

Lewy 小体型認知症 (Parkinson 病も含む)

CQ 7-1

Lewy 小体型認知症 (DLB) の診断のポイントと診断基準は

推奨

DLB の臨床診断では国際ワークショップ診断基準改訂版 (表 1) の使用が推奨される (**グレード C1**)。

背景・目的

DLB の臨床診断のポイントと頻用されている診断基準を呈示し、その使用上の留意点に言及し、DLB の臨床診断を支援する。

解説・エビデンス

1. DLB の臨床診断のポイント

DLB の臨床診断の基本は他の認知症疾患と同様に、詳細な臨床経過、神経精神症候の把握であり、問診、一般身体所見、神経学的所見、認知機能および精神状態の診察をきちんと行う。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、うつ症状、妄想、アパシー、幻視以外の幻覚等の精神症状、転倒や失神の病歴、レム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD) 等の DLB に特徴的な症候に留意する。認知症は DLB の中心的な症状ではあるが、病初期には必ずしも認知症症状は前景に立たず、うつ症状等の精神症状が目立つことがしばしばある。

臨床経過、症候を把握したうえで補助検査を併用する。検査には、血液等の一般検査、頭部 MRI (DLB 以外の認知障害や神経精神症候の原因を除外)、¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG 取り込み低下/本症自体には保険適用なし)、脳血流 SPECT (後頭葉血流低下)、FDG-PET (後頭葉代謝低下/保険適用なし)、ドパミントランスポーター画像 (本邦は通常使用困難) が含まれる。

主な鑑別診断の対象として Alzheimer 病 (AD)、血管性認知症 (VaD)、進行性核上性麻痺や大脳皮質基底核変性症等のパーキンソニズムと認知症を呈する疾患、Creutzfeldt-Jakob 病等が挙げられる。認知症を伴う Parkinson 病 (PDD) は、ほとんどの場合 DLB と同

表1 Lewy 小体型認知症(DLB)の臨床診断基準改訂版(第3回 DLB 国際ワークショップ)

- (1) 中心的特徴(DLB ほぼ確実 probable あるいは疑い possible の診断に必要な)
正常な社会および職業活動を妨げる進行性の認知機能低下として定義される認知症。顕著で持続的な記憶障害は病初期には必ずしも起こらない場合があるが、通常、進行すると明らかになる。
- (2) 中核的特徴(2つを満たせば DLB ほぼ確実, 1つでは DLB 疑い)
 - a. 注意や覚醒レベルの顕著な変動を伴う動揺性の認知機能
 - b. 典型的には具体的で詳細な内容の、繰り返し出現する幻視
 - c. 自然発生の(誘因のない)パーキンソニズム
- (3) 示唆的特徴(中核的特徴1つ以上に加え示唆的特徴1つ以上が存在する場合, DLB ほぼ確実。中核的特徴がないが示唆的特徴が1つ以上あれば DLB 疑いとする。示唆的特徴のみでは DLB ほぼ確実とは診断できない)
 - a. レム期睡眠行動異常症(RBD)
 - b. 顕著な抗精神病薬に対する感受性
 - c. 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におけるドパミントランスポーター取り込み低下
- (4) 支持的特徴(通常存在するが診断的特異性は証明されていない)
 - a. 繰り返し転倒・失神
 - b. 一過性で原因不明の意識障害
 - c. 高度の自律神経障害(起立性低血圧, 尿失禁等)
 - d. 幻視以外の幻覚
 - e. 系統化された妄想
 - f. うつ症状
 - g. CT/MRI で内側側頭葉が比較的保たれる
 - h. 脳血流 SPECT/PET で後頭葉に目立つ取り込み低下
 - i. MIBG 心筋シンチグラフィで取り込み低下
 - j. 脳波で徐波化および側頭葉の一過性鋭波
- (5) DLB の診断を支持しない特徴
 - a. 局在性神経徴候や脳画像上明らかな脳血管障害の存在
 - b. 臨床像の一部あるいは全体を説明できる他の身体的あるいは脳疾患の存在
 - c. 高度の認知症の段階になって初めてパーキンソニズムが出現する場合
- (6) 症状の時間的経過
(パーキンソニズムが存在する場合)パーキンソニズム発症前あるいは同時に認知症が生じている場合, DLB と診断する。認知症を伴う Parkinson 病(PDD)という用語は、確固たる PDD の経過中に認知症を生じた場合に用いられる。実用的には、臨床的に最も適切な用語が用いられるべきであり、Lewy 小体病のような包括的用語がしばしば有用である。DLB と PDD 間の鑑別が必要な研究では、認知症の発症がパーキンソニズムの発症後の1年以内の場合を 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を生じることが予想される。臨床病理学的研究や臨床試験を含む、それ以外の研究の場合は、DLB と PDD の両者は、Lewy 小体病あるいは α シヌクレイン異常症のようなカテゴリーによって統合的に捉えることが可能である。

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

一の疾患スペクトラム(Lewy 小体病)に属しており、パーキンソニズムと認知症症状が出現する順序の違いによって臨床的に異なった呼称(DLB あるいは PDD)が用いられている(CQ 7-2, 300 頁参照)。

