

楢 林 賞

パーキンソン病およびレビー小体型認知症の早期診断法の確立と その病態機序に関する研究

織茂 智之

要旨：レビー小体病では、病早期より始まる心臓交感神経の変性により心臓の *meta-iodobenzylguanidine* (MIBG) 集積が低下し、これは他のパーキンソニズム、*parkin* 関連パーキンソン病、アルツハイマー病との鑑別の一助になる。心臓交感神経の変性をとらえうる MIBG 集積低下とレビー小体の存在は非常に密接に関連していることより、MIBG 集積の明らかな低下は、レビー小体存在のバイオマーカーであると考えられる。さらに α シヌクレイン凝集物は心臓交感神経変性に先立って沈着しており、 α シヌクレイン凝集物と心臓交感神経の変性が密接に関連しているものと思われる。

(臨床神経, 48 : 11—24, 2008)

Key words : パーキンソン病, レビー小体型認知症, 心臓交感神経, MIBG, α シヌクレイン

はじめに

パーキンソン病の臨床診断は、特徴的な臨床症状、臨床経過、他疾患の除外、レボドパの臨床効果などでおこなわれるため必ずしも容易ではないことがあり、診断率は 80~90% 前後とされている^{1)~3)}。近年、脳 MRI・脳 SPECT (single photon emission computed tomography) などの画像所見を併用することによりその診断率は向上しつつあるが、主に他疾患の除外目的におこなわれており、現在臨床の現場で比較的簡便におこなうことのできる特異的あるいは感度の高い診断マーカーになる検査法はない。一方で、近年パーキンソン病に有効な薬剤や手術法がつぎつぎと導入され、また疾患修飾薬剤の開発が進められており、治療の選択、開始にあたっての診断確度の向上、早期診断の重要性、発症前診断への期待が益々高まっている。

[¹²³I] *meta-iodobenzylguanidine* (MIBG) は guanethidine 類似の構造式をもつ noradrenaline (NA) の生理的アナログで⁴⁾、交感神経終末で NA と同様の摂取、貯蔵、放出がおこなわれる物質である。[¹²³I] MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG 心筋シンチグラフィ) は MIBG に [¹²³I] をラジオリゲンドとしておこなう心筋シンチグラフィで、安全性は確立し、循環器領域では広く普及している検査法である⁵⁾。MIBG 心筋シンチグラフィは心臓交感神経の障害を判定できることから、現在各種心疾患の局所交感神経障害^{6)~12)}、神経変性疾患にともなう自律神経障害^{13)~42)}、糖尿病性ニューロパチーの自律神経障害の評価^{43)~44)}などにもちいられている。

本稿は、われわれがこれまで取り組んできた、「パーキンソ

ン病およびレビー小体型認知症の早期診断法の確立とその病態機序に関する研究」についてのまとめである。一連の研究により、1) MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソン病およびレビー小体型認知症 (DLB) とパーキンソニズム、遺伝性パーキンソン病、アルツハイマー病などの鑑別に有用であること、2) パーキンソン病および DLB でみられる心臓の MIBG 集積低下は心臓交感神経の変性、脱神経に起因すること、3) MIBG 集積低下はレビー小体存在のバイオマーカーになりうること、4) 病理形態学的な研究を通じてパーキンソン病の病理学的な変化が中枢神経系のみならず末梢自律神経系にもおよんでいる、すなわちパーキンソン病は全身病であることが再認識させられたこと、5) 心臓交感神経の研究により、パーキンソン病における神経変性の病理形態学的メカニズムの一端が解明される可能性があること、が明らかになった。

研究のきっかけとその後のあゆみ

平成 6 年 1 月関東中央病院神経内科に着任早々、しもやけに悩んでいるパーキンソン病患者を 2 例続けて診察した。運動症状は比較的良くコントロールされており、困ることはしもやけであった。両患者を診察したのがきっかけでパーキンソン病の非運動症状の一つ、自律神経障害に注目するようになり、まず東京医科歯科大学神経内科横田隆徳先生に教を乞いパーキンソン病の交感神経皮膚反応の検討を開始した。翌平成 7 年 3 月、循環器内科研修後に神経内科にきた研修医に MIBG 心筋シンチグラフィのことを教えてもらった。私は、この検査でパーキンソン病の自律神経障害を検出できる可能性があるのではないかと考え早速検討を始めたところ、

ほぼ全例で心臓のMIBGの集積が低下していた。当時は半信半疑であったが検討を進めていくにつれ、この所見はパーキンソン病の重要な所見であるのではと感じるようになり研究を継続した。

しかし当時MIBG集積低下の病態機序については明らかではなく、また学会や論文などでも疑問視する意見もあった。私は、パーキンソン病における心臓のMIBG集積低下の病態機序を明らかにするには、パーキンソン病患者の心臓を病理形態学的に検索することが必要であると考えた。1999年生前にMIBGシンチグラフィーを施行したパーキンソン病患者の心臓を検索する機会をえ、tyrosine hydroxylase (TH:交感神経のマーカーの一つ)免疫染色をおこなったが、この患者の心臓の心外膜神経束ではTHがまったく染色されず、私は非常に驚いた。そこで、東京都立松沢病院検査科土谷邦秋先生に相談し、新潟大学脳研究所の若林孝一先生(現弘前大学脳研究所)を紹介していただき、同じ症例の検索を依頼した。その結果はやはりTH陽性線維がまったくみとめられず、この所見はパーキンソン病でみられるMIBG集積低下の重要な所見であることを確信した。その後症例を増やして検討する必要があったため、浴風会病院内科伊藤嘉憲先生にお願いし共同で研究を始め、以後新潟大学脳研究所病理部門、東京都神経科学総合研究所神経学部門、弘前大学脳研究所神経病理部門、荏原病院神経内科などとも共同研究するようになり現在にいたっている。

パーキンソン病および類縁疾患のMIBG 心筋シンチグラフィー

1. パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィーの研究の流れ

パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィーについての研究は、本邦の研究者によるところが大きい。白水ら、Hakusuiらは、著明な起立性低血圧(orthostatic hypotension: OH)を有するパーキンソン病患者のみならず、OHの明らかでないパーキンソン病患者においても心臓のMIBG集積低下例が存在することを¹⁴⁾¹⁵⁾、関らは心臓のMIBG集積が低下したパーキンソン病患者1例を提示し、MIBG心筋シンチグラフィーがパーキンソン病における心臓交感神経障害の評価に有用である可能性があることを報告した¹⁶⁾。次いで吉田ら、われわれがパーキンソン病では心臓のMIBG集積が低下すること¹⁸⁾¹⁹⁾、臨床症状の重症度が進むにつれMIBG集積が低下することを報告した¹⁹⁾。その後パーキンソン病におけるMIBG心筋シンチグラフィーの研究が、本邦、次いでヨーロッパ、韓国ですすみ、パーキンソン病ではMIBG心筋シンチグラフィーで高率に心臓のMIBG集積が低下すること、MIBG心筋シンチグラフィーはパーキンソン病と多系統萎縮症(multiple system atrophy: MSA)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy: PSP)、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)など他のパーキンソニズムや本態性振戦(essential tremor: ET)との鑑別の一助

になりえることが相次いで報告された^{14)~16)18)19)22)~32)36)37)39)~42)}。

一方Goldsteinらは^[¹⁸F] fluorodopamineを核種にもちいたpositron emission tomography (PET)による研究で、MIBG心筋シンチグラフィーによる結果と同様、パーキンソン病ではMSAとことなり心臓交感神経の障害がみとめられると報告した⁴⁵⁾⁴⁶⁾。

2. パーキンソン病および類縁疾患のMIBG心筋シンチグラフィー

パーキンソン病やDLBなどのレビー小体病と他のパーキンソニズム、アルツハイマー病との鑑別にMIBG心筋シンチグラフィーが有用であるかをしらべる目的で、パーキンソン病、早期パーキンソン病(Hoehn-Yahrのstage I, II)、DLB、純粋自律神経不全症(pure autonomic failure: PAF)、MSA、PSP、CBD、アルツハイマー病のMIBG心筋シンチグラフィー所見を比較検討した⁴⁸⁾。対象:パーキンソン病226例(男性87例、女性139例)、年齢41~94(72.2±9.1)歳、罹病期間0.25~30(4.4±5.1)年、Hoehn-Yahrのstage分類はI 48例、II 31例、III 98例、IV 35例、V 14例、早期パーキンソン病79例(男性32例、女性47例)、年齢44~85(68.2±9.1)歳、DLB 34例(男性17例、女性17例)、年齢67~93(78.4±6.3)歳、PAF 2例(81, 83)歳(男性1例、女性1例)、MSA 20例(男性10例、女性10例)、年齢42~76(61.5±9.8)歳、PSP 10例(男性5例、女性5例)、年齢65~81(73.8±5.0)歳、CBD 17例(男性9例、女性8例)、年齢59~87(72.1±7.2)、アルツハイマー病31例(男性13例、女性18例)、年齢62~91(79.3±6.0)歳、疾患コントロール(disease control: DC) 14例(男性8例、女性6例)、年齢59~81(71.9±6.6)歳である。本研究では明らかな心疾患、糖尿病を有する患者、MIBG集積に影響をおよぼす薬剤の服用者は除外した。

