

第二回 DLB 研究会抄録 (2008.11.1)

ランチョン・セミナー

「DLB をめぐる最近の話題 抑肝散の基礎と臨床」

1. 抑肝散の基礎研究

ツムラ研究所 五十嵐 康

セロトニンとグルタミン酸神経伝達に及ぼす抑肝散の作用について紹介した。セロトニン (5-HT) 神経毒・パラクロロアンフェタミンはラットの脳内 5-HT 含量を特異的に低下させ、攻撃性を誘発する。この攻撃性は 5-HT_{1A} 受容体アゴニストや 2A 受容体アンタゴニストにより改善する。抑肝散もまた同モデルの攻撃性を改善することから 1A または 2A 受容体への作用を推察した。そこで、受容体結合性を *in vitro* 試験系で評価したところ、抑肝散は 1A 受容体に対しパーシャルアゴニスト作用を有し、主にチョウトウコウがその作用を担っている可能性が示唆された。2A 受容体への結合性は認められなかったが、別の動物試験系において前頭皮質の 2A 受容体発現を蛋白レベルで抑え、DOI (2A 受容体アゴニスト) により誘発される首振り行動 (幻覚剤特有の行動) を抑制することが判った。これらの結果から、抑肝散は神経細胞に対しセロトニン 1A 受容体刺激や 2A 受容体発現抑性作用を介し神経細胞の興奮を抑制的に制御している可能性が推察された。

ラットはチアミンや亜鉛欠乏状態で攻撃性が高まる。このような動物では脳内細胞外液グルタミン酸濃度の上昇が認められた。抑肝散はチアミン欠乏下で培養したアストロサイトのグルタミン酸取り込み能低下、また亜鉛欠乏ラットの海馬スライス標本におけるグルタミン酸神経終末の過剰開口放出をそれぞれ改善した。これらの結果から、抑肝散はグルタミン酸放出抑制や取り込み作用を介し外液グルタミン酸濃度の上昇を抑制することが判った。さらに、抑肝散はグルタミン酸誘発神経細胞死に対しても抑制作用を示すことから、外液濃度の上昇抑制作用に加え、神経細胞への直接的な興奮抑制作用も併せ持つことが示唆された。

以上の結果は、セロトニンおよびグルタミン酸神経系への作用が抑肝散の作用メカニズムに深く関与している可能性を示唆した。

2. 全国規模臨床研究からの報告

こだまクリニック 木之下 徹

DLB には認知機能障害、パーキンソン症状のほか、幻視、妄想、うつ、RBD (レム睡眠時行動異常) などの精神症状や行動異常、自律神経症状を伴う場合が多く、多彩な臨床症状を呈する。そのうち精神症状や行動異常に対して、しばしば抗精神病薬や抗不安薬、睡眠薬を含む向精神薬が使われる。しかし DLB は薬剤の過敏性も持ち合わせ、投薬によって過鎮静を生じ ADL が低下したり、あるいはかえって当該精神症状を悪化させたり、錐体外路症状の悪化に伴う転倒や

誤嚥、睡眠リズムの変調などを引き起こしたりするなど好ましくない結果を生じやすい。そのため適時適切な処方薬を見出すには困難を伴う場合がある。したがって DLB に対する薬物治療のレパトリーを拡げることと DLB の諸症状に対する治療法の標準化は急務の課題である。

近年、岩崎、荒井らの一連の報告により、認知症の BPSD に対する漢方薬の抑肝散の効果が注目されるようになってきた。今回、DLB に伴う精神症状に対する抑肝散の有効性を検討するため、全国 17 施設による多施設共同研究を施行したので、その結果を報告する。対象者は CDLB ガイドラインで、probable DLB と診断され、Neuropsychiatric Inventory (NPI) の 10 項目のうちスコア 4 以上の項目が 1 項目以上ある患者で 2006 年 8 月から 2008 年 8 月までに登録された 63 名である。抑肝散の投与期間は 4 週間とし、BPSD の評価に関しては NPI を、認知機能は MMSE を、ADL は Barthel Index を用いて投与前後のスコアの変化を評価した。安全性評価については、抑肝散投与期間中の有害事象の調査に加え、開始前、4 週後に血清カリウム値の測定を実施した。

