
Prodromal期からの レビー小体型認知症の臨床

Clinical management of dementia with Lewy bodies from the prodromal stage.

大阪大学キャンパスライフ健康支援・相談センター 准教授

鐘本 英輝*

はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) は、認知症の中でも特に多様な症状を呈する病態であり¹⁾、認知機能障害に限らず、神経精神症状や自律神経症状などが早期から出現することが知られている。ここでは、2020年に発表された前駆期DLBの研究用診断基準²⁾に焦点を当て、前駆期のDLBに関する現在の臨床における課題について検討したい。

前駆期レビー小体型認知症の3つの亜型

DLBは進行性の認知機能障害を必須症状として、認知の変動や、反復する幻視、レム期睡眠行動異常症 (RBD)、パーキンソニズムを中核的特徴とする³⁾。さらに、それ以外にも支持的症状として多彩な症状が見られ、神経精神症状に限ってもアパシー、不安、抑うつ、幻視以外の幻覚、体系化された妄想などが初期から頻繁に出現する。これらの多彩な症状は時に認知機能障害に先行して出現することが知られている。例えば、便秘や抑うつ気分、RBDなどは、認知障害の発症数年前から見られることが多い⁴⁾。2020年に発表された前駆期DLBの研究用診断基準では、DLBの前駆状態として、アルツハイマー病 (AD) と同様に軽度認知障害 (MCI) を経る「レビー小体型病によるMCI (MCI-LB)」、認知症の数ヶ月から数年前にせん妄が認められる「delirium-onset DLB」、そして認知機能障害よりも前に精神症状が出現する「psychiatric-onset DLB」

という3つの亜型が提唱された²⁾。

MCI-LBの臨床像

MCI-LBは、レビー小体型病による軽度認知障害を呈した状態である。MCI-LBの研究用診断基準では、「軽度の認知機能障害があるが、ADLは自立している」というMCI状態であることを必須症状とした上で、DLBの臨床診断基準と同様の4つの中核的特徴と、DLBの臨床診断基準では指標的バイオマーカーとされている3つのバイオマーカーを“proposed biomarkers”として掲げ、DLBと同様、2つ以上の中核的特徴が存在する、または1つの中核的特徴といずれかのバイオマーカーでの異常がある場合を“probable MCI-LB”、1つの中核的特徴が存在するがバイオマーカーで異常が見られない、または中核的特徴はないがバイオマーカーでの異常がある場合を“possible MCI-LB”とする、DLBの診断基準に準じたものが提唱されている。

まず、MCI-LBのMCIとしての特徴であるが、以前から「amnesic MCIはADを示唆し、DLBはnon-amnesic MCI multiple domainが多い」とされていた⁵⁾が、最近の研究ではMCI-LBはamnesic MCI multiple domainであることが多いことが報告されている⁶⁾。この報告では、認知障害以外のMCI-LBとMCI-ADの鑑別に有用な10の症状として、幻視、物の誤認、注意・集中力の変動、錯乱のエピソード、表情変化の乏しさ、流涎、小声、不随意運動、夢の

* Hideki Kanemoto: Health and Counseling Center, Osaka University Associate Professor

行動化、睡眠中の大声をあげている。これらはDLBの中核的特徴を表した症状と言える。

次に、MCI-LBの診断基準で現時点で“proposed biomarker”と掲げられている点について触れておきたい。診断基準提唱時点で、前駆期におけるこれらのバイオマーカーに関するエビデンスが少なかつたため、indicative biomarkerとされなかったが、近年、MCIを中心に前駆期でのバイオマーカーに関する報告が出てきている。DAT SPECTに関しては、MCI-LBのMCI-ADに対する鑑別能において、特異度は89.0%と高いのに対し、感度は54.2%、probable MCI-LBに限っても61.0%と低いことが報告されている⁷⁾。さらにMCIでのDAT SPECTの縦断的な追跡を行った研究では、健常対照やMCI-ADではDATの基底核での取り込みに経時的な変化は見られなかったのに対し、possible/probable MCI-LBでは取り込みが経時的に低下したことを報告している⁸⁾。MIBG心筋シンチグラフィについても、probable MCI-LBのMCI-ADに対する鑑別能は、特異度90%に対して感度61%と低いことが報告されている⁹⁾。すでに認知症に至った段階に比べ、MCIの時点ではこれらのバイオマーカーの感度が低いことに注意を払わなければならない。

