
Lewy小体病にみられる Alzheimer型認知症

Clinical Characteristics of Alzheimer's Disease observed in Lewy body Diseases

昭和大学医学部内科学講座脳神経内科学部門

村上 秀友*

はじめに

近年、認知症をきたす各種の神経変性疾患における病態の解明や治療法の開発が盛んに進められている。Alzheimer病 (Alzheimer's Disease; AD) はアミロイド β ($A\beta$) を主な構成成分とする老人斑やリン酸化タウを主な構成成分とする神経原線維変化などを病理学的な特徴とするが、2023年には $A\beta$ に対するモノクローナル抗体であるレカネマブがADに対する初の疾患修飾療法として本邦でも承認された。一方、 α -シヌクレインを主な構成成分とするLewy小体の出現を病理学的な特徴とするLewy小体病 (Lewy Body Diseases; LBD) にはLewy小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies; DLB) とParkinson病 (Parkinson's Disease; PD) などが含まれ、 α -シヌクレインを標的とした疾患修飾療法についても研究が進められている。LBDで前景に立つ臨床症状は、DLBでは認知機能障害、PDでは運動症状 (パーキンソニズム) であるが、両者の症状には共通点が多く、両者が同じ疾患であるのか別の疾患であるのか議論がある。また、LBDにAD型病理が併存することがあり、約77%にAD型病理を伴っていたとの報告もある¹⁾。また生前に臨床診断されていたDLBとPDの患者群の病理所見を比較し、DLBではPDよりもAD型病理が重度であったことも報告されている²⁾。これらのことから病理学的所見の多様性を背景として臨床症状にも多様性がもたらされている可能性があるほか、複数の病理学的

所見の存在はある病理をターゲットとした疾患修飾療法の対象患者の選択に際しても問題となる。一方、診断に病理学的所見を反映するバイオマーカーが果たす役割が増しているが、臨床では臨床症状を観察することも重要である。本項では、AD型病理の併存がDLBとPDの臨床症状の相違に影響している可能性を示す話題について述べる。

てんかんについての話題

AD、DLB、PDではてんかんを併発する頻度が異なる。Arnaldiらは2,054名の認知症患者を対象として検討した。38名にてんかんをみとめ、その79%がADで、5%がDLBであったが、認知症を伴うPD (PD with dementia; PDD) の患者は含まれていなかった³⁾。別の報告ではAD患者がてんかんを伴う頻度は1.5~64%と報告されているなどその頻度はまちまちではない⁴⁾。ADでてんかんを発症する機序として脳内に蓄積したアミロイド β やタウタンパクが神経細胞に過興奮をもたらすこと⁵⁾、海馬の過興奮がもたらされること⁶⁾などが挙げられている。一方、DLBでてんかんを伴うことがあることも知られているが、その頻度は2.68%でAD (4.86%) より低いとの報告もある⁷⁾。DLBにおけるてんかんの発症機序として併存するAD型病理が神経細胞の過興奮を惹起することや動物モデルでは α -シヌクレインも神経細胞の過興奮を惹起しうることも報告されている⁵⁾。一方、PDはてんかんを伴いやすい

* Hidetomo Murakami: Department of Neurology, Showa University School of Medicine

とする報告とそうではないとする報告が混在するが、筆者の臨床経験上、てんかんを呈するPD患者に遭遇することがまれであったことから後者を支持したい。DLBとPDのてんかんの合併のしやすさに注目することが両者の異同を含めた病態の解明につながる可能性があると思われる。

