



第7回レビー小体型認知症研究会

2013年11月2日[土]

新横浜プリンスホテル

ご挨拶

P r e f a c e

ここ10年余りにわたる私たちの啓発活動などにより、レビー小体型認知症（DLB）についてはだいぶ知られるようになってきました。最近、DLBはアルツハイマー型認知症に次ぐ“第二の認知症”として理解されるようになってきていますが、日常診療の中ではまだまだ誤診されることが少なくなく、また治療や介護が適切になされずに患者さんやご家族のQOLが損われていることもしばしば目にします。こういう状況をできるだけなくすようにこの研究会ではDLBを広く理解してもらうことを目標にまいりました。「レビー小体型認知症家族を支える会」とも協調してみんなでDLBをよりよく知ってもらうことも、この会の目的の一つであります。

さて、今回は当会が発足して7回目を迎えます。シンポジウムでは、誤診されやすい近縁疾患を取りあげてみました。本来ならもっとも誤診されているアルツハイマー型認知症も取り上げるべきですが、この問題はそれだけで大きなテーマになりますので、別の機会にゆずりたいと思います。

今回の研究会を機に、DLBの誤診がさらに少なくなることを期待したいと思います。

代表世話人◆小阪憲司



P r o g r a m

9:30~11:45

レビー小体型認知症家族を支える会総会

11:00~11:45

レビー小体型認知症研究会世話人会

12:00~12:15

レビー小体型認知症研究会総会

小阪憲司 [代表世話人]

12:20~13:10

ランチョンセミナー [共催・日本メジフィジックス株式会社]

レビー小体型認知症のためのDAT イメージング

座長◆井関栄三 [順天堂大学医学部教授]

演者◆石井賢二 [東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム研究部長]

13:15~

シンポジウム「レビー小体型認知症の近縁疾患をめぐって」

座長◆小阪憲司 [メディカルケアコートクリニック院長] ◆池田学 [熊本大学医学部教授]

13:20~13:50

演題1◆パーキンソン病とレビー小体型認知症

水野美邦 [順天堂大学名誉教授]

13:55~14:25

演題 2◆老年期精神病とレビー小体型認知症

朝田隆 [筑波大学医学部教授]

14:30~15:00

演題 3◆自律神経障害とレビー小体型認知症

織茂智之 [関東中央病院神経内科部長]

15:00~15:15

コーヒーブレイク

15:15~15:45

演題 4◆レム睡眠行動障害とレビー小体型認知症

篠遠仁 [神経内科千葉所長]

15:50~16:20

演題 5◆うつ病とレビー小体型認知症

水上勝義 [筑波大学人間総合科学研究科教授]

16:20~16:40

総合討論

16:40~17:00

一般演題「レビー小体型認知症の鑑別診断における簡易版 MIBG 心筋シンチグラフィの有用性」

座長◆山田正仁 [金沢大学医学部教授]

演者◆眞鍋雄太 [横浜新都心脳神経外科病院認知症センター部長]

17:00

閉会の挨拶

山田正仁 [前掲]

ランチオン セミナー

共催◆日本メジフィジックス株式会社

座長

井関栄三

[順天堂大学医学部教授]

演者

石井賢二

[東京都健康長寿医療センター研究所
神経画像研究チーム研究部長]

ランチオン
セミナー**レビー小体型認知症のためのDATイメージング****石井賢二** [東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム研究部長]

ドパミントランスポーター (DAT) を可視化することのできる SPECT/PET 検査は、黒質変性を客観的に評価できる指標を提供し、レビー小体型認知症 (DLB) のコンセンサスガイドラインでも 3 示唆症状の 1 つとして取り入れられており、わが国でも長らく普及が望まれていた。このたび DAT 用 SPECT 診断薬が承認される運びとなり、日常臨床で使用できるようになった。DAT イメージングが DLB の病態理解や診断治療に何をもたらすのか、自験例を提示しながら考察してみたい。アルツハイマー病 (AD) の診断は、バイオマーカーを取り込んだ形で診断基準が改訂されたが、実際には AD dementia や MCI due to AD と診断された例に DLB の混入が少なくないことが知られている。AD と DLB という 2 大変性型認知症の鑑別にも、DAT イメージングは有用と考えられる。わが国で既に普及している ^{123}I -MIBG 心筋シンチと DAT イメージングの意義の違いについても触れたい。