本研究は、研究開始前にすべての医療機関の倫理委員会の承認を得ており、実施に際しては書面により同意を得た後に実施した。

研究会ではその結果を供覧したが、近いうちに論文発表の予定である。

シンポジウム「DLB の診断と治療をめぐる」

1. DLB の早期診断・治療の重要性 横浜ほうゆう病院 小阪憲司

DLB はわが国でも三大認知症に数えられポピュラーな認知症になってきた。DLB は早い時期から最も BPSD を起こしやすく、そのため患者や介護者の QOL を侵しやすく、対応を間違えると予後に大きな影響を与えるため早期に診断し、適切な介入・治療を行うことが大切である。しかも、DLB はアルツハイマー病などと誤診されることが多い。DLB は知れば知るほど診断が可能になるので、正しい知識を身につけることが重要である。

最近のわが国の BPSD 研究では、BPSD を有する患者の約 60% が認知症専門医を受診する前に精神科医や神経内科医などの一般に認知症を診ていると考えられている科の医師を受診しており、しかも医師からの紹介ではなく、家族みずから診断や治療がおかしいと思い専門医を受診していることが明らかになった。私の外来でもその通りで、ほとんどが誤診されている。

最近では MCI は AD などの認知症の前駆状態ととらえられ、DLB は non-amnestic MCI のなかに挙げられている。non-amnestic というのは記憶以外の認知機能障害を主とし、DLB では視覚認知機能障害が重要である。DLB の

視覚認知機能障害には、幻視・視覚誤認・錯視・変形視・重複記憶錯誤・実体的意識性・人物および場所誤認・カプグラ症候群などがある。しかし、DLBでも amnestic MCI から始まることも少なくない。また、DLB では幻視のほか、幻聴・被害妄想・嫉妬妄想や抑うつや心気症などの精神症状が現われやすいので初期には診断が困難である。

DLB の診断基準（改訂版）では認知症が明らかになる前には診断できないことになるが、早いうちには認知機能障害が軽く、MCI レベルで DLB を早期に診断することが大切である。

1) DLB は精神病症状で始まることが少なくない。最近は特有な幻視がめだって受診する症例が多い。人や動物が見えることが多いが、特に人が多い。かなり具体的な内容で、この幻視と関連して被害妄想や嫉妬妄想が形成されることもある。経過とともに自分だけにしか見えないことをある程度わかっていることが多い。このような幻視が見られたら DLB を疑いましょう。

2) REM 睡眠行動異常(RBD)が DLB 症状の出現するかなり前からみられることがある。RBD が続いた後に MCI が加わったり、軽いパーキンソン症状や幻視や意欲低下や尿失禁が加わり、DLB と診断されることもある。RBD がみられたら DLB を考慮するのがよい

3) 高齢者のうつ病が精神症状を伴ったり、遷延したりした場合には、DLB を考慮にすべきである。認知機能障害や動作緩慢・転び易さなどが加わったら DLB が疑うべきである。

4) 精神症状が出やすいので抗精神病薬がよく使用されるが、従来の抗精神病薬を使用すると症状が悪化する（抗精神病薬への過敏性）場合には DLB を考慮する。

5) パーキンソン病の経過中に、レボドパを服用していても服用していなくても、特有な幻視が出現したり、認知症が加わった場合には DLB を疑うのがよい。

これらの場合、SPECT（後頭葉の血流低下）や MIBG 心筋シンチ（MIBG の取り込み障害）も DLB の早期診断に役立つ。

早期に診断すれば、早期に介入し、適切な治療をすることによって、認知症の進行を抑制したり、BPSD の軽減により本人の苦しみや介護者の負担を軽減できることになる。

2. DLB の精神症状とその治療 熊本大学神経精神科 池田 学

DLB の認知機能障害に関しては、視覚性認知機能の低下が繰り返し報告されている。一方、精神症状に関しては、構築された具体的な繰り返される幻視を中心とした幻覚、妄想性誤認症候群などの妄想に関する報告が多い。幻視と錯綜図同定障害(Mori et al 2000)、幻視と視覚野ならびに視覚連合野の機能低下と

の関連(Imamura T, et al 1999)が指摘されている。

われわれは、DLB にドネペジルを投与すると幻視が消失するとともに後頭葉の血流低下が回復することを報告し(Mori et al 2006)、DLB の幻視の神経基盤として後頭葉の機能低下の重要性を指摘した。一方、妄想性誤認症候群の背景には、注意や明晰さの低下が関与している可能性がある。ドネペジルが奏功する症例では、認知機能の変動が減弱するとともに、妄想性誤認症候群も消失することをしばしば経験する。リバスチグミンを用いた二重盲検試験でも、実薬投与群で幻覚と妄想が減少するだけでなく、注意機能の改善も認められている(McKeith I 2000)。これらのコリンエステラーゼ阻害剤で精神症状がコントロールできない場合は、クエチアピンなどの錐体外路症状を惹起する可能性の非定型抗精神病薬を用いる。

