

原 著

## パーキンソン関連疾患における経頭蓋超音波検査による 中脳黒質の高輝度変化の検討

<sup>1)</sup> 獨協医科大学 内科学 (神経)

<sup>2)</sup> 獨協医科大学病院 超音波センター

岩波 正興<sup>1)</sup> 宮本 智之<sup>1)</sup> 宮本 雅之<sup>1)</sup> 高田 悦雄<sup>2)</sup> 平田 幸一<sup>1)</sup>

### 要 旨

**目 的**：パーキンソン病 (Parkinson disease : PD), 多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP) の患者において経頭蓋超音波検査 (transcranial sonography : TCS) による中脳黒質の高輝度変化を検討した。

**方 法**：パーキンソン関連疾患連続 110 例 (PD 86 例, MSA 12 例, PSP 12 例) と健常者 34 例に対し TCS を施行した。中脳黒質を観察しえた PD 47 例, MSA 10 例, PSP 6 例, 健常者 32 例を解析対象として中脳黒質高輝度所見を評価した。定性評価は高輝度の程度によって視察的に I : none or faint, II : equivocal, III : definite, IV : marked の 4 段階に分類した。定量評価は中脳黒質で高輝度変化の面積が  $0.20 \text{ cm}^2$  以上のとき, 病的な黒質高輝度変化と定義した。

**結 果**：定性評価では, 高輝度範囲が視察的に病的と判定される III + IV の割合は, PD 72.4%, MSA 10.0%, PSP 66.7%, 健常者 3.1% であった。定量評価では, PD 63.8%, MSA 20.0%, PSP 66.7%, 健常者 9.4% で病的な高輝度変化をみとめた。PD, PSP で病的な高輝度変化の割合が多かった。PSP を PSP-parkinsonism (PSP-P) と Richardson's syndrome の 2 群に分けた場合, 前者では病的な高輝度変化を 3 例中 3 例 (100%), 後者では 3 例中 1 例 (33.3%) に認められ, PSP-P で割合が高かった。MSA では 10 例中 2 例 (20%) に病的な高輝度を認め, いずれもパーキンソン病型の多系統萎縮症であった。

**結 論**：パーキンソン関連疾患における病的な中脳黒質高輝度変化は, 疾患特異性というよりも, パーキンソニズムの症候と関連し, ドパミン神経細胞の脆弱性を示す所見と推察された。

### 緒 言

パーキンソン関連疾患は無動症を主体として, 筋固縮, 安静時振戦といった神経症候から定義される。無動症は運動過少, 歩行時の腕振りの減少, 仮面様顔貌などの臨床症候として示され, 黒質線条体ドパミン神経の変性による結果である。パーキンソン病の運動症状が出現する時点において, 線条体のドパミン含有量は 20% 以下, さらに黒質のドパミン神経細胞数は 50% 以下に低下し

ている。この黒質ドパミン神経の変性脱落の程度は発病前後の数年間で顕著であることが推察されている。従って, この黒質変性の所見を臨床的に捉えることは, 神経保護療法の介入が早期から実現できることが期待される。経頭蓋超音波検査 (Transcranial sonography : TCS) は, この点に関して有用な補助検査となりうる報告が蓄積されている<sup>1)</sup>。TCS は Aaslid らによって 1982 年に脳動脈の血流評価がなされたのが最初である<sup>2)</sup>。当初は超音波検査で脳の形態を観察するという概念がなく, 超音波の性能も低かったため脳実質の評価は困難であった。1990 年に Bogdahn らにより TCS にて 49 例の健常者の中脳を最初に観察された<sup>3)</sup>。1995 年に Becker らによりパーキンソン病患者に中脳黒質に高輝度変化を認めることが報告され<sup>1)</sup>, パーキンソン病の早期診断マーカーとして注目されるようになった。パーキンソン病

平成 22 年 10 月 9 日受付, 平成 22 年 11 月 2 日受理  
別刷請求先: 岩波正興

〒 321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林 880  
獨協医科大学 内科学 (神経)

