

レビー小体型認知症の臨床と画像

小阪憲司 眞鍋雄太

金原出版

【④ 疾患各論】

レビー小体型認知症の臨床と画像

小阪憲司*1 眞鍋雄太*2

■ はじめに

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) は 1996 年に提唱された比較的新しい認知症であるが、わずか 10 数年の間に国際的によく知られるようになり、現在ではアルツハイマー型認知症 (ATD) に次いで多い高齢者の認知症であり、わが国でも ATD や血管性認知症とともに三大認知症と呼ばれるようになった^{1,3)}。しかし、一般医の間ではまだあまり知られていないし、臨床診断が比較的困難で、見逃されたり誤診されることが少なくない。DLB は早期より精神症状や行動障害 (BPSD) が起こりやすく、介護が大変なため早期に診断して対処することが重要である。ここでは認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson's disease with dementia: PDD) と ATD との関連や鑑別も含めて概説する。

① 臨床診断の経緯

DLB は、1995 年にイギリスのニューキャッスル・アポン・タインで開催された第一回国際ワークショップで提唱され⁴⁾、1996 年には臨床および病理診断基準 (CDLB ガイドライン)⁵⁾ が報告され、臨床診断が可能になった。

DLB の基礎となったのは、筆者らが提唱したびまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease: DLBD)⁶⁾ であるが、DLBD の臨床像の特徴は進行性の認知症とパーキンソン症状であった。その後、筆者は 1990 年に DLBD を種々の程度のアルツハイマー病変を合併する通常型 (common form) とそれを

伴わない純粋型 (pure form) に分類し、両者では発病年齢も臨床像も異なることを強調した⁷⁾。

すなわち、通常型では初老期や老年期に発病することが多く、認知機能の障害から始まり多くはパーキンソン症状が加わり、少数例ではシャイドレージャー症候群のような自律神経症状がめだつこともある。一方で、純粋型では 65 歳以下の発症が多く、パーキンソン症状が初発症状で、後に認知症を伴うことが多い⁷⁾。シャイドレージャー症候群のような自律神経症状がめだつこともある。

その後、イギリスで診断基準の作成が試みられ、1996 年にガイドライン⁵⁾ ができた。2003 年には第三回国際ワークショップがニューキャッスル・アポン・タインで開催され、その結果が CDLB ガイドライン改訂版 (表 1) として報告された⁸⁾。

改訂版⁸⁾ では REM 睡眠行動障害や抗精神病薬への過敏性が示唆的特徴として重視され、画像所見も加えられた。また、診断に際してレビー病変に加えてアルツハイマー病変も考慮すべきこと、パーキンソン病 (PD)、PDD、DLB を総称的にレビー小体病 (Lewy body disease) と呼ぶことも提唱された。前者は筆者が 1984 年以來指摘してきたことであり、後者は 2006 年にワシントンで開催された DLB/PDD working group でも指摘され⁹⁾、筆者が 1980 年のレビー小体病を提唱¹⁰⁾ して以來指摘してきたことであり、筆者の指摘がやっと国際的に承認されたことになる。

他方、この改訂版にはいくつかの問題点がある。まだ one year rule (パーキンソン症状が出現して 1 年以上経って認知症が加わった場合には PDD とす

*1 K. Kosaka 横浜ほうゆう病院 *2 Y. Manabe 藤田保健衛生大学病院一般内科
(索引用語: レビー小体型認知症)

