

レビー小体病のハイリスクコホート

High-risk cohort for Lewy body disease

勝野雅央^{※1,2)}, 平賀経太¹⁾

はじめに

認知症を含む神経変性疾患では、異常蛋白質の蓄積など分子レベルでの神経変性病態が、臨床症状の発症に10~20年以上先行して生じていることが明らかとなってきたおり、発症前に病態を抑制することが神経変性疾患の治療法開発において極めて重要であると考えられている¹⁾ (図1)。この仮説に基づき、各種の神経変性疾患の発症リスクを有する者(ハイリスク者)を前向きにフォローアップし、神経機能の自然歴を明らかにするとともにバイオマーカーを開発する発症前コホートの研究が進んでいる。本稿ではレビー小体病の発症前病態とハイリスクコホートについて解説する。

レビー小体病

レビー小体病は α -シヌクレインの神経細胞内蓄積を病理学的特徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン病(PD)、認知症を伴うパーキンソン病(PDD)、レビー小体型認知症(DLB)を含む疾患概念(スペクトラム)である。PDは動作緩慢(寡動)、筋強剛、静止時振戦などの運動障害を主症状とし、進行に伴い認知機能障害を呈する神経変性疾患であり、病理学的には中脳黒質ドパミン神経細胞質への α -シヌクレインの蓄積(レビー小体)を特徴とする。国内患者数は20万人程度である。

一方DLBは認知機能低下を中核症状とし、認知機能の変動、具体的内容の幻視、REM期睡眠行動異常

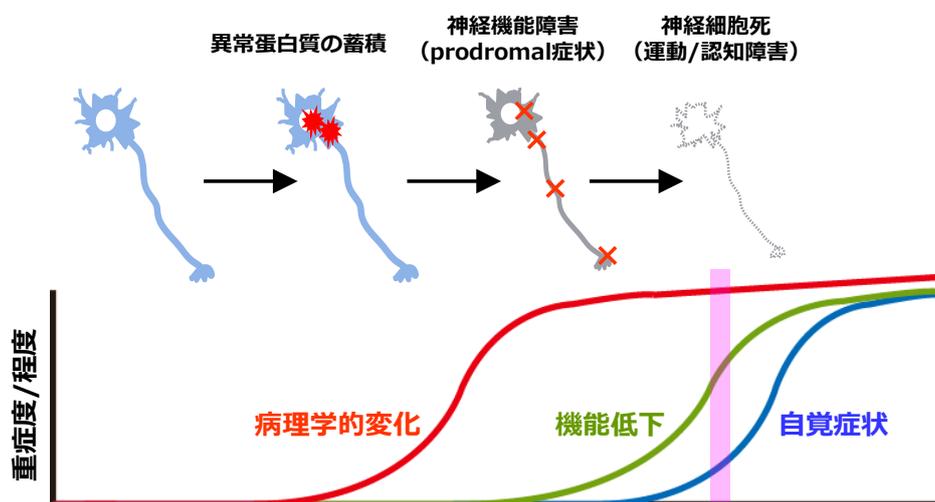


図1 神経変性疾患の病態における時間的特性

神経変性疾患では異常蛋白質凝集が病態の上流に位置するが、それによる神経細胞の機能障害さらには細胞死が進んでいく。一般に、運動障害や認知機能障害などの症状が出現するのはある程度の神経細胞が脱落してからであり、症状出現前に変性過程が進んでいると考えられる。文献1から改変。

Masahisa Katsuno^{※1,2)}, Keita Hiraga¹⁾

※ 責任著者: Corresponding Author

1) 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学: Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

2) 名古屋大学大学院医学系研究科臨床研究教育学: Department of Clinical Research Education, Nagoya University Graduate School of Medicine

症 (RBD)、パーキンソニズム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。アミロイド病理をはじめ、TDP-43病理や血管病変などを合併しやすいことも病理学的特徴である²⁾。疫学的には、認知症に占めるDLBの割合は数%程度とされているが、病理コホートでは20%前後と報告されており、臨床症候のみからでは診断が困難であることを物語っている³⁾。病理学的頻度から推定されるわが国の患者数は60~90万人程度である。

PDに対してはL-dopaをはじめとするドーパミンに関連する薬剤やゾニサミドなどの非ドーパ薬、またDLBに対してはドネペジルとゾニサミドが治療薬として承認され臨床で使用されているが、これらの治療には長期予後の面で限界があり、とくにPDでは発症後数年は内服治療により運動症状が比較的良好にコントロールされるが、その後はウェアリングオフやジスキネジアなどの運動障害が高度となることが知られている。その主要要因として、神経症状の発症時にすでに神経変性が進行していることが挙げられている。例えば、PD患者では発症時に既に50%以上のドーパミン神経が脱落(死滅)していることが知られており、神経症状を発症する間の期間に神経変性を抑制する疾患修飾療法を開始することが必要と考えられている。

レビー小体病の prodromal 症状

レビー小体病では神経症状の発症前に便秘やRBD、嗅覚障害などの prodromal (前駆) 症状を呈す

ることが注目されている。PDでは運動症状が顕在化する10~20年ほど前から便秘やRBD、嗅覚低下、色覚異常などの prodromal 症状が出現し、5年ほど前から軽微な運動・認知機能障害や頻尿、うつ、日中の眠気などが出現することが報告されている^{4,5)}。これらの症状のほとんどはDLBにおいても発症前からしばしば認められることが知られており⁶⁾、PDとDLBは prodromal 症状からみても本質的に極めて類似した病態を有することが示唆される。とくにRBDはPD・DLB発症リスクが高く、RBD患者において嗅覚低下がみられることや、心臓交感神経変性がみられることも知られている^{7,8)}。一方、PDでは全患者においてRBDや嗅覚低下、MIBG心筋シンチグラフィ異常などの末梢性変化がドーパミン神経変性に先行する (Body-first) わけではなく、ドーパミン神経変性のほうがこれら末梢性変化よりも先に生じる (Brain-first) 例も少なくないことが明らかとなっており、レビー小体病の prodromal 期病態における多様性が示唆される⁹⁾。

