

大日本住友製薬は、
レビー小体型認知症 (DLB) に伴う
パーキンソニズムに関する
情報提供を通じて、
患者さん、ご家族、介護者に
貢献してまいります。



一般の方向け
健康情報サイト

レビー小体型認知症情報サイト
「知っておきたい レビー小体型認知症のこと」
<https://healthcare.ds-pharma.jp/disease/dlb/>



第14回レビー小体型認知症研究会

2020年
11月14日(土曜日)

オンライン開催

<http://www.d-lewy.com>

第14回レビー小体型認知症研究会開催にあたって

LEBBY

2007年11月に小阪憲司名誉代表世話人が、新横浜プリンスホテルにて開催した第1回レビー小体型認知症(DLB)研究会から今年で14回目になります。最近は毎年、横浜市立大学福浦キャンパス・ヘボンホールで開催していましたが、新型コロナウイルスのパンデミックにより、慎重に検討を重ねて参りました結果、現地開催を取りやめて、Zoomでのリモート講演会による研究会とさせていただくことになりました。DLB研究会は、このような厳しい状況の中でも継続していき、これからもさらに発展し、当事者や家族の皆様最新の研究成果を還元できることを目標に、会員やDLBサポートネットワークの皆様とともに協力しながら、しっかりと運営をしてみたいと思います。今後とも何卒よろしくお願ひ申し上げます。

代表世話人 池田 学



P R O G R A M

11:30 ▶ 12:30

60分

レビー小体型認知症研究会世話人会

世話人のみの会議となります

12:30 ▶ 12:45

15分

レビー小体型認知症研究会総会

13:15 ▶ 14:00

45分

AFTERランチセミナー 共催：エーザイ株式会社

座長 ▶ 池田 学 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室教授

「Lewy 小体型認知症 (DLB) 診断基準の『これまで』と『これから』」

演者 ▶ 山田正仁 金沢大学大学院脳老化 神経病態学 (脳神経内科学) 教授



14:15 ▶ 17:05

シンポジウム

170分

レビー小体型認知症を再考する

前半 座長 ▶ 池田 学 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室教授

14:15 ▶ 14:20

5分

開会のあいさつ

▶ 池田 学 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室教授

14:20 ▶ 14:50

30分

講演 1

「前駆期レビー小体型認知症と純粋自律神経不全症」

演者 ▶ 織茂智之 公立学校共済組合関東中央病院 脳神経内科統括部長

14:50 ▶ 15:20

30分

講演 2

「レビー小体型認知症の介護負担について」

演者 ▶ 橋本 衛 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室准教授

15:20 ▶ 15:50

30分

講演 3

「DLB の早期診断・鑑別診断とバイオマーカー」

演者 ▶ 新井哲明 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学教授

15:50 ▶ 16:00 休憩 [10分]

後半

座長 ▶ 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻基礎神経医学講座教授、
東京大学附属病院 早期・探索開発推進室室長

16:00 ▶ 16:30

30分

講演 4

「レビー小体型認知症の病理学的背景」

演者 ▶ 若林孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座教授

16:30 ▶ 17:00

30分

講演 5

「DLB の検出感度をあげるには」

演者 ▶ 森 悦郎 東北大学医学系研究科名誉教授、大阪大学大学院連合小児発達学研究所 行動神経学・
神経精神医学 寄附講座教授

17:00 ▶ 17:05

5分

閉会のあいさつ

▶ 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻基礎神経医学講座教授、
東京大学附属病院 早期・探索開発推進室室長

