

1. レビー小体を伴う痴呆

森 悦朗

〈要 約〉 レビー小体を伴う痴呆 (Dementia with Lewy bodies, DLB) は、変性性痴呆の中でアルツハイマー病に次いで多い疾患であり、DLB という包括的疾患名と臨床診断基準が提唱されてから急速に認知されるようになった。DLB は臨床的に、病理学的に、また遺伝子的にアルツハイマー病およびパーキンソン病と重なる部分があるが、DLB は脳幹と大脳皮質におけるレビー小体の存在が必須な特徴とした疾患として理解することができる。臨床的には、認知障害の大きな変動、具体的な反復する幻視、パーキンソニズムを伴う早期には重篤な記憶障害を欠く進行性の痴呆が特徴である。ここでは我々自身の一連の研究成果を中心に最近の臨床的および研究的知見を総説し、DLB の臨床的認知を進めたい。DLB の診断基準で診断を支持する所見とされている転倒や抗精神病薬に対する過敏性などの他に、我々の研究から比較的強い視覚構成障害や視覚認知障害、重複現象、誤認妄想、非失語性呼称障害を伴う一過性の意識の変化が多いことが分かった。また神経画像検査では海馬の萎縮が軽いこと、後頭葉でブドウ糖代謝や脳循環が低下していることが特徴的であった。DLB の正しい診断は、適切な治療を行うため、重篤な抗精神病薬の副作用を避けるため、および正確に予後を判断するために重要である。ここにあげたいいくつかの所見は正しい診断を行うために役立つことと考えられる。治療的な観点からはコリンエステラーゼ阻害剤が行動異常に対していくぶん有効なように思われるが、診断法および治療法の確立のためにはさらに精力的な研究を要する。

Key words: レビー小体を伴う痴呆, アルツハイマー病, 臨床研究, 総説

(日老医誌 2000; 37: 772—776)

はじめに

小坂ら¹⁾²⁾は病理学的に広範かつ多数の Lewy 小体の中枢神経系への出現を特徴とし、進行性の皮質性痴呆とパーキンソン症状を主症状とする変性性痴呆患者を報告し、びまん性 Lewy 小体病 (diffuse Lewy body disease) と名付けて報告した。その後の痴呆性疾患の神経病理学研究によって老年期の痴呆患者の15から25%に脳幹と大脳皮質にレビー小体が存在することが見出されている。senile dementia of Lewy body type や Lewy body variant of Alzheimer's disease などいくつかの名称で呼ばれ、また疾患としての概念にも混乱があったが、1995年に International Workshop が開催され、その結果レビー小体を伴う痴呆 (Dementia with Lewy bodies, DLB) の名で呼ぶことが提唱されるとともに、病理診断および臨床診断のガイドラインが出版された (表1)³⁾。DLB の病理学的特徴として、本質的な事項として脳幹と大脳皮質のレビー小体が挙げられているほか、本質的ではないがよく伴うものとして Lewy-related neurites, 老人斑

や神経原線維変化のアルツハイマー性変化、特に脳幹の局所性神経細胞喪失、微小空胞化 (海綿様変化) とシナプス喪失、および神経化学的・神経伝達系の異常が挙げられた。第2回の DLB International Workshop ではレビー小体を検出するための ubiquitin 抗体による免疫組織化学、および抗 α -synuclein 抗体でレビー小体や Lewy-related neurites を検出するための新たな進歩として強調されている⁴⁾。

臨床診断基準の出現は DLB の臨床的認識において極めて重要な進歩をもたらした。また臨床研究も急速に推し進めた。DLB は老年期の痴呆の20%までを占めると言われ、アルツハイマー病 (AD) について多い重要な老年期の変性性痴呆疾患であるとされている。DLB を臨床的に認識することは、予後の違いや薬剤に対する反応の違いなど点から、極めて重要である。ここでは DLB の診断、症候の特徴と患者管理について総説し、またこれまでに我々の施設で得られた知見をまとめる。

DLB の臨床診断基準

表1には consortium on DLB international workshop の臨床診断規準³⁾を示す。さらにこの臨床診断規準には

E. Mori: 兵庫県立高齢者脳機能研究センター神経内科・臨床研究科

表1 レビー小体を伴う痴呆 (Dementia with Lewy bodies : DLB) の臨床診断
ガイドラインの診断基準 (McKeith ら, 1996)

