

# 第7章 Lewy 小体型認知症

## CQ 7-1

### Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の診断基準と早期診断のポイントは何か

#### 回答

DLBの臨床診断では、国際ワークショップ診断基準改訂版が使用される。また Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5)の診断基準が示されている。病初期には記憶障害が目立たない場合があり、記憶以外の認知機能（注意、遂行機能、視空間認知など）の障害や、レム期睡眠行動異常症、パーキンソニズム、自律神経症状、嗅覚障害、うつ症状などの有無に留意することが早期診断のポイントとなる。

なお、2017年6月に新たなDLB診断基準が発表された。

C

#### 解説・エビデンス

1976年以降、小阪が大脳皮質に広範なLewy小体の出現と進行性認知症を特徴とする一連の症例を報告し、びまん性Lewy小体病を提唱した。神経病理診断では、認知症疾患の20%前後とされ、Alzheimer型認知症に次いで多い変性性認知症疾患である。しかし厚生労働省の班研究によれば、DLBおよび認知症を伴うParkinson病 Parkinson's disease with dementia (PDD)と診断された割合は4.3%である。Lewy小体病 Lewy body disease (LBD)はLewy小体の存在を特徴とする病態のすべてを包含する疾患概念である。LBDには、Parkinson病、PDD、自律神経症状で発症する純粋自律神経不全症 pure autonomic failure (PAF)なども含まれる。またLewy小体は、病理学的検討により、中枢神経系以外、心臓などの末梢交感神経節や消化管などの内臓自律神経系での存在が報告され<sup>1)</sup>、全身性疾患としての理解が広がっている。

1995年第1回国際ワークショップで、Lewy小体型認知症(DLB)の名称と臨床診断基準が提唱された<sup>2)</sup>。第3回ワークショップで診断基準が改訂され、変動する認知障害、パーキンソニズム、繰り返す具体的な幻視の中核的特徴に加えて、示唆的特徴として、レム期睡眠行動異常症、顕著な抗精神病薬に対する過敏性、SPECTあるいはPETイメージングによって示される大脳基底核でのドパミントランスポートの取り込み低下があげられた<sup>3)</sup>(表1)。中核的特徴の2つが該当すればprobable DLB(ほぼ確実)と診断するほか、中核的特徴が1つしか該当しない場合でも、示唆的特徴が1つ以上該当すればprobable DLBと診断する。また中核的特徴を認めない場合、示唆的特徴が1つ以上該当すればpossible DLB(疑い)とする。しかしながら、3つの中核的特徴にレム期睡眠行動異常症REM sleep behavior disorder (RBD)を加えた4症状のうち2つ以上満たした場合の正診率は、感度88%、特異度73%で<sup>4)</sup>、特異度の向

表 1 | DLB の臨床診断基準 (2005)

<p><b>1. 中心の特徴 (DLB の診断に必須)</b> 社会的あるいは職業的機能に支障をきたす程度の進行性認知機能低下としての認知症。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる。</p> <p><b>2. 中核の特徴 (2 つあれば probable DLB, 1 つあれば possible DLB)</b> ・ 注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動 ・ 典型的には、構築された具体的な繰り返される幻視 ・ 特発性のパーキンソニズム</p> <p><b>3. 示唆の特徴 (示唆の特徴が 1 つ以上、中核の特徴が 1 つ以上で probable DLB, 中核の特徴を欠き、1 つ以上の示唆の特徴があれば possible DLB, 示唆の特徴のみでは probable DLB と診断できない)</b> ・ レム期睡眠行動異常症 ・ 抗精神病薬に対する重篤な過敏性 ・ SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下</p> <p><b>4. 支持的特徴 (通常みられるが、診断的特異性は証明されていない)</b> 繰り返す転倒あるいは失神、一過性の説明困難な意識喪失、高度の自律神経機能障害 (例えば起立性低血圧、尿失禁)、幻視以外の幻覚、体系化された妄想、うつ、CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる、SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般的な取り込み低下、MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下、脳波上側頭部の一過性棘波を伴う全般的徐波化</p> <p><b>5. DLB の診断の可能性が低い</b> ・ 局所的な神経徴候や脳画像でみられる脳血管障害の存在 ・ 部分的にあるいは全体的に臨床像を説明する他の身体疾患または脳疾患の存在 ・ 重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソニズムが出現した場合</p> <p><b>6. 症状の時間的連続性</b> DLB は認知症がパーキンソニズムの前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDD は、明らかな Parkinson 病の経過中に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場合では、その臨床的状況に最も適した用語が用いられるべきで、Lewy 小体病 (LBD) といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズム発症の 1 年以内の場合 DLB とする “1 年ルール” を用いることが推奨される。それ以外の期間を採用した場合、データの蓄積や比較に混乱が生じることが予測される。臨床神経病理学的研究や臨床試験などの場合には、両者は Lewy 小体病もしくは <math>\alpha</math> シヌクレイノパチーなどのカテゴリーにまとめてよい。</p>
--

[McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. Neurology. 2005 ; 65(12) : 1863-1872.]

表 2 | Lewy 小体病を伴う認知症 (major neurocognitive disorder with Lewy bodies) の診断基準 (DSM-5)<sup>5)</sup>

<p>A. 認知症の基準を満たす。</p> <p>B. その障害は潜在性に発症し緩徐に進行する。</p> <p>C. その障害は中核の特徴および示唆の特徴の組み合わせによるほぼ確実 (probable) な Lewy 小体病を伴う認知症または疑いのある (possible) Lewy 小体病を伴う認知症の基準を満たす。</p> <p>ほぼ確実 (probable) な Lewy 小体病を伴う認知症では、2 つの中核の特徴、または 1 つ以上の中核の特徴と 1 つの示唆の特徴をもつ。 疑いのある (possible) Lewy 小体病を伴う認知症では、1 つの中核の特徴のみ、または 1 つ以上の示唆の特徴をもつ。</p> <p>(1) 中核的な特徴： (a) 著しく変動する注意および覚醒度を伴う認知の動揺 (b) よく形作られ詳細な、繰り返して出現する幻視 (c) 認知機能の低下に引き続いて起こる自然に発生したパーキンソニズム</p> <p>(2) 示唆的な診断的特徴： (a) レム期睡眠行動異常症の基準を満たす。 (b) 重篤な神経遮断薬に対する過敏性</p> <p>D. その障害は脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の作用、または他の精神疾患、神経疾患、全身性疾患ではうまく説明されない。</p>
--

[日本精神神経学会 日本語版用語監修、高橋 三郎、大野 裕 (監訳) : DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル、609-610、医学書院、2014 年より]

上の必要性を指摘する報告がある。また 2013 年に発行された DSM-5 では Lewy 小体病を伴う認知症 major neurocognitive disorder with Lewy bodies と Lewy 小体病を伴う軽度認知障害 mild neurocognitive disorder with Lewy bodies の診断基準が示されている<sup>5)</sup> (表 2)。

DLB は病初期に記憶障害が目立たない場合が少なくないため、記憶障害以外に注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害などの有無を検討することが重要である。また認知障害のほかにも多様な臨床症状を呈しうる。これらの臨床症状に注目することは DLB の早期診断の手掛かりとして重要である。レム期睡眠行動異常症は前駆段階から、しばしばみられる<sup>6)</sup>。このほか Alzheimer's disease の早期や前駆段階と比較した研究では、パーキンソニズム<sup>6-8)</sup>、歩行の障害<sup>8)</sup>、自律神経症状<sup>6,9)</sup>、嗅覚障害<sup>9)</sup>、幻視<sup>6-8)</sup>、せん妄<sup>7,8)</sup>、睡眠障害や精神症状<sup>9)</sup>などが DLB の早期より多くみられることが報告されている。DLB などのシヌクレイノパチーとタウオパチーの症状の比較で、シヌクレイノパチーは幻覚、妄想、RBD を呈しやすく、タウオパチー

表 3 | DLB の臨床診断基準 (2017)<sup>13)</sup>

DLB の診断には、社会的あるいは職業的機能や、通常の日常活動に支障を来す程度の進行性の認知機能低下を意味する認知症であることが必須である。初期には持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる。

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

- ・注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
- ・繰り返し出現する構築された具体的な幻視
- ・認知機能の低下に先行することもあるレム期睡眠行動異常症
- ・特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち 1 つ以上：動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛

**2. 支持的特徴**

抗精神病薬に対する重篤な過敏性；姿勢の不安定性；繰り返す転倒；失神または一過性の無反応状態のエピソード；高度の自律機能障害 (便秘、起立性低血圧、尿失禁など)；過眠；嗅覚鈍麻；幻視以外の幻覚；体系化された妄想；アパシー、不安、うつ

**3. 指標的バイオマーカー**

- ・SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
- ・MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下
- ・睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認

**4. 支持的バイオマーカー**

- ・CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる
- ・SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下 (FDG-PET により cingulate island sign を認めることあり)
- ・脳波上における後頭部の著明な徐波活動

**Probable DLB は、以下により診断される**

- a. 2 つ以上の中核的特徴が存在する
  - または
  - b. 1 つの中核的特徴が存在し、1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在する
- Probable DLB は指標的バイオマーカーの存在のみで診断するべきではない

**Possible DLB は、以下により診断される**

- a. 1 つの中核的特徴が存在するが、指標的バイオマーカーの証拠を伴わない
- または
- b. 1 つ以上の指標的バイオマーカーが存在するが、中核的特徴が存在しない

**DLB の診断の可能性が低い**

- a. 臨床像の一部または全体を説明しうる、他の身体疾患や脳血管疾患を含む脳障害の存在 (ただし、これらは DLB の診断を除外せず、臨床像を説明する複数の病理を示しているかもしれない)
- b. 重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソニズムが出現した場合

DLB は認知症がパーキンソニズムの前か同時に出現したときに診断されるべきである。PDD は、明らかな Parkinson 病の経過中に起こった認知症を記載するために用いられるべきである。実際の場合では、その臨床状況に最も適した用語が用いられるべきで、Lewy 小体病 (Lewy Body Disease) といった総称がしばしば役立つ。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズム発症の 1 年以内の場合 DLB とする “1 年ルール” を用いることが推奨される。

[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 : 1-13.]

