

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 21 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2016

課題番号：24790897

研究課題名(和文)パーキンソン病の早期診断にむけてー嗅球体積評価ー

研究課題名(英文) Early diagnosis of Parkinson disease by measuring the volume of the olfactory bulb and tract

研究代表者

仙石 錬平 (Sengoku, Renpei)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：40385331

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：頭部MRI冠状断1mmスライスで嗅球嗅索の面積を測定し、総和することで体積に近似する方法により、パーキンソン病(PD)の嗅球嗅索体積は、他のPD関連疾患(多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)と疾患対照群と比して有意差をもって小さくなることを明らかにした。また、嗅球嗅索体積測定に、匂い検査、MIBG心筋シンチグラフィーの心/縦隔比を加えることでPD関連疾患からのPD鑑別がより正確になることが判明した。嗅球嗅索体積、匂い検査、心/縦隔比のカットオフ値はそれぞれ、270mm<sup>3</sup>未満、8点未満、1.6未満であった。嗅球嗅索体積が小さく、匂い検査が8点未満であれば91%がPDであった。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to examine whether the volume of the olfactory bulbs and tracts (OB & T) on MRI is useful for differentiating Parkinson's disease (PD) from PD-related disorders. All patients were evaluated using the odor stick identification test for Japanese (OSIT-J), cardiac MIBG scintigraphy, and brain MRI. OB & T areas on 1-mm-thick coronal images were measured and summed for volumes. OB & T volume was smaller in PD than in other PD-related disorders ( $p < 0.05$ ). The cut-off for detecting PD patients was OSIT-J score  $< 8$ , heart/mediastinum ratio  $< 1.6$ , and OB & T volume  $< 270$  mm<sup>3</sup>. In the group with OSIT-J score  $< 8$  and OB & T volume  $< 270$  mm<sup>3</sup>, the proportion of PD patients among all patients with PD-related disorders was 91%. The rate of probable PD gradually increased as OSIT-J score and OB & T volume decreased ( $p < 0.001$ ). A combined morphological and functional evaluation of OB or cardiovascular dysautonomia could be useful for further differential of PD and other PD-related disorders.

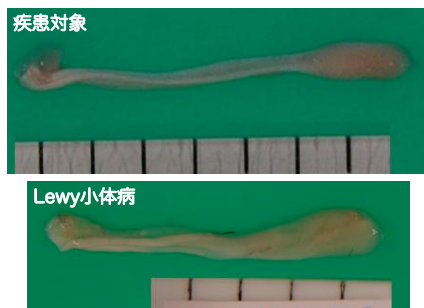
研究分野：神経内科

キーワード：パーキンソン病 Lewy小体病 嗅球嗅索 MRI 嗅覚検査 嗅球嗅索体積 MIBG心筋シンチグラフィー 嗅覚障害

### 1. 研究開始当初の背景

パーキンソン病は、発症頻度が人口 10 万人に対して約 100 人と罹患患者数の多い疾患である。パーキンソン病は、「ふるえ」や「歩行障害」等の「運動症状」を呈することで知られているが、近年「運動症状」以外の症状（これを「非運動症状」と呼ぶ）も早期から生じることが明らかにされた。嗅覚障害は、「非運動症状」の一つであり、前記運動症状出現より前から出現することが判明している。このような背景のもと、申請者は嗅覚障害の責任病巣として嗅球に着目し、①純粋なパーキンソン病（アルツハイマー病病理等が合併していない）症例では、嗅球の辺縁から障害されていくこと、②パーキンソン病にアルツハイマー病病理を併せ持つと、嗅球の内側に存在する核から障害されていくことを明らかにした（Sengoku R., et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2008）。パーキンソン病の病理が初期段階でどこから始まるかについては、現在 Braak 博士らが、腸管から脳幹へと至る系と嗅覚系が同時に障害されるという Dual Hit 仮説（Hawkes CH., et al. Neuropathol Appl Neurobiol. 2007）を提唱している。しかし、申請者の 320 例の剖検例を用いた検討（Sengoku R., et al. J Neuropathol Exp Neurol. 2008）では、「全身において嗅球のみ（脳幹は障害されず）に障害を認める症例が存在する」ことが判明しており、前述の Braak 仮説だけでは、説明がつかない。申請者の研究により、パーキンソン病初期から嗅球に病変を認めることは判明したが、その中でも純粋パーキンソン病症例では、嗅球の辺縁から障害されるという知見は、嗅覚路において嗅球に至る以前（嗅上皮）から障害を認める可能性を示唆している。嗅球嗅索を肉眼的に観察すると、レビー小体病（パーキンソン病、認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症）と非レビー小体病とでは明らかに、レビー小体病での嗅球嗅索の大きさが小さくなっていることがわかる（図 1）。この形態学的な変化を画像検査で把握することができれば、パーキンソン病診断に役立つのではないかと考え、今回の研究を考案した。

