

レビー小体型認知症の 症状・病態・対応・治療

稲毛神経内科・メモリークリニック
吉山容正

COIは特になし

認知症の中でのレビー小体型認知症

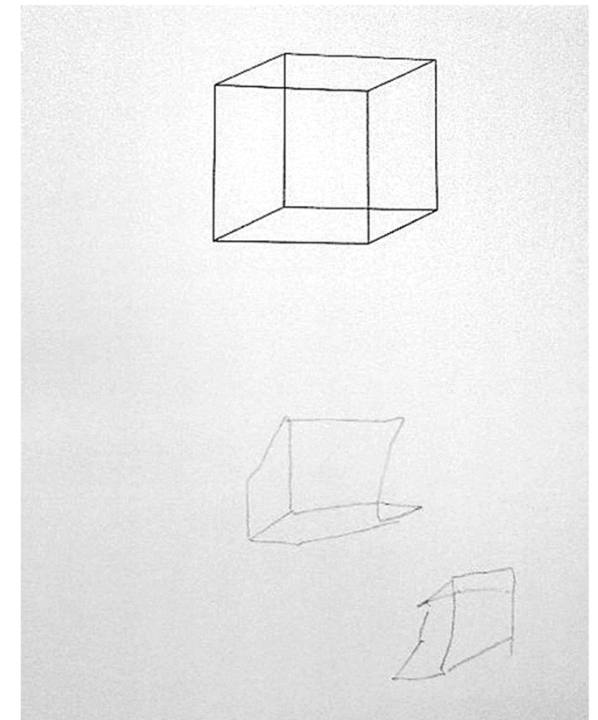
- アルツハイマー型認知症に次いで多い認知症
- アルツハイマー型認知症や他の認知症に誤診されやすい
- 症状に特徴があり、それを見出すことが重要
- アルツハイマー型認知症に比較して介護者の負担が高く、適切な診断をして対応指導をしてあげることが負担軽減につながる

レビー小体型認知症 症例：71歳、男性

- 69歳頃からものわすれ、理解力の低下に家族が気づいた
- 70歳ごろから動作が鈍くなった。受診時は、軽度の記憶障害が認められ、表情は乏しい
- 家族は「誰もいないのに話しかけている」様子に気づいている
- 本人は「若い女の人が階段のところに座っている」「すーといなくなったりする」と幻視思われる症状がある

受診

- MMSEでは22点（見当識-2、計算-4点、再生-1、図形模写-1）と軽度の低下
- パーキンソニズムと幻視が疑われ
レビー小体型認知症の可能性が考えられた



臨床特徴と検査結果

- 記憶障害に比して、日常生活での障害が目立ち、家族は疲労していた。家族の言うことを聞いてくれない、不安感が強く、家族の後を追って離れなかったり、夜間、着替えて外出しようとしたりする、などの訴えがあった。また、話が通じるときと、ボーとして通じないときがあるなど、症状の変動が示唆された
- 幻視を認めた
- 神経学的にはパーキンソン症状を認めた
- レム睡眠行動障害を示唆する症状は確認できなかった

臨床特徴と検査結果

- MRIでは海馬の萎縮は比較的軽度であった
- 脳血流SPECTでは後頭葉の血流低下が目立
- 心筋シンチでの取り込みの低下
- DatScanで基底核のとりこみ低下を認めた

初期から記憶障害が出現し、軽度だが海馬の萎縮もあり、SPECTも後頭葉だけではなくアルツハイマー型認知症部位の血流低下もある。おそらくアルツハイマー病の変化も伴っているのではと推測される

レビー小体型認知症の新診断基準

Neurology, 2017

- 認知症であること: 初期には記憶障害が目立たないことがある。注意、遂行機能、視空間認知障害が検査により目立つことが多い

1. 中核的(core)特徴(最初の3つ典型的には早期から出現し、臨床経過を通して持続する)

- * 認知機能の著名な変動
- * 幻視
- * レム睡眠行動異常
(以前の診断基準での示唆的から中核的特徴へ)
- * パーキンソン症状
(動作緩慢、寡動、制止時振戦、筋強剛のうち少なくとも一つ)

