

PDDとDLB

服部 信孝

はじめに

近年、認知症を来す疾患の中でアルツハイマー病に次いで頻度の高い疾患に、レビー小体型認知症（DLB）がある。DLBに関しては、皮質にレビー小体が存在することで認知症を示すことが分かっており、パーキンソン病（PD）、パーキンソン病に伴う認知症（PDD）も含めて、レビー小体病としての概念が現在も主体となっている。

PDにおける認知症併発が問題となっており、その頻度に関しては詳細に検討した²論文があり、8年の経過で78%の有病率という報告と15

年の経過で48%の有病率の報告がある。PDにおける認知症合併のポイント有病率は、30%とされている。Prodromal PDや軽度認知機能障害を伴うパーキンソン病（PD-MCI）などの概念が唱えられるようになったのは、いずれも早期診断、早期治療介入が大事であるとされているからである¹⁾。

概念とその病態

DLBに関しては1996年よりアルツハイマー病とは異なる疾患として注目を浴びてきており、現在ではアルツハイマー病に次いで頻度

の高い疾患として位置づけられている。病理学的には1980年に小阪らにより提唱されたびまん性レビー小体病の概念が、今日のレビー小体病の考え方に繋がっていると云える²⁾。その背景には、レビー小体病のレビー小体の構成成分である α -synucleinの発見があると言えらる。

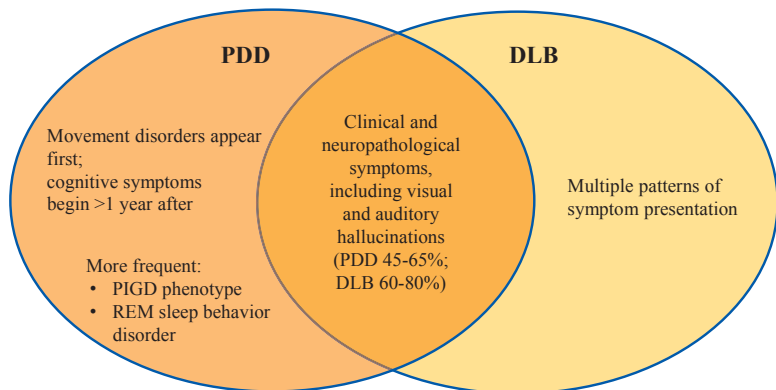
小阪によればレビー小体病の考え方が適切であり、Brainstem typeがPD、そして認知症を来すタイプとしてTransitional type、Diffuse type、ほとんどパーキンソンニズムがないcerebral typeに分類可能としている。少なくともPD、PD D、DLBはレビー小体病として、シヌクレイノパチーという概念の下、同じスペクトラムとして捉えるのが妥当とされている。

最も重要なポイントは、認知症症状の出現時期であり、今なおone year ruleが、PDDとDLBの鑑別上大事とされている。さらに臨床的にはPDDもDLBも共通点があるため、その鑑別は単にone year ruleのみでは難しいと考へる。

その中でも臨床的に鑑別上重要な症状としては、DLB患者のほうが、(1)概念エラーや注意エラーが多い、(2)幻覚や精神症状は、質的より頻度的により多く認められる、(3)抗精神病薬に対する副作用が出現しやすく、PDDでは抗パーキンソン剤による精神症状を呈する薬物量を服用していることが多い、(4)運動症状の非対称性は早期においてよりPDDで多く、DLBでは振戦の頻度は少なく運動症状が軽いことが多い等である³⁾。図①⁴⁾⁵⁾⁶⁾に示すように、PDDとDLBを明確に分けることは難しいが、PDDにはPostural Instability Gait Disorderの臨床型やRapid eye movement sleep behavior disorderが頻度的に高いことがあげられる。

鑑別上、最も有効なツールとしてバイオマーカーがあげられるが、 β -amyloidやタウは髄液の測定マーカーとして利用できるが、凝集 α -synucleinに関しては検証できていない。Oligomeric α -synucleinが、将来的なマーカー

① PDD と DLB の臨床症状の違いと共有している部分



PIGD:Postural Instability Gait Disorder, REM:Rapid Eye Movement

(文献4、5、6より)

として可能性が示されている。またイメージングでは、DAT scanでDLBはより広範に低下するのに対し、PDDではDAT scanの取り込みがドット状となるのが特徴とされている。amyloid imagingは、細胞外のamyloidを決定するのに対し、 α -synucleinは細胞内のため imaging自体が難しいと言える。それをターゲットとした実用化には、時間を要すると考える。metiodobenzylguanidine (MIBG)心筋シンチグラフィは、わが国で鑑別のために有用なツールとして発展したものであるが、早期PDの場合は、取り込み低下が目立たない場合もあり、DAT scanとの組み合わせによる複合的診断の必要性がある。

