

特集

レビー小体型認知症の早期発見と治療

平賀 経太* 勝野 雅央**

内容紹介

レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies : DLB)は、アルツハイマー型認知症(Alzheimer type dementia : AD)について頻度の高い変性性認知症であり、変動する認知機能障害、反復する具体的な幻視、パーキンソニズム、レム期睡眠行動異常症を中核的特徴とする。これら中核的特徴に加え、ドパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)、MIBG心筋シンチグラフィの撮影や前駆症状の有無を確認することで、DLBの早期診断の精度を向上することができる。DLBの疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、多彩な症状に対する対症的治療が中心となる。本稿ではDLBの早期診断と治療について概説した後に、我々の超早期診断・先制治療へ向けた取り組みについて述べる。

はじめに

レビー小体病は、 α -シヌクレインを主要構成成分とするレビー小体の神経細胞内蓄積を病理学的特徴とし、パーキンソン病(Parkinson disease : PD)とレビー小体型認知症(DLB)とを含む疾患概念である。DLBはアルツハイマー型認知症について頻度の高い変性性認知症であり、国内総数

60~90万人と推定される。病理学的には、大脳皮質のレビー小体の出現を特徴とし、臨床的には、変動する認知機能障害、反復する具体的な幻視、パーキンソニズムを特徴とする¹⁾。一方、パーキンソニズムを主体としたPDとしての経過中に認知症を発症した場合、認知症を伴うパーキンソン病(Parkinson disease with dementia : PDD)と呼ばれる。DLBとPDDの異同については議論があるが、パーキンソニズムが認知症発症の1年以上前から存在する場合はPDDとし、認知症発症がパーキンソニズム発症前、あるいはパーキンソニズム発症後1年以内であればDLBとする“1年ルール”が研究などで用いられる操作的診断基準として提唱されている。本稿ではDLBの早期発見と治療について述べる。

I. レビー小体型認知症の診断基準

1995年の第1回国際ワークショップでDLBの名称と臨床診断基準が提唱され²⁾、現在は、2017年に第4回国際ワークショップで改訂された診断基準¹⁾が用いられることが多い(図1)。進行性の認知機能低下によって認知症の定義を満たすことが必須事項となっており、中核的特徴として、注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動、繰り返し出現する具体的な幻視、レム期睡眠行動異常症(rapid eye movement sleep behavior disorder : RBD)、パーキンソニズムが挙げられる。そして、指標的バイオマーカーとして、SPECTまたはPETで示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下、MIBG心筋シンチグラフィの取り込み低下、睡眠ポリグラフ

—Key words—
レビー小体型認知症(DLB)、パーキンソニズム、疾患修飾療法

* Keita Hiraga : 名古屋大学 大学院医学系研究科 神経内科学 医員

** Masahisa Katsuno : 名古屋大学 大学院系研究科 神経内科学 教授

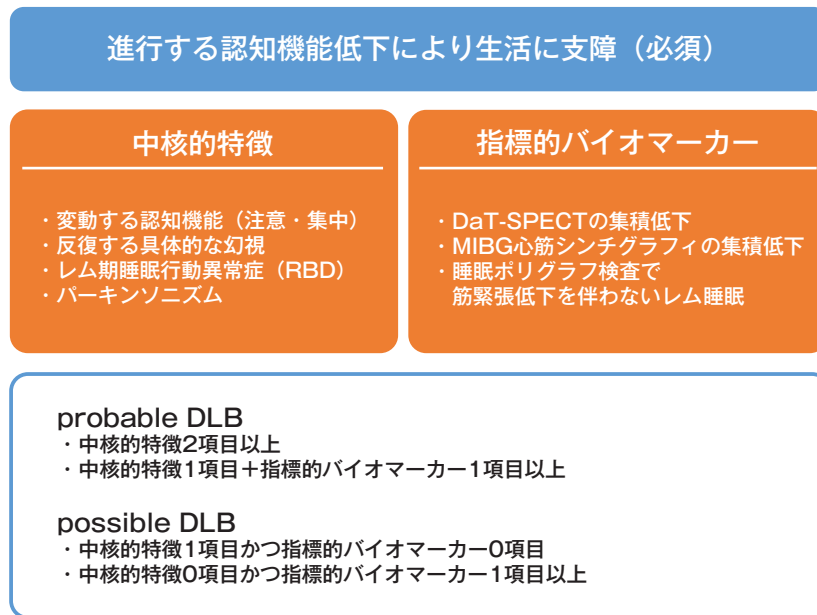


図1 レビー小体型認知症診断基準のまとめ

(文献1より作図)