2. DLB の診断基準と問題点

1976 年以降の小阪らの一連の研究報告、特にびまん性 Lewy 小体病の提唱(1984)が基礎となり DLB という名称および診断基準が提唱された(1995)¹⁾。現在一般的に用いられ

ている DLB の臨床診断基準は、第3回 DLB 国際ワークショップ(2003)における討議の後、McKeith らによって2005年に Neurology 誌上に公表された DLB 臨床診断基準改訂版である(表1)(エビデンスレベル5)²⁾。これは、第1回ワークショップ(1995)後につくられた DLB 臨床診断基準(1996)¹⁾を基礎として、それを改訂したものである。

改訂前の診断基準(1996)¹⁾は、①中心的特徴(進行性認知機能低下、必須項目)、②中核的特徴[認知機能の変動、幻視、パーキンソニズムの3項目のうち2項目以上あれば probable(臨床的ほぼ確実例)、1項目だけあれば possible(疑い例)]を診断基準の骨子としており、さらに支持的特徴、否定的特徴が付記された。第1回ワークショップ診断基準(1996)¹⁾の評価では、一般に特異度は高いが、感度が低いこと、すなわち probable DLB の診断基準を満たせば DLB であることはほぼ間違いないが、一方で、診断基準を満たさない多くの DLB 症例が存在することが問題となった³⁾。そこで、DLB の診断基準の特異度を下げることなく感度を上げる方法を開発することの必要性が明らかになった。

DLB 臨床診断基準改訂版(2005)²⁾においては、中心的特徴、中核的特徴の項目は1996年版¹⁾を踏襲しているが、新たに「示唆的特徴」の項目が加わり、中核的特徴が1つしかなくても示唆的特徴が1つ以上あれば probable DLB(臨床的ほぼ確実例)、中核的特徴がなくても示唆的特徴が1つ以上あれば possible DLB(疑い例)とする判定基準の変更もなされた(表1の①)。この改訂診断基準の感度、特異度についての評価は今後の課題である。

本改訂診断基準²⁾(表1)にはいくつかの問題点・留意点が存在する。中核的特徴についての判断で問題となるのは、「認知機能の変動」の評価であり、評価者間の信頼度に乏しい。この点については「変動」を評価するスケール等が提案されている⁴⁾。

また、新たに設けられた「示唆的特徴」の中にドパミントランスポーターのイメージングが含まれている(エビデンスレベル3b)⁵⁾。しかし、本邦においては通常の臨床では本検査は利用不能である。一方、本邦では、心臓交感神経検査である¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ(図1)が診断上の有用性が極めて高い検査法として頻用されている(エビデンスレベル3b)⁶⁾。認知症を主徴とする神経疾患の中で、交感神経節後線維の障害を伴う疾患は DLB にほぼ限定されるからである。しかし、改訂診断基準では MIBG 心筋シンチグラフィにおける MIBG 取り込み低下は支持的特徴の中に含まれているものの、欧米では MIBG の使用経験が少ないために十分にその有用性が認知されておらず、今後本邦からさらにエビデンスレベルの高い研究成果を発信していく必要がある。

症状の時間的経過については、本改訂診断基準においても、認知症の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の1年以内の場合を DLB とし、パーキンソニズムが1年以上認知症に先行する場合を PDD とする「1年ルール」を用いることが推奨されているが、両者の間に本質的な違いはないので(CQ 7-3, 303 頁参照)、「1年ルール」に根拠はなく、あくまでも操作的な基準にすぎないことに留意する。Lewy 小体病(小阪ら, 1980)⁷⁾という包括的な診断名がしばしば有用である。

さらに、DLB の臨床診断を複雑にしているのは、AD 型の病理が DLB の脳病理にはしばしば混在しており、Lewy 関連病理と AD 型病理の両者が認知症症状の発現に寄与し^{2,8)}、それが DLB の臨床診断の精度に影響することである⁹⁾。ピッツバーグコンパウンド B

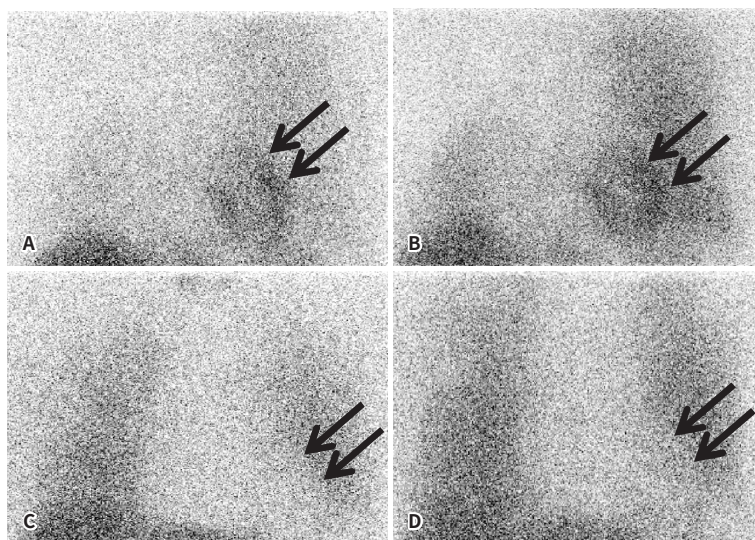


図1 AD (A, B) と DLB (C, D) の ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ

A: AD 患者の初期像. B: AD 患者の後期像. C: DLB 患者の初期像. D: DLB 患者の後期像.