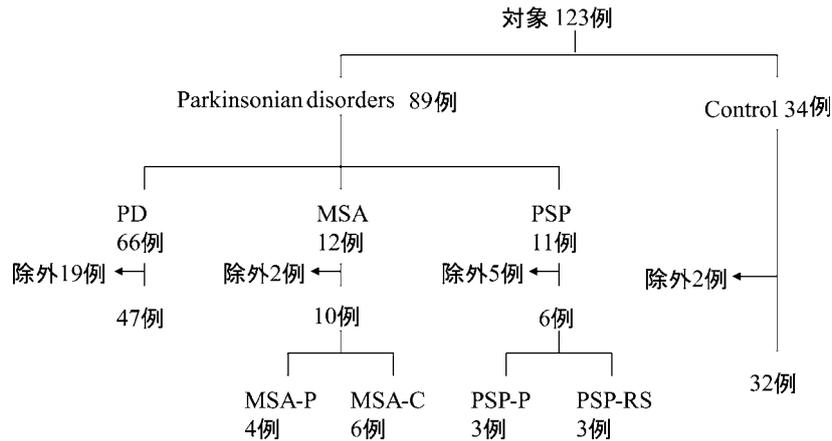


図1 対象症例

PD : Parkinson disease, MSA : multiple system atrophy, PSP : progressive supranuclear palsy, PSP-RS : Richardson's syndrome, PSP-P : PSP-parkinsonism.

では約90%に中脳黒質の高輝度変化を認めること、運動症状の優位な側と反対側の黒質に高輝度変化を認める傾向にあること、高輝度変化は運動症状の進行と一致しないこと、健常者の約10%でも高輝度変化を認めること、パーキンソン病患者の1親等のうち40%で高輝度変化を認めることなどが報告されてきた<sup>4,5)</sup>。しかし、その研究の多くは欧州からであり、本邦を含めアジアからの報告は少ない。

今回われわれはパーキンソン病をはじめとするパーキンソニズムを呈する神経変性疾患と健常者を対象に、TCSを用いて中脳黒質の変化について比較検討したので報告する。

## 方 法

2006年12月から2010年8月までの期間に獨協医科大学病院神経内科を受診し、臨床診断されたパーキンソニズムを呈する神経変性疾患110例と健常者34例に対しTCSを施行した。中脳黒質が良好に描出されなかった症例は解析対象から除外した(図1)。

各神経変性疾患の診断基準について、パーキンソン病(Parkinson disease : PD)はUK Brain Bank Criteria<sup>6)</sup>、多系統萎縮症(multiple system atrophy : MSA)はGilmanらの診断基準第2版<sup>7)</sup>、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy : PSP)はLitvanらのNINDS診断基準(1996年)を用いた<sup>8)</sup>。さらに臨床病型として、MSAは小脳型の多系統萎縮症(MSA-C)とパーキンソン病型の多系統萎縮症(MSA-P)の2群<sup>7)</sup>、PSPは古典的PSPであるRichardson's syndrome (PSP-RS)と非典型的なPSPでPDに臨床像に近いPSP-parkinsonism (PSP-P)の2群<sup>9)</sup>に分類し検討した。パーキン

ソニズムの運動評価にはHoehn-Yahr重症度分類<sup>10)</sup>、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III<sup>11)</sup>、認知機能評価にはMini-Mental State Examination (MMSE)<sup>12)</sup>を施行した。

TCSはRAW DATA Ultrasound System LOGIQ 7 (GE Healthcare Japan)を用いて、両側側頭窓からセクタプローブで2.5MHzの周波数、15cmの深度で中脳を観察した<sup>1)</sup>。中脳は両側側頭窓および耳介上部、耳介後部より可視範囲内で可能な限りその水平断を観察した。カラードップラーを用いて上小脳動脈を指標に中脳の水平断を同定した(図2)。

