

パーキンソン病における 非運動症状に着目した MIBGの活用

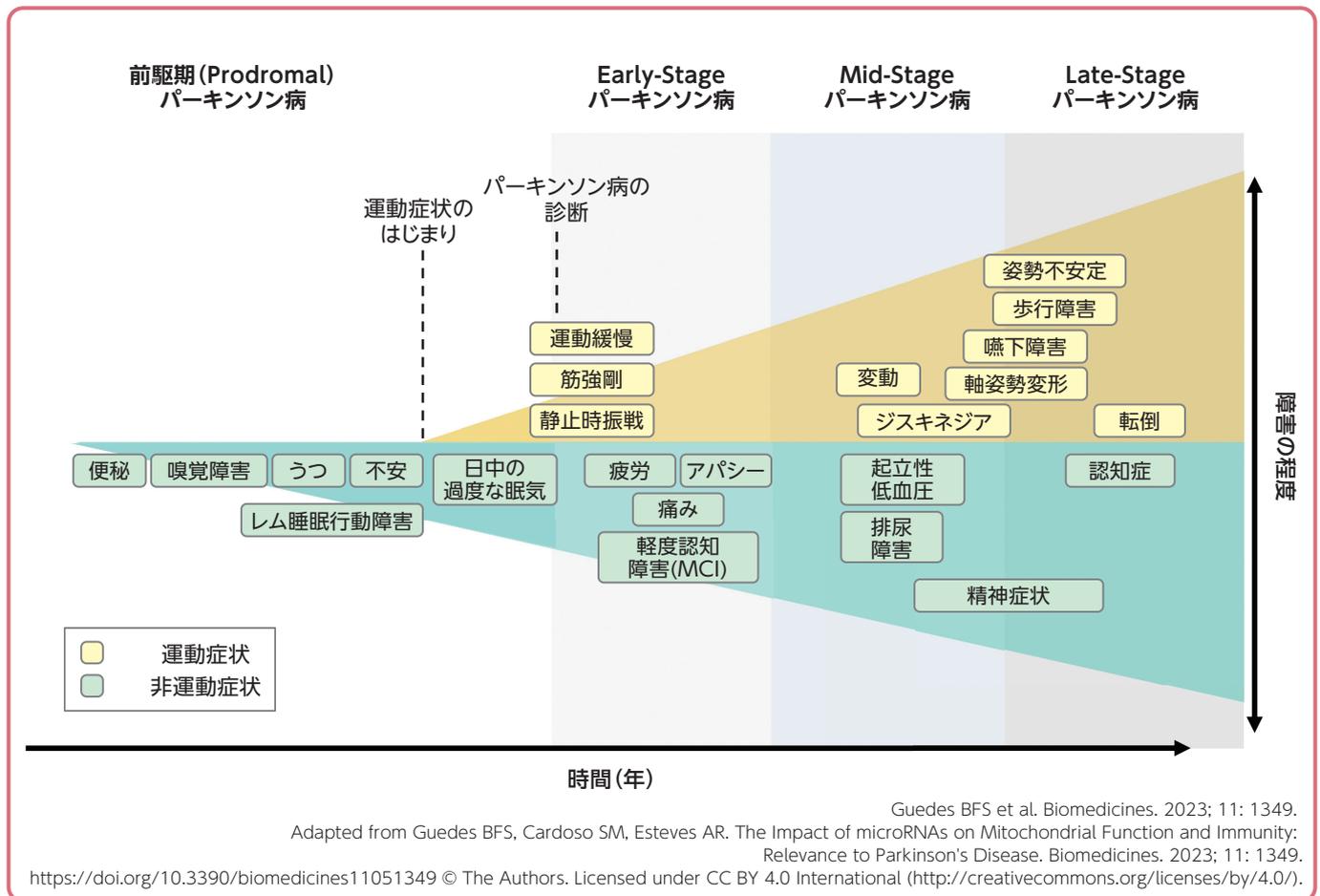
〈監修・症例提供〉

日本医科大学武蔵小杉病院 脳神経内科部長

長尾 毅彦 先生

パーキンソン病の進行に従いドパミン神経細胞数が減少することで運動症状の重症度は増していきますが、一般的に非運動症状は運動症状に先行して発症することから(図1)¹⁾、パーキンソン病を早期に診断するには非運動症状を見逃さない診察が重要です。