は脱抑制やアパシーを呈しやすいとの報告がある<sup>10)</sup>。核医学検査では、metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィがDLBの早期診断に有用と報告されている<sup>11,12)</sup>。DLBでは抗精神病薬への過敏性や失神、転倒など、予後悪化に直結する因子が多く、適切な疾患マネジメントのためには病早期からの適切な診断が重要である。

なお2017年6月に新たなDLB診断基準が発表された<sup>13)</sup>(表3)。この診断基準では、2つ以上の中核的臨床的特徴が存在するか、1つの中核的臨床的特徴が存在し、1つ以上の指標的バイオマーカーが存在する場合probable DLBと診断される。2005年のDLB診断基準においてRBDは示唆的特徴とされていたが、今回の診断基準では中核的特徴として新たに位置づけられている。

## 文献

- 1) Gelpi E, Navarro-Otano J, Tolosa E, et al. Multiple organ involvement by alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Mov Disord.* 2014 ; 29 : 1010-1018.
- 2) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology.* 1996 ; 47 : 1113-1124.
- 3) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005 ; 65 : 1863-1872.
- 4) Ferman TJ, Boeve BF, Smith GE, et al. Inclusion of RBD improves the diagnostic classification of dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2011 ; 77 : 875-882.
- 5) American Psychiatric Association : Diagnostic and Statistical manual of Mental Disorders, Fifth edition (DSM-5). American psychiatric Publishing, 2013.
- 6) Boeve BF. Mild cognitive impairment associated with underlying Alzheimer's disease versus Lewy body disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2012 ; 18S1 : S41-S44.
- 7) Jicha GA, Schmitt FA, Abner E, et al. Prodromal clinical manifestations of neuropathologically confirmed Lewy body disease. *Neurobiology of Aging.* 2010 ; 31 : 1805-1813.
- 8) Auning E, Rongve A, Fladby T, et al. Early and Presenting Symptoms of Dementia with Lewy Bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011 ; 32 : 202-208.
- 9) Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, et al. Retrospective Survey of Prodromal Symptoms in Dementia with Lewy Bodies : Comparison with Alzheimer's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012 ; 33 : 273-281.
- 10) Cummings JL. Toward a molecular neuropsychiatry of neurodegenerative diseases. *Ann Neurol.* 2003 ; 54 : 147-154.
- 11) 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 : e0120540.
- 12) Oda H, Ishii K, Terashima A, et al. Myocardial scintigraphy may predict the conversion to probable dementia with Lewy bodies. *Neurology.* 2013 ; 81 : 1741-1745.
- 13) 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 : 1-13.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

#1 "Lewy Body Disease/diagnosis" [Mesh] OR ((Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI])) AND ("Early Diagnosis" [Mesh] OR early OR "diagnostic criteria" OR "diagnostic accuracy" OR "diagnostic classification" [TI] OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR "differential diagnosis")

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH = 診断的利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH OR 診断/TI) AND (早期診断/TH OR 早期/TI OR 診断基準/AL)

## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)と認知症を伴う Parkinson 病 Parkinson's disease with dementia (PDD)の臨床・病理学的異同は何か

### 回答

① Lewy 小体病 Lewy body disease (LBD) は Lewy 小体を病理学的特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である。② DLB と PDD の間に本質的な違いがあるという証拠はない。DLB と PDD は LBD という 1 つの疾患スペクトラムで捉えることができる。③ 研究などで用いられる操作的な基準として、認知症がパーキンソニズムに先行した場合 DLB、パーキンソニズムが認知症に 1 年以上先行した場合 PDD とする指摘もある。

### 解説・エビデンス

#### 1. DLB と PDD の用語上の問題

DLB は、 $\alpha$ シヌクレインを主要構成成分とする Lewy 小体の出現を神経病理学的特徴とする認知症を指す用語として、1995 年第 1 回 DLB 国際ワークショップで提案された<sup>1)</sup>。一方、Parkinson 病 (PD) としての経過後に認知症を発症した場合、「認知症を伴う Parkinson 病 (PDD)」と呼ばれてきた。国際ワークショップでは、パーキンソニズムが認知症発症の 1 年以上前から存在する場合を PDD とし、認知症発症がパーキンソニズム発症前、あるいはパーキンソニズム発症後 1 年以内であれば DLB とした (1 年ルール)<sup>1)</sup>。この 1 年ルールはその後の第 3 回ワークショップにおいても存続している<sup>2)</sup>。ただしこのルールは研究などで用いられる操作的な基準に過ぎない。

#### 2. DLB と PDD の異同

DLB のパーキンソニズムは、PDD と比較して安静時振戦や左右差が少ない、処理速度、視空間認知機能、遂行機能、注意機能などの認知機能障害は DLB のほうがより大きい、病理学的に、DLB のほうが Alzheimer 病理の併存が多く<sup>3)</sup>、また PDD の黒質の神経細胞脱落は DLB より高度なことなどが報告されている<sup>4)</sup>。しかしながら、両者の間に質的な差があるという証拠はない<sup>5)</sup>。

2006 年に開かれた PDD と DLB との境界に関するカンファレンスでは、「DLB と PDD の臨床症状と経過の違いから両者を区別することは正当化されるが、両者は  $\alpha$ シヌクレイン封入体という共通の病変を有することから、病因研究のためには単一の LBD モデルがより有用と考えられる」と結論している<sup>4)</sup>。なお PDD の診断基準も提唱されている (表 1, 2)。中核的特徴として Parkinson 病と Parkinson 病の経過中に出現し進行する認知障害があげられ、アパシー、抑うつ気分あるいは不安感、複雑で構築化された幻視、被害妄想、不貞妄想あるいは幻

表 1 | PDD の診断基準

<p><b>I. 中核的な特徴 (core features)</b></p> <p>1. Queen Square Brain Bank の診断基準による Parkinson 病の診断</p> <p>2. 認知症は、Parkinson 病の経過中に潜在性に発症し緩徐に進行する。そして病歴、臨床、認知機能検査によって、1つ以上の認知領域が障害され、認知機能は病前のレベルよりも低下し、運動障害あるいは自律神経障害とは無関係に、日常生活(社会、職業、パーソナルケア)に支障をきたす程度の障害から診断される</p> <p><b>II. 関連する臨床的特徴</b></p> <p>1. 認知面の特徴</p> <p>注意：自発的注意 spontaneous attention、焦点的注意 focused attention の障害、注意課題 attentional task の遂行能力の低下、遂行能力は、1日のうちでも、また日によっても変動する</p> <p>遂行機能：発動、計画、概念形成、規則性の発見、注意シフト、注意の保持を必要とするタスクにおける障害、精神活動の緩慢化 bradyphrenia</p> <p>視空間機能：視空間見当識、知覚または構成を必要とする課題における障害</p> <p>記憶：最近の出来事についての自由再生、あるいは新しいことを学習することが必要な課題の障害。記憶は通常ヒントがあれば改善する、再認は自由再生よりも保たれる</p> <p>言語：中核的な機能はたいてい保たれる。喚語障害や複雑な文章を理解する障害がみられることがある</p> <p>2. 行動面の特徴</p> <p>アパシー：自発性の低下、動機、興味、努力を要する行動の喪失</p> <p>人格の変化と、抑うつ症状や不安を含む気分の変化</p> <p>幻覚：通常は複雑な、構築された人物、動物、物体などの幻視</p> <p>妄想：通常は被害的な妄想、不貞妄想あるいは幻の同居人</p> <p>日中の過度の眠気</p> <p><b>III. PDD を排除しないが、診断を不確かにする特徴</b></p> <p>認知症の原因とは判定されないが、認知機能障害の原因となりうる他の異常の存在(例えば、脳画像で認められる脳血管障害の存在)</p> <p>運動症状の出現と認知症症状出現の時間差が不明</p> <p><b>IV. 認知障害の原因として他の状態や疾患が示唆されるような以下の特徴があれば、PDD の診断は不可能となる</b></p> <p>全身疾患や全身の異常、または薬剤中毒による急性錯乱状態や、DSM-IV の大うつ病など、他の状態による認知症症状や行動症状</p> <p>NINDS-AIREN の診断基準による “probable vascular dementia” に一致した特徴(神経学的検査において、片麻痺、感覚低下などの局所徴候および脳画像から脳血管性障害の証拠、そして、この両者の関係は以下の1つ以上によって示される：脳卒中後3か月以内の認知症の発症、認知機能の突然の悪化、変動し階段状に進行する認知障害)</p>
--

[Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007 ; 22(12) : 1689-1707.

