

パーキンソン病の早期診断における検査法

東京女子医科大学医学部神経内科学

イジマ ムツミ
飯嶋 陸

(受理 平成25年11月5日)

Examinations for Early Diagnosis of Parkinson's Disease

Mutsumi IJIMA

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

Parkinson's disease (PD) has 4 characteristic motor symptoms of tremor, rigidity, akinesia, and postural instability in addition to various non-motor symptoms including constipation, depression, sleep disorders, smell disorders, and cognitive dysfunction.

Today, PD is regarded as a systemic disease presenting with Lewy bodies. By the time motor symptoms appear, more neurons in the substantia nigra of 60% have degenerated. Because early treatment interventions affect the functional prognosis in PD, definitive diagnosis at an early stage has become essential. Diagnosis of PD at an early stage is not easy due to the many diseases causing parkinsonism. In this paper, I outline examinations used in the early diagnosis of PD.

Brain MRI images do not generally exhibit abnormalities in PD, but are useful in differentiating multiple system atrophy, progressive supranuclear palsy, hydrocephalus and vascular parkinsonism. Olfactory identification function decreases before or soon after the onset of PD. In MIBG myocardial scintigraphy to evaluate the cardiac sympathetic nerve, MIBG uptake is reduced in PD. Hyperechogenicity of the substantia nigra in transcranial sonography is observed in more than 90% of patients with PD. In addition to neurological examination, a combination of the specific examinations above are useful for diagnosing Parkinson's disease at an early stage.

Key Words: Parkinson's disease, olfactory function, MIBG myocardial scintigraphy, transcranial sonography, parkinsonism

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease : PD) は、1817年にJames Parkinsonが、“振戦麻痺 : Shaking palsy”として患者を報告¹⁾して以来、長きにわたり特徴的な4運動徴候、すなわち振戦、筋強剛、無動、姿勢反射障害を呈する神経変性疾患とされてきた。これらの運動症状の責任部位は中脳緻密部で、その病理所見は神経細胞の脱落・変性と残存細胞の細胞質内におけるLewy小体の出現である。その後、PDでは運動症状の他、便秘、うつ、睡眠障害、嗅覚障害、認知機能障害など様々な非運動症状を呈し、これらの非運動症状の多くが運動症状に先行して出現することが報告された²⁾。また、Lewy小体は運動症

状の発症前期から前嗅脳部(嗅球、嗅索)、消化管や心筋の自律神経節など末梢レベルでも蓄積していることが明らかになってきた³⁾。現在、PDは全身にLewy小体病理変化を呈する全身疾患と捉えられている。運動症状が出現した時点で黒質神経細胞は既に60%以上脱落しており⁴⁾、発症早期の治療介入が機能予後を左右することから、PDではより早期の確定診断が肝要となっている。パーキンソニズムを来す疾患は多岐にわたり、PDの早期診断はかならずしも容易ではない。本稿ではPDの早期診断における検査法について概説する。

1. 嗅覚機能検査

PDでは、運動症状が出現する以前から嗅覚認知

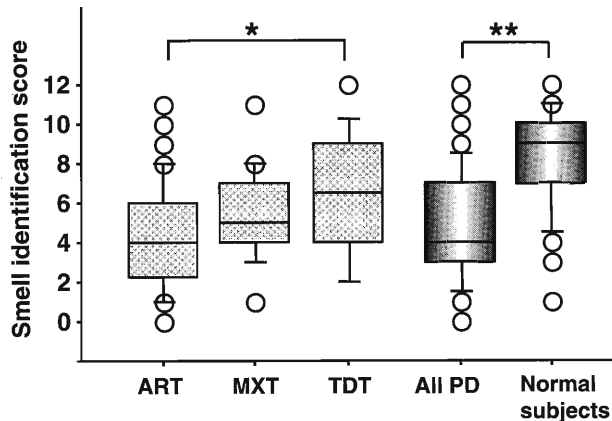


Fig. 1 Comparison of smell identification scores on the odor stick identification test among clinical subtypes of Parkinson's disease and normal subjects. Median and quartile (box plots) as well as 10th and 90th percentiles (whiskers) of individual odor identification scores. ART: akinetic-rigid type, MXT: mixed type, TDT: tremor-dominant type, PD: Parkinson's disease, * $p < 0.01$, ** $p < 0.0001$. (Ref. 7)