図 1 嗅球・嗅索の形態比較



### 2. 研究の目的

パーキンソン病患者に嗅覚障害を伴うことが近年の研究で判明している。申請者はパーキンソン病の嗅覚障害の病巣解明、特に嗅球の病理に着目し、パーキンソン病の代表的病理所見である Lewy 小体が嗅球のどの部位から生じ、どのように進展していくのかを、320 例の剖検例を用いて検討した。その結果、パーキンソン病早期より嗅球に病変を認めることを解明した。嗅覚路において嗅球は、2 次ニューロン以降に相当する。本研究は、パーキンソン病の嗅覚障害が嗅覚の入り口である嗅上皮（1 次ニューロンが存在）に起因するのかどうかを生検標本を用いて明らかにするのが目的である。本研究の具体的な目的：嗅球嗅索の体積を MRI を用いて測定し、嗅覚障害の程度（日本で標準化された嗅覚テストを用いる）と MIBG 心筋シンチグラフィとの各々の相関性を検証する。

### 3. 研究の方法

本研究では、

- (1) 嗅球嗅索体積が嗅覚障害と相関しているか
- (2) 嗅球嗅索体積が MIBG 心筋シンチグラフィの心/縦隔比と相関しているかを明らかにする。

本研究は、まずパーキンソン病患者の臨床所見を正確に把握し、定量化を行う。その上で日本で標準化されている匂い検査（Odor Stick Identification Test for Japanese; OSIT-J）を実施し、嗅覚障害を定量化する。

次に、上記患者に対して頭部 MRI を実施する。通常撮影（T2 強調画像、FLAIR、拡散強調画像、磁化率強調画像、それぞれの水平断に加え、3D T1 強調画像矢状断および、水平断、冠状断再構成）に加え、嗅球を中心とした 3D 高速 spinecho 法（SPCAE; Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolutions）を用いた T1 および T2 強調画像の冠状断を 1 mm 厚で撮影（図 2）する。この際に、冠状断にて副鼻腔の評価も可能なため、副鼻腔炎罹患者を除外することができる。得られた画像の嗅球部分の面積を測定し、総和する。

また、上記患者に対して MIBG 心筋シンチグラフィを実施し、心/縦隔比を測定する。このようにして得られた嗅球嗅索体積と匂い検査結果、嗅球嗅索体積と MIBG 心筋シンチグラフィの心/縦隔比とを比較検討する。

### 4. 研究成果

パーキンソン病関連疾患（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症）からパーキンソン病を抽出するのに補助検査として有用なものは何か。

我々は、パーキンソン病において肉眼的に嗅球が萎縮することに着眼し、対象症例患者の嗅球体積を MRI で計測評価する方法を開発

した。パーキンソン病と上記パーキンソン病関連疾患と疾患対照群で嗅球嗅索体積を測定した結果、パーキンソン病で体積が有意に小さくなるのが判明した( $p < 0.05$ )。嗅球嗅索体積のカットオフ値は $270\text{mm}^3$ 未満であった。嗅球嗅索体積が $270\text{mm}^3$ 以下であればパーキンソン病である確率が高い。

さらに我々は、morphologyとしての嗅球嗅索体積値とphysiologyとしての1)匂い検査、または2)MIBG心筋シンチグラフィを組み合わせることで、上記疾患の鑑別精度が上昇することを見出した。上記検討により嗅球嗅索体積と匂い検査とは相関傾向を示すことが判明した。日本人向けの匂い検査(OSIT-J)のカットオフ値は8点未満であった。この2項目の条件を満たすとパーキンソン病を含むパーキンソン病関連疾患の中で91%の症例がパーキンソン病であることが示された( $p < 0.001$ ) (図3)。

また、嗅球嗅索体積とMIBG心筋シンチグラフィの関係は、嗅球嗅索体積のカットオフ値は前述同様の $270\text{mm}^3$ 未満、MIBG心筋シンチグラフィの心/縦隔比のカットオフ値は1.6未満であった。同様に両者を組み合わせるとパーキンソン病関連疾患の鑑別精度は上昇することを明らかにした(図4)。

