レビー小体型認知症：最近の進歩

森 悦朗

Key words Lewy小体型認知症, REM睡眠行動障害, パレイドリア, MIBG心筋シンチグラフィ, ドネペジル

はじめに

Lewy小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）は、病理学的には大脳皮質にLewy小体の出現を特徴とする、Alzheimer病（Alzheimer's disease：AD）に次いで多い変性性認知症で、臨床的には、早期には重篤な記憶障害を示さない進行性認知症があり、具体的な反復する幻視、認知障害の大きな変動、パーキンソニズムを伴うことを特徴とする^{1,2)}。DLBでは、ADに比べ記憶障害が比較的軽く、注意障害、遂行機能障害、視空間・視知覚障害が際立つ。また、幻視を中心とした幻覚、錯視、誤認妄想、REM（rapid eye movement）睡眠行動障害（REM sleep behavior disorder：RBD）などの特徴的な行動異常は、パーキンソニズムや自律神経障害とともに、DLB特有の臨床的および介護上の問題となる。ADに比較すると生命予後は悪く、認知症の進行速度も早いことが知られている³⁾。加えて、運動障害と自律神経障害もさらに日常生活活動

を損う。精神症状・行動異常は患者本人を苦しめるだけでなく、介護者の身体的、精神的、社会的負担を増大させ、病院あるいは介護施設への早期入院・入所を招く。一方、DLBではコリン系ニューロンの障害が、ADよりも強いことが知られていて、日本で行われた治験でドネペジルの有用性が示され^{4~7)}、2014年に世界に先駆けてドネペジルがDLBの治療薬として承認された。ドネペジルによる認知障害の改善はADに対するそれより大きく、1年以上にわたって改善が維持されることが示されている。つまり、DLBはADに比べて管理面で異なった配慮を要するが、認知面での治療の効果も大きいということである。DLBに対する理解および社会的認識は急速に進んでいるが、いまだDLBは見落とされていることが多く、十分に治療されているとはいえない。本論では、DLBの診断、治療に関する最近の進歩を解説する。

東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学

113th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine：Educational Lecture：11. Dementia with Lewy bodies：Progress in research and clinical practice.

Etsuro Mori：Department of Behavioral Neurology and Cognitive Neuroscience, Tohoku University Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は、平成28年4月16日（土）東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

1. 診断における最近の進歩

1) 診断基準

もともと病理学的概念から始まったDLBであるが、1996年にConsortium on Dementia with Lewy Bodyによって臨床・病理診断基準¹⁾が提唱されたことにより臨床診断が可能となった。この診断基準では、認知症に加え、認知機能の動揺、パーキンソニズム、幻視の中核症状のうちの2つがあればprobable DLBと診断できる。2005年に臨床・病理診断基準改訂され²⁾、RBD、高度の抗精神病薬に対する過敏性、SPECTまたはPETでの大脳基底核のドーパミン・トランスポーターの取り込み低下が示唆的症狀として加えられ、診断感度が改善している。

2) REM睡眠行動障害

診断における最近の大きな進歩は、RBDの診断における価値が確立されたことにある。正常ではREM睡眠期に抗重力筋の筋活動抑制が生じるが、RBDではそれが欠如し(REM sleep without atonia)、夢内容に伴う精神活動が行動化し、寝言を発し、手足を動かして、時に患者本人あるいはベッドパートナーを傷つける。DLBの全臨床経過を通じて約75%の例に認めることが報告され、また、RBDを中核症状に加えるとDLBの診断精度が上がるということが剖検例に基づいた研究で示された⁸⁾。また、他の神経症状を伴わずRBDのみを呈する患者(idiopathic RBD)を対象にした複数の縦断研究によって、RBDはDLBあるいはParkinson病の発症に先立って出現し、10年経過を追うと80%がDLBまたはParkinson病を発症するという示され、RBDはこれらの前駆状態であることも確立された。ただ、RBDの確診には睡眠ポリグラフ(polysomnography: PSG)でREM sleep without atoniaを確認することが必要だが、認知症クリニックではPSGを施行できる場所は少なく、また、DLB