に関連する前嗅脳部(嗅球, 嗅索)や扁桃核に Lewy 小体病理変化が出現する²⁾。臨床的にも嗅覚障害は運動症状の発症前から発症早期に出現し, 全経過中 90% 以上に認められる⁴⁾。嗅覚検査法には, 自覚的嗅覚検査基準嗅力検査, 嗅覚同定検査, 静脈性嗅覚検査がある。臨床では, 非侵襲的, 検査の簡便さ, 匂い汚染がないことから嗅覚同定検査が用いられることが多い。日本向けの嗅覚同定検査には, 日本人に馴染みのある 12 種類の嗅素(墨汁, 材木, 香水, メントール, みかん, カレー, 家庭用ガス, ばら, ひのき, 蒸れた靴下, 練乳, 炒めたニンニク)から構成されたスティック型嗅覚同定検査 (odor stick identification test: OSIT-J) と嗅覚同定能力測定用カードキット (Open Essence) (ともに保険適用なし) が使用されている。OSIT-J は嗅素を封入したマイクロカプセルを加工したリップスティックを薬包紙に円形状に塗り, 紙を二つ折りにして擦り合わせることでマイクロカプセルがはじけて嗅素が放出される。被験者はニオイを嗅ぎ, 嗅素ごとに 4 つのニオイ名, におうが分からない, 無臭, 計 6 つの選択肢から 1 つを回答する。カードキットは二つ折りにされたカードを開けるとニオイが発生するようになっており, OSIT-J と同様な選択肢からニオイを同定する。

PD の嗅覚同定検査は報告により年齢, 性別の割合が異なるため結果に多少の差異があるが, 概ね平

Table 1 Olfactory dysfunction in patients with parkinsonism

Disease	Olfactory dysfunction
Parkinson's disease	+++
Dementia with Lewy bodies	+++
Multiple system atrophy	+
Progressive supranuclear palsy	±~+
Corticobasal degeneration	±~+
Familial parkinsonism (PARK8, G2019S)	++
Familial parkinsonism (PARK8, I2020T)	-
Familial parkinsonism (PARK2)	-
Vascular parkinsonism	-

+++ : severe, ++ : moderate, + : mild, ± : very mild, - : none.

均回答数は 4.5 問と考えられる⁵⁾⁶⁾。また, 嗅覚検査は年齢, 性別のほか, 臨床病型による差異が報告され, 振戦優位型は無動・筋強剛型に比し嗅覚同定機能が良好とされている (Fig. 1)⁷⁾。嗅覚同定検査の感度は健常者のカットオフ値を 8 とすると, 感度が 85%, 特異度は 85% である⁸⁾。パーキンソニズムを呈する疾患には, 多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP), 皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD), Lewy 小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB), 血管性パーキンソニズム (vascular parkinsonism: VP) などが挙げられる。Lewy 小体病理を呈する DLB では著明な嗅覚機能の低下を認める^{9)~10)}。MSA, PSP は軽度の嗅覚同定機能低下を認めるも, PD に比し保たれており, MSA の亜型の MSA-P では軽度低下する (Table 1)^{11)~13)}。CBD の嗅覚機能は正常から軽度の低下とされ, 高度低下例では認知機能障害の影響が示唆されている。家族性 PD では, Lewy 小体病理を呈する PARK8 (G2019S) では嗅覚機能は低下し, Lewy 小体病理がない PARK2, PARK8 (I2020T) では嗅覚は正常である¹⁴⁾。60~70 歳代の VP では嗅覚機能は比較的保たれる¹⁵⁾。

重度の嗅覚障害群を呈する PD では, 初期から後頭葉~頭頂葉の脳代謝異常や内側側頭葉や前頭前野などで脳萎縮を認め, 3 年後には認知機能・運動機能の悪化を認めており¹⁶⁾, 嗅覚機能評価は PD における認知症の予測因子として注目されている。

2. ¹²³I meta-iodobenzylguanidine (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