このうちの2つがあれば
ほぼDLBと考えて良い
1つの場合も、可能性を
考えておく

4項目のうち2項目を認める→感度90%、特異度73%

認知機能の変動

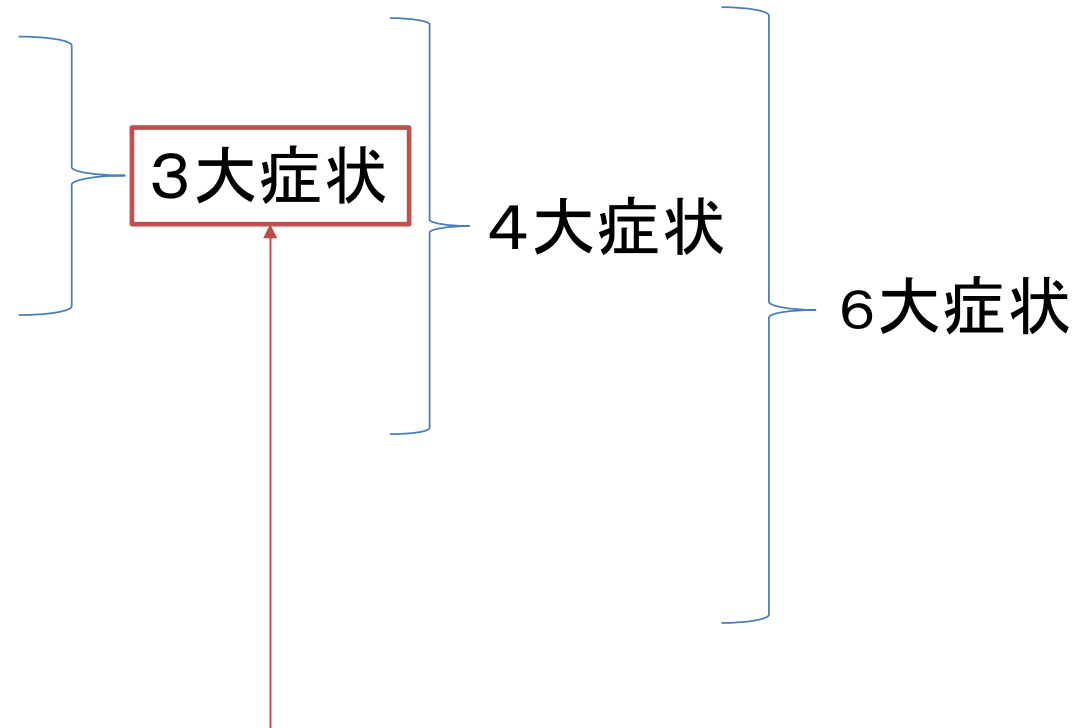
- 時間単位、日にち単位、週単位、月単位、年単位での変動
- 規則性はあまりない:しかし夜間に生じることが多く、せん妄状態との区別が難しい
- どの程度から異常ととらえるかが難しい:
アルツハイマー病でも「夕暮れ症候群」などの変動がしばしばみられる

幻視

- 多くの場合は、「ひと」が見える。動物や虫などのこともある
- 「ひと」のなかでも子供が出てくることが多い
- ありありとみえるため、「子供にはお菓子を用意したり」「食事を出してあげたり」「自分の布団に寝ているので、別に布団を敷いたりする」
- 幻視は多くの場合はモノクロ、時にカラー
- すっといなくなってしまうたり、触ると消える
- しゃべることはほとんどない

パーキンソン症状とは

- 寡動・無動
- 安静時振戦
- 筋固縮
- 姿勢反射異常
- 前傾姿勢
- すくみ



パーキンソン病においては左右差が認められることが多いが
レビー小体型認知症では左右差は少なく、振戦も少ない

寡動、無動

- 動作の開始が困難となる。また動作が全体にゆっくりとして、小さくなる。
- 仮面様顔貌（瞬目（まばたき）が少なく大きく見開いた眼や、表情に乏しい顔貌）、小字症、小声症など

振戦

- 手、足、口、頭、体におこるふるえのこと
- 左右一方に強いことが多い
- パーキンソン病のふるえは、動作をしていない時（安静時）に強くふるえ、動作をする時には消失したり、軽くなったりするのが特徴
- 1秒間に4～6回くらいのふるえで、手指におこるふるえで典型的な症状は丸薬を指で丸める仕草に似ている

