



# Movement Disorders

## INCLUDED IN THIS ISSUE

### Full Articles

パーキンソン病患者にみられる中枢神経系以外の病変  
多系統萎縮症の診断を目的とした神経画像の基準案

### Abstracts

初期パーキンソン病患者に対する 6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-dopa 取り込みの  
追跡調査で示された被殻における非直線性の進行パターン

他 7 本収載

# Movement Disorders



Official Journal of the Movement Disorder Society

EDITORS-IN-CHIEF

**Günther Deuschl, MD**

Department of Neurology  
Christian-Albrechts University  
Schittenhelmstrasse 10  
Kiel D-24105, Germany  
Phone: 49-431-597-8817  
Fax: 49-431-597-8818

E-mail: [movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de](mailto:movementdisorders.east@neurologie.uni-kiel.de)

**Christopher G. Goetz, MD**

Neurology, Suite 755  
Rush University Medical Center  
1725 W. Harrison Street  
Chicago, IL 60612  
Phone: 1-312-942-8010  
Fax: 1-312-563-2024

E-mail: [MovementDisordersJournal\\_West@rush.edu](mailto:MovementDisordersJournal_West@rush.edu)

BASIC SCIENCE REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

**Etienne Hirsch**

Paris, France

HISTORICAL REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

**Andrew J. Lees**

London, United Kingdom

CLINICAL REVIEWS

SUB-SPECIALTY EDITOR

**David Burn**

Newcastle upon Tyne, United Kingdom

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

**Richard P. Allen**

Arnold, Maryland, USA

**Angelo Antonini**

Monza, Italy

**Alim L. Benabid**

Grenoble, France

**Catherine Bergeron**

Toronto, Ontario, Canada

**Kailash Bhatia**

London, United Kingdom

**Bastiaan Bloem**

Nijmegen, The Netherlands

**Vincenzo Bonifati**

Rotterdam, The Netherlands

**Helen M. Bronte-Stewart**

Stanford, California, USA

**Marie-Françoise Chesselet**

Los Angeles, California, USA

**Carlo Colosimo**

Rome, Italy

**Nico Diederich**

Luxembourg City, Luxembourg

**Richard C. Dodel**

Bonn, Germany

**Bruno Dubois**

Paris, France

**Murat Emre**

Istanbul, Turkey

**Hubert Henry Fernandez**

Gainesville, Florida, USA

**Victor Fung**

Westmead, Australia

**Oscar Gershanik**

Buenos Aires, Argentina

**Nir Giladi**

Tel Aviv, Israel

**John Timothy Greenamyre**

Atlanta, Georgia, USA

**Donald Grosset**

Glasgow, United Kingdom

**Regina Katzenschlager**

Vienna, Austria

**Christine Klein**

Luebeck, Germany

**Jeffrey H. Kordower**

Chicago, Illinois, USA

**Patricia Limousin-Dowsey**

London, United Kingdom

**Hiroshi Matsuda**

Saitama, Japan

**Joel S. Perlmutter**

St. Louis, Missouri, USA

**Stephen G. Reich**

Baltimore, Maryland, USA

**Ludger Schoels**

Tuebingen, Germany

**Anette Schrag**

London, United Kingdom

**Harvey S. Singer**

Baltimore, Maryland, USA

**Glenn T. Stebbins**

Chicago, Illinois, USA

**Barbara C. Tilley**

Charleston, South Carolina, USA

**Yoshikazu Ugawa**

Tokyo, Japan

**Francesc Valdeoriola**

Barcelona, Spain

**Valerie Voon**

Bethesda, Maryland, USA

**Thomas T. Warner**

London, United Kingdom

 **WILEY-BLACKWELL**

Published by Blackwell Publishing KK

Blackwell Publishing was acquired by John Wiley & Sons in February 2007. Blackwell's publishing program has been merged with Wiley's global Scientific, Technical, and Medical business to form Wiley-Blackwell.

The content of this publication contains abstracts and/or translated articles from *Movement Disorders*, published monthly by the Movement Disorder Society, 555 East Wells Street, Suite 1100 Milwaukee, WI 53202-3823, U.S.A. Copyright ©2009 by the Movement Disorder Society. This material is published by Blackwell Publishing K.K. with the permission of the Movement Disorder Society. The Movement Disorder Society takes no responsibility for the accuracy of the translation from the published English original and is not liable for any errors which may occur.

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior permission of the copyright owner.

This material is supported by an educational grant from Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd. for the purpose of furthering medical education in Japan.

Japanese edition 2009

ISSN 1881-901X

© 2009 Blackwell Publishing KK

Tokyo Office: Frontier Koishikawa Bldg. 4F, 1-28-1 Koishikawa, Bunkyo-ku, Tokyo 112-0002, Japan

Telephone: 81-3-3830-1221 Fax: 81-3-5689-7276

Internet site: <http://www.wiley.com/wiley-blackwell>

e-mail: [ProductionJapan@wiley.com](mailto:ProductionJapan@wiley.com)

Printed and bound in Japan by Souei Co., Ltd.

Wiley-Blackwell

Corporate Sales Manager: Kimiyoshi Ishibashi

Assistant Production Manager: Shintaro Ashika

Production Editor: Yukiko Takahashi

# Movement Disorders



Highlights from the Official Journal of the Movement Disorder Society

日本語版

Vol.3 No.2 November 2009

監修： 水野 美邦 順天堂大学医学部附属  
順天堂越谷病院院長

編集委員： 宇川 義一 福島県立医科大学医学部  
(五十音順) 神経内科学講座教授

梶 龍兒 徳島大学医学部神経内科教授

近藤 智善 公立大学法人和歌山県立医科大学  
神経内科教授

高橋 良輔 京都大学医学研究科臨床神経学教授

野元 正弘 愛媛大学大学院医学系研究科

病態治療内科教授

服部 信孝 順天堂大学医学部脳神経内科教授

山本 光利 香川県立中央病院神経内科主任部長

## Full Articles

パーキンソン病患者にみられる中枢神経系以外の病変 ..... 2

多系統萎縮症の診断を目的とした神経画像の基準案 ..... 10

## Abstracts

初期パーキンソン病患者に対する6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-dopa  
取り込みの追跡調査で示された被殻における非直線性の  
進行パターン ..... 26

パーキンソン病患者のQOLに対する淡蒼球または  
視床下部深部脳刺激の長期効果 ..... 28

パーキンソン病患者にみられる体重減少と1日の  
エネルギー消費量および身体活動量との関連性 ..... 30

多系統萎縮症患者の拡散強調画像：  
臨床サブタイプ間の比較 ..... 32

パーキンソン病患者の死亡率：20年間の追跡調査研究 ..... 34

パーキンソン病患者の嗅上皮生検 ..... 36

進行期パーキンソン病に対するレボドパの十二指腸内投与：  
患者の特徴，適応，有効性，安全性 ..... 38

進行期パーキンソン病患者の運動機能および筋電図での  
サイレントピリオドに対するDBS，前運動野rTMS，  
レボドパの効果 ..... 40

# パーキンソン病患者にみられる中枢神経系以外の病変

## Lesions Outside the CNS in Parkinson's Disease

\* \*\*Ruth Djaldetti, MD, Nirit Lev, MD, and Eldad Melamed, MD

\*Department of Neurology, Rabin Medical Center, Beilinson Campus, Petah Tiqva, Israel

\*\*The Norma and Alan Aufzien Chair for Research of Parkinson's Disease, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は、黒質緻密部のドパミン作動性ニューロンの消失だけで誘発されるような単純な運動障害ではない。おそらく、黒質は PD における唯一の脳損傷領域でもなければ、最初に損傷を受ける領域でもないと考えられる。また、過去および最近の研究では、PD の神経変性過程は非常に広範にわたり、中枢神経系 (central nervous system; CNS) だけでなく末梢自律神経系や、末梢自律神経系の支配下にある脳以外の器官にも影響が及ぶことが証明されて

いる。この脳以外の器官には、主に消化管、心臓、腎臓、泌尿生殖器系、皮膚がある。そのほか、PD で障害される CNS 以外の器官として眼や副腎がある。本稿では、PD で認められる脳以外の所見について、解剖学的・生理学的・臨床的特徴を見直し、PD の病因および発症機序との関連性を報告する。本稿では PD を全身性の CNS・末梢障害と捉え、PD の発症原因と進行に関する新しい仮説の妥当性を示した。

*Movement Disorders*, Vol. 24, No. 6, 2009, pp. 793–800

**Key Word** パーキンソン病, 自律神経系, 末梢器官

この 10 年の間に、パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の臨床像と進行に対する解釈は革新的な変化を遂げた。当初、PD は黒質緻密部 (substantia nigra pars compacta; SNpc) のドパミン作動性ニューロンの消失を特徴とする、単純な運動障害と考えられていた。現在では、運動性・非運動性症状を伴う複雑な多巣性神経変性疾患であることが広く認められている。おそらく、黒質は PD における唯一の脳損傷領域でもなければ、最初に損傷を受ける領域でもないと考えられる。Braak ら<sup>1</sup> は PD 進行過程の病理学的病期を詳細に報告し、重要かつ大きな影響力をもつ研究成果をあげた。Braak らは、PD の特徴であるニューロン内の  $\alpha$ -シヌクレイン凝集は下位脳幹、特に迷走神経背側核と嗅球に始まり、徐々に脳幹上部に広がり、疾患の後期 (第 3 期) になってようやく SNpc に至ることを確認した。Saito ら<sup>2</sup> は、PD 患者の  $\alpha$ -シヌクレインパッチが延髄に始まることを確認した。

最近の研究では、PD の神経変性過程は非常に広範で、中枢神経系 (central nervous system; CNS) だけでなく、末梢の自律神経系回路にも影響することが報告されている。PD 患者では自律神経症状が高率にみられることが膨大な証拠から確認されているが、その理由は広範な神経変性によって説明できる。CNS 以外で障害が最も顕著に認められるのは、末梢の自律神経系 (autonomic nervous system; ANS) に支配される器官と、カテコールアミン作動性ニューロンを含む器官である。

本稿では、PD で障害が認められる CNS 以外の器官について、病変の解剖学的・生理学的・臨床的特徴に焦点を当て、PD の病因および発症機序との関連性を報告する。

### PD における自律神経系の障害

ANS は解剖学的に副交感神経系と交感神経系に分けら

れる。副交感神経系の中心部分は、迷走神経背側核と仙髄部の側角細胞である。これらの構造から出る節前線維は、胸壁、腹壁、骨盤内臓器の神経節に到達する。節後線維は心臓、食道、胃、結腸、膀胱、腎臓の平滑筋を活性化する役割をもつ。交感神経系の中心部分、脊髄の中間外側細胞柱に始まる。節前神経は末梢の脊椎傍神経節に入り、節後線維は心臓、消化管、膀胱などの末梢器官まで伸びている。

PD では一部の末梢器官に広範な障害が認められる。これらの器官には、ANS の支配を受ける食道、胃、結腸、心臓、膀胱、皮膚のほか、カテコールアミン作動性ニューロンを含む眼、副腎がある。

## 消化管

消化管の末梢コリン作動性副交感神経支配は、アウエルバッハ筋層間神経叢とマイスネル粘膜下神経叢の2つの神経叢に由来する。これらの神経叢は蠕動波に関与しており、主な神経伝達物質はアセチルコリンである。

### 食道

研究初期には、消化管症状のないPD患者と嚥下障害患者の食道のアウエルバッハ神経叢にLewy小体の所見が認められたことで<sup>3-6</sup>、PDにおける自律神経障害の関与が証明された。PD患者のほぼ80%に嚥下障害がみられる<sup>7,8</sup>。バリウム嚥下検査では、口腔期、咽頭期ともに患者の79～95%に異常がみられる。口腔期の嚥下障害はPDに関連する物理的障害の影響を受け、咽頭期には咽頭と食道に運動障害がみられるのが特徴である<sup>9-12</sup>。PD患者の78%で、嚥下障害が一因と考えられる口腔内の唾液過剰や流涎が報告されている<sup>13,14</sup>。唾液分泌量はボツリヌス毒素の耳下腺内注射によって減らすことができるが、一方で嚥下障害を悪化させる可能性がある<sup>15</sup>。

### 胃

胃にLewy小体が存在するという報告は1件しかない<sup>5</sup>。しかし、最近、PD患者の胃のマイスネル粘膜下神経叢のニューロンで、 $\alpha$ -シヌクレイン免疫反応陽性封入体が検出された<sup>16</sup>。胃の自律神経障害による主な臨床症状は、胃排出障害（胃不全麻痺）である。患者は、悪心、早期満腹感、腹部不快感、腹部膨満感を訴えることが多い。胃の核吸収試験（nuclear absorption study）では、PD患者、

特にresponse fluctuationがみられる患者で胃排出時間の短縮が報告された<sup>17,18</sup>。胃排出時間が延長した場合でも、薬物動態学的な影響を伴う。胃が収縮不良になると、レボドパ（L-ドパ）の十二指腸への到達が妨げられ、吸収が遅延し、阻害されることさえある。その結果、「delayed on」（L-ドパ投与から臨床効果発現までの時間が長くなること）や「no on」（L-ドパを投与しても患者を「薬効on」状態にできないこと）など、いくつかのタイプのfluctuationが生じる<sup>19</sup>。胃不全麻痺は運動促進剤で治療できるが、副作用のためにその使用は制限される。このほか、上部消化管でのL-ドパ滞留を回避する方法として、Duodopaの投与（L-ドパの十二指腸内持続投与）<sup>20</sup>、アポモルフィンの皮下注射<sup>21</sup>、rotigotineパッチ剤の使用<sup>22</sup>がある。

### 結腸

PD患者の結腸の筋層間神経叢および粘膜下神経叢にLewy小体が存在することは、1987年に最初に報告され<sup>23</sup>、他の研究でも確認されている<sup>4,24</sup>。また、筋層間神経叢のドパミン作動性ニューロンの数が少なく、残存ニューロンにはLewy小体が存在することも報告されている<sup>24</sup>。神経変性疾患のない患者から得た腹部・骨盤部の100手術標本の研究では、9%の標本で腹部・骨盤部神経叢に $\alpha$ -シヌクレイン凝集を認めたが、Lewy小体は検出されなかった。 $\alpha$ -シヌクレイン凝集陽性の患者には心臓交感神経症状が認められ、1例では線条体の<sup>[123I]Ioflupane</sup>取り込みが減少しており、パーキンソンニズムであることが示された<sup>25</sup>。

多数の電気生理学的試験および結腸通過試験では、PD患者の80%超で結腸通過時間が異常に長いことが明らかにされている<sup>26,27</sup>。この所見と臨床的に相関する症状は便秘であり、患者の最大30～60%で報告されている<sup>14,28-30</sup>。一部の研究者は、便秘がPDの運動症状に先行する場合もあることを示唆している。PD患者12名を対象とした研究では、7名がPDと診断されるまでの平均16年間便秘を訴えていた<sup>31</sup>。若年時の便秘もPDの危険因子であると思われる。男性6,790名のコホート研究では、重度の便秘を呈する者は、平均12年間の追跡調査終了後にPDを発症するリスクが4.5倍高かった<sup>32</sup>。便秘がPDの危険因子であるのか、または便秘がPDの基礎にある病理生理学的プロセスに関連する初期徴候であるのかを判断するには、さらなる研究が必要である。

便秘はドパミン作動薬にはあまり反応せず、L-ドパ投与によって悪化する場合もある。ドパミンアゴニストや抗コリン薬による悪化はさらに多くみられる。このため、排便回数を減らす作用のある薬剤の投与中止が第一の治療戦略となる。このほか、患者の食事・運動習慣の改善や、浸透圧性緩下剤の投与という選択肢もある。

## 心 臓

PD患者の心臓解剖標本の研究では、チロシン-ヒドロキシラーゼ陽性および陰性の神経突起において、Lewy小体および $\alpha$ -シヌクレイン陽性の神経突起が認められた。この研究結果を受け、PD患者の心臓における交感神経障害が確認された<sup>33,34</sup>。食道や結腸とは対照的に、PD患者の心臓では副交感神経系の障害を示す病理学的証拠は認められていない。

PDでは心臓交感神経の異常がよくみられる。食後低血圧、運動誘発性低血圧、心拍数変動の障害、不整脈に加え、患者の20～50%には起立性低血圧がみられる。このような心臓所見は、きわめて初期のPD患者でも報告されており<sup>35,36</sup>、必ずしも投薬による副作用には関連しないと考えられる<sup>37,38</sup>。

交感神経の除神経に伴う生化学的特徴として、ノルアドレナリン注入に対する過敏性、head-up tilt試験<sup>\*</sup>におけるアルギニンバソプレッシン反応の保持、起立性低血圧患者での血中ノルアドレナリン濃度の低下がある<sup>39,40</sup>。臨床で日常的に利用される自律神経機能検査で異常が検出されなかった一方、ノルアドレナリンの生理的アナログであるMIBGおよびフルオロドパミンを用いた心臓の6-<sup>[18F]</sup>-PET試験で、心臓のリガンド取り込みが初期PD患者で既に減少していたとの報告がある<sup>41-44</sup>。画像所見は、寡動、発症時年齢、罹病期間と相関したが<sup>3</sup>、性別、筋強剛、姿勢安定性とは相関しなかった<sup>45,46</sup>。以上の結果は、自律神経症状が四肢・体幹の寡動の重症度と相関することを示した臨床試験と合致するが<sup>3</sup>、振戦または硬直とは合致しない<sup>47,48</sup>。

PDと異なり、多系統萎縮症 (multisystem atrophy; MSA) の患者では、心臓のMIBGおよび<sup>[18F]</sup>-ドパミン取り込みに異常はみられない<sup>49,50</sup>。この違いは、PDでは

末梢ANSが<sup>3</sup>、MSAでは中枢ANSが障害されることで説明できる。したがって、心イメージングはPDを早期発見し、2種類のシヌクレイノパチーを鑑別するためのバイオマーカーとして有用である。

PDでは、副交感神経の心臓活動が障害されても症状が現れない場合がある。異常を検出できるのは、バルサルバ法、深呼吸に対する心拍数変動の検査、head-up tilt試験などの客観的検査だけである。しかし、このような変化はおそらく心臓副交感神経の機能低下というよりも、年齢や投薬によるものである<sup>40</sup>。交感神経循環不全に伴う心臓コリン作動性交感神経支配を評価するために、PD患者12例を対象として定量的軸索反射性発汗試験 (quantitative sudomotor axon reflex test; QSART) が行われたが、全例で異常は認められなかった。この結果から、PDの交感神経系病変がコリン作動性神経ではなく、節後のカテコールアミン作動性神経の消失によるものであることが示唆された<sup>51</sup>。

## 膀 胱

PDの尿路症状は、末梢自律神経ニューロンの損傷により説明できると考えられる。健康成人の腹部骨盤部自律神経叢の $\alpha$ -シヌクレイン凝集を検討した横断的病理学的研究では、膀胱前立腺標本の26%が陽性であった<sup>25</sup>。

排尿障害は各研究によって27～71%と幅があるものの、PD患者に高率にみられ<sup>52-56</sup>、刺激症状が主体である。尿路症状のうち最も多いのが夜間頻尿で<sup>55,57</sup>、尿意切迫(33～54%)、頻尿(16～36%)、切迫性尿失禁<sup>53,55,56</sup>と続く。臨床症状は、膀胱充満の初期にみられる不随意性排尿筋収縮(排尿筋反射亢進)の尿流動態所見と相関する<sup>58</sup>。

PDにおける尿路症状と運動症状との関係は、まだ明らかにされていない。尿路症状がPDの進行ではなく年齢と相関することを示した研究もあるが<sup>55,59</sup>、神経学的機能障害とPD病期との相関を報告した研究もある<sup>53,60,61</sup>。

PD患者の尿路機能障害に関してはいくつかの理由が考えられるが、最も広く受け入れられているのは、大脳基底核の出力が排尿反射を抑制し、PDにおけるSNpcの細胞消失が排尿筋を不安定にするというものである<sup>58</sup>。

神経性の膀胱症状、特に尿意切迫と頻尿の治療には抗コリン作動薬が用いられる。膀胱機能に対するL-ドパおよびアポモルフィンの作用を検討した複数の研究では、相反する結果が得られている<sup>58,62,63</sup>。視床下核に対する深

<sup>\*</sup>日本語版注釈：傾けた台の上に立ってもらい、下肢に血液を貯めて心臓への血流を低下させて自律神経調節機構を刺激し、徐脈・血圧低下を促すことで失神の要因を調べる検査。

部脳刺激 (deep brain stimulation of the subthalamic nucleus; DBS-STN) も、膀胱機能を改善する可能性がある<sup>64-66</sup>。両側 DBS-STN を施行した患者を対象とした膀胱充満時の尿流動態検査では、膀胱充満感の正常化とともに感覚障害の改善が認められた<sup>67,68</sup>。

## 皮膚

皮膚の無髄自律神経線維は交感神経節鎖に始まり、末梢神経内を進んで最終標的 (血管, 汗腺, 立毛筋, 毛嚢) に到達する。この神経線維はノルアドレナリン作動性で、例外として汗腺を支配する神経はコリン作動性である。皮膚はアクセスが容易な組織であるが、これまでのところ、PD における皮膚障害を検討した試験はごくわずかである。PD 患者 22 例を対象として、汎神経マーカー PGP 9.5 で免疫染色した皮膚生検体の試験では、ANS 支配下のあらゆる皮膚要素で著明な除神経が認められた。興味深いことに、汗腺と血管が最も影響を受けていたが、この所見は多汗症や起立性低血圧の訴えとは関連しなかった<sup>69</sup>。別の研究では、PD 患者 16 例の上臀部の皮膚生検体の一部で  $\alpha$ -シヌクレインが検出されたものの、PD の重症度との相関は認められなかった<sup>70</sup>。

多汗症および体温調節障害は、PD 患者にみられる自律神経機能障害の非運動症状に含まれる。発汗異常の発現頻度は 30 ~ 50% と推定され<sup>71</sup>、一部の患者では多量の発汗が最も厄介な症状の 1 つであり、日中や夜間に数回の着替えが必要となる。多汗症は motor fluctuation を呈する患者で報告されており<sup>72</sup>、「off」時に顕著にみられる<sup>73</sup>。好発部位は顔面と体幹部であるが、必ずしもジスキネジア発現部位とは一致しない。発汗増加と罹病期間および進行との間に相関性はない<sup>71</sup>。発汗障害を検討した研究では、PD 患者、特に多汗を訴える患者で交感神経性発汗皮膚反射反応 (sympathetic sudomotor skin reflex response; SSR) が消失または低下していることが報告された<sup>74-78</sup>。SSR の異常パターンから、汗腺のコリン作動性神経支配の減弱が示唆された。PD または MSA の患者では、障害の強い側で交感神経のコリン作動性機能障害がより顕著に認められる<sup>79,80</sup>。

## 眼

ドパミンは、網膜のアマクリン細胞および網状間細胞

(interplexiform cell) の主要神経伝達物質である<sup>81,82</sup>。このため、目立った視覚異常は存在しないものの、PD 患者の網膜および視覚伝導路については広範な研究が行われている。

PD 患者に最もよくみられる視覚異常は、色の識別能力、時空間コントラスト感度、色の輪郭知覚の低下である<sup>83-85</sup>。色の識別能力低下と PD の重症度および罹病期間との関係については、依然として不明なままである。それは、ほとんどの研究でサンプルサイズが小さく、また試験時点で患者が既に抗 PD 治療薬を投与されていることが結果に影響すると考えられるからである。色覚障害と線条体の [<sup>123</sup>I]  $\beta$ -CIT SPECT 取り込みとの間に相関がなかったことから、色覚障害はドパミン作動性黒質線条体変性とは直接関係せず、おそらく黒質以外の病変が関与していると考えられる<sup>86</sup>。網膜レベルでは、明所視、暗所視、パターン刺激網膜電図に変化がみられ、いずれも PD の臨床病期との相関が認められている<sup>87</sup>。

