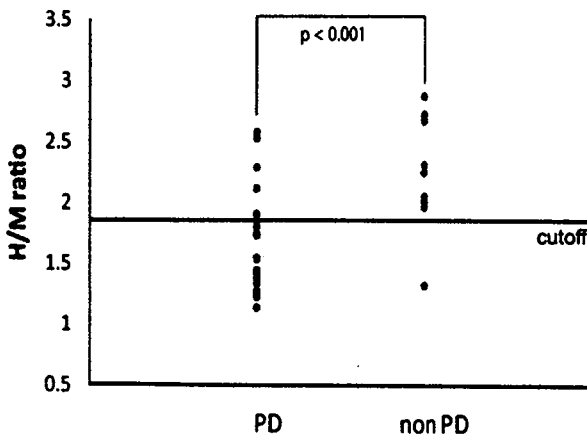


### A. Early image



### B. Delayed image

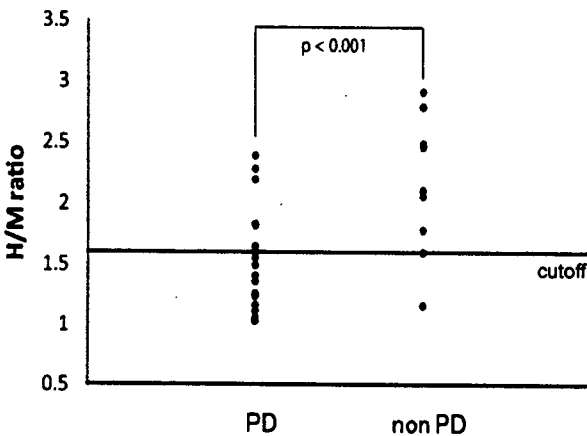
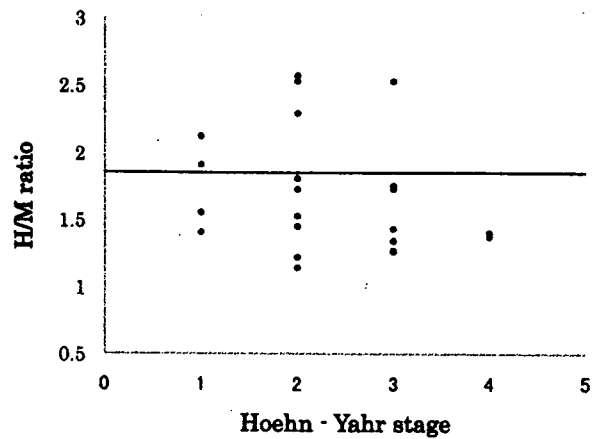


図1 PETで診断したパーキンソン病(PD)群と非パーキンソン病(non PD)群における<sup>123</sup>I-IMBG心筋シンチのH/M比の違い。A: 早期像(Early image)、B: 後期像(Delayed image)。カットオフ値をearly image < 1.85、delayed image < 1.6と設定すると、PD診断のearly imageによる感度は72.7%、特異度は90.0%であり、delayed imageによる感度は77.3%、特異度は90.0%である。

early imageで < 1.85、delayed imageで < 1.6と設定すると、PD診断のearly imageによる感度は72.7%、特異度は90.0%であり、delayed imageによる感度は77.3%、特異度は90.0%である。実際にはオーバーラップがかなりあるので、80%以上の感度を得られるようにカットオフ値を設定すると、特異度は70%程度まで下が

る。

### A. Early image



### B. Delayed image

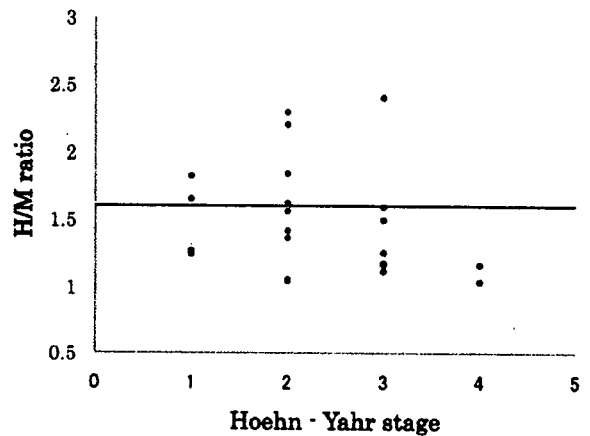


図2 パーキンソン病(PD)群における<sup>123</sup>I-IMBG心筋シンチH/M比とHoehn-Yahr重症度分類の関係。病初期からH/M比が高度に低下している症例が見られる一方、H-Y stage IIIでもH/M比が正常の症例が存在する。H/M比によるPD診断は病初期では感度が悪いことが分かる。

次に、PD群のHoehn-Yahr重症度分類にもとづく重症度別のH/M比を検討した(図2)。重症度の進行とともにH/M比が低下する傾向は大まかに認められるが、良好な相関は見られない。H-Y stage I度とII度の初期症例に限ってみると、前述のカットオフ値によるPD診断の感度は、early imageで61.5%、delayed imageで69.2%と低い。

そこで、<sup>123</sup>I-IMBG心筋シンチのH/M比と、

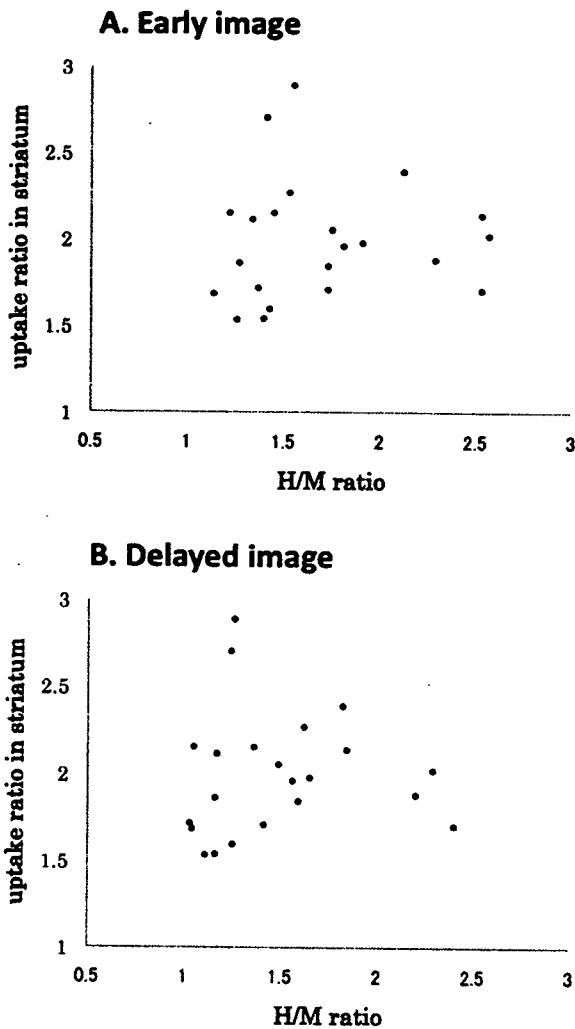


図3 パーキンソン病 (PD) 群における  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチ H/M 比と線条体における  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み (対小脳比) の関係。両者の間に有意な相関は見られず、末梢の変性と中枢の変性の進行は一致しないことが示唆される。

黒質線条体ドパミンニューロンの変性進行の指標である線条体における  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み値との相関を検討した (図3)。両指標とも、病態の進行とともに低下すると言われているが、この両者の間に有意な相関は認めなかった (early image:  $p = 0.78$ , delayed image:  $p = 0.86$ )。