プログラムの内容は一部変更の可能性もあります



座長
池田 学

大阪大学大学院医学系研究科
精神医学教室教授

After Lunch Seminar

AFTER ランチセミナー

共催：エーザイ株式会社



Lewy 小体型認知症 (DLB) 診断基準の 「これまで」と「これから」

演者 ▶ 山田正仁 金沢大学大学院脳老化 神経病態学(脳神経内科学)教授

本講演では DLB 診断基準の「これまで」の変遷と「これから」の展望を述べる。

(1)「これまで」: 1995年の第1回国際ワークショップにおいてDLBという名称が提唱され、1996年に最初の臨床診断基準が出された。認知症に加え、①変動する認知障害、②繰り返す具体的な幻視、③誘因のないパーキンソニズムの3つの「中核的特徴」のうち2つ以上がある例を「probable」、1つだけある例を「possible」とした。この診断基準は感度が低いことが問題となった。第3回国際ワークショップ(2003)の後に出された改訂診断基準(2005)では、新たに「示唆的特徴」が設定され、その中に「レム期睡眠行動障害(RBD)」と共に「大脳基底核におけるドパミントランスポーター取り込み低下」が含まれた。演者は2003年のワークショップで「MIBG 心筋シンチグラフィにおけるMIBG 取り込み低下」の有用性を主張したが、2005年の改訂ではMIBGは「示唆的特徴」に採用されなかった。そこで演者らはオールジャパン体制でMIBG検査の標準化や多施設研究を行い、10年かけて有用性を確立した。2015年に国際DLBカンファレンスが開かれ、その後に出された改訂診断基準(2017)では、臨床的特徴とバイオマーカーが分けられ、RBDとMIBGの重み付けが増した。中核的臨床的特徴として従来の3項目に④RBD が加わった。指標的バイオマーカーは①ドパミントランスポーター取り込み低下、②MIBG 取り込み低下、③睡眠ポリグラフ検査における筋緊張の消失を伴わないレム睡眠の3つである。中核的臨床的特徴4つのうち2つ以上、あるいは1つの中核的臨床的特徴に加えて1つ以上の指標的バイオマーカーが該当すれば「probable」、1つの中核的臨床的特徴のみで指標的バイオマーカーの陽性所見が得られていない場合、あるいは中核的臨床的特徴はないが1つ以上の指標的バイオマーカーが陽性の場合「possible」と診断する。

(2)「これから」: 2017年診断基準の診断精度の病理学検証とさらなる改訂の他、早期(前駆期)診断基準の確立、Lewy小体(LB)の存在を直接示すバイオマーカーの開発などの課題がある。前駆期の症状は軽度認知障害、RBD、幻覚やうつなどの精神症状、せん妄、軽度のパーキンソン症状、睡眠障害、自律神経症状、嗅覚低下など多彩である。早期診断基準確立のため、これらの症候や画像等の検査を含む前向き縦断研究が必要である。LBのバイオマーカー確立のために、 α シヌクレインイメージング、脳脊髄液・血液や皮膚生検などによる異常 α シヌクレイン検出法が研究されている。将来、DLB前駆期、さらには発症前においてもLBを検出しDLBへの進展予測ができる診断法が確立し、有効な疾患修飾療法によりDLBへの進展を抑えることが可能になることが期待される。

レビー小体型認知症を再考する

Symposium

シンポジウム

前半



座長

池田 学

大阪大学大学院医学系研究科

精神医学教室教授

1

前駆期レビー小体型認知症と
純粋自律神経不全症

演者 ▶ 織茂智之 公立学校共済組合関東中央病院 脳神経内科統括部長

レビー小体型認知症(DLB)では進行性の認知機能障害に加え、幻視を主体とする幻覚、妄想、うつ症状などの精神症状、認知機能の変動、レム睡眠行動障害(RBD)、パーキンソニズム、自律神経症状などが認められる。FujishiroらがまとめたDLB患者90例の症状の出現時期をみると、記憶障害の発症年齢は平均74.9歳で、便秘は76%に認められ記憶障害の9.3年前に、嗅覚低下・脱失(44%)は8.7年前、うつ(24%)は4.8年前、RBD(66%)は4.5年前、起立性のめまい(33%)は記憶障害の1.2年前、失神(17%)は1.4年後、尿失禁(30%)は3.4年後、幻視(88%)・パーキンソニズム(86%)は1.5年後に認められた(Fujishiro et al. 2013)。このようにDLBでは認知機能障害出現前にさまざまな症状がみられ、この時期を前駆期DLBと呼ぶ。これらの症状の多くはアルツハイマー病などの他の認知症ではその頻度は少なく、鑑別になりうる重要な症状である。

純粋自律神経不全症(PAF)は、起立性低血圧を主徴とする高度の自律神経不全を呈し、自律神経不全以外に他の精神・神経学的な異常を認めない孤発性、緩徐進行性の神経変性疾患である。これまで、PAFが独立した疾患単位であるか否かの議論がなされてきたが、 α シヌクレイン染色により、PAFでは交感神経節、脊髄中間外側核を中心に α シヌクレイン陽性構造物やレビー小体を認めることが明らかとなり、パーキンソン病、DLBと同一スペクトラム上の疾患、即ちレビー小体病として捉えられている。レビー小体病では、脳・脊髄の自律神経系のみならず心・血管、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、自律神経機能検査の異常が高率に認められる。“レビー小体病は全身病である”と言われるゆえんである。重度の自律神経症状(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)の存在はDLBの臨床診断基準改訂版(McKeith et al. 2017)の支持的臨床特徴に入れられており、またその他の支持的臨床特徴である繰り返す転倒、失神や一過性無反応状態のエピソードも一部自律神経症状の関与が推定される。さらに心臓交感神経の障害を検出することができるMIBG心筋シンチグラフィはDLBの臨床診断基準改訂版(McKeith et al. 2017)の指標的バイオマーカーに取り入れられた。近年、臨床的にPAFと診断され長期経過を見ていた症例が、DLBに移行した報告例が散見されている。本講演では、まずPAFについて解説し、ついでPAFからDLBに移行した症例を提示し、両者の関連について考察する。

