

Q and A 1-1

レム睡眠行動障害, 嗅覚低下, 便秘はパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・パーキンソニズムを呈する患者にレム睡眠行動障害 (RBD) が認められた場合, パーキンソン病の可能性が高い。ただし特異度は高いが, パーキンソン病における RBD の頻度は 30~50% 程度であり, 感度は低い。
- ・嗅覚低下はパーキンソン病患者の 90% に認められ, 他のパーキンソニズムおよび健常対照と鑑別する感度は高く, 特異度も良好である。
- ・便秘は運動症状の発症前から認められることが多く, パーキンソン病患者で高頻度にみられるため感度は高いが, 一般人口での頻度も高く特異度は低い。

背景・目的

パーキンソン病では, 運動症状発現時には既に黒質ニューロンは 50% 以上脱落しているため, 神経保護治療を適用するためにはできるだけ早期に診断することが重要である。

パーキンソン病では, 既に神経変性は始まっているが運動症状が発現していない, 前駆期が存在する。この前駆期から運動症状発現早期にかけて認められる頻度の高い非運動症状として, レム睡眠行動障害, 嗅覚低下, 便秘が挙げられ, これらがパーキンソン病の早期診断に役立つバイオマーカーとして利用できるのではないかと考えられるようになった。

解説

1. レム睡眠行動障害 rapid eye movement sleep behavior disorder (RBD)

一般人口における RBD の頻度は 0.05~0.5% であるのに対し, パーキンソン病では 30~50%, レヴィ小体型認知症 dementia with Lewy body (DLB) で 50~80%, 多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) では 80~95% とされる¹⁻³⁾。

RBD はアルツハイマー病, 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), 脊髄小脳失調症 spinocerebellar ataxia (SCA) 3 型, ハンチントン病, 筋萎縮性側索硬化症 amyotrophic lateral sclerosis (ALS) などでも報告があるが, いずれも極めてまれである¹⁾。日本人での検討では, RBD はパーキンソン病 93 例の 32.3% にみられたが, PSP 20 例では 1 例もみられなかった⁴⁾。認知症かパーキンソニズムに加えて RBD を呈した患者 43 例の病理診断は, レヴィ小体病 (パーキンソン病または DLB)

が36例(83.7%)、MSAが5例(11.6%)、PSPが1例、アルツハイマー病が1例で、シヌクレイノパチーが95%を占めた¹⁾。

Munhozら⁵⁾は臨床診断されたシヌクレイノパチーにおけるRBDの陽性的中率、感度、特異度を82.3%、69.4%、68.6%としている。

RBDを伴った日本人パーキンソン病患者のうち、40%でRBDが運動症状よりも6.6～17.5年先行していた^{3,6)}。神経疾患を伴わないRBD患者は、診断から5年で30～45%、10年で50～75%、15年で90%がパーキンソン病、DLB、MSAのいずれかを発症する^{7,8)}。ポリソムノグラフィで厳密に診断したRBD患者29例の前方視的観察では、RBDの発症から12.7年、診断から3.7年で38%がパーキンソン病を発症した⁹⁾。IranzoらはRBD患者44例のうち、発症から11.5年、診断から5.1年で9例がパーキンソン病、6例がDLB、1例がMSAを発症したと報告している¹⁰⁾。

2015年にMovement Disorder Society (MDS)から提唱された、研究を前提とした前駆期パーキンソン病の診断基準¹¹⁾では、ある症候が認められた場合にパーキンソン病である尤度比likelihood ratio (LR)をどの程度上げるかを LR^+ 、認められない場合にどの程度尤度比を下げるかを LR^- として、それぞれの症候を重み付けしている。これによると、ポリソムノグラフィによって確認されたRBDの LR^+ は130と極めて高く、パーキンソン病の存在を強く示唆している。一方、日常臨床で用いられるRBD質問票によるRBDの LR^+ は2.3、 LR^- は0.76であった¹¹⁾。

2. 嗅覚低下

パーキンソン病では、進行期も含めると90%の患者で嗅覚が低下するのに対して、PSP、CBD、脳血管性パーキンソニズム、薬剤性パーキンソニズム、本態性振戦では低下せず、MSAでは低下することがあるが程度は軽い¹²⁾。

パーキンソン病群と、MSA、PSP、CBDおよび健常対照群との比較では、パーキンソン病群は他のいずれの群と比較しても嗅覚が有意に低下しており、University of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT)のカットオフ値を25点とすると、他の群と鑑別する感度は77%、特異度は85%であった¹³⁾。病理診断されたパーキンソン病を健常対照と鑑別する感度と特異度は、UPSITのカットオフ値を22点未満とするとそれぞれ90%、85%であった¹⁴⁾。しかし、嗅覚はアルツハイマー病でも低下するため注意が必要である¹²⁾。

Odor Stick Identification Test for Japanese (OSIT-J)を用いた日本人患者での検討でも、パーキンソン病ではMSA、PSP、健常対照群に比べて有意に嗅覚が低下しており、receiver operating characteristic (ROC) 曲線に基づくパーキンソン病識別のarea under the curve (AUC)は、健常対照、MSA、PSPに対してそれぞれ0.97、0.87、0.81といずれも良好であった¹⁵⁾。Izawaらは日本人パーキンソン病患者におけるOSIT-Jの感度を84.8%、特異度を78.1%としている¹⁶⁾。

早期パーキンソン病患者での検討では、発症後1年以内のパーキンソン病では68%に嗅覚低下が認められる¹⁷⁾。発症後2年以内のパーキンソン病では、他のパーキンソニズムに対する嗅覚低下の感度、特異度、陽性的中率は75%、70%、88%¹⁸⁾。発症後3年以内のパーキンソン病と健常対照のROC曲線解析では、嗅覚低下のAUCは0.81であった¹⁹⁾。

パーキンソン病発症リスクの検討では、50歳以上でパーキンソニズムのない1,260名の前方視的調査で、パーキンソン病を発症した人の75%では診断前2年以内に嗅覚が低下していたが、発症していない人での嗅覚低下は14.2%で、感度75%、特異度86%であった²⁰⁾。ま

