DLB国際シンポジウムで、順天堂大学水野美邦、森 秀生両博士より、LBDは病理学的概念であり、臨床的な名称で人口に膾炙しているPDを包括的に用いることが、命名をめぐる混乱を終始させるのに有効であるという主張がなされた。実際、上掲二学会においても、いわゆるPD/PDD/DLBを臨床的に専門とする神経内科医・精神科医から、これら三者の病理学的鑑別について、多くの質問を受けた。しかし後述するように、純粋神経病理学的見地から、この三者を鑑別することは不可能である。私は、水野博士らの立場に全面的に賛成する立場より、このレビューを執筆する。

A. PDDとDLBの命名をめぐる歴史

PDは、James Parkinsonにより、安静時振戦、寡動、筋強剛、姿勢反射障害という臨床記載をも

とに発表されたが、認知障害は伴わないと明記された。CharcotによりParkinsonの記載が再評価されたときも、運動障害が主症状で、認知障害はないとの疾患概念が、流布することとなった。

PD患者が認知障害をきたすことは、臨床面では観察されていたが、皮質下病変によるものでbradyphreniaとよぶべき思考過程の遅延で、時間をかければ達成できる点で、dementiaとは異なるという主張がされていた。また他の疾患の合併、治療薬剤の副作用をまず考えるべきであるという考えが主流であった。

一方、LBについては、1912年に、PDの迷走神経背側核とMeynert基底核において、Lewyがhematoxylin and eosin (HE) 染色で特徴的封入体を初めて記載し、その後Tretiakoffが黒質で記載し、PDの中核病理であると指摘した。1953年Greenfieldは、Parkinson病においては、LBが脳幹に出現することが診断的意義を有することを教科書的に記載し、1960年代になり、PDの診断にはLBが必須であるという概念が定着した。

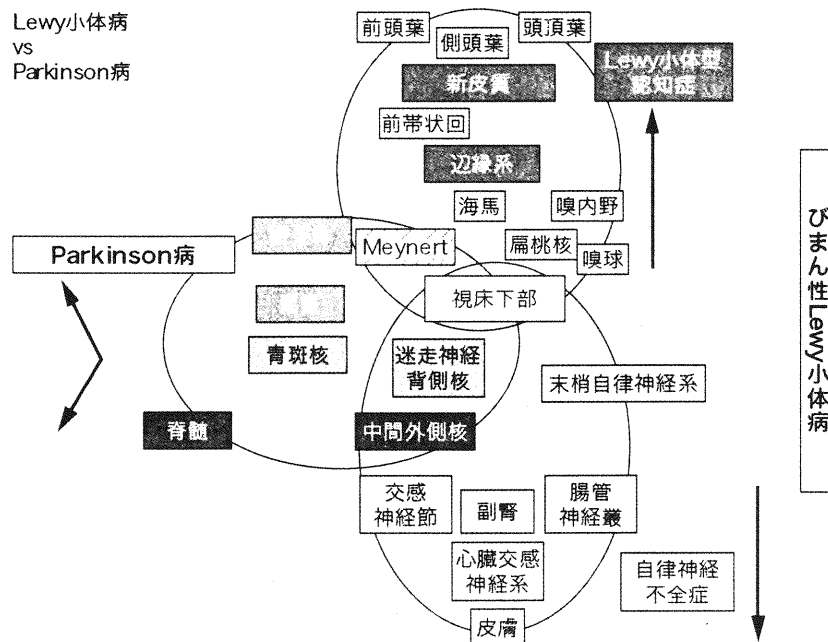


図1 Parkinson病 (Lewy小体病) は全身疾患である

一方, Mayo Clinic の Okazaki らは, 1961 年, 認知症で, 幻視と筋強剛を呈する 2 症例で, 皮質に LB を初めて記載したが, PD との関係には言及しなかった。したがって, DLB の概念の成立には, 1976 年の, 認知症, 妄想, 幻視, 錐体外路症状を中核症状とする症例群に関する, 小阪憲司博士の記述が大きく貢献している。小阪らは, 病理学的検索より後方視的に臨床症状を抽出する手法をとり, LB の分布により, 脳幹型, 辺縁型, 新皮質型に分類し, これらを総合的に, Lewy 小体病 (LBD) と命名した³⁾。そして, 辺縁型と新皮質型を含め, びまん性 Lewy 小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD)⁴⁾ と命名し, 認知症の責任病理となりうること, 脳幹型が臨床的に Parkinson 病とほぼ一致するが, 臨床と病理は完全には一致しないことを指摘した。

しかし, 皮質型 LB を, HE 染色だけで見分けることは, 欧米の神経病理学者には困難であったことより, この疾患概念はなかなか普及しなかった。1984 年になり, 抗 ubiquitin 抗体免疫染色で, LB が高感度に認識されるという, Kuzuhara ら⁵⁾ の業績により, はじめて皮質型 LB が容易に検出可能となった。これを受けて, 第 1 回国際シンポジウムが開催され, DLB コンセンサスガイドラインが 1996 年に提出された⁶⁾。

この段階で, Parkinson 病関連認知症ともいべきこの疾患群には, DLBD を含め, PD 変化を伴う Alzheimer 病 (AD), 偶発性 Lewy 小体を伴う AD, Lewy body variant of AD, senile dementia of Lewy body type 等の名称が乱立していた。その解決として, McKeith は DLB の名称を新たに作り, その定義として, 認知症があり Lewy 小体があればそうよぶという, 包括概念を呈示した。その結果, AD との線引きの問題は将来の検討課題となった。

臨床的診断基準として, 中核症状, 支持徴候, 示唆徴候が定められ, 症状の変動が, 中核症状に

含められた。

さらにこのガイドラインで, 小阪らの LB 進展分類に従い, HE 染色あるいは抗 ubiquitin 抗体免疫染色により, 辺縁系と新皮質の Lewy 小体の数に基づいて Lewy score を算出し, 脳幹・辺縁系・新皮質型に分類する病理診断基準が呈示された。しかし, ubiquitin は, 元々 AD の神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT) より分離されたもので, LB を描出するだけでなく, NFT や老人斑 (senile plaque: SP) を強く認識するため, HE 染色での確認が本来必須である点が, AD との鑑別に問題を残した。