3. DLB におけるドネペジル治療をめぐって—認知機能障害とうつ・アパシー症状への注目 筑波大学大学院精神病態医学分野 朝田 隆

[背景]抗コリンエステラーゼ阻害薬(ChE-I)は、アルツハイマー病以上に DLB に有効という印象もある。そこで DLB にみられる認知機能、そして BPSD に対してドネペジルの効果が期待される。

[目的]DLB にみられる 1)認知機能障害と 2)BPSD に対するドネペジルの効果を文献的に考察する。3)DLB にみられるうつ症状について自験例から考察し、こうした症状に対応する上での電気けいれん療法や経頭蓋的磁気刺激療法についての知見を示した。

[ドネペジルの治療効果]1)認知機能：既にレビューもなされている。これまでは RCT による検討は少ないが、多くの報告において本剤が認知機能障害に有効であるという結果が示されている。2)BPSD に対する検討報告の多くが、NPI や Behave-AD を評価尺度に用いている。これによれば、最も効果があるとされるのが幻覚・妄想である。それに続いてうつ症状やアパシーに対しても有効とする報告がなされている。ChE-I に属する 3 種類の薬剤の効果を比較検討した報告によれば、NPI の合計得点を最も低下させたのはドネペジルであったとされる。3)筑波大学病院精神科に、2002 年 12 月から 2007 年 9 月までの期間に入院した 50 歳以上で、入院時診断が DSM-IV-TR による気分障害圏であった 167 名の連続臨床例において検討した。とくに当初うつ病圏の診断で入院し、退院までに DLB と診断変更された症例に注目した。DLB うつ合併例では、妄想、激越などの精神病症状を来す群と精神運動抑制、病識欠如、心気症などを来す群が存在した。薬物療法抵抗性のうつ症状のある DLB8 名に ECT が、また 6 例に TMS が施行された。いずれでも有意な改善を認め、安全上の問題はなかった。

[結論]DLB の認知機能障害に対してドネペジルの有効性が期待される。またう

つ症状に代表される DLB の BPSD への治療においては、抗精神病薬のみならず向精神薬に対する過敏性を経験することが稀まれでない。それだけにドネペジルあるいは身体療法という選択肢も注目される。

一般演題

1. 剖検例に基づいた DLB と AD の臨床像の比較

藤城 弘樹¹⁾、梅垣宏行²⁾、鈴木裕介、磯島大輔³⁾、赤津裕康、伊苅弘之、井口昭久²⁾、小阪憲司⁴⁾

1)横浜舞岡病院、2)名古屋大学老年科、3)福祉村病院、4)横浜ほうゆう病院

[背景]認知症をきたす疾患の中で、最も頻度の高いアルツハイマー型認知症 (AD) では、疾患の知識、精神症状に対する対応法などについて介護者への適切な教育を行うことによって、介護者負担を軽減させ、患者の施設入所を遅らせることが報告されている。しかし、2 番目に頻度の高い変性型認知症である DLB に関する看護・ケアに関する研究は数少なく、精神症状や錐体外路症状の出現頻度が高いなど、AD との症候に相違があることから、DLB 特有のケアが望まれる。しかし、その一方で DLB と AD は神経病理学的に密接な関係にあり、第 3 回国際 DLB ワークショップ (CDLB) の神経病理診断基準では、レビー小体病理のみならず、AD 病理の程度を考慮し、DLB 臨床症候群の likelihood (DLB らしさ) を定義している。つまり、DLB は AD 病理の程度によって、その臨床像が影響を受けるとされているが、その病理診断基準の妥当性は検討されていない。

[目的]DLB 特有の看護・ケアの必要性を検討するため 生前に DLB あるいは AD と臨床診断された 76 例において、その病理学的背景と臨床症状の関係を明らかにし、病理診断基準の妥当性を検討すること 病理学的に DLB あるいは AD と診断された 53 例において在宅介護破綻時の臨床症状の相違の有無を明らかにすること、を目的とした。

[方法]

Mayo Clinic 神経内科の外来患者において probable DLB (43 例)、possible DLB (9 例)、probable AD (24 例) と診断された 76 例を対象とした。全例で DLB の主要三徴候とレム睡眠行動障害の有無について検討し、神経病理学的検索を行った¹⁾。