図1:パーキンソン病の症状の進展



パーキンソン病の様々な症状

パーキンソン病とパーキンソン症候群鑑別の重要性

パーキンソン病(PD)は、異常タンパク質であるαシヌクレインを主成分とするレビー小体が全身に蓄積する疾患です。レビー小体は中脳黒質に多く蓄積してドパミン神経細胞の減少を引き起こし、ドパミン産生の低下・枯渇によって神経伝達物質のアンバランスが生じることにより「運動緩慢」「静止時振戦」「筋強剛」「姿勢反射障害・歩行障害」といった運動症状をきたします¹⁻³⁾。

パーキンソン病には、比較的高齢発症で進行が速く予後不良の『運動緩慢・筋強剛型』と若年発症に多くレボドパの反応性が良い『振戦優位型』など、特徴も様々であることから、実臨床では運動症状だけではなく非運動症状を含めて多角的に診断する必要があります^{4), 5)}。

また、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)などのパーキンソン症候群は、発症早期は運動症状がパーキンソン病と類似しているものの、パーキンソン病よりも予後が悪く⁶⁾、レボドパをはじめとする抗パーキンソン病薬の効果が乏しいなど、治療法が異なる点や病状への対応の違いなどから、早期に鑑別することが重要です。

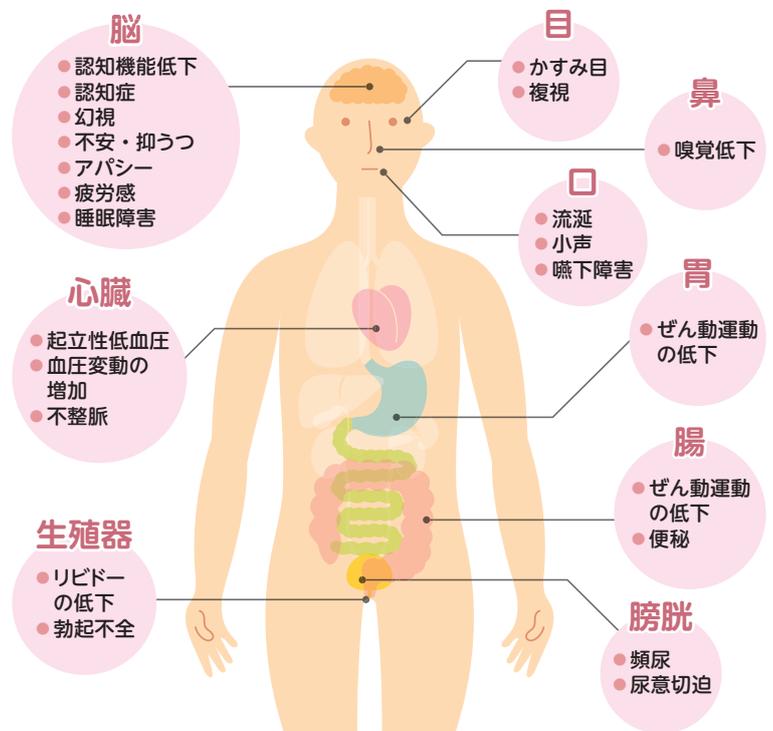
運動緩慢や非運動症状が目立つパーキンソン病は、MIBG心シンチグラフィで早期から心集積低下を呈することが多く、レビー小体との関連が乏しいパーキンソン症状を有する類縁疾患との鑑別に有用であったと報告されています⁷⁾。MIBG心シンチグラフィによる、PDとMSA・PSP・CBDとの鑑別診断能を比較した13研究のメタ解析では、感度/特異度は早期像で82.6%/89.2%、後期像で89.7%/82.6%と、高い診断精度が示唆されています⁸⁾。