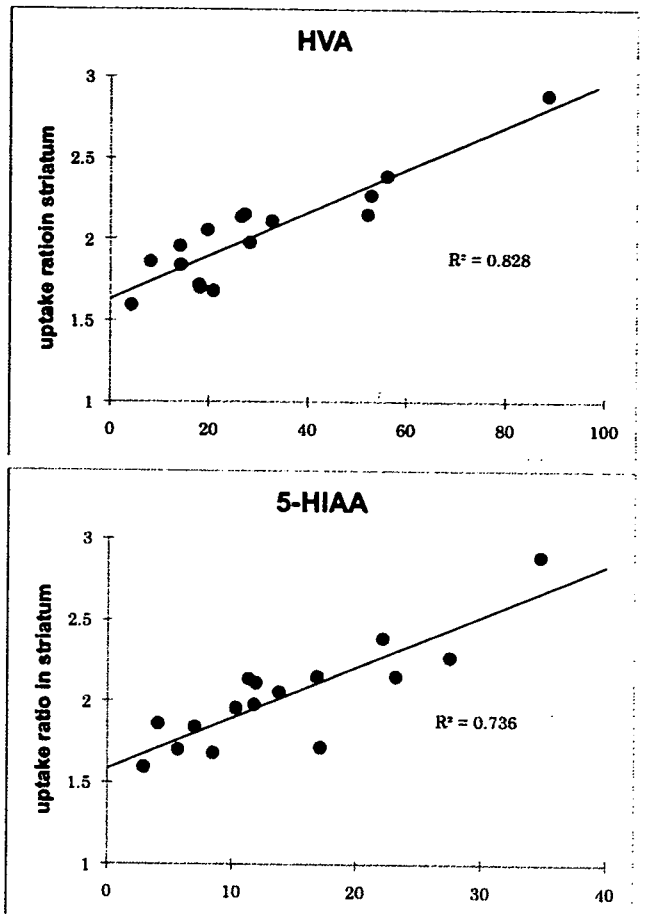


図4 パーキンソン病患者における髄液カテコラミン代謝物濃度と黒質変性の関係。髄液中 HVA および 5-HIAA 濃度 (横軸, ng/ml) と PET で測定した線条体への  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み (縦軸, 対小脳比) の散布図。HVA ( $p < 0.001$ )、5-HIAA ( $p < 0.001$ ) とともに良好な相関を認める。髄液カテコラミン代謝物はパーキンソン病において黒質変性を反映した良い指標となると考えられる。

## 2. 黒質変性の進行と髄液 HVA、5-HIAA 測定値の関係

パーキンソン病患者群においては髄液中の HVA および 5-HIAA と線条体における  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み値との間には良好な相関関係が見られた (図4)。一方、6例の多系統萎縮症と1例の進行性核上性麻痺を含む非パーキンソン病患者群においては、症例数は少ないもののパーキン

ソン病群のような良好な相関関係は見られなかった (図5)。

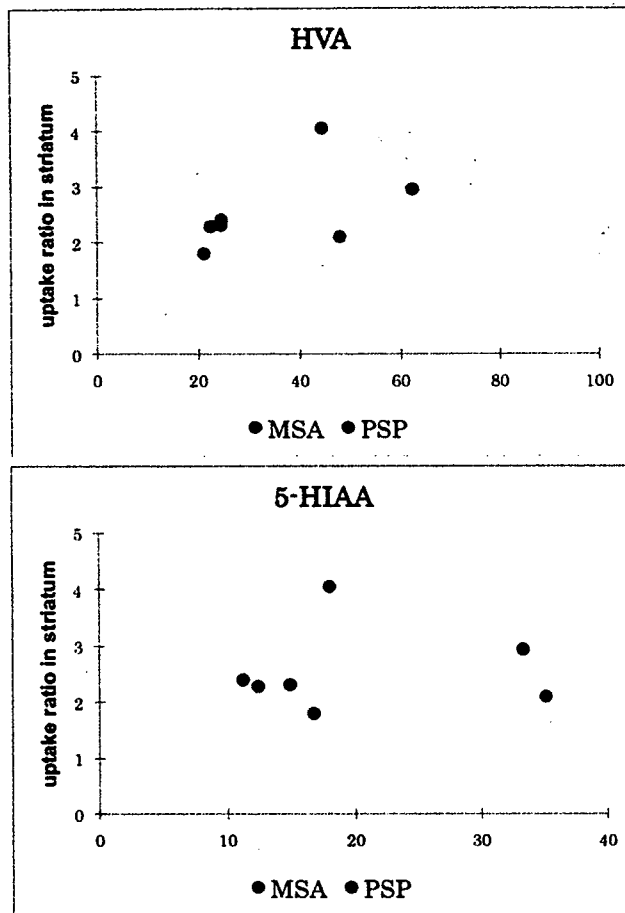


図5 非パーキンソン病患者における髄液カテコラミン代謝物濃度と黒質変性の関係。髄液中 HVA および 5-HIAA 濃度 (横軸, ng/ml) と PET で測定した線条体への  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み (縦軸, 対小脳比) の散布図。両者の間に明確な相関関係はみられず、黒質変性は、他のカテコラミン産生部位である青斑核や縫線核などの変性と並行して進行するわけではないと考えられる。

#### D. 考察

昨年度、複数施設の症例を合わせて同様の検討を行ったところ、 $^{123}\text{I}$ -IMBG 心筋シンチの H/M 比によるパーキンソン病診断の感度は予想されたほど高くはないことが示唆された。しかし、施設による撮像方法やカットオフ値の違い、症例選択のバイアスなどの問題があることが指摘されたため、今回 1 施設の症例に限定し、症例選択の基準を明確にして再検討した。

今回の結果からも  $^{123}\text{I}$ -IMBG 心筋シンチの

H/M 比によるパーキンソン病診断は、特異性は高いが、感度は病初期において高くはないことが明らかになった。この検査は、病初期に鑑別診断の目的で補助診断として用いられる傾向があるが、本研究の結果から H-Y 重症度  $\square$  ないし  $\square$  度のパーキンソン病症例の 3-4 割は正常値を示すと予想され、結果の解釈には十分注意すべきであると考えられる。

$^{123}\text{I}$ -IMBG 心筋シンチの H/M 比と線条体における  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み値との間に有意な相関を欠いていることは、中枢における黒質線条体系の変性と末梢における心臓交感神経系の変性の進展に一定した関係がないことを示している。全身疾患としての Lewy 小体病の進展様式は多様であり、中枢が先行する症例もあれば、末梢が先行する症例もあると考えられる。今回検討した検査方法が診断のみならず病態進展のマーカーとしてどのような意義を有するかについては、更に詳細な検討が必要である。

最後に、髄液中の HVA および 5-HIAA 濃度はパーキンソン病群においては線条体における  $^{11}\text{C}$ -CFT 取り込み値ときわめて良い相関関係が見られたのに対し、多系統萎縮症と指囊正確情勢麻痺症例では少数例の検討ではあるが、パーキンソン病で見られたような良好な相関関係が認められなかったことは興味深い。髄液中の HVA および 5-HIAA の供給源となる中枢カテコラミン系産生細胞は黒質のみに存在するわけではなく、青斑核、縫線核、中脳などに分布している。従って、パーキンソン病においてはこれら中枢カテコラミン系産生細胞の変性が比較的同期して進行すると考えられるが、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺においては症例によるバラツキが大きいことが示唆される。

#### E. 結論

パーキンソン病においては中枢における黒質線条体系の変性と末梢における心臓交感神経系の変性は独立して進む。このため、 $^{123}\text{I}$ -IMBG 心筋シンチの H/M 比によるパーキンソン病診

断の感度は H-Y 重症度□および□度の軽症例では 60%台に留まり、H/M 比が正常であってもパーキンソン病を否定する根拠とすべきではない。パーキンソン病では髄液 HVA および 5-HIAA でみた中枢ドパミン代謝・セロトニン代謝の低下は黒質線条体の変性をよく反映しており、病態進行の良い指標となる。

[参考文献]

1. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-194.
2. Abdo WF, De Jong D, Hendriks JC, et al. Cerebrospinal fluid analysis differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;19:571-579.
3. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
4. Piccini P, Whone A. Functional brain imaging in the differential diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:284-290.