検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認が挙げられている。2つ以上の中核的特徴が存在すれば probable DLB と診断するほか、中核的特徴が1つしか該当しない場合でも、指標的バイオマーカーが1つ以上該当すれば probable DLB と診断する。1つの中核的特徴が存在するが、指標的バイオマーカーが存在しない場合や、1つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核的特徴が存在しない場合は possible DLB と診断する。

その他、支持的特徴として、抗精神病薬に対する重篤な過敏性、姿勢の不安定性、繰り返す転倒、失神または一過性の無反応状態のエピソード、高度の自律神経障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)、過眠、嗅覚鈍麻、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、アパシー、不安、うつが挙げられる。また、支持的バイオマーカーとしてCTやMRIで比較的保たれる側頭葉内側部、SPECTやPETによる後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下、FDG-PETによるcingulate island sign、脳波における後頭部の著明な徐波活動が挙げられている。

II. レビー小体型認知症の早期診断

DLBは病初期に記憶障害が目立たない例が少ないため、記憶障害以外に注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害などの有無を検討することが早期診断に重要である。神経心理学的検査として、mini-mental state examination (ミニメンタルステート検査)は、DLBにおける全般的認知機能障害を検出するのに有用であるが、記憶と言語に重点が置かれているため、早期診断には、その他の認知ドメインを含めた検査を実施することが推奨される。レビー小体型認知症の全般的認知機能のスクリーニングとしてはMoCA-Jが、視空間認知機能検査としてはline orientation test、遂行機能検査としてはtrail making testやStroop test等が有用である³⁾。また、進行性の認知機能低下が認められ、DLBの中核的特徴を認めた場合、DLBの診断が考慮されるが、中核症状の出現時期に注意する必要がある。すなわち、認知機能の変動、幻視、パーキンソニズムは他の認知症の進行期でも生じうるため、これらの症状が早期に認められることがDLBの診断上重要である¹⁾。

また、近年 PD では、神経症状の発症 10~20 年前から便秘や嗅覚障害、RBD などの前駆症状を呈することが注目されている⁴⁾。DLB においても便秘、嗅覚障害、うつ、RBD などが認知症発症に 1.2~9.3 年先行することが報告されており⁵⁾、これらの症状の有無を確認することが DLB を早期より疑う契機となる。とくに、RBD は DLB における疾患特異性が高く、睡眠ポリグラフ検査で筋緊張低下を伴わないレム睡眠が確認された RBD 症例では、シヌクレイン病理を有する可能性が 90% 以上であることが知られている⁶⁾。RBD の多くが認知症発症と同時期あるいは先行して出現するため、RBD 症状の検出によって病初期の DLB 診断率向上が期待される。

画像検査としては、ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DaT-SPECT) および MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下が診断基準の指標的バイオマーカーとして挙げられている。DLB と AD との鑑別に関する DaT-SPECT の有用性は臨床病理学的検討で確立しており(感度 80%、特異度 92%)⁷⁾、とくにパーキンソニズムを認める症例で DaT-SPECT 異常率が高い⁸⁾。パーキンソニズムのみを認める possible DLB 症例に対し、DaT-SPECT を追加実施することで 70% 以上の陽性率を期待できる。

一方で、パーキンソニズムを有しない possible DLB 症例に関しては、DaT-SPECT の陽性率が約 3 分の 1 程度であることに留意が必要である。MIBG 心筋シンチグラフィについては、probable AD との鑑別診断において、probable DLB の診断感度が 69%、特異度が 89% で、MMSE22 点以上の症例を対象とした場合、感度 77%、特異度 94% まで上昇することが示されている⁹⁾。特発性 RBD 症例では、MIBG の集積低下がみられることや、RBD を伴う DLB 症例では、伴わない症例と比較して MIBG 異常率が高いことが報告されている¹⁰⁾。RBD のみを認める possible DLB 症例に対し MIBG 心筋シンチグラフィが診断確度を上昇させることが期待される。

Ⅲ. レビー小体型認知症の治療

DLB に対する疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、対症の治療が中心となる。DLB は薬剤で有害事象が現れやすいため、適切なケアや環境整備などの非薬物療法が重要となるが、エビデンスに乏しい。DLB には認知機能障害のほか、幻覚、妄想、うつ症状、アパシー、RBD をはじめとする認知症の行動・心理症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD)、パーキンソニズム、自律神経症状が認められ、患者ごとに治療の標的とすべき臨床症状を見定め、治療方針を立てる必要がある¹¹⁾。DLB の認知機能障害および幻覚に対してコリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルの有用性が示されており¹²⁾、本邦で保険適用されている。リバスチグミンやメマンチンも DLB の認知機能障害および精神症状に対し有用であることが示されているが、本邦での保険適用はない。BPSD に対する治療として、幻覚妄想や興奮に対して抑肝散や非定型抗精神病薬の報告があるが、抑肝散では低カリウム血症の、非定型抗精神病薬では抗精神病薬に対する過敏性に注意が必要である。