このような異常は、CNS のドパミン欠乏だけでなく、網膜のドパミン欠乏に起因するものと考えられる。PD 患者 (8 眼) の網膜を対象とした研究では、対照群に比してドパミン量の有意な減少が認められたが、ドパミン代謝産物のジヒドロキシフェニル酢酸 (dihydroxyphenylacetic acid; DOPAC)、ホモバロニン酸 (homovanillic acid; HVA) の減少はみられなかった<sup>88</sup>。死後に L-ドパを投与した剖検例 3 例では、対照群と比較してドパミン量に差はみられず、L-ドパの全身投与により網膜でドパミン合成が誘導されることが示唆された。網膜における  $\alpha$ -シヌクレイン凝集の有無に関する報告はない。これが明らかになれば、PD 患者の著明な色識別異常や他の視機能障害が、全身性ドパミン欠乏に続発する網膜内ドパミン作動性シナプス活性の変化によるものなのか<sup>88</sup>、または PD の神経変性過程の一部であるのかについて、新しい情報が得られるであろう。

## 副腎

副腎は進化的に交感神経節と関係があり、その被膜には自律神経および神経節が含まれる。PD に伴い、副腎の末梢 ANS に障害がみられるとの証拠が示されている<sup>89-91</sup>。ある研究グループは、一部の患者に副腎髓質封入体 (副腎小体) があることを報告し、これを Lewy 小体に関連するものと考えた (他の神経疾患とも関連する)<sup>92</sup>。また、

全身剖検例 783 例のうち 11%では、副腎の交感神経節細胞および神経末に Lewy 小体関連の  $\alpha$ -シヌクレイノパチーが認められている。ただし、副腎の典型的な封入体である副腎小体の所見は陰性であった<sup>93</sup>。この PD 患者 18 名のサンプルでは、全例で副腎に Lewy 小体が認められた。副腎の病理学的所見は、起立性低血圧を除き、副腎不全の症状と一致せず、他の部位の交感神経病変にも起因する可能性が考えられる。

## 末梢血

PD 患者の SNpc に反応性ミクログリアの所見が認められること<sup>94</sup>、および線条体ドパミン作動性ニューロンにおいて炎症性サイトカインの増加が認められること<sup>95</sup>から、免疫反応による炎症が、PD の発症機序の 1 つである可能性が示唆される。Kim らが報告した末梢血単核細胞での  $\alpha$ -シヌクレインの過剰発現は<sup>96</sup>、CNS と末梢免疫系とを結びつける所見と考えられる。さらにマウス骨髄では、赤芽球、網赤血球、赤血球をはじめとする赤血球系細胞に  $\alpha$ -シヌクレインの高発現がみられるとの報告もある<sup>97</sup>。しかし、患者群と対照群との間で、 $\alpha$ -シヌクレインの量や血小板中の変性型蛋白質の有無に差がないとの報告もある<sup>98,99</sup>。

PD に伴い、末梢血のサイトカイン産生にも変化がみられる。PD 患者 33 名を対象とした末梢血 T リンパ球数に関する長期試験では、CD4<sup>+</sup> T 細胞と CD8<sup>+</sup> T 細胞の比が減少し、CD5<sup>+</sup> T 細胞が少なく、IFN- $\gamma$  産生 T 細胞と IL-4 産生 T 細胞の比が増加していた<sup>99</sup>。このような免疫学的所見は、リンパ球の産生と増殖に影響を及ぼす末梢ドパミン<sup>100,101</sup>、または IFN- $\gamma$  産生 T 細胞数を減少させる L-ドパの連用によって誘発された可能性がある<sup>102</sup>。高濃度の IL-6 も PD のリスクとなる可能性がある<sup>103</sup>。異常 T リンパ球の血液脳関門を越えた脳内への侵入が、PD 患者の脳にみられる免疫組織化学的变化の一因であると思われる。

## その他

PD の発病には、酸化ストレスが関与している可能性がある。黒質は、いくつかの原因により酸化障害を受けやすい(総説<sup>104</sup>参照)。PD で酸化ストレスが高いことを示す証拠として、黒質の鉄濃度が高いこと、グルタチオン

濃度が低いこと、スーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase; SOD) の活性が高いこと<sup>105</sup>、脳ミトコンドリアの複合体 I および IV の活性が低いことが挙げられる<sup>106</sup>。神経以外の組織にも同様の変化が認められている。ある比較対照試験では、PD 患者で赤血球 SOD 活性<sup>107</sup>、ヒドロキシルラジカル (特に早期発症例)、血漿 SOD 活性が有意に高く、赤血球 SOD/SOD1 が有意に低値であった (高齢患者)<sup>108</sup>。ヒドロキシルラジカルの増加は、ミトコンドリアの電子伝達系の損傷によるものと考えられる。実際に、別の研究では PD 患者の骨格筋<sup>109,110</sup>、リンパ球<sup>111,112</sup>、血小板ミトコンドリア<sup>113</sup>でミトコンドリア呼吸酵素の減少が確認されている。PD 患者 18 例の検体による皮膚線維芽細胞培養では、呼吸鎖複合体 I および IV の欠乏が確認され、全身性のミトコンドリア欠損であることが示された<sup>114</sup>。呼吸鎖欠損はおそらく環境毒素によるものであり、この毒素は脳選択的ではなく他の組織にも影響を及ぼす。ただし、PD における酸化ストレス、特に SOD 活性の末梢血マーカーに関する他の諸試験では矛盾する結果が報告されており<sup>115-117</sup>、黒質は末梢組織よりも酸化ストレスを受けやすいことが示唆されている。

## 結論

今は PD を運動症状優位のドパミン介在性大脳基底核疾患として捉えることはできない。CNS 以外の器官、特に広範な自律神経支配を受ける器官も障害を受けることは明白である。本稿の知見に基づき、PD を多系統の運動自律神経疾患として捉え、PD に対するアプローチを変更していくのは理にかなっている。実際、PD においては黒質だけが影響を受けるのではなく、初期の PD では黒質が影響を受けない場合さえある。おそらく PD の神経変性過程は中枢 ANS、場合によっては末梢 ANS に起始すると考えられる。興味深いことに、一部の研究者は PD が腸神経系に始まり、投射ニューロンを介して迷走神経背側核に進み、CNS の他部位に進むという説を提唱している<sup>16</sup>。もし、実際に自律神経節が最初に影響を受けるのであれば、鉄、神経メラニン、ドパミンが神経変性過程のトリガーであるという病因論や、PD では嗅球が主に影響を受けるという病因論は、もはや解決すべき唯一の研究課題とは言えないであろう。このような病因論に代わる理論として、有毒物質の摂取による PD の発症が考えられる。摂取した有毒物質は、自律神経節に損傷を与



えた後、腸内自律神経叢から迷走神経を通じて脳に到達しうる。黒質は酸化ストレスに曝されているため、ドパミン作動性ニューロンは、脳の他の部位よりもこのような神経毒性に脆弱であると考えられる。この理論を用いれば、自律神経症状、特に消化管症状（便秘）が運動症状前に現れる理由を説明できる。また、PDにおける末梢器官の障害が興味深く感じられるのは、PDに対する我々の解釈を変化させたという理由からだけではない。すなわち、末梢組織（皮膚、結腸など）がアクセスしやすい部位であり、病理学的検討を行いやすいこともその理由である。これによってPD早期発見のための新規バイオマーカー開発を早める可能性がある。したがって、末梢器官の研究にさらに努力を重ねる必要がある。

## REFERENCES

- Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197–211.
- Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:644–654.
- Qualman SJ, Haupt HM, Yang P, Hamilton SR. Esophageal Lewy bodies associated with ganglion cell loss in achalasia. Similarity to Parkinson's disease. *Gastroenterology* 1984;87:848–856.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: an immunohistochemical study of Lewy body-containing neurons in the enteric nervous system. *Acta Neuropathol* 1990;79:581–583.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Ohama E, Takeda S, Ikuta F. Lewy bodies in the visceral autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1993;60:609–612.
- Wakabayashi K, Takahashi H, Takeda S, Ohama E, Ikuta F. Parkinson's disease: the presence of Lewy bodies in Auerbach's and Meissner's plexuses. *Acta Neuropathol* 1988;76:217–221.
- Clarke CE, Gullaksen E, Macdonald S, Lowe F. Referral criteria for speech and language therapy assessment of dysphagia caused by idiopathic Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 1998;97:27–35.
- Leopold NA, Kagel MC. Prepharyngeal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1996;11:14–22.
- Edwards LL, Quigley EM, Harned RK, Hofman R, Pfeiffer RF. Characterization of swallowing and defecation in Parkinson's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:15–25.
- Leopold NA, Kagel MC. Pharyngo-esophageal dysphagia in Parkinson's disease. *Dysphagia* 1997;12:11–18.
- Castell JA, Johnston BT, Colcher A, Li Q, Gideon RM, Castell DO. Manometric abnormalities of the oesophagus in patients with Parkinson's disease. *Neurogastroenterol Motil* 2001;13:361–364.
- Blonsky ER, Logemann JA, Boshes B, Fisher HB. Comparison of speech and swallowing function in patients with tremor disorders and in normal geriatric patients: a cinefluorographic. *J Gerontol* 1975;30:299–303
- Eadie MJ, Tyrer JH. Alimentary disorder in parkinsonism. *Aust Ann Med* 1965;14:23–27.
- Potulska A, Friedman A, Królicki L, Sychala A. Swallowing disorders in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2003;9:349–353.
- Lipp A, Trottenberg T, Schink T, Kupsch A, Arnold G. A randomized trial of botulinum toxin A for treatment of drooling. *Neurology* 2003;61:1279–1281.
- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67–72.
- Kurlan R, Rothfield KP, Woodward WR, Nutt JG, Miller C, Lichter D, Shoulson I. Erratic gastric emptying of levodopa may cause "random" fluctuations of parkinsonian motility. *Neurology* 1988;38:419–421.
- Djaldetti R, Baron J, Ziv I, Melamed E. Gastric emptying in Parkinson's disease: patients with and without response fluctuations. *Neurology* 1996;46:1051–1054.
- Djaldetti R, Melamed E. Management of response fluctuations: practical guidelines. *Neurology* 1998;51:S36–S40.
- Samanta J, Hauser RA. Duodenal levodopa infusion for the treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2007;8:657–664.
- Kolls BJ, Stacy M. Apomorphine: a rapid rescue agent for the management of motor fluctuations in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 2006;29:292–301.
- Steiger M. Constant dopaminergic stimulation by transdermal delivery of dopaminergic drugs: a new treatment paradigm in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15:6–15.
- Kupsky WJ, Grimes MM, Sweeting J, Bertsch R, Cote LJ. Parkinson's disease and megacolon: concentric hyaline inclusions (Lewy bodies) in enteric ganglion cells. *Neurology* 1987;37:1253–1255.
- Singaram C, Ashraf W, Gaumnitz EA, Torbey C, Sengupta A, Pfeiffer R, Quigley EM. Dopaminergic defect of enteric nervous system in Parkinson's disease patients with chronic constipation. *Lancet* 1995;346:861–864.
- Minguez-Castellanos A, Chamorro CE, Escamilla-Sevilla F, et al. Do  $\alpha$ -synuclein aggregates in autonomic plexuses predate Lewy body disorders? A cohort study. *Neurology* 2007;68:201:2–8.
- Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 1992;42:726–732.
- Jost WH. Gastrointestinal motility problems in patients with Parkinson's disease. Effects of antiparkinsonian treatment and guidelines for management. *Drugs Aging* 1997;10:249–258.
- Edwards LL, Pfeiffer RF, Quigley EM, Hofman R, Balluff M. Gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease. *Mov Disord* 1991;6:151–156.
- Singer C, Weiner WJ, Sanchez-Ramos JR. Autonomic dysfunction in men with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1992;32:134–140.
- Verbaan D, Marinus J, Visser M, van Rooden SM, Stiggelbout AM, van Hilten JJ. Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson disease. *Neurology* 2007;69:333–341.
- Ashraf W, Pfeiffer RF, Park F, Lof J, Quigley EMM. Constipation in Parkinson's disease: objective assessment and response to psyllium. *Mov Disord* 1997;12:946–951.
- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456–462.
- Amino T, Orimo S, Itoh Y, Takahashi A, Uchihara T, Mizusawa H. Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol* 2005;15:29–34.
- Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999;52:1269–1271.
- Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, Mori F, Kakita A, Wakabayashi K, Takahashi H. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24–30.
- Barbic F, Perego F, Canesi M, et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. *Hypertension* 2007;49:120–126.
- Goldstein DS, Eldadah BA, Holmes C, Pechnik S, Moak J, Saleem A, Sharabi Y. Neurocirculatory abnormalities in Parkinson disease with orthostatic hypotension: independence from levodopa treatment. *Hypertension* 2005;46:1333–1339.
- Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000;133:338–347.

39. Koike Y, Takahashi A. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:8-12.
40. Niimi Y, Ieda T, Hirayama M, Koike Y, Sobue G, Hasegawa Y, Takahashi A. Clinical and physiological characteristics of autonomic failure with Parkinson's disease. *Clin Auton Res* 1999;9:139-144.
41. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamos C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18:890-897.
42. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Sugimoto T, Mizusawa H. [123I]-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:189-194.
43. Takatsu H, Nishida H, Matsuo H, et al. Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG. *J Nucl Med* 2000;41:71-77.
44. Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;241:59-65.
45. Suzuki M, Urashima M, Oka H, Hashimoto M, Taira K. Cardiac sympathetic denervation in bradykinesia-dominant Parkinson's disease. *Neuroreport* 2007;18:1867-1870.
46. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, et al. Myocardial sympathetic denervation correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1004-1008.
47. Haapaniemi TH, Pursiainen V, Korpelainen JT, Huikuri HV, Sotaniemi KA, Myllylä VV. Ambulatory ECG and analysis of heart rate variability in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:305-310.
48. Devos D, Kroumova M, Bordet R, Vodougnon H, Guieu JD, Libersa C, Destee A. Heart rate variability and Parkinson's disease severity. *J Neural Transm* 2003;110:997-1011.
49. Taki J, Nakajima K, Hwang EH, Matsunari I, Komai K, Yoshita M, Sakajiri K, Tonami N. Peripheral sympathetic dysfunction in patients with Parkinson's disease without autonomic failure is heart selective and disease specific. *Eur J Nucl Med* 2000;27:566-573.
50. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lücking CH. Cardiac uptake of [123I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020-1025.
51. Sharabi Y, Li ST, Dendi R, Holmes C, Goldstein DS. Neurotransmitter specificity of sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Neurology* 2003;60:1036-1039.
52. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *NeuroUrol Urodyn* 2006;25:116-122.
53. Araki I, Kuno S. Assessment of voiding dysfunction in Parkinson's disease by the International Prostate Symptom Score. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:429-433.
54. Berger Y, Blaivas JG, DeLaRocha ER, Salinas JM. Urodynamic findings in Parkinson's disease. *J Urol* 1987;138:836-838.
55. Campos-Sousa RN, Quagliato E, da Silva BB, De Carvalho RM, Jr, Ribeiro SC, de Carvalho DF. Urinary symptoms in Parkinson's disease: prevalence and associated factors. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61:359-363.
56. Lemack GE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE, Zimmern PE. Questionnaire-based assessment of bladder dysfunction in patients with mild to moderate Parkinson's disease. *Urology* 2000;56:250-254.
57. Winge K, Fowler CJ. Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. *Mov Disord* 2006;21:737-745.
58. Singer C. Urinary dysfunction in Parkinson's disease. *Clin Neurosci* 1998;5:78-86.
59. Gray R, Stern G, Malone-Lee J. Lower urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: changes relate to age and not disease. *Age Ageing* 1995;24:499-504.
60. Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S. Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. *J Urol* 2000;164:1640-1643.
61. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, Yoshizawa M, Hattori T, Yamanishi T. SPECT imaging of the dopamine transporter with [(123)I]-β-CIT reveals marked decline of nigrostriatal dopaminergic function in Parkinson's disease with urinary dysfunction. *J Neurol Sci* 2001;187:55-59.
62. Uchiyama T, Sakakibara R, Hattori T, Yamanishi T. Short-term effect of a single levodopa dose on micturition disturbance in Parkinson's disease patients with the wearing-off phenomenon. *Mov Disord* 2003;18:573-578.
63. Aranda B, Cramer P. Effects of apomorphine and L-dopa on the parkinsonian bladder. *NeuroUrol Urodyn* 1993;12:203-209.
64. Winge K, Nielsen KK, Stimpel H, Lokkegaard A, Jensen SR, Werdelin L. Lower urinary tract symptoms and bladder control in advanced Parkinson's disease: effects of deep brain stimulation in the subthalamic nucleus. *Mov Disord* 2007;22:220-225.
65. Seif C, Herzog J, van der HC, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on the function of the urinary bladder. *Ann Neurol* 2004;55:118-120.
66. Finazzi-Agrò E, Peppe A, D'Amico A, Petta F, Mazzone P, Stanzione P, Micali F, Caltagirone C. Effects of subthalamic nucleus stimulation on urodynamic findings in patients with Parkinson's disease. *J Urol* 2003;169:1388-1391.
67. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. *Brain* 2006;129:3366-3375.
68. Herzog J, Weiss PH, Assmus A, et al. Improved sensory gating of urinary bladder afferents in Parkinson's disease following subthalamic stimulation. *Brain* 2008;131:132-145.
69. Dabby R, Djaldetti R, Shahmurov M, Treves TA, Gabai B, Melamed E, Sadeh M, Avinoach I. Skin biopsy for assessment of autonomic denervation in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2006;113:1169-1176.
70. Michell AW, Luheshi LM, Barker RA. Skin and platelet α-synuclein as peripheral biomarkers of Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 2005;381:294-298.
71. Hirayama M. Sweating dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol* 2006;253(suppl 7):42-47.
72. Sage JI, Mark MH. Drenching sweats as an off phenomenon in Parkinson's disease: treatment and relation to plasma levodopa profile. *Ann Neurol* 1995;37:120-122.
73. Goetz CG, Lutge W, Tanner CM. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:73-75.
74. Mano Y, Nakamuro T, Takayanagi T, Mayer RF. Sweat function in Parkinson's disease. *J Neurol* 1994;241:573-576.
75. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:268-272.
76. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: a prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. *Acta Neurol Scand* 1997;95:293-297.
77. Schestatsky P, Valls-Solé J, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Hyperhidrosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2006;21:4174-4178.
78. Schestatsky P, Ehlers JA, Rieder CR, Gomes I. Evaluation of sympathetic skin response in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2006;12:486-491.
79. De Marinis M, Stocchi F, Gregori B, Accornero N. Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy with autonomic failure. *Mov Disord* 2000;15:1215-1220.
80. Bordet R, Benhadjali J, Destee A, Hurtevent JF, Bourriez JL, Guieu JD. Sympathetic skin response and R-R interval variability in multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 1996;11:268-272.
81. Kramer SG. Dopamine: a retinal neurotransmitter. I. Retinal uptake, storage, and light-stimulated release of H<sub>3</sub>-dopamine in vivo. *Invest Ophthalmol* 1971;10:438-452.
82. Brandies R, Yehuda S. The possible role of retinal dopaminergic system in visual performance. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:611-656.
83. Bodis-Wollner I. Visual electrophysiology in Parkinson's disease: PERG, VEP and visual P300. *Clin Electroencephalogr* 1997;28:143-147.
84. Price MJ, Feldman RG, Adelberg D, Kayne H. Abnormalities in color vision and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 1992;42:887-890.

85. Buttner T, Kuhn W, Muller T, Patzold T, Heidbrink K, Przuntek H. Distorted color discrimination in 'de novo' parkinsonian patients. *Neurology* 1995;45:386–387.
86. Muller T, Kuhn W, Buttner T, Eising E, Coenen H, Haas M, Przuntek. Colour vision abnormalities do not correlate with dopaminergic nigrostriatal degeneration in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:659–664.
87. Sartucci F, Orlandi G, Lucetti C, Bonuccelli U, Murri L, Orsini C, Porciatti V. Changes in pattern electroretinograms to equiluminant red-green and blue-yellow gratings in patients with early Parkinson's disease. *J Clin Neurophysiol* 2003;20:375–381.
88. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473–2475.
89. Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997;38:2–7.
90. den Jager WA. Histochemistry of adrenal bodies in Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1970;23:528–533.
91. Sugie M, Goto J, Kawamura M, Ota H. Increased norepinephrine-associated adrenomedullary inclusions in Parkinson's disease. *Pathol Int* 2005;55:130–136.
92. Hart MN, Cyrus A, Jr. Hyaline globules of the adrenal medulla. *Am J Clin Pathol* 1968;49:387–391.
93. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, et al. 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.
94. McGeer PL, Itagaki S, Boyes BE, McGeer EG. Reactive microglia are positive for HLA-DR in the substantia nigra of Parkinson's and Alzheimer's disease brains. *Neurology* 1988;38:1285–1291.
95. Mogi M, Harada M, Narabayashi H, Inagaki H, Minami M, Nagatsu T. Interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6 and transforming growth factor- $\alpha$  levels are elevated in ventricular cerebrospinal fluid in juvenile parkinsonism and Parkinson's disease. *Neurosci Lett* 1996;211:13–16.
96. Kim S, Seo JH, Suh UH.  $\alpha$ -synuclein, Parkinson's disease, and Alzheimer's disease. *Park Relat Disord* 2004;10:S9–S13.
97. Nakai M, Fujita M, Waragai M, et al. Expression of alpha-synuclein, a presynaptic protein implicated in Parkinson's disease, in erythropoietic lineage. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;358:104–110.
98. Baba Y, Kuroiwa A, Uitti RJ, Wszolek ZK, Yamada T. Alterations of T-lymphocyte populations in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2005;11:493–498.
99. Li QX, Campbell BC, McLean CA, et al. Platelet  $\alpha$ - and  $\gamma$ -synucleins in Parkinson's disease and normal control subjects. *J Alzheimer's Dis* 2002;4:309–315.
100. Bergquist J, Tarkowski A, Ekman R, Ewing A. Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:12912–12916.
101. Cook-Mills JM, Cohen RL, Perlman RL, Chambers DA. Inhibition of lymphocyte activation by catecholamines: evidence for a non-classical mechanism of catecholamine action. *Immunology* 1995;85:544–549.
102. Carr L, Tucker A, Fernandez-Botran R. In vivo administration of L-dopa or dopamine decreases the number of splenic IFN  $\gamma$ -producing cells. *J Neuroimmunol* 2003;142:166–169.
103. Chen H, O'Reilly EJ, Schwarzschild MA, Ascherio A. Peripheral inflammatory biomarkers and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2008;167:90–95.
104. Schapira AH. Oxidative stress in Parkinson's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1995;21:3–9.
105. Jenner P, Olanow CW. Understanding cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:72–84.
106. Schapira AH, Cooper JM, Dexter D, Clark JB, Jenner P, Marsden CD. Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990;54:823–827.
107. Younes-Mhenni S, Frih-Ayed M, Kerkeni A, Bost M, Chazot G. Peripheral blood markers of oxidative stress in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 2007;58:78–83.
108. Ihara Y, Chuda M, Kuroda S, Hayabara T. Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data. *J Neurol Sci* 1999;170:90–95.
109. Schapira AH, Mann VM, Cooper JM, et al. Anatomic and disease specificity of NADH CoQ1 reductase (complex I) deficiency in Parkinson's disease. *J Neurochem* 1990;55:2142–2145.
110. Mizuno Y, Ohta S, Tanaka M, et al. Deficiencies in complex I subunits of the respiratory chain in Parkinson's disease. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;163:1450–1455.
111. Shinde S, Pasupathy K. Respiratory-chain enzyme activities in isolated mitochondria of lymphocytes from patients with Parkinson's disease: preliminary study. *Neurol India* 2006;54:390–393.
112. Barroso N, Campos Y, Huertas R, et al. Respiratory chain enzyme activities in lymphocytes from untreated patients with Parkinson's disease. *Clin Chem* 1993;39:667–669.
113. Parker WD, Jr, Boyson SJ, Parks JK. Abnormalities of the electron transport chain in idiopathic Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1989;26:719–723.
114. Winkler-Stuck K, Wiedemann FR, Wallesch CW, Kunz WS. Effect of coenzyme Q10 on the mitochondrial function of skin fibroblasts from Parkinson patients. *J Neurol Sci* 2004;220:41–48.
115. Mann VM, Cooper JM, Krige D, Daniel SE, Schapira AH, Marsden CD. Brain, skeletal muscle and platelet homogenate mitochondrial function in Parkinson's disease. *Brain* 1992;115:333–342.
116. Yoshino H, Nakagawa-Hattori Y, Kondo T, Mizuno Y. Mitochondrial complex I and II activities of lymphocytes and platelets in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1992;4:27–34.
117. Ihara Y, Chuda M, Kuroda S, Hayabara T. Hydroxyl radical and superoxide dismutase in blood of patients with Parkinson's disease: relationship to clinical data. *J Neurol Sci* 1999;170:75–76.