早期像/後期像のH/M比は、それぞれパーキンソン病1.75±0.32/1.57±0.35、早期パーキンソン病1.90±0.36/1.73±0.39、DLB 1.56±0.21/1.40±0.23、PAF (1.29/1.17, 1.38/1.13)、MSA 1.90±0.36/1.73±0.39、PSP 2.24±0.23/2.20±0.25、CBD 2.35±0.21/2.12±0.20、アルツハイマー病2.41±0.35/2.28±0.39、DC 2.20±0.15/2.14±0.19であった。各疾患とDCとの比較検討では、パーキンソン病、DLBでは早期像/後期像ともに有意($p<0.0001$ / $p<0.0001$)に、早期パーキンソン病でも早期像/後期像ともに有意に($p<0.005$ / $p<0.0005$) H/M比は低値、MSA、PSP、CBD、アルツハイマー病では早期像/後期像ともに有意差をみとめなかった。PAFは2例であったが非常に低下していた(Fig. 1)。Fig. 2はパーキンソン病、DLBおよび類縁疾患のSPECT画像(長軸像)である。PD (Fig. 2B)、PAF (Fig. 2C)、DLB (Fig. 2D)ではMIBGの集積が著明に低下しているが、MSA (Fig. 2E)、PSP (Fig. 2F)、CBD (Fig. 2G)、ET (Fig. 2H)、アルツハイマー病 (Fig. 2I)、*parkin* 関連パーキンソン病 (Fig. 2J)ではコントロール (Fig. 2A)と同様心臓のMIBG集積は正常である⁴⁸⁾。各疾患間での比較では、パーキンソン病とMSA、PSP、CBDでは早期像/後期像ともにそれぞれ有意($p<0.0001$ / $p<0.0001$)にパーキンソン病が、早期パーキンソン病とMSA、PSP、CBDでは早期像/後期像とも

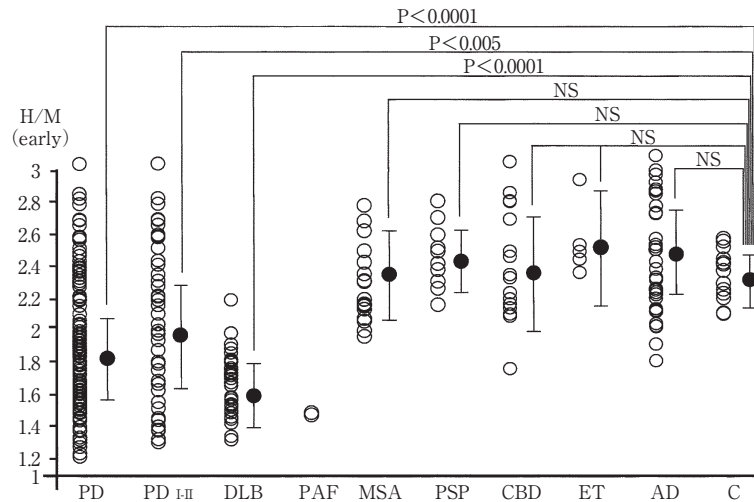


Fig. 1 パーキンソン病および類縁疾患における H/M 比の比較検討（早期像）. PD：パーキンソン病, PAF：純粋自律神経不全症, DLB：レビー小体型認知症, MSA：多系統萎縮症, PSP：進行性核上性麻痺, CBD：大脳皮質基底核変性症, ET：本態性振戦, AD：アルツハイマー病, C：コントロール（織茂智之：内科 2007；99：836—839 より一部改変引用）

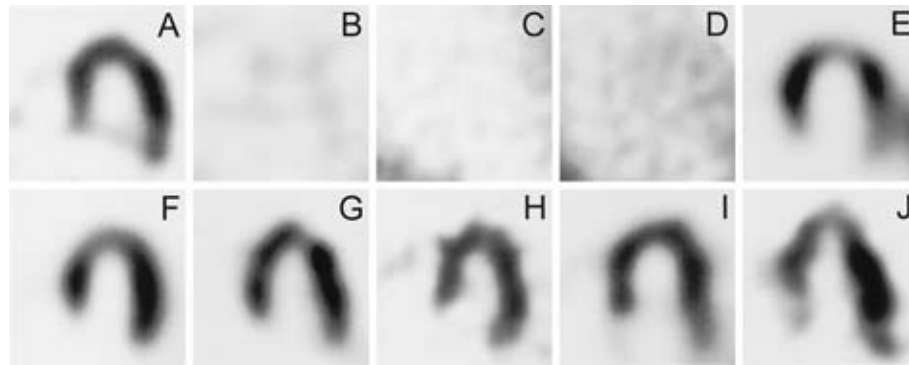


Fig. 2 パーキンソン病および類縁疾患における MIBG 心筋シンチグラフィの SPECT 画像（早期の長軸像）. PD (B), PAF (C), DLB (D) では心臓の MIBG 集積が著明に低下している. 一方 MSA (E), PSP (F), CBD (G), ET (H), AD (I), *parkin* 関連 PD (J) ではコントロール (A) と同様心臓の MIBG 集積は正常である（織茂智之：内科 2007；99：836—839 から引用）.

にそれぞれ ($p<0.0005/p<0.0001$, $p<0.0005/p<0.005$, $p<0.0005/p<0.0001$) と早期パーキンソン病が低値であった. またパーキンソン病と DLB との比較では, 早期像/後期像ともに DLB が有意 ($p<0.005/p<0.01$) に低値であった. さらに DLB とアルツハイマー病との比較では, 早期像/後期像ともに DLB が有意 ($p<0.0001/p<0.0001$) に低値であった.

パーキンソン病では Hoehn-Yahr の stage 分類による早期像/後期像の H/M 比は I $1.88 \pm 0.32/1.73 \pm 0.37$, II $1.92 \pm 0.41/1.73 \pm 0.42$, III $1.70 \pm 0.28/1.52 \pm 0.30$, IV $1.58 \pm 0.27/1.38 \pm 0.23$, V $1.64 \pm 0.21/1.43 \pm 0.20$ で, Hoehn-Yahr の stage と早期像/後期像の H/M 比はともに弱い負の相関を示した ($r=0.381$, $p<0.0001/r=0.396$, $p<0.0001$).

このようにレビー小体病では早期から心臓の MIBG の集積が低下し, MIBG 心筋シンチグラフィは他のパーキンソン

ニズムやアルツハイマー病との鑑別に有用な検査法であると考えられた.

3. パーキンソン病の MIBG 集積と自律神経機能検査, 心機能との関連

パーキンソン病の MIBG 集積低下と自律神経機能検査, 心機能の関連について検討した. 自律神経機能検査では, OH をともなう例ではともなわない例に比し有意に H/M 比が低いこと, 交感神経皮膚反応の異常と H/M 比は関連がないことを報告した²⁶⁾. 心機能との関連では, 心臓の MIBG 集積低下例においても少なくとも安静時, 非負荷時の心エコー図では明らかな心機能低下例はみとめられず, また 24 時間 Holter 心電図では, 36 例中 1 例で nonsustained の心室頻拍がみとめられた以外, 臨床問題になるような不整脈はみとめられなかった²⁶⁾.

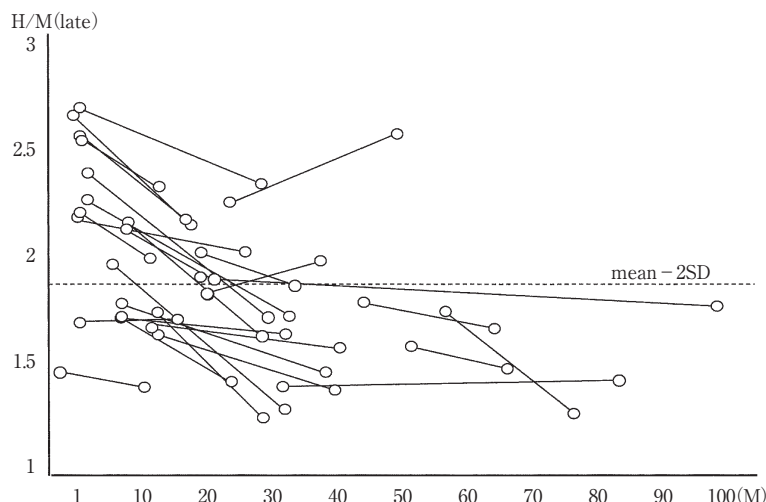


Fig. 3 パーキンソン病における H/M 比の経時的変化 (後期像). ほとんどの症例が経時的に H/M 比が減少している. 破線は正常コントロールの (平均-2SD). (Orimo S : CNS Drugs 2007 ; 21 (Special Issue) : 11—15 より引用)

その後, H/M 比は心電図 QTc 時間と Valsalva 試験 IV 相血圧上昇と相関し, IV 相血圧上昇が 20mmHg 以下の正常反応を示す例でも H/M 比の低下例があり, MIBG 集積低下は潜在性心臓交感神経障害検出の可能性があること⁴⁹⁾⁵⁰⁾, H/M 比は, 各種負荷 (深呼吸, Valsalva 法, ハンドグリップ) による血圧と脈拍の変動よりその異常検出率は高いこと⁴¹⁾, H/M 比はマイクロニューログラムによる筋交感神経活動とは有意の相関を示さないこと⁵¹⁾が報告された. 最近, 心臓選択性の高い $\beta 1$ アゴニストである dobutamine による負荷試験で心臓交感神経の脱神経過敏が証明され, 血圧の上昇度と H/M 比が有意な負の相関を示した⁵²⁾.