1. DLB の診断に必要な中心的な特徴は、正常な社会的または職業的機能に障害をきたす程度の進行性認知機能障害が存在することである。顕著なあるいは持続する記憶障害は早期には必ずしもみられないこともあるが、進行とともに明らかとなる。注意や前頭葉一皮質下機能、視空間機能の検査での異常は特に目立つ。
2. 次の主徴のうち、probable DLB には2つが、possible DLB には1つが必要である
 - a. 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知機能の変動
 - b. 構築され具体的な内容の幻視体験
 - c. 特発性のパーキンソニズム
3. 診断を支持する特徴
 - a. 反復する転倒
 - b. 失神
 - c. 一過性の意識消失
 - d. 抗精神病薬に対する過敏性
 - e. 系統化した妄想
 - f. 幻視以外の幻覚
4. DLB の可能性を低くするもの
 - a. 局所性神経徴候や画像で裏付けられる脳卒中の存在
 - b. 臨床像を説明しうる身体疾患や他の脳病変の症候の存在

それまでに得られている知見がまとめられ、各症候の特徴がかなり詳細に記述されている。端的に言えば、probable DLB と診断するには痴呆に加え、動揺する認知障害、パーキンソニズム、幻視のうちの2つが必要である。これに加え、転倒・失神・一過性の意識消失、抗精神病薬に対する過敏性、系統化した妄想・幻視以外の幻覚が診断を支持する特徴として挙げられている。さらに第2回のDLB international workshop ではうつとレム睡眠行動異常に言及されている⁴⁾。この診断基準の妥当性は臨床病理学的に検討されている。以前に行われたいくつかの疾病記録に基づく後向き研究では、一般に特異度は高いが感度が低いと指摘されてきた。しかし最近の前向き研究では特異度95%、感度83%と報告されている⁵⁾。これらの妥当性研究の結果から、未だ議論はあるものの、この診断基準を正しく用いればかなりの診断精度が、少なくとも特異性に限っては、得られると考えられる。これらの妥当性研究では3主徴の意義も検討されているが、必ずしも意見の一致はみられていない。前向き研究では認知障害の動揺の意義が強調されている。

DLB の症候の特徴

我々は兵庫県立高齢者脳機能研究センターに検査のため短期入院した患者を対象に、この臨床診断基準に基づいてprobable DLB を診断し、DLB の臨床特徴を明らかにし、特にADとの鑑別のために、一連の研究を行ってきた。頻度を検討するために連続例でDLBとADを比較し、認知機能や画像の差を検討するためには年齢、性、教育歴、MMSEを一致させたDLBとADの群を用

いて症例対照研究を行った。

1995年から3年間に327例の軽度から中等度の痴呆の患者が短期間の入院精査を受けたがそのうち15例がprobable DLBであり、232例がprobable ADであった⁶⁾。DLBの男女比は8:7、ADの41:191とは有意に異なっていたが、年齢、痴呆発症からの期間、Mini-Mental State Examination (MMSE) はADとはほぼ同等であった。DLBのうち認知障害の動揺、幻視、パーキンソニズムの順で多く、約半数は3主徴を有していた。パーキンソニズムは比較的軽く、痴呆に遅れて出現する場合が多く、筋強剛が多く、振戦は少ない。また短期入院中の骨折などを伴う転倒事故はADに比べDLBでは約10倍多かった⁷⁾。転倒はパーキンソニズムや抗精神病薬の投与に伴っても生じやすいとも考えられるが、我々の調査ではこれらとは関係なく、認知障害の悪化と関連していた。

DLBは基本的に記憶障害、見当識障害を含めADと類似の認知障害をきたす。しかし神経心理検査を用いて詳細に検討すると、記憶障害、特に再生障害が軽く、視空間障害あるいは視覚構成障害が強い傾向にあり⁸⁾、また視覚認知障害も強く、視覚対象の大きさや形の弁別、視覚計数および錯綜図認知に障害が見られる⁹⁾。この視覚認知障害は幻視、視覚構成障害、および誤認妄想の一部と関係し、これらの症候の発現に関わっている可能性がある⁹⁾。これら認知障害の違いはDLBとADとの鑑別に役立つ。