# 多系統萎縮症の診断を目的とした神経画像の基準案

## Proposed Neuroimaging Criteria for the Diagnosis of Multiple System Atrophy

\*David J. Brooks, MD, Dsc, FRCP and Klaus Seppi MD for the Neuroimaging Working Group on MSA

\*Division of Neuroscience, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, United Kingdom

本稿では、多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の形態画像と機能画像に関する最新の知見をレビューする。また、MSA と他のパーキンソン症候群との鑑別診断における各種画像診断法の有用性について

比較・検討する。本研究の結果、神経画像バイオマーカーは臨床評価と並んで貴重な裏付けとなるデータを提示するものの、診断のための代替マーカーとしては使用できないとの結論に達した。

*Movement Disorders*, Vol. 24, No. 7, 2009, pp. 949–964

**Key Word** 多系統萎縮症, パーキンソン, MRI, PET, SPECT

**略語** 本論文中の略語一覧は P25 をご参照下さい。

多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA) の疾患スペクトルには、シャイ・ドレーガー症候群、線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration; SND または MSA-P)、孤発性オリブ橋小脳萎縮症 (sporadic olivopontocerebellar atrophy; sOPCA または MSA-C) が含まれる。病理学的には、黒質 (substantia nigra; SN)、線条体、脳幹・小脳核、脊髄中間外側柱のグリアおよびニューロンに、嗜銀性の  $\alpha$ -シヌクレイン陽性封入体が出現することを特徴とする。MSA の診断に関する現行のコンセンサス・ガイドラインは画像所見には触れておらず、診断は純粋に臨床基準に基づいている。本稿では、神経画像の潜在的な価値と役割を提示し、考察した。実際に、コンセンサス基準の改訂版には、「MSA の可能性あり (possible MSA)」の診断カテゴリーのために神経画像基準が追加されている。

MSA 患者 10 名以上、対照群 10 名以上を対象としている。研究を選択する際の要件として、診断の感度および特異度を算出できるように、患者は確立された診断基準と詳細なデータに基づいて診断されていることとした。また、試験期間を通じ、同一の磁気共鳴 (magnetic resonance; MR) プロトコルか、少なくとも同一の MR 装置または同一の磁場強度を用いていることを要件とした。試験期間を通じて異なる MR プロトコルまたは磁場強度を用いた研究は採用せず、表に記載しなかった。

### 従来型 MRI

従来の 1.5T MRI で認められる MSA 患者の異常所見には、萎縮、T2 低信号、「スリット様」辺縁部高信号などの被殻異常だけでなく、下位脳幹・中小脳脚 (middle cerebellar peduncle; MCP)・小脳の萎縮のほか、脳橋・MCP・小脳の高信号も含まれる<sup>1,2,7,12,24–28</sup>。MSA とパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は被殻萎縮によって鑑別できると考えられるが<sup>3</sup>、PD 患者に被殻の T2 低信号や被殻の辺縁部高信号が認められる場合もある (Table 1 参照)<sup>5,7,29–31</sup>。実際に、3.0T MRI の T2 強調画像における被殻の辺縁部高信号は、非特異的かつ正常な所見である<sup>32</sup>。

## MSA における形態画像

MSA の領域では、過去 20 年間に形態画像検査の診断精度に関する研究成果がいくつか報告されている。これらの研究は Table 1 ~ 4 にまとめたが<sup>3</sup>、いずれの試験も

Table 1 MSA の診断における従来型 MRI の診断精度

Author/Year	Cohort size	Diagnostic predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Konagaya et al., 1994 <sup>1</sup>	MSA 28/PD 25	Putaminal rim	61	100
		Putaminal rim	61	100
Kraft et al., 1999 <sup>2</sup>	MSA-P 15/PD 65/PSP 10	Putaminal signal changes at T2		
		Putaminal rim and hypointense putamen	64	100
		Hypointense putamen	36	91 vs. PD/60 vs. PSP
von Lewinski et al., 2007 <sup>3</sup>	MSA 52/PD 88/HC 29	Putaminal signal changes using T2* GE sequences	69	91 vs. PD
		Signal loss dorsolateral putamen	42	97 vs. PD
		Signal loss dorsolateral putamen and hyperintense putaminal rim	65	95 vs. PD
		S <sub>PUT/CAUD</sub>		
Righini et al., 2002 <sup>4</sup>	MSA-P 24/PD 27	Putaminal signal changes on FSE and CSE	45	100
		FSE	88	88
		CSE (proton density—putaminal hyperintensity)	83	100
		CSE (T2—putaminal hypointensity)		
Schocke et al., 2002 <sup>5</sup>	MSA-P 10/PD 11/HC 7	Putaminal abnormalities at T2		
		Putaminal atrophy	60	100
		Putaminal rim	80	91 vs. PD/100 vs. HC
Lee et al., 2004 <sup>6</sup>	MSA-P 36/MSA-C 27/PD 30	10 supra- and infratentorial MRI findings characteristic for MSA; findings with the highest sensitivity (>70%) are given below; specificity values vs. PD are given		
		Putaminal hypointensity	90 (MSA-P)/82 (MSA-C)	70
		Putaminal atrophy	83 (MSA-P)	87
		Putaminal rim	72 (MSA-P)	90
		Dilatation 4th ventricle	78 (MSA-P)/93 (MSA-C)	87
		MCP atrophy	75 (MSA-P)/100 (MSA-C)	87
		Pontine atrophy	100 (MSA-C)	87
		Cerebellar atrophy	96 (MSA-C)	90
		Signal increase cerebellum	82 (MSA-C)	97
		Signal increase MCP	85 (MSA-C)	100
Bhattacharya et al., 2002 <sup>7</sup>	MSA-P 14/MSA-C 4/PD 21	Several putaminal and infratentorial abnormalities on MRI; significant MRI findings differentiating MSA-P from PD are given below		
		Putaminal atrophy	43	100
		Putaminal hypointensity (moderate/severe)	43	100
		Putaminal rim (moderate/severe)	36	95
		Midbrain atrophy	36	100
		Pontine atrophy	43	100
		Atrophy medulla oblongata	43	100
		Signal increase MCP	21	100
		Hot cross bun sign	7	100
Burk et al., 2005 <sup>8</sup>	MSA-C 30/IDCA-P 11	Several supra- and infratentorial MRI findings characteristic for MSA; significant MRI findings differentiating MSA-C from IDCA-P are given below		
		MCP atrophy	93	82
		Brainstem atrophy	100	82
		Hypointensity dentate nuclei	57	100
		Hot cross bun sign	97	100
		Hyperintensity MCP	87	100

Table 1 (つづき)

Author/Year	Cohort size	Diagnostic predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Nicoletti et al., 2006 <sup>9</sup>	MSA 16 (MSA-P in 13)/PD 26/ HC 14	Putaminal atrophy, putaminal hypointensity, putaminal rim, brainstem atrophy, hyperintensity of the MCP, and cruciform hyperintensity of the pons; significant MRI findings differentiating MSA-P from PD and HC are given below	38	100
		Putaminal hypointensity	56	96 vs. PD/100 vs. HC
		Putaminal rim	50	100
		Hot cross bun sign	100	96 vs. PD/100 vs. HC
Paviour et al., 2007 <sup>10</sup>	MSA-P 11/PD 12/PSP 20/HC 7	Presence of at least one of the abnormal features mentioned earlier		
		Putaminal rim, putaminal hypointensity, signal increases in MCP and pons		
		Putaminal hypointensity	27	100 vs. PD/80 vs. PSP
		Putaminal rim	55	83 vs. PD/90% vs. PSP
		Signal increase pons	45	100 vs. all groups
		Signal increase MCP	36	100 vs. all groups
		Putaminal abnormalities		
		Putaminal rim (moderate/severe)	47	100 (vs. PD and HC)
		Putaminal hypointensity (moderate/severe)	47	100 (vs. PD and HC)
		Putaminal atrophy	67	100 (vs. PD and HC)
Seppi et al., 2006 <sup>11</sup>	MSA-P 15/PD 20/HC 11			

MSA = 多系統萎縮症, PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺, HC = 健常対照, GE = グラディエントエコー, SI<sub>PUT/CAUD</sub> = 背外側被殻の信号強度 (signal intensity; SI) / 尾状核頭部の SI, FSE = 高速スピエンエコー, CSE = 従来型スピエンエコー, MCP = 中脳脚, IDCA-P = MSA-C に一致しない小脳外の症状を伴う孤発性小脳性運動失調症, SCP = 上小脳脚  
 1.0T で実施した 1 件<sup>3</sup>を除き、他の試験はすべて 1.5T で実施。

MSA では、脳橋および MCP が高信号を呈し「十字サイン」が認められる場合がある (Figure 1)。ただし、この MSA の特徴は、他の原因によりパーキンソニズム患者にもみられる場合がある<sup>33,34</sup>。

全体的にみると、1.5T MRI の場合、MSA に関連して認められる被殻・テント下構造の信号変化と萎縮<sup>2,5,7,12,24-28</sup>は、PD または健常対照被験者との比較において特異性が高い所見である<sup>5-7,26</sup>。しかし、報告されている MSA の検出感度は文献間で一致しておらず、初期の MSA の場合、その感度は至適レベルには達していない (Figure 2 および 3)<sup>5,6,28,35,36</sup>。実際に、最近の研究では、MSA の罹病期間と脳橋・被殻の信号異常との間には明らかに関連性のあることが示唆されている<sup>37</sup>。MSA の検出感度は、スライス厚などの撮影技術面の変更や、従来型スピエンエコー (conventional spin-echo; CSE)、または T2\* 強調グラディエントエコーを用いることで、ある程度向上させることができる<sup>3-5,38</sup>。ただし、MSA と他のタイプの非定型パーキンソン症候群 (APS) との鑑別において、従来型 MRI の特異度は至適レベルには達していない<sup>27,30</sup> (Table 1)。

MSA-C の診断において、従来型 MRI の有用性を裏付ける証拠はごくわずかである。Burk ら<sup>8</sup>は、MSA-C 患者と孤発性小脳性運動失調症・パーキンソニズム (idiopathic cerebellar ataxia and Parkinsonism; IDCA-P) 患者を含む散発性小脳性運動失調症患者を対象に、従来の 1.5T MRI による鑑別の妥当性を検討した。MSA-C 患者では、MCP と脳橋の MRI 異常所見 (萎縮性変化とさらなる高信号変化) の頻度および重症度が高いという特徴がある。したがって、このような MRI 所見が認められる場合は MSA-C と診断される。また、これらの MRI 所見は、MSA-C と小脳外所見を伴う他のタイプの散発性小脳性運動失調症との鑑別に役立つ (Table 1)。

### MRI を用いた面積測定および容積測定による局所的脳萎縮の定量的評価

関心領域 (region-of-interest; ROI) 法および半自動領域抽出法を用いた 1.5T MRI 容積測定 (MRI volumetry; MRV) に関する研究では、MSA 患者において線条体、脳幹、小脳をはじめとする様々なテント上およびテント下脳構造の容積減少が報告されている<sup>12,39</sup>。個々の脳構造の容積測定結果に基づいて、MSA と他のパーキンソン障害とを鑑別することはほとんどできない<sup>12</sup>。MSA 患者、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy; PSP)

**Table 2** MSA の診断を目的とした MRI による面積測定および容積測定による局所脳萎縮の定量的評価における MRI の診断精度

Author/Year	Cohort size	Diagnostic predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Schulz et al., 1999 <sup>12</sup>	MSA-P 12/MSA-C 17/PD 11/PSP 6/HC 16	Atrophy of the caudate nucleus, putamen, brainstem, and cerebellum using MRV Model including volumes of brainstem, caudate nucleus, putamen, cerebellum (using stepwise linear discrimination model) <sup>a</sup>	67 (MSA-P)/ 76 (MSA-C)	100 (MSA-P vs. PD)/ 100 (MSA-P vs. HC)/ 67 (MSA-P vs. PSP)/ 100 (MSA-C vs. PD)/ 82 (MSA-C vs. HC)/100 (MSA-C vs. PSP)
Burk et al., 2004 <sup>13</sup>	MSA-C 33/IDCA-P 13/HC 16	Atrophy of the caudate nucleus, putamen, brainstem, and cerebellum using MRV. Model including volumes of cerebellum, brainstem, caudate nucleus and putamen, (using stepwise linear discrimination model) <sup>b</sup>	82	100
Nicoletti et al., 2006 <sup>9</sup>	MSA 16 (MSA-P in 13)/PD 26/HC 14	MCP width on T1		
		MCP with <8 mm	100	100
Quattrone et al., 2008 <sup>14</sup>	MSA-P 19/PD 108/PSP 33/HC 50	Single and combined quantitative imaging measurements of brain structures on T1: midbrain area (M), pontine area (P), MCP width (MCP), SCP width (SCP). Sensitivity and specificity given only compared with PSP.		
		P/M ratio	95	97
		MCP/SCP ratio	90	94
		MR parkinsonism index = (P/M)*(MCP/SCP)	100	100

<sup>a</sup>MSA-P に分類された PD 患者または PD に分類された MSA-P 患者はいなかったが、PD 患者のうち 3 名は MSA-C または PSP に分類された。MSA 患者と PSP 患者との鑑別は十分にできなかった。

<sup>b</sup>小脳疾患の両患者群で実質的な小脳萎縮が認められたが、脳幹萎縮は MSA-C 患者の方が有意に顕著であった。尾状核および被殻の絶対的な萎縮が認められたのは MSA-C 患者のみであったが、平均容積の群間比較では対照群との間に有意差はみられなかった。対照群の 1 名 (6%) および MSA-C 群の 6 名 (18%) は IDCA-P に分類された。

MSA = 多系統萎縮症, PD = パーキンソン病, PSP = 進行性核上性麻痺, HC = 健常対照, IDCA-P = MSA-C に一致しない小脳外の症状を伴う孤発性小脳性運動失調症, MCP = 中小脳脚, SCP = 上小脳脚  
試験はすべて 1.5T で実施。

患者, PD 患者, 健常対照被験者を対象にステップワイズ判別分析を行ったところ, MSA-P 患者 12 名全ておよび MSA-C 患者 17 名中 15 名と, PD 患者および健常対照被験者とを鑑別することができたが, MSA 患者と PSP 患者との十分な鑑別はできなかった<sup>12</sup> (Table 2)。

Burk ら<sup>13</sup> は, ROI 法を用いた MRV により, 散発性小脳性運動失調症患者 (MSA-C 患者および IDCA-P 患者を含む) と対照被験者の小脳, 脳幹, 尾状核, 被殻の萎縮を比較・検討した。ステップワイズ判別分析では, 対照群の 94%, MSA-C 患者の 82%, IDCA-P 患者の 100% で, 正確に診断を予測することができた (Table 2)。

つい最近, MSA 患者を対象にボクセル単位形態計測法 (voxel-based morphometry; VBM) を用いた試験が行われ, MSA 患者では大脳基底核およびテント下の容積が減少し<sup>40-45</sup>, MSA-C 患者は MSA-P 患者よりもテント下脳領域の構造異常が顕著である<sup>44</sup> ことを示した以前の

ROI 法による容積測定試験結果が確認された。さらに, MSA-P 患者と MSA-C 患者では, いくつかの皮質領域の容積が減少していることも明らかになった。しかし, VBM は個々の患者を対象としたルーチンの診断検査には適していない。

MSA において萎縮が確認されている脳構造の間接的測定法として, 複数の研究グループが MSA と他の神経変性パーキンソン障害との鑑別診断を目的に, 様々な構造の MRI 画像上の直径と面積を単純に定量してきた。平均 MCP 幅は MSA 患者の方が PD 患者または対照被験者よりも有意に小さく, MSA 患者と PD 患者または健常被験者との間に重複はみられないことが明らかにされている<sup>9</sup>。ただし, MSA 患者と PSP 患者との鑑別精度は至適レベルには達していない<sup>9,14</sup> (Table 2)。正中矢状断 T1 強調 MRI 画像で測定した脳橋の面積は, MSA でよく知られている脳橋の萎縮と一致して, MSA-P 患者の方が健常

**Table 3** MSA の診断における拡散強調画像と磁化移動画像を含む定量的形態 MRI の診断精度

Author/Year	Cohort size	Diagnostic predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Schocke et al., 2002 <sup>5</sup>	MSA-P 10/PD 11/HC 7	ADCs in the basal ganglia, pons, white matter; sensitivity and specificity values given for putaminal ADCs (best discriminator)		
		Putaminal ADCs > 0.760 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	100	100 (vs. PD and HC)
Seppi et al., 2004 <sup>15</sup>	MSA-P 15/PD 17/HC 10 including all patients studied by Schocke et al., 2002	Striatal ADCs Striatal ADCs > 0.795 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	93	100 (vs. PD and HC)
Schocke et al., 2004 <sup>16</sup>	MSA-P 11/PD 17/HC 10	Putaminal ADC values		
		Putaminal ADC > 0.80 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	100	100 (vs. PD and HC)
Seppi et al., 2006 <sup>11</sup>	MSA-P 15/PD 20/HC 11 including all patients studied by Schocke et al., 2004	Putaminal ADC values of the whole, anterior and posterior putamen Putaminal ADC > 0.80 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s Posterior putaminal ADC > 0.80 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	93 100	100 (vs. PD and HC) 100 (vs. PD and HC)
Nicoletti et al., 2006 <sup>17</sup>	MSA-P 16/PD 16/PSP 16/HC 15	ADC values in the basal ganglia, pons, white matter; sensitivity and specificity values given for putaminal and MCP diffusivity (best discriminators)		
		MCP ADC > 0.875 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	100	100 (vs. all groups)
		Putaminal ADC > 0.953 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	100	100 (vs. PD and HC)/ 81 (vs. PSP)
Paviour et al., 2007 <sup>10</sup>	MSA-P 11/PD 12/PSP 20/HC 7	ADC values in the basal ganglia, pons, MCP, SCP, thalamus; sensitivity and specificity values given for MCP diffusivity (in the article)		
		MCP ADC > 0.733 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	91	82 (vs. all groups)/ 84 (vs. PSP)
Ito et al., 2007 <sup>18</sup>	MSA 20 (MSA-P 10)/PD 21/HC 20	FA and ADC in the pons, cerebellum and putamen at 3.0T; sensitivity and specificity values given for MSA-P vs. PD		
		ADC pons > 0.98 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	70	70
		ADC cerebellum > 0.96 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	60	88
		ADC putamen > 0.83 × 10 <sup>3</sup> mm <sup>2</sup> /s	70	64
		FA pons < 0.38	70	100
		FA cerebellum < 0.30	70	64
		FA putamen < 0.35	70	88
		both low FA and high ADC values in any of the three areas	90	100
Eckert et al., 2004 <sup>19</sup>	MSA 12/PD 15/PSP 10/HC 20	MTR in the globus pallidus, putamen, caudate nucleus, SN, and white matter <sup>a</sup>		
		Model including MTRs of globus pallidus, putamen and caudate nucleus (using stepwise linear discrimination model)	58	100 (vs. PD and HC)/ 90 (vs. PSP)

<sup>a</sup> この試験の主な所見は、PD、MSA、PSP 患者の淡蒼球、被殻、尾状核、黒質、白質における MTR の変化であり、基礎疾患の病理学的特徴と一致した。MTR は、MSA 患者の被殻では PD 患者や健常対照よりも有意に低下しており、また PSP、MSA、PD 患者の黒質でも有意に低下していた。

MSA = 多系統萎縮症、PD = パーキンソン病、HC = 健常対照、ADC = みかけの拡散係数 [Schocke ら (2002) および Seppi ら (2004) の試験では z 軸方向のみで測定し、別の試験では ADC を 3 つの直交測定値で平均したため、拡散テンソルのトレースとなっている]、PSP = 進行性核上性麻痺、MCP = 中小脳脚、SCP = 上小脳脚、FA = 異方性比率、MTR = 磁化移動比、SN = 黒質

3.0T で実施した 1 件<sup>18</sup> を除き、他の試験はすべて 1.5T で実施。

対照被験者、PD 患者、PSP 患者よりも有意に小さかったが<sup>3</sup>、個々の数値には重複のあることが明らかにされている<sup>14,46</sup>。一方、正中矢状断 T1 強調 MRI 画像で測定した中脳面積は、PSP 患者の方が健常対照被験者、PD 患者、MSA-P 患者よりも有意に小さい<sup>14,46</sup>。ある症例集積研究は、脳橋面積と中脳面積の比を求めることで、MSA-P 患者と PD 患者、PSP 患者、健常対照被験者との完全な鑑別に成功したか<sup>3,46</sup>、別の研究では各数値に重複が<sup>3</sup>みられた<sup>14</sup>。

このため、Quattrone は MR パーキンソニズム指標 (MR Parkinsonism index; MRPI) と呼ばれる指標を提唱した。MRPI は、脳橋面積と中脳面積の比 (pontine area-midbrain area ratio; P/M) に、MCP 幅と上小脳脚 (superior cerebellar peduncle; SCP) 幅の比 (MCP width-SCP width ratio; MCP/SCP) を乗じて求められる [(P/M) × (MCP/SCP)] (Table 2)。MRPI 値は、PSP 患者の方が<sup>3</sup> PD 患者、MSA-P 患者、対照被験者よりも有意に高いため、この指