福祉村病院長寿医学研究所に保存されている剖検脳から、神経病理学的に DLB、AD

と診断された症例を選び出し、臨床記録より、在宅介護破綻時である入院時の臨床症

状を後方視的に調査した。入院前 1 ヶ月以内の外来、あるいは入院時に施

行した GBS

スケール（下位項目：運動機能、知的機能、感情機能、認知症に共通なその他の症状

についてそれぞれ 0-6 の 7 段階で評価）認知機能、幻視、妄想の精神症状の有無に

ついて検討した²⁾。

[結果]

76 例のうち、シヌクレイン免疫組織染色を用いて 54 例（29 例 High-likelihood, 17 例 Intermediate-likelihood, 6 例 Low-likelihood、2 例 amygdala only）にレビー小体関連病理を認めた。High-likelihood 群は Low-likelihood 群に比較して主要あるいは支持徴候の頻度が高く、また生前に probable DLB と診断された症例の頻度が高かった。Intermediate-likelihood はそれらの中間の頻度を示した。Braak ステージ V と VI において臨床症状の頻度に差を認め、また扁桃核に病変が限局し、診断基準に合致しない 2 例を認めたため、若干の改定が必要であると考えられたが、病理診断基準の妥当性が明らかとなった¹⁾。

入院時に施行した GBS スケールが記録されていた DLB18 例（男 8 例、女 10 例、発症平均年齢 73.0 ± 9.8 歳）、AD35 例（男 12 例、女 23 例、発症平均年齢 73.8 ± 9.0 歳）について検討した。性別、発症年齢、施設入所までの期間に有意差を認めなかったが、施設入所までの期間が DLB 群 (3.8 ± 3.4 年) は AD 群 (4.8 ± 3.6 年) に比較し短かった。入所時の認知機能の HDS-R、MMSE の得点において、DLB 群が AD 群に比較して有意に高値であった ($p < 0.05$)。入所時の精神症状では、DLB 群で幻覚症状の出現頻度が有意に高かった ($p < 0.05$)。GBS スケールでは、運動機能項目の着脱衣の障害、自発活動の欠如、知的機能の覚醒度の障害、感情機能の総計と感情鈍麻において、DLB 群で有意に得点が高値であった²⁾。

[考察] 当研究では、生前に診断された症例において、AD 病理とレビー小体病理の程度によってその臨床像が定義されることを示し、CDLB 病理診断基準が妥当であることが明らかになった。つまり、DLB が AD 病理によって、より AD らしくなることが前向き研究において示された。さらにおもに High-likelihood の DLB 例とレビー小体関連病理を持たない AD 例において施設介護破綻時の臨床症状を後方視的に比較検討した結果、DLB 群において認知機能がより保持され、また DLB に特有な症状を高頻度に認めた。これは、在宅破綻に結びつく臨床症状が DLB と AD において異なることを意味し、在宅介護の支援にあたっては異なる戦略が求められる可能性を示唆している。しかし、Intermediate, Low-likelihood の DLB 群は検討されておらず、前向き研究の結果を考慮すると、High-likelihood の DLB 群と AD 群の中間の結果を示すことが予想される。

[結論]DLB と AD の典型例では、その症状に対応したケアの必要性が示唆された。一方で AD 病理によって DLB の臨床症状は影響を受けることを考慮し、DLB 特有の看護・ケアの方法を検討する必要があると考えられた。

[参考文献]

1) Fujishiro H, Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, Graff-Radford NR, Uitti RJ, Wszolek ZK, Knopman DS, Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW Validation of the Neuropathologic Criteria of the Third Consortium for Dementia with Lewy Bodies for Prospectively Diagnosed Cases. J Neuropathol Exp Neurol 2008; 67:649-56.

2) Fujishiro H, Umegaki H, Suzuki Y, Isojima D, Akatsu H, Ikari H, Iguchi A, Kosaka K Clinical profiles of autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies at institutionalization: Comparison with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics 2007; 7: 98-103.