初期像: ^{123}I -MIBG 静注後 20 分後のプラナー正面像. 後期像: ^{123}I -MIBG 静注後 3 時間後のプラナー正面像.

AD 患者では, 正常に集積を示すが (A, B), DLB 患者では初期像, 後期像ともに MIBG の心筋への集積を認めない (C, D).

(PIB)によるアミロイド PET を用いて DLB 例を検索すると大脳皮質にさまざまな程度の PIB 結合がみられ¹⁰⁾, これは病理学的に DLB 脳にみられるアミロイド沈着所見と合致する. 将来的には, アミロイド β 蛋白ばかりでなく, 脳に蓄積している Lewy 関連病理についても特異的にイメージングできるような検査法が可能になり, 正確に DLB の脳病理を推定できるようになることが期待される.

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; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
- 3) McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, et al; International Psychogeriatric Association Expert Meeting on DLB. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol*. 2004; 3(1): 19-28.
- 4) Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, et al. DLB fluctuations: specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. *Neurology*. 2004; 62(2): 181-187.
- 5) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et al; DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with ^{123}I -FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2007; 6(4): 305-313.
- 6) Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, et al. Value of ^{123}I -MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*. 2006; 66(12): 1850-1854.
- 7) 小阪憲司, 松下正明, 小柳新策, 他. "Lewy 小体病" の臨床病理学的研究. *精神神経誌*. 1980; 82(5): 292-311.

- 8) Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. J Neurol. 1990; 237(3): 197-204.
- 9) Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, et al. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. Neurology. 2003; 60(10): 1586-1590.
- 10) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. Neurology. 2007; 68(20): 1718-1725.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(((((“Dementia with Lewy bodies”))OR(DLB)))AND(diagnostic criteria) = 233 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 7-2

Lewy 小体型認知症 (DLB) と認知症を伴う Parkinson 病 (PDD) の異同は

推奨

(1) 用語の定義: 臨床病名として, 認知症症状が錐体外路症状に先行して発症している場合は DLB, 確固とした Parkinson 病 (PD) の経過中に認知症症状が起こってきた場合に PDD (PD with dementia) という用語を用いる. Lewy 小体病 (LBD) は Lewy 小体の存在を特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である (**グレードなし**).

(2) DLB と PDD の異同: 両者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 という一つの疾患スペクトラムの中での認知障害や運動障害の時間的な出現順序や程度の違い, すなわち, 同じ疾患の表現型のバリエーションと理解し得る (**グレードなし**).

背景・目的

DLB, PDD という用語の使用において混乱がみられる. 用語の定義や, DLB と PDD の異同の問題を解説する.

解説・エビデンス

1. DLB と PDD の用語上の問題

DLB は Lewy 小体 (LB) の存在を特徴とする認知症を指す用語として第 1 回 DLB 国際ワークショップ (1995) で提案された¹⁾. 一方, PD としての経過後, 認知症を発症したケースは「認知症を伴う Parkinson 病 (PDD)」と呼ばれてきた. 第 1 回国際ワークショップによる用語使用上の基準として, 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は PDD を用い, 認知症の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 年以内の場合は DLB を用いることが推奨され (いわゆる「1 年ルール」)¹⁾, 第 3 回ワークショップの報告書 (2005) においても, この「1 年ルール」の記載は存続した²⁾. しかし, この「1 年ルール」は, あくまでも研究等で用いられる操作的な基準にすぎない. 臨床病名としては, 認知症症状が錐体外路症状に先行して発症している場合は DLB, 確固とした PD の経過中に認知症症状が起こってきた場合に PDD という用語を用いるのが妥当と考えられる.

LBD は LB の存在を特徴とするすべての病態を包括する疾患概念である (小阪ら)³⁾. LBD には, パーキンソニズムで発症する PD あるいは PDD (LBD-P), 認知症で発症する DLB (LBD-D) 以外にも, 自律神経症状で発症する純粋自律神経不全症 pure autonomic failure (PAF) (LBD-A) がある.

2. DLB と PDD の異同

DLB と PDD の間に本質的な違いがあるという証拠はなく、DLB と PDD は、LBD という一つの疾患スペクトラムの中での認知障害や運動障害の時間的な出現順序や程度の違い、すなわち、同じ疾患の表現型のバリエーションと理解し得る。

臨床面では、病歴を詳細に聴き取っても、臨床病名として PDD と DLB のどちらを用いるべきか判断できず、LBD という包括的な診断名を用いざるを得ないことも少なくなく、DLB と PDD は一つの疾患スペクトラムであることが示唆される。DLB の Parkinson 症候は PDD と比較して安静時振戦や左右差が少ない等の特徴が指摘されてきたが、認知障害を含め、両者の間に質的な差があるという証拠はない。また、報告されたコリンエステラーゼ阻害薬の抗認知症効果も DLB と PDD の両者に共通している。

