

レビー小体型認知症の精神症状

Behavioral and psychological symptoms of dementia with Lewy bodies

愛媛大学大学院医学系研究科 脳とこころの医学分野

福原 竜治* 池田 学 (助教授)
森 崇明 田邊 敬貴 (教授)

はじめに

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) の特徴的な症状には、McKeith らの国際診断基準¹⁾にあるように、注意や明晰さの顕著な変化を伴う認知機能の変動、構築され具体的な内容の繰り返される幻視体験、筋固縮や寡動を中心とするパーキンソニズムなどがある。その中で精神症状は、妄想と幻覚の入り交じった複雑な様相を呈し、患者と介護者にとって大きな苦痛を伴うだけでなく、抗精神病薬に対する過敏性があることから薬物療法には慎重さを要するなど、臨床上も注目すべき症状である。

1. DLB の精神症状の頻度について

我々は、2003年6月から2005年3月までに、愛媛大学医学部附属病院精神科神経科高次脳機能外来を受診した34名のDLB患者に関して、Neuropsychiatric Inventory (NPI)²⁾を用いた調査を行った。NPIは認知症患者の主たる介護者に対する観察式の評価尺度であり、妄想、幻覚、興奮、不安、うつ、多幸、無為、脱抑制、易刺激性、異常行動の10項目についてそれぞれ得点化される。各精神症状の得点は、頻度 (0、1、2、3) × 重症度 (0、1、2、3、4) で得られ、12点満点であり、

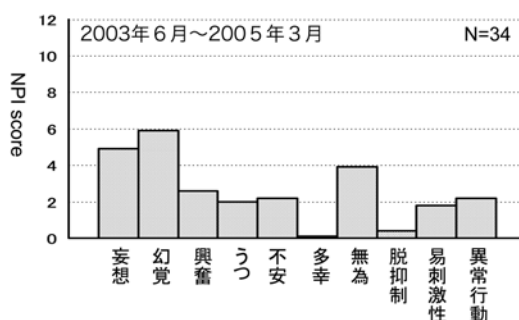


図1 DLB の精神症状の内容

総得点は120点となる。また、その精神症状を認める場合、さらに下位質問を行い、詳細な精神症状の有無を網羅的にチェックできるように作られている。

結果を図1と図2に示す。図1から、幻覚と妄想の平均得点が高いことが示され、図2からは、幻覚では68%の患者において明らかな幻視があり、41%は幻視の対象と会話しているのも認められた。また幻聴は38%、体感幻覚は21%の患者で認めるなど、視覚以外の感覚様式の幻覚も少なくなかった。妄想では、47%に「誰か居る」といった誤認妄想の頻度が高く、続いて、物盗られ妄想など被害妄想の頻度が高かった。

* Ryuji FUKUHARA, M. D., Ph. D. ; Department of Neuropsychiatry, Neuroscience, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime.