さらに, このガイドラインで, DLB と PDD を分けるにあたり, 認知症で始まるか, Parkinson 症状の初発と認知症の初発が 1 年以内であれば DLB とする, いわゆる「1 年ルール」が採用された。なぜ DLB と PDD を分類しなければならなかったかは, 前者が物忘れ外来 (memory clinic) を拠点とするのに対し, 後者は運動障害クリニック (movement disorder clinic) を拠点とするため, 住み分けをめざしたもので, 科学的根拠に基づくものでないことは, 第 4 回 DLB/PDD シンポジウムでも, McKeith は明言している。実際, PD で経過し, 認知症を発症したら DLB と診断名が変わることは, 日常診療上も混乱を招くという主張は, 理解可能である。

このガイドラインの功績は, PDD/DLB が, 明らかな病理学的背景をもつ疾患で, AD とは異なることが確立されたことである。しかし, 欧米の臨床では汎用されている CERAD (consortium to establish registry for Alzheimer disease) の診断基準では, AD の 1/3 には LB が出現すると, 論評なく単に記述されている⁷⁾。Lewy body variant of Alzheimer disease の提唱者の Pittsburgh 大学の Hamilton らは, AD の 60% には LB が合併するという発表を繰り返している。Washington 大学の Morris らは, SP が一定量ある認知症をす

べてADと診断する結果、DLBでSPを伴うものはすべてADと診断される。このように、ADとPDD/DLBの鑑別が、重要な課題として残る結果となった。

その後、遺伝性PDの責任遺伝子として α -synuclein (α -syn)が同定され⁸⁾、LBの主成分であることが、生化学的、免疫組織学的に明らかにされた⁹⁾。抗 α -syn抗体を用いた免疫組織化学により、LBのみならず、その前駆体であるpale body, Lewy neuritesが特異度・感度ともに高く検出されるようになった¹⁰⁾。また α -synは129番位のSerineでリン酸化を受け不溶化することが明らかとなり¹¹⁾、リン酸化部位に対する抗体を用いることで、より高い特異度・感度で、LBを染色できるようになった¹²⁾。その結果、PD/PDD/DLBの重なりはより明瞭になり、純粹病理学的観点から三者の分類は困難であることが、ますます明らかとなってきた。

また、 α -synも、LBとの関連が解明される前に、SPの中で、amyloid β 蛋白(A β)以外のcomponent, non amyloid component (NAC)として同定されたものと同一である。実際LBを伴う症例では、老人斑周囲の変性突起が、抗 α -syn抗体免疫染色で陽性に染色される。それだけでなく、presenilin 1変異の家族性ADでは、扁桃核に高率に、抗 α -syn抗体免疫染色陽性のLBが出現することが明らかとなった¹³⁾。またLB病変と、SP, NFTはしばしば共存し、これらはいずれもが、出現の拡がりに関して正の相関をとることが明らかとなってきた¹⁴⁾。つまり、PD病変とAD病変の密接な関係が、ますます明らかとなってきた。

さらに、若年者と高齢者のPD病変の比較より、前者では黒質・線条体系に病変が比較的限局するのに対し、後者では、初期より末梢自律神経系、辺縁系・新皮質にLBが出現する点で、病変が広範囲に及びやすいこと、それが高齢になるとL-dopaによる治療反応性が低下する現象を規定

する根拠となっていることが、我々の検討より明らかとなってきた。

前記二学会においては、Hallidayにより、PD/PDD/DLBの表現型を規定するのは、認知症までの経過の長さとは合併病変であること、Dudaにより、併発するAD病変の程度差であることが発表されたが、これは、我々の経験とも一致する。

2004年Braakらは、小阪らの進展分類に従うかたちで、認知症を伴わない高齢者とParkinson病例、すなわちDLBを除外した一般高齢者群におけるLB進展分類を、抗 α -syn抗体を用いた免疫組織化学をもとに発表した¹⁵⁾。それによれば、LBは迷走神経背側核より脳幹を上行し、辺縁系・新皮質に及ぶ。臨床的に、脳幹ステージ後期・辺縁系ステージがPD、辺縁系ステージ後期・新皮質ステージがPDDにほぼ相関すると記載した。しかしこのステージ分類は、認知症例を除外しているため、高齢者への適用は事実上不可能である。

臨床診断基準の見直しと、AD病変との線引きのため、1995年、第3回Consensus Guidelineで、改訂病理診断基準が定められた¹⁶⁾。今回は、Braakステージ分類に従い、抗 α -syn抗体免疫染色を用いた半定量評価が採用され、脳幹とMeynert基底核が評価箇所に加えられた。また、併存するAD病変の強さに基づき、LB病変が認知症に関与している可能性を、low, intermediate, high likelihoodの三段階で評価する方法が採用された。

この改訂ガイドラインの問題点について、第4回シンポジウムでの議論を中心に、個別に論ずる。

B. PD/PDD/DLBと、非 α シヌクレイノパチー家族性PD

LBDは、小阪らのオリジナルな定義では、PDとDLBを包括する概念である。それでは、LBDを水

野らの主張のように、PDと総称した場合問題となるのが、LBを伴わない遺伝性PDの存在である。

ADと家族性ADが、SPとNFT、すなわちA β とタウ蛋白(以下 τ)の沈着を前提とするのとは異なり、PDは、LBの出現、すなわち α -syn沈着を必須としない。PDの定義は、臨床的にParkinson病の四徴である、安静時振戦、寡動、筋固縮、姿勢反射障害のうち、報告者の判断基準により二つないし三つ以上を呈し、抗Parkinson病薬に反応し、病理学的に黒質変性を示し、他の変性疾患が除外できることである。孤発性PDの場合はLBの存在が要求されるが、家族性の場合には、これを必須としない。したがって、家族性PDで常にLewy小体を伴うのは、 α -syn遺伝子異常を伴う群にとどまる。

現在遺伝性Parkinson病は、遺伝子座の順に命名する作業が進行しているが、Lewy小体が確実に出現するPDは、Park 1, 4のみである。たとえばparkin遺伝子変異であるPark 2は、本邦で病態の臨床・画像・病理・分子病理のすべてが解明されたが、常染色体劣性遺伝で、Lewy小体の記載はほとんどなく¹⁷⁾、純粋黒質変性の所見をとる。また、LRRK2遺伝子変異によるPark 8は、遺伝子座は本邦相模原家系で最初に決定されたが、剖検例において黒質変性は共通するが、同一家系内においても、LBを伴う少数群と、伴わず純粋黒質変性を示す群に加え、進行性核上性麻痺様のタウオパチーを呈する例が報告されている。

