

第104回日本精神神経学会総会

シンポジウム

レビー小体型認知症は日本でも患者数が多いか？

小田原 俊成 (横浜市立大学附属市民総合医療センター・精神医療センター)

レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies, DLB) は、認知機能の動揺性、幻視、パーキンソン症状を中核症状とし、進行性の認知機能障害を呈する変性性認知症疾患であり、病理学的には大脳および脳幹部の神経細胞脱落とレビー小体の出現を特徴とする¹⁾。1970年代後半に小阪らの報告により注目され、1980年代後半から欧米でも報告例が相次ぎ、1995年に開催された国際ワークショップ (Consortium on DLB, CDLB) において、びまん性レビー小体病、レビー小体型老年認知症、アルツハイマー型認知症、レビー小体型重畳型など関連疾患がDLBとして統一され、CDLBガイドラインに臨床および病理学的診断基準が提示された。経緯の詳細については小阪らの総説を参照されたい³⁾。その後、DLBの症状や検査法に関する多くの臨床的知見が紹介され、臨床家の注意が喚起されるようになった。また、レビー小体の主要構成成分として α シヌクレイン (α -syn) が同定され、家族性パーキンソン病やDLB家系に α -syn遺伝子の変異や重複が見い出されたことにより、臨床病理学的研究とともに、遺伝学および分子細胞生物学的アプローチが進んでいる。現在のDLB病理診断基準および類型分類⁶⁾には、 α -synの染色性が採用されている。

本稿では、DLBに関する本邦および海外の疫学調査をレビューするとともに、患者の同定や患者数の推計に必要なDLB臨床診断基準の問題点について整理を行うこととする。

I. DLB 臨床診断基準の変更点 (表1)

まず、これまでに行われた疫学調査の多くがガイドライン第1版の臨床診断基準に準拠しているため、第1版および第3版 (現行) の診断基準の概要について確認しておきたい。

大きな変更点として、新たに示唆症状という項目が設けられ、中核症状が1つでも、示唆症状が1つ以上存在すればprobable DLBと診断可能になったことがあげられる。この基準に従えば、進行性の認知機能障害に加え、幻視の治療として向精神薬の過敏性が出現した症例や、パーキンソン徴候にREM睡眠行動障害を伴う症例などが新たにDLBと診断されることになり、精神科および神経内科領域において診断症例数の増加が予想される。

示唆症状に採用されたドーパミントランスポーターに関する検査法は本邦未承認であり、この項目を除くと、わが国におけるDLB診断はほぼ症状次元のみで行わざるを得ない状況にある。

II. 剖検例からみた認知症におけるDLBの有病率 (表2)

1980年代後半より、多施設から認知症患者剖検脳を用いた認知症におけるDLBの有病率に関する調査結果が報告されている³⁾。8.5~36.0%と幅があるが、データの多くはガイドラインが作成された1995年以前のものである。わが国の調査報告では、DLBの有病率は15.4~28.8%となっている。Fujimiら¹⁾は福岡県久山町住民の認知症高齢者連続剖検例205例を詳細に検討し、ガ

表1 DLB 臨床診断基準の変更点

CDLB ガイドライン第1版の臨床診断基準の要約

- 進行性の認知機能障害が存在する (必須症状)
 - ・ 病初期には記憶障害が目立たないことがある
 - ・ 注意や前頭葉・皮質下機能および視空間機能障害が目立つことがある
- 次に示す3つの中核症状のうち、2つ以上存在すれば probable DLB, 1つであれば possible DLB と診断する
 - ① 注意や覚醒レベルの明らかな変化を伴う認知機能の変動
 - ② 詳細で具体的な内容の幻視
 - ③ 特発性のパーキンソン症候
- 支持症状 (特異的ではないが、通常存在する)
 - ・ 繰り返す転倒
 - ・ 失神
 - ・ 一過性の意識障害
 - ・ 向精神薬への感受性亢進
 - ・ 系統的な妄想
 - ・ 幻視以外の感覚様式の幻覚

* パーキンソン症状発現後、1年以上経過した時点で認知機能障害が出現した症例は認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) として扱う (1-year rule)

(文献7より引用、一部改変)



新臨床診断基準 (CDLB ガイドライン第3版) の変更点 (要約)

* 必須症状, 中核症状, 1-year rule については変更なし

- 示唆症状 (新たに設定された項目)