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. *NeuroImage* 40(1): 26-34, 2008.

- 2) Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. Measurement of the <sup>11</sup>C-flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. *J Neurol Sci* doi:10.1016/j.jns.2007.11.017. . .
- 3) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy. *NeuroReport* 19(2):145-150, 2008
- 4) Kimura Y, Naganawa M, Sakata M, Ishikawa M, Mishina M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Distribution volume as an alternative to the binding potential for sigma1 receptor imaging. *Ann Nucl Med* 21:533-335, 2007
- 5) Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Miyatake R, Fujisaki M Shimizu E, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: A PET study using [<sup>11</sup>C]SA4503. *Biol Psychiatry* 62(8):878-883, 2007
- 6) Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y, Ishii K. Distribution of adenosine A2A receptors in normal human brain by [<sup>11</sup>C]TMSX PET. *Synapse* 61(9):778-784, 2007
- 7) Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Chihara K, Ishiwata K. Mapping of human cerebral sigma1 receptors using positron emission tomography and [<sup>11</sup>C]SA4503. *NeuroImage* 35:1-8, 2007
- 8) Sasaki T, Nariai T, Sato K, Oda K, Ishii K. A comparative study of bioradiography in human brain slice and preoperative PET imaging. *Brain Res* 114:19-27, 2007
- 9) Naganawa M, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Time and spatial blood information estimation using Bayesian ICA in dynamic cerebral positron emission tomography. *Dig Sig Proc* 17(5):979-993, 2007

- 10) Oishi N, Mima T, IshiiK, Bushara KO, Hiraoka T, Ueki Y, Fukuyama H, Hallett M. Neural correlates of regional EEG power change. Neuroimage 15(4):1301-1312, 2007
- 11) 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 254(7):890-896, 2007
- 12) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Suzuki M, Kobayashi S, Ishiwata K, and Katayama Y. Correlation between each task of the Mini-Mental State Examination and regional glucose hypometabolism in at-rest Alzheimer's disease patients. Geriatr Gerontol Int 7: 124-130, 2007
- 13) 石井賢二. 高齢者医療における PET の役割. 日本老年医学会雑誌 44:143-153, 2007
- 14) 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
- 15) 石井賢二. アルツハイマー病に対する FDG-PET の有用性. PET Link No.7 13-15, 2007
2. 学会発表
- 1 Kimura, Y., Naganawa, M., Oda, K., Ishii, K. and Ishiwata, K.;Omission of serial arterial blood sampling in thoracoabdomen for Logan plot using intersectional searching algorithm for receptor imaging;SNM 54th Annual Meeting;Washington, DC;2007.6.2-6
- 2 Mishina, M., Ishiwata. K., Ohyama. M., Kitamura. S., Kimura, Y., Oda, K., Kobayashi, S., Katayama, Y. and Ishii, K.;Evaluation of sigma1 receptors in Alzheimer's disease using [<sup>11</sup>C]SA4503 PET; Brain'07 and BrainPET'07;Osaka;2007.5.20-24
- 3 Kimura, Y., Naganawa, M., Sakata, M., Ishikawa, M., Mishina, M., Oda, K., Ishii, K. and Ishiwata, K.;Distribution volumes as an alternative to binding potentials for sigma1 imaging;Brain'07 and BrainPET'07; Osaka;2007.5.20-24
- 4 Naganawa, M., Kimura, Y., Ishii, K., Oda, K. and Ishiwata, K.;Elimination of arterial blood sampling in Logan plot using intersectional searching algorithm and clustering in [<sup>11</sup>C]TMSX PET;Brain'07 and BrainPET'07; Osaka;2007.5.20-24
- 5 Saito Y, Ishii K, Sakuma K, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H;Neural correlates of song recognition - difference in familiarity judgement by lyrics, melody, and song;37th Annual Meeting of Society for Neuroscience; San Diego; 2007.11.3-2007.11.7
- 6 Hashimoto M, Ishii K, Kimura K, Oda K, Kawasaki K, Ishikawa M, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K;Direct comparison of in vivo accumulation of two amyloid imaging probes [<sup>11</sup>C]PIB and [<sup>11</sup>C]BF227 in Alzheimer's disease;37th Annual Meeting of Society for Neuroscience;San Diego;2007.11.3-2007.11.7
- 7 Ishii K;The role of amyloid imaging in dementia;54th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine;Washington DC;2007.6.2-2007.6.6
- 8 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 石渡喜一;動態クラスタリング法を用いた <sup>11</sup>C-Verapamil PETによるP糖タンパク機能画像化;日本分子イメージング学会第2回総会・学術集会;福井市;2007.6.28-29
- 9 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 石渡喜一;動態クラスタリング法を用いた <sup>11</sup>C-Verapamil PETによるP糖タンパク機能画像化;日本分子イメージング学会第2回総会・学術集会;福井市;2007.6.28-29

- 10 石井賢二;アルツハイマー病の画像診断;第17回日本保健科学学会学術集会;東京;2007.9.7-8
- 11 藤原佳典、大場宏美、小宇佐陽子、李相倫、西真理子、渡辺直紀、吉田裕人、深谷太郎、天野秀紀、佐久間尚子、石井賢二、明石圭子、角野文彦、内田勇人、新開省二;世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム“REPRINTS”1.活動継続者と辞退者の比較;第66回日本公衆衛生学会総会、松山市、2007.10.24-2007.10.26
- 12 織田圭一、石井賢二、石渡喜一;円筒型ファントムと人頭型ファントムによるPET測定と比較;第35回日本放射線技術学会秋季学術大会;名古屋市;2007.10.25-2007.10.27
- 13 石井賢二;健康者脳代謝画像データベースとその応用 -診断、応用病態探索から治験、疫学研究まで-;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 14 細田千尋、成相直、百瀬俊也、稲次基希、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎;もやもや患者の高次脳機能障害と局所脳代謝異常との関連性-血行再建術による変化の検討-;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 15 石井賢二、橋本昌也、木村裕一、石川雅智、織田圭一、川崎敬一、齋藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、村山繁雄、石渡喜一;認知症診断におけるPIB-PETの意義:Voxel Based Morphometryとの比較;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 16 石井賢二、橋本昌也、木村裕一、石川雅智、織田圭一、川崎敬一、齋藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、村山繁雄、石渡喜一;認知症診断におけるPIB-PETの意義:FDG-PETとの比較;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 17 橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦;アルツハイマー病脳におけるアミロイドローベ<sup>[11C]</sup>PIB及び<sup>[11C]</sup>BF227の比較検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 18 嶋田裕之、石井賢二、安宅鈴香、河邊讓治、吉岡英斗、和田康弘、川村悦史、織田圭一、石渡喜一、塩見進、渡邊恭良;PIB-PET画像撮影における施設間格差の検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 19 川崎敬一、石井賢二、佐久間尚子、呉田陽一、伏見貴夫、藤原佳典、新開省二、橋本昌也、石川雅智、織田圭一、石渡喜一;健康高齢者における認知機能と安静時FDG-PET脳機能画像の相関;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 20 三品雅洋、石井賢二、木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、鈴木正彦、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一;<sup>[11C]</sup>TMSX PETを用いた被殻アデノシンA<sub>2A</sub>受容体分布の加齢変化の検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 21 木村裕一、長縄美香、志田原美保、関千江、織田圭一、石井賢二、石渡喜一;<sup>11</sup>C-Verapamil P糖タンパク機能画像化に対するクラスタリング動態法の適用;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 22 坂田宗之、木村裕一、長縄美香、石川雅智、織田圭一、石井賢二、橋本謙二、千原國宏、石渡喜一;<sup>[11C]</sup>SA4503-PETによるシグマ1受容体動態解析における撮影時間の短縮;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 23 織田圭一、石井賢二、石渡喜一;人頭型ファントムによるPET測定の有用性;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 24 石川雅智、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、伊藤雅臣、橋本謙二、石渡喜一;ドネペジルによるシグマ受容体の占拠:<sup>[11C]</sup>SA4503-PETを用いて;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 25 石橋賢士、橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、織茂智之、山川通隆、齋藤祐子、村山繁雄、織田圭一、石渡喜一、石井賢二;<sup>11</sup>C-CFT, <sup>11</sup>C-Raclopride PETで診断を確認したパーキンソン病での<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチの検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 26 三品雅洋、石井賢二、石渡喜一;アデノシン受容体-Dパミンとの関連-;第48回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18