シンポジウム
レビー小体型認知症の
近縁疾患をめぐって

座長

小阪憲司

[メディカルケアコートクリニック院長]

池田学

[熊本大学医学部教授]

演題

1

パーキンソン病とレビー小体型認知症

水野美邦 [順天堂大学名誉教授]

パーキンソン病 (PD) は 55 歳から 70 歳に好発年齢を持つ神経変性疾患で、振戦、固縮、動作緩慢、姿勢反射障害を 4 大症候とする。わが国では人口 10 万につき約 150 名の患者さんがおられ、総患者数は約 18 万と推定される。治療は L-ドーパとドパミンアゴニストが中心で、日本神経学会による治療方針も発表されている。Parkinson の原著では知能は侵されないと記載されているが、PD 患者の寿命が長くなるにつれ、認知症の発症が高くなり、死亡まで追跡すると 80% 以上の患者さんが認知症を合併すると推定される。一方、DLB (Levy 小体を伴う認知症) は、本邦の小阪により発見され、臨床概念が確立したが、認知障害がパーキンソニズムに先行するか、ほぼ同時に発現する疾患である。PD に認知症を伴う疾患は、今日 PDD (認知症を伴うパーキンソン病) と総称されるが、DLB と PDD は認知症状が先行するかどうかを除くといろいろ共通性がみられ、今日両者を合わせて Levy 小体病と呼ばれることが多い。パーキンソン病には多数の非運動症状が知られているが、DLB においてもほとんど同じ非運動症状が出現する。PD も DLB も現在は対症治療しか存在しないが、各地の研究室では進行予防をめざした研究が多数なされている。これらについても最新の情報を述べる予定である。

演題

2

老年期精神病 (妄想症候群・late paraphrenia) とレビー小体型認知症 朝田隆 [筑波大学医学部教授]

DLB における非認知症状として幻視は名高いが、これに続くのがパラノイドを含めた妄想症状である。この妄想や幻視を伴う DLB 症例は、それがないケースに比べて知的低下の速度が 2～3 倍も速いとされる。この DLB における妄想を論じたレポートとしては、小阪や葛原など日本人によるものが多い。DLB の妄想内容をアルツハイマー病 (AD) のそれと比較したとき、見捨てられ妄想や幻の同居人妄想が多く、反面、もの盗られ妄想は少ないとされる。また、被害・罪業妄想もある他に、コタール症候群としての不死妄想などがみられることもある。こうした妄想を伴う DLB の症例では、他の精神疾患との鑑別が特に問題となる。経験豊かな老年精神医学の医師であっても、鑑別に苦慮しがちな疾患として late paraphrenia (LP) がある。そこで、本講では両者の鑑別について述べる。

LP はイギリスの老年精神科医 Roth らによって提唱された疾患概念であり、認知症や持続的な錯乱症状のないパラノイド症候群を指す。その特徴として、女性に多いこと、難聴など感覚障害との関係性、体系化された被害妄想と幻聴が知られている。もっとも重要なことは、本疾患における認知症発症率は、一般集団と同程度だという事実である。脳画像研究も脳病理研究も LP は変性疾患というより、むしろ神経系の発達障害という意味で統合失調症に近いものと位置づけられている。記憶障害は軽度であることが多く、神経心理学的にも DLB や AD とは異なるパターンを示す。なお、LP の機能的な予後は抗精神病薬によく反応する良好群と不良群とにほぼ 2 分される。

演題

3

自律神経障害とレビー小体型認知症

織茂智之 [関東中央病院神経内科部長]

レビー小体型認知症 (DLB) では、パーキンソン病 (PD) と同様に、脳・脊髄の自律神経系のみならず、心臓、腸管、膀胱、皮膚などを支配する末梢自律神経系にもレビー小体やレビー神経突起が認められ、このためにさまざまな自律神経症状が、しかも高率に認められる。ここでは、DLB の自律神経障害について、臨床症状、検査所見を中心に解説する。