パーキンソン病における運動症状と非運動症状^{1), 9-12)}

パーキンソン病では運動症状の他に非運動症状が出現します。一般に運動緩慢を含む2つ以上の運動症状の出現をもってパーキンソン病と診断しますが、非運動症状は運動症状に年単位で先行して出現することが知られています(表紙 図1)。また、パーキンソン病では運動症状の出現時点ですでに50%を超える中脳黒質ドパミン神経細胞が脱落していることが知られていますが、それ以前のいわゆる前駆期(Prodromal stage)を正しく把握し、早期に治療介入を行うことが患者さんの予後に直結すると言えます。

パーキンソン病は全身の臓器にレビー小体が蓄積することによって、運動症状以外にも様々な症状を引き起こす疾患です。非運動症状には、自律神経障害による起立性低血圧や便秘、頻尿、うつやレム睡眠行動障害(RBD)に代表される睡眠障害、嗅覚障害などが知られています(図2)。

図2:パーキンソン病の主な非運動症状



文献10)~12)より作図

- RBD ▶ 嫌な夢を見ることによって誘発される寝言や体動などが高頻度に認められます。
- 嗅覚障害 ▶ 自覚が乏しいことも多く、実際に調べてみるとかなりの頻度で確認できます。
- 便秘 ▶ 高齢者には多い症状ですが、薬剤抵抗性の重度の便秘の場合には非運動症状を疑う必要があります。

非運動症状の多くは日常臨床でよく遭遇する症状ですが、このような症状が複数存在し、数年間で悪化している場合には、パーキンソン病の非運動症状である可能性が高くなります。

紹介した症例は臨床症例の一部を紹介したもので、すべての症例が同様な結果を示すわけではありません。

症例紹介

運動症状に先行して非運動症状を認め、MIBGを施行した症例

70歳代 男性

【主 訴】 悪夢、大きな寝言

【病 歴】 X-2年頃から嫌な夢を見ることが多くなり、夜間の大きな寝言が増えてきた。X-1年、当科を紹介受診した。

【既往歴】 なし。

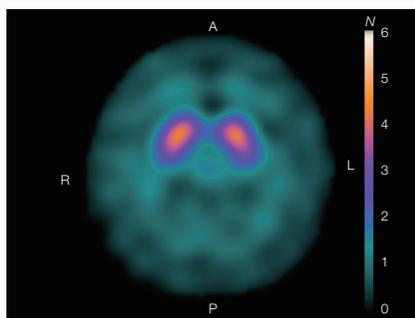
【家族歴】 なし。

【臨床経過】 X-1年、当院初診時には動作緩慢、静止時振戦、筋強剛などのパーキンソン症状はほぼ見られず、認知機能も正常であった。幻覚なし。SPECT等、他の画像検査では異常はなく、パーキンソン病の非運動症状の可能性は低いと判断され、1年後の再受診を指示された。

X年、当科外来を再受診。この時も明らかなパーキンソン症状は認められなかったが、問診で重度の便秘や嗅覚障害が確認されたため、早期パーキンソン病疑いでMIBG心シンチグラフィを追加で実施した。