表1 DLB 診断基準改定版⁹⁾

<p>1. 中心の特徴 (診断に必須)</p> <p>認知症 (正常な社会的・職業的機能に支障をきたすほどの進行性認知低下)</p> <p>早い時期には著明な、または持続性の記憶障害は必ずしも起こらなくてもよいが、通常は進行とともに明らかになる注意や実行機能や視空間能力のテストでの障害が特に目立つこともある</p> <p>2. コア特徴 (probable DLB の診断には2つ, possible DLB の診断には1つ)</p> <p>注意や明晰性の著明な変化を伴う認知の変動</p> <p>典型的には構築された具体的な繰り返される幻視</p> <p>特発性のパーキンソニズム</p> <p>3. 示唆的特徴 (1つ以上のコア特徴があり, 1つ以上の以下の特徴があれば, probable DLB の診断が可能。コア特徴がなくても, 1つ以上の示唆的特徴があれば possible DLB の診断には十分。probable DLB は示唆的特徴だけでは診断するべきではない)</p> <p>REM 睡眠行動障害</p> <p>重篤な抗精神病薬への過敏性</p> <p>SPECT または PET で示される基底核でのドパミントランスポーターの取り込み低下</p> <p>4. 支持的特徴 (普通はあるが, 診断的特異性は証明されていない)</p> <p>繰り返す転倒や失神</p> <p>一過性の説明困難な意識消失</p> <p>重篤な自律神経障害: 例えば, 起立性低血圧, 尿失禁</p> <p>他の幻覚</p> <p>系統的な妄想</p> <p>抑うつ</p> <p>CT/MRI での内側側頭葉の比較的保持</p> <p>SPECT/PET での後頭葉低活性を伴う全般的低活性</p> <p>MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下</p> <p>脳波での側頭葉の一過性鋭波を伴う目立った徐波化</p> <p>5. DLB の診断の可能性が乏しい</p> <p>局所性神経徴候や脳画像でみられる脳血管障害の存在時</p> <p>部分的あるいは全般的に臨床像を説明しうる他の身体疾患または脳疾患の存在時</p> <p>重篤な認知症の時期に初めてパーキンソニズムが出現した場合</p> <p>6. 症状の時間的連続性</p> <p>DLB は, 認知症がパーキンソニズムの前か同時に起こった時に診断されるべきである。</p> <p>パーキンソン病認知症 (PDD) は, 明らかなパーキンソン病の経過中に起こった認知症を記載するのに使用されるべきである。実際の場合では, その臨床状況に最も適した用語が使用されるべきで, レビー小体病 (Lewy body disease) といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では, 現存する one-year rule が推奨されるが, 臨床神経病理学的研究や臨床試験など場合には, 両者はレビー小体病とか α-synucleinopathy といったカテゴリーにまとめられてもよい</p>
--

注: 太字は 1996 年の CDLB ガイドラインにはなく, 新たに加えられたもの。

というルール)が残っていること, わが国で研究が進められてきた MIBG 心筋シンチグラフィの評価がまだ低いこと, DLB と PDD を Lewy body disease としながら PDD の診断基準が記載されていないこと, DLB の病型に脳幹型をあげながらその臨床像について述べていないこと, などである。

2006 年に筆者が横浜で第四回国際ワークショップ¹¹⁾を主催した時にも one year rule の問題,^{199m}Tc-

MIBG 心筋シンチグラフィの問題が議論されたが, 進展しなかった。

筆者らは 1980 年に「レビー小体病」を提唱し, 脳幹型 (brainstem type), 移行型 (transitional type), びまん型 (diffuse type) を分類し¹⁰⁾, 後に大脳型 (cerebral type) を加えた¹²⁾。脳幹型が PD であり, びまん型が DLBD に相当する。さらに, 筆者は 1990 年に DLBD を, 多少ともアルツハイマー

表2 DLB と ATD の主な鑑別点

	ATD	DLB
性別	男性にやや多い	女性に多い
発病年齢	65 歳以上に多い	65 歳以上に多い
経過	進行が比較的早い	緩徐な進行
初発症状	多彩	物忘れ
抑うつ	早期に多い	比較的少ない
幻視	多い (人・小動物)	ほとんどない
視覚認知障害	しばしば	ほとんどない
妄想	幻視と関連	物盗られ妄想
レム睡眠障害	多い (発病前から)	ない
認知の変動	目立つ	目立たない
パーキンソン症状	しばしば	少ない
抗精神病薬への過敏性	しばしば	少ない
CT/MRI (萎縮)	海馬を含め軽い	海馬を中心に目立つ
SPECT (血流低下)	後頭葉	頭頂葉・後部帯状回
MIBG 心筋シンチグラフィ	取り込み低下	異常なし

病変を伴う通常型 (common form) とそれを伴わない純粹型 (pure form) に分類した⁷⁾。

1996 年の CDLB ガイドライン⁵⁾では, 筆者らのレビー小体病の分類に基づいて, DLB は新皮質型 (neocortical type), 辺縁型 [limbic type (移行型 transitional type)], 脳幹型 (brain stem type) の 3 型に分類され, 1998 年の第 2 回国際ワークショップでは, 筆者ら¹¹⁾の大脳型が加えられた。