中脳黒質の高輝度変化はOkawaらが報告した定性的分類に従い(図3)、I : none or faint, II : equivocal, III : definite, IV : markedの4段階に評価した<sup>13)</sup>。可能な限り中脳の水平断像を拡大し、中脳黒質の高輝度領域の周囲をマニュアルで決定し、その高輝度領域の面積を計測した<sup>14)</sup>。側頭窓から中脳の観察が両側で可能であった症例では、左右各々のビームの挿入側と同側の高輝度変化の面積をそれぞれ計測した。左右いずれか片側の側頭窓からのみしか観察ができなかった症例では、観察された側からの中脳の水平断像にて左右の中脳黒質の高輝度変化の面積をそれぞれ計測した。

左右の中脳黒質で高輝度変化の面積 $0.20\text{cm}^2$ 以上のとき、病的な黒質高輝度変化と定義した<sup>5)</sup>。個体間および疾患群間での高輝度変化を統計学的に比較する際には、高輝度変化の大きい側を代表値として採用した。

統計学的手法は、健常者および疾患群の各群間の値は平均および標準偏差を求め、各群間の連続変数の有意差の比較検定にはノンパラメトリック法によるKruskal-Wallisを用いた。各群間の性別と中脳黒質高輝度変化の

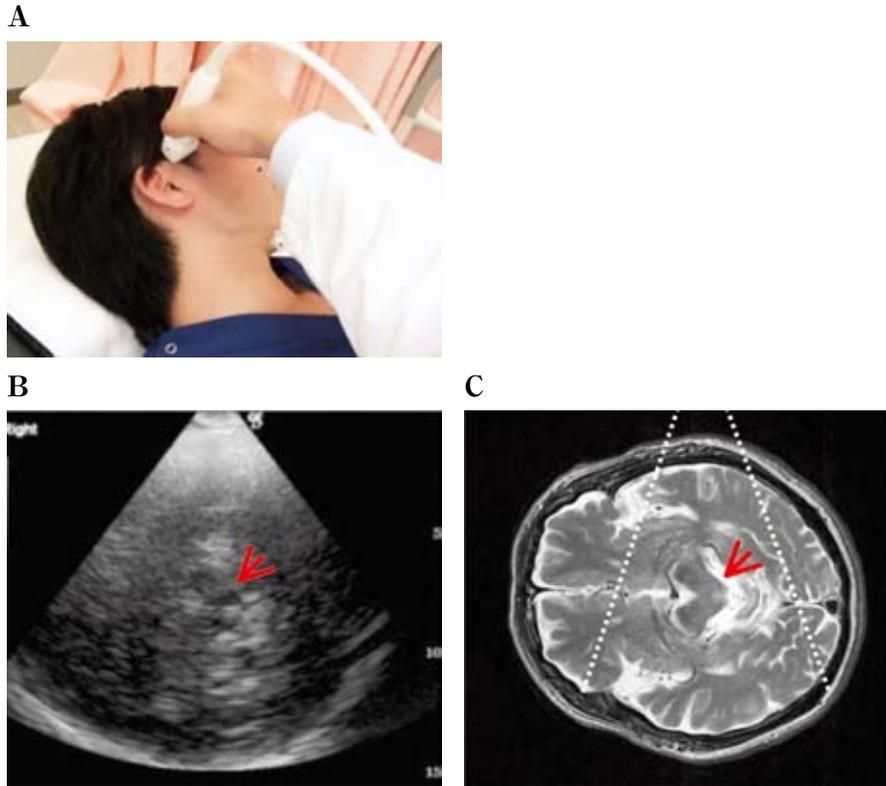


図2 経頭蓋黒質超音波検査 (TCS: transcranial sonography) の施行法  
 A. 右側側頭窓からセクタプローブで超音波ビームを挿入し, 中脳を観察.  
 B. パラフライ状に黒く中脳が描出されている (図中矢印).  
 C. 頭部 MRI 水平断像: 超音波像と同様のイメージを示す.