DLBでは認知障害もさることながら、行動異常が大きな問題である。経過中に変動性の認知障害と幻覚と、

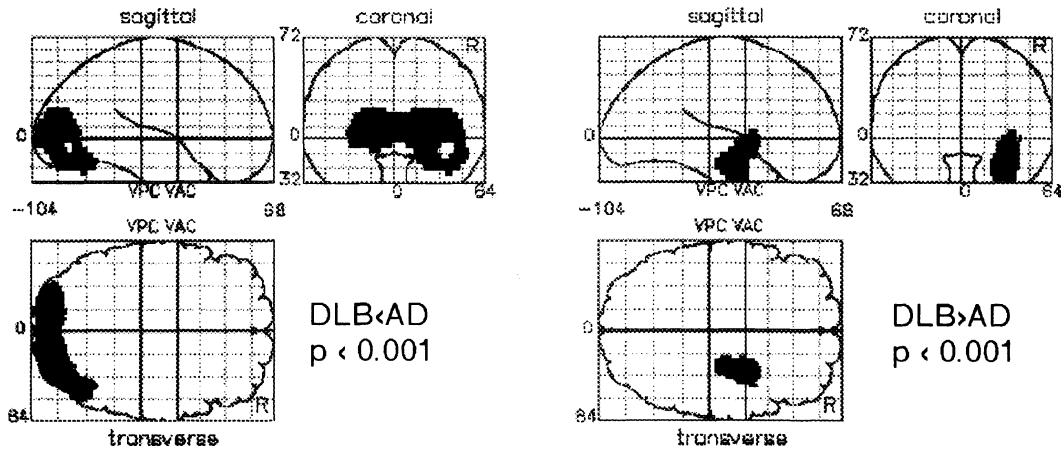


図1 Difference in regional cerebral blood flow between Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB).

Regional cerebral blood flow measured by ^{123}I -IMP and SPECT was compared by using SPM96 software in 14 patients with DLB and 14 age-, sex-, and MMSE-matched patients with AD. Relative blood flow was significantly lower in the bilateral occipital lobes and higher in the left medial temporal lobe in the DLB group than in the AD group. (Reference NO. 15)

それに伴う妄想あるいは妄想に伴う行動がほぼ必発する¹⁰⁾¹¹⁾。認知障害は時間単位で変動するものから月単位で変動するものまで存在し、著明な注意障害を示すものと、重複現象を含む奇妙な先見当識や妄想性誤認や非失語性呼称異常を示すものがある⁹⁾。妄想が系統化し、別の世界で生活しているような印象を与える例も存在する。幻視は人物や小動物などが中心で、「床に水が流れているように見える、ゴミが動いて虫のように見える、カーテンが人のように見える」などの錯視が目立つ。幻聴も稀にみられる。妄想の中では、「いない人が居る、自宅が自宅ではない、テレビの中の人物が実際に居る」などの誤認妄想あるいは妄想性誤認が高頻度に認められ、ADで「物が盗まれた」などの被害妄想が多いのとは対照的である¹¹⁾。

DLBの画像

MRIでは頭頂側頭葉にやや強調された脳萎縮が示される¹²⁾。またPETやSPECTでは同部位の機能低下が示される^{13)~15)}。しかしDLBでは、同程度の痴呆を示すアルツハイマー病患者と比較して、全脳や扁桃体の萎縮はほぼ同等であるにもかかわらず、海馬の萎縮が比較的軽い¹²⁾。またPETやSPECTで示される海馬を含む側頭葉内側面の機能低下はADに比較すると軽い^{13)~15)}。同様の所見は病理学的研究でも示されている¹⁶⁾。海馬は記憶に重要な部位であり、DLBで記憶が比較的保たれていることと符合する所見である。またDLBではADに比較し大脳全体の局所ブドウ糖代謝が低下してい

る¹⁴⁾。さらに、DLBでは後頭葉で局所ブドウ糖代謝や局所脳循環が低下している(図1)^{13)~15)}。この所見はかなり早期から認められ、診断においてADとは際立つ重要な所見である。この後頭葉の機能低下は視覚認知障害、幻視および一部の誤認妄想との関連が考えられる¹⁷⁾。