4. パーキンソン病における MIBG 集積の経時的変化

心臓交感神経の変性は進行性であるかどうかをしらべる目的で, パーキンソン病患者の MIBG 集積の経時的変化について検討した⁵³⁾⁵⁴⁾. 対象は Hoehn-Yahr の stage I, II 度の早期パーキンソン病患者 28 例 (男 10, 女 18) で, 年齢は 56~84 (平均 67.4 ± 7.7) 歳である. 1 回目の MIBG 心筋シンチグラフィ後 9~43 (平均 19.9 ± 8.2) カ月後に 2 回目の MIBG 心筋シンチグラフィを施行した. 早期像の H/M 比の平均値は 1 回目 2.09 ± 0.32 から 2 回目 1.89 ± 0.29 へ ($p < 0.0005$), 後期像の H/M 比の平均値は 1 回目 1.95 ± 0.36 から 2 回目 1.72 ± 0.33 へ ($p < 0.0001$) ともに有意に低下した. Fig. 3 は H/M 比 (後期像) と罹病期間の経時的変化である. 正常コントロールの平均-2SD 以下を異常値とした. H/M 比正常例は罹病期間の短い例が多く, 経時的にみるとほとんどの例で低下した. 一方, 1 回目から H/M 比が低値の例では, 2 回目はあまり変化していない. 以上よりパーキンソン病では心臓交感神経が進行性に障害され, また早期パーキンソン病においては心臓の MIBG 集積正常例が存在するが, 経時的には MIBG 集積は低下するものと思われた.

Li らは PET をもちいてパーキンソン病における心臓交感

神経の経時的変化について検討し, 心臓交感神経は進行性に変性すること, 左室側壁の集積の障害が中隔にくらべより強いことより dying-back による障害が推定されること, 側壁の fluorodopamine の放射活性は平均 2 年で 30% 減少しており, これは中脳黒質のドパミン終末の減少率より高いことを報告した⁵⁵⁾.

5. 家族性パーキンソン病における MIBG 心筋シンチグラフィ

MIBG 心筋シンチグラフィが, パーキンソン病と家族性パーキンソン病との鑑別に有用であるかどうかをしらべる目的で, 家族性パーキンソン病患者の MIBG 集積について検討した. *parkin* の遺伝子変異で発症する *parkin* 関連パーキンソン病で MIBG 集積が正常の症例はすでに報告されていたが⁵⁶⁾, われわれはさらに MIBG の集積と同時に病理学的検索をおこなった 2 家系 (ともに exon4 の欠失) を報告した⁵⁷⁾. 2 例はともに発症後 46 年, 35 年であったが, SPECT 画像では MIBG の集積は良好で (Fig. 2J), H/M 比 (早期像) は 2.28, 1.98 とともに正常範囲内であった. 後述するが, 2 例はともに心臓の TH 陽性線維が保たれていた. α シヌクレインの遺伝子異常で発症する α シヌクレイン関連パーキンソン病 (PARK1 : 点変異, PARK4 : 多重体) では, fluorodopamine, MIBG ともに集積が低下する⁵⁸⁾⁵⁹⁾. 本邦の 5 例の *LRRK2* 関連パーキンソン病では, G2019S は 2 例とも MIBG 集積は正常, I2020T は 3 例中 2 例が正常であった⁶⁰⁾が, T2356I の変異を有する症例は fluorodopamine 集積が低下していた⁶¹⁾. 以上より, MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソン病と *parkin* 関連パーキンソン病との鑑別に有用であることが明らかになった.

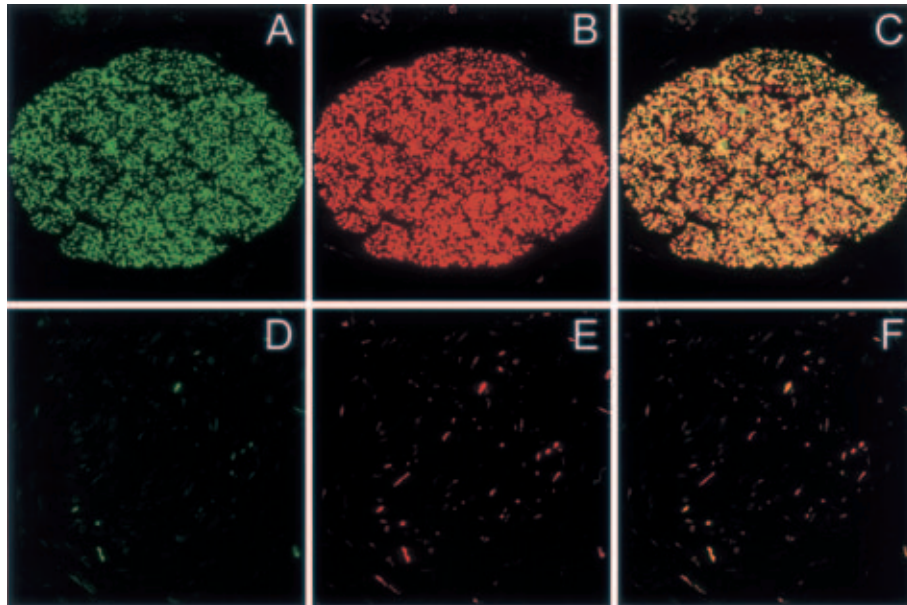


Fig. 4 パーキンソン病の心外膜神経束の二重免疫染色. コントロール (A, B, C) では, TH (A), NF (B) 二重陽性の心臓交感神経 (C) が多数認められるが, パーキンソン病では TH (D), NF (E) 二重陽性の心臓交感神経はほとんど認められない (F). TH: tyrosine hydroxylase, NF: neurofilament, A, B: 抗 TH 免疫染色, D, E: 抗 NF 免疫染色 bar = 50 μ m (織茂智之: Clin Neurosci 2006; 24: 502—503 より引用)

パーキンソン病およびレビー小体型認知症における MIBG 集積低下の病理形態学的根拠

1. 心臓交感神経の解剖

心臓交感神経の上位中枢は吻側延髄腹外側部に存在し⁶²⁾, ここから出る刺激は下降性に伝えられ, 第1から第4(ないし第5) 胸髄の脊髄中間外側核の交感神経節前神経細胞に達する⁶³⁾. 交感神経節前線維は脊髄前根, 白色交通枝を経て交感神経幹の上頸部神経節, 星状神経節, (上胸部神経節) に達し, ここで交感神経節後神経細胞とシナプスを形成する⁶³⁾. 交感神経節内の母神経細胞から出た交感神経節後線維は, 心臓神経枝となり心臓に向かい, 心臓神経叢を経て心臓に達し, 心外膜内の冠動脈枝に沿って心表面を走る. その後血管に沿って心筋内に進入し細い枝を出しながら心内膜側に分布する. 心臓では, TH 陽性の交感神経線維と acetylcholine esterase 陽性の副交感神経線維の比は, 左室前壁(5.9:1), 左室後壁(2.8:1), 右室前壁(3.5:1), 右室後壁(2.5:1), 左房前壁(1:1.3), 左房後壁(1:1.6), 右房前壁(1:1.6), 右房後壁(1:1.3)で, 交感神経線維は左室前壁でもっともその比率が高い⁶⁴⁾.

2. パーキンソン病では心臓交感神経の脱神経がみとめられる

パーキンソン病でみられる心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的な根拠を明らかにすることを目的に, 生前に MIBG 心筋シンチグラフィを試行したパーキンソン病患者と MSA 患者の剖検時にえられた心臓を検索した⁶⁵⁾. 心臓の

MIBG 集積(早期像)は, パーキンソン病患者は非常に低下, MSA 患者の1回目は正常, 半年後の2回目は軽度低下であった. MIBG 心筋シンチグラフィでは MIBG は主に左室に集積されること, 交感神経線維の割合は前壁で高いこと⁶⁴⁾より, 左室前壁の心筋を採取し, 以下の検討をおこなった. すなわち, 心臓を2~3週間ホルマリン固定後パラフィンで包埋し, 左室前壁の4 μ mの連続切片を作成. 脱パラフィン後, 抗 TH 抗体で免疫染色し, 顕微鏡で観察した. パーキンソン病患者ではコントロール, MSA 患者に比し心外膜神経束の TH 陽性線維数が著明に減少しており, これが心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的な根拠であることを報告した⁶⁵⁾.

次に共同研究者の網野猛志先生(現東京医科歯科大学神経内科)がパーキンソン病とコントロールの左室前壁の切片を抗 TH 抗体と同時に軸索のマーカーであるリン酸化 neurofilament (NF) に対する抗体, シュワン細胞のマーカーである S-100 蛋白に対する抗体で免疫染色した. コントロールでは TH, NF 陽性線維が多数みとめられたが, パーキンソン病では TH, NF 陽性線維は著明に減少しており, パーキンソン病では心臓交感神経の脱神経がおこっているものと考えられた⁶⁶⁾. さらにパーキンソン病における心臓神経の変性を定量的に検討すると, パーキンソン病の心臓神経の軸索はコントロールの約5%に減少していた⁶⁷⁾. 一方 S-100 蛋白免疫染色はコントロールとパーキンソン病で差はみとめられず, パーキンソン病ではシュワン細胞は保たれていた⁶⁶⁾. Fig. 4 は心外膜神経束の二重染色である. コントロールでは TH(緑), NF(赤) 共に陽性の心臓交感神経(黄)が多数みとめられるが

(Fig. 4A, B, C), パーキンソン病ではほとんどみとめられなかった (Fig. 4D, E, F)⁶⁸⁾. Mitsui らも心臓の MIBG 集積低下を示したパーキンソン病患者において, 病理学的に心臓交感神経の脱神経がみとめられたと報告している⁶⁹⁾.