**Table 4** MSA の診断における経頭蓋超音波の診断精度

Author/Year	Cohort size	Diagnostic predictor	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Walter et al., 2003 <sup>20</sup>	MSA 16/PD 25/PSP 9	Hyperechogenicity of the SN and LN (hyperechogenic if it was more intense than the surrounding white matter)	94 (for MSA)/ 91 (for APS)	96 (vs. PD)
		SN echogenicity (<0.2 cm <sup>2</sup> )		
Behnke et al., 2005 <sup>21</sup>	MSA-P 32/PD 88/PSP 18	SN echogenicity (<0.25 cm <sup>2</sup> )	100	76 (vs. PD)
		LN hyperechogenicity	77 (for APS)	77 (vs. PD)
		Hyperechogenicity of the SN (>80th percentile of controls) and LN		
		Absent uni-/bilateral SN hyperchogenicity	70 (for MSA-P)/ 70 (for APS)	89 (vs. PD)
		Uni-/bilateral LN hyperechogenicity	72 (for MSA-P)/ 72 (for APS)	89 (vs. PD)
Okawa et al., 2007 <sup>22</sup>	MSA 14/PD 98/PSP 17/HC 30	Combination of absent SN hyperchogenicity and uni-/bilateral LN hyperechogenicity	56 (for APS)	93 (vs. PD)
		Combination of unilateral SN hyperchogenicity and regular bilateral LN echogenicity	88 (for APS)	66 (vs. PD)
		Hyperechogenicity of the SN		
Walter et al., 2007 <sup>23</sup>	MSA-P 21/PD 138/PSP 22	Absent uni-/bilateral SN hyperchogenicity	91 (for MSA), 92 (for APS)	83 (vs. PD)
		Hyperechogenicity of the SN (greater value of bilateral measurements was considered): normal echogenicity; moderate hyperechogenicity; marked hyperechogenicity; hyperechogenicity of LN (hyperechogenic if it was more intense than the surrounding white matter); 3rd ventricle dilatation—not given here, because it is a characteristic for PSP patients <sup>a</sup>		
		Normal SN echogenicity	90 (for MSA-P), 72 (for APS)	98 (vs. PD)
		Normal SN echogenicity with hyperechogenic LN	65 (for MSA-P), 59 (for APS)	100 (vs. PD)
		Normal/moderate SN hyperechogenicity with hyperechogenic LN	77 for APS	97 (vs. PD)

<sup>a</sup> 健常対照被験者 300 名の SN のエコー輝度に基づき、SN の高エコー域の半定量的分類を行った。SN の面積が<sup>3</sup> 0.2 cm<sup>2</sup> 未満で、HC の 75 パーセンタイル未満であれば通常のエコー輝度、SN の面積が<sup>3</sup> 0.2 cm<sup>2</sup> 以上 0.25 cm<sup>2</sup> 未満で、HC の 75 ~ 90 パーセンタイルであれば中等度の高輝度、SN の面積が<sup>3</sup> 0.25 cm<sup>2</sup> 以上で、HC の 90 パーセンタイル超であれば著明な高輝度とした。

MSA：多系統萎縮症、PD：パーキンソン病、PSP：進行性核上性麻痺、SN：黒質、LN：レンズ核、HC：健常対照

標を用いると PSP 患者を誤診することはない。

## MRI の定量的形態画像：拡散強調画像と磁化移動画像

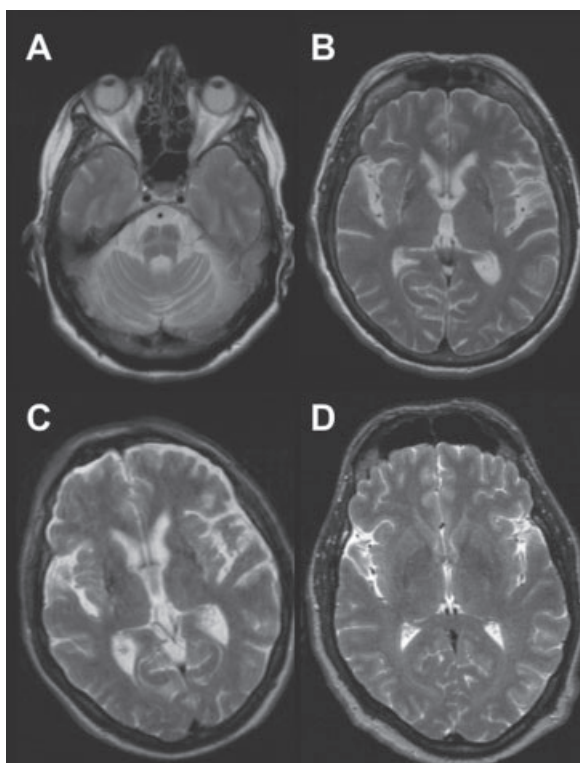
拡散強調画像 (diffusion-weighted imaging; DWI) および磁化移動画像 (magnetization transfer imaging; MTI) は、MSA-P の診断をさらに裏付ける有用な診断ツールであると考えられる<sup>5,10,11,15-19,47-50</sup>。

様々な研究グループ<sup>5,11,16,17,47</sup>が、1.5T の DWI による被殻のみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) と Trace(D) 値から、MSA-P 患者と健常被験者および PD 患者とを鑑別できることを報告している。MSA-P 患者で被殻の拡散係数が高いという結果については、再現性が確認されている。ただし、ある試験<sup>10</sup>では DWI の収集および領域抽出に方法的限界があったため、この知見は確認できなかった。これまでに知られている MSA-P の神経病理所見と一致して、MSA-P 患者では被殻後部の方が

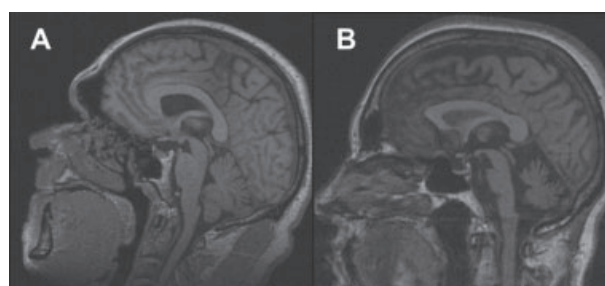
前部より拡散係数が高かった<sup>11</sup>。MSA-P 患者と PSP 患者では被殻の拡散係数に重複がみられたが、MCP の拡散係数は MSA-P 患者の方が PSP 患者よりも高いことが示され、この 2 つの疾患の鑑別に有用であった<sup>10,17</sup>。別の試験では、MSA-C 患者の脳橋、MCP、小脳白質、被殻の ADC は、対照群に比して高値であった<sup>49</sup>。DWI は、MSA-P と PD とを鑑別する際、MRI でテント上 (主に被殻)<sup>5,17,29</sup> およびテント下<sup>17</sup> の異常の有無を確認するのに優れている。Paviour ら<sup>10</sup> は、被殻または SCP の ADC 値について、MSA 患者と PD 患者または PSP 患者との間で差がみられないことを明らかにした。これは、1.5T において MSA-P 患者の被殻の拡散係数が有意に高く<sup>5,6,11,16,17</sup>、PSP 患者の SCP の ADC 値が有意に低い<sup>50</sup>ことを示した、これまでの報告と明らかに対照的である。その理由として、方法および被験者背景の違いが考えられる。Paviour らの報告では、これまでの報告に比べ、被験者、特に PD 群の罹病期間が長かった。また、スライス厚を 7 mm とする

DWI MR プロトコルは、他の試験で用いられたスライス厚 3～5 mm<sup>15,17,18,50</sup> に比べると不十分であると思われる。さらに、領域抽出に誤りがあった可能性もあり、既に公表されている ROI の図では、被殻の ROI に明らかに淡蒼球の一部が含まれている。

Ito ら<sup>18</sup> は、3.0T MR 装置を用いて、MSA 患者、PD 患者、対照被験者間で、脳橋、小脳、被殻の拡散係数と異方性比率 (fractional anisotropy; FA) を比較した。MSA 患者は PD 患者または対照被験者に比して脳橋、小脳、被殻の拡散係数が有意に高く、FA は低かった。MSA-P と PD との鑑別に FA と拡散係数を用いたところ、脳橋では被殻および小脳と比較して感度は同等であったものの (70%)、特異度は高かった (100%)。また、この 3 つの各領域で FA が有意に低く拡散係数が高かったのは全例が MSA-P 患者であり、脳橋の FA と拡散係数がともに正常であったのはいずれも PD 患者であった。



**Figure 1** A: MSA-C 患者 [62 歳女性, 罹病期間 3 年, Hoehn and Yahr (HY) 病期 III]。T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) で十字サインがみられる。B: MSA-P 患者 (66 歳女性, 罹病期間 4 年, HY 病期 III)。T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) で両側の被殻に変化 (辺縁高信号, 淡蒼球に比して被殻が低信号, 被殻萎縮) が認められる。C: MSA-C 患者 (64 歳男性, 罹病期間 3.5 年, HY 病期 IV)。T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) で被殻の変化 (左側の著明な辺縁高信号, 淡蒼球と比較した被殻の低信号, 両側の被殻萎縮) が認められる。D: PD 患者 (58 歳女性, 罹病期間 5 年, HY 病期 II)。T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) では大脳基底核に重要な異常はみられない。

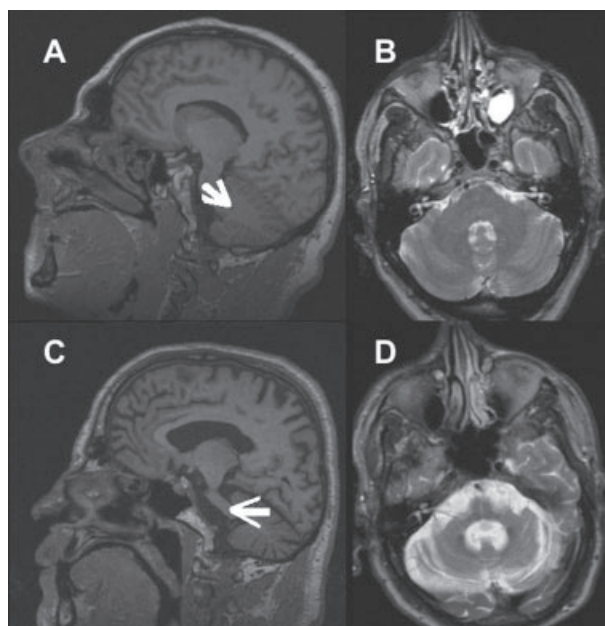


**Figure 2** A: PD 患者 (55 歳男性, 罹病期間 5 年, HY 病期 II)。正中矢状断 T1 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) では重要な脳幹萎縮は認められない。B: MSA-P 患者 (61 歳女性, 罹病期間 3.5 年, HY 病期 III)。正中矢状断 T1 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) でテント下萎縮 (脳橋および小脳, 第四脳室の拡張) が認められる。

MTI を用いた試験では、MSA-P 患者にも大脳基底核の異常のあることが報告されている<sup>19,48</sup>。大脳基底核と SN における磁化移動比 (magnetization transfer ratio; MTR) のステップワイズ判別分析では、PD 患者と対照被験者を MSA 患者と PSP 患者からの的確に鑑別することができ、MSA 患者 1 名のみが誤って対照群に分類された。ただし、PD 患者と対照被験者、MSA 患者と PSP 患者との鑑別精度は至適レベルには達していなかった<sup>19</sup>。

### 経頭蓋超音波

近年、開頭せずに脳実質を描出するため、経頭蓋超音



**Figure 3** A, B: PD 患者 (55 歳男性, 罹病期間 5 年, HY 病期 II)。矢状断 T1 強調画像でも軸位断 T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) でも重要な中小脳脚 (矢印) の萎縮は認められない。C, D: MSA-P 患者 (61 歳女性, 罹病期間 4 年, HY 病期 III)。矢状断 T1 強調画像および軸位断 T2 強調画像 (全身用 1.5T MR 装置) で中小脳脚 (矢印) の萎縮が認められる。

波 (transcranial sonography; TCS) が広く用いられるようになった。TCS を用いた最近の試験では、PD 患者の 80 ~ 90% で中脳 SN 領域の高エコー域が報告されたが、同様の所見は健常成人や、MSA および PSP による非定型パーキンソニズムを呈する患者でも約 10% で報告されている<sup>20-23,51-53</sup>。これとは逆に、レンズ核 (lentiform nucleus; LN) の片側または両側の高エコー域は、MSA または PSP による非定型パーキンソニズムを呈する患者の 70% 以上と、PD 患者の 1/4 前後で認められる<sup>20,21,23</sup>。高エコーを呈する LN と高エコーを認めない SN との組み合わせは、MSA および PSP の非定型パーキンソニズム患者に特異的にみられる所見であるが、その感度は至適レベルには達していない<sup>21,23</sup>。

TCS を用いた脳実質超音波検査の利点は、SPECT/PET または MRI による機能画像などの他の画像診断法に比べアクセスしやすく、費用が高くないことである。その一方で、TCS には技術的な制約がある。被験者の約 10 ~ 15% には側頭骨窓がないため、このような被験者に TCS を用いることはできない。さらに、脳実質の高エコー輝度を定量化できないため、報告時にはある程度主観的な記載にならざるを得ない。

## MSA における機能画像

### MSA における FDG PET 試験

多数の FDG PET に関する症例集積研究では、様々な病型の MSA [SND, OPCA, 純粹自律神経失調症 (pure autonomic failure; PAF)] や、他のパーキンソン症候群 [PD, PSP, 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration; CBD)], 小脳性運動失調症にみられる多様な安静時局所脳糖代謝パターンが検討されてきた。これらの報告は、一般に臨床診断が病理学的に確認されていないものの、疾患が確定した症例の小規模集団を非盲検法で分析しており、フォローアップが行われている場合もある。このような点を考慮すると、初期症例の MSA 診断や、MSA と他のパーキンソン症候群や運動失調症との鑑別において、FDG PET の真の感度と特異度を評価するのは依然として困難である。

Fulham ら<sup>54</sup> は、MSA 患者 30 名と PAF 患者 15 名との鑑別において、FDG PET の有用性を検討した。MSA 群の内訳は、MSA-C 患者 8 名、MSA-P 患者 7 名、MSA 患者 15 名で、いずれも小脳所見とパーキンソン症状の両方

を有する。MSA 患者では小脳、脳幹、線条体、前頭皮質の局所脳糖代謝 (regional cerebral glucose metabolism; rCMRglc) の低下を認めたが、PAF 患者では低下はみられなかった。この研究では、FDG PET で MSA と PAF が明確に鑑別されるという結論を下している。

Gilman ら<sup>55</sup> は、MSA, sOPCA, 優性遺伝性オリーブ橋小脳萎縮症 (dominantly inherited olivopontocerebellar atrophy; dOPCA) の患者で rCMRglc のパターンを検討した。MSA 症例と sOPCA 症例では、脳幹、小脳、被殻、視床、大脳皮質の rCMRglc が低下していた。これに対して、dOPCA 症例では脳幹と小脳の rCMRglc のみが低下していた。多くの sOPCA 症例は MSA に移行する可能性があるが、Gilman らは、以上の所見がこの可能性に矛盾しないと結論付けた。

レボドパ不応性の無動・硬直を示し臨床的に SND と考えられる患者では、FDG PET 試験にて線条体の糖代謝の低下が報告されているが、これとは対照的に、PD では線条体の代謝が維持されている。Eidelberg は、SND と考えられる 10 例中 8 例で線条体の代謝が低下していたが、レボドパに反応する PD 患者では、この代謝が正常な者や亢進した者もいたことを報告した<sup>56</sup>。De Volder らは、SND と考えられる 7 例を検討した。そのうち、自律神経不全と小脳性運動失調症も認められた 2 例は完全な MSA 症候群であった<sup>57</sup>。この 7 例では被殻と尾状核の平均糖代謝量が低下していたが、運動失調症の 2 例では小脳の代謝も低下していた。Otsuka ら<sup>58</sup> は、MSA 患者 9 名と孤発性パーキンソン病 (idiopathic Parkinson's disease; IPD) 患者 15 名の FDG PET 所見を報告した。MSA 患者のうち 5 名は OPCA, 4 名は SND であった。MSA では線条体、小脳、脳幹、前頭部、側頭部の rCMRglc が低下していたが、MSA 群と正常対照群との間には重複がみられた。PD では線条体の代謝は維持されていた。

Eckert らは、パーキンソン症候群患者 135 名の鑑別診断における FDG PET の有用性を評価した<sup>59</sup>。個々の PET 画像は、視覚的な評価とともに、rCMRglc の著明な低下に関する統計的パラメトリックマップ (statistical parametric map; SPM) を用いて評価した。2 年間のフォローアップでは、最初の PET 所見を知らされていない運動障害専門医が独立した形で臨床評価を行い、当初の PET 画像の評価と比較した。盲検下での SPM による評価と臨床診断とが一致したのは全被験者の 92.4% (MSA での一致率 96%) で、視覚的評価と臨床診断とが一致したのは患

者の 85.4% (MSA での一致率 76%) であった。患者がパーキンソニズムの疑いで最初に紹介された時点で撮影した FDG PET 画像は、コンピュータ支援画像解析が使用可能な場合には、各患者の MSA の臨床診断 (その後のフォローアップで確認) を正確に予測することができた。視覚的分析による診断の信頼性は低かった。

### 脳血流 SPECT 試験

Bosman らは、PD と MSA との鑑別を目的に、解剖学的標準化と自動分析を用いた脳血流 ECD SPECT の有用性を評価した<sup>60</sup>。PD 患者 81 名、MSA 患者 15 名を含む被験者 140 名を対象に SPECT を行ったところ、MSA と PD とで違いが認められたのは被殻の血流のみであった。この画像によって MSA の正しい分類 (臨床基準に基づく) が可能となり、感度は 73.3%、特異度は 84%、正診率は 83.6% であった。

Bosman らの研究グループは、次に ECD SPECT と SPM とを組み合わせ、その診断精度を向上させた<sup>61</sup>。MSA とは対照的に、PD 患者では全体的に前頭部および側頭部の血流が有意に低下していた。

IPD に関連する FDG PET スキャン上の局所代謝の共変動について、再現性のあるパターンを特定するためにネットワーク分析が用いられている<sup>62</sup>。この PD 関連パターン (PD-related pattern; PDRP) の発現は各患者で定量化が可能で、PD 患者を健常対照被験者や非定型症例から鑑別する際に使用されている。Feigin らは、PD 患者と MSA 患者の <sup>99m</sup>Tc-ECD SPECT 所見に対し、ネットワーク分析を適用した<sup>63</sup>。しかし、PD 群と MSA 群では被験者の 1/3 の PDRP 値が重複していたため、パーキンソニズムの鑑別診断における臨床的有用性を疑問視している。

Cilia ら<sup>64</sup> は、MSA 患者 36 名の脳血流量を ECD SPECT で測定し、PD 患者 43 名および年齢を一致させた対照被験者 39 名と比較した。SPM を適用すると、他群に比べ、MSA 群では線条体、脳幹、小脳に有意に血流の低下した領域が認められた。

### プロトン MR スペクトロスコピー

プロトン MR スペクトロスコピー (proton magnetic resonance spectroscopy; PMRS) には、SND と PD とを鑑別できる可能性がある。*N*-アセチルアスパラギン酸 (*N*-acetylaspartate; NAA) はニューロン内に高濃度に存在し、神経の完全性に関する代謝マーカーであると考えら

れている。Davie ら<sup>65</sup> は、当初、臨床的に SND と考えられる 7 例中 6 例で LN に由来する PMRS 信号の NAA/クレアチニン (creatine; Cr) 比の低下を報告したが、PD と考えられる 9 例中 8 例では被殻 NAA レベルの異常を認めなかった。しかし、Federico らが PD 患者 19 名と MSA 患者 14 名を検討したところ、MSA 群では全体として LN の NAA/Cr 比の平均値に有意に顕著な低下が認められたものの、この PD および MSA の患者コホートでみると被験者の 50% で LN の NAA/Cr 比が重複していた<sup>66</sup>。Clarke と Lowry<sup>67</sup> は、PMRS の試験 11 件を再検討し、LN の NAA/Cr 信号の変化は PD および MSA では一貫しておらず、典型的パーキンソン障害と非定型パーキンソン障害とを確実に鑑別する方法として PMRS を使用することはできないと結論付けている。

最近、Watanabe らは、MSA-P の脳橋では LN よりも NAA/Cr 信号の低下が顕著であることを明らかにした<sup>68</sup>。これらの測定値を組み合わせることで、MSA-P 患者 11 名中 8 名と PD 患者 11 名とを鑑別することができた。

### シナプス前およびシナプス後ドパミンを指標とした画像

シナプス前およびシナプス後ドパミン機能は、PET でも SPECT でも調べることができる。ドパミン貯蔵能は、<sup>18</sup>F-dopa の取り込みや、<sup>11</sup>C-ジヒドロテトラベナジン (dihydrotetraabenazine; DTBZ) 結合による小胞モノアミントランスポーター (vesicular monoamine transporter; VMAT2) 機能、<sup>11</sup>C-nomifensine、<sup>123</sup>I-β-CIT、<sup>123</sup>I-FP-CIT、<sup>99m</sup>Tc-TRODAT-1 の取り込みによるドパミントランスポーター結合によって示される。ドパミン D<sub>1</sub> 受容体の結合は <sup>11</sup>C-SCH23390 PET で撮像され、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体結合は <sup>11</sup>C-raclopride PET、<sup>123</sup>I-IBZM、<sup>123</sup>I-epidepride、<sup>123</sup>I-IBF SPECT で撮像されている。

### シナプス前ドパミンを指標とした画像

臨床的に MSA-P と考えられる患者では、シナプス前ドパミン作動性神経の機能が著しく損なわれている。PD と同じく、MSA-P の診断確定例では被殻の <sup>18</sup>F-dopa 取り込みが正常レベルの 50% 前後まで減少し、各患者の被殻の <sup>18</sup>F-dopa 取り込みレベルは歩行状態と相関している<sup>69,70</sup>。尾状核の <sup>18</sup>F-dopa 取り込みの平均値は、MSA-P 患者の方が PD 患者よりも有意に低いが、その範囲は患者の 50% で重複している。Burn ら<sup>71</sup> は、パーキンソン症候群患者

の被殻と尾状核の  $^{18}\text{F}$ -dopa 取り込みについて判別分析を行い、患者は同等の頻度で MSA 群、IPD 群、PSP 群に割り振られることを見出した。これに対して、Otsuka らは MSA 患者 9 名 (MSA-C 5 名、MSA-P 4 名) と PD 患者 15 名の  $^{18}\text{F}$ -dopa PET 所見を報告した。この報告では、尾状核と被殻の  $^{18}\text{F}$ -dopa 取り込みは両群ともに減少していたが、尾状核と被殻の取り込みの差を尾状核の取り込みで除した尾状核 - 被殻指標 (caudate-putamen index; CPI) は MSA 患者が  $5.6 \pm 4.6$ 、PD 患者が  $14.8 \pm 5.4$  で、MSA では尾状核の障害が比較的大きいことを示し、 $^{18}\text{F}$ -dopa による CPI は MSA と PD との鑑別に有用であると結論した。

Rinne ら<sup>72</sup> は、 $^{18}\text{F}$ -dopa PET を用いて sOPCA 患者 10 名を検討した。被殻の  $^{18}\text{F}$ -dopa 取り込みの平均値は対照群の平均値である 71% まで有意に減少し、患者別でみると 7 名で有意に取り込みが減少していた。Rinne らは、MSA の疾患スペクトルの一部であることと一致して、sOPCA 患者の大半に無症状の黒質線条体機能障害が認められるとの結論を下した。Gilman ら<sup>73</sup> は、MSA 患者 4 名と sOPCA 患者 8 名にラセミ体の  $^{11}\text{C}$ -DTBZ を用いた PET を行い、線条体の VMAT2 結合を検討した。MSA 患者では、尾状核と被殻の特異的な VMAT2 結合が有意に抑制されており、尾状核では平均 61%、被殻では平均 58% 低下していた。sOPCA 患者では低下が小さかった (尾状核 26%、被殻 24%)。sOPCA 患者では線条体の VMAT2 結合が抑制されていたことから、無症状の黒質線条体病変の存在が示唆された。Gilman ら<sup>73</sup> は、MSA-P 患者 8 名、MSA-C 患者 8 名、sOPCA 患者 6 名を対象としたフォローアップ試験で  $^{11}\text{C}$ -DTBZ の活性 (+) 異性体を用いた PET を行ったが、やはり VMAT2 結合はすべての患者群の被殻で有意に抑制されていた。