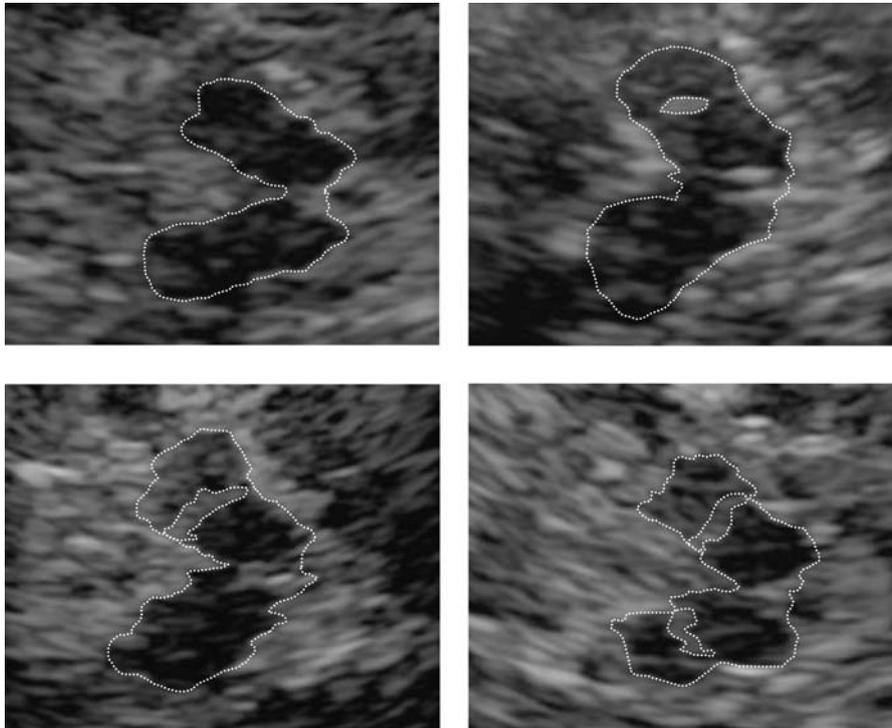


図3 中脳黒質高輝度の定性分類 (左上段: I, 右上段: II, 左下段: III, 右下段: IV).  
 I: none or faint, II: equivocal, III: definite, IV: marked.

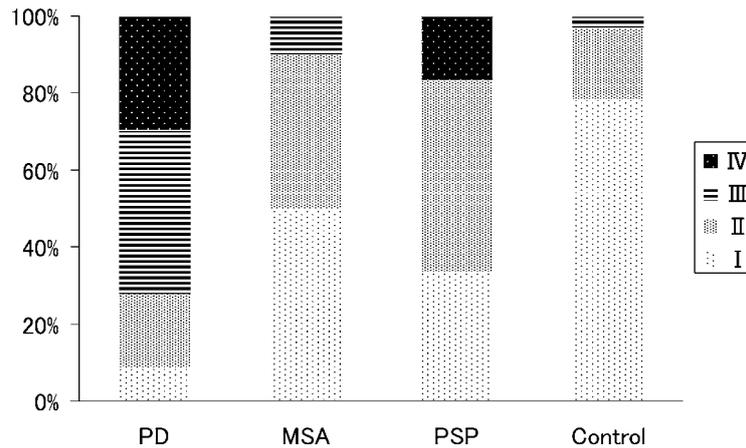


図4 パーキンソン関連疾患における定性評価の比較

PD: Parkinson disease, MSA: multiple system atrophy, PSP: progressive supranuclear palsy. I: none or faint, II: equivocal, III: definite, IV: marked.