病理学的には、リン酸化 α シヌクレイン凝集物を主成分とする LB 関連病理は DLB、PDD 剖検例ともに広汎に分布している。長期かつ高度の Parkinson 病症状を有する PDD では黒質等の脳幹病変とそれに対応するドパミン系等の選択的な障害が高度であるが、一方、より高度の認知症症状を有する DLB では大脳病変が高度で Alzheimer 病 (AD) 型病理 (特にアミロイド β 蛋白沈着) を随伴しやすい傾向がある等、個々の DLB/PDD 症例の臨床経過と症状の程度に関連して剖検時の脳病変の分布に違いがあることはあっても、病変の質において、DLB と PDD との間に本質的な差があるとする証拠は現時点ではない。

2006 年に開かれた PDD と DLB との境界の問題に関するカンファレンス⁴⁾では、診断、治療、病理、バイオマーカー等の観点から討論した結果として、「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 α 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。

現在、LBD の病変進展形式として、①延髄から上行するタイプ、②扁桃核から大脳皮質あるいは脳幹へ進展するタイプ、③大脳皮質から脳幹方向に下行していくタイプの少なくとも 3 つが考えられている⁵⁾。こうした LBD における病変進展形式の多様性が、臨床症状の発現順序、LB 関連病理の分布、随伴する AD 関連病理の出現等に関する多様性として反映され、DLB および PDD 間の違いを含む LBD の表現型のスペクトラムの広がりをもたらしているものと考えられる。それを解明するためには、DLB および PDD を含む LBD 症例の前向き研究に基づく脳病理の詳細な検討や、LB 関連病理の分布や程度を直接検出できる臨床検査法の開発等が必要であり、研究の進展が期待される。

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; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
- 3) 小坂憲司, 松下正明, 小柳新策, 他. "Lewy 小体病" の臨床病理学的研究. *精神神経誌*. 1980; 82(5): 292-311.
- 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) Zaccai J, Brayne C, McKeith I, et al. Patterns and stages of alpha-synucleinopathy: relevance in a population-based cohort. *Neurology*. 2008; 70(13): 1042-1048.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(((((("Dementia with Lewy bodies")) OR (DLB))) AND (((Parkinson's disease with dementia)) OR (PDD)))AND(definition OR pathology) = 429 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 7-3

Lewy 小体型認知症 (DLB) に対する治療方針はどのように立てるか

推奨

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 (**グレードなし**)。

背景・目的

DLB に対する治療方針を立てるにあたって、基本的な考え方を理解し、適切な判断が下せるよう支援する。

解説・エビデンス

DLB の脳病変 (α シヌクレイン関連病理) の進展過程そのものに修飾を加えるような根本的治療法 (disease-modifying therapy) は現時点では存在しない。

DLB の多彩な臨床症状に対する対症的治療が行われている。DLB ではドパミン系、アセチルコリン系、セロトニン系等の特定の神経システムが障害されやすく、それらに基づく神経精神症候をきたすことから、それらの神経伝達機能を修飾するような薬物が用いられる。治療の標的となる臨床症状には認知機能障害、認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD；幻覚、うつ症状、アパシー、睡眠障害、それらに関連する行動症状等)、錐体外路症状、自律神経症状が含まれる。これらの中で一つの症状を改善させる治療は他の症状を悪化させる可能性があり、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、治療の有害事象には十分留意する。

DLB に対する治療は非薬物療法と薬物療法とに大別される。非薬物療法はケアや環境整備等からなる。認知機能障害ばかりでなく、多彩な BPSD、運動障害、自律神経症状を随伴する DLB においては、非薬物療法は重要な役割を担っており、薬物療法と同時に、あるいは薬物療法に先行して実施されるべきである。

DLB に対する非薬物療法 (CQ 7-4, 305 頁)、DLB の認知機能障害に対する薬物療法 (CQ 7-5, 307 頁)、BPSD、睡眠異常に対する薬物療法 (CQ 7-6, 310 頁)、DLB におけるパーキンソンニズム等の他の神経症状に対する薬物療法 (CQ 7-7, 314 頁) については、それぞれ別項に述べる。

第3回国際 DLB ワークショップ (2003) における DLB のマネージメントについての討議の結果が DLB コンソーシアム第3報として出版されている¹⁾。

文献

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

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(“Dementia with Lewy bodies” OR DLB) AND “Disease-modifying therapy” AND (“Clinical management” OR “pharmacologic treatment” OR “non-pharmacologic interventions”) = 101 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 7-4

Lewy 小体型認知症 (DLB) に対する有効な非薬物療法はあるか

推奨

DLB に対する非薬物療法の有効性は、十分に検証されていないが、適切なケアや環境整備(理学療法、弾性ストッキング、繊維質の食事等)が推奨される(**グレード C1**)。今後、DLB に対する非薬物療法の有効性について系統的な解析が必要である。