Pirker ら<sup>74</sup> は  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT を用いて、MSA と考えられる患者 18 名 (MSA-C 3 名、MSA-P 15 名)、PSP 患者 8 名、CBD 患者 4 名、PD 患者 48 名 (身体能力障害は同程度) を対象に、ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) の結合パターンを検討した。その結果、線条体の DAT 結合は、MSA、PSP、CBD、PD の患者でそれぞれ正常平均値の -51%、-60%、-35%、-58% と有意に抑制されており、対照群の値との重複はみられなかった。線条体の  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT 結合の非対称性は、CBD および PD の患者で有意に亢進しており、MSA および PSP 患者ではあまり顕著でなかった。ただし、Pirker らは、これらのパーキンソン症候群を SPECT 所見に基づ

いて確実に鑑別することはできなかった。Kim ら<sup>75</sup> は、 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT で PD 患者 18 名、MSA-P 患者 7 名、PSP 患者 6 名を検討し、同じ結論に至っている。

最近の試験では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT 画像を用いて、MSA-P 患者 30 名、MSA-C 患者 19 名、PD 患者 36 名における線条体の DAT 結合が比較されている<sup>76</sup>。この試験では、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1 SPECT によって、PD および MSA 患者と健常人との鑑別や、MSA-C 患者と MSA-P 患者との鑑別は可能であるが、MSA-P 患者と PD 患者は十分には鑑別できないと結論付けている。

Scherfler ら<sup>77</sup> および Seppi ら<sup>78</sup> は、SPM および  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT を用いて、MSA-P 患者の脳容積全体におけるドパミン作動系の完全性を検討した。その結果、対照被験者 13 名に比べると、初期 MSA-P 患者 15 名、PSP 患者 14 名、PD 患者 17 名では線条体の DAT 活性が低下しており、その程度は標準 ROI 法で検出した場合と同様であることを明らかにした。これに加え、対照被験者や PD 患者に比べると、MSA-P 患者 (59%) や PSP 患者 (52%) では脳幹に  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT 信号の低下した領域があり、その位置を客観的に特定することができた。これは、 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT 画像の視覚的評価または ROI 分析では予測できなかった。中脳の平均 specific-to-nondisplaceable equilibrium partition coefficient ( $V_3$ )<sup>\*</sup> を 2.3 とすると、PD 患者 1 名は非定型パーキンソン症に分類され、MSA-P 患者 1 名と PSP 患者 2 名は PD に分類されたが、MSA-P 患者と PSP 患者とを鑑別することはできなかった。

### シナプス後ドパミンを指標とした画像

最も広く利用されている  $^{11}\text{C}$ -raclopride PET および  $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT による PD 患者のドパミン  $\text{D}_2$  受容体結合の試験では、未治療の早期患者において、障害が大きい側と反対側の被殻でドパミン  $\text{D}_2$  受容体結合が相対的に 10~20% 高いことが示された<sup>72,79,80</sup>。PD の進行した患者やドパミン作動薬投与患者では、 $^{11}\text{C}$ -raclopride PET で被殻のドパミン  $\text{D}_2$  受容体結合の正常化を示す所見が認められている<sup>79,81</sup>。一方、 $^{123}\text{I}$ -IBZM SPECT および  $^{11}\text{C}$ -methylspiperone PET に関する症例集積研究では、ドパミン  $\text{D}_2$  受容体結合が正常以下になる可能性があること

\* 日本語版注釈：標的に特異的に結合したトレーサーと、非特異的に集積したトレーサーとの比で、平衡状態に達した脳組織で測定したもの。この係数は、 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT の場合、ドパミントランスポーター結合能を反映する。

が示唆されている<sup>82-84</sup>。

対照的に、非定型パーキンソン症候群では、<sup>11</sup>C-raclopride PET および <sup>123</sup>I-IBZM SPECT によって、臨床症状が発現するとドパミン D<sub>2</sub> 受容体密度が低下することが示唆されている<sup>85,86</sup>。Schwarz ら<sup>86</sup> は、SND と推定されるアポモルフィン不応性パーキンソン症候群患者の 2/3 で、線条体の <sup>123</sup>I-IBZM 取り込みが減少したことを認めた。Kim らは、MSA-P 確定症例の 71% では線条体の <sup>123</sup>I-IBZM の結合が有意に低下したが、PD 症例では全例ともドパミン D<sub>2</sub> 受容体利用能が正常、または亢進したことを明らかにした<sup>75</sup>。

ドパミン機能のシナプス前画像マーカーとシナプス後画像マーカーとを組み合わせると (DAT およびドパミン D<sub>2</sub> 受容体の SPECT 試験)、PD と MSA との鑑別感度が上昇することが示唆されている。ただし、Knudsen らが<sup>87</sup> のようなアプローチを用いたところ、PD 患者 14 名 (3 名は薬剤未投与) と鑑別できたのは、MSA-P 患者 8 名中 2 名 (全例がドパミン作動薬の投与を受けていた) のみであった<sup>87</sup>。Knudsen らの症例集積研究では、疾患の重症度を考慮しても、PD 症例と MSA 症例との間で線条体の <sup>123</sup>I-β-CIT 取り込みの減少に差はみられなかったが、左右の非対称性は PD の方が大きかった。<sup>123</sup>I-epidepride SPECT で測定した線条体のドパミン D<sub>2</sub> 受容体結合は、MSA-P 患者 2 名において PD の範囲を超える亢進が認められた。

Ghaemi ら<sup>39</sup> は、<sup>18</sup>F-dopa, FDG, <sup>11</sup>C-raclopride を用いたマルチトレーサ PET を行い、PD 患者と MSA-P 患者との鑑別能を比較した。この試験には健常対照被験者 7 名、MSA-P 診断例 9 名、PD 診断例 24 名が参加した。被殻の <sup>18</sup>F-dopa 集積は、どの群でも同様に減少していた。MSA-P 群では被殻の糖代謝低下とシナプス後ドパミン受容体密度の低下がみられたが、レボドパに反応する PD 群ではこのような所見はみられなかった。被殻の FDG-PET と MRV は個々のデータの重複が最も小さく、MSA-P と PD を同等に鑑別できることがわかった。しかし、MSA-P 患者 2 名では被殻の FDG-PET 値が PD 群の範囲内にあり、MSA-P 患者 1 名では MRV での被殻容積が PD 群の範囲内にあった。

Plotkin らは <sup>123</sup>I-FP-CIT および <sup>123</sup>I-IBZM SPECT を用いて、パーキンソニズム症例 72 名を受診順に検討した<sup>88</sup>。臨床フォローアップでは、25 名が PD (SPECT の時点で薬剤未投与 12 名)、13 名が MSA-P (SPECT の時点で薬剤未投与 6 名) ではないかと考えられた。<sup>123</sup>I-FP-CIT

SPECT では、すべての PD 症例と MSA-P 症例を健常人と本態性振戦症例から鑑別することができ、線条体の平均 DAT 結合の低下は同等であった。MSA 患者 13 名中 7 名 (54%) では線条体のドパミン D<sub>2</sub> 受容体利用能が低かったが、PD 症例では全例とも <sup>123</sup>I-IBZM 取り込みに異常はみられなかった。Plotkin らは、<sup>123</sup>I-IBZM SPECT 所見が正常である場合、確信を持って MSA を除外することはできないと結論付けた。

Seppi ら<sup>15</sup> は、<sup>123</sup>I-IBZM SPECT を用いて、初期 MSA 症例群で客観的かつ長期的に線条体の変性をモニタリングした。18 ヶ月間の試験で線条体のドパミン D<sub>2</sub> 受容体結合は年間 10% 低下したことから、Seppi らは、MSA に対する神経保護薬と推定される薬剤の有効性を検討する際には、<sup>123</sup>I-IBZM SPECT が有効なアプローチになりうると結論付けた。Seppi らは別の試験で、MSA と PD との鑑別における DWI と IBZM SPECT の予測精度を比較した。線条体の ADC によって MSA 症例の 97% を分類できたのに対し、ドパミン D<sub>2</sub> 受容体結合で分類できたのは 75% で、MSA-P と PD との鑑別診断においては DWI の方が IBZM SPECT よりも正確であると示唆されている。

SND では、PET によって線条体のドパミン D<sub>1</sub> 受容体結合が検討された。被殻の <sup>11</sup>C-SCH23390 取り込みの平均値について、軽微であるが有意な減少が報告されているものの、SND 患者、健常人、PD 患者で認められた範囲には大きな重複があった<sup>89</sup>。

## オピオイド結合とグリア活性化の画像

大脳基底核はオピオイドペプチドとその結合部位に富み、SND と PD では受ける影響が異なる。<sup>11</sup>C-diprenorphine は、μ, κ, δ 部位に対して等親和性に結合する非特異的オピオイドアンタゴニストである。尾状核と被殻の <sup>11</sup>C-diprenorphine 取り込みは、ジスキネジアのない PD 患者では維持されるが、ジスキネジアのある症例では減少し<sup>90</sup>、SND と考えられる患者の 50% では被殻の取り込みに減少がみられる<sup>91</sup>。

ミクログリア活性化の *in vivo* マーカーである <sup>11</sup>C-PK11195 PET を用いて、MSA における神経炎症性変化が検討されている<sup>92</sup>。皮質下での広範囲に及ぶ <sup>11</sup>C-PK11195 取り込みの増加が、特に黒質、被殻、淡蒼球、視床、脳幹で確認された。同様の変化は PD でも認められたが、その程度は低かった<sup>93</sup>。このようなことから、<sup>11</sup>C-diprenorphine と <sup>11</sup>C-PK11195 PET は、いずれも MSA

Table 5 MSA における形態画像と機能画像

MSA における形態画像 <sup>a</sup>	
1.5T での従来型 MRI	MSA 症例は被殻, MCP, 脳幹の低信号と萎縮を示し, T2 で辺縁高信号を呈すると考えられるが, このような特徴は (特に PD と比較して) MSA の裏付けとはなるものの, 全症例には認められず, 他の非定型パーキンソン病 (APD) に比べると特異的ではない。
MRI を用いた面積測定と容積測定をはじめとする様々な脳構造の萎縮の定量的評価	様々な脳構造の萎縮を MRI で定量的に測定すると, MSA を PD (MSA では MCP 幅が縮小し, MSA-P では被殻の容積が減少している) と PSP (PSP 患者では脳橋面積に対する中脳面積の比が減少している) から鑑別できるが, これらの具体的な試験について再現性は確認されていない。
拡散強調画像 (DWI)	DWI は, 非定型 PD と, 被殻の拡散係数が高い典型的 PD との鑑別において有望であると考えられる。しかし, PSP 患者も被殻の拡散係数が高い場合がある。MSA 患者は PSP 患者に比して MCP の拡散係数が高いという所見が認められているが, 他の研究者により再現性が確認される必要がある。
経頭蓋超音波 (TCS)	中脳は通常高エコーを呈することではなく, TCS は MSA の診断の裏付けに有用であると考えられる。PD 症例の 90% では黒質の信号変化がみられる。SN および LN の高エコー輝度による MSA 患者と PSP 患者との鑑別精度は, いずれも至適レベルには達していない。なお, 特記すべき点として, この集団の少なくとも 10% には, 脳実質の超音波分析に十分な側頭骨窓が認められない。
MSA における機能画像	
シナプス前ドパミンを指標とした画像	PET または SPECT によるシナプス前ドパミン機能の撮像では, パーキンソン状態と非パーキンソン状態とを確実に鑑別できるが, MSA と他のパーキンソン状態との鑑別はできない。
シナプス後ドパミンを指標とした画像	MSA 症例では被殻のドパミン D <sub>2</sub> 受容体結合が抑制されているが, PD 症例では変化がないか亢進している。しかし, PD と MSA で認められる所見の範囲は重複しており, MSA 症例の 1/3 ではドパミン D <sub>2</sub> 受容体利用能は正常である。
FDG PET	FDG PET は典型的 PD と非定型 PD との鑑別に有用であり, 特にコンピュータを用いた統計的パラメトリックマッピングを併用した場合, 視覚的分析に対して感度は 80% から 95% に上昇する。MSA 症例では線条体, 脳幹, 小脳の代謝低下が認められるが, PD 症例では被殻の代謝が亢進し, 前頭側頭部の代謝は低下する。
心臓交感神経支配の画像	MIBG SPECT または <sup>18</sup> F-ドパミン PET では, PD 症例のほとんどに心臓交感神経支配の低下がみられるが, MSA または PSP ではみられない。しかし, 心臓交感神経支配は初期の PD では正常であり, MSA では低下している場合がある。

<sup>a</sup> 重要な点として, MSA-C 患者で構造画像はほとんど用いられなかった。MSA-C 患者と, MSA-C に一致しない小脳外の症状を伴う孤発性小脳性運動失調症患者との鑑別には, 1.5T での信号変化, 従来型 MRI で認められる様々な脳幹領域 (特に MCP と脳橋) の萎縮, MRI を用いた容積測定での脳幹容積の減少といった所見が有用であると思われる。

と PD とを高感度に鑑別しないと考えられる。

### 心臓交感神経支配の画像

<sup>123</sup>I-MIBG は, 交感神経終末に取り込まれ, 貯蔵されるノルエピネフリンアナログである。PD 患者に <sup>123</sup>I-MIBG SPECT を用いた複数の画像試験では, 心血管反射に異常がない場合でも心臓の取り込み減少が認められ, 心筋の節後交感神経障害が示唆された<sup>94-97</sup>。しかし, 初期の PD 患者の場合, MIBG の取り込みは正常であると考えられる<sup>98</sup>。ほとんどの MIBG SPECT による MSA の検討では, 心臓交感神経支配は正常であったが<sup>94,95,98,99</sup>, 交感神経支配に軽度の低下が報告されている<sup>96,100,101</sup>。以上をまとめると, MIBG SPECT は既に確立した PD と MSA-P とを高い感度で鑑別するものの (PD では心臓の信号が低下し, MSA-P では維持される), 初期の PD では心臓交感神経支配が正常な場合があり, MSA との確実な鑑別はできな

いと考えられる。

MIBG SPECT を用いた研究では, IPD における末梢自律神経障害に関して重要な情報が得られたが<sup>3</sup>, このモダリティにはいくつかの欠点がある。市販の SPECT カメラは PET カメラよりも感度および空間分解能が低く, <sup>123</sup>I-MIBG の心臓/縦隔集積比に依存して定量化される。<sup>11</sup>C-メタヒドロキシエフェドリン (<sup>11</sup>C-MHED) PET は, 心臓交感神経支配の程度を直接定量化できる。

Berding ら<sup>102</sup> は, MSA 患者 2 名と PD 患者 5 名 (うち 3 名は起立性低血圧を合併) の計 7 名に対するパイロット試験の結果を報告した。投与 5 分後, 40 分後の MHED 取り込みの心臓/肝臓比を求めたところ, PD 患者 5 名中 4 名はいずれの時点でも取り込み比が MSA よりも低く, なかでも起立性低血圧患者の心臓信号が最も低かった。

Raffel らは, MSA 患者 5 名, PSP 患者 2 名, 健常被験者 10 名の MHED PET 所見を報告した<sup>103</sup>。MSA 患者 2

名では心筋のMHED取り込みが減少していたが<sup>3</sup>, 残りのMSA患者3名とPSP患者2名は正常であった。Raffelらは、ほとんどのMSA患者は心臓の節後交感神経支配が正常であるが<sup>3</sup>, 重度の脱神経が認められる場合もあると結論付けた。

Goldsteinら<sup>104</sup>は、自律神経障害のある被験者とならない被験者を対象に、<sup>18</sup>F-ドパミンPETを用いて心筋交感神経支配の機能を検討した。Goldsteinらが検討した最初の患者群では、PAF患者3名で心筋の<sup>18</sup>F-ドパミン集積が大幅に減少していた<sup>104</sup>。一方、心血管反射障害(シャイ・ドレーガー症候群)のあるMSA患者9名では心筋交感神経機能が亢進しており、交感神経循環不全のないMSA症例では<sup>18</sup>F-ドパミン取り込みは正常であった。心血管反射障害を伴いレボドパに反応するパーキンソニズムの2例では、PAFと同じく、心筋の明らかな<sup>18</sup>F-ドパミン取り込みは認められなかった。Goldsteinらは、<sup>18</sup>F-ドパミンPETによって自律神経失調症候群を節前、および節後症候群に分類することができると結論付けた。

Goldsteinらはフォローアップ試験を行い、PD患者29名(うち9名は心血管反射障害を合併)、MSA患者24名(うち17名は心血管反射障害を合併)、PAF患者7名を対象に<sup>18</sup>F-ドパミンPETを施行した<sup>105</sup>。起立性低血圧を伴うPDの全9例と起立性低血圧を伴わない11例では、心筋の<sup>18</sup>F-ドパミン取り込みがPAF患者でみられるような低いレベルにまで減少していた。一方、MSAの全24例では、心筋の<sup>18</sup>F-ドパミン集積に異常はみられなかった。Goldsteinらは、再度、PD症例の大半に心筋節後交感神経の脱神経がみられるが<sup>3</sup>, MSAではみられないと結論付けた。

## 結 論

以上のように、臨床診断が確定している患者では、様々な形態的・機能的神経画像検査によってMSA症例に特徴的な異常が認められている(Table 5参照)。今後、MSA患者の精密検査においてどの画像検査法が標準となるかを判断するには、臨床診断が確定していないMSA初期患者を対象に、さらなる前向き試験を行う必要がある。現時点で得られている最善の知見に基づいたコンセンサス基準の改訂版には、「MSAの可能性あり(possible MSA)」の診断カテゴリーのために神経画像基準が追加されている<sup>103</sup>。「MSA-Pの可能性あり(possible MSA-P)」の所見としては、従来型MRIによる被殻、MCP、脳橋も

しくは小脳の萎縮、またはFDG-PETによる被殻、脳幹もしくは小脳の代謝低下が追加されている。また、「MSA-Cの可能性あり(possible MSA-C)」の所見としては、従来型MRIによる被殻、MCPもしくは脳橋の萎縮、またはFDG-PETによる被殻の代謝低下が追加されている。

## 謝 辞

第2回の多系統萎縮症(MSA)に関するコンセンサス会議は、NIH(国立神経疾患・脳卒中研究所の助成金1R13NS055459)、Novartis Pharmaceuticals社、Chelsea Therapeutics社の支援を一部受けた。また、米国神経学会(American Academy of Neurology; AAN)も協賛に合意している。本稿は、本稿の著者であるDJB(議長)およびKSが参加する第2回コンセンサス会議の神経画像検査部会用に作成されたものである。

## 役割分担

David Brooks: 論文の構想, 文献検索および論文初稿(特に「MSAにおける機能画像)」の執筆, 論文原稿の査読と批評。

Klaus Seppi: 論文の構想, 文献検索および論文初稿(特に「MSAにおける形態画像)」の執筆, 論文原稿の査読と批評。

## REFERENCES

- Konagaya M, Konagaya Y, Iida M. Clinical and magnetic resonance imaging study of extrapyramidal symptoms in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:1528-1531.
- Kraft E, Schwarz J, Trenkwalder C, Vogl T, Pfluger T, Oertel WH. The combination of hypointense and hyperintense signal changes on T2-weighted magnetic resonance imaging sequences: a specific marker of multiple system atrophy? *Arch Neurol* 1999;56:225-228.
- von Lewinski, Werner C, Jorn T, Mohr A, Sixel-Doring F, Trenkwalder C. T2\*-weighted MRI in diagnosis of multiple system atrophy. A practical approach for clinicians. *J Neurol* 2007;254:1184-1188.
- Righini A, Antonini A, Ferrarini M, et al. Thin section MR study of the basal ganglia in the differential diagnosis between striatonigral degeneration and Parkinson's disease. *J Comput Assist Tomogr* 2002;26:266-271.
- Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD. *Neurology* 2002;58:575-580.
- Lee EA, Cho HI, Kim SS, Lee WY. Comparison of magnetic resonance imaging in subtypes of multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2004;10:363-368.
- Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson's disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol* 2002;59:835-842.
- Burk K, Buhning U, Schulz JB, Zuhlke C, Hellenbroich Y, Dichgans J. Clinical and magnetic resonance imaging characteristics of sporadic cerebellar ataxia. *Arch Neurol* 2005;62:981-985.
- Nicoletti G, Fera F, Condino F, et al. MR imaging of middle cerebellar peduncle width: differentiation of multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Radiology* 2006;239:825-830.
- Paviour DC, Thornton JS, Lees AJ, Jager HR. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* 2007;22:68-74.
- Seppi K, Schocke MF, Prenschiuetz-Schuetzenau K, et al. To-