定性的評価の比較は Pearson のカイ 2 乗検定を用いた。P 値が 0.05 未満のとき有意差ありと判定した。

本研究は、獨協医科大学病院生命倫理委員会の審査(受付番号 2013: 課題名 中高年健常者, 神経変性疾患(パーキンソン病, パーキンソン病関連疾患))における経頭蓋超音波検査と頭部 MRI (磁化率強調画像) を受け, 承認を得た。

## 結 果

### 中脳黒質の検出率 (図 1)

TCS の中脳描出率は 123 例中 95 例 (77.2%) であった。男性 93 例中 86 例 (93.5%), 女性 30 例中 9 例 (30%) であり, 女性で中脳描出率は低かった。

疾患別では PD 66 例 47 中 (71.0%), MSA 12 例中 10 例 (83.3%), PSP 11 例中 6 例 (54.5%), 健常者 34 例中 32 例 (94.0%) であった。

### 解析対象となった患者背景

対象患者は PD 47 例, MSA 10 例 (MSA-C 6 例, MSA-P 4 例), PSP 6 例 (PSP-RS 3 例, PSP-P 3 例), 健常者は 32 例であった。年齢は PD  $66.1 \pm 9.4$  歳, MSA  $66.2 \pm 8.4$  歳 (MSA-C  $65.2 \pm 10.2$  歳, MSA-P  $67.8 \pm 5.7$  歳), PSP  $67.2 \pm 4.1$  歳 (PSP-RS  $66.7 \pm 2.1$  歳, PSP-P  $67.7 \pm 6.1$  歳), 健常者  $62.5 \pm 7.5$  歳であった ( $P=0.148$ )。各群間において, PSP 以外は男女比に差がみられなかった。

性別は男性の割合が PD で 87.2%, MSA 90%, PSP 66.7%, 健常者で 100% であった。

罹病期間は, PD  $3.8 \pm 4.3$  年, MSA  $6.5 \pm 8.1$  年, PSP  $2.7 \pm 2.0$  年であった ( $P=0.677$ )。Hoehn-Yahr 重症度

は PD  $2.4 \pm 0.8$ , MSA  $2.9 \pm 1.5$ , PSP  $3.0 \pm 0.0$ , 健常者  $0.0 \pm 0.2$  であった ( $P<0.001$ )。UPDRS part III は PD  $16.7 \pm 9.8$ , MSA  $15.9 \pm 8.7$ , PSP  $12.7 \pm 4.5$ , 健常者  $0.1 \pm 0.4$  であった ( $P<0.001$ )。MMSE は PD  $26.0 \pm 4.6$ , MSA  $26.1 \pm 2.0$ , PSP  $23.7 \pm 4.3$ , 健常者  $29.0 \pm 1.5$  であった ( $P<0.001$ )。

### 中脳黒質の高輝度変化の定性的評価 (図 4)

PD (47 例) では, I: 4 例 (8.5%), II: 9 例 (19.1%), III: 20 例 (42.6%), IV: 14 例 (29.8%), MSA (10 例) では, I: 5 例 (50.0%), II: 4 例 (40.0%), III: 1 例 (10.0%), IV: 0 例 (0.0%), PSP (6 例) では, I: 2 例 (33.3%), II: 0 例 (0.0%), III: 3 例 (50.0%), IV: 1 例 (16.7%), 健常者 (32 例) では, I: 25 例 (78.1%), II: 6 例 (18.8%), III: 1 例 (3.1%), IV: 0 例 (0.0%) であった。視覚的に高輝度範囲が広いと判断される III + IV の割合は, PD 47 例中 34 例 (72.3%), MSA 10 例中 1 例 (10.0%), PSP 6 例中 4 例 (66.7%), 健常者 32 例中 1 例 (3.1%) であり, 健常者と比べて PD では有意にその割合が高かった ( $P=0.01$ )。