【臨床症状】

Horimoto らは、剖検で確認された 29 例の DLB 患者において、尿失禁 (97%)、便秘 (83%)、低血圧 (66%)、失神発作 (28%) などの自律神経症状が認められたと報告している。心血管系の症状としては、起立性調整障害による症状 (めまい、立ちくらみ、動悸、頭痛など) が多く、85% に認められたとの報告がある。これらの症状は DLB でみられる転倒の原因の一つとして重要な徴候である。また、失神の原因になりうる頸動脈洞過敏が 32% に認められた。排尿機能の症状は蓄尿障害による症状が主体で、Sakakibara らによると、蓄尿障害 (尿失禁) が 91%、排出障害 (残尿 100ml 以上) が 27% であった。消化管機能の症状としては、便秘が 15~28% に認められると報告されているが、実際の頻度はもっと高い。発汗機能の症状としては皮膚発汗過多がみられるが、これは PD と同様、四肢の発汗低下の代償と考えられる。

【検査所見】

心血管系の機能検査としては、体位変換試験で起立性低血圧 (OH) が 50% 前後に認められる。MIBG 心筋シンチグラフィでは、心臓交感神経の変性・脱神経により MIBG 集積が低下するが、アルツハイマー病 (AD) など他の認知症疾患では正常である。最近のメタアナリシスによると、DLB (152 例)

から他の認知症（194例）を鑑別する際の感度/特異度は98%/94%と報告されている。皮膚の発汗・血管運動機能検査では、交感神経性発汗反応（SSwR）はPDと同様にコントロールに比し有意に低下、皮膚血管運動反射（SkVR）はPDではコントロールと差がみられなかったが、DLBでは有意に低下していた。総合的自律神経機能評価法（CASS）を用いた検討によると、DLBの自律神経機能障害の程度は、多系統萎縮症とPDの間であった。その他、Mizukamiらは高炭酸換気応答検査で、DLBでは呼吸器系自律神経機能障害と考えられる高炭酸換気応答低下がみられ、ADやコントロールでは正常であることより鑑別診断に有用であること、呼吸抑制作用を有する薬剤を使用する際には十分な注意が必要であることを報告した。

演題

4

レム睡眠行動障害とレビー小体型認知症

篠遠仁 [神経内科千葉所長]

レム睡眠行動障害 (RBD) は、臨床的にレム睡眠期における生理的な無筋緊張状態が失われ、鮮明な、あるいはしばしば暴力的な夢とともに行動を起こすパラソムニアの一種である。1996年に Schenck ら¹⁾ は、特発性 RBD を 10 数年にわたり経過を追うと、38% がパーキンソン病 (PD) を発症したことを報告した。2003年に Boeve ら²⁾ は 15 例の神経変性疾患に RBD を伴った症例の剖検脳を検討した。この 15 例のうち 10 例は、認知症あるいはパーキンソニズムに 2 年から 29 年先行して RBD が出現していた。神経病理学的検索の結果、15 例のうち 12 例はレビー小体病と診断された。こうした結果から、特発性 RBD は α -シヌクレオパチーの前駆状態ではないかと考えられるようになった。最近、Boeve ら³⁾ は神経変性疾患を伴う RBD 170 例の剖検例を集計した。臨床診断は PD 32 例、レビー小体型認知症 (DLB) 97 例、多系統萎縮症 (MSA) 19 例などであった。病理診断はレビー小体病 77 例、レビー小体病とアルツハイマー病の合併が 59 例、MSA 19 例など、160 例 (94%) が α -シヌクレオパチーであった。

動物実験から、橋の抑制領域と延髄が RBD の発現に重要な役割を果たしていると考えられている。Braak らの PD の神経病理学的ステージ分類では、ステージ 1 では嗅結節前部と嗅球あるいは舌咽 / 迷走神経背側核が障害され、ステージ 2 では延髄と橋被蓋に病変が広がり、ステージ 3 では中脳に病変が広がって黒質緻密層のドパミン神経が障害される。RBD はこの病変の伸展において、ステージ 2 で侵される病巣によって発現するのでないかと考えられている。

