

レヴィ小体型認知症(DLB), Series: Non-Alzheimer's dementia 2,

The Lancet, Oct.25.2015、Dementia with Lewy bodies

西伊豆健育会病院 西伊豆早朝カンファランス H28.1 仲田和正

著者 :

Zuzana Walker,MD ロンドン大学精神科

Katherine Possin, PhD,カリフォルニア大学サンフランシスコ医学校

Bradley F Boeve, MD,カリフォルニア大学サンフランシスコ医学校神経科

Dag Aarslnad,MD,Stavanger 大学病院、老年科、ノルウェイ

The Lancet、Oct.24,2015 の「アルツハイマー以外の認知症三部作」、本日は、レヴィ小体型認知症です。過去 10 年の進歩をまとめてくれています。レヴィ小体型認知症とは神経内にレヴィ小体 (α -synuclein) がありパーキンソン症状を伴う認知症です。

小生今までパソコンで「ヴ」の打ち方を知りませんでした。

「VU」と打つと表記されるってのは今回初めて知りました。

「ヴ」は福沢諭吉が「V」を表す為に考案したのだそうです。

この総説の主著者はロンドン大学精神科の Zuzana Walker で、何だかスターウォーズの Luke Skywalker みたいな名前です。

昔、アメリカインディアンの Mohawks 族がエンパイアステートビル建設に携わり skywalker と呼ばれたのだそうです。

1980 年ごろ、大学の ICU にパソコンが入りだし、キーボードを打ちながら

「うーん、スターウォーズの主人公になった気分だなあ」と言ったところ、口の悪い同僚が後から「チューバッカですか?」と言ってました。

ハン・ソロのつもりだったのに。

先日、スターウォーズの新作 (The Force Awakens) を見たのですが、何と 1977 年公開の第 1 作に出ていた Luke Skywalker (Mark Hamill)、レイア姫 (Carrie Fisher)、ハン・ソロ (Harrison Ford) が登場、初老の彼らを見て、私たちが年を取ったけど彼らも同じように月日を重ねていたのだなあとしみじみと第 1 作から 38 年の歳月の長さを感じました。

この総説最大のポイントは下記 9 点です。ぜひ、暗記して下さい。

May the force be with you! (フォースと共にあらんことを！)

- ・レヴィとアルツハイマー鑑別の最大のポイントは幻視の存在！！！！
- ・認知症初期に幻視があると病的にレヴィ小体型認知症の確率が極めて高い！！！！
- ・幻視は人、子供、動物が多い。
- ・初期に REM 睡眠行動障害があるとレヴィ小体型認知症に進展する確率が高い！！！！
- ・視空間失認はレヴィの 74%、アルツハイマーの 45%であり FTD では稀！

- ・レヴィ小体型認知症に抗精神病薬投与すると半数は悪化する！！！！！！
- ・レヴィにリバスチグミン、ドネペジル有効、ドパミンで幻視悪化。
- ・レヴィでドパミンのトライアルはなくあまり効かないが使用する。
- ・診断に MRI は役に立たず PET、SPECT、MIBG 心筋シンチ有効。

1. 幻視

という訳で、認知症を見たら、必ず幻視の有無を聞くべきだと思いました。

これがアルツハイマーとの鑑別点です。アルツハイマーも血管性痴呆も幻視は稀なのです。

小生、今まで恥ずかしながら初期認知症はあまりよく考えず反射的にドネペジル (アリセプト) を出していました。

しかし、抗 ChE 剤のアリセプトは興奮を増強する薬であり前頭側頭型認知症にアリセプトは全く効果がないどころか症状を悪化させ禁忌です。

レヴィでは抗 ChE のリバスチグミン (リバスタッチ)、ドネペジル (アリセプト) は使いますが河野和彦先生によると、レヴィは薬剤過敏性があるので少量にしておけるとのことです。

またうっかりレヴィ小体型認知症に抗精神病薬を出すととんでもないことになります。レヴィは抗精神病薬、PD 治療薬、ChE 拮抗薬、抗ヒスタミン薬に薬剤過敏性があり (抗菌薬に対してはない) 運動、認知能の重症化、脳卒中を起こすことがあり 50%で悪化します！！