今回対象となったパーキンソン病患者の中には、早期発症症例や罹病期間が短い症例も含まれており、パーキンソン病患者の嗅球嗅索体積は早期の段階においても萎縮を認めることが示された。

上記結果は2015年に英文誌上(Parkinsonism Relat Disord)にて報告済みである。

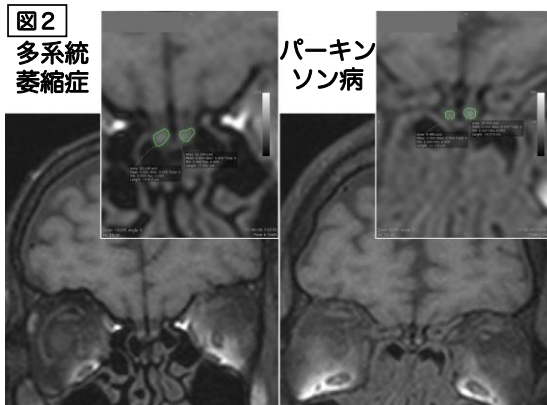


図3 嗅球・嗅索体積測定と嗅覚検査の関係

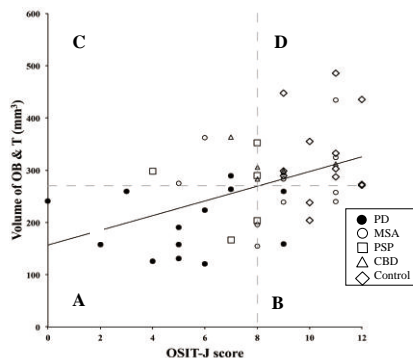
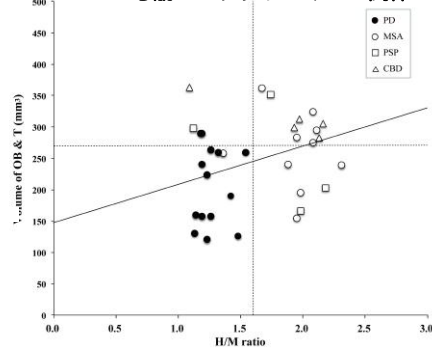


図4 嗅球・嗅索体積測定とMIBG心筋シンチグラフィの関係



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(1) [雑誌論文] (計 15件)

① Morimoto S, Takao M, Hatsuta H, Nishina Y, Komiya T, Sengoku R, Nakano Y, Uchino A, Sumikura H, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S. Homovanillic acid and 5-hydroxyindole acetic acid as biomarkers for dementia with Lewy bodies and coincident Alzheimer's disease: An autopsy-confirmed study. PLoS One. 査読有. 2017, 12(2)

② Nagayama H, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Hamada S, Hasegawa T, Hatano T, Takahashi T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Inoue M, Kadowaki T, Kaneko S, Shimura H, Kubo SI. Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease. J Neurol Sci. 査読有. 2017, 372: 403-7.

③ Kubo S, Hamada S, Maeda T, Uchiyama T, Hashimoto M, Nomoto N, Kano O, Takahashi T, Terashi H, Takahashi T, Hatano T, Hasegawa T, Baba Y, Sengoku R, Watanabe H, Kadowaki T, Inoue M, Kaneko S, Shimura H, Nagayama H. J Neurol Sci. 査読有. 2016, 365: 162-6.

④ 仙石錬平. レビー小体型認知症. 診断 病理学的見知からみたLewy小体病の早期診断. クリニシアン. 2016年. 63巻. 491-499.

⑤ 仙石錬平、波田野琢、石垣泰則、永山寛. 内科医がおさえておくべきパーキンソン病診療のポイント. パーキンソン病の包括的な診療. 内科. 2016年. 118巻; 273-283.

⑥ Sengoku R, Matsuhima S, Bono K, Sakuta K, Yamazaki M, Miyagawa S, Komatsu T, Mitsumura H, Kono Y, Kamiyama T, Ito K, Mochio S, Iguchi Y. Olfactory function combined with morphology distinguishes Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 査読有. 21; 2015: 771-777.

(2) [学会発表] (計 25 件)

① 仙石鍊平. 全身疾患としてのパーキンソン病. ランチョンセミナー. 第 69 回日本自律神経学会総会, くまもと県民交流館パレア (熊本県, 熊本市), 2016. 11. 11.