ただ、これら α -syn沈着を伴わない家族性PDは頻度的にはきわめて低いわけで、これを根拠に、PD/PDD/DLBという、混乱を招く用語を用いることを正当化できるかどうかは、さらに議論の必要があろう。

C. PD/PDD/DLBのゲノム神経病理

Park 1が同定されたあと、Park 4が α -syn遺

伝子の三重複であることが明らかとなり¹⁸⁾、この表現型はDLBであった。その後家族性PDの解析より、 α -syn遺伝子の重複の症例が発見され¹⁹⁾、この表現型はPDで、高齢になるとPDDになる例もあることが報告された²⁰⁾。さらに、ゲノムワイドスクリーニングにより、PDの危険因子として、 α -syn遺伝子が検出され、PD発症危険因子となる多型は、脳におけるmessage発現が増加していることが明らかとなった²¹⁾。これらの結果は、 α -synの発現レベルと加齢の両方が、PD/PDD/DLBの発症年齢と症状に影響を与えていることが、明らかになりつつある。今後ゲノム面での研究の重要性を示唆している

D. PD/PDD/DLBの末梢自律神経病理

LBを伴うprogressive autonomic failure (LBAF)の病理学的研究から、LBは末梢自律神経系に出現し責任病理を形成し、進行するとPDないしDLBの病理を合併することが示された²²⁾。すなわち、Lewy小体病(Lewy body disease)は、中枢神経系のみならず、末梢自律神経系を侵す、全身疾患である(図1)。

本邦において、Lewy小体の出現を、最も特異度・感度ともに高いかたちで検出する方法として、¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィが汎用されている。もともと、心臓交感神経機能を評価する目的で開発され、心筋梗塞後の心不全の予後判定に、保険適用となっている。1990年代に、多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)で低下することが示されたのが最初であるが、織茂らの剖検例を用いた検討により、脚光を浴びる結果となった²³⁾。当施設での検討でも、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィで低下を認めた剖検例はすべて、左室前壁無髄線維の減少と抗tyrosin hydroxylase (TH)抗体免疫染色性の低下に加え、抗phosphorylated α -synuclein

抗体陽性軸索を認めている²⁴⁾。

第4回DLB/PDD国際シンポジウムにおいて、MIBG心筋シンチを含め、自律神経徴候を、PDD/DLBの示唆徴候でなく、支持徴候に昇格すべきであるとする本邦からの主張は継続審議となった。欧米の専門家からの慎重意見として、高齢者の場合、心筋障害を伴う可能性が高く、それをどう除外するかを示すべきとの主張がされた。これには心電図・心エコーを含む、慎重な検討が必要となろう。糖尿病等、他の末梢自律神経障害をきたす疾患の合併も、留意事項となろう。薬剤について、MAOB阻害薬は、結果に影響することがわかっているが、他の薬剤の影響についても検討を続ける必要がある。ADに関しては、臨床検討であるが、1/3で低下するとの報告があり²⁵⁾、剖検による確認が必要である。交感神経節前線維しか障害されないMSA等でも、進行期にはMIBG心筋シンチの取り込みは低下する点も、注意事項である。

E. PD/PDD/DLBの画像診断

今回のDLB/PDD国際シンポジウムにおける、MIBG心筋シンチをめぐる議論で、本邦研究者が、MIBG心筋シンチ診断を、他のモダリティーで確認していない点が指摘された。

ヨーロッパ連合では、dopamine transporter (β CIT) SPECTがPDに関する特異度・感度80%で診断手技として採用されたが、日本では使用不能である。dopamine合成能 ($[^{11}\text{C}]\text{CFT}$, $[^{18}\text{F}]\text{F-DOPA}$)、結合能 ($[^{11}\text{C}]_n\text{-methyl spiperone}$, $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$) のPETは、特異度・感度ともに高いが、施行施設がきわめて限られており研究の範囲を出ない。

Minoshimaらは、FDG-PETによる後頭葉代謝低下が、特異度・感度ともに80%以上であるので²⁶⁾、支持徴候として採用するよう提言したが、

継続審議となった。本邦では保険適応外だが、米国ではMedicaidレベルで採用されている。脳血流SPECTによる後頭葉血流低下は、特異度・感度がPETより低下するが、重要な診断根拠となる。

除外診断として有用なのが、中脳被蓋と橋底部の面積ならびに比をとる方法で²⁷⁾ある。当施設で剖検例での確認を遂行中であるが、Parkinson病群と、進行性核上性麻痺・皮質基底核変性症群、多系統萎縮症群は、特異度・感度90%以上で鑑別が可能である。

F. PD/PDD/DLBとAD病変との関係

PDは、Meynert基底核をはじめとする前脳基底核コリン作動性神経システムの病変が早期から存在することは、剖検例の検討から昔よりよく知られている。高齢者のPDを神経心理学的に検索すると、記憶障害型軽度認知障害 (amnesic MCI)²⁸⁾ の定義を満たす頻度が高く、PDD/DLBの準備状態であると考えられる。さらに、他のPD/PDD/DLBの前駆症状として、REM睡眠関連行動以上²⁹⁾、嗅覚低下の感度・特異度の問題が取り上げられ、さらに検討が必要との結論となった。

DLBに関しては、特にattentionの低下が、ADとの鑑別上重要であることがいくつかの施設より発表された。それに対し、精神症状の変動については、より客観的なパラメータを設ける必要性が指摘された。

DLBは、日本においては小阪らにより病理学的に、純粋型、通常型、AD型、脳型に分けられている。純粋型は、老年性変化がほとんどない群、通常型は老年性変化を伴う群、AD型はADの診断基準を満たすレベルのAD変化を伴う群、脳型は、新皮質中心にLBを伴う群である。脳型は特殊であり、高齢者ブレインバンク中には一例もない。一方、欧米において、DLBは純粋型しか一

般にはよばれない傾向が強く、通常型、AD型は、ADに含まれる傾向が強い。これは、同じ病気が国内外で別の名前でよばれていることを意味し、PD/PDD/DLBとADの臨床症状に関する議論をさらに複雑にしている。