- 27 石井賢二;アミロイド・イメージング;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 28 石井賢二、橋本昌也、石渡喜一、木村裕一、織田圭一、齊藤祐子、徳丸阿耶、金丸和富;アミロイドプローブ PIB と FDG-PET による認知症の早期診断;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 29 金丸和富、金丸晶子、石井賢二、赤星建彦;アルツハイマー病に対する音楽療法の PET を用いた評価;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 30 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、鈴木正彦、小林士郎、片山泰朗;未治療パーキンソン病におけるアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体とドパミントランスポータの左右差;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 31 西岡健弥、新井健夫、吉野浩代、小尾智一、溝口功一、石井賢二、水野美邦、服部信孝;SNCA

duplication における臨床遺伝学的解析の検討;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18

- 32 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連する遠隔部位の機能亢進;第 48 回日本神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

該当せず

##### 2. 実用新案登録

該当せず

##### 3. その他

該当せず

## パーキンソン病および関連疾患における脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連-その後の追跡結果

分担研究者：金丸和富<sup>1)</sup>

協力研究者：小宮正<sup>1)</sup>, 山川通隆<sup>2)</sup>

主任研究者：村山繁雄<sup>3)</sup>

- 1) 東京都老人医療センター神経内科, 2) 東京都老人医療センター放射線科,  
3) 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

### 研究要旨

【目的】パーキンソン病 (PD) においては, MIBG 心筋シンチにおける H/M 比の低下や脳脊髄液 HVA, 5HIAA の低下がみられる. 以前, PD および関連疾患 (発症早期例, PD Yahr II まで) における MIBG 心筋シンチと脳脊髄液 HVA, 5HIAA との相関について検討し, MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA, 5HIAA との間で関連は認めなかったと報告した. この結果からは, 発症初期の症例では, 中枢のドパミンやセロトニン系の障害と末梢の交感神経 (ノルアドレナリン系) の障害の程度が異なることが, 示唆された. 今回, それらの症例の追跡結果について報告し, 検査の有用性について検討を加えた.

【方法】対象は抗パーキンソン剤を内服していない PD および類縁疾患患者で MIBG 心筋シンチと脳脊髄液検査を 6 ヶ月以内に施行した 27 例 (79.0±6.3 歳. 男 14 例, 女 13 例). それらの症例を以下の 4 群に分けて, その後の追跡結果をわかった範囲で報告する.

【結果】1) MIBG 心筋シンチ早期像 H/M 比 (基準値 1.9 以上) と CSF HVA (基準値 20ng/ml 以上) がいずれも低値 (n=9): その後の追跡により PD 3 例, レビー小体型認知症 (DLB) 疑い 2 例. 2) H/M 比と CSF HVA がいずれも正常の症例 (n=4): 薬剤性パーキンソニズム (sulpiride による) 1 例, 進行性核上性麻痺 (PSP) 疑い 1 例. 3) H/M 比が低値で CSF HVA が正常範囲の症例 (n=6): PD 1 例, 多系統萎縮症 (MSA) 1 例, PSP 疑い 1 例, 診断困難なパーキンソニズム 1 例, 頸椎症など他疾患の疑い 1 例. 4) H/M 比が正常で CSF HVA 低値の症例 (n=8): PD 2 例 (Yahr I, II), PSP 疑い 2 例, アルツハイマー病疑い 2 例, となっている.

【結論】MIBG 心筋シンチ H/M 比と CSF HVA の両者が低値の場合はレビー小体病 (PD, DLB) の診断上問題ないようである. しかし, 両者が不一致 (どちらかが低値) である場合, PD やその他のパーキンソン関連疾患などの可能性があり総合的判断や経過観察を要する.



## A. 研究目的

パーキンソン病(PD)においては、脳脊髄液ホモバニリン酸 (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, および, MIBG 心筋シンチにおける H/M 比の低下がみられる. 特に, MIBG 心筋シンチは, 織茂らの報告<sup>1</sup>以来, PD の診断のための補助検査法として広く用いられるようになってきている.

以前, PD および関連疾患における比較的初期の症例について, 脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連について検討した. パーキンソン症状の発症初期の症例において, 中枢のドパミン系やセロトニン系の障害と末梢の交感神経 (ノルアドレナリン系) の障害との関連を検討するためであった. その結果, 脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチの H/M 比との間で相関はなく, 発症初期の症例では, 中枢のドパミンやセロトニン系の障害と末梢の交感神経 (ノルアドレナリン系) の障害の程度が異なることが, 示唆された.

今回, それらの症例を追跡した結果を示し, 発症初期におけるそれぞれの検査の有用性について検討した.

## B. 研究方法

対象は, 抗パーキンソン剤を内服していない PD (Yahr II まで) および類縁疾患患者で両者の検査を 6 ヶ月以内に施行した 27 例 (79.0 ± 6.3 歳. 男 14 例, 女 13 例). MIBG 心筋シンチの早期像 H/M 比と HVA, 5HIAA の測定値との相関を検討した. 脳脊髄液 HVA, 5HIAA 濃度 (ng/ml) は, 高速液体クロマトグラフィー多次元分析装置 (Neurochem, ESA Inc, MA) により測定した.

それらの症例の, その後の追跡結果について調べ得た範囲で検討を加えた. 追跡結果は, 以下の 4 群に分けて検討した. 脳脊髄液 HVA と

5HIAA は, 有意に相関しており, 脳脊髄液の指標は, ドパミンの代謝物である HVA を用いた.

1) MIBG 心筋シンチ早期像 H/M 比 (基準値 1.9 以上) と CSF HVA (基準値 20ng/ml 以上) がいずれも低値群 (n=9). 2) H/M 比と CSF HVA がいずれも正常群 (n=4). 3) H/M 比が低値で CSF HVA が正常範囲の症例 (n=6). 4) H/M 比が正常で CSF HVA 低値の症例 (n=8).

## (倫理面への配慮)

脳脊髄液検査と心筋シンチは, 患者から承諾を得た後に施行した.

## C. 研究結果

1, 脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連

脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチの早期像 H/M 比との相関を検討した結果, いずれも関連は認めなかった (図 1, 2).