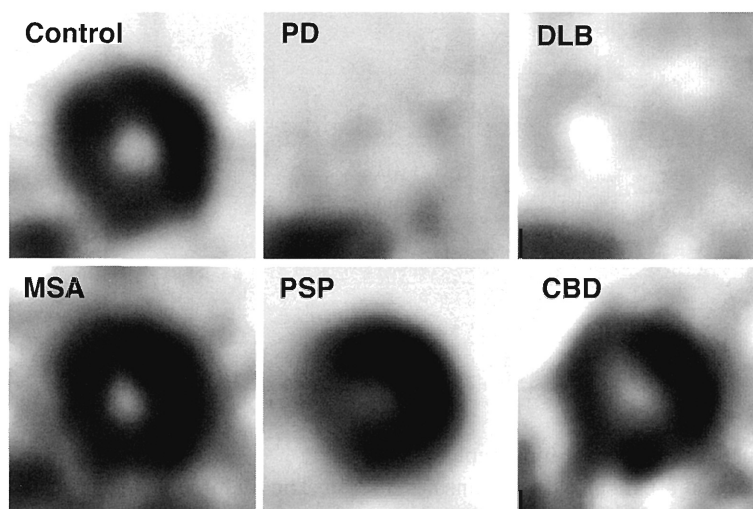


Fig. 2 Cardiac MIBG uptake in patients with parkinsonism
Early image, Axis view, PD: Parkinson's disease, DLB: dementia with Lewy bodies, MSA: multiple system atrophy, PSP: progressive supranuclear palsy, CBD: corticobasal degeneration.

By courtesy of Dr. Orimo, Department of Neurology, Kanto Central Hospital.

とその分布を評価する検査法である。MIBGを静脈より投与し、約15分後（早期像）および4時間後（後期像）にガンマカメラを用いてシンチグラムを撮像し、心筋を取り囲む領域（heart：H）と上縦隔（mediastinum：M）に関心領域を設定して、早期像、後期像それぞれのH/M比を算出する。PDの心血管系自律神経障害は高頻度に認められる非運動症状で、運動症状の発症前から出現することから、MIBG集積は早期像、後期像ともに80～90%の患者で低下する¹⁷⁾¹⁸⁾。PDのMIBG集積低下は後期像からはじまり、経時的に進行する¹⁷⁾。発症早期にはMIBG集積が正常なことがある。運動症状との関連については、Hoehn-Yahr (HY)のステージ、Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS)の歩行および姿勢の項目と負の相関が認められている¹⁷⁾。HY III度以上では90%以上の患者でMIBG集積が低下する。また、臨床病型との関連では、MIBG集積は振戦優位型に比し姿勢反射障害優位型でより低下する。HY I, II度の軽症例ではMIBG集積が正常なことがあり、これらの患者では平均2年でMIBG集積が低下するとされている¹⁷⁾。自律神経症状との関連では、起立性低血圧や排尿障害を有する患者ではMIBG集積が低下することが多い。

メタアナリシスから、PD (1,076例)と他のパーキンソニズム (779例)との鑑別におけるMIBGの感度は88%、特異度は85%とされ¹⁹⁾、また、PDと他の変性疾患に伴うパーキンソニズム (MSA, PSP,

CBD：220例)との鑑別では、感度/特異度は早期像 (82.6%/89.2%)、後期像 (89.2%/82.6%)と報告されている²⁰⁾。MSAでは集積低下が0～50%と幅があり、病期が長くなると集積が軽度低下するも、PDに比しH/M比は高値である。PDとMSAとの自律神経障害の責任病巣の相異がMIBG集積に反映し、PDでは脳、節後性交感神経が自律神経障害の主たる病巣であるのに対し、MSAでは脳・脊髄であることから、節後性心臓交感神経障害を評価するMIBG心筋シンチグラフィの集積低下がPDでより顕著であると考えられている¹⁷⁾。その他の類縁疾患については、PSP, CBD, VPでは、MIBGに影響を及ぼす薬剤や糖尿病などの自律神経障害の合併がないかぎり概ね正常である (Fig. 2)。また、Lewy小体病であるDLB、純粋自律神経失調症ではMIBGの取り込みが著明に低下する。家族性PDでは、Lewy小体病理がないPARK2ではMIBG集積は正常で、PARK8ではLewy小体の有無により心臓交感神経の変性が異なり、Lewy小体存在例では心臓交感神経の脱落とMIBG集積低下が認められている¹⁷⁾。