AD病変、特にSPの存在は、皮質への α -syn沈着の進展に大きな影響を与えていることは、我々の高齢者ブレインバンクを用いた検討からも明らかである¹⁴⁾。すなわち、大脳皮質に老人斑が多いほど、 α -syn沈着も強い³⁰⁾。

一方、小阪らの純粋型と通常型は、老人斑の沈着の程度でわけられており、髄液バイオマーカーのうちA β 値が両者の鑑別に有効である臨床観察³¹⁾を、我々は剖検例で確認している。さらに最近Pittsburgh Compound B (PIB) によるA β PETで、臨床的鑑別がより確実になりつつある。

前記二つの国際会議で、線条体の α -syn沈着³²⁾とA β 沈着が、PDDよりDLBで著明であることが述べられ、認知症への関与が強調された。ただ、線条体へのA β 沈着は、PIBにおいて初期より高度集積が認められることより最近強調されてきたが、皮質のA β 沈着と相関し、A β 誘導 α -syn沈着が、新皮質だけでなく線条体でも観察されると解釈できる。

むすび

PDD/DLBは、PD/PDD/DLBと表記される同一疾患における、発症年齢の違いとAD病変の合併の程度に規定された、発現型の違いである。これらをLBDと統括するより、より人口に膾炙したPDと呼称する方が、より有用であるという水野美邦博士らの意見に賛成を表明することで、むすびにかえたい。

文献

- 1) Mizuno Y, editor. Abstracts of the 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders. Kyoto: Wiley- Liss; 2006.
- 2) Kosaka K, editor. Abstracts of the fourth International Workshop on Dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia. Yokohama; 2006.
- 3) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, 他. Lewy小体病の臨床病理学的研究. 精神神経学雑誌. 1980; 82(5): 292-311.
- 4) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree-a new disease? Clin Neuropathol. 1984; 3(5): 185-92.
- 5) Kuzuhara S, Mori H, Izumiyama N, et al. Lewy bodies are ubiquitinated. A light and electron microscopic immunocytochemical study. Acta Neuropathol (Berl). 1988; 75(4): 345-53.
- 6) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 1996; 47(5): 1113-24.
- 7) Mirra SS, Heyman A, McKeel D, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part II. Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. Neurology. 1991; 41(4): 479-86.
- 8) Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, et al. Mutation in the alpha-synuclein gene identified in families with Parkinson's disease. Science. 1997; 276(5321): 2045-7.
- 9) Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein in Lewy bodies. Nature. 1997; 388(6645): 839-40.
- 10) Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. Am J Pathol. 1998; 152(4): 879-84.
- 11) Fujiwara H, Hasegawa M, Dohmae N, et al. alpha-Synuclein is phosphorylated in synucleinopathy lesions. Nat Cell Biol. 2002; 4(2): 160-4.
- 12) Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. J Neuropathol Exp Neurol. 2003; 62(6): 644-54.
- 13) Lippa CF, Fujiwara H, Mann DM, et al. Lewy bodies contain altered alpha-synuclein in brains

- of many familial Alzheimer's disease patients with mutations in presenilin and amyloid precursor protein genes. *Am J Pathol.* 1998; 153(5): 1365-70.
- 14) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004; 63(7): 742-9.
 - 15) Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging.* 2003; 24(2): 197-211.
 - 16) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005; 65(12): 1863-72.
 - 17) Pramstaller PP, Schlossmacher MG, Jacques TS, et al. Lewy body Parkinson's disease in a large pedigree with 77 Parkin mutation carriers. *Ann Neurol.* 2005; 58(3): 411-22.
 - 18) Singleton AB, Farrer M, Johnson J, et al. alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease. *Science.* 2003; 302(5646): 841.
 - 19) Ibanez P, Bonnet AM, Debarges B, et al. Causal relation between alpha-synuclein gene duplication and familial Parkinson's disease. *Lancet.* 2004; 364(9440): 1169-71.
 - 20) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al. Clinical heterogeneity of alpha-synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2006; 59(2): 298-309.
 - 21) Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, et al. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet.* 2006; 15(7): 1151-8.
 - 22) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al. Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Acta Neuropathol (Berl).* 2003; 105(4): 341-50.
 - 23) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999; 67(2): 189-94.
 - 24) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al. Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in (123)I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci.* 2006; 243(1-2): 101-4.
 - 25) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76(2): 249-51.
 - 26) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al. Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology.* 1996; 47(2): 462-6.
 - 27) Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2005; 64(12): 2050-5.
 - 28) Yaffe K, Petersen RC, Lindquist K, et al. Subtype of mild cognitive impairment and progression to dementia and death. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 22(4): 312-9.
 - 29) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006; 5(7): 572-7.
 - 30) Pletnikova O, West N, Lee MK, et al. Abeta deposition is associated with enhanced cortical alpha-synuclein lesions in Lewy body diseases. *Neurobiol Aging.* 2005; 26(8): 1183-92.
 - 31) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. Decreased CSF amyloid beta42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2000; 54(9): 1875-6.
 - 32) Duda JE, Giasson BI, Mabon ME, et al. novel antibodies to synuclein show abundant striatal pathology in lewy body disease. *Ann Neurol.* 2002; 52(2): 205-10.

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

Kiichi ISHIWATA,* Kenji ODA,** Muneyuki SAKATA,*** Yuichi KIMURA,* Kazunori KAWAMURA,*
Keiichi ODA,* Toru SASAKI,* Mika NAGANAWA,**** Kunihiro CHIHARA,***
Yoshiro OKUBO**** and Kenji ISHII*

*Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

**Section of Liaison Psychiatry and Palliative Medicine, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

***Graduate School of Information Science, Nara Institute of Science and Technology

****JSPS Research Fellow, Tokyo

*****Department of Psychiatry, Nippon Medical School

We investigated feasibility of positron emission tomography (PET) with [¹¹C]SA4503 for evaluating the sigma₁ receptor occupancy rate by neuroleptics. Haloperidol, which is well known to bind dopamine D₂-like receptor (D₂R) as well as to be a representative non-selective antagonist for sigma₁ receptor (σ₁R), was selected as a model drug. Three healthy male subjects underwent 60-min [¹¹C]raclopride-PET and 90-min [¹¹C]SA4503-PET scans successively at a 120-min interval twice in a day for baseline measurement and on another day for haloperidol-loading measurement 16 hours after peroral administration of 3 mg of haloperidol. Binding potential (BP) of [¹¹C]raclopride and [¹¹C]SA4503 was quantitatively evaluated and the σ₁R and D₂R occupancy rates were determined. D₂R occupancy rates by haloperidol were 64% and 62% in the caudate and putamen, respectively, 16 h after the administration, while σ₁R occupancy rates were approximately 80% in all seven regions investigated including the caudate, putamen and cerebellum 18 h after the administration, suggesting that the σ₁R receptor occupancy rate by haloperidol was slightly larger than the D₂R receptor occupancy rate. We concluded that [¹¹C]SA4503-PET can be used for evaluating the σ₁R occupancy rates by neuroleptics or other drugs.