2, その後の追跡結果 (4 群に分けて検討)

1) MIBG 心筋シンチ早期像 H/M 比 (基準値 1.9 以上) と CSF HVA (基準値 20ng/ml 以上) がいずれも低値群 (n=9)

その後の追跡により PD 2 例, レビー小体型認知症 (DLB) 疑い 2 例が follow されている.

2) H/M 比と CSF HVA がいずれも正常群 (n=4)

薬剤性パーキンソニズム 1 例 (スルピリドの中止によりパーキンソン症状が改善し薬剤性パーキンソニズムと考えられる症例), および, 進行性核上性麻痺 (PSP) 疑い 1 例.

3) H/M 比が低値で CSF HVA が正常範囲の症例 (n=6)

PD 1 例 (H/M 比 1.26, HVA 20.6 ng/ml), 多系統萎縮症 (MSA) 1 例 (H/M 比 1.32, HVA 22.5 ng/ml), PSP 疑い 1 例 (H/M 比 1.44, HVA 24.6 ng/ml), 診断困難なパーキンソニズム 1 例 (H/M 比 1.26, HVA 21.9 ng/ml), 頸椎症など他疾患の疑い 1 例 (H/M 比 1.39, HVA 25.4 ng/ml).

4) H/M 比が正常で CSF HVA 低値の症例 (n=8)

PD 2 例 (Yahr I, II), PSP 疑い 2 例, アルツハイマー病疑い 2 例, となっている。

#### D. 考察

MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA がいずれも低値の症例は, 典型的な PD か DLB で follow されている。一方, MIBG 心筋シンチの H/M 比と脳脊髄液 HVA がいずれも正常である症例は, レビー小体病 (PD, DLB) 以外の疾患であり, 両者の結果が一致した場合, レビー小体病かどうかの診断上問題ないようである。

しかし, 両者の検査が不一致である場合, PD やその他の関連疾患などの可能性があり注意が必要である。その後, 典型的な PD として follow されている症例の中には, 当初, MIBG の H/M 比が正常, あるいは, HVA が正常範囲であった症例が存在する。やはり, PD の発症早期には, MIBG の H/M 比が先に低下する群と, 脳脊髄液の HVA が先に低下する群とが存在し, 症例により末梢の交感神経 (ノルアドレナリン系) と中枢のドパミン系の障害の程度が異なることを反映していると考えられる。

また, PD 以外のパーキンソン関連疾患 (多系統萎縮症: MSAp など) においても, 脳脊髄液の HVA だけでなく, MIBG 心筋シンチの H/M 比が低下する場合があることが示唆された。このような症例で Lewy 小体が病理像として隠れているか, など, 今後さらに検討を要する。

#### E. 結論

MIBG 心筋シンチ H/M 比と CSF HVA の両者が低値の場合はレビー小体病 (PD, DLB) であると診断できそうである。しかし, 両者が不一致 (どちらかが低値) である場合, PD やその他のパーキンソン関連疾患などの可能性があり総合的判断や経過観察を要する。

#### [参考文献]

1, 織茂智之, MIBG 心筋シンチグラフィ。内  
図 1

#### F. 健康危険情報

なし

科 2004:93:636-640.

#### G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

##### 1. 論文発表

1, Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66:354-362.

##### 2. 学会発表

1, 金丸和富, 金丸晶子, 石井賢二, 赤星建彦. アルツハイマー病に対する音楽療法の PET を用いた評価. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007. 5. 18

2, 金丸和富, 齊藤祐子, 村山繁雄. レビー小体型認知症における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 - 剖検例を用いた検討. 第 49 回日本老年医学会. 札幌. 2007. 6. 21.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

## 腦脊髓液HVA vs. H/M(early)

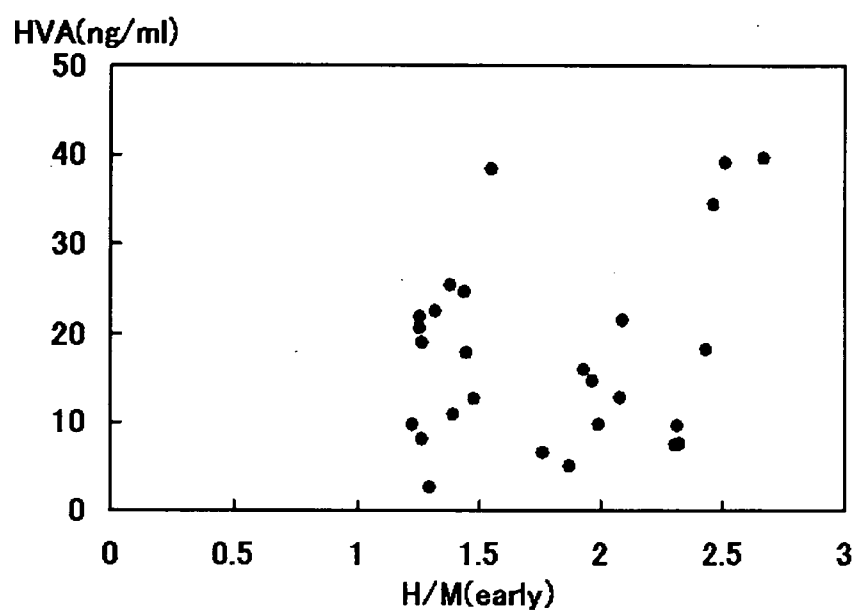
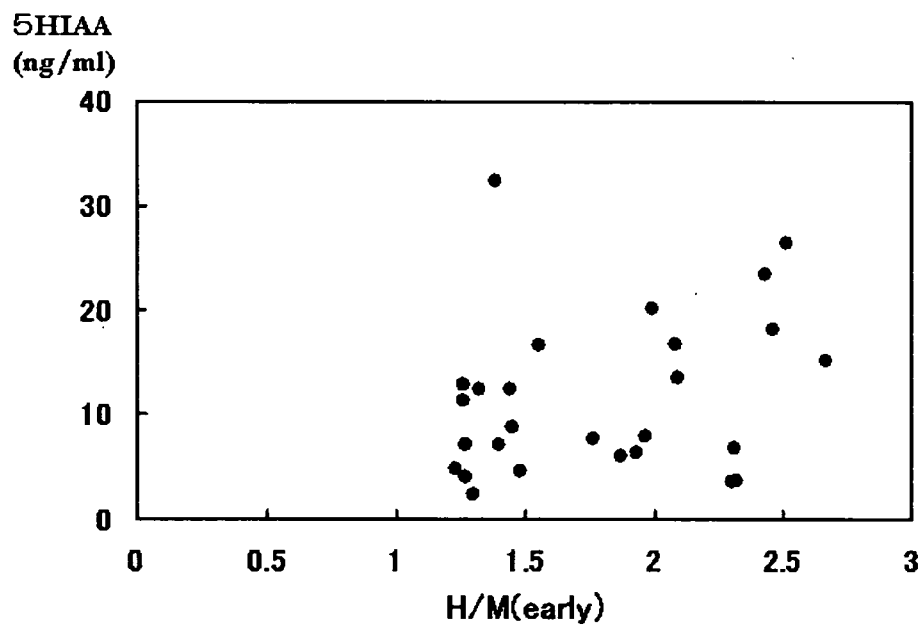


图 2

## 腦脊髓液5HIAA vs. H/M(early)



## パーキンソン病及び関連疾患における MRI

分担研究者	徳丸阿耶	東京都老人医療センター	放射線科
研究協力者	齊藤祐子	東京都老人医療センター	剖検病理科
	村山繁雄	東京都老人総合研究所	老年病のゲノム解析研究チーム (神経病理)
	大場洋	帝京大学医学部	放射線科
	石井賢二	東京都老人総合研究所	PET センター
	金丸和富	東京都老人医療センター	神経内科
	小山恵子	東京都老人医療センター	精神科