またレヴィにドパミンはあまり効きませんし幻視を悪化させます。

ということで、認知症はアルツハイマー、前頭側頭型認知症、レヴィ小体型認知症、血管性痴呆の鑑別をしてから治療せよということです。

また NEJM、June 25,2015 に重度認知症の総説がありましたが、「重度」認知症で処方されている不適切な薬の代表例は抗 ChE 剤 (アリセプト、レミニール、リバスタッチ、等 36%)、メマリー(25%)、スタチン(22%)の 3 つだとのこと。

抗認知症薬は軽度認知症に処方するものであり重度認知症に出しても意味がないのです。

製薬会社の方にお聞きしたら、抗認知症薬が有効なのは、長谷川 (HDS) で 15 点位以上の時だろうとのこと。

という訳で、小生、最近重度認知症の方の抗認知症薬は片っ端から切っています。

河野和彦氏によると、次の4つのいずれかがあればほぼレヴィに間違いないとのこと。

(臨床認知学 河野和彦著 日本医事新報社、2015)

1. 幻視
2. 寝言、REM睡眠行動障害(夜中に暴れたり身体を壁にぶつける)
3. 薬剤過敏性(市販の風邪薬で眠ってしまう)
4. 振戦

以前、病室に行ったら「亡くなった兄弟が来ている」という爺さんがいて「どこにいらっしゃいます?」とお聞きしたところ「そこにいる。」と小生の横の空間を指したのにはギクッとしました。今思えば、この方はレヴィ小体型認知症だったのかもしれませんが。

「認知症初期に幻視があると病的にレヴィ小体型認知症の確率が極めて高くこれは剖検で確認された」そうです。

源氏物語第四帖、夕顔の巻に光源氏が荒れ果てた屋敷で夕顔と一緒にいると幽霊が出てくる場面があります。

今風に言うと、彼女と心霊スポットの場末のホテルにいたら幽霊が出て憑りつかれたという話です。

「宵過ぐるほど、すこし寝入りたまへるに、御枕上にいとをかしげなる女いて『おのがいとめでたしと見たてまつるをば尋ね思ほさで、かくことなることなき人を率(い)ておはして時めかしたまふこそ、いとめざましくつらけれ』とて、この御かたはらの人をかき起こさむとすと見たまふ。」

このあたり、現在の蛍光灯の下で読むのと違い、昔の人は薄暗い蝋燭の灯の下で読んでいたわけで本当にぞっとしてたに違いありません。

きっと夜「はばかり(トイレ)」にも行けなくなったことでしょう。

学生の時、シカゴからの米国人を案内したのですが、彼が持っていた米国発行の日米辞典でtoiletを見たら「はばかり、雪隠」と書いてあったのにはたまげました。是非、これを使って欲しいと頼んだところ福島駅の売店で「はばかり、どこにありますか?」とおばさんに聞いたらちゃんと通じてました。

夕顔は幽霊に取りつかれて死んでしまいます。光源氏は皇子ですから発覚したらとんでもないスキャンダルになります。

源氏は、この夕顔の遺体を何とか人に知られぬよう家来に頼んで密かに運び出し京都東山でこっそり焼却するのです。

このあたり、もし源氏が自分だったらどうするだろうと現在読んでもドキドキします。この「夕顔」の舞台は現在の京都駅北東にある涉成園ではないかと言われています。平安時代ここに光源氏のモデルの源融の荒れ果てた屋敷があったとされているのです。

(涉成園)

夕顔の話はモデルがあつたらしく紫式部 20 歳の頃、村上天皇第 7 皇子、具平（ともひら）親王が雑仕係の大顔（こんな名前つけるかなあ？）とお忍びで広沢池近くの遍照寺で月見をしていた時、大顔が突然死したのです。

若い女性の突然死ですから月見で何か食べての **anaphylaxy shock** だったのでしょうか。この近くの大沢池では現在も中秋の名月に舟を浮かべて月見が行われています。一度行ってみたいと思っています。

