

主論文の要旨

**Longitudinal Change of DAT SPECT  
in Parkinson's Disease and Multiple System Atrophy**

パーキンソン病および多系統萎縮症における  
ドパミントランスポーターシンチグラフィの経時的変化

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻  
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

榊原 聡子

## 【緒言】

パーキンソン病と多系統萎縮症はともに黒質線条体機能が障害される神経変性疾患である。

パーキンソン病では運動緩慢、固縮、安静時振戦、姿勢保持障害に特徴付けられる運動症状が出現する前すなわち前駆期に自律神経症状、レム睡眠行動障害、嗅覚低下、日中過眠、うつなどの非運動症状が先行し、潜行性にドパミン作動性ニューロンの変性が進行することがこれまでに数多くの研究で示されてきた。病理学的には $\alpha$ シヌクレインの沈着が腸管など末梢の臓器や自律神経から脳幹に上行し拡がることで運動症状が発現するという仮説が有力視されており、運動症状発現時には中脳のドパミンニューロンの密度はすでに50%以上も失われているといわれる。

多系統萎縮症は生存期間が9から10年とパーキンソン病よりも進行の速い致死的な神経変性疾患である。パーキンソン症状、小脳失調、自律神経障害、錐体路症状が様々な程度に組み合わさって発現する。臨床病型は小脳型多系統萎縮症(MSA-c)、パーキンソン型多系統萎縮症(MSA-p)に分類されるが背景病理は共通で、 $\alpha$ シヌクレイン陽性のオリゴドンドロサイト内の封入体を特徴とする。多系統萎縮症においてはどのように臨床病型が決まるのかは未だ解明されておらず、また潜伏期あるいは運動症状出現前の疾患の進行についてはレム睡眠行動障害や自律神経症状など一部はパーキンソン病と共通する部分もあるものの、はるかに未知の部分が多い。

## 【目的】

本研究の目的は、発症前から発症後にかけてのドパミン作動性ニューロン変性の進行が多系統萎縮症の二つの病型とパーキンソン病においてどのように異なるかを、黒質線条体ニューロンのシナプス前性変性を反映するドパミントランスポーターシンチグラフィ(DAT SPECT)の経時的データを用いて明らかにすることである。

## 【方法】

多系統萎縮症の診断は現行の多系統萎縮症第2回コンセンサスクライテリアに基づき Probable ないし Possible に合致するもの、パーキンソン病の診断は英国ブレインバンク診断基準に基づき行った。本研究は文部科学省および厚生労働省の「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って行われ、東名古屋病院および名古屋大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を得て実施した。DAT SPECT は全て東名古屋病院にて同一条件で施行・測定し、複数回の DAT SPECT 施行歴のある7例のMSA-c、5例のMSA-p、18例のパーキンソン病の患者を後方視的に抽出し (Figure 1)、線条体への集積を評価する指標である Specific Binding Ratio (SBR) を経時的に解析した。SBR は Bolt 法に基づいて (線条体-全脳) / 全脳 の集積の比と定義されている。本研究では SBR がより低下している側の線条体を優位障害側、そうでない側を非優位障害側と呼称した。

## 【結果】

各群の背景を比較すると、1日あたりの内服薬を示すL-ドパ換算容量がパーキンソン病でMSA-cに対し有意に多かったが、それ以外には差がなかった（Table 1）。各疾患におけるDAT SPECTの施行は多系統萎縮症では $9.85 \pm 6.00$ ヶ月の間隔で平均 $2.7 \pm 0.7$ 回、パーキンソン病では $2.16 \pm 0.16$ 年の間隔で2回行った。Log SBRの経時変化について、非構造化共分散行列によるランダム効果モデルを用いて解析し発症前からのSBRの推定曲線を解析した（Figure 2）。多系統萎縮症の両病型（MSA-pおよびMSA-c）においてSBRの低下速度はパーキンソン病よりも速かったが、多系統萎縮症の病型間で差はなかった（Table 2）。初発症状出現時の推定SBRはパーキンソン病とMSA-pにおいてMSA-cよりも低値を示し、その傾向は特に優位障害側で強くみられた（Figure 2, Table 2）。優位障害側のSBRはパーキンソン病とMSA-pでは運動症状出現前からすでに低下が始まっているのに対し、MSA-cでは症状出現の頃に低下し始めることがわかった。パーキンソン病では潜伏期の期間が長く、SBRのカットオフ値を4.5とした場合両側とも発症する10年以上前からSBRが低下していると推定されるのに対し、MSA-pでは潜伏期は優位障害側において約5年であり、MSA-cでは発症後数年経過してからカットオフ値を下回りはじめることが示された。非優位障害側においては多系統萎縮症の両病型共に症状出現前には明らかなSBR低下を認めなかった（Table 3）。

## 【考察】

本研究において、パーキンソン病とMSA-pの優位障害側においては発症時に同程度にSBR値の低下が認められたのに対し、MSA-cでは発症時にはSBR値は保たれていた。また、パーキンソン病では多系統萎縮症よりも発症前の早い段階で神経変性が始まること、しかし変性の進行速度は多系統萎縮症の方が速いことが示唆された。以上から、DAT SPECTのSBRは疾患、病型による臨床症候の進行様式の相違をよく反映した指標と考えられる。

また多系統萎縮症の各病型間で黒質線条体変性の進行速度に差がないということは、多系統萎縮症の病型がどのようにして決まるかはドパミン作動性ニューロン変性スピードの差に依るものではなく、黒質線条体に変性が及ぶタイミングによって決定づけられるということを示唆する結果であった。

今後の課題として、複数回のDAT SPECT施行歴のある多系統萎縮症の症例数を増やし、より長期にフォローアップする必要があること、前向き研究での確認が望ましいこと、今回対象となった方の病理学的診断を確認すること、異なる人種でも同様の結果が得られることを確認することなどが挙げられる。

## 【結論】

DAT SPECTにおけるSBRの解析は多系統萎縮症やパーキンソン病において疾患特異的あるいは病型特異的なドパミン作動性ニューロンの変性を反映した重要な機能病理マーカーとなりうると考えられた。