### 中脳黒質の高輝度変化の定量的評価

中脳黒質高輝度の面積は, 左右で広い方の面積でそれぞれの平均値と標準偏差は, PD  $0.26 \pm 0.13 \text{ cm}^2$ , MSA  $0.11 \pm 0.11 \text{ cm}^2$ , MSA-C  $0.07 \pm 0.05 \text{ cm}^2$ , MSA-P  $0.16 \pm 0.16 \text{ cm}^2$ , PSP  $0.16 \pm 0.12 \text{ cm}^2$ , PSP-P  $0.23 \pm 0.04 \text{ cm}^2$ , PSP-RS  $0.08 \pm 0.14 \text{ cm}^2$ , 健常者  $0.07 \pm 0.06 \text{ cm}^2$  で, PD, PSP-P で面積値が高値であった。中脳黒質高輝度の面積  $0.20 \text{ cm}^2$  以上の症例は, PD 47 例中 30 例 (63.8%), MSA 10 例中 2 例 (20%; MSA-P 2 例), PSP 6

例中4例(66.7%; PSP-P 3例, PSP-RS 1例), 健常者32例中3例(9.4%)で, 健常者と比べてPDではその割合が有意に高かった( $P=0.00$ ).

## 考 察

先行研究ではTCSの高輝度変化はPDでは90%以上<sup>14~16)</sup>, MSAでは9~15%<sup>15)</sup>, PSPでは14~30%<sup>18,19)</sup>, 健常者で9%と報告されている<sup>15)</sup>. TCSにおける黒質高輝度変化の所見がPDに比べ, MSAおよびPSPで頻度が低く, 鑑別に有用であると報告されている<sup>17,18)</sup>.

今回の検討では, 病的な黒質高輝度変化はPDで63.8%であった. これは健常者と比較すると高い頻度であり, 本邦においてもPD診断の補助診断になる可能性が示された. しかし, 本研究ではPSPでは過去の報告<sup>18,19)</sup>と比較して高輝度変化の割合が66.7%と高い結果であった. PSPにおいてTCSの高輝度変化の割合が高かった要因として, PSP-PとPSP-RSに分類して検討すると高輝度変化を示した4例中3例がPSP-Pであったことが考えられる. この結果はEbentheuerら<sup>19)</sup>の報告と同様で, さらにPSP-RSではPSP-Pに比べて第3脳室の拡張が強く, それぞれの病理変性の過程の相違を示している結果と考えられた.

興味ある結果として, 本研究ではMSAにおいて病的な高輝度変化を認めた2例はいずれもMSA-Pであった. Walterらの報告では60歳未満でパーキンソン症状を呈した患者を対象とすると, MSA-Pにおいて高度あるいは中等度のエコー輝度は10%とその割合は低く, このエコー輝度が正常であれば全てMSA-Pであることが示された. 本研究ではPD以外にも健常者, MSA-P, PSP-Pの例においても病的な黒質高輝度変化を認められることより, 過去の報告と異なり単純にPDに特異的な所見であるとはいえないと考えられた.

さて, TCSによる病的な黒質高輝度変化の原因は何であろうか. 神経細胞変性過程の多因子的連鎖の中で, とくにPDにおける黒質ドパミン神経細胞死において鉄が重要な役割を果たしていることが明らかにされている. 病的な黒質高輝度変化は鉄含量の増加をみていることが多く報告されている.

ドパミン神経細胞内における主な鉄貯蔵は, グリア細胞内のフェリチン, ヘモジデリンあるいはニューロメラニンである<sup>20)</sup>. PD 30例と健常者20例を対象にしたMRI(1.5-T)のT2強調画像による検討で, 中脳黒質, 尾状核, 被殻においてPDでは低信号を呈し, 鉄の沈着である可能性が示唆された. しかし, 鉄の沈着の程度は罹病期間や重症度との相関は認められなかった<sup>21)</sup>. 一方, PD 50例を対象としたTCSと $\beta$ -CIT SPECTの所見を

比較した検討では, TCSにおける黒質高輝度の面積と $\beta$ -CIT SPECTで評価した節前性ドパミン神経の機能は有意な負の相関を示した<sup>22)</sup>. また, PDでは死後脳における超音波所見と病理解剖による検討で, 黒質高輝度変化は鉄の含有量と正の相関を認めるのに対し, ニューロメラニン含有量との間には有意な負の相関を認めることが報告された<sup>23)</sup>. このようにPDにおいては, 黒質高輝度所見とドパミン神経機能との相関については賛否両論があり, いまだ結論に至っていない.