た、パーキンソニズムも認知症も認めない71歳以上の男性2,267名の方前視的観察では、 4.0 ± 1.9 年で35名がパーキンソン病を発症し、嗅覚低下が軽い群に対する嗅覚最大低下群のオッズ比 (OR) は5.2であった²¹⁾。8,000名以上の大規模な Honolulu-Asia Aging Study でも、嗅覚低下はパーキンソン病の診断前4年間においては有意なマーカーであるとしている²²⁾。

MDS基準では、嗅覚低下の LR^+ は4.0、 LR^- は0.43であった¹¹⁾。

3. 便秘

パーキンソン病における便秘の頻度は20~80%と幅広いが、健常対照では10~20%とされ、パーキンソン病患者で明らかに頻度が高い。パーキンソン病の発症前に便秘を有するORは健常対照に比べて2.48と高く、運動症状の発現より20年以上先行していた²³⁾。日本人パーキンソン病患者の検討でも78.7%に便秘を認め、そのうちの44.6%で便秘が運動症状の発現に18.1年先行していた²⁴⁾。

前方視的研究としては、33,901名の一般男性と93,767名の一般女性を6年間経過観察し、男性156名、女性402名でパーキンソン病が発症した。便秘があった人の6年間のパーキンソン病発症リスクは男性で4.98、女性で2.15であった²⁵⁾。

Abbott ら²⁶⁾ は6,790名の50歳以上の男性を24年間経過観察し、96名が平均12年でパーキンソン病を発症した。排便が1日1回未満の便秘症患者におけるパーキンソン病発症リスクは、排便が1日2回の人に比べて4.1倍高かった。

Lin ら²⁷⁾ は認知症・パーキンソニズムのない55万人あまりの参加者を平均5.5年経過観察し、パーキンソン病を発症した2,336名のハザード比は、便秘のなかった人に比べて、軽度便秘で2.84、中等度便秘で5.22、高度便秘で10.47と、便秘の程度が強いほど増加した。しかし、粗発生率は高度便秘でも年間10万人のうち463人であり、パーキンソン病発症の予測因子としては弱い。

MDS基準では、便秘の LR^+ は2.2、 LR^- は0.80であった¹¹⁾。

4. 複数因子の合併

RBD患者では健常対照群に比して有意に嗅覚が低下しており^{28,29)}、RBDを伴うパーキンソン病患者では、伴わない患者に比して有意に便秘の頻度が高い³⁰⁾。

パーキンソニズムのない一般住民のドパミントランスポーター dopamine transporter (DaT) SPECT (single photon emission computed tomography) で β -CIT [2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane] 集積低下が認められたのは、嗅覚低下のない人では1%だったのに対し、嗅覚が低下した人では11%、さらに男性で便秘のある人では40%以上であった³¹⁾。

神経症状のない4,999名に嗅覚テストとアンケート調査を実施し、嗅覚が低下していた669名では便秘、RBD、うつなど、複数の非運動症状があると答えた人が有意に多かった³²⁾。また、10,101名のパーキンソン病患者が診断前に自覚していた非運動症状は、非パーキンソン病患者と比べて嗅覚低下と便秘が有意に高率であった³³⁾。

臨床に用いる際の注意点

RBDは患者自身では気づきにくく、家族もパーキンソン病との関連を認識していないことが多いので、積極的な問診が必要である。適切な質問票を用いたり、必要に応じてポリソムノグラフィを施行することが有用である。

嗅覚が低下しているパーキンソン病患者のうち、嗅覚低下を自覚しているのは40%のみで、問診だけでは不十分であり、スクリーニング検査が有用である³⁴⁾。UPSITは高齢者では10年で3.2点ずつ低下する³⁵⁾ため、年齢を考慮した判定が必要である。

便秘はパーキンソン病発症の危険因子であり、適切な管理が望ましい。

文献

- 1) Boeve BF. REM sleep behavior disorder : Updated review of the core features, the REM sleep behavior disorder-neurodegenerative disease association, evolving concepts, controversies, and future directions. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 ; 1184 : 15-54.
- 2) Schenck CH, Boeve BF. The strong presence of REM sleep behavior disorder in PD : clinical and research implications. *Neurology.* 2011 ; 77(11) : 1030-1032.
- 3) Nihei Y, Takahashi K, Koto A, et al. REM sleep behavior disorder in Japanese patients with Parkinson's disease : a multi-center study using the REM sleep behavior disorder screening questionnaire. *J Neurol.* 2012 ; 259(8) : 1606-1612.
- 4) Nomura T, Inoue Y, Takigawa H, et al. Comparison of REM sleep behaviour disorder variables between patients with progressive supranuclear palsy and those with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(4) : 394-396.
- 5) Munhoz RP, Teive HA. REM sleep behaviour disorder : how useful is it for the differential diagnosis of parkinsonism? *Clin Neurol Neurosurg.* 2014 ; 127 : 71-74.
- 6) Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, et al. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder : are there any clinical differences? *Eur Neurol.* 2009 ; 61(3) : 164-170.
- 7) Schenck CH, Boeve BF, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder or dementia in 81% of older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder : a 16-year update on a previously reported series. *Sleep Med.* 2013 ; 14(8) : 744-748.
- 8) Iranzo A, Fernández-Arcos A, Tolosa E, et al. Neurodegenerative disorder risk in idiopathic REM sleep behavior disorder : study in 174 patients. *PLoS One.* 2014 ; 9(2) : e89741.
- 9) Schenck CH, Bundlie SR, Mahowald MW. Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Neurology.* 1996 ; 46(2) : 388-393.
- 10) Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder : a descriptive study. *Lancet Neurol.* 2006 ; 5(7) : 572-577.
- 11) Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1600-1611.
- 12) Doty RL. Olfaction in Parkinson's disease and related disorders. *Neurobiol Dis.* 2012 ; 46(3) : 527-552.
- 13) Wenning GK, Shephard B, Hawkes C, et al. Olfactory function in atypical parkinsonian syndromes. *Acta Neurol Scand.* 1995 ; 91(4) : 247-250.
- 14) Driver-Dunckley E, Adler CH, Hentz JG, et al. Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(11) : 1260-1262.
- 15) Suzuki M, Hashimoto M, Yoshioka M, et al. The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressive supra nuclear palsy. *BMC Neurol.* 2011 ; 11 : 157.
- 16) Izawa MO, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Combination of transcranial sonography, olfactory testing, and MIBG myocardial scintigraphy as a diagnostic indicator for Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012 ; 19(3) : 411-416.
- 17) Henderson JM, Lu Y, Wang S. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease : a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2003 ; 74(7) : 956-958.
- 18) Busse K, Heilmann R, Kleinschmidt S, et al. Value of combined midbrain sonography, olfactory and motor function assessment in the differential diagnosis of early Parkinson's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 ; 83(4) : 441-447.
- 19) Diederich NJ, Pieri V, Hipp G, et al. Discriminative power of different nonmotor signs in early Parkinson's disease. A case-control study. *Mov Disord.* 2010 ; 25(7) : 882-887.
- 20) Lerche S, Seppi K, Behnke S, et al. Risk factors and prodromal markers and the development of Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014 ; 261(1) : 180-187.
- 21) Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2008 ; 63(2) : 167-173.
- 22) Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, et al. Pre-motor features of Parkinson's disease : the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(Suppl 1) : S199-S202.
- 23) Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease : A case-control study. *Neurology.* 2009 ; 73(21) : 1752-1758.
- 24) Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease : association between decreased water intake and constipation. *J Neurol.* 2004 ; 251(Suppl 7) : VII18-23.
- 25) Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. A prospective study of bowel movement frequency and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol.* 2011 ; 174(5) : 546-551.
- 26) Abbott RD, Petrovitch H, White LR, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease.