2. 3D-SSP、VSRAD、MIBG を用いた DLB と AD の鑑別について

乾好貴、外山宏¹⁾、眞鍋雄太²⁾、小阪憲司³⁾、岩田仲生⁴⁾、片田和広¹⁾

1) 藤田保健衛生大学放射線科、2) 桶狭間病院、3) 横浜ほうゆう病院、

4) 藤田保健衛生大学精神科

[背景/目的] CDLB ガイドライン改訂版では画像診断に関する以下の4項目が新たに追加された。ドーパミントランスポーターイメージングによる基底核での集積低下(SPECT/PET) 側頭葉内側の構造が比較的保たれる(CT/MRI) 後頭葉の活性低下(SPECT/PET) MIBG 心筋シンチグラフィによる心集積低下(SPECT)。このうち本邦で検査が可能なのは ~ であるが、については AD の早期診断ツールとして普及している VSRAD を利用した形態的な統計学的解析、については 3D-SSP を利用した脳血流の統計学的解析、については MIBG による心交感神経シンチと心筋血流および収縮能評価を含めた検討を行い、臨床的にしばしば鑑別が問題となる AD との比較を中心に各々の検査精度を比較した。

[対象] CDLB 改訂版で probable DLB と診断された 27 例のうち、3D-SSP、VSRAD、MIBG の 3 種の検査を施行し得た症例で、かつ脳血管障害や心疾患、糖尿病、MIBG 集積を低下させる薬剤服用等の既往があるものを除いた 16 例 (75.7 ± 6.8y, F/M=10/6) と NINCDS-ADRDA にて probable AD と診断された 65 症例のうち、同様の条件を満たす 10 例 (74.9 ± 5.5y, F/M=6/4)。

[方法] 脳血流は 3D-SSP の結果を Stereotactic Extraction estimation method(SEE)にて解析し、Level2 分類(lobe level)と Level3 分類(gyrus level)について後頭葉の Z スコアを算出し比較、VSRAD については海馬傍回(~近傍)の萎縮程度を示す Z スコアについて比較、MIBG 心筋シンチでは遅延相におけ

る H/M ratio について比較した。また各々の検査精度を ROC 解析にて比較し、各々の至適カットオフ値から DLB と AD の鑑別に対する感度、特異度を求めた。[結果] 3D-SSP/SEE 解析による後頭葉の Z スコアは DLB 群で有意に高く (P=0.02)、Level3 分類では、紡錘状回を除く後頭葉の全脳回において DLB 群の Z スコアが有意に高かった。VSRAD の平均 Z スコアは DLB 群に比し AD 群で高かったが有意差はなかった。MIBG 検査での H/M ratio は DLB 群で低く、強い有意差を認めた (P<0.0001)。ROC 解析では MIBG>3D-SSP>VSRAD の順に診断精度が高く、各々の至適カットオフ値における感度/特異度は、3D-SSP で 68.8/80%、VSRAD で 70/75%、MIBG では 93.8/90%であった。

[考察] DLB の補助的診断あるいは AD との鑑別診断において、3D-SSP に比し MIBG の方が感度、特異度ともに高いという結果は Hanyu らや我々により報告されているが、同時に海馬傍回を含む内側側頭葉の萎縮について比較した報告はこれまでにない。VSRAD の Z スコアに有意差がなかったのは、DLB 群における平均 Z スコアが高値だったことに起因している。VBM を使用したこれまでの報告では、DLB では AD や VaD に比し内側側頭葉の萎縮は軽度であるが、正常群より萎縮しているとあり、今回の結果はこれを反映しているものと考えられる。VSRAD でもカットオフ値を上げることで 3D-SSP に近い感度を示すが、いずれも DLB と AD とでのオーバーラップがある。それに対し比較的クリアカットに鑑別できる MIBG は非常に有用であり、レビー小体病の検出という点で将来的に保険適応になることを期待したい。

3. DLB における MIBG 心筋シンチグラフィと脳血流 SPECT

小林清樹¹⁾・館農勝¹⁾・内海久美子²⁾・森井秀俊³⁾・中野倫仁⁴⁾・齋藤利和¹⁾

1)札幌医科大学神経精神医学教室 2)砂川市立病院精神神経科 3)砂川市立病院放射線科 4)北海道医療大学心理科学部臨床心理学科

[背景]

DLB の改訂版臨床診断基準ガイドラインの支持症状に、MIBG 心筋シンチグラフィの取り込みの低下、SPECT/PET での後頭葉のびまん性の取り込み低下が含まれている。

Probable DLB と診断された 36 例を対象に、MIBG 心筋シンチグラフィ(以下 MIBG シンチ)及び脳血流 SPECT を施行。脳血流 SPECT については、定性解析 (easy Z-score imaging system(e-ZIS))と定量解析(3DSRT 及び FineSRT) を行い、その結果について検討した。