背景・目的

DLB に対する非薬物治療について、適切な判断が下せるよう支援する。

解説・エビデンス

DLB に対する非薬物療法は、これまで系統立てて評価されていないが、DLB の多くの症状や機能的障害を改善させる可能性がある。

認知機能低下や幻視といった症状は、覚醒度や注意力の低下で悪化するので、社会的な交流や環境を整え、これらを活性化させることで、精神症状の軽減を図る(エビデンスレベル VI)¹⁾。急に精神症状が悪化するような場合は、感染症、脱水や代謝障害の可能性を除外する必要がある(エビデンスレベル VI)²⁾。

聴力や視力の障害を眼鏡や補聴器等で改善することは、幻覚や転倒の機会を減らすことに役立つ(エビデンスレベル VI)²⁾。滑りやすい床、ドア等の段差や暗い照明といった環境を改善することは、転倒予防に役立つ。理学療法(ストレッチ、筋力強化、バランス訓練、運動プログラム)、殿部のプロテクター等は、歩行速度やバランスを改善し、転倒やそれに伴う不具合を軽減する(エビデンスレベル IVb)^{2,3)}。

起立性低血圧に対しては、起き上がるときにゆっくり立ち上がる、眼前暗黒感が出たときにはうずくまる等の対策の他に、弾性ストッキングを着用することも有効である(エビデンスレベル VI)⁴⁾。

一般的に、繊維質の食事を摂るといった栄養への介入は、便秘を改善する^{5,6)}。

今後、DLB に対する非薬物療法の有効性についての系統的な解析が望まれる。

文献

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al; Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
- 2) Mosimann UP, McKeith IG. Dementia with Lewy bodies—diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly*. 2003; 133(9-10): 131-142.
- 3) Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based

- review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2001; 56(9): 1154-66.
- 4) Walter BL. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. Cleve Clin J Med. 2008; 75(Suppl 2): S54-58.
 - 5) Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, et al. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. Clin Neuropharmacol. 1992; 15(5): 375-380.
 - 6) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008; 115(3): 443-460.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

(Dementia with Lewy bodies)OR(DLB)AND(Cognitive symptoms)OR(Cognition disorders)AND(Non-Pharmacologic treatment)OR(Therapy) = 140 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

CQ 7-5

Lewy 小体型認知症 (DLB) の認知機能障害に対する薬物療法はあるか

推奨

DLB 患者に対するドネペジルや rivastigmine による認知機能の改善効果が示されており、その使用を考慮してもよい(保険適用外) (グレード B)。

背景・目的

DLB の認知機能障害に対する抗認知症薬の治療効果については、コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) のランダム化比較試験(RCT)やオープン試験成績、memantine のケースシリーズ報告が報告されている。

解説・エビデンス

1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

1) ドネペジル

DLB 患者を対象としたドネペジルの4つのオープン試験(エビデンスレベルⅣa)が報告されている。

Samuel らは、4例のDLB患者と12例のAlzheimer病(AD)患者に対してドネペジル5mg/日・6か月間投与の試験結果を報告している¹⁾。治療によるMini-Mental State Examination (MMSE)の改善はAD群では 0.6 ± 2.7 点で、DLB群では 4.8 ± 1.5 点でありドネペジルの認知機能の改善効果はADに比べDLBにおいて有意に大きかった。BEHAVE-ADスケールの変化はADとDLB群の間には有意差はなかったが、妄想と感情障害サブスケールはDLB群において有意な改善が示されている。

Thomas らは、30例のDLB患者と40例の認知症を伴うParkinson病(PDD)患者に対してドネペジル5~10mg/日・20週間投与の試験結果を報告している²⁾。治療によりMMSEはDLB群で平均3.9点、PDD群で平均3.2点の増加がみられている。DLBとPDDの両群でNPIサブスコア(幻覚、妄想、無感情)の改善がみられ、治療前後での運動機能(UPDRS-Ⅲ)の有意な変化は認めていない。

Rowan らは、22例のDLB患者ならびに23例のPDD患者に対してコンピュータを用いた評価で、注意力、注意の持続性および反応時間のばらつきの改善を示したと報告している³⁾。

本邦においては12例のDLB患者に対してドネペジル5mg/日を12週間投与したMoriらの報告がある⁴⁾。この試験では、4週時点のみドネペジル治療によるADAS-Jcogの有意な改善を認めたが、それ以降には有意な改善は認めていない。一方、NPI-11スコアは

ベースラインに比べ投与 8 週および 12 週時点で有意な改善を認めており、特に認知機能の変動項目や妄想、幻覚、無感情、うつ状態を評価した NPI-4 の改善が著しい。有害事象は 1 例のみで、食欲不振、腹痛、下痢、胃部不快感があったがドネペジル 3 mg/日への減量で治療継続が可能であったと報告されている。

2) rivastigmine (本邦未発売)

120 例の DLB 患者を対象とした rivastigmine 6~12 mg/日・20 週間投与の RCT (レベル II) がある⁵⁾。実薬群 18 例とプラセボ群 10 例が治験途中で脱落し、92 例が治験を完了した。実薬群において一次評価項目の妄想、幻覚、無感情、うつ状態を評価した NPI-4 スコアの有意な改善が認められている。二次評価項目の MMSE や臨床全般評価には有意な改善は認めていないが、コンピュータ化認知機能評価システムによる反応時間の有意な改善が認められている。実薬群で消化器症状(悪心、嘔吐、食欲不振)が多かったが、それらは許容範囲のものであるとされる。また、治療による運動症状の悪化は示されていない。