1つ以上の中核症状に加え、以下の3つの所見のうち1つ以上存在すれば probable DLB, 中核症状がなく以下の所見が1つ以上あれば possible DLB と診断する

 - ① REM 睡眠行動障害
 - ② 向精神薬に対する感受性亢進 (*第1版では支持症状)
 - ③ 大脳基底核におけるドーパミントランスポーター取り込み低下 (SPECT または PET)
- 支持症状 (第1版の症状に加え)
 - ・ 抑うつ状態
 - ・ 重度の自律神経症状 (起立性低血圧, 尿失禁)
 - ・ 中側頭葉領域の (相対的) 保持 (CT または MRI 検査)
 - ・ 後頭葉領域の灌流低下 (SPECT または PET 検査)
 - ・ MIBG 心筋シンチでの取り込み低下
 - ・ 側頭葉の一過性鋭波を伴う顕著な徐波化 (脳波検査)

(文献6より引用、一部改変)

イドライン第3版の新病理診断基準に則り、28.8%がDLB (性差なし、レビー病理変化の分布による類型分類の内訳は、新皮質型11.7%、辺縁型11.7%、脳幹型5.4%)であったことを報告した。また、DLBではアルツハイマー型病理変

化を高頻度に合併することが知られており⁸⁾、ガイドライン第3版において、レビー小体病理変化と併存するアルツハイマー病理変化の程度によってDLB特有の臨床症状を呈する可能性 (likelihood) を低・中・高と分類する試案 (表3) が提

表2 認知症患者剖検例からみた認知症におけるDLBの有病率

		認知症剖検数	DLB/認知症 (%)
(海外)	Joakim (1988)	150	17.3
	Dickson (1989)	216	12.5
	Byrne (1989)	55	27.0
	Perry (1990)	93	21.5
	Burn (1990)	50	12.0
	Hansen (1990)	36	36.0
	Galasko (1994)	170	24.7
	Ince (1995)	69	8.5
	Kovacs (2008)	156	15.4*
	(本邦)	Kosaka (1996)	79
Akatsu (2002)		158	18.0*
Fujimi (2008)		205	28.8**

*CDLB ガイドライン第1版病理診断基準に準拠

**CDLB ガイドライン第3版病理診断基準に準拠

(文献3より引用、一部改変・追加)

表3 病理所見がDLB特有の臨床症状と関連する可能性

アルツハイマー病理変化 (NIA-Reagan)			
	低	中	高
レビー小体病理変化			
脳幹型	低	低	低
辺縁型	高	中	低
新皮質型	高	高	中

中枢神経系におけるレビー小体の分布が広範で、アルツハイマー型病理変化の合併が少ないほど、DLB特有の臨床症状を呈しやすい。

(文献6より引用)

示され、Fujimiらはこの試案の妥当性についても検証を行っている。その結果、中核症状の数は中・高群において多いこと、また、新皮質型において中核症状を呈しやすいことを明らかにした。すなわち、中枢神経系におけるレビー小体の分布が広範で、アルツハイマー型 (AD) 病理変化の合併が少ない症例ほど、DLB特有の臨床症状を呈しやすい傾向にあると言える。

Ⅲ. 地域在住高齢者を対象とした疫学調査からみたDLBの有病率と発生率 (表4)

ガイドライン第1版臨床診断基準に基づく地域高齢者対象の疫学調査では、DLBの有病率は0~5% (年間発生率は0.1%)、認知症に占める

割合は0~30.5% (1-year ruleを適応した調査に限ると、0~21.9%)と報告されている¹²⁾。これらの調査結果からは、DLBの頻度に性差はないようである。Zaccaiらはデータを比較し、調査者の専門性による有病率の差 (神経内科医は0~9.0%、精神科医および老年科医は3.6~30.5%)に注目し、着目する症状の差異により有病率が異なる可能性を指摘している。

本邦ではYamadaら¹⁰⁾が京都府網野町で行った調査があり、有病率は0.1%、認知症に占める割合は2.8%と報告されている。

Ⅳ. 専門医療機関におけるDLBの有病率 (表5)

専門性により、各医療機関におけるDLBの有病率には当然違いがみられるが、参考までにいくつかの認知症専門医療機関におけるデータ (私信含む)を提示する。

認知症専門外来におけるDLBの有病率は1.7~26.3% (わが国では1.7~24.7%)であった。この中で、古川ら²⁾の施設は鑑別診断に特化した診察を行っており、受診は原則2回までで診断後のフォローアップは行っていない。10年間隔の有病率を比較してもDLBの割合は増えておらず (1992年2.2%、2002年1.5%)、この結果はDLBの臨床診断が定点的診察では困難なこと