日本語訳は、水上勝義. パーキンソン病型認知症. 岡崎祐士 総編集, 中根允文, 山内俊雄 監修. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 東京: 中山書店; 2013 : 63-69. を用いた]

表 2 | probable PDD と possible PDD の診断基準

<p><b>probable PDD</b></p> <p>A. 中核的な特徴：両者とも存在する</p> <p>B. 関連する臨床的特徴：</p> <p>4つの認知領域の障害(変動する注意の障害、遂行機能障害、視空間認知障害、ヒントで改善する自由再生の障害)のうち少なくとも2つを含む、典型的な認知機能低下のプロフィール</p> <p>行動症状(アパシー、抑うつ気分あるいは不安感、幻覚、妄想、過度の日中の眠気)のうち少なくとも1つの存在は、PDD を支持する。しかし行動症状がなくても PDD を除外しない</p> <p>C. 表 1 の III に挙げられた特徴は存在しない</p> <p>D. 表 1 の IV に挙げられた特徴は存在しない</p> <p><b>possible PDD</b></p> <p>A. 中核的な特徴：両者とも存在する</p> <p>B. 関連する臨床的特徴：</p> <p>著明なあるいは感覚性(流暢性)の失語、または注意機能が保持された記銘障害型の健忘(ヒントが与えられても、再認課題でも改善しない)など、1つあるいはそれ以上の認知機能の領域における非典型的な認知障害のプロフィール</p> <p>行動症状は存在してもしなくてもよい</p> <p>C. 表 1 の III に挙げられた特徴が1つ以上存在する</p> <p>D. 表 1 の IV に挙げられた特徴は存在しない</p>
---

[Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 2007 ; 22(12) : 1689-1707.

日本語訳は、水上勝義. パーキンソン病型認知症. 岡崎祐士 総編集, 中根允文, 山内俊雄 監修. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 東京: 中山書店; 2013 : 63-69. を用いた]

の同居人などの妄想，過度の日中の眠気は PDD に関連する臨床的特徴にあげられている<sup>6,7)</sup>。

$\alpha$  シヌクレインを主要構成成分とする Lewy 小体が<sup>8)</sup>，脳の神経細胞内や自律神経領域に多発する。分布によって，びまん型（新皮質型），辺縁型，脳幹型，脳幹部にほとんどみられない大脳型に分類される。また多くの例で Alzheimer 病変を合併し，その程度により Alzheimer 型，通常型，Alzheimer 病変がみられない純粋型に分類される。病変の広がりには，延髄から上行，扁桃核から大脳皮質あるいは脳幹への進展，大脳皮質から脳幹方向への下行などいくつかの進展形式がある。このような病理の多様性が LBD の表現型のスペクトラムの広がりをもたらすと考えられている。

## 文献

- 1) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology*. 1996 ; 47(5) : 1113-1124.
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 ; 65(12) : 1863-1872.
- 3) Morra LF, Donovick PJ. Clinical presentation and differential diagnosis of dementia with Lewy bodies : a review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2014 ; 29(6) : 569-576.
- 4) Lippa CF, Duda JE, Grossman M, et al. DLB and PDD boundary issues : diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology*. 2007 ; 68(11) : 812-819.
- 5) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成合同委員会 編，日本神経学会 監修. 認知症疾患治療ガイドライン 2010. コンパクト版 2012. 東京：医学書院；2010.
- 6) Emre M, Aarsland D, Brown R, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007 ; 22(12) : 1689-1707.
- 7) 水上勝義. パーキンソン病型認知症. 岡崎祐士 総編集，中根允文，山内俊雄 監修. ICD-10 精神科診断ガイドブック. 東京：中山書店；2013 : 63-69.

## 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 5 日(日)，2015 年 8 月 18 日(火)

#1 ("Lewy Body Disease/diagnosis" [Mesh] OR ((Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ((("Parkinson Disease" [Mesh] AND (Dementia [Mesh] OR "Cognition Disorders" [Mesh])) OR "Parkinson's disease dementia" OR "Parkinson disease dementia" OR PDD) OR ((("Lewy Body Disease/diagnosis" [Mesh] OR ((Lewy body" OR "Lewy bodies") AND "Dementia/diagnosis" [Majr])) AND ("Parkinson Disease/diagnosis" [Mesh] OR ("Parkinson disease" AND diagnosis [TI])) AND (criteria OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] OR "Incidence" [Mesh] OR "differential diagnosis" [TI] OR "pathologic diagnosis"))

医中誌検索：2015 年 7 月 6 日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND (Parkinson 病/TH OR Parkinson 病/TI OR パーキンソン病/TI) AND (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI)

## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の検査・画像所見の特徴は何か

### 推奨

DLB ではドパミントランスポーターシンチグラフィ、metaiodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィでの取り込み低下が特徴的である。CT/MRI では内側側頭葉が比較的保たれる。また脳血流 SPECT/FDG-PET で後頭葉の血流・糖代謝の低下がみられる。 1A

### 解説・エビデンス

DLB では  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィやドパミントランスポーターシンチグラフィ（イオフルパン SPECT）にて取り込み低下がみられる。前者は 2012 年 3 月厚生労働省医療課長通知により、PD または DLB の診断のための使用を保険審査上認められ、後者は 2014 年より DLB 診断のための保険適用検査となっている。とりわけ  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィでは他の変性疾患に伴うパーキンソニズムを呈する疾患（多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症など）との鑑別に有用であり<sup>1)</sup>、ドパミントランスポーターシンチグラフィは Alzheimer 病との鑑別において有用性が高い<sup>2)</sup>。 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィとドパミントランスポーターシンチグラフィを組み合わせると、DLB と Alzheimer 型認知症は感度 96.1%、特異度 90.7%で鑑別できるとする報告もある<sup>3)</sup>。また、臨床上重要となる DLB と非 DLB 型認知症の鑑別診断能については、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィで感度 93%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 98%、ドパミントランスポーターシンチグラフィで感度 90%、特異度 76%、陽性的中率 49%、陰性的中率 97%と報告されている<sup>4)</sup>。

ドパミントランスポーターシンチグラフィを診断に応用するには、以下の点に注意する。

- ① DLB と他のパーキンソニズム（進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、大脳皮質基底核変性症など）との鑑別は、両者ともにシナプス前障害を有するために鑑別は困難である。
- ② 血管性パーキンソン症候群では正常から軽度脱落、薬剤性パーキンソン症候群では正常を示すが<sup>5)</sup>、服用している薬剤を知っておく必要がある。
- ③ 三環系抗うつ薬や選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)、その他（コカイン、アンフェタミン、リタリン、モディオダールなど覚醒作用のある薬剤）などはドパミントランスポーターやセロトニントランスポーターへの作用機序を有する薬剤との相互作用はイメージング結果に影響を及ぼすため、休薬や代替薬使用を考慮するべきである。コリンエステラーゼ阻害薬、レボドパや MAOB 阻害薬などの抗 Parkinson 病薬については検査結果にあまり影響しない<sup>5)</sup>。
- ④ 妊婦や脳イメージングに不同意の者、コカインなどの興奮性物質に対する過敏性がある者は全体的禁忌である。イオフルパンが母乳に排出されるかは明確でないが、授乳は相対的



禁忌である<sup>5)</sup>。

- ⑤肝機能障害, アルコール過敏, 排尿障害, アレルギー体質の患者には同意を得たうえで慎重に投与する。

頭部MRIでは海馬, 海馬傍回は比較的保たれるが, 脳幹部の萎縮について脳容積計測Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)などの統計解析で診断できる場合もある<sup>6)</sup>。脳血流シンチグラフィではAlzheimer型認知症でもDLBでも後頭葉, 後部帯状回, 楔前部の血流低下がみられ, 両者の鑑別はしばしば困難であるが, Alzheimer型認知症では海馬の血流が低下するのに対してDLBでは比較的保たれ, DLBではAlzheimer型認知症に比較して一次視覚野の血流, 代謝の低下が早期からみられることも特徴である<sup>7)</sup>。25例のprobable DLB患者を対象とした脳血流シンチグラフィの解析では68%に後頭葉血流低下をきたしたとする報告がある<sup>8)</sup>。脳血流シンチグラフィでDLBの診断が難しい場合はMIBG心筋シンチグラフィと組み合わせると診断精度が増すことも報告されている<sup>9)</sup>。