【画像検査】

(X-1年)
ドパミントランスポーターシンチグラフィ

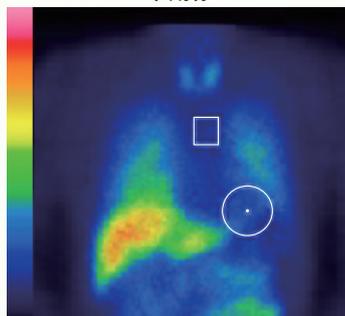


SBR : 5.72

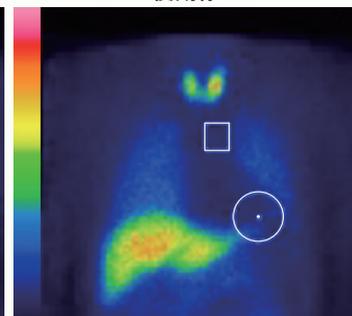
MIBG心シンチグラフィ

早期像

後期像



H/M比 : 1.49



H/M比 : 1.28

洗い出し率 : 62.5%

早期像から著明な集積低下ならびに
洗い出し率の亢進を認める。

【診 断】 MIBG心シンチグラフィでは早期像、後期像ともに著明な集積低下、洗い出し率の亢進を認め、パーキンソン病のProdromal stageと判断した。

【経 過】 X+2年から運動緩慢、歩行障害が出現し始めているものの、良好に管理できている。

監修者コメント

パーキンソン症状がごくわずかなレム睡眠行動障害(RBD)の段階で、かかりつけ医からの紹介状を持って当科を受診されましたが、当時のSPECT等、他の画像診断では明らかな異常を認めなかった症例です。

この結果から当初パーキンソン病との関連は否定されましたが、1年後の再評価で便秘や嗅覚障害などの症状が確認され、MIBG心シンチグラフィの集積低下からパーキンソン病のProdromal stageであることが確認できました。経過を追っていると、2年後にパーキンソン病の運動症状が遅れて明確に出現してきました。

非運動症状に着目し病早期から診断できたことがQOL維持に直結し、治療戦略や患者さんのライフプランニングに寄与できた症例です。

〈引用論文〉

- 1) Guedes BFS et al. Biomedicines. 2023; 11: 1349.
- 2) Poewe W et al. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3: 17013.
- 3) Kalia LV, Lang AE. Epub. 2015; 386: 896-912.
- 4) Thenganatt MA, Jankovic J. JAMA Neurol. 2014; 71: 499-504.
- 5) Qian E, Huang Y. Aging Dis. 2019; 10: 1130-1139.
- 6) Fielding S et al. Parkinsonism Relat Disord. 2016; 32: 36-41.
- 7) Spiegel J et al. Mov disord. 2007; 22: 1004-1008.
- 8) Orimo S et al. Parkinsonism Relat Disord. 2012; 18: 494-500.
- 9) 織茂智之. 非運動症状とMIBG心筋シンチグラフィの意味するもの : 早期診断の可能性. 最新医学. 2007; 62: 1618-1623.
- 10) Lee HM, Koh SBJ. Mov Disord. 2015; 8: 92-97.
- 11) Seppi K et al. Mov Disord. 2019; 34: 180-198.
- 12) Schindler A et al. J Neurol Sci. 2021; 430: 120008.

放射性医薬品／心交感神経診断薬・神経芽腫診断薬・褐色細胞腫診断薬 処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

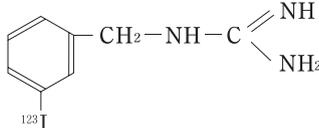
承認番号	20400AMZ01122000
承認年月	1992年10月
薬価収載	1992年11月
販売開始	1992年12月
国際誕生	1992年10月
再審査結果	2001年12月
効能追加	2023年12月

ミオMIBG-I 123注射液

MyoMIBG[®]-I 123 Injection放射性医薬品基準3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I) 注射液

