

パーキンソン病における [¹²³I]イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーとの併用に関する検討

山田 茜^{1)*} 村上 丈伸¹⁾²⁾³⁾ 康 英真⁴⁾ 飯國洋一郎¹⁾ 森松 晓史¹⁾
白田 明子¹⁾ 伊藤 浩³⁾ 宇川 義一²⁾ 山根 清美¹⁾

要旨：パーキンソン病 (Parkinson's disease; PD) とその関連疾患に対して [¹²³I]イオフルパン SPECT (single photon emission computed tomography) と [¹²³I]MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチグラフィーを併用し, PD 診断への有用性について検討した。どちらも陽性の場合は PD の検出感度が 70% だったが、どちらか一方が陽性の場合を加えると 97% に上昇した。イオフルパン SPECT の疾患特異性は低かった。罹病期間が長いほど、SBR 値と H/M 比は低下していた。イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチの併用は PD の検出を向上させるが、イオフルパン SPECT は PD 関連疾患でも異常を呈するため鑑別は困難である。病期の進行に伴い集積がより低下するため、陰性例では継続的に検討すべきである。

(臨床神経 2016;56:400-406)

Key words : パーキンソン病, [¹²³I]イオフルパン SPECT, [¹²³I]MIBG 心筋シンチグラフィー, specific binding ratio, heart-to-mediastinum ratio

はじめに

ベッドサイドでのパーキンソン病の診断は、振戦・筋強剛・寡動・姿勢反射障害といった特徴的な運動症状や臨床経過、レボドパへの反応性を確認し、他疾患を除外することで行われるが、実際には非典型的な症状や経過を示す例が少なくないため必ずしも診断が容易ではない。パーキンソン病において [¹²³I]-metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーでの心臓集積異常が比較的特異に認められることから、わが国では臨床所見との関連性や疾患特異性の検討など数多くの臨床研究がなされており¹⁾²⁾、MIBG 心筋シンチグラフィーがパーキンソン病診断における有用な検査法として確立されてきている。MIBG 集積低下は心臓交感神経の変性・脱落により起こる。早期のパーキンソン病では低下しない例があることや、レヴィ小体を持たない家族性パーキンソン病である PARK2、一部の PARK8 では低下しないこと、振戦優位型では姿勢反射障害優位型に比し低下しにくいこと、自律神経の機能が保たれている患者では低下しにくいこと¹⁾、高齢者では特異性が低いという指摘もあり³⁾、必ずしも十分な検査であるとは言えない。

ドパミントランスポーター (dopamine transporter; DAT) は、黒質 - 線条体ドパミン神経終末の細胞膜に発現し、シナプス間に放出されたドパミンの再吸収を行う。DAT はパーキンソン病およびその関連疾患において発現量が低下することが知られている⁴⁾⁵⁾。 [¹²³I]イオフルパン single photon emission computed tomography (SPECT) は、DAT の脳内分布を可視化することが可能であり⁶⁾、specific binding ratio (SBR) 値の低下はドパミン神経の脱落を示している。海外では 2000 年に承認されて以降、パーキンソン病について多くの知見が集積されている⁷⁾。本邦では 2014 年 1 月より運用開始となり、パーキンソン症候群やレヴィ小体型認知症の診断を目的として各施設で行われ始めている。

今回、我々は当院通院中のパーキンソン病とその関連疾患者にイオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーを行い、パーキンソン病診断に両者を併用することの有用性について検討した。

対象と方法

2014 年 3 月～8 月の間にイオフルパン SPECT と MIBG 心

*Corresponding author: 太田熱海病院脳神経センター神経内科 [〒 963-1383 福島県郡山市熱海町熱海 5-240]

¹⁾ 太田熱海病院脳神経センター神経内科

²⁾ 福島県立医科大学神経内科

³⁾ 福島県立医科大学ふくしま国際医療科学センター先端臨床研究センター

⁴⁾ 太田熱海病院放射線科

(Received November 28, 2015; Accepted March 28, 2016; Published online in J-STAGE on May 21, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-000848