認知機能について

AD、DLB、PDあるいはPDDはいずれも、記憶障害、視空間認知機能障害、遂行機能障害を呈しうる。しかし、各疾患の臨床像や障害されやすいドメインに相違がある。Smirnovらの報告によると視空間認知機能はADよりもDLBとPDDで、遂行機能はDLBやADよりもPDDで、記憶はDLBやPDよりもADで有意に障害されていた⁸⁾。また、同報告でPDとDLBを比較すると記憶はDLBで、遂行機能はPDDで有意に障害されていた⁸⁾。GurnaniらはADとDLBを比較し、前者では記憶が、後者では視空間認知機能が有意に障害されることを報告した⁹⁾。一方、筆者らは未投薬の初発PD患者を対象として脳脊髄液中の α -シヌクレイン濃度と遂行機能検査の成績に有意な負の相関があることを示した。脳脊髄液の α -シヌクレイン濃度はLewy小体の形成とともに低下するとの考察があることから、初期のPD患者の遂行機能障害はLewy小体病理の出現と関連している可能性がある¹⁰⁾。これらのことからLewy小体病理は遂行機能などの前方系の認知機能を、AD型病理は記憶などの後方系の認知機能を障害しやすい傾向がある。また、PD患者の認知機能障害は進行と共に軽度認知機能障害(Mild Cognitive Impairment; MCI)を経てdementiaへと進行するが、その進行に併存するAD型病理が寄与し、大脳の後方系を責任病巣とする認知機能のドメインの障害が顕著になることも示されている¹¹⁾。一方、DLB患者の脳にもAD型病理を合併しうるが、DLB患者の生前の認知機能を検討した報告でAD型病理をほとんど伴わない患者群では遂行機能が、伴う群では記憶の成績が有意に障害されていたとの報告もある¹²⁾。また、近年提唱されたprodromal DLBのresearch criteriaではprodromal期からDLB患者にはLewy小体病理とAD型病理が併存し、それぞれの病理を背景として記憶や呼称の障害、あるいは視空間認知機能や注意の障害が現れることが示されている¹³⁾。DLBやPDを合わせたLewy小体病での各種病理学的所見の分布と生前の認知機能障害を対比した検討では遂行機能や視空間認知機能が辺縁

系や大脳皮質へのLewy小体病理の分布の影響を受けていること、記憶が併存するAD型病理の影響を受けていたことも示されている¹⁴⁾。このように背景病理と関係があることから、障害された認知機能のドメインに着目することがPDやDLBの病態解明につながる可能性がある。

運動症状について

PDは運動症状であるパーキンソニズム(無動・寡動、筋強剛、振戦)の発症をもって診断されるが、DLB患者もパーキンソニズムを伴うことがある。しかし、両者で見られるパーキンソニズムの内容には相違があり、DLBでは振戦が見られることは少なく、無動・寡動が前景に立ち、症状の左右差も顕著ではない。この点も両者の病態の違いを反映している可能性がある。また、病理学的に診断されたAD、DLB、PD患者の生前の運動症状の進行を比較した検討がある。それによると、当初から運動症状を伴うDLB(DLB+)群は、PDD群、AD群、運動症状を伴わないDLB(DLB-)群のいずれよりも運動症状の進行が有意に早かった。しかし、DLB+群とDLB-群は共にLB病理とAD型病理を同等に伴い病理学的所見に差はみられなかった。また、PDD群ではAD型病理の合併していた群(49%)と合併していなかった群(51%)で運動症状の進行に差はみられなかった¹⁵⁾。これらのことからAD型病理は運動症状の進行に関与していない可能性がある。

おわりに

本項では併存するAD型病理が影響を与えている可能性が示唆されるDLBとPDの臨床症状の相違に注目した。両者におけるてんかん合併頻度の相違、障害された認知ドメイン、運動症状など臨床症状の相違やAD病理の合併のしやすさの違いに注目することでPDとDLBの病態異同の解明につながる可能性がある。今後さらに研究が進み、AD病理のみならずLewy小体病理を標的とした疾患修飾療法が開発されることも期待される。

文献

- 1) Irwin DJ, Grossman M, Weintraub D, Hurtig HI, Duda JE, Xie SX, Lee EB, Van Deerlin VM, Lopez OL, Kofler JK, Nelson PT, Jicha GA, Woltjer R, Quinn JF, Kaye J, Leverenz JB, Tsuang D, Longfellow K, Yearout D, Kukull W, Keene