- pography of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a diffusion magnetic resonance study. *Mov Disord* 2006; 21:847–852.
12. Schulz JB, Skalej M, Wedekind D, et al. Magnetic resonance imaging-based volumetry differentiates idiopathic Parkinson's syndrome from multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1999;45:65–74.
  13. Burk K, Globas C, Wahl T, et al. MRI-based volumetric differentiation of sporadic cerebellar ataxia. *Brain* 2004;127(Part 1): 175–181.
  14. Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology* 2008;246:214–221.
  15. Seppi K, Schocke MF, Donnemiller E, et al. Comparison of diffusion-weighted imaging and [123I]IBZM-SPECT for the differentiation of patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy from those with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004;19:1438–1445.
  16. Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Neuroimage* 2004;21:1443–1451.
  17. Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain* 2006;129(Part 10):2679–2687.
  18. Ito M, Watanabe H, Kawai Y, et al. Usefulness of combined fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient values for detection of involvement in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:722–728.
  19. Eckert T, Säiler M, Kaufmann J, et al. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease, multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and healthy controls using magnetization transfer imaging. *Neuroimage* 2004;21:229–235.
  20. Walter U, Niehaus L, Probst T, Benecke R, Meyer BU, Dressler D. Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60:74–77.
  21. Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:423–425.
  22. Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical Parkinsonism: clinical potential and limitations. *Intern Med* 2007;46:1527–1531.
  23. Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between Parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease. *Arch Neurol* 2007;64:1635–1640.
  24. Drayer BP, Olanow W, Burger P, Johnson GA, Herfkens R, Riederer S. Parkinson plus syndrome: diagnosis using high field MR imaging of brain iron. *Radiology* 1986;159:493–498.
  25. Pastakia B, Polinsky R, Di CG, Simmons JT, Brown R, Wener L. Multiple system atrophy (Shy-Drager syndrome): MR imaging. *Radiology* 1986;159:499–502.
  26. Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:65–71.
  27. Schrag A, Good CD, Miskiel K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54: 697–702.
  28. Savoiardo M. Differential diagnosis of Parkinson's disease and atypical parkinsonian disorders by magnetic resonance imaging. *Neuro Sci* 2003;24(Suppl 1):S35–S37.
  29. Seppi K, Schocke MF, Mair KJ, et al. Progression of putaminal degeneration in multiple system atrophy: a serial diffusion MR study. *Neuroimage* 2006;31:240–245.
  30. Yekhlief F, Ballan G, Macia F, Delmer O, Sourgen C, Tison F. Routine MRI for the differential diagnosis of Parkinson's disease, MSA, PSP, and CBD. *J Neural Transm* 2003;110:151–169.
  31. Ito S, Shirai W, Hattori T. Evaluating posterolateral linearization of the putaminal margin with magnetic resonance imaging to diagnose the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2007;22:578–581.
  32. Lee WH, Lee CC, Shyu WC, Chong PN, Lin SZ. Hyperintense putaminal rim sign is not a hallmark of multiple system atrophy at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:2238–2242.
  33. Muqit MM, Mort D, Miskiel KA, Shakir RA. "Hot cross bun" sign in a patient with Parkinsonism secondary to presumed vasculitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:565–566.
  34. Burk K, Skalej M, Dichgans J. Pontine MRI hyperintensities ("the cross sign") are not pathognomonic for multiple system atrophy (MSA). *Mov Disord* 2001;16:535.
  35. Watanabe H, Saito Y, Terao S, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy: an analysis of 230 Japanese patients. *Brain* 2002;125(Part 5):1070–1083.
  36. Horimoto Y, Aiba I, Yasuda T, et al. Longitudinal MRI study of multiple system atrophy—when do the findings appear, and what is the course? *J Neurol* 2002;249:847–854.
  37. Yabe I, Soma H, Takei A, Fujiki N, Yanagihara T, Sasaki H. MSA-C is the predominant clinical phenotype of MSA in Japan: analysis of 142 patients with probable MSA. *J Neurol Sci* 2006;249:115–121.
  38. Kraft E, Trenkwalder C, Auer DP. T2\*-weighted MRI differentiates multiple system atrophy from Parkinson's disease. *Neurology* 2002;59:1265–1267.
  39. Ghaemi M, Hilker R, Rudolf J, Sobesky J, Heiss WD. Differentiating multiple system atrophy from Parkinson's disease: contribution of striatal and midbrain MRI volumetry and multi-tracer PET imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73: 517–523.
  40. Brenneis C, Seppi K, Schocke MF, et al. Voxel-based morphometry detects cortical atrophy in the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord* 2003;18:1132–1138.
  41. Specht K, Minnerop M, Abele M, Reul J, Wullner U, Klockgether T. In vivo voxel-based morphometry in multiple system atrophy of the cerebellar type. *Arch Neurol* 2003;60:1431–1435.
  42. Brenneis C, Boesch SM, Egger KE, et al. Cortical atrophy in the cerebellar variant of multiple system atrophy: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord* 2006;21:159–165.
  43. Specht K, Minnerop M, Muller-Hubenthal J, Klockgether T. Voxel-based analysis of multiple-system atrophy of cerebellar type: complementary results by combining voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry. *Neuroimage* 2005;25: 287–293.
  44. Minnerop M, Specht K, Ruhlmann J, et al. Voxel-based morphometry and voxel-based relaxometry in multiple system atrophy—a comparison between clinical subtypes and correlations with clinical parameters. *Neuroimage* 2007;36:1086–1095.
  45. Brenneis C, Egger K, Scherfler C, et al. Progression of brain atrophy in multiple system atrophy. A longitudinal VBM study. *J Neurol* 2007;254:191–196.
  46. Oba H, Yagishita A, Terada H, et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2005; 64: 2050–2055.
  47. Seppi K, Schocke MF, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted imaging discriminates progressive supranuclear palsy from PD, but not from the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Neurology* 2003;60:922–927.
  48. Naka H, Imon Y, Ohshita T, et al. Magnetization transfer measurements of brain structures in patients with multiple system atrophy. *Neuroimage* 2002;17:1572–1578.
  49. Kanazawa M, Shimohata T, Terajima K, et al. Quantitative evaluation of brainstem involvement in multiple system atrophy by diffusion-weighted MR imaging. *J Neurol* 2004;251:1121–1124.
  50. Blain CR, Barker GJ, Jarosz JM, et al. Measuring brain stem and cerebellar damage in parkinsonian syndromes using diffusion tensor MRI. *Neurology* 2006;67:2199–2205.
  51. Berg D, Siefker C, Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* 2001;248:684–689.
  52. Stockner H, Seppi K, Kiechl S, et al. Midbrain transcranial sonography findings in a population-based study. *Mov Disord* 2006;25(Suppl):S634 (Abstract).
  53. Schmidauer C, Sojer M, Seppi K, et al. Transcranial ultrasound

- shows nigral hypochogenicity in restless legs syndrome. *Ann Neurol* 2005;58:630–634.
54. Fulham MJ, Dubinsky RM, Polinsky RJ, et al. Computed tomography, magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in multiple system atrophy and pure autonomic failure. *Clin Auton Res* 1991; 1:27–36.
55. Gilman S, Koeppe RA, Junck L, Klun KJ, Lohman M, St Laurent RT. Patterns of cerebral glucose metabolism detected with positron emission tomography differ in multiple system atrophy and olivopontocerebellar atrophy. *Ann Neurol* 1994;36:166–175.
56. Eidelberg D, Takikawa S, Moeller JR, et al. Striatal hypometabolism distinguishes striatonigral degeneration from Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1993;33:518–527.
57. De Volder AG, Francart J, Laterre C, et al. Decreased glucose utilization in the striatum and frontal lobe in probable striatonigral degeneration. *Ann Neurol* 1989;26:239–247.
58. Otsuka M, Kuwabara Y, Ichiya Y, et al. Differentiating between multiple system atrophy and Parkinson's disease by positron emission tomography with 18F-dopa and 18F-FDG. *Ann Nucl Med* 1997;11:251–257.
59. Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al. FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* 2005; 26:912–921.
60. Bosman T, Van LK, Santens P. Anatomically standardised 99mTc-ECD brain perfusion SPET allows accurate differentiation between healthy volunteers, multiple system atrophy and idiopathic Parkinson's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:16–24.
61. Van LK, Santens P, Bosman T, De RJ, Mortelmans L, Dierckx R. Statistical parametric mapping of (99m)Tc-ECD SPECT in idiopathic Parkinson's disease and multiple system atrophy with predominant parkinsonian features: correlation with clinical parameters. *J Nucl Med* 2004;45:933–942.
62. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. Assessment of disease severity in Parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med* 1995;36:378–383.
63. Feigin A, Antonini A, Fukuda M, et al. Tc-99m ethylene cysteine dimer SPECT in the differential diagnosis of Parkinsonism. *Mov Disord* 2002;17:1265–1270.
64. Cilia R, Marotta G, Benti R, Pezzoli G, Antonini A. Brain SPECT imaging in multiple system atrophy. *J Neural Transm* 2005;112:1635–1645.
65. Davie CA, Wenning GK, Barker GJ, et al. Differentiation of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease using proton magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1995;37:204–210.
66. Federico F, Simone IL, Lucivero V, et al. Usefulness of proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating parkinsonian syndromes. *Ital J Neurol Sci* 1999;20:223–229.
67. Clarke CE, Lowry M. Systematic review of proton magnetic resonance spectroscopy of the striatum in parkinsonian syndromes. *Eur J Neurol* 2001;8:573–577.
68. Watanabe H, Fukatsu H, Katsuno M, et al. Multiple regional 1H-MR spectroscopy in multiple system atrophy: NAA/Cr reduction in pontine base as a valuable diagnostic marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:103–109.
69. Brooks DJ, Salmon EP, Mathias CJ, et al. The relationship between locomotor disability, autonomic dysfunction, and the integrity of the striatal dopaminergic system in patients with multiple system atrophy, pure autonomic failure, and Parkinson's disease, studied with PET. *Brain* 1990;113(Part 5):1539–1552.
70. Brooks DJ, Ibanez V, Sawle GV, et al. Differing patterns of striatal 18F-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 1990;28:547–555.
71. Burn DJ, Sawle GV, Brooks DJ. Differential diagnosis of Parkinson's disease, multiple system atrophy, and Steele-Richardson-Olszewski syndrome: discriminant analysis of striatal 18F-dopa PET data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:278–284.
72. Rinne JO, Burn DJ, Mathias CJ, Quinn NP, Marsden CD, Brooks DJ. Positron emission tomography studies on the dopaminergic system and striatal opioid binding in the olivopontocerebellar atrophy variant of multiple system atrophy. *Ann Neurol* 1995;37:568–573.
73. Gilman S, Frey KA, Koeppe RA, et al. Decreased striatal monoaminergic terminals in olivopontocerebellar atrophy and multiple system atrophy demonstrated with positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996;40:885–892.
74. Pirker W, Asenbaum S, Bencsits G, et al. [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT in multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, and corticobasal degeneration. *Mov Disord* 2000;15:1158–1167.
75. Kim YJ, Ichise M, Ballinger JR, et al. Combination of dopamine transporter and D2 receptor SPECT in the diagnostic evaluation of PD, MSA, and PSP. *Mov Disord* 2002;17:303–312.
76. Lu CS, Weng YH, Chen MC, et al. 99mTc-TRODAT-1 imaging of multiple system atrophy. *J Nucl Med* 2004;45: 49–55.
77. Scherfler C, Seppi K, Donnemiller E, et al. Voxel-wise analysis of [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from idiopathic Parkinson's disease. *Brain* 2005;128(Part 7):1605–1612.
78. Seppi K, Scherfler C, Donnemiller E, et al. Topography of dopamine transporter availability in progressive supranuclear palsy: a voxelwise [<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT analysis. *Arch Neurol* 2006;63:1154–1160.
79. Antonini A, Schwarz J, Oertel WH, Beer HF, Madeja UD, Leenders KL. [<sup>11</sup>C]raclopride and positron emission tomography in previously untreated patients with Parkinson's disease: influence of L-dopa and lisuride therapy on striatal dopamine D2-receptors. *Neurology* 1994;44:1325–1329.
80. Kaasinen V, Nagren K, Hietala J, et al. Extrastriatal dopamine D2 and D3 receptors in early and advanced Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1482–1487.
81. Turjanski N, Lees AJ, Brooks DJ. In vivo studies on striatal dopamine D1 and D2 site binding in L-dopa-treated Parkinson's disease patients with and without dyskinesias. *Neurology* 1997; 49:717–723.
82. Pizzolato G, Chierichetti F, Rossato A, et al. Alterations of striatal dopamine D2 receptors contribute to deteriorated response to L-dopa in Parkinson's disease: a [<sup>123</sup>I]-IBZM SPET study. *J Neural Transm Suppl* 1995;45:113–122.
83. Hwang WJ, Yao WJ, Wey SP, Shen LH, Ting G. Downregulation of striatal dopamine D2 receptors in advanced Parkinson's disease contributes to the development of motor fluctuation. *Eur Neurol* 2002;47:113–117.
84. Shinotoh H, Aotsuka A, Yonezawa H. Striatal dopamine D2 receptors in Parkinson's disease and striato-nigral degeneration determined by positron emission tomography. In: Nagatsu T, Fisher A, Yoshida M, editors. Basic, clinical and therapeutic advances of Alzheimer's and Parkinson's diseases, Vol. 2. New York: Plenum Press; 1990. p 107–110.
85. van RE, Verhoeff NF, Speelman JD, Wolters EC, Kuiper MA, Janssen AG. Multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy diminished striatal D2 dopamine receptor activity demonstrated by 123I-IBZM single photon emission computed tomography. *Arch Neurol* 1993;50:513–516.
86. Schwarz J, Tatsch K, Arnold G, et al. 123I-iodobenzamide-SPECT predicts dopaminergic responsiveness in patients with de novo Parkinsonism. *Neurology* 1992;42(3 Part 1): 556–561.
87. Knudsen GM, Karlsborg M, Thomsen G, et al. Imaging of dopamine transporters and D2 receptors in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1631–1638.
88. Plotkin M, Amthauer H, Klafke S, et al. Combined 123I-FP-CIT and 123I-IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 2005;112: 677–692.
89. Shinotoh H, Inoue O, Hirayama K, et al. Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:467–472.
90. Piccini P, Weeks RA, Brooks DJ. Alterations in opioid receptor binding in Parkinson's disease patients with levodopa-induced

- dyskinesias. *Ann Neurol* 1997;42:720–726.
91. Burn DJ, Rinne JO, Quinn NP, Lees AJ, Marsden CD, Brooks DJ. Striatal opioid receptor binding in Parkinson's disease, striatonigral degeneration and Steele-Richardson-Olszewski syndrome, A [<sup>11</sup>C]diprenorphine PET study. *Brain* 1995;118 (Part 4):951–958.
  92. Gerhard A, Banati RB, Goerres GB, et al. [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 PET imaging of microglial activation in multiple system atrophy. *Neurology* 2003;61:686–689.
  93. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al. In vivo imaging of microglial activation with [<sup>11</sup>C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2006;21:404–412.
  94. Takatsu H, Nagashima K, Murase M, et al. Differentiating Parkinson's disease from multiple-system atrophy by measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA* 2000;284:44–45.
  95. Reinhardt MJ, Jungling FD, Krause TM, Braune S. Scintigraphic differentiation between two forms of primary dysautonomia early after onset of autonomic dysfunction: value of cardiac and pulmonary iodine-123 MIBG uptake. *Eur J Nucl Med* 2000;27:595–600.
  96. Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al. Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease stages by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000;175: 3–12.
  97. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:890–897.
  98. Satoh A, Serita T, Seto M, et al. Loss of 123I-MIBG uptake by the heart in Parkinson's disease: assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999;40: 371–375.
  99. Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, Riedel A, Lucking CH. Cardiac uptake of [<sup>123</sup>I]MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999;53:1020–1025.
  100. Yoshita M. Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. *J Neurol Sci* 1998;155:60–67.
  101. Hirayama M, Hokusui S, Koike Y, et al. A scintigraphical qualitative analysis of peripheral vascular sympathetic function with meta-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. *J Auton Nerv Syst* 1995;53: 230–234.
  102. Berding G, Brucke T, Odin P, et al. [[<sup>123</sup>I]β-CIT SPECT imaging of dopamine and serotonin transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Nuklearmedizin* 2003;42: 31–38.
  103. Raffel DM, Koeppel RA, Little R et al. PET measurement of cardiac and nigrostriatal denervation in Parkinsonian syndromes. *J Nucl Med*. 2006;47:1769–1777.
  104. Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO, III, Eisenhofer G, Kopin IJ. Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997;336:696–702.
  105. Goldstein DS, Holmes C, Li ST, Bruce S, Metman LV, Cannon RO, III. Cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *Ann Intern Med* 2000;133:338–347.

## 日本語版略語一覧

略語	英語 (Full Spelling)	和訳
SND	striatonigral degeneration	線条体黒質変性症
sOPCA	sporadic olivopontocerebellar atrophy	孤発性オリブ橋小脳萎縮症
CSE	conventional spin-echo	従来型スピンエコー
MRV	MRI volumetry	1.5T MRI 容積測定
ADC	apparent diffusion coefficient	拡散係数
MCP	middle cerebellar peduncle	中小脳脚
SCP	superior cerebellar peduncle	上小脳脚
MTI	magnetization transfer imaging	磁化移動画像
MRPI	MR Parkinsonism index	MR パーキンソニズム指標
FA	fractional anisotropy	異方性比率
TCS	transcranial sonography	経頭蓋超音波
LN	lentiform nucleus	レンズ核
PAF	pure autonomic failure	純粋自律神経失調症
CBD	corticobasal degeneration	大脳皮質基底核変性症
rCMRglc	regional cerebral glucose metabolism	前頭皮質の局所脳糖代謝
SPM	statistical parametric map	統計的パラメトリックマップ
PDRP	PD-related pattern	PD 関連パターン
PMRS	proton magnetic resonance spectroscopy	プロトン MR スペクトロスコピー
DTBZ	dihydrotetraabenazine	ジヒドロテトラベナジン
CPI	caudate-putamen index	尾状核 - 被殻指標

Abstract

# 初期パーキンソン病患者に対する 6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-dopa 取り込みの追跡調査で示された被殻における非直線性の進行パターン

A Follow-Up Study on 6-[<sup>18</sup>F]Fluoro-L-dopa Uptake in Early Parkinson's Disease Shows Nonlinear Progression in the Putamen

\*Anna Brück, MD, PhD, Sargo Aalto, MSc, Elina Rauhala, MD, PhD, Jörgen Bergman, PhD, Reijo Marttila, MD, PhD, and Juha O. Rinne, MD, PhD

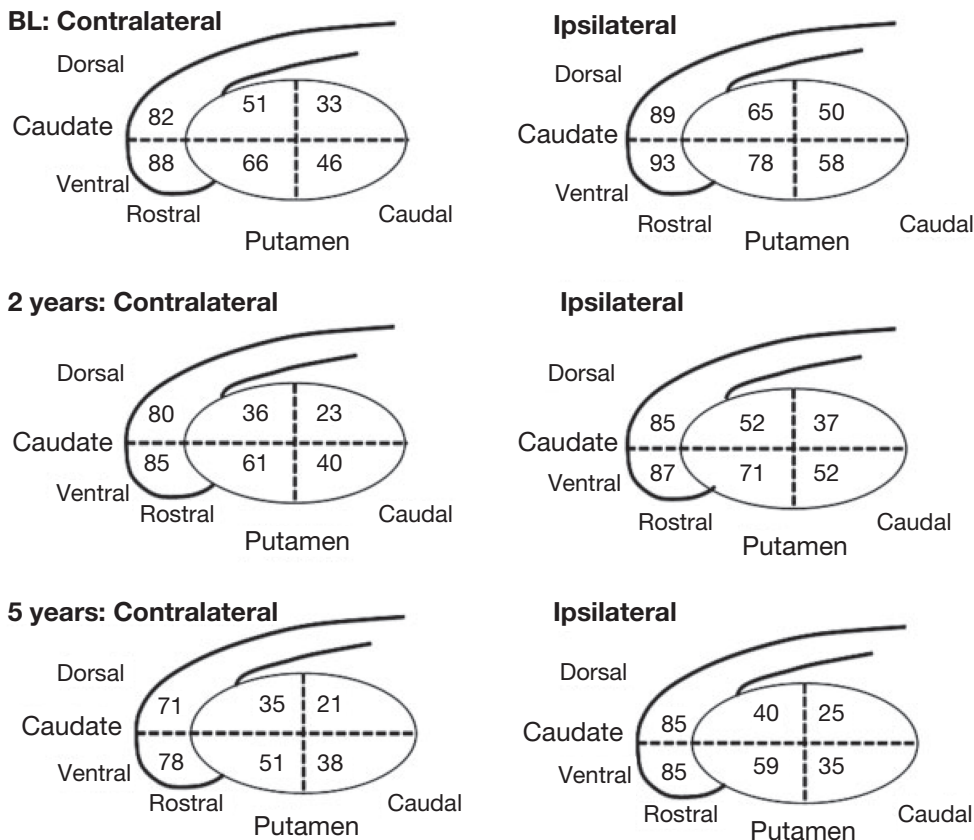
\*Turku PET Centre, University of Turku, Turku, Finland

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) を新たに発症した患者 16 例を対象に、5 年間 (平均 ± 標準偏差: 5.5 ± 0.4 年) の追跡期間中に 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa (Fdopa) PET スキャン検査を 3 回行い、線条体におけるドパミン機能低下の進行を検討した。試験期間を通じて Fdopa 取り込みが最も少なかった領域は、運動障害優位側とは対側の被殻背尾部であった。この対側被殻における Fdopa 取り込みの低下速度は PD の初期ほど急速で、疾患の進行に伴い緩徐になった。対側被殻における Fdopa 流入定数 ( $K_i$ , unit  $\times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ) の

年間低下量 (平均値) は、最初の 2 年間は 0.5, その後の 3 年間は 0.2 であった ( $p = 0.002$ )。尾状核における Fdopa 取り込みの減少速度は被殻よりも緩徐で、追跡期間中は有意な変化はなく、対側尾状核における年間低下量はベースライン時から 2 年目までが 0.1, 2 ~ 5 年目が 0.3 であった ( $p = 0.4$ )。以上の結果から、PD 患者における被殻のドパミン機能低下は、少なくとも対側では非直線性の進行パターンを示し、PD の初期ほど進行が急速であることが示唆される。

Movement Disorders Vol. 24, No. 7, 2009, pp. 1009–1015

**Key Word** パーキンソン病, PET, 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa, 進行



**Figure 1** ベースライン時 (BL), 2 年後, 5 年後の PET スキャンによる PD 患者群の各線条体領域 (運動障害優位側の対側および同側) の Fdopa 取り込み割合 (対照群の平均値に対する割合) を示す略図

**Table 1** PD患者群〔ベースライン時 (BL), 2年後, 5年後〕と対照群 (BL, 5年後) のFdopa 流入定数 ( $K_i \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ ) の平均  $\pm$  標準偏差

	BL		2 yr (2.1 yr $\pm$ 0.1)	5 yr (5.5 yr $\pm$ 0.3)	(4.8 yr $\pm$ 0.6)	Annual change $K_i$ (BL-2 yr)	Annual change $K_i$ (2 yr-5 yr)	<i>P</i> annual
	PD	NC*	PD	PD	NC*	PD	PD	
	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	Mean $\pm$ SD	
Caudate								
Dorsal								
Contralateral	9.2 $\pm$ 1.5	11.2 $\pm$ 1.5	9.0 $\pm$ 2.0	8.0 $\pm$ 2.2	11.2 $\pm$ 0.9	0.1 $\pm$ 0.6	0.3 $\pm$ 0.6	0.47
Ipsilateral	10.0 $\pm$ 1.9		9.5 $\pm$ 2.2	9.5 $\pm$ 2.7		0.3 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.1 $\pm$ 0.5	0.36
Ventral								
Contralateral	10.0 $\pm$ 1.5	11.3 $\pm$ 1.3	9.6 $\pm$ 1.5	8.7 $\pm$ 1.4	11.2 $\pm$ 1.2	0.2 $\pm$ 0.5	0.3 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.58
Ipsilateral	10.5 $\pm$ 2.1		9.8 $\pm$ 1.7	9.5 $\pm$ 2.1		0.3 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.1 $\pm$ 0.5	0.36
Rostral putamen								
Dorsal								
Contralateral	5.4 $\pm$ 1.6	10.6 $\pm$ 2.3	4.0 $\pm$ 2.0	4.0 $\pm$ 1.8	11.4 $\pm$ 1.6	0.7 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	0.01 $\pm$ 0.6	0.038
Ipsilateral	6.9 $\pm$ 1.9		5.8 $\pm$ 2.3	4.6 $\pm$ 2.4		0.6 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.21
Ventral								
Contralateral	8.0 $\pm$ 1.5	12.1 $\pm$ 1.5	7.2 $\pm$ 1.5	5.9 $\pm$ 1.5	11.6 $\pm$ 11.1	0.4 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	0.77
Ipsilateral	9.4 $\pm$ 1.9		8.4 $\pm$ 1.7	6.9 $\pm$ 1.9		0.5 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.70
Caudal Putamen								
Dorsal								
Contralateral	3.5 $\pm$ 1.4	10.5 $\pm$ 2.0	2.5 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.1	11.2 $\pm$ 1.8	0.5 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	0.1 $\pm$ 0.4	0.003
Ipsilateral	5.4 $\pm$ 2.3		4.1 $\pm$ 2.0	2.8 $\pm$ 1.8		0.6 $\pm$ 0.4 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.085
Ventral								
Contralateral	4.9 $\pm$ 1.3	10.7 $\pm$ 2.6	4.0 $\pm$ 1.1	3.6 $\pm$ 1.1	9.5 $\pm$ 1.9	0.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.1 $\pm$ 0.3	0.019
Ipsilateral	6.2 $\pm$ 1.9		5.3 $\pm$ 1.6	4.0 $\pm$ 1.5		0.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.5 <sup>a</sup>	0.92
Whole putamen								
Contralateral	5.7 $\pm$ 1.3	11.2 $\pm$ 1.0	4.7 $\pm$ 1.2	4.1 $\pm$ 0.9	10.9 $\pm$ 1.0	0.5 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>	0.2 $\pm$ 0.2 <sup>a</sup>	0.002
Ipsilateral	7.2 $\pm$ 1.8		6.1 $\pm$ 1.7	4.9 $\pm$ 1.5		0.5 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	0.4 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	0.075