一方MSAでは, 鉄はMRIT2\*強調像で被殻, 淡蒼球に集積が認められるが<sup>24)</sup>, 脳内タウ蓄積がフェリチンと共存していることが報告されている. PSPでは黒質に鉄の増加が認められ進行すると被殻においても鉄が増加することが報告されている<sup>25,26)</sup>. 鉄は $\alpha$ -シヌクレインと同様にタウ蛋白と相互作用してタウのポリマー形成やタウ凝集体形成にかかわっている可能性がある. いずれも鉄の蓄積が示されているが, TCSでは黒質高輝度変化の割合がPDでは高く, MSAあるいはPSPでは低いといった差がみられる. この原因には各疾患における脳組織内に存在する鉄とその結合蛋白の相違によるものと推察される.

このように, 中脳黒質の高輝度変化は疾患特異性のものというよりも, パーキンソンニズムの症候との関連とドパミン神経細胞の脆弱性を示す所見によるものと推察される.

最後に今回の研究の限界は, 高齢女性ではTCSによる中脳の描出率が著しく低く, 性差についての検討ができなかったことである.

## 結 論

パーキンソン関連疾患における中脳黒質高輝度変化の所見は, PD, PSP-P, MSA-Pで高頻度に認めた. この高輝度変化は疾患特異性というよりも, パーキンソンニズムの症候との関連とドパミン神経細胞の脆弱性を示す所見によるものと推察される.

## 文 献

- 1) 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**: 182-185, 1995.
- 2) Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H: Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg* **57**: 769-774, 1982.
- 3) Bogdahn U, Becker G, Winkler J, et al: Transcranial

- color-coded real-time sonography in adults. *Stroke* **21** : 1680-1688, 1990.
- 4) Berg D, Siefker C, Becker G : Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. *J Neurol* **248** : 684-689, 2001.
  - 5) Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, et al : Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* **56** : 13-17, 2001.
  - 6) Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al : Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease : a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **55** : 181-184, 1992.
  - 7) Gilman S, Wenning GK, Low PA et al : Second consensus statement on the diagnosis of multiple system atrophy. *Neurology* **71** : 670-676, 2008.
  - 8) Litvan I, Agid Y, Jankovic J, et al : Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) : report of the NINDS-SPSP international workshop. *Neurology* **47** : 1-9, 1996.
  - 9) Williams DR, Rohan de Silva, Paviour DC, et al : Characteristics of two distinct clinical phenotypes in pathologically proven progressive supranuclear palsy : Richardson's syndrome and PSP-parkinsonism. *Brain* **128** : 1247-1258, 2005.
  - 10) Hoehn MM, Yahr MD : Parkinsonism : Onset, progression and mortality. *Neurology* **17** : 427-442, 1967.
  - 11) Fahn S, Elton RL. Unified Parkinson's disease rating scale. In : Fahn S, Goldstein M, Marsden D, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's disease, Volume II* . New Jersey : MacMillan ; 1987. p153-163.
  - 12) Bleecker ML, Bolla-Wilson K, Kawas C, et al. Age-specific norms for the mini-mental state exam. *Neurology* **38** : 1565-1568, 1988.
  - 13) 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.
  - 14) Walter U : Transcranial brain sonography findings in Parkinson's disease : implications for pathogenesis, early diagnosis and therapy. *Expert Rev Neurother* **9** : 635-846, 2009.
  - 15) 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.
  - 16) Berg D, Becker G, Zeiler B, et al : Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* **53** : 1026-1031, 1999.
  - 17) Walter U, Niehaus L, Probst T, et al : Brain parenchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* **60** : 74-77, 2003.
  - 18) 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.
  - 19) Ebentheuer J, Canelo M, Trautmann E, et al : Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. *Mov Disord* **25** : 765-768, 2010.
  - 20) Gerlach M, Double KL, Youdim MBH, et al. Potential sources of increased iron in the substantia nigra of parkinsonian patients. *J Neural Transm* **70** : 133-142, 2006.
  - 21) Antonini A, Leenders KL, Meier D, et al : T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* **43** : 697-700, 1993.
  - 22) Weise D, Lorenz R, Schliesser M, et al : Substantia nigra echogenicity : A structural correlate of functional impairment of the dopaminergic striatal projection in Parkinson's disease. *Mov Disord* **24** : 1669-1675, 2009.
  - 23) Zecca L, Berg D, Arzberger T, et al : In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography. *Mov Disord* **20** : 1278-1285, 2005.
  - 24) von Lewinski F, Werner C, Jörn T, et al : T2\*-weighted MRI in diagnosis of multiple system atrophy. A practical approach for clinicians. *J Neurol* **254** : 1184-1188, 2007.
  - 25) Dexter DT, Carayon A, Javoy-Agid F, et al : Alterations in the levels of iron, ferritin and other trace metals in Parkinson's disease and other neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. *Brain* **114** : 1953-1975, 1991.
  - 26) Dexter DT, Jenner P, Schapira AH, et al : Alterations in levels of iron, ferritin, and other trace metals in neurodegenerative diseases affecting the basal ganglia. The Royal Kings and Queens Parkinson's Disease Research Group. *Ann Neurol* **32** : 94-100, 1992.