MIBG シンチの結果と DLB の重症度及びパーキンソニズム、幻視、抗精神病薬の過敏性、起立性低血圧 orthostatic hypotension(OH)の有無との関連性についても検討した。

[対象]

DLB の改訂版臨床診断基準ガイドラインで、probable DLB と診断された 36 例
(平均年齢 77.9 ± 6.0 、男:女 16:20)。

明らかな心疾患、糖尿病を有する患者、MIBG 集積に影響を及ぼす薬剤の服用者は除外した。

[方法]

(脳血流 SPECT)

•核種: ^{99m}Tc ECD

•収集機器: TOSHIBA E-CAM

•データ処理装置: GMS - 7700A/EI

•解析方法: easy Z-score imaging system (eZIS)

全自動ROI解析プログラム(3DSRT、FineSRT)

定性解析ソフトは e-ZIS を使用し、Z スコアで 1.7SD 以下を後頭葉の血流低下と判定。定量解析として、動脈採血なしに脳血流量を算出できる Patlak Prot 法を使用し解析ソフトは、3DSRT、FineSRT を用いて、各 segment 毎の局所脳血流量(regional cerebral blood flow; rCBF)を算出。それぞれの解析ソフトに添付されているノーマルデータベースに基づき、3DSRT の後頭葉セグメントは右 43.1 以下、左 42.8 以下を、FineSRT の一次視覚野領域は右 46.2 以下、左 47.3 以下を血流低下と判定した(単位は ml/100g/min)。

(MIBG シンチ)

^{123}I でアイソトープ標識した MIBG を静注し、早期像として、20 分後に心臓に集積された像を撮像。後期像として、3 時間後にもう一度撮像した。

20分early image、3時間delayed image より、心臓・縦隔比(Heart/Medias tinum ratio: H/M比)を求める。当施設では、early H/M比(以下eH/M)は1.89未満を、delay H/M比(以下dH/M)は1.83未満を心臓へのMIBG集積低下とした。

[結果]

ECD脳血流SPECTを用いた時の診断感度は、eZISでは67%、3DSRTでは74%、FineSRTでは81%であった。

感度の上では、定量解析の 3DSRT・FineSRT の方が高い結果であったが、脳全体的に血流が高いもしくは低い症例では、その人の脳の中で相対的にどの部位が低下しているかがひと目でわかる定性解析 eZIS が有用である。つまり、定性解析・定量解析の両方を用いることが大切である。

MIBG シンチを用いた時の診断感度は、eH/M で 83%、dH/M で 92%であった。dH/M 比は、かなり高い感度と言える。

脳血流 SPECT で一番感度の良かった FineSRT と MIBG シンチで一番感度の良かった dH/M を組み合わせた時の感度を求めた。

「FineSRT で一次視覚野の血流低下」かつ(and) 「dH/M 低下」の両方を満たすものは 27 例中 20 例で 74%。

「FineSRT で一次視覚野の血流低下」または(or) 「dH/M 低下」どちらか一方を満たすものは 27 例中 27 例で 100%であった。
2つのモダリティをあわせると、極めて高い感度が得られた。

【結果】

CDR を用いて重症度別に H/M 比について検討した。有意差は出なかったが、重症な程、H/M 比の低下の度合いは大きい傾向にあった。

各臨床症状の有無と H/M 比との関連についても検討した。パーキンソニズム、幻視、抗精神病薬の過敏性については、いずれも有意差はないものの、有る群は無い群に比べ低い傾向があった。そして、起立性低血圧については、有る群が無い群に比べ有意に低下していた。

【考察とまとめ】

脳血流 SPECT は感度・特異度ともに高く、MIBG シンチはさらに高いと言われている。我々も同様の結果であったが、これら2つのモダリティを組みあわせれば、さらに感度が高まることが確認できた。第4回 DLB/PDD ワークショップでも意見が出ていたが、我々も「MIBG シンチの取り込みの低下」を DLB 臨床診断基準の suggestive features に入れるべきだと考える。

先行研究によれば、H/M 比は認知障害の程度との関連がみいだされていないという報告が多い。我々の研究では、有意差は出なかったが、重症な程、H/M 比の低下の度合いは大きい傾向にあった。

また、MIBG シンチの結果と様々な臨床症状との関連において、詳細に検討を行ったことは DLB 研究の上で目新しい知見であると考えられる。その中でも興味深かったのは OH(+)群は OH(-)群に比べて有意に H/M 比低下があったことである。先行研究では、OH の有無で H/M 比に差がないという報告が少数あるのみであり、今回の研究結果は貴重であると思われた DLB と自律神経症上との関連が示唆された。