Key words: [¹¹C]SA4503, sigma₁ receptor, receptor occupancy, haloperidol, positron emission tomography

INTRODUCTION

In vivo evaluation of receptor occupancy by antipsychotic and antihistaminergic drugs in the human brain has been investigated extensively by positron emission tomography (PET) and single-photon emission computed tomography (SPECT) with appropriate radioligands.^{1,2} These *in vivo* techniques are very useful for evaluating the ther-

apeutic effects of the drugs, for determining appropriate dosages and for developing new drugs. So far, the occupancy of drugs for dopamine, serotonin and histamine receptors were mainly evaluated.^{1–3} It is also well known that a number of neuroleptics possess moderate to high affinity for sigma binding sites, suggesting the possibility that sigma receptors mediate some of the antipsychotic effects of neuroleptics.^{4,5} The physiological and pathophysiological roles of the sigma receptors remain under investigation and are considered as targets of pharmaceuticals for several diseases.⁶ However, the sigma receptor occupancy rates by the therapeutic drugs have not been evaluated in humans by PET or SPECT, because no *in vivo* selective radioligand was available. Recently,

Received May 18, 2006, revision accepted July 21, 2006.

For reprint contact: Kiichi Ishiwata, Ph.D., Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, 1–1 Nakacho, Itabashi-ku, Tokyo 173–0022, JAPAN.

E-mail: ishiwata@pet.tmig.or.jp

Table 1 Binding potential (BP) of [¹¹C]SA4503 and [¹¹C]raclopride in the baseline and haloperidol-loading conditions and receptor occupancy rates by haloperidol

	[¹¹ C]SA4503			[¹¹ C]Raclopride		
	Binding potential*		Sigma ₁ receptor occupancy	Binding potential*		Dopamine D ₂ receptor occupancy
	Baseline	Haloperidol	%	Baseline	Haloperidol	%
Caudate	16.0 ± 1.4	3.0 ± 0.5	81.2 ± 4.9	3.3 ± 0.5	1.2 ± 0.3	64.4 ± 8.9
Putamen	18.5 ± 3.2	3.2 ± 0.5	81.9 ± 6.2	3.9 ± 0.6	1.5 ± 0.3	62.3 ± 7.8
Cerebellum	29.0 ± 1.9	5.7 ± 0.7	80.4 ± 3.1			
Frontal lobe	20.8 ± 0.8	3.8 ± 0.8	81.5 ± 3.9			
Temporal lobe	26.1 ± 4.1	4.7 ± 1.2	81.4 ± 7.0			
Occipital lobe	20.3 ± 2.1	3.9 ± 1.3	81.1 ± 4.7			
Thalamus	20.9 ± 2.1	4.8 ± 0.7	76.9 ± 2.7			

Data show mean ± SD (n = 3). *Binding potential was evaluated based on a 2-tissue 3-compartment model for [¹¹C]SA4503⁹ and a reference tissue model for [¹¹C]raclopride.¹⁵

we have developed [¹¹C]SA4503 as a selective PET ligand for sigma₁ receptor (σ₁R),⁷⁻⁹ and clinically applied it to measuring σ₁R of patients with Alzheimer's and Parkinson's disease.^{6,10}

Previously, we investigated in mice using a tissue dissection technique whether [¹¹C]SA4503 is available as an *in vivo* probe for evaluating the σ₁R occupancy rates by neuroleptics using PET.¹¹ We selected haloperidol and two other dopamine D₂-like receptor (D₂R) ligands which had high affinity for D₂R and different affinity for sigma receptors. In the present study, we measured the σ₁R occupancy rate by haloperidol in the human brain by [¹¹C]SA4503-PET as a feasibility study that [¹¹C]SA4503-PET can be applied to evaluating σ₁R occupancy rates by therapeutics. We also performed [¹¹C]raclopride-PET in the same subjects for evaluating D₂R occupancy rates by haloperidol.

MATERIALS AND METHODS

The study protocol was approved by the Institutional Ethical Committee. Three male volunteers (24 ± 4 years old) who were healthy according to the history and clinical investigations and showed no abnormality on brain MRI participated in the present study, with written informed consent obtained from each. All subjects underwent two PET scans with [¹¹C]raclopride and [¹¹C]SA4503 twice on two separate days: first for baseline measurement and 2-6 weeks later for haloperidol-loading conditions. On each day [¹¹C]raclopride-PET was started late morning and two hours later [¹¹C]SA4503-PET was followed, because [¹¹C]raclopride shows a faster clearance rate from the brain than [¹¹C]SA4503. On the second day the subjects were perorally given 3 mg of haloperidol 16 hours before [¹¹C]raclopride-PET.

The PET camera used was SET-2400W (Shimadzu, Kyoto, Japan), which has an axial field-of-view of 20 cm

and acquires 63 slices at a center-to-center interval of 3.125 mm.¹² The injected doses of [¹¹C]raclopride¹³ were 336 ± 17 MBq/5.6 ± 2.9 nmol (specific activity 74 ± 36 TBq/mmol) and those of [¹¹C]SA4503⁷ were 512 ± 160 MBq/13.6 ± 9.3 nmol (specific activity 51 ± 26 TBq/mmol). After transmission scanning with a rotating [⁶⁸Ge]/[⁶⁸Ga] line source to correct for attenuation, [¹¹C]raclopride was intravenously injected into the subject, and then a 60-min PET scanning in 2D mode (10 sec × 6 frames, 30 sec × 3 frames, 60 sec × 5 frames, 150 sec × 5 frames, and 300 sec × 8 frames) was performed without arterial blood sampling. In the second PET scan with [¹¹C]SA4503, a 90-min dynamic scan in 2D mode (10 sec × 6 frames, 30 sec × 3 frames, 60 sec × 5 frames, 150 sec × 5 frames, and 300 sec × 14 frames) was carried out together with arterial blood sampling at 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 135 and 150 sec and 3, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 and 90 min. The radioactivity levels in plasma were measured for radioactivity for gamma-counter and the time-activity curve (TAC) of plasma was calculated as Bq/ml and SUV. Metabolites of [¹¹C]SA4503 in the plasma sampled at 3, 10, 20, 30, 40 and 60 min were analyzed by high-performance liquid chromatography as previously described.⁷