が疑われる認知症患者に対してPSGを行うことは困難である。現実的に使用できるツールは、RBD Screening QuestionnaireやMayo Sleep Questionnaireなどの質問票である。これらのツールは健常者を対照にしたidiopathic RBDの診断能は良好であるが、認知症患者を対照にすると特異度がやや低い。また、寝言は最も聞き取りやすいRBDの症状であるが、種々の認知症性疾患を対象にして寝言を調査した研究では、DLBで最もその頻度は高いものの、Alzheimer病や血管性認知症でも一定の頻度で見られることが示されている。したがって、PSGなしでRBDを診断し、さらにそれをDLBの診断に用いることは偽陽性の危険を覚悟しなければならない。次の診断基準の改訂では、RBDを4つ目の中核的特徴に加える方向で進んでいるが、PSGを必須とするかどうかは今後の議論を待たねばならない。

3) 3つの中核的症狀

反復する幻視、認知障害の変動、パーキンソニズムがDLBの中核症状である。それらの評価法について若干の進歩がみられている。

幻視に関して、幻視の評価は、患者に尋ねること以外に、Neuropsychiatric Inventory (NPI)のような構造化質問法を用いて介護者を介して行われる。しかし、患者に直接質問した場合、幻視に対する病識の欠如のため、あるいは幻視の体験を忘れているため、感度は低く、重症度評価も困難である。介護者に質問した場合は、情報提供者による理解の差、受容の差のため評価の妥当性に問題が生ずる。情報提供者の不在、交代のため評価できないこともある。そのような問題を回避するため、我々は神経心理テストのようにパフォーマンスとして直接幻視を評価する手法としてパレイドリア(pareidolia)テストを考案した^{9, 10)}。外界に存在する対象が、実際と異なって見える現象を錯視と呼ぶ。幻視とは概念的には異なるが、幻視と極めて近い体験であり、DLBでは錯視もよくみられる症状で

ある。錯視の中に、例えば雲の形が顔にみえたり、しみの形が動物にみえたりと、不定形の対象物が違ったものにみえるという現象をパレイドリアと呼ぶ。対象物が雲やしみであることは理解しており、顔や動物ではないという批判力も保っているが、一度そう感じるとその知覚から逃れられない。幻視自体は誘発することは困難であるが、パレイドリアなら人為的に誘発することができ、それを幻視の代用尺度とする手法である。風景写真⁹⁾とノイズ画像¹⁰⁾の2種の誘発課題を開発し、いずれでもパレイドリアの誘発頻度は健常高齢者やAD患者に比べDLBで有意に高く、風景写真版では感度100%、特異度85%、ノイズ版ではそれぞれ71%、80%でADからDLBを鑑別できる。また、DLBではパレイドリアは幻覚や誤認妄想と相関することが示されており、治療効果を評価するためにも利用可能である。

認知機能の変動は診断基準上、明確な定義がないことで、DLBの症候の中で最もつかまえていくものである。認知機能の変動を評価するツールとして、介護者に対する構造化質問法がいくつか開発されており、ドネベジルの試験^{4,6)}ではCognitive Fluctuation Inventoryが用いられた。注意機能検査遂行中における単純反応時間や選択反応時間の変動（分散）を用いて、短時間内の注意の変動を認知機能の変動の代用マーカーとする手法もあり、これらの結果と上記の構造化質問による結果が相関することが示され、また、ADとの鑑別に役立つことが示されている。

2. 画像診断

もう1つの診断における進歩は画像診断である。2005年のDLBの診断基準では、SPECTまたはPETにおける大脳基底核のドパミントランスポーター（DAT）の取り込み低下が示唆的特徴に位置づけられ、¹²³I-meta-iodobenzylguanidine

（MIBG）心筋シンチグラフィの取り込み低下、およびCT/MRIで内側側頭葉が保たれていること、SPECT/PETで後頭葉に目立つ脳循環・代謝の低下が支持的特徴として挙げられている。海外では10年以上前から臨床で使用されてきた、DATに結合するSPECT検査診断用放射性医薬品である¹²³I-loflupane（ダットスキャン[®]）が、日本でも2014年から使用可能になったことは臨床面での進歩であり、後2者については、それらの診断上の価値を確立するような研究結果が得られている。

¹²³I-loflupaneは、DATに結合するSPECT検査診断用放射性医薬品で、線条体におけるDAT分布密度を反映し、同部位における取り込みの低下は黒質線条体ドパミン神経細胞の変性を示す。DLBやParkinson病では病早期より取り込みが低下する。最近のメタアナリシスでは、DLBとそれ以外の認知症あるいはADを80%以上の感度・特異度で区別できて、病理に基づいた研究では、それ以上の精度でADからDLBを鑑別できることが報告されている¹¹⁾。