### 研究要旨

パーキンソン病 (PD) ブレインリゾースの構築における、画像診断の役割を明確にする。パーキンソン病関連疾患の鑑別診断は、画像診断の主たる役割の一つである。鑑別に有用な矢状断像を検査項目に加えることを提案しその有用性を、神経病理との対応をもって検証する。また、PD ブレインリゾース構築における画像ルーチンの経験から、PD 関連疾患の鑑別における画像の役割を明確にする。

### 研究目的

パーキンソン病関連疾患のルールアウトは、パーキンソン病 (PD) ブレインリゾース構築における MRI 検査の主たる役割の一つである。今回 T1 強調矢状断像を PD 画像データベースに付加する事を提案し、その有用性について検討する。大場らは、MRI 正中矢状断中脳被蓋面積測定が、進行性核上性麻痺 (PSP) 診断に有用であり、PD との鑑別にも役立つと報告したが、剖検病理との対比は得られていない。そこで、病理学的に PSP と確定診断された 13 例および PD あるいは瀰漫性レビー小体病 6 例、皮質基底核変性症 (CBD) 4 例について、MRI 正中矢状断における中脳被蓋、中脳被蓋/橋比を計測し、臨床診断に寄与する役割について検証する。

平成 18 年度までの検討で、中脳被蓋面積のみでは、PSP、CBD の鑑別が困難であることが想定されたため、CBD の病理画像連関を

さらに追及することで、病理確定例における画像所見の特徴を明らかにし、病態診断のさらなる正確性を追求する。

また、そのほかの PD 関連疾患の MRI 所見を示し、画像診断によって鑑別すべき所見を明らかにする。

### 研究方法

患者は病理学的に PSP と確定診断された 13 例及び PD あるいは DLB 6 例、CBD 4 例、MSA 2 例である。PSP は全例男性、年齢は 64-86 歳、平均 77.8 歳である。病期は 1.5 年から 12 年、疑いも含めて臨床診断 PSP は 7 例で、他は PD、皮質基底核変性症 (CBD)、認知症の臨床診断であった。PD あるいは DLB は、男性 2 例、女性 2 例、年齢は 66 歳から 83 歳、平均 73.3 歳で、病期は 5 年から 9 年である。臨床診断はパーキンソン病 2 例、痴呆を伴うパーキンソン病 2 例であった。CBD は、女性 2 例、男性 2 例、年齢は 70 歳から 84 歳、平均 76.3 歳、臨床診断は、2 例は CBD、1 例は PSP 疑い、1 例は認知症を伴

う PD であった。MSA は男性 1 例、女性 1 例、であった。後方視的に、大場らの推奨する方法<sup>(1)</sup>にできるだけ準拠し MRI 正中矢状断で中脳被蓋、橋面積をワークステーション上で測定し、神経病理所見と対比、中脳被蓋面積、中脳被蓋/橋面積比の診断的意義を検討した。

また、昨年までの画像病理連関、および新たに提出された論文<sup>13)</sup>から PSP と CBD は中脳被蓋面積だけでは鑑別困難であることが示されており、今回 CBD の画像病理連関を追及することによって、病理確定例で示された CBD に特徴的な画像所見を検討した。

PD ブレインリゾース構築のための画像ルーチンを 2005 年 9 月から開始し、PD 疑い 47 例、パーキンソン症候群疑い 67 例が MRI 検査に付された。画像診断での鑑別について、根拠となる sequence の選択とともに検討した。

### 研究結果

PSP13 例、PD/DLB6 例、MSA2 例、CBD4 例の中脳被蓋面積、被蓋/橋面積比は、表 1、2 に示した。症例数は少ないが、我々の剖検例との対比検討では PD と PSP 及び CBD は、被蓋面積、被蓋/橋面積では重ならず、鑑別は有効であった。PSP13 例のうち 80 平方ミリを越えた 3 例のうち 2 例は、臨床診断としても PSP を得られておらず、いずれもマクロ所見で中脳被蓋の萎縮を指摘するのは困難との記載があった。1 例は、病期 2 年未満であった。しかし、病期と被蓋面積とのあいだには、症例数は少ないものの明瞭な相関は得られなかった。1 例は、病期は 6 年を越えていたが、被蓋萎縮ははっきりせず、PSP に特徴的とされる上小脳脚の萎縮もはっきりせず、画像所見と対応した。臨床診断が認知症、CBD 疑いとされた 2 例は、MRI 計測上は PSP を示唆する結果で、病理所見と対応し、診断に有用であった。大場らの報告との比較では、我々の PSP 検討例のうち 2 例が、大場らの PD の数値に重なりがあった。臨床診断が PSP とは得られなかった例でもある。

CBD4 例の画像病理連関が得られたが、正中矢状断での中脳被蓋面積、被蓋/橋面積比は、図 1、2 でみられるように、PSP といずれも重なりがあり、正中矢状断の測定値のみからの鑑別は困難な場合があった。CBD4 例は、これまで報告されている皮質萎縮の左右差のほかに、局在や程度に差異はあったが、いずれも左右差をもった白質の信号上昇が、T2 強調画像、FLAIR でとらえられ、神経病理学的にも同部は二次変性ではなく、CBD に一義的な変性が存在することが指摘され、鑑別の一助となる可能性が示唆された。また、これまで報告されているとおり、3/4 例に中心溝をまったく片側の皮質萎縮を指摘しえた。剖検病理とのあいだに、3 年の間がある臨床診断アルツハイマー病、病理確定診断 CBD の 1 例では、MRI 上皮質萎縮の左右差を捉えることが困難であったが、剖検病理では前頭葉優位の萎縮がわずかな左右差をもって確認された。また、3/4 例に T1 強調画像で視床下角に対称性高信号強度が捉えられ、同部における病理学的変性所見と対応した。信号異常指摘が困難であった 1 例は 3 次元データ収集により、T1 強調画像の sequence が異なる 1 例であった。

PD/DLB6 例の検討では、年齢対照正常例との間に  $p < 0.001$  にて、有意差が得られた。軽度中脳被蓋萎縮が認められる。PSP で高度萎縮を示さなかった少数例との間には重なりがあった。

PD 関連疾患の PSP、MSA、CBD の画像病理連関を通して黒質の神経細胞脱落は、ルーチン検査での評価には意義が見出せない。黒質の神経細胞脱落は PD のみならず、PSP、MSA、二次性パーキンソン症候群でも認められ、むしろこれらの疾患の方が萎縮が顕著な場合もあること、ルーチンの sequence では解剖学的な黒質緻密質、網様質の鑑別が必ずしも的確に行いがたいことなどが理由である。

05 年 9 月から PD ブレインリゾース構築のための画像ルーチンを開始してからの、PD

疑い 47 例のうち、画像診断から 6 例が PSP 疑い、MSA 疑いが 3 例であった。パーキンソン症候群疑い 97 例のうち、8 例が PSP 疑い、MSA 疑いが 4 例、頭部外傷 3 例、出血あるいは梗塞性病変 6 例、画像的に所見を確認できず薬剤性疑いとされたものが 2 例であった。それぞれ、PSP では正中矢状断測定が、MSA では拡散強調画像、T2 強調画像、T2\*強調画像における被殻後外側の信号変化と局所萎縮が、診断を強く示唆した。