2

レビー小体型認知症の
介護負担について

演者 ▶ 橋本 衛 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室准教授

レビー小体型認知症(DLB)は、進行性の認知機能障害に加えて、精神症状・行動障害(BPSD)、パーキンソニズム、自律神経障害など多彩な症候を呈する疾患である。DLBに対する根本的治療薬は存在せず、治療は基本的に各症状に対する対症療法となるが、どの症状の治療を優先させるべきかが実臨床においてしばしば問題となる。その背景には、ある症状の治療薬が別の症状を悪化させる可能性があり使用が制限されること、薬剤への過敏性の存在、症状によって薬物治療への反応性が異なること、などの要因があげられる。このようにDLBに対する薬物治療には制約があるため、治療を実施する際に治療すべき症状に優先順位をつけざるを得ない場合がある。その際の判断基準の一つに介護者の負担感がある。

DLBでは、アルツハイマー病(AD)よりも介護負担が高いことがいくつかの先行研究により報告されている。その主たる要因として、精神病症状や抑うつなどの激しいBPSDが存在することが指摘されている。この点に関して演者が実施した研究では、BPSDのみならずbasic ADLの障害もまたDLBでは介護負担の大きな原因になっていることが明らかになった。また、DLBとADでは、介護負担の原因が大きく異なっていた。本シンポジウムでは、演者の研究結果をまじえながら、DLBとADの介護負担の相違を中心に発表する。

講演

3 DLBの早期診断・鑑別診断とバイオマーカー



演者 ▶ **新井哲明** 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学教授

Lewy小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) およびAlzheimer病 (Alzheimer's disease: AD) を主とする変性性認知症においては、認知症症状が明らかになるかなり前から脳の病理過程が始まっていることが明らかとなっている。それとともに、治療薬として期待される疾患修飾薬による薬物療法は、preclinicalから軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の段階から開始することが必須であることが判明し、早期診断法の確立とそれに有用な低侵襲で安価なバイオマーカーの開発が求められている。

米国国立老化研究所とAD協会 (NIA-AA) によるpreclinicalおよびMCIの研究用診断基準では、基準を症候からバイオマーカーにシフトさせ、脳脊髄液中のアミロイドβ蛋白(Aβ) およびタウ蛋白濃度と脳画像(アミロイドPET、タウPET、頭部MRIによる脳萎縮)の評価を求めている¹⁾。

DLBに関しては、これまで上記に相当するようなpreclinical期やMCI期についての統一した診断基準がなかったが、2020年McKeithらを中心としたthe prodromal DLB Diagnostic Study Groupにより、prodromal DLBの研究目的の診断基準が発表された²⁾。ここではprodromal DLBを「DLBへの進展を示唆するさまざまな症候を伴う認知症発症前段階」と定義し、認知機能障害だけでなく、運動症候、睡眠障害、自律神経障害、精神神経症状等を包含するとしている。そして、prodromal DLBを、MCI-LB(レビー小体病によるMCI型)、delirium-onset (せん妄発症型)、psychiatric-onset (精神症状発症型)の3つの亜型に分類している。バイオマーカーについては、大脳基底核でのドパミントランスポーター取り込み低下、MIBG心筋シンチグラフィでの取り込み低下、睡眠ポリグラフ検査での筋活動低下を伴わないレム睡眠の3つがMCI-LBの基準に規定されており、これらはDLBの診断基準と変わらない。

本講演では、上記の知見を踏まえ、DLBの早期診断・鑑別診断に有用と思われるバイオマーカーについて整理するとともに、最近我々が低侵襲性かつ安価なバイオマーカーとして注目し解析している歩行やバランス等の行動特徴指標についての結果の一部について発表させていただく。

文献

1) Jack Jr. CR et al., Alzheimer's & Dementia 14: 535-562, 2018

2) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al., Neurology 94: 743-755, 2020