3) galantamine (本邦未発売)

DLB 患者 50 例を対象とした galantamine の 24 週間のオープン試験(エビデンスレベル IVa)⁶⁾では、治療により幻覚や夜間行動等の精神・行動症状の改善や臨床全般評価、認知機能(ADAS-cog)、睡眠障害の有意な改善が示されている。galantamine の有害事象は一般的に軽症で一時的であったと報告されている。

4) PDD 患者に対する ChEI

DLB と病態の類似性が指摘されている PDD 患者に対する rivastigmine⁷⁾(エビデンスレベル II)やドネペジル⁸⁾の RCT(エビデンスレベル II)において認知機能の改善効果が報告されている。

2. memantine (本邦未発売)

DLB 患者に対する NMDA 受容体作動薬 memantine の治療効果については、症例報告やケースシリーズ報告(エビデンスレベル V)がある。Sabbagh らは、DLB 患者 11 例(9 例は ChEI を併用)に対する memantine 治療の結果、7 例は不変あるいは改善であったが、4 例で悪化したと報告している¹¹⁾。また、Ridha らは memantine 治療により幻視や妄想の増悪のみられた DLB の 3 例を報告している¹²⁾。以上のように、memantine は DLB の行動・心理症状を悪化させる可能性があり注意が必要である。

認知症における認知機能障害に対する薬物療法の項(CQ 3B-1, 93 頁)も参照されたい。

文献

- 1) Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15(9): 794-802.
- 2) Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(10): 938-944.
- 3) Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(3): 161-167.

- 4) Mori S, Mori E, Iseki E, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60(2): 190-195.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) Aarsland D, Laake K, Larsen JP, et al. Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 72(6): 708-712.
- 9) Leroi I, Brandt J, Reich SG, et al. Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004; 19(1): 1-8.
- 10) Ravina B, Putt M, Siderowf A, et al. Donepezil for dementia in Parkinson's disease: a randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76(7): 934-939.
- 11) Sabbagh MN, Hake AM, Ahmed S, et al. The use of memantine in dementia with Lewy bodies. *J Alzheimers Dis*. 2005; 7(4): 285-289.
- 12) Ridha BH, Josephs KA, Rossor MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology*. 2005; 65(3): 481-482.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

("Dementia with Lewy bodies" OR ("DLB" NOT "Dlb-1") OR "Lewy Body disease") AND ("Cognitive symptoms" OR "Neurobehavioral Manifestations" [MH] OR "Cognition disorders" [MH]) AND ("Pharmacologic treatment" OR "drug therapy")) = 83 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

検索外 7 件

CQ 7-6

Lewy 小体型認知症 (DLB) の認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), 睡眠異常に対する薬物療法はあるか

推奨

(1) BPSD に対する治療: DLB 患者の BPSD に対してドネペジル, rivastigmine (**グレード B**), クエチアピン (**グレード C1**), オランザピン (**グレード C1**), 抑肝散 (**グレード C1**) の有効性が示されており, その使用を考慮してもよい (保険適用外).

(2) レム期睡眠行動異常症 REM sleep behavior disorder (RBD) に対する治療: RBD に対する治療については, ケースシリーズによりクロナゼパムの有効性が示されているが, DLB 患者における RBD に対するクロナゼパムの科学的根拠は乏しい (**グレード C1**).

背景・目的

DLB では認知障害の他に, 幻覚・妄想等の BPSD や不眠, 日中過眠および RBD 等の睡眠異常が治療標の症状となり, これらの症状に対する抗認知症薬および抗精神病薬等の治療成績が報告されている.

解説・エビデンス

I. BPSD に対する薬物療法

1. コリンエステラーゼ阻害薬 (ChEI)

CQ 7-5 (307 頁) に記載したとおり, 小規模 RCT (エビデンスレベル II) やオープン試験 (エビデンスレベル IVa) において, DLB 患者の BPSD に対する ChEI の有効性が報告されており, 特に, 幻覚, 妄想, アパシー, うつ状態および行動症状の改善が示されている¹⁻⁶⁾.

2. 抗精神病薬

1) クエチアピン

Neuropsychiatric Inventory (NPI) の興奮, 幻覚, 妄想サブスコアが少なくとも 3 点以上の DLB 患者 9 例に対するクエチアピン 25~75 mg/日・8 週間のケースシリーズ (エビデンスレベル V)⁷⁾ が本邦より報告されている. 9 例中 3 例は眠気あるいは起立性低血圧のため治療継続が不能であった. 試験を完了した 6 例中 5 例において興奮, 幻覚, 妄想の NPI サブスコアが 50% 以下に減少し, クエチアピンの治療効果が示されている. 6 例中 1 例にパーキンソニズムの悪化を認めている.