固縮

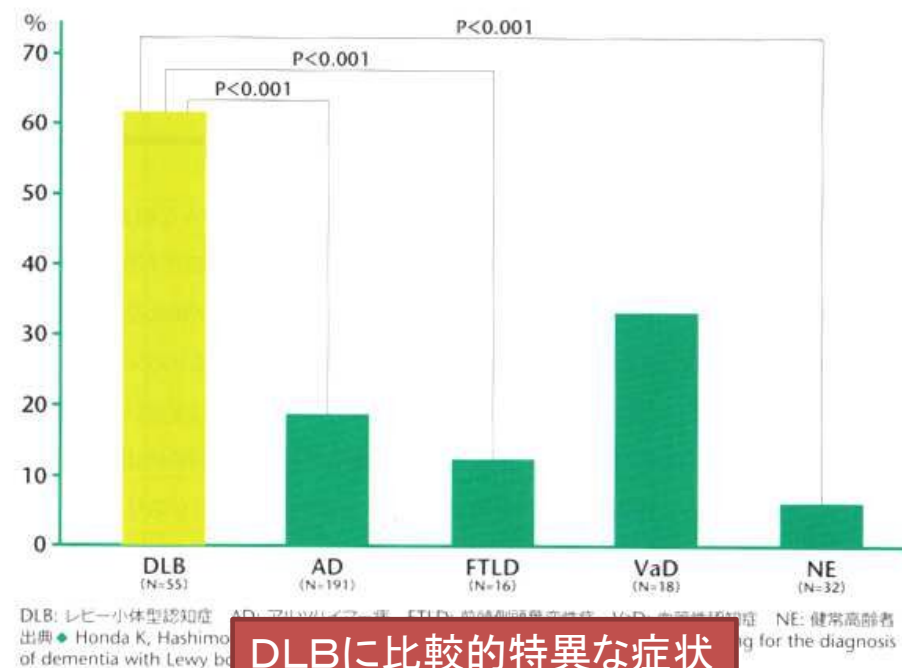
- 筋強剛とは筋肉の緊張が高まっている状態のひとつで、動かす方向と逆の筋肉が収縮するため、他人が動かそうとすると抵抗が出現する
- 典型的な場合は、ギコギコとちょうど歯車のようにじる（歯車様強剛）

姿勢反射障害

- 人間の体は倒れそうになると姿勢を反射的に直して倒れないようにする反応低下した状態
- 立っている時、歩いている時、椅子から立ち上がろうとする時などに、この反応が障害されているために、立ち直りができずに倒れてしまう
- つまづきやすい、転びやすい
- 初期にはあまり目立たない（進行性核上性麻痺では著明）

REM睡眠行動障害

- REM期(夢を見ている時期)に生じる: 夢での行動を実際に行う、夢と現実が混乱
- 大声を出して暴れたり、時には一緒に寝ている人や枕をたたいたり、壁たたいて穴を開けたり
- 夢内容を想起できることが多い
- REM睡眠行動障害はパーキンソン症候群との関連があり先行することも多い。
- 原因が特定できないRBDで5年すると**17.7%が12年で52.4%がPDあるいはDLB**に(Postuma RB et al, Neurology 2009)
- 他の睡眠障害としては日中の過眠
- むずむず足症候群



Neurology 2011;77:875

病的にDLB→76%にRBD
病的にDLB以外→4%にRBD

レビー小体型認知症の診断基準

2. 支持的(supportive)特徴

(診断には直接影響しない、診断上は参考程度であるが、臨床的な特徴を示しており重要な症状)

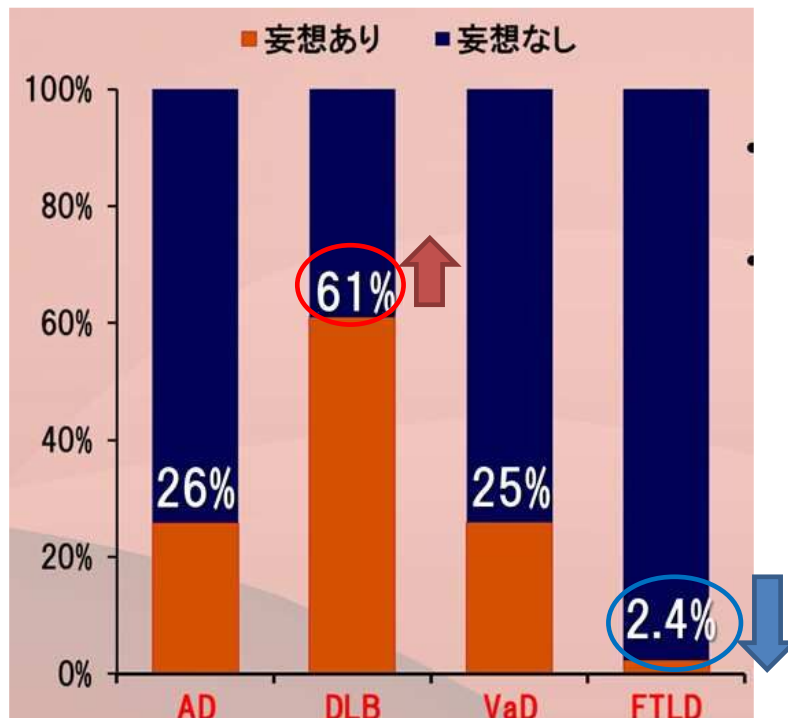
抗精神薬過敏症(ごく少量の精神症状に対して処方された薬剤でもパーキンソン症状が強くなる、過鎮静)、姿勢の不安定性、頻回の転倒、失神や一過性の意識障害、高度の自律神経障害(便秘、起立性低血圧、尿失禁など)、過眠、不眠、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、アパシー、不安、うつ