以上よりパーキンソン病では心臓交感神経に脱神経がおこっているものと考えられ, これが心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的根拠と考えられた.

3. 心臓交感神経の脱神経はレビー小体病に特異的にみとめられる

心臓の MIBG 集積低下はパーキンソン病のみならず DLB, PAF などのレビー小体病に共通してみとめられるが, その他のパーキンソニズムやアルツハイマー病では MIBG の集積は正常である. そこでパーキンソン病と同時に類縁疾患における心臓交感神経の検索をおこなった⁷⁰⁾. 対象はパーキンソン病 11 例 (男 6, 女 5), 年齢 68~92 (80.2 ± 6.5) 歳, PAF 1 例 (男), 年齢 81 歳, DLB 7 例 (男 4, 女 3), 年齢 62~87 (76.3 ± 9.4) 歳, DLB+アルツハイマー病 4 例 (女 4), 年齢 81~91 (85.3 ± 4.3) 歳, アルツハイマー病 10 例 (男 3, 女 7), 年齢 69~92 (79.4 ± 6.9) 歳, MSA 8 例 (男 4, 女 4), 年齢 55~76 (63.9 ± 6.9) 歳, PSP 5 例 (男 3, 女 2), 年齢 70~88 (80.8 ± 6.7) 歳, CBD 1 例 (男), 年齢 67 歳でコントロール 5 例 (男 4, 女 1), 年齢 55~91 (80.2 ± 6.5) 歳である. 前述と同様の方法で検討し, 心外膜神経束の TH 陽性線維数を半定量的に測定し, - (absent~nearly absent), + (sparse), ++ (moderate), +++ (numerous) の 4 段階に分類した⁷⁰⁾. その結果, コントロール, PSP, CBD, アルツハイマー病では全例, MSA では 8 例中 5 例に TH 陽性線維が ++~+++ であった. 一方パーキンソン病では年齢, 性別, 罹病期間, OH の有無にかかわらず 11 例中 10 例, PAF の 1 例, DLB+アルツハイマー病全例, DLB 7 例中 5 例では TH 陽性線維数が著明に減少し, パーキンソン病 1 例, DLB 2 例においても少数しかみとめられなかった⁷⁰⁾⁷¹⁾.

さらに家族性パーキンソン病の *parkin* 関連パーキンソン病 3 例 (それぞれ別の家系) について同様の方法で検討した⁵⁷⁾. 3 例とも exon4 の欠失で, このうち 2 例に MIBG 心筋シンチグラフィーを施行し前述のとおり正常であった. 心外膜神経束の TH 陽性線維数は, 3 例中 1 例が +++, 2 例が ++~+++ であった. 神経病理学的検索で, 3 例は全例レビー小体のみとめられなかった. Fig. 5 はパーキンソン病および類縁疾患の心外膜神経束の H&E 染色と抗 TH 免疫染色である. H&E 染色ではコントロール, パーキンソン病, PAF, DLB, MSA, PSP, CBD, アルツハイマー病ともに明らかな異常はみとめられない (Fig. 5A, B, C, D, E, F, G, H). 抗 TH 免疫染色ではコントロール (Fig. 5a), MSA (Fig. 5e), PSP (Fig. 5f), CBD (Fig. 5g), アルツハイマー病 (Fig. 5h) では TH 陽性線維が多数みとめられるが, パーキンソン病 (Fig. 5b), PAF (Fig. 5c), DLB (Fig. 5d) ではほとんどみとめられない.

このように, レビー小体を有するレビー小体病では心臓交感神経の脱神経がみとめられ, その他のパーキンソニズム, ア

ルツハイマー病, さらに *parkin* 関連パーキンソン病ではレビー小体のみとめられず心臓交感神経の脱神経のみとめられないことより, レビー小体の存在と心臓交感神経の脱神経は密接に関連しているものと思われる⁴⁷⁾.

4. パーキンソン病では病早期に心臓交感神経の変性が始まる

Braak らは, ILBD (incidental Lewy body disease: 生前パーキンソニズムがなく, 剖検時に偶然中枢神経系内にレビー小体のみとめられる例で, 発症前のパーキンソン病と考えられる) とパーキンソン病患者の脳を検索し, α シヌクレイン陽性のレビー病理変化 (レビー小体, レビー神経突起など) は, 延髄の迷走神経背側核, 嗅球から始まると報告した⁷²⁾.

パーキンソン病では, 自律神経障害の明らかでない病早期においても心臓の MIBG 集積が低下することが報告されており, パーキンソン病における心臓交感神経の障害は病早期に始まることが示唆される. そこでわれわれは, ILBD 患者における心臓交感神経と傍脊柱交感神経節 (星状神経節, 上胸部神経節), 迷走神経背側核をふくむ延髄を同時に検索し, パーキンソン病早期にみられる心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的根拠を推定した⁷³⁾. 対象は ILBD 20 例 (男 13, 女 7), 年齢 58~87 (72.6 ± 7.7) 歳, コントロール 10 例 (男 6, 女 4), 年齢 55~83 (67.0 ± 10.4) 歳で, 左室前壁, 傍脊柱交感神経節, 延髄の連続切片を作製し, 抗 TH, NF, リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色し, 光顕または蛍光顕微鏡で観察した (Table 1). その結果, 心外膜神経束の TH 陽性線維数は, コントロールでは全例 ++~+++ (Fig. 6A), ILBD では 6 例が ++~+ (Fig. 6M, S), 4 例が ++~+, 10 例が ++~+++ (Fig. 6G) であった. さらに 1 例では NF 陽性線維も ++~+ であった (Fig. 6T). 一方交感神経節, 迷走神経背側核には明らかな神経細胞脱落はみとめられなかった (Fig. 6I, O, U, L, R, X, Table 1).

発症前のパーキンソン病と考えられる ILBD において心臓交感神経の変性, 脱神経のみとめられる例が存在することより, パーキンソン病早期においてもすでに心臓交感神経の脱神経がおこっており, これがパーキンソン病早期にみられる心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的根拠であると推定される⁷³⁾.

5. 心臓交感神経の脱神経は交感神経節の神経細胞脱落に先行する

パーキンソン病における心臓交感神経変性の進展様式を明らかにする目的で, パーキンソン病患者の心臓交感神経とその母神経細胞のある傍脊柱交感神経節を同時に検索した⁷⁰⁾. 対象はパーキンソン病 5 例 (男 3, 女 2), 年齢 68~84 (76.8 ± 7.3) 歳, コントロール 4 例 (男 3, 女 1), 年齢 46~67 (56.3 ± 8.6) 歳である. 心臓交感神経は前述と同様の方法で, 交感神経節は H&E 染色, 抗 TH, リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色し検討した. パーキンソン病ではコントロールに比し全例心外膜神経束の TH 陽性線維数は著明に減少していた. 一方交感神経節は以下のような 3 つのステージに分類された. ステージ I: 神経細胞脱落はなく, 神経細胞の TH 染色性

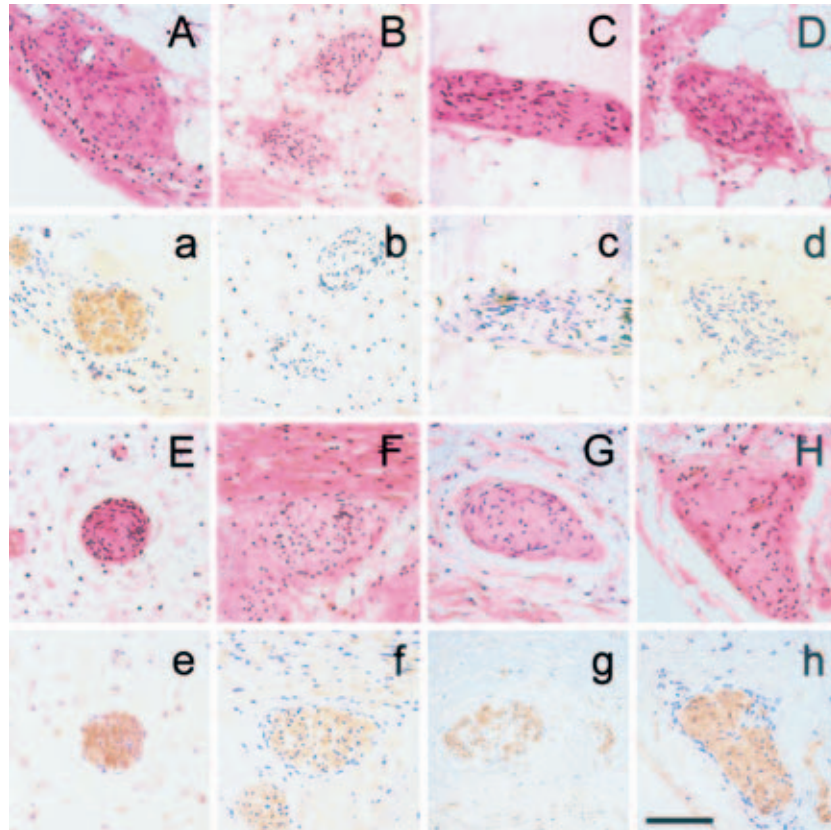


Fig. 5 パーキンソン病および類縁疾患における心外膜神経束のH&E染色と抗TH免疫染色. H&E染色ではコントロール (A), パーキンソン病 (B), PAF (C), DLB (D), MSA (E), PSP (F), CBD (G), アルツハイマー病 (H) とともに明らかな異常は認められない. 抗TH免疫染色ではコントロール (a), MSA (e), PSP (f), CBD (g), アルツハイマー病 (h) でTH陽性線維が多数認められるが, パーキンソン病 (b), PAF (c), DLB (d) ではほとんど認められない. bar = 100 μ m (織茂智之: 昭和医誌 2003; 63: 353—363 より一部改変引用)