\* 左右の  $K_i$  の平均

<sup>a</sup> 統計学的に有意な変化 ( $p < 0.05$ )。年間変化量は PD 患者のみを示す。

## Abstract

# パーキンソン病患者の QOL に対する淡蒼球または視床下部深部脳刺激の長期効果

## Long-Term Effects of Pallidal or Subthalamic Deep Brain Stimulation on Quality of Life in Parkinson's Disease

\*Jens Volkmann, MD, Alberto Albanese, MD, Jaime Kulisevsky, MD, Aana-Lena Tornqvist, PhD, Jean-Luc Houeto, MD, Bernard Pidoux, MD, Anne-Marie Bonnet, MD, Alexandre Mendes, MD, Alim-Louis Benabid, MD, Valerie Fraix, PhD, Nadege Van Blercom, PhD, Jing Xie, MD, José Obeso, MD, Maria Cruz Rodriguez-Oroz, MD, Jurge Guridi, MD, Alfons Schnitzler, MD, Lars Timmermann, MD, Alexandre A. Gironell, MD, Juan Molet, MD, Benta Pascual-Sedano, MD, Stig Rehncrona, MD, Elena Moro, MD, Anthony C. Lang, MD, Andres M. Lozano, MD, Anna Rita Bentivoglio, MD, Massimo Scerrati, MD, Maria Fiorella Contarino, MD, Luigi Romito, MD, Marc Janssens, PhD, and Yves Agid, MD

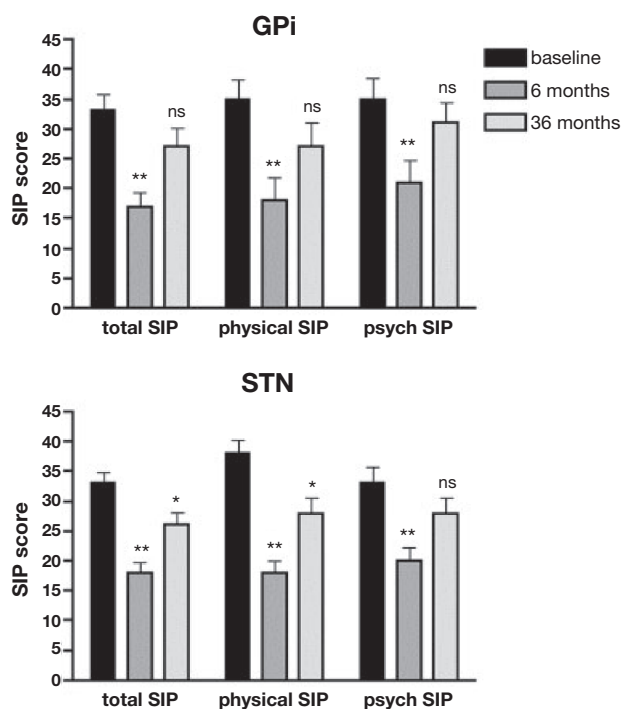
\*Neurologische Klinik der Christian-Albrechts-Universität, Kiel, Germany

既報の多施設共同臨床試験に参加した進行期パーキンソン病患者を対象に、健康関連 QOL (health-related quality of life; HrQoL) に対する視床下核深部脳刺激 (deep brain stimulation of the subthalamic nucleus; STN-DBS) および淡蒼球内節深部脳刺激 (deep brain stimulation of the internal pallidum; GPi-DBS) の効果を評価した。GPi-DBS 施行患者 20 例中 20 例, STN-DBS 施行患者 49 例中 45 例のサブグループにおいて、ベースライン時, 6 カ月後, 36 カ月後に Sickness Impact Profile (SIP) 質問票のデータを入力し, 分析した。SIP は, 身体的領域および心理社会的領域の合計スコアと, 12 のカテゴリー〔注意・集中行動 (alertness/intellectual behavior; AIB), 歩行 (ambulation; A), 整容・動作 (body care and movement; BCM), コミュニケーション (communication; C), 食事 (eating; E), 情動的行動 (emotional behavior; EB), 家事 (home management; HM), 移動 (mobility; M), レクリエーション・娯楽 (recreation and pastimes; RP), 睡眠・休息 (sleep and rest; SR), 社会との関わり (social

interaction; SI), 仕事 (work; W)] のスコアで構成されている。運動機能の測定には Unified Parkinson's Disease Rating Scale と日誌を用いた。手術から 6 カ月後には, 両群とも「off 時」の運動症状および日常生活動作が有意に改善するとともに, SIP の合計スコア, 身体的領域スコア, 心理社会的領域スコアが有意に低下した。手術から 36 カ月後には, STN-DBS 群では身体的領域スコア, BCM, E, M, RP に持続的な改善を認め, GPi-DBS 群では M, SI が持続的に改善した。これら以外の SIP のサブスコアはいずれもベースライン値に近づいたが, ベースライン値に比べると同等または改善されていた (C を除く)。一方, 運動機能は 36 カ月後も安定していた。STN-DBS および GPi-DBS により, 術後早期に HrQoL は有意に改善した。運動機能には持続的な改善が認められたが, 初期の効果の多くは 36 カ月後にはみられなくなった。この所見は, パーキンソン病の進行, または良好な健康状態に対する患者の主観的な捉え方の経時的適応変化によると考えられる。

*Movement Disorders* Vol. 24, No. 8, 2009, pp. 1154–1161

**Key Word** QOL, パーキンソン病 / パーキンソニズム, 深部脳刺激, 視床下核, 淡蒼球



**Figure 1** ベースライン時と手術から6ヵ月後および36ヵ月後とを比較した、SIPの合計スコア、身体的領域スコア、心理社会的領域スコアの変化。棒グラフは群平均、その上のエラーバーは平均値の標準誤差を示す。  
 \*\* $p < 0.01$ , \* $p < 0.05$ , ns = ベースライン値と比較して有意差なし (Wilcoxonの順位和検定, 両側)

**Table 1** 被験者の人口学的データ

	STN-group (n = 45)	GPI-group (n = 20)
Sex*	22F/23M	7F/13M
Mean age at implant (y)*	58.5 (9.8)	55.8 (9.4)
Mean duration of follow-up (y)*	3.8 (0.6)	3.9 (0.7)
Mean duration of disease since onset*	15.3 (6.3)	15.4 (6.2)
Mean duration of disease since definite diagnosis*	13.9 (6.0)	14.4 (5.7)

括弧内の数値は標準偏差

\* ベースライン時におけるSTN-DBS群とGPI-DBS群との比較にはFisherの直接法またはMann-Whitney  $U$  検定 (両側) を用いた。各値について、統計学的に有意な群間差は認められなかった。

## Abstract

# パーキンソン病患者にみられる体重減少と1日のエネルギー消費量および身体活動量との関連性

## Daily Energy Expenditure, Physical Activity, and Weight Loss in Parkinson's Disease Patients

\*Evangelia Delikanaki-Skaribas, PhD, Marilyn Trail, MOT, William Wai-Lun Wong, PhD, and Eugene C. Lai, MD, PhD

\*Parkinson's Disease Research, Education and Clinical Center, Department of Neurology, Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas, USA

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) 患者では体重減少がよく認められるが、これはエネルギー消費量増加など様々な要因によるものと考えられている。本研究では、体重が減少した PD 患者は、体重が安定している PD 患者よりも、1日のエネルギー消費量 (daily energy expenditure; DEE) と、その構成要素である安静時エネルギー消費量 (resting energy expenditure; REE) および身体活動エネルギー消費量 (physical activity energy expenditure; PAEE) が高いという仮説を立てて検証した。体重が減少した PD 患者 10 名と体重が安定している PD 患者 10 名において、二重標識水 (doubly labeled water; DLW) を用いてエネルギー消費量 (DEE) を測定した。身体活動エネルギー消費量 (PAEE) は、二重標識水 (DLW)、身体活動モニタ、身体活動質問票を用いて評価した。安静時エネルギー消費量 (REE) は間接熱量測定法により測定した。エネルギー摂取量 (energy intake; EI) は患者の3日間の食

事日記から評価した。データの評価には、SPSS, Spearman の相関係数, Bland-Altman プロットを用いた。二重標識水 (DLW) で測定したエネルギー消費量 (DEE) には体重減少群と体重安定群との間で差はみられなかった。安静時エネルギー消費量 (REE) とエネルギー摂取量 (EI) にも群間差はみられなかった。エネルギー消費量 (DEE) ( $r = 0.548, p < 0.05$ ) と身体活動エネルギー消費量 (PAEE) ( $r = 0.563, p < 0.01$ ) は、カロリー摂取量と相関した。身体活動量は、手首に取り付けた活動モニタで測定した場合にのみ、体重減少群の方が体重安定群よりも高かった ( $p < 0.042$ )。以上の結果から、PD 患者にみられる体重減少は、エネルギー消費量 (DEE) の増加だけでは完全には説明できないことが示唆される。大規模な縦断的研究を実施して様々な変数間の関係を検討することで、PD 患者にみられる体重減少をより深く理解できると考えられる。

Movement Disorders, Vol. 24, No. 5, 2009, pp. 667–671

**Key Word** パーキンソン病, 体重減少, 二重標識水, 身体活動質問票, 身体活動モニタ

**Table 2** 体重安定群および体重減少群で DLW, PAM, PAQ により測定した DEE, EI, REE, PAEE

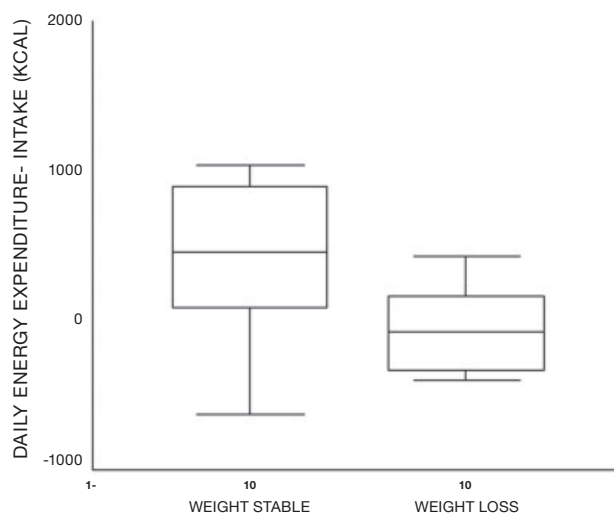
Variables	WS	WL	Total
N	10	10	20
DEE (kcal/d)	2,206 ± 560	2,267 ± 492	2,237 ± 510
PAEE—DLW (kcal/d)	582 ± 420	622 ± 539	520.9 ± 310
PAEE waist PAM (act. beats)	49 ± 30	63 ± 36	57 ± 33
PAEE wrist PAM (act. beats)	101 ± 69	167 ± 61 <sup>a</sup>	140 ± 71
PAEE sum PAMs (act. beats)	79 ± 54	110 ± 47	97 ± 51
PASE PAQ	122 ± 72	131 ± 72	127 ± 70
YALE PAQ (kcal/d)	407 ± 229	372 ± 217	388 ± 217
REE (kcal/d)	1,501 ± 209	1,486 ± 179	1,493 ± 188
EI (kcal/d)	1,909 ± 612	2,253 ± 409	2,082 ± 544
EI (kcal/kg/d)	10.1 ± 3.1	14.4 ± 2.8 <sup>a</sup>	12.4 ± 3.6

数値は平均値 ± 標準偏差

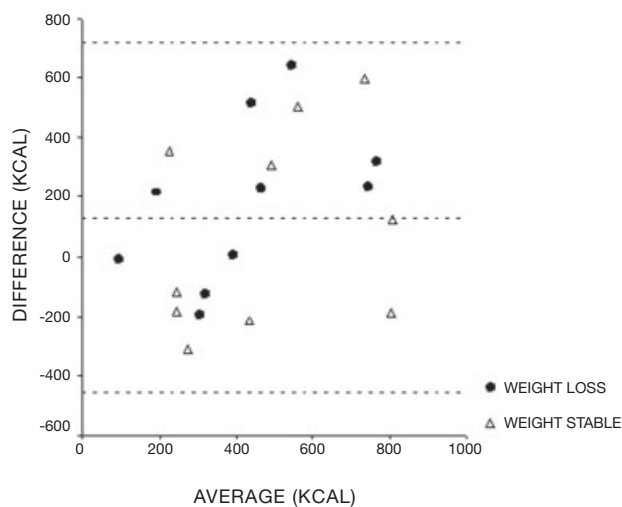
<sup>a</sup> $p < 0.05$

DEE = 1日のエネルギー消費量, EI = エネルギー摂取量, REE = 安静時エネルギー消費量, PAEE = 身体活動エネルギー消費量, DLW = 二重標識水, PAM = 身体活動モニタ, PAQ = 身体活動質問票, WS = 体重安定, WL = 体重減少





**Figure 1** Bland-Altman 法による 1 日のエネルギー消費量 (DEE) とエネルギー摂取量 (EI) の群間比較



**Figure 2** 二重標識水 (DLW) と YALE 身体活動質問票 (PAQ) により測定した身体活動エネルギー消費量 (PAEE) の差。両測定値の平均値に対してプロットしている (Bland-Altman プロット)。

## Abstract

# 多系統萎縮症患者の拡散強調画像：臨床サブタイプ間の比較

## Diffusion-Weighted Imaging in Multiple System Atrophy: A Comparison Between Clinical Subtypes

\*Maria Teresa Pellecchia, MD, PhD, Paolo Barone, MD, PhD, Carmine Mollica, MD, PhD, Elena Salvatore, MD, PhD, Marta Iannicello, MD, Katia Longo, MD, Andrea Varrone, MD, PhD, Caterina Vicidomini, PhD, Marina Picillo, MD, Giuseppe De Michele, MD, Alessandro Filla, MD, Marco Salvatore, MD, and Sabina Pappatà, MD

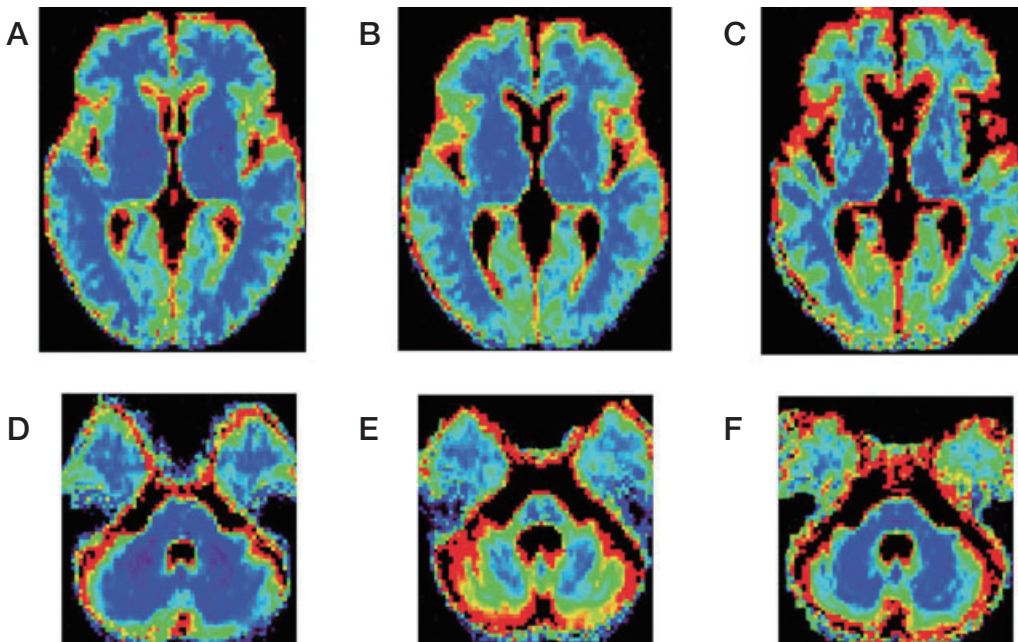
\*Department of Neurological Sciences, University Federico II, Naples, Italy

多系統萎縮症は臨床症状に応じて2つのタイプに大別される。1つはパーキンソン型 (parkinsonian variant of multiple system atrophy; MSA-P), もう1つは小脳型 (cerebellar variant of multiple system atrophy; MSA-C)である。MSA-P患者9例, MSA-C患者12例, 対照被験者11例を対象に, 拡散強調MRI (diffusion-weighted magnetic resonance imaging; DWI) を施行し, DWIの変化と罹病期間および重症度との相関性を検討した。被殻全体および被殻前部のTrace (D)値は, MSA-P患者の方がMSA-C患者や対照被験者よりも有意に高かったが, 小脳および中小脳脚 (middle cerebellar peduncle; MCP) のTrace (D)値は, MSA-C患者の方がMSA-P患者や対照被験者よりも有意に高かった。MSA-P患者の橋, ならびにMSA-C患

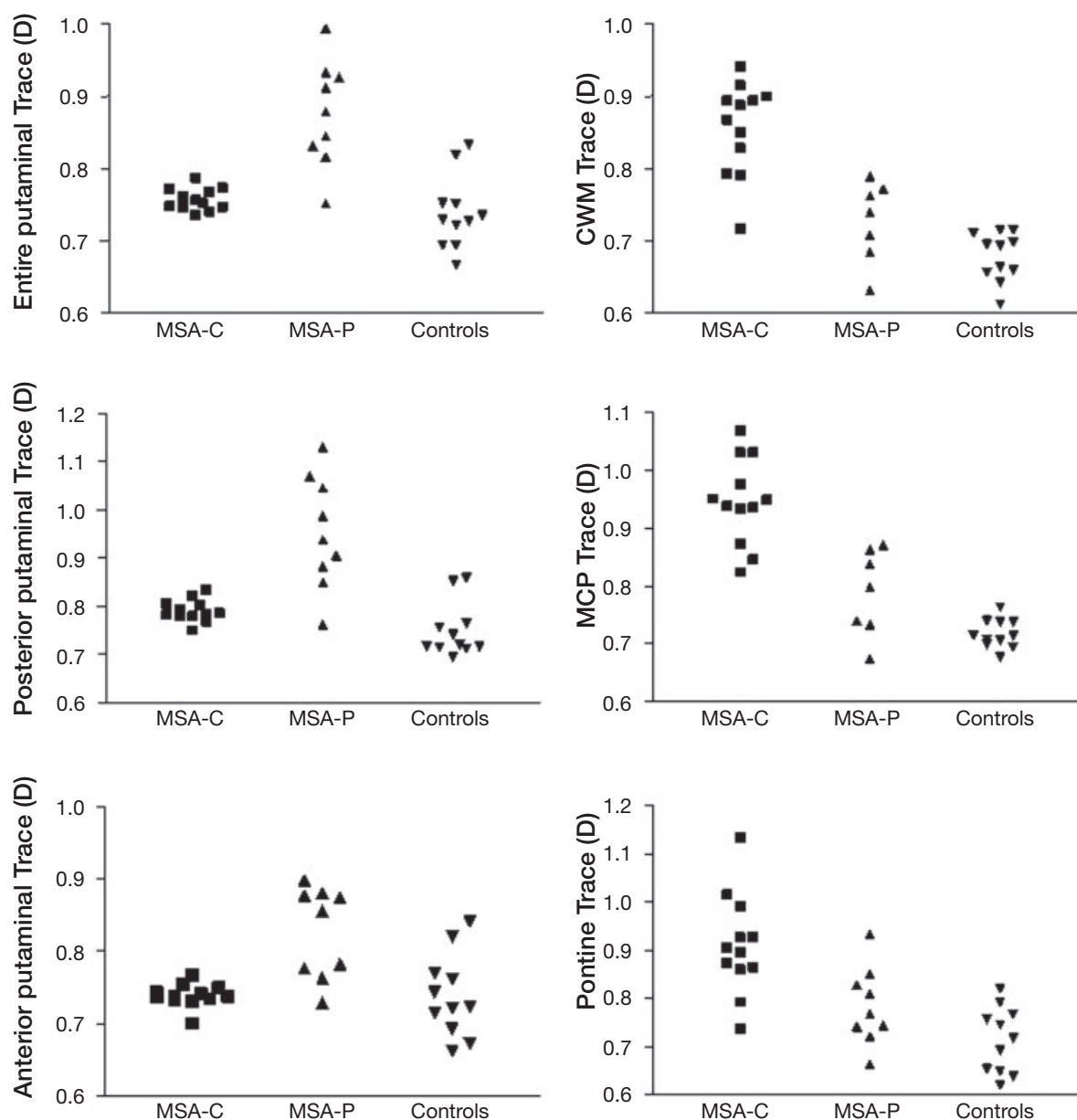
者の小脳およびMCPにおけるTrace (D)値の上昇は, 長期の罹病期間と有意に関連していた。MSA-P患者において, Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS) および Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動スコアは, 被殻全体および被殻後部のTrace (D)値と正の相関を示した。拡散係数の変化は, MSA-P患者とMSA-C患者との間で認められる臨床症状の差および病理学的な差に対応しており, DWIがMSAにおける神経変性の*in vivo*での評価に有用なことが示唆される。今回の結果に基づくと, MSA-P患者の被殻および橋と, MSA-C患者の小脳およびMCPにおけるTrace (D)の測定は, 疾患過程でみられる微細構造の損傷の定量的マーカーになるものと考えられる。

Movement Disorders Vol. 24, No. 5, 2009, pp. 689–696

**Key Word** MRI, MSAのサブタイプ, 拡散強調画像



**Figure 1** 対照被験者(A, D), MSA-C患者(B, E), MSA-P患者(C, F)の被殻および小脳レベルで撮影し, 平均化したTrace (D)画像 [Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳]。対照被験者に比べ, MSA-P患者の被殻およびMSA-C患者のテント下領域 [橋, MCP, 小脳白質 (cerebellar white matter; CWM)]ではTrace (D)値が明らかに高い。Trace (D)マップは, 最大値 $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$  (赤色)から最小値 $0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$  (青色)で示している。 $2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ を超えるTrace (D)値は表示していない (黒色)。



**Figure 2** MSA-C 患者, MSA-P 患者, 対照被験者の被殻 (全体, 前部, 後部), 小脳白質 (CWM), 中小脳脚 (MCP), 橋の Trace (D) 値 ( $\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ) を示す散布図。MCP に限り, MSA-C 患者群のすべての Trace (D) 値は対照群の最高値よりも高かった。

**Table 1** MSA-P 患者, MSA-C 患者, 健常対照被験者の局所 Trace (D) 値 ( $10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ ) の平均  $\pm$  SD

Regions	MSA-P (N = 9)	MSA-C (N = 12)	Controls (N = 11)
Putamen	0.876 $\pm$ 0.073 <sup>a,c</sup>	0.758 $\pm$ 0.015	0.738 $\pm$ 0.050
CWM	0.726 $\pm$ 0.056	0.857 $\pm$ 0.064 <sup>a,d</sup>	0.678 $\pm$ 0.034
Pons	0.784 $\pm$ 0.083	0.910 $\pm$ 0.104 <sup>a</sup>	0.714 $\pm$ 0.068
MCP	0.788 $\pm$ 0.075	0.947 $\pm$ 0.074 <sup>a,d</sup>	0.717 $\pm$ 0.025
Caudate	0.734 $\pm$ 0.098	0.767 $\pm$ 0.011	0.722 $\pm$ 0.107
Posterior putamen	0.952 $\pm$ 0.117 <sup>a</sup>	0.794 $\pm$ 0.019	0.750 $\pm$ 0.056
Anterior putamen	0.826 $\pm$ 0.063 <sup>b,c</sup>	0.739 $\pm$ 0.016	0.738 $\pm$ 0.057