支持的特徴を聞き出す

- 便秘や立ちくらみ、排尿障害、特に便秘の有無、いつごろからか(自律神経障害)
- 転倒や失神
- 投薬で歩行障害等の症状、過鎮静が出たことがあるか(うつ病などの診断で投薬を受けていることがある)(薬剤過敏)
- 寝すぎる、夜も寝ているのに昼も寝てしまう(過眠)
- 呼びかけたりしても反応がなく救急車を呼んだことがある(意識障害)
- うつ病で治療を受けた、受けている(うつ症状が先行することがある)
- 夫や妻が入れ替わっている(カプグラ症候群)

妄想

妄想の頻度



熊本大学精神科

妄想の種類

- DLB: 誤認妄想が多い
- カプグラ症候群: 身近な人物がにせものに入れ替わる
- 幻の同居人: 知らない人が住んでいる
- テレビ現象: テレビの状況、人物と現実を誤認

レビー小体型認知症の新診断基準

- 示唆的(indicative)バイオマーカー
SPECTやPETでのドパミントランスポーターの取り込み低下
MIBG心筋シンチでの取り込み低下
睡眠ポリグラフでの筋弛緩のないREM睡眠
- 支持的(supportive)バイオマーカー(診断には直接影響しない、参考程度)
画像で側頭葉内側面の萎縮が目立たない
SPECT/PETでの後頭葉の活性低下
脳波での後方優位の徐波化(側頭葉の一過性鋭波がなくなった)

レビー小体型認知症の診断基準

- **Probable DLB**

臨床上の中核的特徴を2つ以上

臨床上の中核的特徴は1つだが、示唆的バイオマーカーが1つ以上あてはまる

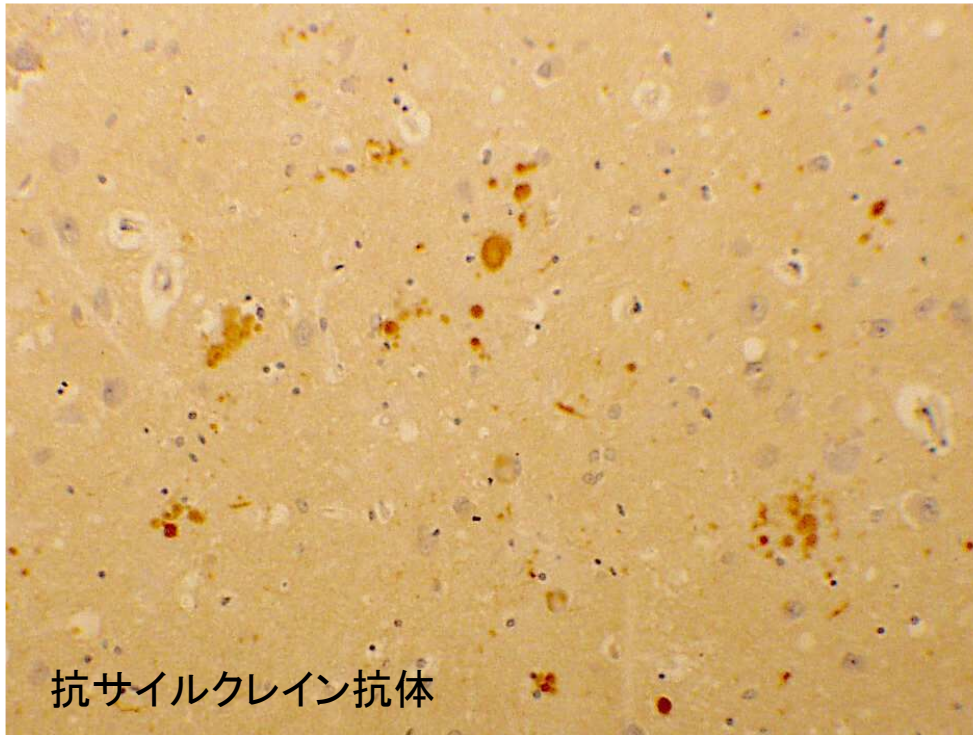
- **Possible DLB**

臨床上の中核的症状が1つだけで、示唆的バイオマーカーは1つも当てはまらない
1つ以上の示唆的バイオマーカーがあてはまるが、臨床上の中核症状が1つもない

認知症とは言えないレビー小体病

- 幻視、レム睡眠行動障害や軽いパーキンソン症状などDLBの特徴的な症状を認めるが、認知機能の低下が軽度あるいはなため「認知症」とはよべない患者を時に経験する(MCI-LB)
- せん妄と診断されてた中にDLBの病態(バイオマーカー)を持つ患者がいる(せん妄発症型)
- また精神疾患の診断、うつ病、不安障害の患者にDLBの病態(バイオマーカー)を持つ患者がいる(精神症状発症型)