貯法：室温保存、有効期間：検定日から10時間

[※] 注意-医師等の処方箋により使用すること。

<p>3. 組成・性状</p> <p>3.1 組成</p> <table border="1"> <tr><td>販売名</td><td colspan="2">ミオMIBG-I 123注射液</td></tr> <tr><td></td><td>1シリンジ中</td><td>1.5mL</td></tr> <tr><td rowspan="2">有効成分</td><td>3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I) 放射能として (検定日時)</td><td>111MBq</td></tr> <tr><td>3-ヨードベンジルグアニジン</td><td>0.03~0.10mg</td></tr> <tr><td>添加剤</td><td colspan="2">水酢酸、酢酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム 適量</td></tr> </table> <p>3.2 製剤の性状</p> <table border="1"> <tr><td>販売名</td><td colspan="2">ミオMIBG-I 123注射液</td></tr> <tr><td>外観</td><td colspan="2">無色澄明の液</td></tr> <tr><td>pH</td><td colspan="2">4.0~5.0</td></tr> <tr><td>浸透圧比</td><td colspan="2">約1 (生理食塩液に対する比)</td></tr> </table>	販売名	ミオMIBG-I 123注射液			1シリンジ中	1.5mL	有効成分	3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³ I) 放射能として (検定日時)	111MBq	3-ヨードベンジルグアニジン	0.03~0.10mg	添加剤	水酢酸、酢酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム 適量		販売名	ミオMIBG-I 123注射液		外観	無色澄明の液		pH	4.0~5.0		浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)		<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤投与時の注意</p> <p>14.1.1 本品投与にあたっては、体内で遊離した放射性ヨードが甲状腺に摂取されることを防止するため、適当なヨード剤を服用させること。</p> <p>14.1.2 両頭針を取りつける際、ブランジャーロッドを押さないようにすること。</p> <p>14.1.3 シリンジ中にごくわずかに気泡が含まれている場合がある。注射液を投与してもこの気泡は通常シリンジ内に残るが、誤って投与することのないよう気泡の位置に注意しながら投与すること。</p> <p>14.1.4 膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ患者に水分を摂取させ、排尿させることが望ましい。</p> <p>(パーキンソン病及びレビー小体型認知症の診断における心シンチグラフィ)</p> <p>14.2 診断上の注意</p> <p>14.2.1 診断は他の関連する検査結果や臨床症状等を併せた根拠に基づいて総合的に判断すること。なお、発症早期 (特に振戦優位型)、一部の家族性パーキンソン病では本品の心臓への集積が正常となる症例が認められることが報告されている。</p> <p>14.2.2 心シンチグラム読影において、本品の心臓への集積低下の評価には、必要に応じて関連学会の最新のガイドライン等における標準化された心縦隔比 (H/M) の値を参考にすること。</p>																																																									
販売名	ミオMIBG-I 123注射液																																																																																			
	1シリンジ中	1.5mL																																																																																		
有効成分	3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³ I) 放射能として (検定日時)	111MBq																																																																																		
	3-ヨードベンジルグアニジン	0.03~0.10mg																																																																																		
添加剤	水酢酸、酢酸ナトリウム水和物、塩化ナトリウム 適量																																																																																			
販売名	ミオMIBG-I 123注射液																																																																																			
外観	無色澄明の液																																																																																			
pH	4.0~5.0																																																																																			
浸透圧比	約1 (生理食塩液に対する比)																																																																																			
<p>4. 効能又は効果</p> <ul style="list-style-type: none"> ○心シンチグラフィによる心臓疾患の診断 ○パーキンソン病及びレビー小体型認知症の診断における心シンチグラフィ ○腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 神経芽腫、褐色細胞腫 	<p>15. その他の注意</p> <p>15.1 臨床使用に基づく情報 レセルピン、三環系抗うつ剤、塩酸ラベタロールを投与している場合、本品の心臓及び腫瘍への集積が抑制されるとの報告がある。</p>																																																																																			