筋シンチグラフィーを施行した、当院通院中のパーキンソン病とその関連疾患 72 症例(女性 39 例、男性 33 例、平均発症年齢 65.7 ± 12.2 歳、平均罹病期間 6.3 ± 5.8 年、平均ヤール分類 3.1 ± 0.9) を対象とした。内訳としては、英国パーキンソン病協会 Brain Bank の診断基準⁸⁾により診断されたパーキンソン病 63 例(女性 37 例、男性 26 例、平均発症年齢 66.0 ± 12.3 歳、平均罹病期間 6.3 ± 5.5 年、平均ヤール分類 3.1 ± 1.0)、NINDS-SPSP 診断基準⁹⁾に基づき診断された進行性核上性麻痺 4 例(女性 1 例、男性 3 例、平均発症年齢 65.5 ± 7.9 歳、平均罹病期間 3.5 ± 3.1 年)、Kumar らの診断基準¹⁰⁾により診断された大脳皮質基底核変性症 2 例(女性 1 例、男性 1 例、平均発症年齢 67.0 ± 5.7 歳、平均罹病期間 4.0 ± 1.4 年)、2008 年に発表された国際的な診断基準¹¹⁾により診断された多系統萎縮症、すくみ足や歩行障害、易転倒性を特徴とするが筋強剛や振戦を欠く純粹無動症、Deuschl らの診断基準¹²⁾に基づいて診断した本態性振戦がそれぞれ 1 例であった。イオフルパン SPECT は、 $[^{123}\text{I}]$ イオフルパン 167 MBq を静脈内投与し、投与後 3 時間に頭部の SPECT を撮像開始し、30 分かけて撮像した。撮像は GE Healthcare 社の Infinia[®] を用いて行なった。解析は QSPECT (Quantitative SPECT image reconstruction) を用い、線条体結合能の指標である SBR 値を得るために、頭部 CT もしくは MRI を参照し線条体に関心領域 (ROI) を設定することで算出して分類し、SBR4.5 以下を低下とした¹³⁾。画像再構成時には吸収補正、散乱線補正を行った¹⁴⁾。比較を行う際には左右の SBR 値の平均値を使用した。MIBG 心筋シンチグラフィーは、 $[^{123}\text{I}]$ MIBG を 111 Mbq (3mCi) 安静時に静注し、20 分後(早期像)と 3 時間後の心臓への集積をそれぞれガンマカメラで撮像した。撮像には GE Healthcare 社の Infinia[®] を用いた。撮像はプラナー法で行い、Heart to Mediastinum 比 (H/M 比) はファントム実験に基づく補正を行った値を用い、カットオフ値は 2.2 とした¹⁵⁾。疾患別にイオフルパン SPECT での SBR 値と MIBG 心筋シンチグラフィーでの H/M 比を求め、パーキンソン病におけるそれぞれの検査の感度、特異度を求めた。次にパーキンソン病について、DAT スキャンでの線条体結合能低下の有無、心筋への MIBG 集積低下の有無の組み合わせで、A 群: DAT 異常 (SBR 4.5 以下)・MIBG 異常 (H/M 比 2.2 以下)、B 群: DAT 異常・MIBG 正常、C 群: DAT 正常・MIBG 異常、D 群: DAT 正常・MIBG 正常に分類した。

また、A~D 群のイオフルパン SPECT での肉眼的所見について、Davidsson らの報告¹⁶⁾で用いられているスコアリング法に基づいて放射線科医が読影し、両側の線条体がカンマ状に描出されているものを Grade 1、片側ないし両側の線条体背側でわずかな集積低下が見られるものを Grade 2、片側の線条体の背側の集積低下がありドット状に描出されているものを Grade 3、両側がドット状のものを Grade 4、ほぼ集積を認めないものを Grade 5 とスコアリングした。

A~D 群における臨床的特徴(発症年齢、男女比、ヤール分類、罹病期間、UPDRS スコア)と SBR 値、肉眼的所見のスコアリング、H/M 比に関して一元配置分散分析法を用いて比較検討した。有意差を認めたものは多重比較検討 (Fisher's

PLSD 法)を行った。また臨床症状(振戦、筋強剛、寡動、姿勢反射障害、起立性低血圧や便秘)の有無について、A~D 群で比較するために χ^2 検定を行った。さらに Pearson 相関係数によって罹病期間と SBR 値や H/M 比との相関を検討した。いずれの統計解析も $P < 0.05$ を有意とした。本研究へ参加していただいた患者に対しては人を対象とする医学系研究に関する倫理指針ガイダンスに基づく説明を行い、個別に口頭で承認をえた。また本研究は、太田熱海病院倫理審査委員会の承認をえた(倫理審査番号 2015002、承認日平成 27 年 11 月 16 日)。