病理所見



レビー小体型認知症



パーキンソン病 黒質
レビー小体

サイヌクレイン
が神経細胞に
沈着

サイヌクレインが蓄積する主要疾患

- パーキンソン病 中脳黒質Lewy bodies (LBs)
- レビー小体型認知症 皮質Lewy bodies (LBs)
- 多系統萎縮症 cytoplasmic inclusions (GCIs)

共通症状として
パーキンソン症状
自律神経障害
レム睡眠行動障害
認知症

蓄積異常タンパク質が臨床症状と関連してる？

パーキンソン病と レビー小体型認知症

- 類似疾患で症状にも共通性があり、進行期においては症状からの鑑別は困難で、共通の問題が発生することがある
- しかし、明らかにそれぞれの特徴的な臨床経過を持ち、治療や対応は異なる
- パーキンソン症状に認知症が伴う疾患は他にも存在、鑑別が必要、安易に認知症を伴うパーキンソン病、レビー小体型認知症としてはならない

認知症をともなうパーキンソン病(PDD)

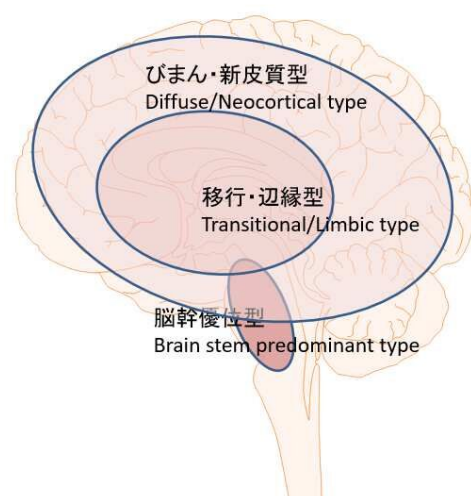
- パーキンソン病の進行にともない認知機能の低下が進行し、レビー小体型認知症類似の臨床症状を示す患者がいる
- 運動機能に対して薬剤の効果が高いため抗パーキンソン薬の量が多い

薬剤副作用: 幻覚、妄想、突発性睡眠、衝動抑制障害(病的賭博、性行動亢進、買い物依存、爆発的攻撃行動など)