パーキンソン病には認知症を伴うことが多く PDD と呼ばれる。PDD と DLB との関係は最近のトピックの 1 つであるが, DLB と PDD は同じであるという報告が多く, CDLB ガイドライン改訂版⁸⁾でも DLB/PDD ワーキンググループの報告⁹⁾でも両者は区別できず, PD・PDD・DLB を含めて Lewy body disease と総称することを推奨していることは前述した通りである。

② DLB の臨床診断基準 (表 1)

DLB では幻視を中心とする幻覚やそれに基づく妄想が起こりやすく, しかもそれらは認知機能の障害が軽いうちに起こることが多く, DLB が誤診されやすい。CT や MRI では脳萎縮が比較的軽いため, 老年期精神病とか遅発性パラフレニーなどと診断されることが少なくない。そのため, ハロペリドールなどの定型抗精神病薬がよく使用されるが, DLB では抗精神病薬

に対する過敏性があり, 取り返しのつかない状態に陥ることも少なくない。したがって, DLB を知ると知らないのとでは大きな違いがある。

診断基準にはないが, 幻視とともに錯視・実体的意識性・重複記憶錯誤・カプグラ症候群などの視覚認知障害¹³⁾もしばしば認められるので注意が必要である。

DLB では抑うつで発病することが少なくなく, 精神病症状を伴ううつ病とか遷延性うつ病と診断されることが少なくない。従来の抗うつ薬を多量に使用したり, 抗精神病薬を安易に使用すると, 歩行ができなくなったり, 体がカチカチになってしまうことがある。

また, パーキンソン病の経過中に幻覚が出現すると, それを単なるレボドーパによる薬剤性のもと考えてレボドーパが減量され, パーキンソン症状が悪化し, 幻覚もよくなることも少なくない。

このような状況から, DLB について知っているのと知らないのとでは大きな違いがあり, DLB をよく知り, 早期に適切な対応をすることが必要である^{14) 15)}。DLB は知れば知るほど診断がつくのである。