The tomographic images were reconstructed using a Fourier rebinning algorithm¹⁴ and a filtered backprojection method with Butterworth filter (cutoff frequency 1.25 cycle/cm and order 2). The data were collected in a 128 × 128 × 63 matrix, and the voxel size was 2 × 2 × 3.125 mm. Voxel counts were calibrated to activity concentration (Bq/ml). Regions of interest (ROIs) were placed over the caudate, putamen, cerebellum, frontal lobe, temporal lobe, occipital lobe and thalamus and on the PET images with reference to MRI. TACs of these ROIs were calculated as Bq/ml and SUV. For quantitative measurement of the radioligand-receptor binding, the binding potential (BP) of [¹¹C]raclopride was calculated by the RPM with the

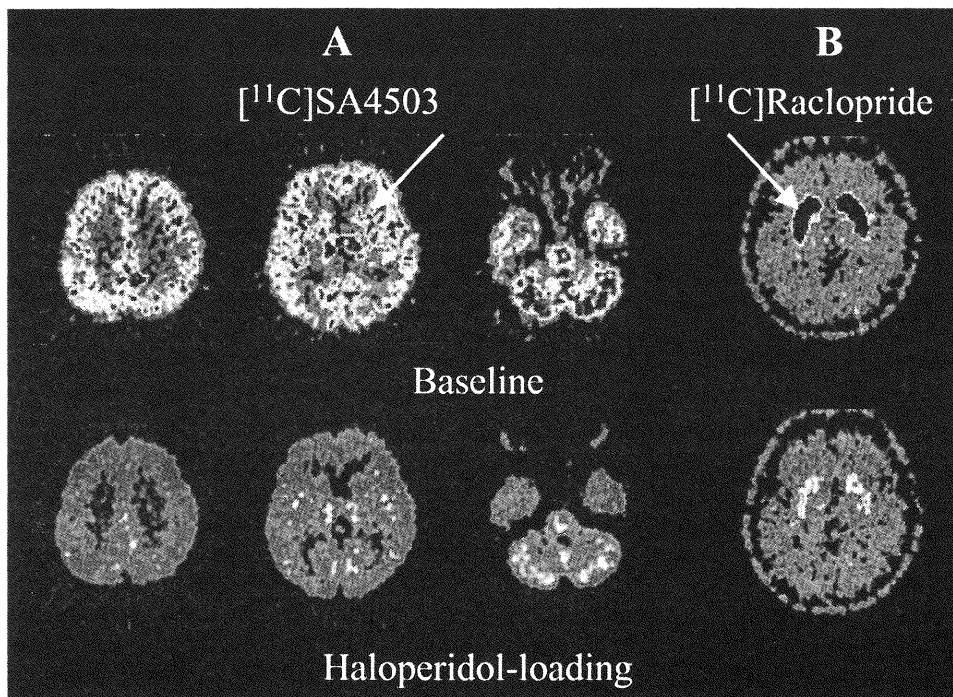


Fig. 1 PET images of $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ (A) and $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ (B) in the same healthy subject in the baseline (upper images) and haloperidol-loading (lower images) conditions. The images of $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ and $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ were acquired for 60–90 min and 40–60 min, respectively. White arrows show the striatum.

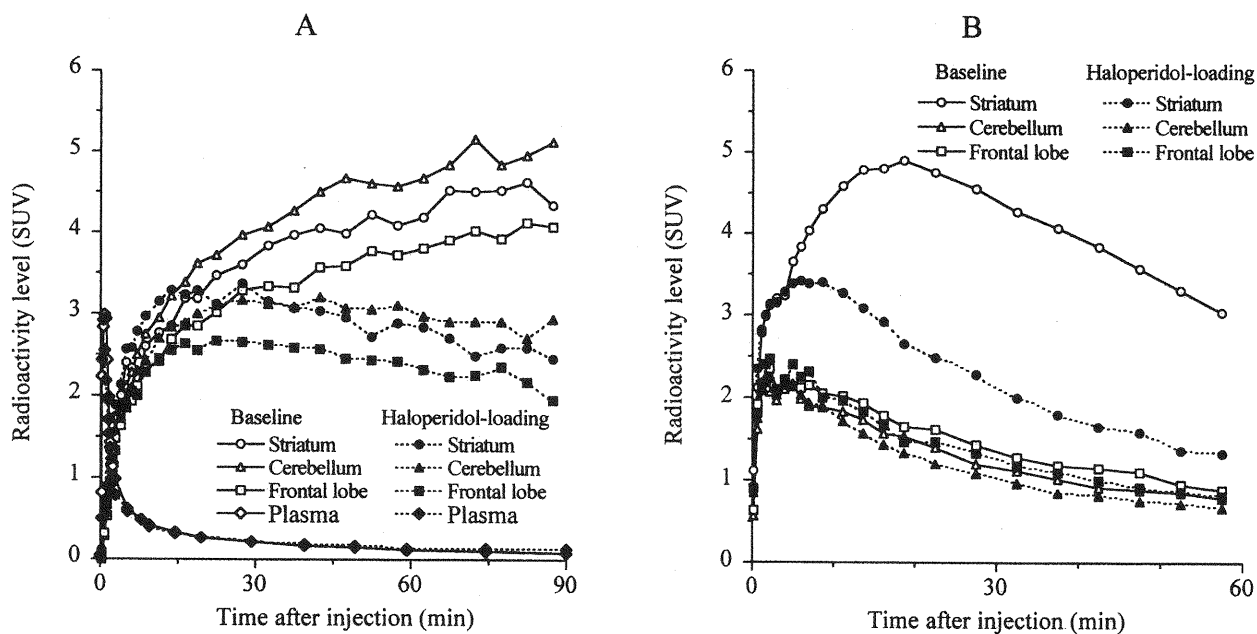


Fig. 2 Time-activity curves course of $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ (A) and $[^{11}\text{C}]\text{raclopride}$ (B) in the human brain and plasma in the baseline and haloperidol-loading conditions. Three regions of the brain were representatively selected: striatum (including caudate and putamen), cerebellum and frontal lobe.