副作用があっても抗パーキンソン薬の運動改善効果が高いと、薬剤の減量が難しい

レビー小体病の病態

- パーキンソン病とレビー小体型認知症を一連の疾患と考えると



病変の広がり

パーキンソン病

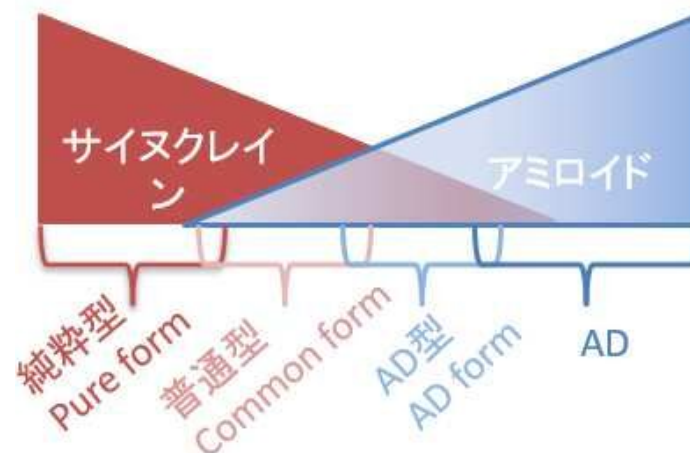


認知症をともなうパーキンソン病

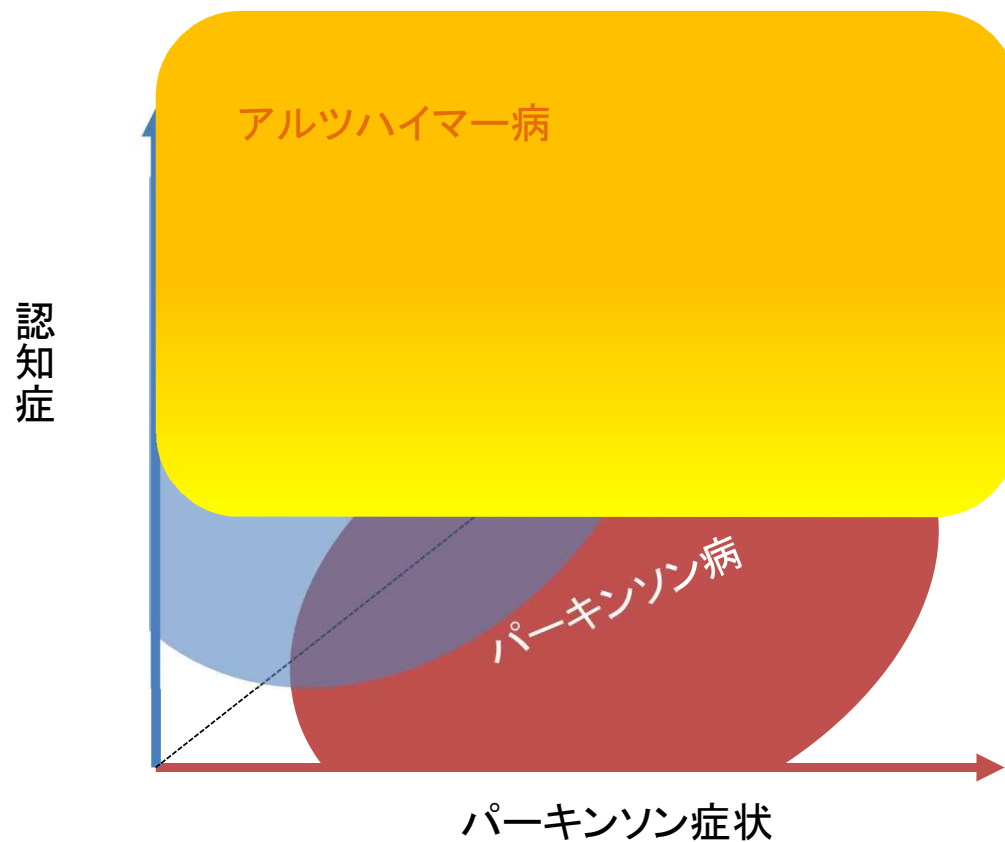


レビー小体型認知症

- レビー小体型認知症はアルツハイマー病との合併が多い



パーキンソン病と レビー小体型認知症

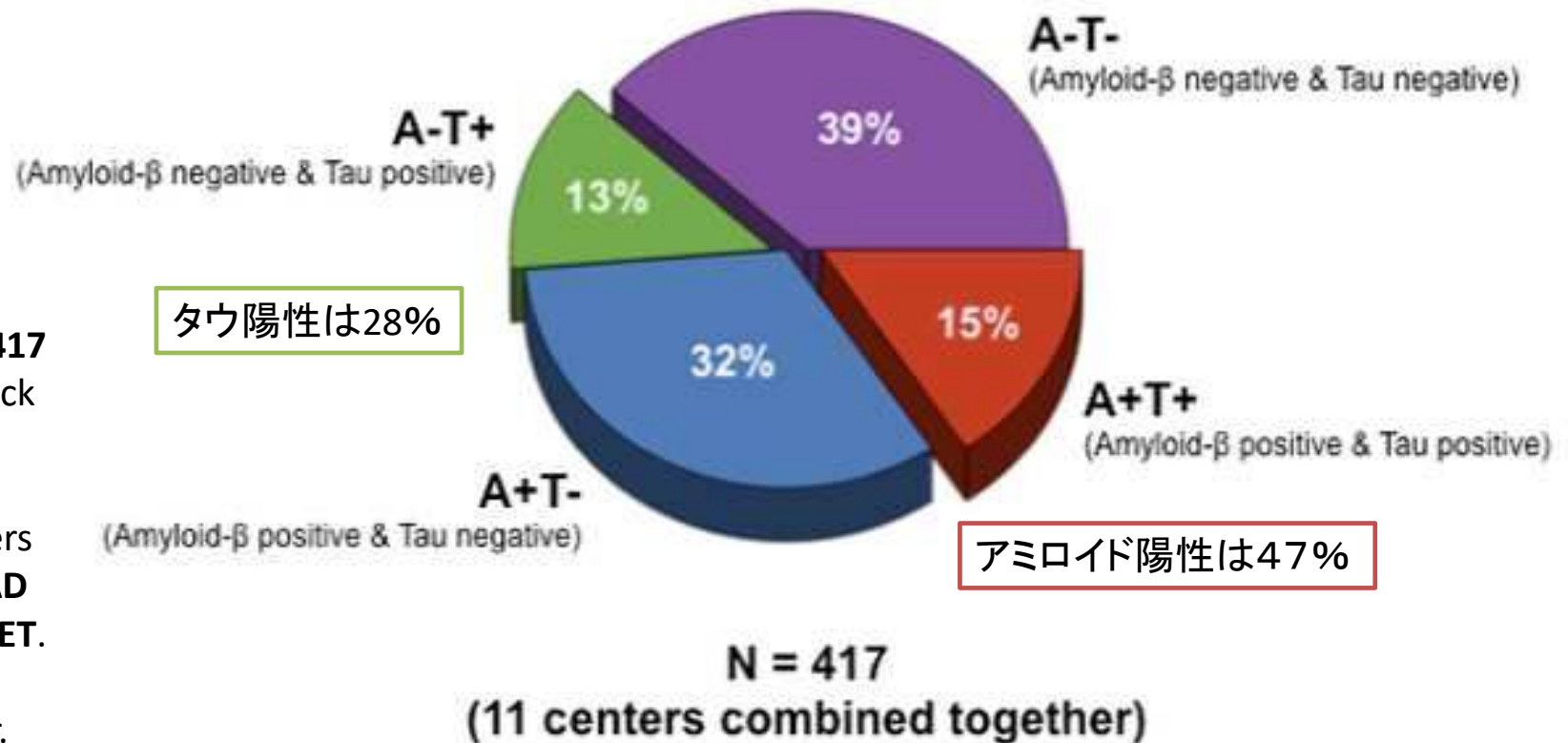


レビー小体型認知症のアルツハイマー病変

A:アミロイド
T:タウ

アルツハイマー病関連所見を持たないレ
ビー小体型認知症は39%

Representing 11 centers and **417 participants**, the consortia track biomarkers, cognition, and clinical progression in people with DLB. The European centers used **CSF A β 42 and p-tau as AD markers**; Mayo, **PiB and tau PET**. They collaborated to generate cut-off values for each marker.



*AD Markers in DLB. Nearly half of people with DLB had amyloid (A), with or without tau tangles (T).
[Courtesy of Daniel Ferreira, Karolinska Institute.]*

アルツハイマー病は他の病理を合併する

アルツハイマー病の病理のみの割合はわずか24%

Comorbidities in LOAD (ADNI) and
ADAD (DIAN) Participants and Family Members

Neuropathologic Diagnoses		LOAD (ADNI)		ADAD (DIAN)	
Primary	Comorbidities*	N=63	%	N=33	%
AD	None	15	24	14	42
AD	DLB/ALB	31	49	19†	58
AD	TDP-43	19	30	0	0
AD	AGD	11	17	0	0
AD	ARTAG	9	14	0	0
AD	Hippoc			0	0
AD	Infarcts	5	8	0	0
AD	Microhemorrhages	1	2	0‡	0
AD	PSP	1	2	0	0
AGD	PART	2	4	0	0

レビー小体型認知症との合併が49%

*More than one comorbidity may be present in a single case.