現) 愛媛大学医学部附属病院精神科神経科 / 講師

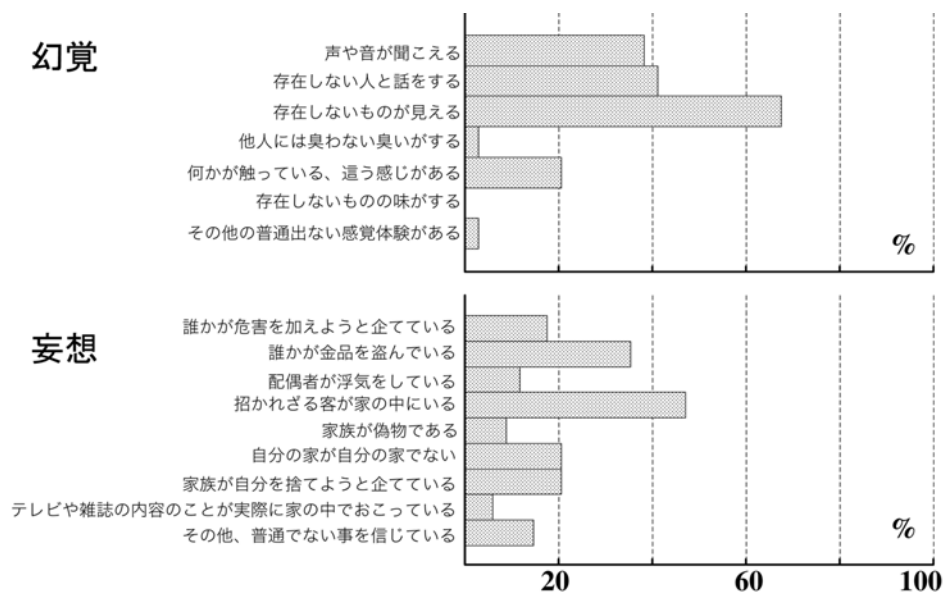


図2 DLBの幻覚/妄想の内容

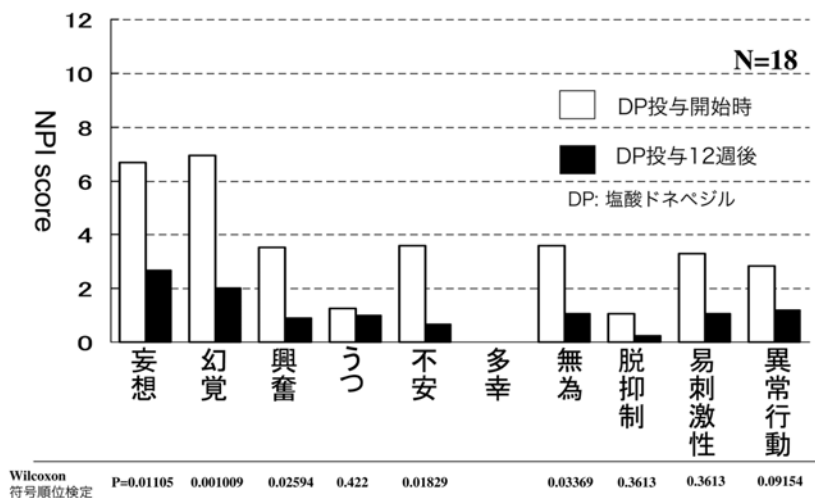


図3 NPI 下位項目の変化

2. DLBの精神症状に対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果について

2000年にMcKeithら³⁾は、コリンエステラーゼ阻害薬であるrivastigmineをDLB患者に投与し、幻覚妄想や認知機能が改善されたと報告した。そこでわれわれは、2003年現在、わが国で唯一使用可能であるコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸donepezilに注目し、その効果について検討した。

対象は当院高次脳機能外来を受診し、DLBの臨床診断ガイドラインのprobableの診断基準を満た

した症例のうち、MRIおよびSPECTを施行し臨床診断が確定し、明らかな精神科疾患の既往がなく、抗精神病薬やコリンエステラーゼ阻害薬の投与がなく、信頼できる介護者と同居している18名の患者である(男性10名女性8名、平均年齢77.0 ± 5.5歳、平均MMSE得点17.2 ± 6.2、平均NPI総得点33.2 ± 22.2)。これらの対象に対し、donepezil投与開始時および投与後12週後に、標準化された痴呆の精神症状の尺度であるNPIを施行し、donepezil投与前後での精神症状の変化について