認知症診療ガイドライン 2017 の DLB の薬物療法アルゴリズムでは、日常生活に支障があれば、コリンエステラーゼ阻害薬を使用し、易怒性、攻撃性などの陽性 BPSD があれば抑肝散や非定型抗精神病薬の使用を、早期から明確なパーキンソニズムを合併している場合には、レボドパの併用を考慮するとされている¹¹⁾。また、レボドパを使用してもパーキンソニズムが残存する場合、ゾニサミドの使用を考慮する。

Ⅳ. レビー小体病ハイリスク者抽出および先制治療の試み

我々は 2017 年より、久美愛厚生病院、だいでうクリニック、中東遠総合医療センターの健康診断受診者に対し前駆症状に関する質問紙調査を実施しており、これまでに 50 歳以上の健康診断受診者 20,449 名の中から、自律神経障害、嗅覚障害、RBD の 3 つの前駆症状のうち 2 つ以上を有する

ハイリスク者 1,375 名(6.7%)を同定した¹⁴⁾。また、ハイリスク者の約3分の1が DaT-SPECT または MIBG 心筋シンチグラフィのどちらか一方の集積低下を有し、DaT-SPECT の画像異常保有率は前駆症状を1つも有しないローリスク者と比較して約4倍であることを見出した¹⁵⁾。これらの結果をもとに、2021年2月から DaT-SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィの異常を有するハイリスク者に対し、ゾニサミドを用いた先制治療に関する特定臨床研究を実施しており、2023年6月までに試験薬の投与を完了した。

おわりに

本稿では、DLB の早期診断と治療について述べた。早期診断のポイントとして、前駆症状として自律神経障害、嗅覚障害、RBD などがあり、とくに、RBD は疾患特異性が高く DLB を疑う契機となること、病初期には記憶障害は目立たず、注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害が目立つ例が多いこと、中核的特徴としてパーキンソニズムのみを認める症例では DaT-SPECT が、RBD のみを認める症例では MIBG 心筋シンチグラフィが有用と考えられることが挙げられる。また、治療については認知機能障害のほか、多彩な症状に対し並行して治療することが重要である。DLB に対する疾患修飾療法はいまだ開発されておらず、発症前の超早期診断および先制治療の開発が望まれる。

利益相反

本論文に関して、筆者らが開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) McKeith IG, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017 ; 89(1) : 88-100.
- 2) McKeith IG, 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(5) : 1113-1124.
- 3) Litvan I, et al : Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease : Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 ; 27(3) : 349-356.
- 4) Kalia LV, et al : Parkinson's disease. *Lancet*. 2015 ; 386(9996) : 896-912.
- 5) Fujishiro H, et al : Dementia with Lewy bodies : early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013 ; 13(2) : 128-138.
- 6) Boeve BF, et al : Clinicopathologic correlations in 172 cases of rapid eye movement sleep behavior disorder with or without a coexisting neurologic disorder. *Sleep Med*. 2013 ; 14(8) : 754-762.
- 7) Thomas AJ, et al : Autopsy validation of 123I-FP-CIT dopaminergic neuroimaging for the diagnosis of DLB. *Neurology*. 2017 ; 88(3) : 276-283.
- 8) Walker Z, et al : Evolution of clinical features in possible DLB depending on FP-CIT SPECT result. *Neurology*. 2016 ; 87(10) : 1045-1051.
- 9) Yoshita M, et al : Diagnostic accuracy of 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies : a multicenter study. *PLoS One*. 2015 ; 10(3) : e0120540.
- 10) Shimizu S, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016 ; 43(1) : 184-192.
- 11) 日本神経学会. 認知症診療ガイドライン 2017. 医学書院. 東京. 2017.
- 12) Watts KE, et al : Systematic review of pharmacological interventions for people with Lewy body dementia. *Aging Ment Health*. 2023 ; 27(2) : 203-216.
- 13) Howell MJ, et al : Rapid eye movement sleep behavior disorder and neurodegenerative disease. *JAMA Neurol*. 2015 ; 72(6) : 707-712.
- 14) Hattori M, et al : Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees : cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. *J Neurol*. 2020 ; 267(5) : 1516-1526.
- 15) Hattori M, et al : Clinico-imaging features of subjects at risk of Lewy body disease in NaT-PROBE baseline analysis. *NPJ Parkinsons Dis*. 2023 ; 9(1) : 67.