結 果

疾患ごとの平均 SBR 値と平均 H/M 比、それぞれの検査での陽性率、陰性率を Table 1 に示す。パーキンソン病とその関連疾患 72 症例におけるイオフルパン SPECT の感度、特異度はそれぞれ 92%、11% であった。MIBG 心筋シンチグラフィーの感度、特異度は 75%、89% であった。イオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーとともに異常を認めた割合は 70% であった。イオフルパン SPECT のみ異常、MIBG 心筋シンチグラフィーのみ異常はそれぞれ 22%、5% であり、これらを合わせると 97% と非常に高い感度を示した。

次にパーキンソン病 63 例に関する結果を Table 2 に示す。44 例はイオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーともに異常値を示した A 群に分類された。イオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーのいずれかで異常を認めた症例は、B 群(イオフルパン SPECT のみ異常)と C 群(MIBG 心筋シンチグラフィーのみ異常)にそれぞれ 14 例、3 例であった。残りの 2 例はいずれの検査でも異常を認めなかった。A~D 群の典型的なイオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーの結果を Fig. 1 に示す。

A~D 群における臨床的特徴について検討したところ、イオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーとともに異常を認めた A 群は、いずれかで異常を認めた B 群、C 群と比べて、罹病期間が有意に長かった(Table 2)。また、A~C 群は D 群と比べて筋強剛を呈する割合が有意に高かった(Table 3)。SBR は低値、高値、平均値において、A 群が B~D 群に比べて最も低値を示した(Table 4)。肉眼的所見においても、最も集積低下を示したのが A 群であり、次いで B 群であった(Table 4)。MIBG 心筋シンチグラフィーでの H/M 比は早期相値、後期相値、平均値において A 群で最低値を示した(Table 4)。

次に罹病期間と SBR 値、H/M 比との相関を検討したところ、有意な負相関を認めた(SBR: 低値 $P < 0.001$, $r = -0.455$ 、高値 $P < 0.001$, $r = -0.494$ 、平均値 $P < 0.001$, $r = -0.480$, H/M 比: 早期相値 $P = 0.003$, $r = -0.373$ 、後期相値 $P = 0.006$, $r = -0.341$ 、平均値 $P = 0.004$, $r = -0.359$) (Fig. 2A, B)。これらの結果から、SBR 値と H/M 比はパーキンソン病の経過とともに低下することが推察された。

Table 1 Results of isotope examinations in Parkinson's disease and Parkinson-related disorders.

	PD	PSP	CBD	MSA	PA	ET
Number of patients	63	4	2	1	1	1
Lower side SBR	2.0 ± 1.3	1.9 ± 1.7	1.8 ± 0.02	2.1	5.48	3.94
Higher side SBR	2.5 ± 1.5	2.6 ± 1.4	2.1 ± 0.1	3.2	5.53	4.06
Averaged SBR	2.2 ± 1.4	2.2 ± 1.4	2.0 ± 0.1	2.7	5.51	4
Early phase H/M	1.6 ± 0.7	2.4 ± 0.4	2.1 ± 1.0	2.5	3	2
Delay phase H/M	1.6 ± 0.8	2.6 ± 0.2	2.2 ± 1.3	2.6	3.5	2.2
Averaged H/M	1.6 ± 0.7	2.5 ± 0.3	2.1 ± 1.2	2.5	3.2	2.1
Averaged SBR	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Abnormal (≤ 4.5)	58 (92)	4 (100)	2 (100)	1 (100)	0	1 (100)
Normal (> 4.5)	5 (8)	0	0	0	1 (100)	0
Averaged H/M						
Abnormal (≤ 2.2)	47 (75)	0	1 (50)	0	0	0
Normal (> 2.2)	16 (25)	4 (100)	1 (50)	1 (100)	1 (100)	1 (100)
Abnormal DAT/abnormal MIBG	44 (70)	0	1 (50)	0	0	0
Abnormal DAT/normal MIBG	14 (22)	4 (100)	1 (50)	1 (100)	0	1 (100)
Normal DAT/abnormal MIBG	3 (5)	0	0	0	0	0
Normal DAT/normal MIBG	2 (3)	0	0	0	1 (100)	0

PD: Parkinson's disease, PSP: progressive supranuclear palsy, CBD: corticobasal degeneration, MSA: multiple system atrophy, PA: pure akinesia, ET: essential tremor, SBR: specific binding ratio, H/M: Heart-to-mediastinum ratio, DAT: dopamine transporter, MIBG: metaiodobenzylguanidine.