DLB と PDD との関連については前述したが, DLB と ATD の鑑別については表示する (表 2)。

③ DLB の画像

脳の画像検査では CT, MRI, SPECT, PET が

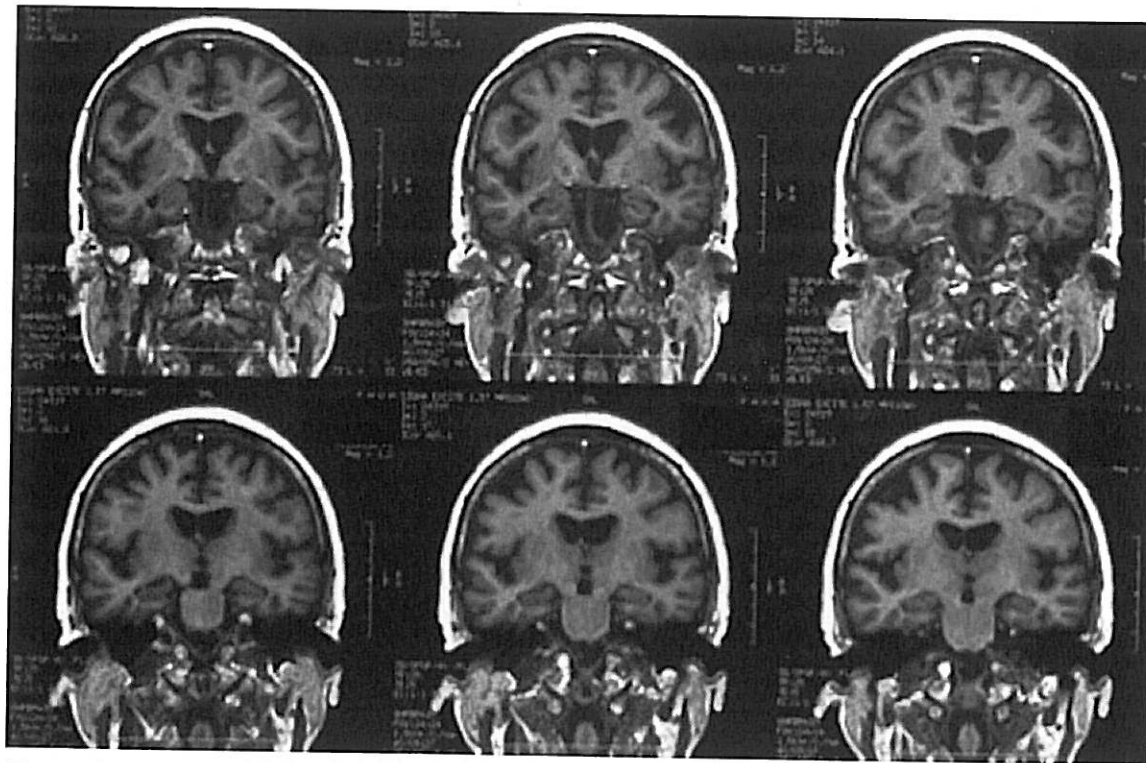


図1 頭部MRI 1.5T, T1 強調像

利用される。CTやMRIの形態画像では、ガイドライン改訂版で「ATDに比べ内側側頭葉が比較的保持される」と記載されているように、ATDとは異なり海馬領域を含め脳の萎縮が認知症の程度に割には軽いのが特徴である(図1)。しかし、しばしばDLBではアルツハイマー病変が合併するので、ATDの所見が加わるとATDとの区別が困難となり(図2)、ATDと診断されることが少なくない。また、パーキンソン症状を欠く大脳型の場合も同様に、ATDと誤診されることが少なくない。こうした症例では、以下に解説する ^{123}I -IMP SPECTや ^{18}F FDG-PETなど、脳機能画像がATDとの鑑別に有効な診断補助手技となる。

図2は、パーキンソン症状を欠くが、視覚領域の認知機能障害として「筆筒の陰に誰かいる気がする」といった実体的意識性や、「中学生くらいの着物を着た兄妹が天井裏から降りてきて、走ったり悪戯をする」などの具体的な内容の幻視を認めた大脳型と思われる症例の頭部CT画像である。画像所見か

らはATDとの鑑別は困難であり、 ^{123}I -IMP SPECTや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -心筋シンチグラフィ(後述)が診断に必須の検査として重要な位置を占めることがよくわかる。

SPECT, PETでは、CDLBガイドライン改訂版で後頭葉の低活性を伴う全般的低活性が指摘されている。特に内側部を含む後頭葉皮質の血流低下¹⁶⁾¹⁷⁾(図3)が特徴的であり、これがDLBの診断に重要であると考えられている。DLBおよびPDDにおける後頭葉皮質での所見をFDG-PET(3D-SSP解析)を用いて最初に報告したのはMinoshimaら¹⁸⁾であり、その後、さまざまな追試報告がなされている¹⁶⁾¹⁷⁾。報告によって多少のばらつきはあるものの、SPECTによる診断精度は、感度およそ50~60%台、特異度80~90%台とされている。いずれにしても、ATDにおける脳血流の低下部位と、DLBのそれとは異なることから、両者の鑑別にはきわめて有効な補助診断ということができる。

注意しなければならないことは、上述したように、SPECTにおける後頭葉皮質での血流低下所見の



図2 頭部CT Alzheimer変化を伴う症例

感度は50~60%程度に過ぎないという点である。仮に後頭葉皮質で血流低下を認めなかったからといって、DLBを除外することはできないということを忘れてはならない。同様のことが、日本では使用されていないものの、欧米ではすでに実地臨床で利用されているドーパミン・トランスポーターの測定についても言うことができる。ちなみに、後者では、DLBでは線条体におけるドーパミン・トランスポーターの取り込みが低下する(図4)とされている¹⁹⁾。また、これらの脳機能画像検査は、得られた定性画像所見を統計解析処理することで補助診断としての精度を高めるべく試行錯誤されており、 ^{123}I -IMP SPECTでの3D-SSP(3D-stereotactic surface projections)や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDにおけるeZIS(easy z-score imaging system)といった統計学的画像解析手法が現在臨床の場で用いられている。