¹²³I-MIBGはノルアドレナリンの生理的アナログで、交感神経終末に集積する診断用放射性医薬品である。¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィは心臓交感神経の障害を判定できる。DLBやParkinson病では病早期より始まる心臓交感神経の変性により、心臓のMIBG集積が低下する。多施設研究や病理に基づいた研究がなく、高い水準のエビデンスを欠いており、これまで欧米ではDLBの診断には用いられてこなかった。最近、日本から多施設研究の結果が報告され、ADからDLBを感度69%、特異度89%で鑑別できることが示され¹²⁾、また、やはり日本から病理学的に確定されたDLBあるいはParkinson病に基づく多施設研究が行われ、90%以上の例で集積低下があったこと（すなわち感度90%以上）が報告された¹³⁾。

DLBではADに比べて海馬萎縮が軽度であることが病理およびMRIを用いた体積計測で示され

ていた。最近の病理学的に確診された症例に基づいた研究で、MRIで海馬萎縮の視覚的評価でADからDLBを感度58%、特異度84%で鑑別できたと報告されており、この所見の診断上の意義はほぼ確立された。

SPECT/PETで後頭葉に目立つ全般的な脳循環・代謝の低下に関しては、臨床研究でADからDLBを鑑別できることが示されている。また、DLBでは中・後部帯状回から楔前部・楔部の循環・代謝が比較的保たれている所見（cingulate island sign）がADとDLBの鑑別に役立つことが最近指摘されるようになっていく。いずれも比較的小規模な臨床診断に基づいた研究であり、今後の検証的研究の出現が待たれる。

3. 治療における最近の進歩

1) 治療薬としてのドネペジル

治療の面の最も大きな進歩は、日本で行われた治験の結果に基づいてドネペジルがDLBの治療薬として世界で初めて承認されたことである。効果はADに対するよりも大きく、1年以上にわたって改善が維持され、危惧されていたパーキンソニズムの悪化も限定的であることも示されている。

DLBにおいて、アセチルコリン起始核であるマイネルト基底核などにLewy小体が出現し、コリン作動性神経がAD以上に脱落しているが、大脳皮質において神経原線維変化が比較的少なく、皮質のシナプス後ムスカリン受容体はADに比べて保持されていることが知られている。これらのことから、コリンエステラーゼ阻害薬の使用が作用機序の観点から合理的であり、以前からいくつかの限定的な臨床試験で有効性が示されていた。

ドネペジルの開発は、日本において2007年から開始された。偽薬を対照とした第II相ランダム化対照試験⁴⁾とそれに引き続く長期試験⁵⁾、さ

らにランダム化対照試験と長期試験を統合した第III相試験が行われた^{6,7)}。第II相ランダム化対照試験⁴⁾では、偽薬群、ドネペジル1日量3、5、または10 mg群に無作為に割り付けられ、12週間の効果が探索的に検討され、5 mg、10 mg群は偽薬群と比べ、MMSE（Mini-Mental State Examination）を含む認知障害の指標、認知機能の変動、精神症状（NPIの幻覚と妄想）を有意に改善していた。また、MMSEで3点以上改善した例は偽薬群に比べて3 mg、5 mg、10 mgで多かった。全般改善度（CIBIC-plus）は5 mg、10 mg群で、介護者負担（Zarit Burden Interview：ZBI）は10 mg群で偽薬と比べて有意に優っていた。安全性はこれまでに知られているAD患者におけるドネペジルの副作用と同様であった。第III相試験⁶⁾では、偽薬群、ドネペジル1日量5、または10 mg群に無作為に割り付けられ、投与開始から12週間後のMMSEの平均変化量は偽薬群と比較してドネペジル10 mg投与群で有意に大きいことが示された。しかし、最終評価時におけるNPI-2の投与開始時からの平均変化量は、実薬群、偽薬群のいずれにも改善がみられ、群間に有意差は検出されなかった。いずれの長期投与試験でも認知障害の改善は1年以上にわたって維持されることが示された^{5,7)}。第II相試験、第III相試験を通じて、Parkinson症状も含めて副作用発現率は群間差がなかった¹⁴⁾。これらの結果から、ドネペジルは2014年9月にDLBの治療薬としての承認を得た。