Table 2 Clinical characteristics in Parkinson's disease.

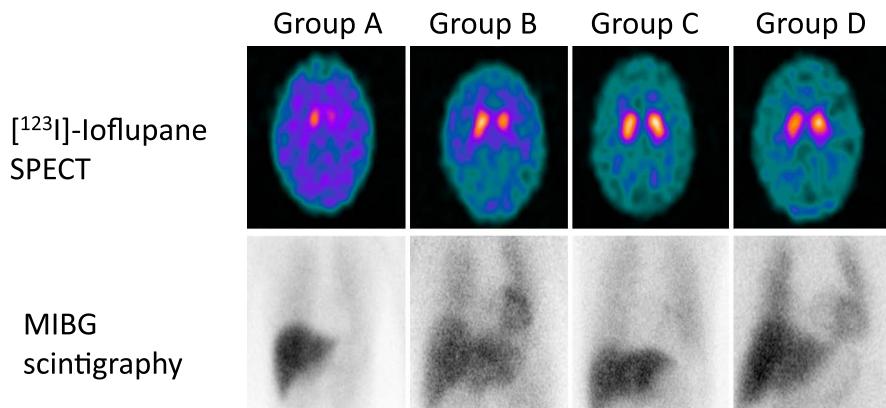
	A (abnormal DAT/ abnormal MIBG)	B (abnormal DAT/ normal MIBG)	C (normal DAT/ abnormal MIBG)	D (normal DAT/ normal MIBG)	F	P
Number of patients	44	14	3	2		
Onset age (y)	64.9 ± 10.7	68.8 ± 15.2	71.3 ± 7.5	58.5 ± 30.4	0.789	0.505
Sex (M:F)	30:14	6:8	3:0	1:1	1.959	0.13
Hoehn-Yahr stage	3.2 ± 1.0	2.9 ± 0.8	2.8 ± 1.6	3	0.27	0.847
Disease duration	7.7 ± 5.9	4.3 ± 3.2	1.0 ± 1.0	3.0 ± 2.8	2.966	0.039
UPDRS						
I	2.7 ± 3.6	1.4 ± 1.4	2.3 ± 0.6	2	0.655	0.583
II	14 ± 12.9	7.5 ± 8.3	9.6 ± 4.9	4.5 ± 2.1	1.44	0.24
III	31.4 ± 19.5	22.6 ± 15.3	27 ± 14.9	17 ± 8.5	1.117	0.349
IV	0.9 ± 2.2	0	0	0	1.055	0.375
Total	49.1 ± 34.6	31.4 ± 23.1	39 ± 20.1	23.5 ± 10.6	1.413	0.248

DAT: dopamine transporter, MIBG: metaiodobenzylguanidine.

考 察

本研究は、比較的多数例のパーキンソン病とその関連疾患に対してイオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーとを行い、パーキンソン病診断に両者を併用することの有用性について検討した、本邦で初めての臨床研究である。既報告のように、イオフルパン SPECT, MIBG 心筋シンチグラフィーとともに多くのパーキンソン病で異常を検出することができた。パーキンソン病患者の 97% で、イオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーのいずれかが異常を

呈したということは、これらの検査を併用することがパーキンソン病診断を支持する検査として有用であるといえる。イオフルパン SPECT を併用することによって、これまでに MIBG 心筋シンチグラフィーでは異常を指摘できなかった 22% の症例を検出できた。また MIBG 心筋シンチグラフィーが正常でもイオフルパン SPECT で異常となる症例 (B 群に分類) や、MIBG 心筋シンチグラフィーのみ異常となる症例 (C 群に相当) が約 30% 存在することから、この二つの検査はパーキンソン病診断に際し、相補的に活用できることが示された。パーキンソン病では運動症状に関与する中脳黒質 -

Fig. 1 $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in each PD group.

A: Abnormal $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and abnormal MIBG scintigraphy from a 56-year-old female PD patient with unilateral tremor and frozen gait. B: Abnormal $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and normal MIBG scintigraphy from an 80-year-old female PD patient with rigidity of the right arm. C: Normal $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and abnormal MIBG scintigraphy from a 66-year-old male PD patient with resting tremor of the right arm and leg. D: Normal $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and MIBG scintigraphy from a 43-year-old female PD patient with resting tremor of the right arm. SPECT: single photon emission computed tomography, MIBG: metaiodobenzylguanidine, PD: Parkinson's disease.