図3は、probable DLBにおけるSPECTの定性画像と3D-SSP統計解析画像である。定性画像では、内側部にまで至る後頭葉皮質の血流低下像と、感覚運動野の相対的血流保持像とが特に目立つ。前者はDLBの特徴とされ、後者はATDでの特徴的所見である。これを3D-SSPによる統計解析画像で

みると、後頭葉では右側優位にZ-scoreの上昇を認め、楔前部でも同様に右側優位のZ-scoreの上昇が認められる。神経病理学的診断を待つ必要があるが、ATDの病理変化を合併する通常型(common form)のDLBである可能性が強く示唆される。

ATDとDLBの鑑別で特に有意義とされるものに、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG心筋シンチグラフィが挙げられる。PDでは交感神経節後線維で変性が生じることから、ノルアドレナリンのアナログである $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBGが心筋細胞内に取り込まれず、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBIによる心機能評価は正常にもかかわらず、早期および後期像ともに $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBGの集積が欠損するといった乖離所見が以前より知られていた²⁰⁾²¹⁾。この興味深い検査所見はDLBでも認められるが(図5)、 α -synucleinopathyにカテゴライズされないATDでは認められないとされている。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG心筋シンチグラフィを実際にDLBとATDとの鑑別に用いた場合、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBG後期像で心/縦隔比のcut off pointを1.68に設定すると、両者の鑑別における診断精度は、感度・特異度ともに100%となるといった報告²²⁾も存在する。これとは別に、Orimoらによる、DLBとPD/PDDとを比較した報告もある。これによ