- Neurology. 2001 ; 57(3) : 456-462.
- 27) Lin CH, Lin JW, Liu YC, et al. Risk of Parkinson's disease following severe constipation : a nationwide population-based cohort study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 ; 20(12) : 1371-1375.
 - 28) Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, et al. Markers of neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder and Parkinson's disease. *Brain.* 2009 Dec ; 132(Pt 12) : 3298-3307.
 - 29) Iwanami M, Miyamoto T, Miyamoto M, et al. Relevance of substantia nigra hyperechogenicity and reduced odor identification in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med.* 2010 ; 11(4) : 361-365.
 - 30) Yoritaka A, Ohizumi H, Tanaka S, et al. Parkinson's disease with and without REM sleep behaviour disorder : are there any clinical differences? *Eur Neurol.* 2009 ; 61(3) : 164-170.
 - 31) Jennings D, Siderowf A, Stern M, et al. Imaging prodromal Parkinson disease : the Parkinson Associated Risk Syndrome Study. *Neurology.* 2014 ; 83(19) : 1739-1746.
 - 32) Siderowf A, Jennings D, Eberly S, et al. Impaired olfaction and other prodromal features in the Parkinson At-Risk Syndrome Study. *Mov Disord.* 2012 ; 27(3) : 406-412.
 - 33) Breen KC, Drutty G. Non-motor symptoms of Parkinson's disease : the patient's perspective. *J Neural Transm (Vienna).* 2013 ; 120(4) : 531-535.
 - 34) Hawkes CH, Shephard BC, Daniel SE. Olfactory dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997 ; 62(5) : 436-446.
 - 35) McKinnon JI, Evidente V, Driver-Dunckley E, et al. Olfaction in the elderly : a cross-sectional analysis comparing Parkinson's disease with controls and other disorders. *Int J Neurosci.* 2010 ; 120(1) : 36-39.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 レム睡眠行動障害

"Parkinson Disease" [Majr] AND "REM sleep behavior disorder" [Majr] NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2014" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
165 件

#2 嗅覚低下

"Parkinson Disease" [Majr] AND "Olfaction Disorders" [Mesh] NOT "diagnosis" [Majr] NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2014" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
199 件

#3 便秘

("Parkinson Disease" [Mesh] OR parkinson [TI]) AND "Constipation" [Mesh] NOT "Case Reports" [PT] NOT (Animals [MH] NOT Humans [MH]) AND ("1983" [DP] : "2014" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
108 件

2015 年の重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

医中誌では参考となる文献は見つからなかった。

Q and A 1-2 | 画像検査はパーキンソン病の診断に有用か

これまで、パーキンソン病の臨床診断は、主に臨床経過、臨床症状、神経学的所見に基づいて行われ、脳 MRI（主に 1.5 テスラを用い、必ずしも 3 テスラは必要ない）などの形態画像検査は他疾患の除外のために行われてきた。近年の画像検査の進歩を踏まえて、パーキンソン病の診断におけるエビデンスを確認する。

Q and A 1-2-1

MRI はパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・現時点では、パーキンソン病を直接支持する異常所見を画像化するには必ずしも十分ではないが、鑑別疾患の除外のためには有用である。

背景・目的

近年、脳 MRI 撮像法の進歩により、パーキンソン病を直接支持する所見が報告されている。そこで、従来の撮像法による鑑別所見と新しい撮像法によるパーキンソン病を直接支持する所見におけるエビデンスを確認する。

解説

パーキンソン病では、神経変性に伴う鉄沈着を反映して、T2 強調画像、T2* 強調画像、磁化率強調画像 susceptibility-weighted imaging (SWI) において中脳黒質が健常成人よりも低信号を示す¹⁻³⁾。ニューロメラニン強調画像（主に 3 テスラ）では、健常成人の神経細胞は含有するニューロメラニンを反映して、中脳黒質、青斑核が高信号域として描出されるが、パーキンソン病では、同部位の神経細胞が脱落するために、健常成人よりも減弱する⁴⁾。また健常成人では黒質緻密部の nigrosome 1 が SWI（主に 3 テスラ）で描出され swallow tail appearance を示すが、パーキンソン病ではこれが消失する⁵⁾。

多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) との鑑別点として、以下の所見がある場合には、MSA が支持される^{2,3)}：被殻の萎縮、矢状断画像における橋底部の萎縮、軸位断の T2 強調画像における橋の十字サイン (hot cross bun sign)、小脳皮質の萎縮、中小脳脚の萎縮や T2 強調画像での高信号、SWI で被殻後部や視床枕の低信号⁶⁾、T1 強調画像で被殻後部の高信号⁷⁾、T2 強調画像で被殻外縁に線状の高信号 (hyperintense putaminal rim sign)（主に 1.5 テスラ）⁸⁾。