最後に、中核的特徴の観点で考えると、RBDはしばしばDLBに先行して生じているとされている一方、他の3症状の発症は認知症に先行して生じることはさほど多くない。パーキンソニズムについては、そもそもパーキンソン病認知症との区別のための1年ルールがあるため、DLBにおいて認知機能障害に先行することは定義上ないが、Fujishiroらの報告⁴⁾では、記憶障害の発症時期と比較して、RBDは平均で4.5年先行するのに対し、幻視とパーキンソニズムは平均1.5年遅れて生じると報告されている。

以上のことを考えると、MCIの時点では、レビー小体病を背景としていてもバイオマーカーが陰性で中核的特徴が伴わない症例の割合が増えることになる。DLBに比べMCI-LBではpossible水準の症例をフォローする重要度が増すことになる。

delirium-onset DLB

delirium-onset DLBは、認知症の発症の数ヶ月から数年前にせん妄が認められる患者に関連している。この亜型に関するエビデンスは現時点でまだ少ないが、特にせん妄を繰り返す、または遷延している場合や、せん妄の原因が特定できない場合に、

DLBのバイオマーカー検査の閾値を低くするなど、積極的にレビー小体病の関与を検索することが提案されている²⁾。我々が報告したdelirium-onset DLBの5症例では、せん妄が1週間以上、長い場合は3ヶ月間遷延した¹⁰⁾。この報告ではいずれの症例もDLBの指標的バイオマーカーが陽性であることからDLBの前駆状態と判断したが、せん妄が改善した後の評価においてMMSEで一定の失点を認める症例が多く、delirium-onset DLBにおいてせん妄の発症は認知障害発症と時期が重なる可能性が高いことも考えられる。

DLBでは抗精神病薬に対する過敏性を有することが多いため、せん妄においてdelirium-onset DLBである可能性を念頭に置くことは臨床判断上重要と考えられる。今後のエビデンスの蓄積が期待される。

psychiatric-onset DLB

psychiatric-onset DLBは、認知症発症前にうつや幻覚妄想などの精神症状を初発症状とする亜型である。特にうつ病はDLBの前駆段階の精神障害としてのエビデンスが蓄積されており、動作緩慢を伴う高齢発症のうつ病患者を縦断的に追跡し、DLBにコンバートした症例としなかった症例を比較した研究では、コンバーターの特徴として、MIBG心筋シンチグラフィの陽性率の高さや、自律神経障害の指標となる検査の異常率の高さ、薬剤による副作用歴の多さなど、DLBの特徴がすでに見られることを報告している¹¹⁾。

幻覚妄想を主症状とする精神病についても、DLBでは初期から幻視やカプグラ妄想を認める症例が存在することは以前から知られている。International Late-Onset Schizophrenia Groupは2000年に60歳以降で発症する幻覚妄想を主症状とする、脳の限局性または進行性の形態学的異常、気分障害に起因しない精神病を、一般的な若年発症の統合失調症との症候学的な違いを踏まえて、最遅発性統合失調症様精神病（very late-onset schizophrenia-like psychosis: VLOSLP）と包括的に定義している¹²⁾が、このような症例の死後剖検にて、健常対照と比較してレビー小体病理をもつ割合が多いことが報告されている¹³⁾。VLOSLP患者を対象にDLBの指標的バイオマーカーを評価した我々の検討では、64例のVLOSLP患者のうち、バイオマーカーを施行していた34例の中で、11例が陽性所見を認めていた¹⁴⁾。バイオマーカー陽性群では、陰性群と比べて、幻視