MIBG心筋シンチグラフィの結果の解釈の際には、MIBG集積が正常であってもPDは否定すべきではない。また、HY III度以上で姿勢反射障害を呈するパーキンソニズム患者でMIBG集積が正常な場合は、PD以外の他の疾患を考慮すべきである。

3. 黒質経頭蓋超音波

PD患者における経頭蓋超音波検査 (transcranial

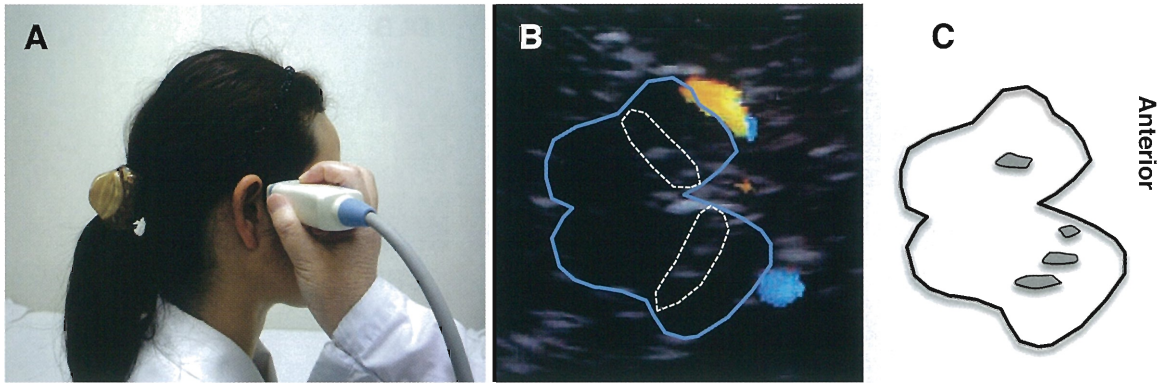


Fig. 3

A: procedure of transcranial sonography (TCS).

B: TCS image in a patient with Parkinson's disease. The midbrain is encircled with continuous lines and the substantia nigra (SN) is encircled by dotted lines. Hyperechogenic areas were shown in SN.

C: the scheme of the midbrain and the hyperechogenic areas surrounded by gray in SN.

sonography : TCS)による黒質の高輝度変化が1995年に報告されて以来²¹⁾, この変化は約90%のPDで認められることが明らかになり, 今日, 欧米ではTCSによる黒質輝度の評価はPDの早期診断に有用な検査法として確立されている²²⁾. また, 50歳以上で黒質高輝度を呈する人は, 呈さない人に比しPD発症のrelative riskが17倍であり²³⁾, 黒質輝度の評価がPDの発症前診断法の一つとして注目されている. なお, 黒質輝度変化の原因は十分に解明されていないが, ドパミン神経細胞の変性を反映したものではなく, 鉄含有量, ニューロメラニン量の低下, ミクログリア活性, α シヌクレインの沈着などが挙げられている²²⁾.

1) TCS検査法と問題点

プローブは1.5~3.0MHzのphase-array transducerを用い, エコー深度は15cm前後に設定する. 検者はプローブを被検者の側頭骨の眼窩中心と外耳孔を結ぶ眼窩耳孔線に対し垂直に密着させる (Fig. 3A). 脳底槽に高輝度に囲まれた蝶型の中脳を同定する. 中脳の背側正中部に中脳水道が高輝度に描出される. PDでは中脳内の黒質は斑状または帯状の高輝度として観察される (Fig. 3B). なお, 対側の骨エコーが観察できない場合は, 脳の内部構造を同定することは困難である.

TCSの問題点は, 超音波透過性は人種, 性別, 年齢により異なり, 日本人において, 特に高齢女性では側頭骨の超音波透過性の低さから脳の内部構造を観察できないことである.