も正常で少数の α シヌクレイン陽性のレビー小体がみとめられる群 (2例), ステージII: 神経細胞脱落はないが, TH染色性の低下した神経細胞が多くみとめられ, 多数のレビー小体がみとめられる群 (2例), ステージIII: 神経細胞脱落がみとめられるがレビー小体はステージIIに比し少ない群 (1例). ステージIやIIのように, 神経細胞脱落がみとめられない時期にすでに心臓交感神経の脱神経がおこっていることより, パーキンソン病の心臓交感神経変性は交感神経節の母神経細胞脱落に先行し, 逆行性におこることが示唆された⁷⁰⁾.

6. 心臓交感神経の変性は多系統萎縮症でもおこりうる

前述のとおりレビー小体病では心臓交感神経の脱神経により心臓のMIBG集積が低下する. 一方でMSAにおいても, 心臓のMIBG集積が軽度低下することがある²³⁾²⁶⁾²⁹⁾³²⁾. MSAにおけるMIBG集積軽度低下の病理形態学的根拠を明らかにすることを目的に, 以下の検討をおこなった. 対象は臨床病理学的に確定診断されたMSA15例とコントロール10例. 左室前壁と傍脊柱交感神経節の連続切片を作製し, 抗TH, NF, リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色し, 光顕または蛍光顕微鏡で観察した⁷⁴⁾. その結果, 15例中8例はTH, NF陽性

線維ともにコントロール (Fig. 7A, B, C)と同様に多数みとめられた (Fig. 7G, H, I). 一方6例にTH陽性線維のみ軽度から中等度の減少を (Fig. 7M), 1例にTH, NF陽性線維の著明な減少がみとめられた (Fig. 7S, T, U). 心臓のTH, NF陽性線維が正常な8例では, 交感神経節の細胞脱落はなく (Fig. 7J), TH陽性神経細胞も多数みとめられた (Fig. 7K). 一方TH陽性線維の軽から中等度減少した6例では, 交感神経節の神経細胞脱落はみとめられないものの (Fig. 7P), TH陽性神経細胞の減少が4例にみとめられた (Fig. 7Q). TH, NF陽性線維の著減した1例では, 交感神経節の神経細胞脱落はなく (Fig. 7V), TH陽性神経細胞も多数みとめられたが (Fig. 7W), α シヌクレイン染色でレビー神経突起が中等数みとめられた (Fig. 7X). MSA15例中8例はコントロールと同様心臓交感神経は多数みとめられた. 一方6例でTH陽性線維のみ軽から中等度の減少を示し, MSAにおいても軽度の心臓交感神経の変性がみとめられうることが明らかになり, これがMSAのMIBG集積軽度低下の病理形態学的な根拠と考えられた. またこの6例では, 心臓交感神経の変性と交感神経節のTH陽性神経細胞の減少が密接に関連していたことか

Table 1 Immunohistochemical findings and Braak staging

Patient Diagnosis	Heart			Sympathetic ganglia			Dorsal vagal nucleus			Braak staging
	TH	NF	F	NCL	Lewy	TH (-)	NCL	G	Lewy	
1 ILBD (A)	+++	+++	22	-	+	-	-	-	+	2
2 ILBD (A)	+++	+++	31	-	++	-	-	-	-	3
3 ILBD (B)	+++	+++	9	-	+	-	-	-	+	3
4 ILBD (B)	+++ / +++	+++	34	-	-	-	-	-	-	2
5 ILBD (B)	+++ / +++	+++	14	-	+	-	-	-	+	2
6 ILBD (A)	++ / +++	+++	20	-	-	-	-	-	+	2
7 ILBD (B)	++ / +++	++ / +++	15	-	-	-	-	-	+	3
8 ILBD (B)	++ / +++	+++	22	-	++	-	-	-	+	3
9 ILBD (A)	++ / +++	++ / +++	39	-	+	-	-	+	++	2
10 ILBD (A)	++ / +++	++ / +++	12	-	+	-	-	-	+	3
11 ILBD (B)	++	++ / +++	12	-	-	-	-	-	+	3
12 ILBD (A)	++	++	8	-	+	-	-	+	++	2
13 ILBD (B)	++	++	4	-	-	-	-	-	+	3
14 ILBD (A)	+ / ++	++	43	-	++	-	-	+	++	2
15 ILBD (B)	- / ++	+ / ++	22	-	+	-	-	-	+	2
16 ILBD (B)	- / +	++	14	-	-	-	-	+	++	2
17 ILBD (A)	-	+ / ++	4	-	+	-	n.e.	n.e.	n.e.	2
18 ILBD (B)	-	++	24	-	++	+	-	-	+	2
19 ILBD (A)	-	++	7	-	+	-	-	+	+++	3
20 ILBD (A)	-	-	5	-	+++	++	-	+	++	3
C	+++	+++	13	-	-	-	-	-	-	
C	+++	+++	23	-	-	-	-	-	-	
C	+++	+++	3	-	-	-	-	-	-	
C	+++	+++	14	-	-	-	-	-	-	
C	+++	+++	13	-	-	-	-	-	-	
C	+++	+++	7	-	-	-	-	-	-	
C	++ / +++	+++	10	-	-	-	-	-	-	
C	++ / +++	+++	11	-	-	-	-	-	-	
C	++ / +++	++ / +++	13	-	-	-	-	-	-	
C	++ / +++	+++	42	-	-	-	-	-	-	

ILBD (A): incidental Lewy body disease without neurodegenerative disorders, ILBD (B): ILBD with neurodegenerative disorders, C: control

TH: tyrosine hydroxylase, NF: neurofilament, F: the number of nerve fascicle examined, NCL: neuronal cell loss,

TH (-): the number of TH-immunonegative neuron, G: gliosis, n.e.: not examined

(Orimo S, et al : Brain Pathol 2007 ; 17 : 24 — 30 より一部改変引用)

ら, transsynaptic degeneration の機序⁷⁵⁾が推定された。一方で TH, NF 陽性線維が著減した1例においては, 交感神経節にレビー神経突起がみとめられたことより, ILBD の合併と考えられた。ILBD ではすでに半数例が心臓交感神経の変性がみとめられることより⁷³⁾, MSA においてもレビー病理変化の合併により, パーキンソン病のような心臓交感神経の脱神経がおこるものと考えられた。

7. MIBG 集積の低下はレビー小体存在のバイオマーカーである

前述のように, レビー小体を有するレビー小体病では, 心臓交感神経の変性 (Fig. 5b, c, d) により MIBG 集積が低下し (Fig. 2B, C, D), MSA や PSP など他のパーキンソニズムやアルツハイマー病ではレビー小体はなく, 心臓交感神経は保たれる (Fig. 5e, f, g, h)。一方 MSA においても ILBD を合併すると心臓交感神経の強い変性がみられることがある (Fig. 7S, T, U)。さらに, *parkin* 関連パーキンソン病ではレビー小体はみとめられないが, MIBG の集積は正常で (Fig.

2J), 病理学的にも心臓交感神経は保たれていた⁵⁷⁾。このように, 心臓交感神経の変性をとらえうる MIBG 集積低下とレビー小体の存在は非常に密接に関連している。現在われわれは, MIBG 集積の明らかな低下は, レビー小体存在のバイオマーカーであると考えている。

8. 心臓交感神経変性のメカニズム

α シヌクレインはパーキンソン病の神経変性過程に重要な役割を演じている。そこでわれわれは, パーキンソン病における心臓交感神経の変性と α シヌクレイン陽性の凝集物との関連を明らかにすることを目的に, 以下の検討をおこなった⁷⁶⁾。ILBD, パーキンソン病患者の左室前壁と傍脊柱交感神経節の切片を抗 TH, NF, リン酸化 α シヌクレイン抗体で免疫染色し, 各群における 1) 心外膜神経束の TH/NF 陽性線維数 (- ~ + + + の 4 段階), 2) 心外膜神経束の α シヌクレイン凝集物の陽性率, 3) 心外膜神経束の α シヌクレイン凝集物陽性神経束の率, 4) 心外膜神経束と交感神経節の α シヌクレイン凝集物の程度 (- ~ + + + の 4 段階) について比較検討し