DLB 患者 11 例と Parkinson 病 (PD) 患者 87 例に対する平均 14 か月間のクエチアピン治療効果を後ろ向きに検討した報告 (エビデンスレベル V)⁸⁾ では, DLB 患者 11 例中 10 例において精神症状が完治したが, 3 例において運動機能が悪化している.

2) オランザピン

Alzheimer 病(AD)の精神病に対するオランザピンの RCT(エビデンスレベルⅡ)において、DLB 患者 29 例を対象とした 6 週間治療のサブ解析結果が報告されている⁹⁾。NPI-NH による評価では、オランザピン 5 mg/日投与群で幻覚と妄想の改善が、10 mg/日投与群で妄想の改善が認められたが、15 mg/日投与群では各スコアの改善は認められていない。また、Brief Psychiatric Rating Scale(BRPS)スコアはオランザピン 5 mg/日投与群のみの有意な低下が認められている。オランザピン治療による Mini-Mental State Examination(MMSE)の有意な悪化はなく、むしろオランザピン 5 mg/日投与群ではプラセボ群と比較し MMSE が平均 2.4 点改善している。

3) リスベリドン

DLB 患者 3 例に対するリスベリドン 0.5~1.0 mg/日の 28 日間投与の治療効果を調べたケースシリーズ(エビデンスレベルⅤ)では、治療により Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease(BEHAVE-AD)の行動異常、妄想、猜疑心および幻覚の改善を認めている。認知機能については、3 例中 2 例で MMSE は不変で、残りの 1 例で MMSE の改善を認めている。錐体外路系運動障害は 3 例中 1 例で増悪を認めている¹⁰⁾。また、症例報告(エビデンスレベルⅤ)として、リスベリドン治療による抗精神病薬過敏性の症例¹¹⁾やせん妄が出現した症例¹²⁾が報告されている。

以上のように DLB の BPSD に対して非定型抗精神病薬の有効性を示す報告があるが、一部の症例では運動機能の悪化や精神病薬過敏性作用等の有害事象を発現しているため、非定型抗精神病薬は原則的に少量投与とし、有害事象の発現に留意しながら注意深い観察を行うべきである。

3. 抑肝散

少なくとも 6 か月間のドネペジル 5 mg/日投与にもかかわらず幻視や精神症状が持続した 14 例の DLB 患者に対して抑肝散を投与した小規模オープン試験(エビデンスレベルⅣa)が本邦より報告されている¹³⁾。抑肝散 7.5 g/日・1 か月間の投与により NPI 総スコアや NPI 幻覚サブスコアの有意な改善がみられ、Barthel index の改善も示されている。治療による MMSE の有意な変化はなく認知機能の悪化はなかったと報告されている。

Ⅱ. 睡眠障害に対する薬物療法

DLB における睡眠障害は①運動症状によって引き起こされる睡眠障害、②うつ症状に伴う睡眠障害、③薬剤による睡眠障害、④RBD 等の原発性睡眠障害の合併等、多彩な因子によってもたらされる。睡眠障害を AD 患者と比較した試験では DLB 患者の睡眠障害は AD 患者より重篤で、特に RBD を反映した睡眠時の異常行動が目立つことが報告されている¹⁴⁾。認知症者における睡眠障害の一般的な治療は第 3 章(74 頁～)を参照することとし、ここでは RBD に対する治療について記載する。

1. クロナゼパム

Lewy 小体病を含む RBD 患者のケースシリーズ(エビデンスレベルⅤ)¹⁵⁾では RBD 患者 93 例中 57 例に対してクロナゼパム 0.25~1.5 mg が眠前投与されており、平均 23.7 か月

のフォローアップ後の38例の治療成績は、21例(55%)に症状の完全な改善が、12例(32%)に部分的な改善が認められクロナゼパムの有効性が示されている。また、57例のうち早朝鎮静9例(16%)と陰萎1例(1.8%)の有害事象があり治療継続が不能であった。

RBDを認めるDLB患者3例に対するドネペジルとクロナゼパム治療のケースシリーズ(エビデンスレベルV)¹⁶⁾では、2例においてドネペジル10mg/日投与は無効であったがクロナゼパムが効果的であり、残りの1例ではクロナゼパムは無効であったがドネペジル10mg/日投与は効果的であったと報告されている。

RBDに対するクロナゼパムの有効性が示されているが、DLB患者におけるRBDに対するエビデンスレベルは低く、その結論には制限がある。

2. melatonin

クロナゼパムの無効例や有害事象出現例、認知症あるいは重度閉塞性睡眠時無呼吸症候群を合併したRBD患者14例(DLB患者7症例を含む)に対するmelatonin 3~12mg/日の平均14か月間治療のオープン試験(エビデンスレベルIVa)¹⁷⁾が報告されている。この試験ではmelatonin治療により12例でRBDの改善を認め、そのうち8例でmelatonin治療効果が12か月以上も持続した。早朝頭痛2例、眠気2例、妄想・幻覚1例の有害事象が報告されている。

本邦におけるオープン試験(エビデンスレベルIVa)¹⁸⁾では、RBD患者15例に対してmelatonin 3~9mg/日治療の結果、13例に症状の改善を認め、終夜睡眠脳波検査においても% tonic REM activityの減少を認めている。有害事象として筋力低下と早朝鎮静が報告されている。

認知症におけるBPSDに対する治療について、CQ 3B-2(96頁)~3B-7(112頁)も参照されたい。

文献

- 1) Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15(9): 794-802.
- 2) Thomas AJ, Burn DJ, Rowan EN, et al. A comparison of the efficacy of donepezil in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2005; 20(10): 938-944.
- 3) Rowan E, McKeith IG, Saxby BK, et al. Effects of donepezil on central processing speed and attentional measures in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 23(3): 161-167.
- 4) Mori S, Mori E, Iseki E, et al. Efficacy and safety of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: preliminary findings from an open-label study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 60(2): 190-195.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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: 549-553.