病理学的にはPD、PDD、DLBは同じスペクトラムに属すると考えられており、結果的に症状のみでは鑑別が難しく、認知症の出現時期のみで決める選択肢しかないのかもしれない。したがって、認知症出現時期に関する情報は、

PD、DLBを診断する上で欠かせない情報のため、日常の診療の中で注意しながらフォローすることが大事と考える。

また、認知症が Quality of Life (生活の質) に影響を与える因子である以上、PDDやDLBの認知症発現パターンから認知症の進展を遅くすることや発症を遅らせることは重要な課題と考えられており、そのような背景の下、PDMCIの概念は予測因子を同定するという意味で prodromal PDDとしての位置づけであり、どのPDMCIがPDDに移行するのかを検証することはさらに認知症の前段階を決め、早期治療介入を実現させる意味で重要と言える。表②に診断基準を示す。

さらに病理学的検討では、PDDもDLBもLB病理に脳血管障害や β -amyloid病理が加わることにより、高次脳機能障害に至っていると考えられている。しかしながら、 β -amyloid病理の関与は、DLBより大きいとされている

が、最近の amyloid imaging ではDLBもPDDも全例で β -amyloidの沈着があるわけではないことから、 β -amyloidだけでは認知症の発現を説明できないことになる⁸⁾。実際に病理学的に純粋に α -synucleinのみの沈着で、臨床的にDLBないしPDDの表現型を来すことが明らかになっており、さらなる分子生物学的アプローチが必要と考える(図③)。病態を考える点において、 α -synuclein 遺伝子のコピー数が多い duplication や triplication の遺伝性PDDのケースでは、コピー数が多い triplication ケースで認知症の併発が多いことから、PDDあるいはDLBの病態に α -synucleinの発現レベルが高いことが症状発現に不可欠な条件と言える(図④^{9,10,11)})。遺伝子の発現レベルの dose dependent に臨床型の重症度が決まっていると言える。このことは α -synucleinの発現レベルを制御することが近未来的治療のターゲットとなり得ることを示しており、実際 siRNA を使った治療戦略が開発

② PD-MCI の診断基準

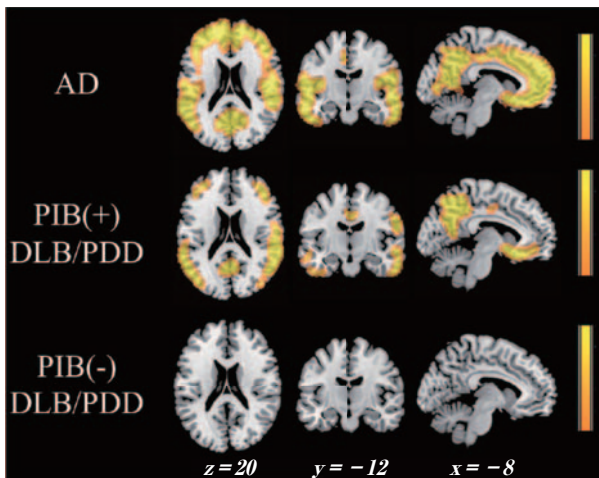
Inclusion Criteria	Exclusion Criteria
<p>PD diagnosis based on UKPDS Brain Bank criteria</p> <p>Gradual decline in cognitive ability reported by patient or informant or observed by clinician</p> <p>Cognitive deficits demonstrable on neuropsychological testing or a global cognitive scale</p> <p>Cognitive impairment does not interfere significantly with functional ability</p> <p>Level 1 criteria: Abbreviated assessment</p> <p>Impairment on global cognitive scale validated in PD or impairment on at least two tests from a limited neuropsychological battery (two or more tests per domain or five or more domains tested)</p> <p>Level 2 criteria: Comprehensive assessment</p> <p>Neuropsychological testing includes two tests within each of five cognitive domains (attention and working memory, executive functions, language, memory, visuospatial skills)</p> <p>Impairment on at least two tests: either two impaired tests within one domain or one test in two different domains</p> <p>Impairment demonstrated by: A score 1 or 2 SD below appropriate norms, or significant decline on serial cognitive testing, or significant decline from estimated premorbid levels</p>	<p>Diagnosis of PD dementia based on MDS dementia criteria</p> <p>Another explanation for cognitive impairment (eg, delirium, depression, medication side effects)</p> <p>Other PD-related factors that have a significant impact on cognitive testing (motor impairment, anxiety, sleepiness, psychosis)</p>
<p>Subtype classification for PD-MCI: comprehensive assessment required</p> <p>Single domain: Abnormalities on two tests within a single cognitive domain</p> <p>Multiple domain: Abnormalities on at least one test in two or more domains</p>	<p>—</p>

*Adapted from Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord* 2012;27:349-356.¹⁴

Abbreviations: PD, Parkinson's disease; UKPDS, UK Parkinson's Disease Society; MDS, Movement Disorder Society; SD, standard deviation; PD-MCI, Parkinson's disease with mild cognitive impairment.