2) PDとパーキンソン症候群との鑑別

欧米からの報告では, 黒質高輝度は, 60歳未満のPDでは100%, 60歳以上のPD 96%, MSAのうち線条体黒質変性症 (MSA-P) 10%, PSP 47%であった²⁴⁾. 60歳未満に発症したパーキンソンニズム患者で黒質輝度が正常であれば, MSA-PまたはPSPの可能性が考えられる. 本邦におけるPDの黒質輝度の検討では83%で高輝度であった²⁵⁾. なお, PSPのうちPSP-Parkinsonism, CBD, DLBでは黒質高輝度を認める報告²³⁾があり, TCSによるこれらの疾患の鑑別には限界がある.

3) 自験例での検討

対象は, PD 50例 (男 32例, 女 18例), 年齢 35~80歳 (平均 65.1歳), 罹病期間 6~240ヵ月 (平均 57.2), HY重症度がI-15例, II-20例, III-14例, IV-1例, および当院外来通院の非PD患者 177例 (男 119例, 女 58例), 年齢 30~88歳であった. 黒質輝度のグレード判定はOkawaらの報告²⁵⁾に基づき肉眼的な所見から, Iなし, II軽度, III中等度, IV高度の4段階に分類した. 非PD群における中脳の描出率は, 60歳以上では50%未満で, 特に女性で激減した (Fig. 4). 非PD群において黒質の高輝度を呈した患者は177例中10例 (5.6%)で, 全例が50歳以上で, そのうち一部の患者で高血圧症を合併していた. PD群 50例の結果をFig. 5に示す. 中脳の検出率は健常者群に60歳以上では健常者と同様に検出率は低下した. 本検討におけるPD群での中脳描出率は60%で, 描出群と非描出群との間で, 年齢に有意差 ($p < 0.05$, Mann-Whitney U検定)がみられ

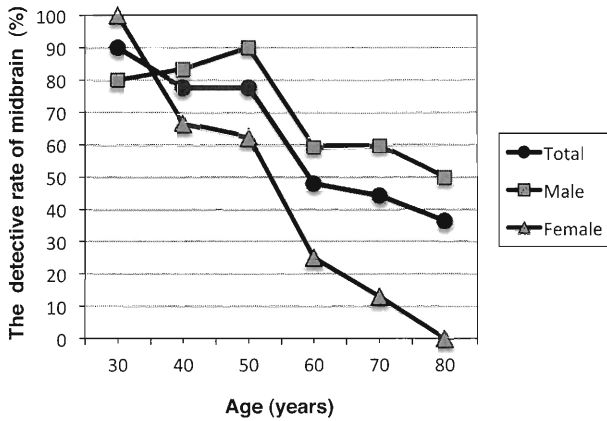


Fig. 4 Detection rates of the midbrain using transcranial sonography by age in control subjects

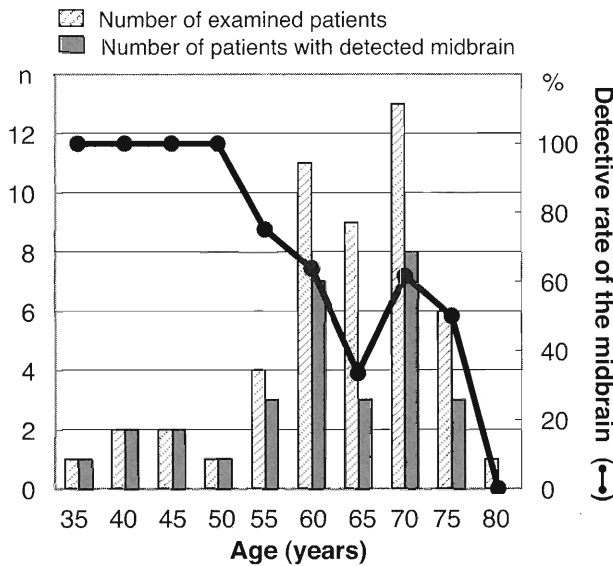


Fig. 5 Detection rates of the midbrain using transcranial sonography by age in patients with Parkinson's disease

たが、罹病期間およびHY重症度に有意差はなかった。中脳描出PD群において黒質の高輝度は90.3%に認められ、60歳未満では全例で黒質は高輝度を呈していた。また、黒質輝度異常はHY重症度と有意な関連 ($p < 0.005$) を認めたが、罹病期間との関連はなかった。以上の結果からTCSによるPD診断は、高齢の日本人では中脳検出率が低いため欧米に比し診断率が低い、60歳未満ではパーキンソニズムの鑑別に有用と考えられる。