Iranzo ら⁴⁾ は 44 例の特発性 RBD を前方視的に追跡し、36 例 (82%) が神経変性疾患を発症したことを報告している。変性疾患の内訳は PD 16 例、DLB 14 例、MSA 1 例であった。神経変性疾患を合併する割合は、特発性 RBD の発症から 5 年で 34.8%、10 年で 73.4%、14 年で 92.5% であった。

特発性 RBD の多くが PD、DLB、MSA の前駆状態であるということは、画像研究からも検証されている。PET および SPECT にて線条体のドパミントランスポーター (DAT) を測定すると、健常対照と比

べて減少しており、その程度は PD に比べては軽度である。3 年の経過を追って線条体の DAT を測定すると、特発性 RBD 群では健常対照群と比べて減少の速度が速いことが示されている⁵⁾。経頭蓋超音波検査では特発性 RBD 群では健常対照に比べて中脳が高輝度を呈する割合が高い。脳血流 SPECT、PET による糖代謝測定、MRI による脳萎縮の検討においても、特発性 RBD が PD、DLB、MSA の前駆状態であることを示唆する結果が報告されている。

特発性 RBD では [¹²³I]MIBG 心筋シンチグラフィーにおいて心臓への取り込み(心臓/縦隔比:H/M比)が著しく低下する。Kashihara ら⁶⁾は、特発性 RBD13 例、PD222 例、疾患対照 50 例を対象として [¹²³I]MIBG 心筋シンチグラフィーを施行した。その結果、RBD の H/M 比は Hoehn & Yahr 1 度と 2 度の PD よりも低く、Hoehn & Yahr3 度と 4 度の PD と同等であった。この結果は、特発性 RBD が PD の前駆状態であるという仮説には合致しない結果である。特発性 RBD は、PD の中でも特に心臓交感神経機能が著しく障害される一群の前駆状態と考えるべきであるかもしれない。

一方、PD では全例で RBD を合併するわけではなく、PD の 30～60% に RBD を合併することが示されている。DLB では約 70% の症例が RBD を合併し、MSA では 90～100% の症例が RBD を合併すると報告されている。 α -シヌクレオパチーの中においても病変の強弱によって RBD を合併する症例と合併しない症例があると考えられる。Garcia-Lorenzo ら⁷⁾は、RBD を伴う PD24 例と、RBD を伴わない PD12 例と、健常対照 19 例を対象として、3T の MRI を用いて神経メラニンイメージングにて青班核/subcoeruleus の信号を測定した。その結果、RBD を伴う PD 群では青班核/subcoeruleus の信号が RBD を伴わない PD 群および健常対照と比べて低下していた。青班核/subcoeruleus の信号の減少と、レム睡眠期における無緊張の消失の割合と相関していた。これらの結果から、PD では青班核/subcoeruleus が障害されており、この核の障害の程度に応じて RBD が出現すると考えられた。

特発性 RBD の多くが PD、DLB の前駆状態であることから、 α -シヌクレオパチーの疾患修飾薬あるいは神経保護療法を行う良い候補であると考えられている。しかし、特発性 RBD が神経変性疾患を発症するまでには 10 年以上もかかる場合があることから、画像検査で適切な候補者を選択する必要がある。この場合にドパミントランスポーター SPECT が黒質線条体ドパミンニューロンの障害をもっとも感度良く捉えることから、適切な対象の選択および疾患修飾薬の効果のモニターに有用であろうと考えられる。臨牀的なエンドポイントとしては、PD、DLB、MSA の発症が明快であろう。

文献

- 1) Schenck CH, et al. Neurology 1996; 46: 388-393.
- 2) Boeve BF, et al. Neurology 2003; 61: 40-45.
- 3) Boeve BF, et al. Sleep Med 2013; 14: 754-762.
- 4) Iranzo A, et al. Lancet Neurol 2013; 12: 443-453.
- 5) Iranzo A, et al. Lancet Neurol 2011; 10: 797-805.
- 6) Kashihara K, et al. Parkinsonism Relat Disord 2010; 16: 252-255.
- 7) Garcia-Lorenzo D, et al. Brain 2013; 136: 2120-2129.