たまたま、今外来に大学でレヴィ小体型認知症と診断されたという 70 代男性がいます。この方のお話だと、テレビ画面の中でさえ幻視が見え、画面に 2, 3 人しかいなくても 7, 8 人に見えたりするとのこと。またテレビで見たことと実際の景色が一体になってしまい区別がつかなくなるのだそうです。

幻視が初めて出たのは昨年平成 27 年 10 月、奥様とデンマークのホテルに泊まった時です。ホテルの窓から外を見て、誰もいないのに「シリア難民が押し寄せている」とか「外で爆発があった」と奥様に言ったとのこと。

シリア難民と言えば、大量の難民がドイツに押し寄せ、医療を一体どうしているのだろうと思っていたのですが、**NEJM, Oct. 22, 2015** にミュンヘンのこども病院の **Thomas Nicolai, MD** のレポートがありました。

ドイツは 2015 年に 41 万 3000 人の難民を受け入れ、その 25% は 8 月に到着しました。ミュンヘン駅近くにキャンプがありボランティアで 136 人の病院医師、86 人のナース、**paramedics** が活動しています。医療活動の最大のカギはこれらボランティアの確保、参加だとのこと。ドイツの医師達の意識の高さには感動します。

大変なのは難民の多くは英語もドイツ語も話せず、通訳がいても難民が話す様々な方言のため意思疎通が大変困難だとのこと。また以前の診断名も治療もわかりません。色々な症状を絵でカードに描き、見せるのが有効だとのこと。なるほどなです。入院治療させようとしても家族が離れ離れになるのを極度に怖がり病気や長い逃避行の間でできた外傷を隠す者も多いとのこと。

親のいない子供も多く、病院に収容しても逃げ帰ってしまうそうです。多くの子供は脱水し、逃避行の途中で生まれた未熟児も多いそうです。シラミによる回帰熱、重度結核、多剤耐性結核もあります。また、糖尿病、喘息、高血圧、腎不全、**cystic fibrosis** などの持病のある患者は治療されなかったために悪化しています。精神的トラウマの精神的ケアも必要だとのこと。

かつての、私たちの父母の満州から祖国日本への逃避行を彷彿とさせます。
戦後、舞鶴港に 66 万人、博多港に 130 万人がたどり着きました。
小生の母も満州から引き揚げてきました。

ロシア兵は軍規などないようなもので、暴行、略奪、多くの婦女が乱暴されました。
ただ略奪現場が上官に見つかるとその場で射殺されていたとのこと。
私の母も新京（長春）の町を友人と歩いていたところロシア兵に監禁されました。
二人で抱き合って大声で「南無妙法蓮華経、南無妙法蓮華経」と泣き叫んでいたところ
あきれて釈放されたとのことでした。

1945 年 8 月 27 日にはソ連兵によって連日集団強姦されていた日満パルプ製造敦化工場の
女性社員が集団自決する敦化事件も発生しています。
舞鶴の病院では多くの若い子女が墮胎手術を受けました。
強姦により妊娠した引揚者の女性を治療した福岡二日市保養所の記録では、
相手の男性は朝鮮人 28 人、ソ連人 8 人、中国人 6 人、アメリカ人 3 人、台湾人・
フィリピン人各 1 人となっています。

一方、母の話だと八路軍（中国共産党軍）は、服はボロボロ、兵器はお粗末だったけど
軍規が大変厳しく三大規律八項注意と言って大変礼儀正しかったとのこと。

<三大規律>

- ・命令には服従
- ・民衆のものは針一本糸一筋もとらぬ
- ・敵や地主からとったものは公のものにする

<八項注意>

- ・言葉はていねいに
- ・買い物は公正に
- ・借りたら返す
- ・壊したら弁償する
- ・人に暴力を行使しない
- ・農作物を荒らさない
- ・婦人をからかわず乱暴しない
- ・捕虜をいじめない

2. レヴィ小体型認知症の診断クライテリア(感度 32%、特異度 95%)