<p>6. 用法及び用量</p> <p>(心シンチグラフィによる心臓疾患の診断)</p> <p>通常、成人には、本品111MBqを静脈より投与し、約15分後以降にガンマカメラを用いて心シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、3~6時間後の心シンチグラムを得る。</p> <p>必要に応じて、運動負荷時投与の心シンチグラムを得る。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>(パーキンソン病及びレビー小体型認知症の診断における心シンチグラフィ)</p> <p>通常、成人には、本品111MBqを静脈より投与し、15~30分後及び3~4時間後にガンマカメラを用いて心シンチグラムを得る。</p> <p>なお、投与量は、年齢、体重により適宜増減する。</p> <p>(腫瘍シンチグラフィ)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・神経芽腫 通常、小児には、400MBqを最大用量として200~400MBq/1.7m² (体表面積) を静脈より投与し、6時間後及び24時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。 必要に応じて、48時間後の腫瘍シンチグラムを得る。 また、通常、成人への投与量は、200~400MBqとし、年齢、体重により適宜増減する。 ・褐色細胞腫 通常、本品111MBqを静脈より投与し、24時間後にガンマカメラを用いて腫瘍シンチグラムを得る。 必要に応じて、6時間後及び48時間後の腫瘍シンチグラムを得る。 なお、投与量は、年齢、体重等により適宜増減するが、222MBqを上限とする。 	<p>16. 薬物動態</p> <p>16.3 分布</p> <p>16.3.1 本品を健常者に静注すると、血中放射能濃度は1時間後までは急速に減少し、その後は漸減する傾向を示した。血中からの消失の速やかな相及び緩やかな相の有効半減期はそれぞれ、11.6~15.1分及び7.39~9.46時間であった。</p> <p>16.3.2 吸収線量 本品の吸収線量は次のとおりである。</p> <table border="1"> <thead> <tr><th rowspan="2">臓器</th><th colspan="5">吸収線量 (mGy/MBq)</th></tr> <tr><th>成人</th><th>15歳</th><th>10歳</th><th>5歳</th><th>1歳</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>心臓</td><td>0.018</td><td>0.024</td><td>0.036</td><td>0.055</td><td>0.097</td></tr> <tr><td>肺</td><td>0.016</td><td>0.023</td><td>0.033</td><td>0.049</td><td>0.092</td></tr> <tr><td>肝臓</td><td>0.067</td><td>0.087</td><td>0.13</td><td>0.18</td><td>0.33</td></tr> <tr><td>脾臓</td><td>0.020</td><td>0.028</td><td>0.043</td><td>0.066</td><td>0.12</td></tr> <tr><td>胃</td><td>0.0084</td><td>0.011</td><td>0.019</td><td>0.030</td><td>0.056</td></tr> <tr><td>副腎</td><td>0.017</td><td>0.022</td><td>0.032</td><td>0.045</td><td>0.071</td></tr> <tr><td>腎臓</td><td>0.014</td><td>0.017</td><td>0.025</td><td>0.036</td><td>0.061</td></tr> <tr><td>小腸</td><td>0.0084</td><td>0.011</td><td>0.018</td><td>0.028</td><td>0.051</td></tr> <tr><td>大腸上部</td><td>0.0091</td><td>0.012</td><td>0.020</td><td>0.033</td><td>0.058</td></tr> <tr><td>大腸下部</td><td>0.0079</td><td>0.010</td><td>0.016</td><td>0.023</td><td>0.043</td></tr> <tr><td>精巣</td><td>0.0057</td><td>0.0075</td><td>0.012</td><td>0.018</td><td>0.033</td></tr> <tr><td>卵巣</td><td>0.0082</td><td>0.011</td><td>0.016</td><td>0.025</td><td>0.046</td></tr> </tbody> </table>	臓器	吸収線量 (mGy/MBq)					成人	15歳	10歳	5歳	1歳	心臓	0.018	0.024	0.036	0.055	0.097	肺	0.016	0.023	0.033	0.049	0.092	肝臓	0.067	0.087	0.13	0.18	0.33	脾臓	0.020	0.028	0.043	0.066	0.12	胃	0.0084	0.011	0.019	0.030	0.056	副腎	0.017	0.022	0.032	0.045	0.071	腎臓	0.014	0.017	0.025	0.036	0.061	小腸	0.0084	0.011	0.018	0.028	0.051	大腸上部	0.0091	0.012	0.020	0.033	0.058	大腸下部	0.0079	0.010	0.016	0.023	0.043	精巣	0.0057	0.0075	0.012	0.018	0.033	卵巣	0.0082	0.011	0.016	0.025	0.046
臓器	吸収線量 (mGy/MBq)																																																																																			
	成人	15歳	10歳	5歳	1歳																																																																															
心臓	0.018	0.024	0.036	0.055	0.097																																																																															
肺	0.016	0.023	0.033	0.049	0.092																																																																															
肝臓	0.067	0.087	0.13	0.18	0.33																																																																															
脾臓	0.020	0.028	0.043	0.066	0.12																																																																															