114 例中 4 例、3.5%に、片側海馬の FLAIR での高信号と萎縮が指摘され、海馬硬化症(合併を含む)が示唆された。今回の検討では、明瞭な痙攣、低酸素状態などの既往は確認し得なかったが、後方視的検討で、詳細な臨床経過との対応は困難であった。

表1: 中脳被蓋面積

黒: Oba's report data<sup>(1)</sup>

青: 神経病理確定診断例

	Midbrain tegmentum
PSP (n=21)	56.0(33-66) SD 7.6
PSP (n=13)	72.3(58.6-93.8) SD 12.9
PD (n=23)	103.6(86-136) SD 14.5
PD (n=6)	108.5(105.5-113.8) SD(1.34)
MSA-P (n=25)	97.2(64-130) SD 17.0
MSA-P (n=2)	102.3(96.5-108.6)
CBD (n=4)	72.0(68.3-78.7) SD(7.4)
Normal Control (n=31)	117.7 (101-169) SD 14.7

表2: 中脳被蓋/橋面積比

黒: Oba's report data(文献1)

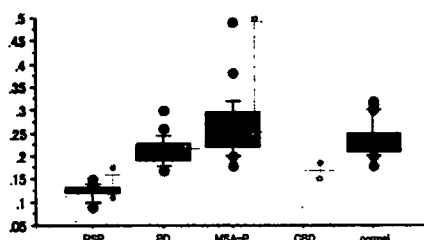
青: 神経病理確定診断例

	Tegmentum/pons
PSP (n=21)	0.124 * (0.09-0.15) SD 0.15
PSP (n=13)	0.164** (0.13-0.18) SD 0.03
PD (n=23)	0.208 (0.17-0.3) SD 0.031
PD (n=6)	0.228 (0.21-0.23) SD 0.006
MSA-P (n=25)	0.266 (0.18-0.49) SD 0.067
MSA-P (n=2)	0.375 (0.25-0.5)
CBD(n=4)	0.162(0.15-0.18) SD 0.03
Normal control (n=31)	0.236 (0.18-0.32) SD 0.03

図1: Scatter plots(mean, SD, and range) of midbrain (black:Oba's data<sup>(1)</sup>, yellow:our data)



図2: Scatter plots(mean, SD, and range) of the ratio of the area of the midbrain to the area of the pons black:Oba's data<sup>(1)</sup>, yellow:our data)



### 考察

正中矢状断におけるMRIでの中脳被蓋面積、中脳被蓋/橋面積比測定は、剖検所見との対比においてもPSP診断に有用性がある。また両者を組み合わせて評価することはPDとの鑑別を容易にする。

しかし、大場らのPDデータと重なる中脳被蓋の高度萎縮が指摘できなかった少数例が、剖検病理を得たPSPの中に存在する。症例数は少なく病期との関連は不明であるが、臨床診断もPSPに至らず、病理学的にもマクロ病理では被蓋萎縮が指摘し得ないものがあり、神経病理学的診断と臨床診断基準、画像診断基準とを併せた検討がさらに必要と思われる。これらの例の中に、臨床診断PDとなっている例があり、剖検病理との対比でこのような症例を把握することは重要な情報であったと考えられる。

MSAの正中矢状断測定は、症例によ

って大きな差異がある。病期、病勢によって、橋横走路の変性、中小脳脚萎縮と変性などが加わり、脳幹底部の萎縮も明瞭となる場合があるためと考えられる。しかし、MSAの鑑別診断は、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、適切なMRI検査による鑑別は意義が大きい。図7cに示したように、MSAで、両側中心前回皮質下にFLAIRで高信号が示される場合があり、病理学的変化とも対応する。このような所見は、パーキンソン症候群の中では、CBDで片側優位に認められることが知られているにとどまり、他の画像所見とあわせ補助所見となりうる場合があるだろう。

CBDの画像病理連関によって、1: CBDでは中脳被蓋萎縮が著明であり、被蓋面積だけではPSPとの鑑別は困難である。2: 全例に前頭葉皮質下白質にCBDに一義的な病理所見が捉えられ、MRI FLAIR、T2強調画像での皮質下白質の高信号強度に対応する所見であった。この所見はPSPでは画像、病理ともに捉えられず、鑑別に重要であり、またCBDの臨床病態とも深く関係する所見と思われた。Koyamaらも報告を行った<sup>13)</sup>が病理例がなく、病理確定例での画像との連関を示したことは意義が大きい。また、Koyamaらの報告では中心前回皮質下、かつ萎縮が強い片側に有意な信号変化であったが、我々の症例のうち2例は図に示したように、前頭葉に広範囲に広がる例、前頭葉腹側に局在のある例など、Koyamaらの報告と局在、広がり異なる。これは、CBDの病態がRichardsonらが報告した、大脳皮質症状として前頭、頭頂葉症状(肢節運動執行を代表とする)、基底核症状が出現し、顕著な左右差が見られる典型例と、非典型例として注意障害、記憶障害、

失語、痴呆などで始まる患者群が存在することが明らかになっており、これらの病態の差異を反映している可能性があり、さらに検討が必要である。

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なお至っておらず、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<sup>2)</sup>、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 強調矢状断画像の有用性は、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。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。しかし、2006 年から 2007 年にいたって、統計解析法による萎縮パターンの検討<sup>11)</sup>、3T MRI によるメラニン可視化<sup>12) 13)</sup>などの診断技術の画期的な進捗があり、05 年までの画像による診断技術との間に大きな飛躍が見られた。Whitewell らは、臨床診断 DLB について統計解析を用い、MRI での萎縮パターンを検討し、中脳、視床下部、無名質に萎縮があり、かつ海馬、側頭葉萎縮が比較的軽度であれば、DLB を疑いうると *Brain* 誌上で発表した<sup>10)</sup>。PDD/DLB の病理所見からは、病変の進捗の局在に複数の病態があることも知られているが、統計解析による画像評

価は、DLB の一部、またある一定の病期を経た症例群に対し、診断的有用性が期待される。一断面での中脳被蓋萎縮を示すことは、簡便で、かつ統計解析手法が導入されていないどの施設でも可能である点で、なお有用性が高いが、さらに統計解析手法の導入も望まれる。図 12 に、臨床的 DLB について、標準脳上に表示した統計解析による萎縮パターンを示す。80 代男性、正中矢状断での中脳被蓋面積は 88mm<sup>2</sup>と小さいが、海馬領域の萎縮は Z スコア 1.05 とごく軽微である。萎縮パターンは、中脳、視床下部近傍に強く、側頭窩萎縮は目立っていない。本例は認知症が先行する例であり、アルツハイマー病などとの鑑別においてもこの萎縮パターンを把握することは重要と考えられる。

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。、両側被殻外側の出血後例、両側の basal forebrain 近傍の陳旧性ダメージを示した例(図 13)が検討例に含まれ、パーキンソン症候群において画像的鑑別は重要であり、また strategic な病巣について明確に記載することが求められる。

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 無効も特徴として知られ、画像による鑑別の意義も大きい。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。両者は同一疾患でもあり、病期によって画像所見



は交差、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<sup>7-9)</sup>。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<sup>3)</sup>、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が、病期によっての相違も大きいと思われ、数値に幅があり、なお検討が必要である。