レヴィ小体型認知症の診断クライテリアは感度が低いですが次の通りです。

「参考症状」の転倒、失神繰り返すと、説明のつかない一過性意識障害は覚えていた方が
いいなと思いました。

<レヴィ小体型認知症・診断クライテリア（感度 32%、特異度 95%）>

Probable は認知症+2 つ以上の核症状、
または認知症+1 つの核症状+1 つ以上の参考症状

Possible は認知症+1 つ以上の核症状、または認知症+1 つ以上の参考症状

・中心症状(central features)

1. 進行性の認知症
2. 注意力欠損、視空間失認、実行力欠如

・核症状 (core features: 2 つあれば probable、1 つで possible)

1. 認知能が毎日変動
2. 幻視を繰り返す
3. parkinsonism

・参考症状

1. 転倒、失神繰り返し
2. 説明のつかない一過性意識障害
3. 重症自律神経障害
4. 非視覚的幻覚
5. 体系的妄想
6. 抑うつ
7. 側頭葉内側が比較的保たれる。
8. SPECT,PET で後頭葉活動低下
9. MIBG 心臓シンチ取りこみ低下
10. 脳波で slow wave 著明で時折側頭葉の鋭波

・下記の場合レヴィ小体型認知症は考えにくい

1. 脳血管障害などで症状の説明がつく
2. 認知症が重症になっても parkinsonism がない。

3. レヴィの画像診断

一体、なぜレヴィ小体型認知症で幻視が出るのかですが、**SPECT、PET** ではレヴィ小体型認知症はアルツハイマーに比し後頭葉の低代謝が特徴でこの感度、特異度は高く幻視と相関するのだそうです。後頭葉の低代謝の為に幻視が出るというのです。なおアルツハイマー、レヴィともに側頭葉、頭頂葉の低代謝があります。後頭葉の低代謝のあるのがレヴィの特徴でありアルツハイマーとの鑑別点なわけです。

レヴィ診断に **SPECT、PET** は有用ですが、一方 **MRI** の価値は少ないそうです。下記はオランダ、アルツハイマー研究所の神経変性疾患の画像診断のサイトです。この中で強調されているのは、

「レヴィ小体型認知症では MRI 画像異常はない！海馬が正常であることはアルツハイマーとの鑑別点である」という点です。

<http://www.radiologyassistant.nl/en/p43dbf6d16f98d/dementia-role-of-mri.html>

(オランダ・アルツハイマー研究所、Radiology Assistant)

またレヴィでは後頭葉の代謝は低下しますが、posterior cingulate island sign (PCIS) と言って、後帯状皮質の代謝が保たれるのが特徴だそうで、PCIS の感度特異度は高いそうです。

下記が posterior cingulate island sign です。

https://openi.nlm.nih.gov/detailedresult.php?img=3349962_ni-2012-1-e7-g004&req=4

(posterior cingulate island sign : 後帯状皮質の代謝が保たれる！)

MIBG (123 I-metaiodobenzylguanidine) scintigraphy は心臓交感神経節後神経のマーカですがレヴィ小体型認知症で取り込みが低下し (心臓が写らない) アルツハイマーとの鑑別に感度特異度が高いとのこと。ただし偽陽性を除外の為、心疾患患者、DM コントロール不良患者は除外です。

この Lancet 総説の MIBG シンチのところは下記の金沢大学神経内科の吉田光宏先生の多施設研究の論文が引用されています。

- Yoshita M, Arai H et al, Diagnostic accuracy of 123I-meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. PLoS One 2015;10:e0120540

この論文は PLOS ONE に掲載されているのですが、PLOS ONE って何だろうと調べてみたところ、PLOS(Public Library of Science)とは 2006 年に創刊された e-journal で、「研究成果の迅速・自由な共有の実現」を目指しノーベル生理医学賞を受賞した研究者が設立した団体だそうです。E-journal なのでいくらかでも論文を掲載できます。またフリーアクセス (ただで読める) ですから後進国にとっては誠に福音です。2013 年には年間なんと 3 万件の論文を掲載したとのこと。

その研究の重要性は一切問いません。研究手法や解釈が科学的に妥当なら論文の質は問わず採択するため採択率は 2011 年で 50%とのこと。当初はゴミ論文しか集まらないと揶揄されたのですが、あっという間に impact factor が上昇し現在世界の医学雑誌のなんと第 7 位になっています。掲載には論文筆者が 1,350 ドル (1 ドル 120 円として 16 万 2 千円) を払い、これにより PLOS は運営費を得ており現在黒字です。