胃	0.0084	0.011	0.019	0.030	0.056																																																																															
副腎	0.017	0.022	0.032	0.045	0.071																																																																															
腎臓	0.014	0.017	0.025	0.036	0.061																																																																															
小腸	0.0084	0.011	0.018	0.028	0.051																																																																															
大腸上部	0.0091	0.012	0.020	0.033	0.058																																																																															
大腸下部	0.0079	0.010	0.016	0.023	0.043																																																																															
精巣	0.0057	0.0075	0.012	0.018	0.033																																																																															
卵巣	0.0082	0.011	0.016	0.025	0.046																																																																															
<p>7. 用法及び用量に関連する注意</p> <p>(パーキンソン病及びレビー小体型認知症の診断における心シンチグラフィ)</p> <p>後期 (3~4時間後) の撮像省略については、早期 (15~30分) の撮像結果、患者の状態及びリスク・ベネフィットを考慮して慎重に判断すること。</p>	<p>16.5 排泄</p> <p>本品の尿中排泄は投与から4時間後までに投与量の30~40%、24時間後では平均で66%が尿中に移行した。</p>																																																																																			
<p>8. 重要な基本的注意</p> <p>診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。</p>	<p>19. 有効成分に関する理化学的知見</p> <p>19.1 3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I)</p> <p>一般名：3-ヨードベンジルグアニジン (¹²³I)、(3-Iodobenzyl guanidine (¹²³I)) (JAN)</p> <p>分子式：C₈H₉¹²³IN₃</p> <p>分子量：271.19</p> <p>化学構造式：</p>																																																																																			
<p>9. 特定の背景を有する患者に関する注意</p> <p>9.1 合併症・既往歴等のある患者</p> <p>9.1.1 本品の成分又はヨードに対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>9.5 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>9.6 授乳婦 診断上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。</p> <p>9.7 小児等 低出生体重児又は新生児を対象とした臨床試験は実施していない。</p> <p>9.8 高齢者 患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。</p>	<p>化学構造式：</p>  <p>核物理学的特性 (¹²³Iとして)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・物理的半減期：13.2235時間 ・主なγ線エネルギー：159keV (83.3%)、529keV (1.4%)、27.4keV (71.5% Te-Kα) 																																																																																			
<p>11. 副作用</p> <p>次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>11.1 重大な副作用</p> <p>11.1.1 ショック、アナフィラキシー (いずれも頻度不明)</p> <p>11.2 その他の副作用</p> <table border="1"> <thead> <tr><th></th><th>0.1%未満</th><th>頻度不明</th></tr> </thead> <tbody> <tr><td>循環器</td><td></td><td>失神、うっ血性心不全、低心拍出量症候群、血圧低下、徐脈</td></tr> <tr><td>消化器</td><td>悪心</td><td>嘔気</td></tr> <tr><td>その他</td><td></td><td>全身倦怠感</td></tr> </tbody> </table>		0.1%未満	頻度不明	循環器		失神、うっ血性心不全、低心拍出量症候群、血圧低下、徐脈	消化器	悪心	嘔気	その他		全身倦怠感	<p>20. 取扱い上の注意</p> <p>放射線を安全に遮蔽できる貯蔵設備 (貯蔵箱) に保存すること。</p> <p>22. 包装</p> <p>111MBq (1.5mL) [1シリンジ]</p>																																																																							
	0.1%未満	頻度不明																																																																																		
循環器		失神、うっ血性心不全、低心拍出量症候群、血圧低下、徐脈																																																																																		
消化器	悪心	嘔気																																																																																		
その他		全身倦怠感																																																																																		

詳細は電子添文をご参照ください。
電子添文の改訂にご留意ください。
2023年12月改訂 (第3版)