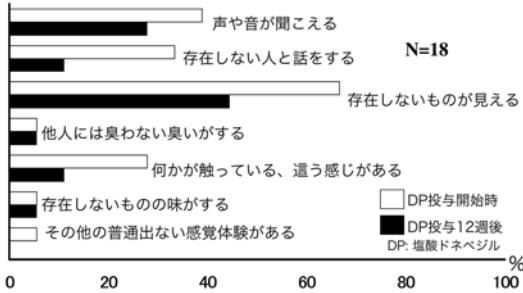


図 4-a 幻覚の下位質問

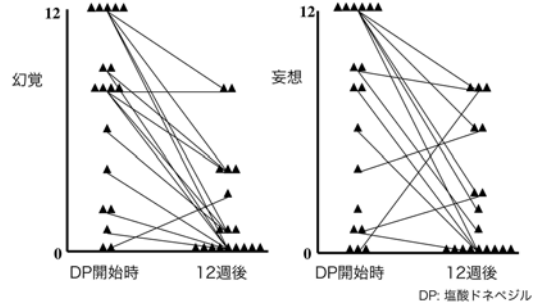


図 5 幻覚と妄想の得点の変化

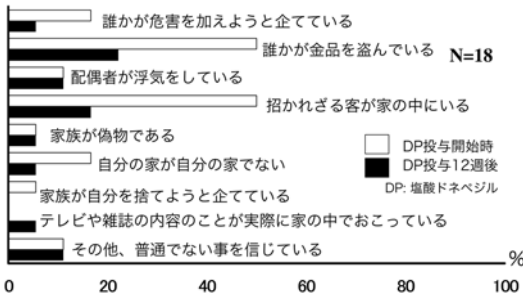


図 4-b 妄想の下位質問



図 6 対象と方法

表 1 幻覚と妄想の変化

		DP投与開始時		DP投与12週後	
		人数	%	人数	%
幻覚	幻視	13	(72.2)	8	(44.4)
	幻聴	7	(38.9)	5	(27.8)
	幻触	5	(27.8)	2	(11.1)
	幻臭	1	(5.6)	1	(5.6)
	幻味	1	(5.6)	1	(5.6)
	その他	1	(5.6)	0	(0.0)
	妄想	被害妄想	10	(55.6)	5
誤認妄想		9	(50.0)	4	(22.2)
嫉妬妄想		2	(11.1)	2	(11.1)
その他		2	(11.1)	2	(11.1)

DP: 塩酸ドネペジル

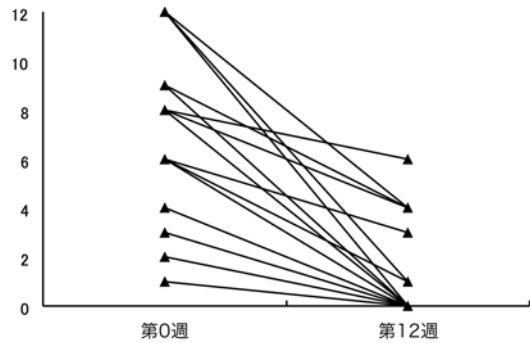


図 7 ドネペジル投与前後のNPI 幻覚の得点の変化

比較した。NPIと同時にMMSEと介護負担尺度であるZarit Caregiver Burden Interview (ZBI)⁴⁾も合わせて施行し比較した。donepezilは3mg/dayを2週間投与した後、5mg/dayで維持した。

12週のdonepezilの投与により、NPIの得点が、妄想、幻覚、興奮、不安、無為の項目について低下した(図3)。NPIの幻覚と妄想の項目内の下位質問に関しては(図4、表1)、72.2%に幻視、38.9%に幻聴、27.8%に幻触、55.6%に被害妄想、50.0%に誤認妄想を認めた。donepezil投与後は、幻視、幻聴などの幻覚を呈する患者数は減少し、また被害妄想、誤認妄想に関しても減少した。幻覚は1名を除いてNPIの得点が下がり、8名では、得

点が0となった(図5)。平均MMSE得点は、17.4±6.2から20.7±6.3に有為に上昇し(paired t-test p=0.015)、ZBI総得点は33.5±15.8から21.5±10.4に有為に低下(paired t-test p=0.0005)した。

12週の経過中、幻覚や妄想の出現は減少し、ZBIによる介護負担の軽減も認められ、DLBの精神症状に対するdonepezilの投与は、一定の効果が認められた。また有害事象の出現により中断された例もなく、比較的 안전한治療薬であると予想された。幻覚の中では「人や動物」といった幻視の出現頻度が高く、donepezil投与により最もよく改善された症状であり、妄想では物盗られ妄想とphantom boarderの出現頻度が高く、よく改善され