世界の医学雑誌の 2015 年 impact factor (どれだけ引用されたか)は次の通りです。

1 位	New Eng J Med	55.873
2 位	Lancet	45.217
3 位	JAMA	35.289
4 位	Ann Intern Med	17.81
5 位	BMJ	17.445
6 位	Arch Intern Med	17.333
7 位	PLOS MED	14.429

上位 153 位以内に入る日本の医学雑誌は、73 位 Tohoku J Exp Med 1.351 と 118 位の J Nippon Med Sch 0.577 のみです。

それにしても、NEJM、Lancet、JAMA の富士山のような圧倒的存在には驚きます。寄らば大樹の陰と、小生、この 3 つを購読しております。

<http://impactfactor.weebly.com/medicine.html>

(医学雑誌の impact factor)

富士山と言えば、西伊豆からは素晴らしい富士山を望めます。

富士を間近に見ながら山部赤人の雄渾な歌を詠むといつも心から感動します。

東名、新幹線で富士を見たら是非思い出して下さい。

《山部宿禰赤人、不尽（ふじ）の山を望（み）る歌一首、併せて短歌》

天地（あめつち）の分かれし時ゆ

神さびて 高く貴き 駿河なる富士の高嶺を

天の原 振り放（さ）け見れば

渡る日の 影も隠ろひ 照る月の 光も見えず

白雲も い行きはばかり 時じくぞ 雪は降りける

語り継ぎ 言い継ぎゆかむ 富士の高嶺は

反歌

田子の浦ゆ打ち出でて見れば真白にぞ 富士の高嶺に雪は降りける

4. REM 睡眠行動障害 (RBD: Rapid eye movement sleep behavior disorder)

パーキンソン病の患者の 80%は認知症になります。

これを Parkinson's disease dementia と言い、この定義は確立された

パーキンソン病後 1 年以上して発症する認知症を言います。

一方、Dementia with Lewy bodies は、パーキンソニズム発症前または同時、

または運動症状発症後 1 年以内に発症する認知症のことです。

つまりパーキンソン症状後、「1年」で分けるのです（ここがポイント）。
1年以前なら Dementia with Lewy bodies であり、1年以後なら Parkinson's disease dementia なのです。病理は結局どちらも同じようなものです。

RBD(rapid eye movement sleep behavior disorder)は REM 睡眠中に起こる睡眠時随伴症 (parasomnia) で人、動物、昆虫などの夢を見て叫んだり腕で叩いたり、足で蹴ったりします。
ユーチューブに映像がありましたので是非ご覧ください。36秒ほどです。

<https://www.youtube.com/watch?v=rFXYRQ9xPUA>

(REM sleep behavior disorder : RBD、36秒)

RBD があると 70-90%は 15年以内に Parkinsonism か dementia with Lewy を発症するそうです。

RBD は Parkinsonism か Lewy の初期に出現するのです。

REM 睡眠は橋上部の青斑核 (locus coeruleus) 付近でコントロールされます。
青斑核 (locus coeruleus) は覚醒時に持続的発射しREM睡眠で活動停止します。
この付近の病変で RBD (REM sleep behavior disorder) が起こるのです。

Lewy 小体は、延髄背側 IX/X 運動核付近から出現し脳幹を口側に進展→辺縁系→新皮質へと進行することが多く、この為に RBD は Parkinson や Lewy の初期に起こるといいます。
RBD の存在は α -synucleinopathies (Parkinson, Lewy, MSA) と強く関連します。
 α -synucleinopathy とは α -synuclein (Lewy 小体) が蓄積する疾患の総称で、Parkinson、Lewy、MSA があります。

一方、tau 蛋白が蓄積する疾患を tauopathy と言い、アルツハイマー、PSP、FTD があります。
アルツハイマーの神経原線維変化は tau 蛋白です。