PD の神経病理に対応する一義的な画像所見の呈示は、現時点では特殊な撮像法や統計解析を必要とする。黒質緻密質は T2 強調画像で赤核と、黒質網様部が示す低信号の間の高信号帯とされてきたが、Oikawa らによると<sup>5)</sup>、T2 強調画像では黒質緻密質の描出は正確には得られず、プロトン密度強調画像あるいは STIR 法が解剖学的に正確に黒質緻密質を描出する。また、複数の報告がありながら、なかなか再現性を得がたい PD での黒質緻密質萎縮が MRI で判定できるという命題については、PD で MRI 上黒質萎縮を指摘することは困難であるという結果を提出している。一方、3T MRI によって、黒質、青斑核が半定量的に評価できるようになったこともここ数年のトピックである<sup>11)12)</sup>。年齢による正常の報告と共に、うつ病での青斑核の信号強度低下、薬剤治療効果判定への期待が高まっている。黒質については、メラニンと共に

鉄沈着が加齢に伴い起こることが知られており、MRI での技術的問題である。鉄の分離が解決され、パーキンソン関連疾患におけるメラニン分布の状況が、画像、臨床、病理を網羅して評価され、臨床的意義が奈変にあるかをこれから精密に検討する段階と思われる。

今回の検討で、臨床診断パーキンソン病あるいはパーキンソン症候群において、3% 強の海馬硬化症の存在が、初めて示された。痙攣の既往は全例に確認されなかったが、明らかな低酸素の既往、詳細な麻酔記録などの検証には至っていない。高齢者の海馬硬化症は、若年例のてんかんの責任病巣としての臨床的意義とは異なり、認知障害に大きく関わることを示唆されている。その成因は必ずしも明瞭ではなく、変性疾患として考慮するべきという示唆もある。一方、手術、血管障害、低酸素などの既往が高齢者に多く、特にパーキンソン症候群では自律神経障害、呼吸中枢の障害なども臨床経過中に生じることが知られており、それらの臨床的危険因子との関連も取沙汰されている。今後、海馬硬化症が画像で疑われた症例について、臨床的フォローアップ、さらに病理画像連関を突き詰めていくことが望まれる。海馬硬化症をきたすことで、認知障害が起こることは知られており<sup>14)</sup>、患者の ADL を保つためにもよってきたる成因を明らかにする意義があると考えられる。

PD brain resource network 参加の各施設の MRI 検査状況はそれぞれに異なるが、できる範囲で撮像法を一定にし、正確な診断と病態にかかわる画像所見の抽出に努める必要があると思われる。神経病理と画像との対応においても、T1 強調矢状断画像の有用性は検証され、さらに上述のパーキンソン関連疾患に特徴的な所見を正確に把握するために、必ずしも一般的なルーチン撮像とはなっていないが、MSA における橋横走線維描出、黒質緻密質の解剖に対応する描出に優れるという点から、PD brain resource network では、可能であればプロトン密度強調画像の撮像を加え、次の6項目の撮像

方法を提案する。

#### PD brain resource network MRI 撮像法の提案

- \* 拡散強調画像
- \* T2 強調横断画像(できればプロトン密度強調横断画像を含める)
- \* T1 強調横断画像      3次元画像での代替
- \* T1 強調矢状断画像
- \* FLAIR 冠状断画像
- \* T2\*強調横断画像

臨床診断 PD、あるいはパーキンソン症候群で画像診断に供された 109 例のうち、約 1 割が PSP 疑い、4%が MSA 疑い、外傷、薬剤性などが 8%明らかとなった。画像診断によって明確に鑑別しうる症例が 2 割を越え、意義は大きい。鑑別のポイントとなった sequence は PSP では正中矢状断、MSA-p では拡散強調画像、T2 強調画像、T2\*強調画像であり、提案しているルーチン撮像法の意義が確認された。

#### まとめ

神経病理学的に確定診断された症例においても、T1 強調矢状断画像での中脳被蓋、被蓋/橋面積比測定は、PSP 診断に有用であり、PD、PD 関連疾患との鑑別に役立つ。

PD brain resource network における画像診断は、PD 関連疾患の正確な鑑別に大きな役割がある。多施設の様子はそれぞれに異なるが、上記の考察から、次の 6 項目を MRI 撮像法の基本として提案する。

#### PD brain resource network MRI 撮像法の提案

- \* 拡散強調画像
- \* T2 強調横断画像(できればプロトン密度強調横断画像を含める)
- \* T1 強調横断画像      3次元画像での代替
- \* T1 強調矢状断画像
- \* FLAIR 冠状断画像
- \* T2\*強調横断画像

推奨: 可能であれば、統計解析法によって萎縮パターンを把握

#### 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
10. Whitewell JL, Weigand SD, Shiung MM. et al. *Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI: a distinct pattern from Alzheimer's disease. Brain* 130:708-19:2007
11. Sasaki M, Shibata E, Tohyama K. et al. *Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. NeuroReport* 17:1215-1218:2006
12. Oikawa H, Sasaki M, Ehara S. et al. *Substantia innominata: MR findings in Parkinson's disease. Neuroradiology* 46:817-821:2004
13. Koyama M, Yagishita A, Nakara Y. Et al. *Imaging of corticobasal degeneration syndrome. Neuroradiology* 49:905-912:2007
14. Probst A, Taylor KI, Tolnay M. *Hippocampal sclerosis dementia: a reappraisal. Acta Neuropathol* 114:335-345:2007

図

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

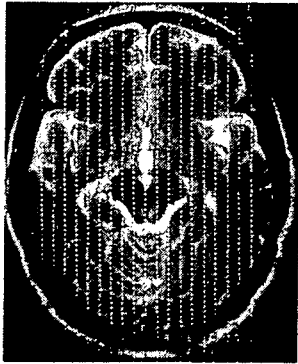


図 3b



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。

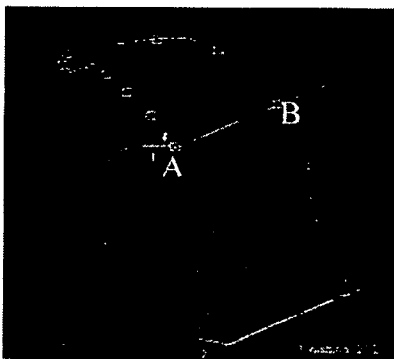


図 5

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。

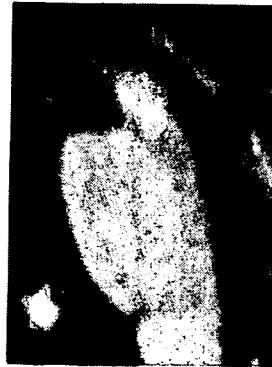


図 5b. 正常対照として 70 代後半男性の正中矢状断を提示する。被蓋面積は 127 平方ミリ、被蓋/橋面積比は 0.248 と大場らの報告の正常範囲にある。



図 6a-d

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 に対応する。



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。

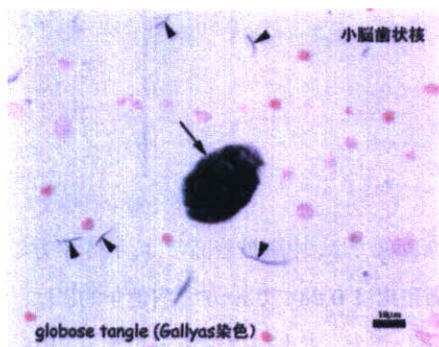


図 7

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。

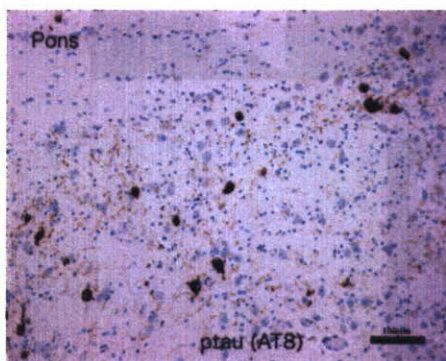


図 8

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。