表4 地域在住高齢者を対象とした疫学調査からみた DLB の有病率と発生率

	調査対象数	認知症/高齢者 (%)	DLB/高齢者 (%)	DLB/認知症 (%)
(海外) Herrera (2002)*	1656	7.1	0.1	1.7
Yamada (2002)*	157 (≥70)	12.1	0	0
Stevens (2002)**	1085	6.6	2.0	30.5 (DLB+PDD)
De silva (2003)	703	4.0	0.1	3.6
Rahkonen (2003)**	601 (≥75)	22.8	5.0	21.9
Gascon-Bayarri (2007)*	1754 (≥70)	9.6	0.9	9.0
Miech (2002)	5092	3.6%/年	0.1%/年	3.2%/年
Bermejo-Pareja (2008)*	3891	1.1%/年		6.8% (PDD含む)/3年
(本邦) Yamada (2001)*	3715	3.8	0.1	2.8

全て CDLB ガイドライン第1版臨床診断基準に準拠 (*のみ 1-year rule 適用せず)。

*; 神経内科医が診断, **; 老年内科医が診断, 無印; 精神科医が診断。

調査対象数の () 内は対象年齢, 無印は 65 歳以上。

(文献 12 より引用, 一部追加・改変)

表5 認知症専門医療機関における DLB の有病率

	認知症症例数	DLB/認知症 (%)
(認知症治療病棟) Chan (2002)	102	3
小阪, 日野 (2007)	65	12.3*
内門 (2008)	377	3.7 (認知症緊急対策事業)
(認知症専門外来) Shergill (1994)	114	26.3
Engelborghs (2005)	296	7.8*
Crowell (2007)	115	18.3*
長濱 (2004)	400~500	17*
Hanyu (2006)	105	24.7*
古川 (2006)	1518	1.7 └─2.2 (1992) └─1.5 (2002)
Shinagawa (2008)	668	8.1*

*CDLB ガイドライン第1版臨床診断基準

を意味するのかもしれない。

認知症治療病棟における DLB の有病率に関するデータはほとんどないが, 内門らの施設は自治体の展開する「認知症高齢者緊急対策事業」(認知症高齢者の急な症状悪化時の緊急入院, 2週間限定)に参加しており, 10年間にこの事業を通じて入院となった DLB 症例は 3.7% (私信)であった。ほとんどの症例が BPSD の治療を目的とした入院である点を考慮すると, 意外に少ない印象がある。DLB の BPSD に対する治療反応性や臨床診断の妥当性など種々の要因が関与している可能性が考えられる。

V. DLB 臨床診断における問題点 (表6)

1) 認知症スクリーニング時の問題点

多くの疫学調査では, 地域住民を対象とした簡便な認知機能検査を用いたスクリーニング (第1相) に続き, 認知機能低下が疑われる集団から抽出されたサンプルに対し鑑別診断を行う (第2相) という two-phase design が採用されている。簡便な認知機能検査および現行の認知症診断基準は記憶障害の存在を重視しており, こうした方法では DLB の初期段階に多い記憶障害の軽度な症例が見逃される可能性が高い。今後, DLB に特徴的とされる視覚認知障害に関する簡便な検査

表6 DLB 臨床診断基準の問題点

<p>■認知症スクリーニング時の問題点 簡便な認知機能検査法や現行の認知症診断基準は、記憶障害の存在を重視しており、DLBの初期段階に多い記憶障害の軽度な症例が見逃されてしまう。</p> <p>■臨床診断基準の妥当性 特異度は高いが（75～100%）、感度が低い（22～83%）（第1版）。 ●「認知機能の変動（中核症状）」は把握が困難。 ●精神症状および神経症状見逃しの可能性（調査者の専門性）。 ●DLB特有の臨床症状が顕在化しない症例が相当数ある。 合併するアルツハイマー病理変化（老人斑、神経原線維変化）により、臨床症状が隠蔽される可能性がある（第3版）。 レビー病理変化を有するアルツハイマー型認知症（ATD）とDLBの異同は明確でない。 ●示唆症状に含まれる検査内容の妥当性 ATDとの鑑別において、感度・特異度ともに高く、わが国で汎用されているMIBG心筋シンチは示唆症状の扱いに留まっている。</p> <p>■1-year ruleの取り扱い パーキンソン病患者の30～80%がPDDへ移行する。 DLBとPDDの区別は困難（DLB/PDD working group 2007）。</p>
--