α -synucleinopathy も tauopathy も (なんだかカッコいい)、プリオン (ただの蛋白なのに病原菌のように感染する) のように神経 synapse を飛び越え拡散していきます。

4. レヴィの治療

レヴィを治癒させる disease-modifying drug はなく対症療法になります。

ChE 拮抗剤 (rivastigmine: イクセロン、リバスタッチ) は Parkinson's disease with dementia で認知能改善に有効で、レヴィに rivastigmine または donepezil (アリセプト)の標準量を推奨しています。

rivastigmine 投与群の方がコントロールに比し幻視が少なく譫妄、幻視、無関心、抑うつが 30%軽減したといっています。 Donepezil でも軽減します。

河野和彦先生の「コウノメソッド流臨床認知症学、日本医事新報社、2015」によりますとレヴィの認知機能に対して第1選択を rivastigmine (リバスタッチ、パッチ製剤) にしていますが、レヴィは抗精神病薬、パーキンソン治療薬、抗ヒスタミン薬、認知症薬に薬剤過敏性があり、リバスタッチ (パッチ製剤) なら 4.5 mg から 9 mg まで、ドネペジル (アリセプト) なら 0.5-5mg の少量にすべきだとのこと。ドネペジルは 5mg/g の細粒があります。

Lancet の総説では rivastigmine、donepezil の標準量を推奨しています。

Lancet 総説によると、ドパミン系抗パーキンソン薬は幻視を悪化させる可能性があります。あり幻視があれば減量します。

注意すべきは、レヴィ小体型認知症にうっかり向精神薬を使うと薬剤過敏性により運動、認知能の重症化、脳卒中を起こすことがあります。

ただそれでも clozapine (クロザリル、無顆粒球症おこすことあり!)、quetiapine (セロクエル) 少量が使われることがあります。

まとめると幻視がある場合、ドパミン系抗パーキンソン薬を減量できなければ ChE 拮抗剤 (rivastigmine, donepezil) を開始しますが、改善がなければ、quetiapine (セロクエル)、clozapine (クロザリル、12.5-50mg/日) 少量も考慮しますが注意深いモニターが必要です。

小生、レヴィでドパミン、dopamine agonist は当然、使うものだと思っていたのですが、なんと Parkinsonism でのドパミン投与は確立されているけど、Parkinson's disease dementia でのトライアルはなく Parkinsonism ほど効かないのだそうです。また Dementia with Lewy bodies でもドパミンのトライアルはありません。ドパミンの効果はまちまちで、また dopamine agonist の効果はなんと不明だそうです。びっくりです。

ドパミンは幻視を悪化させるため Lewy では使いにくいのですがパーキンソン症状がひどい時は、levodopa (ドパストン、ドパゾール、250 mg/錠) を 50 mg/日から 300-600 mg/日まで注意深く使用します。

RBD 患者周辺にはケガをするような物は置かずベッド周辺にはマットレスを敷け。RBD には clonazepam (リボトリール、ランドセン) や melatonin (ロゼレム) またはその両者が有効です。

Memantine (メマリー) や ChE 拮抗薬が有効なこともあります。

不眠には melatonin (ロゼレム) 少量などを使用します。

西伊豆健育会病院 仲田和正

.....

では、The Lancet 総説、レヴィ小体型認知症の要点 9 つの怒涛の反復です。

- ・レヴィとアルツハイマー鑑別の最大のポイントは幻視の存在！！！！
 - ・認知症初期に幻視があると病的にレヴィ小体型認知症の確率が極めて高い！！！！
 - ・幻視は人、子供、動物が多い。
 - ・初期に REM 睡眠行動障害があるとレヴィ小体型認知症に進展する確率が高い！！！！
 - ・視空間失認はレヴィの 74%、アルツハイマーの 45%であり FTD では稀！
-
- ・レヴィ小体型認知症に抗精神病薬投与すると半数は悪化する！！！！！！
 - ・レヴィにリバスチグミン、ドネペジル有効、ドパミンで幻視悪化。
 - ・レヴィでドパミンのトライアルはなくあまり効かないが使用する。
 - ・診断に MRI は役に立たず PET、SPECT、MIBG 心筋シンチ有効。