†, One case had additional *glioblastoma*. ‡, Co-registered blocks not available.

Gender: 14F/49M (ADNI) and 13F/20M (DIAN).

Average age at death = 82.7 y (ADNI) and 52.2 y (DIAN).

アミロイドとサイヌクレインは仲良し？

AAIC 2017

病理的にADでも 多様な臨床症状を示す

Clinical presentation in sporadic, autopsy-confirmed AD cases

	Final clinical diagnosis	n	Age Onset	Females (%)	APOE ε4+ (%)
75%	アルツハイマー型認知症	872	73 (66,78)	523 (60%)	495 (67%)
13%	レビー小体型認知症	157	71 (65,76)	69 (44%)	80 (58%)
5.8%	前頭側頭型認知症	68	65 (54,70)	32 (47%)	30 (51%)
	Posterior cortical atrophy	5	64 (55,74)	4 (80%)	3 (60%)
	Semantic dementia	6	63 (56,74)	0 (0%)	5 (100%)
3.0%	語義性認知症/進行性失語症	29	60 (54,70)	11 (38%)	11 (44%)
1.5%	皮質基底核症候群	17	58 (56,65)	8 (47%)	7 (50%)

Overall cohort of n=1165, however, % of APOE ε4+ carriers reflects adjusted denominator as a result of missing data



(Murray *et al.*, In Progress)

レビー小多型認知症とアルツハイマー型認知症

- どちらの病気から考えても、合併している可能性がたかい
- 例えば、アルツハイマー型認知症の診断で経過をみていて、幻視や、レム睡眠行動障害などの症状が出てきたときは背景のレビー小体型認知症の症状が出てきているのかも
- レビー小体型認知症で記憶障害がつよい、海馬の萎縮が目立つなどはアルツハイマー型認知症を合併しているのかも
- 患者を病名に落とし込むのではなく、目の前の患者の症状を素直に取られることが必要

鑑別診断：パーキンソン症状と認知症を示す疾患

- | | |
|--------------------|---------|
| • 進行性核上性麻痺 | タウ |
| • 多系統萎縮症 | サイヌクレイン |
| • 皮質基底核変性症 | タウ |
| • 正常圧水頭症 | |
| • 脳血管性認知症 | |
| • 抗精神病薬を投与されている認知症 | |