<sup>a</sup> 対照群との比較で  $p < 0.001$

<sup>b</sup> 対照群との比較で  $p < 0.01$

<sup>c</sup> MSA-C 群との比較で  $p < 0.05$

<sup>d</sup> MSA-P 群との比較で  $p < 0.05$

CWM = 小脳白質, MCP = 中小脳脚

## Abstract

# パーキンソン病患者の死亡率：20年間の追跡調査研究

## Mortality in Parkinson's Disease: A 20-Year Follow-Up Study

\*Anja Diem-Zangerl, MD, Klaus Seppi, MD, Gregor K. Wenning, MD, PhD, Eugen Trinka, MD, Gerhard Ransmayr, MD, Wilhelm Oberger, MD, and Werner Poewe, MD

\*Department of Neurology, Innsbruck Medical University, Austria

1974～1984年間にパーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) の症状を発症した連続症例 238 名 (受診順) において、死亡率および患者生存の予測因子を決定した。すべての患者を、2004年12月31日または死亡時まで Movement Disorder Clinic (Department of Neurology, Innsbruck Medical University) にて定期的に追跡調査した。2004年12月31日の時点で189名が死亡していた。標準化死亡比 (standardized mortality ratio; SMR) は経時的に上昇した。SMRは、5年目が0.6 [95%信頼区間 (CI) 0.4～1.0]、10年目が0.9 (95% CI 0.7～1.2)、15年目が1.2 (95% CI 1.0～1.4)、20～30年目が1.3 (95% CI 1.1～1.5) であった。男性患者ではSMRは1.3 (95% CI 1.1～1.6) まで有意に上昇したが、女性患者で認められた1.2

(95% CI 0.9～1.4)へのSMRの上昇は有意ではなかった。発症時に若年ないし高齢であった患者ではSMRの有意な上昇が認められた。Coxの比例ハザード分析では、低生存率の予測因子となる臨床像は、男性であること、歩行障害があること、振戦がないこと、症状の非対称性がみられないことであった。本試験では、罹病期間10年までのPD患者では健常対照群との間に生存率の差はなく、罹病期間が10年を超えると一般集団に比して死亡率がやや上昇することが明らかになった。専門医を定期的に受診し、現時点で利用可能なあらゆる治療法を駆使した場合、PD患者の平均余命は大幅に短縮されることはない。ただし、患者が男性で、歩行障害があり、受診時に静止時振戦がみられなければ長期生存率は低くなる。

*Movement Disorders* Vol. 24, No. 6, 2009, pp. 819–825

**Key Word** パーキンソン病, 死亡率, SMR, 生存の予測因子

**Table 4** 男女別、発症時年齢別にみた30年間の追跡調査における標準化死亡比 (SMR)

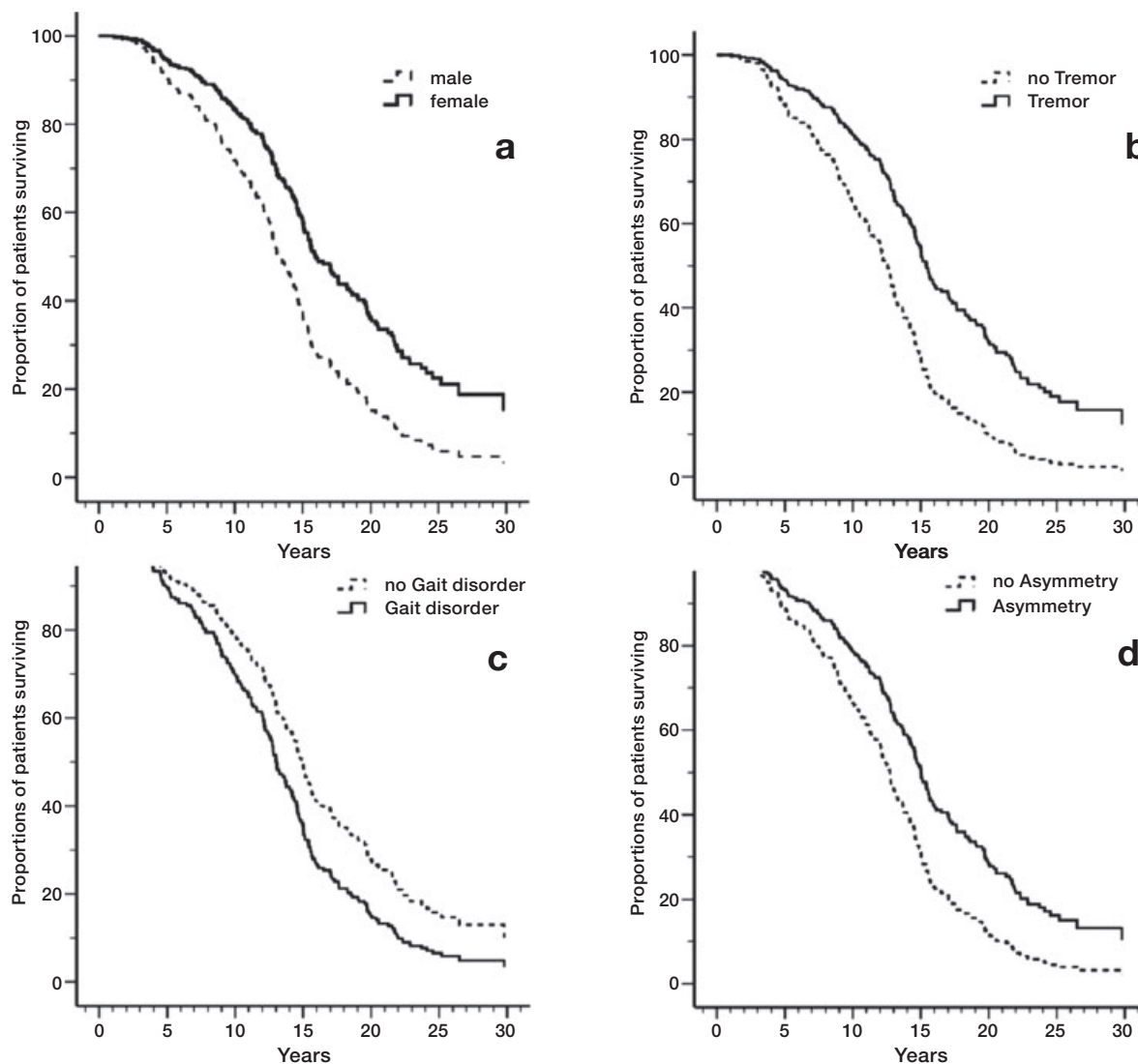
	SMR	95% CI
Overall	1.3	1.1–1.5
Gender		
Female	1.2	0.9–1.4
Male	1.3	1.1–1.6
Age at onset		
<60 yr	1.8	1.2–2.4
≥60 yr	1.1	1.0–1.3

統計学的有意性に関する詳細は、結果の項に記載している。CI = 信頼区間

**Table 5** Coxの比例ハザード回帰モデルによる人口学的・臨床的特徴を用いたパーキンソン病患者の生存予測 (ハザード比および95%信頼区間)

Feature present at symptom onset	Hazard ratio (95% CIs)	P value
Age at onset	1.09 (1.07, 1.11)	<0.001
Gender <sup>a</sup>		
Men vs. women	1.82 (1.36, 2.44)	<0.001
Tremor <sup>a</sup>		
Present vs. absent	0.49 (0.35, 0.69)	<0.001
Asymmetry <sup>a</sup>		
Present vs. absent	0.59 (0.39, 0.89)	0.01
Gait disorder <sup>a</sup>		
Present vs. absent	1.48 (1.01, 2.18)	0.05

<sup>a</sup> 発症時年齢で補正



**Figure 2** (a～d) パーキンソン病患者の生存率に対する性別 [(a) 実線：女性、点線：男性。発症時年齢で補正] と、古典的な静止時振戦 [(b) 実線：振戦あり、点線：振戦なし]、歩行障害 [(c) 実線：歩行障害あり、点線：歩行障害なし]、症状の非対称性 [(d) 実線：非対称性あり、点線：非対称性なし] 等、発症時臨床像 (発症時年齢で補正) の影響を示す Kaplan-Meier プロット

## Abstract

# パーキンソン病患者の嗅上皮生検

## Biopsies of Olfactory Epithelium in Patients with Parkinson's Disease

\*. \*\*Martin Witt, MD, Katja Bormann, Volker Gudziol, MD, Kerstin Pehlke, Kathrin Barth, PhD, Amir Minovi, MD, Antje Hähner, MD, Heinz Reichmann, MD, and Thomas Hummel, MD

\*Department of Anatomy, University of Rostock, 18057 Rostock, Germany

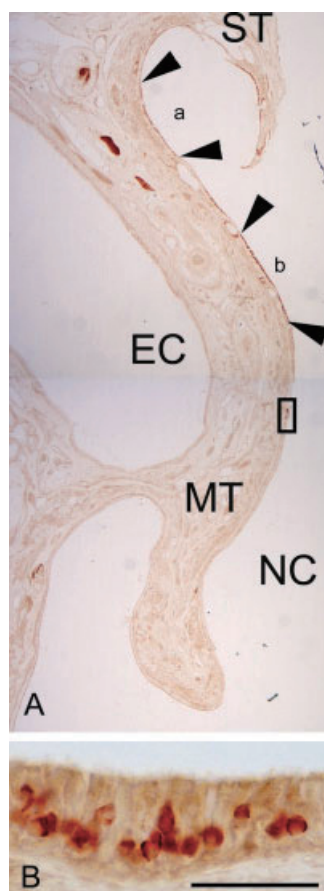
\*\*Department of Otorhinolaryngology, Interdisciplinary Center for Smell and Taste, University of Dresden Medical School, 01307 Dresden, Germany

パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) は複数の神経系が関与する神経変性疾患である。嗅覚機能障害は最も初期のPD症状の1つであると考えられる。しかし、PD患者の嗅覚異常に嗅上皮の変化がどの程度関与しているのか、また、これらの変化が他の嗅覚減退または嗅覚脱失患者と異なるのかどうか、依然として不明である。本研究では、PD患者の嗅覚障害はPDに特異的な嗅上皮の損傷によるとの仮説を立て、これを検証した。PDと診断された患者7例から生検標本を採取した。PD患者のうち、6例は嗅覚減退、1例は嗅覚脱失であった。非PD対照として、嗅覚減退患者9例、嗅覚脱失患者9例、嗅覚正常者7例の生検標本を用いた。さらに死体4例の鼻粘膜も検討した。嗅覚標識蛋白質 (olfactory marker protein; OMP)、蛋白質遺伝子産物

9.5 (protein gene product 9.5; PGP 9.5)、 $\beta$ -チューブリン (beta-tubulin; BT)、増殖関連抗原 (Ki 67)、幹細胞マーカーのネスチン、サイトケラチン、p75NGFr、 $\alpha$ -シヌクレインに対する抗体を用いて免疫組織化学的検査を行った。ほとんどの生検標本で、PGP 9.5またはBT陽性であるがOMP陰性を示す嗅上皮様の不整な領域、異形成上皮が認められた。PD患者の嗅上皮と対照との間で、これらの蛋白発現または分布に大きな組織化学的な差は認められなかった。逆転写PCR (reverse transcription PCR; RT-PCR) では、嗅覚機能とは無関係に、ほぼ全例でOMP mRNAの発現が確認された。以上のデータから、PD患者の嗅覚障害は、嗅上皮の損傷によるのではなく、PDに特有の中枢神経系異常によるとの見解が支持される。

*Movement Disorders* Vol. 24, No. 6, 2009, pp. 906–914

**Key Word** 嗅覚脱失, 嗅覚減退, 嗅覚, 嗅上皮, 免疫組織化学, RT-PCR



**Figure 2** (A) 正常嗅覚者の上鼻甲介 (ST) レベルでの鼻 (死後) の断面図。OMP (赤色) とネスチン (茶色) を用いた免疫組織化学染色。長方形で囲んだ部分の拡大図を (B) に示す。EC = 篩骨洞細胞, MT = 中鼻甲介付着部, NC = 鼻腔。a と b の矢頭は嗅上皮領域の範囲を示している。ヘマトキシリンによる対比染色。スケールバー: 2 mm (A), 50  $\mu$ m (B)。[カラーの図は [www.interscience.wiley.com](http://www.interscience.wiley.com) のオンライン版で閲覧可能]

## Abstract

# 進行期パーキンソン病に対するレボドパの十二指腸内投与： 患者の特徴，適応，有効性，安全性

Patient Profile, Indications, Efficacy and Safety of Duodenal Levodopa Infusion in Advanced Parkinson's Disease

\*David Devos, MD, PhD for the French DUODOPA Study Group

\*Department of Neurology, EA2683 IFR114 IMPRT, CHU Lille, France

少人数のパーキンソン症候群患者を対象としたレボドパ (L-ドパ) の十二指腸内投与試験では、運動合併症に対する治療効果が報告されている。しかし、L-ドパ十二指腸内投与の対象となる患者の特徴や適応についてはほとんど知られていない。本研究の目的は、日常診療においてL-ドパ十二指腸内投与の対象となる患者集団の臨床的特徴と、L-ドパ十二指腸内投与の適応、有効性、忍容性を詳細に調べることである。2003年からL-ドパ十二指腸内投与を受けている患者102名のうち、91名を多施設共同レトロスペクティブ試験に登録した。患者の平均年齢は72.7歳、平均罹病期間は17年であった。全例が進行期の患者で、91%に歩行障害、65%に

幻視、50%に認知症が認められた〔Mini Mental State Examination (MMSE) : 23点〕。患者の98%では、アポモルフィン注入や脳神経外科治療が無効または禁忌のため、L-ドパ十二指腸内投与が運動合併症の最後の治療選択肢となっていた。患者の73%は長期間L-ドパ十二指腸内投与を受けており、このうち90%を超える患者でmotor fluctuation, QOL, 自立性の改善が報告された。重度の有害事象はほとんどみられなかったが、手技的問題は多かった。L-ドパ十二指腸内投与は、パーキンソン病における運動合併症の最後の治療選択肢として有効であると考えられる。今後、手技的改善と早期導入を検討する必要がある。

Movement Disorders Vol. 24, No. 7, 2009, pp. 993–1000

**Key Word** パーキンソン病，レボドパ関連運動合併症，持続性ドパミン刺激，十二指腸内投与，Duodopa

**Table 1** 運動症状からみたL-ドパ十二指腸内投与の有効性

Patients (n = 75)	Improvement	No change	Worsening
Motor fluctuations	96% (n = 72)	2.7% (n = 2)	1.3% (n = 1)
Dyskinesia	94.7% (n = 71)	4% (n = 3)	1.3% (n = 1)
Dystonia	90.7% (n = 68)	8% (n = 6)	1.3% (n = 1)
Pain	74.7% (n = 56)	24% (n = 18)	1.3% (n = 1)
Gait disorders (freezing, festination, postural instability)	61.4% (n = 46)	37.3% (n = 28)	1.3% (n = 1)
Dysphagia	60% (n = 45)	38.7% (n = 29)	1.3% (n = 1)
Dysarthria	34.7% (n = 26)	64% (n = 48)	1.3% (n = 1)

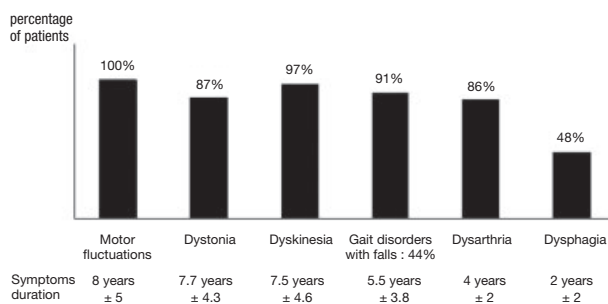
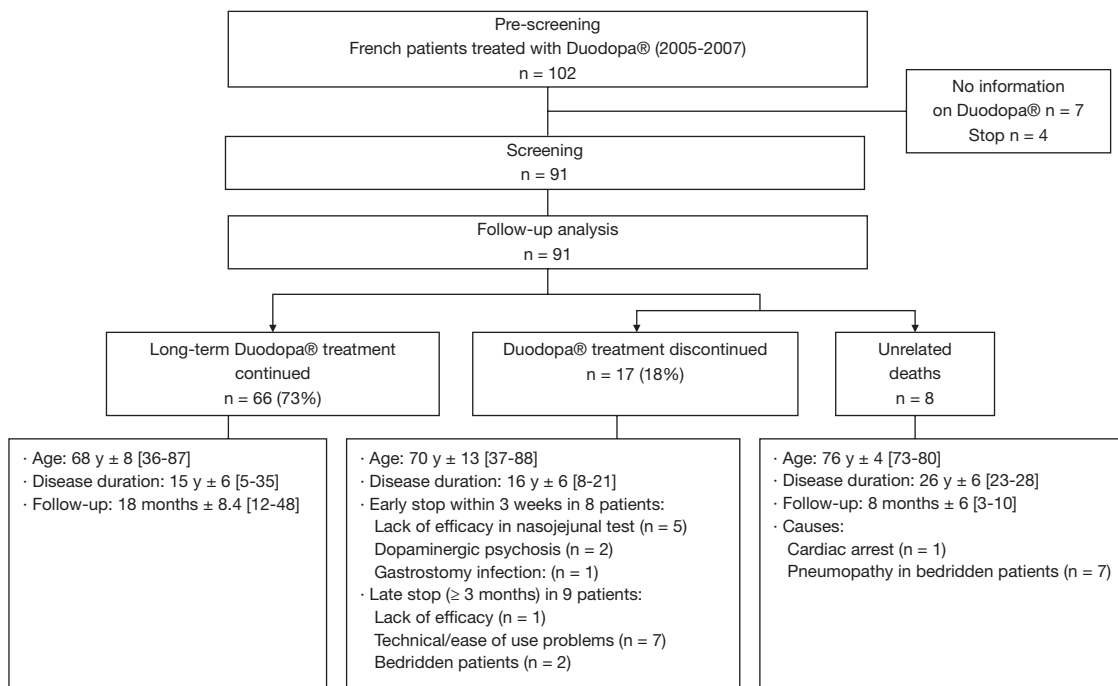
該当患者の割合および患者数 (n) を示す。最終検査時に神経内科医が3段階で評価。

**Table 2** QOL, 自立性, 臨床的全般改善度からみたL-ドパ十二指腸内投与の有効性

Patients (n = 75)	Great improvement	Moderate improvement	Slight improvement	No change	Worsening
Quality of life	48% (n = 36)	41.3% (n = 31)	4% (n = 3)	4% (n = 3)	2.7% (n = 2)
Autonomy	32% (n = 24)	42.7% (n = 32)	16% (n = 12)	5.3% (n = 4)	4% (n = 3)
Clinical global improvement	61.3% (n = 46)	32% (n = 24)	4% (n = 3)	1.3% (n = 1)	1.3% (n = 1)

該当する患者の割合と患者数 (n) を示す。最終検査時に患者自身とその介護者が5段階で評価。





**Figure 1** L-ドパ関連運動合併症および体幹徴候 (axial sign) をはじめとする運動合併症のプロフィール。患者の割合と、L-ドパ十二指腸内投与前の症状持続期間を示す。数値は平均値および標準偏差。

## Abstract

# 進行期パーキンソン病患者の運動機能および筋電図でのサイレントピリオドに対する DBS, 前運動野 rTMS, レボドパの効果

Effects of DBS, Premotor rTMS, and Levodopa on Motor Function and Silent Period in Advanced Parkinson's Disease

\*Tobias Bäumer, MD, Ute Hidding, MD, Wolfgang Hamel, MD, Carsten Buhmann, MD, Christian K.E. Moll, MD, Christian Gerloff, MD, Michael Orth, MD, PhD, Hartwig Roman Siebner, MD, and Alexander Münchau, MD

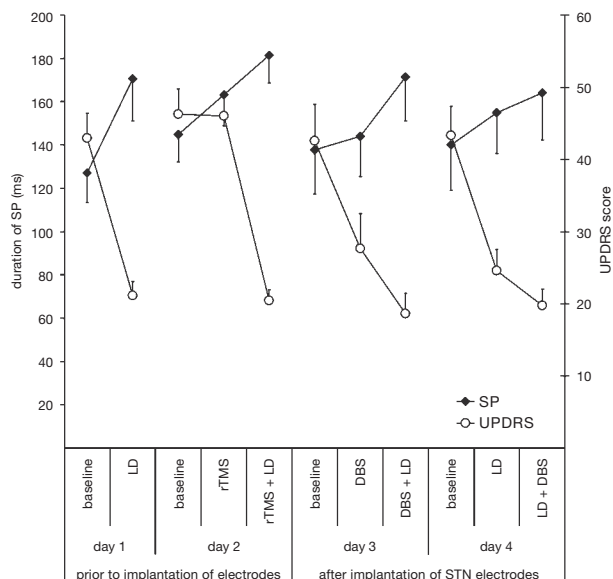
\*Department of Neurology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

進行期パーキンソン病患者 (Parkinson's disease; PD) では、視床下核 (subthalamic nucleus; STN) の深部脳刺激 (deep brain stimulation; DBS) が広く行われ、きわめて高い治療効果が得られている。一次運動野や運動関連領域に対する反復経頭蓋磁気刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation; rTMS) も PD の症状を改善し、運動野の興奮性を調節することが明らかにされている。本研究は進行期 PD 患者群を対象に、STN 刺激の臨床的・神経生理学的効果を、背側前運動野 (dorsal premotor cortex; PMd) に対する 1 Hz の rTMS およびレボドパ (L-ドパ) 投与での効果と比較した。PD 患者 10 例を術前および術後とも 2 日間続けて検討した。Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) の運動スコアを用いて臨床効果を評価した。神経生理学的検査としては、運動閾値、軽度随意収縮時の運動誘発電位 (motor-evoked potential;

MEP) の振幅、皮質運動野刺激で誘発される筋電図の静止期 (silent period; SP) を、経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) を用いて測定した。術前は L-ドパおよび PMd に対する 1 Hz の rTMS の効果を測定し、術後は L-ドパ使用時・非使用時の STN 刺激の効果を測定した。L-ドパは臨床症状を有意に改善し、SP 持続時間を延長させた。STN 刺激は臨床症状を改善したが、SP 持続時間に変化を誘発しなかった。一方、PMd に対する 1 Hz の rTMS は臨床的には有効でなかったものの、SP 持続時間を正常化させた。L-ドパは、PD 患者にみられる様々なレベルの運動回路網の異常活動に幅広い効果を示した。STN 刺激および PMd に対する rTMS では、臨床的改善あるいは SP 正常化のいずれか一方しか認められず、運動回路網の異常活動を部分的に改善しただけであった。

Movement Disorders Vol. 24, No. 5, 2009, pp. 672–676

**Key Word** パーキンソン, 深部脳刺激, rTMS, 前運動野, L-ドパ



**Figure 1** UPDRS スコアおよび静止期 (SP) 持続時間に対する両側視床下核 (STN) 電極留置刺激、L-ドパ (LD)、背側前運動野 (PMd) rTMS の効果。データは平均 ± SEM。DBS = 深部脳刺激



ビ・シフロールの広告ビジュアルが変わりました。

ドパミン作動性パーキンソン病治療剤

**ビ・シフロール<sup>®</sup>錠** 0.125mg  
0.5mg

**BI・Sifrol<sup>®</sup> Tablets 0.125mg・0.5mg** (プラミペキソール塩酸塩水和物製剤)

劇薬、処方せん医薬品<sup>注</sup>)

注)注意-医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準収載

※「効果・効能」、「用法・用量」、「警告・禁忌を含む使用上の注意」等につきましては、2008年9月改訂添付文書をご参照ください。

製造販売 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号

資料請求先 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 DIセンター  
〒141-6017 東京都品川区大崎2丁目1番1号 ThinkPark Tower  
☎0120-189-779(受付時間: 9:00~18:00土・日・祝日・弊社休業日を除く)



日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社