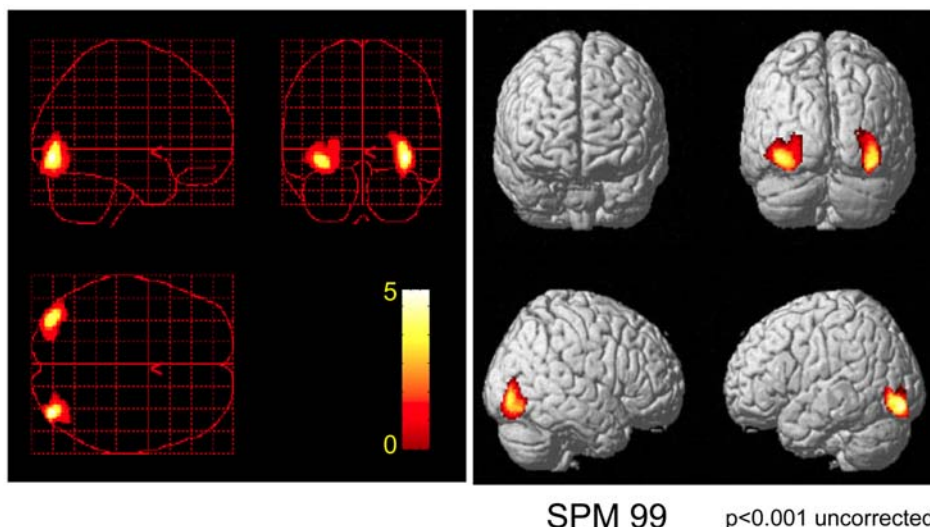


図8 ドネペジル投与後に血流増加した部位

表2 NPI 得点の変化

	第0週	第12週	
NPI 総得点	29.5±19.6	8.9±7.7	0.0014*
妄想	6.0±4.5	2.0±2.8	0.0053
幻覚	6.4±3.9	1.3±1.8	0.0004**
興奮	2.8±4.5	0.8±1.8	0.0498
うつ	1.7±2.4	0.8±2.1	0.2384
不安	2.8±4.0	0.6±1.8	0.0461
多幸	0	0	
無為・無関心	3.0±3.5	0.8±1.7	0.0229
脱抑制	0.7±2.3	0.2±0.9	0.2850
易刺激性	1.8±3.1	1.0±1.9	0.2587
異常行動	2.0±3.2	1.1±2.9	0.3240

Wilcoxon signed rank test with Bonferroni's correction

* $\alpha=0.05$ ** $\alpha=0.005$

た症状であった。MMSEの改善は、McKeithらの指摘するように注意障害が改善された結果と考えるが、詳細は今後の検討課題である。

3. コリンエステラーゼ阻害薬投与によるDLBの脳血流変化について

脳機能画像においては、DLB患者では後頭葉の血流が低下していることがすでに報告されており、幻視との関連性も示唆されている^{5) 6)}。そこで、われわれはDLB患者の脳SPECTにおける両側後頭葉の血流低下が、donepezil投与によりどのように変化するのか、幻視症状との関連性ととともに検討した⁷⁾。

対象は当院高次脳機能外来を受診した患者から抽出された20名であり(図6)、抽出は上記と同様の基準で行われた。これらの対象に対し、donepezil投与開始時および投与後12週後に、HMPAO-SPECTおよびNPIを施行した。SPECT画像の解析にはStatistical Parametric Mapping(SPM)を使用した。donepezilは3mg/dayより開始し、2週間後より5mg/dayで維持した。

NPIの下位項目のうち幻覚の項目で統計学的有意差を認めた(表2)。全ての例で幻覚の得点は低下しているが、特に幻視の改善を認めた(図7)。SPECTでは両側後頭葉の血流増加を認めた(図8)。血流低下部位は認めなかった。

12週の donepezil 投与により、幻覚（主に幻視）の改善とともに SPECT において両側後頭葉の血流改善を認め、両者を強く関係づける結果を得た。本研究から、血流が改善した部位は視覚野を含んでおり、DLB の幻視の発生メカニズムとして、後頭葉の視覚野の機能低下が関与していること、および、DLB の幻視の改善にはコリン系の神経伝達の改善が関与することが明らかにされた。

おわりに

DLB の精神症状について、その内容、治療、幻視の神経基盤に関する我々の研究を紹介した。特に幻視は発生頻度が高い上、その内容も比較的均一で一貫性があり、幻視の発生メカニズムを考えて行く上で DLB は一つの生物学的モデルになりうると考えられ、今後の研究の発展が期待される。

文献

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. 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) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44: 2308-2314, 1994
- 3) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356: 2031-2036, 2000
- 4) Zarit SH, Reever KE, Bach-Peterson J. Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden. *Gerontologist* 20: 649-655, 1980
- 5) Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, Paling SM, Lobotesis K, Ballard C, McKeith I, O'Brien JT. A comparison of (99m)Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parametric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 615-622, 2002
- 6) Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, Tanimukai S, Kazuai H, Hanihara T, Sasaki M, Mori E. Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport* 10: 1903-1907, 1999
- 7) Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* 66: 935-937, 2006

この論文は、平成17年4月9日(土) 第15回中・四国老年期痴呆研究会で発表された内容です。