レビー小体病のハイリスクコホート

筆者らは prodromal 症状を手掛かりとして、神経症状の発症前にレビー小体病のハイリスク者を見出すプロジェクトを進めている。本プロジェクトでは、久美愛厚生病院(岐阜県高山市)とだいでうクリニック(愛知県名古屋市中東区)、中東遠総合医療センター(静岡県掛川市)の人間ドック受診者を対象とし、レビー小体病の prodromal 症状に関する質問紙調査を行った¹⁰⁾。その結果、自覚症状のない4,953名の健診受

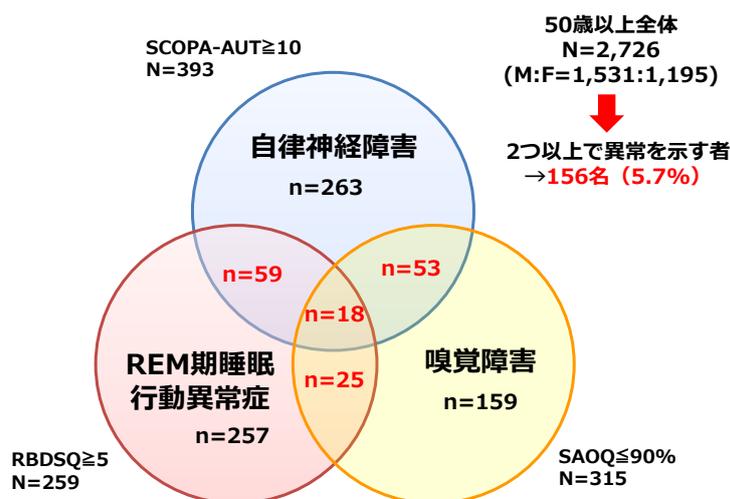


図2 質問紙調査によるレビー小体病ハイリスク者の抽出

50歳以上の健康診断受診者2,726名を対象とした質問紙調査において、自律神経障害、嗅覚低下、REM期睡眠行動異常症(RBD)のうち2つ以上を有する者が5.7%みられた。SCOPA-AUT, the Autonomic Scale for Outcomes in Parkinson's Disease; SAOQ, the Self-administered Odor Question; RBDSQ, the RBD Screening Scale. 文献10から改変。

診者から得られた自記式調査票 (RBDSQ-J, SAOQ、SCOPA-AUT日本語版など) の解析において、50歳以上の受診者の5.7%にあたる156名が、REM睡眠行動異常、嗅覚低下、自律神経障害のうち2つ以上のprodromal症状を有していることが明らかとなった(図2)。これらの受診者はうつや日中の眠気の質問紙でも高いスコアを示しており、健診受診者の中に複数のprodromal症状を有する者が存在することを意味している。

おわりに

レビー小体病におけるprodromal症状の概要およびそれを手掛かりとしたハイリスクコホートについて紹介した。現在、筆者らは複数のprodromal症状を有する健診受診者の運動・認知機能評価と画像検査およびバイオマーカー開発を進めるとともに、質問紙異常と画像異常両方を有する方を対象とした予防的治療の特定臨床研究を実施している(jRCTs041190126)。早期・発症前治療は神経変性疾患全体に共通した課題であり、本コホートから得られる知見を今後他の認知症や神経変性疾患にも広げていくことが必要である。

引用文献

- 1) Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Perspectives on molecular targeted therapies and clinical trials for neurodegenerative diseases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(3):329-335.
- 2) Toledo JB, Abdelnour C, Weil RS, et al; ISTAART Lewy body dementias Trial Methods Working Group. Dementia with Lewy bodies: Impact of co-pathologies and implications for clinical trial design. *Alzheimers Dement*. 2022 doi: 10.1002/alz.12814. Epub ahead of print.
- 3) 小田原俊成. レビー小体型認知症は日本でも患者数が多いか. *精神雑誌* 2009;111:37-42.
- 4) Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. *Lancet*. 2015;386(9996):896-912.
- 5) Fereshtehnejad SM, Yao C, Pelletier A, et al. Evolution of prodromal Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies: a prospective study. *Brain*. 2019;142(7):2051-2067.
- 6) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013;13(2):128-38.
- 7) Miyamoto T, Miyamoto M, Inoue Y, et al. Reduced cardiac 123I-MIBG scintigraphy in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology*. 2006;67(12):2236-2238.
- 8) Miyamoto T, Miyamoto M, Iwanami M, et al. Olfactory dysfunction in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med*. 2010;11(5):458-461.
- 9) Horsager J, Andersen KB, Knudsen K, et al. Brain-first versus body-first Parkinson's disease: a multimodal imaging case-control study. *Brain*. 2020;143(10):3077-3088.
- 10) Hattori M, Tsuboi T, Yokoi K, et al. Subjects at risk of Parkinson's disease in health checkup examinees: cross-sectional analysis of baseline data of the NaT-PROBE study. *J Neurol*. 2022;267(5):1516-1526.

この論文は、2022年7月23日(土)第35回老年期認知症研究会で発表された内容です。