

＜日本神経学会 2007 年度橋林賞受賞者招待講演＞

パーキンソン病およびレヴィ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：レヴィ小体病では、病早期より始まる心臓交感神経の変性により心臓の MIBG 集積が低下し、これは他のパーキンソンニズム、*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 集積低下とレヴィ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、レヴィ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 : 831—834, 2008)

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

はじめに¹⁾

[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、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、神経変性疾患にともなう自律神経障害、糖尿病性ニューロパチーの自律神経障害の評価などにもちいられている。

本講演は、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ヴィ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ヴィ小体型認知症 (DLB) とパーキンソンニズム、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 集積低下はレヴィ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。

1. レヴィ小体病では心臓の MIBG 集積が低下する^{2)~4)}

パーキンソン病や DLB などのレヴィ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 (PAF), 多系統萎縮症 (MSA), 進行性核上性麻痺 (PSP), 大脳皮質基底核変性症 (CBD), アルツハイマー病の MIBG 心筋シンチグラフィ所見を比較検討した。対象：パーキンソン病 226 例, 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, DLB 34 例, PAF 2 例, MSA 20 例, PSP 10 例, CBD 17 例, アルツハイマー病 31 例, 疾患コントロール (disease control : DC) 14 例である。

早期像/後期像の H/M 比は、それぞれパーキンソン病 $1.75 \pm 0.32 / 1.57 \pm 0.35$, 早期パーキンソン病 $1.90 \pm 0.36 / 1.73 \pm 0.39$, DLB $1.56 \pm 0.21 / 1.40 \pm 0.23$, PAF ($1.29 / 1.17, 1.38 / 1.13$), MSA $1.90 \pm 0.36 / 1.73 \pm 0.39$, PSP $2.24 \pm 0.23 / 2.20 \pm 0.25$, CBD $2.35 \pm 0.21 / 2.12 \pm 0.20$, アルツハイマー病 $2.41 \pm 0.35 / 2.28 \pm 0.39$, DC $2.20 \pm 0.15 / 2.14 \pm 0.19$ 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。

このようにレヴィ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。

2. パーキンソン病およびレヴィ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) 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⁵⁾⁶⁾

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ー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。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ーでは 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 4μm の連続切片を作成。脱パラフィン後、抗 tyrosine hydroxylase (TH) 抗体で免疫染色し、光顕で観察した。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。

次に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。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。

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。

2) 心臓交感神経の脱神経はレヴィ小体病に特異的にみとめられる⁷⁾

心臓の MIBG 集積低下はパーキンソン病のみならず DLB、PAF などのレヴィ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。対象はパーキンソン病 11 例、PAF 1 例、DLB 7 例、DLB+アルツハイマー病 4 例、アルツハイマー病 10 例、MSA 8 例、PSP 5 例、CBD 1 例でコントロール 5 例である。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。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、起立性低血圧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。

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。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 例は全例レヴィ小体のみとめられなかった。

このように、レヴィ小体を有するレヴィ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ヴィ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、レヴィ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。

3) 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⁸⁾

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ヴィ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ヴィ病理変化 (レヴィ小体、レヴィ神経突起など) は、延髄の迷走神経背側核、嗅球から始まると報告した。

パーキンソン病では、自律神経障害の明らかでない病初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、パーキンソン病初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。対象は ILBD 20 例、コントロール 10 例で、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。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 ++~+++、ILBD では 6 例が -~+、4 例が ++~+++、10 例が ++~+++ であった。さらに 1 例では NF 陽性線維も -~+ であった。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。

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、パーキンソン病初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初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。

3. MIBG 集積の低下はレヴィ小体存在のバイオマーカーである⁹⁾

前述のように、レヴィ小体を有するレヴィ小体病では、心臓交感神経の変性により MIBG 集積が低下し、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ヴィ小体はなく、心臓交感神経は保たれる。一方 MSA においても ILBD を合併すると心臓交感神経の変性がみられることがある。さらに、*Parkin* 関連パーキンソン病ではレヴィ小体はみとめられないが、MIBG の集積は正常で、病理学的にも心臓交感神経は保たれていた。このように、心臓交感神経の変性をとらえうる MIBG 集積低下とレヴィ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、レヴィ小体存在のバイオマーカーであると考えている。

4. 心臓交感神経系変性のメカニズム¹⁰⁾

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。ILBD、パーキンソン病、MSA 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 (ILBDa)、TH 陽性線維が −~+++ と減少している ILBD 群 (ILBDb)、パーキンソン病、MSA 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) ILBDa 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) ILBDb 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。5) MSA では心外膜神経束、交感神経節内にほとんど α シヌクレイン凝集物はみとめられなかった。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、すなわち変性早期に α シヌクレイン凝集物が交感神経節の神経細胞体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¹⁾

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行きたいと考える。

文 献

- 1) 織茂智之：パーキンソン病及びレヴィ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。臨床神経 2008 ; 48 : 11—24
- 2) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: ¹²³I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999; 67: 189—194
- 3) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al: [¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. Intern Med 2003; 42: 127—128
- 4) 織茂智之：MIBG 心筋シンチグラフィ。内科 2007 ; 99 : 836—839
- 5) 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
- 6) Amino T, Orimo S, Itoh Y, et al: Profound cardiac sympathetic denervation occurs in Parkinson disease. Brain Pathol 2005; 15: 29—34
- 7) 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
- 8) 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
- 9) 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
- 10) Orimo S, Uchihara T, Nakamura A, et al: Axonal α -synuclein aggregates herald centripetal degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson disease. Brain 2008; 131: 642—650

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

Satoshi Orimo, M.D.

Department of Neurology, Kanto Central Hospital

Cardiac uptake of meta-iodobenzylguanidine (MIBG) is specifically reduced in Lewy body disease (LBD). To see pathological basis of the reduced cardiac uptake of MIBG in LBD, we immunohistochemically examined cardiac tissues from patients with LBD, related movement disorders and Alzheimer's disease (AD). In LBD, cardiac sympathetic denervation occurs, which accounts for the reduced cardiac uptake of MIBG. Patients with LBD have Lewy bodies (LBs) in the nervous system, whereas patients with the other neurodegenerative parkinsonism, parkin-associated Parkinson's disease (PD) and AD and have no LBs. Therefore, cardiac sympathetic denervation is closely related to the presence of LBs in a wide range of neurodegenerative processes. We further investigate how α -synuclein aggregates are involved in degeneration of the cardiac sympathetic nerve in PD. Accumulation of α -synuclein aggregates in the distal axons of the cardiac sympathetic nervous system precedes that of neuronal somata or neurites in the paravertebral sympathetic ganglia and that it heralds centripetal degeneration of the cardiac sympathetic nerve in PD. This chronological and dynamic relationship between α -synuclein aggregates and degeneration of the cardiac sympathetic nervous system may represent the pathological mechanism underlying a common degenerative process in PD.

(Clin Neurol, 48: 831—834, 2008)

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