以上のことから, DLBにおいてはMIBG心筋シンチグラフィ, ドパミントランスポーターシンチグラフィ, MRIのVSRAD, 脳血流シンチグラフィ検査にてそれぞれ特徴的な異常が認められるが, 単一の検査で診断が難しい場合は複数の検査を組み合わせることで診断精度が増すことが期待される。

さらに, アミロイドPET検査にてDLBではAlzheimer型認知症と同様に取り込み上昇がみられ, コリンエステラーゼ(ChE-PET)では後頭葉を中心にChEの取り込みが低下することが知られている<sup>10)</sup>。

また, 脳脊髄液のバイオマーカーではParkinson病と同様にDLBで $\alpha$ シヌクレイン値が低いとする報告が多いが有用性は現時点で確立していない。リン酸化 $\alpha$ シヌクレインや $\alpha$ シヌクレインオリゴマーがDLBの脳脊髄液中でパーキンソン病同様高いとする報告がある<sup>11)</sup>。またDLBではコントロールに比較して脳脊髄液の $A\beta_{42}$ 値が低い例が報告されている<sup>12)</sup>。

2016年12月に米国フロリダにてDLBの国際会議が開催され, 2017年6月にDLBの新診断基準が発表された(237頁CQ7-1を参照)。そのなかで示唆的バイオマーカーとして, 1) ドパミントランスポーターシンチグラフィによる基底核での取り込み低下, に加えて新たに2) MIBG心筋シンチグラフィによる取り込み低下, 3) 睡眠ポリグラフ polysomnography (PSG)による, 筋緊張低下を伴わないレム期睡眠 REM sleep without atonia (RWA)の確認が加えられた。とくにレム期睡眠時の筋緊張異常はレビー小体病理に非常に特異性が高く, レム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD)の既往のある認知症患者の90%以上はシヌクレイノパチーである可能性があり, その他のバイオマーカーが陰性であっても重要な兆候と認識された。

## 文献

- 1) Yoshita M, et al. Diagnostic Accuracy of 123I-Meta-Iodobenzylguanidine Myocardial Scintigraphy in Dementia with Lewy Bodies : A Multicenter Study. PLoS ONE. 2015 ; 10(3) : e0120540.
- 2) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al. : DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies : a phase III, multicentre study. Lancet Neurol. 2007 ; 6(4) : 305-313.
- 3) Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, et al. Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015
- 4) Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, et al. : SCILLA Working Group. 123I-2 $\beta$ -carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and 123 I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias : A comparative study. Ann Neurol.

- 2016 ; 80(3) : 368-378.
- 5) 日本核医学会, 日本脳神経核学研究会編. イオフルパン診療ガイドライン, 第1版. 2014. 7-8.
  - 6) Nakatsuka T, Imabayashi E, Matsuda H, et al. Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. *Neuroradiology*. 2013 ; 55(5) : 559-566.
  - 7) Fujishiro H, et al. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism : Prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*, 2013 ; 334(1-2) : 48-54.
  - 8) Tateno M, Kobayashi S, Shirasaka T, et al. Comparison of the usefulness of brain perfusion SPECT and MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008 ; 26(5) : 453-457.
  - 9) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, et al. Comparative value of brain perfusion SPECT and [(123)I] MIBG myocardial scintigraphy in distinguishing between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 ; 33(3) : 248-253.
  - 10) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*. 2009 ; 73(4) : 273-278.
  - 11) Zhou B, Wen M, Yu WF, et al. The Diagnostic and Differential Diagnosis Utility of Cerebrospinal Fluid  $\alpha$ -Synuclein Levels in Parkinson's Disease : A Meta-Analysis. *Parkinsons Dis*. 2015 ; 2015 : 567386.
  - 12) Maetzler W, Stapf AK, Schulte C, et al. Serum and cerebrospinal fluid uric acid levels in Lewy body disorders : associations with disease occurrence and amyloid- $\beta$  pathway. *J Alzheimers Dis*. 2011 ; 27(1) : 119-126.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

- #1 ("Lewy Body Disease/diagnosis" [Mesh] OR ((Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND "Diagnostic Imaging" [Mesh] OR "3-Iodobenzylguanidine/diagnostic use" [Mesh] OR "Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins" [Mesh] OR "magnetic resonance imaging" OR "single-photon emission computed tomography" OR "positron emission tomography" OR DAT scan\* OR neuroimaging OR MRI OR SPECT OR MIBG OR PET) OR "Lewy Body Disease/cerebrospinal fluid" [Majr] OR ("Lewy Body Disease/radionuclide imaging" [Mesh] OR ((("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND dementia [TI] AND (diagnosis [TI] OR diagnoses [TI] OR diagnostic [TI]))) AND ("Fluorodeoxyglucose F18/diagnostic use" [Mesh] OR "3-Iodobenzylguanidine/diagnostic use" [Mesh] OR "Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins/analysis" [Majr] OR Metaiodobenzylguanidine OR meta-iodobenzylguanidine OR MIBG)

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日(月)

- #1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH= 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH) AND (画像診断/TH OR "Dopamine Plasma Membrane Transport Proteins"/TH OR DAT スキャン OR DAT-scan OR DAT イメージング OR MRI/TI OR 磁気共鳴画像法 OR 磁気共鳴断層撮影 OR 磁気共鳴映像法 OR 核磁気共鳴画像法 OR SPECT/TI OR 単一光子放射断層撮影 OR 単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR 単光子コンピュータ断層撮像 OR 単光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR シングルフォトン核医学断層撮影法 OR Iobenguane/TH OR MIBG OR PET/TI OR ポジトロン放出断層撮影 OR 陽電子放射型断層撮影法)

## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の経過と予後はどのようなものか

### 回答

認知機能障害の進行について DLB と Alzheimer 型認知症に違いはみられないとする報告が多い。初診時や診断された時点から入院や死亡に至るまでの期間が DLB のほうがより短いとする報告がある。

C

### 解説・エビデンス

DLB と Alzheimer 型認知症の経過や予後を比較したいいくつかの研究がある。認知機能障害の進行<sup>1-6)</sup> や生活機能障害の進行<sup>1,2)</sup> については、DLB と Alzheimer 型認知症に違いがみられないとする報告が多い。最近のメタ解析の結果でも、認知障害の進行に差は認められていない<sup>7)</sup>。一方、初診からエンドポイント（入所、入院、死亡）までの期間が DLB のほうが短いとする報告<sup>6)</sup> や、認知症発症時から<sup>5,8)</sup>、あるいは診断時からの生存期間は DLB のほうが短いとする報告がある<sup>9)</sup>。いずれにしても肺炎などの合併症が予後を悪化させることに留意する。

#### 文献

- 1) Stavitsky K, Brickman AM, Scarmeas N, et al. The progression of cognition, psychiatric symptoms, and functional abilities in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2006 ; 63(10) : 1450-1456.
- 2) Lopez OL, Wisniewski S, Hamilton RL, et al. Predictors of progression in patients with AD and Lewy bodies. *Neurology*. 2000 ; 54(9) : 1774-1779.
- 3) Ballard C, O'Brien J, Morris CM, et al. The progression of cognitive impairment in dementia with Lewy bodies, vascular dementia and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001 ; 16(5) : 499-503.
- 4) Helmes E, Bowler JV, Merskey H, et al. Rates of cognitive decline in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003 ; 15(2) : 67-71.
- 5) Williams MM, Xiong C, Morris JC, et al. Survival and mortality differences between dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease. *Neurology*. 2006 ; 67(11) : 1935-1941.
- 6) Hanyu H, Sato T, Hirao K, et al. Differences in clinical course between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2009 ; 16(2) : 212-217.
- 7) Breive MH, Chwiszczuk LJ, Hynninen MJ, et al. A systematic review of cognitive decline in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2014 ; 6(5-8) : 53.
- 8) Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly : the Hisayama study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 ; 80(4) : 366-370.
- 9) Stubendorff K, Hansson O, Minthon L, et al. Differences in survival between patients with dementia with Lewy bodies and patients with Alzheimer's disease-measured from a fixed cognitive level. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011 ; 32(6) : 408-416.