進行性核上性麻痺 progressive supranuclear palsy (PSP) との鑑別点として、中脳被蓋部の形態が参考になる。視覚的評価では、T1 強調画像矢状断における中脳被蓋部は、パーキンソン病や健常成人では凸型のふくらみのある構造を示すが、PSP では同部の萎縮を反映して、直線

状や陥凹してハチドリの頭部に似た構造 (hummingbird appearance) を示す⁹⁾。定量的評価としては、中脳の前後径^{9,10)}、中脳/橋の面積比率¹¹⁾、MR パーキンソンニズムインデックス Magnetic Resonance Parkinsonism Index (MRPI: 橋の面積/中脳の面積×中小脳脚の幅/上小脳脚の幅)¹²⁾ を用いた報告がある。他にも、上小脳脚の萎縮、FLAIR (fluid attenuated inversion recovery) 画像での上小脳脚の高信号¹³⁾ があるときには、PSP が支持される。

大脳皮質基底核変性症 corticobasal degeneration (CBD) との鑑別点として、前頭葉や頭頂葉の萎縮の左右差に関する報告^{14,15)} が多い。一方で、生前の MRI 所見は病理診断で確定された CBD に特異的ではなかったとの報告¹⁶⁾ もあり、有用性には検証の余地がある。

血管性パーキンソン症候群を除外するためには、中脳黒質、淡蒼球外節、視床の外腹側核、広範な前頭葉領域、広範な皮質下白質に梗塞あるいは慢性虚血の所見がないことを確認する¹⁷⁾。

先端的な撮像法であるが、パーキンソン病においても拡散テンソル画像を用いると、大脳白質¹⁸⁾ や中脳黒質¹⁹⁾ に微小構造変化があること、安静時 functional MRI を用いると基底核ネットワークに異常があること²⁰⁾、などの変化が検出される。

臨床に用いる際の注意点

各疾患における特徴的所見も、病期、病型などによっては認めない可能性があること、さらに、画像所見は MRI の磁場強度、撮像条件に依存することに注意が必要である。

文献

- 1) Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res.* 2010; 1330: 124-130.
- 2) Ramli N, Nair SR, Ramli NM, et al. Differentiating multiple-system atrophy from Parkinson's disease. *Clin Radiol.* 2015; 70(5): 555-564.
- 3) Bhattacharya K, Saadia D, Eisenkraft B, et al. Brain magnetic resonance imaging in multiple-system atrophy and Parkinson disease: a diagnostic algorithm. *Arch Neurol.* 2002; 59(5): 835-842.
- 4) Sasaki M, Shibata E, Tohyama K, et al. Neuromelanin magnetic resonance imaging of locus ceruleus and substantia nigra in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 2006; 17(11): 1215-1218.
- 5) Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS, et al. The "swallow tail" appearance of the healthy nigrosome—a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. *PLoS One.* 2014; 9(4): e93814.
- 6) Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *Am J Neuroradiol.* 2012; 33(2): 266-273.
- 7) Ito S, Shirai W, Hattori T. Putaminal hyperintensity on T1-weighted MR imaging in patients with the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Am J Neuroradiol.* 2009; 30(4): 689-692.
- 8) Schrag A, Kingsley D, Phatouros C, et al. Clinical usefulness of magnetic resonance imaging in multiple system atrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65(1): 65-71.
- 9) Righini A, Antonini A, De Notaris R, et al. MR imaging of the superior profile of the midbrain: differential diagnosis between progressive supranuclear palsy and Parkinson disease. *Am J Neuroradiol.* 2004; 25(6): 927-932.
- 10) Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, et al. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy. *Arch Neurol.* 2001; 58(7): 1076-1079.
- 11) Cosottini M, Ceravolo R, Faggioni L, et al. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116(1): 37-42.
- 12) Quattrone A, Nicoletti G, Messina D, et al. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Radiology.* 2008; 246(1): 214-221.
- 13) Kataoka H, Tonomura Y, Taoka T, et al. Signal changes of superior cerebellar peduncle on fluid-attenuated inversion recovery in progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14(1): 63-65.
- 14) Soliveri P, Monza D, Paridi D, et al. Cognitive and magnetic resonance imaging aspects of corticobasal degeneration and

- progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 1999 ; 53(3) : 502-507.
- 15) Hauser RA, Murtaugh FR, Akhter K, et al. Magnetic resonance imaging of corticobasal degeneration. *J Neuroimaging*. 1996 ; 6(4) : 222-226.
 - 16) Josephs KA, Tang-Wai DF, Edland SD, et al. Correlation between antemortem magnetic resonance imaging findings and pathologically confirmed corticobasal degeneration. *Arch Neurol*. 2004 ; 61(12) : 1881-1884.
 - 17) Zijlmans JC, Daniel SE, Hughes AJ, et al. Clinicopathological investigation of vascular parkinsonism, including clinical criteria for diagnosis. *Mov Disord*. 2004 ; 19(6) : 630-640.
 - 18) Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2012 ; 33(3) : 727-739.
 - 19) Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2009 ; 72(16) : 1378-1384.
 - 20) Szewczyk-Krolkowski K, Menke RA, Rolinski M, et al. Functional connectivity in the basal ganglia network differentiates PD patients from controls. *Neurology*. 2014 ; 83(3) : 208-214.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 "Parkinson Disease" [Mesh] OR "Supranuclear Palsy, Progressive" [Mesh] AND "Magnetic Resonance Imaging" [Mesh] AND English [LA] AND "Humans" [Mesh] NOT Letter [PT] NOT Comment [PT] NOT "Deep Brain Stimulation" [Mesh] NOT "Ultrasonography, Doppler, Transcranial" [Mesh] AND ("1983/01/01" [date-publication] : "2015/12/31" [date-publication])
1,722 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 ((Parkinson 病/TH OR パーキンソン病/AL) AND (MRI/TH OR MRI/AL) AND (診断/TH OR 診断/AL)) AND (PT = 原著論文, 会議録除く ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR (診断/TI)))
404 件