4. DLB と AD の神経心理的鑑別

小田 陽彦、山本 泰司、前田 潔 神戸大学医学部精神科

ウェクスラー成人知能検査(WAIS-R)やウェクスラー記憶検査(WMS-R)の下位検査には視空間認知、注意、記憶を評価するものが含まれるので、WAIS-R と WMS-R を用いれば DLB とアルツハイマー型認知症(AD)の神経心理上の相違点をよりはっきりと描出できる可能性がある。そこで probable DLB 群と probable AD 群の WAIS-R および WMS-R の成績によって両者の鑑別がどの程度可能であるかを検討した。

[対象]

2003 年 04 月 01 日から 2005 年 03 月 31 日に兵庫県立姫路循環器病センター高年齢者脳機能治療室に認知症検査目的で入院した患者のうち、MMSE の総得点をマッチさせた probable DLB の 26 例と、probable AD の 78 例。全例は約 1

ヶ月の検査入院期間のうちにルーチンの理学的検査、頭部 MRI または CT、脳血流シンチ、脳波、神経心理検査バッテリー、神経内科医及び精神科医の診察を受けた。診断は神経内科医、精神科医、放射線科医の参加する合同の症例検討会において下された。診断は NINCDS-ADRDA の probable AD の基準と CDLB ガイドラインの probable DLB の基準に準拠して行われた。

[方法]

全例の WAIS-R の下位項目及び IQ(知識、数唱、単語、算数、理解、類似、絵画完成、絵画配列、積木模様、組合せ、符号、動作性 IQ、言語性 IQ、全 IQ) と WMS-R の下位項目及び指標(情報と見当識、精神統制、図形の記憶、論理的記憶 I、視覚性対連合 I、言語性対連合 I、視覚性再生 I、数唱、視覚性記憶範囲、論理的記憶 II、視覚性対連合 II、言語性対連合 II、視覚性再生 II、言語性記憶指標、視覚性記憶指標、全記憶指標、注意/集中力指標、遅延再生指標)のそれぞれについて、DLB 群と AD 群の間で有意差の有無が検討された。

[結果]

MMSE をマッチさせたにも関わらず、WAIS-R の動作性 IQ と全 IQ では DLB 群が有意に低い成績を示した。WMS-R の言語性記憶指標と遅延再生指標で DLB 群が有意に高い成績を示し注意/集中力指標では DLB 群が有意に低い成績を示した。全ての下位検査のうちもっとも鋭敏に DLB 群と AD 群を鑑別する下位検査を探す目的で、ステップワイズ回帰分析を施行したところ、WAIS-R の「組合せ」と WMS-R の「論理的記憶」が選択された。DLB 群と AD 群をこの 2 つの下位検査をもって鑑別する目的で、ロジスティック回帰分析の結果を利用して重み付け計算式を新規作成した。すなわち「 $0.3452 \times \text{組合せ} - 0.2719 \times \text{論理的記憶 II} = \text{くすのきスコア}$ 」という式を用いて DLB 群と AD 群の鑑別を試みたところ、カットオフ値を -1.23 の場合に感度 0.808 (95% CI=0.656-0.959) と特異度 0.756 (95% CI=0.661-0.852) で DLB 群と AD 群を鑑別できた。

[考察]

動作性 IQ の下位検査には視覚認知に関係するものが含まれることから、WAIS-R において動作性 IQ で DLB 群が有意に低い数値を示したのは、DLB の視覚認知障害の反映と思われる。WMS-R の言語性記憶では DLB 群の方が有意に優れていたにも関わらず視覚性記憶では両群ほぼ均衡したのは、DLB 群の比較的保存された記憶と視覚障害が相殺されたものと思われる。「組合せ」と「論理的記憶 II」という 2 つの下位検査から「くすのきスコア」を作成し、鑑別診断を試みたが、実際には DLB 群のうちには common type と pure type が混在していると思われ、くすのきスコアと画像検査を組み合わせればさらに感度と特異度を高めうるのではないかと期待される。

[参照]

Oda H, Yamamoto Y, Maeda K.:The neuropsychological profile in dementia

with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry.2008 Jul 10. [Epub ahead of print]

5. ヒト老化における嗅球レビー小体病理

齊藤祐子¹⁾²⁾、仙石錬平¹⁾³⁾、村山繁雄¹⁾

1) 東京都老人医療センター剖検病理科、 2) 同 高齢者ブレインバンク 3)

東京慈恵医大 神経内科

【背景】レビー小体病 (PD,PDD,DLB) において嗅覚障害が早期診断に有用である点,神経再生において重要な点より, 現在嗅球は最も注目されている解剖学的部位の一つである. しかし, 高齢者コホートにおける嗅球内でのレビー小体病理の発現, 進展についての報告はまだない.