後頭葉機能異常あるいは視覚認知異常の成因としては次のようなことが考えられる⁹⁾。まず後頭葉の構造的変化が考えられるが、これまでは一般的に後頭葉の病理変化はレビー小体を含め軽いと言われてきた。しかし最近後頭葉・側頭葉下部に強い神経原線維変化を伴ったDLB例の剖検例の報告があり¹⁸⁾、グリオーシスを伴う海綿様変化が後頭葉白質に強くみられることも示されている¹⁹⁾。病理検査で後頭葉はそれほど丁寧に検索されていないようなので、今後この領域にも注目した研究が待たれる。一方、後頭葉の神経伝達系異常も考えられる。一つはドパミン系の異常である。後頭葉のブドウ糖代謝異常はパーキンソン病でも示されていて、網膜—視覚路のドパミン系の変化が関連しているとの意見も黒質線状体ドパミン系の異常と関連しているとの意見がある。いずれにせよパーキンソン病と共通の所見である可能性がある。しかしドパミン系の薬剤をDLBに投与しても視覚認知障害や幻視が改善せず、むしろ悪化することが多いので、ドパミン系の異常はやや考えにくい。次にアセチルコリン系の異常も考えられる。DLBではADに比べcholine acetyltransferaseは後頭葉と側頭葉で低いことが示されている。また痴呆のないパーキンソン病

で presynaptic cholinergic terminal の密度は後頭葉と頭頂葉で低下しているとの研究がある。コリン系作動薬の投与で幻視や妄想が減少することもあり、コリン系の異常は今後検討に値すると考えられる²⁰⁾。

DLB の治療

DLB の治療として確立されたものはない。いくつかの限定的な臨床試験で Donepezil を含むコリンエステラーゼ阻害剤の効果が示されている²¹⁾。Donepezil は AD の認知障害を改善させるとされているが、DLB の場合はむしろ精神症状を含む行動異常に対して有効なようである。理論的には抗コリンエステラーゼ薬はパーキンソニズムを増悪させる可能性があり、特に振戦を悪化させることが危惧されるが、前述のように DLB では振戦は少ないので問題になることは少ないと考えられる。我々の限定的な経験でも Donepezil が有用であった例が存在し、今後大規模な臨床試験で検討されることが待たれる。精神症状が強い場合は抗精神病薬を用いなければならないが、抗精神病薬に対する過敏性に特に注意を要する。錐体外路系副作用が軽いもの、例えば Risperidon、を少量用いるが、それでも副作用が出現し得る。Valproic acid のような抗てんかん薬も有効である可能性がある。パーキンソニズムが臨床的問題であるときは Levodopa /Dopamin agonists が有効であるが、幻視を含む精神症状は頻繁に悪化するので注意を要する。逆にパーキンソン病として治療されている DLB の中に薬剤によって精神症状が悪化している例もある。

ま と め

現在の DLB の臨床診断基準は感度に問題はあるもののかかなり高い特異度がある。それに加えて DLB には特異な精神症状や認知障害があり、また特異な画像所見が認められ、それらを加えることで診断の精度が上がる可能性がある。予後の違いや薬剤に対する反応の違いなどの点から、DLB を認識することは極めて重要である。

文 献

- 1) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H: Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? Clin Neuropathol 1984; 3: 185—192.
- 2) Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol 1990; 237: 197—204.
- 3) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al.: Consensus guidelines for the

- clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology 1996; 47: 1113—1124.
- 4) McKeith IG, Perry EK, Perry RH: Report of the second dementia with Lewy body international workshop: diagnosis and treatment. Consortium on Dementia with Lewy bodies. Neurology 1999; 53: 902—905.
- 5) McKeith IG, Ballard CG, Perry RH, Ince PG, O'Brien JT, Neill D, et al.: Prospective validation of consensus criteria for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Neurology 2000; 54: 1050—1058.
- 6) Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, Shimomura T, Tanimukai S, Kazui H, et al.: Clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies in a Japanese Dementia Registry. Dement Geriatr Cogn Disord 1999; 10: 210—216.
- 7) Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, Kazui H, Tanimukai S, Hanihara T, et al.: Fall-related injuries in dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease. Eur J Neurol 2000; 7: 77—79.
- 8) Shimomura T, Mori E, Yamashita H, Imamura T, Hirono N, Hashimoto M, et al.: Cognitive loss in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. Arch Neurol 1998; 55: 1547—1552.
- 9) Mori E, Shimomura T, Fujimori M, Hirono N, Imamura T, Hashimoto M, et al.: Visuo-perceptual impairment in dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 2000; 57: 489—493.
- 10) 博野信次, 森 悦朗, 今村 徹, 下村辰雄, 橋本 衛: Lewy 小体をともなう痴呆とアルツハイマー病における精神症状の比較. 脳と神経 1998; 50: 45—49.
- 11) Hirono N, Mori E, Tanimukai S, Kazui H, Hashimoto M, Hanihara T, et al.: Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11: 498—503.
- 12) Hashimoto M, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Shimomura T, Kazui H, et al.: Medial temporal and whole-brain atrophy in dementia with Lewy bodies: A volumetric MRI study. Neurology 1998; 51: 357—362.
- 13) Imamura T, Ishii K, Sasaki M, Kitagaki H, Yamaji S, Hirono N, et al.: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. Neurosci Lett 1997; 235: 49—52.
- 14) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, et al.: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Neurology 1998; 51: 125—130.
- 15) Ishii K, Yamaji S, Kitagaki H, Imamura T, Hirono N, Mori E: Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. Neurology 1999; 53: 413—416.

- 16) Lippa CF, Johnson R, Smith TW : The medial temporal lobe in dementia with Lewy bodies : a comparative study with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 102—106.
- 17) Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazuai H, et al. : Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 1999 ; 10 : 1903—1907.
- 18) Bashir K, Elble RJ, Ghobrial M, Struble RG : Hemianopsia in dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol* 1998 ; 55 : 1132—1135.
- 19) Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al. : Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000 ; 162 : 247—256.
- 20) Perry E, Walker M, Grace J, Perry R : Acetylcholine in mind : a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 273—280.
- 21) Lancot KL, Herrmann N : Donepezil for behavioural disorders associated with Lewy bodies : a case series. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000 ; 15 : 338—345.

Abstract

Dementia with Lewy Bodies

Etsuro Mori, MD, PhD

Dementia with Lewy bodies (DLB), the second most frequent cause of primary degenerative dementias following Alzheimer's disease, has been increasingly recognized since the proposal of the consensus name and clinical diagnostic criteria. Although DLB overlaps in clinical, pathological, and genetic features with Alzheimer's disease and Parkinson's disease, DLB should be understood as an entity with the essential feature of the presence of Lewy bodies in the brain stem and cerebral cortex. From the clinical point of view, DLB is characterized by the presence of progressive dementia without severe memory disorders at the early stage, with significant cognitive fluctuations, well-formed recurrent visual hallucinations, and spontaneous Parkinsonism. This article reviews recent clinical and research findings, including our own, to facilitate clinical recognition of DLB. In addition to the supportive features described in the consortium clinical diagnostic criteria for DLB such as falls and great sensitivity to neuroleptic drugs, our studies found other frequent disorders including disproportionately severe visuoconstructive and visuoperceptual disturbances, transitory alterations in consciousness with reduplication phenomena, misidentification delusions, and non-aphasic misnamings. Neuroimaging features include relatively preserved hippocampal volume on MRI and occipital involvement on metabolic and blood flow imagings. The correct diagnosis of DLB is important to administer adequate treatment, to avoid adverse effects with neuroleptic drugs, and to establish precise prognosis. The present summary of the clinical features is hopefully helpful for clinical diagnosis of DLB. From a therapeutic point of view, cholinesterase inhibitors seemingly show some efficacy in the treatment of cognitive alterations. Further research would result in advances in diagnostic methods and therapeutic approaches in the near future.

Key words : *Dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, Clinical study, Neuroimaging, Review*
(*Jpn J Geriatr* 2000 ; 37 : 772—776)

Neurology Service and Department of Clinical Neurosciences Hyogo Aging brain and Cognitive Disorders