上記検索式を用いて、パーキンソン病の鑑別診断に役立つ総説論文、原著論文を検索し、これらの論文で引用されている論文もハンドサーチで追加した。

MIBG 心筋シンチグラフィはパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・パーキンソン病と、その他のパーキンソン症候群を鑑別する際の感度、特異度はともに80%以上あり、鑑別診断上有用である。

背景・目的

パーキンソン病と黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群（進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症）との鑑別は、特に発症早期には困難な症例が存在し、機能画像検査などによる補助診断が重要な位置を占めるようになってきた。このようななか、2015年に Movement Disorder Society (MDS) で提唱されたパーキンソン病の臨床診断基準の支持的基準に、MIBG 心筋シンチグラフィでの集積低下が取り入れられた¹⁾。そこで、パーキンソン病の臨床診断における MIBG 心筋シンチグラフィについてのエビデンスを確認する。

解説

3 (*meta*)-iodobenzylguanidine (MIBG) はノルアドレナリンの生理的アナログであり、MIBG 心筋シンチグラフィにより心臓交感神経の機能と分布を評価することができる。パーキンソン病を含むレヴィ小体病では、心臓交感神経の変性・脱落に伴い、心臓の MIBG 集積が低下する²⁾。MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下の程度は、病理学的に心臓交感神経の脱落の程度と相関する³⁾。

MIBG 心筋シンチグラフィは、パーキンソン病とそれ以外の疾患の鑑別に有用であり、13 研究のメタ解析では、パーキンソン病と黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群の鑑別における感度、特異度は、早期像で 82.6%、89.2%、後期像で 89.7%、82.6% であった⁴⁾。19 研究のメタ解析では、パーキンソン病と他のパーキンソン症候群との鑑別における感度、特異度は 88%、85%⁵⁾、12 研究のメタ解析では、パーキンソン病と多系統萎縮症との鑑別における感度、特異度は 89%、77% であった⁶⁾。運動症状と MIBG 集積の程度との相関については一定の見解が得られていない^{7,8)}。

施設ごとに異なるシンチカメラ、コリメーター、region of interest (ROI) の設定により、得られる心臓/縦隔 heart/mediastinum (H/M) 比にはばらつきがみられるため、各施設で得られる H/M 比を標準化する方法が報告された⁹⁾。全国の施設で順次標準化が行われており、多施設研究や施設間での比較検討が可能となった。

図 1 はプラナー正面像（標準化後）の後期像である。

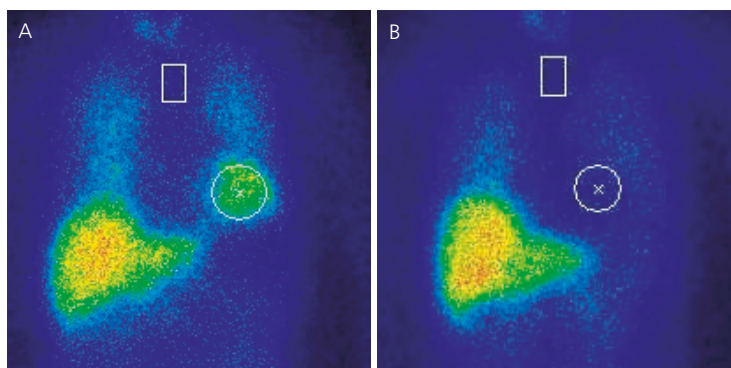


図1 | パーキンソン病の MIBG 心筋シンチグラフィ

プランナー正面像の後期像。

A：健康成人(71 歳，女性)，MIBG 集積は正常で，標準化 H/M 比(3.43)も正常値(2.2 以上)である。

B：パーキンソン病患者(70 歳，女性)，MIBG 集積はほとんど認められず，H/M 比(1.29)も 2.2 未満と低下している。

臨床に用いる際の注意点

臨床的にパーキンソニズムを示さない偶発的レヴィ小体病¹⁰⁾や自律神経ニューロパチーの合併，三環系抗うつ薬，ラベタロールなどの薬剤の併用¹¹⁾などにより，MIBG 集積が低下することがある。また発症早期で特に振戦優位型，一部の家族性パーキンソン病では集積正常例がある¹²⁾ので，注意が必要である。

文献

- 1) Postuma R, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1591-1601.
- 2) 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(6) : 583-588.
- 3) Takahashi M, Ikemura M, Oka T, et al. Direct quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2015 ; 86(9) : 939-944.
- 4) Orimo S, Suzuki M, Inaba A, et al. ¹²³I-MIBG myocardial scintigraphy for differentiating Parkinson's disease from other neurodegenerative parkinsonism : A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 ; 18(5) : 494-500.
- 5) Treglia G, Cason E, Stefanelli A, et al. MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism : a meta-analysis. *Clin Auton Res.* 2012 ; 22(1) : 43-55.
- 6) Treglia G, Stefanelli A, Cason E, et al. A systematic review and a meta-analysis : Diagnostic performance of iodine-123-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in differential diagnosis between Parkinson's disease and multiple-system atrophy. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012 ; 113(10) : 823-829.
- 7) Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, et al. Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 ; 22(7) : 1004-1008.
- 8) Chiaravalloti A, Stefani A, Tavorozza M, et al. Different patterns of cardiac sympathetic denervation in tremor-type compared to akinetic-rigid-type Parkinson's disease : molecular imaging with ¹²³I-MIBG. *Mol Med Rep.* 2012 ; 6(6) : 1337-1342.
- 9) Nakajima K, Okuda K, Yoshimura M, et al. Multicenter cross-calibration of I-123 metaiodobenzylguanidine heart-to-mediastinum ratios to overcome camera-collimator variations. *J Nucl Cardiol.* 2014 ; 21(5) : 970-978.
- 10) Orimo S, Takahashi A, Uchiyama T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol.* 2007 ; 17(1) : 24-30.
- 11) Jacobson AF, Travin MI. Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart : Comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol.* 2015 ; 22(5) : 980-993.
- 12) 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の意義. *Brain Nerve.* 2012 ; 64(4) : 403-412.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((("3-Iodobenzylguanidine" [Mesh]) OR (meta-iodobenzylguanidine [TIAB]) OR (MIBG [TIAB]))) AND ("Parkinson Disease/diagnosis" [Mesh]) OR ("Lewy Body Disease/diagnosis" [Mesh]) OR (parkinson* [TI]))) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND 1983 [DP] :2015 [DP])
257 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((((((パーキンソニズム/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND ((MIBG/TA) OR ((心筋血流イメージング/TH OR 心筋シンチグラフィ/AL)))))) AND (PT=会議録除く and CK=ヒト))) AND (SH=診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断))) AND (PT=原著論文, 総説)
11 件