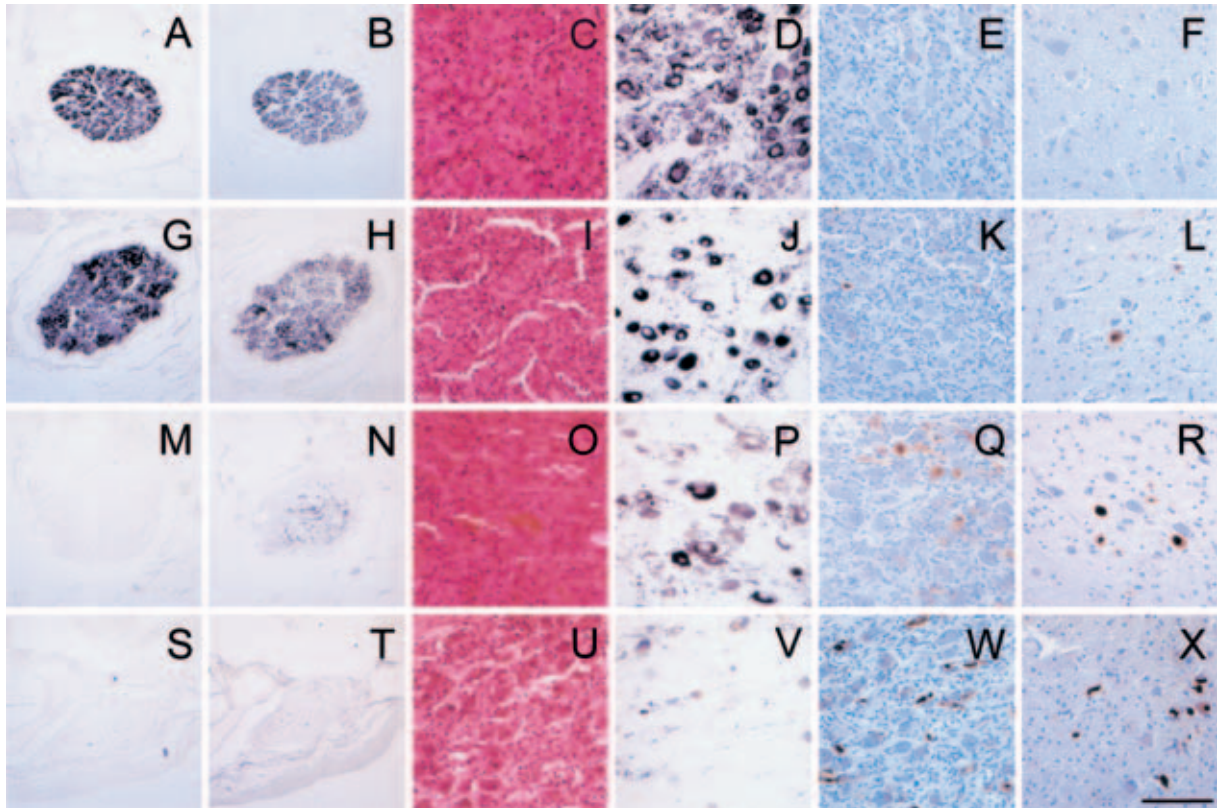


Fig. 6 Incidental Lewy body disease (ILBD) における心外膜神経束、傍脊柱交感神経節、延髄の H&E 染色と免疫染色. コントロールでは心外膜神経束の TH (A), NF (B) 陽性線維はともに多数認められ、交感神経節、迷走神経背側核では神経細胞脱落、 α シヌクレイン陽性構造物は認められなかった (C, E, F). ILBD では TH, NF 陽性線維が多数認められる例 (G, H), TH 陽性線維が著明に減少している例 (M), TH, NF 陽性線維ともにほとんど認められない例 (S, T) がみられた. 交感神経節 (I, O, U), 迷走神経背側核 (L, R, X) の神経細胞脱落は明らかではなく、交感神経節の TH 陰性神経細胞は軽度増加 (P), 中等度増加 (V) 例がそれぞれ 1 例ずつ認められた. A, B, C, D, E, F : コントロール ; G, H, I, J, K, L : case 3 ; M, N, O, P, Q, R : case 18 ; S, T, U, V, W, X : case 20 ; A, G, M, S : 心外膜神経束/TH ; B, H, N, T : 心外膜神経束/NF ; C, I, O, U : 交感神経節/H&E ; D, J, P, V : 交感神経節/TH ; E, K, Q, W : 交感神経節/ α シヌクレイン ; F, L, R, X : 迷走神経背側核/ α シヌクレイン, bar = 100 μ m (Orimo S, et al: Brain Pathol 2007; 17: 24—30 より引用)

た. その結果, 1) 心外膜神経束の α シヌクレイン凝集物の程度は, TH 陽性線維が ++ ~ +++ と保たれている ILBD 群, TH 陽性線維が - ~ + と減少している ILBD 群, パーキンソン病の順であった, 2) α シヌクレイン凝集物は TH 陽性線維の減少, 消失と密接に関連している, 3) TH 陽性線維が保たれている ILBD 群の α シヌクレイン凝集物の程度は常に心外膜神経束が交感神経節より大きかった, 4) TH 陽性線維が減少している ILBD 群, パーキンソン病の α シヌクレイン凝集物の程度は交感神経節内が心外膜神経束内より大きかった. 以上より, パーキンソン病では, 心臓交感神経の変性は TH 陽性線維が減少する前, すなわち変性の少ない時期に α シヌクレイン凝集物が交感神経節の母神経細胞や神経突起に先行して心臓交感神経に沈着し, 変性が進むにつれ心臓交感神経の α シヌクレイン凝集物が減少し交感神経節の α シヌクレイン凝集物が増加するものと考えられた. このような α

シヌクレイン凝集物と心臓交感神経の経時的な動的関連は, パーキンソン病にみられる神経変性に共通するメカニズムである可能性が想定される.

おわりに

しもやけのひどいパーキンソン病患者の診察を契機に, MIBG 心筋シンチグラフィーによるパーキンソニズムや認知症の鑑別, その病態機序に関する研究を開始し現在まで継続してきた. この間多くの先生やパラメディカルの方々の協力やアドバイス, そして何より病院に診察にこられる多くのパーキンソン病患者によってささえられてきた. 本研究は日本から発せられそして発展してきた, まさにチーム日本の研究である. 今後もわれわれ日本の研究者が協力し合い, 少しでも多くの患者やその家族のためになるような研究を遂行して