シンポジウム

後半

座長
岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科
脳神経医学専攻基礎神経医学講座教授、
東京大学附属病院 早期・探索開発推進室室長

4

レビー小体型認知症の病理学的背景

演者 ▶ 若林孝一 弘前大学大学院医学研究科脳神経病理学講座教授



レビー小体型認知症 (DLB) は「レビー小体の出現を中核病変とする認知症」の総称である。その中でも、びまん性レビー小体病 (DLBD) は DLB の主体をなす。小阪らは中枢神経系に多数のレビー小体を認めた 20 剖検例の所見をもとにレビー小体病なる名称を提唱し、中枢神経系におけるレビー小体の広がりによって脳幹型、移行型、びまん型の 3 型に分類した。このびまん型が DLBD であり、脳幹型はパーキンソン病 (PD) に、移行型は認知症を伴う PD (PDD) にほぼ対応する。一方、DLB は組織学的にレビー小体の広がりによって、脳幹型、辺縁型 (移行型)、新皮質型に分類される。DLB の新皮質型が DLBD にほぼ相当すると考えてよい。

このように、PD、PDD、DLB は病理学的には一つのスペクトラムをなす疾患であるが、DLB と PDD は病理学的に区別できるのであろうか。これまでの報告をまとめてみると、大脳皮質および扁桃核におけるレビー小体の数、大脳皮質および海馬におけるアルツハイマー病変 (老人斑と神経原線維変化) の数は DLB と PDD で差がないとする報告が多い。しかし、DLB は PDD よりも線条体におけるレビー小体と老人斑の数が多く、Brrak stage (レビー小体と神経原線維変化の広がり) が高いという報告も認められる。しかし、これらの差は多数例 (集団) で比較した場合であって、個々の症例で区別するのは難しいのではないと思われる。したがって、DLB と PDD における認知症の病理学的背景は共通していると考えてよい。

DLB と PDD における認知症の病理学的背景としては以下が挙げられる。1) PD/DLB 自体の進行によって皮質下神経核の細胞脱落を呈する。2) PD における皮質型レビー小体の増加は単に PD の自然経過や加齢によるものでなく、PD の中には皮質型レビー小体と老人斑の同時的増加を伴う症例群が存在する。3) PDD ではアルツハイマー病変の合併率が高く、皮質型レビー小体とアルツハイマー病変は双方を相乗的に増大させている。

PD / DLB の病変部位ではレビー小体の出現に加え、蛋白分解酵素 (proteinase K) に耐性を示す α シヌクレインが前シナプスに蓄積している。この proteinase K 耐性の α シヌクレインは PD の病期の進行とともに高度かつ広範となるが、リン酸化されておらず、異常線維を形成していない。線維を形成した α シヌクレインよりも α シヌクレインの中間形成物 (プロトフィブリルやオリゴマー) が細胞障害性に作用していることを併せ考えると、前シナプスの proteinase K 耐性 α シヌクレインはもともと存在している α シヌクレインの生理的機能を阻害し、症状の発現に寄与している可能性がある。

5

「DLBの検出感度をあげるには」

演者 ▶ 森悦朗 東北大学医学系研究科名誉教授、大阪大学大学院連合小児発達学
研究科 行動神経学・神経精神医学 寄附講座教授



DLB は認知症性疾患の中で大きな位置を占めるが、多くが他疾患、特に AD に誤診されているのが現状であろう。DLB の予後、症候上の問題点、介護者に与える負荷は AD とは異なり、治療や介入に特別な配慮を要する。将来 AD に対する疾患修飾薬が手に入ったときは、治療候補患者から DLB を的確に篩い分けするためにも重要となろう。ここではいかにして DLB の診断感度を上げるかについて論ずる。

まず DLB を見逃さないための診察について考えてみる。最も強調したいことは、DLB の有病率は十分高いので、認知症診療では常に DLB を念頭においた診察を行うということである。すなわち全ての認知症患者に対して一歩踏み込んだ診察を行うということである。感度および特異度の高い症候はまさに診断基準上の中核的症候である。その中核的症候を日常臨床の中で適格に補足することは最も重要である。示唆的症候の中に診断に対する感度・特異度は十分高くないものの特徴的症候が挙げられ、その他にも DLB を疑わせる特徴がある。これら効率よく実臨床で用いていきたい。