4. 脳画像検査

1) 頭部MRI

頭部MRIにより、PD以外のパーキンソニズム、すなわちVP、硬膜下血腫、水頭症、MSA、PSP、CBD

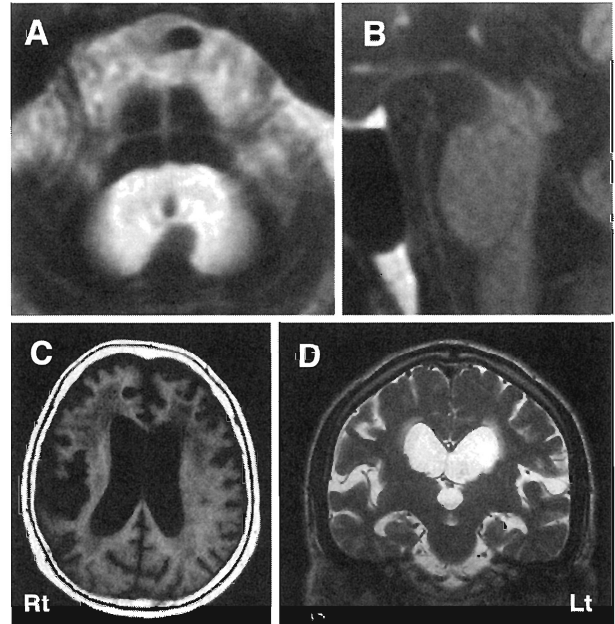


Fig. 6 Characteristic MRI findings in patients with parkinsonism

- A: hot cross bun sign in the pons in multiple system atrophy.
- B: humming bird sing in the tegmentum of midbrain in progressive supranuclear palsy.
- C: laterality of the parietal cortex in corticobasal degeneration.
- D: enlargement of the ventricles in normal pressure hydrocephalus.

などが鑑別できる。MSAでは線条体、橋、小脳の萎縮を認め、T2強調画像で被殻後外側に線状の高信号域、橋底部に十字状高信号 (hot cross bun sign)、小脳脚萎縮を認める (Fig. 6A)。PSPでは中脳背側被蓋の萎縮、第3脳室拡大、前頭葉萎縮を認める。正中矢状断での中脳被蓋の萎縮がハチドリのようにみえるため、ハチドリ徴候 (humming bird sign) と呼ばれている (Fig. 6B)。CBDでは、前頭葉、頭頂葉に左右差のある萎縮を認める (Fig. 6C)。正常圧水頭症では脳室は著明に拡大し、水平断での Evans index (両側側脳室前角幅/同切片の頭蓋内腔幅) が0.3以上となり、冠状断での高位円蓋部の脳溝やくも膜下腔の狭小化が認められる (Fig. 6D)。

2) 脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT)

PDでは病期や認知症の有無により脳血流パターンが異なる。DLBでは後頭葉の血流低下がみられるが、感度は60~80%である²⁶⁾²⁷⁾。PDでは病期や認知症の有無により脳血流パターンが異なる。臨床的に認知症を認めるPDでは後頭葉の血流が低下する

が、認知症がないPDにおいても後頭葉血流低下がみられることがある。CBDでは前頭葉・頭頂葉の血流に左右差がみられ、PSPでは前頭葉内側の血流が低下する。MSAは、小脳の血流低下の有無でPDと相異し、小脳の血流低下が認められればMSAの可能性が高い。

Dopamine transporter (DAT)-SPECTは線条体黒質系の節前ドパミンニューロンを評価する検査で、線条体黒質系の節前ドパミンニューロンの終末が減少する疾患でDAT-SPECTの取り込みが低下する。PD, MSA, PSP, CBD, DLBでは、DDATの取り込みが低下し、VP, 本態性振戦, 薬剤性パーキンソニズムでは正常所見を呈する。PDでは進行度とDATの取り込み減少が相関し、一年間のDAT取り込み減少は正常対照が0~2.5%に対してPDでは6~13%である²⁸⁾。また、臨床的にPDと診断された5.7~14.7%でDAT-SPECTやPETが正常な症例が存在し、これらはscans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs)と称されている^{29)~31)}。なお、平成25年9月現在、DAT-SPECTは本邦では保険適応外検査であるが、近々保険適応になる。