- 8) Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, et al. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(6): 513-515.
- 9) 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.
- 10) Allen RL, Walker Z, D'Ath PJ, et al. Risperidone for psychotic and behavioural symptoms in Lewy body dementia. *Lancet*. 1995; 346(8968): 185.
- 11) McKeith IG, Ballard CG, Harrison RW. Neuroleptic sensitivity to risperidone in Lewy body dementia. *Lancet*. 1995; 346(8976): 699.
- 12) Morikawa M, Kishimoto T. Probable dementia with Lewy bodies and risperidone-induced delirium. *Can J Psychiatry*. 2002; 47(10): 976.
- 13) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, et al. Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(12): 1612-1613.
- 14) Grace JB, Walker MP, McKeith IG. A comparison of sleep profiles in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000; 15(11): 1028-1033.
- 15) Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*. 2000; 123(Pt2): 331-339.
- 16) Massironi G, Galluzzi S, Frisoni GB. Drug treatment of REM sleep behavior disorders in dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15(4): 377-383.
- 17) Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. Melatonin for treatment of REM sleep behavior disorder in neurologic disorders: results in 14 patients. *Sleep Med*. 2003; 4(4): 281-284.
- 18) Takeuchi N, Uchimura N, Hashizume Y, et al. Melatonin therapy for REM sleep behavior disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001; 55(3): 267-269.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 18 日)

#1 ("Dementia with Lewy bodies" OR ("DLB" NOT "Dlb-1") OR "Lewy Body disease" [MH]) AND ("Pharmacologic treatment" or "drug therapy") AND (Behavioral or psychological or BPSD or psychiatric or hallucination or sleep) = 134 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

検索外 7 件

CQ 7-7

Lewy 小体型認知症 (DLB) におけるパーキンソニズム等の他の神経症状に対する薬物療法はあるか

推奨

DLB で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ている(グレード C1)。起立性低血圧に対してはドロキシドパ、ミドドリン、フルドロコルチゾン(グレード C1)、便秘、消化管運動障害等に対しては緩下剤、クエン酸モサプリド、ドンペリドン(グレード C1)、その他の自律神経症状に対しては、Parkinson 病 (PD) の治療に準じて薬物療法を行う。

背景・目的

DLB のパーキンソニズム等の認知機能障害、認知症の行動・心理症状(BPSD)以外の神経症状に対する薬物治療について、基本的な考え方を理解し、適切な判断が下せるよう支援する。

解説・エビデンス

DLB で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ている(エビデンスレベル VI)¹⁾。DLB におけるレボドパの反応は、PD と比べると一般に劣る(エビデンスレベル IVb)²⁾。DLB あるいは認知症を伴う PD へのレボドパ投与の有害事象として明らかな認知機能低下はみられなかったことが報告されている(エビデンスレベル IVb)³⁾。レボドパ投与は、精神症状を出現させないために、少量から開始し、増量する場合もゆっくりと必要最低限の量で行うべきである。トリヘキシフェニジル等の抗コリン薬は、認知機能を低下させる可能性があり避けるべきである(エビデンスレベル VI)¹⁾。

自律神経症状には起立性低血圧、便秘等が含まれる。DLB の自律神経症状に対する系統的な検証はないため、PD のこれらに対する治療に準じて薬物療法を行う。起立性低血圧に対しては、ドロキシドパ、ミドドリン、フルドロコルチゾン等が用いられる(エビデンスレベル VI)⁴⁾。便秘については、緩下剤、さらには消化管運動改善の目的でクエン酸モサプリドやドンペリドンを投与する(エビデンスレベル VI)⁵⁾。なお、自律神経症状に対する非薬物療法は CQ 7-4(305 頁)を参照されたい。

文献

- 1) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 2005; 65(12): 1863-1872.
- 2) 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.

- 3) Molloy SA, Rowan EN, O'Brien JT, et al. Effect of levodopa on cognitive function in Parkinson's disease with and without dementia and dementia with Lewy bodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006; 77(12): 1323-1328.
- 4) Walter BL. Cardiovascular autonomic dysfunction in patients with movement disorders. Cleve Clin J Med. 2008; 75(Suppl 2): S54-58.
- 5) Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, et al. Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm. 2008; 115(3): 443-460.

検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 11 月 21 日)

("Dementia with Lewy bodies" OR DLB OR "Lewy body disease") AND ("autonomic symptoms" OR "cognition disorders") AND ("pharmacologic treatment" OR "drug therapy") = 44 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。