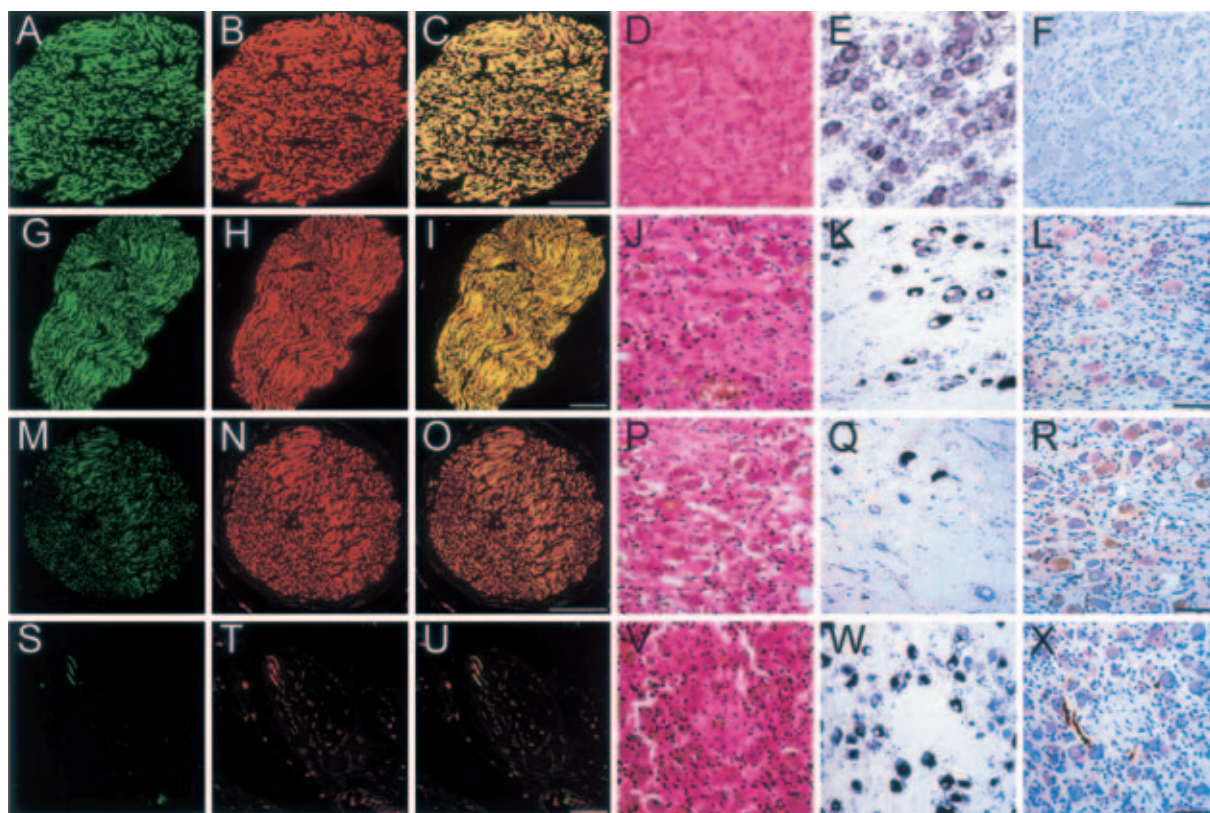


Fig. 7 MSA の心外膜神経束の H&E 染色と二重免疫染色。15 例中 8 例は TH, NF 陽性線維ともにコントロール (A, B, C) と同様に多数認められた (G, H, I)。一方 6 例に TH 陽性線維のみ軽度から中等度の減少を (M, N, O), 1 例に TH, NF 陽性線維の著明な減少が認められた (S, T, U)。心臓の TH, NF 陽性線維が正常な 8 例では、交感神経節の細胞脱落はなく (J), TH 陽性神経細胞も多数認められた (K)。一方 TH 陽性線維の軽から中等度減少した 6 例では、交感神経節の神経細胞脱落は認められないもの (P), TH 陽性神経細胞の減少が 4 例に認められた (Q)。TH, NF 陽性線維の著減した 1 例では、交感神経節の神経細胞脱落はなく (V), TH 陽性神経細胞も多数認められたが (W), αシヌクレイン染色でレビー神経突起が中等数認められた (X)。A, B, C, D, E, F: コントロール; G, H, I, J, K, L: case 1; M, N, O, P, Q, R: case 12; S, T, U, V, W, X: case 15; A, G, M, S: 心外膜神経束/TH; B, H, N, T: 心外膜神経束/NF; C, I, O, U: 心外膜神経束/merge; D, J, P, V: 交感神経節/H&E; E, K, Q, W: 交感神経節/TH; F, I, R, X: 交感神経節/αシヌクレイン, bar = 100μm (Orimo S, et al: Acta Neuropathol 2007; 113: 81—86 より引用)

行きたいと考える。

謝辞: これまで共に研究し、そしてサポートしていただいた方々に深謝する。研究当初よりいつもの確かなアドバイスをいただいている名古屋大学名誉教授高橋昭先生、側面から研究のサポートをしていただいた関東中央病院名誉院長杉本恒明先生、同副院長小澤英輔先生、臨床から研究テーマを見つけることが重要であることを教えていただいた神経内科の恩師東京医科歯科大学名誉教授塚越廣先生、茨城県立医療大学教授新井雅信先生、組織学的検討と免疫染色の基礎を教えていただいた国立精神・神経センター元総長杉田秀夫先生、同武蔵病院前副院長埜中征哉先生、同前疾病研究第一部部長(故)荒畑喜一先生、臨床データのまとめを指導していただき、いろいろな面でサポートしていただいている東京医科歯科大学神経病態学教授水澤英洋先生、病理学的検索を始めた頃から指導していただいている弘前大学脳研究所分子病態部

門教授若林孝一先生、新潟大学脳研究所病態神経科学部門病理学分野教授高橋均先生、浴風会病院器官病理科前部長高橋敦先生、とくに *parkin* 関連パーキンソン病の臨床、病理学的検討で指導していただいた荏原病院神経内科部長横地正之先生、いつもオリジナリティーの高いアイデアとアドバイスで私を鼓舞してくれている東京都神経科学総合研究所神経学部門副参事内原俊記先生、素晴らしい技術でアシストしていただいている中村綾子技師、東京医科歯科大学神経内科から当科に勉強にきた網野猛志先生、金澤俊朗先生はじめ多くの先生方、研究当初から精力的に MIBG 心筋シンチグラフィー検査をしていただいている関東中央病院放射線科中出荘十技師。最後に、妻朝子、そして家族に感謝する。

文 献

- 1) Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput A: Accuracy of the clini-

- cal diagnosis in parkinsonism —a prospective study. Can J Neurol Sci 1991; 18: 275—278
- 2) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al: Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinicopathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1992; 55: 181—184
- 3) Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ: Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. Neurology 2001; 57: 1497—1499
- 4) Wieland DM, Wu J-I, Brown LE, et al: Radiolabeled adrenergic neuron blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I] iodobenzylguanidine. J Nucl Med 1980; 21: 349—353
- 5) 廣澤弘七郎, 田中 健, 久田欣一ら: 心臓における交感神経系診断用放射性医薬品 ¹²³I-MIBG の臨床的評価について—多施設による共同研究—. 核医学 1991; 28: 129—144
- 6) Minardo JD, Tuli MM, Moch BH, et al: Scintigraphic and electrophysiological evidence of canine myocardial sympathetic denervation and reinnervation produced by myocardial infarction or phenol application. Circulation 1988; 78: 1008—1019
- 7) Stanton MS, Tuli MM, Radtke NL, et al: Regional sympathetic denervation after myocardial infarction in humans detected noninvasively using I-123 metaiodobenzylguanidine. J Am Coll Cardiol 1989; 4: 1519—1526
- 8) Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al: Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: A noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1252—1258
- 9) Farget D, Wolf J-E, Vanzetto G, et al: Myocardial uptake of metaiodobenzylguanidine in patients with left ventricular hypertrophy secondary to valvular aortic stenosis. J Nucl Med 1993; 34: 57—60
- 10) Sisson JC, Shapiro B, Meyers L: Metaiodobenzylguanidine to map scintigraphically the adrenergic nervous system in man. J Nucl Med 1987; 28: 1625—1636
- 11) Rabinovitch MA, Rose CP, Schwab AJ, et al: A method of dynamic analysis of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigrams in cardiac mechanical overload hypertrophy and failure. J Nucl Med 1993; 34: 589—600
- 12) Merlet P, Valette H, Dubobis-Randé J-L, et al: Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. J Nucl Med 1992; 33: 471—477
- 13) 高野弘基, 吉村菜穂子: ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィにて著明な心臓への集積低下をみとめた純粋型進行性自律神経失調症の1例. 臨床神経 1993; 33: 784—786
- 14) 白水重尚, 安田武司, 柳 務ら: ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィによる心臓交感神経機能の検討. 臨床神経 1994; 34: 402—404
- 15) Hakusui S, Yasuda T, Yanagi T, et al: A radiological analysis of heart sympathetic functions with meta-[¹²³I] iodobenzylguanidine in neurological patients with autonomic failure. J Auton Nerv Syst 1994; 49: 81—84
- 16) 関 耕治, 田中政春, 清野泰之: Parkinson 病の自律神経機能検査としての ¹²³I-MIBG SPECT の試み. 新潟核医学懇話会誌 1994; 18: 19—22
- 17) 井門 明, 佐藤伸之, 長谷部直幸ら: ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィによる Shy-Drager 症候群における心臓交感神経機能の評価. 自律神経 1995; 32: 384—390
- 18) 吉田光宏, 松原四郎, 多田 明: Parkinson 病での ¹²³I-metaiodobenzyl-guanidine 心筋シンチグラフィの集積低下について. 神経内科 1996; 45: 221—225
- 19) 織茂智之, 小沢英輔, 中出荘十: パーキンソン病における ¹²³I-metaiodobenzylguanidine 心筋シンチグラフィ. 医学のあゆみ 1996; 179: 1728—1729
- 20) 大林光念, 安東由喜雄, 田中由也ら: 自律神経障害患者の心臓交感神経機能評価における MIBG 心筋シンチグラフィの有用性. 自律神経 1996; 33: 88—92
- 21) Yoshida M, Fukumoto Y, Kuroda Y, et al: Sympathetic denervation of myocardium demonstrated by ¹²³I-MIBG scintigraphy in pure progressive autonomic failure. Eur Neurol 1997; 38: 291—296
- 22) Yoshita M, Hayashi M, Hirai S: Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-metaiodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. Nucl Med Commun 1998; 19: 137—142
- 23) Yoshita M: Differentiation of idiopathic Parkinson's disease from striatonigral degeneration and progressive supranuclear palsy using iodine-123 metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy. J Neurol Sci 1998; 155: 60—67
- 24) Iwasa K, Nakajima K, Tada A, et al: Decreased myocardial ¹²³I-MIBG uptake in Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 1998; 97: 303—306
- 25) Braune S, Reinhardt M, Bathmann J, et al: Impaired cardiac uptake of meta-[¹²³I] iodobenzylguanidine in Parkinson's disease with autonomic failure. Acta Neurol Scand 1998; 97: 307—314
- 26) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 189—194
- 27) 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
- 28) Braune S, Reinhardt M, Schnitzer R, et al: Cardiac uptake