Table 3 Clinical symptoms in Parkinson's disease.

	A (abnormal DAT/ abnormal MIBG)	B (abnormal DAT/ normal MIBG)	C (normal DAT/ abnormal MIBG)	D (normal DAT/ normal MIBG)	χ^2	P
Number of patients	44	14	3	2		
tremor	33 (75.0%)	13 (92.9%)	3 (100%)	2 (100%)	3.474	0.324
rigidity	39 (88.6%)	14 (100%)	3 (100%)	0 (0%)	18.128	< 0.001
bradykinesia	39 (88.6%)	13 (92.9%)	3 (100%)	2 (100%)	0.791	0.852
postural reflex failure	40 (90.9%)	14 (100%)	3 (100%)	2 (100%)	1.844	0.605
constipation	34 (77.3%)	9 (64.3%)	3 (100%)	0 (0%)	7.467	0.058
orthostatic hypotension	8 (18.2%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	4.101	0.251

DAT: dopamine transporter, MIBG: metaiodobenzylguanidine.

Table 4 Results of isotope examination in Parkinson's disease.

	A (abnormal DAT/ abnormal MIBG)	B (abnormal DAT/ normal MIBG)	C (normal DAT/ abnormal MIBG)	D (normal DAT/ normal MIBG)	F	P
Lower side SBR	1.6 ± 1.1	2.3 ± 1.1	4.4 ± 0.2	4.7 ± 0.3	11.584	< 0.001
Higher side SBR	2.0 ± 1.2	2.9 ± 1.4	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.1	10.967	< 0.001
Averaged SBR	1.8 ± 1.1	2.6 ± 1.2	4.8 ± 0.1	4.9 ± 0.1	12.089	< 0.001
Visual grading	4.4 ± 0.5	3.6 ± 0.8	1.7 ± 0.6	1.5 ± 0.7	36.402	< 0.001
Early phase H/M	1.2 ± 0.5	2.6 ± 0.4	1.9 ± 0.3	2.2 ± 0.2	35.367	< 0.001
Delay phase H/M	1.2 ± 0.4	2.8 ± 0.4	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.1	78.967	< 0.001
Averaged H/M	1.2 ± 0.4	2.7 ± 0.4	1.9 ± 0.3	2.3 ± 0.1	54.428	< 0.001

DAT: dopamine transporter, MIBG: metaiodobenzylguanidine, SBR: specific binding ratio.

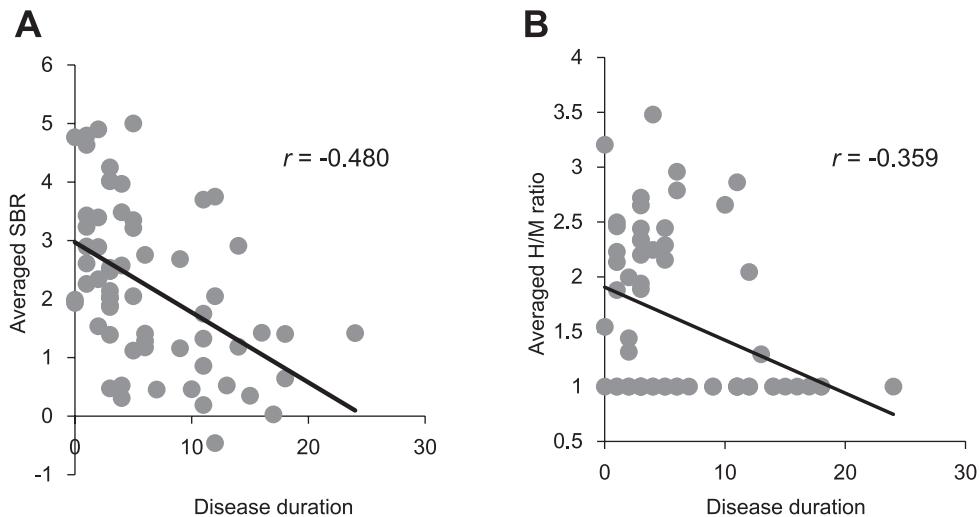


Fig. 2 Correlation between isotope examination results and disease duration.