2) その他の抗認知症薬に関するエビデンス

リバスチグミンはそれに先立って、偽薬を対照とした無作為化対照試験¹¹⁾で検討されたが、認知機能と精神症状・行動異常の両方に改善が示されたものの、intention-to-treat分析ではMMSEやNPIでは有意な差異を検出できなかった。やや有効性に疑問を残した形になり、それ以後開発は進んでいない。なお、リバスチグミンは認知症を伴うParkinson病（Parkinson's

disease with dementia : PDD) の認知障害に対して偽薬を対照とした大規模なランダム化対照試験によってその効果が示され、米国ほかで承認されている。DLBおよびPDDに対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果に関するメタアナリシスで、認知障害に対しては明らかに有効、精神症状に対しては有効である傾向が報告されている。NMDA (N-methyl-D-aspartate) 受容体拮抗薬であるメマンチンのDLBおよびPDDを対象にした2つRCT (randomized controlled trial) があるが、一方は対象全体とPDDに対して有効性が示されたのに対し、他方では逆にDLBに対してしか有効性が示されず、メマンチンのDLBに対する有効性は確立されていない。

3) 治療薬の開発

DLBでは認知機能障害以外に、認知機能の変動、パーキンソニズム、幻覚・妄想・興奮などの精神症状、REM睡眠行動異常、過眠、自律神経障害など多彩な症状があり、それぞれが治療のターゲットであるが、それらに対して特異的な治療法は確立していない。精神症状に対しては、5-HT_{2A} inverse agonistであるpimavanserinのParkinson病の精神症状に対する有効性が示され、現在米国で申請中である。また、同じく5-HT_{2A} inverse agonistであるnelotanserinのDLBの精神症状に対する治験が開始されたところである。

その他、認知障害に対する選択的5-HT₆ antagonistのRVT-101が米国で、パーキンソニズムに対するゾニサミドの開発が日本で進められている。根本的治療薬に関してはParkinson病に対する戦略と共通であろうが、開発は全く手つかずの状況である。

まとめ

2015年12月にフロリダでInternational Dementia with Lewy bodies Conferenceが開催され、そこでDLBの臨床診断と治療をめぐるワーキンググループの会議がもたれ、DLBの診断基準および治療ガイドラインが10年ぶりに改訂されることが決まった。診断の面では、RBD、¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ、MRI/CTの診断基準上の位置の変更、治療の面では、前版が治療に関する記載が全体のわずか10%だったものから大幅に強化され、特にドネペジルの推奨を強めるという点ではコンセンサスが得られている。近々、最近の研究の進歩が取り入れられた診療ガイドラインが公開されるものと思われる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：森 悦朗；講演料 (エーザイ、第一三共)

文献

- 1) 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* 47 : 1113–1124, 1996.
- 2) McKeith IG, et al : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65 : 1863–1872, 2005.
- 3) Rongve A, et al : Cognitive decline in dementia with Lewy bodies : a 5-year prospective cohort study. *BMJ Open* 6 : e010357, 2016.
- 4) Mori E, et al : Donepezil-DLB Study Investigators. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72 : 41–52, 2012.
- 5) Ikeda M, et al : Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36 : 229–241, 2013.
- 6) Ikeda M, et al : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 7 : 4, 2015.
- 7) Mori E, et al : Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies : results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Res Ther* 7 : 5, 2015.
- 8) Ferman TJ, et al : Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 77 : 875–882, 2011.
- 9) Uchiyama M, et al : Pareidolias : complex visual illusions in dementia with Lewy bodies. *Brain* 135 : 2458–2469, 2012.
- 10) Yokoi K, et al : Hallucinators find meaning in noises : pareidolic illusions in dementia with Lewy bodies. *Neuropsychologia* 56 : 245–254, 2014.
- 11) Brigo F, et al : 123I-FP-CIT SPECT in the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies and other dementias. *J Neurol Sci* 359 : 161–171, 2015.
- 12) Yoshita M, et al : Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies : a multicenter study. *PLoS One* 10 : e0120540, 2015.
- 13) Takahashi M, et al : Quantitative correlation between cardiac MIBG uptake and remaining axons in the cardiac sympathetic nerve in Lewy body disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 86 : 939–944, 2015.
- 14) Mori E, et al : Effects of Donepezil on Extrapyrimal Symptoms in Patients with Dementia with Lewy Bodies : A Secondary Pooled Analysis of Two Randomized-Controlled and Two Open-Label Long-Term Extension Studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 40 : 186–198, 2015.
- 15) 小阪憲司編 : レビー小体型認知症の診断と治療—臨床医のためのオールカラー実践ガイド. Harunosora, 2014.