5. 各種の検査法との関連

嗅覚機能検査の成績はH/M比と正相関し、嗅覚機能低下者ほど心臓の交感神経障害が強いことが示唆された^{32)~35)}。また、早期PD患者においてDAT-SPECTの線条体DAT取り込みは嗅覚機能検査およびMIBG心筋集積との間に正相関が認められており³⁶⁾³⁷⁾、早期PDでは嗅覚系、心臓交感神経と線条体系は平行して変性することが示された。TCSの黒質高輝度領域の面積とMIBG集積は相関しない³⁸⁾。OSIT-J, MIBG心筋シンチグラフィ, TCSを施行した日本人PD33例での検討では、全例で嗅覚検査かTCSの一方または両方で異常を呈し、MIBGのみの異常はなかった³⁵⁾。

本稿で紹介した嗅覚同定検査はまだ保険適応ではないが、比較的安価(1件約500円)で非侵襲的かつ簡便な検査である。一方、MIBG心筋シンチグラフィは検査時間が4時間以上と長く、保険適応ではあるが高額であり、検査施設が限られている。早期PDではMIBG集積と嗅覚検査が相関することから、MIBG心筋シンチグラフィができない施設では嗅覚同定検査を推奨する。TCSは日本人高齢者での黒質検出率の低さ、設置施設の制限、技術面などが問題点である。DAT-SPECTは今後保険適応となり普及

が期待される。

おわりに

PDはアルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患で、本邦では高齢化に伴いその発症率が増加している。パーキンソニズムを呈する患者において、確実な早期診断による治療介入はQOLの維持や向上に繋がる。また、介護者の介護負担軽減が期待できる。本稿ではPDの早期診断検査法を概説した。組み合わせた検査が診断の確実性を高めることから、各種検査の利点・欠点を理解し、患者背景を考慮し各種検査を選択することが望まれる。

謝 辞

対照患者の経頭蓋超音波検査にご協力いただきました本教室の安達有多子先生に深謝いたします。

開示する利益相反はない。

文 献

- 1) **Parkinson J**: An Essay on the Shaking Palsy, Sherwood Neely & Jones, London (1817)
- 2) **Braak H, Del Tredici K, Rüb U et al**: Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* **24**: 197-211, 2003
- 3) **Fearnley JM, Lees AJ**: Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. *Brain* **114** (Pt 5): 2283-2301, 1991
- 4) **Reichmann H, Herting B**: Olfaction in Parkinson's disease. In *Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease* (Chaudhuri KR et al eds), pp280-285, Oxford University Press, New York (2009)
- 5) **飯嶋 睦**: 嗅覚検査と神経疾患. *Clin Neurosci* **31**: 240-242, 2013
- 6) **Iijima M, Kobayakawa T, Saito S et al**: Smell identification in Japanese Parkinson's disease patients: using the odor stick identification test for Japanese subjects. *Intern Med* **47**: 1887-1892, 2008
- 7) **Iijima M, Kobayakawa T, Saito S et al**: Differences in odor identification among clinical subtypes of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* **18**: 425-429, 2011
- 8) **Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanani M et al**: Odor identification as an indicator of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Mov Disord* **24**: 268-273, 2009
- 9) **Williams SS, Williams J, Combrinck M et al**: Olfactory impairment is more marked in patients with mild dementia with Lewy bodies than those with mild Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**: 667-670, 2009
- 10) **Sato T, Hanyu H, Kume K et al**: Difference in olfactory dysfunction with dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* **59**: 947-948, 2011
- 11) **梶山幸司, 藤井恵美, 芳川浩男**: 本邦で開発されたスティック型検査法によるParkinson病における