Disease duration negatively correlated with averaged SBR (A) and averaged H/M ratio (B). SBR: specific binding ratio

線条体のドパミン系や、非運動症状と関連する延髄の迷走神経背側核や末梢の自律神経系が障害される¹⁷⁾¹⁸⁾が、その障害の程度や進行過程の度合いは個体差が大きく、臨床症状は極めて多彩である¹⁹⁾。イオフルパン SPECT はドパミン神経系の障害を、MIBG 心筋シンチグラフィーは節後性の心臓交感神経の変性をそれぞれ評価しているため、両者の結果が乖離する症例があるということは、パーキンソン病の多様性を反映している。今回の様に核医学検査所見で分類して解析することにより、今後パーキンソン病の病態の解析が進む可能性がある。

また、シナプス前ドパミン神経が障害されるパーキンソン関連疾患においては、イオフルパン SPECT でのパーキンソン病との鑑別は困難である⁷⁾²⁰⁾が、画像所見の特徴が診断の一助となるとの報告がある。パーキンソン病では、左右差があり、尾状核のみが描出されて円形または卵形を呈するが、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺では左右対称性の三日月型を呈する²¹⁾²²⁾。今回の研究においても、多系統萎縮症や進行性核上性麻痺の患者では左右対称の三日月ないし両側の被核優位の低下を呈していた。パーキンソン病の患者でも、SBR が低下している症例では左右対称に低下している例もみられた。

パーキンソン病の診断において本態性振戦との鑑別がしばしば問題となる。本態性振戦と健常人を比較すると、本態性振戦ではイオフルパン SPECT の軽度低下を認めるが、その程度はパーキンソン病に比べ軽度であること、本態性振戦におけるイオフルパン SPECT の肉眼的所見では、パーキンソン病よりも尾状核の集積低下がめだつことが特徴との報告がある²³⁾。本研究の本態性振戦の症例でも SBR 値が軽度低下し、肉眼的な所見では線条体への集積低下よりも尾状核への集積低下がめだつており、本態性振戦の所見として矛盾しなかった。

MIBG 心筋シンチグラフィーは前述のように、節後性の心臓交感神経の変性を反映し異常を呈するが、病初期には異常を呈さないこともある¹⁾。本研究での B 群に相当する、MIBG 心筋シンチグラフィーが正常でイオフルパン SPECT のみ異常となる一群について、罹病期間が短い症例や HY2 以下の症例があり、それらでは病初期であるために MIBG 集積低下が見られなかった可能性がある。振戦が優位な症例や若年発症例、自律神経の機能が保たれている症例では MIBG 心筋シンチグラフィーが低下しにくいことが言われており¹⁾、今回の研究において、罹病期間が長く HY も 3 以上の症例であるにもかかわらず MIBG 集積低下が見られなかったことに関連している可能性がある。今回の研究では B 群と他の群で臨床的な特徴に有意差は見られなかったが、孤発性のパーキンソン病でも心臓交感神経への変性が起こりにくい特徴をもつた一群があるのかもしれない。一方で Park 2 や一部の Park 8 といった家族性パーキンソン病では心臓交感神経にレヴィ小体が形成されないため MIBG 心筋シンチグラフィーでは集積低下を認めないが、今回の調査の中には家族性パーキンソン病は含まれていなかった。

パーキンソン病での検討において、イオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィーとともに異常を認めた A 群の罹病期間が、いずれかが異常であった B 群、C 群の罹病期間より有意に長かった。また SBR 値、H/M 比とともに A 群で最も低値を示した。さらには罹病期間と SBR 値、H/M 比とに負相関を認めた。これらの結果から、早期ではイオフルパン SPECT と MIBG 心筋シンチグラフィーのいずれか一方が異常であった場合でも、罹病期間が長期になるといずれの検査も異常を呈するようになる傾向があることが示唆された。この結果はパーキンソン病における心臓の MIBG 集積は罹病期間が長いほど集積が低下するという報告²⁴⁾、発症早期のパーキンソン病で MIBG 心筋シンチグラフィーが正常であって

も、平均2年の経過でMIBG集積が低下するという報告に合致する²⁵⁾。同様にイオフルパンSPECTについても、パーキンソン病では線条体への集積が年に6~13%程度低下し⁷⁾⁽²⁶⁾⁽²⁷⁾、初回はイオフルパンSPECTが正常でも2年の経過で集積低下を認めた報告がある²⁸⁾。以上より、臨床上パーキンソン病が疑わしいがこれらの検査で異常を示さない症例の場合は、経過観察中に繰り返し検査を施行して経時的变化を検討するべきである。