② Sengoku R, Yamazaki M, Kaneda D, Nishina Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S. Comparison of DAT scan, cardiac MIBG scintigraphy and cerebral spinal fluid 5HIAA levels in Parkinsonian syndrome. The MDS 20th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Berlin, Germany 2016. 6. 19-23.

③ 仙石鍊平, 齊藤陽子, 仁科裕史, 池村雅子, 齊藤祐子, 金丸和富, 村山繁雄. 皮膚生検はレビー小体病のバイオマーカーとなりうるか. 第 68 回日本自律神経学会総会. ウィングあいち (愛知県, 名古屋市), 2015. 10. 29-30.

④ 仙石鍊平, 隅蔵大幸, 中野雄太, 内野彰子, 金丸和富, 村山繁雄. 高齢者コホートにおける Lewy body disease pure form の臨床神経病理学的検討. 第 34 回日本認知症学会学術集会. リンクスステーションホール青森 (青森県, 青森市), 2015. 10. 2-4.

⑤ Sengoku R, Sumikura H, Saito Y, Nishina Y, Miyagawa S, Komatsu T, Ikemura M, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S. Skin biopsy is useful for diagnostic tool of Lewy body disease. The MDS 19th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. San Diego, USA, 2015. 6. 14-18.

⑥ 仙石鍊平, 隅蔵大幸, 内野彰子, 高尾昌樹, 金丸和富, 村山繁雄. 高齢者 Lewy 小体病 pure form の臨床病理学的検討. 第 56 回日本神経病理学会総会学術研究会. 九州大学百年講堂 (福岡県, 福岡市), 2015. 6. 3-5.

⑦ 仙石鍊平. パーキンソン病の病理診断 up to date. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟コンベンションセンター (新潟県, 新潟市), 2015. 5. 20-23.

⑧ 仙石鍊平, 齊藤陽子, 仁科裕史, 江口桂, 東原真奈, 宮川晋治, 小松鉄平, 隅蔵大幸, 池村雅子, 齊藤祐子, 金丸和富, 村山繁雄. Lewy body disease の診断補助に皮膚生検はなりうる. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟コンベンションセンター (新潟県, 新潟市), 2015. 5. 20-23.

⑨ 松本英之, 仙石鍊平, 齊藤祐子, 角田幸雄, 村山繁雄, 今福一郎. パーキンソン病の突然死. 後方視的臨床病理学的検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟コンベンションセンター (新潟県, 新潟市), 2015. 5. 20-23.

⑩ Sengoku R, Sumikura H, Takao M, Hatsuta H, Nogami A, Uchino A, Nishina Y, Saito Y, Kanemaru K, Murayama S. Clinicopathological characteristics of pure type Lewy body disease with dementia

(Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies). The MDS 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014. 6. 8-12.

⑪ Sengoku R, Matsuno H, Bono K, Iguchi Y. The olfactory bulb and tract volume of REM sleep behavior disorders. The MDS 17th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Sydney, Australia, 2013. 6. 16-20.

⑫ Sengoku R, Matsushima S, Bono K, Sakuta K, Yamazaki M, Miyagawa S, Komatsu T, Omoto S, Takagi S, Mitsumura H, Morita M, Mochio S. Establishment of differential diagnosis of Parkinson-related diseases by means of brain magnetic resonance imaging. The 16th Movement Disorders Society. Dublin, Ireland, 2012. 6. 17-21.

(3) [図書] (計 5 件)

① 仙石鍊平. 皮膚自律神経における  $\alpha$ -シヌクレイン沈着-パーキンソン病のバイオマーカーとしての可能性. Annual Review 2016 神経. 鈴木則宏, 祖父江元, 荒木信夫, 宇川義一, 川原信隆編集. 234-240. 2016.

② 仙石鍊平. レヴィ小体型認知症の治療はどのように行いますか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 認知症. 鈴木則宏 (監修), 高尾昌樹 (編集). 173-180. 2016.

③ 仙石鍊平. レヴィ小体型認知症に抗パーキンソン病薬を使用すべきですか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 認知症. 鈴木則宏 (監修), 高尾昌樹 (編集). 181-184. 2016.

④ 仙石鍊平. レヴィ小体型認知症にコリンエステラーゼ阻害薬を処方するときの注意点はなんですか? 神経内科 Clinical Questions & Pearls 認知症. 鈴木則宏 (監修), 高尾昌樹 (編集). 185-187. 2016.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仙石 鍊平 (SENGOKU Renpei)

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター (東京都健康長寿医療センター研究所)・

東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号: 40385331