- 嗅覚障害の検討. 神経内科 **67** : 557-562, 2007
- 12) **Kikuchi A, Baba T, Hasegawa T et al**: Differentiating Parkinson's disease from multiple system atrophy by [¹²³I] meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and olfactory test. *Parkinsonism Relat Disord* **17**: 698-700, 2011
 - 13) **Suzuki M, Hashimoto M, Yoshioka M et al**: The odor stick identification test for Japanese differentiates Parkinson's disease from multiple system atrophy and progressivesupra nuclear palsy. *BMC Neurol* **11**: 157, 2011
 - 14) **Yoritaka A, Shimo Y, Shimo Y et al**: Nonmotor symptoms in patients with PARK 2 mutations. *Parkinsons Dis* **2011**: 473640, 2011
 - 15) **Iijima M, Osawa M, Uchiyama S**: Odor identification test differentiates vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Cerebrovasc Dis* **34** (Suppl 1): 177, 2012
 - 16) **Baba T, Kikuchi A, Hirayama K et al**: Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study. *Brain* **135**: 161-169, 2012
 - 17) **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* **64** : 403-412, 2012
 - 18) **Uchiyama Y, Momose M, Kondo C et al**: Comparison of parameters of ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy for differential diagnosis in patients with parkinsonism: correlation with clinical features. *Ann Nucl Med* **25**: 478-485, 2011
 - 19) **Treglia G, Cason E, Stefanelli A et al**: MIBG scintigraphy in differential diagnosis of Parkinsonism: a meta-analysis. *Clin Auton Res* **22**: 43-55, 2012
 - 20) **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* **18**: 494-500, 2012
 - 21) **Becker G, Seufert J, Bogdahn U et al**: Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography. *Neurology* **45**: 182-184, 1995
 - 22) **井澤眞沙江, 三輪英人**: パーキンソン病と中脳エコーの変化. *Brain Nerve* **64** : 413-422, 2012
 - 23) **Berg D, Seppi K, Behnke S et al**: Enlarged substantia nigra hyperechogenicity and risk for Parkinson disease. A 37-month 3-center study of 1847 older persons. *Arch Neurol* **68**: 932-937, 2011
 - 24) **Walter U, Dressler D, Probst T et al**: Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson Disease. *Arch Neurol* **64**: 1635-1640, 2007
 - 25) **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* **46**: 1527-1531, 2007
 - 26) **Tateno M, Kobayashi S, Shirasaka T et al**: Comparison of the usefulness of brain perfusion SPECT and MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* **26**: 453-457, 2008
 - 27) **本井ゆみ子**: 神経内科検査のみかた一脳のイメージングを中心に一脳血流 SPECT ¹²³I-IMP. *Modern Physician* **33** : 563-567, 2013
 - 28) **Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ et al**: Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ¹²³I-FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord* **15**: 692-698, 2000
 - 29) **Parkinson Study Group**: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson's disease progression. *JAMA* **287**: 1653-1661, 2002
 - 30) **Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ et al**: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* **54**: 93-101, 2003
 - 31) **Marek K, Seibyl J**: Beta-CIT scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDD) in the ELLDOPA-CIT and CALM-CIT study: long-term imaging assessment. *Neurology* **60** (Suppl 1): A293, 2003
 - 32) **Lee PH, Yeo SH, Kim HJ et al**: Correlation between cardiac ¹²³I-MIBG and odor identification in patients with Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* **21**: 1975-1977, 2006
 - 33) **Iijima M, Osawa M, Momose M et al**: Cardiac sympathetic degeneration correlates with olfactory function in Parkinson's disease. *Mov Disord* **25**: 1143-1149, 2010
 - 34) **Oka H, Toyoda C, Yogo M et al**: Olfactory dysfunction and cardiovascular dysautonomia in Parkinson's disease. *J Neurol* **257**: 969-976, 2010
 - 35) **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* **19**: 411-416, 2012
 - 36) **Siderowf A, Newberg A, Chou KL et al**: [^{99m}Tc]TRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* **64**: 1716-1720, 2005
 - 37) **Spiegel J, Möllers MO, Jost WH et al**: FP-CIT and MIBG scintigraphy in early Parkinson's disease. *Mov Disord* **20**: 552-561, 2005
 - 38) **Kajimoto Y, Miwa H, Okawa-Izawa M et al**: Transcranial sonography of the substantia nigra and MIBG myocardial scintigraphy: complementary role in the diagnosis of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* **15**: 270-272, 2009