海外臨床試験において、臨床診断でPDと診断されたにもかかわらずイオフルパンSPECTでは異常のないscan without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)が5~20%程度あると報告されている⁷⁾。本研究の、MIBG心筋シンチグラフィーは集積低下しイオフルパンSPECTでは異常を呈さなかつたC群と、D群に該当するMIBG心筋シンチグラフィー、イオフルパンSPECTともに異常を示さないパーキンソン病がSWEDDsに該当すると考えられた。その臨床的特徴や病理像に関しては今後検討していく必要がある。SWEDDsは経時的变化を追ってもイオフルパンSPECTの集積低下は見られないことも特徴の一つであり、罹病期間が長い症例はSWEDDsである可能性が高い。罹病期間が短いもの、特に罹病期間が2年以下のものでは今後集積低下が顕在化する可能性があり、経時的变化を追う必要がある。

臨床症状において、イオフルパンSPECTとMIBG心筋シンチグラフィーの両方またはいずれかが異常の場合には、両者正常と比べて筋強剛を認める割合が高かった。この結果はパーキンソン病の様々な臨床症状の中で、筋強剛が最も重症度を反映しやすいことを示している。

本研究の限界点は抗パーキンソン病薬の影響を十分に考慮していない点である。イオフルパンSPECTやMIBG心筋シンチグラフィーの結果に影響を与える抗うつ剤をはじめとする向精神薬の内服歴のある患者は、研究対象から除外した⁷⁾⁽²⁹⁾。しかし、アマンタジンを服用している症例が2例、セレギリン内服例が1例、その両方を内服している症例が1例含まれていた。いずれの症例も治療上休薬が困難であった。

もう一点、本研究はパーキンソン病またはその関連疾患の診断目的で検査を施行した患者の検査データに基づいて行っており、正常例のデータ数が不足している。健常人に呈して検査を行ってデータを収集することは現時点では困難であり、本研究の限界点と考える。

パーキンソン病は複数の神経システムが変性する疾患であり、障害や進行の度合いは個々で多彩である。そのため、運動機能に関連する黒質-線条体ドパミン神経系を評価するイオフルパンSPECTと、心臓交感神経系の障害を判定するMIBG心筋シンチグラフィーを併用することによって、非常に高い割合でパーキンソン病を検出することができた。一方でイオフルパンSPECTではシナプス前ドパミン神経が障害されるパーキンソン関連疾患の鑑別が困難であるため、その解釈には注意が必要である。イオフルパンSPECTもMIBG心筋シンチグラフィーも罹病期間の長いパーキンソン病症例ほど集積低下を示すため、経年変化が少ないと言われている⁷⁾

SWEDDs以外の症例に関しては経時的な変化を検討する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) 織茂智之. パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィーの意義. *Brain Nerve* 2012;64:403-412.
- 2) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. Cardiac 123I-MIBG accumulation in Parkinson's disease differs in association with REM sleep behavior disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17:219-220.
- 3) Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:249-251.
- 4) Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, et al. The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. *J Neurochem* 1991;56:192-198.
- 5) Piggott MA, Perry EK, Marshall EF, et al. Nigrostriatal dopaminergic activities in dementia with Lewy bodies in relation to neuroleptic sensitivity: comparisons with Parkinson's disease. *Biol Psychiatry* 1998;44:765-774.
- 6) Ciliax BJ, Heilman C, Demchyshyn LL, et al. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci* 1995;15:1714-1723.
- 7) Kagi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5-12.
- 8) Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-752.
- 9) Litvan I, Agid Y, Caline D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* 1996;47:1-9.
- 10) Kumar R, Lozano AM, Montgomery E, et al. Pallidotomy and deep brain stimulation of the pallidum and subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord* 1998;13:73-82.
- 11) Gilman S, Wenning GK, Low PA, et al. Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology*. 2008;71:670-676.
- 12) Deuschl G, Bain P, Brin M, et al. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998;13:2-23.
- 13) Tossici-Bolt L, Hoffman MAS, Lamp MP, et al. Quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:1491-1499.
- 14) Iida H, Narita Y, Kado H, et al. Effects of scatter and attenuation correction on quantitative assessment of regional cerebral blood flow with SPECT. *J Nucl Med* 1998;39:181-189.
- 15) 織茂智之. MIBG心筋シンチグラフィーの現状. *神経内科* 2015;82:173-181.
- 16) Davidsson A, Charalampos G, Nil D, et al. Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and