cerebellum as a reference region.¹⁵ For the binding of $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$, using the TACs of tissues and the metabolite-corrected TAC of plasma, the kinetic analysis was carried out based on a 2-tissue 3-compartment model

having 4 parameters: K_1 , influx rate constant from plasma to brain tissue; k_2 , efflux rate constant from tissue to plasma; k_3 , association rate constant between $[^{11}\text{C}]\text{SA4503}$ and sigma_1 receptor; and k_4 , dissociation rate constant of

[¹¹C]SA4503-receptor complex.⁹ The BP was expressed as k_3/k_4 . The detailed validation of kinetic analysis of [¹¹C]SA4503 will be described elsewhere. The receptor occupancy (%) was defined as $100 \times [(BP \text{ in baseline}) - (BP \text{ in haloperidol-loading})]/(BP \text{ in baseline})$.

RESULTS AND DISCUSSION

Static PET images of [¹¹C]SA4503 and [¹¹C]raclopride in the baseline and haloperidol-loading conditions are represented in Figure 1. In the baseline, [¹¹C]SA4503 was taken up in all regions, whereas [¹¹C]raclopride was highly concentrated in the striatum. By the haloperidol-loading, the uptake of [¹¹C]SA4503 was reduced in all brain regions, while that of [¹¹C]raclopride was blocked in the striatum. The TACs in the striatum, cerebellum, frontal lobe and plasma are represented in Figure 2. The levels of radioactivity in plasma rapidly decreased to a similar extent in the two conditions. In the baseline measurement of [¹¹C]SA4503, the levels of radioactivity increased in all seven regions of the brain over 90 min in the case of Figure 2, or reached an apparent equilibrium state for 60 to 90 min in the other case (not shown), whereas the levels reached a plateau for 15–30 min and then decreased in the haloperidol-loading. The mean SUV values of [¹¹C]SA4503 for 60–90 min in the haloperidol-loading ranged approximately 55–65% of those in the baseline in the seven regions. BP was greatly reduced and the σ 1R occupancy rates by haloperidol were approximately 80% in the seven regions investigated (Table 1).

In the case of [¹¹C]raclopride, the striatal uptake was greatly reduced by haloperidol-loading, while the levels of radioactivity in the other regions were not influenced by the haloperidol-treatment. The D2R occupancy rates based on BP values were 64% and 62% in the caudate and putamen, respectively (Table 1).

A number of neuroleptics possess moderate to high affinity for sigma binding sites, suggesting the possibility that sigma receptors mediate some of the antipsychotic effects of neuroleptics.⁴ Frieboes et al. reported that haloperidol and the specific sigma ligand panamesine have similar antipsychotic properties regarding immunomodulation and sleep-electroencephalographic changes.¹⁶ These findings suggest indirectly the binding of haloperidol to sigma receptors. The present study directly demonstrated the binding of haloperidol to σ 1Rs in the human brain by [¹¹C]SA4503-PET. It is notable that the σ 1R occupancy rates by haloperidol were larger than the D2R occupancy rates. A similar finding was previously observed in mice using a tissue dissection technique.¹¹ However, the present and previous studies indicated no association between σ 1R occupancy rates and antipsychotic efficacy of haloperidol. Thus, evaluation of the σ 1R occupancy rates by haloperidol or other antipsychotic drugs in relation to behavioral potency in humans by [¹¹C]SA4503-PET is of great interest.

In the present study, we performed quantitative evaluation of the binding of [¹¹C]SA4503 to σ 1Rs using a standard method based on a 2-tissue 3-compartment model having 4 parameters. We also applied the graphical analysis using a Logan plot to the quantitative evaluation.¹⁷ The Logan plot is a suitable method for parametric imaging of ligand-receptor binding because of its algorithmic simplicity and fast calculation speed, but it provides total distribution volume including both specific and non-specific binding, but not BP. However, the results showed good agreement in the receptor occupancy rates between BP and DVt, and it implied that the receptor density of σ 1Rs could be visualized using Logan plot. The details will be described elsewhere.

In conclusion, [¹¹C]SA4503-PET can be used for evaluating σ 1R occupancy rates by neuroleptics or other drugs. The technique could be valuable for developing new drugs and for evaluating the therapeutic effects of drugs in term of σ 1R occupancy.

ACKNOWLEDGMENTS

This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research (B) No. 13557077 and Scientific Research (C) No. 18591373 and for JSPS Fellows No. 18-6916 from the Japan Society for the Promotion of Science. The authors thank Ms. Miyoko Ando for her care of the subjects undergoing PET measurement.

REFERENCES

1. Kasper S, Tauscher J, Kufferle B, Barnas C, Pezawas L, Quiner S. Dopamine- and serotonin-receptors in schizophrenia: results of imaging-studies and implications for pharmacotherapy in schizophrenia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1999; 249 (Suppl 4): 83–89.
2. Nyberg S, Nilsson U, Okubo Y, Halldin C, Farde L. Implications of brain imaging for the management of schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13 (Suppl 3): S15–S20.
3. Tashiro M, Mochizuki H, Sakurada Y, Ishii K, Oda K, Kimura Y, et al. Brain histamine H₁ receptor occupancy of orally administered antihistamines measured by positron emission tomography with ¹¹C-doxepin in a placebo-controlled crossover study design in healthy volunteers: a comparison of olopatadine and ketotifen. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 16–26.
4. Debonnel G, de Montigny C. Modulation of NMDA and dopaminergic neurotransmissions by sigma ligands: possible implications for the treatment of psychiatric disorders. *Life Sci* 1996; 58: 721–734.
5. Walker JM, Bowen WD, Walker FO, Matsumoto RR, de Costa B, Rice KC. Sigma receptors: biology and function. *Pharmacol Rev* 1990; 42: 355–402.
6. Hashimoto K, Ishiwata K. Sigma receptor ligands: Possible application as therapeutic drugs and as radiopharmaceuticals. *Curr Pharm Design* 2006; 12: 3915–3928.
7. Kawamura K, Ishiwata K, Tajima H, Ishii S, Matsuno K, Homma Y, et al. *In vivo* evaluation of [¹¹C]SA4503 as a PET