ドパミントランスポーター (DAT) シンチグラフィはパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・パーキンソン病と、本態性振戦や黒質線条体系の変性を伴わないパーキンソン症候群との鑑別に有用である。

背景・目的

パーキンソン病とその他のパーキンソン症候群や本態性振戦との鑑別は、特に発症早期には困難な症例が存在し、機能画像検査などによる補助診断が重要な位置を占めるようになってきた。このようななか、2015年に Movement Disorder Society (MDS) で提唱されたパーキンソン病の臨床診断基準〔序章 1 (3 頁) 参照〕に、ドパミントランスポーター dopamine transporter (DAT) シンチグラフィを含めて機能画像検査が正常であることが、絶対的除外基準に取り入れられた¹⁾。そこで、パーキンソン病の臨床診断における DAT シンチグラフィについてのエビデンスを確認する。

解説

DAT シンチグラフィは、線条体にあるドパミン神経細胞終末部のシナプス前機能を評価することができる画像検査で、黒質線条体系 (黒質ドパミン神経細胞シナプス前終末) の変性を伴うパーキンソン症候群では DAT を標識する物質 (イオフルパン) の集積が低下する。DAT シンチグラフィでの経時的集積低下は、健常成人では年間 0.6~2.5% に対し、パーキンソン病患者では年間およそ 5~13% である²⁾。発症早期に集積は低下しやすいが、進行期にはあまり低下しない³⁾。

DAT シンチグラフィの集積の程度は、病理学的に黒質の神経細胞脱落の程度と相関する⁴⁾。また集積の程度は、パーキンソン病の運動機能の重症度と相関し、運動緩慢、姿勢、歩行、会話、表情と相関するが、振戦とは相関しない⁵⁾。集積の程度とパーキンソン病の病状の進行・予後との相関については一定の見解が得られていない。

DAT シンチグラフィは、黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群とそれ以外の疾患を鑑別する際に有効である。4つの多施設研究のプール解析によると、黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群 (パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、レヴィ小体型認知症) と、伴わない疾患や健常成人 (本態性振戦、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、健常成人) を鑑別する際の感度は 88.7%、特異度は 91.2% であった⁶⁾。しかしパーキンソン病とその他の黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群との鑑別は難しい。DAT シンチグラフィによるパーキンソン症候群と本態性振戦の鑑別は、感度、特異度がともに 93% であった⁷⁾。5研究のメタ解析では、パーキンソン病と薬剤性パーキンソン症候群の鑑別における感度、特異度は

86.2%, 93.8% で、パーキンソン病と血管性パーキンソン症候群の鑑別における感度、特異度は 86.2%, 92.9% であった⁸⁾。

臨床的にパーキンソン病の診断基準を満たす患者の 3.6~19.6% に、線条体での集積低下を認めない症例 scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs) がみられるが、黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群以外の疾患が含まれている⁹⁾。91 例の SWEDDs 患者を 22 か月フォローした前方視的研究では、2 回目の検査でも 91.7% の症例の集積が正常範囲内であり、44.4% の症例がパーキンソン病以外の診断に変更された¹⁰⁾。しかし SWEDDs の症例のうち、経過中に集積が低下する偽陰性と考えられる黒質線条体系の変性を伴う症例があり、注意が必要である⁹⁻¹¹⁾。

臨床に用いる際の注意点

DAT は加齢とともに減少するので¹²⁾、評価の際には年齢を考慮する必要がある。また SSRI はセロトニントランスポーターへのイオフルパンの結合を阻害するため、バックグラウンドの集積が低下し、線条体集積を過大評価する可能性があるので注意を要する¹³⁾。

文献

- 1) Postuma R, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 ; 30(12) : 1591-1601.
- 2) Winogrodzka A, Booij J, Wolters ECh. Disease-related and drug-induced changes in dopamine transporter expression might undermine the reliability of imaging studies of disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2005 ; 11(8) : 475-484.
- 3) Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism : a longitudinal-CIT SPECT study. *Mov Disord.* 2002 ; 17(1) : 45-53.
- 4) Kraemmer J, Kovacs GG, Perju-Dumbrava L, et al. Correlation of striatal dopamine transporter imaging with post mortem substantia nigra cell counts. *Mov Disord.* 2014 ; 29(14) : 1767-1773.
- 5) Pirker W. Correlation of dopamine transporter imaging with parkinsonian motor handicap : how close is it? *Mov Disord.* 2003 ; 18(Suppl 7) : S43-S51.
- 6) O'Brien JT, Oertel WH, McKeith IG, et al. Is ioflupane I123 injection diagnostically effective in patients with movement disorders and dementia? Pooled analysis of four clinical trials. *BMJ Open.* 2014 ; 4(7) : e005122.
- 7) Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]-FP-CIT SPECT imaging : the [¹²³I]-FP-CIT study group. *Mov Disord.* 2000 ; 15(3) : 503-510.
- 8) Brigo F, Matinella A, Erro R, et al. [¹²³I] FP-CIT SPECT (DaTSCAN) may be a useful tool to differentiate between Parkinson's disease and vascular or drug-induced parkinsonisms : a meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2014 ; 21(11) : 1369-1376.
- 9) Erro R, Schneider SA, Stamelou M, et al. What do patients with scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) have? New evidence and continuing controversies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016 ; 87(3) : 319-323.
- 10) Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology.* 2014 ; 82(20) : 1791-1799.
- 11) Menéndez-González M, Tavares F, Zeidan N, et al. Diagnoses behind patients with hard-to-classify tremor and normal DaT-SPECT : a clinical follow up study. *Front Aging Neurosci.* 2014 ; 6(56) : 1-9.
- 12) Nobili F, Naseri M, De Carli F, et al. Automatic semi-quantification of [¹²³I] FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2 : results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013 ; 40(4) : 213-227.
- 13) 日本核医学会, 日本脳神経核医学研究会(編). イオフルパン診療ガイドライン. 2014 : pp.7-9.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1983/01/01~2015/12/31