- semi-quantitative calculations in patients with Parkinson's disease and Atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN® SPECT.
- 17) Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003; 24:197-211.
- 18) Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24-30.
- 19) Wolters ECh, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *J Neurol Sci* 2008;255 Suppl 5:48-56.
- 20) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ^{123}I -FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase, multicentre study. *Lancet Neurol* 2007;6:305-313.
- 21) Scherfler C, Schwartz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord* 2007; 22:1229-1238.
- 22) Vlaar AMM, de Nijs T, Kessels AG, et al. Diagnostic value of ^{123}I -Ioflupane and ^{123}I -Iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol* 2008;59: 258-266.
- 23) Waln O, Wu Y, Perlman R, et al. Dopamine transporter imaging in essential tremor with and without parkinsonian features. *J Neural Transm* 2015;122:1515-1521.
- 24) Satoh A, Serita T, Seto M, et al. Loss of ^{123}I -MIBG uptake by the heart in parkinson's disease: Assessment of cardiac sympathetic denervation and diagnostic value. *J Nucl Med* 1999;40:371-375.
- 25) 織茂智之. MIBG 心筋シンチグラフィー. *Prog Med* 2008;28: 2325-2330.
- 26) Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, et al. Correlation of parkinson's disease severity and duration with ^{123}I -FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* 2000;15:692-698.
- 27) Lavalaye J, Booji J, Reneman L, et al. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with $[^{123}\text{I}]$ FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med* 2000;27:867-869.
- 28) Tolosa E, Borgh T, Moreno E, et al. Accuracy of DaTSCAN(^{123}I -Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-Year follow-up of an open-label study. *Mov Disord* 2007;22:2346-2351.
- 29) Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513-521.

Abstract

$[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT in combination with MIBG myocardial scintigraphy in Parkinson's disease: a case series study

Akane Yamada, M.D.¹⁾, Takenobu Murakami, M.D., Ph.D.^{1,2,3)}, Yongjin Kang, M.D., Ph.D.⁴⁾, Yoichiro Iikuni, M.D.¹⁾, Akeshi Morimatsu, M.D.¹⁾, Akiko Shirata, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiroshi Ito, M.D., Ph.D.³⁾, Yoshikazu Ugawa, M.D., Ph.D.²⁾ and Kiyomi Yamane, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Ohta-Atami Hospital

²⁾Department of Neurology, Fukushima Medical University

³⁾Advanced Clinical Research Center, Fukushima Global Medical Science Center, Fukushima Medical University

⁴⁾Department of Radiology, Ohta-Atami Hospital

Metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy is widely accepted as a beneficial tool for differentiating Parkinson's disease (PD) from other Parkinson-related disorders (PRD). In Japan, dopamine transporter (DAT) imaging, which can evaluate presynaptic degeneration of dopamine neurons, has been applied in clinics since 2014. The present study investigated the utility of $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane single photon emission computed tomography (SPECT) combined with MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of PD. We performed $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in 63 PD patients, 8 PRD patients and 1 essential tremor patient, and obtained the specific binding ratio (SBR [cut-off: 4.5]) and the heart-to-mediastinum ratio (H/M [cut-off: 2.2]). In 70% of the PD patients, both parameters were significantly reduced. In 22% of the PD patients, the SBR was smaller than 4.5 with normal H/M, and H/M was less than 2.2 with normal SBR in 5% of all subjects. Either the SBR or H/M was significantly reduced in 97% of the study population. The SBR showed low disease specificity to PD (11%), and the SBR and H/M negatively correlated with disease duration. These findings indicate that $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT combined with MIBG myocardial scintigraphy can improve the detection rate of PD. However, careful interpretation of these results is required because $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT poorly differentiates PD from PRD. Progression of PD may reflect the gradual reduction of isotope accumulation, hence, both $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT and MIBG myocardial scintigraphy should be tested repeatedly even in clinically suspected PD cases showing negative results.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:400-406)

Key words: Parkinson's disease, $[^{123}\text{I}]$ -Ioflupane SPECT, MIBG scintigraphy, specific binding ratio, heart-to-mediastinum ratio