#### 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body")

AND ("Disease Progression" [Mesh] OR "Prognosis" [Mesh] OR clinical course\* OR progression OR prognosis) OR ("Lewy Body Disease" [Majr] OR (("Lewy body" OR "Lewy bodies") AND dementia [TI])) AND ("Disease Progression" [Mesh] OR "Prognosis" [Mesh] OR clinical course\* OR progression [TI] OR prognosis [TI])

医中誌検索：2015年7月6日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH=予後) OR 予後/TH OR 予後/TI OR 自然経過/AL)

# Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)に対する治療方針はどのように立てるか

## 回答

DLB に対する治療方針としては、さまざまな臨床症状に対する対症的治療を計画する。それには薬物療法と非薬物療法が含まれる。

A

## 解説・エビデンス

DLB には認知機能障害、幻覚、妄想、うつ症状、アパシー、レム期睡眠行動異常をはじめとする認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)、錐体外路症状、自律神経症状が認められる。症状はさまざまであるため、患者ごとに治療の主要な標的とすべき臨床症状を見定め、治療方針を立てる (図 1)。

DLB に対する治療は、非薬物療法と薬物療法に大別される。DLB は薬物療法で有害事象が現れやすいため、非薬物療法が特に重要である。非薬物療法はケアや環境整備などからなる。認知機能障害に対してドネペジルが用いられるようになったが、BPSD、運動障害、自律神経

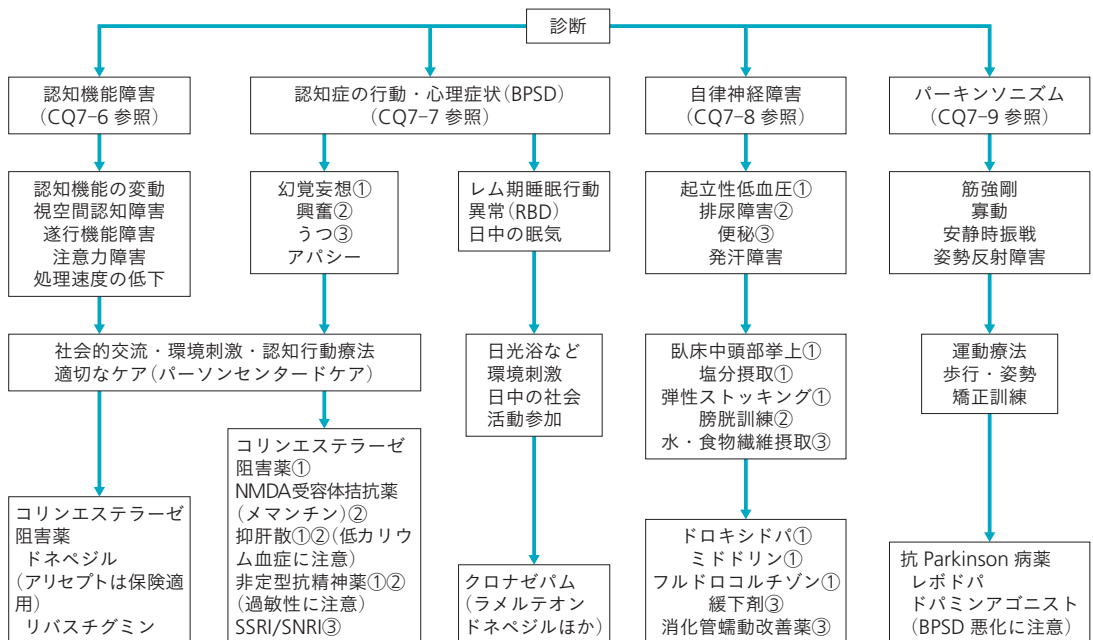


図 1 | DLB の臨床症状に応じた治療方針のアルゴリズム

図中の番号は症状と治療の対応関係を表す(例: ①の症状には①の薬剤を用いる)。一部の治療については適応外使用も含む。

障害に対しては対症的治療薬による薬物療法と同時か、あるいは薬物療法に先行して実施されるべきである。第3回国際DLBワークショップ(2003)におけるDLBのマネジメントについての討議を参照されたい<sup>1)</sup>。

## 文献

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 ; 65(12) : 1863-1872.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

- #1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND ("Cognition Disorders/therapy" [Mesh] OR ((cognition disorder\* OR cognitive disorder\*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR ("Lewy Body Disease/drug therapy" [Majr] OR (("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND (donepezil OR rivastigmine))) OR ("Dementia/drug therapy" [Majr] AND "Parkinson Disease/complications" [Mesh])) AND ("Cognition/drug effects" [Majr] OR ((cognitive function\* OR cognitive assessment\* OR cognitive subscale\*) AND improve\*))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日(月)

- #1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND (認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND ((SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI)

## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の認知機能障害の薬物療法はあるか

### 推奨

DLB 患者の認知機能障害に対してコリンエステラーゼ阻害薬の有効性を示す報告がある。

1B

### 解説・エビデンス

DLB の認知機能障害についてはコリンエステラーゼ阻害薬やメマンチンの有用性が報告されている<sup>1)</sup>。本邦では DLB の認知機能障害に対して、アリセプトが保険適用である。これまで行われた 10 のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) のメタ解析では、両者とも安全性は高く全般的印象度 clinical global impression of change (CGIC) は改善するが、認知機能改善効果はコリンエステラーゼ阻害薬のみに認められている<sup>1)</sup>。また、2012 年のコクランレビューによると、認知症とはいえないレベルの認知機能障害を呈した Parkinson 病 cognitive impairment in Parkinson's disease (CIND-PD)、認知症を伴う Parkinson 病 Parkinson's disease with dementia (PDD)、DLB 患者を対象とした 6 つの大規模試験では、特に PDD において全般評価、認知機能、行動障害、ADL の改善がコリンエステラーゼ阻害薬で示されたが、DLB 患者を対象とした 1 つの試験では有意な改善は示されなかった<sup>2)</sup>。Lewy 小体病を対象とした 2016 年の 17 の大規模試験のメタアナリシスの結果ではコリンエステラーゼ阻害薬は運動症状を損なうことなく、認知機能改善に有用であるとしている<sup>3)</sup>。

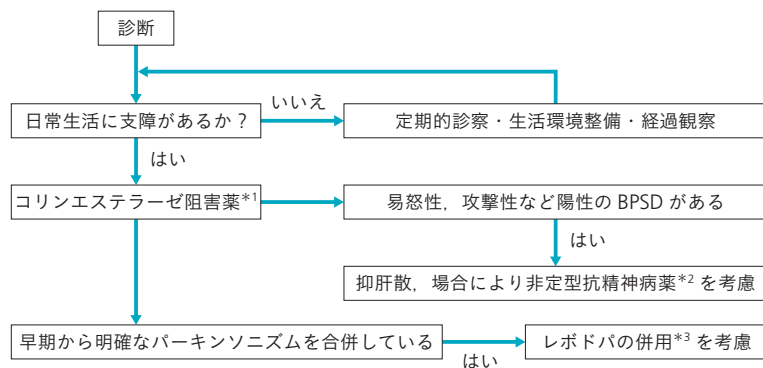
DLB/PDD の薬物療法アルゴリズムを図 1 に示す。

#### 1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

##### a. ドネペジル

4 つのオープンラベル試験にて DLB 患者の認知機能改善効果が示されている。わが国ではドネペジル 5 mg、10 mg 内服により Mini Mental State Examination (MMSE)、Neuropsychiatric Inventory (NPI)-2 スコア (幻覚と認知機能) の改善効果がランダム化比較試験にて示されている<sup>4)</sup>。NPI-10 スコアの有意差はなかったが、下位項目での認知症症状の変動には有効であり、高用量 (10 mg) 群では介護負担の改善も示された。さらに多施設共同オープンラベル長期試験 (52 週) では認知機能の変動、NPI-4 の改善もみられている<sup>5)</sup> [ドネペジルの BPSD に対する効果の詳細は CQ7-7 (254 頁) を参照]。その後、56 週の長期試験も行われ、ドネペジル 5 mg 群、10 mg 群での忍容性、認知機能改善効果の維持が認められた<sup>6)</sup>。DLB 患者へのプラセボ対照二重盲検試験 (Phase III) の結果では、MMSE は 10 mg 群のみ有効で、5 mg 群では有意差はなかった<sup>7)</sup>。

一方、PDD に対しても認知機能改善効果を示すランダム化比較試験が報告されている<sup>8)</sup>。



- \*1 DLBにはアリセプトのみ保険適用。  
(PDDにはリバスチグミン、ドネペジルの有効性のエビデンスがあるが、わが国での保険適用なし)
- \*2 過敏症に十分に注意する。
- \*3 幻視・妄想などの精神症状の増悪に注意する。

図 1 | DLB/PDD の薬物療法アルゴリズム

## b. リバスチグミン

DLBを対象としたRCTにおいてリバスチグミン経口薬投与群にてMMSE、臨床全般評価の改善は有意ではなかったが、コンピュータ化認知機能評価システムに対する反応時間の改善、とりわけ注意力の改善効果が認められている<sup>9)</sup>。PDDを対象としたRCTではAlzheimer's Disease Assessment Scale cognitive subscale (ADAS-cog)などの複数の認知機能評価項目にて有意に改善効果を認めている<sup>10)</sup>。リバスチグミンのPDDの認知機能障害に対する効果は、海外ではヨーロッパ神経学会連盟 (EFNS) でのエビデンスレベルはグレード1、推奨レベルはAであり、米国神経学会 (AAN) でのエビデンスレベルはグレード2、推奨レベルはBと高いものとなっている<sup>11)</sup>。

## c. ガランタミン

DLB患者を対象とした24週オープンラベル試験では臨床全般評価、認知機能 (ADAS-cog) の改善が示されている<sup>12)</sup>。

## 2. NMDA 受容体拮抗薬：メマンチン

72名のDLBもしくはPDD患者に対する24週間のプラセボ比較RCTにおいて、注意力を要する認知機能テスト (AQT) およびCGICの改善が示されている<sup>13)</sup>が、2015年のWangら<sup>1)</sup>、Matsunagaら<sup>14)</sup>によりに発表されたメタアナリシスの結果では認知機能改善効果は有意ではなかった。

## 文献

- 1) Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86(2): 135-143.
- 2) Rolinski M, Fox C, Maidment I, et al. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 3: CD006504.