【目的】高齢者連続剖検例で, 嗅球内でのレビー小体病理の発現, 進展について免疫染色を用いて検討した.

【対象】一般高齢者救急病院の連続剖検 320 例(平均死亡時年齢 81.4 ± 8.5 歳, 男:女 180 例:140 例)

【方法】320 例全例の嗅球を矢状断で切断し, 半分をパラフィン包埋し, 基本染色 (H.E.染色, K&B 染色) に加え, 抗リン酸化 α -synuclein, チロシン水酸化酵素, リン酸化タウ, アミロイド抗体の免疫染色を行い, 嗅球の辺縁に存在する嗅球系球体, それよりも内側に存在する僧帽細胞, 傍飾細胞, 顆粒細胞を含む 2 次嗅覚構造 (嗅球辺縁部) と 3 次嗅覚構造である前嗅核とを分けて評価した. なお, 一次嗅覚構造は嗅上皮である

【結果】脊髄を含めた中枢神経系にレビー小体に関連した α -synuclein 病理を 102 例(31.9%)に認めた. 嗅球には 85 例(26.6%)にレビー小体病理を認めた. 85 例中 2 例は前嗅核のみにレビー小体病理を認め, 14 例のみが嗅球辺縁部に陽性所見を認め, 69 例では両部位に陽性所見を認めた. 嗅球にのみ明らかなレビー小体を認める例が 5 例存在した. 5 例中 3 例に AD を伴っていた. チロシン水酸化酵素陽性の傍系球体細胞にはレビー小体病理はほとんど認めなかった. 黒質のメラニン色素が肉眼的に減少しているレビー小体病理陽性の 35 例全例に嗅球にもレビー小体病理を認めた. 扁桃核のレビー小体病理と嗅球のレビー小体病理は, 辺縁部よりも前嗅核により強く関連した. 一方, 嗅球内あるいは他の中枢神経系のタウ病理や アミロイド病理と嗅球内レビー小体病理との関連は認められなかった.

6. レビー小体型認知症における TDP-43 病変の意義について

東 晋二^{1,2)}、井関栄三²⁾、山本涼子、峯岸道子、日野博昭¹⁾、藤澤浩四郎、
都甲 崇³⁾、勝瀬大海、内門大丈、古川良子、小阪 憲司¹⁾、新井 平伊²⁾

1)横浜ほうゆう病院、2)順天堂大精神科、3)横浜市大精神科

【背景】DLBはADに次いで多い変性性認知症であり、認知症に加えパーキンソン病や幻覚などの精神症状が出現し、特有の臨床症状を形成する。元々は、大脳皮質内のレビー小体の存在が神経病理学的に同定されたことに端を発して疾患概念が形成され、その症状発現に皮質性レビー小体が深く関与していると考えられている。しかし、他の変性疾患に特有とされる病理学的所見が認められることもあり、その病的意義に関しては様々な議論がある。今回、我々は前頭側頭葉変性症 (FTLD-U) やALS)に認められるTDP-43病変がDLB脳内でもどのように発現しているかについて調査した。

【方法】TDP-43に特異的な抗ウサギポリクローナル抗体を使用して、神経病理学的にDLBの診断基準を満たす11症例のTDP-43病変を免疫染色法にて検索した。DLB脳内のTDP-43病変とFTLD-U脳内におけるTDP-43病変を比較検討した。また、DLB脳内でのレビー病変との関係についても抗リン酸化 α -シヌクレイン抗体との二重染色法を用いて検討した。

【結果】DLB11症例中5症例(約45%)においてTDP-43病変が認められた。このTDP-43病変は海馬、扁桃体、嗅内皮質、下側頭回、帯状回、島回など限定された脳領域にのみ出現しており、前頭葉を含めた新皮質や線条体にも病変を有するFTLD-Uでの結果と大きく異なっていた。TDP-43病変を有するDLB群とそれが認められないDLB群の比較検討において、発症年齢や罹患期間などの臨床所見やレビー小体などの病理所見に有意な違いは認められなかった。二重染色の結果では、TDP-43封入体とレビー小体の同一細胞内での共出現が有意な頻度で認められた。