の有症率が高く、精神運動速度の低下を認め、後頭葉の血流低下も見られた。幻聴の有症率は両群で差はなかったが、陽性群の幻聴の多くは幻視を伴う物であった。VLOSLP患者では、精神病に対して抗精神病薬が治療選択肢として上がるが、DLBの前駆状態として幻覚妄想を呈している場合、やはり過敏性に注意を払う必要がある。上記のような、DLBを疑う症候を検討することが臨床的に重要になるだろう。

おわりに

レビー小体型認知症はその前駆段階からさまざまな症状を示し、その臨床像は多岐にわたる。MCI-LB、delirium-onset DLB、psychiatric-onset DLBといったそれぞれの亜型について理解を深めることは、早期診断や適切な治療戦略を立てる上で極めて重要である。今後の研究や臨床経験を通じて、これらの病態の理解がさらに進むことを期待したい。

References

- 1) Kazui H, Yoshiyama K, Kanemoto H, et al. Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One*. 2016; 11 (8) : e0161092. doi:10.1371/journal.pone.0161092
- 2) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 2020; 94 (17) : 743-755. doi:10.1212/WNL.0000000000009323
- 3) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2017; 89 (1) : 88-100. doi:10.1212/WNL.0000000000004058
- 4) Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, et al. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*. 2013; 13 (2) : 128-138. doi:10.1111/psyg.12005
- 5) Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol*. 2005; 62 (7) : 1160-1163; discussion 1167. doi:10.1001/archneur.62.7.1160
- 6) Donaghy PC, Hamilton C, Durcan R, et al. Clinical symptoms in mild cognitive impairment with Lewy bodies: Frequency, time of onset, and discriminant ability. *Eur J Neurol*. 2023; 30 (6) : 1585-1593. doi:10.1111/ene.15783
- 7) Thomas AJ, Donaghy P, Roberts G, et al. Diagnostic accuracy of dopaminergic imaging in prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychol Med*. 2019; 49 (3) : 396-402. doi:10.1017/S0033291718000995
- 8) Durcan R, Roberts G, Hamilton CA, et al. Serial Nigrostriatal Dopaminergic Imaging in Mild Cognitive Impairment With Lewy Bodies, Alzheimer Disease, and Age-Matched Controls. *Neurology*. 2023;101 (12) : e1196-e1205. doi:10.1212/WNL.0000000000207621
- 9) Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One*. 2015; 10 (3) : e0120540. doi:10.1371/journal.pone.0120540
- 10) Taomoto D, Nishio Y, Hidaka Y, Kanemoto H, Takahashi S, Ikeda M. Delirium-onset prodromal Lewy body disease: A series of 5 cases. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*. 2024; 11: 100289. doi:10.1016/j.prdoa.2024.100289
- 11) Takahashi S, Mizukami K, Arai T, et al. Ventilatory Response to Hypercapnia Predicts Dementia with Lewy Bodies in Late-Onset Major Depressive Disorder. *J Alzheimers Dis*. 2016; 50 (3) : 751-758. doi:10.3233/JAD-150507
- 12) Howard R, Rabins PV, Seeman MV, Jeste DV. Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. *The International Late-Onset Schizophrenia Group*. *Am J Psychiatry*. 2000; 157 (2) : 172-178. doi:10.1176/appi.ajp.157.2.172
- 13) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al. Argrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 264 (4) : 317-331. doi:10.1007/s00406-013-0472-6
- 14) Kanemoto H, Satake Y, Suehiro T, et al. Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther*. 2022; 14 (1) : 137. doi:10.1186/s13195-022-01080-x

この論文は、2024年10月26日(土)第25回近畿老年期認知症研究会で発表された論文です。