- ligand for mapping CNS sigma₁ receptors. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 255–261.
8. Kawamura K, Ishiwata K, Shimada Y, Kimura Y, Kobayashi T, Matsuno K, et al. Preclinical evaluation of [¹¹C]SA4503: radiation dosimetry, *in vivo* selectivity and PET imaging of sigma₁ receptors in the cat brain. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 285–292.
 9. Kawamura K, Kimura Y, Tsukada H, Kobayashi T, Nishiyama S, Kakiuchi T, et al. An increase of sigma₁ receptors in the aged monkey brain. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 745–752.
 10. Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Kawamura K, et al. Function of sigma₁ receptors in Parkinson's disease. *Acta Neurologica* 2005; 112: 103–107.
 11. Ishiwata K, Kawamura K, Kobayashi T, Matsuno K. Sigma₁ and dopamine D₂ receptors occupancy in the mouse brain after a single administration of haloperidol and two dopamine D₂-like receptor ligands. *Nucl Med Biol* 2003; 30: 429–434.
 12. Fujiwara T, Watanuki S, Yamamoto S, Miyake M, Seo S, Itoh M, et al. Performance evaluation of a large axial field-of-view PET scanner: SET-2400W. *Ann Nucl Med* 1997; 11: 307–313.
 13. Langer O, Någren K, Dolle F, Lundkvist C, Sandell J, Swahn CG, et al. Precursor synthesis and radiolabelling of the dopamine D₂ receptor ligand [¹¹C]raclopride from [¹¹C]methyl triflate. *J Label Compds Radiopharm* 1999; 42: 1183–1193.
 14. Defrise M, Kinahan PE, Townsend DW, Michel C, Sibomana M, Newport DF. Exact and approximate rebinning algorithms for 3-D PET data. *IEEE Trans Med Imaging* 1997; 16: 145–158.
 15. Gunn RN, Lammertsma AA, Hume SP, Cunningham VJ. Parametric imaging of ligand-receptor binding in PET using a simplified reference region model. *NeuroImage* 1997; 6: 279–287.
 16. Frieboes RM, Murck H, Antonijevic I, Kraus T, Hinze-Selch D, Pollmacher T, et al. Characterization of the sigma ligand panamesine, a potential antipsychotic, by immune response in patients with schizophrenia and by sleep-EEG changes in normal controls. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 141: 107–110.
 17. Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wolf AP, Dewey SL, Schlyer DJ, et al. Graphical analysis of reversible radioligand binding from time-activity measurements applied to [¹¹C-methyl]-(-)-cocaine PET studies in human subjects. *J Cereb Blood Flow Meta* 1990; 10: 740–747.

Parkinsonism in Type I Gaucher's Disease

Kaori Itokawa¹, Naotoshi Tamura¹, Nobutaka Kawai², Kunio Shimazu¹ and Kenji Ishii³

Abstract

The majority of patients with type I Gaucher's disease never develop neurological signs or symptoms. However, several case reports of Parkinson's disease associated with type I Gaucher's disease have been published, suggesting a genetic link between the two diseases. Hence, detailed clinical investigations are required when the two diseases occur simultaneously, in order to determine whether this is coincidental or whether a true association is present. We present a Japanese man in whom parkinsonism was associated with type I Gaucher's disease. Findings of brain positron tomography (PET) and metaiodobenzylguanidine (MIBG) cardiac scintigraphy are presented.

Key words: Gaucher's disease, parkinsonism, metaiodobenzylguanidine myocardial SPECT, fluorodeoxyglucose PET, levodopa

(DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1790)

Case Report

A 42-year-old man with type I Gaucher's disease was admitted to our hospital with an 8-month history of poor mobility of the right leg. His intelligence seemed normal; he was working in computer engineering with no reported difficulties. Gaucher's disease had been diagnosed at the age of 31, based on the following typical findings; hepatosplenomegaly, Gaucher cells on bone marrow biopsy, reduction in β -glucosidase activity, and L444P/R463C mutation of the glucocerebrosidase gene on genetic analysis. Enzyme replacement therapy had been started at the age of 34, and signs of Gaucher's disease, including anemia and hepatosplenomegaly, were absent at the present admission. On neurological examination, cogwheel-type rigidity was evident in the right upper and lower limbs, and poor arm swing was noted on walking, but tremor was absent. Mental function was normal. However, his speech was limited and monotonous, and facial expression was masked. Finger tapping was slow on the right side but repulsion was absent. Deep tendon reflexes were normal and pathological reflexes were absent. Dysdiadochokinesis was absent. Brain MRI failed to demonstrate any lesions. PET using [F-18] fluorodeoxyglucose (FDG) as a tracer showed hypometabolism in

the frontal and parietal cortices, although metabolism in the striatum was well preserved (Fig. 1). [I-123] MIBG myocardial SPECT revealed persistent low uptake in the infero-posterior area on early phase and complete absence of MIBG uptake in this area on delayed phase. [Tc-99m] tetrofosmin SPECT revealed low uptake in the septum and inferior areas (Fig. 2), suggesting that the reduced MIBG uptake in these areas was due to old myocardial infarction. However, ECG was normal, and the patient denied any history of apparent myocardial infarction. Levodopa-carbidopa therapy was commenced at an initial dose of 100 mg daily and subsequently increased to 200 mg daily, following which his gait disturbance and hand immobility were resolved.

Discussion

In their case report of Parkinson's disease associated with type I Gaucher's disease, Tayebi et al (1) described a crossover between the glucocerebrosidase gene (GBA) and metaxin gene. The metaxin gene is involved in mitochondrial function, which may be altered in Parkinson's disease. Aharon-Peretz et al (2) reported that 31.3% of cases with Parkinson's disease exhibit genetic susceptibility. These studies suggest a common genetic basis for both Gaucher's disease and Parkinson's disease. To date, no anomaly in the

¹ Department of Neurology, Saitama Medical University, Saitama, ² Department of Hematology, Saitama Medical University, Saitama and ³ Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo

Received for publication February 21, 2006; Accepted for publication June 20, 2006

Correspondence to Dr. Kaori Itokawa, Department of Neurology, Saitama Medical School, 38 Moro Hongo, Moroyama-cho, Iruma-gun, Saitama 350-0495