### Substantia Nigra Echogenicity in Parkinsonian Disorders

Masaoki Iwanami<sup>1)</sup>, Tomoyuki Miyamoto<sup>1)</sup>, Masayuki Miyamoto<sup>1)</sup>,  
Etsuo Takada<sup>2)</sup>, Koichi Hirata<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Neurology, Dokkyo Medical University*

<sup>2)</sup> *Department of Sonography, Dokkyo Medical University Hospital*

**Objective** : We investigated substantia nigra (SN) hyperechogenicity determined by transcranial sonography (TCS) to detect abnormalities, and compare findings with those from Parkinson disease (PD), multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP) or control subjects.

**Method** : In this study, echogenicity of SN was examined in consecutive 110 parkinsonian disorders patients with PD 86, MSA12, PSP 11, and 34 control subjects. A sufficient bone window for TCS was available in 47 of 86 (71.2%) in the PD group, 10 of 12 (86.3%) in the MSA group, 6 of 11 (54.5%) in the PSP group and 32 of 34 (94.1%) in the control group. SN hyperechogenicity was scored using a four-point scale as follows : I = none or faint, II = equivocal, III = definite, IV = marked. In accordance with previously reported cut-off values, areas of echogenicity  $\leq 0.19 \text{ cm}^2$  were classified as normal and areas of echogenicity  $\leq 0.20 \text{ cm}^2$  were classified as pathological SN hyperechogenicity.

**Results** : The frequency of SN hyperechogenicity, assessed as III and IV scales, was significantly increased in PD

patients, and observed in 72.4% of assessable SN (34/47) ; qui-squire :  $p=0.001$ , vs. controls). The mean size of the SN hyperechogenic area in the PD group, MSA group and PSP group was  $0.26 \text{ cm}^2 \pm 0.13$ ,  $0.11 \text{ cm}^2 \pm 0.11$  and  $0.23 \text{ cm}^2 \pm 0.04$ , respectively, compared with  $0.07 \text{ cm}^2 \pm 0.06$  in the control group.

We have identified two clinical phenotypes, such as Richardson's syndrome (RS) and PSP-parkinsonism (PSP-P). All of three PSP-P (100%) patients showed a pathological SN hyperechogenicity.

**Conclusion** : SN hyperechogenicity was associated with a symptom of parkinsonism rather than disease specificity, and suggested a vulnerability marker of the dopaminergic neuron.

**Key Words** : transcranial sonography (TCS), substantia nigra, Parkinson disease (PD), multiple system atrophy (MSA), progressive supranuclear palsy (PSP)