表7 診察場でDLBを考慮すべき症例

- 特有な幻視がみられた時
- REM睡眠行動障害がみられた時
- うつ病に認知機能障害が加わった時
- パーキンソン病の経過中に特有な幻視がみられた時
- パーキンソン病の経過中に認知機能障害が加わった時

（小阪，第1回レビー小体型認知症研究会）

法（時計描画など）をスクリーニングに取り入れていくことが望ましい。

2) 臨床診断基準の妥当性

ガイドライン第3版臨床診断基準は、第1版が特異度は高いが感度が低いという点を踏まえて改訂された。今後は新臨床診断基準の妥当性を検証していくこととなるが、中核症状である「認知機能の変動」の把握の困難さ、調査者の専門性による診断の差異、病理類型による臨床表現型の多様性、ATDとの異同が明確でない⁹⁾といった問題点の整理など、種々の課題が残されている。また、診断基準への検査法の組み入れは診断の精度を上げる点で望ましいが、感度・特異度ともに高く、わが国で汎用されているMIBG心筋シンチ¹¹⁾は

支持症状の扱いに留まっており、検査内容の妥当性についても再考が必要であろう。

3) 1-year ruleの取り扱い

ガイドラインの臨床診断基準では1-year ruleが採用されているが、DLBと認知症を伴うパーキンソン病（Parkinson's disease with dementia, PDD）との区別は臨床的にも生物学的にも困難とする意見⁴⁾が多く、今後の大きな検討課題の一つである。パーキンソン病の経過中にPDDに移行する割合は30～80%⁵⁾に及ぶことが明らかにされており、1-year ruleが撤廃されると、DLBの有病率は大幅に増加すると予想される。

将来的には、生物学的マーカーや β アミロイドおよび α -synのイメージング技術の開発により、特徴的な臨床症状を呈しにくいとされるアルツハイマー型病理変化の強いDLB症例の診断精度の向上が期待できる。当面、臨床場面においてDLBを見逃さないためには、MCIレベルの段階から、表7に示すような症例をていねいに診ていく姿勢が求められよう。

文 献

- 1) Fujimi, K., Sasaki, K., Noda, K., et al.: Clinicopathological outline of dementia with Lewy bodies applying the revised criteria: The Hisayama study. *Brain Pathol*, 18; 317-325, 2008
 - 2) 古川良子, 中村慎一, 斉藤 惇: 横浜市総合保健医療センターにおける認知症診断外来—12年間の実績—. *老年精神医学雑誌*, 17; 326-331, 2006
 - 3) 小阪憲司, 井関栄三, 都甲 崇ほか: レビー小体型痴呆. *精神経誌*, 107; 529-544, 2005
 - 4) Lippa, C.F., Duda, J.E., Grossman, M., et al.: DLB and PDD boundary issues—diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers—. *Neurology*, 68; 812-819, 2007
 - 5) McKeith, I.: Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia: where two worlds collide. *Pract Neurol*, 7; 374-382, 2007
 - 6) McKeith, I.G., Dickson, D.W., Lowe, J., et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 65; 1863-1872, 2005
 - 7) McKeith, I.G., Galasko, D., Kosaka, K., et al.: Consensus guidelines for the clinical and pathological diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB). *Neurology*, 47; 1113-1124, 1996
 - 8) Odawara, T., Iseki, E., Kosaka, K., et al.: Incidence and distribution of senile plaques and neurofibrillary tangles in late-onset diffuse Lewy body disease. *Neuropathology*, 14; 7-11, 1994
 - 9) Uchikado, H., Lin, W., DeLucia, M., et al.: Alzheimer disease with amygdale Lewy bodies: A distinct form of alpha-synucleinopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 65; 685-697, 2006
 - 10) Yamada, T., Hattori, H., Miura, A., et al.: Prevalence of Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies in a Japanese population. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55; 21-25, 2001
 - 11) Yoshita, M., Taji, J., Yamada, M.: A clinical role for I-123 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
 - 12) Zaccai, J., McCracken, C., Brayne, C.: A systematic review of prevalence and incidence studies of dementia with Lewy bodies. *Age and Aging*, 34; 561-566, 2005
-