- 3) Matsunaga S, Kishi T, Yasue I, Iwata N. Cholinesterase Inhibitors for Lewy Body Disorders : A Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015 ; 28 ; 19(2).
- 4) Mori E, Ikeda M, Kosaka K. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. Donepezil-DLB Study Investigators. *Ann Neurol.* 2012 ; 72(1) : 41-52.
- 5) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, et al. : Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies : results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013 ; 36(3-4) : 229-241.
- 6) Mori E, Ikeda M, Nagai R, et al. Long-term donepezil use for dementia with Lewy bodies : results from an open-label extension of Phase III trial. *Alzheimers Res Ther.* 2015 ; 7(1) : 5.
- 7) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther.* 2015 ; 7(1) : 4.
- 8) Dubois B, Tolosa E, Katzschlager R, et al. Donepezil in Parkinson's disease dementia : a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord.* 2012 ; 27(10) : 1230-1238.
- 9) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet.* 2000 ; 356(9247) : 2031-2036.
- 10) Emre M, Aarsland D, Albanese A, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004 ; 351(24) : 2509-2518.
- 11) Poewe W, Gauthier S, Aarsland D, et al. Diagnosis and management of Parkinson's disease dementia. *Int J Clin Pract.* 2008 ; 62(10) : 1581-1587.
- 12) Edwards K, Royall D, Hershey L, et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies : a 24-week open-label study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2007 ; 23(6) : 401-405.
- 13) Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8(7) : 613-618.
- 14) Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders : systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2015 ; 23(4) : 373-383.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND ("Cognition Disorders/therapy" [Mesh] OR ((cognition disorder\* OR cognitive disorder\*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR ("Lewy Body Disease/drug therapy" [Majr] OR ("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND (donepezil OR rivastigmine)) OR ("Dementia/drug therapy" [Majr] AND "Parkinson Disease/complications" [Mesh])) AND ("Cognition/drug effects" [Majr] OR ((cognitive function\* OR cognitive assessment\* OR cognitive subscale\*) AND improve\*))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND (認知障害/TH OR 認知障害/TI OR 認知機能障害/TI) AND ((SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI)

## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), レム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD)に対する治療はあるか

### 推奨

① BPSD に対する治療薬としては、抑肝散や非定型抗精神病薬の報告があるが、安全性に対する十分な配慮が必要である。② RBD に対しては、クロナゼパムの効果が報告されている。クロナゼパムが使用困難で抑肝散、ラメルテオン、ドネペジルが有効だった症例報告がある。

2C

### 解説・エビデンス

DLB は抗精神病薬の過敏性が認められる場合があり、BPSD の治療としては、非薬物的対応が優先して行われる。また DLB の認知機能障害に対する治療薬であるドネペジルは、BPSD に対しても効果がみられる場合があるため<sup>1)</sup>、その評価も有用である。ドネペジル 5 mg、10 mg 内服により 12 週目における幻覚と認知の変動を評価した Neuropsychiatric Inventory (NPI)-2 や幻覚、妄想、アパシー、うつを評価した NPI-4 に効果がみられた<sup>1)</sup>。ただしその後、DLB 患者に対する第Ⅲ相試験では BPSD に有意な効果がみられていない<sup>2)</sup>。また適応外ではあるが、リバスチグミンについては海外のランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) により NPI-4 スコアに改善が認められている<sup>3)</sup>。

これらの対応で効果が得られない場合、BPSD に対する対症治療薬が用いられる。抑肝散については、DLB 患者 63 人を対象とした 4 週間の多施設共同オープン試験の結果から NPI 総得点、幻覚、妄想、うつ、不安症状に対する改善効果が示されている<sup>4)</sup>。抑肝散は錐体外路症状や抗コリン症状は認められないが、ときに低カリウム血症が発現することがあるので注意する。また、DLB の妄想、幻覚、夜間異常行動、食欲異常などの BPSD に対しては、メマンチンの効果を示す報告がある<sup>5)</sup>。一方、DLB の BPSD に対しては抗精神病薬が使用されることがある。社会保険診療報酬支払基金が設置している審査情報提供委員会から、「原則として器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性に対してクエチアピン、ハロペリドール、ペロスピロン、リスペリドンを処方した場合、当該使用事例を審査上認める」という「医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取り扱い」が出されている<sup>6)</sup>。ただし上述したように DLB は抗精神病薬に対する過敏性がみられる場合があり、注意が必要である<sup>7)</sup>。またハロペリドールは Parkinson 病に対して使用禁忌であり、DLB に対しても原則使用を控えるべきである。

非定型抗精神病薬のなかでは、錐体外路系の副作用が軽いクエチアピンやアリピプラゾールが比較的安全とされる<sup>7)</sup>が、エビデンスに乏しい。クエチアピンについてはケースシリーズで効果が報告されている<sup>8)</sup>。クエチアピン25～75 mg/日の8週間投薬で、DLB 9例のうち5例の興奮、幻覚、妄想に改善がみられた。ただし3例は眠気や起立性低血圧のため中止となった。またDLB 23例、PDD 9例、パーキンソニズムがみられるAlzheimer型認知症8例を対象にした、クエチアピン25～150 mg (平均投与量120 mg)/日を用いた10週間のプラセボ対照二重盲検比較試験では精神病症状や興奮に対する効果が否定されている<sup>9)</sup>。

リスペリドンについては9例の精神病症状を呈したPDDの入院患者に対する効果が報告されている<sup>10)</sup>。リスペリドン(退院時平均投与量 $1.9 \pm 0.65$  mg/日)により精神病症状や焦燥の改善を認めた。しかし31例のDLBに対するリスペリドンとcitalopramを用いた12週間の二重盲検比較試験において、リスペリドン群はMini Mental State Examination (MMSE)と精神病症状が悪化し、65%が副作用のため中止された<sup>11)</sup>。

またオランザピンについてはAlzheimer型認知症の精神病症状に対する二重盲検比較試験における、29例のDLBに対するサブ解析結果が報告されている<sup>12)</sup>。オランザピン5 mg/日によるDLBの精神病症状の改善が認められている。一方8例のDLBに対するオランザピン2.5～7.5 mg/日の試験では、2例にBPSDの改善を認めたが、3例はオランザピン2.5 mg/日で副作用のため中止となった<sup>13)</sup>。このようにDLBのBPSDに対する非定型抗精神病薬の効果に関する報告はみられるものの、副作用による中止も少なくないため、投与する場合は必要最小限にとどめ、有害事象の発現に常に留意することが求められる。

RBDの治療としてはクロナゼパムの効果が報告されている。RBD患者のケースシリーズではクロナゼパム0.25～1.5 mg/日が眠前投与され、有効性が示されている<sup>14)</sup>。ただしDLBに対しては過鎮静や転倒に特に注意が必要である。クロナゼパムが副作用などで使用困難な例で抑肝散<sup>15)</sup>、ラメルテオン<sup>16)</sup>、ドネペジル<sup>17)</sup>で効果がみられた症例の報告がある。またDLBの不眠に対するエビデンスも乏しい。DLBに対しては睡眠薬使用によるふらつき、転倒、持ち越し効果に注意が必要である。DLBの不眠にラメルテオンが奏効した2例の報告がある<sup>18)</sup>。抑肝散も睡眠時間、睡眠効率、覚醒回数の減少などの効果の報告がある<sup>19)</sup>。

## 文献

- 1) Mori E, Ikeda M, Kosaka K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*. 2012 ; 72 (1) : 41-52.
- 2) Ikeda M, Mori E, Matsuo K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled, confirmatory phase III trial. *Alzheimers Res Ther*. 2015 ; 7 (1) : 4.
- 3) McKeith I, Del Ser T, Spano P, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet*. 2000 ; 356 (9247) : 2031-2036.
- 4) Iwasaki K, Kosaka K, Mori H, et al. Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. *Psychogeriatrics*. 2012 ; 12 (4) : 235-241.
- 5) Emre M, Tzolaki M, Bonuccelli U, et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9 (10) : 969-977.
- 6) 社会保険診療報酬支払基金 審査情報提供委員会. 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱い、平成23年9月第9次提供事例. 2011.  
[http://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/index.files/y\\_jirei\\_H230926.pdf](http://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/yakuzai/index.files/y_jirei_H230926.pdf)
- 7) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 ; 65 (12) : 1863-1872.
- 8) Takahashi H, Yoshida K, Sugita T, et al. Quetiapine treatment of psychotic symptoms and aggressive behavior in patients with dementia with Lewy bodies : a case series. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2003 ; 27 (3) : 549-553.
- 9) Kurlan R, Cummings J, Raman R, et al. Quetiapine for agitation or psychosis in patients with dementia and parkinsonism. *Neurology*. 2007 ; 68 (17) : 1356-1363.