- of [123 I] MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53: 1020—1025
- 29) Taki J, Nakajima K, Hwang E-H, et al: 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
 - 30) Takatsu H, Nishida H, Satomi K: Differentiation of Parkinson's disease from multiple-system atrophy measuring cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine accumulation. *JAMA* 2000; 284: 44—45
 - 31) 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
 - 32) Druschky A, Hilz MJ, Platsch G, et al: Differentiation of Parkinson's disease and multiple system atrophy in early disease by means of I-123-MIBG-SPECT. *J Neurol Sci* 2000; 175: 3—12
 - 33) Watanabe H, Ieda T, Katayama T, et al: Cardiac 123 I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70: 781—783
 - 34) Yoshita M, Taki J, Yamada M: A clinical role for [123 I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71: 583—588
 - 35) 三浦裕之, 土谷邦秋, 久保寺隆行ら: パーキンソン病の病理所見を呈した pure autonomic failure の一例. *臨床神経* 2001 ; 41 : 40—44
 - 36) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: [123 I] MIBG myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. *Intern Med* 2003; 42: 127—128
 - 37) Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, et al: Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123 I-MIBG uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 423—426
 - 38) Kitagawa Y: Usefulness of [123 I] MIBG myocardial scintigraphy for differential diagnosis of Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Intern Med* 2003; 42: 917—918
 - 39) 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
 - 40) Akincioglu C, Unlu M, Tunc T: Cardiac innervation and clinical correlates in idiopathic Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 267—271
 - 41) Campos V, Rebollo AC, Jimenez-Hoyuela JM, et al: Early alterations of adrenergic cardiac function in Parkinson's disease. *Neurologia* 2004; 19: 53—58
 - 42) Lee PH, Kim JW, Bang OY, et al: Cardiac 123 I-MIBG scintigraphy in patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007; 21: 1235—1238
 - 43) Mantysaari M, Kuikka J, Mustonen J, et al: Noninvasive detection of cardiac sympathetic nervous dysfunction in diabetic patients using 123 I-metaiodobenzylguanidine. *Diabetes* 1992; 41: 1069—1075
 - 44) Schnell O, Muhr D, Weiss M, et al: Reduced myocardial 123 I-metaiodobenzylguanidine uptake in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetes* 1996; 45: 801—805
 - 45) Goldstein DS, Holmes C, Cannon RO III, et al: Sympathetic cardioneuropathy in dysautonomias. *N Engl J Med* 1997; 336: 696—702
 - 46) Goldstein DS, Holmes C, Li S-T, et al: Cardiac sympathetic denervation in Parkinson disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 338—347
 - 47) Orimo S: Decreased cardiac uptake of MIBG is a potential biomarker for the presence of Lewy bodies. *J Neurol* 2007; 254 (Suppl 14): 21—28
 - 48) 織茂智之: MIBG 心筋シンチグラフィー. *内科* 2007 ; 99 : 836—839
 - 49) 岡 尚省, 吉岡雅之, 森田昌代ら: パーキンソン病における自律神経障害— 123 I-MIBG 心筋シンチグラフィと Val-salva 試験による自律神経機能評価の対比—. *臨床神経* 2003 ; 34 : 402—404
 - 50) Oka H, Yoshioka M, Morita M, et al: Reduced cardiac 123 I-MIBG uptake reflects cardiac sympathetic dysfunction in Lewy body disease. *Neurology* 2007; 69: 1460—1465
 - 51) Shindo K, Kaneko E, Watanabe H, et al: Analysis of the relationship between muscle sympathetic nerve activity and cardiac 123 I-metaiodobenzylguanidine uptake in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005; 20: 1419—1424
 - 52) Nakamura T, Hirayama M, Ito H, et al: Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2007; 15: 133—138
 - 53) 織茂智之: パーキンソン病では心臓交感神経が進行性に障害される. *CI 研究* 2003 ; 25 : 139—144
 - 54) Orimo S: MIBG myocardial scintigraphy in the early diagnosis of Parkinson's disease. *CNS Drugs* 2007; 21 (Special Issue): 11—15
 - 55) Li S-T, Dendi R, Goldstein DS: Progressive loss of cardiac sympathetic innervation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2002; 52: 220—223
 - 56) Suzuki M, Hattori N, Orimo S, et al: Preserved 123 I-metaiodobenzyl-guanidine uptake in autosomal recessive juvenile parkinsonism: first case report. *Mov Disord* 2005;

- 20: 634—636
- 57) Orimo S, Amino T, Yokochi M, et al: Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. *Mov Disord* 2005; 20: 1350—1355
- 58) Singleton A, Gwinn-Hardy K, Sharabi Y, et al: Association between cardiac denervation and parkinsonism caused by α -synuclein gene triplication. *Brain* 2004; 127: 768—772
- 59) Nishioka K, Hayashi S, Farrer MJ, et al: Clinical heterogeneity of α -synuclein gene duplication in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2006; 59: 298—309
- 60) Tomiyama H, Li Y, Funayama M, et al: Clinicogenetic study of mutations in LRRK2 exon 41 in Parkinson's disease patients from 18 countries. *Mov Disord* 2006; 21: 1102—1108
- 61) Goldstein DS, Imrich R, Peckham E, et al: Neurocirculatory and nigrostriatal abnormalities in Parkinson disease from LRRK2 mutations. *Neurology* 2007; 69: 1—6
- 62) Dampney RA: Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. *Physio Rev* 1994; 74: 323—364
- 63) Owman C: Autonomic innervation of the cardiovascular system. In *Handbook of chemical neuroanatomy*, ed by Bjorklund A, Hokfelt T, Owman C, et al, Elsevier, Amsterdam, 1988, pp 327—389
- 64) Kawano H, Okada R, Yano K: Histological study on the distribution of autonomic nerves in the human heart. *Heart Vessels* 2003; 18: 32—39
- 65) Orimo S, Ozawa E, Oka T, et al: Different histopathology accounting for a decrease in myocardial MIBG uptake in PD and MSA. *Neurology* 2001; 57: 1140—1141
- 66) Amino T, Orimo S, Ihoh Y, et al: Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. *Brain Pathol* 2005; 15: 29—34
- 67) 織茂智之, 金澤俊郎, 網野猛志ら: パーキンソン病の心臓神経における有髄, 無髄神経の変性過程の相違(会). *Neuropathology* 2006; 26 Suppl: 63
- 68) 織茂智之: パーキンソン病における心臓交感神経変性. *Clin Neurosci* 2006; 24: 502—503
- 69) Mitsui J, Saito Y, Momose T, et al: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006; 243: 101—104
- 70) Orimo S, Amino T, Itoh Y, et al: Cardiac Sympathetic denervation precedes neuronal loss in the sympathetic ganglia in Lewy body disease. *Acta Neuropathol* 2005; 109: 583—588
- 71) Orimo S, Oka T, Miura H, et al: Sympathetic cardiac denervation in Parkinson's disease and pure autonomic failure but not in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 776—777
- 72) 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
- 73) 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
- 74) Orimo S, Kanazawa T, Nakamura A, et al: Degeneration of cardiac sympathetic nerve can occur in multiple system atrophy. *Acta Neuropathol* 2007; 113: 81—86
- 75) Daniel SE: The neuropathology and neurochemistry of multiple system atrophy. In *Autonomic Failure*, ed by Mathias CJ, Bannister SR, Oxford University Press, Oxford, 1999, pp 321—328
- 76) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al: Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Brain* (in press)

Abstract

Clinical and pathological study on early diagnosis of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies

Satoshi Orimo, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Kanto Central Hospital

[¹²³I] *Meta*-iodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy has been used to evaluate postganglionic cardiac sympathetic innervation in heart diseases and some neurological disorders. To see clinical usefulness of MIBG myocardial scintigraphy to differentiate Parkinson's disease (PD) and dementia with Lewy bodies (DLB) from related movement disorders and Alzheimer disease (AD), we performed MIBG myocardial scintigraphy in patients with these disorders. Cardiac uptake of MIBG is specifically reduced in PD and DLB, and this imaging approach is a sensitive diagnostic tool that possibly differentiates PD and DLB from related movement disorders and AD.

To see pathological basis of the reduced cardiac uptake of MIBG in Lewy body disease, we immunohistochemically examined cardiac tissues from patients with PD, DLB, related movement disorders and AD using antibodies against tyrosine hydroxylase (TH) and phosphorylated neurofilament (NF). Not only TH- but also NF-immunoreactive (ir) axons in the epicardial nerve fascicles were markedly decreased in Lewy body disease, namely cardiac sympathetic denervation, which accounts for the reduced cardiac uptake of MIBG in Lewy body disease. Patients with PD and DLB have Lewy bodies (LBs) in the nervous system, whereas patients with multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration, *parkin*-associated PD and AD have no LBs in the nervous system. Even in patients with MSA, cardiac sympathetic denervation was associated with the presence of LBs. Therefore, cardiac sympathetic denervation is closely related to the presence of LBs in a wide range of neurodegenerative processes. Taken together, we conclude that the reduced cardiac uptake of MIBG is a potential biomarker for the presence of LBs.

Because α -synuclein is one of the key molecules in the pathogenesis of PD, we further investigate how α -synuclein aggregates are involved in degeneration of the cardiac sympathetic nerve in PD. We immunohistochemically examined cardiac tissues from patients with incidental Lewy body disease (ILBD) and PD using antibodies against TH and phosphorylated α -synuclein. We found that (1) α -synuclein aggregates in the epicardial nerve fascicles, namely the distal axons of the cardiac sympathetic nerve, were much more abundant in ILBD with preserved TH-ir axons than in ILBD with decreased TH-ir axons and PD; (2) α -synuclein aggregates in the epicardial nerve fascicles were closely related to the disappearance of TH-ir axons; (3) in ILBD with preserved TH-ir axons, α -synuclein aggregates were consistently more abundant in the epicardial nerve fascicles than in the paravertebral sympathetic ganglia (pSG); and (4) this distal-dominant accumulation of α -synuclein aggregates was reversed in ILBD with decreased TH-ir axons and PD, which both showed decreased or depleted TH-ir axons but more abundant α -synuclein aggregates in the pSG. These findings indicate that accumulation of α -synuclein aggregates in the distal axons of the cardiac sympathetic nervous system precedes that of neuronal somata or neurites in the pSG and that heralds centripetal degeneration of the cardiac sympathetic nerve in PD. This chronological and dynamic relationship between α -synuclein aggregates and distal-dominant degeneration of the cardiac sympathetic nervous system may represent the pathological mechanism underlying a common degenerative process in PD.

(Clin Neurol, 48: 11—24, 2008)

Key words: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, *meta*-iodobenzylguanidine (MIBG), cardiac sympathetic denervation, α -synuclein