画像所見で鑑別可能

DatScanで鑑別可能

進行性核上性麻痺

- 10万人に5-10人
- 非常に転倒しやすい
- 眼球運動障害
- 嚥下障害
- 認知機能障害
- 薬物無効
- 予後5-10年

大脳皮質基底核変性症

- パーキンソン症状
- 大脳皮質症状として、認知症、失行、皮質感覚障害、失語等
- 左右差が目立つことが多い
- 臨床症状での診断は困難なことが多く、病理診断では進行性核上性麻痺、アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症が多く含まれる

黒質線条体変性症(MSA-P)

- 多系統萎縮症の一型
- 一般には認知症はないとされているが、長期経過で前頭側頭の萎縮、認知症も出現
- パーキンソン病薬の効果が乏しい
- 振戦が目立たない、左右差が目立たない、初期から自律神経障害が目立つことが多い
- パーキンソン病に比べ予後不良

進行期のレビー小体型認知症の問題点

- パーキンソン症状が進行しても：
 - ①薬物効果が乏しいことが多い
 - ②抗パーキンソン薬による幻視等の精神症状の悪化
 - ③運動機能の改善が介護負担の軽減につながらないことも
 - ④嚥下機能の低下に対する対応
- 自律神経障害の進行：
 - ①起立性低血圧により立位をとることができない、あるいは座位すら維持できない
 - ②ひどい便秘から腸閉塞

進行期のレビー小体型認知症の問題点

- 意識障害：意識状態の変容に伴い「昏睡」状態に類似した状態が発生する。
ゆすっても、たたいても目を覚まさない、救急で受診し、様々な検査を行っても異常が見つからない、そのうち、目が覚め家に帰される
さらにこの意識障害が進行すると、食事や水分も取れない状態が遷延、対応をどのようにするか・・・経管栄養？点滴？

レビー小体型認知症の非物治療

- まず、患者、家族にその病態や特徴を理解してもらう、いま目の前で起きていることは特別なことではない、これが適切な対応につながる
- 幻視:「まぼろし」で放置しておいても大丈夫なことをつたえる
他にも同様の症状を持っている人がたくさんいることを話す
触ろうとすると消えることが多いのでやってみてはと話す
錯視を背景の持つことが多い。なるべく部屋を片付ける
幻視の出やすい場所を明るくしておく

レビー小体型認知症の非物治療

- 症状の変動：介護者は症状の変動、意識状態の変動にうろたえる→また良くなる可能性がある、症状の進行なのか、変動なのか見極める
一喜一憂せずうろたえない
- レム睡眠行動障害：本人に危険がないのであれば、別の部屋に寝る

レビー小体型認知症の非物治療

- 起立性低血圧：ゆっくりとした移動（臥位→座位→立位）、弾性ストッキングの使用、ナトリウム摂取、水分摂取、転倒リスクへの対応（頭部保護、床材）

注意：代償性に臥位の高血圧状態のことがあり、降圧剤が処方されていることがある

レビー小体型認知症の薬物治療

- 認知機能: コリンエステラーゼ阻害薬 (アリセプトは保険適応)、メマンチン
- パーキンソン症状: レボドパ (パーキンソン症候群で保険適応)、**トレリーフ** (レボドパ含有製剤を使用してもパーキンソニズムが残存する場合に保険適応)
- 精神症状: 抗うつ薬 (三環系は抗コリン作用が強くさける)、抗不安薬、睡眠薬 (日中過眠、せん妄を誘発する可能性)、非典型抗精神病薬 (クエチアピン、オランザピンなどの錐体外路症状が出にくいもの、**薬剤過敏に注意**)

一部の治療については適応外使用も含む

レビー小体型認知症の薬物治療

- レム睡眠行動障害：クロナゼパム、メラトニン
- 自律神経症状：便秘薬、排尿障害・・・**抗コリン薬に注意**
起立性低血圧：昇圧薬（ミドドリン（メトリジン、血管収縮）、フルドロコルチゾン（フロリネフ、鉱質コルチコイド）、ドロキシドパ（ドプス、ノルアドレナリンの前駆体）・・・心不全に注意、臥位高血圧

一部の治療については適応外使用も含む

最後に

- レビー小体型認知症はただ認知機能が低下するというだけではない様々な神経症状や精神症状が発生し、あるいはそれが先行する場合もあり、その対応に工夫が必要になる
- しかし、高齢者の認知症は複雑な背景病態が重なり合っている場合が多く、ただ単に「レビー小体型認知症だから」決めつけではなく他の要素（他の認知症の合併、身体機能、薬物、高齢者の精神症状等）の影響を考慮して対応する必要がある
- 対応が困難な症例が多いが、薬物治療の効果は限定的であるということを理解して、過剰な薬物投与は避け、減量のタイミングをのがさない