演題

5

うつ病とレビー小体型認知症

水上勝義 [筑波大学人間総合科学研究科教授]

DLB の経過中ではうつ状態をしばしば認めるが、前駆段階からうつ状態が先行してみられることも多い。われわれの検討では、DLB 患者のおよそ半数はうつ病と当初診断されていた。また、高齢発症のうつ病入院患者のおおよそ 14% は、その後の詳細な検討で DLB と診断された。また、高齢発症のうつ病の神経病理学的検討から DLB の病理所見が報告されている。

臨床的にも、老年期のうつ病は壮年期のうつ病と比較すると、悲哀感が目立たない、心気、不安、焦燥が目立つ、ときに妄想、錯乱状態がみられるなど、いくつかの特徴が指摘されているが、これらは DLB の前駆段階でもしばしば認められる。また、老年期うつ病の認知機能障害として、AD にみられるような記憶障害はきたさないものの、想起障害、注意障害、遂行機能障害などがしばしばみられるが、DLB でも早期から注意障害や遂行機能障害が目立つが、記憶は比較的保たれる。さらに、うつ病患者は、表情に乏しく、動作が緩慢になるなど、一見パーキンソン症状に類似した外観を示すことが少なくなく、この点も DLB との類似点といえる。このように精神医学的にも認知機能障害や身体所見からも、老年期うつ病と DLB とは共通点が多く、鑑別を困難にしている。

高齢発症のうつ病に対しては、DLB の可能性を念頭において診療を進めていくのが無難である。早期に DLB を疑う点としては、レム睡眠行動障害の存在、起立性低血圧をはじめとする自律神経障害が目立つこと、薬剤過敏性の既往などがあげられる。すでに前駆段階から向精神薬の副作用が目立つことが多い。SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィーが可能な施設であれば、SPECT における後頭葉の血流低下や MIBG 検査における心筋への取り込み低下の所見は DLB の診断に有用である。われわれは、DLB において高炭酸換気応答が著しく障害されることを報告した。DLB は血中二酸化炭素濃度が上昇しても、代償機転である換気量の増加が生じない。DLB の前駆段階においてすでにこの異常を示すことが多く、早期診断に有用である。

DLBのうつ状態に対する抗うつ薬のエビデンスはいまだ示されていない。SSRI、SNRI、ミルタザピンなどを慎重に用いることになる。薬物療法で副作用が強く現れ、治療に難渋する場合、修正型通電療法（m ECT）や経頭蓋磁気刺激（TMS）が有効な場合がある。

一般演題

レビー小体型認知症の鑑別診断
における簡易版MIBG心筋シン
チグラフィの有用性

座長

山田正仁

[金沢大学医学部教授]

演者

眞鍋雄太

[横浜新都心脳神経外科病院
認知症センター部長]

レビー小体型認知症の鑑別診断における 簡易版MIBG心筋シンチグラフィーの有用性 眞鍋雄太 [横浜新都心脳神経外科病院認知症センター部長]

【はじめに】

WatanabeらやYoshitaらによって、MIBG心筋シンチグラフィー(MIBG)はDLBとAlzheimer病(AD)との鑑別においての有用な検査であると報告され、特にYoshitaらの報告によれば、MIBG後期相での心臓-縦隔比(H/M比)をcut off point 1.68に設定した場合、parkinsonismの有無にかかわらず感度および特異度ともに100%という高い信頼性をもってDLBとADとが鑑別されたとしている。これらの報告をevidenceとして、Consortium on dementia with Lewy bodies (CDLB)の診断ガイドライン改訂版では、同検査はsupportive featureに記載されることとなった。一方、MIBGは診断精度の高いツールとして有用である反面、検査時間が施設によって多少の差はあるものの約4時間と長く、患者および家族にとってはかなりの負担となるといった欠点もある。実際、安静が保てずに検査を途中で中止しなければならない症例や、検査後に行動心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD)の悪化を認めるケース、そもそもBPSDが著しく検査自体が行えない症例を経験することがある。実際には、相当数の症例でH/M比早期相が1.68以下を示すことに気付かされる。MIBGが早期相のみの撮影でも診断に有用なツールであることがいえれば、患者の負担を軽減し、臨床診断の精度を補強することが可能となる。以上のことから、今回我々は、早期相のみの撮影でもMIBGがLBD(PDDおよびDLB)の診断において有用であると仮説を立て、統計学的に検討した。