(文献 7 より)

③アミロイドイメージで PDD/DLB と臨床診断してもその蓄積の有無がある



PIB : [¹¹C]Pittsburgh compound B

(文献8より)

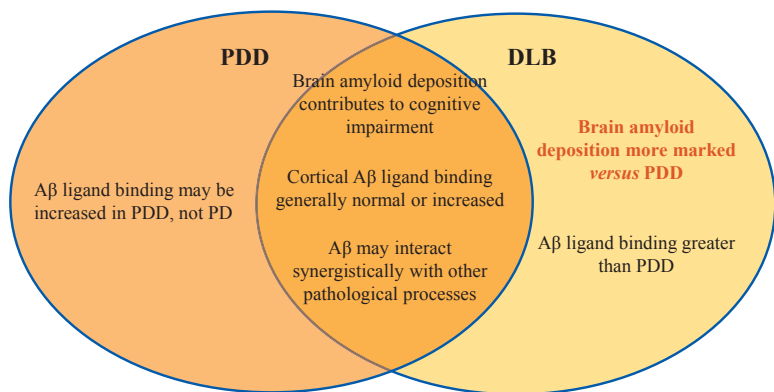
されようとしている。

治療

唯一、コリンエステラーゼ阻害剤が PDD、DLB の治療に用いられている。わが国では昨年アリセプト[®]（ドネペジル）が、DLB に対して承認された。海馬の容積減少効果もドネペジルで有効性が確認されている¹²⁾。

副作用として嘔気や食欲不振などの消化器症状が頻度的に高い。また振戦に関しては、ドネペジルでも正確な頻度は不明であるが、増悪するケースが存在する。パーキンソニズムの悪化も懸念材料であるが、症状の悪化は少ないと考えられている。抗精神病薬に関しては、ある程度のケースにはやむを得ず使用を避けられないことを臨床医は認識していると思われるが、使用の際に副作用の出現や運動症状に加えて高次脳機能の悪化もあり得ることを考慮して使用することが大事と

④ PDD と DLB のイメージの共通点と相違点



(文献 9、10、11より)

言える。

先に触れた α -synuclein の発現を抑える戦略は新規治療薬としてのターゲットとなり得る。また PDD、DLB ともに、 β -amyloid やタウも新規治療のターゲットとして考慮すべきである。

まとめ

PD と PDD、そして DLB はシヌクレインパチーの概念の下、同じスペクトラムに属すると考えられている。しかしながら、レビー小体病と捉えた場合、実に多様性の高い疾患群とも言え、治療戦略を考える際には、病理学的相違点から詳細な鑑別が不可欠である。今後の発展が待たれる。

(順天堂大学医学部 脳神経内科、
老人性疾患病態・治療研究センター 教授)

文献

- ①Lippa CF, et al :DLB and PDD boundary issues. *Neurology*, 68, 812-819 (2007)
- ②小阪壽司 : Lewy 小体病の臨床神経病理学的検査『精神神経学雑誌』87 (2002)~87 (1999)
- ③Emre M, et al : Cognitive impairment and dementia in Parkinson's disease : practical issues and management. *Mov Disord*, 29, 663-672 (2014)
- ④Emre M, et al : Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 1689-1707 (2007)
- ⑤Galvin JE, Balasubramaniam M : Lewy Body Dementia : The Under-Recognized but Common FOE. *Cerebrum : the Dana Forum on Brain Science*, 13 (2013)
- ⑥Wang HF, 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*, 86 (2), 135-143 (2015)
- ⑦Goldman JG, et al : The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. *Mov Disord*, 29, 608-621 (2014)
- ⑧Shimada H, et al : β -amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. *Mov Disord*, 28, 169-175 (2013)
- ⑨Gomperts SN : Imaging the role of amyloid in PD dementia and dementia with Lewy bodies. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 14, 472 (2014)
- ⑩Donaghy P, et al : Amyloid PET Imaging in Lewy body disorders. *Am J Geriatr Psychiatry*, 23 (1), 23-37 (2015)
- ⑪Warr L, Walker Z : Identification of biomarkers in Lewy-body disorders. *Q J Nucl Med Mol Imag*, 56, 39 (2012)
- ⑫Dubois B, et al : Donepezil in Parkinson's disease dementia : a randomized, double-blind efficacy and safety study. *Mov Disord*, 27, 1230-1238 (2012)