#1 (parkinson disease [Mesh] OR parkinson* [TIAB]) AND (CIT-SPECT [TIAB] OR swedd [TIAB] OR DAT-SPECT [TIAB] OR DATScan [TIAB] OR ioflupane [TW] OR "single photon emission computed tomography" [TIAB] OR

"Tomography, Emission-Computed, Single-Photon" [Mesh] OR "dopamine transporter imaging" [TIAB]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND 1983/01/01 [DP]:2015/12/31 [DP]
1,549 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((パーキンソニズム/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND (((("Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins"/TH OR ドパミントランスポーター/AL)) OR (DAT/TA)) AND ((放射性核種イメージング/TH OR シンチグラフィ/AL))) OR ((Ioflupane/TH OR イオフルパン/AL)))) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト)
132 件

1

診断
予後

脳血流シンチグラフィはパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・パーキンソン病の診断を直接支持する異常所見の感度は必ずしも十分ではないが、鑑別疾患の除外のためには有用である。ただし病期、治療などの影響を受けやすいので、慎重な解釈が必要である。

背景・目的

脳血流は、脳血管に構造的異常がないときには、脳の各領域のシナプス密度とその活動度によって決まる¹⁾。健常成人群と比較してある領域の血流が低下している場合には、その領域でのシナプス密度や活動度の低下という、形態あるいは機能的な異常が起きていることを示唆する。このような血流異常は、灰白質萎縮という巨視的な形態異常に先行することが予想され、早期に病態を知ることができる可能性がある。そこで、パーキンソン病の臨床診断における脳血流シンチグラフィと、これと高い相関関係を示すとされる¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 検査についてのエビデンスを確認する。

解説

現在本邦では、¹²³I-IMP、^{99m}Tc-ECD、^{99m}Tc-HMPAO という製剤を用いて脳血流シンチグラフィ検査を行っている。読影は、原画像の視覚的評価や、同世代の複数の健常成人データと比較した統計画像解析を参照して行う。

パーキンソン病では、後頭葉、頭頂葉、前頭葉、両側の後部帯状回、楔前部、前部帯状回に血流低下が起こりうる²⁻⁶⁾。特に、後頭葉の血流低下がパーキンソン病に特徴的であり、認知機能障害の有無にかかわらずに存在し²⁾、レヴィ小体型認知症や認知症を伴うパーキンソン病とアルツハイマー病との鑑別⁷⁾や、パーキンソン病とパーキンソニズム優位の多系統萎縮症 multiple system atrophy (MSA) との鑑別にも役立つ⁸⁾。

FDG-PET 検査は、本邦の日常診療の一環としては使用できないが、糖代謝の程度は、脳血流の程度と高い相関を示すことが知られている⁹⁾。パーキンソニズムを呈する疾患の代謝パターンを解析すると、パーキンソン病では、被殻/淡蒼球、運動・感覚野、橋、小脳では代謝が増加し、頭頂葉、後頭葉、前頭前野では代謝が低下するという Parkinson disease-related spatial covariance pattern (PDRP) を示す¹⁰⁾。一方、MSA では、被殻 (特に後部)、小脳皮質で代謝が低下する¹¹⁾。進行性核上性麻痺では、内側前頭前野、前頭眼野、前頭前皮質腹外側部、尾状核、内側視床、脳幹上部で代謝が低下する¹¹⁾。これらのパターンを定量化すると各疾患の鑑別に役立つ¹⁰⁻¹³⁾。さらに、PDRP を定量化した指標は、罹病期間や治療による症状の改善に相関して変化することにより、パーキンソン病のバイオマーカーになりうる^{14,15)}。PDRP は当初、FDG-PET で同定されたが、後に脳血流シンチグラフィのデータにも同様に使用できる