次に示唆的バイオマーカーの役割について論じる。示唆的バイオマーカーは DLB を AD から分離するという点で確かに有効である。しかし、いずれのバイオマーカーも高価であり、利用できる施設や占有時間も限られ、臨床現場での活用には限界がある。感度が十分高くないこと、DLB と AD の有病率比を計算に入れると陽性適中率が十分高くないことを考慮すれば、認知症患者から DLB をスクリーニングするという使い方は費用対効果比に問題がある。支持的バイオマーカーはいずれも感度と特異度が十分高くない。主観的な判断基準も問題である。もし陽性であれば DLB を疑う端緒にはなるし、DLB の診断を裏打ちすることにはなる。

最後に、より簡便、安価、客観的バイオマーカーとして脳波の機械学習アルゴリズムの開発について触れる。我々は欧州 2 カ国の脳波記録データベースに基づいて開発された DLB と AD を鑑別するための脳波の機械学習アルゴリズムの妥当性を前向き多施設研究で検討した。解析対象は probable DLB 18 例と probable AD 21 例を対象とした。DLB と AD との鑑別能は、感度 72.2% (95% CI 46.5~90.3%)、特異度 85.7% (63.7~97.0%)、精度 79.5% (63.5~90.7%) であった。ドネペジルの服用が 5mg 以下、示唆的バイオマーカーが陽性の患者に限定した場合、感度は 90.9% (95% CI 58.7~99.8%)、特異度は 89.5% (66.9~98.7%)、精度は 90.0% (73.5~97.9%) であった。この手法は DLB のバイオマーカーとして有望であり、DLB の検出を向上させる可能性があると考えられた。



代表世話人

池田 学

副代表世話人

岩坪 威

名誉代表世話人

小阪憲司

世話人

朝田 隆	天野直二	新井平伊	井関栄三	鶴飼克行
内門大丈	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	都甲 崇	中島健二	長濱康弘
布村明彦	羽生春夫	福井俊哉	前田 潔	眞鍋雄太
水上勝義	水谷智彦	三村 将	村山繁雄	森 悦朗
	山田正仁	吉岩あおい	梁 正淵	

監事

勝瀬大海 藤城弘樹



一般社団法人総合ケア推進協議会

エーザイ株式会社 クリニカル企画推進部

エーザイ株式会社 ニューロロジービジネスグループ臨床開発部

エーザイ株式会社 マーケティング推進本部CNSグループ

小野薬品工業株式会社

株式会社上山製作所

株式会社ツムラ

クラシエ薬品株式会社

大同工業株式会社

大日本住友製薬株式会社

日本ケミファ株式会社

日本メジフィジックス株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

富士フイルム富山化学株式会社

Mentis Cura Japan 株式会社

大和プレス株式会社

ヤンセンファーマ株式会社

(全て五十音順)





第14回レビー小体型認知症研究会実行委員会メンバー

小阪憲司

横浜市立大学名誉教授 / レビー小体型認知症研究会名誉代表世話人

池田 学

大阪大学大学院医学研究科精神医学教室教授 / レビー小体型認知症研究会代表世話人

岩坪 威

東京大学大学院医学系研究科 脳神経医学専攻基礎神経医学講座教授、
東京大学附属病院 早期・探索開発推進室室長 / レビー小体型認知症研究会副代表世話人

小田原俊成

横浜市立大学保健管理センター教授・センター長 / レビー小体型認知症研究会世話人

内門大丈

レビー小体型認知症研究会事務局長 / レビー小体型認知症研究会世話人

竹中一真

レビー小体型認知症研究会事務局長

中村昌英

レビー小体型認知症研究会事務局長

小阪彰伯

レビー小体型認知症研究会事務局長



2020年11月14日発行

レビー小体型認知症研究会

〒220-8143 神奈川県横浜市西区みなとみらい2丁目2番1号

横浜ランドマークタワー43階(LM総合法律事務所内)

TEL:045-872-4300 FAX:045-872-4301

MAIL:office223@dlbrg.org

http://www.d-lewy.com



患者様の想いを見つめて、
薬は生まれる。

顕微鏡を覗く日も、薬をお届けする日も、見つめています。
病気とたたかう人の、言葉にできない痛みや不安。生きることへの希望。
私たちは、医師のように普段からお会いすることはできませんが、
そのぶん、患者様の想いにまっすぐ向き合っていたいと思います。
治療を続けるその人を、勇気づける存在であるために。
病気を見つめるだけでなく、想いを見つめて、薬は生まれる。
「ヒューマン・ヘルスケア」。それが、私たちの原点です。

ヒューマン・ヘルスケア企業 エーザイ



エーザイはWHOのリンパ系フィラリア病制圧活動を支援しています。