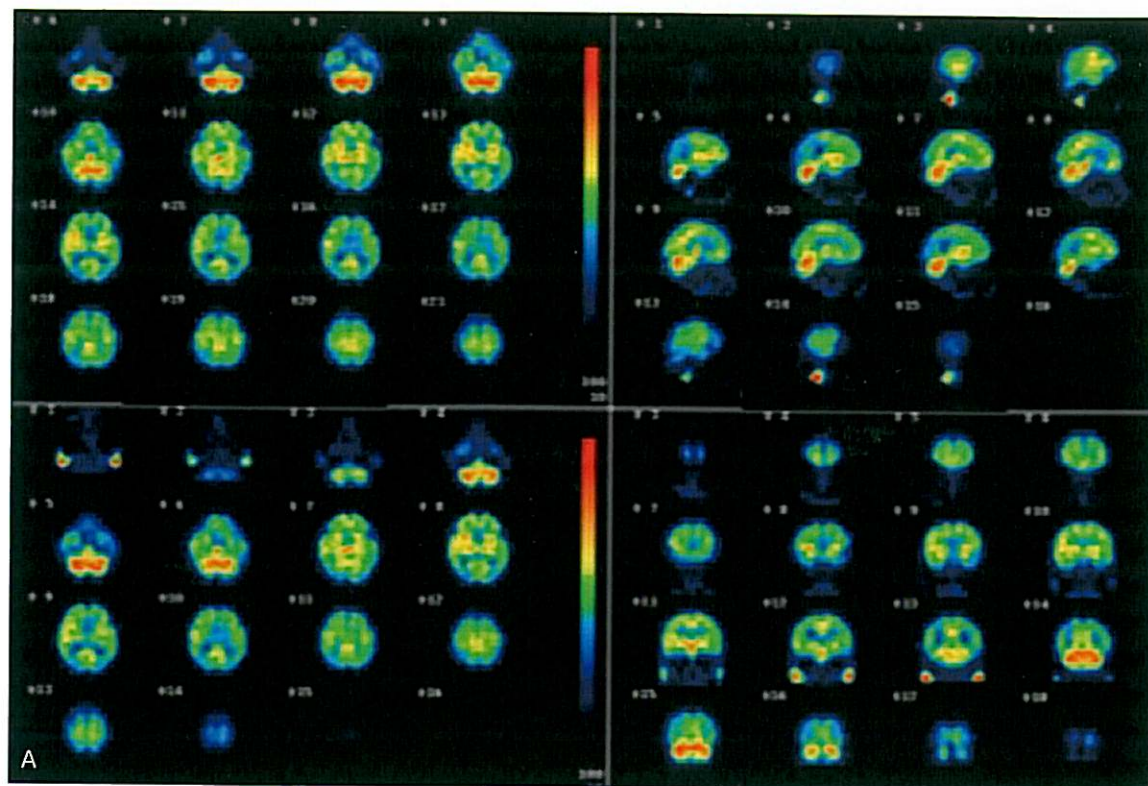


図3 ¹²³I-IMP SPECT
A ¹²³I-IMP SPECT 定性画像 B ¹²³I-IMP SPECT 3D-SSP 統計解析画像

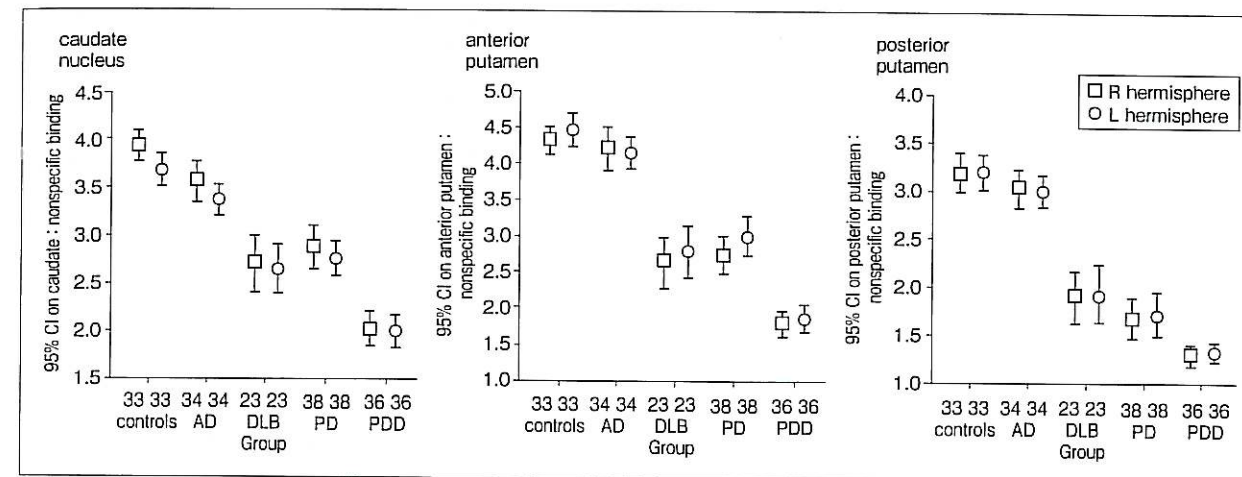


図4 SPECT における dopamine transporter の測定¹⁹⁾

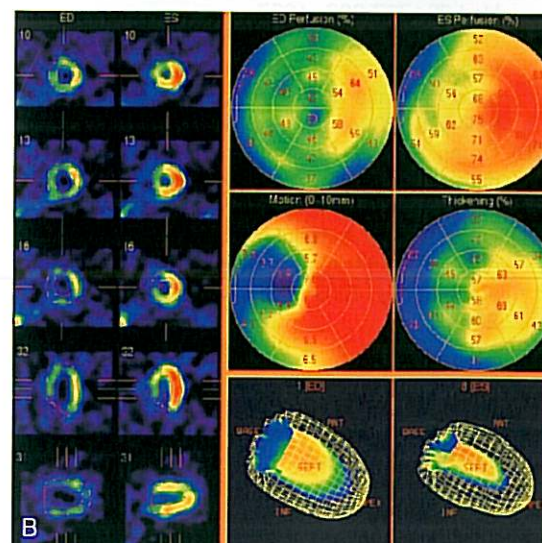


図5 心筋シンチグラフィ
A ^{99m}Tc-MIBI B ^{99m}Tc-MIBG (¹²³I-MIBG, 111MBq, 左: 20分後, H/M = 1.58, 右: 4時間後, H/M = 1.30)

れば、H/M比の正常値を早期像で平均 \pm SD:2.26 \pm 0.16、後期像では2.36 \pm 0.22とした際、PDにおけるH/M比は早期像1.75 \pm 0.33、後期像1.56 \pm 0.35(180例)であるのに対し、DLBでは早期像1.52 \pm 0.18、後期像1.35 \pm 0.18(24例)と、PDに比べ有意な低下を認めるという^{20) 21)}。