ことが示された¹³⁾。したがって、脳血流シンチグラフィを読影する際にも、こうした疾患ごとのパターンを意識する必要がある。

臨床に用いる際の注意点

脳血流画像は、バイオマーカーとして期待できる一方で、様々な要因で変化しうること、症例ごとの解析では個体差が強く反映されることに注意が必要である。

文献

- 1) Isaias IU, Antonini A. Single-photon emission computed tomography in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis.* 2010 ; 7(5) : 319-329.
- 2) Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp.* 2012 ; 33(3) : 727-739.
- 3) Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Heterogeneous factors in dementia with Parkinson's disease : IMP-SPECT study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007 ; 13(3) : 174-181.
- 4) Markus HS, Lees AJ, Lennox G, et al. Patterns of regional cerebral blood flow in corticobasal degeneration studied using HMPAO SPECT : comparison with Parkinson's disease and normal controls. *Mov Disord.* 1995 ; 10(2) : 179-187.
- 5) 藤山博司, 菊地誠志, 田代邦雄. SPECT(シングルフォトン・エミッション CT)の Parkinson 病への応用. ¹²³I-IMP ARG 法 SPECT による Parkinson 病及び近縁疾患の病態評価. *日本臨床.* 1997 ; 55(1) : 238-242.
- 6) Mito Y, Yoshida K, Yabe I, et al. Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2005 ; 107(5) : 396-403.
- 7) Song IU, Chung YA, Chung SW, et al. Early diagnosis of Alzheimer's disease and Parkinson's disease associated with dementia using cerebral perfusion SPECT. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014 ; 37(5-6) : 276-285.
- 8) Song IU, Yoo I, Chung YA, et al. The value of brain perfusion SPECT for differentiation between mildly symptomatic idiopathic Parkinson's disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Nucl Med Commun.* 2015 ; 36(10) : 1049-1054.
- 9) Jueptner M, Weiller C. Review : does measurement of regional cerebral blood flow reflect synaptic activity? Implications for PET and fMRI. *Neuroimage.* 1995 ; 2(2) : 148-156.
- 10) Eckert T, Tang C, Eidelberg D. Assessment of the progression of Parkinson's disease : a metabolic network approach. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(10) : 926-932.
- 11) Eckert T, Tang C, Ma Y, et al. Abnormal metabolic networks in atypical parkinsonism. *Mov Disord.* 2008 ; 23(5) : 727-733.
- 12) Eckert T, Van Laere K, Tang C, et al. Quantification of Parkinson's disease-related network expression with ECD SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 ; 34(4) : 496-501.
- 13) Feigin A, Antonini A, Fukuda M, et al. Tc-99m ethylene cysteinyl dimer SPECT in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord.* 2002 ; 17(6) : 1265-1270.
- 14) Asanuma K, Tang C, Ma Y, et al. Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain.* 2006 ; 129(Pt 10) : 2667-2678.
- 15) Feigin A, Fukuda M, Dhawan V, et al. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001 ; 57(11) : 2083-2088.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (parkinson disease [Mesh] OR parkinson* [TIAB]) AND ((("Cerebrovascular Circulation" [Mesh]) OR (blood [TIAB] OR perfusion [TIAB] OR network [TIAB]) OR ("Brain/blood" [Mesh] OR "Brain/blood supply" [Mesh])) AND ("single photon emission computed tomography" [TIAB] AND "Tomography, Emission-Computed" [Mesh] OR "Positron-Emission Tomography" [Mesh] OR SPECT [TIAB] OR "Diagnosis, Differential" [Mesh]) AND (English [LA] OR Japanese [LA]) AND 1983 [DP] :2015 [DP])

401 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((((パーキンソンズ病/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND (脳循環/TH OR 脳血流/AL) AND (SPECT/TH))) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト))) AND (PT=原著論文, 総説)

96 件

経頭蓋超音波検査はパーキンソン病の診断に有用か

回答

- ・パーキンソン病と、その他のパーキンソン症候群との鑑別に有用であることが主に欧米から報告されている。しかし、本邦では高齢女性の約半数の中脳描出が困難である。

背景・目的

1995年、経頭蓋超音波検査によりパーキンソン病の黒質が高輝度を示すことが初めて報告されたが¹⁾、その後数多く追認されている。そこで経頭蓋超音波検査の手技とパーキンソン病の臨床診断におけるエビデンスを確認する。

解説

経頭蓋超音波検査では、側頭骨窓から14～16 cmの深度で、1～4 MHzの低周波帯プローブを用いて中脳を描出し、解剖学的に黒質に相当する部分を評価する。黒質高輝度は半定量的評価より、面積測定による定量的評価のほうが高い評価者内信頼性と評価者間信頼性が示されている¹⁾。健常成人(138例)とパーキンソン病患者(105例)で黒質高輝度面積が 0.21 cm^2 以上をカットオフにすると、感度83%、特異度90%であったと報告されている²⁾。超音波検査の欠点として解像度の低さが挙げられる。側頭骨窓の状態によっては超音波の透過性が低くなり中脳の観察ができないことがある。本邦では、特に高齢女性において中脳の観察困難例が多く、骨粗鬆症の併存が要因として考えられる³⁾。

経頭蓋超音波検査は、パーキンソン病とその他のパーキンソン症候群の鑑別に有効である。35研究のメタ解析によると、黒質高輝度はパーキンソン病患者1,334例のうち1,167例(87%)に認められ、健常成人の2,340例中276例(12%)、黒質線条体系の変性を伴うパーキンソン症候群患者(多系統萎縮症と進行性核上性麻痺)では138例中41例(30%)、本態性振戦患者では112例中13例(12%)、血管性パーキンソン症候群患者では30例中6例(20%)で認められた⁴⁾。

パーキンソン病の黒質が高輝度に見える理由はいまだ不明である。鉄含有量の増加やミクログリアの活性の関与が報告¹⁾されているが、黒質高輝度が、罹病期間や重症度と関連が乏しいこと⁵⁾や、ドパミントランスポーターdopamine transporter (DAT) シンチグラフィによる集積低下と相関関係がないこと⁶⁾から、黒質高輝度はドパミン神経細胞の変性の程度を示すのではなく、その脆弱性を反映した所見と考えられている。

臨床に用いる際の注意点

経頭蓋超音波検査は、他の画像検査と比べ低侵襲的であり、簡便に短時間で施行できる。た

だし側頭骨の超音波透過性が低いことにより検査不能例があることに留意する。

文献

- 1) van de Loo S, Walter U, Behnke S, et al. Reproducibility and diagnostic accuracy of substantia nigra sonography for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 ; 81(10) : 1087-1092.
- 2) Alonso-Cánovas A, López-Sendón JL, Buisán J, et al. Sonography for diagnosis of Parkinson disease—from theory to practice : a study on 300 participants. *J Ultrasound Med*. 2014 ; 33(12) : 2069-2074.
- 3) 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(18) : 1527-1531.
- 4) Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes : a systematic review. *J Neurol*. 2009 ; 256(4) : 530-538.
- 5) Walter U, Dressler D, Wolters A, et al. Transcranial brain sonography findings in clinical subgroups of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 ; 22(1) : 48-54.
- 6) Bor-Seng-Shu E, Pedrosa JL, Felicio AC, et al. Substantia nigra echogenicity and imaging of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease : a cross-sectional study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014 ; 20(5) : 477-481.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 ("parkinson disease" [Mesh] AND "ultrasonography" [Mesh]) AND ("1983" [DP] : "2015" [DP]) AND (English [LA] OR Japanese [LA])
283 件

医中誌検索：1983/01/01～2015/12/31

#1 (((パーキンソンニズム/TH OR parkinson/TA OR パーキンソン病/TA) AND (("Transcranial sonography"/AL) OR ((超音波/TH OR 超音波/AL)) AND ((経頭蓋/AL) OR (TCS/TA)))))) AND (PT=会議録除く AND CK=ヒト)
26 件