【方法】

2013年2月1日から2013年7月31日までにMIBGを実施した症例40例を対象とした。臨床診断確定後、対象群をAlzheimer群21例とLBD群（PDDおよびDLB）19例の2群に分け、等分散を仮定した2標本によるt検定にて統計学的検討を行った。

【結果】

AD群で早期相のH/M比の平均は2.69であるのに対し、LBD群早期相では1.58であった。また、後期相のH/M比は前者で2.77、後者で1.32という値を認めた。95%信頼区間でのcut off pointを早期相で2.4と設定すると、感度は86%、特異度は94%との結果が得られた。

【考察】

MIBGのH/M比を早期相のみで評価した簡易評価でも、ADとLBD（PDDおよびDLB）の鑑別には統計学的有意差をもって有用であることがわかった。患者および家族の負担を考慮するならば、MIBG簡易版にも意義があると思われる。今後は、症例数を増し、診断補助ツールとしての精度を高めていきたい。

世話人会

代表世話人

小阪憲司

副代表世話人

水野美邦 岩坪威

世話人

朝田隆	天野直二	新井平伊	池田学	井関栄三	岩田誠
内海久美子	小田原俊成	織茂智之	川口哲	木之下徹	葛原茂樹
篠遠仁	東海林幹夫	城間清剛	田北昌史	坪井義夫	中島健二
長濱康弘	布村明彦	羽生春夫	福井俊哉	堀口淳	前田潔
水上勝義	三村将	村山繁雄	森悦朗	森秀生	山口晴保
山田正仁	吉岩あおい	梁正淵			

監事

鵜飼克行 都甲崇

賛助会員

エーザイ株式会社ジャパン/アジアクリニカルリサーチ PCU 推進部

エーザイ株式会社ジャパン/アジアクリニカルリサーチ PCU 臨床開発部ニューロサイエンスグループ

エーザイ株式会社エーザイ・ジャパンアリセプト部

株式会社ツムラ製品戦略本部

株式会社ツムラ育薬企画部

ヤンセンファーマ株式会社 CNS 事業本部レミニールマーケティング部

ノバルティスファーマ株式会社中枢神経ビジネスフランチャイズ部イクセロンパッチマーケティング部

MeijiSeika ファルマ株式会社

エフピー株式会社医薬情報部

富士フイルム RI ファーマ株式会社学術企画部

日本メジフィジックス株式会社製品企画第一部中枢領域グループ

グラクソスミスクライン株式会社開発推進本部

小野薬品工業株式会社

第一三共株式会社開発計画部

大日本住友製薬株式会社

協和発酵キリン株式会社

大塚製薬株式会社

寄付

エーザイ株式会社

株式会社ツムラ

ノバルティスファーマ株式会社

富士フイルム RI ファーマ株式会社

日本メジフィジックス株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

大日本住友製薬株式会社

2013年11月2日発行

レビー小体型認知症研究会
神奈川県横浜市青葉区荏田西3-23-25
メディカルケアコートクリニック内
TEL045-914-7111
FAX044-330-1744
office@d-lewy.com
<http://www.d-lewy.com>

2013年11月2日発行

レビー小体型認知症研究会
神奈川県横浜市青葉区荏田西3-23-25
メディカルケアコートクリニック内
TEL045-914-7111
FAX044-330-1744
office@d-lewy.com
<http://www.d-lewy.com>