図5は図4と同1例における^{99m}Tc-MIBG心筋シンチグラフィであるが、上述したDLBの特徴をよく示している。^{99m}Tc-MIBIによる駆出分画(ejection fraction:EF%)の評価ではEF:69%と算出されており、心機能は正常と判断される。一方、当該症例での心臓のROIに^{99m}Tc-MIBGの集積欠損像を認め、H/M比は早期像で1.58、後期像で1.30と低下している。

^{99m}Tc-MIBG心筋シンチグラフィはDLBの鑑別診断において優れた成績を修めるツールと考えられるが、欧米の実地臨床では利用されていないため、国際的評価が定まっていないのが現状である。そのため、CDLBガイドライン改訂版でも支持的所見として扱われているに過ぎない。これに関しては、筆者が2006年に横浜で開催した第4回DLB/PDD国際ワークショップ¹¹⁾でも日本の研究者からその重要性が指摘され、示唆的特徴に加えられるはずであったが、多施設での検討が行われていないこと、欧米では行われていないことが主な理由で支持的特徴に格下げされてしまった。そこで、2009年に山田正仁教授(金沢大学神経内科)を中心に全国的な多施設における研究がスタートし、今回の第5回国際ワークショップでは示唆的特徴へ格上げできるようなエビデンスを示す予定でいる。

文 献

- 1) 小阪憲司ほか:レビー小体型認知症. 精神神経誌 107: 529-544, 2005
- 2) 小阪憲司:レビー小体型認知症. 臨床精神医学 35(増刊号):26-29, 2006
- 3) 小阪憲司:レビー小体型認知症の発見から現在まで:臨床診断基準改訂版を含めて. 精神医学 47:703-707, 2007
- 4) Perry R et al: Dementia with Lewy Bodies. Cambridge University Press, Cambridge, 1995
- 5) McKeith I et al: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). Neurology 47:1113-1124, 1996

- 6) Kosaka K et al: Diffuse type of Lewy body disease. A progressive dementia with numerous cortical Lewy bodies and senile changes of various degree. A new disease? Clin Neuropathol 3:185-192, 1984
- 7) Kosaka K: Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol 237:197-204, 1990
- 8) McKeith IG et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium. Neurology 65:1863-1872, 2005
- 9) Lippa CF et al: DLB and PDD boundary issues. Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. Neurology 68:812-818, 2007
- 10) 小阪憲司ほか: Lewy小体病の臨床病理学的研究. 精神神経誌 82:292-311, 1980
- 11) 小阪憲司: Highlights of the 4th International Workshop on DLB/PDD. For more precise diagnostic criteria. Psychiatry Today (suppl V), 2007
- 12) Kosaka K et al: Cerebral type of Lewy body disease. Neuropathology 17:32-35, 1996
- 13) Iseki E et al: Psychiatric symptoms typical of patients with dementia with Lewy bodies-similarity to those of levodopa-induced psychosis. Acta Neuropsychiatr 14:237-241, 2002
- 14) 小阪憲司: DLBの初期診断. Modern Physician 26:1869-1871, 2006
- 15) 眞鍋雄太, 小阪憲司: Lewy小体型認知症の周辺症状における高用量塩酸ドネペジルの有用性. 精神医学 51:1165-1172, 2009
- 16) 眞鍋雄太: レビー小体型認知症. 藤田学園医学誌, 学位論文集:1-19, 2009
- 17) Inui Y et al: Evaluation of probable or possible dementia with Lewy bodies using ¹²³I-IMP brain perfusion SPECT, ¹²³I-MIBG, and ⁹⁹Tc-MIBI myocardial SPECT. J Nucl Med 48:1641-1650, 2007
- 18) Vander Borgh T, Minoshima S: Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. J Nucl Med 38:797-802, 1997
- 19) O'Brion JT et al: Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. Arch Neurol 61:919-925, 2004
- 20) Orimo S et al: Preserved cardiac sympathetic nerve accounts for normal cardiac uptake of MIBG in PARK2. Mov Disord 20:1350-1353, 2005
- 21) Orimo S et al: A useful marker for differential diagnosis of Parkinson's disease: MIBG myocardial scintigraphy. Rinsho Shinkeigaku 44:827-829, 2004
- 22) Yoshita M et al: A clinical role for [¹²³I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 71:583-588, 2001