- 10) Workman RH Jr, Orengo CA, Boney AA, et al. The use of risperidone for psychosis and agitation in demented patients with Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1997 ; 9(4) : 594-597.
- 11) Culo S, Mulsant BH, Rosen J, et al. Treating neuropsychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies : a randomized controlled-trial. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010 ; 24(4) : 360-364.
- 12) Cummings JL, Street J, Masterman D, et al. Efficacy of olanzapine in the treatment of psychosis in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002 ; 13(2) : 67-73.
- 13) Walker Z, Grace J, Overshot R, et al. Olanzapine in dementia with Lewy bodies : a clinical study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1999 ; 14(6) : 459-466.
- 14) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder : demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000 ; 123(Pt 2) : 331-339.
- 15) Shinno H, Kamei M, Nakamura Y, et al. Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 ; 32(7) : 1749-1751.
- 16) Nomura T, Kawase S, Watanabe Y, et al. Use of ramelteon for the treatment of secondary REM sleep behavior disorder. *Intern Med*. 2013 ; 52(18) : 2123-2126.
- 17) Ringman JM, Simmons JH. Treatment of REM sleep behavior disorder with donepezil : a report of three cases. *Neurology*. 2000 ; 55(6) : 870-871.
- 18) 藤城弘樹. Ramelteonにより幻視が消失したレビー小体型認知症の2症例. *日老医誌*. 2012 ; 49(5) : 622-626.
- 19) Shinno H, Inami Y, Inagaki T, et al. Effect of Yi-Gan San on psychiatric symptoms and sleep structure at patients with behavioral and psychological symptoms of dementia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008 ; 32(3) : 881-885.

## ■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 18 日(火)

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (("behavioral psychological symptom dementia" OR BPSD) AND (therapy OR therapeutic OR treatment)) OR "Behavioral Symptoms/therapy" [Mesh] OR (("REM sleep" OR sleep disorder\*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment)) OR "Sleep Disorders/therapy" [Mesh] OR (((("Lewy Body Disease/psychology" [Mesh] OR ((("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND dementia [TI]) AND (mental impairment\* OR behavioural symptom\* [TI]))) AND ("Lewy Body Disease/drug therapy" [Majr] OR "Delusions/drug therapy" [Majr] OR "Psychotic Disorders/drug therapy" [Majr] OR ("Dementia/drug therapy" [Majr] AND "Dementia/psychology" [Mesh]))) OR ("REM Sleep Behavior Disorder/drug therapy" [Majr] OR ("REM Sleep Behavior Disorder/drug therapy" [Mesh] AND "REM Sleep Behavior Disorder/physiopathology" [Mesh]))) AND ("Nootropic Agents" [Mesh] OR "Antipsychotic Agents" [Mesh] OR "Drugs, Chinese Herbal" [Mesh] OR "Dibenzothiazepines" [Mesh] OR "Anticonvulsants" [Mesh] OR "Clonazepam" [Mesh] OR "Cholinesterase Inhibitors" [Mesh]))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH = 治療的利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI) AND (行動心理学的の症候/TH OR 行動心理学的の症候/TI OR 行動症状/TH OR 行動症状/TI OR 精神症状/TH OR 精神症状/TI OR 睡眠障害/TH OR 睡眠障害/TI)

## Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)の自律神経症状(起立性低血圧, 便秘, 発汗, 排尿障害など)の治療はあるか

### 推奨

DLBの自律神経症状に対する薬物療法は認知機能や精神症状の増悪に配慮しながら、Parkinson病 Parkinson's disease (PD)のこれらに対する治療に準じて行う。また非薬物療法を行う。

2C

### 解説・エビデンス

DLBの自律神経症状を対象としたランダム化比較試験は存在しないが、起立性低血圧、便秘、発汗異常、排尿障害などPDの自律神経症状と共通点が多いため、PDに対する治療に準じて行う<sup>1)</sup>。29例のDLB患者を対象とした調査では、尿失禁(97%)と便秘(83%)の頻度が高く、低血圧は66%であり、28%で失神の既往があることが報告されている<sup>2)</sup>。

起立性低血圧は起立後3分以内に収縮期血圧が20 mmHg以上、または拡張期血圧が10 mmHg以上低下するものと定義される。特に食後低血圧の頻度も高く、高齢者では脱水が誘因となりやすく注意が必要である。レボドパなどのドパミン作動薬や前立腺肥大症などの治療薬である $\alpha$ ブロッカーなど、薬物による起立性低血圧も除外する必要がある<sup>3)</sup>。起立性低血圧の治療については塩分摂取、臥床中の頭部挙上、弾性ストッキングの装着などの非薬物療法<sup>4)</sup>のほか、ドロキシドパ、ミドドリン、フルドロコルチゾンなどの薬物療法が有効である。これらの薬物療法の際は臥位高血圧にも注意する(表1)。

便秘に対しては十分な食物繊維と水分の摂取を行い、酸化マグネシウム、ルビプロストン、センナ、センノシド、大建中湯などの緩下剤を使用する。また消化管蠕動運動の改善目的にてモサプリドやドンペリドンを投与する。PDでは消化器症状で内服治療が困難な場合、ロチゴチン貼付薬が消化器症状全般を改善した報告がある<sup>5)</sup>。DLBではPDと同様、麻痺性イレウスに注意する。

DLBの排尿障害については、抗コリン薬の使用は認知機能の悪化があるためできる限り控える。オキシブチニンは中枢へ移行しやすく、中枢での抗コリン作用のため認知障害が増悪するリスクがあり、用いるべきではない<sup>6)</sup>。選択的セロトニン再取り込み阻害薬 selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)であるパロキセチンやセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI)であるミルナシプランも時に有用である。ドネペジルが認知症患者の注意力改善とともに、中枢ムスカリンM2受容体を介して排尿反射抑制効果をもたらす可能性も指摘されている<sup>7)</sup>。前立腺肥大による排尿困難があれば、アドレナリン遮断薬であるウラピジルやタムスロシン、ナフトピジルを考慮してもよい。

**表 1 | 起立性低血圧の予防・治療**

<p><b>予防・治療の ABCDEF</b></p> <p>A : Abdominal binder : 腹部内臓-腸管の静脈, 下肢静脈を腹帯, 弾性ストッキングなどで圧迫</p> <p>B : Bolus treatment and head-of-bed up : 大量飲水により起立性低血圧を予防, 頭部挙上による臥位高血圧の予防</p> <p>C : Counter maneuvers to raise orthostatic BP : 脱水, 食後, 高温, 運動後の危険因子の除去</p> <p>D : Drugs : ミドドリン, フルドロコルチゾン, ドロキシドパ, ピリドスチグミンなど</p> <p>E : Education : 患者教育</p> <p>F : Fluid and salt : 水分, 塩分摂取</p>
--

- ・DLBの起立性低血圧では圧受容反射が障害されており, 血圧を改善することはできても, 血圧反射を正常化することは困難である。
- ・結果として, 起立性低血圧, 臥位高血圧, 血圧日内変動の消失が起こる。
- ・治療目標は極端な臥位高血圧をきたすことなく, 起立時血圧を改善し, 症状を緩和することである。

[Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension : Mechanisms, Causes, Management. J Clin Neurol. 2015 ; 11 (3) : 220-226. より一部改変]

## 文献

- 1) Low PA, Tomalia VA. Orthostatic Hypotension : Mechanisms, Causes, Management. J Clin Neurol. 2015 ; 11 (3) : 220-226.
- 2) Horimoto Y, Matsumoto M, Akatsu H, et al. Autonomic dysfunctions in dementia with Lewy bodies. J Neurol. 2003 ; 250 (5) : 530-533.
- 3) Pathak A, Senard JM. Pharmacology of orthostatic hypotension in Parkinson's disease : from pathophysiology to management. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004 ; 2 (3) : 393-403.
- 4) Henry R, Rowe J, O'Mahony D. Haemodynamic analysis of efficacy of compression hosiery in elderly fallers with orthostatic hypotension. Lancet. 1999 ; 354 (9172) : 45-46.
- 5) Woitalla D, Kassubek J, Timmermann L, et al. Reduction of gastrointestinal symptoms in Parkinson's disease after a switch from oral therapy to rotigotine transdermal patch : a non-interventional prospective multicenter trial. Parkinsonism Relat Disord. 2015 ; 21 (3) : 199-204.
- 6) Orme S, Morris V, Gibson W, et al. Managing urinary incontinence in patients with dementia : pharmacological treatment options and considerations. Drugs Aging. 2015 ; 32 (7) : 559-567.
- 7) Sakakibara R, Uchiyama T, Yoshiyama M, et al. Preliminary communication : urodynamic assessment of donepezil hydrochloride in patients with Alzheimer's disease. NeuroUrol Urodyn. 2005 ; 24 (3) : 273-275.