- CD, Montine TJ, Zabetian CP, Trojanowski JQ. Neuropathological and genetic correlates of survival and dementia onset in synucleinopathies: a retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2017; 16 (1) : 55-65.
- 2) Jellinger KA. Are there morphological differences between Parkinson's disease-dementia and dementia with Lewy bodies? *Parkinsonism Relat Disord.* 2022; 100: 24-32.
 - 3) Arnaldi D, Donniaquio A, Mattioli P, Massa F, Grazzini M, Meli R, Filippi L, Grisanti S, Famà F, Terzaghi M, Girtler N, Brugnolo A, Doglione E, Pardini M, Villani F, Nobili F. Epilepsy in Neurodegenerative Dementias: A Clinical, Epidemiological, and EEG Study. *J Alzheimers Dis.* 2020; 74 (3) : 865-874.
 - 4) Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and epilepsy in Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther.* 2012; 18 (4) : 285-94.
 - 5) Cano A, Fonseca E, Ettcheto M, Sánchez-López E, de Rojas I, Alonso-Lana S, Morató X, Souto EB, Toledo M, Boada M, Marquíé M, Ruiz A. Epilepsy in Neurodegenerative Diseases: Related Drugs and Molecular Pathways. *Pharmaceuticals (Basel)* . 2021; 14 (10) : 1057.
 - 6) Palop JJ, Chin J, Roberson ED, Wang J, Thwin MT, Bien-Ly N, Yoo J, Ho KO, Yu GQ, Kreitzer A, Finkbeiner S, Noebels JL, Mucke L. Aberrant excitatory neuronal activity and compensatory remodeling of inhibitory hippocampal circuits in mouse models of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2007; 55 (5) : 697-711.
 - 7) Zhao B, Shen LX, Ou YN, Ma YH, Dong Q, Tan L, Yu JT. Risk of seizures and subclinical epileptiform activity in patients with dementia: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2021; 72: 101478.
 - 8) Smirnov DS, Galasko D, Edland SD, Filoteo JV, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive decline profiles differ in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020; 94 (20) : e2076-e2087.
 - 9) Gurnani AS, Gavett BE. The Differential Effects of Alzheimer's Disease and Lewy Body Pathology on Cognitive Performance: a Meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* 2017; 27 (1) : 1-17.
 - 10) Murakami H, Tokuda T, El-Agnaf OMA, Ohmichi T, Miki A, Ohashi H, Owan Y, Saito Y, Yano S, Tsukie T, Ikeuchi T, Ono K. Correlated levels of cerebrospinal fluid pathogenic proteins in drug-naïve Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2019; 19 (1) : 113.
 - 11) Collins LM, Williams-Gray CH. The Genetic Basis of Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. *Front Psychiatry.* 2016; 7: 89.
 - 12) Chen ZC, Gan J, Yang Y, Meng Q, Han J, Ji Y. The vascular risk factors and vascular neuropathology in subjects with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2022; 37 (3) : 10.1002/gps.5683.
 - 13) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, Kantarci K, Muscio C, O'Brien JT, Postuma RB, Aarsland D, Ballard C, Bonanni L, Donaghy P, Emre M, Galvin JE, Galasko D, Goldman JG, Gomperts SN, Honig LS, Ikeda M, Leverenz JB, Lewis SJG, Marder KS, Masellis M, Salmon DP, Taylor JP, Tsuang DW, Walker Z, Tiraboschi P; prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2020; 94 (17) : 743-755.
 - 14) Ryman SG, Yutsis M, Tian L, Henderson VW, Montine TJ, Salmon DP, Galasko D, Poston KL. Cognition at Each Stage of Lewy Body Disease with Co-occurring Alzheimer's Disease Pathology. *J Alzheimers Dis.* 2021; 80 (3) : 1243-1256.
 - 15) Choudhury P, Zhang N, Adler CH, Chen K, Belden C, Driver-Dunckley E, Mehta SH, Shprecher DR, Serrano GE, Shill HA, Beach TG, Atri A. Longitudinal motor decline in dementia with Lewy bodies, Parkinson disease dementia, and Alzheimer's dementia in a community autopsy cohort. *Alzheimers Dement.* 2023; 19 (10) : 4377-4387.

この論文は、2024年7月27日（土）第37回老年期認知症研究会で発表された論文です。