## 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日 (日), 2015 年 8 月 18 日 (火)

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND ("Autonomic Nervous System Diseases/therapy" [Mesh] OR "Constipation/therapy" [Mesh] OR "Hyperhidrosis/therapy" [Mesh] OR "Dysuria/therapy" [Mesh] OR ((autonomic dysfunction\* OR orthostatic hypotensi\* OR constipation\* OR hyperhidrosis OR dysuria) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR (("Parkinson Disease/therapy" [Majr] OR Parkinson's disease\*) AND (((orthostatic hypotensi\* OR GI symptom\* OR GI complaint\*) AND improve\*) OR "Urination Disorders/drug therapy" [Majr] OR "Urinary Bladder Diseases/drug therapy" [Majr]))

医中誌検索 : 2015 年 7 月 6 日 (月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND (自律神経系疾患/TH OR 自律神経系疾患/TI OR 自律神経症状/TH OR 起立性低血圧/TI OR 便秘/TH OR 便秘/TI OR 多汗症/TH OR 多汗/TI OR 発汗/TI OR 排尿障害/TH OR 排尿/TI)

## Lewy 小体型認知症 dementia with Lewy bodies (DLB)のパーキンソニズムの治療はどのようなものか

### 推奨

DLB にみられるパーキンソニズムに対してはレボドパが推奨されるが、精神症状の悪化や不随意運動（ジスキネジアなど）が出現しやすくなるため高用量投与は避ける。ドパミンアゴニストの使用は精神症状の悪化をきたしやすいため、特に注意を要する。

2C

### 解説・エビデンス

DLB のパーキンソニズムの治療に対するランダム化比較試験 randomized controlled trial (RCT) は存在しないが、Parkinson 病 Parkinson's disease (PD) に準じてレボドパが推奨される<sup>1,2)</sup>。ただし PD に比べるとレボドパ反応性は一般に劣る<sup>2)</sup>。DLB では運動症状改善のベネフィットが少なく、精神症状増悪のリスクがあるので高用量にならないよう注意する。使用する場合、少量よりゆっくり漸増し、必要最低用量で調節する。トリヘキシフェニジルなどの抗コリン薬は認知機能低下のリスクがあり、原則避ける<sup>2)</sup>。

早期からの高用量レボドパ投与では幻覚などの精神症状だけでなく、ジスキネジア、ウェアリング・オフ症状などの運動合併症を誘発しやすいため<sup>3,4)</sup> 低用量より使用し、精神症状の悪化の有無に留意する<sup>5)</sup>。必要に応じてドパミンアゴニスト徐放薬の少量併用を考慮してもよいが、DLB では幻覚や衝動制御障害などの精神症状を誘発しやすいので、その使用には十分に注意を要する<sup>6)</sup>。夜間・早朝のオフ症状に伴う寝返り不良などがある場合は、ロチゴチン貼付薬が認知症を伴う PD を含む非典型的パーキンソニズムをきたす疾患群で有効とされているが<sup>7)</sup>、幻視など精神症状の悪化があれば使用を控える。

### 文献

- 1) Molloy S, McKeith IG, O'Brien JT, et al. The role of levodopa in the management of dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(9) : 1200-1203.
- 2) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 ; 65(12) : 1863-1872.
- 3) Ahlskog JE, Muenter MD. Frequency of levodopa-related dyskinesias and motor fluctuations as estimated from the cumulative literature. *Mov Disord*. 2001 ; 16(3) : 448-458.
- 4) Hong JY, Oh JS, Lee I, et al. Presynaptic dopamine depletion predicts levodopa-induced dyskinesia in de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2014 ; 82(18) : 1597-1604.
- 5) Whone AL, Watts RL, Stoessel AJ, et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : The REAL-PET study. *Ann Neurol*. 2003 ; 54(1) : 93-101.
- 6) Goldman JG, Goetz CG, Brandabur M, et al. Effects of dopaminergic medications on psychosis and motor function in dementia with Lewy bodies. *Mov Disord*. 2008 ; 23(15) : 2248-2250.
- 7) Moretti DV, Binetti G, Zanetti O, et al. Non-ergot dopamine agonist rotigotine as a promising therapeutic tool in atypical parkinsonism syndromes : a 24 months pilot observational open-label study. *Neuropharmacology*. 2014 ; 85 : 284-289.

## ■ 検索式

PubMed 検索：2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 19 日(水)

#1 ("Lewy Body Disease" [Mesh] OR Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND ("Parkinsonian Disorders/therapy" [Mesh] OR "Neurologic Manifestations/therapy" [Mesh] OR ((Parkinsonian disorder\* OR Parkinsonism OR dyskinesia OR motor dysfunction\*) AND (therapy OR therapeutic OR treatment))) OR ("Parkinson Disease/drug therapy" [Majr] OR ((Parkinson disease\* [TIAB] OR Parkinson's disease\* [TIAB]) AND (therapy [TIAB] OR intervention\* [TIAB]))) AND ("Lewy Body Disease/drug therapy" [Mesh] OR ("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND dementia [TI] AND (therapy [TI] OR management [TI])) OR "Dyskinesias" [Majr] OR dyskinesia\* [TI])

医中誌検索：2015 年 7 月 6 日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH=治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) OR 治療/TH OR 治療/TI OR 療法/TI) AND (パーキンソニズム/TH OR パーキンソニズム/TI OR Parkinson 症/TI OR パーキンソン症/TI OR 不随意運動/TH OR 不随意運動/TI OR ジスキネジア/TH OR ジスキネジア/TI)



## Lewy 小体型 認知症 dementia with Lewy bodies (DLB) の非薬物的介入にはどのようなものがあるか

### 回答

DLB においても非薬物的介入は重要と考えられ、適切なケアや環境整備が推奨される。

D

### 解説・エビデンス

DLB においても適切なケアや環境整備など非薬物的介入は重要と考えられる。ただし DLB の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) や生活機能の改善に非薬物的介入は効果がある可能性があるが、これまでのところ研究報告は見当たらない。ただし認知障害や幻視は、覚醒レベルや注意レベルの低下で悪化するため<sup>1)</sup>、社会的交流や環境刺激などの効果がある可能性がある。DLB の BPSD に対しては、パーソンセンタードケアを基本としたアプローチやケアの改善がまず行われるべきである<sup>2)</sup>。また認知症全般には、興奮のきっかけ(痛み、恐怖、幻覚、妄想、環境)となっていることがあればそれを除くことが推奨されている<sup>3)</sup>。メタ解析の結果から、介護者に対する介護のアドバイス、介護者への支援、ストレスマネジメント法の習得の働きかけが BPSD を低減することが示されているため<sup>4)</sup>、DLB に対しても有用な可能性がある。パーキンソニズムは DLB における転倒のリスクである<sup>1,5)</sup>。Parkinson 病では、転倒や歩行障害に対する非薬物的介入として歩行訓練リハビリなどが有用とする報告はあるが、DLB ではエビデンスに乏しい。

### 文献

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005 ; 65(12) : 1863-1872.
- 2) Ballard C, Aarsland D, Francis P, et al. Neuropsychiatric symptoms in patients with dementias associated with cortical Lewy bodies : pathophysiology, clinical features, and pharmacological management. *Drugs Aging*. 2013 ; 30(8) : 603-611.
- 3) Boot BP, McDade EM, McGinnis SM, et al. Treatment of dementia with Lewy bodies. *Curr Treat Options Neurol*. 2013 ; 15(6) : 738-764.
- 4) Brodaty H, Arasaratnam C. Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry*. 2012 ; 169(9) : 946-953.
- 5) Kudo Y, Imamura T, Sato A, et al. Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies : walking with visuospatial impairment may cause a fall. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009 ; 27(2) : 139-146.

### 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 7 月 5 日(日), 2015 年 8 月 19 日(水)

#1 ("Lewy Body Disease/therapy" [Mesh] OR ((Lewy body disease\* OR "Lewy body dementia" OR "dementia with Lewy body") AND (therapy OR therapeutic OR treatment OR rehabilitation OR intervention\*))) AND ("Rehabilitation" [Mesh] OR rehabilitation\* OR "Psychotherapy" [Mesh] OR "Social Support" [Mesh] OR psychosocial intervention\*) OR ((("Lewy Body Disease/therapy" [Mesh] OR ("Lewy body" [TI] OR "Lewy bodies" [TI]) AND dementia [TI]) AND (therapy [TI] OR management [TI]))) AND (specific intervention\* OR nonpharmacologic OR cognitive-behavioral intervention\*) OR ("Dementia/therapy" [Majr] AND "Phototherapy" [Mesh])

医中誌検索：2015年7月6日(月)

#1 (Lewy 小体病/TH OR Lewy 小体病/TI OR レビー小体病/TI) AND ((SH=リハビリテーション) OR リハビリテーション/TH OR リハビリテーション/TI OR 精神療法/TH OR 精神療法/TI OR サイコセラピー/TI OR 心理社会療法/TI OR 心理社会的介入/TI OR 社会的支援/TH OR 社会的支援/TI OR ソーシャルサポート/TI OR ソーシャル・サポート/TI)